



扫码阅读电子版

不同布地奈德给药方式联合 PS 对呼吸窘迫综合症患儿肺功能及安全性的影响

王君¹ 王建民¹ 崔福英¹ 徐曼曼²

¹菏泽市第二人民医院儿科 274000; ²菏泽市中医医院儿科 274035

通信作者: 徐曼曼, Email: doctor_158@126.com

【摘要】 目的 探讨布地奈德不同给药方式联合肺表面活性物质 (PS) 对新生儿呼吸窘迫综合征 (NRDS) 患儿肺功能改善及支气管肺发育不良 (BPD) 发生的影响。**方法** 选取菏泽市第二人民医院 2014 年 3 月至 2017 年 7 月收治的发生 NRDS 早产儿 132 例, 按照随机数字表法分为 A、B、C 三组, 各 44 例, A 组给予 PS+布地奈德气雾剂持续喷入, B 组给予 PS+布地奈德液体剂气管内滴入, C 组给予 PS+布地奈德气雾剂单剂喷入; 比较三组患者治疗后血气分析指标、辅助通气持续时间、重复使用 PS 例数、有创通气例数, 记录三组患儿 BPD 发生情况及主要并发症发生率。**结果** (1) 治疗后三组患儿各时间点血气分析结果优于治疗前, 且随着时间的延长氧分压 (PaO₂)、动脉氧分压与吸入氧浓度比 (PaO₂/FiO₂) 逐渐升高, 动脉血二氧化碳分压 (PaCO₂)、氧合指数 (OI) 逐渐降低, 差异有统计学意义 (P < 0.05); 治疗后 A 组患儿 12 h、24 h、48 h 血气分析结果优于 B、C 两组, 差异有统计学意义 (P < 0.05); B 组患儿 24 h、48 h 血气分析结果优于 C 两组, 差异有统计学意义 (P < 0.05); (2) A 组患儿辅助通气持续时间、有创通气例数及重复使用 PS 例数均低于 B、C 两组, 差异有统计学意义 (P < 0.05); B、C 两组辅助通气持续时间、有创通气例数及重复使用 PS 例数比较差异无统计学意义 (P > 0.05); (3) 三组患儿 BPD 发生率比较差异无统计学意义 (P > 0.05), 但 A 组患儿中重度 BPD 发生率低于 B、C 两组 (P < 0.05); 三组患儿主要并发症发生率比较差异无统计学意义 (P > 0.05)。**结论** 布地奈德气雾剂持续喷入联合 PS 治疗 NRDS 能够显著改善患儿肺功能, 减少辅助通气时间及 PS 重复使用率, 降低 BPD 严重程度, 值得临床借鉴。

【关键词】 布地奈德; 肺表面活性物质相关蛋白质类; 呼吸窘迫综合征, 新生儿; 支气管肺发育不良

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.15.009

Effects of budesonide administration combined with pulmonary surfactant on pulmonary function and safety in children with respiratory distress syndrome

Wang Jun¹, Wang Jianmin¹, Cui Fuying¹, Xu Manman²

¹Department of Pediatrics, Second People's Hospital of Heze City, Heze 274000, China; ²Department of Pediatrics, Heze Hospital of Traditional Chinese Medicine, Heze 274035, China

Corresponding author: Xu Manman, Email: doctor_158@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of different doses of budesonide combined with pulmonary surfactant (PS) on pulmonary function improvement and bronchopulmonary dysplasia (BPD) in children with neonatal respiratory distress syndrome (NRDS). **Methods** 132 cases of premature NRDS admitted to the Second People's Hospital of Heze City from March 2014 to July 2017 were selected. According to the random number table, they were divided into three groups (A, B and C), 44 cases in each. Group A received PS+budesonide continuous injection of aerosol, group B was given PS+budesonide liquid tracheal instillation, group C was given a single injection PS+budesonide aerosol; Comparison of three groups of patients after treatment of blood gas analysis indicators, assisted ventilation duration, repeated use of PS cases, invasive ventilation

cases. Three groups of children with BPD and the incidence of major complications were recorded.

Results (1) The results of blood gas analysis at each time point after treatment were better than those before treatment, and partial pressure oxygen (PaO_2), $\text{PaO}_2/\text{fraction of inspiration O}_2$ (FiO_2) gradually increased and PaCO_2 , oxygen index (OI) decreased gradually with the prolongation of time, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); After treatment, the blood gas analysis results of group A at 12 h, 24 h and 48 h were better than those at group B and C ($P < 0.05$). Blood gas analysis results of children in group B were better than those in group C at 24 h and 48 h, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). (2) The duration of assisted ventilation, the number of invasive ventilation and the number of repeated use of PS in group A were lower than those in group B and C ($P < 0.05$). There showed no significant difference in the duration of assisted ventilation, the number of invasive ventilation and the number of repeated PS cases in groups B and C ($P > 0.05$). (3) There showed no significant difference in the incidence of BPD between the three groups ($P > 0.05$). However, the incidence of moderate and severe BPD in group A was lower than that in group B and C ($P < 0.05$). There showed no significant difference in the incidence of major complication between the three groups ($P > 0.05$). **Conclusions** Continuous injection of budesonide aerosol combined with PS can significantly improve pulmonary function in children, reduce the auxiliary ventilation time and the rate of repeated use of PS, and reduce the severity of BPD, which deserves clinical reference.

【Key words】 Budesonide; Pulmonary surfactant-associated protein; Respiratory distress syndrome, newborn; Bronchopulmonary dysplasia

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.15.009

新生儿呼吸窘迫综合征 (neonatal respiratory distress syndrome, NRDS) 多发于早产儿和低体重儿, 由于患儿缺乏肺表面活性物质 (pulmonary surfactant, PS) 导致肺发育不良而致病。目前临床上主要通过 PS 替代治疗和辅助机械通气等方式来治疗 NRDS。支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD) 是早产儿呼吸系统常见病之一, 严重影响患儿的存活率和后期生活质量。随着新生儿 PS 的应用及肺保护策略的实施, 早产儿存活率越来越高, 相应的导致 BPD 的发生率呈逐年上升趋势。BPD 患儿由于需要常年住院治疗和肺功能训练, 给患儿家庭和社会带来了沉重的负担, 已成为新生儿领域重点关注的疾病之一^[1]。糖皮质激素在抑制肺部炎症方面的作用已经被临床证实, 一般在治疗 NRDS 及 BPD 时给予短疗程、小剂量使用。多项研究指出^[2-3], 局部使用糖皮质激素对于肺部疾病具有可靠疗效而全身不良反应少, 实践中不推荐全身静脉给药。另外, 国内外研究表明^[4-5], 在 NRDS 患者中给予 PS 联合布地奈德对改善肺功能具有一定疗效。国内布地奈德剂型主要有气雾剂和液体剂两种类型, 不同剂型的给药途径不同, 进而导致其起效时间、作用时间及作用方式不同。但鲜有研究报道不同给药方式对 NRDS 患儿肺功能及 BPD 发生情况的影响。本研究旨在探讨布地奈德不同给药方式联合 PS 治疗

NRDS 患者的疗效及对 BPD 发生情况的影响, 为临床选取更佳的治疗方案提供参考, 报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取菏泽市第二人民医院在 2014 年 3 月至 2017 年 7 月收治的胎龄 ≤ 32 周, 体质量 $< 1\ 500\ \text{g}$, 出生 $< 4\ \text{h}$ 内发生 NRDS 需要进行机械通气的患儿 132 例, 男 84 例, 女 48 例, 纳入标准: 均符合《欧洲新生儿呼吸窘迫综合征防治共识指南 2016 版》中的诊断标准^[6]; 胎龄 28~33 周, 出生体质量 $1\ 000\sim 1\ 500\ \text{g}$; 出生 4 h 内即出现严重的 NRDS, 初始需求吸氧浓度 $\geq 60\%$; 患儿家属同意本研究并签署知情同意书; 排除标准: 先天性心脏病、神经系统异常或先天性畸形; 治疗过程中死亡或患儿家属放弃治疗。本研究符合 2013 年修订的《赫尔辛基宣言》的要求。采用前瞻性对照研究方式, 按照随机数字表法分为 A、B、C 三组, 各 44 例, 三组患儿在性别、胎龄、出生体质量、分娩方式及 NRDS 分级等基线资料方面比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。

1.2 方法

1.2.1 药物治疗 A 组患儿: 以布地奈德气雾剂 (阿斯利康制药有限公司, 国药准字: H20090410) 作为载体, 按照 $0.25\ \text{mg/kg}$ 配置每日计量, 每喷 $200\ \mu\text{g}$, 采用专门储物罐装置给患儿雾化吸入, 全部剂量分 2~4 次给药, 直至撤机; 肺表面活性物

表 1 三组患儿基线资料比较

组别	例数	性别 [例 (%)]		胎龄 (周, $\bar{x} \pm s$)	出生体质量 (g, $\bar{x} \pm s$)	分娩方式 [例 (%)]		NRDS 分级 [例 (%)]			
		男	女			顺产	剖宫产	I	II	III	IV
A 组	44	29(65.9)	15(34.1)	29.7 \pm 2.6	1 270.8 \pm 180.4	31(70.5)	13(29.5)	8(18.2)	16(36.4)	14(31.8)	6(13.6)
B 组	44	27(61.4)	17(38.6)	30.4 \pm 3.1	1 233.7 \pm 204.6	30(68.2)	14(31.8)	7(15.9)	13(29.5)	15(34.1)	9(20.5)
C 组	44	28(63.6)	16(36.4)	30.2 \pm 2.4	1 289.5 \pm 190.5	32(72.7)	12(27.3)	7(15.9)	18(40.1)	13(29.5)	6(13.6)
统计值		$\chi^2 = 0.227$		$F = 1.036$	$F = 0.788$	$\chi^2 = 0.075$		$\chi^2 = 1.402$			
P 值		>0.05		>0.05	>0.05	>0.05		>0.05			

注：NRDS 为新生儿呼吸窘迫综合征

质（商品名：固尔苏，意大利凯西制药有限公司，国药准字：H20030599），200 mg/kg，气管内滴入；B 组患儿：以布地奈德液体剂作为 PS 的载体，按照 0.25 mg/kg 布地奈德液体剂 + PS 200 mg/kg 混合后气管内滴入；C 组患儿：布地奈德气雾剂作为载体，按照 0.25 mg/kg 配置每日剂量，采用专门储物罐装置给患儿雾化吸入，单次给足全部剂量；肺表面活性物质（商品名：固尔苏，意大利凯西制药有限公司，国药准字：H20030599），200 mg/kg，气管内滴入。所有患儿均给予保暖、清理呼吸道、防治感染、稳定内环境、保护重要脏器、纠正贫血、低蛋白血症等对症支持治疗；首次使用 PS 时间均在出生后 8 h 内，给药前清理呼吸道分泌物，给药后 6 h 内禁止吸痰；根据病情需要可于首次使用 8~12 h 后再使用一次。

1.2.2 机械通气方案 三组患儿在 PS 使用后给予气管插管连接常频呼吸机辅助通气，采用肺保护性通气策略，根据临床表现、血气分析、血氧饱和度情况设定呼吸参数；若患儿短暂脱离呼吸机后无血氧饱和度下降、呼吸窘迫等情况出现，则给予拔出气管插管，改用鼻塞无创正压通气。

1.3 观察指标 (1) 分别于入 NICU 0 h、2 h、12 h、24 h、48 h 复查患儿血气分析，记录 PaCO₂、PaO₂、酸碱度 (pH)、PaO₂/FiO₂ 指标；(2) 记录患儿住院期间辅助通气时间、有创通气例数、重复使用 PS 例数；(3) 记录患儿出现脑室内出血 (intraventricular bleeding, IVH)、早产儿视网膜病 (retinopathy of prematurity, ROP)、肺出血、败血症、坏死性小肠结肠炎 (necrotizing enterocolitis, NEC)、呼吸机相关性肺炎 (ventilator-associated pneumonia, VAP) 发生情况；(4) 记录患儿出现支气管肺发育不良情况。

1.4 BPD 诊断标准及分度^[7] BPD 诊断标准：出生后 28 h 仍需氧支持治疗即可诊断为 BPD；分度：对于出生 ≤ 32 周患儿，校正胎龄 36 周或出院时不需氧为轻度；需氧 FiO₂ < 30% 为中度；需氧 FiO₂ ≥ 30% 为重度。

1.5 统计学分析 应用 SPSS 22.0 软件进行数据分析，符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间两两比较采用单因素方差分析；计数资料以例 (%) 表示，组间比较采用卡方检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患儿不同时间点血气分析结果比较 治疗后三组患儿各时间点血气分析结果优于治疗前，且随着时间的延长 PaO₂、PaO₂/FiO₂ 逐渐升高，PaCO₂、OI 逐渐降低，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗后 A 组患儿 12 h、24 h、48 h 血气分析结果优于 B、C 两组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；B 组患儿 24 h、48 h 血气分析结果优于 C 组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.2 三组患儿辅助通气时间、重复使用 PS 率及有创通气使用率比较 A、B 两组患儿辅助通气持续时间、有创通气例数及重复使用 PS 例数均低于 C 组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；A、B 两组辅助通气持续时间、有创通气例数及重复使用 PS 例数比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 3。

2.3 三组患儿 BPD 发生情况及主要并发症发生率比较 三组患儿 BPD 发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，但 A 组患儿中重度 BPD 发生率低于 B、C 两组 ($P < 0.05$)，见表 4；三组患儿主要并发症发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 5。

3 讨论

NRDS 的治疗临床上多采用氧疗 + 机械通气 + PS 的方式，随着机械通气时间的延长及高浓度供氧，新生儿未成熟的肺组织容易受到损伤，最终演变为支气管肺发育不良。BPD 又可直接导致撤机困难和延长供氧时间，形成恶性循环。研究表明^[8]，对于严重的 NRDS 患儿早期应用 PS 可减少病死率，降低 BPD 发生率，有助于促进肺泡成熟，改善肺功能。另外，炎症损伤是导致 NRDS 病情加重和 BPD 发生的关键因素，早产儿由于更多的接受氧疗和机械通气，肺组织发生损伤后不能有效

表 2 三组患儿不同时间点血气分析结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PaO ₂ (mmHg)				
		0 h	2 h	12 h	24 h	48 h
A 组	44	47.1±6.3	58.3±7.4	72.1±8.3	86.6±8.9	97.3±10.1
B 组	44	47.5±6.2	56.9±7.1	62.9±7.8 ^b	74.3±9.2 ^c	83.4±10.2 ^a
C 组	44	47.4±5.9	55.1±6.3	60.8±8.9 ^b	66.7±8.1 ^c	74.8±8.7 ^a
F 值		0.286	0.863	5.109	6.077	6.124
P 值		>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

组别	例数	PaCO ₂ (mmHg)				
		0 h	2 h	12 h	24 h	48 h
A 组	44	63.4±7.1	53.4±5.6	40.5±5.6	35.8±4.2	31.4±3.7
B 组	44	62.7±6.8	54.7±6.1	48.8±6.2 ^b	41.1±5.3 ^c	37.2±4.4 ^a
C 组	44	63.1±6.6	53.3±4.8	49.1±5.7 ^b	45.5±4.2 ^c	41.2±3.9 ^a
F 值		0.775	0.391	6.983	4.957	6.381
P 值		>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

组别	例数	pH				
		0 h	2 h	12 h	24 h	48 h
A 组	44	7.10±0.07	7.21±0.13	7.31±0.22	7.35±0.18	7.34±0.20
B 组	44	7.11±0.08	7.22±0.15	7.30±0.19 ^b	7.34±0.24	7.37±0.26
C 组	44	7.12±0.06	7.22±0.17	7.32±0.20 ^b	7.33±0.17	7.36±0.23
F 值		0.133	0.324	0.807	0.472	0.413
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

组别	例数	PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)				
		0 h	2 h	12 h	24 h	48 h
A 组	44	113.4±11.7	159.3±14.5	189.4±14.8 ^b	216.4±15.5 ^c	261.2±16.7
B 组	44	115.7±12.3	153.7±12.1	172.7±15.6 ^b	203.3±17.8 ^c	233.4±17.5 ^a
C 组	44	115.9±10.5	155.7±13.3	169.5±14.1 ^b	184.1±15.9 ^c	210.2±18.6 ^a
F 值		0.841	0.994	9.912	5.584	7.329
P 值		>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注: FiO₂ 为吸入氧浓度; 1 mmHg=0.133 kPa; 与 A 组比较,^aP<0.05; 与 B 组比较,^bP<0.05; 与同组 0 h 比较,^cP<0.05

的控制炎症反应和参与损伤修复过程, 各种损伤因素通过促炎因子和蛋白酶的介导, 触发炎症因子的瀑布反应, 加重气道、肺血管及间质的损伤, 严重的还可引起全身炎症反应^[9]。近年来糖皮质激素在 NRDS 中的抑炎作用已成为业内研究的热点问题之一; 由于全身应用糖皮质激素的不良反应大, 局部应用小剂量激素是临床上常用的方式, 布地奈德作为治疗 NRDS 常用的糖皮质激素, 临床上有气雾剂和液体剂两种剂型, 不同剂型给药方式不同, 相应的吸收和发挥作用的快慢也不尽相同, 研究不同给药方式对 NRDS 患者的疗效对于临床治疗具有重要意义。

表 3 三组患儿辅助通气时间、重复使用 PS 率及有创通气使用率比较

组别	例数	辅助通气持续时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	有创通气使用情况 [例 (%)]	重复使用 PS 情况 [例 (%)]
A 组	44	3.62±1.41	2(4.55)	2(4.55)
B 组	44	3.89±1.55 ^a	4(9.09)	3(6.82)
C 组	44	4.73±1.68 ^{ab}	14(31.82) ^{ab}	13(29.55) ^{ab}
统计值		F=3.881	$\chi^2=15.274$	$\chi^2=15.218$
P 值		<0.05	<0.05	<0.05

注: PS 为肺表面活性物质; 与 A 组比较,^aP<0.05; 与 B 组比较,^bP<0.05

表 4 三组患儿 BPD 发生情况比较 [例 (%)]

组别	例数	BPD	中重度 BPD
A 组	44	11(25.00)	2(4.55)
B 组	44	14(31.82)	8(18.18) ^a
C 组	44	15(34.09)	12(27.27) ^{ab}
χ^2 值		0.713	8.651
P 值		>0.05	<0.05

注: BPD 为支气管肺发育不良; 与 A 组比较,^aP<0.05; 与 B 组比较,^bP<0.05

表 5 三组患儿主要并发症发生率比较 [例 (%)]

组别	例数	IVB	ROP	NEC	VAP
A 组	44	3(6.82)	2(4.55)	1(2.27)	3(6.82)
B 组	44	4(9.09)	2(4.55)	4(9.09)	7(15.91)
C 组	44	6(13.64)	3(6.82)	6(13.64)	9(20.45)
χ^2 值		0.001	0.022	2.033	2.132
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注: IVB 为脑室出血, ROP 为早产儿视网膜病, NEC 为坏死性小肠结肠炎, VAP 为呼吸机相关性肺炎

多项研究表明^[10-11], 糖皮质激素除了具有抑制炎症反应的作用外, 还具有减轻支气管、肺水肿, 促进肺抗氧化酶及 PS 的生成, 改善肺功能, 缩短呼吸机辅助治疗时间的作用。布地奈德作为治疗呼吸系统常用的吸入型糖皮质激素 (inhaled

corticosteroids, ICS), 在新生儿中应用剂量小, 起效迅速, 能够直达靶器官, 作用部位更准确, 且避免了全身应用引起的不良反应。本研究结果显示, 治疗后三组患儿各时间点血气分析结果优于治疗前, 且随着时间的延长 PaO₂、PaO₂/FiO₂ 逐渐升高, PaCO₂、OI 逐渐降低; 治疗后 A 组患儿 12 h、24 h、48 h 血气分析结果优于 B、C 两组 ($P < 0.05$), B 组患儿 24 h、48 h 血气分析结果优于 C 两组 ($P < 0.05$); 进一步论证了布地奈德+PS 对改善 NRDS 患儿肺功能的评价, 且指出了布地奈德气雾剂持续吸入+PS 的治疗方式能够更好的改善患儿血气结果, 与国内柯华等^[12] 研究结果相一致; 分析认为: 布地奈德气雾剂作为载体+PS 的治疗方式, 雾化出的 PS 微粒直径在 1.6~3.0 μm, 此为 PS 沉积到肺泡的理想物理状态; 该种方式还可促进支气管纤毛运动, 有效降低微血管的通透性, 改善肺功能。另外, 多项研究显示^[13-14], 布地奈德雾化吸入能够加速黏膜吸收, 增强与激素受体的亲和力, 促进肺泡组织的 PS 合成及释放, 效果优于单一 PS 使用。B 组和 C 组采用的气管内滴入方式及一次性全部吸入方式, 由于肺表面梯度张力的作用, 使其在肺内迅速扩散, 很容易弥散至肺末端, 降低其使用效果。国外最新研究也证实了布地奈德+PS 在改善肺功能方面的作用^[15], 但也指出布地奈德促进 PS 效果的机制尚不明确, 这需要后期进一步的研究。

本研究结果显示, A、B 两组患儿辅助通气持续时间、有创通气例数及重复使用 PS 例数均低于 C 两组 ($P < 0.05$), 与国内外其他学者研究报道相一致^[16]; 分析认为: 布地奈德联合 PS 后, 能够促进 PS 的吸收, 使得相同剂量的 PS 能够发挥更佳的作用, 进而通过患儿肺功能的改善, 缩短辅助通气时间, 降低 PS 重复使用次数。但 A、B 两组之间比较差异无统计学意义, 与潘静等^[16] 结果存在一定争议, 考虑可能与本研究样本量较小, 观察时间短有关。但是对于气雾剂型布地奈德在治疗 NRDS 中具有起效快、效果好的优点已经被广泛认可。国外有学者采用非随机双盲对照研究发现^[17], 对于存在 BPD 发育不良倾向的患儿给予布地奈德气雾剂+PS 治疗, 短期内患儿对氧的要求下降, 机械通气时间也明显缩短。

对于预防 BPD 方面, 上世纪 90 年代糖皮质激素是常规用药, 但由于大量临床实践发现其可造成患儿出现肺出血、ROP 的发生, 逐渐使用减少。但近年来有学者对布地奈德治疗 BPD 做了进一步

研究发现^[18], 对于局部使用小剂量的布地奈德雾化吸入联合 PS 治疗 NRDS, 早产儿的病死率及 BPD 发生率显著降低, 但 IVH、ROP 及 NEC 的发生率并没有增高。本研究结果显示, 三组患儿 BPD 发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但 A 组患儿中重度 BPD 发生率低于 B、C 两组 ($P < 0.05$), 与曹洋洋^[19] 的硕士论文研究结果相一致。国内一项研究发现, 布地奈德气雾剂雾化吸入+PS 能够降低患儿 NEC、VAP 的发生^[20]。但本研究中三组患儿并发症发生率差异无统计学意义, 但 A 组患儿的 IVH、NEC、VAP 发生率低于 B、C 组, 考虑与样本量较少有关, 分析认为糖皮质激素的抗炎作用已经得到公认, 其在使用过程中能够发挥抑制机体炎症反应的作用, 对于 NEC 及 VAP 等并发症的发生应该具有一定的保护性作用。

综上所述, 本研究通过对不同布地奈德给药方式联合 PS 对 NRDS 患儿肺功能及 BPD 发生的作用, 得出了分次雾化吸入方式能够更好的改善肺功能, 降低 BPD 严重程度, 但由于本研究样本量有限, 后期仍需要大样本随机对照研究进一步论证此结论。另外, 国外有学者对曾患有 BPD 的患儿进行了一项长期随访, 发现是否应用糖皮质激素对于儿童阶段的生长发育、神经、心理结果无明显影响^[21]。由于本研究时间较短, 且国内关于新生儿的随访形势所限, 此项结果在国内尚需进一步证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 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): 703-706. DOI: 10.3969/j.issn.1003-1383.2017.06.017.
- [2] 方慧英, 周均华, 王金范. 预防性使用肺表面活性物质治疗早产儿呼吸窘迫综合征的疗效[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(4): 738-739. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2016.04.27.
- [3] Agarwal N, Bathwal S, Kriplani A, et al. Intra-amniotic instillation of surfactants for the prevention of neonatal respiratory distress syndrome following preterm delivery[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2016, 135(2): 196-199. DOI: 10.1016/j.ijgo.2016.03.039.
- [4] Li W, Long C, Renjun L, et al. Association of SCNN1A single nucleotide polymorphisms with neonatal respiratory distress syndrome [J]. Sci Rep, 2015, 5: 17317. DOI: 10.1038/srep17317.
- [5] Zhang L, Cao HY, Zhao S, et al. Effect of exogenous pulmonary surfactants on mortality rate in neonatal respiratory distress syndrome: A network meta-analysis of

- randomized controlled trials[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2015, 34:46-54.
- [6] 袁琳. 欧洲新生儿呼吸窘迫综合征防治共识: 2016 版(翻译)[J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(3): 169-176. DOI: 10.1159/000448985.
- [7] Rojas MA. Equipoise in research and the development of neonatal interventions for the management of respiratory distress syndrome: A historical perspective [J]. *Am J Perinatol*, 2015, 32(10): 910-915. DOI: 10.1055/s-0035-1545665.
- [8] Smolarova S, Kocvarova L, Matasova K, et al. Impact of updated European Consensus Guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome on clinical outcome of preterm infants [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2015, 835: 61-66. DOI: 10.1007/5584_2014_39.
- [9] 陈波, 张惠荣, 段为浩, 等. 两种危重评分对新生儿呼吸窘迫综合征患儿死亡风险的预测价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(3): 97-100. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.03.020.
- [10] Alkan S, Ozer EA, Ilhan O, et al. Surfactant treatment for neonatal respiratory disorders other than respiratory distress syndrome[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2015, 28(2): 131-133. DOI: 10.3109/14767058.2014.906575.
- [11] 张媛柯, 肖群文, 李琪, 等. 早产儿支气管肺发育不良发生率及临床危险因素分析[J]. *中国新生儿科杂志*, 2016, 31(3): 198-200. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6710.2016.03.009.
- [12] 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]. *中国当代儿科医学*, 2016, 18(5): 400-404. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.05.005.
- [13] 金瑄, 赵宏. 肺表面活性剂联合持续气道正压通气在新生儿呼吸窘迫综合征临床治疗中的应用[J]. *海南医学*, 2015, 26(19): 2928-2930. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2015.19.1066.
- [14] Slaughter JL, Stenger MR, Reagan PB, et al. Utilization of inhaled corticosteroids for infants with bronchopulmonary dysplasia[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e106838. DOI: 10.1371/journal.pone.0106838.
- [15] Ke H, Li ZK, Yu XP, et al. Efficacy of different preparations of budesonide combined with pulmonary surfactant in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome: a comparative analysis[J]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2016, 18(5): 400-404. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.05.005.
- [16] 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. DOI: CNKI: SUN: BFYX.0.2017-10-016.
- [17] Kasat K, Patel H, Predtechenska O, et al. Anti-inflammatory actions of endogenous and exogenous interleukin-10 versus glucocorticoids on macrophage functions of the newly born [J]. *J Perinatol*, 2014, 34(5): 380-385. DOI: 10.1038/jp.2014.16.
- [18] Yang CF, Lin CH, Chiou SY, 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. DOI: 10.1002/ppul.22564.
- [19] 李新江, 方艳伟, 魏浩飞, 等. 早期持续性高容量血液滤过对重症急性胰腺炎急性肺损伤患者的影响[J]. *河北医科大学学报*, 2016, 37(2): 198-201. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3205.2016.02.020.
- [20] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2017.05.009.
- [21] Meltzer EO, Pearlman DS, 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. DOI: 10.1016/j.anai.2015.09.007.

(收稿日期: 2018-03-15)