

布地奈德联合肺表面活性物质气管内滴入治疗早产儿支气管肺发育不良

张成云 郝瑞影*

(郑州市第一人民医院新生儿科 河南郑州 450000)

摘要: 目的 观察布地奈德联合肺表面活性物质 (PS) 气管内滴入治疗早产儿支气管肺发育不良 (BPD) 的临床疗效。方法 选取 2017 年 01 月-2022 年 01 月我院住院超 28 天仍需有创机械通气的 BPD 患儿 61 例, 分成三组, 观察组: 布地奈德+PS 混合液组 (21 例); 布地奈德组: 单用布地奈德混悬液组 (20 例); PS 组: 单用 PS 组 (20 例)。比较三组患儿血气分析变化、有创呼吸机使用时间、吸氧时间、住院时间及常见并发症情况。结果 布地奈德+PS 组患儿有创通气时间、吸氧时间、住院时间均低于对照组, 差异有统计学意义; 给药后观察组 pH、PaO₂、OI 均高于对照组, PaCO₂ 均低于对照组, 且差异均有统计学意义 (P<0.05); 三组患儿间并发症差异无统计学意义。结论 布地奈德联合 PS 在治疗 BPD 患儿中疗效肯定。

关键词: 布地奈德; 肺表面活性物质; 早产儿; 支气管肺发育不良

Therapeutic effect of budesonide combined with pulmonary surfactant on bronchopulmonary dysplasia in premature infants

[Abstract] Objective Observation of the clinical efficacy of budesonide combined with pulmonary surfactant (PS) intratracheal instillation in the treatment of bronchopulmonary dysplasia (BPD) in preterm infants .Methods From January 2017 to January 2022, 61 children with severe BPD who had intensive mechanical ventilation in our hospital for 28 days were selected and divided into three groups. The observation group: budesonide + PS mixture group (21 cases); Budesonide group: budesonide suspension group alone (20 cases); PS group: PS group alone (20 cases). The changes of blood gas analysis, invasive ventilator use time, oxygen inhalation time, hospitalization time and common complications were compared between the three groups.Results Invasive ventilation time, oxygen inhalation time and hospitalization time were lower in the budesonide+PS group than in the control group. The difference was statistically significant. After administration, the pH, PaO₂ and OI of the observation group were higher than those of the control group, and the PaCO₂ was low. In the control group, the difference was statistically significant (P<0.05); there was no significant difference in complications between the three groups. Conclusion Budesonide combined with PS is effective in the treatment of children with severe BPD.

[Key word] Budesonide; Pulmonary surfactant; Pematue infant; Bronchial dysplasia

近年来,随着肺表面活性物质及其他各种治疗手段的提高,使得早产儿尤其是极低出生体重儿、超低出生体重儿的存活率得到显著提高,与此同时,早产儿常见晚期并发症 BPD 的发病率仍较高,尤其极低出生体重的早产儿所占比例高达 50%^[1]。BPD 是早产儿常见晚期并发症,由多种因素引起,其本质是在遗传易感性的基础上,氧中毒、气压伤或容量伤以及感染或炎症等各种不利因素对发育不成熟的肺导致的损伤。早产儿生后常暴露于机械通气、高氧、感染等不利因素中,进一步触发炎症因子瀑布反应,加重气道、肺血管及间质损伤,引起肺损伤。近年来国内外多篇报道显示,应用糖皮质激素联合肺表面活性物质在预防新生儿呼吸窘迫综合征 (NRDS) 和 BPD 中疗效肯定^[2-4],应用激素联合肺表面活性物质在治疗 BPD 方面相关报道较少。本文就气管内滴入布地奈德联合肺表面活性物质治疗 BPD 疗效观察做一临床报道。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2017 年 01 月-2022 年 01 月我院入院超 28 天仍需有创机械通气的 BPD 患儿 61 例,随机分成三组,观察组:布地奈德+PS 混合液组 (21 例);布地奈德组:单用布地奈德混悬液组 (20 例);PS 组:单用 PS 组 (20 例)。三组患儿在 BPD 确诊前均未使用激素治疗,病程初期 (1 周内) 根据患儿病情,给与 PS (200mg/kg) 治疗 1-3 次不等。BPD 诊断标准:采用 2000 年 6 月美国国立儿童健康与人类发展研究院、国立心脏、肺和血液研究院及少见疾病委员会共同举办的 BPD 研讨会上提出的标准^[5],任何氧依赖 (>21%) ≥28 天的新生儿。临床分度:如胎龄小于 32 周,根据校正胎龄 36 周或出院时需氧浓度进行

分度;如胎龄 ≥32 周,根据生后 56 天或出院时需氧浓度进行分度:①轻度:未用氧;②中度:FiO₂ < 30%;③重度:FiO₂ ≥ 30%或需机械通气。排除标准:放弃治疗、严重先天性心脏病,严重先天性畸形,染色体异常,严重窒息等患儿。本研究经患儿家属及我院医学伦理会同意通过,并签字知情同意书。

1.2 方法

观察组:布地奈德 + PS 组,使用布地奈德 (瑞典阿斯利康, 1 mg/2 mL) 和固尔苏 (意大利凯西制药公司生产, 120 mg/1.5 mL) 混合剂 (PS :100mg/kg, 加入布地奈德 0.25mg/kg, 24 小时平均分三次气管内滴入);布地奈德组:布地奈德 0.25mg/kg, 24 小时内分三次气管内滴入;PS 组:PS 100mg/kg, 24 小时内分三次气管内滴入。三组患儿均在给与上述治疗同时复苏囊加压通气,促进药物在肺内分布。三组均在此基础上根据患儿情况给以营养支持、限制液量、抗感染等治疗。

1.3 监测指标

给药后患儿有创通气时间、吸氧时间、住院时间;给药前 12 小时及给药后 3 天血气分析变化;常见并发症:气胸、呼吸机相关性肺炎 (VAP)、颅内出血 (ICH)、坏死性小肠结肠炎 (NEC) 等的发生率及临床结局。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 20.0 软件,符合正态分布的计量资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,计数资料用例数和百分率 (%) 表示。计量资料组间比较采用方差分析,计数资料组间比采用 χ^2 检验, P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

三组患儿在性别、出生体重、胎龄、窒息史、感染史、生产方式和产前激素应用等方面比较中, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 三组患儿一般情况比较 ($\bar{x} \pm s$, %)

组别	男性 (%)	胎龄 (周)	出生体重 (g)	窒息	产前激素	宫内感染	剖宫产
观察组	13 (61.9)	28.9 ± 1.30	1018 ± 116	12 (57.1)	9 (42.9)	11 (52.4)	17 (81.0)
布地奈德组	11 (55.0)	28.9 ± 1.38	1038 ± 133	10 (50.0)	7 (35.0)	13 (65.0)	16 (80.0)
PS 组	12 (60.0)	28.6 ± 1.35	997 ± 110	11 (55.0)	8 (38.1)	11 (55.0)	14 (70.0)
χ^2 / F	0.213	0.480	0.562	0.220	0.272	0.743	0.818
P	0.899	0.621	0.573	0.896	0.873	0.690	0.664

2.2 三组患儿观察指标比较

2.2.1 (1) 三组患儿在给予相应干预治疗前, pH、PaO₂、PaCO₂及OI比较差异无统计学意义。治疗后24小时, 观察组与布地奈德组、PS组pH、OI比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后48小时, 观察组与布地奈德组、PS组pH、OI及PaO₂比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 布地奈德组与PS组比较, PaCO₂及OI比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后72小时, 布地奈德组与PS组pH及PaCO₂比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组与布地奈德组、PS组pH、PaCO₂、PaO₂及OI比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。且观察组比布地奈德组pH及PaCO₂变化差异更大, 差异又统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 三组患儿治疗前后血气分析及氧合指数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	pH	PCO ₂ (mmHg)	PO ₂ (mmHg)	OI (mmHg)
治疗前 24 小时				
观察组	7.29 ± 0.24	57.43 ± 3.12	46.00 ± 6.11	143.10 ± 13.03
布地奈德组	7.31 ± 0.20	57.32 ± 3.37	46.25 ± 5.11	141.20 ± 2.16
PS 组	7.30 ± 0.17	57.60 ± 3.75	44.70 ± 5.47	138.85 ± 2.25
治疗后 24 小时				
观察组	7.33 ± 0.17 ^{ab}	52.86 ± 4.27	49.76 ± 5.64	181.43 ± 10.16 ^{ab}
布地奈德组	7.31 ± 0.26	51.55 ± 2.70	47.25 ± 5.32	169.55 ± 15.79 ^c
PS 组	7.31 ± 0.13	52.60 ± 4.14	46.25 ± 4.20	156.65 ± 10.92
治疗后 48 小时				

观察组	7.36 ± 0.18 ^{ab}	44.00 ± 4.93 ^b	55.14 ± 1.34 ^{ab}	214.76 ± 15.53 ^{ab}
布地奈德组	7.32 ± 0.16	46.30 ± 4.54 ^c	49.95 ± 4.77	190.50 ± 7.70 ^c
PS 组	7.31 ± 0.17	49.95 ± 4.77	49.20 ± 4.36	151.45 ± 2.29
治疗后 72 小时				
观察组	7.39 ± 0.20 ^{ab}	40.19 ± 3.19 ^{ab}	57.95 ± 3.71 ^{ab}	298.33 ± 18.82 ^{ab}
布地奈德组	7.33 ± 0.35 ^c	44.00 ± 5.10 ^c	50.90 ± 4.90	239.25 ± 80.70
PS 组	7.31 ± 0.06	47.00 ± 4.37	50.53 ± 5.44	150.55 ± 14.20

注: ^a表示观察组与布地奈德组比较, $P < 0.05$, ^b表示观察组与PS后比较, $P < 0.05$, ^c表示布地奈德组与PS组比较, $P < 0.05$ 。

2.2.2 肺出血、气胸、VAP、ICH、NEC、ROP等是早产儿常见并发症, 比较三组患儿, 在常见并发症方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

表 3 三组患儿病程中合并症的比较 (例数, %)

组别	肺出血	气胸	VAP	ICH	NEC	PDA	ROP
观察组	1 (4.8)	0 (0)	2 (9.5)	1 (4.8)	4 (19.0)	7 (33.3)	1 (4.8)
布地奈德组	0 (0)	0 (0)	1 (5.0)	1 (5.0)	3 (15.0)	8 (40.0)	2 (10.0)
PS 组	1 (5.0)	1 (5.0)	3 (15)	2 (10.0)	4 (20.0)	6 (30.0)	2 (10.0)
χ^2	1.623	2.265	1.161	0.544	0.196	0.458	0.546
P	0.444	0.322	0.560	0.762	0.907	0.795	0.761

2.2.3 观察组有创通气时间、用氧时间、住院时间等均小于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 三组患儿有创通气时间、用氧时间、住院时间 ($\bar{x} \pm s$)

组别	有创通气时间 (d)	用氧时间 (d)	住院时间 (d)
观察组	39.67 ± 5.20	48.05 ± 5.38	59.29 ± 8.26
布地奈德组	45.45 ± 5.65	57.75 ± 5.05	67.15 ± 6.68
PS 组	45.30 ± 5.38	57.85 ± 4.92	67.40 ± 7.61
F	7.668	24.936	7.707
P	0.001	0.000	0.001

3 讨论

BPD病理生理改变主要为肺顺应性降低, 潮气量和功能残气量减少, 无效腔增加; 气道阻力和呼吸功增加; 通气/血流比例失调, 气体交换面积减少, 导致低氧血症、二氧化碳潴留。PS可以降低肺泡液-气界面张力, 减小肺泡的回缩力, 有助于维持肺泡稳定性, 肺泡是肺换气的主要场所, 肺泡形态的稳定有助于改善肺换气功能。有研究表明, 晚期使用PS可能对BPD防治有益, 且采用PS在BPD早期治疗, 可降低BPD早产儿1年内呼吸系统发生率^[6-7]。且PS作为布地奈德的载体, 可以使其在肺内充分弥散、吸收, 从而起到更显著的抗炎作用^[8]。而布地奈德能

有效抑制气道血管的平滑肌细胞神经元外单胺转运蛋白,促进气道血管的平滑肌收缩,由此减少气道的血流。其特点是可降低血管通透性,改善换气功能。两者作用相辅相成,是治疗BPD疗效确切的主要机制。

Yeh^[9]等研究表明,早产儿通过气管内给予表面活性剂和布地奈德混悬液可显著降低BPD的发生率。本研究显示PS联合布地奈德气管内滴入治疗,可显示改善患儿换气功能障碍,提高患儿氧分压、氧合能力,降低二氧化碳分压。与对照组相比,差异显著有统计学意义。

本研究显示,观察组治疗后二氧化碳分压较治疗前显示降低,pH、氧分压、二氧化碳分压较治疗前显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);对照组治疗后pH、氧分压、二氧化碳分压较治疗前无明显改变,二氧化碳分压较治疗前显示降低,差异有统计学意义,考虑原因为,布地奈德可与肺泡Ⅱ型细胞受体特异性结合,并作用于肺泡Ⅱ型细胞促进PS的合成和释放,并且糖皮质激素在抗炎同时,可以减少因炎症反应时PS的消耗,改善肺换气功能,二氧化碳分压降低。

炎症性损伤是BPD发生的关键环节之一,而激素有较强的抗炎作用,这是其预防和治疗BPD的主要机制。全身应用糖皮质激素治疗BPD,不良反应多,尤其在早期使用时,故全身应用糖皮质激素不建议作为预防BPD临床一线用药^[10]。当出现长期无法脱机或晚期呼吸系统症状恶化时,短期小剂量使用激素可有效预防早产儿BPD发生,且安全性较高^[11]。Shan等^[12]研究发现,早期吸入糖皮质激素可缩短上机时间和需氧时间。多数报道显示布地奈德局部抗炎作用较强而全身不良反应较小^[13]。且布地奈德在组织中代谢较快,半衰期短,全身代谢物的影响较小^[14]。另有报道显示,PS联合布地奈德与单纯PS在治疗早产儿呼吸窘迫综合征中,近期并发症如高血糖、气胸、PDA、ICH、NEC等无明显差异^[9]。本研究显示,PS联合布地奈德可显著降低缩短患儿有创通气时间、用氧时间及住院时间。缩短有创通气时间和住院时间则可显著降低患儿呼吸机相关性肺炎、反复感染等并发症发生,间接降低患儿死亡风险。而长时间或高浓度氧气吸入则会增加早产儿视网膜病变(ROP)的发生率,组织氧合减少也会加重肺血管阻力导致肺动脉高压^[15-16]。故,降低用氧时间,则可降低以上风险的发生,提高早产儿生存质量。

综上,布地奈德联合肺表面活性物质气管内滴注在治疗早产儿BPD方面临床疗效肯定。但本研究年限尚短,样本量较少,且缺乏远期预后及并发症评估。但本研究为治疗早产儿BPD患儿提供一个较好的临床思路,今后可增加样本量,进行多中心研究,比较不同激素或(和)PS剂量及给药途径对BPD治疗的疗效,并且须定期随访,以便及时发现问题,及时进行早期干预。

参考文献

- [1] Herting E. Bronchopulmonary dysplasia: pathogenesis, risk factors and early prevention strategies[J]. Chin Med J (Engl), 2010, 123(20): 2955-2957.
- [2] Wang J, Liu X, Zhu T, et al. Analysis of neonatal respiratory distress syndrome among different gestational segments[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(9): 16273-16279.

- [3] 邓黎静,彭华保,龚晓琴等.布地奈德联合肺表面活性物质治疗重度呼吸窘迫综合征对支气管肺发育不良的影响[J].中华新生儿科杂志,2017,32(9):361-364.

- [4] 潘静,陈名武,倪文泉等.肺表面活性物质联合布地奈德预防极低出生体重儿支气管肺发育不良的疗效观察[J].中国当代儿科杂志,2017,19(2):137-140.

- [5] Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163: 1723-1729.

- [6] Iyengar A, Davis JM. Drug therapy for prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia [J]. Front pharmacol, 2015, 6: 12.

- [7] Hascoet JM, Picancl JC, Ligi J, et al. Late surfactant administration in very preterm neonates with prolonged respiratory distress and pulmonary clinical trial [J/OL]. JAMA Pediatr, 2016, 170(4): 365-372.

- [8] Yeh TF, Chen CM, Wu SY, et al. Intratracheal administration of budesonide / surfactant to prevent bronchopulmonary dysplasia [J]. Am Respir Crit Care Med. 2016, 193(1): 86-95. DOI: 10.1164/ajrccm.116.1.150508610C.

- [9] Yeh TF, Lin HC, Chang CH, et al. Early intratracheal instillation of budesonide using surfactant as a vehicle to prevent chronic lung disease in preterm infants: a pilot study [J]. Pediatrics, 2008, 121(5): e1310-1318. DOI: 10.1542/peds.2007-1973.

- [10] 吴甜,母得志;早产儿支气管肺发育不良的研究进展[J].中华妇幼临床医学杂志(电子版),2016,6(12):339-342.

- [11] Ghanta S, Leaman KT, Christou H. An update on pharmacologic approaches to bronchopulmonary dysplasia [J]. Semin perinatol, 2013, 37(2): 115-123.

- [12] Shab SS, Ohlsson A, Halliday HL, et al. Inhaled versus systemic corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 5: CD002058.

- [13] Barrette AM, Roberts JK, Chapin C, et al. Antiinflammatory effects of budesonide in human fetal lung [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2016, 55(5): 623-632.

- [14] Yeh TF, Chen CM, Wu SY, et al. Intratracheal administration of budesonide/surfactant to prevent bronchopulmonary dysplasia [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193(1): 86-95.

- [15] Saugstad OD, Aune D. Optimal oxygenation of extremely low birth weight infants: a meta-analysis and systematic review of the oxygen saturation target studies [J]. Neonatol target studies [J]. Neonatology, 2014, 105(1): 55-63. DOI: 10.1159/000356561.

- [16] Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants - 2013 update [J]. Neonatology, 2013, 103(4): 353-368. DOI: 10.1159/000349928.

作者简介:张成云

通讯作者:郝瑞影,女,1988,主治医师,硕士,研究方向:新生儿

基金项目:河南省医学科技攻关项目(2018020724)