

肺表面活性物质联合布地奈德对新生儿急性呼吸窘迫综合征氧合及临床结局的影响

刘忆阳, 章容, 赵帅, 康兰, 雷小平, 董文斌*

西南医科大学附属医院新生儿科/四川省出生缺陷临床研究中心, 四川泸州 646000

[中图分类号] R722.1 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2647.2023.0316

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 刘忆阳, 章容, 赵帅, 等. 肺表面活性物质联合布地奈德对新生儿急性呼吸窘迫综合征氧合及临床结局的影响[J]. 解放军医学杂志, 2024, 49(3): 259-264.

[收稿日期] 2022-12-27 [录用日期] 2023-02-25 [上线日期] 2023-03-16

[摘要] **目的** 探讨肺表面活性物质(PS)联合布地奈德对新生儿急性呼吸窘迫综合征(ARDS)氧合和临床结局的改善作用。**方法** 本研究为一项历史对照试验。纳入西南医科大学附属医院新生儿科收治的产后3 d内转入科室, 且需要有创呼吸机辅助通气和PS替代治疗的ARDS患儿, 将2022年1—11月采用0.25 mg/kg布地奈德联合200 mg/kg PS混合后气管内滴注, 并雾化布地奈德(0.25 mg/kg, 2次/d)至撤机的患儿作为干预组(PS+布地奈德组, $n=35$), 与仅接受200 mg/kg PS气管内滴注的历史队列(2020年1月—2021年12月, PS组, $n=35$)进行比较。记录两组患儿的性别、分娩方式、1 min及5 min Apgar评分、出生体重、胎龄、发病时间、发病原因等基线资料; 比较两组患儿的氧合功能和临床结局, 包括: (1)动脉血气分析指标, 如治疗前和治疗6、12、24 h后动脉血氧分压(PaO_2)和氧合指数(OI); (2)临床观察评价指标, 如撤机时间、总用氧时间、住院时间、治疗72 h后肺部影像学改善情况、是否反复使用PS; (3)实验室检测指标, 如治疗前和治疗3、7 d后外周血白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NEU)、降钙素原(PCT); (4)并发症[如颅内出血、消化道出血、新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)、高血糖]发生情况、体重增长情况及病死率。**结果** 两组患儿的基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较, 两组患儿治疗6、12、24 h后 PaO_2 逐渐升高, 且PS+布地奈德组明显高于PS组, 差异均有统计学意义($P<0.001$); 治疗6、12、24 h后OI逐渐降低($P<0.001$), 且PS+布地奈德组明显低于PS组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。PS+布地奈德组的撤机时间、总用氧时间、住院时间较PS组明显缩短, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 治疗72 h后肺部影像学检查显示, PS+布地奈德组肺部炎症吸收情况明显优于PS组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患儿反复使用PS的比例差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗3、7 d后PS+布地奈德组外周血NEU明显高于PS组, 差异有统计学意义($P<0.001$); 治疗3 d后PS+布地奈德组PCT水平明显低于PS组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患儿颅内出血、消化道出血、NEC和高血糖的发生率, 体重增长及病死率比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** PS联合布地奈德能更好地改善ARDS新生儿的氧合, 促进肺部炎症吸收, 缩短撤机时间、总用氧时间及住院时间, 且无布地奈德使用相关的短期并发症。

[关键词] 肺表面活性物质; 布地奈德; 急性呼吸窘迫综合征; 新生儿

Effect of pulmonary surfactant combined with budesonide in improving oxygenation and clinical outcomes in neonatal acute respiratory distress syndrome

Liu Yi-Yang, Zhang Rong, Zhao Shuai, Kang Lan, Lei Xiao-Ping, Dong Wen-Bin*

Division of Neonatology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University/Sichuan Provincial Clinical Research Center for Birth Defects, Luzhou, Sichuan 646000, China

*Corresponding author, E-mail: dongwenbin2000@163.com

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81571480), and the Major Science and Technology

[基金项目] 国家自然科学基金(81571480); 四川省科技厅重点研发项目(22ZDYF1470)

[作者简介] 刘忆阳, 硕士研究生, 主要从事新生儿呼吸系统疾病诊治方面的研究

[通信作者] 董文斌, E-mail: dongwenbin2000@163.com

Project of Sichuan Provincial Science and Technology Department (22ZDYF1470)

[Abstract] Objective To explore the role of pulmonary surfactant (PS) combined with budesonide in improving oxygenation and clinical outcomes of neonatal acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods** The present study is a historically controlled trial. Infants with ARDS requiring mechanical ventilation and PS replacement therapy were collected from the neonatal unit of Southwest Medical University. Those from January 2022 to November 2022 were set as intervention group (PS+budesonid, $n=35$), treated with intratracheal instillation of a mixed suspension of budesonide (0.25 mg/kg) and PS (200 mg/kg), and continuous budesonide nebulization (0.25 mg/kg, twice per day) until withdrawal, then compared with a historical cohort, who just received intratracheal instillation of PS (200 mg/kg) (January 2020–December 2021, PS group, $n=35$). Baseline data such as gender, mode of delivery, 1 min and 5 min Apgar score, birth weight, gestational age, time of onset, and cause of onset were recorded in both groups. The oxygenation and clinical outcomes of infants were compared between the two groups, including: (1) Arterial blood gas analysis indicators, such as partial pressure of oxygen (PaO_2) and oxygenation index (OI) before treatment and at 6, 12 and 24 hours of treatment; (2) Clinical observation and evaluation indicators, such as the time to withdrawal, duration of oxygen supplementation, length of stay, improvement of the radiological images of the lungs at 72 h of treatment, and repeated PS use; (3) Blood chemistry indicators, such as white blood cell (WBC), neutrocyte (NEU), procalcitonin (PCT) before treatment and at 3 and 7 days of treatment; and (4) Observation indicators of complications, weight growth, and mortality outcomes, such as the incidences of intracranial hemorrhage, gastrointestinal hemorrhage, neonatal necrotizing enterocolitis (NEC), and hyperglycemia, weight growth, and fatality rate. **Results** The differences in baseline data between the two groups were not statistically different ($P>0.05$). The levels of PaO_2 of the two groups were increased after treatment for different time periods, while the levels of OI were decreased ($P<0.001$), and the levels of above indexes changed more significantly in PS+budesonide group than those in PS group ($P<0.05$). The time to withdrawal, duration of oxygen supplementation, and length of stay in PS+budesonide group were shorter than those in PS group; the radiological images of the lungs showed that the pulmonary inflammation absorption was significantly better in PS+budesonide group than that in PS group, while no significant difference between the two groups of infants with repeated PS use. The NEU was significantly higher in PS+budesonide group than in PS group at 3 d and 7 d of treatment ($P<0.001$); and at 3 days of treatment, the PCT levels were significantly lower in PS+budesonide group than that in PS group ($P<0.05$). The incidences of intracranial hemorrhage, gastrointestinal hemorrhage, NEC, hyperglycemia, weight growth, and fatality rate were not significantly different between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** The use of budesonide in addition to surfactant may improve the oxygenation of neonates with ARDS, improve the inflammatory infiltrates in lungs, shorten the duration of mechanical ventilation and oxygen supplementation, and without short-term complications associated with budesonide use.

[Key words] pulmonary surfactant; budesonide; acute respiratory distress syndrome; neonate

1967年, Ashbaugh等^[1]首次提出急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)的概念,但是,直至2017年研究人员才制定出适用于新生儿ARDS的共识定义即蒙特勒定义^[2]。据统计,新生儿ARDS总体患病率为1.5%,总体病死率高达17%~24%^[3],是危及患儿生命、给患儿家庭带来沉重负担的临床危重症。目前,ARDS的治疗主要为呼吸支持、肺表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)替代治疗、体外膜肺氧合治疗、营养支持及液体管理等对症及综合治疗^[4-5],但仍有患儿出现病情进行性恶化,甚至出现气胸、持续性肺动脉高压及肺出血等并发症,最终导致死亡。因此,寻找治疗新生儿ARDS的潜在有效方法迫在眉睫。布地奈德是一种局部应用的糖皮质激素^[6],具有强大的抗炎作用,是美国食品药品监督管理局(FDA)唯一批准应用于婴儿的吸入性类固醇皮质激素^[7]。有研究发现在胎粪吸入综合征患儿及需要呼吸机辅助通气的极早产儿中使用布地奈德可产生令人满意的肺保护作用^[8-9]。但关于布地奈德联合PS治疗新生儿ARDS有效性和安全

性的研究较少。本研究采用PS联合布地奈德气管内滴入并持续雾化布地奈德直至撤机的方法治疗新生儿ARDS,旨在评价布地奈德联合PS治疗新生儿ARDS的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究为一项历史性对照试验。2022年1月起,西南医科大学附属医院新生儿科采用0.25 mg/kg布地奈德联合200 mg/kg PS混合后气管内滴注,并持续雾化布地奈德(0.25 mg/kg, 2次/d)至撤机的方法治疗出生后3 d内转入科室,且需要有创呼吸机辅助通气和PS替代治疗的ARDS患儿。将2022年1—11月采用该方式治疗的患儿作为干预组(PS+布地奈德组, $n=35$),与仅接受200 mg/kg PS气管内滴注的历史队列(2020年1月—2021年12月, PS组, $n=35$)进行比较。新生儿ARDS蒙特勒诊断标准:(1)存在明确或可疑的临床诱因(胎粪吸入综合征、围产期窒息、严重感染等)所致的急性起病(1周内);(2)无肺腺瘤样畸形、闭锁或膈疝等先天性畸形和PS

相关的遗传缺陷病,排除新生儿呼吸窘迫综合征和新生儿短暂性呼吸急促引起的呼吸困难;(3)肺部影像学检查提示双侧弥散性不规则的透光度降低、渗出或白肺,且上述改变不能由其他原因解释,如局部积液、肺不张、新生儿呼吸窘迫综合征、新生儿短暂性呼吸急促或先天性畸形;(4)无法由先天性心脏病解释的肺水肿;(5)使用氧合指数(OI)评估患儿的氧合障碍程度并对新生儿ARDS进行分度,分为轻度($4 \leq OI < 8$)、中度($8 \leq OI < 16$)和重度($OI \geq 16$)^[10]。纳入标准:(1)符合新生儿ARDS蒙特勒诊断标准;(2)入院时接受呼吸机辅助通气;(3)入院时接受猪肺磷脂注射液替代治疗。排除标准:(1)先天性心脏病;(2)遗传代谢性疾病;(3)神经系统疾病;(4)住院期间使用地塞米松、甲泼尼龙等糖皮质激素治疗。本研究已获西南医科大学附属医院伦理委员会审批(KY2023040)。

1.2 治疗方法 常规治疗:两组患儿入院后均予以吸痰、呼吸支持、抗感染、营养支持等对症处理。轻度ARDS患儿使用鼻塞持续气道正压通气,气道峰压6~8 cmH₂O,吸氧浓度20%~80%,呼气末正压4~6 cmH₂O;1 h后评估患儿情况,根据患儿症状、体征及血气指标缓解情况决定是否进一步行机械通气。中、重度ARDS患儿使用气管插管呼吸机辅助通气,行同步间歇指令通气或高频振荡通气,病情好转则改为鼻塞持续气道正压通气或鼻导管吸氧。患儿在接受PS替代治疗6 h后评估呼吸情况,若仍存在明显呼吸困难表现,且较入院时无改善或有进行性加重,动脉血气分析提示低氧血症时再次使用100 mg/kg猪肺磷脂注射液。药物干预:PS+布地奈德组患儿入院后予以猪肺磷脂注射液(意大利凯西制药公司,批准文号:国药准字HJ20181202,规格为240 mg/3 ml,首剂200 mg/kg)联合布地奈德(阿斯利康国际公司中国无锡分公司,批准文号:H20140475,规格为1 mg/2 ml,剂量:0.25 mg/kg)气管内滴注,并予以布地奈德[0.25 mg/(kg·次),2次/d]雾化至撤机。PS组患儿入院后仅接受猪肺磷脂注射液气管内滴注。

1.3 指标分析 比较两组患儿的基线资料,包括性别、分娩方式、1 min及5 min Apgar评分<7分的比例、出生体重、胎龄、发病时间、发病原因、ARDS严重程度等。分析两组患者的动脉血气分析指标[包括治疗前及治疗6、12、24 h后的动脉血氧分压(partial pressure of oxygen, PaO₂),吸入气中的氧浓度分数(fraction of inspiration O₂, FiO₂),平均气道压(mean airway pressure, MAP)],并计算氧合指数(oxygenation index, OI)。OI=FiO₂×MAP×100/PaO₂。分析两组患儿临床观察评价指标(包括撤机时间、总

用氧时间、住院时间、治疗72 h后肺部影像学改善情况、是否反复使用PS等)及实验室检测指标[包括治疗前和治疗3、7 d后的外周血白细胞计数(white blood cell, WBC)、中性粒细胞计数(neutrophil, NEU)、降钙素原(procalcitonin, PCT)],并比较两组患儿的并发症[包括颅内出血、消化道出血、新生儿坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)、高血糖]发生情况及死亡结局,并记录入院体重、出院体重、住院时间,评估体重增长情况。体重增长情况=(出院体重-入院体重)/住院时间。

1.4 统计学处理 采用SPSS 26.0软件进行统计分析。计量资料采用S-W法进行正态分布检验,符合正态分布者以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;非正态分布数据以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用两独立样本秩和检验;符合正态分布的重复测量资料采用两因素重复测量方差分析,并行Mauchly检验,采用Greenhouse-Geisser法进行校正,当交互作用有统计学意义时进一步行简单效应分析,当交互作用无统计学意义而主效应有统计学意义时,组内各时间点之间的比较采用Bonferroni法。偏态分布的重复测量资料采用广义估计方程进行分析。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患儿基线资料比较 两组患儿性别、分娩方式、1 min及5 min Apgar评分<7分的比例、出生体重、胎龄、发病时间、发病原因及ARDS严重程度比较差异均无统计学意义($P > 0.05$,表1)。

2.2 两组患儿血气分析指标比较 与治疗前比较,两组患儿治疗6、12、24 h后PaO₂逐渐升高,且PS+布地奈德组明显高于PS组,差异均有统计学意义($P < 0.001$);治疗6、12、24 h后OI逐渐降低($P < 0.001$),且PS+布地奈德组明显低于PS组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)(表2)。

2.3 两组患儿临床观察评价指标比较 PS+布地奈德组患儿撤机时间、总用氧时间、住院时间较PS组明显缩短,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗72 h后肺部影像学检查显示,PS+布地奈德组肺部炎症吸收情况明显优于PS组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患儿反复使用PS的比例比较差异无统计学意义($P > 0.05$)(表3)。

2.4 两组患儿实验室检测指标比较 两组患儿治疗3、7 d后WBC较治疗前降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);PS+布地奈德组治疗3、7 d后WBC虽高于PS组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患儿治疗3、7 d后NEU、PCT较治疗前降低,差异有统计

表1 两组ARDS患儿基线资料比较

Tab.1 Comparison of baseline information between the two groups of neonatal ARDS

指标	PS+布地奈德组(n=35)	PS组(n=35)	$\chi^2/t/Z$	P
男[例(%)]	29(82.9)	29(82.9)	0.000	1.000
分娩方式(剖宫产)[例(%)]	24(68.6)	24(68.6)	0.000	1.000
1 min Apgar 评分<7分[例(%)]	6(17.1)	5(14.3)	0.108	0.743
5 min Apgar 评分<7分[例(%)]	4(11.4)	2(5.7)	0.182	0.669
出生体重(g, $\bar{x}\pm s$)	2889.3 \pm 543.8	2740.4 \pm 472.7	1.222	0.226
胎龄[周, M(Q ₁ , Q ₃)]	37.2(35.5, 38.3)	36.3(35.2, 38.1)	-1.281	0.200
发病时间[h, M(Q ₁ , Q ₃)]	1(1, 3)	1(1, 3)	-0.108	0.914
发病原因[例(%)]			2.478	0.322
吸入性肺炎	26(74.3)	28(80.0)		
新生儿窒息	6(17.1)	2(5.7)		
败血症	3(8.6)	5(14.3)		
ARDS严重程度[例(%)]			1.296	0.255
中度	25(71.4)	29(82.9)		
重度	10(28.6)	6(17.1)		

PS. 肺表面活性物质; ARDS. 急性呼吸窘迫综合征

表2 两组ARDS患儿血气分析指标比较

Tab.2 Comparison of arterial blood gas analysis indicators between the two groups of neonatal ARDS

指标	PS+布地奈德组(n=35)	PS组(n=35)	P
PaO ₂ (mmHg, $\bar{x}\pm s$)			
治疗前	48.0 \pm 6.8	46.9 \pm 6.3	0.484
治疗6 h后	60.5 \pm 5.1 ⁽¹⁾	54.4 \pm 6.3 ⁽¹⁾	<0.001
治疗12 h后	69.1 \pm 5.8 ⁽¹⁾⁽²⁾	61.9 \pm 6.1 ⁽¹⁾⁽²⁾	<0.001
治疗24 h后	76.3 \pm 5.7 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	69.6 \pm 5.7 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	<0.001
OI[M(Q ₁ , Q ₃)]			
治疗前	12.3(10.0, 16.6)	12.3(11.0, 15.3)	0.768
治疗6 h后	9.4(7.9, 11.9) ⁽¹⁾	10.9(9.6, 13.3) ⁽¹⁾	0.019
治疗12 h后	7.7(6.8, 9.9) ⁽¹⁾⁽²⁾	9.2(8.3, 12.2) ⁽¹⁾⁽²⁾	0.004
治疗24 h后	6.8(5.3, 7.9) ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	8.1(6.6, 10.1) ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	0.002

PS. 肺表面活性物质; OI. 氧合指数; PaO₂. 动脉血氧分压; 与治疗前比较, (1)P<0.001; 与治疗6 h后比较, (2)P<0.001; 与治疗12 h后比较, (3)P<0.001

表3 两组ARDS患儿临床观察评价指标比较

Tab.3 Comparison of clinical observation and evaluation indicators between the two groups of neonatal ARDS

指标	PS+布地奈德组(n=35)	PS组(n=35)	Z/t/ χ^2	P
撤机时间[d, M(Q ₁ , Q ₃)]	4.0(2.8, 5.7)	6.5(5.7, 7.9)	-2.732	0.006
总用氧时间[d, M(Q ₁ , Q ₃)]	7.0(5.2, 9.2)	8.4(7.0, 11.1)	-2.362	0.018
住院时间(d, $\bar{x}\pm s$)	13.7 \pm 3.7	16.3 \pm 4.2	-2.756	0.008
治疗72 h后肺部影像学改变(肺部炎症明显吸收)[例(%)]	29(82.9)	16(45.7)	10.516	0.001
是否反复使用PS[例(%)]	8(22.9)	7(20.0)	0.085	0.771

PS. 肺表面活性物质

学意义($P<0.05$); 治疗3、7 d后PS+布地奈德组患儿NEU明显高于PS组, 差异有统计学意义($P<0.001$); 治疗3 d后PS+布地奈德组患儿PCT明显低于PS组, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表4)。

2.5 两组患儿并发症发生情况、死亡结局及体重增长情况比较 两组颅内出血、消化道出血、NEC、高血糖发生率, 死亡结局及体重增长情况比较差异均无统计学意义($P>0.05$, 表5)。

表4 两组ARDS患儿实验室检测指标比较

Tab.4 Comparison of blood chemistry indicators between the two groups of neonatal ARDS

指标	PS+布地奈德组(n=35)	PS组(n=35)	P
WBC[$\times 10^9/L$, M(Q ₁ , Q ₃)]			
治疗前	16.80(14.37, 20.50)	13.33(7.66, 19.03)	0.042
治疗3 d后	11.86(9.28, 13.56) ⁽¹⁾	9.11(8.01, 12.47) ⁽¹⁾	0.157
治疗7 d后	11.01(10.17, 13.50) ⁽¹⁾	10.37(8.66, 12.04) ⁽¹⁾	0.121
NEU[$\times 10^9/L$, M(Q ₁ , Q ₃)]			
治疗前	11.11(9.87, 16.94)	9.29(5.14, 14.42)	<0.001
治疗3 d后	7.51(6.01, 9.06) ⁽¹⁾	6.01(5.00, 8.94) ⁽¹⁾	<0.001
治疗7 d后	5.81(5.19, 7.42) ⁽¹⁾⁽²⁾	4.59(3.39, 6.51) ⁽¹⁾⁽²⁾	<0.001
PCT[(ng/ml), M(Q ₁ , Q ₃)]			
治疗前	13.68(4.94, 22.01)	18.85(5.02, 48.04)	0.121
治疗3 d后	2.01(0.54, 5.89) ⁽¹⁾	7.38(1.36, 27.29)	0.007
治疗7 d后	0.15(0.10, 0.21) ⁽¹⁾⁽²⁾	0.16(0.11, 0.28) ⁽¹⁾⁽²⁾	0.248

PS. 肺表面活性物质; WBC. 白细胞计数; NEU. 中性粒细胞计数; PCT. 降钙素原; 与治疗前比较, (1) $P < 0.05$; 与治疗3 d后比较, (2) $P < 0.05$

表5 两组ARDS患儿并发症发生情况、死亡结局及体重增长情况比较

Tab.5 Comparison of observation indicators of complications, weight growth, and death rate between the two groups of neonatal ARDS

指标	PS+布地奈德组(n=35)	PS组(n=35)	χ^2/Z	P
颅内出血[例(%)]	6(17.1)	5(14.3)	0.108	0.743
消化道出血[例(%)]	3(8.6)	5(14.3)	0.141	0.707
NEC[例(%)]	1(2.9)	1(2.9)	0.000	1.000
高血糖[例(%)]	5(14.3)	8(22.9)	0.850	0.356
死亡[例(%)]	0	2(5.7)	0.515	0.473
体重增长[g/d, M(Q ₁ , Q ₃)]	22.0(17.2, 26.4)	19.7(15.5, 30.0)	-0.435	0.664

PS. 肺表面活性物质; NEC. 坏死性小肠结肠炎

3 讨 论

新生儿ARDS是一种由多种病因引起的肺部急性炎症性疾病, 肺部的炎症瀑布反应可造成肺表面活性物质系统失调、肺微血管屏障被破坏, 从而导致肺不张和肺水肿。一旦肺泡塌陷、肺水肿液在肺间质和肺泡内积聚, 呼吸做功随之增加, 气体交换受到阻碍, 可造成低氧血症、二氧化碳潴留, 最终导致急性呼吸衰竭^[11]。

目前新生儿ARDS尚无特效治疗方法, 由于PS缺乏是其发病机制中的重要组成部分, 因此给予外源性PS替代治疗可有效缓解患儿的肺不张, 并提高肺顺应性, 最终改善患儿的肺功能^[12]。有研究显示, 早期使用外源性PS联合高频震荡通气可改善ARDS患儿的氧合, 并缩短呼吸机使用时间^[13]。

糖皮质激素具有强大的抗炎作用^[14], 研究发现, 出生后早期静脉使用糖皮质激素可抑制极早产儿肺部的炎症反应, 降低对机械通气的需求和支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)的发生风险, 但患儿出现消化道出血、NEC、高血糖等短期

并发症的风险随之增加, 且长期随访发现, 患儿出现神经系统检查异常和脑瘫的风险也有所增高^[15]。布地奈德是一种局部应用的糖皮质激素, 具有强大的抗炎、诱导血管收缩、抑制黏膜水肿、减少细胞渗出和调节气道组织重塑的作用^[16-17]。同时, 相较于其他糖皮质激素, 布地奈德特殊的化学结构使其具有高肺部沉积、全身生物利用度低和全身清除快的特点, 减少了全身性不良反应的发生风险^[18]。研究发现, 布地奈德联合PS可减轻肺部的炎症浸润, 减少肺上皮细胞凋亡, 缓解肺水肿, 并改善肺功能^[19]。Anderson等^[20]发现, PS联合布地奈德降低了极早产儿BPD的发生风险, 且未增加生长发育迟缓及神经认知功能障碍等长期并发症的发生风险。

PaO_2 是 O_2 溶解在动脉血中产生的压力值, 可用于判断机体有无缺氧及缺氧的严重程度。 OI 综合了 PaO_2 、平均气道压及 FiO_2 , 可用于判断新生儿是否存在呼吸衰竭及ARDS的严重程度, 并反映了肺氧合功能; 肺部影像学检查可评估患者的肺部感染情况; PCT水平随细菌感染而明显升高, 并与机体感染的严重程度相关^[21]。本研究发现, PS+布地奈德组

PaO₂、OI改善情况明显优于PS组,患儿治疗72 h后肺部影像学检查显示PS+布地奈德组肺部炎症吸收情况明显优于PS组,治疗3 d后PS+布地奈德组患儿的PCT水平明显低于PS组,PS+布地奈德组的撤机时间、总用氧时间、住院时间较PS组明显缩短,且两组NEC、消化道出血、高血糖等并发症的发生率,病死率及体重增长情况比较差异无统计学意义,提示PS联合布地奈德可促进ARDS患儿肺部炎症的吸收,改善患儿肺功能,且无布地奈德使用相关的短期并发症。

本研究还发现,PS+布地奈德组个别患儿在治疗过程中出现白细胞计数较前升高,但PCT水平较前无明显改变。既往研究发现,糖皮质激素可能导致中性粒细胞从骨髓中的释放增多、凋亡延迟、向组织迁移减少以及从边缘向循环池转移,从而引起外周血白细胞计数的增高^[22]。而白细胞计数的增高可误导临床医师判断为患儿感染加重,导致错误地加强抗感染治疗或长疗程使用布地奈德,进而出现肾上腺皮质抑制等危及生命的风险,故在应用布地奈德时,应密切监测患儿血常规、PCT等指标,排除感染所致白细胞计数升高的可能后,应当及时调整布地奈德的应用。

综上所述,本研究结果显示,PS联合布地奈德能更好地改善新生儿ARDS氧合,促进肺部炎症吸收,缩短撤机时间、总用氧时间及住院时间,且无布地奈德使用相关的短期并发症。对于布地奈德使用相关的长期并发症发生情况,目前仍在随访中,后续将对这方面的数据进行补充。此外,本研究为单中心的历史对照研究,且纳入的样本量偏小,缺乏对炎性因子的检测,后续应继续扩大样本量进行多中心的随机对照研究,对患儿的炎性因子水平进行检测,并进行长期随访,以验证布地奈德联合PS治疗新生儿ARDS的有效性和安全性。

【参考文献】

- [1] Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, et al. Acute respiratory distress in adults[J]. *Lancet*, 1967, 2(7511): 319-323.
- [2] de Luca D, van Kaam AH, Tingay DG, et al. The Montreux definition of neonatal ARDS: biological and clinical background behind the description of a new entity[J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(8): 657-666.
- [3] de Luca D, Tingay DG, van Kaam AH, et al. Epidemiology of neonatal acute respiratory distress syndrome: prospective, multicenter, international cohort study[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2022, 23(7): 524-534.
- [4] 许呢妹,张爽,刘志锋.急性呼吸窘迫综合征的分型及个体化治疗研究进展[J].*解放军医学杂志*, 2023, 48(5): 615-620.
- [5] 陈秋芳,和俊杰,刘雪杰,等.持续气道正压通气联合微创注入肺表面活性物质对呼吸窘迫综合征新生儿氧合功能及并发症的影响[J].*新乡医学院学报*, 2023, 40(8): 740-743.
- [6] 黄志龙,郭宝红,赵君.布地奈德联合氨溴索治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床疗效研究[J].*临床军医杂志*, 2023, 51(2): 214-216.
- [7] Hernando R, Drobnic ME, Cruz MJ, et al. Budesonide efficacy and safety in patients with bronchiectasis not due to cystic fibrosis[J]. *Int J Clin Pharm*, 2012, 34(4): 644-650.
- [8] 刘萌萌,吉玲,董梦园,等.布地奈德联合肺表面活性物质气管内给药预防支气管肺发育不良的前瞻性随机对照研究[J].*中国当代儿科杂志*, 2022, 24(1): 78-84.
- [9] 谭秀贞,吴时光,张建华,等.猪肺表面活性物质联合布地奈德混悬液气管内滴入治疗新生儿胎粪吸入综合征的疗效观察[J].*中国当代儿科杂志*, 2016, 18(12): 1237-1241.
- [10] 郭静雨,陈龙,史源.2017年新生儿急性呼吸窘迫综合征蒙特勒诊断标准解读[J].*中华儿科杂志*, 2018, 56(8): 571-574.
- [11] Huppert LA, Matthay MA, Ware LB. Pathogenesis of acute respiratory distress syndrome[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2019, 40(1): 31-39.
- [12] Liu J, Liu G, Wu H, et al. Efficacy study of pulmonary surfactant combined with assisted ventilation for acute respiratory distress syndrome management of term neonates[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(3): 2608-2612.
- [13] 常明,卢红艳,相虹,等.不同机械通气方式联合肺表面活性剂对新生儿急性呼吸窘迫综合征呼吸力学的影响[J].*实用医学杂志*, 2017, 33(6): 916-919.
- [14] 钱楚芸,席寅,黎毅敏.糖皮质激素在急性呼吸窘迫综合征中的应用[J].*中国实用内科杂志*, 2022, 42(6): 472-475, 484.
- [15] Doyle LW, Cheong JL, Hay S, et al. Early (<7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 10(10): CD001146.
- [16] Mohamed HS, Meguid MM. Effect of nebulized budesonide on respiratory mechanics and oxygenation in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: Randomized controlled study[J]. *Saudi J Anaesth*, 2017, 11(1): 9-14.
- [17] Fang Q, Schulte NA, Kim H, et al. Effect of budesonide on fibroblast-mediated collagen gel contraction and degradation[J]. *J Inflamm Res*, 2013, 6: 25-33.
- [18] Szabó H, Baraldi E, Colin AA. Corticosteroids in the prevention and treatment of infants with bronchopulmonary dysplasia: part II. Inhaled corticosteroids alone or in combination with surfactants[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2022, 57(4): 787-795.
- [19] Mokra D, Kosutova P, Balentova S, et al. Effects of budesonide on the lung functions, inflammation and apoptosis in a saline-lavage model of acute lung injury[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2016, 67(6): 919-932.
- [20] Anderson CD, Kothe TB, Josephsen JB, et al. Budesonide mixed with surfactant did not affect neurodevelopmental outcomes at 6 or 18 months corrected age in observational cohorts[J]. *J Perinatol*, 2021, 41(7): 1681-1689.
- [21] Bréchet N, Hékimian G, Chastre J, et al. Procalcitonin to guide antibiotic therapy in the ICU[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2015, 46(Suppl 1): S19-S24.
- [22] Jia WY, Zhang JJ. Effects of glucocorticoids on leukocytes: genomic and non-genomic mechanisms[J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(21): 7187-7194.