

论著·临床研究

沐舒坦预防早产儿呼吸窘迫综合征的 Meta 分析

张志群 黄先玫 芦惠

(杭州市第一人民医院儿科,浙江 杭州 320006)

【摘要】目的 系统评价沐舒坦预防早产儿呼吸窘迫综合征(respiratory distress syndrome,RDS)的有效性及安全性。**方法** 电子检索 Cochrane 图书馆、PubMed、EMBASE、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、万方和维普数据库等,手工检索 *Pediatrics* 及 *Pediatric Research* 中刊载的会议论文。检索沐舒坦预防早产儿 RDS 的随机对照试验(randomized controlled trial,RCT)文献。应用 Cochrane 协作网推荐的方法评价文献质量,对同质研究采用 RevMan 5.0.17 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 6 个 RCT,其中 1 篇质量评价为 A 级,1 篇为 B 级,4 篇为 C 级,包括 823 例早产儿。Meta 分析结果显示,沐舒坦预防组与对照组比较,在 RDS 发病率($OR = 0.24$, $95\% CI [0.15, 0.64]$, $P < 0.01$)、支气管肺发育不良(BPD)发病率($OR = 0.41$, $95\% CI [0.23, 0.75]$, $P < 0.01$)、脑室内出血(IVH)发病率($OR = 0.39$, $95\% CI [0.24, 0.64]$, $P < 0.01$)、动脉导管未闭(PDA)发病率($OR = 0.33$, $95\% CI [0.17, 0.67]$, $P < 0.01$)及肺部感染发病率($OR = 0.24$, $95\% CI [0.14, 0.38]$, $P < 0.01$)差异均有统计学意义。所有研究均未报道不良反应的发生。**结论** 现有证据表明,早产儿早期使用沐舒坦预防性治疗能有效减少 RDS、BPD、IVH、PDA 及肺部感染的发病率。
[中国当代儿科杂志,2010,12(11):858-863]

【关键词】 呼吸窘迫综合征;沐舒坦;Meta 分析;早产儿

【中图分类号】 R725.6 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1008-8830(2010)11-0858-06

Ambroxol for the prevention of respiratory distress syndrome in preterm infants: a Meta analysis

ZHANG Zhi-Qun, HUANG Xian-Mei, LU Hui. Department of Pediatrics, Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou 320006, China (Email: zzqzyh1979@hotmail.com)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of ambroxol in the prevention of respiratory distress syndrome (RDS) in preterm infants. **Methods** Electronic searches were performed in the Cochrane Library, PubMed, EMBASE, Chinese CBM, Chinese VIP Database, Chinese Wanfang Database and Chinese CNKI Database up to the year of 2009 for randomized controlled trials (RCT) on ambroxol for the prevention of RDS in preterm infants. The meeting articles related to the RCT were manually searched in *Pediatrics* and *Pediatric Research*. Meta analysis was performed for the results of homogeneous studies by the Cochrane Collaboration's software RevMan 5.0.17. **Results** Six RCTs involving 823 preterm infants were included, and the quality assessment for the trials demonstrated 1 article as A class, 1 article as B class and 4 articles as C class. The Meta analysis showed that ambroxol administration significantly reduced the incidence of RDS ($OR = 0.24$, $95\% CI: 0.15 - 0.64$, $P < 0.01$), bronchopulmonary dysplasia (BPD, $OR = 0.41$, $95\% CI: 0.23 - 0.75$, $P < 0.01$), intraventricular hemorrhage (IVH, $OR = 0.39$, $95\% CI: 0.24 - 0.64$, $P < 0.01$), patent ductus arteriosus (PDA, $OR = 0.33$, $95\% CI: 0.17 - 0.67$, $P < 0.01$) and pulmonary infection ($OR = 0.24$, $95\% CI: 0.14 - 0.38$, $P < 0.01$). No adverse events related to the ambroxol treatment were reported. **Conclusions** The current evidence shows that early use of ambroxol can reduce the risk of RDS, BPD, IVH, PDA and pulmonary infection in preterm infants.
[Chin J Contemp Pediatr, 2010, 12 (11):858-863]

Key words: Respiratory distress syndrome; Ambroxol; Meta analysis; Preterm infant

随着产前糖皮质激素、产后肺表面活性物质及机械通气的广泛使用^[1-3],新生儿呼吸窘迫综合征(RDS)的发病率及死亡率大大减低。但 RDS 以及相关治疗所引发的一些并发症,仍是当前新生儿科医生普遍关注的问题之一。虽然预防性使用表面活

性物质可减少胎龄 <31 周早产儿的死亡率、气漏发生率,但此策略可能导致某些婴儿接受不必要的气管插管和治疗^[4]。除了气管插管这种侵入性的操作可能会带来众多不良反应外,肺表面活性物质价格昂贵,无谓的使用既浪费了医疗资源,又增加了患

[收稿日期]2010-02-11;[修回日期]2010-04-05
[作者简介]张志群,男,硕士,医师。

者的成本。

沐舒坦具有黏液促动特性、黏液纤毛活性、促进肺表面活性物质产生、抗炎、抗氧化作用以及局部的麻醉作用^[5-10],除了在成人呼吸系统疾病中广泛使用外^[11-13],在新生儿 RDS 及支气管肺发育不良(BPD)的防治中也有使用^[14-16]。沐舒坦的价格相对低廉,且使用方便,如果能在较大胎龄(≥ 31 周)的早产儿的 RDS 预防性应用中发挥作用,那么势必减少过度预防性使用表面活性物质所带来的资源浪费、成本增加及不良反应。本研究的目的是评价沐舒坦在早产儿 RDS 的预防性应用中的疗效及安全性,希望能为临床工作提供依据。

1 资料和方法

1.1 纳入标准

- 1.1.1 研究类型 沐舒坦预防早产儿 RDS 的随机对照试验,发表和未发表的全文和摘要均被纳入。不受语种限制。无论是否采用盲法。平行交叉试验不纳入。随机对照试验是指采用计算机、随机数字表、抛硬币、掷骰子等简单随机法对患者进行分组的试验,而以入院先后顺序、生日、入院日期等分组的方法不被纳入。
- 1.1.2 研究对象 出生时胎龄小于或等于 36 周的早产儿。
- 1.1.3 干预措施 沐舒坦 vs 安慰剂或不治疗。同时接受的其他治疗(如营养支持治疗等)应相同。
- 1.1.4 疗效判定指标 主要指标:RDS 发生率;次要指标:BPD 发生率、脑室内出血(IVH)发生率、动脉导管未闭(PDA)发生率、肺部感染发生率及不良反应等。

1.2 排除标准

研究对象有下列情况之一者被排除:①先天性心肺异常;②膈疝;③染色体异常。

1.3 资料检索

- 1.3.1 计算机检索 全面检索 Cochrane 图书馆(2009 年第 2 期)、PubMed(无年限)、EMBASE(1978~2009 年)、中国生物医学文献数据库(1978~2009 年)、中国期刊全文数据库(1994~2009 年)、维普数据库(1989~2009 年)、万方数据库(1978~2009 年)。
- 1.3.2 手工检索 检索 *Pediatrics* 中刊登的美国儿科学会会议论文、*Pediatric Research* 中刊登的欧洲儿科学会会议论文。
- 1.3.3 其他检索 追查已获全文的参考文献;联

系作者和生产厂家,收集未发表的文献(灰色文献)。

1.3.4 检索词 中文检索词:早产儿,低体重儿;沐舒坦,盐酸氨溴索,溴环乙胺醇;呼吸窘迫综合征,支气管肺发育不良。英文检索词:newborn, newborn infant, premature infant, neonate, prematurity; respiratory distress syndrome, hyaline membrane disease, bronchopulmonary dysplasia; ambroxol, bromhexine, flaved, Larylin Husten Löser, duramucal, lasolvan, surbronic, Sekretovit。

1.4 文献筛选、质量评价与数据提取

由两名研究者独立筛选文献并提取资料。首先阅读文题和摘要,排除明显不符合纳入标准的试验后,对可能符合纳入标准的试验进一步阅读全文,以确定是否真正符合纳入标准。而后进行文献质量评价、数据提取,并交叉核对,不同意见与第三方讨论解决。

纳入研究的方法学质量评价采用 Cochrane Reviewer'Handbook 5.0.17 随机对照试验的 4 条质量评价标准进行评价:①随机方法是否正确;②是否做到分配隐藏,方法是否正确;③是否采用盲法;④有无失访或退出,如有失访或退出时,是否采用 ITT 分析,如果所有 4 条质量评价标准均完全满足,则该研究存在偏倚的可能性最小,质量为 A 级;如果其中任何一条或多条质量评价标准仅为部分满足,则该研究存在相应偏倚的可能性为中度,为 B 级;如果其中任何一条或多条质量评价标准完全不满足,则该研究存在偏倚的可能性为高度,为 C 级^[17]。

1.5 统计学分析方法

采用 RevMan 5.0.17 分析软件,将资料进行定量综合。首先进行异质性检验,各试验间异质性采用卡方检验(检验标准为 $\alpha = 0.05$),当结果不存在异质性时,以固定效应模型描述,存在异质性时,在分析产生异质性的原因后,若无临床异质性,则用随机效应模型进行合并分析。对度量衡单位相同的连续变量采用加权均数差值及其 95% CI 表示,计数资料选取比值比(odds ratio, OR)及其 95% CI 表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。当纳入足够多的研究时,则进行漏斗图分析观察是否存在发表偏移。若临床试验提供的数据不能进行 Meta 分析时,则只对其进行描述性的定性分析。

2 结果

2.1 一般情况

共检索到相关文献 108 篇。阅读文题和摘要,

有 23 篇文献初筛被纳入,进一步阅读全文及与作者联系后,依据纳入和排除标准,最终纳入 6 篇文献,其中英文文献 1 篇^[15],中文文献 5 篇^[18-22]。6 项研究共纳入 823 例早产儿,研究样本最大 328 例^[23],最小 85 例^[22]。所有纳入文献的研究对象均为胎龄 ≤ 36 周的早产儿,仅 1 篇英文文献同时根据胎龄 (≤ 34 周) 和出生体重 ($\leq 1\,500\text{ g}$) 选择研究对象。4 篇文献中沐舒坦每日剂量为 30 mg/kg ,另 2 篇分别为 7.5 mg/kg 、 15 mg/kg ,疗程 3 ~ 7 d 不等。1 项研究因为 RDS 治疗性研究,故不包含主要指标,但含早产儿其他相关并发症如 BPD、PDA、IVH 及肺部感染的比较,也一并纳入^[15]。所纳入文献的基本情况

况见表 1。

2.2 文献质量评价

6 项研究均提及了随机分组,仅 2 项研究具体描述了具体随机方法,其中 1 篇文献采用了分配隐藏方案和双盲法,另 1 篇未具体描述;余 4 项研究未描述分配隐藏方案,且结果未采用盲法测定。6 项研究中仅 1 项对于失访和退出进行了解释和说明。所有研究均报道了沐舒坦治疗组 and 对照组的基线资料,两组基线资料差异均无统计学意义,具有可比性。对报道 RDS 发病率的 5 项研究行漏斗图检验,提示存在发表偏倚。文献最终质量评价见表 2。

表 1 纳入文献的基本特征

研究	组别	样本量	出生胎龄(周) ($\bar{x} \pm s$)	干预措施	疗程(d)	结局指标(例数)				
						RDS	BPD	IVH	PDA	肺炎
Wauer 1992 ^[15]	T	52	29.1 $\pm$ 1.9	沐舒坦 7.5 mg/kg, q6h	7	—	20	31	31	8
	C	50	29.0 $\pm$ 1.9	安慰剂		—	27	49	36	18
庄婉珠 2004 ^[18]	T	60	30.5 $\pm$ 2.5	沐舒坦 15 mg/kg, q12h	3	15	10	15	—	9
	C	60	31.0 $\pm$ 2.3	安慰剂		40	17	24	—	22
李珊 2004 ^[19]	T	49	28 ~ 36	沐舒坦 7.5 mg/kg, qd	3	1	—	2	0	6
	C	49	28 ~ 36	安慰剂		7	—	7	4	22
秦素芳 2007 ^[20]	T	45	28 ~ 36	沐舒坦 15 mg/kg, q12h	5	1	—	1	0	5
	C	45	28 ~ 36	安慰剂		6	—	5	3	20
胡琴 2006 ^[21]	T	40	28 ~ 36	沐舒坦 15 mg/kg, q12h	2 ~ 4	3	—	2	0	—
	C	45	28 ~ 36	安慰剂		11	—	7	4	—
蒋曙红 2006 ^[22]	T	168	27 ~ 35	沐舒坦 7.5 mg/kg, bid	5	16	—	—	—	—
	C	160	27 ~ 35	安慰剂		38	—	—	—	—

注:T 表示治疗组; C 表示对照组。

表 2 纳入文献的质量评价

研究	随机化	分配隐藏	盲法	退出/失访意向性分析	样本量估计	基线相似	质量评价
Wauer ^[15]	清楚	充分	充分	0/无,无	是	相似	A
庄婉珠 ^[18]	清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	相似	B
李珊 ^[19]	不清楚	不清楚	无	不清楚	不清楚	相似	C
秦素芳 ^[20]	不清楚	不清楚	无	不清楚	不清楚	相似	C
胡琴 ^[21]	不清楚	不清楚	无	不清楚	不清楚	相似	C
蒋曙红 ^[22]	不清楚	不清楚	无	不清楚	不清楚	相似	C

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 RDS 发病率

5 项研究报道了沐舒坦治疗组和对照组 RDS 发病率,异质性检验显示各研究间具有同质性 ($P = 0.65$),采用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示,沐舒坦组与对照组比较差异有统计学意义 ($OR = 0.24, 95\% CI [0.15, 0.64]$, $P < 0.01$),提示沐舒坦预防治疗能减少 RDS 发病率(图 1)。

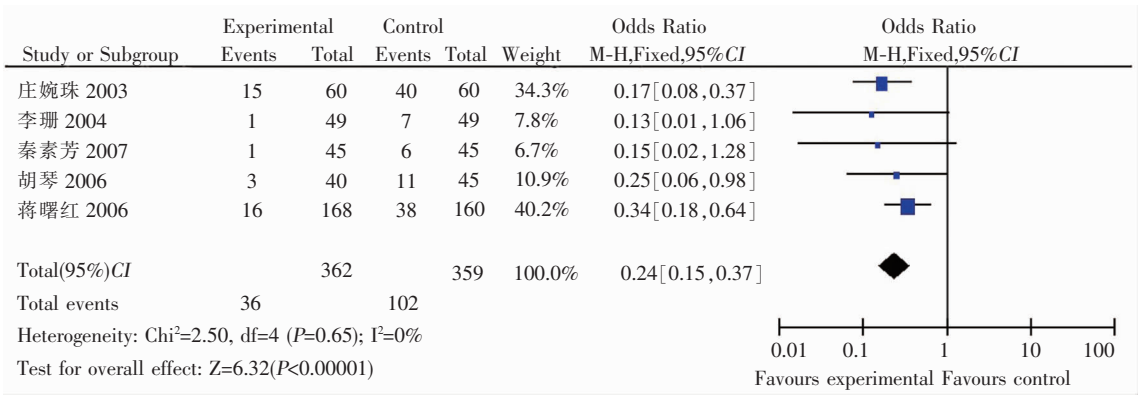


图 1 沐舒坦组与对照组 RDS 发病率的 Meta 分析

2.3.2 BPD 发病率 2 项研究报道了沐舒坦治疗组和对照组 BPD 发病率,异质性检验显示各研究间具有同质性($P=0.53$),采用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示,沐舒坦组与对照组比较差异有统计学意义($OR=0.41,95\%CI[0.23,0.75]$, $P<0.01$),提示沐舒坦预防治疗能减少 BPD 发病率(图 2)。

2.3.3 IVH 发病率 5 项研究报道了沐舒坦治疗组和对照组 IVH 发病率,异质性检验显示各研究间具有同质性($P=0.86$),采用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示,沐舒坦组与对照组比较差异有统计学意义($OR=0.39,95\%CI[0.24,0.64]$, $P<0.01$)(图 3),提示沐舒坦预防治疗能减少 IVH 发病率。在排除 3 项低质量研究后行敏感性分析提示,沐舒坦组与对照组差异仍有统计学意义($OR=0.46,95\%CI[0.26,0.82]$, $P<0.01$)(表 3),提示前面结果较稳定。

2.3.4 肺部感染发病率 4 项研究报道了沐舒坦治疗组和对照组肺部感染发病率,异质性检验, $P=0.65$,各研究间具有同质性,采用固定效应模

型分析。Meta 分析结果显示,沐舒坦组与对照组比较差异有统计学意义($OR=0.24,95\%CI[0.14,0.38]$, $P<0.01$)(图 4),提示沐舒坦预防治疗能减少肺部感染发病率。在排除 2 项低质量研究后行敏感性分析提示,沐舒坦组与对照组差异仍有统计学意义($OR=0.31,95\%CI[0.16,0.60]$, $P<0.01$)(表 3),提示前面结果较稳定。

表 3 敏感性分析

	亚组(样本量)	OR (95% CI)	异质性检验	合并效应值
IVH	2(222)	0.46[0.26, 0.82]	0.78	$P=0.008$
肺炎	2(222)	0.31[0.16, 0.60]	0.93	$P=0.0004$

2.3.5 PDA 发病率 4 项研究报道了沐舒坦治疗组和对照组 PDA 发病率,异质性检验, $P=0.51$,各研究间具有同质性,采用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示,沐舒坦组与对照组比较差异有统计学意义($OR=0.33,95\%CI[0.17,0.67]$, $P<0.01$),提示沐舒坦预防治疗能减少 PDA 发病率(图 5)。

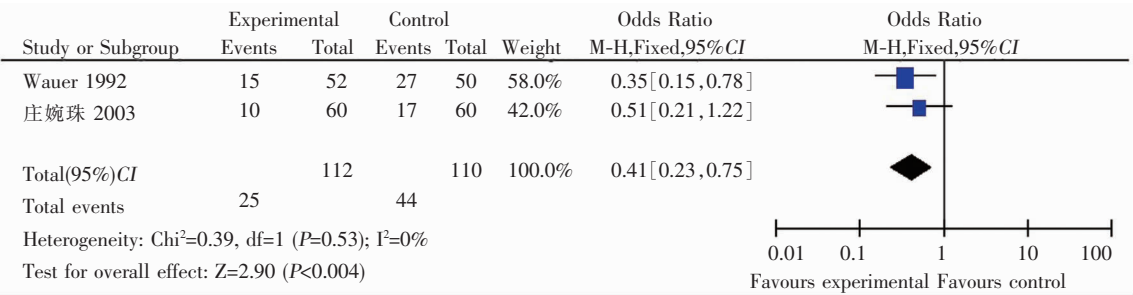


图 2 沐舒坦组与对照组 BPD 发病率的 Meta 分析

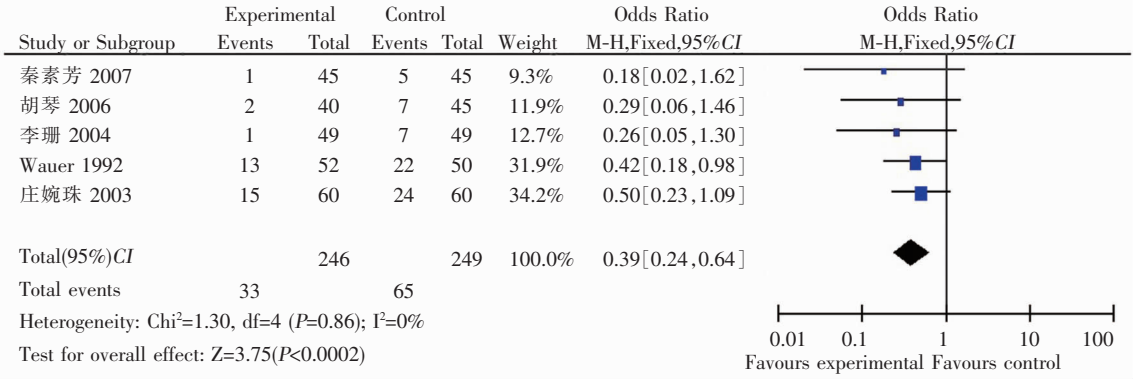


图 3 沐舒坦组与对照组 IVH 发病率的 Meta 分析

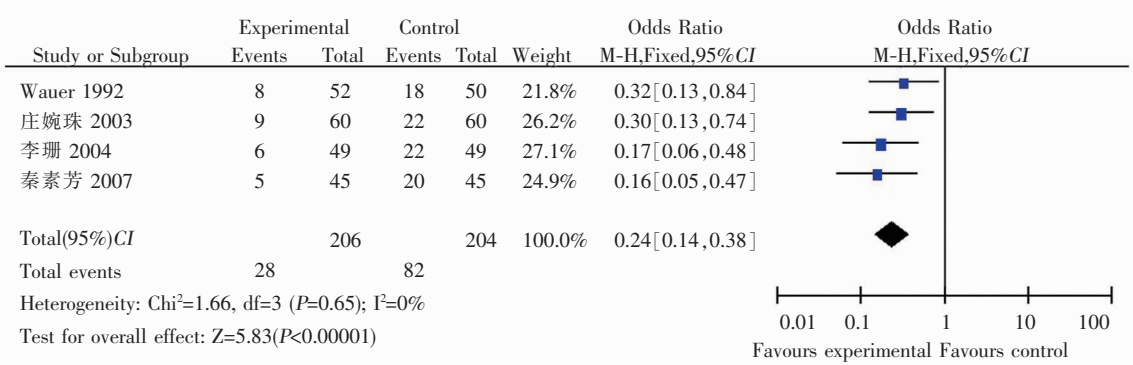


图 4 沐舒坦组与对照组肺部感染发病率的 Meta 分析

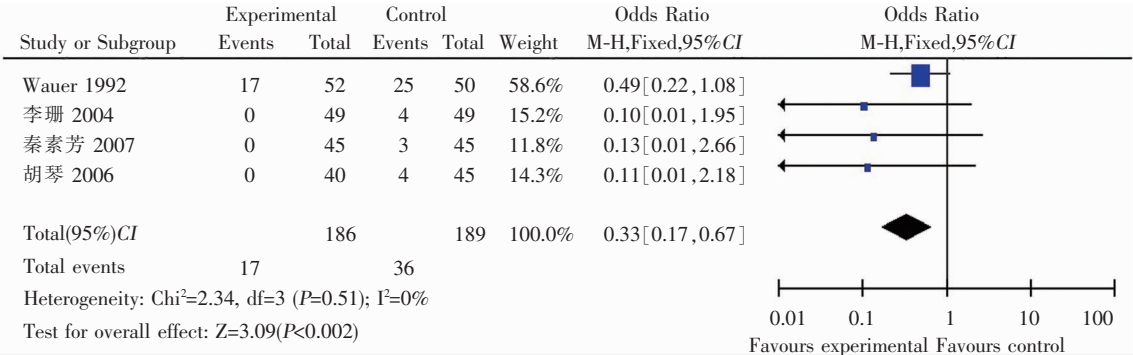


图 5 沐舒坦组与对照组 PDA 发病率的 Meta 分析

3 讨论

本 Meta 分析纳入文献中仅 1 项高质量研究,余 5 项研究均存在缺陷,主要问题是:未报道分配方案的隐藏,可能存在选择性偏倚;未使用盲法,可能存在结果测量性偏倚;仅检索到中文和英文文献,有较大的语种偏倚;存在发表偏倚;纳入文献样本量较小,且多数文献未进行样本量的估算,可导致检验效能不足,所得结果不稳定。因此,对结果的解释应慎重。

在评价 RDS 发病率时,Meta 分析结果提示早产儿预防性使用沐舒坦可显著降低 RDS 发生率。在肺表面活性物质替代治疗以前,国外沐舒坦治疗早产儿 RDS 的临床研究较多,多数研究结果表明沐舒坦治疗能增加生存率,减少呼吸机的使用^[15,23-25]。本研究各文献中所纳入早产儿出生胎龄相对较大,从所得原始资料来看,胎龄≤30 周者占总体样本量不到 1/10,因此本 Meta 分析结果不能肯定沐舒坦对出生胎龄≤30 周的早产儿有效,但至少在较大胎龄的早产儿预防方面是有效的。由于所纳入文献质量较差,存在各种偏倚,需要有针对性的高质量临床随

机对照试验证实;在评价 BPD 发病率时,本研究结果提示预防性使用沐舒坦可显著降低 BPD 发生率。关于沐舒坦预防早产儿 BPD 的研究较少,仅纳入 2 篇文献,质量较高,其中 1 篇是 RDS 治疗性研究,另 1 篇是 RDS 预防性研究,后者包含有正常早产儿,显然 BPD 发生率在 RDS 治疗性研究中要高,单个预防性研究未得出阳性结果,考虑与样本量太小、BPD 患儿太少有关,且合并后的结果也是与单个研究中治疗性研究结果一致。故此结论应较稳定,但尚需大样本的研究进一步证实。本研究结果提示预防性使用沐舒坦可显著降低 IVH 发生率。既往的研究表明沐舒坦可以促肺表面活性物质的产生,改善肺顺应性,减少了呼吸机的使用,以及能较好稳定呼吸机使用中的二氧化碳分压,从而使 IVH 的风险降低^[23,25]。本 Meta 分析中仅纳入 1 篇高质量文献,余 4 篇文献质量较低,各单个研究并没显示沐舒坦能减少 IVH 的发生,随着样本量的增加,合并后的结果却能显示沐舒坦能减少 IVH 的发生,且敏感性分析的结果与前也一致,其结果相对较稳定。同样,在评价肺部感染发病率时,Meta 分析结果提示早产儿预防性使用沐舒坦可显著降低肺部感染发病率,与敏感性分析结果一致,提示其结果相对较稳定。沐

舒坦的黏液纤毛活性、抗炎效应及抗氧化作用对肺的保护有一定的作用^[5,8],但肺部感染与众多因素有关,如孕母产前绒毛膜羊膜炎、抗生素预防使用等,单独使用沐舒坦可能不足以降低肺部感染的发生。另外,本研究结果提示预防性使用沐舒坦可显著降低PDA发病率。其中3项低质量研究中沐舒坦治疗组均未发生PDA,而仅有的1项高质量研究中,沐舒坦与安慰剂比较差异无统计学意义。PDA的发生主要与低氧、酸中毒及液体超负荷有关,显然沐舒坦并没有直接的改善上述因素,因此对此结论仍需谨慎。所有研究均未发现使用沐舒坦的不良反应。

尽管本Meta分析应用了完整和广泛的文献检索方法,以减少发表偏倚;同时为减少分析的偏差,Meta分析的每一步均由2名作者独立完成。但结果的有效性仍然受到下列因素的影响:①大多数研究质量较差,存在各种偏倚;②纳入的各研究样本量较小,在评价具体指标时可纳入对象更少,可能存在检验效能较低的可能;③入选标准个研究差异较大,缺乏对特定早产儿(胎龄≥31周)的比较;④所纳入研究应用氨溴索的疗程及剂量也不同。

现有证据表明,早产儿早期使用沐舒坦预防性治疗能有效减少RDS、BPD、IVH、PDA及肺部感染的发病率。但由于本系统评价纳入研究数量少、质量较差,研究样本量小,因此对上述结论须谨慎对待。今后有必要进一步开展大样本、多中心高质量的随机对照试验以及相关临床研究,为沐舒坦预防早产儿(≥31周)RDS及相关并发症的应用提供更可靠证据。

[参 考 文 献]

[1] Miracle X, Di Renzo GC, Stark A, Fanaroff A, Carbonell-Estrany X, Saling E. Guideline for the use of antenatal corticosteroids for fetal maturation[J]. J Perinat Med, 2008, 36 (2):191-196.
[2] Jobe AH. Pulmonary surfactant therapy[J]. N Engl J Med, 1993, 328(8):861-868.
[3] Henderson-Smart DJ, Wilkinson A, Raynes-Greenow CH. Mechanical ventilation for newborn infants with respiratory failure due to pulmonary disease[DB/OL]. Cochrane Database Syst Rev, 2002, (4):CD002770.
[4] Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants[DB/OL]. Cochrane Syst Rev, 2001, (2):CD00510.
[5] Disse BG, Ziegler HW. Pharmacodynamic mechanism and therapeutic activity of ambroxol in animal experiments[J]. Respiration, 1987, 51(Suppl 1):15-22.
[6] Allegra L, Bossi R, Braga P. Influence of surfactant on mucociliary transport[J]. Eur J Respir Dis, 1985, 67(Suppl 142):71-76.
[7] Robertson B. Pharmacological stimulation of surfactant secretion and surfactant replacement[J]. Eur J Respir Dis, 1985, 67(Sup-

pl 142):63-70.
[8] Pfeifer S, Zissel G, Kienast K, Müller-Quernheim J. Reduction of cytokine release of blood and bronchoalveolar mononuclear cells by ambroxol[J]. Eur J Med Res, 1997, 2(3):129-132.
[9] Weiser T, Wilson N. Inhibition of tetrodotoxin (TTX)-resistant and TTX-sensitive neuronal Na⁺ channels by the secretolytic ambroxol[J]. Mol Pharmacol, 2002, 62 (3):433-438.
[10] Weiser T. Comparison of the effects of four Na⁺ channel analgesics on TTX-resistant Na⁺ currents in rat sensory neurons and recombinant[J]. Neurosci Lett, 2006, 395(3):179-184.
[11] Fabbri L, Pauwels RA, Hurd SS; GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary updated 2003[J]. COPD, 2004, 1(1):105-141.
[12] Poole PJ, Black PN. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary diseases: systematic review[J]. BMJ, 2001, 322(7297):1271-1274.
[13] Malerba M, Ponticciello A, Radaeli A, Bensi G, Grassi V. Effect of twelve-months therapy with oral ambroxol in preventing exacerbations in patients with COPD. Double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled study[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2004, 17(1):27-34.
[14] Luerti M, Lazzarin A, Corbella E, Zavattini G. An alternative to steroids for prevention of respiratory distress syndrome (RDS): Multicenter controlled study to compare ambroxol and betamethasone[J]. J Perinat Med, 1987, 15(3):227-238.
[15] Wauer RR, Schmalisch G, Böhme B, Arand J, Lehmann D. Randomized double blind trial of ambroxol for the treatment of respiratory distress syndrome[J]. Eur J Pediatr, 1992, 151(5):357-363.
[16] Fegiz G. Prevention by ambroxol of bronchopulmonary complications after upper abdominal surgery: double-blind Italian multicenter clinical study versus placebo[J]. Lung, 1991, 169(1):69-76.
[17] Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.17[updated Dec 2008] [DB/OL]. The Cochrane Collaboration, 2008. Available at www.cochrane-handbook.org.
[18] 庄婉珠,陈冬梅,郭贞美,施燕禧. 早产儿早期预防性应用盐酸氨溴索后肺氧合功能变化的随机对照研究[J]. 福建医药杂志, 2004, 26(5):3-5.
[19] 李珊,陈晶,刘恒,盛红. 沐舒坦在预防早产儿呼吸窘迫综合征中的疗效观察[J]. 中国当代儿科杂志,2004, 6(5):425-426.
[20] 秦素芳,张红梅,方炜. 沐舒坦预防早产儿呼吸窘迫综合征的临床疗效分析[J]. 中国妇幼保健,2007, 22(35):5006-5007.
[21] 胡琴,连金媚,李俭庆. 沐舒坦不同给药方式预防早产儿呼吸窘迫综合征疗效观察[J]. 中国当代儿科杂志,2006, 8(4):301-303.
[22] 蒋曙红,顾春艳,蒋惠芬,祁斌. 沐舒坦预防早产儿肺透明膜病的疗效观察[J]. 同济大学学报(医学版),2006, 27(5):86-87.
[23] Marini A, Franzetti M, Gios G, Flauto U, Arosio A, Maccabruni M, et al. Ambroxol in the treatment of idiopathic respiratory distress syndrome. An interim report on a controlled double-blind multicenter study versus placebo[J]. Respiration, 1987, 51(Suppl 1):60-67.
[24] Wauer RR, Schmalisch G, Hammer H, Buttenberg S, Weigel H, Huth M. Ambroxol for prevention and treatment of hyaline membrane disease[J]. Eur Respir J Suppl, 1989, 3(1):57-65.
[25] Wauer RR, Schmalisch G, Kurze D, Rachmann B, Grauel EL. The use of ambroxol (bromhexine metabolite VIII) in the prevention and treatment of hyaline membrane disease (HMD) [J]. EJOG, 1983, 15(4):421-424.

(本文编辑:王庆红)