

肺表面活性物质治疗新生儿胎粪吸入综合征临床疗效的 meta 分析

罗菲菲¹ 杨迪元² 陈攀³ 华子瑜¹

(1. 重庆医科大学附属儿童医院新生儿诊治中心, 重庆 400014;
2. 广州市妇女儿童医疗中心新生儿科, 广东 广州 510000;
3. 重庆市第九人民医院放射科, 重庆 400700)

[摘要] **目的** 外源性肺表面活性物质(PS)治疗胎粪吸入综合征(MAS)的临床疗效存在争议,本研究对PS治疗MAS的效果进行系统评价,为其临床应用提供循证医学证据。**方法** 计算机检索PubMed、Science Citation Index、The Cochrane Central Register of Controlled Trials、Ovid、EBSCOhost、BIOSIS previews、中国生物医学文献数据库、万方数据库、维普中文科技期刊数据库关于PS治疗MAS的随机对照试验(RCT)。根据Cochrane系统评价员手册5.0.2版方法评价文献质量,采用RevMan 5.0.25软件进行meta分析。**结果** 共纳入8个RCT,包含512例MAS患儿,其中PS治疗组257例,对照组255例。Meta分析显示,PS治疗MAS,能显著降低氧合指数($MD = -2.59, 95\% CI: -4.33 \sim -0.86, P = 0.003$),升高动脉/肺泡氧分压比值($MD = 0.05, 95\% CI: 0.05 \sim 0.06, P < 0.00001$),缩短平均住院时间($MD = -4.94, 95\% CI: -7.44 \sim -2.44, P = 0.0001$)和降低病死率($OR = 0.47, 95\% CI: 0.24 \sim 0.93, P = 0.03$)。而机械通气时间、氧疗时间、气漏发生率、肺出血发生率、颅内出血发生率两组间差异无统计学意义。**结论** 目前证据显示PS替代治疗MAS是有效的,但鉴于该meta分析纳入文献数量有限且质量中等,结论尚需规范的大规模、多中心RCT论证。
[中国当代儿科杂志,2012,14(6):413-417]

[关键词] 肺表面活性物质;胎粪吸入综合征;疗效;Meta分析;新生儿
[中图分类号] R722.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2012)06-0413-05

Efficacy of pulmonary surfactant therapy in neonates with meconium aspiration syndrome: a meta-analysis

LUO Fei-Fei, YANG Di-Yuan, CHEN Pan, HUA Zi-Yu. Department of Neonatology, Children's Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China (Hua Z-Y, Email: ziyu_h@yahoo.com.cn)

Abstract: Objective The efficacy of pulmonary surfactant (PS) replacement therapy for meconium aspiration syndrome (MAS) remains controversial. This study aimed to evaluate the efficacy of PS therapy in neonates with MAS by a meta-analysis. **Methods** Randomized controlled trials (RCTs) on the treatment of MAS with PS were searched electronically in medical debases including PubMed, Science Citation Index, The Cochrane Central Register of Controlled Trials, Ovid, EBSCOhost, BIOSIS previews, Chinese BioMedical Literature Database, Wanfang Database and VIP Chinese Sci-Tech Periodical Database. The Cochrane Handbook 5.0.2 was employed to evaluate methodological quality. RevMan 5.0.25 software was used for the meta-analysis. **Results** Eight RCTs including 512 MAS neonates (257 cases in the PS treatment group and 255 cases in the control group) were enrolled in this meta-analysis. The meta-analysis showed that PS treatment reduced oxygenation index ($MD = -2.59; 95\% CI: -4.33, -0.86; P = 0.003$), increased arterial oxygen/alveolar oxygen ratio ($MD = 0.05; 95\% CI: 0.05, 0.06; P < 0.00001$), shortened hospitalization days ($MD = -4.94; 95\% CI: -7.44, -2.44; P = 0.0001$) and decreased mortality rate ($OR = 0.47; 95\% CI: 0.24, 0.93; P = 0.03$) significantly. There were no statistical differences in the durations of mechanical ventilation and oxygen therapy, and the incidences of air leak, pulmonary hemorrhage and intracranial hemorrhage between the PS treatment and control groups. **Conclusions** Currently published evidence from RCTs suggests that PS replacement therapy is effective for MAS, however because of the limited quantity and quality of trials enrolled in the study, further evidence from RCTs is needed to prove the efficacy.
[Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(6):413-417]

Key words: Pulmonary surfactant; Meconium aspiration syndrome; Efficacy; Meta-analysis; Neonate

[收稿日期]2011-12-26;[修回日期]2012-01-29
[作者简介]罗菲菲,女,硕士研究生。
[通信作者]华子瑜,副教授。

胎粪吸入综合征 (meconium aspiration syndrome, MAS)系胎儿在宫内或产时吸入混有胎粪的羊水,导致呼吸道和肺泡机械性阻塞、肺泡表面活性物质失活和肺组织发生化学性炎症反应,出生后出现以呼吸窘迫为主,同时伴有其他脏器受损的一组综合征。在发展中国家约10% MAS 新生儿发展为呼吸衰竭,死亡率达39%^[1-2]。肺部化学性炎症和内源性肺表面活性物质 (pulmonary surfactant, PS) 受损是MAS的主要病理生理改变,糖皮质激素治疗 MAS 已逐渐为人们接受^[3],但是外源性 PS 治疗 MAS 的临床疗效存在争议^[4-9],本研究旨在采用 Cochrane 协作网推荐的方法,对 PS 治疗 MAS 的效果进行系统评价,为其临床应用提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 文献检索

参照 Cochrane 协作网制定的检索策略进行检索,以表面活性物质、胎粪吸入综合征、surfactant、meconium aspiration syndrome 为检索词,计算机检索 PubMed、Science Citation Index (SCI)、The Cochrane Central Register of Controlled Trials、Ovid、EBSCOhost、BIOSIS previews、中国生物医学文献数据库、万方数据库及维普中文科技期刊数据库,时间均为建库至2011年3月。手工检索重庆医科大学图书馆收录的国内外新生儿科学术会议论文汇编及学位论文等。

1.2 文献纳入标准

(1) PS 治疗 MAS 的随机对照试验 (RCT)。(2) PS 类型、剂量、用药时间不限。(3) 至少可提取一项结局指标:氧合指数 (oxygenation index, OI)、动脉/肺泡氧分压比值 (arterial oxygen / alveolar oxygen ratio, a/A PO₂)、病死率、平均住院时间、机械通气时间、氧疗时间、MAS 并发症 (气漏、肺出血、颅内出血) 的发生率。

1.3 文献排除标准

(1) 研究对象有严重先天性疾病、颅内出血 II~IV 级^[10]、10 min Apgar 评分 < 3 分等。(2) 重复的临床试验。

1.4 文献质量评价

根据 Cochrane 协作网系统评价员手册 5.0.2 版^[11]文献质量评价方法,从随机分配、分配隐藏、盲法、数据完整、选择性报告和其他偏倚风险 6 方面评价文献质量。

1.5 文献筛选

两名研究员独立阅读,按照纳入与排除标准筛

选文献,有分歧的由第三名评价,仍有争议由研究组讨论决定。资料缺乏时,通过电子邮件与作者联系补充。

1.6 统计学分析

采用 RevMan 5.0.25 软件进行 Meta 分析。根据 PS 类型、给药方法不同进行亚组分析,明确其对疗效的影响。计数资料采用优势比 (odds ratio, OR) 表示;对于计量资料,测量单位一致时,采用均数差 (mean difference, MD) 表示;测量单位不一时,采用标准化的均数差 (standard mean difference, SMD) 表示。合并分析采用 μ 检验,区间估计采用 95% 可信区间 (95% CI)。异质性检验用 χ^2 检验及 I^2 统计量,具有同质性 ($P > 0.1, I^2 \leq 50\%$) 时,采用固定效应 meta 分析;存在异质性 ($P \leq 0.1, I^2 > 50\%$) 时,采用随机效应 meta 分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 检索结果

共检索到 1082 篇文献,其中外文 937 篇,中文 145 篇。文献查重后,剩余 674 篇。通过阅读题目及摘要,排除 648 篇,剩余 26 篇。阅读全文后剔除 18 篇,最后纳入 8 篇 RCT 文献^[6-8,12-16]进行系统评价。

2.2 纳入研究的基本特征

8 篇 RCT 共纳入研究对象 512 例,其中 PS 组 257 例 (男 142 例,女 115 例),对照组 255 例 (男 138 例,女 117 例)。见表 1。

2.3 纳入研究的质量评价

纳入研究均提及随机化分组,2 项研究^[7,15]使用随机数字法,1 项^[6]使用随机数字表法,3 项^[12,14,16]使用随机序列法,2 项研究^[8,13]未提及随机分组法。4 项研究使用序列编号的信封实施分配隐藏。3 项研究^[8,15-16]使用双盲法。8 项研究文献质量均为中等。见表 2。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 肺氧合功能 (1) OI: 纳入 4 项研究^[6-7,12,14]间有统计学异质性 ($Chi^2 = 18.05, P = 0.0004$)。Meta 分析显示:给予 PS 24 h 后,OI 明显改善 ($P = 0.003$) (表 3)。按照 PS 类型行亚组分析 (亚组间具同质性),猪 PS 亚组^[6,12]及牛 PS 亚组^[7,14] OI 均明显改善 ($P < 0.001$),MD (95% CI) 分别为 -5.32 (-7.50, -3.14) 和 -1.10 (-1.20, -0.99)。按给药方法行亚组分析 (亚组间具异质性),PS 滴入组^[6-7,12] OI 和对照组差异无统计学意义 ($MD = -3.21, 95\% CI: -6.88 \sim 0.46, P = 0.09$),

PS 灌洗组^[14]较对照组 OI 明显改善($MD = -2.00$, $95\% CI: -3.18 \sim -0.82, P = 0.0009$)。(2) a/A PO_2 : 纳入 3 项研究^[6-7,12]间存在同质性($Chi^2 = 2.16, P = 0.34$)。Meta 分析显示:给予 PS 24 h 后,a/A PO_2 明

显改善($P < 0.00001$) (表 3)。按照 PS 类型行亚组分析(亚组间具同质性),猪 PS 亚组^[6, 12]及牛 PS 亚组^[7] a/A PO_2 均明显改善($P < 0.001$), $MD(95\% CI)$ 分别为 0.06(0.05, 0.07)和 0.05(0.04, 0.06)。

表 1 纳入 8 项 RCT 研究的基本资料 ($\bar{x} \pm s$)

纳入研究	组别	例数	胎龄 (周)	出生体重 (g)	Apgar		日龄(h)	肺表面活性物质
					1 min	5 min		
黄婉英 2009 ^[6]	T	24	38.7 ± 0.3	3094 ± 65	—	—	0.8 ± 0.1	Curosurf (固尔苏)
	C	30	37.8 ± 0.4	2966 ± 78	—	—	0.9 ± 0.2	—
常志霞 2009 ^[7]	T	22	39.2 ± 1.6	3234 ± 336	—	—	6.9 ± 4.2	Calsurf(珂立苏)
	C	23	39.5 ± 1.3	3148 ± 295	—	—	7.2 ± 4.3	—
Sun 2005 ^[12]	T	31	40.0 ± 1.4	3444 ± 534	—	7.4 ± 2.1	—	Curosurf(固尔苏)
	C	30	39.6 ± 1.7	3359 ± 506	—	7.0 ± 2.4	—	—
Dargaville 2010 ^[14]	T	30	—	—	—	—	13.0 ± 5.9	Survanta(守肺佳)
	C	35	—	—	—	—	12.0 ± 6.3	—
Wiswell 2002 ^[13]	T	15	39.9 ± 1.2	3491 ± 517	—	—	14.3 ± 11.5	Surfaxin
	C	7	39.4 ± 1.9	3601 ± 126	—	—	19.6 ± 7.5	—
Findlay 1996 ^[8]	T	20	40.2 ± 0.3	3370 ± 112	—	—	—	Survanta(守肺佳)
	C	20	39.6 ± 0.5	3507 ± 128	—	—	—	—
Lotze 1998 ^[15]	T	87	39.0 ± 1.8	3500 ± 500	6 ± 2	8 ± 2	31 ± 22	Survanta(守肺佳)
	C	81	39.0 ± 1.7	3500 ± 50	6 ± 3	7 ± 2	29 ± 21	—
Maturana 2005 ^[16]	T	28	—	3610 ± 500	—	—	—	Survanta(守肺佳)
	C	29	—	3520 ± 500	—	—	—	—

注:—,无数据;T:PS 治疗组;C:对照组。

表 2 文献质量评价

纳入研究	随机分配	分配隐藏	盲法	数据完整	非选择性报告	其他偏倚风险	文献质量
黄婉英 2009 ^[6]	是	不清楚	不清楚	是	是	不清楚	中
常志霞 2009 ^[7]	是	不清楚	不清楚	是	是	不清楚	中
Sun 2005 ^[12]	是	是	不清楚	是	是	不清楚	中
Dargaville 2010 ^[14]	是	是	不清楚	是	是	不清楚	中
Wiswell 2002 ^[13]	是	不清楚	不清楚	是	是	不清楚	中
Findlay 1996 ^[8]	是	不清楚	是	是	是	不清楚	中
Lotze 1998 ^[15]	是	是	是	是	是	不清楚	中
Maturana 2005 ^[16]	是	是	是	是	是	不清楚	中

2.4.2 病死率 纳入 8 项研究^[6-8,12-16]间存在同质性($Chi^2 = 6.20, P = 0.29$)。Meta 分析显示:PS 能降低病死率($P = 0.03$) (表 3)。按 PS 类型行亚组分析(亚组间具同质性),猪 PS 亚组^[6, 12]及牛 PS 亚组^[7-8,14-16]病死率与对照组比较差异无统计学意义(分别 $P = 0.09$ 和 $P = 0.13$), $OR(95\% CI)$ 分别为 0.25(0.05, 1.25)和 0.56(0.26, 1.19);人工合成 PS 亚组^[13]与对照组病死率均为 0,无法比较。按给药方法行亚组分析(亚组间具同质性),PS 滴入组^[6-8, 12, 15-16]及灌洗组^[13-14]病死率与对照组比较差异无统计学意义(P 分别为 0.08 和 0.18), $OR(95\% CI)$ 分别为 0.50(0.23, 1.09)和 0.38(0.09, 1.57)。

2.4.3 平均住院时间 纳入 4 项研究^[6-8,13]间有统计学异质性($Chi^2 = 49.26, P < 0.001$)。Meta 分

析显示:PS 能降低平均住院时间($P = 0.0001$) (表 3)。按照 PS 类型行亚组分析(亚组间具异质性),猪 PS 亚组^[6]及牛 PS 亚组^[7-8]平均住院时间明显低于对照组(分别 $P < 0.001$ 和 < 0.05), $MD(95\% CI)$ 分别为 -4.30(-4.58, -4.02)和 -5.76(-10.95, -0.57);人工合成 PS 亚组^[13]平均住院时间与对照组比较差异无统计学意义($MD = -0.40, 95\% CI: -9.21 \sim 8.41, P = 0.93$)。按给药方法行亚组分析(亚组间具异质性),PS 滴入组^[6-8]与合并分析结果一致($MD = -5.26, 95\% CI: -7.86 \sim -2.65, P < 0.0001$),PS 灌洗组^[13]平均住院时间和对照组比较差异无统计学意义($MD = -0.40, 95\% CI: -9.21 \sim 8.41, P = 0.93$)。

2.4.4 机械通气时间 纳入 5 项研究^[7-8,12-13,16]

间有统计学异质性($Chi^2=74.73,P<0.001$)。Meta 分析显示:PS 组与对照组间机械通气时间差异无统计学意义($P=0.13$)(表 3)。按 PS 类型行亚组分析(亚组间具异质性),猪 PS 亚组^[12]、牛 PS 亚组^[7-8, 16]及人工合成 PS 亚组^[13]机械通气时间与对照组比较差异无统计学意义(P 分别为 0.14、0.14 和 0.32), $SMD(95\%CI)$ 分别为 0.38(-0.12, 0.89)、-1.71(-4.00, 0.59)和 -0.47(-1.38, 0.44)。按给药方法行亚组分析(亚组间具异质性),PS 滴入组^[7-8, 12, 16]及灌洗组^[13]机械通气时间与对照组比较差异无统计学意义(P 分别为 0.16 和 0.32), $SMD(95\%CI)$ 分别为 -1.16(-2.79, 0.46)和 -0.47(-1.38, 0.44)。

2.4.5 氧疗时间 纳入 4 项研究^[7-8, 13, 16]间有统计学异质性($Chi^2=45.18,P<0.001$)。Meta 分析显示:PS 组与对照组间氧疗时间差异无统计学意义($P=0.25$)(表 3)。按 PS 类型行亚组分析(亚组间具异质性),牛 PS 亚组^[7-8, 16]及人工合成 PS 亚组^[13]氧疗时间与对照组比较差异无统计学意义(P 分别为 0.22 和 0.76), $SMD(95\%CI)$ 分别为 -1.12(-2.91, 0.68)和 0.14(-0.76, 1.04)。按给药方法行亚组分析(亚组间具异质性),PS 滴入组^[7-8, 16]及灌洗组^[13]氧疗时间与对照组比较差异无统计学意义(P 分别为 0.22 和 0.76), $SMD(95\%CI)$ 分别为 -1.12(-2.91, 0.68)和 0.14(-0.76, 1.04)。

2.4.6 MAS 并发症发生比例 6 项研究^[7-8, 12, 14-16]报道了气漏发生情况,研究间无异质性

($Chi^2=7.32,P=0.20$)。Meta 分析显示:PS 组与对照组间气漏发生比例差异无统计学意义($P=0.05$)(表 3)。按照 PS 类型行亚组分析(亚组间具同质性),牛 PS 亚组^[7-8, 14-16]及猪 PS 亚组^[12]气漏发生率与对照组比较差异无统计学意义(P 分别为 0.08 和 0.37), $OR(95\%CI)$ 分别为 0.50(0.23, 1.08)和 0.62(0.22, 1.77)。按给药方法行亚组分析(亚组间具同质性),PS 滴入组^[7-8, 12, 15-16]及灌洗组^[14]气漏发生率与对照组比较差异无统计学意义(P 分别为 0.13 和 0.16), $OR(95\%CI)$ 分别为 0.60(0.31, 1.15)和 0.21(0.02, 1.88)。

2 项研究^[7, 14]报道了肺出血发生比例,均为牛 PS 亚组,研究间无异质性($Chi^2=0.19,P=0.66$)。Meta 分析显示:PS 组与对照组间肺出血发生比例差异无统计学意义($P=0.56$)(表 3)。按给药方法行亚组分析,PS 滴入组^[7]及灌洗组^[14]肺出血发生比例与对照组比较差异无统计学意义(P 分别为 0.97 和 0.48), $OR(95\%CI)$ 分别为 1.05(0.06, 17.85)和 2.43(0.21, 28.20)。

3 项研究^[7, 12, 15]报道了颅内出血发生比例,研究间无异质性($Chi^2=2.78,P=0.25$),均采用气管内滴入。Meta 分析显示:PS 组与对照组间颅内出血发生比例差异无统计学意义($P=0.14$)(表 3)。按照 PS 类型行亚组分析(亚组间具同质性),猪 PS 亚组^[12]及牛 PS 亚组^[7, 15]颅内出血发生率与对照组比较差异无统计学意义(P 分别为 0.11 和 0.44), $OR(95\%CI)$ 分别为 0.17(0.02, 1.52)和 0.71(0.30, 1.69)。

表 3 PS 组与对照组的 Meta 分析结果

观察指标	例数(%)		异质性检验	MD/SMD/OR	95%CI	P 值
	对照组	PS 组	$P(I^2)$			
OI	118(52.4)	107(47.6)	0.0004(83%)	$MD=-2.59$	-4.33, -0.86	0.003
a/APO ₂	83(51.9)	77(48.1)	0.34(7%)	$MD=0.05$	0.05, 0.06	<0.00001
病死率	255(49.8)	257(50.2)	0.29(19%)	$OR=0.47$	0.24, 0.93	0.03
平均住院时间	80(49.7)	81(50.3)	≤0.00001(94%)	$MD=-4.94$	-7.44, -2.44	0.0001
机械通气时间	109(48.4)	116(51.6)	≤0.00001(95%)	$SMD=-1.02$	-2.35, 0.31	0.13
氧疗时间	79(48.2)	85(51.8)	≤0.00001(93%)	$SMD=-0.80$	-2.19, 0.58	0.25
气漏	218(50.0)	218(50.0)	0.20(32%)	$OR=0.54$	0.29, 1.00	0.05
肺出血	58(52.7)	52(47.3)	0.66(0%)	$OR=1.71$	0.28, 10.60	0.56
颅内出血	134(48.9)	140(51.1)	0.25(28%)	$OR=0.55$	0.25, 1.21	0.14

注:OI 为氧合指数;a/A PO₂ 为动脉/肺泡氧分压比值。

3 讨论

本研究结果显示,PS 替代治疗 MAS,能降低 OI,提高 a/APO₂,改善肺氧合功能,还能缩短住院时间,降低病死率,与多项临床研究^[4-8]结果一致。既

往认为,PS 促进肺泡扩张,迅速降低肺血管阻力,使肺血流增加、脑血流波动,会增加肺出血、颅内出血的风险^[17-18],但本研究证实,PS 不增加肺出血、颅内出血的风险,与近期报道一致^[19-20]。

常志霞等^[7]及 Findlay 等^[8]的研究显示 PS 治疗组机械通气、氧疗时间均明显缩短;Sun 等^[12]、

Wiswell 等^[13]、Maturana 等^[16]认为 PS 组与对照组机械通气、氧疗时间差异无统计学意义。临床研究结果不一致,可能与以下因素有关:(1)PS 类型:因缺乏表面活性蛋白 SpB 和 SpC,不能抵抗渗出液中高分子蛋白质的抑制,合成 PS 疗效差^[10]。(2)用药时间:胎粪引起的支气管阻塞和炎症反应,在吸入后 12~24 h 达高峰,肺灌洗时间越晚,效果越差^[14]。(3)PS 首剂量:现在认为首剂采用大剂量 PS 疗效更好,因为首剂大剂量 PS 能快速分布至各级肺泡,在同一时间内降低大部分肺泡的表面张力,使肺泡张开,进行有效通气、氧合,迅速降低呼吸机参数。而且,首剂大剂量 PS 能迅速改善呼吸功能,缩短机械通气时间,减轻机械通气相关的 PS 蛋白 B、C 缺乏、肺功能减退,缩短氧疗时间^[21]。Surfaxin 的推荐首次剂量是 110 mg/kg,而 Wiswell 等^[13]试验中首剂为 40 mg/kg,首剂不足可能是其疗效欠佳的原因之一。

气管内滴入 PS 易发生分布不均匀,使用稀释的 PS 进行肺灌洗能降低胎粪的黏度,使其易清除,改善通气/血流^[12]。Jeng 等^[22]发现,用 20 mL/kg 稀释的 PS 对模型动物进行支气管肺泡灌洗,治疗 MAS 的效果明显优于非灌洗组和 10 mL/kg 灌洗组。Kinsella 等^[23]认为 PS 灌洗可有效清除气道胎粪颗粒,但用于重症 MAS 可能增加气漏、肺循环障碍风险,故 PS 肺灌洗治疗 MAS 尚在探索中。本研究 meta 分析亦未显示 PS 肺灌洗疗效优于气管内滴入。

鉴于本 meta 分析纳入文献数量有限、质量中等,且仅对 PS 类型、给药方法进行亚组分析,用药剂量、时间等因素对疗效的影响未能分析。因此,PS 治疗 MAS 的疗效需大规模多中心 RCT 进一步明确。

[参 考 文 献]

[1] Qian L, Liu C, Zhuang W, Guo Y, Yu J, Chen H, et al. Neonatal respiratory failure: a 12-month clinical epidemiologic study from 2004 to 2005 in China [J]. *Pediatrics*, 2008, 121 (5): e1115-e1124.

[2] Bhat RY, Rao A. Meconium-stained amniotic fluid and meconium aspiration syndrome: a prospective study[J]. *Ann Trop Paediatr*, 2008, 28(3): 199-203.

[3] 杨迪元, 华子瑜. 糖皮质激素治疗胎粪吸入综合征的研究进展[J]. *中国当代儿科杂志*, 2010, 12 (6): 505-508.

[4] El Shahed AI, Dargaville P, Ohlsson A, Soll R. Surfactant for meconium aspiration syndrome in full term/near term infants [J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, (3): CD002054.

[5] 章丽星. 肺表面活性物质治疗重症胎粪吸入综合征的疗效[J]. *实用儿科临床杂志*, 2007, 22(4): 302-303.

[6] 黄婉英. 早期应用肺表面活性物质联合持续正压通气在基层医院新生儿胎粪吸入综合征中的应用价值 [J]. *广东医学*,

2009, 30(7): 1151-1153.

[7] 常志霞, 刘翠青, 马海燕, 刘素哲, 李莉, 邱向利. 外源性肺表面活性物质对胎粪吸入综合征肺表面活性物质相关蛋白的影响[J]. *中国新生儿科杂志*, 2009, 24(5): 273-276.

[8] Findlay RD, Taeusch HW, Walther FJ. Surfactant replacement therapy for meconium aspiration syndrome[J]. *Pediatrics*, 1996, 97(1): 48-52.

[9] Dargaville PA, Mills JF, Copnell B, Loughnan PM, McDougall PN, Morley CJ. Therapeutic lung lavage in meconium aspiration syndrome: a preliminary report [J]. *J Paediatr Child Health*, 2007, 43(7-8): 539-545.

[10] 常立文. 新生儿颅内出血[M] // 沈晓明, 王卫平. 儿科学. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 105-107.

[11] Higgins JPT, Green S(editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.2* [DB/OL]. The Cochrane Collaboration, 2009. [updated March 2011]. <http://www.cochrane-handbook.org>.

[12] Chinese Collaborative Study Group for Neonatal Respiratory Diseases (Sun Bo). Treatment of severe meconium aspiration syndrome with porcine surfactant: a multicentre, randomized, controlled trial[J]. *Acta Paediatrica*, 2005, 94(7): 896-902.

[13] Wiswell TE, Knight GR, Finer NN, Donn SM, Desai H, Walsh WF, et al. A multicenter, randomized, controlled trial comparing surfaxin (Lucinactant) lavage with standard care for treatment of meconium aspiration syndrome[J]. *Pediatrics*, 2002, 109(6): 1081-1087.

[14] Dargaville PA, Copnell B, Mills JF, Haron I, Lee JK, Tingay DG, et al. Randomized controlled trial of lung lavage with dilute surfactant for meconium aspiration syndrome[J]. *J Pediatr*, 2010, 158(3): 383-389.

[15] Lotze A, Mitchell BR, Bulas DI, Zola EM, Shalwitz RA, Gunkel JH, et al. Multicenter study of surfactant (beractant) use in the treatment of term infants with severe respiratory failure[J]. *J Paediatr*, 1998, 132(1): 40-47.

[16] Maturana A, Torres-Pereyra J, Salinas R, Astudillo P, Moya FR. A randomized trial of natural surfactant for moderate to severe meconium aspiration syndrome[J/OL]. *PAS*, 2005, 57: 1545.

[17] 叶贞志, 李月凤, 卢光进, 韩玉昆. 外源性肺表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合征的疗效分析[J]. *广东医学*, 2005, 26(7): 889-891.

[18] Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001(2): CD000510.

[19] Sweet DG, Halliday HL. The use of surfactants in 2009[J]. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2009, 94(3): 78-83.

[20] 李禄全, 余加林, 陈静宇, 张先红, 袁晓丽. 牛肺表面活性物质治疗早产儿呼吸窘迫综合征对脑血流动力学的影响[J]. *第三军医大学学报*, 2010, 32(21): 2333-2335.

[21] 杨杰, 李文成, 叶秀桢, 高薇薇, 袁川. 首剂大剂量肺表面活性物质治疗重度新生儿肺透明膜病临床观察[J]. *中国实用儿科杂志*, 2009, 24(1): 50-52.

[22] Jeng MJ, Soong WJ, Lee YS. Effective lavage volume of diluted surfactant improves the outcome of meconium aspiration syndrome in newborn piglets[J]. *Pediatr Res*, 2009, 66(1): 107-112.

[23] Kinsella JP. Meconium aspiration syndrome: is surfactant lavage the answer? [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 168(4): 413-414.

(本文编辑:王庆红)