

固尔苏[®] Curosurf[®]



(PORACTANT ALFA)

猪肺表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合征



(PORACTANT ALFA)

猪肺表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合征

院图书馆
章



概要

(一) 新生儿呼吸窘迫综合征(RDS)	第5页
1.1.表现和症状	
(二) 人肺表面活性物质的组成	第8页
(三) 固尔苏	第10页
(四) 固尔苏的临床功效	第13页
4.1.欧洲多中心合作研究组	
4.2.治疗早与晚的对比	
4.3.对于严重RDS使用单复剂量的对比	
4.4.预防和救治给药的对比	
4.5.高低剂量施用方案对比	
4.6.长期跟踪随访研究	
4.7.与其他表面活性物质的比较研究	
4.7.1.固尔苏与合成表面活性物质	
4.7.2.固尔苏与牛肺表面活性物质	
4.8.与持续气道正压(CPAP)配合使用	
4.9.对胎粪吸入综合征的治疗	
(五) 耐受性	第30页
(六) 成本和功效	第32页
(七) 总结	第34页
(八) 给药指南	第35页
8.1.给药标准	
8.2.滴注的准备	
8.3.滴注	
8.4.滴注后	
(九) 参考	第39页

固尔苏[®] *Curosurf*[®]



(*PORACTANT ALFA*)

猪肺表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合征



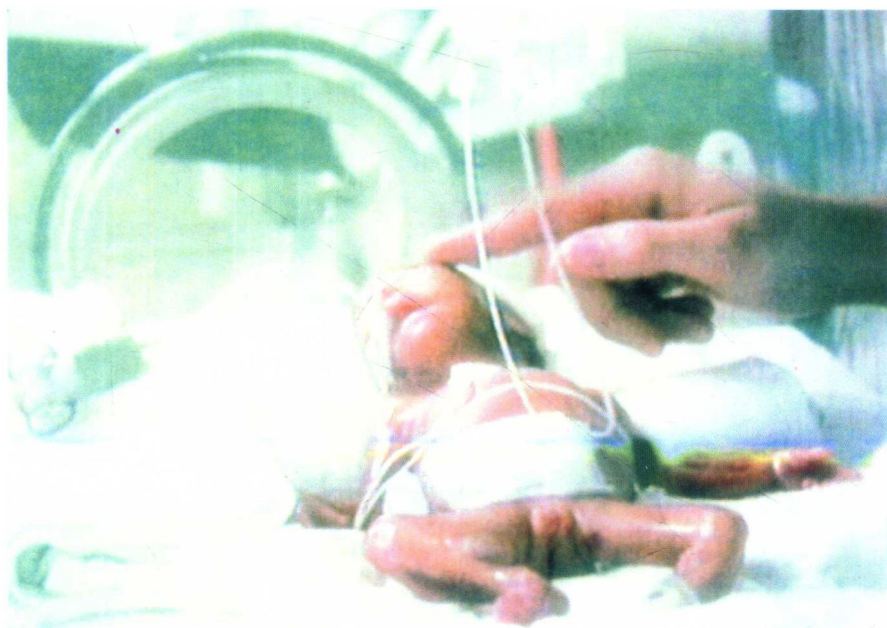
概要

(一) 新生儿呼吸窘迫综合征(RDS)	第5页
1.1.表现和症状	
(二) 人肺表面活性物质的组成	第8页
(三) 固尔苏	第10页
(四) 固尔苏的临床功效	第13页
4.1.欧洲多中心合作研究组	
4.2.治疗早与晚的对比	
4.3.对于严重RDS使用单复剂量的对比	
4.4.预防和救治给药的对比	
4.5.高低剂量施用方案对比	
4.6.长期跟踪随访研究	
4.7.与其他表面活性物质的比较研究	
4.7.1.固尔苏与合成表面活性物质	
4.7.2.固尔苏与牛肺表面活性物质	
4.8.与持续气道正压(CPAP)配合使用	
4.9.对胎粪吸入综合征的治疗	
(五) 耐受性	第30页
(六) 成本和功效	第32页
(七) 总结	第34页
(八) 给药指南	第35页
8.1.给药标准	
8.2.滴注的准备	
8.3.滴注	
8.4.滴注后	
(九) 参考	第39页



新生儿呼吸窘迫综合征(RDS)

(一)



图一 新生儿呼吸窘迫综合征(RDS)

由表面活性物质的缺乏导致的不良的肺部并发症和过大的呼吸功，被称为新生儿呼吸窘迫综合征(RDS)。该综合征是造成早产儿死亡的主要原因。

RDS也被称为肺透明膜病或表面活性物质缺乏症，妊娠30周内早产婴儿中60%可发生。

1959年，Avery和Mead¹证实了表面活性物质的缺乏是新生儿死于RDS的主要原因。

表面活性物质降低肺泡表面张力，维持肺泡在低肺容量下的稳定性，并具有抗萎陷或润滑作用，使肺泡保持张开。

导致新生儿呼吸窘迫综合征发生的几个危险因素已被发现（见表1）。

新生儿呼吸窘迫综合征的危险因素	
未成熟	由于胎儿肺表面活性物质在妊娠28周之内一直处于低水平，因此胎龄就成为主要因素。从胎龄24周至妊娠结束，早产儿的呼吸系统仍在发育中。这其中包括产生表面活性物质的肺泡II型细胞的进一步成熟，上千万的肺泡的形成和肺泡上皮及包围在肺小静脉外平滑肌的变薄以有利于气体交换。
出生窒息	细胞供氧不足和酸中毒降低表面活性物质的产生，窒息的早产儿可能只有很微弱的呼吸能力，以至不能释放他们自己的肺泡II型细胞产生的表面活性物质。
剖腹产术	如果孕龄超过32周的妇女进行提前分娩，RDS发生有增加的倾向。这有可能是由于调节表面活性物质释放的 β -肾上腺素的释放受到抑制和在自然分娩前24至48小时内胎肺内液体未见减少。
母亲糖尿病	母亲糖尿病会延迟表面活性物质的成熟，特别是磷脂酰甘油的形成。
男性	新生儿中男性比女性更易发生严重的RDS。
第二产出的双胞胎	第二产出的双胞胎有很高的RDS发生的危险性，很可能是由于分娩过程较长。

表1 新生儿RDS的危险因素



1.1.RDS的表现和症状

早产新生儿是非常脆弱的患者。这些婴儿中新生儿RDS的临床结果受其肺病的严重性、可能施行的治疗措施和早产并发症的影响。在早产新生儿中常见的并发症包括：脑室内出血、支气管肺发育不良、坏死性肠炎、不成熟致视网膜病和医源性感染。

RDS的典型表现包括：胸廓凹陷征、喉鸣、呼吸急促、鼻翼扇动和氧需求量的增高。

RDS发病一般在出生后6小时之内。胸腔X线片常常显示出肺野上大面积的颗粒状不透明化现象。血气分析则经常显示出低血氧症。严重时还会显示酸中毒和高碳酸血症。

一旦肺脏完全失去表面活性物质，肺泡即会萎陷，并且肺脏会变得僵硬。肺顺应性降低到仅为正常状态的25%，同时伴有肺功能残气量降低、死腔和呼吸功的增加、严重的低氧血症以及由于肺换气不足而导致的呼吸性酸中毒。

肺组织学变化表现在组织间隙水肿和肺泡壁充血及向肺泡内的液体渗出（渗出物中的蛋白质凝结成透明膜，被覆在呼吸性细支气管和肺泡导管上）。

确认的	很可能的	可能的
接近出生时发生 吸凹征和呼吸急促 呼气喉鸣 紫绀 血压过低 特征胸片表现 死亡或痊愈 持续3至5天	吸气性细罗音 体温过低 周围水肿	肺水肿 PDA(动脉导管未闭) 心脏杂音

表2 新生儿RDS临床表现

(二)

人肺表面活性物质的组成

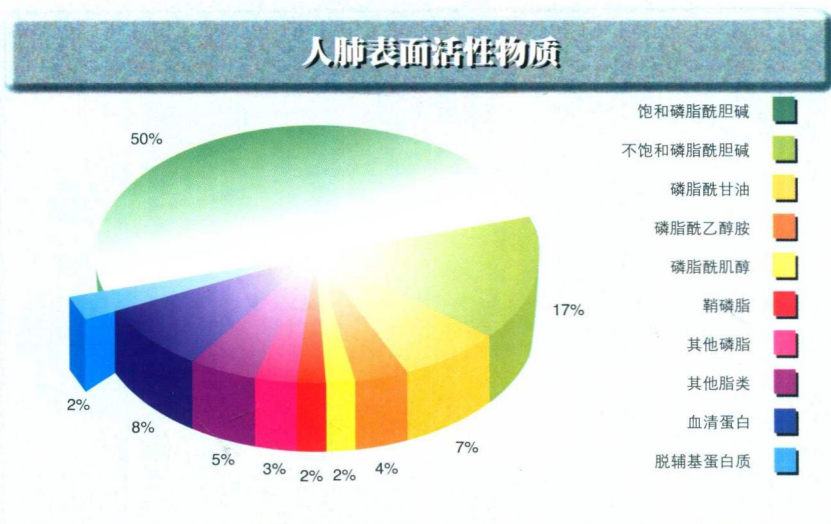


图2 人肺表面活性物质的组成

人肺表面活性物质由90%的脂质和5-10%的蛋白质组成。其中最主要的具表面活性的脂质是二棕榈酰磷脂酰胆碱 (DPPC)。

该磷脂在全部表面活性物质脂质中占大约一半，它主要作用是保持非常低的在液/气界面上产生的表面张力，这样在呼气过程中维持肺泡的稳定性。

已被确认的与表面活性物质结合的四类蛋白质(脱辅基蛋白)是：疏水性蛋白SP-B和SP-C，以及亲水性蛋白SP-A和SP-D。

这些蛋白，尤其是SP-B和SP-C，在表面活性物质系统中起着决定性的作用。

这两种蛋白对于表面活性物质在肺表面以单层均匀分布和防止肺泡在呼气末塌陷是非常必要的。

人工合成的表面活性物质是不含蛋白质的，因此不能象天然表面活性物质那样较快地吸附和展开。



蛋白	水溶性	状况	功效
脱辅基蛋白A (SP-A)	亲水性	排除于外源表面活性物质制剂中	形成管状髓磷脂, 表面活性物质的再生循环和在宿主防御机制中包被细菌, 并促进巨噬细胞的噬菌作用。
脱辅基蛋白B (SP-B)	疏水性	存在于天然表面活性物质替代物中	促进表面活性物质的吸收和在肺表面的单层均匀分布, 同时帮助纯化单层脂。
脱辅基蛋白C (SP-C)	疏水性	存在于天然表面活性物质替代物中	加速磷脂的吸附和展开。
脱辅基蛋白D (SP-D)	亲水性	排除于外源表面活性物质中	被认为可与微生物结合以在宿主防御系统中发挥作用。

表3 表面活性物质特性蛋白质

(三) 固尔苏

固尔苏是一种从猪肺中分离出来的天然表面活性物质制剂。它是唯一一种精制的表面活性物质制品，经过附加的液-胶层析纯化过程，产品中只含有极性脂类(主要是磷脂类)和必需的疏水蛋白SP-B和SP-C。既没



表4 固尔苏生产流程图

有外源物质加入，也不需要靠合成添加剂来优化其功效。众多的研究不仅已经很完全地描述了固尔苏中的脱辅基蛋白SP-B和SP-C的结构和组成的特点，而且证实了这些蛋白在固尔苏中具活性。



固尔苏的病毒学安全性也已经由在原料中添加不同种病毒的许多试验所证实。同时，病毒学和细菌学安全性也经对终产品的体内和体外研究作出了评价。

终产品具有极其迅速的吸附作用。最近应用气泡俘获(captive-bubble)系统的研究显示：固尔苏在液-气界面处连续地以突发跳跃(吸附冲动)形式被吸收，这一节奏正好与在表面膜²上大量磷脂分子的同步插入相对应。因此，固尔苏在被以滴状剂量滴注后会很快形成稳定的表面活性物的单层膜。受单次容量滴入治疗的婴儿在5分钟后即典型地表现出氧合作用的改善。

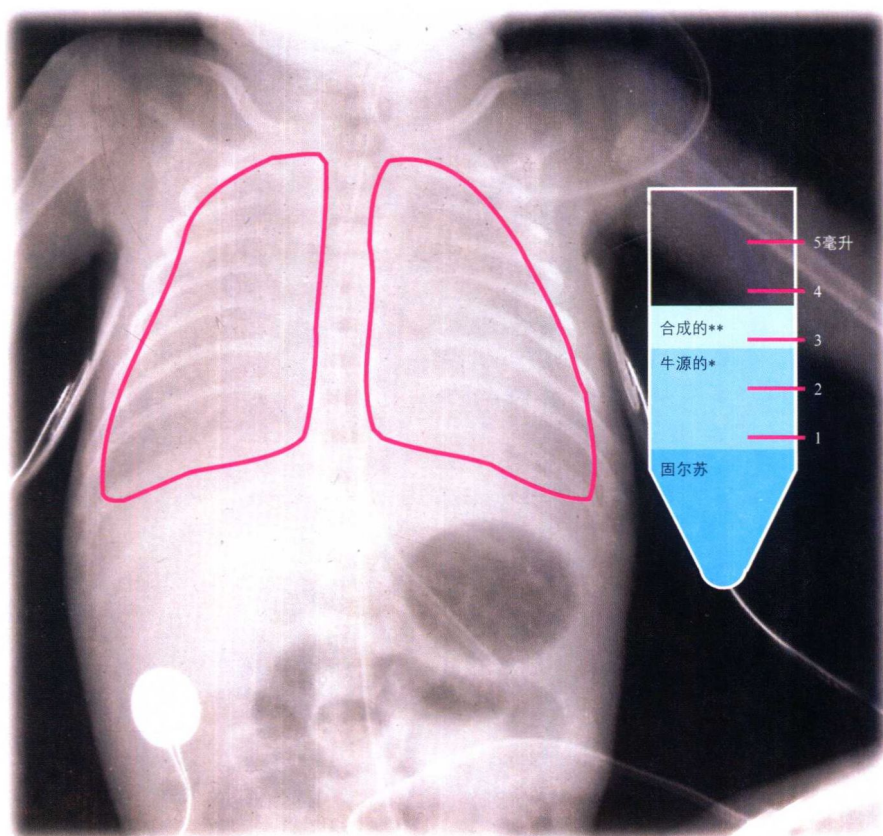


图3 几种表面活性物质使用于740克婴儿的首剂实际容积比较（见表5）。

本图获得英国夏洛蒂和切尔西女王医院的许可。

固尔苏内的磷脂浓度高，所以气管内插管给药的体积较低。这一点在临床上具有重要意义。其他表面活性物质由于需要大容积悬液(4-5毫升/公斤)进行滴注，会带来一些并发症，特别是在低气道压通气下的婴儿^{3, 4}，如低氧血症、高氧血症或急性气道梗阻。

来源	磷脂 组成% 浓度mg/ml		蛋白质	容量 ml/kg
固尔苏	99	80	SP-B SP-C	1.25
牛肺*	84	25	SP-B SP-C	4
合成**	100	13.5	无	5

*beractant: 最终浓度靠加入下列合成脂质来提高: DPPC、三棕榈精和棕榈酸

**colfosceril palmitate的组份: DPPC,hexadecanol 和tyloxapol

表5 不同来源的表面活性物质特点的比较



固尔苏的临床功效

(四)

固尔苏的临床功效已经被大量的随机对照临床药理试验所证实。这些试验是在全欧洲范围内进行的，其中三千五百多例是在欧洲多中心合作研究组的努力下完成的。

试验	结果
欧洲多中心合作研究组 ⁵	与机械通气对照相比，200mg/kg的固尔苏即可有效地降低新生儿的死亡率和肺部并发症的发生
早期治疗与晚期治疗比较 ⁶	与吸入氧浓度 $FiO_2 \geq 0.60$ 的晚期治疗方案相比，使用200mg/kg的固尔苏，及 FiO_2 为0.4-0.59时的早期治疗，死亡率和严重脑室内出血可显著降低。
单剂量与多剂量对比治疗重症RDS ⁷	对于严重的RDS,在机械通给附加氧气的情况下,在首剂量200mg/kg给药12和24小时后，分别再给予100mg/kg的附加剂量，比只使用单剂量200mg/kg的效果要好，可进一步降低死亡率和并发气胸。
预防和救治的对比(综合分析) ⁸	表面活性物质的预防性给药与救治给药相比优势显著。在成活率增高的同时，重症RDS和出生28天后慢性肺病的发生机会均降低。
高低剂量对比 ⁹	首剂100mg/kg对比200mg/kg。以出生后28天临床结果为依据，总剂量300mg/kg的固尔苏与600mg/kg同样好。

表6 固尔苏多中心试验结果

4.1.欧洲多中心合作研究组

固尔苏欧洲多中心合作研究组于1998年公布了他们的研究成果,迄今仍被认为是对新生儿RDS的最基本的研究。来自6个欧洲国家(8个新生儿重症监护中心)的146个早产新生儿参与了随机对照的研究。参与研究的要求是:出生体重在700至2000克之间,出生后2至15小时并患有重症RDS(需以 $FiO_2 > 0.60$ 进行机械通气)。如羊膜破裂时间太长(3周以上)、三级或四级脑室内出血(IVH)、严重的出生窒息或大部分先天异常的婴儿不参与试验。这些对象被随机地分为两组。一组用固尔苏进行治疗,另一组作为对照。在进行治疗时,这两组在体重、妊娠年龄和 FiO_2 均具有可比性。

新生儿在出生平均9小时后用固尔苏单剂量 $200mg/kg$ 进行治疗。被治疗的婴儿在给予表面活性剂后5分钟内即表现出氧合作用的显著改善, PaO_2/FiO_2 比值(动脉氧分压与吸入氧浓度的比)增长了近3倍(见图5)。六小时后,这一比值仍比对照组高98%($p < 0.001$)。

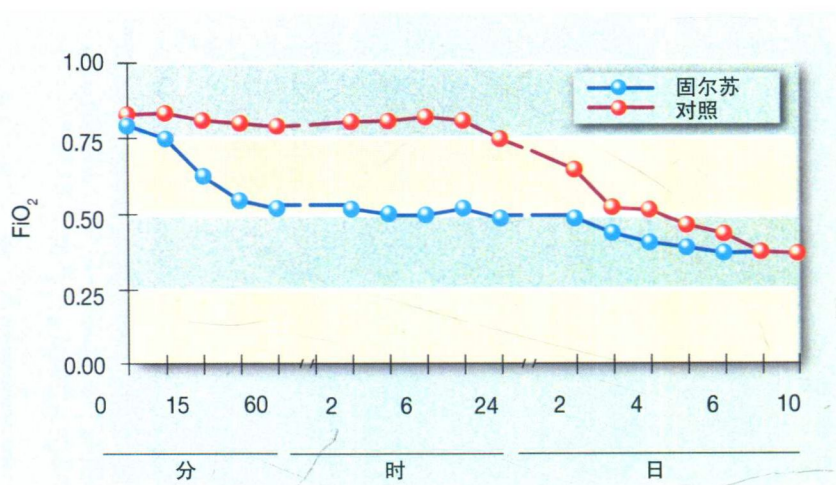


图4 固尔苏治疗组和对照组的吸入氧浓度比较