

早产儿应用糖皮质激素防治支气管肺发育不良的新进展[△]

胡小燕*, 向金波#, 薛 丽(三峡大学第二临床医学院, 湖北 宜昌 443000)

中图分类号 R977.1⁺1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)06-0764-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.06.028



摘要 支气管肺发育不良(BPD)是早产儿常见的呼吸系统疾病,全身性使用糖皮质激素治疗是防治BPD的常用方法,但其导致的近期和远期并发症特别是对神经系统的影响不可忽视。吸入性糖皮质激素和以肺表面活性物质为载体气道内注入糖皮质激素是新近提出的给药方案,但该方案的有效性和安全性仍需要更多的临床数据及随访结果验证。本文分别从全身性使用糖皮质激素、吸入性糖皮质激素以及以肺泡表面活性物质为载体气管内给予糖皮质激素3个方面进行利弊探讨。

关键词 糖皮质激素;支气管肺发育不良;地塞米松;氢化可的松;布地奈德

New Advances in Application of Glucocorticoids for the Prevention and Treatment of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants[△]

HU Xiaoyan, XIANG Jinbo, XUE Li (The Second Clinical Medical College, China Three Gorges University, Hubei Yichang 443000, China)

ABSTRACT Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a common respiratory disease in preterm infants, and systemic treatment with glucocorticoids is commonly used to prevent and treat BPD. However, the short-term and long-term complications, especially the impact on the nervous system, should not be ignored. Inhaled glucocorticoids and airway glucocorticoids supported by lung surfactants are newly proposed administration regimens, yet the efficacy and safety of the regimen still need to be verified by more clinical data and follow-up results. This paper discusses the advantages and disadvantages from three aspects including systemic glucocorticoids, inhaled glucocorticoids, and intra-airway administration of glucocorticoids in the form of alveolar surface-active substances.

KEYWORDS Corticosteroid; Bronchopulmonary dysplasia; Dexamethasone; Hydrocortisone; Budesonide

支气管肺发育不良(broncho-pulmonary dysplasia, BPD)是早产儿最常见的慢性呼吸系统疾病,其发病率与胎龄和出生体重呈负相关。近年来,随着围产医学和新生儿科的蓬勃发展,极低出生体重儿和超低出生体重儿的存活率显著升高, BPD的发病率也随之呈现逐年升高趋势^[1]。BPD患儿住院时间长,需要长期氧疗,病死率高,存活者也可能遗留长期不良影响,如早产儿神经系统发育不良,或增加成年后患慢性阻塞性肺疾病的风险等,给患儿家庭及社会带来了巨大的医疗负担^[2-4]。BPD的病因及发病机制复杂,目前认为,早产、机械通气、氧暴露和炎症是导致BPD发病的主要病因^[5]。糖皮质激素因其强大的抗炎作用常被临床用于防治BPD,疗效良好,但其不良反应不可忽视,如胃肠道并发症、对代谢的影响以及神经毒性等^[6]。因此,BPD患儿使用糖皮质激素一直颇具争议。本研究检索相关文献,对糖皮质激素应用于BPD患儿的

研究进展进行综述,旨在对临床如何权衡糖皮质激素使用的风险与获益,如何选择恰当的给药时机、方式和剂量提供参考。

1 全身性使用糖皮质激素

1.1 早期全身性使用糖皮质激素

Doyle等^[7]开展的随机对照试验(RCT)结果表明,在依赖呼吸机的极早早产儿或超低出生体重儿出生后7 d内给予小剂量地塞米松治疗10 d(总用量0.89 mg/kg),有利于缩短插管时间和减少呼吸支持,且无任何明显的短期并发症。但该研究因样本量较小(70例),故对受试者随访至2岁的相关数据并不能用于评价小剂量地塞米松的长期影响^[8]。Doyle等^[9]的荟萃分析共纳入了32项极早早产儿早期(出生8 d内)全身性使用糖皮质激素的RCT,结果发现,及早早产儿早期全身性使用糖皮质激素并不能降低死亡率,且会增加高血糖、高血压、胃肠道并发症及肥厚型心肌病等并发症的风险,还会增加患儿神经系统异常的发生风险,但能降低BPD发生率、拔管失败率、动脉导管未闭的风险及早产儿视网膜病变的发生率;按使用糖皮质激素类型进行亚组分析,地塞米松组($n=21$)与氢化可的松组($n=11$)在死亡率上差别不大,地塞米松组在降低BPD发生率及改善死亡或BPD的复合结局上更有优势,但会增加短期并发症及神经系统异常的风险。氢

△ 基金项目:湖北省教育厅科学研究计划中青年人才项目(No. Q20211203);湖北陈孝平科技发展基金会资助项目(No. CXPJJH21002-202128)

* 主治医师,硕士。研究方向:新生儿相关疾病的诊治。E-mail: 8420308526@qq.com

通信作者:副主任医师,硕士。研究方向:儿童免疫肾脏病、新生儿相关疾病的诊治。E-mail:415326896@qq.com

化可的松由于其较短的半衰期和对大脑中皮质类固醇受体的特异性作用,其神经毒性较地塞米松低,可能不会增加远期神经系统异常的风险,但仍需更多的 RCT 及长期随访进一步证实^[10]。Baud 等^[11]开展的一项多中心随机对照研究结果表明,极早早产儿出生后给予低剂量氢化可的松治疗[起始剂量 1 mg/(kg·d),分 2 次给药,连用 7 d,后改为 0.5 mg/(kg·d),连用 3 d,共 10 d],可显著提高矫正胎龄 36 周时无 BPD 的存活率,与安慰剂组相比,两组患儿在高血压、高血糖、胃肠道并发症、败血症发生率等方面没有显著差异,仅在亚组分析时显示胎龄 24~25 周组晚发性败血症发生率显著升高。Ofman 等^[12]认为,极早早产儿出生后给予该低剂量氢化可的松治疗与矫正年龄 22 个月时对神经发育结果的不良影响无关。Baud 等^[13]甚至发现,出生胎龄 24~25 周的超早早产儿出生后给予该低剂量氢化可的松治疗方案,可能与其整体神经系统方面的改善相关。Shaffer 等^[14]的一项荟萃分析结果显示,极早早产儿出生后予以低剂量氢化可的松治疗(1 日 1~2 mg/kg),可显著提高矫正胎龄 36 周时无 BPD 存活率、减少需要药物治疗的动脉导管未闭及降低出院前死亡率(P 均 <0.05),但不降低校正胎龄 36 周之前的死亡率;随访至 2 年的结果显示,早期给予低剂量氢化可的松不影响神经系统发育;但对部分 5~7 岁儿童的随访结果显示,早期氢化可的松治疗不仅显著增加了患儿晚发性败血症及远期神经认知障碍的发生风险,而且还增加了患儿在使用吡喹酮治疗时出现自发性胃肠道穿孔的发生风险。

1.2 晚期全身性使用糖皮质激素

Doyle 等^[15]的荟萃分析共纳入了 21 项晚期(出生 7 d 后)给予极早早产儿全身性糖皮质激素治疗的 RCT,结果表明,地塞米松有助于缩短插管时间($RR = 0.76, 95\% CI = 0.69 \sim 0.84$),降低患儿死亡率($RR = 0.49, 95\% CI = 0.28 \sim 0.85$)和 BPD 的发生风险($RR = 0.87, 95\% CI = 0.81 \sim 0.94$)。该研究报告了高血糖、高血压等糖皮质激素的短期不良反应和一些长期不良反应,包括严重的早产儿视网膜病变和异常的神经系统(如脑瘫)检查结果。但该研究对存活儿童的评估是在学龄前开展的,此时对患儿脑瘫的诊断结果不完全准确,故糖皮质激素使用的长期神经系统结局证据不够充分。Ramswamy 等^[16]评估了 14 种用于预防极早早产儿 BPD 的糖皮质激素治疗方案,结果表明,尽管使用糖皮质激素存在高血压风险,但中度早期(出生后 8~14 d)、中等累积剂量(2~4 mg/kg)、短期(用药时长 <8 d)给予全身性地塞米松可能是降低患儿矫正胎龄 36 周时 BPD 或死亡风险最合适的方案。但该研究证据等级低,因此,该研究有关疗效和安全性的结论尚需更多中心 RCT 来证实。

Doyle 等^[17]在 2021 年更新的荟萃分析共纳入了 23 项 RCT,发现晚期(出生 7 d 后)给予极早早产儿使用全身性糖皮质激素治疗可以降低死亡率($RR = 0.81, 95\% CI = 0.66 \sim 0.99$)、矫正胎龄 36 周时的 BPD 风险($RR = 0.89, 95\% CI = 0.80 \sim 0.99$),以及矫正胎龄 36 周时死亡或 BPD 的复合结局($RR = 0.85, 95\% CI = 0.79 \sim 0.92$),但并没有增加脑瘫风险的证据($RR = 1.17, 95\% CI = 0.84 \sim 1.61$);相对地塞米松组而言,氢化可的松组不能降低患儿矫正胎龄 36 周时的 BPD 风险,也

不能降低矫正胎龄 36 周时死亡或 BPD 的复合结局,但两组在死亡率和脑瘫风险方面的差异无统计学意义($P > 0.05$)。

Onland 等^[18]开展了一项关于早产儿全身性使用氢化可的松治疗的 RCT,发现在早产儿出生后 7~14 d 给予氢化可的松治疗(22 d,累积剂量 72.5 mg/kg)并未改善患儿矫正胎龄 36 周时的死亡率或 BPD 的复合结局,且上述用药可能导致患儿高血糖。Watterberg 等^[19]在出生胎龄 <30 周、已经接受气管插管至少 7 d 的早产儿中开展的研究结果表明,出生后第 14~28 日开始氢化可的松治疗(10 d 逐渐减量方案)未能显著提高无中度或重度 BPD 生存率,与安慰剂组相比,两组患儿无中度或重度神经发育损害的生存率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

由上述文献可见,早期全身性使用地塞米松的方案虽然能有效预防 BPD,但存在显著的不良反应,尤其是可能增加脑瘫的风险。而早期全身性使用氢化可的松的方案虽与显著的神经毒性无关,但其胃肠道穿孔风险不可忽视。晚期全身性地塞米松的方案可有效防治 BPD,但其长期安全性尚未确定,因此其常规使用仍需权衡利弊。目前的数据提示,晚期全身性使用短疗程、低剂量的地塞米松特别是用于插管、需要机械通气的高危儿是推荐的,而晚期使用氢化可的松治疗似乎无效,因此不推荐。

2 吸入性糖皮质激素

出于对全身性使用糖皮质激素显著不良反应的担忧,学者们认为吸入性糖皮质激素可直接到达肺部以减轻肺部炎症,会减少全身性使用的不良反应。但吸入疗法存在一定的不确定性,许多因素都会影响药物的输送和沉积,包括可吸入范围内的颗粒数量、输送技术以及患儿是否行气管插管。因此,输送技术、吸入性糖皮质激素的类型和剂量不同,也会导致不同的疗效。

2.1 早期吸入性糖皮质激素

Shah 等^[20]的荟萃分析纳入了 10 项对极低出生体重儿出生后 2 周内给予吸入性糖皮质激素治疗的 RCT,结果表明,与安慰剂组比较,吸入糖皮质激素可降低矫正胎龄 36 周时死亡或慢性肺疾病(chronic lung disease, CLD)的发生率,尽管存在统计学意义,但其 95% CI 上限为无穷大,即为了防止其中 1 例极低出生体重儿死亡或发生 CLD,必须对每例极低出生体重儿使用吸入糖皮质激素治疗,这显然在临床上是不可能实施的,因此其临床相关性受到质疑。目前用于 BPD 治疗的吸入性糖皮质激素主要为布地奈德,鲜有涉及丙酸倍氯米松或氟替卡松治疗 BPD 的 RCT。Bassler 等^[21]开展的 RCT 结果显示,与安慰剂相比,给予极早早产儿早期使用计量吸入器与面罩相连后吸入糖皮质激素治疗(出生后 24 h 内开始至 14 d,每 12 h 2 喷,每喷 200 μg ,后改为每 12 h 1 喷直至不再使用呼吸支持),可降低再次插管及 BPD 的发生风险。Bassler 等^[22]随后发表的对上述患儿的长期随访研究结果表明,布地奈德组与安慰剂组患儿 2 岁时神经发育障碍发生率的差异无统计学意义,但布地奈德组的死亡率较高,导致死亡率较高的具体原因尚不清楚,不排除存在一定的偶然因素。Jangaard 等^[23]开展的 RCT 结果表明,相比安慰剂,早期吸入丙酸倍氯米松治疗(通过计量吸入器给予 1 次 250 μg ,目标肺残留剂量为 1 日

0.2 mg/kg)并不能降低 CLD 的发生率或缩短机械通气时间。Raghuram 等^[24]开展了一项针对 41 例出生胎龄<32 周或出生体质量<1 250 g 且出生后 10~28 d 依赖呼吸机的早产儿使用雾化吸入倍氯米松和氢氟烷烃推进剂(HFA-BDP)的非随机、剂量范围试验,结果发现,上述患儿使用研究设定的 4 个研究剂量(200、400、600 和 800 μg)均未能达到“>60%的早产儿成功拔管”或“吸入氧浓度较基线降低>75%”的治疗目标,随访神经发育障碍的结果也未发现存在剂量递增趋势的证据,仅在给予 HFA-BDP 800 μg,1 日 2 次时较其他剂量组可显著降低吸入氧浓度。Nakamura 等^[25]开展的随机对照研究结果表明,相比安慰剂,早期使用吸入性丙酸氟替卡松治疗(1 次 50 μg,1 日 2 次,出生后 24 h 内开始用药至 6 周龄或拔管时)并不能预防重度 BPD 的发生,随访至 18 个月和 3 岁时神经发育障碍的结果显示两者之间也没有显著差异,在亚组分析中发现丙酸氟替卡松组可降低胎龄 24~26 周和绒毛膜羊膜炎患儿 BPD 的严重程度。

Shah 等^[26]的荟萃分析并没有发现早期使用吸入性糖皮质激素治疗需要机械通气的早产儿比全身性使用糖皮质激素治疗更有优势的证据,两者在死亡率及 BPD 发生率方面的差异并无显著统计学意义,吸入性糖皮质激素虽可降低高血糖发生率及 7 岁前患哮喘的风险,但可能会延长氧疗时间及增加动脉导管未闭发生风险。

2.2 晚期吸入性糖皮质激素

Onland 等^[27]的荟萃分析发现,晚期(出生后 7 d 以后)吸入性糖皮质激素治疗不会降低早产儿死亡率或改变 BPD 的单独/复合结局,因此,不推荐对出生后 7 d 以上、具有 BPD 高风险的早产儿使用吸入性糖皮质激素治疗。但该研究纳入的样本量较少,且纳入文献在参与者基线特征和研究设计方面异质性很大,包括吸入药物类型、剂量、治疗持续时间和给药系统的差异,甚至对治疗结果的定义都有很大差异。关于短期和长期安全性的数据很少,因此,需要更多更大规模的 RCT 来确定晚期吸入性糖皮质激素的疗效和安全性。Kugelman 等^[28]的研究发现,相比安慰剂,吸入丙酸倍氯米松治疗(1 次 100 μg,1 日 2 次,面罩吸入,矫正胎龄 36 周起直至出院后 3 个月)并不能降低 BPD 患儿的再住院率及氧气使用率。

总体而言,吸入性糖皮质激素的不良反应用于全身性使用糖皮质激素,在极早早产儿中,早期吸入性布地奈德治疗可降低患儿再次插管及 BPD 的发生风险,但需重视死亡率升高的问题;而晚期吸入性糖皮质激素治疗似乎无效。目前,吸入性糖皮质激素治疗 BPD 的安全性和有效性仍不确定,需要进一步的 RCT 以确定不同的给药方案和远期效应的风险-效益比,并需特别关注神经发育结果。

3 糖皮质激素联合肺泡表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)气管内给药

PS 是一种磷脂蛋白复合物,目前已被广泛应用于早产儿呼吸窘迫综合征的常规治疗。Yeh 等^[29]提出了一种替代传统糖皮质激素雾化吸入的新方法,即将糖皮质激素与 PS 混合后于患儿气管内给药,糖皮质激素可以 PS 为载体均匀地扩散到远端肺泡中,最大限度地发挥其在远端气体交换结构中的抗炎作用,该研究结果表明上述联合方案可显著改善极低出生

体重儿死亡或 CLD 的复合结局,且没有观察到明显的不良反应。Kuo 等^[30]对上述研究的参与者随访 2~3 年后发现,上述患儿在体重、身高、头围以及神经发育结果方面与仅接受 PS 治疗的患儿相比,差异无统计学意义。随后, Yeh 等^[31]开展了一项多中心 RCT,结果表明,与单独使用 PS 相比,布地奈德(0.25 mg/kg)联合 PS(100 mg/kg)气管内给药显著降低了患有严重呼吸窘迫综合征的极低出生体重儿 BPD 或死亡的发生率,并且在气管吸出物中检测发现白细胞介素(IL)1、IL-6 和 IL-8 水平均显著降低。

Yao 等^[32]的研究发现,气管内给予布地奈德联合 PS 治疗呼吸窘迫的早产儿,可降低 BPD 风险,减少重复使用 PS 的次数,并缩短辅助通气和住院时间。刘萌萌等^[33]的研究发现,布地奈德联合 PS 气管内给药方案治疗 BPD 高危儿,可以减少 PS 使用次数,改善用药后较长时间内的吸入氧浓度(FiO₂),缩短呼吸支持时间,降低 BPD 发生率,减轻 BPD 严重程度,且不增加糖皮质激素相关并发症的发生风险。柯华等^[34]研究了不同剂型布地奈德联合 PS 的治疗效果,结果发现,气雾剂型布地奈德持续喷入联合 PS 治疗新生儿呼吸窘迫综合征的疗效优于单剂布地奈德混悬液与 PS 混合后气管内滴入,但两者在防治 BPD 发生率方面的差异有待扩大样本量进一步研究。

Heo 等^[35]的研究发现,并不能再现上述的有益效果,推测可能与 PS 的类型、布地奈德与 PS 混合的比例、患儿呼吸窘迫的严重程度及不同的给药时长有关。McEvoy 等^[36]的研究发现,患儿气管吸出物中 IL-8 和单核细胞趋化蛋白 1 水平降低,且使用先前 Yeh 等^[31]研究中布地奈德剂量的 1/10(0.025 mg/kg)已足以以最小的全身效应减轻肺部炎症。

可见,糖皮质激素联合 PS 气管内给药方案仍需要进行大规模、充分的临床研究来确定最佳的给药剂量、组合方式及给药次数等问题,且还需进行长期的安全性评估。目前正在进行的多国的 RCT 能否解决这个挑战值得期待^[37]。

4 结语

BPD 的治疗依然是一个难题,对于需要插管机械通气的极早早产儿而言,较多新生儿科医师可能会选择早期给予吸入性布地奈德治疗和(或)晚期全身性使用短疗程、低剂量的地塞米松治疗。目前的研究发现,早期糖皮质激素联合 PS 气管内给药的方案更值得被推荐,但该方案关于糖皮质激素使用的最佳剂型、时机、剂量、给药方式及使用次数等问题仍需进一步探讨,长期安全性也尚未确定,因此,仍需设计严谨的、多中心 RCT 进一步证实。

近年来,间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)作为一种防治 BPD 的新兴方法引起了学者们的广泛关注, I 期临床试验证实了早产儿同种异体人脐血来源的 MSC 气管内移植的安全性和可行性,随后在对上述婴儿长达 2 年的随访中没有发现与呼吸系统、生长发育或神经系统发育相关的不良影响^[38]。最近的 II 期临床试验结果进一步验证了 MSC 治疗 BPD 的安全性与疗效^[39]。愿不久的将来,新的治疗方案的应用能够为 BPD 患儿带来更多健康获益。

参考文献

[1] THÉBAUD B, GOSS K N, LAUGHON M, et al. Bronchopul-

- monary dysplasia[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 78.
- [2] MCGRATH-MORROW S A, COLLACO J M. Bronchopulmonary dysplasia; what are its links to COPD? [J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2019, 13: 1753466619892492.
 - [3] CHEONG J L Y, DOYLE L W. An update on pulmonary and neurodevelopmental outcomes of bronchopulmonary dysplasia[J]. *Semin Perinatol*, 2018, 42(7): 478-484.
 - [4] MOWITZ M E, MANGILI A, HAN L D, et al. Prevalence of chronic respiratory morbidity, length of stay, inpatient readmissions, and costs among extremely preterm infants with bronchopulmonary dysplasia[J]. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2021, 21(5): 1117-1125.
 - [5] BONADIES L, ZARAMELLA P, PORZIONATO A, et al. Present and future of bronchopulmonary dysplasia[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(5): 1539.
 - [6] FILIPPONE M, NARDO D, BONADIES L, et al. Update on postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia [J]. *Am J Perinatol*, 2019, 36(S 02): S58-S62.
 - [7] DOYLE L W, DAVIS P G, MORLEY C J, et al. Low-dose dexamethasone facilitates extubation among chronically ventilator-dependent infants: a multicenter, international, randomized, controlled trial[J]. *Pediatrics*, 2006, 117(1): 75-83.
 - [8] DOYLE L W, DAVIS P G, MORLEY C J, et al. Outcome at 2 years of age of infants from the DART study: a multicenter, international, randomized, controlled trial of low-dose dexamethasone[J]. *Pediatrics*, 2007, 119(4): 716-721.
 - [9] DOYLE L W, CHEONG J L, EHRENKRANZ R A, et al. Early (< 8 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 10(10): CD001146.
 - [10] DOYLE L W, CHEONG J L, HAY S, et al. Early (< 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 10(10): CD001146.
 - [11] BAUD O, MAURY L, LEBAIL F, et al. Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (PREMILOC): a double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomised trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10030): 1827-1836.
 - [12] OFMAN G, PEREZ M, FARROW K N. Early low-dose hydrocortisone: is the neurodevelopment affected? [J]. *J Perinatol*, 2018, 38(6): 636-638.
 - [13] BAUD O, TROUSSON C, BIRAN V, et al. Two-year neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants treated with early hydrocortisone: treatment effect according to gestational age at birth[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2019, 104(1): F30-F35.
 - [14] SHAFFER M L, BAUD O, LACAZE-MASMONTEIL T, et al. Effect of prophylaxis for early adrenal insufficiency using low-dose hydrocortisone in very preterm infants: an individual patient data meta-analysis[J]. *J Pediatr*, 2019, 207: 136-142. e5.
 - [15] DOYLE L W, CHEONG J L, EHRENKRANZ R A, et al. Late (> 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 10(10): CD001145.
 - [16] RAMASWAMY V V, BANDYOPADHYAY T, NANDA D, et al. Assessment of postnatal corticosteroids for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm neonates: a systematic review and network meta-analysis [J]. *JAMA Pediatr*, 2021, 175(6): e206826.
 - [17] DOYLE L W, CHEONG J L, HAY S, et al. Late (≥ 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 11(11): CD001145.
 - [18] ONLAND W, COOLS F, KROON A, et al. Effect of hydrocortisone therapy initiated 7 to 14 days after birth on mortality or bronchopulmonary dysplasia among very preterm infants receiving mechanical ventilation: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2019, 321(4): 354-363.
 - [19] WATTERBERG K L, WALSH M C, LI L, et al. Hydrocortisone to improve survival without bronchopulmonary dysplasia[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(12): 1121-1131.
 - [20] SHAH V S, OHLSSON A, HALLIDAY H L, et al. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in very low birth weight preterm neonates [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 1(1): CD001969.
 - [21] BASSLER D, PLAVKA R, SHINWELL E S, et al. Early inhaled budesonide for the prevention of bronchopulmonary dysplasia[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(16): 1497-1506.
 - [22] BASSLER D, SHINWELL E S, HALLMAN M, et al. Long-term effects of inhaled budesonide for bronchopulmonary dysplasia[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2): 148-157.
 - [23] JANGAARD K A, STINSON D A, ALLEN A C, et al. Early prophylactic inhaled beclomethasone in infants less than 1250 g for the prevention of chronic lung disease[J]. *Paediatr Child Health*, 2002, 7(1): 13-19.
 - [24] RAGHURAM K, DUNN M, JANGAARD K, et al. Inhaled corticosteroids in ventilated preterm neonates: a non-randomized dose-ranging study[J]. *BMC Pediatr*, 2018, 18(1): 153.
 - [25] NAKAMURA T, YONEMOTO N, NAKAYAMA M, et al. Early inhaled steroid use in extremely low birthweight infants: a randomised controlled trial[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2016, 101(6): F552-F556.
 - [26] SHAH S S, OHLSSON A, HALLIDAY H L, et al. Inhaled versus systemic corticosteroids for preventing bronchopulmonary dysplasia in ventilated very low birth weight preterm neonates[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 10(10): CD002058.
 - [27] ONLAND W, OFFRINGA M, VAN KAAM A. Late (≥ 7 days) inhalation corticosteroids to reduce bronchopulmonary dysplasia in preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 8(8): CD002311.
 - [28] KUGELMAN A, PENIAKOV M, ZANGEN S, et al. Inhaled hydrofluoroalkane-beclomethasone dipropionate in bronchopulmonary dysplasia. A double-blind, randomized, controlled pilot study[J]. *J Perinatol*, 2017, 37(2): 197-202.
 - [29] YE H T F, LIN H C, CHANG C H, et al. Early intratracheal instillation of budesonide using surfactant as a vehicle to prevent chronic lung disease in preterm infants: a pilot study [J].

Pediatrics, 2008, 121(5): e1310-e1318.

- [30] 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.
- [31] YEH T F, CHEN C M, WU S Y, et al. Intratracheal administration of budesonide/surfactant to prevent bronchopulmonary dysplasia[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193(1): 86-95.
- [32] YAO Y L, ZHANG G F, WANG F, et al. Efficacy of budesonide in the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia in premature infants and its effect on pulmonary function[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(5): 4949-4958.
- [33] 刘萌萌, 吉玲, 董梦园, 等. 布地奈德联合肺表面活性物质气管内给药预防支气管肺发育不良的前瞻性随机对照研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2022, 24(1): 78-84.
- [34] 柯华, 李占魁, 于西萍, 等. 不同剂型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的比较[J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(5): 400-404.
- [35] HEO M, JEON G W. Intratracheal administration of budesonide with

surfactant in very low birth weight infants to prevent bronchopulmonary dysplasia[J]. Turk J Pediatr, 2020, 62(4): 551-559.

- [36] MCEVOY C T, BALLARD P L, WARD R M, et al. Dose-escalation trial of budesonide in surfactant for prevention of bronchopulmonary dysplasia in extremely low gestational age high-risk newborns (SASSIE)[J]. Pediatr Res, 2020, 88(4): 629-636.
- [37] KOTHE T B, SADIQ F H, BURLEYSON N, et al. Surfactant and budesonide for respiratory distress syndrome: an observational study [J]. Pediatr Res, 2020, 87(5): 940-945.
- [38] AHN S Y, CHANG Y S, KIM J H, et al. Two-Year Follow-Up outcomes of premature infants enrolled in the phase I trial of mesenchymal stem cells transplantation for bronchopulmonary dysplasia[J]. J Pediatr, 2017, 185: 49-54. e2.
- [39] AHN S Y, CHANG Y S, LEE M H, et al. Stem cells for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants; a randomized controlled phase II trial [J]. Stem Cells Transl Med, 2021, 10(8): 1129-1137.

(收稿日期:2023-02-06 修回日期:2023-03-09)

(上接第 763 页)

综上所述,开展以处方审核和点评为核心的药品合理应用专项评价和监测工作是抗肿瘤药物合理应用的重要工作,根据现行法规制度、临床指南等证据不断完善新型抗肿瘤药物点评规则和流程,将使得处方更加规范,临床用药更加合理。

参考文献

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, WEIDERPASS E, et al. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide[J]. Cancer, 2021, 127(16): 3029-3030.
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [3] 李雁铭, 赵志刚. 肿瘤靶向药物研究进展 [J]. 中国药业, 2021, 30(21): 128-134.
- [4] 国家卫生健康委员会. 关于印发新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2018年版)的通知: 国卫办医函〔2018〕821号 [EB/OL]. (2018-09-14) [2022-09-20]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7659/201809/0ea15475f58a4f36b675cfa4716fa1e4.shtml>.
- [5] 国家卫生健康委员会. 国家卫生健康委关于印发抗肿瘤药物临床应用管理办法(试行)的通知: 国卫医函〔2020〕487号 [EB/OL]. (2020-12-22) [2022-09-20]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7659/202012/a7600740bed44d1db7015ca5a1be2cc0.shtml>.
- [6] 段秀丽, 孙言才, 汪洋, 等. 某三甲肿瘤专科医院 31 086 例抗肿瘤药物用药医嘱审核结果分析 [J]. 中国处方药, 2019, 17(10): 40-42.
- [7] 曹军华, 黄杰, 成文娟, 等. 襄阳市中心医院住院肿瘤患者处方点评与不合理用药分析 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2014, 14(11): 1020-1022.
- [8] 乔逸, 徐焕春, 常瑛, 等. 9 204 张门诊处方抗肿瘤口服中成药合理性使用分析 [J]. 抗感染药学, 2013, 10(1): 70-73.
- [9] 崔红霞, 刘广宣. 某院抗肿瘤辅助用药不合理处方帕累托图分析 [J]. 中南药学, 2018, 16(8): 1147-1149, 1184.

- [10] 卫生部. 处方管理办法: 卫生部令(第 53 号) [EB/OL]. (2007-02-14) [2022-09-20]. <http://www.nhc.gov.cn/fz/s3576/201808/d71d4735f6c842158d2757fbaa553b80.shtml>.
- [11] 国家卫生健康委员会. 关于印发《医院处方点评管理规范(试行)》的通知: 卫医管发〔2010〕28 号 [EB/OL]. (2010-02-10) [2022-09-20]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/ywfw/201306/094ebc83ddde47b5a4a63ebde7224615.shtml>.
- [12] 卫生部办公厅. 卫生部办公厅关于转发《北京市医疗机构处方专项点评指南(试行)》的通知: 卫办医管函〔2012〕1179 号 [EB/OL]. (2012-12-26) [2022-05-11]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s3590/201212/93a34b9643bc47c5acf138228c69a60e.shtml>.
- [13] 国家卫生健康委办公厅. 国家卫生健康委办公厅关于印发新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2021年版)的通知: 国卫办医函〔2021〕612 号 [EB/OL]. (2021-12-20) [2022-09-20]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7659/202112/0fbf3f04092b4d67be3b3e89040d8489.shtml>.
- [14] 《中国国家处方集》编委会. 中国国家处方集: 化学药品与生物制品卷 [M]. 2 版. 北京: 科学出版社, 2020: 682-781.
- [15] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学 [M]. 18 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 899-924.
- [16] RxList. IRESSA [EB/OL]. (2022-06-29) [2022-09-20]. <https://www.rxlist.com/iressa-drug.htm>.
- [17] 秦小莉, 高秀容, 徐敏, 等. 历年广东省药学会超药品说明书用药目录概况与分析: 以抗肿瘤药品为例 [J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(15): 1553-1556.
- [18] DVORAK H F, BROWN L F, DETMAR M, et al. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis [J]. Am J Pathol, 1995, 146(5): 1029-1039.
- [19] 中国抗癌协会国际医疗与交流分会, 中国医师协会肿瘤医师分会乳腺癌学组. 小分子抗血管生成药物治疗晚期乳腺癌超说明书用药专家共识 [J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(6): 523-530.

(收稿日期:2022-12-09 修回日期:2023-01-12)