

· 综述 ·

糖皮质激素治疗胎粪吸入综合征的研究进展

杨迪元 综述, 华子瑜 审核

(重庆医科大学附属儿童医院新生儿诊治中心, 重庆 400014)

[中图分类号] R722; R977.1 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2010)06-0505-04

胎粪吸入综合征 (meconium aspiration syndrome, MAS) 是一种以肺部炎症为主的新生儿疾病, 严重者可导致呼吸衰竭, 并发其他脏器功能受损而危及生命。最近的国外流行病学调查报道 MAS 的病死率在 3% ~ 12%^[1], 而我国 MAS 占住院新生儿呼吸系统疾病的 3.6%^[2], 所致的呼吸衰竭占新生儿呼吸衰竭的 9.5%^[3], 是导致新生儿呼吸衰竭及死亡的主要疾病之一。胎粪引起的肺部化学性炎症是 MAS 的主要病理生理过程之一, 重型 MAS 会因全身严重的炎症导致多器官功能衰竭而危及生命。因此, 控制炎症可阻止 MAS 的病理生理进展, 改善预后。糖皮质激素具有良好的抗炎作用, 但其用于治疗 MAS 的时机、药物的选择 (种类、剂量及用法)、疗效 (包括副作用) 一直存在争议。本文在此就糖皮质激素治疗 MAS 的病理生理学基础、作用机制以及疗效作一综述。

1 病理生理学基础

MAS 的发病机制非常复杂, 目前认为, 胎粪介导的炎症反应在 MAS 中的发病机制中起着重要作用, 这也是使用糖皮质激素治疗 MAS 最主要的病理生理学基础。肺部的炎症反应主要发生在胎粪吸入后 12 ~ 48 h^[4], 但启动可能更早。动物实验表明, 胎粪吸入后 6 h 内就可出现肺部炎症, 甚至在 3 h 内就有细胞超微结构的炎性改变^[4]。MAS 动物模型中, 胎粪吸入所致的肺部炎症, 在胎粪吸入后第 2 天主要表现为肺泡腔及肺间质单核细胞浸润, 第 7 天以肺泡上皮细胞增厚、杯状细胞增生为主^[5]。以前认为 MAS 的炎症反应只在肺部发生^[4], 最近的研究提示还可能发生累及全身的炎症反应^[6-7]。其发生机制尚不完全清楚, 目前的研究^[5-11]提示与以下因

素有关: (1) 胎粪含多种细胞因子、化学因子及其他物质, 包括 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 、血红素、磷脂酶、胆汁酸、脂质和多糖等, 可产生化学效应使气道及肺泡上皮细胞在 1 h 内发生坏死及凋亡, 并诱发强烈的炎症反应; (2) 炎性细胞的移行及浸润, 包括中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞数目在大气道、肺泡腔、肺实质及肺间质中显著增加, 可释放炎症介质, 引起炎症反应; (3) 胎粪诱导肺上皮细胞产生细胞因子、化学因子及生长因子, 包括 IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10、MIP-1 β 、IFN- γ 、TNF- α 、GM-CSF 及 G-CSF 等。一方面, 直接介导严重的炎症反应, 激活毒性 T 淋巴细胞和吞噬细胞, 释放蛋白水解酶等毒性蛋白和氧自由基, 造成全身各个组织器官的损伤; 另一方面, 使促炎与抗炎调节失衡, 炎症细胞的增殖、分化失常, 释放更多的炎症介质, 形成恶性循环; (4) 胎粪中的脂质成分 (如游离脂肪酸) 和水溶成分 (如胆汁酸) 激活由 C3 参与的补体旁路途径及凝集素途径, 引起局部及全身的炎症反应; (5) 胎粪的固体成分诱导磷脂酶 A₂ (phospholipase A₂, PLA₂), 主要是 PLA₂-I 的分泌, 产生可溶性磷脂、类花生酸类物质等促炎介质, 加重炎症反应。

2 作用机制

糖皮质激素具有很强的抗炎作用, 能抑制多种炎症。在炎症初期能使血管紧张度增加, 减少充血, 降低毛细血管通透性, 从而减轻水肿、渗出; 并能抑制白细胞浸润及吞噬反应, 减少各种炎症介质的释放。抗炎的基本机制是基因效应。不足 10% 的糖皮质激素进入血液后以具有生物活性的游离形式存在, 该形式的分子容易跨过细胞膜, 进入细胞质与糖皮质激素受体结合, 随之发生构象改变, 易位进入细

[收稿日期] 2009-10-21; [修回日期] 2010-01-05
[作者简介] 杨迪元, 男, 硕士研究生。

胞核,影响核因子- κ B、激活蛋白-1的作用,从而抑制炎症基因的转录,减少MAS炎症相关细胞因子、促炎症反应的酶类(PLA₂、COX-2、一氧化氮合酶)以及其他在MAS发病机制中其重要作用物质的表达^[12-13]。另外快速的、非基因效应也是糖皮质激素抗炎作用机制之一,主要由与细胞膜、细胞质的糖皮质激素受体或者膜结合的糖皮质激素受体的生化作用介导^[14],可在5~10 min内影响细胞内代谢以及血管调节。糖皮质激素能刺激T细胞、嗜酸性粒细胞及单核细胞凋亡,并能抑制中性粒细胞的聚集、粘附功能^[15],发挥抗炎作用。此外,糖皮质激素还可通过膜稳定效应降低毛细血管通透性^[12,17],减少炎症渗出。

糖皮质激素抑制PLA₂活性,减少细胞膜磷脂合成具有环氧合酶及脂氧合酶活性的花生四烯酸类物质,减轻肺部炎症,改善肺水肿^[16],并通过作用于内皮素-1、血小板活化因子、COX-2等,调节肺血管的紧张度,减少肺内右向左分流,调节通气/血流比值,提高氧合^[17],减少疾病后期持续肺动脉高压的发生。

3 药物的选择及疗效

糖皮质激素治疗MAS始于20世纪70年代,1975年Frantz等^[18]首次在MAS动物模型上使用可的松,能减轻呼吸窘迫及肺组织损伤,而并未降低死亡率。1977年Yeh等^[19]的随机对照双盲临床试验显示,生后第2天使用氢化可的松治疗MAS无效,且延缓呼吸窘迫症状的缓解、延长氧疗时间。由于该研究仅有7例(7/35)需要机械通气的重型MAS新生儿,其余28例只有轻微的呼吸窘迫,故结果存在争议。近年来,人们逐步认识到炎症反应在MAS的发病机制中的重要作用,糖皮质激素治疗MAS的研究越来越多。

3.1 地塞米松

地塞米松(dexamethasone)是长效糖皮质激素,具有药效高、用途广的特点。在MAS的应用研究较多。动物实验表明^[20-22],在胎粪吸入后0.5 h或2.5 h快速静脉推注1剂地塞米松(0.5 mg/kg),用药后5 h内显示出良好的治疗效果:减轻肺部炎症、肺水肿,降低气管平滑肌及肺组织对组胺的高反应性,减少肺内右向左分流,改善氧合,同时能抑制肺泡上皮细胞的凋亡。同时发现,在0.5 h和2.5 h分别给予2剂地塞米松疗效更佳,并能减轻胎粪介导的肺组织蛋白及脂质的氧化修饰^[22]。此外,胎粪吸入前

1h使用地塞米松能预防肺动脉压的升高^[20]。但是,两次使用地塞米松会增加副交感神经张力,产生快速的心血管效应,出现血压增高、心律不齐,且在首次给药5 h内仍有心率降低和心率变异指数增高,而使用单剂地塞米松时无明显上述副作用^[23-25]。

上世纪90年代,Barr^[26]非对照临床试验报道地塞米松用于MAS并发呼吸衰竭的治疗,能改善氧合、加速脱离机械通气。目前在临床试验中,应用地塞米松治疗MAS的条件包括:胎龄 ≥ 37 周;出生体重 $\geq 2\,000$ g;羊水Ⅲ°粪染;气管或气管插管内吸出胎粪或者墨绿色液体;无败血症、感染性肺炎以及无致命的先天性畸形;生后即出现呼吸窘迫,1 h内需气管插管机械通气,或者治疗过程中出现呼吸衰竭需机械通气,或者生后24 h内超声心动图或临床确诊了PPHN^[27-28]。可在婴儿出生后5 h内,或者疾病恶化时(一般生后48~96 h内)每日使用地塞米松0.5 mg/kg(静脉推注5 min以上,q12h),最长可维持9 d,之后每3 d减量一半,至每日0.125 mg/kg时停用^[27]。也可在使用肺表面活性物质稀释液行支气管肺灌洗前使用一剂^[28]。Salvia-Roiges等^[28]的一项小样本临床对照试验显示,重型MAS新生儿在生后5 h使用地塞米松,用药后12 h内能显著改善氧合、降低吸氧浓度及氧疗时间、减少使用NO治疗;配合肺表面活性物质稀释液使用,效果更显著,并能降低机械通气时间及住院时间。da Costa等^[27]通过连续的病例观察认为,临床使用地塞米松治疗MAS,可引起基线心率降低,但未增加高血压、高血糖、败血症、感染性肺炎等副作用。

3.2 甲基强的松龙和布地奈德

甲基强的松龙(methylprednisolone)具有很强的抗炎作用,4 mg就相当于20 mg氢化可的松的强度。对新生猪的研究显示,在气管注入胎粪前30 min,静脉注射大剂量甲基强的松龙(30 mg/kg),在胎粪吸入后1 h就有预防肺动脉压升高的趋势,在1~6 h能显著抑制进行性的肺动脉压及肺血管阻力升高,尤其是非动脉阻力的升高,从而减少右向左分流,改善氧合^[17]。

布地奈德(budesonide)具有高效的局部抗炎作用,可增强内皮细胞、平滑肌细胞和溶酶体膜的稳定性,抑制免疫反应,减少抗体合成,降低组胺的释放和活性,并可减轻抗原抗体结合所激发的酶促反应,抑制支气管收缩物质的合成和释放,最终减轻平滑肌的收缩反应。研究表明,给成年家兔气管注入胎粪后0.5 h及2.5 h经高频振荡通

气给予布地奈德 0.25 mg/kg,首次用药后 5 h 就能显著改善肺换气,减少肺内右向左分流,降低中心静脉压以及肺通气阻力,减轻肺水肿、肺组织蛋白和脂质的氧化修饰,降低气道对组胺的高反应性,减轻支气管肺泡中性粒细胞的浸润^[29]。

临床试验也证实了甲基强的松龙及布地奈德治疗 MAS 的效果。Tripathi 等^[30]报道了一项多中心随机对照双盲临床试验,在 MAS 新生儿生后 18 ~ 24 h 使用布地奈德混悬液(50 μ g 加入到 2.5 mL 生理盐水,雾化吸入,q12 h $\times$ 7 d)、甲基强的松龙(每日 0.5 mg/kg,静脉滴注,q12 h $\times$ 7 d),均能显著缩短住院时间(12.18 d vs 19.59 d)、氧疗时间(4.06 d vs 4.00 d)以及肺部炎症在胸片上的消退时间(5.18 d vs 7.76 d),且未显著增加感染(包括脑膜炎、霉菌感染、腹泻、鹅口疮以及败血症)、高血压、高血糖、黄疸、抽搐的发生以及血管升压类药物和血液制品的使用。Basu 等^[31]在 MAS 新生儿生后 24 ~ 36 h 进行上述治疗,得到了相同的结果,并随访 3.4 ~ 3.7 月,未发现诸如败血症、高血压、神经发育延迟等副作用。此外,临床试验表明布地奈德混悬液及甲基强的松龙均能降低气管抽吸液中 TNF- α 水平,且 TNF- α 水平与住院时间正相关^[32],故认为 TNF- α 水平可作为治疗过程中预测治疗效果、临床过程以及预后的指标。

3.3 强的松龙

临床上很少使用强的松龙(prednisolone),目前使用其治疗 MAS 也仅仅停留在动物实验水平,尚缺乏临床经验。动物实验显示,给生后 24 h 内的新生犬气管注入人胎粪后,立即静脉用强的松龙,大剂量治疗(30 mg/kg)较标准剂量(2 mg/kg)能更迅速改善氧合(8 h vs 12 h),且在使用后 20 h 能显著地减轻肺部炎症、减少肺部炎性渗出、缓解酸中毒^[33]。同时发现强的松龙不会显著升高血压,却增加了血清丙二醛水平,尤其是大剂量治疗时。可见,静脉使用强的松龙能控制 MAS 的炎症进展,大剂量使用作用更迅速、疗效更好,而未引起高血压等短期副作用,但不能减轻由疾病及糖皮质激素引起的氧化应激,且大剂量使用会增加氧化应激损伤。

综上所述,目前糖皮质激素治疗 MAS 的时机、选药缺乏统一标准。而糖皮质激素能减轻胎粪吸入引起的炎症损伤,在一定程度上减少了疾病后期持续肺动脉高压的发生,在重型 MAS 中,尽早使用是十分必要的。治疗时产生基线心率下降、心率变异性增加等心血管作用,虽然高血压、高血糖、感染等短期副作用并未显著增加,但 Cochrane 系统评价认

为糖皮质激素治疗 MAS 并不能降低死亡率、气漏发生率以及缩短机械通气时间、住院时间,却导致氧疗时间延长^[34]。故糖皮质激素治疗 MAS 的疗效仍然存在争议。

4 存在的问题及展望

虽然糖皮质激素治疗 MAS 有一定的效果,但糖皮质激素治疗 MAS 的时机、药物的选择(种类、剂量及用法)、治疗过程中观察指标以及治疗后的随访问题等均缺乏统一标准,而且目前研究报道的短期疗效并不一致。另一方面,临床上使用糖皮质激素预防早产儿慢性肺部疾病,会引起感染、高血糖、高血压、消化道出血等短期副作用,更会产生早产儿视网膜病及神经系统后遗症等长期副作用^[35]。因此,迄今为止,糖皮质激素在治疗 MAS 的临床应用仍受到限制。

MAS 发病机制非常复杂,不仅是一种出生后的疾病^[36-37],而且是一种涉及宫内及产时的复杂、多因素疾病。有学者^[38]认为,重症的 MAS 并不是由胎粪吸入这单一因素所致,很可能与胎儿在宫内的其他致病过程、慢性窒息以及感染有关。胎粪吸入所致肺机械性阻塞及化学性炎症,可能在宫内就已经发生。而目前 MAS 的动物模型大多使用的是日龄较大的动物,生理条件与胎儿、新生儿存在差异,故尚不能进行相关研究。随着对 MAS 的发病机制进一步研究,糖皮质激素 MAS 的作用可能更加明确,但最终需要大规模的随机对照临床试验提供循证医学依据。此外,MAS 在急性期引起极其严重的肺损伤,远期可导致肺泡过度充气及气道高反应性,以致儿童肺功能下降及哮喘发生率增加^[39],因此,新生儿期使用糖皮质激素治疗 MAS 是否会产生远期的疗效仍有待探讨。

[参 考 文 献]

- [1] Dargaville PA, Copnell B. Australian and New Zealand Neonatal Net work. The epidemiology of meconium aspiration syndrome: incidence, risk factors, therapies, and outcome [J]. Pediatrics, 2006, 117(5): 1712-1721.
- [2] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 中国住院新生儿流行病学调查[J]. 中国当代儿科杂志, 2009, 11(1): 15-20.
- [3] Qian LL, Liu CQ, Zhuang WZ, Guo YX, Yu JL, Chen HQ, et al. Neonatal respiratory failure: a 12 month clinical epidemiologic study from 2004 to 2005 in China [J]. Pediatrics, 2008, 121(5): e1115-1124.
- [4] Korhonen K, Soukka H, Halkola L, Peuravuori H, Aho H, Pulkki K, et al. Meconium induce only local inflammatory lung injury in piglets [J]. Pediatr Res, 2003, 54(2): 192-197.

- [5] Khan AM, Elidemir O, Epstein CE, Lally KP, Xue H, Blackburn M, et al. Meconium aspiration produces airway hyperresponsiveness and eosinophilic inflammation in a murine model[J]. *Am J Physiol Lung Cell Moll Physiol*, 2002, 283(4): L785-L790.
- [6] Okazaki K, Kondo M, Kato M, Kakinuma R, Nishida A, Noda M, et al. Serum cytokine and chemokine profiles in neonates with meconium aspiration syndrome[J]. *Pediatrics*, 2008, 121(4): e748-e753.
- [7] Salvesen B, Nilsen EW, Harboe M, Saugstad OD, Mollnes TE. Mechanisms of complement activation and effects of C1-inhibitor on the meconium-induced inflammatory reaction in human cord blood[J]. *Mol Immunol*, 2009, 46(4): 688-694.
- [8] de Beaufort AJ, Bakker AC, van Tol MJD, Poorthuis BJ, Schrama AJ, Berger HM. Meconium is a source of pro-inflammatory substances and can induce cytokine production in cultured A549 epithelial cells[J]. *Pediatr Res*, 2003, 54(4): 491-495.
- [9] Castellheim A, Lindenskov PHH, Pharo A, Fung M, Saugstad OD, Mollnes TE. Meconium is a potent activator of complement in human serum and in piglets[J]. *Pediatr Res*, 2004, 55(2): 310-318.
- [10] Sippola T, Aho H, Peuravuori H, Lukkariinen H, Gunn J, Kaapa P. Pancreatic phospholipase A2 contributes to lung injury in experimental meconium aspiration[J]. *Pediatr Res*, 2006, 59(5): 641-645.
- [11] Castellheim A, Lindenskov PH, Pharo A, Aamodts G, Saugstad OD, Mollnes TE. Meconium aspiration syndrome induces complement-associated systemic inflammatory response in newborn piglets[J]. *Scand J Immunol*, 2005, 61(3): 217-225.
- [12] Fernandes ABS, Zin WA, Rocco PR. Corticosteroids in acute respiratory distress syndrome[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2005, 38(2): 147-159.
- [13] Vidyasagar D, Lukkariinen H, Kaapa P, Zagariya A. Inflammatory response and apoptosis in new born lungs after meconium aspiration[J]. *Biotechnol Prog*, 2005, 21(1): 192-197.
- [14] Lowenberg M, Stahn C, Hommes DW, Buttgerit F. Novel insights into mechanisms of glucocorticoid action and the development of new glucocorticoid receptor ligands[J]. *Steroids*, 2008, 73(9-10): 1025-1029.
- [15] Thompson BT. Glucocorticoids and acute lung injury[J]. *Crit Care Med*, 2003, 31(4 Suppl): S253-S257.
- [16] Soukka H, Halkola L, Aho H, Routanen M, Kero P, Kaapa P. Methylprednisolone attenuates the pulmonary hypertensive response in porcine meconium aspiration[J]. *Pediatr Res*, 1997, 42(2): 145-150.
- [17] Brozmanova M, Calkovsky V, Plevkova J, Tatar M. Effects of inhaled corticosteroids on cough in awake guinea pigs with experimental allergic rhinitis-the first experience[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2004, 55(S3): 23-30.
- [18] Frantz ID, Wang NS, Thach BT. Experimental meconium aspiration; effect of glucocorticoid treatment [J]. *J Pediatr*, 1975, 86(3): 438-441.
- [19] Yeh TF, Srinivasan G, Harris V, Pildes RS. Hydrocortisone therapy in meconium aspiration syndrome: a controlled study [J]. *J Pediatr*, 1977, 90(1): 140-143.
- [20] Holopainen R, Laine J, Halkola L, Aho H, Paapa P. Dexamethasone treatment attenuates pulmonary injury in piglet meconium aspiration[J]. *Pediatr Res*, 2001, 49(2): 162-168.
- [21] Mokry J, Mokra D, Antosova M, Bulikova J, Calkovska A, Nosalova G. Dexamethasone alleviates meconium-induced airway hyperresponsiveness and lung inflammation in rabbits[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2006, 41(1): 55-60.
- [22] Mokra D, Mokry J, Drgova A, Bulikova J, Petraskova M, Calkovska A. Single-dose versus two-dose dexamethasone effects on lung inflammation and airway reactivity in meconium-instilled rabbits [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2007, 58(S5): 379-387.
- [23] Mokra D, Tonhajzerova I, Mokry J, Drgova A, Petraskova M, Calkovska A, et al. Rapid cardiovascular effects of dexamethasone in rabbits with meconium-induced acute lung injury [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2008, 86(1): 804-814.
- [24] Mokra D, Tonhajzerova I, Petraskova M, Calkovska A. Effects of dexamethasone on cardiovascular functions in acute phase in meconium-injured rabbits[J]. *Pediatr Int*, 2009, 51(1): 132-137.
- [25] Mokra D, Calkovska A, Tonhajzerova I, Petraskova M, Bulikova J, Redfors B. Dexamethasone treatment improved lung function in meconium-instilled rabbits, but influenced cardiovascular variables [J]. *Bratisl Lek Listy*, 2008, 109(3): 95-101.
- [26] Barr P. The use of dexamethasone in full-term infants with severe respiratory failure and pulmonary barotraumas [J]. *J Paediatr Child Health*, 1991, 27(6): 366-369.
- [27] da Costa DE, Nair AK, Pai MG, Al Khusaiby SM. Steroids in full term infants with respiratory failure and pulmonary hypertension due to meconium aspiration syndrome[J]. *Eur J Pediatr*, 2001, 160(3): 150-153.
- [28] Salvia-Roiges MD, Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Rodriguez-Miguel JM. Efficacy of three treatment schedules in severe meconium aspiration syndrome[J]. *Acta Paediatr*, 2004, 93(1): 60-65.
- [29] Mokra D, Mokry J, Drgova A, Petraskova M, Bulikova J, Calkovska A. Intratracheally administered corticosteroids improve lung function in meconium-instilled rabbits[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2007, 58(S5): 389-398.
- [30] Tripathi S, Saili A. The effect of steroids on the clinical course and outcome of neonates with meconium aspiration syndrome[J]. *J Trop Pediatr*, 2007, 53(1): 8-12.
- [31] Basu S, Kumar A, Bhatia BD, Satya K, Singh TB. Role of steroids on the clinical course and outcome of meconium aspiration syndrome – a randomized controlled trial [J]. *J Trop Pediatr*, 2007, 53(5): 331-337.
- [32] Tripathi S, Saili A, Dutta R. Inflammatory markers in meconium induced lung injury in neonates and effect of steroids on their levels; a randomized controlled trial [J]. *Indian J Med Microbiol*, 2007, 25(2): 103-107.
- [33] Kirimi E, Tuncer O, Kosem M, Ceylan E, Tas A, Tasal I, et al. The effects of prednisolone and serum malondialdehyde levels in puppies with experimentally induced meconium aspiration syndrome[J]. *J Int Med Res*, 2003, 31(2): 113-122.
- [34] Ward MC, Sinn JKH. Steroid therapy for meconium aspiration syndrome in newborn infants [DB/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, (4): CD003485.
- [35] Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Late (>7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants [DB/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, 21(1): CD001145.
- [36] Martin GI, Vidyasagar D. Introduction; proceedings of the first international conference for meconium aspiration syndrome and meconium induced lung injury[J]. *J Perinatol*, 2008, 28(S3): S1-S2.
- [37] Kattwinkel J. Neonatal resuscitation guidelines for ILCOR and NRP: evaluating the evidence and developing a consensus[J]. *J Perinatol*, 2008, 28(S3): S27-S29.
- [38] Ghidini A, Spong CY. Severe meconium aspiration syndrome is not caused by aspiration of meconium[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2001, 185(4): 931-938.
- [39] Djemal N, Ben Ammar H, Masmoudi K, Reguaieg R, Trigui L, Ben Humad A, et al. Pulmonary function in children after neonatal meconium aspiration syndrome[J]. *Arch Pediatr*, 2008, 15(2): 105-110.

(本文编辑:王庆红)