

# 预防性口服布洛芬对早产儿动脉导管未闭的临床价值

张小玲

(西安高新医院新生儿科,陕西 西安 710075)

**摘要:目的** 评价预防性口服布洛芬治疗早产儿动脉导管未闭(PDA)的疗效与安全性。**方法** 选取西安高新医院新生儿科2013年3月至2016年3月收治的153例胎龄小于30周的早产儿作为研究对象,采用随机数字表法分为预防性治疗组76例和常规治疗组77例。预防性治疗组,出生后24 h内给予口服首剂布洛芬 $10\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,每隔24 h后口服第二、三剂布洛芬 $5\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。常规治疗组在出生后第3天对超声证实存在PDA的患儿给予相同剂量的布洛芬口服。出生后第3天,第7天分别行心脏超声检查,抽外周血查肾功及血常规,并监测有无不良反应,两组进行观察比较。**结果** 预防性治疗组在出生后第3天及出生后第7天PDA关闭率(73.7%、78.9%)均高于常规治疗组(55.8%、63.2%),差异有统计学意义( $P < 0.05$ );预防性治疗组在出生后第3天及出生后第7天的尿素氮及肌酐水平与常规治疗组相比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );在近期并发症如肾功损害、尿少、坏死性小肠结肠炎、重度脑室内出血发生率方面两组差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 口服布洛芬能够有效关闭早产儿动脉导管,不增加近期不良反应发生率,安全性好。

**关键词:**布洛芬;早产儿;动脉导管未闭

**doi:**10.3969/j.issn.1009-6469.2018.12.049

## Clinical value of prophylactic use of ibuprofen on premature patent ductus arteriosus: a clinical research

ZHANG Xiaoling

(Department of Neonatology, Xi'an Gaoxin Hospital, Xi'an, Shaanxi 710075, China)

**Abstract: Objective** To evaluate the efficacy and safety of prophylactic oral ibuprofen in the treatment of premature infants with patent ductus arteriosus (PDA). **Methods** 153 premature infants with gestational age less than 30 weeks from March 2013 to March 2016 in our hospital were selected and randomly divided into prophylactic treatment group (76) and routine treatment group 77p. Within in 24 h after birth, rophylactic treatment group were given orally the first dose of ibuprofen  $10\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  and every 24 h after oral second dose of ibuprofen  $5\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ . The routine treatment group was given the same dose of ibuprofen orally for children confirmed by ultrasonography with PDA on the 3rd day after birth. The 3rd day and the 7th day after the birth, the cardiac ultrasound examination, the pumping peripheral blood check kidney work, the blood routine, and adverse reactions were monitored respectively and, two groups carries on the observation comparison. **Results** The closure rate of arterial catheter in the 3rd day and the 7th days after birth of the prevention group was higher than that of the conventional treatment group (73.7% vs. 55.8%, 78.9% vs. 63.2%,  $P < 0.05$ ). The level of urea nitrogen and creatinine in the 3rd day after birth and the 7th day of the group was compared with the conventional treatment group. There was no statistically significant difference ( $P > 0.05$ ). There was no statistically significant difference between the two groups in recent complications such as renal impairment, less urine, necrotizing enterocolitis and severe intraventricular hemorrhage ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** Oral ibuprofen can effectively close patent ductus arteriosus in premature infants, without increasing the incidence of adverse reactions in the near future, and with safety.

**Key words:** Ibuprofen; In preterm infants; Closure of patent ductus arteriosus

动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA)是早产儿生后早期最重要的并发症之一<sup>[1]</sup>。动脉导管是存在于主动脉和肺动脉间的重要血流通道,为胎儿期血液循环的重要组成部分<sup>[2]</sup>。如果在出生

后动脉导管未及时闭合,导致导管内血流从左向右分流,从而导致一系列并发症<sup>[1,3]</sup>。因对患有PDA的早产儿进行有效的治疗是十分重要的。布洛芬为前列腺素合成酶抑制剂,能通过降低血液中血前

[13] 孙万峰,王大杰,张国培,等. 次全量尿激酶溶栓联合急诊PCI治疗急性ST段抬高型心肌梗死的临床研究[J]. 中国医师杂志,2013,15(10):1360-1362.

[14] DI SR, DI BV, BARSOTTI MC, et al. Inflammatory markers and cardiac function in acute coronary syndrome: difference in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and in non-STEMI models

[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2009, 63(10):773-780.

[15] 霍宏健,张红. 尿激酶联合阿托伐他汀治疗ST段抬高心肌梗死的疗效[J]. 中国老年学杂志,2014,(22):6498-6499.

[16] 窦晓语,徐辉. 尿激酶和重组组织型纤溶酶原激活剂治疗急性心肌梗死的疗效观察[J]. 中国循证心血管医学杂志,2012,4(1):64.

(收稿日期:2017-03-20,修回日期:2017-05-11)

列腺素水平,促使动脉导管闭合,但属于说明书以外的用法,其疗效及安全性尚存争议<sup>[4-5]</sup>。本研究的目的是评价预防性口服布洛芬治疗早产儿动脉导管未闭的疗效与安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取西安高新医院新生儿科 2013 年 3 月至 2015 年 3 月收治的胎龄小于 30 周的 153 例 PDA 早产儿作为研究对象,采用随机数字表法分为预防性治疗组 76 例和常规治疗组 77 例。纳入标准:胎龄低于 30 周,出生后 24 h 内入院者,家长同意并签字,并经医院医学伦理委员会批准。排除标准:合并室间隔缺损等其它先天性心脏病,合并有其它严重畸形,肺动脉高压,血小板  $<50 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ,有症状性出血者,及导管依赖性先天性心脏病,两组早产儿在性别、胎龄、出生体质量、血常规、肾功能、Apgar 评分等一般情况方面比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),提示两组具有可比性。

1.2 方法 预防性治疗组于出生后 24 h 内口服布洛芬混悬液(美林, $40 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,上海强生制药有限公司,生产批号 090305047),首剂  $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,每间隔 24 h 后口服第二、三剂  $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 布洛芬。常规治疗组于出生后第 3 天行超声检查,对超声证实存在 PDA 的患儿给予相同剂量的布洛芬口服。出生后 24 h 内、第 3 天、第 7 天分别行心脏超声检查,并抽外周血检测肾功、血常规,监测有无不良反应等。

1.3 观察指标 选取两组早产儿出生后第 3 天及第 7 天动脉导管的关闭率、尿素氮、肌酐等指标以及少尿、新生儿坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)、重度脑室内出血等并发症的发生率作为主要观察指标。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计学软件进行统计学分析。计量资料均为正态,以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用两独立样本的  $t$  检验。计数资料分析采用成组  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组早产儿出生后第 3 天 PDA 关闭率及尿素氮和肌酐水平的比较 预防性治疗组在出生后第 3 天动脉导管关闭率均高于常规治疗组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );预防性治疗组在出生后第 3 天的尿素氮及肌酐水平与常规治疗组相比,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

2.2 两组患儿出生后第 7 天 PDA 关闭率及尿素氮和肌酐水平比较 预防性治疗组在出生后第 7 天动脉导管关闭率均高于常规治疗组,差异有统计学

| 表 1 两组早产儿出生后第 3 天 PDA 关闭率及<br>尿素氮和肌酐水平的比较 |    |                 |                                                                    |                                                                     |
|-------------------------------------------|----|-----------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| 组别                                        | 例数 | PDA 关闭/<br>例(%) | 尿素氮/<br>( $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,<br>$\bar{x} \pm s$ ) | 肌酐/<br>( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,<br>$\bar{x} \pm s$ ) |
| 常规治疗组                                     | 77 | 43(55.8)        | $6.43 \pm 2.75$                                                    | $92.74 \pm 31.67$                                                   |
| 预防性治疗组                                    | 76 | 56(73.7)        | $6.55 \pm 2.32$                                                    | $98.73 \pm 41.19$                                                   |
| $t(\chi^2)$ 值                             |    | (5.330)         | 0.292                                                              | 1.009                                                               |
| $P$ 值                                     |    | 0.021           | 0.771                                                              | 0.315                                                               |

意义( $P<0.05$ );预防性治疗组在出生后第 7 天的尿素氮及肌酐水平与常规治疗组相比,差异无统计学意义( $P>0.05$ ,见表 2)。

| 表 2 两组早产儿第 7 天 PDA 关闭率及<br>尿素氮和肌酐水平的比较 |    |                  |                                                                    |                                                                     |
|----------------------------------------|----|------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| 组别                                     | 例数 | PDA 关闭<br>率/例(%) | 尿素氮/<br>( $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,<br>$\bar{x} \pm s$ ) | 肌酐/<br>( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,<br>$\bar{x} \pm s$ ) |
| 常规治疗组                                  | 77 | 46(63.2)         | $5.69 \pm 1.86$                                                    | $93.42 \pm 30.02$                                                   |
| 预防性治疗组                                 | 76 | 60(78.9)         | $5.49 \pm 2.05$                                                    | $90.27 \pm 35.46$                                                   |
| $t(\chi^2)$ 值                          |    | (6.630)          | 0.632                                                              | 0.593                                                               |
| $P$ 值                                  |    | 0.010            | 0.528                                                              | 0.554                                                               |

2.3 两组早产儿不良反应发生情况的比较 在近期并发症,如肾功损害、少尿、NEC、重度脑室内出血发生率方面两组相比差异无统计学意义( $P>0.05$ ,见表 3)。

| 表 3 两组早产儿不良反应发生情况的比较/例(%) |    |         |        |          |
|---------------------------|----|---------|--------|----------|
| 组别                        | 例数 | 少尿      | NEC    | 总并发症     |
| 常规治疗组                     | 77 | 4(5.2)  | 1(1.3) | 5(6.5)   |
| 预防性治疗组                    | 76 | 8(10.5) | 2(2.6) | 10(13.2) |
| $\chi^2$ 值                |    | 1.504   | 0.000  | 1.921    |
| $P$ 值                     |    | 0.220   | 0.991  | 0.166    |

3 讨论

PDA 是早产儿常见先心病,因其动脉导管壁发育不成熟,出生后不能很好的建立呼吸,低氧和前列腺素 E 分泌不足是其外在因素<sup>[6]</sup>,其中,前列腺素是导致 PDA 形成的关键性因素<sup>[7]</sup>。PDA 可并发多种危及新生儿生命的疾病,所以应早期用药能有效降低各种并发症的发生。胎龄小于 30 周的早产儿如果出生后 5 h 动脉导管直径大于 1.6 mm,那么很有可能发生症状性 PDA<sup>[8-10]</sup>,症状性 PDA 可能的并发症有:脑室周围白质软化、颅内出血、早产儿视网膜病、NEC、支气管肺发育不良<sup>[11]</sup>。这些并发症均会影响早产儿的结局,而小早产儿早期容易发生呼吸窘迫综合征,因为 PDA 的存在影响治疗效果,

尤其在肺表面活性物质治疗,呼吸情况好转后,肺动脉压力下降而出现大量的左向右分流,导致心力衰竭及呼吸情况再次恶化,甚至不能脱离呼吸机,而影响远期预后,常规治疗组在 3 d 后完善心脏超声,明确有 PDA 者才开始治疗,但部分患儿因缺氧和酸中毒的因素而使治疗效果差,甚至需要第二剂,甚至第三剂仍不能关闭时而需要手术治疗,增加治疗难度,增加经济负担,而且早期治疗可减少体循环低灌注后的不良后果和肺水肿,因此早期预防性治疗更具有现实意义,预防性治疗组在出生后第 3 天动脉导管关闭率均高于常规治疗组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),结果证实了布洛芬治疗 PDA 具有较好的疗效,能够提高动脉导管的闭合率。考虑和布洛芬的早期使用有关,因为动脉导管血管平滑肌在出生后 12~24 h 后可收缩,动脉导管的开放在早期对前列腺素的依赖性更强,具有较强的敏感性,布洛芬的早期使用抑制前列腺素的生成,从而能够很好的减少动脉导管的开放,使其关闭率增加。而且随着出生后肝脏细胞色素酶 P450 的成熟,肝脏对药物的清除作用增强,药物半衰期锐减,所以早期用药药效持续时间久,代谢慢,效果好,与以往研究报道相一致<sup>[12]</sup>。

布洛芬与吲哚美辛均为非甾体抗炎药,为环氧化酶抑制剂,可抑制花生四烯酸代谢成前列腺素,从而抑制前列腺素的扩血管作用,布洛芬胃肠道不良反应较轻,耐受性好。吲哚美辛能够导致脑、肾、肠等重要脏器血流灌注的减少,其应用的安全性尚存争议。我们研究发现,预防性治疗组在出生后第 3 天及出生后第 7 天的尿素氮及肌酐水平与常规治疗组相比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),说明布洛芬治疗 PDA 不会增加新生儿肾功能的损害,安全性较高。在近期并发症方面,我们发现两组在少尿、NEC、重度脑室内出血发生率方面两组相比差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),表明预防性口服布洛芬并不会增加严重的近期并发症的发生,这与国内外很多学者的研究相符<sup>[12-15]</sup>。再者预防组出现不良反应和早产儿本身脏器发育不成熟及早期严重并发症有关,不一定是布洛芬的不良反应,而且随着呼吸循环情况的改善以上不良反应是可逆的,因此短期内预防性应用布洛芬是安全有效的,与文献报道一致<sup>[16]</sup>。也有学者认为早产儿 PDA40%可自然闭合,不需要干预,预防性治疗对远期预后无影响,而且近期可能使 NEC 发生率增加<sup>[16-17]</sup>,所以目前布洛芬能否预防早产儿 PDA 仍存在争议。

综上所述,预防性口服布洛芬能够有效关闭早产儿动脉导管,不增加近期不良反应发生率,但是对于药物治疗的远期影响还需跟踪随访。

## 参考文献

- [1] BENITZ WE, COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Patent ductus arteriosus in preterm infants[J]. Pediatrics, 2016, 137(1): 1-6.
- [2] 吉炜,李奋. 动脉导管未闭形成的分子机制[J]. 国际心血管病杂志, 2012, 39(3): 141-143.
- [3] CHEN JY. Patent ductus arteriosus in preterm infants[J]. Pediatrics and neonatology, 2012, 53(5): 275.
- [4] 李淑敏,谢子昂,杨英伟. 早产儿动脉导管未闭的诊疗进展[J]. 河北医药, 2013, 35(7): 1072-1074.
- [5] 宋超,赵荣生. 布洛芬治疗早产儿动脉导管未闭的临床研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(7): 554-556.
- [6] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿科学[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社, 2011: 534-535.
- [7] 范粉灵,吴静,马爱群,等. 前列腺素 E2 途径与动脉导管闭合的关系[J]. 生理科学进展, 2009, 40(1): 71-74.
- [8] DE FELICE C, BECHELLI S, TONNI G, et al. Systematic underestimation of oxygen delivery in ventilated preterm infants[J]. Neonatology, 2010, 98(1): 18-22.
- [9] VIDA VL, LAGO P, SALVATON S, et al. Is there an optimal timing for surgical ligation of patent ductus arteriosus in preterm infants? [J]. Ann Thorac Surg, 2009, 87(5): 1509-1515.
- [10] JULKUNEN M, PARVIAINEN T, JANAS M, et al. End-diastolic block in cerebral circulation may predict intraventricular hemorrhage in hypotensive extremely-low-birth-weight infants[J]. Ultrasound Med Biol, 2008, 34(4): 538-545.
- [11] 陈佳,封志纯. 早产儿动脉导管未闭的发病机制、高危因素及并发症[J]. 中国新生儿科杂志, 2013, 28(1): 62-65.
- [12] GUZOGLU N, SARI FN, OZDEMIR R, et al. Renal and mesenteric tissue oxygenation in preterm infants treated with oral ibuprofen [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2014, 27(2): 197-203.
- [13] PACIFICI GM. Clinical pharmacology of ibuprofen and indomethacin in preterm infants with patent ductus arteriosus[J]. Curr Pediatr Rev, 2014, 10(3): 216-237.
- [14] 彭丽娜,张国宪,王青利,等. 布洛芬治疗早产儿动脉导管未闭 42 例临床研究[J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(2): 137-138.
- [15] 孟慧琴,李冰丽,褚新建. 布洛芬治疗 150 例早产儿动脉导管未闭的临床分析[J]. 中国实用医药, 2014(34): 138-139.
- [16] 邱云峰,冯宗太,陆智俊. 静脉预防性应用布洛芬对早产儿动脉导管未闭影响的 Meta 分析[J]. 中华围产医学杂志, 2010, 13(6): 488-493.
- [17] FOWLE PW, DAVIS PG, MCGUIRE W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010 (7): CD000174. DOI: 10.1002/14651858.

(收稿日期:2017-04-25,修回日期:2017-06-28)