

倍氯米松联合肺表面活性物质防治极低出生体质量儿支气管肺发育不良疗效观察

张立明¹, 赵伟¹, 田琳², 刘玮¹, 尹延娥¹, 林新宇¹, 秦富香¹ (1. 山东潍坊医学院附属潍坊市人民医院, 山东 潍坊 261041; 2. 山东省电力三公司职工医院, 山东 潍坊 261041)

摘要: 目的 探讨倍氯米松联合肺表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)预防极低出生体质量儿支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)的疗效。方法 选取2017年6月—2020年6月山东潍坊医学院附属潍坊市人民医院收治的体质量<1 500 g且适于胎龄的新生儿呼吸窘迫综合征患儿110例,随机分为2组,治疗组使用倍氯米松联合PS气管内滴入,对照组仅使用PS气管内滴入,记录并分析2组患儿的氧合指数(oxygen index, OI)、患儿拔管失败率、有创通气率、BPD发生率、有创呼吸机使用时间、用氧时间、住院时间、病死率及相关并发症发生率。结果 治疗组和对照组患儿在给药前及给药第1天的OI无差异;给药第3,5天,治疗组的OI低于对照组;治疗组拔管失败率、有创通气率、BPD发生率、有创呼吸机使用时间、用氧时间、住院时间均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),2组在病死率、并发症发生率方面差异没有统计学意义。结论 倍氯米松联合PS气管内滴入能有效降低极低出生体质量儿BPD的发生率,疗效优于单纯PS气管内滴入,不增加相关并发症。

关键词: 倍氯米松; 肺表面活性物质; 极低出生体质量儿; 支气管肺发育不良

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2022)16-2140-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.16.015

引用本文: 张立明, 赵伟, 田琳, 等. 倍氯米松联合肺表面活性物质防治极低出生体质量儿支气管肺发育不良疗效观察[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(16): 2140-2144.

Effect of Beclomethasone Combined with Pulmonary Surfactant on the Prevention and Treatment of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Low Birth Weight Infants

ZHANG Liming¹, ZHAO Wei¹, TIAN Lin², LIU Wei¹, YIN Yan'e¹, LIN Xinyu¹, QIN Fuxiang¹ (1. Shandong Weifang People's Hospital Affiliated to Weifang Medical University, Weifang 261041, China; 2. Shandong Electric Power Construction III Hospital, Weifang 261041, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the effect of beclomethasone combined with pulmonary surfactant(PS) on the prevention of bronchopulmonary dysplasia(BPD) in very low birth weight infants. **METHODS** One hundred and ten cases of very low birth weight infants with respiratory distress syndrome with body weight <1 500 g and fit for gestational age admitted to Shandong Weifang People's Hospital Affiliated to Shandong Weifang Medical University from June 2017 to June 2020 were selected. All of them were randomly divided into 2 groups. The treatment group was treated with beclomethasone and PS intratracheal instillation, while the control group was treated with only PS intratracheal instillation, oxygen index(OI), failure rate of extubation, rate of invasive ventilation, incidence of BPD, time of suction machine use, time of oxygen use, time of hospitalization, mortality and related complications were recorded and analyzed. **RESULTS** There was no difference in OI between the treatment group and control group before and on the first day of administration. OI in the treatment group was lower than that in the control group on the 3rd, 5th day of administration. The extubation failure rate, invasive ventilation rate, BPD incidence in the treatment group was lower than that in the control group, and the ventilator use time, oxygen use time and hospital stay were lower than those in the control group, with significant differences($P<0.05$). There was no significant difference in mortality and complication rate between the two groups. **CONCLUSION** Beclomethasone combined with intratracheal instillation of PS can effectively reduce the incidence of BPD in very low birth weight infants, and the efficacy is better than that of intratracheal instillation of PS without increasing related complications.

KEYWORDS: beclomethasone; pulmonary surfactant; very low birth weight infants; bronchopulmonary dysplasia

支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)是早产儿最常见的严重肺部疾病,定义为引起持续性呼吸窘迫的慢性肺部疾病,以实质性条纹和过度膨胀为其X线变化特

作者简介: 张立明,男,硕士,主任医师,教授,硕导 E-mail: 13963659081@163.com

征^[1]。在孕周<30周或体质量<1 500 g的婴儿中,约20%被诊断为BPD^[1],其发病率随着低出生体质量儿存活率的增加而增加^[2]。患有BPD的早产儿死亡风险增加,幸存者易患有神经认知发育延迟等终身疾病^[3-4]。BPD是由持续的肺损伤和同时修复引起的,与绒毛膜羊膜炎、生后感染或医源性因素(如使用机械通气或氧气)相关的炎症导致肺纤维化和肺发育受阻有关^[5],尚无有效防治方法。糖皮质激素已被证明可降低BPD的发生率,但可能引起短期和长期的不良反应,包括肠穿孔和脑瘫^[2,6]。布地奈德作为一种非卤化糖皮质激素,近年用来作为雾化吸入性药物防治早期BPD^[7],联合肺表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)预防BPD可显著改善早产儿慢性肺疾病的综合结局,且不增加近期不良反应^[8-9]。倍氯米松具有良好的药理学特性和更强的抗炎活性,更长的作用时间,本研究对110例诊断早产儿呼吸窘迫综合征(newborn respiratory distress syndrome, NRDS)的极低出生体质量儿应用倍氯米松联合PS治疗,探讨其防治极低出生体质量儿BPD的效果。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2017年6月—2020年6月山东潍坊医学院附属潍坊市人民医院新生儿科监护室收治的116例极低出生体质量儿,按入院顺序编号入组,利用电脑软件(随机排列列表码),将符合纳入标准的患儿随机分为治疗组和对照组,并记录分组情况。纳入标准:①出生体质量 $\leq 1\,500\text{ g}$ 且适于胎龄;②出生6 h内出现进行性加重的呼吸窘迫,符合《实用新生儿学》第4版新生儿呼吸窘迫综合征诊断标准;③患儿家属了解治疗的目的和存在的风险,愿意配合治疗和研究。排除标准:①各种严重先天畸形,如先天肺发育不良、先天性心脏病;②入院时即合并肺出血、颅内出血、严重休克、感染等;③各种先天性代谢性疾病及染色体异常,因各种原因放弃治疗者。退出标准:①参与研究期间家属因个人因素主动退出;②治疗期间患儿出现重要器官功能异常、药物过敏反应、病情加重或出现严重不良反应需要停止试验药物治疗或采用其他治疗。本研究经过笔者所在医学伦理委员会及卫健委批准,患儿家属了解本次治

疗的目的和存在的风险,愿意配合本次治疗和研究,并由法定监护人签署知情同意书。

1.2 治疗方法

1.2.1 一般治疗 2组患儿均给予暖箱保暖、清理呼吸道、防治感染,稳定内环境、保护重要脏器功能,肠道内外营养支持,控制高胆红素血症、纠正贫血和低蛋白血症、电解质紊乱等常规综合对症治疗。

1.2.2 主要治疗 2组患儿用药前均首先清理呼吸道分泌物,在患儿出生6 h内由气管插管内滴入药物,治疗组使用倍氯米松联合PS气管内滴入,具体方法如下:倍氯米松混悬液($0.2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,意大利凯西制药有限公司,规格:每支2 mg)和PS(猪肺表面活性物质, $200\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,意大利凯西制药有限公司,规格:每支200 mg)混合剂气管内滴入。对照组仅给予PS气管内滴入。滴入药物的同时复苏气囊加压给氧,以协助药物均匀弥散在肺内,用药后根据患儿动脉血气和生命体征的情况连接呼吸机机械通气,观察6~12 h,期间暂不吸痰,如果临床呼吸窘迫症状不缓解、吸入氧浓度(fraction of inspiration O_2 , FiO_2) >0.4 或平均气道压(mean airway pressure, MAP) $>8\text{ cm H}_2\text{O}$,则需重复给药1~2次。如果临床呼吸窘迫症状缓解、 $\text{FiO}_2<0.3$ 且血气指标好转,则降低呼吸机参数继而过渡为无创呼吸机辅助通气,后逐渐撤机。患儿的治疗原则和撤机指征均遵循2016年《欧洲新生儿呼吸窘迫综合征防治共识指南》和肺保护性策略^[10]。若拔管后再次出现呼吸衰竭,持续气道正压通气压力 $>6\text{ cm H}_2\text{O}$, $\text{FiO}_2\geq 0.4$,定义为拔管失败,需二次气管插管,连接呼吸机辅助通气。

1.3 观察指标

1.3.1 主要观察指标 记录患儿BPD发生率和病死率。任何氧依赖(氧浓度 $>21\%$) $>28\text{ d}$ 的新生儿,如果胎龄 <32 周,根据纠正胎龄36周或出院的时候吸氧浓度进行分度:①未吸氧属于轻度BPD;②吸氧浓度 $<30\%$ 属于中度BPD;③吸氧浓度 $\geq 30\%$ 或需要机械通气属于重度BPD;如果胎龄 ≥ 32 周则根据生后56 d或者患儿出院时所需要的吸氧浓度分为轻度、中度、重度BPD。

1.3.2 次要观察指标 给药前和给药后1~5 d,取患儿0.4 mL桡动脉血,加入抗凝剂充分混匀,采用GEM3000血气分析仪测量,计算患者氧合指数

(oxygen index, OI): $\text{FiO}_2 \times 100 \times \text{MAP} / \text{PaO}_2$ 。同时记录患儿拔管失败率、有创通气率。记录患儿有创呼吸机使用时间、用氧时间、住院时间。记录患儿并发症发生率:包括气胸、颅内出血(III级以上)、呼吸机相关肺炎、新生儿坏死性小肠结肠炎、新生儿视网膜病等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件, 首先进行正态分布性检验, 对符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 不符合正态分布的计量资料用中位数(四分位数)[$M(Q_{25}, Q_{75})$]表示, 组间比较采用秩和检验。计数资料采用例数(n)和百分率(%)表示, 采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究纳入符合条件的患儿 116 例, 完成研究 110 例, 6 例因各种原因退出研究, 其中治疗组 55 例, 对照组 55 例。经统计分析得出, 2 组患儿在胎龄、性别、出生体质量、分娩方式、孕产前使用激素、糖尿病母亲婴儿、合并宫内感染等一般资料方面, 均无统计学差异, 具有可比性, 见表 1。

2.2 2 组 BPD 发生率和病死率的比较

2 组患儿 BPD 发生率差异有统计学意义($P < 0.05$), 治疗组明显降低, 2 组病死率差异无统计学意义, 结果见表 2。

表 1 2 组一般资料比较

Tab. 1 Comparison of two groups' general data

组别	例数	胎龄/周	出生体质量/kg	男性/ n (%)	剖宫产/ n (%)	产前使用激素/ n (%)	糖尿病母亲/ n (%)	宫内感染/ n (%)
治疗组	55	29.60 $\pm$ 1.69	1.15 $\pm$ 0.28	31(56.36)	33(60.0)	36(65.45)	12(21.82)	24(43.64)
对照组	55	30.02 $\pm$ 1.77	1.21 $\pm$ 0.30	24(43.64)	25(45.45)	38(69.09)	15(27.27)	26(47.27)
t/χ^2 值		1.27	1.08	1.78	2.33	0.17	0.44	0.15
P 值		0.21	0.28	0.18	0.13	0.68	0.51	0.70

表 2 2 组 BPD 发生率和病死率的比较($n=55$)

Tab. 2 Comparison of the incidence and mortality of two groups' BPD($n=55$)

组别	BPD 发生率	病死率
治疗组	8(14.55)	2(3.64)
对照组	22(40.0)	3(5.45)
χ^2 值	8.983	0.210
P 值	0.003	0.647

2.3 2 组患儿给药前及给药后第 1~5 天 OI($\text{FiO}_2 \times 100 \times \text{MAP} / \text{PaO}_2$)水平的对比

2 组 OI 比较, 对照组用药前平均 OI 为(26.34 $\pm$ 4.99)mmHg, 给药后逐步下降, 至第 5 天平均 OI 为(15.56 $\pm$ 5.63)mmHg; 治疗组用药前平均 OI 为(25.85 $\pm$ 5.12)mmHg, 给药后也逐步下降, 第 5 天平均 OI 为(11.06 $\pm$ 4.12)mmHg。见表 3。

经综合分析, 2 组患儿的用药前和用药后第 1 天的 OI 无统计学差异。用药后第 3, 5 天, 治疗组每天的 OI 均较对照组明显下降($P < 0.05$)。

2.4 患儿拔管失败率、有创通气率及无创通气率的比较

分析 2 组患儿的拔管失败率、有创通气率、无创通气率, 治疗组拔管失败率、有创通气率均低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 无创通气率无明显差异。见表 4。

2.5 2 组患儿各项相关指标的比较

分析 2 组患儿各项相关指标, 治疗组在用氧时间、有创呼吸机使用时间、住院时间均较对照组明显缩短, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 5。

2.6 2 组患儿常见并发症的比较

治疗组患儿并发气胸、呼吸机相关肺炎、颅内出血、坏死性小肠结肠炎、新生儿视网膜病共 28 例, 对照组患儿并发气胸、呼吸机相关肺炎、颅内出血、坏死性小肠结肠炎、新生儿视网膜病共 30 例, 2 组患儿的常见并发症发生率差异无统计学意义, 见表 6。

表 3 给药前及给药后第 1~5 天 OI($\bar{x} \pm s$, $n=55$)

Tab. 3 OI before administration and 1st-5th day after administration($\bar{x} \pm s$, $n=55$)

组别	给药前	给药后第 1 天	给药后第 3 天	给药后第 5 天
治疗组	25.85 $\pm$ 5.12	18.00 $\pm$ 4.75	13.55 $\pm$ 5.00	11.06 $\pm$ 4.12
对照组	26.34 $\pm$ 4.99	20.05 $\pm$ 5.24	17.54 $\pm$ 5.38	15.56 $\pm$ 5.63
t 值	0.438	1.866	3.493	3.450
P 值	0.662	0.066	0.001	0.001

表 4 2 组拔管失败率、有创通气率及无创通气率的比较 (n=55)

Tab. 4 Comparison of extubation failure rate, invasive ventilation rate and non-invasive ventilation rate between the 2 groups(n=55)

组别	拔管失败率	有创通气率	无创通气率
治疗组	6(10.91)	7(12.73)	45(81.82)
对照组	16(29.09)	18(32.73)	37(67.27)
χ^2 值	5.682	6.264	3.066
P 值	0.017	0.012	0.078

表 5 2 组各项相关指标的比较 ($\bar{x} \pm s$, n=55)

Tab. 5 Comparison of related indicators between the two groups($\bar{x} \pm s$, n=55)

组别	用氧时间	有创呼吸机使用时间	住院时间
治疗组	18.51±4.82	10.75±4.85	25.48±10.51
对照组	25.42±7.25	14.63±5.23	36.37±14.34
t 值	5.383	4.034	4.154
P 值	0.001	0.002	0.002

表 6 2 组患儿各项并发症的比较

Tab. 6 Comparison of complications between the two groups

组别	气胸	呼吸机 相关肺炎	颅内 出血	坏死性小 肠结肠炎	新生儿 视网膜病	总计
治疗组	5	7	6	6	4	28
对照组	6	5	7	8	4	30
χ^2 值						0.146
P 值						0.702

3 讨论

目前, BPD 仍然是早产儿的主要并发症^[11], 约 1/2 的极早产儿(胎龄<28 周)患有 BPD, 是早期死亡的主要原因, 存活者 BPD 的不良影响能够持续到儿童和成人时期。本研究中<28 周的早产儿有 20 例, 占 18.2%, BPD 发生率为 55%(11/20), 远高于>28 周早产儿的 21.1%(19/90), 尽管目前对 BPD 的发病机制有了一定了解, 但由于极低体质量早产儿的存活率增加, 其发病率仍居高不下。这些婴儿出生在肺发育的小管-囊状晚期, 导致 PS 分泌不足, 极易发生 NRDS, 从而需要更多的呼吸支持和高浓度的氧气支持, 而早产儿抗氧化活性能力低, 不能及时清除肺内产生的活性氧, 可引起严重的氧化应激反应, 导致肺损伤, 气道中的炎性因子产生的炎性反应也使 BPD 的发生率逐年上升, 这为使用糖皮质激素防治 BPD 高危患者提供了理论基础^[12-13]。

目前 PS 已广泛用于 NRDS 的预防及治疗, 研究中绝大多数极低出生体质量儿均康复出院, 极

个别出现 BPD、视网膜病等并发症, 经积极治疗, 不影响后期生活质量, 提示 PS 治疗效果良好。但由于极低出生体质量儿 PS 缺乏, 通气血流比例失调, 单纯滴入 PS 只能短期降低肺泡表面张力, 不能持续改善肺功能, 控制炎性损伤^[14]。糖皮质激素具有抑制炎性反应, 减轻支气管及肺黏膜组织水肿, 促进肺抗氧化酶及内源性 PS 的生成, 迅速改善肺功能, 缩短呼吸机应用时间, 降低 BPD 发生率的作用, 已用于 BPD 的防治^[15]。但全身性糖皮质激素虽可减轻肺部炎症并降低早产儿 BPD 的发生率, 却可能增加不良神经发育结局的风险^[15]。故吸入皮质激素可能是一种有效和安全的替代方法。而早产儿肺泡处于萎陷状态, 含气量少, 单纯从气管内滴入或者雾化吸入难以到达肺脏毛细血管末端和肺泡内的靶器官, 不能有效抑制炎性反应。基于上述原因, 考虑在补充外源性 PS 的同时, 将 PS 作为糖皮质激素的载体, 随着 PS 在肺内的迅速弥散, 糖皮质激素随之在肺内分布更迅速更均匀, 药物利用率更高, 从而持久、有效地抑制肺内炎性反应^[16]。倍氯米松属于吸入性皮质类固醇的一类物质^[5], 亲脂性强, 肺内沉积率高, 可通过与胞浆糖皮质激素受体结合, 增加抗炎蛋白/细胞因子的产生, 抑制促炎蛋白/细胞因子的合成^[6], 促进肺泡 II 型细胞成熟, 合成和释放 PS, 两者联合可以发挥“1+1>2”的效果。

综上所述, 研究结果表明气管内滴入倍氯米松联合 PS 相对于单纯滴入 PS 而言, 能够在用药后 24 h 迅速提高 OI, 降低有创呼吸机使用时间, 减少有创通气率和用氧时间, 能更有效地预防 BPD 的发生, 不增加相关并发症以及院内感染发生率。但本研究时间较短, 样本量少, 且为单中心研究, 后续可通过多中心研究进一步明确其作用机制, 并更扩大研究样本和随访时间, 统计其对神经发展长期的影响。

REFERENCES

- [1] POETS C F, LORENZ L. Prevention of bronchopulmonary dysplasia in extremely low gestational age neonates: Current evidence[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2018, 103(3): F285-F291.
- [2] NIU Y. Progress for glucocorticoid in prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia in premature infants[J]. Int J Pediatr (国际儿科学杂志), 2019, 46(5): 360-363.
- [3] VAZQUEZ-GARCIA G A, FIERRO J L, QUINLAN C M, et

- al. Inhaled corticosteroids for the prevention of bronchopulmonary dysplasia and complications of prematurity[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200(1): 98-100.
- [4] FRANZ A R, ENGEL C, BASSLER D, et al. Effects of liberal vs restrictive transfusion thresholds on survival and neurocognitive outcomes in extremely low-birth-weight infants: The ETTNO randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2020, 324(6): 560-570.
- [5] ZENG L N, TIAN J H, SONG F J, et al. Corticosteroids for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: A network meta-analysis[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2018, 103(6): F506-F511.
- [6] KUGELMAN A, PENIAKOV M, ZANGEN S, et al. Inhaled hydrofluoroalkane-beclomethasone dipropionate in bronchopulmonary dysplasia. A double-blind, randomized, controlled pilot study[J]. *J Perinatol*, 2017, 37(2): 197-202.
- [7] MANDELL E W, KRATIMENOS P, ABMAN S H, et al. Drugs for the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia[J]. *Clin Perinatol*, 2019, 46(2): 291-310.
- [8] WANG Y S, YANG M, HAN P, et al. Effect of Budesonide suspension oxygenation atomization inhalation on prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia in premature infants[J]. *J Clin Exp Med(临床和实验医学杂志)*, 2019, 18(19): 2121-2124.
- [9] ZHOU X P, ZHOU J, HU B, et al. Effects of budesonide combined with pulmonary surfactant on short-term efficacy, blood oxygenation index and risk of bronchopulmonary dysplasia in premature infants with severe respiratory distress syndrome[J]. *J Pediatr Pharm(儿科药学杂志)*, 2019, 25(11): 27-30.
- [10] SWEET D G, CARNIELLI V, GREISEN G, 等. 欧洲新生儿呼吸窘迫综合征防治共识指南: 2016 版[J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(3): 169-176.
- [11] SU J Z, YANG Y L, YANG L, et al. The clinical study of budesonide combined with pulmonary surfactant to prevent bronchopulmonary dysplasia in premature infants[J]. *Int J Pediatr(国际儿科学杂志)*, 2019, 46(1): 61-65.
- [12] ZHONG Y Y, LI J C, LIU Y L, et al. Early intratracheal administration of corticosteroid and pulmonary surfactant for preventing bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with neonatal respiratory distress syndrome: A meta-analysis[J]. *Curr Med Sci*, 2019, 39(3): 493-499.
- [13] SHEPHERD E G, NELIN L D. Preterm birth, bronchopulmonary dysplasia, and long-term respiratory disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 196(3): 264-265.
- [14] YAN L B, HAN S P, CHU X B, et al. Protective effect of Budesonide mixed with pulmonary surfactant on brain damage of very low birth weight premature treated with mechanical ventilation[J]. *Chin J Appl Clin Pediatr(中华实用儿科临床杂志)*, 2014, 29(6): 419-423.
- [15] 申昆玲, 李云珠, 李昌崇, 等. 糖皮质激素雾化吸入疗法在儿科应用的专家共识[J]. *临床儿科杂志*, 2011, 29(1): 86-91.
- [16] YEH T F, LIN H C, CHANG C H, 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-e1318.

收稿日期: 2021-08-19

(本文责编: 沈倩)