

布地奈德联合肺表面活性剂治疗新生儿呼吸窘迫综合征的系统评价

董续艳*,陈文超,程红斌,刘 丽,丁月银[#](鄂东医疗集团黄石市妇幼保健院/湖北理工学院附属医院(儿童医院)新生儿科,湖北 黄石 435000)

中图分类号 R977.1⁺1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)02-0217-07

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.02.023

摘要 目的:系统评价布地奈德联合肺表面活性剂(PS)治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床疗效和安全性。方法:计算机检索中国知网、万方数据库、中国生物医学文献数据库、维普数据库、PubMed、Embase 和 the Cochrance Library 等数据库,纳入布地奈德联合 PS 治疗新生儿呼吸窘迫综合征的随机对照研究(对照组患儿单纯使用 PS 治疗,研究组患儿使用布地奈德联合 PS 治疗),提取符合纳入标准的文献并进行质量评价,运用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 15 篇文献,涉及 1 317 例患儿。Meta 分析结果显示,研究组患儿的临床有效率($RR=1.25,95\%CI=1.16\sim1.36$)明显高于对照组,氧分压升高幅度($MD=8.02,95\%CI=6.25\sim9.79$)、二氧化碳分压降低幅度($MD=-5.72,95\%CI=-6.70\sim-4.75$)和氧指数降低幅度($MD=-2.61,95\%CI=-2.97\sim-2.25$)均明显优于对照组,呼吸机通气时间($MD=-1.50,95\%CI=-1.79\sim-1.22$)明显短于对照组,PS 再次使用率($RR=0.31,95\%CI=0.16\sim0.60$)、中重度支气管肺发育不良发生率($RR=0.30,95\%CI=0.22\sim0.43$)明显低于对照组,上述差异均有统计学意义($P<0.05$);所有患儿均未发生药品不良反应。Egger's 检验结果提示,无明显发表偏倚。结论:布地奈德联合 PS 可通过显著改善新生儿呼吸窘迫综合征患儿的呼吸窘迫体征、缩短呼吸机通气时间、减少 PS 再次使用和中重度支气管肺发育不良发生风险,从而提高近期临床疗效。

关键词 新生儿呼吸窘迫综合征;布地奈德;肺表面活性剂;Meta 分析

Systematical Review of Budesonide Combined with Pulmonary Surfactant in the Treatment of Neonatal Respiratory Distress Syndrome

DONG Xuyan, CHEN Wenchao, CHENG Hongbin, LIU Li, DING Yueyin (Dept. of Neonatology, Huangshi Maternity & Children's Health Hospital, Edong Healthcare Group, Women's & Children's Hospital Affiliated to Hubei Polytechnic University, Hubei Huangshi 435000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the the safety and efficacy of budesonide combined with pulmonary surfactant (PS) in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome (NRDS). **METHODS:** CNKI, Wanfang Data, CBM, VIP database, PubMed, Embase and the Cochrance Library were retrieved to collect the randomized controlled trial of budesonide combined with PS in the treatment of NRDS (the control group was treated with PS alone, while the study group received budesonide combined with PS). Literature that met the inclusion criteria were extracted and quality evaluation was carried out. Meta-analysis was performed by using RevMan 5.3 software. **RESULTS:** A total of 15 related studies were enrolled, including 1 317 children. Meta-analysis results showed that the clinical effective rate ($RR=1.25,95\%CI=1.16\sim1.36$) in the study group was significantly higher than that in the control group, and the increase in partial pressure of oxygen ($MD=8.02,95\%CI=6.25\sim9.79$), decrease in partial pressure of carbon dioxide ($MD=-5.72,95\%CI=-6.70\sim-4.75$) and decrease in oxygen index ($MD=-2.61,95\%CI=-2.97\sim-2.25$) were significantly better than those in the control group, ventilator ventilation time ($MD=-1.50,95\%CI=-1.79\sim-1.22$) was significantly shorter than the control group, PS re-use rate ($RR=0.31,95\%CI=0.16\sim0.60$), incidence of moderate to severe bronchopulmonary dysplasia ($RR=0.30,95\%CI=0.22\sim0.43$) were significantly lower than those of the control group, and the above differences were statistically significant ($P<0.05$). No adverse drug reactions were observed. Egger's test showed no significant publication bias. **CONCLUSIONS:** Budesonide combined with PS can improve the short-term clinical efficacy through improving the respiratory distress of NRDS, shortening the

* 主管护师。研究方向:新生儿呼吸方面。E-mail:1135517337@qq.com

[#] 通信作者:主管护师。研究方向:新生儿呼吸方面。E-mail:2787310381@qq.com

respiratory ventilation time, decreasing the PS re-use rate and incidence of moderate to severe bronchopulmonary dysplasia.

KEYWORDS Neonatal respiratory distress syndrome; Budesonide; Pulmonary surfactant; Meta-analysis

新生儿呼吸窘迫综合征 (neonatal respiratory distress syndrome, NRDS) 是早产儿及出生低体重儿的常见并发症, 若不及时治疗, 极易继发支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD) 等呼吸系统并发症, 增加预后不良风险。已有研究结果证实, 肺表面活性剂 (pulmonary surfactant, PS) 缺乏是引发 NRDS 的主要诱因, 因此, 补充 PS 是我国目前治疗 NRDS 的常用方法, 其中从牛肺和猪肺中提取的天然 PS 应用最广泛^[1]。田夏等^[2]的 Meta 分析结果显示, 天然 PS 尽管可以显著减少 NRDS 机械通气的使用及气胸的发生, 但对 BPD 等并发症发生及死亡率均无显著影响^[2]。近年来的临床研究结果发现, 糖皮质激素联合 PS 在降低 NRDS 极低体重患儿的远期病死率和多种并发症发生率方面有一定优势^[3-4]。布地奈德是现阶段我国临床应用广泛的具有高效局部抗炎作用的糖皮质激素之一, 但对布地奈德联合 PS 用于 NRDS 的临床疗效和安全性存在争议。郭杨杨等^[5]报道, 相对于单纯使用 PS, 布地奈德联合 PS 能显著降低 NRDS 患儿的支气管肺炎发育不良等并发症发生率和病死率。但张亚明^[6]认为, 对于急性呼吸道炎症性疾病时, 布地奈德起效慢, 起效时也不会立即产生其最大的抗炎强度。目前尚未检索到关于布地奈德治疗急性呼吸系统疾病的高质量循证医学研究, 因此, 国内外相关治疗指南和专家共识均未推荐。鉴于此, 本研究采用 Meta 分析方法, 对布地奈德联合 PS 治疗我国 NRDS 患儿的有效性和安全性进行系统评价, 旨在为临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

- 1.1.1 研究类型: 前瞻性病例对照研究, 研究方案设计合理恰当。
- 1.1.2 研究对象: NRDS 的诊断标准均参考《实用新生儿学》(第 4 版)^[7]。考虑人种差异, 国外与国内的 NRDS 临床常规治疗措施可能存在差异, 且结局指标评价标准不完全相同, 故仅纳入出生在我国 NRDS 患儿。
- 1.1.3 干预措施: 在常规对症治疗基础上, 对照组采用气管内滴入 PS, 研究组采用气管内滴入 PS 联合布地奈德混悬液。在治疗前针对两组患儿的一般资料进行搜集整合时发现并没有明显的不同, 且实验室检查和并发症等基础病变情况的均衡性较高, 能够进行对比研究。
- 1.1.4 结局指标: 临床疗效、氧分压 (PaO₂)、二氧化碳分压 (PaCO₂)、氧指数 (OI)、呼吸机通气时间、PS 再次使用率和中重度 BPD 发生率。
- 1.1.5 排除标准: 动物实验、综述、重复发表、无有效数据提取或数据存在明显偏差的文献。

1.2 文献检索策略

以“布地奈德”“肺表面活性剂”“牛肺表面活性剂”“猪肺

磷脂注射液”“新生儿”“早产儿”“低体重新生儿”和“急性呼吸窘迫综合征”为中文检索词, 以“budesonide”“pulmonary surfactant”“bovine lung surfactant”“pig lung phospholipid injection”和“neonatal respiratory distress syndrome”为英文检索词, 检索中国知网 (CNKI)、万方数据库、中国生物医学文献数据库 (CBM)、维普数据库、PubMed、Embase、和 the Cochrane Library 等数据库。检索外文文献时, 主要检索我国学者发表在外文期刊的符合本研究的文献。检索时限为建库至 2021 年 10 月。另外, 手动检索相关网站, 收集可能遗漏的符合本研究纳入标准的文献。

1.3 文献筛选及有效数据提取

由 2 名以上的研究人员在文献资料库中通过搜索关键词的方式找寻与本研究有关的内容, 删除与本研究不相符的文献资料, 找出其中的关键论文后, 获得所需的关键资料。若针对文献资料存在疑问, 及时与作者取得联系并答疑解惑; 如果双方出现了见解上的偏差, 则由第三人帮助解决。提取的数据包括第一研究者的姓名、文献发表时间及期刊、文献研究设计、患儿的基本情况、布地奈德用法与用量、PS 种类及用法与用量、评价指标等。采用 Cochrane 系统评价工具评价文献质量, 主要包括随机分配方法、随机方案隐藏、结果数据是否完整以及是否存在其他偏倚, 将文献质量分为高偏倚风险、中偏倚风险和低偏倚风险^[8]。

1.4 统计学方法

采用 RevMan 5.3 软件处理数据。连续变量选用均数差 (MD) 作为效应指标, 二分类变量选用相对危险度 (RR) 作为效应指标, 各效应量均给出估计值并计算 95% 置信区间 (CI)。采用 I^2 检验分析各研究间的异质性, $I^2 \geq 50\%$ 时, 提示各研究间存在异质性, 采用随机效应模型进行 Meta 分析; $I^2 < 50\%$ 时, 提示各研究间为同质性, 采用固定效应模型进行 Meta 分析。应用 Egger's 检验进行发表偏倚评估。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选结果

共查阅得到 181 篇文献, 采用计算机和人工去重后获得 129 篇文献, 阅读文献题目、摘要后去除 71 篇文献, 阅读全文后去除 43 篇文献, 最终纳入 15 篇符合研究标准的文献, 见图 1。

2.2 纳入文献的基本特征

15 篇文献^[9-23]共纳入 1 317 例患儿, 其中对照组 663 例, 研究组 654 例; 对照组干预措施均为气管内滴入 PS, 研究组中 2 篇文献^[14, 18]为布地奈德雾化吸入给药联合 PS 气管内滴入, 其余均为布地奈德混合 PS 气管内滴入。纳入文献的基本特征见表 1。

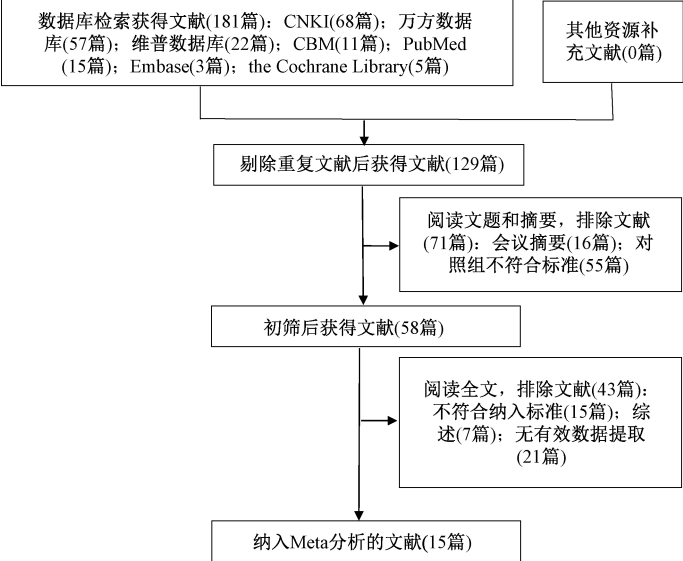


图 1 文献筛选流程及结果

Fig 1 Literature screening process and results

表 1 纳入文献的基本特征

Tab 1 General characteristics of included literature

文献	病例数		干预措施		评价指标
	研究组	对照组	研究组	对照组	
刘盼丽等(2020年) ^[9]	30	30	牛肺表面活性剂 100 mg/kg+布地奈德 0.25 mg/kg	牛肺表面活性剂 100 mg/kg	②③⑤⑦
周栩平等(2019年) ^[10]	55	55	牛肺表面活性剂 150 mg/kg+布地奈德 0.25 mg/kg	牛肺表面活性剂 150 mg/kg	②③④⑤⑦
平莉莉等(2019年) ^[11]	64	64	牛肺表面活性剂 150 mg/kg+布地奈德 0.25 mg/kg	牛肺表面活性剂 150 mg/kg	②③④⑤⑦
张美霞(2017年) ^[12]	36	36	牛肺表面活性剂 100 mg/kg+布地奈德 0.25 mg/kg	牛肺表面活性剂 100 mg/kg	①②③
杜凤玲等(2016年) ^[13]	30	30	猪肺磷脂注射液 100 mg/kg+布地奈德 0.25 mg/kg	猪肺磷脂注射液 100 mg/kg	②③⑤⑥⑦
林云等(2015年) ^[14]	49	49	牛肺表面活性剂(剂量不详)+布地奈德 0.5 mg	牛肺表面活性剂(剂量不详)	①⑤
林勇等(2019年) ^[15]	31	30	猪肺磷脂注射液 100 mg/kg+布地奈德 0.25 mg/kg	猪肺磷脂注射液 100 mg/kg	①②③
潘静等(2017年) ^[16]	15	15	牛肺表面活性剂 75 mg/kg+布地奈德 0.25 mg/kg	牛肺表面活性剂 75 mg/kg	②③⑤⑦
王亚洲等(2018年) ^[17]	72	72	牛肺表面活性剂 100 mg/kg+布地奈德 0.25 mg/kg	牛肺表面活性剂 100 mg/kg	②③⑤⑥⑦
王卫平等(2018年) ^[18]	42	42	猪肺磷脂注射液 200 mg/kg+布地奈德 0.25 mg/kg	猪肺磷脂注射液 200 mg/kg	⑤⑥⑦
甘进锦等(2018年) ^[19]	78	78	牛肺表面活性剂(剂量不详)+布地奈德 0.25 mg/kg	牛肺表面活性剂(剂量不详)	②③④⑤
赵金章等(2018年) ^[20]	48	48	猪肺磷脂注射液 200 mg/kg+布地奈德 0.25 mg/kg	猪肺磷脂注射液 200 mg/kg	①
邓黎静等(2017年) ^[21]	18	28	牛肺表面活性剂 150 mg/kg+布地奈德 0.25 mg/kg	牛肺表面活性剂 150 mg/kg	⑤⑦
曾庆超等(2021年) ^[22]	49	49	猪肺磷脂注射液 200 mg/kg+布地奈德 0.25 mg/kg	猪肺磷脂注射液 200 mg/kg	①②③⑤⑦
张艳东(2021年) ^[23]	37	37	牛肺表面活性剂 100 mg/kg+布地奈德 0.25 mg/kg	牛肺表面活性剂 100 mg/kg	①

注:①临床疗效;②PaO₂;③PaCO₂;④OI;⑤呼吸机通气时间;⑥PS 再次使用率;⑦中重度 BPD 发生率
Note: ①clinical efficacy; ②PaO₂; ③PaCO₂; ④OI; ⑤ventilator ventilation time; ⑥PS re-use rate; ⑦incidence of moderate to severe bronchopulmonary dysplasia

2.3 纳入研究的质量评价

纳入的 15 篇文献均采用随机方法,其中 1 篇^[23]采用摸球法,2 篇^[9,23]采用计算机抽签法,7 篇^[10-11,15-16,18-20]采用随机数字表法;所有文献均未提及是否采用分配隐藏;所有文献均未提及实施者、受试者及结局评估盲法;所有文献均未提及选择性报告;所有文献的数据及结果报告均完整;其他偏倚方面,所有文献均未提及。10 篇文献^[9-11,15-16,18-19,20,22-23]为低偏倚风险,5 篇文献^[12-14,17,21]为中等偏倚风险,见表 2。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 临床疗效:7 篇文献^[12,14-15,17,20,22-23]报告了有效率,各研究间为同质性($I^2=0\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,两组患儿临床有效率的差异有统计学意义($RR=$

1.25,95%CI=1.16~1.36, $P<0.000\ 01$),提示布地奈德联合 PS 治疗的临床疗效显著优于单纯使用 PS,见图 2。

2.4.2 PaO₂:10 篇文献^[9-13,15-17,19,22]报告了治疗前后 PaO₂ 水平,各研究间为异质性($I^2=67\%$),采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,两组患儿治疗后 PaO₂ 升高幅度的差异有统计学意义($MD=8.02$,95%CI=6.25~9.79, $P<0.000\ 01$),提示布地奈德联合 PS 治疗提高 PaO₂ 水平的效果优于单纯使用 PS,见图 3。

2.4.3 PaCO₂:10 篇文献^[9-13,15-17,19,22]报告了治疗前后 PaCO₂ 水平,各研究间为异质性($I^2=76\%$),采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,两组患儿治疗后 PaCO₂ 降低幅度的差异有统计学意义($MD=-5.72$,95%CI=-6.70~-4.75,

表 2 纳入研究的质量评价

Tab 2 Quality evaluation of included literature

文献	随机方法	分配隐藏	盲法	数据完整性	选择报告	其他偏倚	偏倚风险
刘盼丽等 (2020 年) ^[9]	计算机抽签	不清楚	不清楚	完整	否	不清楚	低风险
周棚平等 (2019 年) ^[10]	随机数字表	不清楚	不清楚	完整	否	不清楚	低风险
平莉莉等 (2019 年) ^[11]	随机数字表	不清楚	不清楚	完整	否	不清楚	低风险
张美霞 (2017 年) ^[12]	不清楚	不清楚	不清楚	完整	否	不清楚	中风险
杜凤玲等 (2016 年) ^[13]	不清楚	不清楚	不清楚	完整	否	不清楚	中风险
林云等 (2015 年) ^[14]	不清楚	不清楚	不清楚	完整	否	不清楚	中风险
林勇等 (2019 年) ^[15]	随机数字表	不清楚	不清楚	完整	否	不清楚	低风险
潘静等 (2017 年) ^[16]	随机数字表	不清楚	不清楚	完整	否	不清楚	低风险
王亚洲等 (2018 年) ^[17]	不清楚	不清楚	不清楚	完整	否	不清楚	中风险
王卫平等 (2018 年) ^[18]	随机数字表	不清楚	不清楚	完整	否	不清楚	低风险
甘进锦等 (2018 年) ^[19]	随机数字表	不清楚	不清楚	完整	否	不清楚	低风险
赵金章等 (2018 年) ^[20]	随机数字表	不清楚	不清楚	完整	否	不清楚	低风险
邓黎静等 (2017 年) ^[21]	不清楚	不清楚	不清楚	完整	否	不清楚	中风险
曾庆超等 (2021 年) ^[22]	摸球法	不清楚	不清楚	完整	否	不清楚	低风险
张艳东 (2021 年) ^[23]	计算机抽签	不清楚	不清楚	完整	否	不清楚	低风险

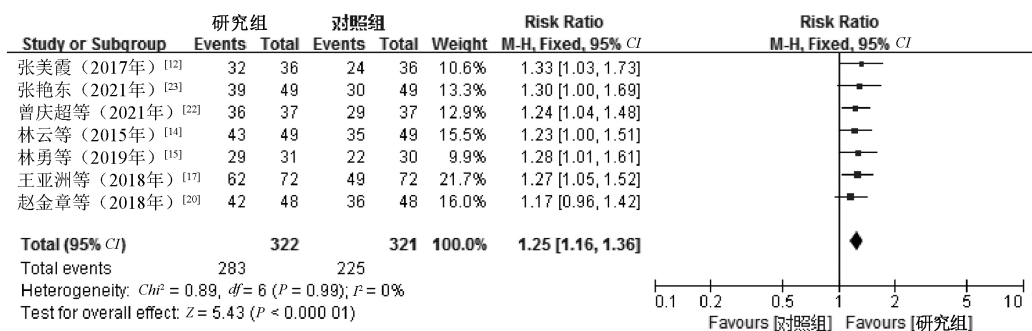
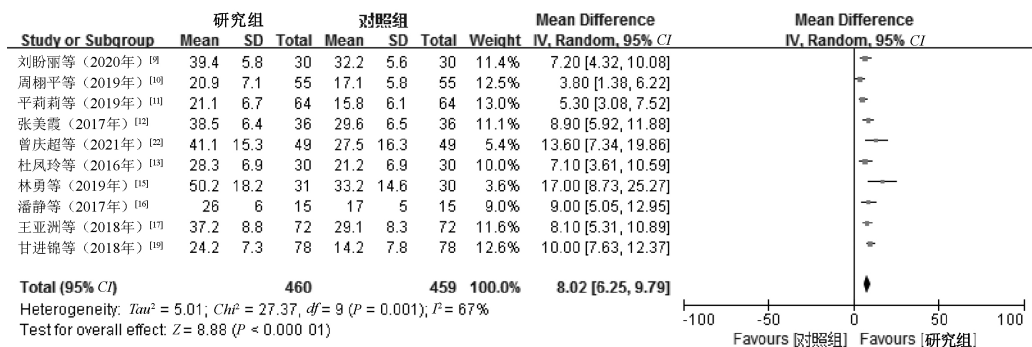


图 2 两组患儿临床疗效比较的 Meta 分析森林图

Fig 2 Meta-analysis of comparison of clinical efficacy between two groups

图 3 两组患儿 PaO₂ 水平比较的 Meta 分析森林图Fig 3 Meta-analysis of comparison of PaO₂ levels between two groups

$P < 0.000\ 01$), 提示布地奈德联合 PS 治疗降低 PaCO₂ 水平的效果优于单纯使用 PS, 见图 4。

2.4.4 OI: 3 篇文献^[10-11, 19] 报告了治疗前后 OI 水平, 各研究间为同质性 ($I^2 = 33\%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 两组患儿治疗后 OI 降低幅度的差异有统计学意义 ($MD = -2.61$, $95\% CI = -2.97 \sim -2.25$, $P < 0.000\ 01$), 提示布地奈德联合 PS 治疗降低 OI 的效果优于单纯使用 PS, 见图 5。

2.4.5 呼吸机通气时间: 11 篇文献^[9-11, 13-14, 16-17, 18-19, 21-22] 报告了

呼吸机通气时间, 各研究间为异质性 ($I^2 = 66\%$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 两组患儿呼吸机通气时间的差异有统计学意义 ($MD = -1.50$, $95\% CI = -1.79 \sim -1.22$, $P < 0.000\ 01$), 提示布地奈德联合 PS 治疗的呼吸机通气时间短于单纯使用 PS, 见图 6。

2.4.6 PS 再次使用率: 4 篇文献^[13, 17-18, 21] 报告了 PS 再次使用率, 各研究间为同质性 ($I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 两组患儿 PS 再次使用率的差异有统计学意

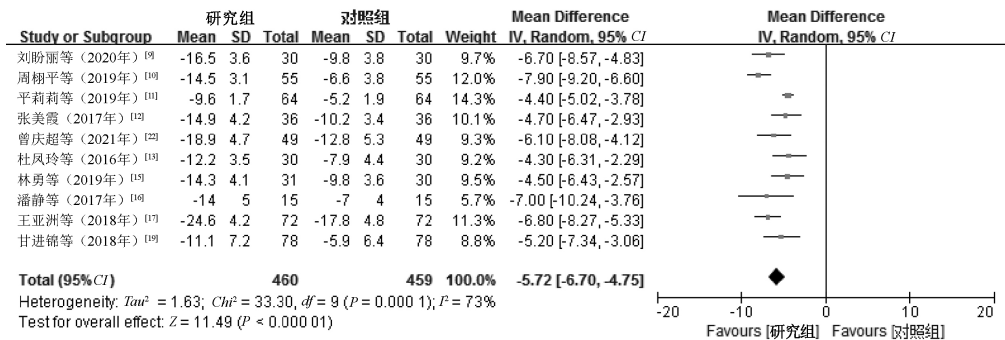


图4 两组患儿PaCO₂水平比较的Meta分析森林图

Fig 4 Meta-analysis of comparison of PaCO₂ levels between two groups

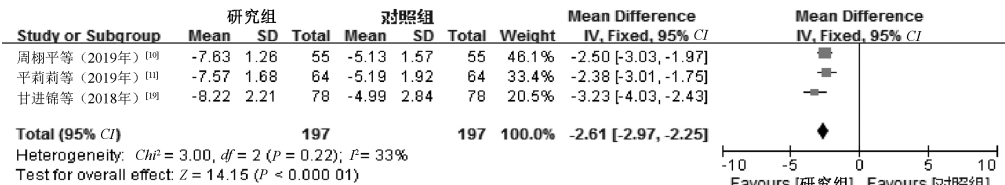


图5 两组患儿OI水平比较的Meta分析森林图

Fig 5 Meta-analysis of comparison of OI index between two groups

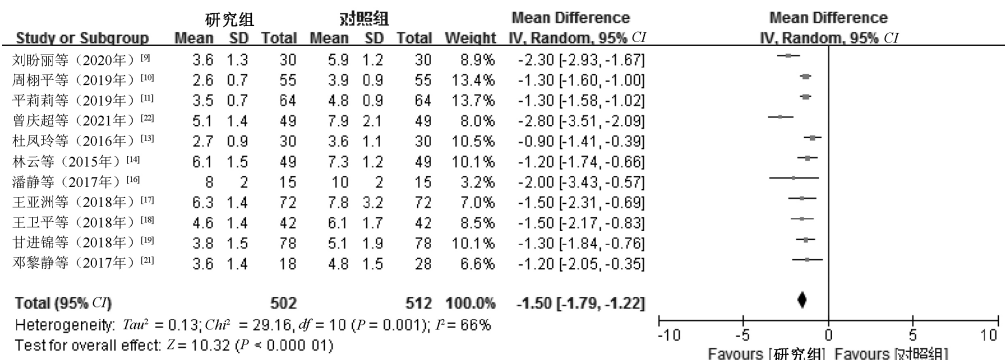


图6 两组患儿呼吸机通气时间比较的Meta分析森林图

Fig 6 Meta-analysis of comparison of ventilator ventilation time between two groups

义 ($RR = 0.31$, $95\% CI = 0.16 \sim 0.60$, $P = 0.000\ 5$), 提示布地奈德联合 PS 治疗的 PS 再次使用率低于单纯使用 PS, 见图 7。

2.4.7 中重度 BPD 发生率: 9 篇文献^[9-11, 13, 16-18, 21-22] 报告了中重度 BPD 发生率, 各研究间为同质性 ($I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 两组患儿中重度 BPD 发生率的差异有统计学意义 ($RR = 0.30$, $95\% CI = 0.22 \sim 0.43$, $P < 0.000\ 01$), 提示布地奈德联合 PS 治疗的中重度 BPD 发生率低于单纯使用 PS, 见图 8。

2.4.8 安全性: 所有文献均报道用药期间未发生不良反应, 用药安全性较好。

2.4.9 发表偏倚: Egger's 检验结果显示, 临床疗效、PaO₂、PaCO₂、OI、呼吸机通气时间、PS 再次使用率和中重度 BPD 发生率均不存在明显发表偏倚 ($P > 0.05$)。

3 讨论

调查结果显示, 新生儿重症监护病房的 BPD 总死亡率为

11.9%, 其中急性呼吸窘迫是新生儿继发 BPD 的重要危险因素之一^[24]。因此, 积极有效地针对 NRDS 治疗是现阶段临床降低 BPD 发生率和死亡率的主要措施。现有研究结果显示, PS 可促使患儿体内的肺泡扩张, 能够降低肺血管阻力, 改善氧合功能, 减轻临床症状, 同时可预防 BPD 发生, 是治疗 NRDS 的首选药物, 而糖皮质激素可以加快 PS 成熟, 促进肺发育, 降低新生儿急性呼吸窘迫发病率^[25]。因此, 糖皮质激素与 PS 联合应用具有理论基础。有系统评价/Meta 分析结果显示, 布地奈德联合 PS 可有效降低 NRDS 患儿的 BPD 发生率^[5, 26]。但该类系统评价/Meta 分析纳入研究的数量较少, 仅对 BPD 发生率进行循证分析, 未对二者联合应用对患儿肺功能、呼吸机撤机时间及再次使用 PS 等进行循证分析, 因此推荐等级有限。鉴于此, 本研究以 PaO₂、PaCO₂、OI、呼吸机通气时间和 PS 再次使用率等为主要评价指标, 对布地奈德联合 PS 治疗 NRDS 进行系统评价, 从而更全面地了解二者联合应用的有效性和安全

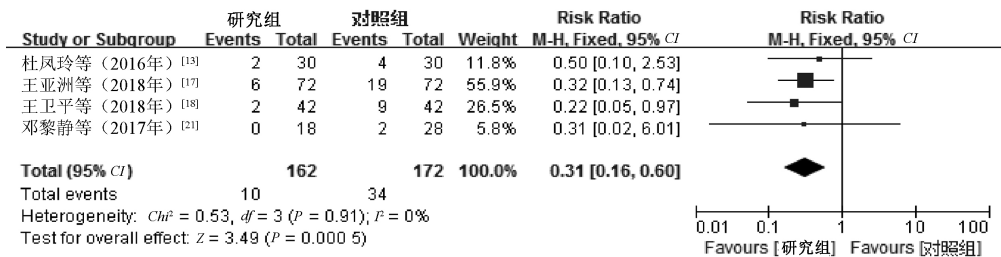


图7 两组患儿PS再次使用率比较的Meta分析森林图

Fig 7 Meta-analysis of comparison of PS re-use rate between two groups

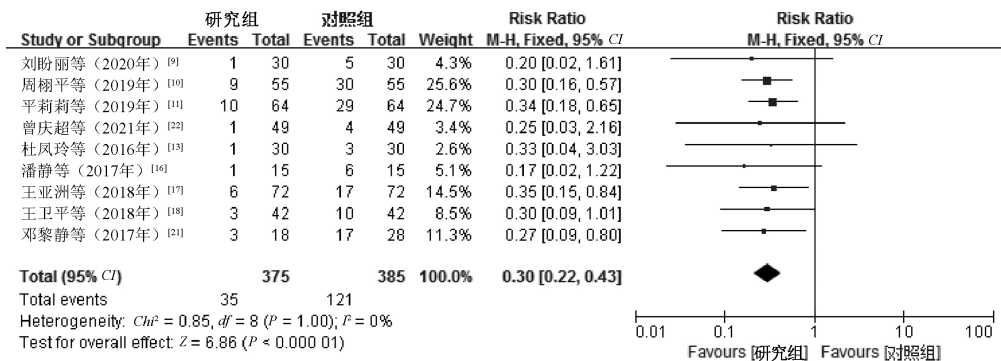


图8 两组患儿中重度BPD发生率比较的Meta分析森林图

Fig 8 Meta-analysis of comparison of incidence of moderate to severe bronchopulmonary dysplasia between two groups

性,为临床推广提供较为全面的循证医学证据。

本研究纳入了15篇文献,全部为前瞻性对照研究,包括1317例患儿。本研究为国内首次关于布地奈德联合PS治疗NRDS患儿近期疗效的系统评价。结果显示,与单纯使用PS比较,布地奈德联合PS治疗后患儿的 PaO_2 升高幅度、 PaCO_2 降低幅度和OI降低幅度更明显。OI是将机械通气压力参数与传统氧合指数结合,可用来评估急性呼吸窘迫预后的重要指标^[27]。调查结果显示,OI>15的患者,其病死率升高,重症监护病房住院时间、机械通气时间延长;OI为0~25时,预后较好;OI>25时,死亡风险增加40%^[28]。因此,本研究结果提示,布地奈德联合PS能更显著地改善患儿呼吸窘迫体征和预后。同时,布地奈德联合PS能显著缩短患儿呼吸机通气时间。呼吸机通气是NRDS的常规治疗方案,但通气时间越长,可显著增加细菌、真菌等感染致呼吸机相关性肺炎的发生风险,因此,缩短呼吸机通气时间有助于改善NRDS患儿预后。在临床实践中,为提高NRDS患儿的临床疗效,在PS首次用药之后,根据患儿临床表现及血气分析、胸部X线检查结果,如有需要,可再重复使用PS。与其他疗法一样,反复、大剂量使用PS也有潜在的不良反应,不仅影响临床疗效,也可能会影响支气管-肺、心血管以及中枢神经系统等^[29]。本研究结果显示,布地奈德联合PS治疗可显著降低PS反复使用率,从而有助于减少脑室出血等并发症发生风险。本研究中发现,采用布地奈德联合PS治疗的NRDS患儿,其中重度BPD发生率低于单纯使用PS的患儿,与其他文献报道一致^[5,26]。安全性方面,所有文献均报道短期使用布地奈德未发现低血糖、中枢神经损伤等严重

不良反应,提示安全性较好。

本研究存在一定的局限性:纳入文献数量较少,且均为中文文献;多数研究方案中未提及是否采用盲法和分配隐藏;部分评价指标纳入文献数量较少; PaO_2 、 PaCO_2 的各研究间存在异质性(可能为研究者测量差异导致),上述因素均可能影响结果的信度。因此,未来仍需大样本、多中心的临床随机对照试验明确结论。

综上所述,本研究结果提示,布地奈德联合PS治疗NRDS患儿,可通过显著改善呼吸窘迫体征、缩短呼吸机通气时间、减少PS反复使用、减少中重度BPD发生风险和改善临床预后,从而提高近期临床疗效。

参考文献

- [1] 中国医师协会新生儿科医师分会. 早产儿呼吸窘迫综合征早期防治专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(6): 438-440.
- [2] 田夏, 朱贺, 韩晟. 动物源性肺表面活性剂治疗新生儿呼吸窘迫综合征的Meta分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2020, 18(11): 22-26.
- [3] GUERVILLY C, BISBAL M, FOREL J M, et al. Effects of neuromuscular blockers on transpulmonary pressures in moderate to severe acute respiratory distress syndrome[J]. Intensive Care Med, 2017, 43(3): 408-418.
- [4] KUO H T, LIN H C, TSAI C H, et al. A follow-up study of preterm infants given budesonide using surfactant as a vehicle to prevent chronic lung disease in preterm infants[J]. J Pediatr, 2010, 156(4): 537-541.

- [5] 郭杨杨,陈涵,余加林. 肺表面活性物质联合布地奈德气管内滴入预防支气管肺发育不良的安全性和有效性的 Meta 分析[J]. 儿科药理学杂志,2019,25(5): 1-5.
- [6] 张亚明. 对雾化吸入布地奈德效果的质疑[J]. 中华实用儿科临床杂志,2014,29(4): 314-315.
- [7] 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,2011: 396-397.
- [8] HIGGINS J P T, GREEN S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0[EB/OL]. [2021-06-29]. <http://handbook-5-1.cochrane.org/>.
- [9] 刘盼丽,罗宏斌,廖志伟,等. 注射用牛肺表面活性剂联合布地奈德气管内滴入治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床效果[J]. 中国当代医药,2020,27(7): 121-124.
- [10] 周栩平,周静,胡冰,等. 布地奈德联合肺表面活性物质对重症呼吸窘迫综合征早产儿近期疗效、血氧指标及支气管肺发育不良发生风险的影响[J]. 儿科药理学杂志,2019,25(11): 27-30.
- [11] 平莉莉,张淑彦,翟淑芬. 二联支气管药物滴注方案对重症呼吸窘迫综合征早产儿临床预后的影响[J]. 中国医师进修杂志,2019,42(2): 154-157.
- [12] 张美霞. 牛肺表面活性剂联合布地奈德混悬液气管内滴入治疗新生儿呼吸窘迫综合征疗效观察[J]. 实用医药杂志,2017,34(6): 528-529.
- [13] 杜凤玲,董文斌,赵帅,等. 布地奈德联合猪肺磷脂注射液预防早产儿支气管肺发育不良[J]. 中华实用儿科临床杂志,2016,31(11): 846-850.
- [14] 林云,贾雁平. 布地奈德雾化吸入辅助治疗早产儿呼吸窘迫综合征疗效观察[J]. 儿科药理学杂志,2015,21(8): 30-32.
- [15] 林勇,孙晓玄,许楠. 布地奈德联合猪肺磷脂注射液对重度新生儿呼吸窘迫综合征患儿肺功能的影响[J]. 药物评价研究,2019,42(9): 1835-1838.
- [16] 潘静,陈名武,倪文泉,等. 肺表面活性物质联合布地奈德预防极低出生体重儿支气管肺发育不良的疗效观察[J]. 中国当代儿科杂志,2017,19(2): 137-141.
- [17] 王亚洲,张笃飞. 布地奈德持续雾化吸入联合肺表面活性物质对新生儿呼吸窘迫综合征的临床疗效分析[J]. 现代医学,2018,46(11): 1243-1246.
- [18] 王卫平,胡宁,李朝卫. 布地奈德联合肺表面活性物质雾化吸入治疗新生儿呼吸窘迫综合征[J]. 河南科技大学学报(医学版),2018,36(4): 279-281.
- [19] 甘进锦,雷宝玉,王凤清. 布地奈德联合肺表面活性物质治疗新生儿重症呼吸窘迫综合征的疗效分析[J]. 临床医学工程,2018,25(9): 1221-1222.
- [20] 赵金章,刘玲. 布地奈德联合肺表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合征疗效观察[J]. 儿科药理学杂志,2018,24(9): 17-19.
- [21] 邓黎静,彭华保,龚晓琴. 布地奈德联合肺表面活性物质治疗重症呼吸窘迫综合征对支气管肺发育不良的影响[J]. 中华新生儿科杂志,2017,32(5): 361-364.
- [22] 曾庆超,王锦,卢艳萍. 猪肺磷脂注射液联合吸入性布地奈德混悬液治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志,2021,14(15): 76-78.
- [23] 张艳东. 布地奈德联合牛肺表面活性剂注射液治疗重度新生儿呼吸窘迫综合征的效果[J]. 系统医学,2021,6(14): 102-104.
- [24] JO H S, CHO K H, CHO S I, et al. Recent changes in the incidence of bronchopulmonary dysplasia among very-low-birth-weight infants in Korea[J]. J Korean Med Sci, 2015, 30 Suppl 1(Suppl 1): S81-S87.
- [25] 王美琪,梅花,刘春枝. 新生儿呼吸窘迫综合征及支气管肺发育不良防治进展[J]. 临床儿科杂志,2018,36(9): 702-706.
- [26] VENKATARAMAN R, KAMALUDDEEN M, HASAN S U, et al. Intratracheal administration of budesonide-surfactant in prevention of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis[J]. Pediatr Pulmonol, 2017, 52(7): 968-975.
- [27] 张文博,蒋宇,刘晓伟,等. 机械通气压力参数对急性呼吸窘迫综合征预后评估的研究[J]. 中华急诊医学杂志,2020,29(1): 121-125.
- [28] BALZER F, MENK M, ZIEGLER J, et al. Predictors of survival in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): an observational study[J]. BMC Anesthesiol, 2016, 16(1): 108.
- [29] 盛辉,陆权. 表面活性剂治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床不良反应[J]. 世界临床药物,2003,24(2): 103-105.

(收稿日期:2021-06-29 修回日期:2021-10-29)

(上接第 216 页)

- [14] BORER J S, KANSAL A R, DORMAN E D, et al. Budget impact of adding ivabradine to standard of care in patients with chronic systolic heart failure in the United States[J]. J Manag Care Spec Pharm, 2016, 22(9): 1064-1071.
- [15] 付洁,吴斌,林厚文. 伊伐布雷定治疗我国慢性心力衰竭患者的成本-效用分析[J]. 中国药房,2017,28(32): 4470-4474.
- [16] TAHERI S, HEIDARI E, AIVAZI M A, et al. Cost-effectiveness analysis of ivabradine in treatment of patients with heart failure in Iran[J]. Int J Technol Assess Health Care, 2018, 34(6): 576-583.
- [17] ADENA M A, HAMANN G, SINDONE A P. Cost-effectiveness of ivabradine in the treatment of chronic heart failure[J]. Heart Lung Circ, 2019, 28(3): 414-422.
- [18] 胡大一,黄德嘉,袁祖贻,等. 盐酸伊伐布雷定治疗中国慢性心力衰竭患者的有效性及安全性评价: SHIFT 研究中国亚组数据分析[J]. 中华心血管病杂志,2017,45(3): 190-197.
- [19] TANBOĞA I H, TOPÇU S, AKSAKAL E, et al. The risk of atrial fibrillation with ivabradine treatment: a meta-analysis with trial sequential analysis of more than 40000 patients[J]. Clin Cardiol, 2016, 39(10): 615-620.
- [20] MARTIN R I R, POGORYELOVA O, KOREF M S, et al. Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: meta-analysis of randomised controlled trials[J]. Heart, 2014, 100(19): 1506-1510.
- [21] 姜欢,王瑶,闫虹,等. 新型降心率药物伊伐布雷定安全性的系统评价[J]. 中国药物警戒,2018,15(4): 251-254.

(收稿日期:2021-01-04 修回日期:2021-11-17)