

布地奈德在预防早产儿支气管肺发育不良的应用

朱克然, 王琍琍, 王杨, 周登余, 罗智花, 张敏

(安徽医科大学第一附属医院新生儿科, 安徽 合肥 230022)

摘要:目的 观察布地奈德在早产儿支气管肺发育不良(BPD)预防的作用。方法 选取2015年8月至2016年10月在安徽医科大学第一附属医院新生儿科住院治疗的极低出生体质量儿56例,胎龄<32周,出生体质量<1500g,均为需要机械通气及PS替代治疗的早产儿,采用随机数字表法分为两组,每组28例,分别为对照组:机械通气+PS治疗;观察组:机械通气+PS+布地奈德气管内滴入。观察用药前后撤机拔管时间、高流量氧气吸入时间、停氧时间、在院时间。并观察各组住院期间的不良反应:败血症、坏死性小肠结肠炎、新生儿脑白质软化、支气管肺发育不良发生率。随访两组患者在纠正胎龄为6个月,进行远期随访:肺动脉高压、动脉导管未闭、呼吸道感染、生长落后。结果 观察组与对照组比较,撤机拔管时间、高流量氧气使用持续时间、总吸氧时间值明显降低,均差异有统计学意义($P < 0.01$);在院时间差异无统计学意义($P > 0.05$);不良反应中,BPD的发生率观察组为0,低于对照组的5/28($P < 0.05$);其他不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。远期随访指标,两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 使用布地奈德能够有效降低早产、极低出生体质量儿机械通气时间和用氧时间,从而降低BPD发生率。

关键词:布地奈德;支气管肺发育不良;早产儿;极低出生体质量儿;不良反应

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.12.045

Effects of budesonide in the prevention of bronchopulmonary dysplasia

ZHU Keran, WANG Lili, WANG Yang, ZHOU Dengyu, LUO Zhihua, ZHANG Min

(Department of Neonatal Paediatrics, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China)

Abstract: Objective To observe the effects of budesonide for preventing bronchopulmonary dysplasia. Methods 56 patients with extremely low birth weight born from the neonatal department of the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, with gestational age of < 32 weeks and the weight of birth < 1500 g, who need ventilation and PS replacement therapy, were randomly divided into 2 groups, with 28 cases in each group, group A: control group, mechanical ventilation + PS therapy. Group B: mechanical ventilation + PS + budesonide van trachea. Observe the time of tube extraction, high flow oxygen inhalation time, oxygen stopping time, and hospital stays. Observe the untoward effect of the groups: ichthemia, necrotizing enterocolitis, neonatal leukodystrophy, and bronchopulmonary dysplasia. Two groups of patients were followed up for six months, followed by long-term follow-up: pulmonary hypertension, arterial ducts, respiratory tract infections, and backward growth. Results Compare group B with group A, the time of tube extraction, high flow oxygen inhalation time, oxygen stopping time were statistically significant ($P < 0.01$). There was no statistically significant difference in hospital stays ($P > 0.05$); In adverse reactions, the incidence of bronchopulmonary dysplasia was statistically significant (0 vs. 5, $P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of other adverse reactions ($P > 0.05$) and the others were no statistical difference ($P > 0.05$). Conclusion Using budesonide can reduce the time of oxygen using and mechanical ventilation, and reduce the incidence of BPD of very low birth weight premature.

Key words: Budesonide; Bronchopulmonary dysplasia; Preterm infant; Very low weight of newborn; Untoward effect

随着新生儿重症监护室(NICU)呼吸机及肺表面活性物质(PS)的运用,早产儿、极低出生体质量儿的存活率得到很大提高^[1],但呼吸机及长期用氧所带来的问题^[2]也随之增多,比如支气管肺发育不良(BPD)的产生。目前国内大多数的治疗方法是全

身静脉激素运用,但随之会带来脑白质发育不良、新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)、感染以及血糖的不稳定等不利因素^[3-4]。目前国内外对于布地奈德联合PS预防BPD的疗效研究较少,笔者通过气管内滴入布地奈德,观察BPD的发生率及相关并发症。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年10月至2016年10月在安徽医科大学第一附属医院新生儿科住院治

疗的极低出生体重儿 56 例,胎龄 <32 周,出生体重质量 <1 500 g;胎龄 26⁺² ~ 32 周[(29.0 ± 2.5) 周];出生体重质量 870 ~ 1 500 g[(1 152 ± 325) g]。采用随机数字表法分为两组,每组 28 例,分别为对照组:机械通气 + PS 治疗;观察组:机械通气 + PS + 布地奈德气管内滴入。两组患儿之间性别、胎龄、出生体重质量及 Apgar 评分上比较均差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。本研究得到了安徽医药大学第一附属医院医学伦理委员会批准,患儿近亲属签署了知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组和观察组均为需要机械通气呼吸支持及 PS 替代治疗的患儿,对照组出生 12 h 内予气管插管滴入猪肺磷脂注射液(固尔苏,意大利凯西制药公司,生产批号 H20140848) 150 mg · kg⁻¹;观察组在对照组基础上再滴入用布地奈德混悬液(普米立克舒布地奈德吸入混悬液,阿斯利康制药公司,生产批号 H20140474) 0.2 mg · kg⁻¹,连用 3 d。

1.2.2 临床指标 观察用药后撤机时间、高氧使用持续时间($FiO_2 > 30\%$)、停氧时间、在院时间。并观察在院期间的并发症:败血症、坏死性小肠结肠炎(NEC)、脑白质软化发生率、BPD 发生率。随访各组肺动脉高压、动脉导管未闭、呼吸道感染、生长落后的发生率。

1.2.3 BPD 诊断标准 任何氧依赖($FiO_2 > 210$ mL · L⁻¹) > 28 d 的新生儿可诊断为该病。所有患儿随访至纠正胎龄 6 个月。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组 t 检验;计数资料用率表示,采用 χ^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 两组撤机时间、用氧时间和住院时间比较

两组在撤机时间、高流量氧气使用时间、总吸氧时间差异有统计学意义($P < 0.01$);两组总住院天数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 两组撤机时间、用氧时间和住院时间比较/(d, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	撤机时间	高氧时间	停氧时间	在院时间
对照组	28	8.42 ± 0.92	6.68 ± 0.98	18.64 ± 4.91	28.46 ± 4.63
观察组	28	5.89 ± 0.99	4.85 ± 0.97	14.04 ± 3.21	28.18 ± 4.81
t 值		9.906	7.032	4.149	0.222
P 值		0.000	0.000	0.000	0.825

2.2 两组在院并发症比较 两组在败血症、NEC、脑白质软化并发症差异无统计学意义($P > 0.05$);在 BPD 方面对照组例数高于观察组。

表 2 两组在院并发症的比较/例

组别	例数	败血症	NEC	脑白质软化	BPD
对照组	28	1	3	3	5
观察组	28	2	2	2	0
P 值(Fisher 确切概率法)		1.000	1.000	1.000	0.026

2.3 两组远期并发症的发生率比较 两组在动脉导管未闭、呼吸道感染、生长落后远期并发症比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);但观察组肺动脉高压并发症明显较少。

表 3 两组远期并发症的发生率比较/例

组别	例数	肺动脉高压	动脉导管未闭	呼吸道感染	生长落后
对照组	28	6	5	4	4
观察组	28	1	3	3	2
P 值(Fisher 确切概率法)		0.045	0.352	0.500	0.335

3 讨论

BPD 是早产儿、低出生体重儿呼吸系统常见疾病,容易导致患儿死亡,易影响肺部、脑部及心脏等各器官^[5]。BPD 常合并多种并发症,如肺动脉高压^[6]、动脉导管开放、反复呼吸道感染及生长落后。

近年来,糖皮质激素在新生儿的使用缩短了上机时间和氧依赖时间,但大量的临床观察发现,全身使用糖皮质激素不能缩短住院时间及减少死亡率,还会对新生儿多器官造成近远期的影响。该药还会引起血糖波动、消化道溃疡、神经系统受损及潜在感染的风险。美国有研究中心表明,气管插管、机械通气是 BPD 危险因素,高流量、长时间的氧流量^[7]也是早产儿发生 BPD 的高危因素。国外还有研究证实,对未成熟的肺采取过度压力和容量通气都是不利的,有创机械通气越长,高流量氧气吸入时间越长,越容易造成早产儿肺部纤维化^[8]及 BPD 的发生率。目前,国内外临床多中心研究表明,早产儿无创通气相对于有创机械通气,更能减少相关并发症的风险,其中就包括 BPD 的发生率。近年来,随着肺通气保护策略的实施,越来越多的无创通气技术得到发展,如 Insure 技术^[9]、经鼻持续气道正压通气(nCPAP)、双水平气道内正压(BiPAP)、无创正压通气(NIPPV)技术的发展,减少了

有创机械通气并发症的发生率。本研究表明,小剂量布地奈德在临床上的使用,可以缩短有创机械通气的时间,避免重复插管及机械通气带来的损伤,使患儿顺利的由有创通气改为无创通气,减少机械通气带来的相关风险。

BPD 的并发症之一为肺动脉高压,其发病原因可能为肺血管发育不成熟,肺血管及内皮细胞纤维化所致的血管阻力增加、肺动脉压增高有关。近几年的研究表明,早产儿肺发育不成熟及损伤会引起肺血管发育障碍,减少肺泡数量,尤其是终末端毛细支气管气道结构发育不成熟,加重了 BPD 的发生。BPD 患儿肺小动脉数量减少和肺间质肺动脉分布异常,从而引起肺泡毛细血管表面积的减少,是形成肺动脉高压的重要原因之一;而肺泡血管表面积的减少导致气血交换受损,增加了机械通气时间和用氧时间,加重了 BPD 发生率和严重程度。因此,BPD 与肺动脉高压互为因果,布地奈德的运用不能改变早产儿的肺泡及肺血管的成熟度,但能够减少后期的炎性反应,并能够减少机械通气及用氧时间,从而减少 BPD 及肺动脉高压的发生率及严重程度。其他远期并发症,如肺部感染、生长落后等,与护理、喂养等都有关系,因此在随访过程中可能存在个体差异性;而动脉导管开放的发生和早产儿有关,最迟在 1 岁解剖上闭合,因此 BPD 与动脉导管开放的发生率在本次研究中亦无相关性。

气管内滴入布地奈德,避免了患儿应用激素的全身性副作用,布地奈德通过呼吸机的作用均匀散在肺泡组织,有助于减轻肺部的炎性渗出,促进肺表面活性物质的生成^[10],有助于更早的撤机和停氧,不仅能够减低 BPD 发生率^[11],而且能有效地降低全身使用激素带来的副作用。

本研究表明,气管内滴入布地奈德可以降低患儿的上机时间和氧依赖时间,但不能减少患儿的住院天数,可能和早产儿的管理^[12]及体质量未达出院标准有关。此外,在并发症方面,布地奈德作为激素药物,并没有增加患儿感染败血症、NEC 及脑白质软化的发生率,而减少了 BPD 的发生率。从远期随访来说,布地奈德组可以减少肺动脉高压的发生,并且也没有增加呼吸道感染和生长落后的发生率。本研究说明从气管内小剂量使用布地奈德可

以较好的预防 BPD 的发生,并减少了肺动脉高压的发生率,且没有增加其他并发症的发生,安全可靠,具有临床推广价值。

参考文献

- [1] SHIMAY, KUMASAKAS, MIGITAM. Perinatal risk factors for adverse long-term pulmonary outcome in premature infants; comparison of different definitions of bronchopulmonary dysplasia/chronic lung disease [J]. *Pediatr Int*, 2013, 55(5): 578-581.
- [2] 严洁, 何蓉, 肖志辉, 等. 早产儿支气管肺发育不良发生的高危因素及新生儿急性生理学评分对其的预测价值 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2013, 28(14): 1080-1082.
- [3] GORTNERL, SHENJ, TUTDIBIE. Sexual dimorphism of neonatal lung development [J]. *Klin Padiatr*, 2013, 225(2): 64-69.
- [4] KELLYMS, BENJAMINDK, PUOPOLOKM, et al. Postnatal cytomegalovirus infection and the risk for bronchopulmonary dysplasia [J]. *JAMA Pediatr*, 2015, 169(12): e153785. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.3785.
- [5] DEL CERROMJ, SABATÉ ROTÉSA, CARTÓNA, et al. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia; clinical findings, cardiovascular anomalies and outcomes [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2014, 49(1): 49-59.
- [6] HU XG, ZHANG HL, ZHANG WX, et al. Risk factors analysis and a follow-up of preterm infants with bronchopulmonary dysplasia in first year of life [J]. *J Med Res*, 2013, 42(6): 148-153.
- [7] OEI JL, SAUGSTAD OD, TARNOW-MORDI W, et al. Targeted oxygen in the resuscitation of preterm infants, a randomized clinical trial [J]. *Pediatrics*, 2017, 139(1): e20161452. DOI: 10.1542/peds.2016-1452.
- [8] MCEVOY CT, JAIN L, SCHMIDT B, et al. Bronchopulmonary dysplasia; NHLBI workshop on the primary prevention of chronic lung diseases [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2014, 11(Suppl 3): S146-153.
- [9] GÖPEL W, KRIBS A, HÄRTEL C, et al. Less invasive surfactant administration is associated with improved pulmonary outcomes in spontaneously breathing preterm infants [J]. *Acta Paediatr*, 2015, 104(3): 241-246.
- [10] YANG CF, LIN CH, CHIOU SY, et al. Intratracheal budesonide supplementation in addition to surfactant improves pulmonary outcome in surfactant-depleted newborn piglets [J]. *PediatPulmonol*, 2013, 48(2): 151-159.
- [11] 薛辛东, 杨海萍, 富建华, 等. 早产儿支气管肺发育不良防治及管理的新认识 [J]. *中国妇幼临床医学杂志*, 2014, 1(1): 5-8.
- [12] GROOTHUIS JR, MAKARI D. Definition and outpatient management of the very low-birth-weight infant with bronchopulmonary dysplasia [J]. *Adv Ther*, 2012, 29(4): 297-311

(收稿日期: 2017-08-31, 修回日期: 2017-10-11)