

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.04.018

氢化可的松联合布洛芬治疗动脉导管未闭早产儿临床研究*

姚 芒¹, 黄慧洁¹, 刘丽娜¹, 封丽娟²

(1. 承德医学院附属医院, 河北 承德 067000; 2. 河北省承德市中医院, 河北 承德 067000)

摘要:目的 观察氢化可的松联合布洛芬治疗动脉导管未闭(PDA)早产儿的临床疗效。方法 选取承德医学院附属医院2016年1月至2017年10月收治的PDA早产儿91例,按随机数字表法分为布洛芬组(A组,30例),氢化可的松组(B组,30例),氢化可的松联合布洛芬组(C组,31例)。结果 A组、B组、C组分别有25、23、29例患儿动脉导管关闭,3组比较差异无统计学意义($P > 0.05$);3组患儿治疗后血清前列腺素 E_2 (PGE₂)、脑钠肽(BNP)、内皮素-1(ET-1)水平,左心室收缩末前后径及容量和左心室舒张末前后径及容量均较治疗前降低,且C组均明显优于A组和B组($P < 0.05$);C组不良反应发生率明显低于A组和B组($P < 0.05$)。结论 氢化可的松联合布洛芬可用于PDA早产儿的治疗,其机制与降低患儿血清PGE₂,BNP,ET-1水平及改善心功能有关。

关键词:氢化可的松;布洛芬;动脉导管未闭;早产儿;临床疗效

中图分类号:R969.4;R977.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)04-0057-03

Clinical Study on Hydrocortisone Combined with Ibuprofen in the Treatment of Premature Infants with Patent Ductus Arteriosus

YAO Mang¹, HUANG Huijie¹, LIU Lina¹, FENG Lijuan²

(1. Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, China 067000; 2. Chengde Traditional Chinese Medicine Hospital, Chengde, Hebei, China 067000)

Abstract: **Objective** To observe the clinical effect of hydrocortisone combined with ibuprofen in the treatment of premature infants with patent ductus arteriosus(PDA). **Methods** Totally 91 premature infants with PDA admitted to the Affiliated Hospital of Chengde Medical University from January 2016 to October 2017 were selected and divided into ibuprofen group(group A, 30 cases), hydrocortisone group(group B, 30 cases), hydrocortisone combined with ibuprofen group(group C, 31 cases) according to the random number table method. **Results** There were 25, 23 and 29 infants with PDA closed in group A, group B and group C respectively, there was no significant difference among the three groups($P > 0.05$). The levels of serum prostaglandin E_2 (PGE₂), B-type natriuretic peptide(BNP), endothelin-1(ET-1), left ventricular end-systolic anteroposterior diameter and volume, and left ventricular end-diastolic diameter and volume in the three groups after treatment were lower than those before treatment, and those in group C were significantly better than those in group A and group B($P < 0.05$). The incidence rate of adverse reactions in group C was significantly lower than that in group A and group B($P < 0.05$). **Conclusion** Hydrocortisone combined with ibuprofen can be used in the treatment of premature infants with PDA. Its mechanism is related to the reduction of serum PGE₂, BNP, ET-1 levels and improvement of cardiac function.

Key words: hydrocortisone; ibuprofen; patent ductus arteriosus; premature infants; clinical effect

动脉导管是胎儿时期肺动脉与主动脉间的正常血流通道,为胚胎时期必需的特殊循环方式,出生后,肺循环和体循环各司其职,该动脉导管即因废用而自行关闭,若持续超过72 h未闭合则形成动脉导管未闭(PDA)^[1]。PDA常见于早产儿,因其动脉导管管壁发育不良或前列腺素分泌异常等原因导致^[2]。布洛芬属环氧合酶抑制剂,目前已广泛应用于治疗PDA,然而关于其在危重早产儿中的应用尚存争议^[3]。氢化可的松为糖皮质激素类药物,治疗支气管肺发育不良、先天性肾上腺皮质增生症等早产儿疾病效果明显^[4]。据报道,孕妇产前应用糖皮质激素类药物可降低PDA发生率^[5]。因此,本研究中观察了氢化可的松联合布洛芬治疗PDA早产儿的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:经动脉超声心动图确诊为PDA;少尿,胸骨左缘上方有不规律杂音,脉压 > 25 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),影像学出现肺充血现象;胎龄不超过36周;本研究经医院医学伦理委员会批准,患儿家属对本研究知情并签署知情同意书。

排除标准:凝血功能差,有出血倾向;重度黄疸需换血治疗;肾功能不全;先天性疾病。

病例选择与分组:选择承德医学院附属医院2016年1月至2017年10月收治的PDA早产儿91例,按随机数字表法分为布洛芬组(A组,30例),氢化可的松组(B组,30例),氢化可的松联合布洛芬组(C组,31例)。

*基金项目:河北省承德市科技支撑计划项目[201701A055]。

第一作者:姚芒,女,满族,大学本科,主治医师,研究方向为小儿内科学,(电子信箱)gblw729@163.com。

表 1 3 组患儿一般资料比较

组别	性别(男/女,例)	胎龄($\bar{X} \pm s$,周)	体质量($\bar{X} \pm s$,g)	动脉导管直径($\bar{X} \pm s$,mm)
A 组($n=30$)	14/16	34.26 $\pm$ 2.38	2 017.33 $\pm$ 73.27	1.73 $\pm$ 0.51
B 组($n=30$)	13/17	35.74 $\pm$ 2.09	1 995.25 $\pm$ 75.36	1.69 $\pm$ 0.48
C 组($n=31$)	15/16	34.28 $\pm$ 2.37	2 006.27 $\pm$ 81.26	1.71 $\pm$ 0.46
F/χ^2 值	0.268	0.830	0.554	0.319
P 值	0.845	0.410	0.682	0.751

3 组患儿一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表 1。

1.2 方法

两组患儿均进行肾功能、血糖、头颅 B 超、血常规、电解质等常规检查,A 组患儿给予布洛芬混悬液(上海强生制药有限公司,国药准字 H20000359,规格为每支 30 mL:0.6 g),鼻饲给药 3 次,间隔 24 h,剂量分别为 10,5,5 mg/kg,B 组患儿给予注射用氢化可的松琥珀酸钠(福安药业集团湖北人民制药有限公司,国药准字 H20058653,规格为每支 50 mg)8 mg/m² 静脉滴注,每天 1 次,治疗 3 d;C 组患儿联用布洛芬和氢化可的松治疗,方法同上。

1.3 观察指标

采用 GE SYSTEM-5 型彩色多普勒超声心动图仪观察患儿治疗后动脉导管关闭情况。治疗前后采集患儿清晨空腹静脉血 2 mL,3 000 r/min 离心 7 min,取上清液,采用酶联免疫吸附法检测血清前列腺素 E₂(PGE₂)、脑钠肽(BNP)、内皮素-1(ET-1)水平,试剂盒购自上海雅培生物工程有限公司,严格按照试剂盒说明书操作。于治疗前后进行超声心动图检查,测定左心室收缩末前后径(LVESd)、左心室舒张末前后径(LVEDd)、左

心室收缩末容量(LVESV)、左心室舒张末容量(LVEDV)、左心室射血分数(LVEF)等心功能指标。观察两组不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,组间比较行 t 检验,多组间比较行方差检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 4。A 组 25 例患儿动脉导管关闭,B 组 23 例关闭,C 组 29 例关闭,3 组比较,差异无统计学意义($\chi^2=3.394, P=0.183$)。

3 讨论

PDA 所导致的导管水平分流,易引起呼吸功能紊乱及血流动力学改变,临床表现为肺循环血流增加,体循环血量减少,继而引发肺出血、支气管肺发育不良、脑室内出血、坏死性小肠结肠炎、肾功能异常等,严重影响早产儿预后^[6]。临床一般先采用促导管闭合药物治疗 PDA 早产儿,若效果不佳,则会采取手术介入治疗。潘雨晴等^[7]研究发现,行动脉导管结扎的早产儿中易发生单侧声带麻痹,相比于药物治疗,手术治疗的远期不良预

表 2 3 组患儿血清 PGE₂,BNP 及 ET-1 水平比较($\bar{X} \pm s$)

组别	PGE ₂ (ng/L)		BNP(pg/mL)		ET-1(pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组($n=30$)	75.73 $\pm$ 5.51	46.27 $\pm$ 4.61 ^{*&}	762.56 $\pm$ 325.26	314.58 $\pm$ 146.21 ^{*&}	22.23 $\pm$ 10.07	17.89 $\pm$ 9.94 ^{*&}
B 组($n=30$)	74.68 $\pm$ 5.47	57.79 $\pm$ 5.42 ^{*&}	753.16 $\pm$ 401.82	396.73 $\pm$ 152.78 ^{*&}	22.92 $\pm$ 11.85	20.03 $\pm$ 10.85 ^{*&}
C 组($n=31$)	75.69 $\pm$ 4.47	37.83 $\pm$ 5.24 [*]	759.83 $\pm$ 379.68	213.27 $\pm$ 204.01 [*]	23.79 $\pm$ 10.24	12.51 $\pm$ 8.21 [*]
F 值	0.444	6.624	0.030	3.305	0.387	3.739
P 值	0.658	0.000	0.976	0.008	0.700	0.000

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与 C 组治疗后比较,[&] $P<0.05$ 。表 3 和表 4 同。

表 3 3 组患儿心功能指标比较($\bar{X} \pm s$)

组别	LVESd(mm)		LVEDd(mm)		LVESV(mL)		LVEDV(mL)		LVEF(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组($n=30$)	25.71 $\pm$ 5.52	19.32 $\pm$ 3.51 ^{*&}	40.94 $\pm$ 10.25	26.02 $\pm$ 15.29 ^{*&}	23.81 $\pm$ 11.26	18.36 $\pm$ 8.15 ^{*&}	68.23 $\pm$ 21.84	49.23 $\pm$ 15.85 ^{*&}	67.65 $\pm$ 24.21	63.49 $\pm$ 21.73
B 组($n=30$)	25.89 $\pm$ 4.58	21.44 $\pm$ 4.11 ^{*&}	39.93 $\pm$ 11.27	32.71 $\pm$ 13.09 ^{*&}	24.86 $\pm$ 10.52	19.72 $\pm$ 8.37 ^{*&}	67.56 $\pm$ 22.13	58.36 $\pm$ 16.63 ^{*&}	68.38 $\pm$ 20.57	64.34 $\pm$ 23.68
C 组($n=31$)	26.46 $\pm$ 5.33	17.03 $\pm$ 3.68 [*]	39.72 $\pm$ 9.05	18.13 $\pm$ 14.33 [*]	23.75 $\pm$ 10.63	13.31 $\pm$ 9.21 [*]	68.21 $\pm$ 20.06	40.24 $\pm$ 15.97 [*]	67.52 $\pm$ 20.46	62.08 $\pm$ 23.54
F 值	1.092	7.892	0.542	5.479	0.892	4.012	0.321	5.290	0.452	0.376
P 值	0.247	0.000	0.678	0.000	0.298	0.000	0.713	0.000	0.675	0.702

表4 3组患儿不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	高胆红素血症	消化道出血	坏死性小肠结肠炎	肾功能异常	脑室内出血	合计
A组($n=30$)	6(20.00)	4(13.33)	3(10.00)	2(6.67)	2(6.67)	17(56.67)*
B组($n=30$)	7(23.33)	4(13.33)	1(3.33)	2(6.67)	1(3.33)	15(50.00)*
C组($n=31$)	1(3.23)	0(0)	2(6.45)	1(3.23)	1(3.23)	5(16.13)

后风险更大,故应慎重选择。布洛芬为近年来防治 PDA 的常用药,其具有不影响脑血流量或胃肠道及肾的血流动力学等优点,但在早期干预 PDA 中研究发现,30% 早产儿对环氧合酶抑制剂不敏感^[8]。且随患儿日龄增加,布洛芬疗效逐渐下降,存在一定的用药缺陷。有研究报道,出生后早期使用氢化可的松可降低 PDA 发生率^[9]。

本研究结果显示,联合用药组治疗成功例数多于单药组,但差异无统计学意义($P>0.05$),可能是因为样本量较少,导致结果存在一定偏倚。3 组患儿治疗后 PGE₂,BNP,ET-1 均较治疗前降低,且 C 组患儿明显低于 A 组和 B 组($P<0.05$)。提示联合用药改善 3 指标效果优于单药治疗。PGE₂ 具有扩张血管的功能,水平下降可促进 PDA 关闭^[10];BNP 是心室在血流动力学应激下和充血性衰竭情况下分泌的,国内外已有多项研究报道,其可用来预测并诊断 PDA,同时还可帮助判断药物的治疗反应^[11-12]。另有研究报道,ET-1 水平降低有利于 PDA 关闭^[13]。因此,3 指标可作为监测 PDA 临床疗效的生物学指标。可能是因为布洛芬为前列腺素抑制剂,可促进 PDA 关闭,而氢化可的松的药效发挥必须以使用前列腺素抑制剂为前提,二者联用有协同作用,从而升高了 PDA 关闭率^[14]。3 组患儿治疗后 LVESd, LVEDd, LVESV, LVEDV 均得到有效控制,且 C 组控制效果较 A 组和 B 组更佳。表明氢化可的松联合布洛芬改善早产儿心功能效果优于单用其一治疗,究其原因,联合治疗可使 PDA 关闭,进而减轻左心负荷,减少心功能受损概率^[15]。C 组不良反应发生率低于其他两组,差异有统计学意义($P<0.05$)。提示联合用药不会增加不良反应。其原因可能是因为氢化可的松的研究重点在于其远期不良反应,而本研究结点时间为患儿出院时,尚未对远期预后进行评估,后续报道将增大样本量、延长随访时间,以期获取更为可靠、准确的临床数据。

综上所述,氢化可的松联合布洛芬可用于治疗 PDA 早产儿,其机制与改善患儿心功能,降低血清 PGE₂,BNP,ET-1 水平有关。

参考文献:

- [1] SHEIKH AM, DUKE AK, SATTAR H. Transcatheter closure of Patent Ductus Arteriosus through only venous route[J]. J Pak Med Assoc, 2018, 68(3): 469-470.
- [2] 潘湘斌, 欧阳文斌, 李守军, 等. 单纯超声心动图引导下行动

脉导管未闭封堵术的安全性和有效性[J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(1): 31-33.

- [3] 李向农, 江明宏, 刘雪梅, 等. 超声心动图评估口服布洛芬治疗早产儿动脉导管未闭的疗效[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8(3): 361-363.
- [4] 张明村, 张改秀. 青少年先天性肾上腺皮质增生症的研究进展[J]. 中国全科医学, 2017, 20(18): 2289-2293.
- [5] 早产儿呼吸窘迫综合征流行病学调查协作组. 产前糖皮质激素对早产小于胎龄儿病死率和主要并发症的影响[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(8): 613-618.
- [6] 陆丹芳, 刘云峰, 童笑梅, 等. 早产儿动脉导管未闭的临床特点及其心脏血流动力学研究[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(3): 187-193.
- [7] 潘雨晴, 薛辛东. 早产儿动脉导管未闭管理及其争议[J]. 中国实用儿科杂志, 2015, 30(2): 85-88.
- [8] 杨波, 高翔羽, 黑明燕, 等. 对乙酰氨基酚治疗早产儿症状性动脉导管未闭的研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(2): 152-155.
- [9] 陈涵强, 欧阳夏, 杨长仪, 等. 低血清皮质醇水平早产儿动脉导管未闭早期干预的相关性分析[J]. 中华新生儿科杂志, 2017, 32(6): 420-425.
- [10] 吴东平, 朱璐卡. 布洛芬与对乙酰氨基酚治疗早产儿症状性动脉导管未闭对患儿血浆和尿前列腺素 E₂ 水平的影响[J]. 实用药物与临床, 2017, 20(6): 657-660.
- [11] JEONG HA, SHIN J, KIM E, et al. Correlation of B-type natriuretic peptide levels and echocardiographic parameters in preterm infants with patent ductus arteriosus[J]. Korean J Pediatr, 2016, 59(4): 183-189.
- [12] 黄敏, 封志纯, 陈佳, 等. 早产儿动脉导管未闭与 B 型脑钠肽及氨基末端脑钠肽前体相关性[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(10): 793-795.
- [13] 姚玮, 高印生, 王庆凯, 等. 阿托伐他汀对动脉导管未闭合并肺动脉高压介入术后影响[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(22): 3776-3778.
- [14] SATPUTE MD, DONOHUE PK, VRICELLA L, et al. Cardiovascular instability after patent ductus arteriosus ligation in preterm infants: the role of hydrocortisone[J]. J Perinatol, 2012, 32(9): 685-689.
- [15] LEE HY, KIM SH, JUNG KT, et al. Hydrocortisone for refractory hypotension of very low birth weight infant with patent ductus arteriosus: a case report[J]. J Anesth, 2012, 26(1): 134-135.

(收稿日期: 2018-07-10)