

· 社区医师园地 ·

编者按

由于早产儿医学的迅猛发展,极低出生体重儿的存活率在不断地提高,在救治这些早产儿时,撤氧和撤呼吸机成为一个难点,其表现为对氧和对呼吸机的依赖。在临床工作的医师,依据多年救治早产儿对呼吸机依赖的经验,提出了使用小剂量地塞米松有利于早产儿脱机的观点;而专家们依据循证医学的观点,结合最新的国际上的研究成果,提出了重要的观点。据此,本刊尝试将临床医师的经验与专家述评刊登出来,以提高广大儿科医师对此问题的认识,并展开讨论。

能否常规应用地塞米松促进极低出生体重儿拔管和撤机

陈自励

(北海市妇幼保健院新生儿科,广西 北海 536000)

[中图分类号] R722 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2007)03-0260-04

慢性肺疾病(chronic lung disease, CLD)在极低出生体重儿中的发生率约23%~26%^[1],CLD或有CLD趋势的极低出生体重儿,常表现对氧和呼吸机的依赖,难以拔管和撤机。能否常规应用地塞米松(dexamethasone, DEX)防治CLD并促进拔管和撤机?复习一下国际新生儿学界的实践和认识过程,可从中获得答案。

1 应用 DEX 防治极低出生体重儿 CLD 的由来

Mammel^[2]1983年首次试用DEX治疗6例出生4周后仍不能拔管撤机的极低出生体重儿,治疗组3例每日静脉给予DEX 0.5mg/kg,对照组3例用生理盐水,3d后交换治疗。发现用DEX期间肺功能有改善,呼吸机的吸入氧浓度、吸气峰压、呼吸频率均下调,肺泡-动脉氧分压差降低,促进了拔管和撤机。1983~1998年,应用DEX防治CLD日益广泛。综合各家用药方法大致分3类:①出生后96h内应用^[3],常用剂量每日0.5mg/kg静脉注射×3d,后减至每日0.25mg/kg、每日0.125mg/kg、每日0.05mg/kg,各用3d。②出生7~14d应用^[4],始量每日0.5mg/kg静脉注射,7~42d逐渐减量停药;或用3d,间隔10d,直至撤机停氧或校正胎龄36周。

③出生3周后应用^[5],始量每日0.5mg/kg×3d~3周,然后每3天递减1次,直至停药。其共同的近期效果为日龄28d或校正胎龄36周时对氧和呼吸机依赖的人数减少,气漏、动脉导管未闭的发生率降低,但对病死率和住院天数无影响。近期不良反应有高血糖、高血压、胃肠出血和穿孔、肥厚性心肌病、体重头围增长落后等。

2 DEX 的远期不良反应引起关注

1998年后,一系列随访研究^[6~14]发现,应用DEX防治CLD可导致远期脑损伤。Yeh等^[6]报道133例因肺透明膜病上机的患儿,DEX组63例,剂量0.25mg/kg静脉注射,Q12h×7d,以后3周渐减量停药;对照组70例完全不用DEX。2岁左右随访,与对照组比,DEX组男孩体重、身长均落后(10.7±3.0kg vs 11.9±2.0kg; 84.9±5.7cm vs 87.5±4.8cm,均 $P<0.05$),神经检查异常总人数较多(25/63 vs 12/70, $P<0.01$),双瘫、肌张力低下、神经运动功能障碍人数较多(13/63 vs 4/70, $P<0.05$),严重神经智力伤残比例较高(41.2% vs 31.4%, $P<0.05$)。O shea等^[7]报道93例出生后15~25d不能撤机的极低出生体重儿,DEX组48例采用每日0.5mg/kg 42d递减法,对照组45例。

[收稿日期]2007-03-26

[作者简介]陈自励,男,教授。主攻方向:新生儿疾病。

1岁时随访, DEX组B超诊断脑部异常人数较多(21% vs 11%, OR 5.3, 95% CI 1.3 ~ 21.4, $P < 0.01$), 脑瘫较多(12/48 vs 3/45, OR 4.6, 95% CI 1.3 ~ 21.7, $P = 0.02$), 神经检查异常人数较多(20/48 vs 8/45, OR 3.3, 95% CI 1.3 ~ 9.0, $P < 0.01$)。Shinwell等^[8]报道159例因肺透明膜病上机的早产儿, DEX组80例于生后早期用每日0.5 mg/kg共3 d, 对照组79例用生理盐水, 平均年龄53月时的随访结果表明, DEX组脑瘫较多(39/80 vs 12/79, OR 4.62, 95% CI 2.38 ~ 8.98, $P < 0.01$), 尤以痉挛性双瘫较多(22/80 vs 5/79, OR 4.45, 95% CI 1.95 ~ 10.15, $P < 0.01$), 发育迟缓亦较多(44/80 vs 23/79, OR 2.87, 95% CI 1.53 ~ 5.38, $P < 0.01$), 多元逻辑回归分析提示用DEX与远期神经学异常显著相关。Powell等^[9]报道162例出生后因不易停氧撤机而用DEX的极低出生体重儿, 10月后的随访表明脑瘫发生率27.3%, 多元逻辑回归分析, DEX是发生脑瘫最强的相关因素之一。Pladys等^[10]50对配对的研究发现, 极低出生体重儿早期应用DEX与其后发生脑白质软化密切相关(78% vs 17%, OR 17.1, 95% CI 3.9 ~ 73, $P < 0.001$)。佛蒙特牛津协作网的多中心研究^[11]共纳入极低体重儿542例, DEX组273例采用每日0.5 mg/kg 12 d递减法, 对照组269例, 结果也发现DEX组脑室周围白质软化有增多趋势(OR 1.53, 95% CI 0.99 ~ 5.04%)。Yeh等^[12]报道146例因呼吸窘迫综合征上机的早产儿, DEX组72例, 0.25 mg/kg 静脉注射, Q12 h, 1周后渐减量停药, 对照组74例, 学龄期随访发现DEX组身长落后($P = 0.03$), 头围较小($P = 0.04$), 运动技巧和运动协调较差(均 $P < 0.001$), 视觉运动整合较差($P = 0.02$), 整体IQ较低($P = 0.008$), 语言IQ较低($P = 0.04$), 表演IQ较低($P = 0.001$), 明显残废人数也较多($P < 0.05$)。近年Murphy等^[13]用容积定量三维核磁共振对18例(DEX组8例, 对照组11例)极低出生体重儿足月时大脑的研究表明, DEX组大脑皮层灰质较对照组减少35%, 整个大脑容积较对照组减少30%。新近Parikh等^[14]用容积定量三维核磁共振对53例极低出生体重儿的大脑进行了研究, DEX组11例, 出生28 d后接受过平均疗程6.8 d、累积剂量2.8 mg/kg的DEX, 对照组30例未用过DEX, 平均年龄39.5周时的检查结果表明, 与对照组比, DEX组整个大脑容积小10.2%, 皮层容积小8.7%, 小脑小20.6%, 皮层下灰质小19.9%。大脑发育异常直接影响远期神经学预后。新近加拿大一

项大型流行病学调查^[15]显示, 1993 ~ 2002年, 24 ~ 30周的早产儿的死亡率由256‰下降到114‰, 而脑瘫由44.4‰上升到100‰, 通过多元逻辑回归分析, 在与脑瘫密切相关的6项因素中应用DEX居第二位。尽管有少数文献未发现DEX组与对照组的远期随访结果有统计学差异, 但纳入大型资料汇粹^[3, 16~18]后仍显示脑瘫较多, 故目前普遍认为这一疗法弊大于利, 应停止或限制使用。

3 国际权威机构的述评

美国儿科学会(AAP)和加拿大儿科学会(CPS)^[1]在广泛复习文献的基础上, 作出3点结论: ①上呼吸机的早产儿全身应用DEX可降低CLD的发病率和促进拔管, 但无助降低病死率; ②极低体重儿应用DEX增加近期和远期并发症的风险, 包括生长损害和神经发育迟缓; ③目前尚未证实应用糖皮质激素吸入剂防治CLD有实质性的近期和远期效果。并提出五点建议: ①有鉴于其近期益处有限而无远期益处以及严重的近期和远期并发症, 不推荐常规全身应用DEX防治极低出生体重儿CLD; ②出生后全身应用DEX防治CLD应限于精心设计的随机双盲对照研究, 首要的目标应是存活而无远期发育损害, 并避免样本污染、交换治疗等夹杂因素; ③强烈推荐对纳入或已经纳入用DEX防治CLD研究的患儿作远期神经发育的评估; ④对替代DEX的其他全身性或吸入性抗炎糖皮质激素, 在临床实验研究之前无法提出建议; ⑤除随机对照研究之外, 应用糖皮质激素应限于非常的临床情况, 即处于呼吸机最高参数和最高氧浓度支持下的患儿, 在此情况下, 应充分告知家长已知的近期和远期风险, 并取得家长的同意。此前欧洲围产医学会也提出了类似建议^[19]。上述建立在循证医学基础上的建议, 在当前仍有指导意义。

4 何去何从

1998年后尤其是2002年美、加儿科学会发表联合述评后, 国际新生儿学界应用DEX防治极低体重儿CLD大幅减少, 国际上3个大型协作网^[20]——美国儿童保健和人类发展研究院新生儿研究协作网(18个医学中心)、佛蒙特牛津协作网(444个医学中心)、加拿大新生儿协作网(10个医学中心)对极低出生体重儿应用DEX由1996 ~ 1998年的24% ~ 28%, 降至2003年的8%以下, 而

死亡率、CLD 发病率未见受影响。以色列新生儿协作网 17 个医学中心^[21]应用 DEX 防治 CLD 由 1993 ~ 1994 年的 22% 降至 2001 年的 6%, CLD 仅由 13% 稍升至 17%, 死亡率由 21% 降至 15%。韩国的一项统计^[22]显示, 尽管 2002 年 DEX 用于极低体重儿大幅减少, CLD 的发生率还在下降。美国俄亥俄州的一项统计^[23], 2000 ~ 2002 年限制使用 DEX 后与此前 10 年比, 在极低出生体重儿存活率大幅上升的同时, 脑瘫发生率由 13% 降至 5%, 神经发育损害由 35% 降至 23%, 而 CLD 的发生率未见上升。国际新生儿学界正在探索和施行一套更好的措施去降低 CLD 的发生率和严重度, 佛蒙特牛津新生儿监护质量改进协作网一项多中心的合作研究项目 (NIC/Q 2000)^[24]除尽早使用肺泡表面活性物质和 CLD 的常规治疗外, 采用的 3 项主要措施为: ①温和的低潮气量复苏和通气策略, 允许性高碳酸血症, 鼻塞 CPAP; ②限制使用 DEX; ③应用维生素 A。结果 DEX 应用总量减少 85%, 并未影响 CLD 的发生率和严重度以及住院天数, 而呼吸机的应用减少, 肺炎和晚发性败血症的发生率下降。参与协作的 9 个单位采用的措施累计达 57 种^[25], 其他医院也在作相应的改进^[26]。但目前我国有些医院尤其是基层医院仍在因袭上世纪 80 ~ 90 年代的作法。能否常规全身应用 DEX 促进极低出生体重儿拔管和撤机? 上述国际新生儿学界在此问题上的实践、认识、再实践、再认识的过程, 当有助我们的观念从经验主义转变到循证医学模式上来。

[参 考 文 献]

- [1] American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn and Canadian Pediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Postnatal corticosteroid to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants [J]. *Pediatrics*, 2002, 109(2):330-338.
- [2] Mammel MC, Green JP, Johnson DE, Thompson TR. Controlled trial of dexamethasone in respirator dependent infants with bronchopulmonary dysplasia [J]. *Lancet*, 1983, 1(10):1356-1358.
- [3] Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early postnatal (< 96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants [J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003(1): CD001146.
- [4] Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Moderately early (7-14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants [J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003(1): CD001144.
- [5] Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Delayed (> 3 weeks) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants [J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003(1): CD001145.
- [6] Yeh TF, Lyn YJ, Huang CC, Chen YJ, Lin CH, Lin CH, et al. Early dexamethasone therapy in preterm infants: a follow-up study [J/OL]. *Pediatrics*, 1998, 101(5):E7.
- [7] O'shea TM, Kothadia JM, Klinepeter KL, Goldstein DJ, Jackson BG, Weaver RG 3rd, et al. Randomized placebo-controlled trial of a 42-day tapering course of dexamethasone to reduce the duration of ventilator dependency in very low birth weight infants: outcome of study participants at 1-year adjusted age [J]. *Pediatrics*, 1999, 104(Pt 1):15-21.
- [8] Shinwell ES, Karplus M, Reich D, Weintraub Z, Blazer S, Barderd D, et al. Early postnatal dexamethasone treatment and increased incidence of cerebral palsy [J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2000, 83(3):F177-181.
- [9] Powell K, Kerker KW, Barker G, Rozycki HJ. Dexamethasone dosing, mechanical ventilation and the risk of cerebral palsy [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2006, 19(11):43-48.
- [10] Pladys P, Magagi J, Beuchee A, LeBerre A, Branger B, Betremieux P. Respiratory distress syndrome, early postnatal corticoid therapy and periventricular leukomalacia [J]. *Arch Pediatr*, 2002, 9(9): 898-902.
- [11] Vermont Oxford Network Steroid Study Group. Early postnatal dexamethasone therapy for the prevention of chronic lung disease [J]. *Pediatrics*, 2001, 108(3):741-748.
- [12] Yeh TF, Lin YJ, Lin HC, Huang CC, Hsieh WS, Lin CH, et al. Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(13): 1304-1313.
- [13] Murphy BP, Inder TE, Huppi PS, Huppi PS, Warfield S, Zientara GP, et al. Impaired cerebral cortical grey matter growth after treatment with dexamethasone for neonatal chronic lung disease [J]. *Pediatrics*, 2001, 107(20):217-221.
- [14] Parikh NA, Lasky RE, Kennedy KA, Moya FR, Hochhauser L, Romo S, et al. Postnatal dexamethasone therapy and cerebral tissue volumes in extremely low birth weight infants [J]. *Pediatrics*, 2007, 119(2):265-272.
- [15] Vincer MJ, Rogowski J, Plsek PE, Stinson DA, Scott H, Wood E. Increasing prevalence of cerebral palsy among very preterm infants: a population-based study [J]. *Pediatrics*, 2006, 118(6):1621-1626.
- [16] Barrington KJ. The adverse neurodevelopmental effects of postnatal steroids in the preterm infant [J/OL]. *BMC Pediatr*, 2000, 1:1-14.
- [17] Baud O. Postnatal steroid treatment in preterm infants, risk/benefit ratio [J]. *J Gynecol Obstet Bio Reprod (Paris)*, 2005, 34(1 Suppl):S118-126.
- [18] Rajadurai VS, Tan KH. The use and abuse of steroids in perinatal medicine [J]. *Ann Acad Med Singapore*, 2003, 32(3):324-334.
- [19] Halliday H. Guidelines on neonatal steroids [J]. *Prenat Neonat Med*, 2001, 6(3):371-373.
- [20] Walsh MC, Yao Q, Horbar JD, Carpenter JH, Lee SK, Ohlsson A. Changes in the use of postnatal steroids for bronchopulmonary dysplasia in 3 large neonatal networks [J]. *Pediatrics*, 2006, 118(5):1328-1335.
- [21] Shinwell ES, Lerner-Geva L, Lusky A, Reichman B, Israel Neonatal Network. Less postnatal steroids, more bronchopulmonary dysplasia: a population-based study in very low birthweight infants [J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2007, 92:F30-F33.
- [22] Choi CW, Hwang JH, Ko SY, Lee EK, Shim JW, Kim ss, et al. Decreasing incidence of chronic lung disease despite the gradual reduction of postnatal dexamethasone use in very low birth weight infants [J]. *J Korean Med Sci*, 2004, 19(4):514-518.
- [23] Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Siner B, Taylor G, Schluchter M, et al. Improved neurodevelopmental outcomes for

- extremely low birth weight infants in 2000-2002 [J]. Pediatrics, 2007, 119(1):37-45.
- [24] Kaempf JW, Campbell B, Sklar RS, Arduza C, Gallegos R, Zahari M, et al. Implementing potentially better practice to improve neonatal outcomes after reducing postnatal dexamethasone use in infants between 501 and 1250 grams [J]. Pediatrics, 2003, 111(4 Pt 2):534-541.
- [25] Sharek PJ, Paker R, Litman F, Anand KJ. Evaluation and development of potentially better practice to prevent chronic lung disease and reduce lung injury in neonates [J]. Pediatrics, 2003, 111(4 Pt 2):426-431.
- [26] Levene M. Minimising neonatal brain injury: how research in the past five years has changed my clinical practice [J]. Arch Dis Child, 2007, 92(3):261-265.
- (本文编辑:吉耕中)

使用小剂量地塞米松有利于早产儿撤机

高喜容

(湖南省儿童医院新生儿科,湖南 长沙 410007)

[中图分类号] R722 [文献标识码] D [文章编号] 1008-8830(2007)03-0263-01

目前对早产儿呼吸机依赖患儿地塞米松使用的问题,有两种观点,理论上认为全身使用地塞米松有增加近期、远期并发症的风险,且无助于降低病死率;而实践中对一些不易停氧撤机的患儿使用小剂量地塞米松后,肺功能有所改善,呼吸机的吸入氧浓度、吸气峰压、呼吸频率均下调,促进了拔管和撤机。我科对早产儿呼吸机依赖的患儿使用地塞米松治疗,均取得有利于拔管撤机的效果,介绍如下。

典型病例:例1,28周出生体重500 g早产儿,生后出现呼吸窘迫,诊断为呼吸窘迫综合征,予以呼吸机治疗,在生后52 h呼吸机参数下降为 FiO_2 0.25, PIP 16 cm H_2O , Ti 0.40 s,但撤机困难。24 d时加用地塞米松,开始剂量每日0.5 mg/kg分2次静脉用药,每3天减半量,共用18 d,总量3.345 mg。6 d后顺利拔除气管导管(机械通气共30 d),改鼻塞持续气道正压呼吸(nCPAP),再6 d后试撤机不

成功。地塞米松第1疗程结束后,nCPAP参数下降至:流量4 L/m, FiO_2 0.21, PEEP 3 cm H_2O ,但仍难于撤机。间隔7 d后开始第2疗程地塞米松治疗(剂量同上),并将 PEEP 每天下调1 cm H_2O ,3 d后成功撤机。共使用nCPAP 23 d。CT示两肺野较弥漫网状及条索状影,提示早产儿慢性肺疾病。

例2,34周早产儿生后7 d因重症肺炎入院,血气 PaO_2 20.3 mmHg, PaCO_2 64.4 mmHg,重度低氧血症需吸入100%的氧气,经一氧化氮、高频通气,均难以下调呼吸机参数,痰培养为金黄色葡萄球菌,对青霉素类全部耐药。12 d后 FiO_2 仍需0.6。加用地塞米松每日0.5 mg/kg,3 d后顺利撤机,地塞米松共用7 d,总量6.6 mg。

(本文编辑:吉耕中)