

A Review of Studies on the Combination of Budesonide in the Prevention and Treatment of Bronchopulmonary Dysplasia in Premature Infants

Jiawen Dang, Shiping Liu*

Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi
Email: dangjiawen312@163.com, ydfyliusp@163.com

Received: Aug. 5th, 2019; accepted: Aug. 21st, 2019; published: Aug. 28th, 2019

Abstract

BPD is a chronic lung disease that is the main complication of neonatal respiratory distress syndrome after treatment with oxygen therapy. Because it seriously affects the survival rate and quality of life of children, it is particularly important for the early prevention and treatment of the disease. This article provides a comprehensive narrative of the current combined use of drugs to prevent and treat BPD, aiming to provide a reference for the clinical combination of drugs to prevent BPD.

Keywords

Bronchial Lung Dysplasia, Budesonide, Premature Baby, Prevention

布地奈德联合用药防治早产儿支气管肺发育不良的研究综述

党佳文, 刘世平*

延安大学附属医院, 陕西 延安
Email: dangjiawen312@163.com, ydfyliusp@163.com

收稿日期: 2019年8月5日; 录用日期: 2019年8月21日; 发布日期: 2019年8月28日

*通讯作者。

摘要

支气管肺发育不良(Bronchopulmonary dysplasia BPD)是一种慢性肺部疾病,是新生儿呼吸窘迫综合征通过氧疗等治疗后的主要并发症,因其严重影响患儿的生存率及生活质量,故对于该病的早期防治及治疗,显得尤为为重要。本文就目前布地奈德联合用药防治BPD进行综合叙述,旨在为临床联合用药防治BPD提供参考。

关键词

支气管肺发育不良, 布地奈德, 早产儿, 防治

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 诊断标准

1967年Northway等[1]首次提出并命名BPD,认为BPD是常继发于严重呼吸窘迫综合征的早产儿,是新生儿期常见的慢性肺疾病,主要有以下4项特点:①平均胎龄34周,平均出生体重2.2kg的早产儿;②伴严重呼吸窘迫综合征;③持续辅助通气超过28天;④胸片可见特征性的改变,被称之为“传统BPD”。随着对BPD研究的逐渐深入,认为“传统BPD”的主要发病机制表现为早产儿出生时肺发育的不成熟,肺泡和呼吸道被破坏,局灶性肺间质增生、支气管平滑肌肥厚及呼吸道黏膜变形,肺实质纤维化及局限性肺气肿,最终形成肺纤维化;但随着对BPD的进一步研究,临床上发现了一种更为常见且症状轻微的BPD,称为“新型BPD”,更多见于胎龄<28周、出生体质量<1000g的不成熟早产儿。2000年美国国家儿童保健及人类发展研究院、人类发展研究院、心脏、肺及血液研究院和少见病委员会共同举办的研讨会上通过了采用BPD的命名且制定了BPD新的定义和病情分度。定义为:指任何氧依赖($FiO_2 > 21\%$)超过28天的新生儿。依据校正胎龄36周或出院时是否需氧分为轻、中、重三个等级:1)轻度:不需要使用氧气机其他辅助通气;2)中度:吸入氧体积分数($FiO_2 < 30\%$);3)重度: $FiO_2 \geq 30\%$ 或需机械通气[2]。

2. 发病机制

早产儿出生时肺发育尚不完善,肺表面活性物质缺乏、呼吸肌发育不全、吸气无力、胸壁柔软、肺扩张能力有限等导致肺泡换气面积相对较小,肺泡表面张力增加,使得呼吸末的肺泡失去支撑作用而易于萎陷,可利用肺泡数目减少,造成肺通气不足,导致低氧血症;毛细血管及淋巴间隙较宽,肺含气少血多,肺泡间隔较厚,不利于气体交换,易发生感染和呼吸衰竭,造成肺损伤,最终炎症异常修复表现为肺纤维化[3]。因此,早产儿BPD中病理改变主要表现为肺泡数目减少、肺微血管形态异常,肺泡和呼吸道损伤及纤维化。该发病本质为在遗传易感性的基础上,各种环境因素(包括母体宫内感染等)导致发育尚不成熟的肺的损伤及损伤后肺组织的异常修复。肺发育不成熟、炎症反应及肺损伤的异常修复为主要致病机制。

3. 肺表面活性物质及糖皮质激素的应用

肺泡表面活性物质有降低肺泡表面张力的作用,维持肺泡的稳定性,是新生儿生后维持呼吸必不可少的物质。目前国内外普遍共识认为早产儿生后于半小时内气管滴入肺表面活性物质有利于防止早产儿

发生呼吸窘迫综合征。且炎症反应是发病中的关键环节, 糖皮质激素有抑制炎症反应等作用, 从而可减少 BPD 的发生。但研究显示全身应用糖皮质激素患儿可出现严重不良反应, 包括血压血糖升高、感染、消化道出血[4], 极早产儿(<28 周)应用全身地塞米松治疗在青春期仍存在大脑结构、脑容量减少等不良反应[5]。一项关于德国 223 家儿童医院新生儿病区使用类固醇激素防治 BPD 的调查研究结果显示: 有 46% 的新生儿病区使用吸入性的糖皮质激素防治; 81% 选择布地奈德混悬液吸入治疗, 可见吸入性糖皮质激素已较常用在预防 BPD [6]。目前布地奈德是主流雾化吸入的糖皮质激素, 它具有高效局部抗炎作用, 能增强内皮细胞、平滑肌细胞和溶酶体膜的稳定性, 抑制免疫反应和降低抗体合成, 从而使组胺等过活性介质的释放减少和活性降低, 并能减轻抗原抗体结合时激发的酶促过程, 抑制支气管收缩物质的合成和释放而减轻平滑肌的收缩反应。我国黄智峰[7]等研究表明早产儿出生后早期使用雾化吸入布地奈德进行可降低 BPD 的发生率及用氧时间, 且无明显近期不良反应。故本文旨在探讨布地奈德联合用药在防治早产儿支气管肺发育不良的研究。

4. 联合用药

4.1. 布地奈德联合维生素 A

维生素 A 具有参与调节及促进机体多种细胞生长分化的作用, 作用于肺可促进肺泡上皮细胞增殖, 促进胎肺成熟, 维持呼吸道上皮的完整性; 逆转高氧等病理因素对肺发育进程的干扰; 谢健兴[8]等研究中, 将急性呼吸窘迫综合症的早产儿 40 例随机分为对照组和观察组, 每组 20 例患儿。对照组给予肺泡表面活性物质、营养支持、氧疗和抗感染治疗, 观察组在对照组的基础上给予布地奈德雾化吸入及维生素 A 口服治疗。比较两组血气指标、体重及 BPD 的发生率, 结果显示: 布地奈德雾化吸入联合维生素 A 口服治疗可显著改善新生儿呼吸窘迫综合症早产儿的氧合, 减少二氧化碳潴留, 减少了肺损伤, 促进肺功能回复, 减少气管导管重插率, 提高体重增长速度, 缩短吸氧时间, 降低 BPD 的发生率, P 值均 <0.05 , 其差异均有统计学意义。且在研究时间范围内无明显不良反应发生。

4.2. 布地奈德联合异丙托溴铵

异丙托溴铵是胆碱受体拮抗剂, 对气道平滑肌的 M 受体具有较高的选择性, 能降低迷走神经的兴奋性, 舒张支气管, 且可以减少痰液分泌; 高艳等[9]研究选取支气管肺发育不良的患儿 15 例, 随机分为治疗组和对照组两组, 治疗组给予布地奈德联合复方异丙托溴铵泵治疗, 对照组给予常规治疗, 结果示: 治疗组在呼吸机撤离、氧疗时间和肺部胸片好转时间较对照组明显缩短; 布地奈德联合复方异丙托溴铵辅助治疗支气管肺发育不良收到了良好的效果, 且未见明显不良反应, 值得临床推广。

4.3. 布地奈德联合阿奇霉素

孕母泌尿生殖系统的感染可增加早产儿发生 BPD 的几率, 解脲脲原体是常见的定植在女性泌尿生殖道的病原体, 可导致宫内感染、胎儿早产[10]; 阿奇霉素能有效的抑制解脲脲原体的繁殖并抑制炎症反应。欧阳向东[11]选取 117 例早产儿, 随机将观察对象分为对照组、阿奇霉素组、布地奈德组及联合治疗组。比较各组患儿呼吸机使用时间、吸氧时间、住院时间及 BPD 发生情况构成比。结果示阿奇霉素联合布地奈德治疗可以减少早产儿呼吸机使用时间、用氧时间及住院时间, 并在一定程度上改善早产儿的生活质量。

4.4. 布地奈德联合枸橼酸咖啡因

咖啡因作用机制明确, 通过刺激呼吸中枢以及增进膈肌收缩, 与布地奈德联合能减少呼吸机的使用率, 因其疗效肯定, 已成为防治早产儿 BPD 的临床常规用药。陈萌萌[12]选取胎龄 < 32 周且体重低于

1500 kg 的极低出生体重儿 60 例, 随机分成咖啡因 + 布地奈德组和咖啡因组。比较两组呼吸机使用时间、撤机后吸氧时间、住院时间、病死率、BPD 发生率及常见并发症的发生率早期联合使用吸入性布地奈德和枸橼酸咖啡因能够有效缩短呼吸机使用及吸氧时间, 且无不良反应, 在一定程度上降低了 BPD 的发生率。

5. 讨论

支气管肺发育不良作为目前最常见的新生儿肺部疾病, 预后严重影响患儿的健康及生存质量, 目前公认的早期使用气管内注入肺表面活性物质联合吸入性糖皮质激素的应用为防止 BPD 提供了好的临床治疗思路。但目前由于具体的发病机制仍未清楚, 为病因治疗带来了许多困惑, 还需加强研究, 探讨本质矛盾。

本文就布地奈德联合用药防治早产儿 BPD 展开综合叙述, 得出以上药物效果肯定, 近期不良反应少, 可作为临床指导用药; 但不足之处为: ① 联合使用的药物之间缺乏两组间对比, 不能得出具体哪组效果更优且不良反应最少, 故为下一步研究提供思路; ② 关于不良反应, 上述研究均缺乏长期随访, 未能继续观察患儿预后及生存质量, 不能明确远期并发症, 还需继续观察。

联合使用药物的优势肯定, 但远期疗效及并发症仍有待考究; 完善不足、继续研究, 争取为防治早产儿 BPD 提供最佳用药参考。

参考文献

- [1] Northway, W.H., Rosan, R.C. and Porter, D.Y. (1967) Pulmonary Disease Following Respirator Therapy of Hyaline-Membrane Disease. Bronchopulmonary Dysplasia. *New England Journal of Medicine*, **276**, 357-368. <https://doi.org/10.1056/NEJM196702162760701>
- [2] Bhandari, A. and Bhandari, V. (2009) Pitfalls, Problems, and Progress in Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics*, **123**, 1562-1573. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1962>
- [3] 宋炳文, 杨凌洪, 郝凤进. 新生儿期肺部特点[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2007, 14(3): 2-4.
- [4] Doyle, L.W., Ehrenkranz, R.A. and Halliday, H.L. (2014) Late (>7 Days) Postnatal Corticosteroids for Chronic Lung Disease in Preterm Infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **5**, CD001145. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001145.pub3>
- [5] Cheong, J.L., Burnett, A.C., Lee, K.J., et al. (2014) Association between Postnatal Dexamethasone for Treatment of Bronchopulmonary Dysplasia and Brain Volumes at Adolescence in Infants Born Very Preterm. *The Journal of Pediatrics*, **164**, 737-743.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.10.083>
- [6] Zhang, Z.Q., Zhong, Y., Huang, X.M. and Du, L.Z. (2017) Airway Administration of Corticosteroids for Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia Inpreterm Infants: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis. *BMC Pulmonary Medicine*, **17**, 207.
- [7] 黄智峰, 李欢, 黄鹏, 等. 早期雾化吸入布地奈德预防极低出生体质量儿支气管肺发育不良[J]. 中华实用临床儿科杂志, 2018, 33(2): 117-119
- [8] 谢健兴, 谭绍葵, 韦显威, 等. 布地奈德雾化吸入联合维生素 A 口服防治早产儿支气管肺发育不良临床分析[J]. 广西医科大学学报, 2018, 35(7): 1005-1007.
- [9] 高艳. 布地奈德联合复方异丙托溴胺泵雾化辅助治疗早产儿支气管肺发育不良[C]//浙江省医学会儿科学分会、江苏省医学会儿科学分会、上海市医学会儿科学分会. 第十三届江浙沪儿科学术会议暨 2016 年浙江省医学会儿科学学术年会论文汇编, 2016: 3.
- [10] 陈幽, 马丽亚, 黄艳, 等. 呼吸窘迫综合征极低出生体重儿解脲脲原体感染与支气管肺发育不良的关系[J]. 中国当代儿科杂志, 2014, 16(5): 469-472.
- [11] 欧阳向东, 邝晓敏, 刘海峰, 李莉莉, 李芬, 朱文军. 阿奇霉素联合布地奈德对支气管肺发育不良防治的研究[J]. 湘南学院学报(医学版), 2016, 18(2): 42-44.
- [12] 陈萌萌, 温晓红, 黄金华, 孙亚伟. 布地奈德联合咖啡因预防早产儿支气管肺发育不良的疗效研究[J/OL]. 中国儿童保健杂志: 1-4. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/61.1346.R.20190325.1449.012.html>, 2019-08-11.

知网检索的两种方式：

1. 打开知网首页：<http://cnki.net/>，点击页面中“外文资源总库 CNKI SCHOLAR”，跳转至：<http://scholar.cnki.net/new>，搜索框内直接输入文章标题，即可查询；
或点击“高级检索”，下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2161-8712，即可查询。
2. 通过知网首页 <http://cnki.net/>顶部“旧版入口”进入知网旧版：<http://www.cnki.net/old/>，左侧选择“国际文献总库”进入，搜索框直接输入文章标题，即可查询。

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：acm@hanspub.org