

论著 · 临床研究

早期口服布洛芬治疗极低出生体重 儿动脉导管未闭的临床研究

林新祝¹ 陈涵强² 郑直¹ 李雅丹¹ 赖基栋¹ 黄荔涵¹

(1. 厦门市妇幼保健院新生儿科,福建 厦门 361000; 2. 福建省妇幼保健院,福建 福州 350001)

[摘要] 目的 探讨早期口服布洛芬治疗极低出生体重儿(VLBWI)动脉导管未闭(PDA)的临床效果和安全性。方法 生后24 h内经床边心脏彩超确诊的有临床症状的VLBWI PDA 64例,随机分为治疗组和对照组,每组32例。治疗组生后24 h内口服布洛芬,首剂10 mg/kg,第2、3剂5 mg/kg,每剂间隔24 h。对照组给予安慰剂生理盐水1 mL/kg,第2、3剂0.5 mL/kg,每剂间隔24 h。观察两组患儿的治疗效果及不良反应。结果 第1疗程结束后治疗组动脉导管关闭率为84%,明显高于对照组的41%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。治疗组脑室周围白质软化和支气管肺发育不良的发生率明显低于对照组($P < 0.05$);机械通气时间和平均住院时间明显短于对照组($P < 0.05$)。两组脑室内出血、早期肺出血、坏死性小肠结肠炎的发生率等差异无统计学意义($P > 0.05$),且均未发现明显不良反应。结论 早期口服布洛芬治疗VLBWI PDA可以减少部分近期并发症的发生率,缩短住院时间,且未发现明显不良反应。 [中国当代儿科杂志,2012,14(7):502-505]

[关键词] 动脉导管未闭;布洛芬;极低出生体重儿

[中图分类号] R722 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2012)07-0502-04

Therapeutic effect of early administration of oral ibuprofen in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus

LIN Xin-Zhu, CHEN Han-Qiang, ZHENG Zhi, LI Ya-Dan, LAI Ji-Dong, HUANG Li-Han. Department of Neonatology, Maternal and Child Health Hospital of Xiamen City, Xiamen, Fujian 361000, China (Chen H-Q, Email: hqchen_996@yahoo.com)

Abstract: Objective To study therapeutic effect and safety of early administration of oral ibuprofen in very low birth weight infants (VLBWIs) with patent ductus arteriosus (PDA). **Methods** A total of 64 symptomatic VLBWIs (within 24 hours after birth) with PDA confirmed by bedside Color Doppler ultrasound were randomly divided into two groups: treatment and control ($n = 32$ each). The treatment group was orally administered ibuprofen within 24 hours after birth at 10 mg/kg, followed 24 hours later by a second dose of 5 mg/kg and 48 hours later by a third dose of 5 mg/kg. The control group was treated with placebo (normal saline) at 1 mL/kg, followed 24 hours later by a second dose of 0.5 mL/kg and 48 hours later by a third dose of 0.5 mL/kg. The therapeutic efficacies and adverse effects in both groups were observed. **Results** The treatment group showed a significantly higher closure rate of ductus arteriosus than the control group after one course of treatment (84% vs 41%; $P < 0.01$). The incidence rates of periventricular leukomalacia and bronchopulmonary dysplasia were significantly lower in the treatment group than in the control group ($P < 0.05$). The duration of mechanical ventilation and mean hospitalization time were significantly shorter in the treatment group than in the control group ($P < 0.05$). There were no significant differences in the incidence rates of intraventricular hemorrhage, early pulmonary hemorrhage and necrotizing enterocolitis between the two groups ($P > 0.05$). No obvious adverse effects were observed in both groups. **Conclusions** Early administration of oral ibuprofen for treatment of PDA in VLBWIs can decrease the incidence rates of some early complications and shorten hospitalization time, but causes no significant adverse effects.

[Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(7):502-505]

Key words: Patent ductus arteriosus; Ibuprofen; Very low birth weight infant

早产儿,尤其是极低出生体重儿(very low birth weight infant, VLBWI),由于动脉导管壁肌层发育不良,缺乏有利于动脉导管闭合的内皮下组织垫,导管收缩能力差,对血氧分压升高的反应低于足月儿,对

[收稿日期]2012-04-02;[修回日期]2012-06-10
[作者简介]林新祝,男,大学本科,主任医师。
[通信作者]陈涵强,主任医师,教授。

前列腺素等松弛动脉导管的敏感性高,同时生后发生的低氧血症和酸中毒可使动脉导管收缩不良,诸多因素使得动脉导管易发生持续性开放,即动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA),引起血流动力学紊乱,对全身各脏器造成不良影响。而早产儿PDA有自然闭合的可能,因此,目前对早产儿PDA如何进行干预以及干预的时机等问题存在较多的争议。现对厦门市妇幼保健院3年来收治的64例有临床症状的VLBWI PDA随机分组进行对照研究,由于布洛芬引起肾功能障碍、颅内出血、坏死性小肠结肠炎(NEC)、肠穿孔等副作用较吲哚美辛少,在早产儿应用较为安全,且文献报道与吲哚美辛疗效相当^[1],故本研究采用布洛芬治疗PDA,探讨有临床症状的早产儿PDA 24 h内开始采用布洛芬干预

的临床效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2009年1月至2011年12月在厦门市妇幼保健院新生儿重症监护室(NICU)住院的胎龄≤32周且出生体重<1500 g的早产儿89例,生后24 h内经床边心脏彩超证实有PDA且有临床症状者64例(72%)。将64例患儿按胎龄≤28周、29~30周、31~32周进行分层,然后用计算机进行随机分组,分为对照组和治疗组,每组32例。两组性别分布、胎龄、日龄、出生体重、病因分布等差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表1。

表1 两组患儿的一般情况

组别	例数	男/女 (例)	胎龄 ($\bar{x}\pm s$,周)	日龄 ($\bar{x}\pm s$,h)	出生体重 ($\bar{x}\pm s$,g)	病因(例)					
						RDS	肺炎	湿肺	PIE	败血症	窒息
对照组	32	18/14	30.8±2.3	20±5	1350±221	12	7	5	3	1	4
治疗组	32	17/15	31.2±2.4	23±4	1301±260	13	6	4	2	2	5

注:RDS为呼吸窘迫综合征;PIE为间质性肺气肿

1.2 剔除标准

(1)染色体异常者;(2)合并其他先天性心脏畸形或肾脏畸形或消化道畸形者;(3)生后7 d内死亡或自动出院者;(4)生后24 h内头颅B超诊断Ⅲ、Ⅳ级脑室内出血者;(5)需要换血治疗的高胆红素血症早产儿;(6)存在药物治疗的禁忌症:①血清尿素氮>8.9 mmol/L或肌酐>141 μmol/L;②每小时尿量<0.5 mL/kg;③血小板(Plt)<80×10⁹/L;④有出血倾向或弥漫性血管内凝血;⑤怀疑或确诊NEC。

1.3 早期PDA的诊断标准

早期PDA的诊断参照文献^[2]:生后24 h内经床边心脏彩超证实为PDA,动脉导管直径≥1.5 mm,存在左向右分流者,具备以下临床表现:(1)心脏杂音;(2)心前区搏动明显;(3)心动过速>160次/min;(4)水冲脉;(5)脉压差>25 mm Hg;(6)胸片心脏扩大,肺纹理增多。

1.4 研究方法

治疗组在常规治疗的基础上,于生后24 h内给予口服布洛芬,首剂10 mg/kg,第2、3剂5 mg/kg,每剂间隔24 h,总共3剂为1个疗程。对照组在常规治疗的基础上,给予安慰剂生理盐水1 mL/kg,第2、3剂0.5 mL/kg,总共3剂,每剂间隔24 h。常规治疗包括适宜的氧疗、限液、纠酸、应用利尿及有指征地应用抗生素。

1.5 观察指标

(1)观察动脉导管的关闭率,第1疗程结束后,在出生72 h以后常规复查床边心脏彩超,以比较两组患儿动脉导管的关闭情况;(2)常规在生后24 h、3 d、7 d、14 d、28 d行床边头颅B超检查,比较两组患儿脑室内出血(intraventricular hemorrhage, IVH)和脑室周围白质软化(periventricular leukomalacia, PVL)的发生率;(3)观察两组患儿的机械通气时间、支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)、早期肺出血的发生率;(4)观察两组患儿NEC的发生率;(5)观察两组患儿第1疗程结束后血小板、总胆红素、肾功能、电解质等生化指标;(6)观察住院时间、治愈率等指标。

1.6 统计学分析

采用SPSS 19.0统计软件进行数据处理,数据用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)或百分比表示,计量资料用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗后动脉导管关闭率的比较

对照组32例患儿中,应用安慰剂1疗程后,经床边心脏彩超检查,动脉导管关闭13例(41%);未关闭

19例中,随访至生后3个月关闭15例,仍有4例未关闭。治疗组32例患儿中,应用布洛芬治疗1疗程后,经床边心脏彩超检查,动脉导管关闭27例(84%);5例未关闭,继续予第2疗程的布洛芬治疗,复查床边心脏彩超示关闭3例,2例未关闭,随访至生后3个月关闭。第1疗程结束后两组患儿动脉导管关闭率比较差异有统计学意义($\chi^2=13.07,P<0.01$)。

2.2 两组患儿IVH和PVL发生率的比较

对照组32例患儿中,IVH I级14例,Ⅱ级3例,Ⅲ级1例,Ⅳ级1例,共19例,发生率为59%;治疗组32例患儿中,IVH I级10例,Ⅱ级2例,Ⅲ级1例,共13例,发生率为41%。两组IVH发生率差异无统计学意义($\chi^2=2.25,P>0.05$)。对照组32例患儿中,PVL出现15例(57%),其中局灶性12例,弥漫性3例。治疗组32例患儿中,PVL6例(19%),均为局灶性。治疗组PVL发生率显著低于对照组($\chi^2=5.74,P<0.05$)。

2.3 两组患儿机械通气时间、BPD和早期肺出血的发生率比较

两组患儿均在生后2h内给予固尔苏治疗(200 mg/kg),视情况可再给第2、3剂,间隔6~8h,剂量100 mg/kg。对照组上机14例,撤离呼吸机改持

续气道正压通气(CPAP)的时间为 37 ± 11 h;治疗组上机15例,撤离呼吸机CPAP的时间为 26 ± 8 h。治疗组机械通气的时间显著低于对照组($t=3.17,P<0.01$)。

对照组21例发生BPD(66%);治疗组11例发生BPD(34%),治疗组BPD发生率显著低于对照组($\chi^2=6.25,P<0.05$)。

对照组9例发生早期肺出血(28%),治疗组5例(16%),两组早期肺出血的发生率差异无统计学意义($\chi^2=3.54,P>0.05$)。

2.4 两组患儿NEC发生率的比较

对照组5例发生NEC(16%),治疗组3例(9%),两组NEC发生率差异无统计学意义($\chi^2=0.57,P>0.05$)。但对照组出现2例NEC肠穿孔,需要手术治疗,其中1例术后死亡;治疗组1例发生NEC肠穿孔,术后死亡。

2.5 两组患儿治疗后生化指标的比较

两组患儿第1疗程治疗结束后血小板、总胆红素、肾功能、电解质等生化指标差异均无统计学意义($P>0.05$)(表2)。治疗组第1疗程结束后有3例出现一过性尿量减少,为每小时0.9~1 mL/kg,经给予多巴胺 $3.5\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 配合呋塞米1 mg/kg静脉推注1次后,尿量恢复正常。

表2 两组患儿治疗后的血小板、总胆红素、肾功能、电解质等生化指标的比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	肌酐($\mu\text{mol/L}$)	胆红素($\mu\text{mol/L}$)	K ⁺ (mmol/L)	Na ⁺ (mmol/L)	Cl ⁻ (mmol/L)	血小板($\times 10^9$)
对照组	32	138 $\pm$ 10	73 $\pm$ 16	4.8 $\pm$ 1.0	140 $\pm$ 14	99 $\pm$ 11	256 $\pm$ 17
治疗组	32	135 $\pm$ 11	75 $\pm$ 17	4.5 $\pm$ 0.9	140 $\pm$ 13	98 $\pm$ 10	259 $\pm$ 18
t值		1.16	0.46	1.26	0.18	0.19	0.70
P值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.6 两组患儿住院时间、治愈率的比较

对照组平均住院时间为 67 ± 10 d;治疗组平均住院时间为 59 ± 9 d。治疗组平均住院时间显著低于对照组($t=3.76,P<0.01$)。对照组治愈29例(91%),死亡3例,1例死于Ⅳ级IVH,1例死于早期肺出血,1例死于NEC;治疗组治愈30例(94%),死亡2例,1例死于早期肺出血,1例死于NEC。两组治愈率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.22,P>0.05$)。

3 讨论

目前认为绝大多数足月儿动脉导管在生后48h内会功能性关闭,故生后72h仍未闭者称为PDA^[3]。然而VLBWI中,PDA的比例明显增高,与

胎龄呈负相关,有文献报道VLBWI PDA的发生率高达65%以上^[4],本组资料24h内PDA的发生率为72%,稍高于文献报道。

PDA可并发多种危及新生儿生命的疾病,其病理生理学机制在于左向右分流引起血液的重新分布,导致肺血流增多,而体循环缺血影响重要脏器血供,导致各种并发症。早产儿心肌细胞较小,含水量多,交感神经发育不完善,心肌收缩力和储备力均不足,PDA易引发心力衰竭和肺水肿,因此,通常应早期关闭PDA。Ment等^[5]提出,早期用药以关闭PDA可以大幅减少由此引起的多种并发症。

但目前对于出生体重<1500g的早产儿PDA如何进行干预,存在较多的争议,如干预的指征、干预的时机、干预的方法是药物治疗还是手术等等仍没有定论。考虑到吲哚美辛、布洛芬等环氧化酶

(cyclooxygenase, COX)抑制剂本身的不良反应和早产儿 PDA 早期较高的自然关闭率,目前不推荐应用药物预防性关闭早产儿 PDA^[6]。对于无临床症状的 PDA,由于有 60% 的动脉导管可在生后 72 h 内自行关闭,因此,目前认为也无需治疗^[3]。而有临床症状的 PDA 由于存在明显的血流动力学改变,常导致早产儿心力衰竭、肺动脉高压、肺出血、BPD、NEC、IVH 等,需要较长时间的机械通气,近远期并发症的发生率和病死率较高,故应给予积极治疗。但由于 PDA 的药物治疗存在时间窗^[1],早产儿 PDA 的药物治疗效果与日龄密切相关,药物治疗的最佳时间窗是出生 1 周以内,尤其是生后 24 ~ 48 h 给予首剂者,效果最好^[1]。文献报道,观察等待的时间越长,使用 COX 抑制剂关闭 PDA 的成功率越低^[7]。因此,本研究对于 VLBWI 生后 24 h 内做床边心脏彩超,明确 PDA 后,有临床症状的 64 例患儿随机分为治疗组和对照组,治疗组给予药物早期干预治疗,观察治疗效果和药物治疗的安全性。

药物治疗仍是关闭 PDA 的首选治疗方式,其中吲哚美辛一直是国际上治疗 PDA 的最常用药物,但由于其血药浓度安全范围较窄,存在肾功能障碍、IVH、肠穿孔等严重不良反应,而且国内没有静脉制剂,片剂的溶解度较低,摄取的剂量可能不准确,所以,越来越多的 NICU 使用布洛芬来关闭 PDA。文献报道布洛芬关闭 PDA 与吲哚美辛疗效相当,对消化道、肾脏、脑等重要脏器的血流无明显影响,早期应用布洛芬更安全^[8]。

本研究结果表明,治疗组早期(生后 24 h 内)口服布洛芬关闭 PDA,第 1 疗程后动脉导管关闭率为 84%,与文献报道^[9]口服吲哚美辛的关闭率相当,明显高于对照组的 41%,且治疗组在 PVL 的发生率、机械通气时间、BPD 和平均住院时间等方面明显优于对照组。但治疗组在 IVH、早期肺出血、NEC 发生率等方面与对照组相比差异无统计学意义,与文献报道早期关闭 PDA 可以有效降低肺出血的发生率不符^[10],这可能与本研究样本数较少有关。

本研究早期给予口服布洛芬治疗中,未发现明显不良反应,患儿肾功能、电解质、尿量、胆红素等生化指标均无异常发现。说明早期口服布洛芬治疗 VLBWI PDA 可以减少一部分近期并发症的发生率,缩短住院时间,且未发现明显不良反应。但由于本研究样本数较少,有待多中心随机双盲对照试验进一步证实。

[参 考 文 献]

[1] 陈超,石文静. 早产儿动脉导管开放的处理[J]. 中国小儿急救医学杂志,2011,18(4):303-306.

[2] Malviya M, Ohlsson A, Shah S. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants [J/OL]. Cochrane Database Syst Rev, 2008, (1): CD003951.

[3] 冯天行 王来栓. 早产儿动脉导管未闭的导管关闭治疗[J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(10): 761-764.

[4] 屈晓羽,周先锋,屈艺,唐彬秩,母得志. 新生儿动脉导管未闭的高危因素分析[J]. 中国当代儿科杂志,2011,13(5): 388-391.

[5] Ment LR, Oh W, Ehrenkranz RA, Phillip AG, Vohr B, Allan W, et al. Low-dose indomethacin and prevention of intraventricular hemorrhage: A multi-center randomized trail[J]. Pediatrics, 1994, 93(4): 543-550.

[6] 陈涵强 杨长仪 杨文庆 石惠英 林云峰 极低出生体重早产儿动脉导管未闭的治疗[J]. 中华围产医学杂志,2011,14(7): 524-530.

[7] Clyman RI. Recommendations for the postnatal use of indomethacin; an analysis of four separate treatment strategies[J]. J Pediatr, 1996, 128(5 Pt 1): 601-607.

[8] Fakhraee SH, Badiie Z, Mojtahedzadeh S, Kazemian M, Kelishadi R, Beheshti S. Comparison of oral ibuprofen and indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants[J]. 中国当代儿科杂志,2007,9(5):399-403

[9] Satar M, Yapicioglu H, Narli N, Ozbarlas N, Kuşükosmanoglu O, Tutak E. Is oral indomethacin effective in treatment of preterm infants with patent ductus arteriosus? [J]. Turk J Pediatr, 2004, 46(2): 137-141.

[10] Domanico RS, Waldman JD, Lester LA. Prophylactic indomethacin reduces the incidence of pulmonary hemorrhage and patent ductus arteriosus in surfactant treated infants 1250 grams[J]. Pediatr Res, 1994, 35:331A.

(本文编辑:邓芳明)