

论著·临床研究

早产儿生后早期应用糖皮质激素预防 支气管肺发育不良的 Meta 分析

纪凤娟 殷勇 徐娟 赵丽霞 周雅娟 朱蕾

(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心呼吸内科, 上海 200127)

[摘要] **目的** 探讨早期应用糖皮质激素预防早产儿支气管肺发育不良(BPD)的疗效和安全性。**方法** 全面检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方医学网及维普等数据库,收集各数据库从建库至2016年6月有关早产儿早期应用糖皮质激素预防BPD的文献,对符合纳入标准的16项随机对照试验(RCT)应用 Review Manager 5.3 进行 Meta 分析。**结果** 16项 RCT 共纳入2962例参与者,其中试验组1486例,对照组1476例。Meta 分析结果显示,早产儿早期应用糖皮质激素有利于减少纠正胎龄36周时BPD的发生率($OR=0.73$, $95\%CI$: $0.61\sim0.87$, $P=0.0004$);但发生高血糖($OR=1.61$, $95\%CI$: $1.24\sim2.09$, $P=0.0003$)、高血压($OR=1.63$, $95\%CI$: $1.11\sim2.38$, $P=0.01$)、肠穿孔($OR=1.51$, $95\%CI$: $1.12\sim2.04$, $P=0.007$)的风险增加。**结论** 目前尚不能推荐早产儿应用糖皮质激素预防BPD,需要进一步研究其优缺点,尤其需注意高血糖、高血压、肠穿孔等不良影响。**[中国当代儿科杂志, 2017, 19(6): 638-645]**

[关键词] Meta 分析;糖皮质激素;支气管肺发育不良;早产儿

Early postnatal application of glucocorticoids for preventing bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a Meta analysis

Ji Feng-Juan, Yin Yong, Xu Juan, Zhao Li-Xia, Zhou Ya-Juan, Zhu Lei. Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China (Yin Y, Email: yinyong9999@163.com)

Abstract: Objective To study the clinical effect and safety of early postnatal application of glucocorticoids in the prevention of bronchopulmonary dysplasia (BPD) in preterm infants. **Methods** The databases including PubMed, Cochrane Library, Embase, CNKI, Wanfang Data, and VIP were comprehensively searched for articles on early postnatal application of glucocorticoids in the prevention of BPD in preterm infants published up to June 2016. Review Manager 5.3 was used for the Meta analysis of 16 randomized controlled trials (RCTs) that met the inclusion criteria. **Results** A total of 2962 participants were enrolled in the 16 RCTs, with 1486 patients in the trial group and 1476 in the control group. The Meta analysis showed that early postnatal application of glucocorticoids reduced the incidence rate of BPD at a corrected gestational age of 36 weeks ($OR=0.73$, $95\%CI$: $0.61\sim0.87$, $P=0.0004$), but there was an increase in the risk of hyperglycemia ($OR=1.61$, $95\%CI$: $1.24\sim2.09$, $P=0.0003$), hypertension ($OR=1.63$, $95\%CI$: $1.11\sim2.38$, $P=0.01$), and intestinal perforation ($OR=1.51$, $95\%CI$: $1.12\sim2.04$, $P=0.007$). **Conclusions** At present, it is not recommended to use glucocorticoids to prevent BPD in preterm infants. Its advantages and disadvantages need further studies, with special focuses on the adverse effects of hyperglycemia, hypertension, and intestinal perforation.

[Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(6): 638-645]

Key words: Meta analysis; Glucocorticoid; Bronchopulmonary dysplasia; Preterm infant

[收稿日期] 2016-12-23; **[接受日期]** 2017-03-02

[作者简介] 纪凤娟,女,硕士研究生。

[通信作者] 殷勇,男,主任医师。

支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD) 又称慢性肺疾病 (chronic lung disease, CLD), 是早产儿肺部疾病中常见的并发症之一^[1], 主要由机械通气导致的严重呼吸窘迫综合征 (respiratory distress syndrome, RDS) 引起^[2]。BPD 可造成早产儿神经发育障碍, 延长住院时间, 增加再入院治疗风险^[1]。有越来越多的证据表明, 炎症反应在 BPD 的发病机制中起重要作用^[2-4]。糖皮质激素由于其强大的抗炎特性, 是一个有吸引力的干预策略。理论上讲, 应用糖皮质激素会对肺部有益, 但同时具有相应的不良反应。Halliday 等^[5]及 Shah 等^[6]分别于 2010 年及 2012 年做过有关早产儿生后早期应用糖皮质激素预防 BPD 疗效与安全性的系统评价, 但由于有新的文献更新, 且对于相关疗效及不良反应仍存在争议, 为此, 本研究增加了相关的文献进行 Meta 分析, 评价早产儿早期应用糖皮质激素预防 BPD 的疗效与安全性, 以期 BPD 防治提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

纳入标准包括: (1) 研究对象为早产儿; (2) 干预措施: 生后早期 (<2 周) 开始接受糖皮质激素治疗者为治疗组, 接受安慰剂者为对照组^[2]; (3) 同一团队的同一研究只收录与本 Meta 分析相关性最大的一项; (4) 研究类型: 临床随机对照试验 (RCT), 文献的语种不受限制。

1.2 排除标准

排除标准包括: (1) 未提供充分原始数据且索取无果, 无法获取原文的文献; (2) 文献质量严重偏倚的 RCT; (3) 重复收录的文献; (4) 综述、专家经验总结、评价性、理论阐述文章。

1.3 检索策略

利用计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、中国期刊全文数据库 (CNKI)、万方医学网及维普等数据库, 并追溯纳入文献的参考文献, 收集早产儿早期应用糖皮质激素预防 BPD 的疗效和安全性的相关文献。检索时限均从各数据库建库至 2016 年 6 月。

英文检索词包括: bronchopulmonary dysplasia;

lung diseases; chronic disease; anti-inflammatory agents; budesonide; beclomethasone dipropionate; flunisolide; fluticasone propionate; dexamethasone; steroids; glucocorticoids; corticosteroid; hydrocortisone; infants, premature; preterm infants; neonatal prematurity; newborn infant; newborns; newborn; neonate; randomized controlled trial; controlled clinical trial; randomized; placebo; clinical trials as topic; trial。中文检索词包括: 支气管肺发育不良、早产儿、糖皮质激素。

1.4 资料提取

参考 Cochrane 协作网推荐的方法编制资料提取表, 由 2 名研究者独立提取资料, 交叉核对, 如果有不一致观点通过讨论进行解决。本 Meta 分析提取的资料包括: (1) 文献的基本特征 (包括文题、年份、研究者姓名等); (2) 所纳入文献研究对象的基本特征、干预措施和结局指标。

1.5 文献质量评价

由采用 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 版 (Review Manager 5.3 中自带) 提供的标准进行评价: (1) 是否随机, 随机方法是否正确; (2) 是否采用盲法; (3) 是否做到分配隐藏; (4) 研究结局是否盲法评价; (5) 随访是否完成。所有质量标准均满足者, 发生偏倚的可能性最低; 如其中任何一条或多条质量评价标准仅部分满足 (或不清楚), 则该研究存在相应偏倚的可能性为中等; 如其中任何一条或多条完全不满足 (未使用或不正确), 则该研究存在相应偏倚的高度可能性。

1.6 统计学分析

采用 Review Manager 5.3 进行 Meta 分析。本 Meta 分析对于计数资料的效应指标选取比值比 (odds ratio, OR) 及其 95% 可信区间 (confidence interval, CI) 表示。异质性检验的检验方法采用 Q 检验和 I^2 统计量, 如果异质性检验结果 $P \geq 0.1$ 、 $I^2 < 50\%$, 表示各研究间没有异质性, 选用固定效应模型; 如果异质性检验结果 $P < 0.1$ 、 $I^2 > 50\%$, 表示研究间存在异质性, 选用随机效应模型。采用 Cochrane 风险偏倚评估工具分析是否存在偏倚。利用 Review Manager 5.3 软件采取去除单项研究法, 即文献的逐一排除进行敏感性分析, 评价 Meta 分析结果的稳定性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 检索结果

按制订的检索策略, 检出相关文献共 718 篇, 经阅读标题、摘要或全文, 依据纳入标准与质量评价后, 筛选出符合纳入标准的有 16 篇文献^[7-22]。文献筛选流程见图 1。

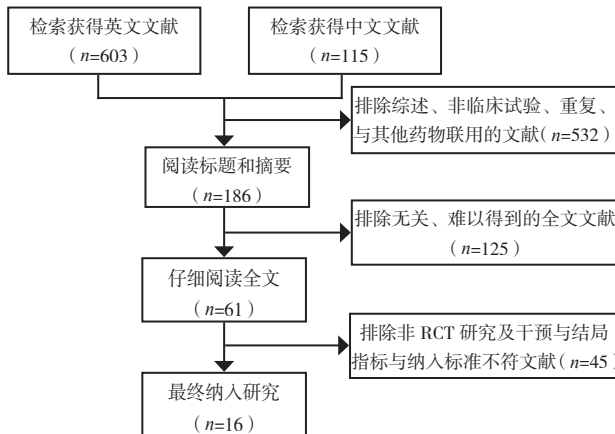


图 1 文献筛选流程

2.2 研究对象及观察指标

16 项 RCT^[7-22] 共纳入 2962 例参与者, 其中试验组 1486 例, 对照组 1476 例。结局指标如下。

(1) 主要指标: 纠正胎龄 36 周时两组 BPD 的患病情况。

(2) 其他指标: 全身激素的使用率 (吸入激素治疗的患儿, 预防 BPD 治疗过程中仍需使用静脉激素率); 14 d 撤机失败率; 重新气管插管率; 纠正胎龄 36 周病死率; 高血糖、高血压、感染、胃肠道出血、严重脑室内出血、脑室周围白质软化、坏死性小肠结肠炎、严重早产儿视网膜病变、动脉导管未闭、肠穿孔、气胸、肺出血的发生率。

2.3 干预措施

所有文献均以应用糖皮质激素为治疗组, 应用安慰剂为对照组。6 项 RCT^[10-11,13,18-19,22] 应用氢化可的松; 3 项 RCT^[9,16-17] 应用布地奈德; 4 项 RCT^[7-8,20-21] 应用地塞米松; 2 项 RCT^[12,15] 应用丙酸倍氯米松; 1 项 RCT^[14] 应用丙酸氟替卡松。16 篇 RCT 的相关信息见表 1。

表 1 16 篇 RCT 的相关信息

文献	例数		胎龄 (周) [#]	干预措施		主要结局指标
	对照组	试验组		对照组	试验组	
Soll 2001 ^[7]	269	273	25~26	安慰剂	静脉地塞米松每日 0.5 mg/kg, 3 d; 每日 0.25 mg/kg, 3 d; 每日 0.10 mg/kg, 3 d; 每日 0.05 mg/kg, 3 d。	①④⑤⑥⑧
Anttila 2005 ^[8]	56	53	<32	安慰剂	吸入地塞米松每日 0.5 mg/kg。	①④⑤⑥⑦
Bassler 2015 ^[9]	419	437	23~27	安慰剂	吸入布地奈德。	①②③⑥⑦
Biswas 2003 ^[10]	128	125	<30	安慰剂	吸入氢化可的松每日 1 mg/kg, 5 d; 后每日 0.5 mg/kg, 2 d。	①⑥
Bonsante 2007 ^[11]	25	25	<28	安慰剂	氢化可的松每日 1 mg/kg, 9 d; 后每日 0.5 mg/kg, 3 d。	①④⑥⑦⑧
Cole 1999 ^[12]	130	123	<33	安慰剂	吸入丙酸倍氯米松气雾剂。	①②⑤
Efird 2005 ^[13]	18	16	23~29	安慰剂	吸入氢化可的松每日 2 mg/kg, 2 d; 后每日 0.6 mg/kg, 3 d。	⑥⑦
Fok 1999 ^[14]	26	27	<32	安慰剂	吸入丙酸氟替卡松气雾剂每 12 h 1 次, 每次 250 μg。	①②④⑥⑧
Jangaard 2002 ^[15]	30	30	27	安慰剂	吸入丙酸倍氯米松气雾剂。	①②
Jonsson 2000 ^[16]	15	15	23~27	安慰剂	吸入布地奈德。	①⑥
Merz 1999 ^[17]	11	12	25~32	安慰剂	每 6 h 1 次 布地奈德 2 吸, 连续 10 d 或直到患儿拔管。	①②④⑧
Ng 2006 ^[18]	24	24	<32	安慰剂	吸入氢化可的松每日 3 mg/kg, 5 d。	①⑦
Peltoniemi 2005 ^[19]	26	25	23~29	安慰剂	静脉氢化可的松每日 2 mg/kg, 2 d; 每日 1.5 mg/kg, 2 d; 每日 0.75 mg/kg, 2 d。	①⑤⑥⑦
Stark 2001 ^[20]	109	111	24~26	安慰剂	静脉/口服地塞米松每日 0.15 mg/kg, 3 d; 每日 0.10 mg/kg, 3 d; 每日 0.05 mg/kg, 2 d; 每日 0.02 mg/kg, 2 d。	①④⑤⑥⑦⑧
Vento 2004 ^[21]	10	10	<33	安慰剂	静脉地塞米松每日 0.5 mg/kg, 3 d; 每日 0.25 mg/kg, 3 d; 每日 0.125 mg/kg, 1 d。	⑥
Watterberg 2004 ^[22]	180	180	23~27	安慰剂	吸入氢化可的松每日 1 mg/kg, 12 d; 后每日 0.5 mg/kg, 3 d。	②⑥⑦

注: [#] “胎龄”指该项研究中所有纳入患儿的胎龄情况。“结局指标”中①示纠正胎龄 36 周 BPD 的发生率; ②示全身糖皮质激素使用率; ③示重新气管插管率; ④示高血糖的发生率; ⑤示胃肠道出血的发生率; ⑥示动脉导管未闭的发生率; ⑦示肠穿孔的发生率; ⑧示高血压的发生率。

2.4 文献偏倚评价

本 Meta 分析采用 Cochrane 风险偏倚评估工具进行文献偏倚评价, 纳入的 16 项 RCT^[7-22] 均使用随机方法, 其中 7 项 RCT^[9-11,13,18,20,22] 描述了正确的随机方法, 并提及分配隐藏, 11 项 RCT^[7,9-12,15-20] 实施了双盲, 故存在选择性偏倚可能小; 11 项 RCT 研究结局实行盲法评价, 故测量偏倚较小; 14 项 RCT 结局数据完整及不存在选择性报告研究结果, 故随访及报告的偏倚均较小; 纳入文献的总体质量和证据强度较高。纳入研究的方法学质量评价见图 2。

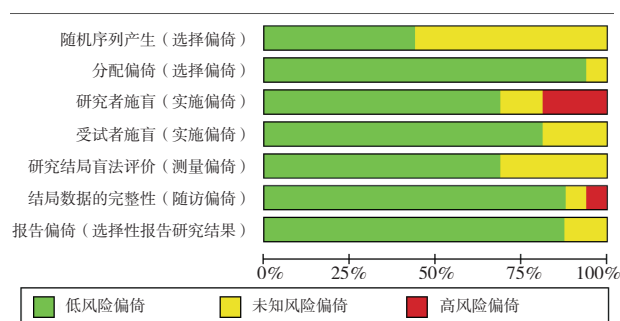


图2 偏倚风险图 约 56% 研究随机序列的产生方式未知, 因而有较高的未知偏倚风险; 约 94% 研究有指定的分配隐藏方法从而具有较低风险的分配偏倚; 约 69% 研究实行了双盲, 约 19% 研究者施盲存在高风险; 约 69% 研究测量偏倚低风险, 其余研究测量偏倚风险未知; 随访偏倚高风险与未知风险研究各占约 6%, 其余研究结局数据完整, 从而有低风险偏倚; 约 88% 研究报告偏倚低风险, 12% 报告风险未知。

2.5 Meta 分析结果

2.5.1 纠正胎龄 36 周时 BPD 发生率 研究纠正胎龄 36 周时 BPD 的发生率共 13 项试验^[7-12,14-20], 纳入 2548 名患儿。Meta 分析显示, 试验组比对照组发生率低, 两组间差异有统计学意义 ($OR=0.73$, $95\%CI: 0.61\sim0.87$, $P=0.0004$), 见图 3。异质性检验显示: $I^2=0\%$, $P=0.71$, 无异质性。

2.5.2 纠正胎龄 36 周时病死率 研究纠正胎龄 36 周时病死率有 9 项试验^[7,9-10,12,14-15,17,20-21], 纳入 2620 名患儿。Meta 分析显示, 两组间病死率比较差异无统计学意义 ($OR=1.13$, $95\%CI: 0.92\sim1.40$, $P=0.23$)。异质性检验显示: $I^2=0\%$, $P=0.68$, 无异质性。

2.5.3 全身糖皮质激素使用率 研究全身糖皮质激素的使用率共 6 项试验^[9,12,14-15,17,22], 纳入 1605

名患儿。Meta 分析显示, 试验组比对照组全身糖皮质激素使用率低, 两组间差异有统计学意义 ($OR=0.72$, $95\%CI: 0.58\sim0.90$, $P=0.003$), 见图 4。异质性检验显示: $I^2=0\%$, $P=0.44$, 无异质性。

2.5.4 14 d 撤机失败率 研究 14 d 撤机失败率共 5 项试验^[10,14-17], 纳入 419 名患儿。Meta 分析显示, 两组间 14 d 撤机失败率比较差异无统计学意义 ($OR=0.87$, $95\%CI: 0.58\sim1.32$, $P=0.52$)。异质性检验显示: $I^2=33\%$, $P=0.20$, 无异质性。

2.5.5 重新气管插管率 研究重新气管插管率共 1 项试验^[9], 纳入 856 名患儿。Meta 分析显示, 试验组比对照组重新气管插管率低, 差异有统计学意义 ($OR=0.56$, $95\%CI: 0.33\sim0.95$, $P=0.03$), 见图 5。

2.5.6 高血糖的发生率 研究高血糖发生率共 6 项试验^[7-8,11,14,17,20], 纳入 993 名患儿。Meta 分析显示, 试验组比对照组高血糖发生率高, 差异有统计学意义 ($OR=1.61$, $95\%CI: 1.24\sim2.09$, $P=0.0003$), 见图 6。异质性检验显示: $I^2=38\%$, $P=0.16$, 无异质性。

2.5.7 高血压的发生率 研究高血压发生率共 5 项试验^[7,11,14,17,20], 纳入 885 名患儿。Meta 分析显示, 两组间高血压发生率差异有统计学意义 ($OR=1.63$, $95\%CI: 1.11\sim2.38$, $P=0.01$), 见图 7。异质性检验显示: $I^2=6\%$, $P=0.37$, 无异质性。

2.5.8 动脉导管未闭的发生率 研究动脉导管未闭发生率共 12 项试验^[7-11,13-14,16,19-22], 纳入 2578 名患儿。Meta 分析显示, 试验组动脉导管未闭率比对照组低, 差异有统计学意义 ($OR=0.66$, $95\%CI: 0.56\sim0.77$, $P=0.00001$), 见图 8。异质性检验显示: $I^2=7\%$, $P=0.37$, 无异质性。

2.5.9 肠穿孔的发生率 研究肠穿孔发生率共 9 项试验^[7-9,11,13,18-20,22], 纳入 2266 名患儿。Meta 分析显示, 试验组肠穿孔发生率比对照组高, 差异有统计学意义 ($OR=1.51$, $95\%CI: 1.12\sim2.04$, $P=0.007$), 见图 9。异质性检验显示: $I^2=0\%$, $P=0.53$, 无异质性。

2.5.10 其他不良反应 胃肠道出血 ($OR=1.63$, $95\%CI: 0.99\sim2.66$, $P=0.05$)、感染 ($OR=1.11$, $95\%CI: 0.94\sim1.30$, $P=0.21$)、严重脑室内出血 ($OR=0.97$, $95\%CI: 0.75\sim1.24$, $P=0.79$)、脑室周围白质软化 ($OR=1.33$, $95\%CI: 0.90\sim1.97$,

$P=0.16$)、坏死性小肠结肠炎($OR=0.85$, $95\%CI: 0.66\sim 1.09$, $P=0.20$)、严重早产儿视网膜病变($OR=0.91$, $95\%CI: 0.75\sim 1.10$, $P=0.32$)、

气胸($OR=1.17$, $95\%CI: 0.84\sim 1.64$, $P=0.50$)、肺出血($OR=1.17$, $95\%CI: 0.70\sim 1.94$, $P=0.55$)等不良反应两组间比较差异无统计学意义。

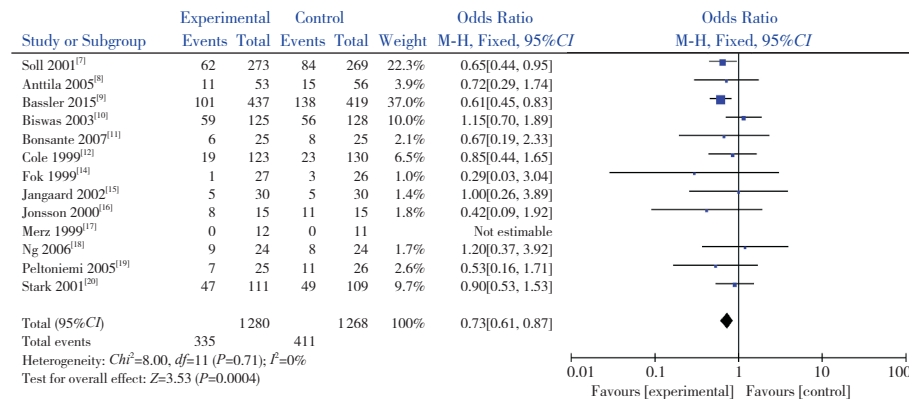


图 3 两组纠正胎龄 36 周时 BPD 发生率比较的 Meta 分析

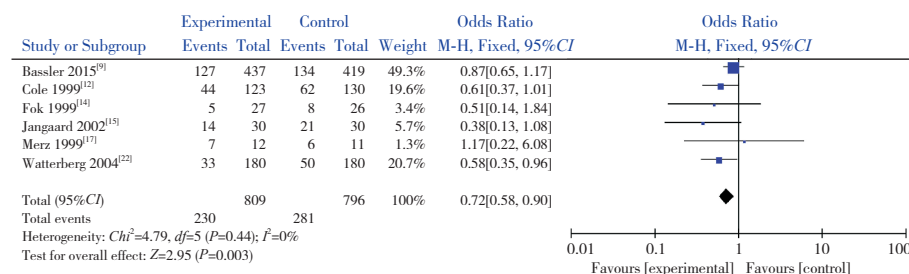


图 4 两组全身糖皮质激素使用率比较的 Meta 分析

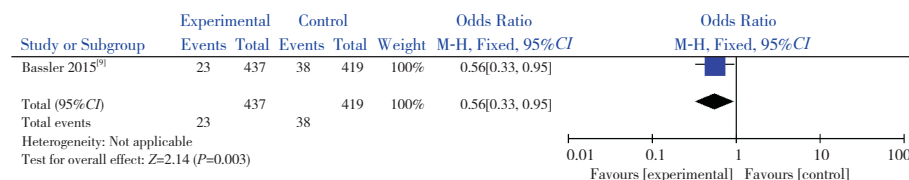


图 5 两组重新气管插管率比较的 Meta 分析

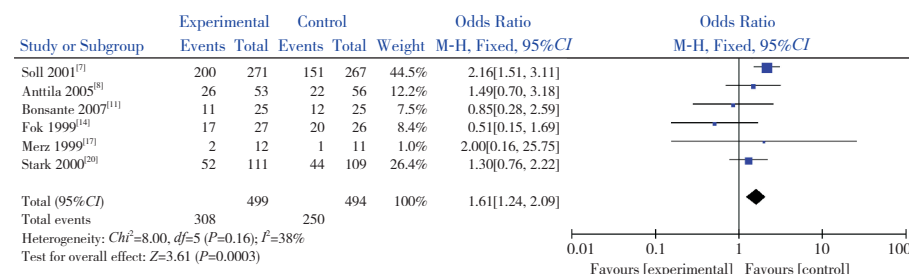


图 6 两组高血糖发生率比较的 Meta 分析

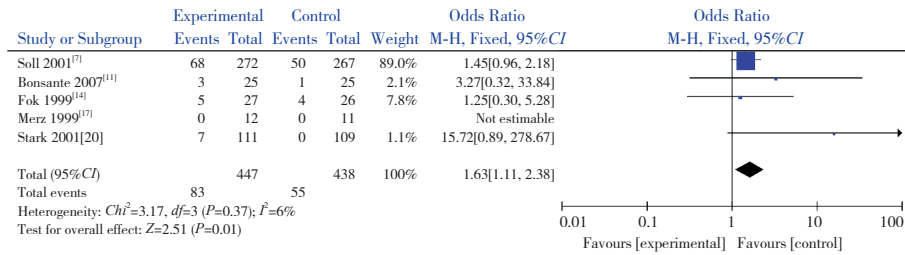


图 7 两组高血压发生率比较的 Meta 分析

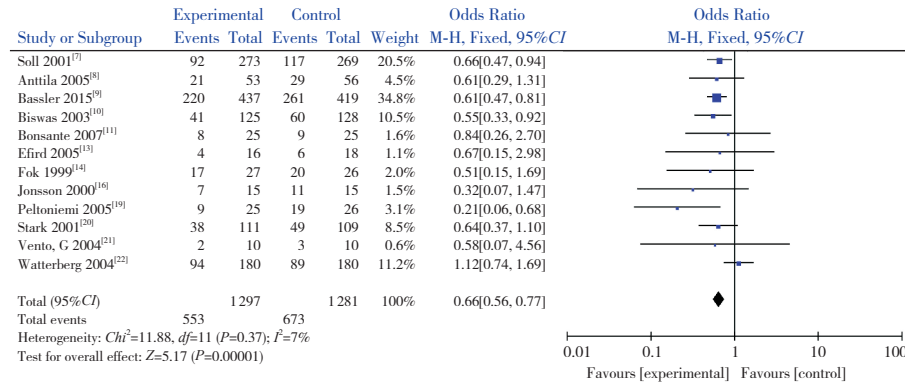


图 8 两组动脉导管未闭发生率比较的 Meta 分析

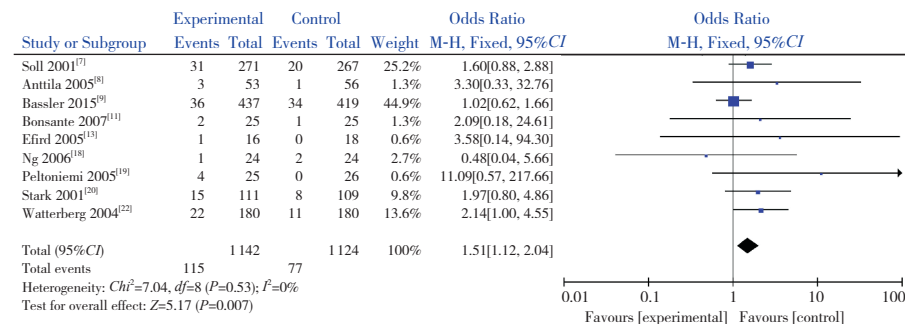


图 9 两组肠穿孔发生率比较的 Meta 分析

2.6 敏感性分析

所有 Meta 分析结果均没有异质性。利用 Review Manager 5.3 软件将每项 Meta 分析结果排除小样本或低质量研究^[17,21]后, 比较 Meta 分析合并值的一致性。结果显示, 排除前后 Meta 分析结果一致, 说明研究合并结果稳定性较好, 结果可靠, 见表 2。

表 2 排除小样本、低质量研究前后 Meta 分析结果的比较

结局指标	排除前 OR(95%CI)	排除后 OR(95%CI)
纠正胎龄 36 周 BPD 发生率	0.73(0.61~0.87)	0.73(0.61~0.87)
纠正胎龄 36 周病死率	1.13(0.92~1.40)	1.13(0.92~1.40)
全身糖皮质激素使用率	0.72(0.58~0.90)	0.72(0.58~0.89)
14 d 撤机失败率	0.87(0.58~1.32)	0.88(0.58~1.34)
动脉导管未闭发生率	0.66(0.56~0.77)	0.66(0.56~0.77)
感染发生率	1.11(0.94~1.30)	1.11(0.95~1.31)
高血糖发生率	1.61(1.24~2.09)	1.61(1.24~2.09)
高血压发生率	1.63(1.11~2.38)	1.63(1.11~2.38)
严重脑室内出血发生率	0.97(0.75~1.24)	0.96(0.74~1.24)

3 讨论

炎症反应在BPD的发病机制中起重要作用,糖皮质激素可能通过不同机制改善BPD患儿的肺功能。有研究表明糖皮质激素可通过抑制炎症反应,从而预防BPD的发生^[23]。也有研究表明,在生后第1周促肾上腺皮质激素可刺激机体释放出低水平的皮质醇,从而可有效预防BPD^[24]。Halliday等^[5] Meta分析发现,虽然出生后早期(≤ 7 d)激素治疗降低了BPD和动脉导管未闭的风险,但仍可造成短期不利影响,包括增加胃肠道出血、肠穿孔、高血糖、高血压、肥厚性心肌病的发生风险,以及导致生长障碍。长期随访结果表明还可增加神经系统异常与脑性瘫痪的风险。Shah等^[6] Meta分析显示,没有证据表明早期(生后2周)吸入糖皮质激素可降低机械通气早产儿BPD的发生率。

本Meta分析纳入的16项RCT^[7-22]均使用随机方法,其中7项RCT^[9-11,13,18,20,22]描述了正确的随机方法,并提及分配隐藏,11项RCT^[7,9-12,15-20]对医生和受试者均实施了盲法,故存在选择性偏倚可能性小;16项RCT均描述了两组基线资料可比,故存在发表偏倚风险较小。纳入文献的总体质量和证据强度较高,而且异质性分析表明所纳入的研究没有明显异质性。

本Meta分析结果显示,早产儿早期(生后2周)应用糖皮质激素有利于减少纠正胎龄36周时BPD的发生率、再次插管的风险,以及可减少动脉导管未闭的发生和全身激素的使用,同时增加了高血糖、高血压、胃肠道穿孔等风险。本Meta分析的研究结果与Halliday等^[5]研究结果基本一致。早产儿生后早期使用激素仍存在其他的潜在危险。有研究表明早产儿早期使用糖皮质激素对神经系统也有相应的影响^[5-6]。Van Goudoever等^[25]研究患儿使用地塞米松后第4天和第19天的体重,以及分析其氮平衡,结果表明使用高剂量地塞米松使患儿蛋白质水解增加,呈现负氮平衡,从而减少体重。Gibson等^[26]通过对比患儿地塞米松治疗前后下肢增长的变化,结果提示患儿使用地塞米松后生长受到一定的限制。Werner等^[27]研究表明呼吸机依赖的BPD患儿使用高剂量地塞米松治疗后,室间隔厚度与对照组患儿相比增加,且差异

具有统计学意义,从而表明使用高剂量地塞米松可增加BPD患儿心肌肥厚的患病风险。

本Meta分析存在以下局限性:(1)所纳入研究使用的糖皮质激素种类多样:6项RCT^[10-11,13,18-19,22]应用氢化可的松;3项RCT^[9,16-17]应用布地奈德;4项RCT^[7-8,20-21]应用地塞米松;2项RCT^[12,15]应用丙酸倍氯米松;1项RCT^[14]应用丙酸氟替卡松。

(2)激素使用剂量及疗程不一;(3)随访时间范围差别较大。

综上所述,本Meta分析显示,早产儿早期(生后2周)应用糖皮质激素对于预防BPD有一定疗效,但同时存在一些不良反应。目前尚不推荐在此人群中应用糖皮质激素,需要进一步研究确定糖皮质激素的给药方式、疗效与安全性,尤其需注意高血糖、高血压、肠穿孔等不良反应的发生。

[参考文献]

- [1] 裴刚, 龚小慧. 糖皮质激素防治支气管肺发育不良的循证医学证据[J]. 中国小儿急救医学, 2012, 19(1): 98-100.
- [2] 齐骥. 糖皮质激素防治早产儿支气管肺发育不良的进展及争议[J]. 中国循证儿科杂志, 2011, 6(3): 237-240.
- [3] Choi CW, Kim BI, Kim HS, et al. Increase of interleukin-6 in tracheal aspirate at birth: a predictor of subsequent bronchopulmonary dysplasia in preterm infants[J]. Acta Paediatr, 2006, 95(1): 38-43.
- [4] Patterson AM, Taciak V, Lovchik J, et al. Ureaplasma urealyticum respiratory tract colonization is associated with an increase in interleukin 1-beta and tumor necrosis factor alpha relative to interleukin 6 in tracheal aspirates of preterm infants[J]. Pediatr Infect Dis J, 1998, 17(4): 321-328.
- [5] Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early (<8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010, (1): CD001146.
- [6] Shah VS, Ohlsson A, Halliday HL, et al. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, (5): Cd001969.
- [7] Vermont Oxford Network Steroid Study Group. Early postnatal dexamethasone therapy for the prevention of chronic lung disease[J]. Pediatrics, 2001, 108(3): 741-748.
- [8] Anttila E, Peltoniemi O, Haumont D, et al. Early neonatal dexamethasone treatment for prevention of bronchopulmonary dysplasia. Randomised trial and meta-analysis evaluating the duration of dexamethasone therapy[J]. Eur J Pediatr, 2005, 164(8): 472-481.
- [9] Bassler D, Plavka R, Shinwell ES, et al. Early inhaled budesonide for the prevention of bronchopulmonary dysplasia[J]. N Engl J Med, 2015, 373(16): 1497-1506.

- [10] Biswas S, Buffery J, Enoch H, et al. Pulmonary effects of triiodothyronine (T3) and hydrocortisone (HC) supplementation in preterm infants less than 30 weeks gestation: results of the THORN trial—thyroid hormone replacement in neonates[J]. *Pediatr Res*, 2003, 53(1): 48-56.
- [11] Bonsante F, Latorre G, Iacobelli S, et al. Early low-dose hydrocortisone in very preterm infants: a randomized, placebo-controlled trial[J]. *Neonatology*, 2007, 91(4): 217-221.
- [12] Cole CH, Colton T, Shah BL, et al. Early inhaled glucocorticoid therapy to prevent bronchopulmonary dysplasia[J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(13): 1005-1010.
- [13] Efird MM, Heerens AT, Gordon PV, et al. A randomized-controlled trial of prophylactic hydrocortisone supplementation for the prevention of hypotension in extremely low birth weight infants[J]. *J Perinatol*, 2005, 25(2): 119-124.
- [14] Fok TF, Lam K, Dolovich M, et al. Randomised controlled study of early use of inhaled corticosteroid in preterm infants with respiratory distress syndrome[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 1999, 80(3): F203-F208.
- [15] Jangaard KA, Stinson DA, Allen AC, 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.
- [16] Jonsson B, Eriksson M, Soder O, et al. Budesonide delivered by dosimetric jet nebulization to preterm very low birthweight infants at high risk for development of chronic lung disease[J]. *Acta Paediatr*, 2000, 89(12): 1449-1455.
- [17] Merz U, Kusenbach G, Hausler M, et al. Inhaled budesonide in ventilator-dependent preterm infants: a randomized, double-blind pilot study[J]. *Biol Neonate*, 1999, 75(1): 46-53.
- [18] Ng PC, Lee CH, Bnur FL, et al. A double-blind, randomized, controlled study of a "stress dose" of hydrocortisone for rescue treatment of refractory hypotension in preterm infants[J]. *Pediatrics*, 2006, 117(2): 367-375.
- [19] Peltoniemi O, Kari MA, Heinonen K, et al. Pretreatment cortisol values may predict responses to hydrocortisone administration for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in high-risk infants[J]. *J Pediatr*, 2005, 146(5): 632-637.
- [20] Stark AR, Carlo WA, Tyson JE, et al. Adverse effects of early dexamethasone in extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(2): 95-101.
- [21] Vento G, Matassa PG, Zecca E, et al. Effect of dexamethasone on tracheobronchial aspirate fluid cytology and pulmonary mechanics in preterm infants[J]. *Pharmacology*, 2004, 71(3): 113-119.
- [22] Watterberg KL, Gerdes JS, Cole CH, et al. Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial[J]. *Pediatrics*, 2004, 114(6): 1649-1657.
- [23] Groneck P, Speer CP. Inflammatory mediators and bronchopulmonary dysplasia[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 1995, 73(1): F1-F3.
- [24] Watterberg KL, Gerdes JS, Gifford KL, et al. Prophylaxis against early adrenal insufficiency to prevent chronic lung disease in premature infants[J]. *Pediatrics*, 1999, 104(6): 1258-1263.
- [25] Van Goudoever JB, Wattimena JD, Carnielli VP, et al. Effect of dexamethasone on protein metabolism in infants with bronchopulmonary dysplasia[J]. *J Pediatr*, 1994, 124(1): 112-118.
- [26] Gibson AT, Pearse RG, Wales JK. Growth retardation after dexamethasone administration: assessment by knemometry[J]. *Arch Dis Child*, 1993, 69(5 Spec No): 505-509.
- [27] Werner JC, Sicard RE, Hansen TW, et al. Hypertrophic cardiomyopathy associated with dexamethasone therapy for bronchopulmonary dysplasia[J]. *J Pediatr*, 1992, 120(2 Pt 1): 286-291.

(本文编辑: 邓芳明)