【临床经验】

产前糖皮质激素疗程对晚期早产儿呼吸窘迫综合征的影响

耿爱桥，蒋文静*，张志芳
（衡水市妇幼保健院新生儿科，河北衡水 053010）

摘要：目的 探讨产前糖皮质激素（antenatal corticosteroid，ACS）疗程对晚期早产儿呼吸窘迫综合征（neonatal respiratory distress syndrome，NRDS）的影响。**方法** 回顾性分析 2019 年 6 月至 2022 年 6 月我院胎龄在 34 周≤胎龄＜ 37 周的晚期早产儿的病案资料，按是否规范使用 ACS 促进胎肺成熟将其分为规范组（n ＝ 71）和不规范组（n ＝ 79）、规范组发生 NRDS（n ＝ 27）和不规范组发生 NRDS（n ＝ 36）。分析使用 ACS 规范性对 NRDS 发生率的影响，以及对 NRDS 晚期早产儿有创通气时间、无创通气时间、住院时间、住院费用、是否使用肺表面活性物质（pulmonary surfactant，PS）及合并症等的影响。**结果** 规范组较不规范组胎龄大，差异有统计学意义（P ＜ 0.05）。规范组发生 NRDS 与不规范组发生 NRDS 相比胎龄大（P ＜ 0.05），以及 PS 使用例数、有创通气时间和住院费用减少（P ＜ 0.05），脑室内出血发生率降低（P ＜ 0.05）。**结论** 虽然规范使用 ACS 不能降低 NRDS 发生率，但可改善患儿病情，减少 PS 使用、有创通气时间及住院费用，降低脑室内出血发生率，且未增加其他并发症发生率。

关键词：产前糖皮质激素；疗程；晚期早产儿；新生儿呼吸窘迫综合征；肺表面活性物质
中图分类号：R722.6　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2024）02-0171-05
DOI：10.13683/j.wph.2024.02.010

Effect of antenatal corticosteroid therapy on respiratory distress syndrome in late preterm infants

GENG Aiqiao, JIANG Wenjing*, ZHANG Zhifang
(*Department of Neonatology, Hengshui Women and Children's Hospital, Hengshui 053010, Hebei Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To investigate the effects of antenatal corticosteroid (ACS) therapy on neonatal respiratory distress syndrome (NRDS) in late preterm infants. ***Methods*** Medical records of late preterm infants whose gestational age was 34 weeks≤age＜37 weeks, from June 2019 to June 2022 were retrospectively analyzed. According to whether the use of ACS was standardized to promote fetal lung maturation, they were divided into normative group (n=71) and non-normative group (n=79), NRDS in normative group (n=27) and NRDS in non-normative group (n=36). The effects of ACS on the incidence of NRDS, invasive ventilation time, non-invasive ventilation time, hospital stay, hospitalization costs, the use of pulmonary surfactant (PS) and complications were analyzed. ***Results*** The gestational age of normative group was higher than that of non- normative group, and the difference was statistically significant (P＜0.05). The occurrence of NRDS in the normative group was larger than that in the non- normative group (P＜0.05), and the number of PS users, invasive ventilation time and hospitalization costs were decreased (P＜0.05), and the incidence of intracranial hemorrhage was decreased (P＜0.05). ***Conclusion*** Although the standard use of ACS can't reduce the incidence of NRDS, but it can improve the condition of children, reduce the use of PS, invasive ventilation time and hospitalization costs, reduce the incidence of intraventricular hemorrhage, and do not increase the incidence of other complications.

Key words: prenatal glucocorticoid; course of treatment; late preterm birth; neonatal respiratory distress syndrome; pulmonary surfactant

---

收稿日期：2022-11-04；**修回日期：**2023-12-14
作者简介：耿爱桥，副主任医师，研究方向：小儿内科学。
通信作者：蒋文静，副主任护师，研究方向：妇产科学。
基金项目：衡水市科技计划项目（2021014046Z）

早产是一种复杂且常见的妊娠并发症，已成为全球重要的公共卫生问题，也是我国新生儿死亡的主要原因之一[1]。早产儿按胎龄可分为超早期（＜28周）、极早期（28周≤胎龄＜32周）、中期（32周≤胎龄＜34周）和晚期（34周≤胎龄＜37周）。多项研究显示，中晚期早产儿占绝大多数，占比为75%～85%[2—4]。新生儿呼吸窘迫综合征（neonatal respiratory distress syndrome，NRDS）是一种严重、高发的新生儿疾病，而晚期早产儿NRDS发病率呈逐年增高趋势，且病情复杂、并发症更严重[5—6]。

研究显示，妊娠＜34周、存在早产风险的孕妇在分娩前至少24 h接受单疗程产前糖皮质激素（antenatal corticosteroid，ACS）治疗，可促进胎儿的肺成熟[7—8]，但该结论仍存争议[9—11]。很多孕妇因产程进展快，来不及完成ACS疗程即已分娩，ACS疗程不规范对晚期早产儿的影响尚缺乏相关研究，本研究拟探讨使用ACS疗程对晚期早产儿NRDS的影响，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析2019年6月至2022年6月我院晚期早产儿的病案资料。本研究经伦理委员会批准（HSSFYBJY-2021-005）。样本量计算：以晚期早产儿发生NRDS病例数为主要观察指标，根据文献[5—6]报道，预计规范组和不规范组NRDS发生率分别为25%、30%，设双侧$\alpha=0.05$，把握度为90%，利用PASS15软件计算得到规范组和不规范组的样本量均为74例。

NRDS诊断参照2019年《欧洲新生儿呼吸窘迫综合征管理指南》[12]，早产儿并发症诊断标准参照《实用新生儿学》[2]。纳入标准：①胎龄34周≤胎龄＜37周的单胎早产儿[2,7]。②产前预防使用1个疗程ACS。③病例资料完整。④经所有家属知情同意。排除标准：①患儿合并严重先天性发育畸形或遗传代谢性疾病。②患儿合并全身或重要脏器严重出血性疾病。③母亲因并发症孕期使用糖皮质激素治疗。

1.2 分组与方法

根据《早产临床诊断与治疗指南（2014）》[7]和《早产儿呼吸窘迫综合征早期防治专家共识》[8]，产前使用ACS促进胎肺成熟疗程完成者为规范组，具体治疗方案为地塞米松（1 ml∶5 mg，51905161、2005142、2201212，天津金耀药业有限公司）6 mg/次，肌肉注射，每12 h 1次，共4次，共1疗程；未完成疗程者（1次≤地塞米松肌肉注射治疗＜4次）为不规范组。从我院电子病历系统中收集2019年6月至2022年6月全部符合纳入标准的患儿及母亲临床资料。

1.3 观察指标

主要观察指标：NRDS发生率。次要观察指标：①基本人口学数据。②有创通气时间、无创通气时间、住院时间、住院费用。③使用肺表面活性物质（pulmonary surfactant，PS）病例数。④是否发生合并症包括脑室内出血（intraventricular hemorrhage，IVH）、支气管肺发育不良（bronchopulmonary dysplasia，BPD）、早产儿视网膜病（retinopathy of prematurity，ROP）及坏死性小肠结肠炎（necrotizing enterocolitis，NEC）等。⑤是否死亡。

1.4 统计学方法

采用SPSS23.0对数据进行统计分析，计量资料符合正态分布使用（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用两样本t检验；不符合正态分布使用中位数（四分位数间距）表示，采用Mann-Whitney U检验。计数资料采用n（%）表示，采用χ^2检验或Fisher精确概率法。以$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

收治晚期单胎早产儿503例，符合纳入标准为378例，153例产前使用ACS促胎肺成熟。根据产前是否规范使用ACS促进胎肺成熟，分为规范组79例和不规范组74例。

规范组胎龄较大于规范组，规范组剖宫产、妊娠期糖尿病（gestational diabetes mellitus，GDM）、

重度子痫前期（severe preeclampsia，S-PE）发生率高于不规范组，差异有统计学意义（$P < 0.05$）；规范组 NRDS 发生率低于不规范组，但差异无统计学意义（$P > 0.05$）；母亲年龄、性别及体质量等方面比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），见表 1。

2.2 两组早产儿 NRDS 发生率多因素分析

矫正剖宫产、胎龄、GDM 及 S-PE 等因素后，多因素 logistic 回归分析显示，两组 NRDS 的发生率比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），见表 2。

2.3 两组发生 NRDS 早产儿情况比较

规范组发生 NRDS 27 例，不规范组 36 例。与不规范组比较，规范组发生 NRDS 者胎龄大，PS 使用例数、有创通气时间和住院费用少，差异有统计学意义（$P < 0.05$），见表 3。

2.4 两组发生 NRDS 早产儿并发症比较

两组患儿均未发生 BPD，规范组 NRDS IVH 发生率低于不规范组，差异有统计学意义（$P < 0.05$）；两组患儿 NEC、ROP 及死亡率比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），见表 4。

3 讨论

产前使用糖皮质激素能显著改善早产儿预后，是目前有效减少早产儿呼吸系统疾病及其他早产并发症的重要干预措施之一[13]。然而，临床上因产妇个人意愿、基础疾病、就诊时机及产程进展等多方面的原因，分娩前未规范使用糖皮质激素以促进胎肺成熟者仍占一定比例[14]。国外产前糖皮质激素使用率为 40.7% ～ 69.4%，未使用率为 14.4%；国内使用率为 53.0% ～ 56.0%，足疗程率为 30.3% ～ 55.66%，未使用率 47.0%[15]。本研究中，晚期早产儿 ACS 使用率为 40.48%（153/378），规范使用率为 20.90%（79/378），低于既往研究数据。

早产儿呼吸系统发育不成熟，肺泡数量少，PS

表 1 两组早产儿基本情况比较

Table 1 Comparison of the basic characteristics of preterm infants between the two groups

项目	规范组（n=79）	不规范组（n=74）	$t/\chi^2/Z$值	P值
母亲年龄/岁	31.13±4.32	29.88±4.75	1.700	0.091
胎儿性别（男/女）/n（%）	39（49.37）/40（50.63）	44（59.46）/30（40.54）	1.568	0.210
剖宫产/n（%）	70（88.61）	52（70.27）	7.952	0.005
胎龄/周	35.00（34.57, 36.00）	34.64（34.25, 35.60）	−2.347	0.019
出生体质量/g	2 420.00（2 100.00, 2 670.00）	2 310.00（2 105.00, 2 532.50）	−1.112	0.266
GDM/n（%）	37（46.84）	18（24.32）	8.409	0.004
妊娠期高血压/n（%）	15（18.99）	8（10.81）	2.000	0.157
S-PE/n（%）	22（27.85）	17（22.97）	6.599	0.010
胎膜早破/n（%）	16（20.25）	29（39.19）	0.478	0.489
胎盘异常/n（%）	18（22.78）	13（17.57）	0.644	0.422
胎儿因素/n（%）	20（25.32）	27（36.49）	2.240	0.134
NRDS/n（%）	27（34.18）	36（48.65）	3.304	0.069

表 2 两组早产儿 NRDS 发生率多因素分析

Table 2 Multivariate analysis of the incidence of NRDS in preterm infants in two groups

项目	规范组	不规范组	OR值（95%置信区间）	P值
GDM/n（%）	37（46.84）	18（24.32）	0.380（0.183, 0.787）	0.009
S-PE/n（%）	22（27.85）	17（22.97）	0.755（0.331, 1.723）	0.505
剖宫产/n（%）	70（88.61）	52（70.27）	0.327（0.128, 0.832）	0.019
胎龄/周	35.00（34.57, 36.00）	34.64（34.25, 35.60）	0.720（0.466, 1.112）	0.138
NRDS/n（%）	27（34.18）	36（48.65）	1.903（0.905, 4.001）	0.090.

表 3 两组发生 NRDS 早产儿基本情况比较

Table 3 Comparison of the basic characteristics of preterm infants in the two groups with NRDS

项目	规范组发生NRDS（n=27）	不规范组发生NRDS（n=36）	$t/\chi^2/Z$值	P值
母亲年龄/岁	30.52±3.34	32.14±4.49	−1.576	0.120
胎儿性别（男/女）/n（%）	13（48.15）/14（51.85）	21（58.33）/15（41.67）	0.644	0.422
剖宫产/n（%）	26（96.30）	28（77.78）	2.941	0.086
胎龄/周	35.00（34.57, 35.43）	34.43（34.14, 34.71）	−2.799	0.005
体质量/g	2 420.00（2 130.00, 2 680.00）	2 335.00（2 070.00, 2 537.50）	−0.715	0.474
GDM/n（%）	12（44.44）	12（33.33）	0.808	0.369
妊娠期高血压/n（%）	4（14.81）	4（11.11）	−	0.715
S-PE/n（%）	8（29.63）	9（25.00）	0.168	0.682
胎膜早破/n（%）	6（22.22）	11（30.56）	0.544	0.461
胎盘异常/n（%）	3（11.11）	4（11.11）	−	1.000
胎儿因素/n（%）	8（29.63）	10（27.78）	0.026	0.872
PS使用例数/n（%）	4（14.81）	16（44.44）	6.251	0.012
有创通气时间/h	0（0, 0）	0（0, 20.50）	−2.045	0.041
无创通气时间/h	31.00（22.00, 48.00）	34.50（21.25, 74.25）	−0.667	0.505
住院天数/d	13.00（10.00, 15.00）	14.00（12.25, 15.00）	−1.220	0.223
住院费用/元	17 909.60（13 616.10, 21 508.77）	22 581.77（17 072.35, 30 596.60）	−2.215	0.027

表 4 两组发生 NRDS 早产儿并发症情况［n（%）］

Table 4 The complications of NRDS preterm infants in the two groups were compared［n（%）］

合并症	规范组发生NRDS（n=27）	不规范组发生NRDS（n=36）	χ^2值（Fisher检验）	P值
IVH	12（44.44）	27（75.00）	4.665	0.031
NEC	2（7.41）	3（8.33）	−	1.000
ROP	1（3.70）	3（8.33）	−	0.629
死亡	1（3.70）	2（5.56）	−	1.000

缺乏，易发生 NRDS。NRDS 是早产儿死亡的主要原因之一，故促进胎肺成熟对有早产风险的孕妇十分重要。使用外源性 PS 治疗 NRDS 是目前临床上常用疗法之一，效果良好[16]，但价格昂贵，会加重患儿家庭负担。糖皮质激素能透过胎盘进入胎儿体内，促进 PS 产生，同时促进胎儿肺部及其他多个系统、器官成熟[17]。多项指南[7,18—19]均推荐对妊娠 28 ～＜ 35 周、有早产风险的孕妇使用 1 个疗程糖皮质激素，可帮助促进胎肺成熟。美国妇产科医师学会提出，对于妊娠 34 ～＜ 37 周、有 7 d 内早产风险的孕妇，若妊娠 34 周前未接受过糖皮质激素治疗，可给予药物治疗[20]。虽然对于晚期早产儿产前是否应用糖皮质激素仍存争议，但多项研究显示，晚期早产产前应用糖皮质激素能降低新生儿呼吸道疾病发生率及住院费用[21—22]。剖宫产、GDM、S-PE 及宫内感染等因素可能是晚期新生儿发生 NRDS 的高危因素[5]。本研究矫正剖宫产、胎龄、GDM 及 S-PE 等因素后，结果显示，产前规范使用糖皮质激素虽然不能降低 NRDS 发生率，但规范组胎龄较大、PS 使用、有创通气时间及住院费用减少。

早产儿 IVH、NEC 及 BPD 等是 NRDS 患儿常见合并症，严重威胁生命安全[23]。研究显示，糖皮质激素能降低中早期早产 IVH、动脉导管未闭、BPD、ROP 及 NEC 等并发症的发生率，降低早产儿死亡率[24—26]。胡智媚[27]研究发现，晚期早产儿产前使用糖皮质激素不会增加早产儿低血糖、败血症、新生儿肺炎、NEC、IVH 等的发生风险。本研究中，产前规范使用糖皮质激素可降低 IVH 发生率，改善早产儿预后，且不增加其他并发症的发生率。

4 结论

综上所述，产前规范使用糖皮质激素不能降低

NRDS 发生率，但可改善晚期早产儿 NRDS 病情，减少 PS 使用、有创通气时间及住院费用，降低 IVH 发生率。然而，本研究为单中心，样本量较小，未来仍需进一步展开多中心、大样本量研究，以得到更深入的研究结果。

参考文献：

[1] 王雪莲, 陈超. 中国新生儿死亡原因变迁[J]. 中华围产医学杂志, 2014, 17(6): 425-427.

[2] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学(第五版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 729-730.

[3] Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, *et al*. Global regional and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis[J]. Lancet Glob Health, 2019, 7(1): e37-e46.

[4] 李娟, 王庆红, 吴红敏, 等. 2005年中国城市产科新生儿出生状况调查[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(1): 7-10.

[5] 何金孝, 宋烨, 樊蕊, 等. 晚期早产新生儿呼吸窘迫综合征临床特征分析[J]. 西部医学, 2022, 34(5): 715-718.

[6] 程燕, 王斌. 足月儿和晚期早产儿急性呼吸窘迫综合征[J]. 中华产科急救电子杂志, 2017, 6(4): 203-206.

[7] 李太顺, 刘喆, 杨慧霞, 等. 早产临床诊断与治疗指南(2014)实施现况调查与分析[J]. 中华妇产科杂志, 2022, 57(6): 449-455.

[8] 孔祥永, 封志纯, 杨慧霞, 等. 早产儿呼吸窘迫综合征早期防治专家共识[J]. 发育医学电子杂志, 2017, 5(3): 129-131.

[9] Shanks AL, Grasch JL, Quinney SK, *et al*. Controversies in antenatal corticosteroids[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2019, 24(3): 182-188.

[10] Thevathasan I, Said JM. Controversies in antenatal corticosteroid treatment[J]. Prenat Diagn, 2020, 40(9): 1138-1149.

[11] 冷海清, 周建国. 晚期早产产前糖皮质激素应用的证据和争议[J]. 中华围产医学杂志, 2020, 23(5): 316-320.

[12] 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): 432-450.

[13] Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants[J]. Pediatrics, 1972, 50(4): 515-525.

[14] Wong TTC, Tung JSZ, Lau HCQ, *et al*. Antenatal corticosteroids administration: are we giving them at the right time?[J]. Arch Gynecol Obstet, 2018, 297(2): 373-379.

[15] 李丽霞, 李海静, 蒋叶均, 等. 产前糖皮质激素疗程对早产儿并发症的影响[J]. 浙江医学, 2022, 44(4): 392-395.

[16] 闫燕, 王华, 章玲玲. 不同剂量肺表面活性物质在新生儿呼吸窘迫综合征中的临床应用[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2021, 14(4): 466-468.

[17] 崔东, 杨慧霞. 产前糖皮质激素促胎肺成熟中的几个问题[J]. 中华围产医学杂志, 2022, 25(6): 470-471.

[18] Stock SJ, Thomson AJ, Papworth S, *et al*. Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality: green-top guideline No.74[J]. Brit J Obstet Gynaec, 2022, 129(8): e35-e60.

[19] Dagklis T, Sen C, Tsakiridis I, *et al*. The use of antenatal corticosteroids for fetal maturation: clinical practice guideline by the WAPM – world association of perinatal medicine and the PMF-perinatal medicine foundation[J]. J Perinat Med, 2022, 50(4): 375-385.

[20] Committee on Obstetric Practice. Committee opinion No.713: antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation[J]. Obstet Gynecol, 2017, 130(2): e102-e109.

[21] Gyamfi-Bannerman C, Thom EA. Antenatal betamethasone for women at risk for late pretermdelivery[J]. N Engl J Med, 2016, 375(5): 486-487.

[22] Gyamfi-Bannerman C, Zupancic JAF, Sandoval G, *et al*. Cost-effectiveness of antenatal corticosteroid therapy *vs* no therapy in women at risk of late preterm delivery: a secondary analysis of a randomized clinical trial[J]. J Am Med Assoc Pediatr, 2019, 173(5): 462-468.

[23] Nanda D, Nangia S, Thukral A, *et al*. A new clinical respiratory distress score for surfactant therapy in preterm infants with respiratory distress[J]. Eur J Pediatr, 2020, 179(4): 603-610.

[24] 刘慧, 谢集健, 张玮. 产前肌注糖皮质激素对早产小于胎龄儿病死率和主要并发症的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(15): 1676-1679.

[25] 早产儿呼吸窘迫综合征流行病学调查协作组. 产前糖皮质激素对早产小于胎龄儿病死率和主要并发症的影响[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(8): 613-618.

[26] Chawla S, Natarajan G, Shankaran S, *et al*. Association of neurodevelopment outcomes and neonatal morbidities of extremely premature infants with differential exposure to antenatal steroids[J]. J Am Med Assoc Pediatrics, 2016, 170(12): 1164-1172.

[27] 胡智媚. 产前糖皮质激素治疗对晚期早产儿的利弊分析[D]. 汕头: 汕头大学, 2020.

(编辑：虞　瑛)