

口服对乙酰氨基酚治疗早产儿症状性动脉导管未闭疗效观察

陈俊, 田鸾英, 吴秀娟, 张红琴, 应尔雅, 计玲霞

深圳市南山区妇幼保健院新生儿科, 广东 深圳 518052

【摘要】 目的 观察口服对乙酰氨基酚治疗早产儿症状性动脉导管未闭(sPDA)的疗效,并探讨影响疗效的因素。方法 选择2015年8月至2018年8月期间深圳市南山区妇幼保健院收治的符合sPDA诊断标准的早产儿49例,给予对乙酰氨基酚口服,每次15 mg/kg,每6 h一次,72 h后复查心脏超声,如动脉导管未关闭,继续口服对乙酰氨基酚72 h后复查心脏超声。分别观察动脉导管关闭率、服药期间上消化道出血发生率、尿量变化;比较动脉导管成功关闭组和未关闭组早产儿之间的性别、胎龄、出生体质量、动脉导管直径、血小板计数、动脉导管直径的平方与出生体质量的比值的差异。结果 第一疗程、第二疗程结束后动脉导管关闭率、服药期间上消化道出血发生率分别为48.98%、75.51%、4.08%;服药后早产儿平均尿量为(65.49±13.89) mL/(kg·d),较服药前的(83.73±28.32) mL/(kg·d)明显减少,差异有统计学意义($P<0.05$);动脉导管成功关闭组早产儿的平均动脉导管直径为(2.28±0.47) mm,小于未关闭组早产儿的(2.67±0.68) mm,差异有统计学意义($P<0.05$);动脉导管成功关闭组早产儿的动脉导管直径的平方与出生体质量的比值为3.67(2.55,4.69) mm²/kg,小于未关闭组早产儿的5.44(3.78,6.49) mm²/kg,差异有统计学意义($P<0.05$);两组早产儿间的性别、胎龄、出生体质量、血小板计数比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 口服对乙酰氨基酚可有效治疗早产儿sPDA,并且增加疗程可提高关闭成功率,动脉导管直径、动脉导管直径的平方与出生体质量的比值增加均会降低治疗效果。

【关键词】 对乙酰氨基酚;早产儿;动脉导管未闭;疗效;影响因素

【中图分类号】 R722 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2019)19—2524—04

Therapeutic effect of oral acetaminophen on symptomatic patent ductus arteriosus in premature infants. CHEN Jun, TIAN Luan-ying, WU Xiu-juan, ZHANG Hong-qin, YING Er-ya, JI Ling-xia. Department of Neonatology, Shenzhen Nanshan Maternity & Child Healthcare Hospital, Shenzhen 518052, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Objective To observe the therapeutic effect of oral acetaminophen on symptomatic patent ductus arteriosus (sPDA) in premature infants, and to explore the factors influencing the efficacy. **Methods** A total of 49 premature infants meeting the diagnostic criteria of sPDA admitted to the Shenzhen Nanshan Maternity & Child Healthcare Hospital from August 2015 to August 2018 were selected and given acetaminophen orally, 15 mg/kg each time, once every 6 hours; and 72 hours later, an echocardiography was performed again. If the ductus arteriosus was not closed, the patient continued to take oral acetaminophen for 72 hours, then re-examined echocardiography. The rate of ductal closure, the incidence of upper gastrointestinal bleeding during medication, and the change in urine volume before and after taking the drug were observed separately. The differences of gender, gestational age, birth weight, ductus arteriosus diameter, platelet count, and an index of patent ductus arteriosus diameter squared/birth weight (in square millimeters per kilogram) were compared between premature infants with successful PDA closure (closed group) and failed PDA closure

基金项目:广东省深圳市科技计划项目(编号:JCYJ20150402100128585)

通讯作者:陈俊,E-mail:75chj@163.com

- RO F, et al. Accuracy of the BD MAX™ vaginal panel in the diagnosis of infectious vaginitis [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2019, 38 (5): 877-882.
- [8] 葛覃, 沈健, 刘延, 等. 萎缩性阴道炎患者的阴道菌群结构分析[J]. 生殖与避孕, 2018, 38(6): 464.
- [9] 张思思, 夏维婷, 周志阳, 等. 念珠菌性阴道炎发病机制及耐药机制的研究进展[J]. 中华全科医学, 2017, 15(11): 1952-1955.
- [10] 唐晓兵, 汤奕. 氟康唑口服治疗复发性念珠菌性阴道炎的有效性和安全性研究[J]. 实用预防医学, 2015, 22(2): 191-192.
- [11] 张建敏. 克霉唑栓局部应用与氟康唑口服治疗复发性念珠菌性阴道炎的疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(20): 4961-4963.
- [12] SANTOS CM, PIRES MC, LEÃO TL, et al. Selection of Lactobacillus strains as potential probiotics for vaginitis treatment [J]. Microbiology, 2016, 162(7): 1195-1207.
- [13] RUSSO R, SUPERTI F, KARADJA E, et al. Randomised clinical trial in women with Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: Efficacy of probiotics and lactoferrin as maintenance treatment [J]. Mycoses, 2019, 62(4): 328-335.
- [14] 陈丽芳, 黄琼华. 乳酸菌阴道胶囊辅助治疗念珠菌性阴道炎的效果及炎性因子的影响[J]. 首都食品与医药, 2017, 24(10): 73-74.
- [15] AHANGARI F, FARSHBAF-KHALILI A, JAVADZADEH Y, et al. Comparing the effectiveness of Salvia officinalis, clotrimazole and their combination on vulvovaginal candidiasis: A randomized, controlled clinical trial [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2019, 45(4): 897-907.

(收稿日期:2019-04-25)

(unclosed group). **Results** The rate of ductus arteriosus closure after the first course and the second course was 48.98% and 75.51%, respectively. The incidence of upper gastrointestinal bleeding during medication was 4.08%. The average urine volume after medication was (65.49 ± 13.89) mL/(kg·d), which was significantly lower than (83.73 ± 28.32) mL/(kg·d) before medication ($P < 0.05$). The mean ductus arteriosus diameter was (2.28 ± 0.47) mm in premature infants with successful PDA closure, which was significantly less than (2.67 ± 0.68) mm in premature infants with failed PDA closure ($P < 0.05$). The ratio of patent ductus arteriosus diameter squared/birth weight in premature infants of closed group was 3.67 (2.55, 4.69) mm²/kg, which was significantly less than 5.44 (3.78, 6.49) mm²/kg in the premature infants of unclosed group ($P < 0.05$). There were no significant differences in gender, gestational age, birth weight, and platelet count between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Oral acetaminophen can effectively treat sPDA in premature infants; and increasing the course of treatment can improve the success rate of closure. An increase in ductus arteriosus diameter, as well as an increase in the ratio of patent ductus arteriosus diameter squared/birth weight, reduces the therapeutic effect.

【Key words】 Acetaminophen; Premature infant; Patent ductus arteriosus; Therapeutic effect; Influencing factor

随着新生儿重症监护技术的快速发展,越来越多的小胎龄早产儿得到成功救治,早产儿动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA)逐渐成为新生儿重症监护室常见疾病之一。未闭合的动脉导管在体循环和肺循环之间形成一个异常的通道,较多的血液从体循环进入肺循环,造成肺循环血量增多和体循环血量减少,导致早产儿并发症增加,如呼吸困难、喂养不耐受、坏死性小肠结肠炎、少尿、脑白质损伤和颅内出血等。在国内大多数新生儿重症监护室选择口服布洛芬来治疗早产儿PDA,但是布洛芬对肾脏和消化道的不良反应较大,如胃肠道出血、肾功能不全等,限制了临床应用。本研究选用对乙酰氨基酚治疗早产儿症状性动脉导管未闭(symptomatic patent ductus arteriosus, sPDA),观察其疗效及影响疗效的因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2015年8月至2018年8月期间在深圳市南山区妇幼保健院住院并同时满足以下4条标准的49例早产儿作为研究对象。纳入标准:(1)胎龄 < 37 周且出生体质量 $< 2\ 500$ g,日龄 < 7 d。(2)具有以下任二项临床表现:心前区搏动增强、心率持续 > 160 次/min、胸骨左缘第2肋间闻及II/VI级以上收缩期杂音、桡动脉搏动亢进、脉压差 > 20 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)、呼吸增快、双肺底部闻及湿啰音、肝增大、皮肤可见花纹、喂养不耐受、胸片肺血管影增粗或者心影增大;同时排除因感染、贫血、休克等因素导致的前述临床表现。(3)二维和彩色多普勒超声心动图显示以下任一表现:①左心房内径(mm)/主动脉根部直径(mm) ≥ 1.3 ;②动脉导管直径 ≥ 1.5 mm;③经导管的左向右分流。(4)排除以下疾病:依赖动脉导管供应肺循环或体循环的心脏畸形,如肺动脉瓣狭窄或闭锁、三尖瓣闭锁或下移、主动脉弓离断、左心发育不良、大动脉转位等;存在消化道出血、消化道梗阻等疾病;葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺陷。

1.2 诊断和评估方法 (1)所有患儿入组前其临床表现均由新生儿科副主任医师完成评估,以避免主观误差。心率和血压的监测采用飞利浦 IntelliVue

MP5多功能监护仪进行,在患儿处于安静睡眠状态时心率持续大于160次/min,即符合一项临床表现;测量安静睡眠状态时左上肢血压,血压计袖带宽度相当于患儿上臂长2/3,测量3次,脉压差均大于20 mmHg,即符合一项临床表现。(2)心脏超声检查由专职新生儿超声医师完成。采用彩色多普勒超声系统,探头频率为3.5~5.0 MHz,在早产儿自然睡眠状态下,二维超声心动图取胸骨旁切面短轴观测量动脉导管直径、左心房内径、主动脉根部直径,将取样容积放在肺动脉内紧邻动脉导管开口部位,利用彩色多普勒技术测定导管内血流方向。

1.3 干预措施 口服对乙酰氨基酚混悬滴剂(规格15 mL:1.5 g,上海强生制药有限公司),每次15 mg/kg,每6 h一次,72 h后复查心脏超声,如动脉导管未关闭,继续口服对乙酰氨基酚72 h后复查心脏超声;其他治疗措施均按照早产儿管理常规进行。

1.4 评价指标 观察第一疗程、第二疗程结束后的动脉导管关闭率,服药期间上消化道出血发生率、尿量变化。根据两个疗程结束后动脉导管是否关闭将患儿分为关闭组和未关闭组,比较两组早产儿之间的性别、胎龄、出生体质量、动脉导管直径、血小板计数、动脉导管直径的平方与出生体质量比值的差异。

1.5 统计学方法 应用SPSS18.0软件进行数据统计分析,计量资料呈正态分布,以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布以中位数(四分位间距)[M(P25-P75)]表示,组间比较采用Mann-Whitney秩和检验。计数资料组间比较采用Pearson Chi-Square检验,当有理论频数 $T < 5$ 时,采用Continuity Correction检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 早产儿的一般资料 49例早产儿中男性34例,女性15例;胎龄 (30.02 ± 2.01) 周,出生体质量 $(1\ 399 \pm 375)$ g,动脉导管直径 (2.37 ± 0.55) mm,左心房内径与主动脉根部直径比为 (1.23 ± 0.26) 。

2.2 治疗效果和并发症 口服药物72 h后有26例早产儿动脉导管关闭,关闭率为48.98%,动脉导管

未关闭早产儿再继续口服药物 72 h 后动脉导管关闭总例数增加到 37 例,总关闭率为 75.51%。服药期间有 2 例早产儿出现上消化道出血,发生率为 4.08%。开始服药的第一疗程患儿平均每日液体摄入量与服药前 24 h 比较差异无统计学意义($P>0.05$);但尿量较服药前减少,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 早产儿服药前后液体入量和尿量比较($\bar{x}\pm s, \text{mL}/(\text{kg}\cdot\text{d})$)

时间	液体入量	尿量
服药前 24 h	103.86±21.56	83.73±28.32
服药的第一疗程	104.09±18.20	65.49±13.89
<i>t</i> 值	0.057	3.889
<i>P</i> 值	0.955	<0.01

表 2 两组早产儿间的胎龄、出生体质量、动脉导管直径、左心房与主动脉根部直径比值、血小板计数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	胎龄(周)	出生体质量(g)	动脉导管直径(mm)	左心房内径与主动脉根部直径比值	血小板计数($\times 10^9/\text{L}$)
成功关闭组	37	30.17±1.99	1 449±389	2.28±0.47	1.28±0.25	258±61
未关闭组	12	29.55±2.10	1 244±287	2.67±0.68	1.25±0.28	234±58
<i>t</i> 值		0.923	1.671	2.220	0.329	1.195
<i>P</i> 值		0.361	0.101	0.031	0.744	0.238

3 讨论

动脉导管连接于主动脉弓和肺动脉之间,是胎儿循环的重要通道。胚胎 4~5 个月时候,动脉导管管壁平滑肌开始发育,局部结缔组织增生形成内膜垫块,向管腔突出。新生儿出生后随着呼吸建立,流经动脉导管的动脉血氧含量急剧上升,前列腺素 E 分泌减少,动脉导管壁平滑肌收缩,内膜垫块堵塞管腔,通常在生后 3 d 内动脉导管发生功能性关闭。早产儿动脉导管管壁组织发育不成熟,出生后容易出现呼吸窘迫或呼吸暂停,血氧浓度往往较低,导管局部前列腺素 E2 水平较高,这些因素均影响动脉导管收缩,所以早产儿更容易发生 PDA,并且胎龄越小的早产儿发生率越高。出生后肺动脉压力下降,主动脉血液经过未闭合的动脉导管分流到肺动脉,当分流量较大时,可造成肺循环血量增多和体循环血量减少,极大地增加了肺出血、肺水肿、心功能不全、脑室内出血等并发症的风险,影响早产儿预后。汪皓等^[1]报道早产儿脑室内出血发生率为 16.42%,其中极低出生体质量儿脑室内出血的发生率达 51.93%,Logistic 回归分析表明 PDA 是早产儿脑室内出血的独立危险因素之一。余彦亮等回顾性分析超未成熟早产儿的临床特点发现,PDA 是支气管肺发育不良的病因之一^[2]。所以,防治 PDA 是早产儿特别是极低出生体质量儿救治过程中的重要环节。

由于 PDA 对早产儿预后的影响与动脉导管分流量有关,并且一部分早产儿 PDA 有自行关闭的可能,因此,国内多数主张 PDA 出现症状时给予治疗,即治疗 sPDA。本研究采用的 sPDA 的诊断标准同时

2.3 两组早产儿间基本情况比较 动脉导管成功关闭组早产儿 37 例,其中男性 26 例,女性 11 例,未关闭组早产儿 12 例,其中男性 8 例,女性 4 例,两组间性别比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组早产儿之间胎龄、出生体质量、左心房与主动脉根部直径比值、血小板计数比较差异均无统计学意义($P>0.05$),但未关闭组早产儿动脉导管直径大于成功关闭组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。动脉导管未关闭组早产儿动脉导管直径的平方与出生体质量比值为 5.44 (3.78, 6.49) mm^2/kg ,大于动脉导管成功关闭组早产儿的 3.67(2.55, 4.69) mm^2/kg ,差异有统计学意义($Z=2.127, P<0.05$)。

包含血液通过动脉导管分流导致的临床症状和超声心动图表现两个方面,与文献报道的诊断标准基本相符^[3]。

目前国内治疗早产儿 sPDA 的常用药物为布洛芬口服液,属于环氧化酶抑制剂,抑制前列腺素 E2 的合成。吴东平等^[4]研究表明早产儿口服布洛芬后血浆和尿液前列腺素 E2 均较服药前显著降低,说明布洛芬收缩血管作用并非局限于动脉导管。布洛芬非选择性收缩血管的作用往往引起多个脏器的血流减少,容易导致多方面的副作用。KIM 等^[5]报道 10 例早产儿口服布洛芬治疗 sPDA 后发生肺动脉高压,提示口服布洛芬除了促进动脉导管平滑肌收缩外,还可能引起肺动脉收缩导致肺动脉压力升高。一项 Meta 分析显示口服布洛芬与安慰剂比较,消化道出血的发生率显著增加($RR=1.99$)^[6]。这些副作用常常会限制布洛芬在临床中的使用,寻找新的药物来替代布洛芬成了近几年早产儿管理中的热点问题之一。

对乙酰氨基酚是儿科常用的解热镇痛药物,它作用于前列腺素合成酶的过氧化物酶位点,从而抑制前列腺素的合成,因此被认为是关闭 PDA 的替代药品。在 2019 年更新的欧洲新生儿呼吸窘迫综合征防治共识中亦提到对乙酰氨基酚可以作为治疗早产儿 sPDA 的药物之一^[7]。TOFE 等^[8]对 9 例诊断 sPDA 并且胎龄 25~32 周的早产儿静脉注射对乙酰氨基酚治疗,经过 3~6 d 的治疗后,共有 7 例早产儿动脉导管完全关闭,成功率 77.7%。本研究结果显示口服对乙酰氨基酚 72 h,动脉导管关闭成功率为 48.98%,动脉导管未关闭早产儿继续口服对乙酰氨基酚 72 h,成功率增加到

75.51%,成功率与上述报道相似。本研究结果表明口服乙酰氨基酚治疗早产儿sPDA的疗程从3 d增加到6 d后,动脉导管的关闭成功率显著提高。1篇Meta分析^[9]表明口服对乙酰氨基酚和布洛芬治疗早产儿sPDA的疗效相当,但口服对乙酰氨基酚治疗早产儿PDA时,患儿大便隐血阳性、脑室周围脑室内出血、新生儿坏死性小肠结肠炎、支气管肺发育不良等并发症发生率更低。深圳市一项多中心随机对照研究结果也表明口服对乙酰氨基酚治疗极早早产儿sPDA的疗效与布洛芬相似,上消化道出血的发生率减低^[10]。在本组研究对象中仅观察到2例早产儿在服用对乙酰氨基酚过程中出现上消化道出血,表现为胃管引流出的胃内液含有少许咖啡样物,但不需要中断口服对乙酰氨基酚。本研究也观察到服用对乙酰氨基酚过程中会出现尿量减少,提示对乙酰氨基酚也可能存在收缩肾小球动脉的作用,但全部观察对象尿量减少的程度均没有达到少尿的诊断标准,表明口服对乙酰氨基酚对肾小球动脉的收缩作用较轻。

KAHVECIOGLU等^[11]研究表明早产儿动脉导管能否自然关闭与血小板计数、血小板体积无明显关系,但是血小板胶原-二磷酸腺苷封闭时间大于130 s的早产儿动脉导管不容易自然关闭,提示早产儿动脉导管的自然关闭与血小板聚集功能有关。在本组资料中,血小板计数与对乙酰氨基酚治疗动脉导管未闭的疗效无明显关系,但未能进一步检测血小板功能在药物疗效中的意义。本研究发现患儿性别、胎龄、出生体质量等因素对药物治疗效果无明显影响,而动脉导管直径的增加、动脉导管直径的平方与出生体质量的比值增加均会减低药物治疗效果。

综上所述,口服对乙酰氨基酚治疗早产儿sPDA有较好的疗效,并且上消化道出血发生率低、出血程度轻,无明显少尿副作用,可以作为治疗早产儿sPDA

的选择方案之一。本研究也存在不足之处:一方面样本量较少,还需要更多的样本来进一步分析影响药物效果的因素;另一方面本研究仅仅观察了临床表现,还需要从药物的作用机理方面深入研究,以便于临床医生能够合理选择治疗方案。

参考文献

- [1] 汪皓,杨勇,陈秋梅,等.早产儿脑损伤的发生及其高危因素分析[J].海南医学,2013,24(13):1932-1934.
- [2] 余彦亮,邹新英,杨传忠.超未成熟儿支气管肺发育不良临床特点、治疗及预后分析[J].临床儿科杂志,2019,37(1):11-15.
- [3] 茅晓楠,程锐.症状性动脉导管未闭的诊断[J].国际儿科学杂志,2018,45(3):235-238.
- [4] 吴东平,朱璐.布洛芬与对乙酰氨基酚治疗早产儿症状性动脉导管未闭对患儿血浆和尿前列腺素E₂水平的影响[J].实用药物与临床,2017,20(6):657-660.
- [5] KIM SY, SHIN SH, KIM HS, et al. Pulmonary arterial hypertension after ibuprofen treatment for patent ductus arteriosus in very low birth weight infants [J]. J Pediatr, 2016, 179: 49-53.
- [6] 张鹏,孟靓靓,程国强.口服布洛芬治疗早产儿动脉导管未闭疗效和安全性的Meta分析[J].中华围产医学杂志,2013,16(5):266-273.
- [7] SWEET DG, CARNIELLI V, GREISEN G, et al. European Consensus Guidelines on the management of respiratory distress syndrome-2019 update [J]. Neonatology, 2019, 115(4): 432-451.
- [8] TOFE I, RUIZ-GONZÁLEZ MD, CAÑETE MD, et al. Efficacy of paracetamol in closure of ductus arteriosus in infants under 32-weeks of gestation [J]. Front Pediatr, 2018, 6: 25.
- [9] 席娥,朱晓飞,陈海英.对乙酰氨基酚治疗早产儿动脉导管未闭临床疗效的Meta分析[J].国际儿科学杂志,2018,45(3):243-247.
- [10] 陈俊,田鸾英,吴本清,等.对乙酰氨基酚治疗早产儿症状性动脉导管未闭的多中心随机对照研究[J].广东医学,2019,40(4):535-538.
- [11] KAHVECIOGLU D, ERDEVE O, AKDUMAN H, et al. Influence of platelet count, platelet mass index, and platelet function on the spontaneous closure of ductus arteriosus in the prematurity [J]. Pediatr Neonatol, 2018, 59(1): 53-57.

(收稿日期:2019-04-15)