

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.22.009
文章编号: 1005-8982 (2024) 22-0054-05

临床研究·论著

喂养方案对吲哚美辛治疗动脉导管未闭 早产儿效果及并发症的影响*

陈可星, 刘斌

(西南医科大学附属医院 儿科, 四川 泸州 646000)

摘要: **目的** 探究喂养方案对吲哚美辛治疗动脉导管未闭(PDA)早产儿效果及并发症的影响。**方法** 选取2023年1月—2024年4月西南医科大学附属医院新生儿科收治的120例接受吲哚美辛治疗且胎龄<37周的PDA患儿,根据随机数表法分为低奶量喂养组(60例)和高奶量喂养组(60例)。观察两组患儿治疗结束后PDA疗效、治疗前后肺动脉端内径变化、治疗期间不良反应发生率及病死率、治疗前后患儿血液和尿液中前列腺素E₂(PGE₂)变化。**结果** 低奶量喂养组与高奶量喂养组病死率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。低奶量喂养组与高奶量喂养组第1个疗程、第2个疗程、2个疗程后累计的治疗效果比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患儿治疗前、治疗1个疗程、治疗2个疗程的肺动脉端内径比较,经重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间点的肺动脉端内径比较,差异有统计学意义($F=9.374, P<0.05$);②两组患儿肺动脉端内径比较,差异有统计学意义($F=9.851, P<0.05$);③两组患儿肺动脉端内径变化趋势比较,差异有统计学意义($F=9.139, P<0.05$)。两组患儿治疗前、治疗1个疗程、治疗2个疗程的血液、尿液PGE₂水平比较,经重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间点的血液和尿液PGE₂水平比较,差异均有统计学意义($F=9.469$ 和 8.963 ,均 $P<0.05$);②两组患儿血液、尿液PGE₂水平比较,差异均有统计学意义($F=9.374$ 和 9.754 ,均 $P<0.05$);③两组患儿血液、尿液PGE₂水平变化趋势比较,差异均有统计学意义($F=10.181$ 和 9.276 ,均 $P<0.05$)。高奶量喂养组总不良反应发生率高于低奶量喂养组($P<0.05$)。**结论** 喂养方案不影响吲哚美辛治疗PDA早产儿效果,但低奶量喂养可降低患儿的不良反应发生率。

关键词: 动脉导管未闭; 喂养方案; 吲哚美辛; 早产儿

中图分类号: R543.5

文献标识码: A

Effect of feeding protocols on the efficacy and complications of indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in preterm infants*

Chen Ke-xing, Liu Bin

(Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Southwest Medical University,
Luzhou, Sichuan 646000, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of feeding protocols on the efficacy and complications of indomethacin treatment for patent ductus arteriosus (PDA) in premature infants. **Methods** A total of 120 PDA premature infant with gestational age less than 37 weeks who were treated with indomethacin in the Department of Neonatology of the Affiliated Hospital of Southwest Medical University from January 2023 to April 2024 were selected. They were divided into the low-milk feeding group (60 cases) and high-milk feeding group (60 cases)

收稿日期: 2024-05-30

* 基金项目: 四川省科技计划项目(No:2021JDRC0161)

[通信作者] 刘斌, E-mail: lblyfy@126.com; Tel: 18090859730

according to the random number table method. The therapeutic effects for PDA after treatment, the changes of the pulmonary artery diameter before and after treatment, the incidence of adverse reactions and mortality during treatment, and the changes of prostaglandin E₂ (PGE₂) in blood and urine of children before and after treatment were observed. **Results** There was no statistically significant difference when comparing the mortality between the low-milk feeding group and the high-milk feeding group ($P > 0.05$). The cumulative treatment effects at the end of the first course, at the end of the second course and after the second course of treatments showed no difference between the two groups ($P > 0.05$). Comparison of pulmonary artery diameter before treatment, after one course of treatment and after two courses of treatment via repeated measures analysis of variance revealed that it was different among the time points ($F = 9.374, P < 0.05$) and between the groups ($F = 9.851, P < 0.05$), and that the change trend of pulmonary artery diameter was different between the two groups ($F = 9.139, P < 0.05$). Comparison of blood and urine levels of PGE₂ before treatment, after one course of treatment and after two courses of treatment via repeated measures analysis of variance demonstrated that they were different among the time points ($F = 9.469$ and 8.963 , both $P < 0.05$) and between the two groups ($F = 9.374$ and 9.754 , both $P < 0.05$), and that the change trends of them were different between the two groups ($F = 10.181$ and 9.276 , both $P < 0.05$). The overall incidence of adverse reactions was higher in the high-milk feeding group than in the low-milk feeding group ($P < 0.05$). **Conclusions** Feeding protocols have no effect on the effectiveness of indomethacin in the treatment of preterm infants with PDA, but low-milk feeding could reduce the incidence of adverse reactions.

Keywords: patent ductus arteriosus; feeding protocol; indomethacin; premature infant

动脉导管是胎儿发育期间连接主动脉和肺动脉的一条血管,可以帮助血液绕过肺部直接流向身体其他部位。大多数婴儿在出生后几天内,由于肺部开始承担起了气体交换的作用,导管会自然关闭,但是部分胎儿会出现动脉导管未自然关闭的情况,形成了动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA)^[1-4]。PDA可导致血液从主动脉分流到肺动脉,引起肺部血流增加、心脏负荷加重,可能进一步导致心力衰竭、呼吸困难等症状的发生,对患儿的生命健康造成一定的威胁^[5-6]。吲哚美辛是治疗PDA患儿的标准治疗药物,其作为非甾体类抗炎药,可抑制前列腺素E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)分泌,加快血管收缩和闭合^[7-8],但非甾体类抗炎药引起消化道等并发症发生率高,严重时威胁患者生命安全^[9]。有研究显示,喂养方式可影响PDA患儿治疗效果和并发症发生率^[10]。但目前临床尚无推荐的PDA早产儿喂养方式,因此本研究拟观察喂养方案对吲哚美辛治疗PDA早产儿效果及并发症的影响,为PDA早产儿喂养提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2023年1月—2024年4月西南医科大学附属医院新生儿科收治的120例接受吲哚美辛治疗且胎龄<37周的PDA患儿,根据随机数表法分为低奶

量喂养组和高奶量喂养组,均为60例。纳入标准:①胎龄<37周;②出生至吲哚美辛治疗时间<3d;③符合《实用新生儿学》^[11]中PDA的诊断标准且经超声确诊;④接受吲哚美辛治疗。排除标准:①先天畸形;②其他先天性心脏病;③凝血障碍;④研究药物不耐受;⑤感染性疾病。两组患儿性别构成、胎龄、出生体重、首次治疗日龄、动脉导管直径、剖宫产占比、胎膜早破占比、宫内窘迫占比、窒息史占比、合并贫血占比、呼吸支持占比、合并呼吸窘迫综合征占比、新生儿临床危险指数(>5分)占比比较,经 χ^2/t 检验,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性(见表1)。本研究经医院医学伦理委员会审批同意(No:2022-0016),患儿家属均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 患儿接受吲哚美辛(上海九福药业有限公司)鼻饲治疗,0、12、24h后分别给予0.2 mg/kg,3次为1个疗程。1个疗程结束后PDA患儿接受第2个疗程治疗,用法和用量同第1个疗程。

1.2.2 喂养方法 患儿接受经胃管深度水解配方奶粉喂养,液态配方奶能量密度为338 700 J/100 mL。患儿均于吲哚美辛鼻饲治疗3h后开奶,喂养2 h/次。喂养方案分组参考文献^[12]。

低奶量喂养组患儿起始奶量12 mL/(kg·d),<1 500 g体重患儿每次奶量较24 h前增加1~1.5 mL,总奶量增加至12~18 mL/d;>1 500 g体重患儿每次

表 1 两组患儿基础临床资料和合并疾病资料比较 ($n=60$)

组别	男/女/例	胎龄/(周, $\bar{x} \pm s$)	出生体重/(g, $\bar{x} \pm s$)	首次治疗日龄/(d, $\bar{x} \pm s$)	动脉导管直径/(mm, $\bar{x} \pm s$)	剖宫产/例
低奶量喂养组	32/27	33.0 \pm 1.8	1 995 \pm 459	2.1 \pm 0.3	1.82 \pm 0.35	40
高奶量喂养组	30/30	32.8 \pm 1.8	2 001 \pm 464	2.0 \pm 0.4	1.79 \pm 0.34	38
χ^2/t 值	0.133	0.609	0.071	1.549	0.476	0.147
P 值	0.715	0.544	0.943	0.124	0.635	0.702

组别	胎膜早破/例	宫内窘迫/例	窒息史/例	合并贫血/例	呼吸支持/例	合并呼吸窘迫综合征/例	新生儿临床危险指数 > 5分/例
低奶量喂养组	28	16	20	5	8	7	3
高奶量喂养组	25	17	21	7	9	7	2
χ^2/t 值	0.304	0.042	0.037	0.370	0.069	0.000	0.209
P 值	0.581	0.838	0.847	0.543	0.793	1.000	0.648

奶量较 24 h 前增加 2 ~ 3 mL, 总奶量增加至 24 ~ 36 mL/d。高奶量喂养组患儿起始奶量 12 mL/(kg·d), < 1 500 g 体重患儿每次奶量较 24 h 前增加 1.5 ~ 2.0 mL, 总奶量增加至 18 ~ 24 mL/d, > 1 500 g 体重患儿每次奶量较 24 h 前增加 3 ~ 4 mL, 总奶量增加至 36 ~ 48 mL/d。

1.3 观察指标

两组患儿治疗结束后观察 PDA 治疗成功率、治疗前后肺动脉端内径变化情况(由床旁心脏超声测定)、治疗期间不良反应发生率及病死率、治疗前后患儿血液和尿液中 PGE₂ 水平。不良反应包括脑室内出血、消化道出血、坏死性小肠结肠炎、喂养不耐受、支气管肺发育不良、早产儿视网膜病变等。血液和尿液中 PGE₂ 检测试剂盒由上海信裕生物科技有限公司提供, 采用酶联免疫吸附试验检测。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 25.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验或重复测量设计的方差分析; 计量资料以构成比或率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿病死率比较

低奶量喂养组患儿病死 3 例, 病死率为 5.00%, 高奶量喂养组患儿病死 1 例, 病死率为 1.67%。低奶量喂养组与高奶量喂养组病死率比较, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($\chi^2=1.109, P=0.292$)。

2.2 两组患儿治疗效果比较

低奶量喂养组 2 个疗程后 PDA 治疗失败 19 例, 高奶量喂养组 PDA 治疗失败 19 例。低奶量喂养组与高奶量喂养组第 1 个疗程、第 2 个疗程、2 个疗程后累计的治疗效果比较, 经 χ^2 检验, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患儿治疗有效率比较 例 (%)

组别	n	第 1 个疗程	第 2 个疗程	2 个疗程后累计
低奶量喂养组	57	30(52.63)	8(14.04)	38(66.67)
高奶量喂养组	59	29(49.15)	11(18.64)	40(67.80)
χ^2 值		0.140	0.317	0.017
P 值		0.780	0.574	0.897

2.3 两组患儿治疗前后肺动脉端内径比较

两组患儿治疗前、治疗 1 个疗程、治疗 2 个疗程的肺动脉端内径比较, 经重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点的肺动脉端内径比较, 差异有统计学意义 ($F=9.374, P=0.000$); ②两组患儿肺动脉端内径比较, 差异有统计学意义 ($F=9.851, P=0.000$); ③两组患儿肺动脉端内径变化趋势比较, 差异有统计学意义 ($F=9.139, P=0.000$)。见表 3。

表 3 两组患儿治疗前后肺动脉端内径比较 (mm, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗 1 个疗程	治疗 2 个疗程
低奶量喂养组	57	2.09 \pm 0.22	1.53 \pm 0.14	1.22 \pm 0.09
高奶量喂养组	59	2.11 \pm 0.21	1.54 \pm 0.14	1.23 \pm 0.08

2.4 两组治疗前后血液、尿液 PGE₂ 水平比较

两组患儿治疗前、治疗 1 个疗程、治疗 2 个疗程的血液、尿液 PGE₂ 水平比较, 经重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点的血液和尿液 PGE₂ 水平比较, 差异均有统计学意义 ($F=9.469$ 和 8.963 , 均

$P=0.000$); ②两组患儿血液、尿液 PGE₂ 水平比较, 差异均有统计学意义 ($F=9.374$ 和 9.754 , 均 $P=0.000$); ③两组患儿血液、尿液 PGE₂ 水平变化趋势比较, 差异均有统计学意义 ($F=10.181$ 和 9.276 , 均 $P=0.000$)。见表 4。

表 4 两组患儿治疗前后血液、尿液 PGE₂ 水平比较 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	血液 PGE ₂			尿液 PGE ₂		
		治疗前	治疗 1 个疗程	治疗 2 个疗程	治疗前	治疗 1 个疗程	治疗 2 个疗程
低奶量喂养组	57	70.3 ± 6.2	55.1 ± 5.1	43.2 ± 4.7	194.3 ± 34.2	145.2 ± 25.3	121.1 ± 19.6
高奶量喂养组	59	70.9 ± 6.3	55.4 ± 5.2	43.5 ± 4.8	191.6 ± 34.5	140.2 ± 25.4	123.2 ± 19.9

2.5 两组患儿并发症情况比较

两组患儿治疗期间总不良反应发生率比较, 经

χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=5.795$, $P=0.016$), 高奶量喂养组高于低奶量喂养组。见表 5。

表 5 两组患儿并发症发生率比较 例(%)

组别	n	脑室内出血	消化道出血	坏死性小肠结肠炎	喂养不耐受	支气管肺发育不良	早产儿视网膜病变	合计
低奶量喂养组	57	5(8.77)	2(3.51)	3(5.26)	4(7.02)	4(7.02)	6(10.53)	24(42.11)
高奶量喂养组	59	4(6.78)	9(15.25)	3(5.08)	12(20.34)	5(8.47)	5(8.47)	38(64.41)

3 讨论

布洛芬或吲哚美辛等非甾体类抗炎药是早产儿 PDA 的标准治疗药物^[13-15]。研究显示, 吲哚美辛治疗的 PDA 早产儿中 60% ~ 80% 动脉导管关闭^[16]。本研究观察接受吲哚美辛治疗的 PDA 早产儿效果, 结果显示吲哚美辛治疗第 1 个疗程后, PDA 治疗成功率为 50.9% (59/116), 第 2 个疗程治疗有效率为 16.4% (19/116), 2 个疗程积累 PDA 治疗成功率为 67.2% (78/116), 与既往研究相符^[16]。本研究结果中, 血液和尿液中 PGE₂ 水平均较治疗前降低, 提示吲哚美辛治疗 PDA 早产儿效果显著, 与既往研究结果相符^[17]。

目前, PDA 早产儿喂养方式的研究较少^[18-21]。WANG 等^[22]研究认为, 禁止肠内营养与早产儿坏死性小肠结肠炎严重程度与更差临床结果相关, 故本研究未设置无肠内营养组。CLYMAN 等^[23]研究显示, 在吲哚美辛和布洛芬治疗的肠内喂养 PDA 患儿中, 给予肠内喂养相比禁止肠内喂养需要较少时间到达喂食量终点, 推荐少量早期肠内营养, 因此本研究中两组患儿开奶量均较小, 且缓慢增加喂奶量。目前关于喂养方案对 PDA 患儿治疗效果的影

响研究结论尚不统一。本研究结果证实, 两种喂养方式患儿的病死率, 以及第 1 疗程、第 2 疗程、2 个疗程后累计 PDA 治疗成功率差异不大, 且治疗后组内肺动脉端内径、血液和尿液中 PGE₂ 水平无显著差异, 提示喂养方案并不影响吲哚美辛治疗效果; 但低奶量喂养组总并发症发生率显著低于高奶量喂养组, 提示低奶量喂养可降低消化道并发症发生率。黄达等^[12]研究证实, 高幅度喂养的 PDA 早产儿消化道并发症发生率高于低幅度喂养的早产儿, 与本研究结果相符。早期微量肠道营养可降低并发症发生率, 可能与高奶量喂养超过 PDA 早产儿消化道承受能力, 增加消化道负担, 导致肠道损失有关。高红云等^[24]研究也认为间断低奶量喂养对消化能力较差的新生儿具有更高临床价值。但 LOUIS 等^[25]发现在 PDA 早产新生儿吲哚美辛治疗期间, 停用或减少肠内营养量不影响治疗效果, 但也不能降低并发症发生率, 与本研究结果不同, 可能由吲哚美辛治疗时间差异 (吲哚美辛治疗 5 年)、喂养奶量差异较大等导致。

综上所述, 喂养方案不影响吲哚美辛治疗 PDA 早产儿效果, 但可降低患儿的不良反应发生率。

参 考 文 献 :

- [1] 肖丽苗, 刘金桥, 陈丽丽, 等. 经食管超声心动图独立引导经股静脉途径封堵治疗儿童动脉导管未闭[J]. 中国医学影像技术, 2023, 39(6): 839-842.
- [2] 刘晓, 单春方. 经导管介入与经胸小切口封堵术治疗小儿动脉导管未闭的临床价值比较[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(21): 79-82.
- [3] 艾力亚尔·克依木, 阿里亚古丽·阿不都热依木, 吴祖凯, 等. 不同手术方式治疗动脉导管未闭的疗效分析[J]. 临床小儿外科杂志, 2024, 23(2): 173-177.
- [4] 曹永丽, 姚兴凤, 彭芸. 儿童Hughes-Stovin综合征合并动脉导管未闭CT表现1例[J]. 中华放射学杂志, 2024, 58(3): 337-338.
- [5] 贺一伟, 胡海波, 吕建华, 等. 无造影单侧股静脉入路动脉导管未闭封堵术的初步临床应用[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(5): 515-519.
- [6] 王雅楠, 钱晶晶, 俞劲, 等. 血流动力学显著型动脉导管未闭影响早产儿脑血流参数的病例系列报告[J]. 中国循证儿科杂志, 2023, 18(3): 204-207.
- [7] 梁颖娜, 包莉娜, 李立新. 吲哚美辛肠溶片与布洛芬口服治疗早产儿动脉导管未闭的效果及对血清FC、cTnT、Ck-MB水平的影响[J]. 中国医学创新, 2020, 17(10): 53-56.
- [8] 黄栋钦, 肖建佳, 胡伟滨, 等. 口服布洛芬混悬液与吲哚美辛治疗早产儿动脉导管未闭的疗效和安全性对比[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(5): 138-139.
- [9] 赵颖, 田秀英, 边希云, 等. 早产儿动脉导管未闭的治疗进展[J]. 天津医药, 2021, 49(1): 103-107.
- [10] MARTINI S, ACETI A, GALLETI S, et al. To feed or not to feed: a critical overview of enteral feeding management and gastrointestinal complications in preterm neonates with a patent ductus arteriosus[J]. *Nutrients*, 2019, 12(1): 83.
- [11] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 534-540.
- [12] 黄达, 李晓庆, 王瑞泉, 等. 口服布洛芬干预早产儿动脉导管未闭时不同奶量喂养方案对并发症的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(24): 5811-5814.
- [13] 方秀业. 口服布洛芬、对乙酰氨基酚、吲哚美辛治疗早产儿动脉导管未闭的对比研究[J]. 医药前沿, 2015(15): 75-76.
- [14] 瞿色华, 彭万胜, 尹淮祥, 等. 口服布洛芬治疗极低出生体质量儿动脉导管未闭及与脑出血相关性分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(12): 1702-1706.
- [15] 石永言. 氨基糖苷类药物的使用与需手术关闭早产儿动脉导管未闭的比例较高有关[J]. 国际儿科学杂志, 2021, 48(3): 213.
- [16] HUANG X T, WANG F, WANG K. Paracetamol versus ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2018, 31(16): 2216-2222.
- [17] MITRA S, CHAN A K, PAES B A, et al. The association of platelets with failed patent ductus arteriosus closure after a primary course of indomethacin or ibuprofen: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2017, 30(2): 127-133.
- [18] 余增渊, 许淑静, 孙慧清, 等. 极/超低出生体重早产儿早发型坏死性小肠结肠炎临床特征和危险因素分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2023, 25(2): 147-152.
- [19] 吕帅. 极低出生体重儿接受的肠道喂养少于推荐方案[J]. 国际儿科学杂志, 2023, 50(10): 697.
- [20] 冯琳琳, 李忠良. 症状性动脉导管未闭早产儿应用布洛芬治疗时不同奶量喂养方案对前列腺素E2的影响[J]. 潍坊医学院学报, 2022, 44(1): 42-44.
- [21] 李正红, 董梅, 孙秀静, 等. 超低出生体重儿胃肠道内喂养24例临床分析[J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(3): 222-225.
- [22] WANG Y M, LI X Y, GUO C B. The association of nil per os (NPO) days with necrotizing enterocolitis[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2018, 2018: 2795468.
- [23] CLYMAN R, WICKREMASINGHE A, JHAVERI N, et al. Enteral feeding during indomethacin and ibuprofen treatment of a patent ductus arteriosus[J]. *J Pediatr*, 2013, 163(2): 406-411.
- [24] 高红云. 低出生体重早产儿两种鼻饲喂养方法的临床观察[J]. 首都食品与医药, 2016, 23(6): 37-38.
- [25] LOUIS D, TORGALKAR R, SHAH J, et al. Enteral feeding during indomethacin treatment for patent ductus arteriosus: association with gastrointestinal outcomes[J]. *J Perinatol*, 2016, 36(7): 544-548.

(李科 编辑)

本文引用格式: 陈可星, 刘斌. 喂养方案对吲哚美辛治疗动脉导管未闭早产儿效果及并发症的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(22): 54-58.

Cite this article as: CHEN K X, LIU B. Effect of feeding protocols on the efficacy and complications of indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in preterm infants[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(22): 54-58.