

论著·临床研究

不同剂型布地奈德联合肺表面活性物质治疗 新生儿呼吸窘迫综合征疗效的比较

柯华 李占魁 于西萍 郭金珍

(西北妇女儿童医院新生儿科, 陕西 西安 710061)

[摘要] **目的** 比较不同剂型布地奈德联合肺表面活性物质(PS)对新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)患儿血气改善及支气管肺发育不良(BPD)发生的影响。**方法** 将出生4 h内发生NRDS的早产儿184例随机分为4组, 每组46例: PS+布地奈德气雾剂持续吸入组(简称气雾持续组)、PS+单剂布地奈德液体剂型组(简称液体组)、PS+布地奈德气雾剂单剂吸入组(简称气雾单次组)、单用PS组。比较4组治疗后动脉血气的变化及治疗后改为有创机械通气率、辅助通气时间、重复使用PS率及BPD发生率。**结果** 治疗后第2~4天4组pH、PCO₂、氧合指数(FiO₂/PaO₂)比较差异均有统计学意义, 各指标改善效果依次为气雾持续组、液体组、气雾单次组、单用PS组。气雾持续组辅助通气时间明显短于其他3组($P<0.05$), 液体组明显短于气雾单次组及单用PS组($P<0.05$)。4组治疗后改用有创机械通气率、重复使用PS率及BPD发生率的比较差异均有统计学意义, 其中气雾持续组这3个指标的发生率均最低, 其次为液体组。**结论** 气雾剂型布地奈德持续吸入联合PS治疗NRDS的疗效优于单剂液体剂型, 但两者在降低BPD发生率方面的差异有待扩大样本量进一步研究。

[中国当代儿科杂志, 2016, 18(5): 400-404]

[关键词] 布地奈德; 肺表面活性物质; 新生儿呼吸窘迫综合征; 支气管肺发育不良; 早产儿

Efficacy of different preparations of budesonide combined with pulmonary surfactant in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome: a comparative analysis

KE Hua, LI Zhan-Kui, YU Xi-Ping, GUO Jin-Zhen. Department of Neonatology, Northwest Women and Children's Hospital, Xi'an 710061, China (Li Z-K, Email: lzk5808@163.com)

Abstract: Objective To study the efficacy of different preparations of budesonide combined with pulmonary surfactant (PS) in improving blood gas levels and preventing bronchopulmonary dysplasia (BPD) in preterm infants with neonatal respiratory distress syndrome (NRDS). **Methods** A total of 184 preterm infants who developed NRDS within 4 hours after birth were randomly administered with PS+continuous inhalation of budesonide aerosol (continuous aerosol group), PS+budesonide solution (solution group), PS+single inhalation of budesonide aerosol (single aerosol group), and PS alone, with 46 neonates in each group. The changes in arterial blood gas levels, rate of invasive mechanical ventilation after treatment, time of assisted ventilation, rate of repeated use of PS, and the incidence of BPD were compared between the four groups. **Results** On the 2nd to 4th day after treatment, pH, PCO₂, and oxygenation index (FiO₂/PaO₂) showed significant differences among the four groups, and the continuous aerosol group showed the most improvements of all indicators, followed by the solution group, single aerosol group, and PS alone group. The continuous aerosol group had a significantly shorter time of assisted ventilation than the other three groups ($P<0.05$). The solution group had a significantly shorter time of assisted ventilation than the single aerosol and PS alone groups ($P<0.05$). The rate of invasive mechanical ventilation after treatment, rate of repeated use of PS, and incidence of BPD showed significant differences among the four groups ($P<0.05$), and the continuous aerosol group had the lowest rates, followed by the solution group. **Conclusions** A combination of PS and continuous inhalation of budesonide aerosol has a better efficacy in the treatment of NRDS than a combination of PS and budesonide solution. The difference in reducing the incidence of BPD between the two administration methods awaits further investigation with a larger sample size.

[Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(5): 400-404]

Key words: Budesonide; Pulmonary surfactant; Neonatal respiratory distress syndrome; Bronchopulmonary dysplasia; Preterm infant

[收稿日期] 2015-12-04; [接受日期] 2016-03-01

[作者简介] 柯华, 女, 硕士研究生, 主治医师。

[通信作者] 李占魁, 男, 主任医师。

新生儿呼吸窘迫综合征 (neonatal respiratory distress syndrome, NRDS) 是早产儿常见的呼吸系统疾病, 而支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD) 是早产儿最重要的并发症, 各种证据显示肺部炎症是 BPD 发病的主要病理机制。因糖皮质激素能抑制肺部炎症已被应用于治疗或预防 BPD, 但静脉使用全身不良反应较大而不被推荐^[1], 目前只有在早产儿发生 BPD 后长期不能拔管或离氧时短疗程、小剂量使用^[2]。局部使用糖皮质激素防治新生儿 BPD 的研究国外已有多篇报道, 文献荟萃分析表明, 局部使用糖皮质激素对肺部疾病有直接疗效而无全身性不良反应, 如以布地奈德作为载体, 在气管内注入肺表面活性物质 (pulmonary surfactant, PS) 和布地奈德液体混合物后能显著改善肺功能^[3], 而气雾剂型糖皮质激素具有高效性、起效快、作用持久、不良反应小等优点而被认为是目前最好的剂型^[4]。本研究比较了不同剂型布地奈德联合 PS 对改善 NRDS 患儿血气及 BPD 发生的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2012 年 3 月至 2014 年 9 月我院收治的胎龄 <32 周、出生体重 <1500 g、出生 4 h 内发生严重 NRDS 需要机械通气的早产儿 196 例纳入本研究。NRDS 的诊断标准符合《实用新生儿学》第 4 版标准^[5]。纳入标准: (1) 生后 4 h 内发生严重的 NRDS 需机械通气治疗者; (2) 初始需求吸入氧浓度 $\geq 60\%$ 。有严重的先天缺陷和严重的先天性心脏病者被排除。

患儿入院后随机分为 4 组: PS+ 布地奈德气雾剂持续喷入组 (简称气雾持续组)、PS+ 单剂布地奈德液体剂型组 (简称液体组)、PS+ 布地奈德气雾剂单剂喷入组 (简称气雾单次组) 和单用 PS 组。4 组患儿性别、出生体重、出生方式、NRDS 病情严重性^[5] 比较差异均无统计学意义 (表 1)。

表 1 4 组患儿的一般资料比较 [n (%)]

项目	单用 PS 组 (n=46)	液体组 (n=46)	气雾单次组 (n=46)	气雾持续组 (n=46)	χ^2 值	P 值
性别						
男	27(59)	23(50)	21(46)	20(43)	2.50	0.48
女	19(41)	23(50)	25(54)	26(57)		
出生体重						
<1000 g	16(35)	12(26)	17(37)	15(33)	1.39	0.71
1000~1499 g	30(65)	34(74)	29(63)	31(67)		
出生方式						
顺产	23(50)	15(33)	22(48)	19(41)	3.44	0.33
剖宫产及其他	23(50)	31(67)	24(52)	27(59)		
NRDS 分级						
I 级	5(11)	2(4)	1(22)	3(7)	12.90	0.17
II 级	12(26)	15(33)	21(46)	17(37)		
III 级	19(41)	14(30)	18(39)	20(43)		
IV 级	10(22)	15(33)	6(13)	6(13)		

因担心激素不良发应中途退出 8 例, 其中气雾持续组 4 例, 液体组 3 例, 气雾单次组 1 例; 因担心预后不良放弃治疗 4 例, 其中液体组 2 例, 气雾单次组和单用 PS 组各 1 例。每组均有 46 例纳入研究分析。本研究获得我院医学伦理委员会批准和患儿家长知情同意。

1.2 给药方法

本研究所用 PS 为固尔苏, 意大利凯西制药有限公司生产, 生产批号 H20030599; 布地奈德液体为阿斯利康制药有限公司提供, 生产批号 H20090903; 布地奈德气雾剂为阿斯利康制药有限公司提供, 生产批号 H20030410。

气雾持续组：将布地奈德气雾剂（0.25 mg/kg^[6]，每喷 200 μg）作为载体，采用专用储物罐装置（储物罐一端连接呼吸机，另一端连接气管插管，储物罐中间有一孔可连接气雾剂喷头进行按压喷药）进行雾化吸入，PS（固尔苏，200 mg/kg）气管内滴入。每天进行雾化吸入布地奈德（0.25 mg/kg，每喷 200 μg），直至撤机。

液体组：将布地奈德液体作为 PS 载体，采用 PS（固尔苏，200 mg/kg）、布地奈德液体（0.25 mg/kg）混合后气管内滴入。

气雾单次组：将布地奈德气雾剂（0.25 mg/kg，每喷 200 μg）作为载体，采用专用储物罐装置（同气雾持续组）进行雾化吸入，PS（固尔苏，200 mg/kg）气管内滴入。

单用 PS 组：仅气管内吸入 PS（固尔苏，200 mg/kg）。

4 组患儿给药均在出生 4 h 内由气管内吸入，如有需要，在出生 6~12 h 可重复使用 1 次。用药后根据患儿病情及血气调节呼吸机参数，继续进行机械通气或过渡为无创辅助通气而逐渐撤机。经鼻持续气道正压通气撤机标准：当压力 <4~5 cm H₂O、无呼吸暂停及心动过缓、无经皮氧饱和度下降、呼吸做功未增加。

1.3 观察指标

使用 PS 后每日监测动脉血气，记录 pH、PCO₂、氧合指数等。一般使用 PS 后 1 h 复查动脉

血气，血气结果和临床表现如无好转改用有创机械通气，记录各组使用 PS 后改为有创机械通气的病例数。另外，记录各组需重复使用 PS 的病例数、辅助通气时间（包括有创和无创通气）及 BPD 的发生情况等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 18.0 统计软件进行统计学分析。计量资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，多组间比较采用方差分析，组间两两比较采用 SNK 检验；计数资料采用例数和百分率 (%) 表示，组间比较采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗后 4 组血气分析结果的比较

治疗后第 1 天 4 个处理组间 pH、PCO₂、氧合指数比较差异均无统计学意义；治疗后第 2 天 4 组 pH、PCO₂、氧合指数比较差异均有统计学意义，各指标的改善依次为气雾持续组、液体组、气雾单次组、单用 PS 组；第 3 天和第 4 天时气雾持续组各指标的改善优于其他 3 组 ($P < 0.05$)，液体组优于气雾单次组及单用 PS 组 ($P < 0.05$)，而气雾单次组及单用 PS 组之间差异无统计学意义。治疗后第 5~6 天 4 组各血气指标的改善比较差异均无统计学意义。见表 2~4。

表 2 4 个处理组间 pH 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天	第 6 天
单用 PS 组	46	7.24 ± 0.15	7.31 ± 0.43	7.31 ± 0.17	7.34 ± 0.72	7.38 ± 0.40	7.43 ± 0.23
液体组	46	7.20 ± 0.16	7.35 ± 0.69 ^a	7.33 ± 0.52 ^{a,c}	7.35 ± 0.33 ^{a,c}	7.37 ± 0.54	7.39 ± 0.93
气雾单次组	46	7.23 ± 0.32	7.30 ± 0.80 ^{a,b}	7.29 ± 0.94 ^b	7.33 ± 0.95 ^b	7.39 ± 0.93	7.42 ± 0.49
气雾持续组	46	7.21 ± 0.10	7.34 ± 0.78 ^{a,b,c}	7.35 ± 0.10 ^{a,b,c}	7.38 ± 0.45 ^{a,b,c}	7.40 ± 0.41	7.41 ± 0.47
<i>F</i> 值		2.14	2.78	2.81	2.79	2.11	2.12
<i>P</i> 值		0.17	0.04	0.03	0.04	0.21	0.19

注：a 示与单用 PS 组比较， $P < 0.05$ ；b 示与液体组比较， $P < 0.05$ ；c 示与气雾单次组比较， $P < 0.05$ 。

表 3 4 个处理组间 PCO₂ 比较 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)

组别	例数	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天	第 6 天
单用 PS 组	46	63.9 ± 3.3	52.1 ± 4.5	50.1 ± 7.6	45.7 ± 4.5	43.9 ± 3.1	40.7 ± 5.5
液体组	46	65.1 ± 4.5	50.6 ± 3.2 ^a	46.4 ± 5.7 ^{a,c}	40.2 ± 3.7 ^{a,c}	40.4 ± 2.0	39.1 ± 4.8
气雾单次组	46	64.5 ± 2.8	53.3 ± 5.8 ^{a,b}	49.3 ± 6.1 ^b	43.6 ± 6.4 ^b	40.6 ± 3.1	40.9 ± 4.6
气雾持续组	46	63.4 ± 3.9	49.2 ± 6.2 ^{a,b,c}	44.7 ± 4.6 ^{a,b,c}	38.1 ± 3.3 ^{a,b,c}	41.2 ± 5.4	38.2 ± 3.8
<i>F</i> 值		2.37	3.15	4.79	5.94	2.89	2.71
<i>P</i> 值		0.09	0.02	<0.01	<0.01	0.06	0.08

注: a 示与单用 PS 组比较, $P < 0.05$; b 示与液体组比较, $P < 0.05$; c 示与气雾单次组比较, $P < 0.05$ 。

表 4 4 个处理组间氧合指数 (PaO₂/FiO₂) 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天	第 6 天
单用 PS 组	46	136 ± 18	208 ± 18	236 ± 28	367 ± 10.3	417 ± 23	454 ± 29
液体组	46	158 ± 20	244 ± 21 ^a	290 ± 26 ^{a,c}	391 ± 27 ^{a,c}	424 ± 26	463 ± 29
气雾单次组	46	139 ± 10	211 ± 18 ^{a,b}	250 ± 29 ^b	355 ± 11 ^b	403 ± 20	479 ± 23
气雾持续组	46	160 ± 15	280 ± 19 ^{a,b,c}	307 ± 20 ^{a,b,c}	419 ± 10 ^{a,b,c}	435 ± 33	453 ± 33
<i>F</i> 值		2.15	4.39	4.52	4.15	2.13	1.96
<i>P</i> 值		0.18	<0.01	<0.01	<0.01	0.19	0.20

注: a 示与单用 PS 组比较, $P < 0.05$; b 示与液体组比较, $P < 0.05$; c 示与气雾单次组比较, $P < 0.05$ 。

2.2 4 组之间辅助通气持续时间的比较

4 组之间辅助通气持续时间的比较差异有统计学意义 ($F=55.68$, $P=0.004$), 其中气雾持续组低于其他 3 组, 液体组低于气雾单次组及单用 PS 组, 而气雾单次组及单用 PS 组之间差异无统计学意义 (表 5)。

表 5 4 个处理组间辅助通气持续时间的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	平均天数
单用 PS 组	46	14.0 ± 4.2
液体组	46	9.7 ± 3.3 ^{a,c}
气雾单次组	46	13.9 ± 3.4 ^b
气雾持续组	46	4.3 ± 1.3 ^{a,b,c}
<i>F</i> 值		55.68
<i>P</i> 值		0.004

注: a 示与单用 PS 组比较, $P < 0.05$; b 示与液体组比较, $P < 0.05$; c 示与气雾单次组比较, $P < 0.01$ 。

2.3 4 组之间重复使用 PS 率、改为有创机械通气率及 BPD 发生率的比较

单用 PS 组、液体组、气雾单次组、气雾持续组 4 组在改用气管插管机械通气率、重复使用 PS 率及 BPD 发生率的比较中差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 其中气雾持续组这 3 个指标的发生率

均最低, 其次为液体组, 单用 PS 组和气雾单次组的发生率相对较高 (表 6)。

表 6 4 个处理组间 BPD 发生等情况的比较 [n (%)]

组别	例数	改为有创机械通气	重复使用 PS	BPD 发生
单用 PS 组	46	10(22)	8(17)	9(20)
液体组	46	2(4)	2(4)	2(4)
气雾单次组	46	9(20)	8(17)	8(17)
气雾持续组	46	1(2)	1(2)	1(2)
χ^2 值		10.37	10.04	11.22
<i>P</i> 值		0.02	0.02	0.01

3 讨论

对于发生严重 NRDS 的早产儿, 在长期的机械通气治疗后, 面临一个重要的问题, 即早产儿未成熟的肺受到机械通气损伤和高浓度氧损伤后, 肺部组织结构重建, 大量纤维组织增生, 肺泡及毛细血管间隔的基膜增厚, 肺泡数目减少, 结构简单化, 功能降低, 肺通气阻力增加, 顺应性下降, 逐渐演变成 BPD, 造成撤机和停氧困难, 并使得早产儿生长缓慢, 甚至停滞, 从而严重影响了大脑神经的发育^[7], 预防 BPD 的发生显得非常重要。

PS被常规用于治疗患有NRDS的早产儿,它被注入气管内后,由于肺表面梯度张力导致其在肺内迅速弥散,这种曳力有助于药物如激素弥散至肺末端,国内外已有研究证实气管内滴入PS和液体布地奈德的混合物能有效改善肺功能,缩短机械通气时间,从而降低BPD的发生率^[3,8]。

本研究根据布地奈德剂型及给药方法的不同,将入组患儿随机分为4组,即液体组、气雾持续组、气雾单次组和单用PS组,发现在治疗第2天时4组pH、PCO₂、氧合指数比较差异均有统计学意义,各指标改善效果依次为气雾持续组、液体组、气雾单次组、单用PS组;第3天和第4天时气雾持续组各指标改善效果优于其他3组,液体组优于气雾单次组及单用PS组,而后两组之间无明显差异,提示持续雾化吸入布地奈德联合PS对改善NRDS患儿血气明显优于其他3种方法。本研究还显示,气雾持续组辅助通气时间亦明显短于其他3组。众所周知,布地奈德是一种具有高效局部抗炎作用的糖皮质激素,且具有广泛的生物转化形式,在肝脏转化为各种低活性糖皮质激素代谢产物,它不但能够增加肺的顺应性和降低经皮二氧化碳分压,还具有促进纤毛摆动,降低微血管通透性、减轻炎症、改善肺通气功能的作用^[9]。而气雾剂型糖皮质激素具有高效性、起效快、作用持久、不良反应小等优点而被认为是目前最好的剂型^[4]。Meltzer等^[10]报道吸入布地奈德后血浆布地奈德浓度只有肺内的1/8,一旦布地奈德被吸收,它将与脂肪酸广泛结合,导致碳-21羟基群中布地奈德酯的形成。这种结合过程是可逆的,能在细胞内水解,逐渐释放游离的布地奈德到周围组织,这个分解过程会改变气道敏感性,延长气道的局部抗炎作用^[10]。布地奈德的血浆半衰期是4.13h,这么短的半衰期揭示了它在肝脏及其他组织的快速代谢,同时也说明其药效持续时间短。以上提示气雾剂型布地奈德在肺内更易吸收,而持续吸入可使其在肺内持续维持一定的药物浓度,有利于在肺内充分吸收及发挥作用,故气雾持续组在改善血气及缩短机械通气时间等方面的效果更为显著。

本研究中单用PS组、液体组、气雾单次组、气雾持续组4组在改用有创机械通气率、重复使用PS率及BPD发生率的比较中差异均有统计学意

义,其中气雾持续组这3个指标的发生率均最低,其次为液体组,单用PS组和气雾单次组的发生率相对较高,进一步提示PS和气雾剂布地奈德持续雾化的联合使用对治疗NRDS的疗效更好。

综上所述,PS和布地奈德联合使用可改善NRDS患儿血气及降低BPD的发生率,而气雾剂型布地奈德持续雾化在改善NRDS血气及减少辅助通气时间等方面优于单剂液体剂型,但由于本研究病例数较少,无法准确揭示两者对BPD发生的影响的差异性,故需扩大样本量进一步研究,同时,持续气雾剂型布地奈德吸入的远期不良反应亦有待进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] Kasat K, Patel H, Predtechenska O, et al. Anti-inflammatory actions of endogenous and exogenous interleukin-10 versus glucocorticoids on macrophage functions of the newly born [J]. *J Perinatol*, 2014, 34(5): 380-385.
- [2] Tanney K, Davis J, Halliday HL, et al. Extremely low-dose dexamethasone to facilitate extubation in mechanically ventilated preterm babies [J]. *Neonatology*, 2011, 100(3): 285-289.
- [3] 晏路标, 韩树萍, 储晓彬, 等. 肺表面活性物质联合布地奈德对急性呼吸窘迫综合征极低出生体质量儿肺功能的影响 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2011, 26 (18): 1400-1402.
- [4] Mazela JI, Polin RA. Aerosol delivery to ventilated newborn infants: historical challenges and new directions [J]. *Eur J Pediatr*, 2011, 170 (4): 433-444.
- [5] 陈超. 新生儿呼吸窘迫综合征 [M]// 邵晓梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 395-398.
- [6] Slaughter JL, Stenger MR, Reagan PB, et al. Utilization of inhaled corticosteroids for infants with bronchopulmonary dysplasia [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e106838.
- [7] Carvalho CG, Silveira RC, Procianny RS. Ventilator-induced lung injury in preterm infants [J]. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2013, 25(4): 319-326.
- [8] Kuo HT, Lin HC, Tsai CH, et al. A follow-up study of preterm infants given budesonide using surfactant as a vehicle to prevent chronic lung disease in preterm infants [J]. *J Pediatr*, 2010, 156(4): 537-541.
- [9] Yang CF, Lin CH, Chiou SY, et al. Intratracheal budesonide supplementation in addition to surfactant improves pulmonary outcome in surfactant-depleted newborn piglets [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2013, 48(2): 151-159.
- [10] Meltzer EO, Pearlman DS, Eckerwall G, et al. Efficacy and safety of budesonide administered by pressurized metered-dose inhaler in children with asthma [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2015, 115(6): 516-522.

(本文编辑: 邓芳明)