

布洛芬混悬液联合氢化可的松治疗早产儿动脉导管未闭的临床研究

郭立艳

天津市蓟州区人民医院 新生儿科, 天津 301900

摘要: **目的** 探讨布洛芬混悬液联合醋酸氢化可的松片治疗早产儿动脉导管未闭的临床疗效。**方法** 选取2013年8月—2016年8月天津市蓟州区人民医院儿科收治的动脉导管未闭早产儿134例作为研究对象,依据患者治疗方式不同分为布洛芬组(44例)、氢化可的松组(44例)和联合组(46例)。布洛芬组口服布洛芬混悬液,首次剂量10 mg/kg,第2、3剂量5 mg/kg,每次间隔24 h,共3次。氢化可的松组口服醋酸氢化可的松片,1片/次,1次/d,治疗3 d。联合组给予布洛芬混悬液和醋酸氢化可的松片治疗,方法同上。观察3组的临床疗效,比较3组的前列腺素 E₂ (PGE₂)、N末端B型脑钠肽(NT-proBNP)、内皮素-1(EF-1)和心功能指标。**结果** 治疗后,布洛芬组、氢化可的松组和联合治疗组动脉导管未闭关闭率分别为84.09%、79.55%、93.48%,联合治疗组动脉导管未闭关闭率高于布洛芬组和氢化可的松组,3组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,3组血浆PGE₂、尿PGE₂、NT-proBNP和EF-1水平均明显下降,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且联合组这些观察指标明显低于布洛芬组和氢化可的松组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,3组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)和左心室舒张末容量(LVEDV)均明显下降,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且联合组这些观察指标明显低于布洛芬组和氢化可的松组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。联合组高胆红素血症、消化道出血发生率均低于布洛芬组和氢化可的松组,3组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 布洛芬混悬液联合醋酸氢化可的松片治疗早产儿动脉导管未闭具有较好的临床疗效,降低了患儿PGE₂、NT-proBNP、EF-1水平,改善患儿心功能指标,安全性较好,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 布洛芬混悬液; 醋酸氢化可的松片; 早产儿动脉导管未闭; 前列腺素 E₂; N末端B型脑钠肽; 内皮素-1; 心功能指标; 不良反应

中图分类号: R975 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2017)10-1929-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.10.026

Clinical study on Ibuprofen Suspension combined with hydrocortisone in treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants

GUO Li-yan

Department of Neonatology, Jizhou District People's Hospital of Tianjin, Tianjin 301900, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Ibuprofen Suspension combined with Hydrocortisone Acetate Tablets in treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. **Methods** Premature infants with patent ductus arteriosus in Department of Neonatology of Jizhou District People's Hospital of Tianjin from August 2013 to August 2016 were enrolled in this study. According to the difference treatment plan, children were randomly divided into ibuprofen group (44 cases), hydrocortisone group (44 cases), and combined treatment group (46 cases). Children in the ibuprofen group were *po* administered with Ibuprofen Suspension, the first dose 10 mg/kg, the second and third dose 5 mg/kg, time interval of 24 h, total 3 times. Children in the hydrocortisone group were *po* administered with Hydrocortisone Acetate Tablets, 1 tablet/time, once daily, treated for 3 d. Children in the combined treatment group were given Ibuprofen Suspension and Hydrocortisone Acetate Tablets. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and PGE₂, NT-proBNP, EF-1, and cardiac function indexes in three groups were compared. **Results** After treatment, the patent ductus arteriosus closure rates in the ibuprofen, hydrocortisone, and combined treatment groups were 84.09%, 79.55%, and 93.48%, respectively, and the patent ductus arteriosus closure rates in the combined treatment group was higher than those in the ibuprofen and hydrocortisone groups, and there was difference among three groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of plasma PGE₂, urine

收稿日期: 2017-04-12

作者简介: 郭立艳,女,天津人,副主任医师,研究方向为新生儿呼吸系统疾病、早产儿。Tel: 15228314778 E-mail: zhanghhid@163.com

PGE₂, NT-proBNP, and EF-1 in three groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the combined treatment group were significantly lower than those in the ibuprofen and hydrocortisone groups, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, LVESD, LVEDD, LVESV, and LVEDV in three groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the combined treatment group were significantly lower than those in the ibuprofen and hydrocortisone groups, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). Incidences of hyperbilirubinemia and gastrointestinal bleeding in the combined treatment group were significantly lower than those in the ibuprofen and hydrocortisone groups, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Ibuprofen Suspension combined with Hydrocortisone Acetate Tablets has clinical curative in treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants, can decrease the levels of PGE₂, NT-proBNP, and EF-1, and improve cardiac function indexes, which has a certain clinical application value.

Key words: Ibuprofen Suspension; Hydrocortisone Acetate Tablets; patent ductus arteriosus in preterm infants; PGE₂; NT-proBNP; EF-1; cardiac function index; adverse reaction

动脉导管是胎儿循环的重要导管通道之一, 是主动脉弓降部到肺动脉分叉近左肺动脉之间的连接导管。当胎儿出生 10~15 h 后, 动脉导管发生功能上的自动闭合。若动脉导管持续不发生功能上的自动闭合, 即为动脉导管未闭。目前对于动脉导管未闭的治疗策略以环氧化酶抑制剂为首选药物。吲哚美辛是报道较多的治疗动脉导管未闭的环氧化酶抑制剂^[1]。布洛芬作为环氧化酶抑制剂, 可抑制早产儿合成前列腺素 E₂ (PGE₂), 促进动脉导管关闭^[2]。氢化可的松在早产儿各种疾病防治中有广泛应用, 有研究报道关于使用低剂量的氢化可的松来预防支气管肺发育不良的发生, 结果意外发现早产儿动脉导管未闭发生率降低^[3]。因此本研究设计了布洛芬混悬液联合氢化可的松治疗早产儿动脉导管未闭的治疗方案, 旨在探讨布洛芬混悬液、氢化可的松的临床疗效。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 8 月—2016 年 8 月天津市蓟州区人民医院儿科收治的动脉导管未闭早产儿 134 例作为研究对象。其中男 66 例, 女 68 例, 平均胎龄 (34.51 ± 2.35) 周, 平均出生体质量 (2 020.00 ± 62.25) g, 孕母感染 13 例, 胎膜早破 > 18 h 有 27 例, 剖宫产 76 例, 平均动脉导管直径 (1.89 ± 0.13) mm。本研究经过医院医学伦理委员会批准通过, 患儿家长知情并自愿签署知情同意书。

纳入标准: 胎龄 < 36 周, 动脉超声心动图确诊为动脉导管未闭, 含有以下 1 项或多项临床症状: (1) 少尿; (2) 胸骨左缘上方有不规律杂音; (3) 胸片影像学提示出现肺充血现象; (4) 血压波动较大且脉压差 > 25 mmHg (1 mmHg = 133 Pa)。

1.2 分组和治疗方法

依据患者治疗方式不同分为布洛芬组 (44 例)、氢化可的松组 (44 例) 和联合组 (46 例)。布洛芬组男 22 例, 女 22 例, 平均胎龄 (34.51 ± 2.25) 周, 平均出生体质量 (2 015.00 ± 62.05) g, 孕母感染 4 例, 胎膜早破 > 18 h 9 例, 剖宫产 24 例, 平均动脉导管直径 (1.82 ± 0.13) mm。氢化可的松组男 22 例, 女 22 例, 平均胎龄 (34.61 ± 2.13) 周, 平均出生体质量 (2 025.00 ± 60.20) g, 孕母感染 4 例, 胎膜早破 > 18 h 9 例, 剖宫产 25 例, 平均动脉导管直径 (1.88 ± 0.14) mm。联合组男 22 例, 女 24 例, 平均胎龄 (35.51 ± 2.21) 周, 平均出生体质量 (2 030.00 ± 62.87) g, 孕母感染 5 例, 胎膜早破 > 18 h 9 例, 剖宫产 27 例, 平均动脉导管直径 (1.81 ± 0.18) mm。3 组患儿在性别、胎龄、出生体质量、孕母感染、胎膜早破 > 18 h 发生率、剖宫产、动脉导管直径等资料的差异无统计学意义, 具有可比性。

布洛芬组口服布洛芬混悬液 (上海强生有限公司生产, 规格 100 mL : 2 g, 产品批号 20130216), 首次剂量 10 mg/kg, 第 2、3 剂量 5 mg/kg, 每次间隔 24 h, 共 3 次。氢化可的松组口服醋酸氢化可的松片 (上海上药信谊药厂有限公司生产, 规格 20 mg/片, 产品批号 20130416), 1 片/次, 1 次/d, 治疗 3 d。联合组给予布洛芬混悬液和醋酸氢化可的松片治疗, 方法同上。

1.3 观察指标

观察各组患儿治疗的临床结局, 包括动脉导管未闭关闭率 (动脉导管未闭关闭率 = 动脉导管未闭关闭例数/总例数)、少尿、胸骨左缘上方含杂音、肺充血、脉压差 > 25 mmHg。

采用酶联免疫吸附实验 (ELISA) 试剂盒分别

测定治疗前后 PGE₂、N 末端 B 型脑钠肽 (NT-proBNP) 和内皮素-1 (EF-1) 水平。

对各组患者进行超声心动图检查, 评价各组患者心室重构指标的变化, 包括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)、左心室射血分数 (LVEF) 和左心室舒张末容量 (LVEDV)。

1.4 不良反应观察

评价各组治疗后的安全性, 包括肾功能异常、坏死性小肠结肠炎 (NEC)、脑室内出血 (IVH) 3~4 级发生、高胆红素血症、消化道出血等不良反应。

1.5 统计学处理

实验数据应用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用单因素方差分析多组间计量资料的比较。两组比较采用 *t* 检验对方差齐的资料进行分析, 采用秩和检验对方差不齐的资料进行分析。采用 χ^2 检验分析计数资料的比较。

2 结果

2.1 临床结局比较

治疗后, 布洛芬组、氢化可的松组和联合组动脉导管未闭关闭率分别为 84.09%、79.55%、93.48%, 联合组动脉导管未闭关闭率高于布洛芬组和氢化可

的松组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。3 组动脉导管未闭临床症状中的少尿、胸骨左缘上方含杂音、肺充血、脉压差 > 25 mmHg 比较差异均无明显差异, 见表 1。

2.2 PGE₂、NT-proBNP 和 EF-1 比较

治疗后, 3 组血浆 PGE₂、尿 PGE₂、NT-proBNP 和 EF-1 水平均明显下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且联合组这些观察指标明显低于布洛芬组和氢化可的松组, 3 组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 心功能指标比较

治疗后, 3 组 LVESD、LVEDD、LVESV 和 LVEDV 均明显下降 ($P < 0.05$), 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且联合组这些观察指标明显低于布洛芬组和氢化可的松组, 3 组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 不良反应比较

3 组患儿在肾功能异常、NEC、IVH 3~4 级发生率等药物不良反应方面的差异均无统计学差异, 但联合组高胆红素血症、消化道出血发生率均低于布洛芬组和氢化可的松组, 3 组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 3 组临床结局比较

Table 1 Comparison on clinical outcome among three groups

组别	n/例	动脉导管未闭关闭		少尿		胸骨左缘上方含杂音		肺充血		脉压差 > 25 mmHg	
		n/例	比例/%	n/例	比例/%	n/例	比例/%	n/例	比例/%	n/例	比例/%
布洛芬	44	37	84.09	4	9.09	5	11.36	3	6.82	3	6.82
氢化可的松	44	35	79.55	6	13.64	7	15.91	4	9.09	5	11.36
联合	46	43	93.48*▲	3	6.52	4	8.70	2	4.38	2	4.38

与布洛芬组比较: * $P < 0.05$; 与氢化可的松组比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs ibuprofen group; ▲ $P < 0.05$ vs hydrocortisone group

表 2 3 组 PGE₂、NT-proBNP 和 EF-1 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on PGE₂, NT-proBNP and EF-1 among three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	血浆 PGE ₂ /(ng·L ⁻¹)	尿 PGE ₂ /(ng·L ⁻¹)	NT-proBNP/(pg·mL ⁻¹)	EF-1/(pg·mL ⁻¹)
布洛芬	44	治疗前	75.12 ± 4.56	192.12 ± 24.12	1 150.23 ± 234.12	20.12 ± 23.56
		治疗后	46.23 ± 3.45*	120.45 ± 23.45*	370.34 ± 12.35*	18.62 ± 21.59*
氢化可的松	44	治疗前	76.12 ± 4.66	190.12 ± 23.12	1 160.23 ± 234.45	22.12 ± 23.47
		治疗后	56.73 ± 3.45*	140.45 ± 21.45*	456.34 ± 19.67*	20.62 ± 21.59*
联合	46	治疗前	78.12 ± 4.51	195.12 ± 24.65	1 168.23 ± 247.98	20.92 ± 23.59
		治疗后	38.23 ± 3.87*▲#	103.45 ± 23.54*▲#	250.34 ± 12.35*▲#	16.62 ± 21.42*▲#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与布洛芬组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$; 与氢化可的松治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs ibuprofen group after treatment; # $P < 0.05$ vs hydrocortisone group after treatment

表 3 3 组心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on cardiac function indexes among three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	LVESD/mm	LVEDD/mm	LVESV/mL	LVEDV/mL	LVEF/%
布洛芬	44	治疗前	25.12±4.56	39.12±24.12	23.12±24.45	69.12±24.12	65.12±26.12
		治疗后	20.23±3.45*	27.12±24.12*	18.12±24.34*	49.12±24.17*	62.12±24.12
氢化可的松	44	治疗前	26.12±4.56	39.45±24.12	24.12±24.45	69.97±24.13	66.12±26.12
		治疗后	22.23±3.45*	32.12±24.12*	19.12±24.34*	58.12±24.17*	64.12±24.12
联合	46	治疗前	27.12±4.56	38.12±24.12	23.12±49.45	68.12±24.12	68.12±26.98
		治疗后	18.23±3.45* ^{▲#}	22.12±24.12* ^{▲#}	15.12±24.34* ^{▲#}	40.12±24.17* ^{▲#}	61.12±24.12

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与布洛芬组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$; 与氢化可的松治疗后比较: [#] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs ibuprofen group after treatment; [#] $P < 0.05$ vs hydrocortisone group after treatment

表 4 3 组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions among three groups

组别	n/例	肾功能异常		NEC		IVH 3~4		高胆红素血症		消化道出血	
		n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%
布洛芬	44	3	6.82	2	4.55	3	6.82	6	13.64	7	15.91
氢化可的松	44	2	4.55	3	6.82	1	2.27	7	15.91	6	13.64
联合	46	2	4.35	0	0.00	2	4.35	1	2.17 ^{▲#}	0	0.00 ^{▲#}

与布洛芬组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$; 与氢化可的松治疗后比较: [#] $P < 0.05$

[▲] $P < 0.05$ vs ibuprofen group after treatment; [#] $P < 0.05$ vs hydrocortisone group after treatment

3 讨论

目前有较多报道吲哚美辛用于治疗早产儿动脉导管未闭, 但不良反应较多。布洛芬是抑制前列腺合成的药物, 本研究使用布洛芬代替吲哚美辛治疗动脉导管未闭, 不良反应发生率较低。氢化可的松在早产儿动脉导管疾病防治中有广泛应用。本研究设计了布洛芬混悬液联合氢化可的松治疗的治疗方案, 旨在探讨氢化可的松单药治疗, 布洛芬混悬液和氢化可的松联合治疗早产儿动脉导管未闭的临床疗效以及对 PGE₂、NT-proBNP、EF-1 和心室重构指标的影响。

PGE₂ 的主要作用为扩张血管, 胎儿出生后 PGE₂ 水平下降, 可促使动脉管关闭^[4]。若 PGE₂ 含量较高, 动脉导管将无法自动关闭, 因此, PGE₂ 水平可作为监测治疗反应的生物学指标。本研究发现, 治疗后各组血浆 PGE₂ 和尿 PGE₂ 水平均明显下降 ($P < 0.05$), 而相比布洛芬组和氢化可的松组, 联合组血浆和尿 PGE₂ 水平更低 ($P < 0.05$)。

人类 NT-proBNP 在反映心功能上具有极高的敏感度和特异性。当心腔压力上升时, NT-proBNP 水平升高, 甚至在未出现临床症状或各项检查未提示心功能障碍, NT-proBNP 也可能提前升高, 从而反映心功能障碍^[5]。提示 NT-proBNP 可作为监测治

疗反应的生物学指标。本研究发现, 治疗后各组血清 NT-proBNP 水平均明显下降 ($P < 0.05$), 而相比布洛芬组和氢化可的松组, 联合组血清 NT-proBNP 水平更低 ($P < 0.05$)。

有研究显示, ET-1 与早产儿动脉导管未闭息相关, ET-1 水平低有利于动脉管关闭^[6]。因此, ET-1 在预测早产儿动脉导管未闭发生上发挥一定作用, 是一个有临床意义的生物学指标。本研究发现, 治疗后各组血清 ET-1 水平均明显下降 ($P < 0.05$), 而相比布洛芬组和氢化可的松组, 联合组血清 ET-1 更低 ($P < 0.05$)。

动脉导管未闭由于血管容量和压力负荷升高, 导致心脏各腔室的形态改变^[7]。LVESD、LVEDD、LVESV、LVEF、LVEDV 与心室重构密切相关。本研究发现, 与治疗前相比, 治疗后 LVESD、LVEDD、LVESV 和 LVEDV 水平均明显下降 ($P < 0.05$), LVEF 水平无明显差异。治疗后联合组 LVESD、LVEDD、LVESV、LVEDV 均低于布洛芬组和氢化可的松组 ($P < 0.05$)。结果表明该联合治疗方案可改善患儿的心室重构。

综上所述, 布洛芬混悬液联合氢化可的松治疗早产儿动脉导管未闭具有较好的临床疗效, 可降低患儿 PGE₂、NT-proBNP、EF-1 水平, 改善患儿心

功能指标, 安全性较好, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 刘改英, 林 广, 刘 芳, 等. 延长咪唑美辛疗程治疗极低出生体质量儿动脉导管未闭的疗效 [J]. 新乡医学院学报, 2013, 30(6): 492-494.
- [2] 杨 波, 高翔羽, 王秀利, 等. 口服布洛芬治疗新生儿动脉导管未闭的对照研究 [J]. 中华妇幼临床医学杂志: 电子版, 2013, 9(2): 178-184.
- [3] 欧阳夏. 氢化可的松及布洛芬早期干预出生低血清皮质醇水平早产儿与动脉导管未闭发生的相关性 [D]. 福州: 福建医科大学, 2013.
- [4] 高翔羽, 黑明燕, 杨 波, 等. 早产儿动脉导管未闭治疗前后血浆前列腺素 E₂ 水平变化的研究 [J]. 中华心脏与心律电子杂志, 2015, 3(2): 23-29.
- [5] 何金水, 朱少波, 谢扑松, 等. 血浆 N 末端脑利钠肽诊断早产儿动脉导管未闭的应用价值 [J]. 中华围产医学杂志, 2010, 13(5): 418-419.
- [6] 陈涵强, 杨文庆, 杨长仪. 动脉导管未闭早产儿血清皮质醇水平变化及临床意义 [J]. 中华围产医学杂志, 2012, 14(2): 106-110.
- [7] 邹立红, 陈治奎, 周军波, 等. 动脉导管未闭介入治疗后心脏结构功能的变化 [J]. 实用医学杂志, 2009, 25(10): 1602-1603.