

布洛芬直肠给药与口服给药治疗极低出生体重儿动脉导管未闭的疗效比较

杨 宁, 李 翠

作者单位: 253014 山东, 德州市人民医院儿科

作者简介: 杨 宁(1980-), 女, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 新生儿疾病的诊治。E-mail: 1183054587@qq.com

[摘要] **目的** 比较布洛芬经直肠给药与口服给药治疗极低出生体重儿(VLBWI)血流动力学异常动脉导管未闭(hsPDA)的临床疗效及安全性。**方法** 选择2016-06~2018-12在德州市人民医院新生儿重症监护病房住院的符合hsPDA诊断的VLBWI 58例,按随机数字表法分为观察组和对照组,每组29例。观察组为直肠给药,对照组为经口给药,3剂为1疗程,首剂10 mg/kg,24 h及48 h后各予5 mg/kg,用药后24~48 h复查心脏彩超。如仍存在hsPDA予第2疗程布洛芬。比较两组患儿的治疗效果及不良反应。**结果** 观察组动脉导管未闭关闭率为89.7%,对照组关闭率为93.1%,两组差异无统计学意义($P>0.05$)。两组在布洛芬治疗期间肺出血、脑室内出血(> II度)、败血症、用药期间少尿、肺动脉高压、消化道出血及坏死性小肠结肠炎发生率方面差异无统计学意义($P>0.05$)。用药期间对照组有4例发生消化道出血,观察组无消化道出血发生。观察组有5例发生坏死性小肠结肠炎,对照组8例,且1例死于肠穿孔术后。观察组在应用布洛芬期间喂养不耐受发生率低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患儿治疗结束后检测血尿素氮、肌酐、胱抑素、总胆红素、电解质、血小板等指标差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组住院时间、病死率比较差异无统计学意义(P 均 >0.05)。出院前两组支气管肺发育不良、早产儿视网膜病变发生率比较差异无统计学意义(P 均 >0.05)。**结论** 直肠布洛芬给药安全、方便、简单,对治疗早产儿hsPDA与经口给药同样有效,可减少喂养不耐受、消化道出血、坏死性小肠结肠炎的发生。

[关键词] 布洛芬; 极低出生体重儿; 动脉导管未闭; 直肠

[中图分类号] R 72 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)09-0989-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.09.15

Comparison of the curative effects between rectal and oral administration of ibuprofen on patent ductus arteriosus in infants with very low birth weight YANG Ning, LI Cui. Department of Pediatrics, Dezhou People's Hospital, Shandong 253014, China

[Abstract] **Objective** To compare the clinical efficacy and safety between rectal administration and oral administration of ibuprofen in treatment of haemodynamically significant patent ductus arteriosus(hsPDA) in infants with very low birth weight. **Methods** A total of 58 very low birth weight infants diagnosed with hsPDA were selected from the Neonatal Intensive Care Unit of Dezhou People's Hospital during June 2016 and December 2018 and were randomly divided into observation group($n=29$) and control group($n=29$). The observation group received administration of ibuprofen by rectum, and the control group was administered orally. The first dose was 10 mg/kg, 3 doses for a treatment course. A dose of 5 mg/kg was given at 24 h and 48 h after treatment, respectively. The echocardiography re-examination was performed after treatment of 24~48 h. If hsPDA still existed, ibuprofen should be given for the second treatment course. The therapeutic effects and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** There was no significant difference in the PDA closure rate between the observation group(89.7%) and the control group(93.1%)($P>0.05$). There were no significant differences in the incidence rates of pulmonary hemorrhage, intraventricular hemorrhage(> degree II), septicaemia, oliguria, pulmonary hypertension, gastrointestinal bleeding and necrotizing enterocolitis between the two groups during ibuprofen treatment($P>0.05$). There were 4 cases of gastrointestinal bleeding in the control group and no gastrointestinal bleeding in the observation group. Necrotizing enterocolitis occurred in 5 cases in the observation group and 8 cases in the control group, and 1 case died after

intestinal perforation. The incidence of feeding intolerance in the observation group was lower than that in the control group, and the difference between the two groups was statistically significant($P < 0.05$). After treatment, there were no significant differences in blood urea nitrogen, creatinine, cystatin, total bilirubin, electrolyte, platelet and other indicators between the two groups($P > 0.05$). There were no statistically significant differences in the length of hospital stay and mortality between the two groups($P > 0.05$). Before discharge, there were no significant differences in the incidence rates of bronchopulmonary dysplasia and retinopathy of prematurity between the two groups($P > 0.05$).

Conclusion Rectal administration of ibuprofen is safe, convenient and simple. It is equally effective in treating premature hsPDA as oral administration, and can reduce the occurrence of feeding intolerance, gastrointestinal bleeding and necrotizing enterocolitis.

[**Key words**] Ibuprofen; Very low birth weight infants(VLBWI); Patent ductus arteriosus(PDA); Rectum

动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA)是新生儿尤其早产儿常见的先天性心脏病,目前国际上将血流动力学改变显著,出现相应临床表现且可能发生一系列并发症者,称为血流动力学异常的PDA(haemodynamically significant patent ductus arteriosus, hsPDA)^[1]。胎龄和体重越小,hsPDA发病率越高^[2],严重影响早产儿的致残率和病死率^[3]。目前国内最常用口服布洛芬治疗早期hsPDA,且取得较好疗效。本研究比较应用布洛芬直肠给药与口服给药治疗hsPDA的疗效及安全性。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择2016-06~2018-12在德州市人民医院新生儿重症监护病房住院的符合hsPDA诊断的极低出生体重儿(very low birth weight infants, VLBWI)58例。采用随机数字表法分为观察组和对照组,每组29例。本研究通过医院伦理委员会审核,试验前患儿直系亲属签署知情同意书。

1.2 入选标准 纳入标准:(1)胎龄<34周;(2)出生体重<1500g;(3)生后48~72h内根据临床表现及超声心动图确诊hsPDA。排除标准:(1)动脉导管水平右向左分流的先天性心脏病;(2)严重的败血症;(3)Ⅲ级及以上脑室内出血;(4)尿量<1ml/(kg·h),血清肌酐水平>159.1μmol/L;(5)血小板数量<60×10⁹/L;(6)需要换血治疗的高胆红素血症;(7)持续肺动脉高压;(8)新生儿坏死性小肠结肠炎(neonatal necrotizing enterocolitis, NEC);(9)放弃治疗者。

1.3 研究方法

1.3.1 hsPDA的诊断标准^[4] 符合以下3/6项临床表现以及超声心动图诊断标准。(1)胸骨左缘闻及收缩期或连续性杂音;(2)心前区搏动增强;(3)水冲脉;(4)安静时心率>180次/min;(5)无法解释的呼吸状况恶化;(6)胸片显示肺血管影增多及

心脏扩大,或肺水肿征象。超声心动图诊断标准:(1)左心房内径(LA)/主动脉内径(Ao)>1.4;(2)肺动脉舒张期反流;(3)PDA导管直径≥1.5mm。床旁心脏彩超应用美国GE公司VIVI7超声仪,超声探头频率为8Hz。

1.3.2 治疗方法 出生后48~72h内诊断hsPDA,并排除用药禁忌的患儿,两组患儿均应用布洛芬治疗,3剂为1疗程,首剂10mg/kg,24h及48h后各予5mg/kg。用药后24~48h复查心脏彩超。如仍存在hsPDA予第2疗程布洛芬,剂量同前。(1)观察组:直肠给药,小儿布洛芬栓剂(50mg,山西太原药业有限公司,批号H10930050),将布洛芬栓剂均分为5mg/份。患儿左侧卧位,用石蜡油润滑导管前端,将布洛芬栓剂插入肛门。为了防止药物从直肠漏出,给药后捏闭肛门保持3~5min。(2)对照组:布洛芬混悬液(30ml:0.6g,上海强生制药有限公司,批号H20000359)鼻饲。两组治疗前常规检查血常规、血生化、头颅彩超,用药期间监测心率、血压、氧饱和度、血糖、尿量、胆红素、电解质,并观察有无出血倾向、喂养不耐受等不良反应。两组患儿入院后均母乳喂养,微量开奶10~15ml/(kg·d),增加奶量速度为10~15ml/(kg·d),布洛芬给药期间不加奶。液体入量70~80ml/(kg·d)起始,以10~20ml/(kg·d)的速度递增,并根据体重的丢失、血清电解质、光疗等予以调整,最大入量不超过150ml/(kg·d);呼吸窘迫综合征患儿予肺表面活性物质、有创或无创机械通气治疗。如存在感染,经验或根据药敏予抗生素应用。

1.3.3 观察指标 (1)临床疗效:两组用药后24~48h复查心脏彩超。治疗有效的标准为上述临床表现消失,超声心动图示PDA关闭。(2)实验室指标:治疗后24~48h监测血常规,并应用HITACHI 7600-110全自动生化分析仪监测血清尿素氮、肌酐、

胱抑素、胆红素、电解质。(3)临床指标:临床评估两种不同用药方式下动脉导管(ductus arteriosus, DA)的关闭率,两组不良反应及早产儿常见并发症的比较,统计两组不同呼吸支持模式的持续时间、住院时间及病死率。

1.4 统计学方法 应用SPSS17.0统计学软件进行数据分析,计量资料符合正态分布的数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用t检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 两组基线资料比较[n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

组别	例数	性别		胎龄(周)	出生体重(g)	剖宫产(%)	产前激素应用(%)	胎膜早破>18h(%)	肺表面活性物质应用(%)	生后咖啡因使用(%)	有创机械通气时间(h)	DA直径(mm)	LA:Ao(%)
		男	女										
观察组	29	17	12	29.57 ± 1.76	1285 ± 198	58.62	82.76	10.34	75.86	86.21	36.45 ± 31.17	2.12 ± 0.59	1.73 ± 0.28
对照组	29	14	15	30.24 ± 2.08	1321 ± 231	51.72	75.86	17.24	82.75	89.66	39.49 ± 32.63	2.23 ± 0.63	1.69 ± 0.27
χ^2/t	-	0.624		1.324	0.637	0.070	0.105	0.145	0.105	0.000	0.363	0.686	0.554
P	-	0.430		0.191	0.527	0.792	0.746	0.703	0.746	1.000	0.718	0.495	0.582

2.2 两组治疗后实验室指标比较 两组患儿治疗结束后检测血尿素氮、肌酐、胱抑素、总胆红素、电

2 结果

2.1 两组基线资料比较 两组性别、胎龄、出生体重、生产方式、产前地塞米松应用率、胎膜早破>18h发生率、生后肺表面活性物质及咖啡因应用率、有创及无创呼吸机应用时间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),两组应用布洛芬关闭DA前心脏彩超检查DA直径及LA:Ao差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

质及血小板等指标差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

表2 两组治疗后实验室指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	尿素氮(mmol/L)	肌酐($\mu\text{mol/L}$)	胱抑素(mg/L)	总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	K ⁺ (mmol/L)	Na ⁺ (mmol/L)	血小板($\times 10^9$)
观察组	29	5.21 ± 1.20	52.43 ± 26.51	1.48 ± 0.43	157.82 ± 20.37	4.53 ± 0.89	140.12 ± 6.31	249.18 ± 27.22
对照组	29	5.16 ± 1.45	49.78 ± 24.83	1.42 ± 0.32	167.58 ± 22.21	4.56 ± 1.02	139.56 ± 7.18	256.34 ± 32.14
t	-	0.143	0.393	0.603	1.744	0.119	0.316	0.916
P	-	0.887	0.696	0.549	0.087	0.905	0.754	0.364

2.3 两组合并症及临床结局比较 两组在布洛芬治疗期间肺出血、脑室内出血(>II度)、败血症、用药期间少尿及肺动脉高压发生率方面差异无统计学意义(P 均>0.05)。布洛芬应用期间发生喂养不耐受观察组3例,对照组10例,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),主要表现为腹胀、呕吐、胃潴留,经减少喂养量或暂停喂养后均好转。用药期间对照组有4例发生消化道出血,表现为胃管内抽出咖啡样物、大便潜血阳性,予禁食、止血等对症治疗后好转,观察组无消化道出血发生,两组消化道出血发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组5例发生NEC,对照组8例,两组NEC发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。但对照组出现1例NEC肠穿孔,

术后死亡。观察组第1疗程结束后PDA关闭20例,第2疗程后关闭6例,2个疗程后3例未关闭,关闭率为89.7%;对照组第1疗程结束后关闭23例,第2疗程后关闭4例,2个疗程后2例未关闭,关闭率为93.1%。两组PDA关闭率差异无统计学意义($P < 0.05$)。观察组平均住院时间为(38.49 ± 22.46)d,对照组平均住院时间为(39.37 ± 21.72)d。观察组死亡1例,死于肺出血。对照组死亡2例,1例死于NEC,1例死于肺出血。两组住院时间、病死率比较差异无统计学意义(P 均>0.05),出院前两组支气管肺发育不良、早产儿视网膜病变发生率比较差异无统计学意义(P 均>0.05)。见表3。

表3 两组合并症及临床结局比较[n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

组别	例数	NEC	关闭PDA期间喂养不耐受	消化道出血	肺出血	脑室内出血(>II度)	败血症	支气管肺发育不良
观察组	29	5(17.24)	3(10.34)	0(0.00)	3(10.34)	3(10.34)	8(27.59)	3(10.34)
对照组	29	8(27.59)	10(34.48)	4(13.79)	4(13.79)	5(17.24)	6(20.69)	5(17.24)
χ^2/t	-	0.892	4.858	2.417	0.163	0.580	0.377	0.580
P	-	0.345	0.028	0.120	0.687	0.446	0.539	0.446

续表 3

组别	例数	用药期间少尿	肺动脉高压	早产儿视网膜病变	第1疗程后PDA关闭率	第2疗程后PDA关闭率	住院时间(d)	死亡
观察组	29	4(13.79)	8(27.59)	2(6.90)	20(68.97)	6(20.69)	38.49 ± 22.46	1(3.45)
对照组	29	5(17.24)	10(34.48)	2(6.90)	23(79.31)	4(13.79)	39.37 ± 21.72	2(6.90)
χ^2/t	-	0.132	0.322	0.000	0.809	0.483	0.152	0.352
<i>P</i>	-	0.717	0.570	1.000	0.368	0.487	0.880	0.553

3 讨论

3.1 目前全球早产儿的发生率呈上升趋势,中国是早产人数较多的国家之一,VLBWI 为出生体重低于 1 500 g 的早产儿。随着围产医学水平的不断提高,使 VLBWI 的存活率逐年提高。DA 是维持正常胎儿循环所必需的,多于生后 10 ~ 15 h 内发生功能性关闭。若出生后 DA 持续开放超过 72 h^[5],称为 PDA,是 VLBWI 常见并发症。若导管水平持续分流致 hsPDA,是影响早产儿并发症发生和预后的常见原因之一。

3.2 目前国际上对于早产儿 PDA 的治疗存在较大的争议,早产儿 PDA 的治疗主要是针对 hsPDA^[6]。虽然接近 1/3 的 LVBWI 最终可以自然关闭,但胎龄 < 28 周的早产儿 60% ~ 70% 存在需要药物或手术干预的 hsPDA^[7]。近年来公认的治疗策略早期仍是药物治疗为主^[8],常用的药物包括吲哚美辛、布洛芬、对乙酰氨基酚,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、肠穿孔等严重不良反应,且国内没有静脉制剂,限制了其临床使用。对乙酰氨基酚适用于布洛芬效果欠佳或不适用者,但缺乏大规模的随机对照试验验证。布洛芬为非甾体类抗炎药,与吲哚美辛作用相似,通过减少前列腺素的生成从而促进 PDA 关闭,对器官血流的影响较小,因此发生 NEC 及肾功能损害的可能性小,有效率为 70% ~ 80%,研究表明布洛芬口服给药效果与静脉给药是相同的^[8]。本研究中布洛芬经直肠和口服给药两种方法对关闭 PDA 总有效率分别为 89.7% 和 93.1%,高于文献报道,考虑样本量少,且排除了并发其他系统严重合并症和放弃治疗的患儿有关。

3.3 目前国内普遍应用布洛芬口服治疗 hsPDA,与吲哚美辛比较其疗效基本相同^[9]。但由于 VLBWI 生后早期存在喂养不耐受、消化道出血、NEC 等并发症而限制了部分患儿口服药物的应用。新生儿直肠黏膜血管丰富,直肠静脉和乙状结肠静脉与下腔静脉相连,通过直肠给药,药物吸收后直接进入血液循环而不经肝脏代谢即发挥作用,使得药物吸收

充分,起效快,且无明显胃肠道刺激,减少了胃肠道不良反应。布洛芬直肠给药的镇痛和解热作用已在成人及儿童的许多研究中证实是一种实用且有效的方法,其可操作性强,不受患儿喂养情况的影响,且可达到有效的血药浓度^[10,11]。本研究通过对存在 hsPDA 的 VLBWI 直肠给予布洛芬,结果显示与口服布洛芬组比较在关闭 PDA 的有效率方面差异无统计学意义。两组在用药期间消化道出血、NEC 发生率比较差异无统计学意义。但观察药组未发生消化道出血,对照组 4 例发生消化道出血,对照组 NEC 发生例数高于观察组,且有 1 例发生 NEC 肠穿孔,术后死亡。两组喂养不耐受发生率差异有统计学意义,直肠用药组喂养不耐受发生率低。

3.4 布洛芬为非选择性环氧化酶抑制剂,存在非甾体抗炎药的多系统不良反应,如消化系统、血液系统、泌尿系统、神经系统等。由于其抑制环氧化酶-1(COX-1)和 COX-2 的活性,故与吲哚美辛比较对器官血流的影响较小,主要的副反应包括少尿、胆红素水平增高及胃肠道并发症等^[9],且有报道布洛芬与肺动脉高压、肾毒性、支气管肺发育不良及早产儿视网膜病变有关^[12,13]。本研究中两组在布洛芬治疗期间肺出血、脑室内出血(> II 度)、败血症、用药期间少尿及肺动脉高压发生率方面差异无统计学意义,两组患儿治疗结束后检测肾功能、总胆红素、电解质、血小板等指标差异均无统计学意义。出院前两组支气管肺发育不良、早产儿视网膜病变发生率比较差异无统计学意义。两组住院时间、病死率比较差异无统计学意义。因此,布洛芬直肠给药治疗 hsPDA 与口服给药同样有效,且未增加不良反应。

综上所述,布洛芬直肠给药安全,用药方便简单,对治疗早产儿 hsPDA 与口服给药同样有效。但目前相关资料较少,且本研究样本量较小,且不是双盲研究,因此尚需进行大样本临床对照研究以明确其疗效。此外,还需监测布洛芬直肠给药的药浓度及其药代动力学变化,指导 hsPDA 的临床治疗,从而降低 hsPDA 的病死率,改善预后,提高早产儿的生存质量。

参考文献

- Mine K, Ohashi A, Tsuji S, et al. B-type natriuretic peptide for assessment of haemodynamically significant patent ductus arteriosus in premature infants[J]. *Acta Paediatr*, 2013, 102(8):e347-e352.
- Hamrick SE, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant[J]. *Pediatrics*, 2010, 125(5):1020-1030.
- Gudmundsdottir A, Johansson S, Håkansson S, et al. Timing of pharmacological treatment for patent ductus arteriosus and risk of secondary surgery, death or bronchopulmonary dysplasia: a population-based cohort study of extremely preterm infants[J]. *Neonatology*, 2015, 107(2):87-92.
- Clyman RI. Patent ductus arteriosus in the preterm infant[M]. 9th ed. Gleason CA, DeVaskar SU. *Avery's Diseases of the Newborn*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012:751-761.
- Heo MJ, Lee OS, Lim SC. Comparative evaluation for the use of oral ibuprofen and intravenous indomethacin in Korean infants with patent ductus[J]. *Arch Pharm Res*, 2012, 35(9):1673-1683.
- Sallmon H, Koehne P, Hansmann G. Recent advances in the treatment of preterm newborn infants with patent ductus arteriosus[J]. *Clin Perinatol*, 2016, 43(1):113-129.
- Mezu-Ndubuisi OJ, Agarwal G, Raghavan A, et al. Patent Ductus Arteriosus in Premature Neonates[J]. *Drugs*, 2012, 72(7):907-916.
- Bhat R, Das UG. Management of patent ductus arteriosus in premature infants[J]. *Indian J Pediatric*, 2015, 82(1):53-60.
- Jain A, Shah PS. Diagnosis, Evaluation, and Management of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Neonates[J]. *JAMA Pediatric*, 2015, 169(9):836-872.
- Hadas D, Youngster I, Cohen A, et al. Premarketing surveillance of ibuprofen suppositories in febrile children[J]. *Clin Pediatr(Phila)*, 2011, 50(3):196-199.
- Vilenchik R, Berkovitch M, Jossifoff A, et al. Oral versus rectal ibuprofen in healthy volunteers[J]. *J Popul Ther Clin Pharmacol*, 2012, 19(2):e179-e186.
- Irimesi R, Marcialis MA, Anker JVD, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs(NSAIDs) in the management of patent ductus arteriosus(PDA) in preterm infants and variations in attitude in clinical practice: a flight around the world[J]. *Curr Med Chem*, 2014, 21(27):3132-3152.
- Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, (2):CD003481.

[收稿日期 2019-03-05][本文编辑 韦颖 韦所苏]

博硕论坛·论著

不同术式羊膜移植治疗翼状胬肉的临床效果探讨

魏英丽, 朱洪燕

作者单位: 065201 河北, 三河市燕郊二三医院眼科

作者简介: 魏英丽(1978-), 女, 在职研究生学历, 硕士学位, 副主任医师, 研究方向: 眼表及白内障疾病的诊治。E-mail: WYL780602@sohu.com

[摘要] **目的** 探讨不同术式羊膜移植治疗翼状胬肉的临床效果。**方法** 收集2016-02~2017-03该院收治的150例翼状胬肉患者资料, 随机分为观察组和对照组, 各75例(眼)。观察组的手术方式为翼状胬肉切除+新羊膜移植术, 对照组的手术方式为翼状胬肉切除+常规羊膜移植术。观察两组患者术后临床治疗效果及术后复发情况。**结果** 两组患者术后未复发患者在术后10d角膜上皮完全愈合, 结膜切口愈合良好。经1年随访, 观察组和对照组的治愈率分别为94.7%、70.7%, 复发率分别为6.7%、13.3%。两组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 采用羊膜移植法治疗翼状胬肉, 可保护患者自身结膜完整性、减少损伤, 有效提高手术成功率, 其中新羊膜移植术操作简便, 可推广应用。

[关键词] 不同术式羊膜移植法; 翼状胬肉; 新羊膜移植术; 临床效果**[中图分类号]** R 779 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)09-0993-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.09.16

Clinical study of different methods of amniotic membrane transplantation in treatment of pterygium WEI Ying-li, ZHU Hong-yan. Department of Ophthalmology, Yanjiao 23 Hospital of Sanhe City, Hebei 065201, China

[Abstract] **Objective** To explore the clinical effects of different methods of amniotic membrane transplantation on pterygium. **Methods** From February 2016 to March 2017, 150 patients with pterygium were randomly divided into observation group and control group, with 75 eyes in each group. The operation mode of the observation group