

·临床研究报道·

应用苯巴比妥预防早产儿 脑室内出血九年疗效评估

谢利娟,陈惠金,陈冠仪,储淞雯,吴圣楣

(上海第二医科大学附属新华医院儿内科,上海 200092)

[摘要] 目的 该文进行九年总结及评价苯巴比妥的实际预防早产儿脑室内出血(IVH)疗效。方法 回顾1994年至2003年期间入住新生儿病房、曾经头颅B超检查的早产儿有效病例331例,其中113例应用苯巴比妥作为预防组,接受苯巴比妥负荷量20 mg/kg,分两次间隔12 h静脉给予,负荷量12 h后再静脉给予维持量每日5 mg/kg,共4~5 d。预防组所有患儿接受苯巴比妥的平均时龄为生后14.0 h(1~72 h),其中本院患儿为12.0 h(1~72 h),外院为17.5 h(1~48 h)。218例未用苯巴比妥的患儿作为对照组。结果 对照组中IVH程度更为严重,其重度IVH的发生率占出血患儿的21.2%,较预防组的重度IVH发生率高出近15个百分点,两组在重度IVH发生率之间的差异呈非常显著性意义($P < 0.01$)。预防组中IVH由轻度向重度的转变率为4.5%,由重度向轻度的转变率为100%。对照组中IVH由轻度向重度的转变率为23.3%,由重度向轻度的转变率为6.3%,两组在IVH轻重程度转变之间的差异呈非常显著性意义($\chi^2 = 13.77$, $P < 0.01$ 和 $\chi^2 = 25.78$, $P < 0.01$)。结论 对早产儿在生后早期应用苯巴比妥预防IVH具有一定的效果,尤其可稳定病情,显著减轻脑室内出血的严重度。但需指出的是,药物预防并不是减少脑室内出血发生的唯一手段,在药物预防的同时,强调在新生儿早期及时谨慎地处理,尤其是维持正常的血液动力学和血气,对于降低脑室内出血的发生可能有更重要的意义。

[中国当代儿科杂志,2004,6(6):510-512]

[关键词] 脑室内出血;苯巴比妥;早产儿

[中图分类号] R722 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1008-8830(2004)06-0510-03

低出生体重儿由于其器官和功能均未成熟,生活能力低下,死亡率高,存活者常出现多种临床问题及后遗症,其中危害最大的主要为脑室内出血(intraventricular hemorrhage, IVH),其发生率可高达65%以上,IVH的预防因而显得甚为重要。Donn等^[1]在1981年首次报道,应用苯巴比妥可明显降低早产儿IVH发生率。自1992年以来,本院开始对早产儿在生后早期应用苯巴比妥预防IVH。本文对1994年至2003年期间入住新生儿病房、曾经头颅B超检查的早产儿,对照进行苯巴比妥预防IVH的疗效分析,报告如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料

1994年4月至2003年3月期间,上海第二医

科大学附属新华医院新生儿病区 and 新生儿重症监护室共收治胎龄小于37周的早产儿527例,剔除因病史遗失或不完整、生后极早期死亡、畸形儿或因研究条件不完全,如应用苯巴比妥不规范、未作超声检查者共196例,实际进入分析病例为331例。将应用苯巴比妥的早产儿作为治疗组,未用苯巴比妥作为对照组。所有患儿尽可能在生后或入院3 d内给予初次头颅超声检查,多数患儿3~7 d后重复1次或数次。根据Papile分类法^[2]对IVH进行分级,其中、级为重度IVH。

331例早产儿的平均胎龄为 34 ± 2 周(28~36.9周),出生体重为 2170 ± 496 g(778~4055 g)。男女比例为1.59:1。其中138例(41.7%)为外院出生患儿。曾应用苯巴比妥者共113例,作为预防组,余218例未用苯巴比妥者,作为对照组。两组的一般资料比较见表1。

[收稿日期] 2003-12-30; [修回日期] 2004-06-02

[作者简介] 谢利娟(1968-),女,在职博士,主治医师。主攻方向:新生儿脑损伤。

表 1 两组一般资料比较

分组	胎龄 (周)	体重 (g)	Apgar 评分		性别		出生	
			1 min	5 min	男	女	本院	外院
对照组 (n = 218)	34.3 ± 1.9	2192 ± 490	8.3 ± 2.2	9.4 ± 1.4	136	86	121	97
预防组 (n = 113)	33.9 ± 2.0	2129 ± 506	7.8 ± 2.7	8.9 ± 2.1	71	42	72	41
t 或 χ^2	t = 1.08	t = 1.098	t = 1.82	t = 2.76	$\chi^2 = 0.163$		$\chi^2 = 2.06$	
P	> 0.05	> 0.05	< 0.05	< 0.05	> 0.05		> 0.05	

上表显示,两组在胎龄、出生体重、本院或外院出生以及性别之间的差异均无统计学意义,提示两组具有可比性。预防组在 1 min 和 5 min 的 Apgar 评分均显著低于对照组,提示预防组的窒息程度更趋严重。

1.2 苯巴比妥应用方法

尽可能在生后 6 h 内或入院当天给予苯巴比妥负荷量 20 mg/kg,分两次间隔 12 h 静脉给予,负荷量 12 h 后再静脉给予维持量每日 5 mg/kg,共 4~5 d。部分患儿在生后第 4 天检测血清苯巴比妥浓度为 20~30 $\mu\text{g/mL}$ 。

1.3 统计学方法

尽可能收集每例早产儿的围产期资料,输入计算机 Foxpro 程序进行数据处理。应用团体 t 检验、 χ^2 检验对资料进行统计分析, $P < 0.05$ 示差异有显著性意义。

2 结果

2.1 预防组给药情况

预防组接受苯巴比妥负荷量的时间,本院患儿取决于从产科婴儿室转到本科的时间,外院患儿则

取决于由外院入住本院的时间。预防组所有患儿接受苯巴比妥的平均时龄为生后 14.0 h(1~72 h),其中本院患儿为 12.0 h(1~72 h),外院为 17.5 h(1~48 h)。有 36.1% 的本院患儿和 65.9% 的外院患儿大于生后 6 h 接受苯巴比妥负荷量。资料显示,负荷量在 6 h 内给予者,没有 1 例患儿呈现 Ⅲ级 IVH。给药组中呈现 Ⅲ级 IVH 的所有 6 例患儿,其给药时龄均迟于生后 6 h。

2.2 IVH 发生情况

两组 IVH 的发生率及严重程度见表 2。表 2 显示,虽然预防组 IVH 的发生率较对照组更趋增高,但对照组中 IVH 程度更为严重,其重度 IVH 的发生率占出血患儿的 21.2%,较预防组的重度 IVH 发生率高出近 15 个百分点,两组在重度 IVH 发生率之间的差异呈非常显著性意义 ($\chi^2 = 9.57$, $P < 0.01$)。

表 3 资料显示,预防组中 IVH 由轻度向重度的转变率为 4.5%,由重度向轻度的转变率为 100%。对照组中 IVH 由轻度向重度的转变率为 23.3%,由重度向轻度的转变率为 6.3%,两组在 IVH 轻重程度转变之间的差异呈非常显著意义 ($\chi^2 = 13.77$, $P < 0.01$ 和 $\chi^2 = 25.78$, $P < 0.01$)。

表 2 两组 IVH 发生率及严重程度比较 (%)

组别	例数	IVH 例数	I 级 IVH	II 级 IVH	III 级 IVH	IV 级 IVH
对照组	218	151(69.3)	4(2.6)	116(76.8)	32(21.2)	1(1)
预防组	113	94(83.2)	3(3.2)	85(90.4)	6(6.4)	0(0)

表 3 两组 IVH 轻重程度的转变比较

组别	I 级转 II 级	II 级转 III 级	III 级转 II 级	轻向重转变率 (%)	重向轻转变率 (%)
对照组	5	23	2	28/120(23.3)	2/32(6.3)
预防组	3	1	6	4/88(4.5)	6/6(100)

2.3 转归

预防组在给药期间,没有出现反应低下、呼吸抑制等不良药物反应。对照组中有 6 例重度 IVH 因

呼吸衰竭而死亡,其中 2 例死因主要与 RDS 有关。另 3 例重度 IVH 和 2 例 II 级 IVH 因呼吸困难需予机械通气治疗,因家长放弃治疗其后失去随访。预

防组中1例因RDS导致呼吸衰竭死亡,另1例极低体重儿因家长放弃治疗出院。

3 讨论

早产儿好发脑室内出血,与早产儿在脑室管膜下存在着脆弱易破损的胚胎生发层基质有关^[3]。脑室内出血所导致的危害显而易见,是造成新生儿早期死亡、导致其后智力和运动发育障碍的主要原因。

多年来已知苯巴比妥能降低脑代谢率,降低细胞内外水肿,降低颅内压,减少儿茶酚胺释放,增加葡萄糖转运,以及镇静和抗痉挛等作用^[4~10],其中镇静作用已在人类研究中得到证实,即苯巴比妥的镇静作用可中止血压的突然升高,后者与发生IVH密切相关^[11]。

对Donn等所在医院常规应用苯巴比妥预防IVH的800余例早产儿所进行的5年疗效评估结果,以及本院在上世纪九十年代初期所进行的相应研究,均证实苯巴比妥对于预防早产儿脑室内出血的发生具有一定的效果,尤其在降低IVH的严重程度方面有其独到的肯定效果^[10,11]。

本文资料没有显示苯巴比妥明显降低了IVH发生率,但在接受苯巴比妥的预防组中,其重度IVH的发生率明显降低,已发生IVH者病情稳定,原为重度IVH向轻度IVH的转变率达到了100%。相反,对照组中则有23例患儿很快由轻度转变为重度IVH,另5例由I级转变为II级IVH,仅2例患儿由III级转变为II级IVH,其由轻向重的转变率达23.3%,而由重度向轻度的转变率仅为6.3%。从而再次证实苯巴比妥确可明显减轻IVH的严重程度。

本文早产儿IVH的发生率要高于国外报道,尤其预防组较对照组有更高的发生率。推究其原因,可能主要与住院早产儿病情较重有关。本院住院早产儿均来自产科婴儿室,因病重而转入新生儿病房。外院早产儿更因病情严重而转入本院,因而发生IVH的危险因素明显增加。由于本院婴儿室和外院患儿的延迟转入,因而预防组接受苯巴比妥负荷量的平均时龄也大大推迟至生后12~17h之久。注意到一些研究,当负荷量时间超过生后6时龄时,结果常不尽理想。

综上所述,对早产儿在生后早期应用苯巴比妥预防IVH具有一定的效果,尤其可稳定病情,显著减轻脑室内出血的严重度。所有预防组患儿用药期

间没有出现不良反应,且临床症状较对照组明显减轻,显示苯巴比妥改善临床症状的有效性,也说明所给药物剂量是合适的。

本文结果进一步提示,对脑室内出血高发生率的早产儿在生后早期有必要常规应用苯巴比妥进行药物预防。但需指出的是,药物预防并不是减少脑室内出血发生的唯一手段,在药物预防的同时,强调在新生儿早期及时谨慎地处理,尤其是维持正常的血液动力学和血气,对于降低脑室内出血的发生可能有更重要的意义。

【参考文献】

- [1] Donn SM, Roloff DW, Goldstein GW. Prevention of intraventricular haemorrhage in preterm infants by phenobarbitone. A controlled trial [J]. *Lancet*, 1981, 2(8240): 215-217.
- [2] Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1 500 gm [J]. *J Pediatr*, 1978, 92(4): 529-534.
- [3] 陈惠金. 新生儿常见颅内病变的影像诊断和防治 [M]. 上海: 上海科技出版社, 1995, 1-4.
- [4] Chen HJ, Roloff DW. Routine administration of phenobarbital for the prevention of intraventricular hemorrhage in premature infants: five years' experience [J]. *J Perinatol*, 1994, 14(1): 15-22.
- [5] Chen HJ, Roloff DW. Does routine use of phenobarbital reduce the incidence of IVH in premature infants? [J]. *Pediatric Research*, 1991, 29(3): 208A.
- [6] Whitelaw A, Placzek M, Dubowitz L, Lary S, Levene M. Phenobarbitone for prevention of periventricular hemorrhage in very low birthweight infants. A randomized double-blind trial [J]. *Lancet*, 1983, 2(8360): 1168-1170.
- [7] Tholl DA, Miller TQ, Henderson WG, Myers TF. Meta-analysis of phenobarbital usage for prevention of intraventricular hemorrhage in premature infants: factors related to variation in outcome [J]. *Clin Trials Meta Anal*, 1994, 29(2-3): 177-190.
- [8] Arroyo-Cabrales LM, Garza-Morales S, Hernandez-Pelaez G. Use of prenatal phenobarbital in the prevention of subependymal/intraventricular hemorrhage in premature infants [J]. *Arch Med Res*, 1998, 29(3): 247-251.
- [9] Whitelaw A. Postnatal phenobarbitone for the prevention of intraventricular hemorrhage in preterm infants [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001, (1): CD001691.
- [10] 陈惠金. 美国密西根大学医院对早产儿脑室内出血的药物预防 [J]. *中华儿科杂志*, 1993, 31(3): 183.
- [11] 陈惠金, 陈冠仪, 敖黎明, 吴圣楣, 朱露芬, 黄锦铃, 等. 苯巴比妥预防早产儿脑室内出血的对照研究 [J]. *中华儿科杂志*, 1996, 34(2): 122-125.

(本文编辑: 吉耕中)