

布地奈德联合肺表面活性物质治疗新生儿胎粪吸入综合征有效性与安全性的系统评价



张翊激^{1,2}, 唐晓雨³, 李胜³, 刘涛⁴, 雷亮⁴, 谭璐⁴, 胡娟⁴

1. 武汉大学人民医院 (武汉大学第一临床学院) (武汉 430061)

2. 武汉大学泰康医学院 (基础医学院) (武汉 430071)

3. 武汉大学中南医院泌尿外科 (武汉 430071)

4. 咸宁市第一人民医院药剂科 (湖北咸宁 437000)

【摘要】目的 系统评价布地奈德联合肺表面活性物质 (PS) 治疗新生儿胎粪吸入综合征 (MAS) 的有效性与安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central)、Embase、Web of Science、SinoMed、VIP、WanFang Data 和 CNKI 数据库, 搜集关于布地奈德联合 PS 治疗新生儿 MAS 的随机对照试验 (RCT), 检索时限均从建库至 2023 年 9 月 2 日。由 2 位研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后, 采用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 6 个 RCT, 包括 544 例患儿。Meta 分析结果显示, 与单用 PS 相比, 布地奈德联合 PS 治疗患儿的总有效率较高 [RR=1.29, 95%CI (1.17, 1.41), $P < 0.001$]、住院时间较短 [MD=-6.35, 95%CI (-9.25, -3.46), $P < 0.001$]、吸氧时间较短 [MD=-1.61, 95%CI (-2.23, -0.98), $P < 0.001$]、呼吸机使用时间较短 [MD=-26.46, 95%CI (-35.98, -16.95), $P < 0.001$]、治疗后各时段患儿的血气分析指标均改善 ($P < 0.05$); 布地奈德联合 PS 组患儿总并发症及不良反应发生率明显低于单用 PS 组 [RR=0.35, 95%CI (0.25, 0.47), $P < 0.001$]。亚组分析显示, 布地奈德联合 PS 组患儿的持续肺动脉高压 (PPHN) 发生率 [RR=0.38, 95%CI (0.19, 0.74), $P=0.004$]、肺出血发生率 [RR=0.26, 95%CI (0.10, 0.69), $P=0.007$] 均低于单用 PS 组; 两组心力衰竭、败血症发生率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 当前证据显示, 布地奈德联合 PS 治疗新生儿 MAS 可改善患儿的症状、体征、血气分析指标, 加快病情康复, 缩短病程, 有助于降低并发症、PPHN、肺出血的发生风险, 而不会增加心力衰竭、败血症的发生风险。但受纳入研究数量的限制, 上述结论尚需更多高质量、大样本的 RCT 予以验证。

【关键词】 布地奈德; 肺表面活性物质; 胎粪吸入综合征; Meta 分析; 系统评价; 随机对照试验

Efficacy and safety of budesonide combined with pulmonary surfactant in the treatment of neonatal meconium aspiration syndrome: a systematic review

ZHANG Yiwei^{1,2}, TANG Xiaoyu³, LI Sheng³, LIU Tao⁴, LEI Liang⁴, TAN Lu⁴, HU Juan⁴

1. Renmin Hospital of Wuhan University (The First Clinical College of Wuhan University), Wuhan 430061, China

DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202305013](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202305013)

基金项目: 武汉大学医学部教学改革研究项目 (2018058); 湖北省大学生创新创业训练计划项目 (S202310486280)

通信作者: 胡娟, 副主任医师, Email: juanhu2023@163.com

<https://ywlbx.whuzhmedj.com/>

2. Taikang Medical School, The School of Basic Medical Sciences, Wuhan University, Wuhan 430071, China

3. Department of Urology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

4. Department of Pharmacy, The First People's Hospital of Xianning, Xianning 437000, Hubei Province, China

Corresponding author: HU Juan, Email: juanhu2023@163.com

【Abstract】Objective To evaluate the efficacy and safety of budesonide combined with pulmonary surfactant (PS) in the treatment of meconium aspiration syndrome (MAS) in neonates. **Methods** PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central), Embase, Web of Science, SinoMed, VIP, WanFang Data and CNKI databases were electronically searched to collect randomized controlled trials (RCTs) of budesonide combined with PS in the treatment of neonatal MAS from inception to September 2, 2023. Two researchers independently screened literature, extracted data and assessed the risk of bias of the included studies, meta-analyses were performed by using the RevMan 5.4 software. **Results** A total of 6 RCTs involving 544 patients were included. The results of meta-analysis showed that compared with PS group, budesonide combined with PS group had higher overall effective rate (RR=1.29, 95%CI 1.17 to 1.41, $P<0.001$), shorter hospital stay (MD=-6.35, 95%CI -9.25 to -3.46, $P<0.001$) and shorter time of oxygen inhalation (MD=-1.61, 95%CI -2.23 to -0.98, $P<0.001$), shorter the duration of ventilator use (MD=-26.46, 95%CI -35.98 to -16.95, $P<0.001$), improved the blood gas analysis indexes at each time after treatment ($P<0.05$); In terms of safety, the incidence of total complications and adverse reactions in budesonide combined with PS group was significantly lower (RR=0.35, 95%CI 0.25 to 0.47, $P<0.001$). Subgroup analysis showed that the incidence of persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) in the budesonide combined with PS group was decreased (RR=0.38, 95%CI 0.19 to 0.74, $P=0.004$), and the incidence of pneumorrhagia was decreased (RR=0.26, 95%CI 0.10 to 0.69, $P=0.007$), and the difference was statistically significant; the incidence of heart failure and sepsis was not statistically significant compared with the PS group ($P>0.05$). **Conclusion** Current evidence shows that budesonide combined with PS in the treatment of neonatal meconium aspiration syndrome can improve the symptoms and signs of MAS children, improve the blood gas analysis index, accelerate disease rehabilitation, shorten the course of the disease, can help reduce the risk of complications and PPHN, pneumorrhagia, and doesn't increase the incidence of heart failure, sepsis. Due to the limited quantity of the included studies, more high-quality and large-sample RCTs are needed to further validate the above conclusions.

【Keywords】 Budesonide; Pulmonary surfactant; Meconium aspiration syndrome; Meta-analysis; Systematic review; Randomized controlled trial

新生儿胎粪吸入综合征 (meconium aspiration syndrome, MAS) 是一种因吸入被胎粪污染的羊水而导致的新生儿急重症之一, 多以呼吸窘迫为主要症状, 可导致化学性炎症、气道阻塞。新生儿羊水胎粪污染 (meconium staining of amniotic fluid, MSAF) 的发生率约为 5%~25%, 其中约 10% 会患上 MAS^[1]。临床上, 若患儿出现 MSAF、无其他特殊原因引起的呼吸窘迫和典型放射学特征的

三联征, 则可诊断为 MAS^[2-3]。目前, 针对 MAS 主要采用供氧、机械通气、静脉输液等基础治疗^[4], 缺少有效且安全的治疗措施。研究^[5]表明, 新生儿胎粪吸入主要发生在出生或在子宫内因严重窒息而喘息时, 其引发的炎症反应会使得内源性肺表面活性物质 (pulmonary surfactant, PS) 失活^[1], 胎儿及新生儿肺部受损而无法有效清除胎粪^[5]。而布地奈德是一种局部抗炎活性较强的吸入性糖

皮质激素，能减轻肺部炎症，提高通气与换气功能^[4]。因此，近几年关于布地奈德抗炎联合 PS 治疗 MAS 的报道多有出现^[4,6-7]，但结论尚不统一，仍缺乏高质量证据来评估其临床应用价值。本研究旨在对布地奈德联合 PS 治疗 MAS 的疗效和安全性进行系统评价，为临床应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

关于布地奈德联合 PS 治疗 MAS 的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT)，无论是否采用盲法。

1.1.2 研究对象

经临床诊断为 MAS 的新生患儿。MAS 诊断标准符合《实用新生儿学 (第 4 版)》^[3]。排除伴有其他严重的急慢性疾病、严重先天性畸形患儿。其种族、国籍不限。

1.1.3 干预措施

患儿均给予基础治疗，试验组采用布地奈德联合 PS 治疗，对照组采用 PS 治疗。PS 药物根据来源分为两类：一类为天然型 PS 或称为动物来源 PS，通常是从猪肺、牛肺灌洗液或肺匀浆中提取；另一类为人工合成 PS。

1.1.4 结局指标

主要结局指标：①治疗总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 × 100%。疗效判定标准依据《实用新生儿学 (第 4 版)》^[3]；②并发症及不良反应 [包括持续肺动脉高压 (PPHN)、肺出血、心力衰竭、败血症] 发生率。次要结局指标：住院时间 (d)、吸氧时间 (d)、呼吸机使用时间 (h)、血气分析值 [动脉血氧分压 (PaO₂)、动脉血二氧化碳分压 (PaCO₂)、血液酸碱度 (pH)、氧指数 (OI)、氧合指数 (PaO₂/FiO₂)、经皮血氧饱和度 (TcSaO₂)]。

1.1.5 排除标准

①仅有摘要而缺乏全文，或重要资料报告不全，且联系作者未回复者；②重复发表的研究，纳入质量更好或信息更全面的研究；③存在明显错误且影响分析的研究，如明显数据统计错误、分析方法错误等。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Cochrane Central

Register of Controlled Trials (Central)、Embase、Web of Science、SinoMed、VIP、WanFang Data 和 CNKI 数据库，搜集关于布地奈德联合 PS 治疗新生儿 MAS 的 RCT。检索时限均从建库至 2023 年 9 月 2 日。此外，追溯纳入文献的参考文献，以补充获取相关文献。英文检索词包括：meconium aspiration syndrome、meconium aspiration、MAS、budesonide、glucocorticoid、pulmonary surfactant、PS；中文检索词包括：胎粪吸入综合征、胎粪吸入、布地奈德、糖皮质激素、肺泡表面活性物质等。以 Embase 为例，其具体检索策略见框 1。

```
#1 'meconium aspiration'/exp
#2 'meconium aspiration syndrome':ab,ti
#3 'meconium aspiration':ab,ti
#4 'mas':ab,ti
#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4
#6 'glucocorticoid'/exp
#7 'glucocorticoid':ab,ti
#8 'budesonide'/exp
#9 'budesonide':ab,ti
#10 #6 OR #7 OR #8 OR #9
#11 'lung surfactant'/exp
#12 'lung surfactant':ab,ti
#13 'pulmonary surfactant':ab,ti
#14 'ps':ab,ti
#15 #11 OR #12 OR #13 OR #14
#16 #5 AND #10 AND #15
```

框1 Embase检索策略

Box 1. Search strategy in Embase

1.3 文献筛选及资料提取

由 2 位研究者独立筛选文献、提取资料，并交叉核对，如遇分歧，则通过讨论或咨询第三方协助判断，缺乏的资料尽量与作者联系予以补充。文献筛选时首先阅读文题，在排除明显不相关的文献后，进一步阅读摘要和全文，以确定最终是否纳入。资料提取内容主要包括：①纳入研究的基本信息，包括研究题目、第一作者、发表杂志及时间等；②研究对象的基线特征，包括样本的入选标准、各组的样本数、患儿的年龄、性别和疾病状况等；③抽样和分组的方法和过程，干预的措施的具体细节、随访时间、失访率和失访原因等；④研究设计等偏倚风险评价的关键要素；⑤所关注的结局指标和结果测量数据。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

由2名研究者按照Cochrane系统评价员手册5.1.0中RCT的偏倚风险评价工具^[8-9]独立评估纳入的RCT,如遇分歧,则一起讨论或咨询第三方协助判断。评价的内容包括:①随机分配方案的产生;②分配方案的隐藏;③盲法的实施;④结果数据的完整性;⑤选择性报告研究结果;⑥其他偏倚来源。

1.5 统计学分析

采用RevMan 5.4软件进行Meta分析。计数资料采用相对危险度(RR)或比值比(OR)作为效应指标。使用测量工具相同的计量资料,采用加权均数差(WMD)为效应指标;不同测量工具的计量资料,则采用标准化均数差(SMD)为效应指标。所有分析均给出其点估计值和95%置信区间(CI)。纳入研究结果间的异质性采用 Q 检验和 I^2 检验进行评价。若 $P \geq 0.1$ 且 $I^2 \leq 50%$,说明研究结果间异质性较低,采用固定效应模型进行Meta分析;若 $P < 0.1$ 或 $I^2 > 50%$,说明研究结果间异质性较大,探讨异质性来源,在排除明显临床异质性的影响后,采用随机效应模型进行Meta分析;明显的临床异质性

采用亚组分析或敏感性分析等方法进行处理,若异质性过大且不能判断其来源则放弃合并改为描述性分析。如果研究数量达到10篇,则采用漏斗图判断发表偏倚。Meta分析的检验水准设为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检共获得文献167篇,经逐步筛选后,最终纳入6篇文献^[10-15]。文献筛选流程见图1。

2.2 纳入研究的基本特征与偏倚风险评价结果

纳入的6个RCT包括544例患儿。纳入研究的基本特征详见表1。

4项研究^[10-13]采用随机数表法,对应的选择性偏倚评为低风险;2项研究^[14-15]仅提及“随机”,评为不清楚。6项研究均未报道盲法及分配方案隐藏情况,对应的选择性偏倚、实施偏倚和测量偏倚均评为不清楚。所有研究均无脱落、失访,未选择性报告研究结果,失访偏倚和报告偏倚均评为低风险。所有研究均未报道有其他偏倚风险来源,评为不清楚。见表2。

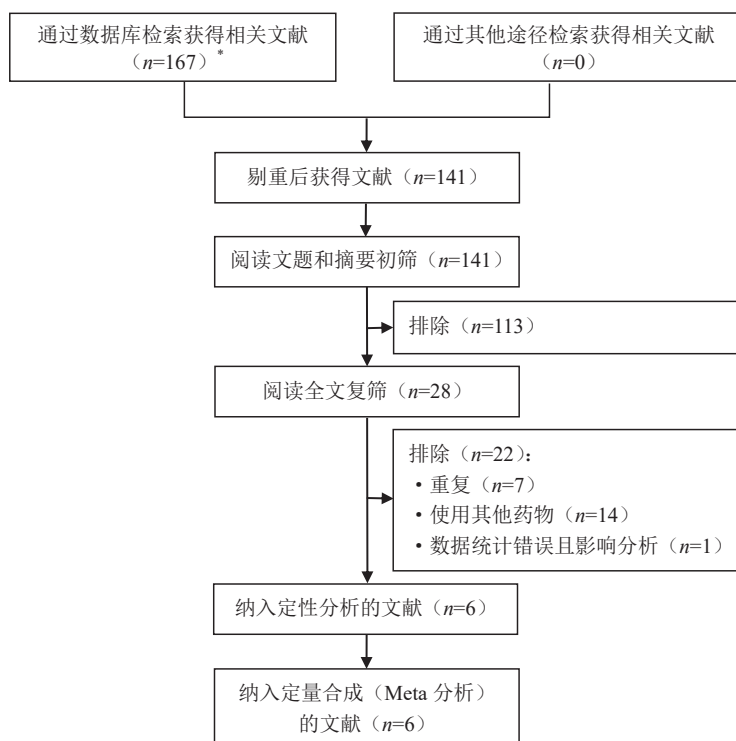


图1 文献筛选流程及结果

Figure 1. Flow chart of literature screening

注: *所检索的数据库及检出文献数具体如下: PubMed (n=15)、Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central) (n=33)、Embase (n=43)、Web of Science (n=11)、SinoMed (n=17)、VIP (n=6)、WanFang Data (n=15)、CNKI (n=27)。

表1 纳入研究的基本特征
Table1. Basic characteristics of the included studies

纳入研究	地区	组别	例数	胎龄 (周)	体重 (g)	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	pH	OI	PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	TcSaO ₂ (%)	干预措施	结局指标
赵振彤 2020 ^[10]	中国	C	58	38.7 ± 2.3	3 493 ± 472	48.18 ± 3.71	63.44 ± 7.36	7.15 ± 0.09	-	-	79.63 ± 7.59	猪肺磷脂注射液100 mg · kg ⁻¹	①②③⑤
		T	58	39.0 ± 1.9	3 527 ± 458	47.73 ± 3.35	63.92 ± 7.65	7.14 ± 0.08	-	-	80.21 ± 6.88	猪肺磷脂注射液100 mg · kg ⁻¹ +布地奈德0.25 mg · kg ⁻¹	⑥⑦⑩⑪⑫⑬⑭⑮
陈秀群 2018 ^[11]	中国	C	40	-	3 491 ± 366	47.5 ± 6.2	62.7 ± 6.8	-	34.7 ± 4.1	115.7 ± 12.3	-	PS 200 mg · kg ⁻¹	①②④⑤
		T	40	-	3 511 ± 433	47.1 ± 6.3	63.4 ± 7.1	-	34.3 ± 4.2	113.4 ± 11.7	-	布地奈德悬混液0.25 g · kg ⁻¹ +PS 200 mg · kg ⁻¹	⑥⑧⑨⑪⑫⑬⑭⑮
王丽 2018 ^[12]	中国	C	49	40.11 ± 1.20	3 200.42 ± 105.67	47.14 ± 3.06	64.39 ± 6.40	-	-	-	79.14 ± 7.20	PS 100 mg · kg ⁻¹	①②③④
		T	49	39.87 ± 1.31	3 214.35 ± 110.86	47.04 ± 2.95	63.89 ± 7.02	-	-	-	80.21 ± 7.54	布地奈德0.25 mg · kg ⁻¹ +PS 100 mg · kg ⁻¹	⑤⑥⑩⑪⑫⑬⑭⑮
左立旻 2018 ^[13]	中国	C	50	40.49 ± 1.23	3 528.75 ± 270.48	-	-	-	22.79 ± 4.14	0.11 ± 0.04	-	PS 200 mg · kg ⁻¹	①②③⑧
		T	50	40.41 ± 1.20	3 511.96 ± 267.04	-	-	-	23.02 ± 4.20	0.12 ± 0.06	-	布地奈德0.25 mg · kg ⁻¹ +PS 200 mg · kg ⁻¹	⑨⑪⑫⑬⑭⑮
李玉艳 2017 ^[14]	中国	C	40	-	-	47.99 ± 9.90	48.97 ± 7.61	7.16 ± 0.06	-	-	-	猪肺磷脂注射液100 mg · kg ⁻¹	②③④⑤
		T	40	-	-	48.03 ± 9.89	49.02 ± 7.54	7.17 ± 0.05	-	-	-	猪肺磷脂注射液100 mg · kg ⁻¹ +布地奈德0.5 mg, bid	⑥⑦
谭秀贞 2016 ^[15]	中国	C	35	39 ± 3	3 442 ± 524	45.75 ± 2.25	62.25 ± 8.25	-	-	108 ± 8	79.1 ± 7.7	PS 100 mg · kg ⁻¹	①②⑤⑥
		T	35	40 ± 3	3 437 ± 594	45.75 ± 3.75	61.5 ± 6.75	-	-	111 ± 7	80.7 ± 8.1	布地奈德0.25 mg · kg ⁻¹ +PS 100 mg · kg ⁻¹	⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮

注：T：试验组；C：对照组。-：未描述；结局指标：①总有效率；②住院时间；③吸氧时间；④呼吸机使用时间；⑤PaO₂；⑥PaCO₂；⑦pH；⑧OI；⑨PaO₂/FiO₂；⑩TcSaO₂；⑪并发症及不良反应发生率；⑫持续肺动脉高压；⑬肺出血；⑭心力衰竭；⑮败血症。

表2 纳入研究的偏倚风险评价结果

Table 2. Risk of bias in the included studies

纳入研究	随机序列产生	分配隐藏	盲法		结果数据的完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚
			受试者和研究者	评估者			
赵振彤 2020 ^[10]	随机数表法	不清楚	不清楚	不清楚	完整	否	不清楚
陈秀群 2018 ^[11]	随机数表法	不清楚	不清楚	不清楚	完整	否	不清楚
王丽 2018 ^[12]	随机数表法	不清楚	不清楚	不清楚	完整	否	不清楚
左立旻 2018 ^[13]	随机数表法	不清楚	不清楚	不清楚	完整	否	不清楚
李玉艳 2017 ^[14]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整	否	不清楚
谭秀贞 2016 ^[15]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整	否	不清楚

2.3 Meta分析结果

2.3.1 总有效率

共纳入 5 项研究^[10-13,15]。固定效应模型 Meta 分析结果显示,布地奈德联合 PS 组患儿的治疗总有效率高于对照组,差异有统计学意义 [RR=1.29, 95%CI (1.17, 1.41), $P < 0.001$]。见图 2。

2.3.2 住院时间

共纳入 6 项研究^[10-15]。随机效应模型 Meta 分析结果显示,布地奈德联合 PS 组患儿的住院时间 (d) 短于对照组,差异有统计学意义 [MD=-6.35,

95%CI (-9.25, -3.46), $P < 0.001$], 见图 3。采用逐一剔除单个研究的方法进行敏感性分析,结果未发生方向性变化,提示 Meta 分析结果较稳定。

2.3.3 吸氧时间

共纳入 4 项研究^[10,12-14]。随机效应模型 Meta 分析结果显示,布地奈德联合 PS 组患儿的吸氧时间 (d) 短于对照组,差异有统计学意义 [MD=-1.61, 95%CI (-2.23, -0.98), $P < 0.001$], 见图 4。采用逐一剔除单个研究的方法进行敏感性分析,结果未发生方向性变化,提示 Meta 分析结果较稳定。

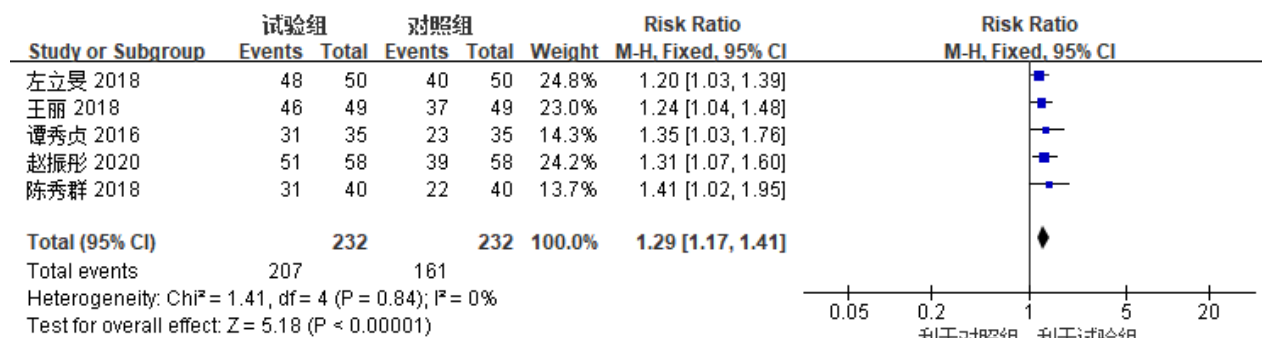


图2 布地奈德联合PS方案与单用PS方案治疗新生儿MAS临床疗效比较的Meta分析

Figure 2. Meta analysis of budesonide combined with PS regimen compared with PS regimen alone in the treatment of neonatal MAS in terms of clinical efficacy

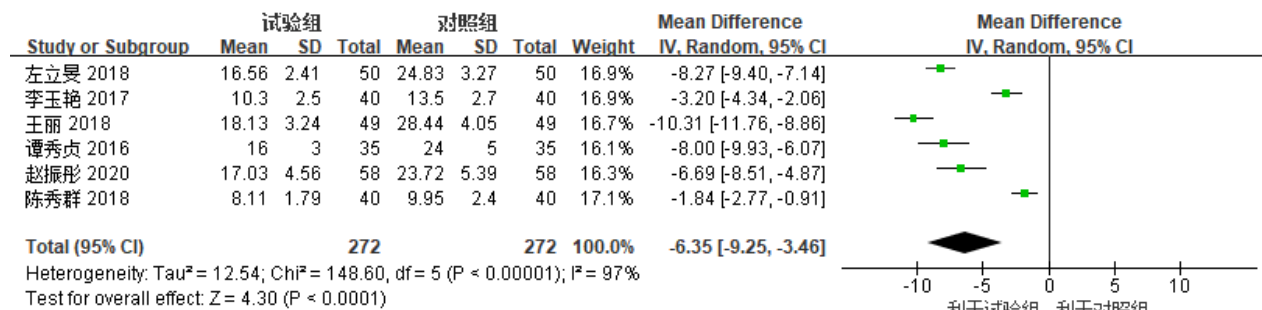


图3 布地奈德联合PS方案与单用PS方案治疗新生儿MAS住院时间比较的Meta分析

Figure 3. Meta analysis of budesonide combined with PS regimen compared with PS regimen alone in the treatment of neonatal MAS in terms of duration of hospitalization

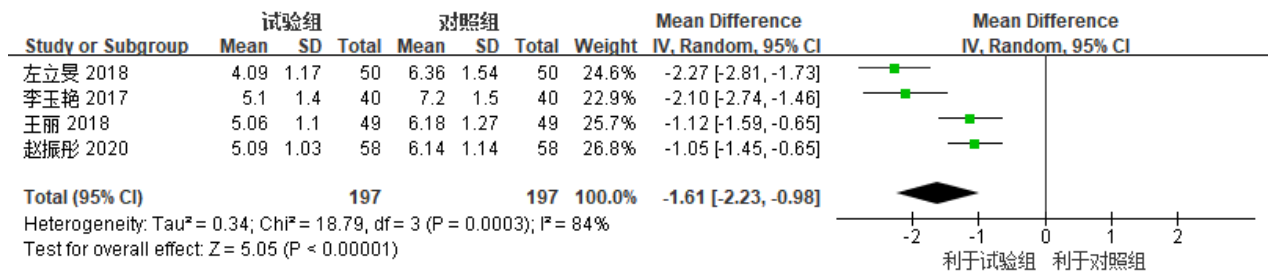


图4 布地奈德联合PS方案与单用PS方案治疗新生儿MAS吸氧时间比较的Meta分析

Figure 4. Meta analysis of budesonide combined with PS regimen compared with PS regimen alone in the treatment of neonatal with MAS in terms of oxygen duration

2.3.4 呼吸机使用时间

共纳入 3 项研究^[11-12,14]。随机效应模型 Meta 分析结果显示，布地奈德联合 PS 组患儿的呼吸机使用时间 (h) 短于对照组，差异有统计学意义 [MD=-26.46, 95%CI (-35.98, -16.95), P < 0.001]，见图 5。采用逐一剔除单个研究的方法进行敏感性分析，结果未发生方向性变化，提示 Meta 分析结果较稳定。

2.3.5 血气分析值

Meta 分析结果显示，与对照组相比，布地奈德联合 PS 组治疗后各时段 MAS 患儿的血气分析指标均明显改善，差异有统计学意义 (P < 0.05)，

见表 3。

2.3.6 并发症及不良反应发生率

共纳入 5 项研究^[10-13,15]。固定效应模型 Meta 分析结果显示，布地奈德联合 PS 组患儿总并发症及不良反应发生率降低，差异有统计学意义 [RR=0.35, 95%CI (0.25, 0.47), P < 0.001]。亚组分析显示，布地奈德联合 PS 组患儿的 PPHN 发生率低于对照组 [RR=0.38, 95%CI (0.19, 0.74), P=0.004]，肺出血发生率也低于对照组 [RR=0.26, 95%CI (0.10, 0.69), P=0.007]，差异有统计学意义；两组心力衰竭、败血症的发生率差异均无统计学意义 (P > 0.05)。见表 4。

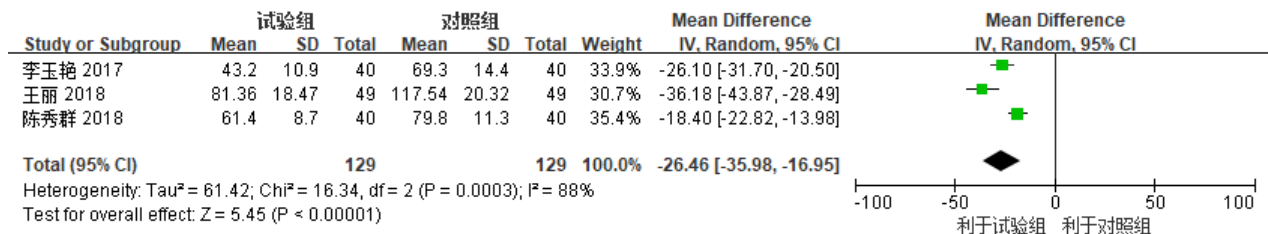


图5 布地奈德联合PS方案与单用PS方案治疗新生儿MAS呼吸机使用时间比较的Meta分析

Figure 5. Meta analysis of budesonide combined with PS regimen compared with PS regimen alone in the treatment of neonatal with MAS in terms of ventilator time

表3 布地奈德联合PS方案与单用PS方案治疗新生儿MAS血气分析值比较的Meta分析结果

Table 3. Meta-analysis results of budesonide combined with PS regimen compared with PS regimen alone in the treatment of neonatal MAS in terms of blood gas analysis values

指标	时间 (h)	纳入研究数	异质性检验结果		效应模型	Meta分析结果	
			P	I ² (%)		MD (95%CI)	P
PaO ₂	2	3 ^[11,14-15]	0.72	0	固定	2.49 (0.71, 4.26)	0.006
	12	5 ^[10-12,14-15]	<0.01	84	随机	9.44 (6.37, 12.50)	<0.001
	24	5 ^[10-12,14-15]	<0.01	88	随机	11.38 (7.06, 15.69)	<0.001
	48	3 ^[10-12]	0.25	27	固定	11.48 (9.20, 13.76)	<0.001

续表3

指标	时间 (h)	纳入研究数	异质性检验结果		效应模型	Meta分析结果	
			<i>P</i>	<i>I</i> ² (%)		MD (95%CI)	<i>P</i>
PaCO ₂	2	3 ^[11,14-15]	0.69	0	固定	-2.10 (-3.69, -0.50)	0.010
	12	5 ^[10-12,14-15]	<0.01	85	随机	-6.57 (-9.30, -3.83)	<0.001
	24	5 ^[10-12,14-15]	0.58	0	固定	-5.59 (-6.42, -4.75)	<0.001
	48	3 ^[10-12]	<0.01	94	随机	-5.68 (-8.41, -2.94)	<0.001
pH	12	2 ^[10,14]	0.02	81	随机	0.04 (0.00, 0.08)	<0.050
	24	2 ^[10,14]	0.08	67	随机	0.03 (0.01, 0.05)	0.003
OI	2	2 ^[11,13]	0.16	48	固定	-1.57 (-3.03, -0.11)	0.030
	12	2 ^[11,13]	0.89	0	固定	-4.72 (-5.45, -4.00)	<0.001
	24	2 ^[11,13]	0.94	0	固定	-3.85 (-4.50, -3.19)	<0.001
PaO ₂ /FiO ₂	2	3 ^[11,13,15]	0.85	0	固定	0.47 (0.22, 0.72)	<0.001
	6	2 ^[13,15]	<0.01	91	随机	1.35 (0.17, 2.54)	0.030
	12	3 ^[11,13,15]	<0.01	93	随机	1.63 (0.53, 2.72)	0.004
	24	3 ^[11,13,15]	0.39	0	固定	0.95 (0.69, 1.21)	<0.001
TcSaO ₂	12	3 ^[10,12,15]	0.71	0	固定	5.48 (4.16, 6.80)	<0.001
	24	3 ^[10,12,15]	0.13	52	随机	2.98 (1.69, 4.28)	<0.001
	48	2 ^[10,12]	0.04	76	随机	2.71 (1.45, 3.96)	<0.001

表4 布地奈德联合PS方案与单用PS方案治疗新生儿MAS并发症及不良反应发生情况比较的Meta分析

Table 4. Meta-analysis results of budesonide combined with PS regimen compared with PS regimen alone in the treatment of neonatal MAS in terms of occurrence of complications and adverse reactions

指标	纳入研究数	异质性检验结果		效应模型	Meta分析结果	
		<i>P</i>	<i>I</i> ² (%)		RR (95%CI)	<i>P</i>
持续肺动脉高压发生率	5 ^[10-13,15]	1.00	0	固定	0.38 (0.19, 0.74)	0.004
肺出血发生率	5 ^[10-13,15]	0.98	0	固定	0.26 (0.10, 0.69)	0.007
心力衰竭发生率	5 ^[10-13,15]	0.88	0	固定	0.47 (0.16, 1.43)	0.190
败血症发生率	5 ^[10-13,15]	0.99	0	固定	0.30 (0.08, 1.08)	0.060
总并发症及不良反应发生率	5 ^[10-13,15]	1.00	0	固定	0.35 (0.25, 0.47)	<0.001

3 讨论

MAS 作为新生儿呼吸衰竭和死亡的主要原因之一^[16-19], 是近年来妇产科关注的热点问题, 其治疗的关键在于胎粪的有效清除与防止窒息。胎粪由多种主要来源于消化道的宿主物质组成, 由于位于“体外”, 正如胃肠道的全部内容物一样, 一般不会被胎儿的免疫系统识别, 通常情况下胎粪也是无菌的^[20]。而分娩后, 由于接触细菌, 胎粪含有多种可能会被胎儿的免疫系统识别为“受损”的内源性信号, 进而引发炎症反应^[20]。而由炎症反应进而可能引起胎儿内源性 PS 失活, 最

终导致胎儿或新生儿窒息死亡。因此, 胎粪的有效清除在新生儿 MAS 治疗中十分重要。应用布地奈德有助于减轻患儿因胎粪吸入而导致的炎症反应, 对抗炎症反应导致的内源性 PS 失活, 同时补充外源性 PS, 可改善患儿通气换气功能。

本研究对布地奈德联合 PS 治疗新生儿 MAS 的疗效和安全性进行系统评价, 结果表明布地奈德联合 PS 治疗新生儿 MAS 能提高患儿治疗总有效率, 显著缩短患儿的住院时间、吸氧时间、呼吸机使用时间, 改善患儿血气指标, 与对照组相比均有差异性。分析可能的原因, 针对新生儿 MAS 给予外源性 PS 有助于清除潜在的有害颗

粒^[21], 帮助其通气, 对 MAS 有明显的临床疗效, 同时布地奈德则可以通过减轻肺部炎症和氧化损伤以提高 PS 治疗效果^[22]。两者联合使用, 达到补充和恢复 PS 功能及清除胎粪的作用, 并能降低 MAS 患儿并发症及不良反应的总体发生率, 亚组结果也显示, 两者联用能降低呼吸窘迫综合征、持续肺动脉高压、肺出血等不良反应的发生率, 而不会增加心力衰竭、败血症的发生率。

本研究尚存在以下局限性: ①纳排标准未限制语种, 但纳入分析的研究均在我国的 MAS 新生儿中进行, 可能影响研究结果的外推性, 国外类似研究多采用 PS 与其他种类糖皮质激素治疗, 或采取动物实验进行布地奈德联合 PS 改善肺功能的相关研究; ②纳入文献均未对研究对象的疾病严重程度进行限定, 可能存在一定的异质性; ③缺乏应用布地奈德联合 PS 的长期随访, 缺少如远期疗效和不良反应发生率等结局指标; ④纳入研究的样本量较小, 可能影响结果的把握度。

综上所述, 布地奈德联合 PS 治疗新生儿 MAS 可改善患儿的症状、体征, 改善血气分析指标, 加快病情康复, 缩短病程, 有助于降低并发症、PPHN、肺出血的发生风险, 而不会增加心力衰竭、败血症等不良反应的发生风险, 具有较高的临床应用价值。临床医生在针对 MAS 患儿进行治疗时, 可以考虑除给予传统基础治疗以外, 联合使用 PS 与布地奈德, 从而控制肺部炎症、清除胎粪, 以改善患儿通气情况。但受纳入研究数量的限制, 上述结论尚需更多高质量、大样本的 RCT 予以验证。

参考文献

- Basu S, Kumar A, Bhatia BD, et al. Role of steroids on the clinical course and outcome of meconium aspiration syndrome—a randomized controlled trial[J]. *J Trop Pediatr*, 2007, 53(5): 331–337. DOI: 10.1093/tropej/fmm035.
- Swarnam K, Sorasham AS, Sivanandan S. Advances in the management of meconium aspiration syndrome[J]. *Int J Pediatr*, 2012, 2012: 359571. DOI: 10.1155/2012/359571.
- 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕, 主编. 实用新生儿学, 第 4 版 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- Chettri S, Bhat BV, Adhisivam B. Current concepts in the management of meconium aspiration syndrome[J]. *Indian J Pediatr*, 2016, 83(10): 1125–1130. DOI: 10.1007/s12098-016-2128-9.
- Katz VL, Bowes WJ. Meconium aspiration syndrome: reflections on a murky subject[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1992, 166(1 Pt 1): 171–183. DOI: 10.1016/0002-9378(92)91856-6.
- Mikolka P, Mokrá D, Kopincová J, et al. Budesonide added to modified porcine surfactant curosurf may additionally improve the lung functions in meconium aspiration syndrome[J]. *Physiol Res*, 2013, 62(Suppl 1): S191–S200. DOI: 10.33549/physiolres.932606.
- El Shahed AI, Dargaville PA, Ohlsson A, et al. Surfactant for meconium aspiration syndrome in term and late preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 2014(12): CD002054. DOI: 10.1002/14651858.CD002054.pub3.
- Zeng X, Zhang Y, Kwong JS, et al. The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis, and clinical practice guideline: a systematic review[J]. *J Evid Based Med*, 2015, 8(1): 2–10. DOI: 10.1111/jebm.12141.
- 李柄辉, 訾豪, 李路遥, 等. 医学领域一次研究和二次研究的方法学质量 (偏倚风险) 评价工具 [J]. *医学新知*, 2021, 31(1): 51–58. [Li BH, Zi H, Li LY, et al. Methodological quality (risk of bias) assessment tools for primary and secondary medical studies: what are they and which is better?[J]. *New Medicine*, 2021, 31(1): 51–58.] DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.2021.01.07.
- 赵振彤, 臧小英. 布地奈德联合肺表面活性物质治疗胎粪吸入综合征对血气指标的影响及安全性分析 [J]. *天津医科大学学报*, 2020, 26(3): 249–251. [Zhao ZT, Zang XY. Effect of budesonide combined with lung surface active substances in the treatment of meconium aspiration syndrome on blood gas indices and safety analysis[J]. *Journal of Tianjin Medical University*, 2020, 26(3): 249–251.] https://med.wanfangdata.com.cn/Paper/Detail?id=PeriodicalPaper_tianjykdxb202003014.
- 陈秀群, 陈健, 李小红. PS 联合布地奈德混悬液气管内滴入治疗新生儿重度胎粪吸入综合征应用价值分析 [J]. *锦州医科大学学报*, 2018, 39(4): 65–69. [Chen XQ, Chen J, Li XH. Clinical value analysis on intratracheal instillation of PS combined with budesonide suspension in the treatment of neonatal severe meconium aspiration syndrome[J]. *Journal of Liaoning Medical University*, 2018, 39(4): 65–69.] DOI: CNKI:SUN:JZYX.0.2018-04-020.

- 12 王丽, 王秋月. 布地奈德联合肺表面活性物质气管内滴入治疗胎粪吸入综合征的临床效果[J]. 中国医药导报, 2018, 15(23): 67-70. [Wang L, Wang QY. Clinical efficacy of intratracheal instillation of Budesonide combined with pulmonary surfactant in the treatment of meconium aspiration syndrome[J]. China Medical Herald, 2018, 15(23): 67-70.] DOI: [CNKI:SUN:YYCY.0.2018-23-017](https://doi.org/10.1186/s12893-023-02094-4).
- 13 左立旻, 李茂霞, 梁玉兰, 等. 吸入性糖皮质激素辅助肺泡表面活性物质对胎粪吸入综合征患儿血气指标、肺部炎症吸收效果及并发症的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(14): 3216-3219. [Zuo LM, Li MX, Liang YL, et al. Effect of inhaled corticosteroids assisted with pulmonary surfactant on blood gas indexes, pulmonary inflammatory absorption, and complications of children with meconium aspiration syndrome[J]. Maternal & Child Health Care of China, 2018, 33(14): 3216-3219.] DOI: [10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2018.14.32](https://doi.org/10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2018.14.32).
- 14 李玉艳. 猪肺磷脂注射液联合布地奈德治疗新生儿胎粪吸入综合征的疗效观察[J]. 中国保健营养, 2017, 27(14): 63. [Li YY. Efficacy of porcine lung phospholipid injection combined with budesonide in the treatment of neonatal meconium aspiration syndrome[J]. China Health Care & Nutrition, 2017, 27(14): 63.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/zghjyy-kp201714084>.
- 15 谭秀贞, 吴时光, 张建华, 等. 猪肺表面活性物质联合布地奈德混悬液气管内滴入治疗新生儿胎粪吸入综合征的疗效观察[J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(12): 1237-1241. [Tan XZ, Wu SG, Zhang JH, et al. Clinical efficacy of porcine pulmonary surfactant combined with budesonide suspension intratracheal instillation in the treatment of neonatal meconium aspiration syndrome[J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2016, 18(12): 1237-1241.] DOI: [10.7499/j.issn.1008-8830.2016.12.008](https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2016.12.008).
- 16 Hilgendorff A, Doerner M, Rawer D, et al. Effects of a recombinant surfactant protein-c-based surfactant on lung function and the pulmonary surfactant system in a model of meconium aspiration syndrome[J]. Crit Care Med, 2006, 34(1): 203-210. DOI: [10.1097/01.ccm.0000190624.77908.e2](https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000190624.77908.e2).
- 17 Zhang QL, Chen XH, Zhou SJ, et al. Surgical experience of extracorporeal membrane oxygenation for neonates with severe respiratory failure[J]. BMC Surg, 2023, 23(1): 195. DOI: [10.1186/s12893-023-02094-4](https://doi.org/10.1186/s12893-023-02094-4).
- 18 Lu K, Chen X, Zhu W, et al. Terbutaline alleviates the lung injury in the neonatal rats exposed to endotoxin: potential roles of epithelial sodium channels[J]. Pediatr Pulmonol, 2019, 54(3): 280-288. DOI: [10.1002/ppul.24242](https://doi.org/10.1002/ppul.24242).
- 19 Fletcher KL, Contreras V, Song A, et al. The association of inborn status and resource utilization among neonates who received extracorporeal membrane oxygenation[J]. J Pediatr Surg, 2021, 56(12): 2311-2317. DOI: [10.1016/j.jpedsurg.2021.02.020](https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2021.02.020).
- 20 Haakonsen Lindenskov PH, Castellheim A, Saugstad OD, et al. Meconium aspiration syndrome: possible pathophysiological mechanisms and future potential therapies[J]. Neonatology, 2015, 107(3): 225-230. DOI: [10.1159/000369373](https://doi.org/10.1159/000369373).
- 21 Guagliardo R, Pérez-Gil J, De Smedt S, et al. Pulmonary surfactant and drug delivery: focusing on the role of surfactant proteins[J]. J Control Release, 2018, 291: 116-126. DOI: [10.1016/j.jconrel.2018.10.012](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.10.012).
- 22 Mikolka P, Kopincová J, Košútová P, et al. Lung inflammatory and oxidative alterations after exogenous surfactant therapy fortified with budesonide in rabbit model of meconium aspiration syndrome[J]. Physiol Res, 2016, 65(Suppl 5): S653-S662. DOI: [10.33549/physiolres.933529](https://doi.org/10.33549/physiolres.933529).

收稿日期: 2023年05月08日 修回日期: 2023年10月16日
本文编辑: 杨燕 洗静怡