

布地奈德不同给药方式联用肺表面活性剂治疗新生儿呼吸窘迫综合征的系统评价

吴自勇¹, 胡静¹, 王伟¹, 秦娜¹, 廖华^{2*}, 肖晓林²

1. 鄂州市中心医院 药学部, 湖北 鄂州 436000

2. 鄂东医疗集团黄石市中心医院(湖北理工学院附属医院) 药剂科, 湖北 黄石 435000

摘要: **目的** 系统评价布地奈德不同给药方式联用肺表面活性剂治疗新生儿呼吸窘迫综合征(neonatal respiratory distress syndrome, NRDS)的临床疗效和安全性。**方法** 计算机检索中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据知识服务平台(Wanfang Data)、维普期刊中文数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、PubMed、EMBase、the Cochrance Library数据库,收集从建库至2021年2月发表的布地奈德持续吸入、单剂吸入和气管滴入分别联用肺表面活性剂治疗NRDS的临床对照研究。提取符合纳入标准的文献并进行质量评价,运用RevMan 5.3软件进行Meta分析。**结果** 共纳入10篇文献,1 049例患者,持续吸入组400例,单剂吸入组265例,气管滴入组384例。Meta分析结果显示:布地奈德持续吸入组治疗后氧合指数增加值大于气管滴入组和单剂吸入组,中重度支气管肺发育不良(BPD)发生率、辅助通气时间、有创机械通气率和肺表面活性剂反复使用率小于气管滴入组和单剂吸入组;气管滴入组治疗后增加值大于单剂吸入组,中重度BPD发生率、辅助通气时间、有创机械通气率和肺表面活性剂反复使用率小于单剂吸入组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 布地奈德不同用药方式联用肺表面活性剂治疗NRDS的临床疗效存在一定差异,持续雾化吸入给药是最优用药方案,其次为气管滴入给药,再次为单剂雾化吸入。

关键词: 布地奈德; 用药方式; 新生儿呼吸窘迫综合征; 肺表面活性剂; Meta分析

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2021)06-1330-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.06.031

Systematic review of different administration of budesonide combined with pulmonary surfactant in treatment of neonatal respiratory distress syndrome

WU Ziyong¹, HU Jing¹, WANG Wei¹, QIN Na¹, LIAO Hua², XIAO Xiaolin²

1. Department of Pharmacy, Ezhou General Hospital, Ezhou 436000, China

2. Department of Pharmacy, Huangshi Central Hospital (Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University), Edong Medical Group, Huangshi 43500, China

Abstract: Objective To systematically evaluate the efficacy of different administration of budesonide combined with pulmonary surfactant (PS) in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome (NRDS). **Methods** The CNKI, Wanfang database, VIP database, CBM, PubMed, EMBase, The Cochrance Library were retrieved to collect the randomized controlled trials of budesonide continuous inhalation, single inhalation and tracheal instillation combined with Surfactant in the treatment of NRDS. According to inclusion and exclusion criteria, qualified literature was screened for evaluation, data was extracted and Meta-analysis was performed with RevMan 5.3 software. **Results** A total of 10 related studies were collected, including 1 049 children, and 400 cases in continuous inhalation group, 265 cases in single inhalation group and 384 cases in tracheal instillation group. The results of Meta-analysis showed that the increase of oxygenation index (OI) in the continuous inhalation group was highest than that in the tracheal instillation group and the single inhalation group, the incidence of moderate and severe BPD, the time of auxiliary ventilation, the rate of invasive mechanical ventilation and the rate of repeated use of PS were lowest than those in the tracheal instillation group and the single inhalation group, and the increase of OI in the tracheal instillation group was higher than that in the

收稿日期: 2021-03-23

基金项目: 湖北省卫健委科研项目(WJ2019H485)

第一作者: 吴自勇,男,本科,主管药师,研究方向为药学。Tel: 18671110898 E-mail: jingyingtitou789@sohu.com

*通信作者: 廖华,女,本科,副主任药师,研究方向为临床药学、循证药学。Tel: 13597674085 E-mail: 178536802@qq.com

single inhalation group, the incidence of moderate and severe BPD, the time of auxiliary ventilation, the rate of invasive mechanical ventilation and the rate of repeated use of PS were lower than those in the single inhalation group, all the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The clinical effect of different administration of budesonide combined with PS in the treatment of NRDS are different, continuous inhalation group of budesonide combined with PS is the best scheme, the second is tracheal instillation, and the third is single inhalation.

Key words: budesonide; mode of administration; neonatal respiratory distress syndrome; pulmonary surfactant; Meta-analysis

新生儿呼吸窘迫综合征(neonatal respiratory distress syndrome, NRDS)是一种新生儿出生后出现呼吸窘迫并逐渐加重的临床综合征,具有发病率高、病情发展迅速等特点,若不及时治疗极易诱发支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)等并发症,严重影响患儿预后^[1-2]。布地奈德是一种新型糖皮质激素,具有抗炎活性强,不良反应较少等特点,由于其半衰期较短,是临床局部使用的常用糖皮质激素之一^[3]。国内外研究均显示布地奈德联用肺表面活性剂(pulmonary surfactant, PS)治疗NRDS具有降低微血管通透性、减轻炎症、改善肺通气功能的作用,降低BPD发生,改善预后^[4-5]。目前,在中国上市的布地奈德剂型有吸入性气雾剂和混悬液体制剂,用药方式有气管滴入(将布地奈德混悬液液体体制剂和肺表面活性剂混合后气管内滴入)、持续性雾化吸入(将布地奈德吸入气雾剂全部剂量按每日剂量持续雾化吸入,直至撤机)和单剂雾化吸入(布地奈德吸入气雾剂按每日剂量单次雾化吸入)等多种给药方式并存的现象。但是,关于布地奈德不同用药方式间疗效及安全性差异尚缺乏高质量循证医学研究,因此本研究采用Meta分析方法,对布地奈德持续雾化吸入、单剂吸入和气管滴入联用肺表面活性剂治疗NRDS的疗效及安全性差异进行系统评价,旨在为临床用药提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入及排除标准

1.1.1 研究对象 根据《实用新生儿学(第4版)》^[6]确诊的NRDS患者(胎龄 < 32 周、出生体质量 $< 1\ 500$ g、出生4h内发生NRDS需呼吸支持的新生儿)。

1.1.2 治疗方法 所有患儿均予以肺表面活性剂和布地奈德治疗。根据布地奈德给药方式分为持续吸入组、单剂吸入组和气管滴入组。

1.1.3 评价指标 以氧合指数、中重度BPD为主要评价指标,以辅助通气时间、有创机械通气和肺表面活性剂反复使用为次要评价指标。

1.1.4 研究类型 前瞻性临床对照研究,语种仅限中文和英文。

1.1.5 排除标准 综述、动物实验、重复发表、无有效数据提取或数据存在明显偏差的。

1.2 文献检索策略

以“新生儿呼吸窘迫综合征、肺表面活性剂、布地奈德、给药方式、雾化吸入、气管滴入”为中文检索词,以“neonatal respiratory distress syndrome, pulmonary surfactant, budesonide, administration, nebulizer inhalation, tracheal instillation”为英文检索词,检索中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据知识服务平台(Wanfang Data)、维普期刊中文数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、PubMed、EMBASE、The Cochrane Library数据库。检索时限均为建库至2021年2月。同时手动检索谷歌、百度学术等,检索可能遗漏的符合纳入标准的文献。

1.3 文献筛选

由2名研究者按照文献纳入及排除标准独立进行文献筛选,填写单个文献信息采集表。遇到分歧时组间相互协商决定,必要时由课题组所有成员共同研究决定。提取数据包括第一作者姓名、发表时间、发表期刊、文献研究设计、患儿基本情况、肺表面活性剂种类及用法用量、布地奈德用法用量、评价指标等。

1.4 文献质量评价

采用改良Jadad评分量表^[7]评价文献质量。主要评分标准如下:随机序列的产生恰当为2分,不清楚为1分,不恰当为0分;随机化隐藏恰当为2分,不清楚为1分,不恰当及未使用为0分;盲法恰当为2分,不清楚为1分,不恰当为0分;描述了撤出与失访为1分,未描述为0分。1~3分为低质量研究,4~7分为高质量研究。

1.5 统计学方法

采用Revman 5.3软件,连续变量选用均数差(MD)作为效应指标;二分类变量选用相对危险度(RR)作为效应指标,各效应量均给估计值并计算

95%置信区间(95%CI),当 $P < 0.05$ 时认为试验组和对照组差异有统计学意义。采用 I^2 检验分析各研究间的异质性,如果 $I^2 \geq 50\%$,即各研究间存在异质性,采用随机效应模型进行Meta分析;如果 $I^2 < 50\%$,即各研究间为同质性,采用固定效应模型进行Meta分析。采用绘制主要评价指标倒漏斗图进行发表偏倚评估。

2 结果

2.1 文献筛选结果

初步检索到文献288篇,其中CNKI 84篇、万方

数据库66篇、VIP 31篇、CBM 16篇、PubMed 52篇、EMBASE 25篇、The Cochrance Library 14篇,去除重复文献127篇,阅读文献题目、摘要后去除与研究不相关文献122篇、综述及系统评价等4篇、观察性研究6篇,阅读全文后去除回顾性分析4篇、无法获得全文8篇、未给出本研究制定的结局指标7篇、最终纳入10篇文献^[8-17]进行Meta分析。共纳入1 049例患者,其中持续吸入布地奈德组400例,单剂吸入组265例,气管滴入组384例。纳入研究基本信息见表1。

表1 纳入研究基本特征
Tablet 1 Basic characteristics of included studies

第一作者	组别	n/例	NRDS分级(\geq III)/例	布地奈德用量	疗程/d	评价指标
付艳红 ^[8] 2019	持续吸入	50	—	0.25 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	6	①②③④⑤
	单剂吸入	—	—			
	气管滴入	50	—			
余静 ^[9] 2018	持续吸入	18	—	0.2~0.3 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	7	①②③
	单剂吸入	19	—			
	气管滴入	—	—			
刘卫云 ^[10] 2018	持续吸入	25	12	0.25 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	4	①③④⑤
	单剂吸入	25	11			
	气管滴入	25	12			
廖亮荣 ^[11] 2017	持续吸入	30	21	0.25 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	4	①②④⑤
	单剂吸入	31	19			
	气管滴入	31	20			
李怀营 ^[12] 2020	持续吸入	35	57	0.25 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	7	①②③
	单剂吸入	35	—			
	气管滴入	36	—			
李艳艳 ^[13] 2020	持续吸入	30	—	0.25 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	3	①③④⑤
	单剂吸入	30	—			
	气管滴入	30	—			
柯华 ^[14] 2016	持续吸入	46	24	0.25 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	4	①②③④⑤
	单剂吸入	46	29			
	气管滴入	46	26			
王君 ^[15] 2019	持续吸入	44	20	0.25 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	3	①②③④⑤
	单剂吸入	44	19			
	气管滴入	44	24			
王林涛 ^[16] 2017	持续吸入	55	49	0.25 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	1	①②④⑤
	单剂吸入	—	—			
	气管滴入	55	42			
赵枫 ^[17] 2021	持续吸入	67	36	0.25 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	7	①②③⑤
	单剂吸入	66	36			
	气管滴入	67	40			

①-氧合指数,②-中重度BPD,③-辅助通气时间,④-有创机械通气,⑤-肺表面活性剂反复使用

① -oxygenation index, ②-moderate to severe BPD, ③-auxiliary ventilation time, ④-invasive mechanical ventilation, ⑤-repeated use of PS

2.2 纳入文献质量评价

10篇文献均提及采用随机分组,其中8篇文献^[9-12,14-17]采用随机数字表法;所有文献未提及是否采用分配隐藏及盲法;4篇文献^[11-12,14,17]报道在研究过程中有患者退出(退出率均<10%),所有文献均报道不同组别间患儿出生胎龄、出生体质量、出生日龄、生产方式、NRDS病情程度分级等一般资料具有可比性,所有文献的数据及结果报告均完整。4篇文献^[11-12,14,17]的Jadad评分为5分,4篇文献^[9-10,15-16]为4分,2篇文献^[8,13]为3分,总体文献质量较好。纳入研究的质量评价结果见表2。

2.3 主要评价指标的Meta分析

2.3.1 氧合指数 9篇文献^[8,10-17]报道了持续吸入组对比气管滴入组、7篇文献^[9-12,14-15,17]报道了持续吸入组对比单剂吸入组、6篇文献^[10-12,14-15,17]报道了气管滴入组对比单剂吸入组的氧合指数比较,各研究间均为同质性($P < 50%$),故采用固定效应模型进行Meta分析,见图1。结果显示治疗后持续吸入组氧合指数增加大于气管滴入组[MD=28.15, 95%CI=25.57~30.73, $P < 0.01$]和单剂吸入组[MD=54.95, 95%CI=52.44~57.46, $P < 0.01$];气管滴入组氧合指数增加大于单剂吸入组[MD=25.74, 95%CI=22.87~28.60, $P < 0.01$]。

2.3.2 中重度BPD发生率 7篇文献^[8,11-12,14-17]报道了持续吸入组对比气管滴入组、6篇文献^[9,11-12,14-15,17]报道了持续吸入组对比单剂吸入组、5篇文献^[11-12,14-15,17]报道了气管滴入组对比单剂吸入组的中重度BPD发生率比较,各研究间均为同质性($P < 50%$),故采用固定效应模型进行Meta分析,见图2。结果显示持续吸入组中重度BPD发生率小于气管滴入组[OR=0.22, 95%CI=0.11~0.44, $P < 0.01$]和单

剂吸入组[OR=0.12, 95%CI=0.06~0.23, $P < 0.01$];气管滴入组中重度BPD发生率小于单剂吸入组[OR=0.42, 95%CI=0.20~0.70, $P < 0.01$]。

2.3.3 不良反应 纳入的10篇文献均提到治疗期间布地奈德持续雾化吸入、单剂雾化吸入和气管滴入3种给药方式均未发生与布地奈德相关的药物不良反应,提示3种用药方式安全性相当。

2.4 次要评价指标的Meta分析

辅助通气时间指标的各研究间存在异质性($I^2 > 50%$),采用随机效应模型进行Meta分析;有创通气和PS反复使用率的各研究间为同质性($I^2 < 50%$),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,(1)辅助通气时间:持续吸入组辅助通气时间小于气管滴入组[MD=-1.90, 95%CI=-2.88~-0.91, $P < 0.01$]和单剂吸入组[MD=-3.61, 95%CI=-5.78~-1.44, $P < 0.01$],气管滴入组中辅助通气时间小于单剂吸入组[OR=-2.04, 95%CI=-3.42~-0.66, $P < 0.01$];(2)有创机械通气:持续吸入组有创机械通气率小于气管滴入组[OR=0.24, 95%CI=0.12~0.49, $P < 0.01$]和单剂吸入组[OR=0.08, 95%CI=0.03~0.22, $P < 0.01$],气管滴入组有创机械通气率小于单剂吸入组[OR=0.18, 95%CI=0.09~0.38, $P < 0.01$];(3)肺表面活性剂反复使用率:持续吸入组肺表面活性剂反复使用率率小于气管滴入组[OR=0.37, 95%CI=0.17~0.79, $P < 0.01$]和单剂吸入组[OR=0.11, 95%CI=0.05~0.23, $P < 0.01$],气管滴入组肺表面活性剂反复使用率率小于单剂吸入组[OR=0.18, 95%CI=0.09~0.33, $P < 0.01$]。见表3。

2.5 发表偏倚性分析

分别绘制氧合指数和中重度BPD发生率的倒漏斗图(图3、4),由图可知,氧合指数指标的数据点

表2 纳入研究的质量评价

Table 2 Quality evaluation of included studies

第一作者	随机方法	分配隐藏	盲法	退出或失访	基线情况	Jadad评分
付艳红 ^[8] ,2019	不清楚	不清楚	不清楚	否	可比	3
余静 ^[9] ,2018	随机数字表	不清楚	不清楚	否	可比	4
刘卫云 ^[10] ,2018	随机数字表	不清楚	不清楚	否	可比	4
廖亮荣 ^[11] ,2017	随机数字表	不清楚	不清楚	是	可比	5
李怀营 ^[12] ,2020	随机数字表	不清楚	不清楚	是	可比	5
李艳艳 ^[13] ,2020	不清楚	不清楚	不清楚	否	可比	3
柯华 ^[14] ,2016	随机数字表	不清楚	不清楚	是	可比	5
王君 ^[15] ,2019	随机数字表	不清楚	不清楚	否	可比	4
王林涛 ^[16] ,2017	随机数字表	不清楚	不清楚	否	可比	4
赵枫 ^[17] ,2021	随机数字表	不清楚	不清楚	是	可比	5

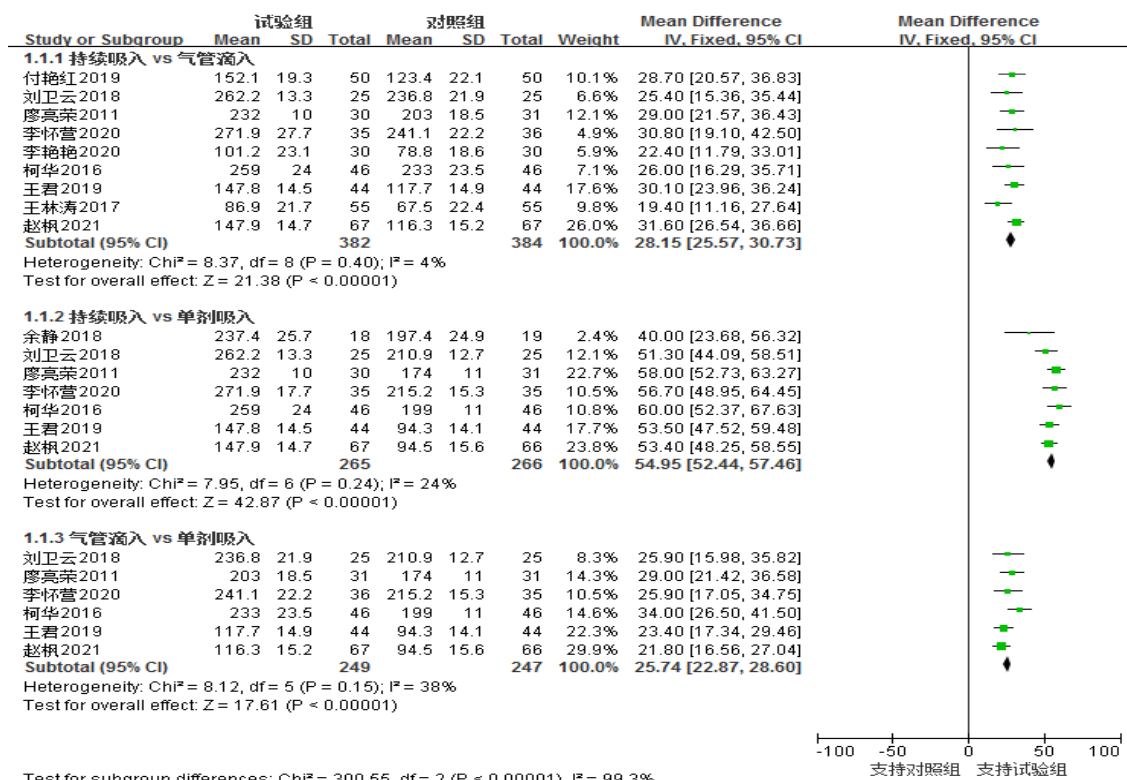


图 1 3组氧合指数比较的Meta分析森林图

Fig. 1 Meta-analysis of forest plot in oxygenation index in three groups

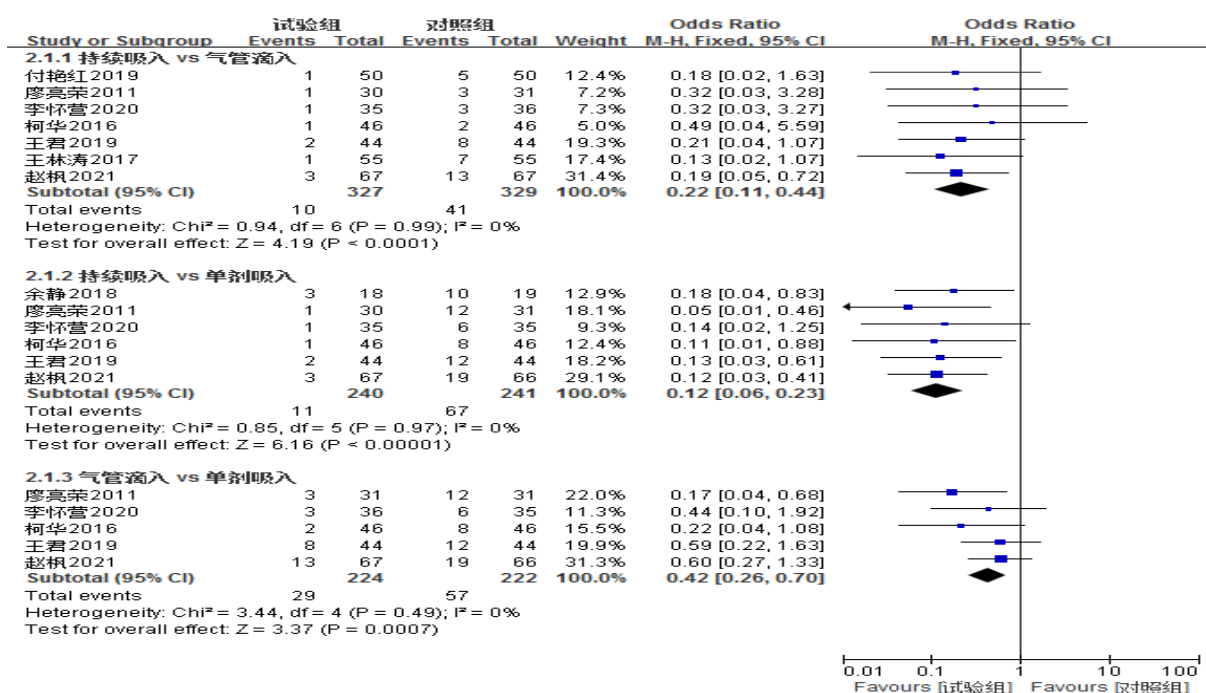


图 2 3组中重度BPD发生率比较的Meta分析森林图

Fig. 2 Meta-analysis of forest plot in incidence of moderate to severe BPD in three groups

基本集中分布于倒漏斗图的中上部,提示文献发表偏倚性较小;中重度BPD指标的数据点主要分布于倒漏斗图的中上部,但数据点分布较为分散,可能存在一定发表偏倚。

3 讨论

3.1 本研究的理论依据

布地奈德兼有强效糖皮质激素活性及弱盐皮质激素活性,能够有效缓解充血、减低毛细管的通

表3 次要评价指标的Meta分析结果

Table 3 Meta-analysis results of secondary evaluation indicators

评价指标	分组	纳入文献数	异质性检验	分析模型	Meta分析结果	
					OR/MD(95%CI)	P值
辅助通气时间	持续吸入 vs 气管滴入	7 ^[8,10,12-15,17]	$I^2=94%$	RF	-1.90(-2.88~-0.91) [#]	<0.001
	持续吸入 vs 单剂吸入	6 ^[9-10,12,14-15,17]	$I^2=98%$	RF	-3.61(-5.78~-1.44) [#]	0.001
	气管滴入 vs 单剂吸入	5 ^[10,12,14-15,17]	$I^2=95%$	RF	-2.04(-3.42~-0.66) [#]	0.004
有创机械通气	持续吸入 vs 气管滴入	7 ^[8,10-11,13-16]	$I^2=0%$	FE	0.24(0.12~0.49) [*]	<0.001
	持续吸入 vs 单剂吸入	4 ^[10-11,14-15]	$I^2=0%$	FE	0.08(0.03~0.22) [*]	<0.001
	气管滴入 vs 单剂吸入	4 ^[10-11,14-15]	$I^2=0%$	FE	0.18(0.09~0.38) [*]	<0.001
肺表面活性剂反复使用率	持续吸入 vs 气管滴入	7 ^[8,10-11,13-15,17]	$I^2=0%$	FE	0.37(0.17~0.79) [*]	<0.001
	持续吸入 vs 单剂吸入	5 ^[10-11,14-15,17]	$I^2=0%$	FE	0.11(0.05~0.23) [*]	<0.001
	气管滴入 vs 单剂吸入	5 ^[10-11,14-15,17]	$I^2=0%$	FE	0.18(0.09~0.33) [*]	<0.001

EF-固定效应模型,RF-随机效应模型;*-OR值,#-MD值

EF-fixed effect model, RF-random effect model, *-OR value, #-MD value

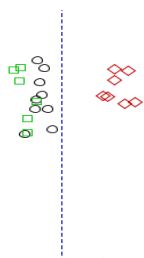


图3 氧合指数绘制的倒漏斗图

Fig 3 Inverted funnel plot by oxygenation index

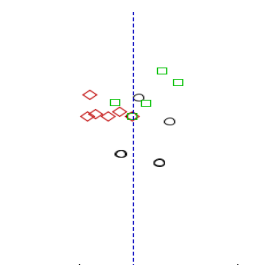


图4 中重度BPD指标绘制的倒漏斗图

Fig 4 Inverted funnel plot by moderate to severe BPD

透性、阻止炎症细胞向炎症部位发生转移、抑制激肽类及组胺类炎症介质的产生^[18]。近年来,关于布地奈德雾化吸入和气管滴入的基础研究较多,但对于两种给药方式的优缺点尚未达成共识。潘静等^[5]认为早产儿雾化吸入布地奈德难以到达肺泡内,抗炎疗效受限,而肺表面活性剂联用布地奈德气管内滴注可以提高肺泡内布地奈德的药物浓度,从而提高抗炎效果。Kuo等^[19]也报道,布地奈德和肺表面活性剂混合后气管内滴注给药治疗早产儿NRDS,在随访2~3年期间内,未发现患儿身体发育、神经运动和认知功能任何改变。柯华等^[14]认为气雾剂型布地奈德在肺内更易吸收,而持续吸入可使其在

肺内持续维持一定的药物浓度,有利于在肺内充分吸收及发挥作用。有研究显示布地奈德雾化吸入后肺部药物浓度是血浆药物浓度的8倍,而布地奈德被吸入后可可逆性与脂肪酸结合,这个过程会改变气道敏感性,延长气道的局部抗炎作用^[20]。部分临床医生担心长期雾化吸入糖皮质激素增加不良反应发生风险,采用单剂雾化吸入给药。

国外的《欧洲新生儿呼吸窘迫综合征防治共识指南:2016版》^[1]只推荐NRDS患儿出生后予以布地奈德可降低机械通气早产儿肺部炎症,降低BPD发生风险。目前,尚未检索到国外关于布地奈德不同用药方式的高质量随机对照研究,而国内的相关报道存在纳入样本量少、研究设计质量不高等不足,研究结果推荐等级有限。鉴于此,本研究对布地奈德不同用药方式联用肺表面活性剂治疗NRDS进行系统评价,为临床治疗和治疗指南更新提供高质量依据。

3.2 本研究评价指标选择和Meta分析结果

本研究共纳入10篇文献,1049例患儿。Meta分析结果显示,布地奈德持续雾化吸入患儿的治疗后氧合指数增加值大于布地奈德气管滴入和单剂雾化吸入,中重度BPD发生率、辅助通气时间、有创机械通气率和肺表面活性剂反复使用率小于布地奈德气管滴入和单剂雾化吸入;同时,布地奈德气管滴入患儿的治疗后氧合指数增加值大于布地奈德单剂雾化吸入,中重度BPD发生率、辅助通气时间、有创机械通气率和肺表面活性剂反复使用率小于布地奈德单剂雾化吸入,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。迅速改善患儿呼吸窘迫体征,减少BPD发生

风险是目前治疗NRDS的基本原则^[2],而氧合指数是评价患儿呼吸窘迫体征改善程度的主要指标,本研究结果提示改善NRDS患儿急性呼吸窘迫体征和降低BPD发生风险的布地奈德持续用药方式依次为持续雾化吸入、气管滴入和单剂雾化吸入。文献报道,重症NRDS患儿由于肺表面活性剂分泌严重及合成不足,出生前宫内感染风险较高,临床治疗往往需要吸入高氧、机械通气等治疗,后期易合并肺部感染,从而增加并发BPD风险,而有创机械通气是并发肺部真菌感染的高危因素^[21]。

本研究结果提示,布地奈德持续雾化吸入减少后期肺部感染、减少呼吸机撤机和停机反应优于气管滴入和单剂雾化吸入,而气管滴入给药优于单剂雾化吸入。反复使用肺表面活性剂是重症NRDS的治疗方案之一,但反复、大剂量使用肺表面活性剂也有潜在的不良反应,不仅影响临床疗效,也可能影响支气管-肺、心血管以及中枢神经系统等^[22]。本研究结果提示布地奈德持续雾化吸入患儿肺表面活性剂反复使用率显著小于气管滴入和单剂雾化吸入,从而有助于减少反复、大剂量使用肺表面活性剂潜在的不良反应。所有文献均未报道短期使用布地奈德不同用药方式未发现不良反应,提示安全性较好。

3.3 本研究实际意义、存在不足及改进措施

本研究结果显示布地奈德不同用药方式联用肺表面活性剂治疗NRDS的临床疗效存在一定差异,在3种常用布地奈德用药方式中,持续雾化吸入给药迅速缓解患儿急性呼吸窘迫临床体征和减少中重度BPD发生的最优用药方案,其次为气管滴入给药,再次为单剂雾化吸入。尽管本研究扩大了样本量、评价指标较全面,较现有临床随机报道的临床推荐等级有所提高,但也存在一定局限性,如纳入文献数量较少,且均为中文文献;多数研究在方案中未提及是否采用盲法和分配隐藏;辅助通气时间可能由于不同文献研究者撤机时机掌握次差异性,导致各研究间存在异质性,可能影响本研究结果的信度。因此本研究结果在未来仍需要大样本、多中心临床随机对照试验明确结论。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] David G, Sweet V, Carnielli J, et al. Infant respiratory distress syndrome: 2016 edition [J]. *Chin J Pediatr*, 2017, 55(3): 169-176.
[2] 孔祥永, 封志纯, 杨慧霞. 早产儿呼吸窘迫综合征早期

防治专家共识 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33(6): 438-440.
Kong X Y, Feng Z C, Yang H X. Expert consensus on early prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2018, 33(6): 438-440.
[3] Yang C F, Lin C H, Chiou S Y, et al. Intratracheal budesonide supplementation in addition to surfactant improves pulmonary outcome in surfactant-depleted newborn piglets [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2013, 48(2): 151-159
[4] Meltzer E O, Pearlman D S, Eckerwall G, et al. Efficacy and safety of budesonide administered by pressurized metered-dose inhaler in children with asthma [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2015, 115(6): 516-522.
[5] 潘静, 陈名武, 倪文泉, 等. 肺表面活性物质联合布地奈德预防极低出生体重儿支气管肺发育不良的疗效观察 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2017, 19(2): 137-141.
Pan J, Chen M W, Ni W Q, et al. Clinical efficacy of pulmonary surfactant combined with budesonide for preventing bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants [J]. *Chin J Contemp Pediatr*, 2017, 19(2): 137-141.
[6] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 396-397.
Shao X M, Ye H M, Qiu X S. *Practical Neonatology* [M]. 4th Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2011: 396-397.
[7] 戚家豪, 魏俊妮, 张振君, 等. 他汀类药物与结直肠癌相关性的Meta分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2021, 42(2): 343-350.
Qi J H, Wei J N, Zhang Z J, et al. A Meta-analysis on association between statins and colorectal cancer [J]. *Chin J Epidemiol*, 2021, 42(2): 343-350.
[8] 付艳红. 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的效果对比 [J]. *中外医学研究*, 2019, 17(11): 164-166.
Fu Y H. Comparison of therapeutic effects of different dosage forms of budesonide combined with pulmonary surfactant on infant respiratory distress syndrome [J]. *Chin Foreign Med Res*, 2019, 17(11): 164-166.
[9] 余静, 喻婷婷. 不同剂型布地奈德联合肺泡表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床分析 [J]. *中华肺部疾病杂志: 电子版*, 2018, 11(4): 416-418.
Yu J, Yu T T. Effects of different forms of budesonide combined with pulmonary surfactant in improving blood gas indicators and bronchopulmonary dysplasia in children with neonatal respiratory distress syndrome [J]. *Chin J Lung Dis: Electr on Ed*, 2018, 11(4): 416-418.

- [10] 刘卫云, 郑云平. 不同剂型布地奈德联合 PS 对新生儿呼吸窘迫综合征的疗效 [J]. 实用中西医结合临床, 2018, 18(12): 92-94.
Liu W Y, Zheng Y P. Therapeutic effect of different dosage forms of budesonide combined with PS on Infant respiratory distress syndrome [J]. Pract Clin J Integr Tradit Chin, 2018, 18(12): 92-94.
- [11] 廖亮荣, 吴学科, 高育健. 不同剂型布地奈德对呼吸窘迫综合征患儿血气改善及肺功能的影响 [J]. 右江医学, 2017, 45(6): 703-705.
Liao L R, Wu X K, Gao Y J. Influence of different dosage forms of budesonide on blood gas improvement and lung function in NRDS [J]. Chin Youjiang Med J, 2017, 45(6): 703-705.
- [12] 李怀营. 不同剂型布地奈德对新生儿呼吸窘迫综合征的疗效观察 [J]. 中国合理用药探索, 2020, 17(3): 52-55.
Li H Y. Effect of different dosage forms of budesonide on neonatal respiratory distress syndrome [J]. Chin J Ration Drug Ues, 2020, 17(3): 52-55.
- [13] 李艳艳. 不同剂型布地奈德联合肺表面活性物质治疗呼吸窘迫综合征的疗效观察 [J]. 医学理论与实践, 2020, 33(12): 1951-1953.
Li Y Y. Therapeutic effect of different dosage forms of budesonide combined with pulmonary surfactant in the treatment of ards [J]. Med Theory Pract, 2020, 33(12): 1951-1953.
- [14] 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.
Ke H, Li Z K, Yu X P, et al. Efficacy of different preparations of budesonide combined with pulmonary surfactant in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome: a comparative analysis [J]. Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(5): 400-404.
- [15] 王君, 王建民, 崔福英, 等. 不同布地奈德给药方式联合 PS 对呼吸窘迫综合征患儿肺功能及安全性的影响 [J]. 国际呼吸病杂志, 2019, 39(15): 1163-1164.
Wang J, Wang J M, Cui F Y, et al. Effects of budesonide administration combined with pulmonary surfactant on pulmonary function and safety in children with respiratory distress syndrome [J]. Int J Respi, 2019, 39(15): 1163-1164.
- [16] 王林涛, 张丙宏. 糖皮质激素的两种给药方案对 NRDS 疗效的影响 [J]. 中国妇幼健康研究, 2017, 28(10): 1205-1208.
Wang L T, Zhang B H. Influence of two glucocorticoid administration schemes on therapeutic effect of neonatal respiratory distress syndrome [J]. Chin J Woman Child Health Res, 2017, 28(10): 1205-1208.
- [17] 赵枫, 文俊, 穆丹, 等. 布地奈德不同给药方式联合肺表面活性物质治疗呼吸窘迫综合征临床效果观察 [J]. 临床军医杂志, 2021, 49(1): 66-68.
Zhao F, Wen J, Mu D, et al. Clinical observation of budesonide combined with pulmonary surfactant in the treatment of respiratory distress syndrome [J]. Clin J Med Offic, 2021, 49(1): 66-68.
- [18] 李静静, 郭庆. 大剂量布地奈德对慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效和安全性的 Meta-分析 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(2): 327-333.
Li J J, Guo Q. Efficacy and safety of high-dose budesonide on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A Meta-analysis [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(2): 327-333.
- [19] 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.
- [20] Meltzer E O, Pearlman D S, Eckerwall G, et al. Efficacy and safety of budesonide administered by pressurized metered dose inhaler in children with asthma [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2015, 115(6): 516-522.
- [21] 邓黎静, 彭华保, 龚晓琴. 布地奈德联合肺表面活性物质治疗重症呼吸窘迫综合征对支气管肺发育不良的影响 [J]. 中华新生儿科杂志, 2017, 32(5): 361-364.
Deng L J, Peng H B, Gong X Q. Effect of budesonide combined with pulmonary surfactant in the treatment of severe respiratory distress syndrome on bronchopulmonary dysplasia [J]. Chin J Neonatol, 2017, 32(5): 361-364.
- [22] 盛辉. 表面活性剂治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床不良反应 [J]. 世界临床药物, 2003, 24(2): 103-105.
Sheng H. Clinical side effects of surfactant in infant respiratory distress syndrome [J]. World Clin Drug, 2003, 24(2): 103-105.

[责任编辑 李红珠]