

## 布地奈德悬液雾化吸入对新生儿呼吸机相关性肺炎的影响

刘洵洵,王 佐,范莉莉

**[摘要]** **目的:**探讨布地奈德悬液雾化吸入对新生儿呼吸机相关性肺炎(VAP)的影响。**方法:**选择新生儿科住院并需要机械通气的符合 VAP 诊断标准的 78 例新生儿,随机分为对照组和观察组,每组 39 例。对照组予氨溴索雾化吸入合用广谱抗生素,观察组在常规治疗基础上加用布地奈德悬液雾化吸入。比较 2 组肺部罗音消失时间、胸部 X 线片好转时间、血白细胞(WBC)及 C 反应蛋白(CRP)水平、有创通气时间及住院时间。**结果:**与对照组比较,新生儿 VAP 使用布地奈德悬液雾化吸入,可加快肺部罗音的消失及胸部 X 线片的好转( $P < 0.01$  和  $P < 0.05$ ),缩短有创通气时间及住院时间( $P < 0.01$ ),2 组患儿上机后第 6 天血 WBC 和 CRP 均较上机后第 3 天明显下降( $P < 0.01$ ),但 2 组血 WBC 及 CRP 水平均无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论:**布地奈德悬液雾化吸入可缩短新生儿 VAP 的疗程,提高常规治疗的疗效。

**[关键词]** 肺炎;呼吸机相关性;布地奈德;新生儿

**[中国图书资料分类号]** R 563.1 **[文献标志码]** A

## The effect of budesonide nebulization inhalation on neonatal ventilator-associated pneumonia

LIU Xun-xun, WANG Zuo, FAN Li-li

(Department of Neonatology, The First People's Hospital of Wuhu, Wuhu Anhui 241000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the effects of budesonide nebulization inhalation on neonatal ventilator-associated pneumonia (VAP). **Methods:** Seventy-eight neonates with VAP were randomly divided into the observation group and control group (39 cases each group). The control group were treated with the nebulization inhalation of ambroxol and broad spectrum antibiotics, the observation group were treated with the nebulization inhalation of budesonide based on the routine treatment. The time of moist rales disappearance and chest improvement, the levels of leucocyte and C-reactive protein (CRP), invasive ventilation time and length of hospital stay between two groups were compared. **Results:** Compared with the control group, the nebulization inhalation of budesonide in treating the neonatal VAP could accelerate the moist rales disappearance, improve the chest, shorten the invasive ventilation time and length of hospital stay ( $P < 0.01$  and  $P < 0.05$ ). The levels of leucocyte and CRP at 6 days after treatment were significantly lower than those at 3 days after treatment in two groups ( $P < 0.01$ ), the differences of leucocyte and CRP levels between two groups were not statistically significant ( $P > 0.05$ ). **Conclusions:** The nebulization inhalation of budesonide can shorten the course of neonatal VAP and improve the curative effects of the conventional therapy.

**[Key words]** pneumonia; ventilator-association; budesonide; neonate

呼吸机相关性肺炎 (ventilator-associated pneumonia, VAP) 是重症监护室医院感染的重要组成部分,发病率高,是影响呼吸机治疗成败的重要因素<sup>[1]</sup>。随着呼吸机在新生儿重症监护室 (NICU) 的广泛应用,新生儿 VAP 发病率日益增多,已成为

开展常规治疗的基础上,使用布地奈德悬液雾化吸入治疗,取得较好疗效,现作报道。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2010 年 11 月至 2013 年 11 月在我院新生儿科住院并需要机械通气的新生儿,符合 VAP 诊断标准者 78 例,其中男 46 例,女 32 例;足月儿 33 例,早产儿 39 例,过期产儿 6 例;入院日龄 0.5 ~ 48 h。原发疾病:新生儿呼吸窘迫综合征 39 例,新生儿胎粪吸入综合征 20 例,重度窒息 7 例,先天性心脏病 (非发绀型) 1 例,频发呼吸暂停 11 例。入组患儿随机分为 2 组,对照组 39 例,男 24 例,女 15 例,胎龄 32.5 ~ 42.2 周,出生体质量 1.41 ~ 3.86 kg;观察组 39 例,男 22 例,女 17 例,胎龄 32.3 ~ 42.1 周,出生体质量 1.23 ~ 3.91 kg。2 组患儿原发疾病、胎龄、体质量、入院年龄均具有可

[收稿日期] 2013-12-18

[基金项目] 安徽省芜湖市科技计划资助项目 (2012hm31)

[作者单位] 安徽省芜湖市第一人民医院 新生儿科, 241000

[作者简介] 刘洵洵 (1976 -), 女, 主治医师。

[通信作者] 王 佐, 硕士研究生导师, 主任医师。E-mail: lxx65197600

@163.com

NICU 最常见的医院感染。布地奈德悬液是目前国内唯一被批准的可雾化用药的吸入型糖皮质激素,具有高效、抗感染、安全的特点,对支气管肺炎、支气管哮喘等均具有较好的效果,但布地奈德在治疗新生儿 VAP 方面的资料较少。我科在对新生儿 VAP

比性。

1.2 VAP 诊断标准 参考 1990 年医院内获得性支气管-肺感染诊断标准<sup>[2]</sup>及 Meduri 等<sup>[3]</sup>提出的 VAP 的诊断标准,机械通气 48 h 以后符合以下条件:(1)胸部 X 线片出现新的或进行性肺浸润影;(2)气道分泌物培养病原菌阳性或出现新的病原菌;(3)临床出现肺部感染症状或体征,如发热、外周血白细胞(WBC)增多、肺内湿罗音增加、气道分泌物性质明显变化。

1.3 治疗方法 研究对象均采用德国 MAQUET Serro-i 呼吸机机械通气,全部经口插管。上机指针符合《实用新生儿学》标准<sup>[4]</sup>。病初采用同步间歇指令通气,并根据原发病及血气分析调节呼吸机参数,维持动脉血氧饱和度在 85% 以上,动脉血氧分压 >8.0 kPa,动脉血二氧化碳分压 <6.67 kPa,病情好转后调整呼吸机模式为持续气道正压给氧或直接撤机。上机期间湿化气道、翻身拍背吸痰,定期更换呼吸机管道,加强呼吸道管理,保持呼吸道通畅。当临床诊断为 VAP 后,抗生素的初始选择为碳青霉烯类同时支持营养、维持内环境稳定,痰培养阳性者根

据药敏结果调整抗生素等综合治疗。雾化吸入器采用德国百瑞公司 LCD 简易喷雾器,对照组使用氨溴索 7.5 mg 雾化吸入,一天 2 次,观察组在此基础上加用布地奈德悬液(普米克令舒,1 mg:2 ml,阿斯利康制药有限公司)0.5 mg 雾化吸入,一天 2 次。2 组患儿均采用氧气驱动雾化吸入,氧流量 6~8 L/min,每次雾化吸入时间 10~15 min,连用 5~7 d,雾化后进行口腔护理。观察 2 组患儿肺部罗音消失时间、胸部 X 线片好转时间、上机后第 3 及第 6 天血 WBC 及 C 反应蛋白(CRP)水平,有创通气时间及住院时间。

1.4 统计学方法 采用 *t* 检验。

## 2 结果

观察组患儿治疗后肺部罗音消失时间、胸部 X 线片明显改善时间、有创通气和住院时间均较对照组明显减少( $P < 0.05 \sim P < 0.01$ ),2 组患儿上呼吸机第 6 天血 WBC 和 CRP 均较上呼吸机第 3 天明显下降( $P < 0.01$ ),但 2 组患儿血 WBC 和血 CRP 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )(见表 1)。

表 1 2 组患儿临床治疗各项指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

分组	n	肺部罗音		胸部 X 线片明显		血 WBC 数/ $\times 10^9$		血 CRP/(mg/L)		有创通气 时间/d	住院 时间/d
		消失时间/d	改善时间/d	上机后第 3 天	上机后第 6 天( $\bar{d} \pm s_d$ )	上机后第 3 天	上机后第 6 天( $\bar{d} \pm s_d$ )	上机后第 3 天	上机后第 6 天( $\bar{d} \pm s_d$ )		
对照组	39	7.3 ± 2.0	10.1 ± 1.9	21.9 ± 3.7	-7.1 ± 3.9**	15.2 ± 1.4	-7.4 ± 1.5**	7.7 ± 0.6	16.1 ± 1.4		
观察组	39	5.7 ± 1.9	9.2 ± 1.7	22.7 ± 3.6	-7.0 ± 3.7**	14.1 ± 0.9	-7.2 ± 1.1**	5.3 ± 0.8	11.0 ± 1.5		
<i>t</i>	—	3.62	2.27	1.16	0.12	1.19	0.92	4.31	5.01		
<i>P</i>	—	<0.01	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.01	<0.01		

配对 *t* 检验 \*\* $P < 0.01$

## 3 讨论

VAP 是指因非肺部感染性疾病经气管插管行机械通气 48 h 以后,或因感染行机械通气 48 h 后肺部出现新的感染(临床表现及实验室检查证实),属医院感染性肺炎。VAP 是机械通气最常见的并发症,国外有关资料报道其发病率达 8%~28%<sup>[5]</sup>,病死率高达 24%~50%<sup>[6]</sup>。重病监护室的 VAP 发病率显著高于其他病区,机械通气时间越长,发生 VAP 概率越大。严纯雪等<sup>[7]</sup>报道 VAP 发病率为 40.5%。危重患儿并发 VAP,既会增加病死率,又会增加治疗难度。单因素分析<sup>[8]</sup>发现早产儿、低体质量、机械通气时间、原发肺部疾病、再插管、有无大剂量使用丙种球蛋白等因素与 VAP 有关。VAP 的高危因素众多,其发病机制复杂,是外部环境 with 患儿内环境因素综合作用的结果,采取综合防治措施可

能是控制 VAP 的最佳策略<sup>[8]</sup>。

糖皮质激素有很强的抗炎作用和抑制免疫的作用,全身使用糖皮质激素真正作用到呼吸道局部的浓度不高,而且会带来诸如免疫抑制、代谢紊乱等不良反应。布地奈德是一种具有高效局部抗炎作用的糖皮质激素。它能增强内皮细胞、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,从而使组胺等过敏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<sup>[9]</sup>。在过去十年中,雾化吸入激素已被证明临床效果显著,由于局部抗炎活性高,安全有效,已广泛用于支气管哮喘患者控制病情,维持治疗<sup>[10]</sup>。气管插管、机械通气等刺激会损伤气道,使气道高反应性增加,人机对抗明显<sup>[11]</sup>。雾化吸入布地奈德是目前最有效的抗炎药物<sup>[12]</sup>,是唯一适用于气道局部的糖

皮质激素,直接作用于气道,作用迅速,对气道炎性细胞局部选择性很高,组织存留时间长,抗炎时间长,不良反应小,极小剂量即可在呼吸道局部形成较高浓度,达到控制炎症缓解症状的目的<sup>[13]</sup>;同时减轻支气管黏膜水肿,从而降低气道阻力、改善通气状况;降低气道高反应性,增加抗炎活性,明显改善患儿的肺功能。加之通过管道与氧气驱动之雾化器连接,能实现机械通气患儿不脱管进行雾化,使本研究得以实施。有研究<sup>[14]</sup>表明由于氧气驱动时患儿不易缺氧,同时在氧流量达 6~8 L/min 时,药物雾粒直径较小,大多在 2~4 μm,能够较好地沉积于肺内,充分发挥布地奈德的抗炎作用,使肺通气和弥散功能得到改善,低氧血症和高碳酸血症得以缓解。本研究证实,辅助使用布地奈德悬液雾化吸入可减轻气道炎症反应及高反应性,提升新生儿 VAP 的治疗效果,缩短患儿肺部罗音消失时间、胸部 X 线片改善时间、有创通气时间及住院时间,与曹广科等<sup>[15]</sup>报道一致。

CRP 是一种急性时相反应蛋白,在组织损伤或炎症时会显著增加,并与炎症的严重程度呈正相关,在肺炎的诊断和预后治疗中具有重要的临床价值。本研究发现,2 组患儿上呼吸机第 6 天血 WBC 和 CRP 均较上呼吸机第 3 天明显下降,但 2 组间差异均无统计学意义。考虑原因是吸入型糖皮质激素可以减少肺特异性炎性因子,但不能减少全身系统性炎性因子<sup>[16]</sup>。

布地奈德悬液雾化吸入对新生儿 VAP 的治疗是一个有益的补充,即短期应用布地奈德雾化吸入治疗,全身不良反应少,使用安全,可以成为 NICU 机械通气患儿气道管理的一种新选择。加用糖皮质激素雾化可引起口腔念珠菌感染,需要雾化后加强患儿的口腔护理。因目前尚无研究确定布地奈德使用的剂量、次数及疗程,尚需进一步研究。

#### [ 参 考 文 献 ]

[1] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2002:2589.  
 [2] 中华医学会呼吸病学分会. 医院内获得性支气管-肺感染诊断标准[J]. 中华结核和呼吸杂志,1990,13(6):372.

[3] Meduri GU. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia[J]. Infect Dis Clin North Am,1993,7(2):462-470.  
 [4] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社,2012:435-439.  
 [5] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Monitoring hospital-acquired infections to promote patient safety-United States,1990-1999[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep,2000,49(8):149-153.  
 [6] Markowicz P, Wolf W, Djedjini K, et al. Multicenter prospective study of ventilator-associated pneumonia during acute respiratory distress syndrome [J]. Incidence, prognosis, and risk factor: ARDS Study Group. Am J Respir Crit Care Med,2000,161(6):1942-1948.  
 [7] 严纯雪,贾玉双,黄建芬,等. 小儿呼吸机相关性肺炎的危险因素研究[J]. 中华医院感染学杂志,2002,12(11):801-803.  
 [8] 朱绪亮,赵玲,杨嘉琛,等. 新生儿呼吸机相关性肺炎的病原学和高危因素分析[J]. 中国当代儿科杂志,2007,9(6):549-552.  
 [9] 翟亮,史俊杰,蔡小红. 布地奈德联合氨溴索治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者疗效观察[J]. 中国生化药物杂志,2010,31(2):133-134.  
 [10] Gaude GS, Nadagouda S. Nebulized corticosteroids in the management of acute exacerbation of COPD [J]. Lung India, 2010,27(4):230-235.  
 [11] 金茹,张丹如,黄凡. 机械通气联合普米克令舒雾化吸入治疗重症毛细支气管炎的效果观察[J]. 海峡药学,2013,25(1):187-188.  
 [12] 王卫平. 儿科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013:276.  
 [13] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童支气管哮喘防治常规[J]. 中华儿科杂志,2004,42(2):100-106.  
 [14] 罗厚江,王静,谢怀珍,等. 布地奈德联合氨溴索治疗新生儿吸入性肺炎疗效观察[J]. 蚌埠医学院学报,2012,37(1):48-50.  
 [15] 曹广科,赵玉良,李之海,等. 异丙托溴铵联合布地奈德呼吸机雾化治疗慢性阻塞性肺疾病呼吸衰竭[J]. 中国医学工程,2011,19(2):8-12.  
 [16] Sin DD, Man SF, Marciniuk DD, et al. The effects of fluticasone with or without salmeterol on systemic biomarkers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Respir Crit Care Med,2008,177(11):1207-1214.

( 本 文 编 辑 刘 畅 )