小剂量氢化可的松防治极早产儿支气管肺发育不良有效性和安全性的Meta分析Δ

施慧玲[1]*，贾雁平[2]，任　翼[3]（1.海口市妇幼保健院儿童保健部，海口　570203；2.海口市妇幼保健院新生儿科，海口　570203；3.海口市妇幼保健院儿内科，海口　570203）

中图分类号　R974；R722.6　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）10-1252-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.10.19

摘　要　目的　系统评价极早产儿早期预防性使用小剂量氢化可的松（HC）防治支气管肺发育不良（BPD）的有效性和安全性，为临床治疗提供循证参考。**方法**　计算机检索PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据，收集极早产儿早期预防性使用小剂量HC（试验组）对比安慰剂或多巴胺（对照组）的随机对照试验（RCT）。检索时限均为建库起至2022年6月。筛选文献、提取资料后采用Cochrane系统评价员手册推荐的6.2偏倚风险评估工具对纳入文献质量进行评价；采用RevMan 5.3软件进行Meta分析、敏感性分析和发表偏倚分析。**结果**　共纳入9篇RCT，总计1 437例极早产儿。Meta分析结果显示，试验组患儿的BPD发生率[OR＝0.75，95%CI（0.58，0.95），P＝0.02]、病死率[OR＝0.72，95%CI（0.54，0.97），P＝0.03]均显著低于对照组，无BPD生存率[OR＝1.36，95%CI（1.06，1.74），P＝0.02]、胃肠道穿孔发生率[OR＝2.23，95%CI（1.31，3.78），P＝0.003]、败血症发生率[OR＝1.27，95%CI（1.01，1.60），P＝0.04]均显著高于对照组；两组患儿的坏死性小肠结肠炎、脑室旁白质软化、脑室内出血、动脉导管未闭、高血糖、气胸、早产儿视网膜病发生率比较，差异均无统计学意义（P＞0.05）。敏感性分析结果显示，所得结果稳健。发表偏倚分析结果显示，本研究存在发表偏倚的可能性较小。**结论**　极早产儿早期预防性使用小剂量HC可减少BPD的发生，降低病死率，提高无BPD生存率，但需注意胃肠道穿孔和败血症的发生。

关键词　极早产儿；氢化可的松；支气管肺发育不良；有效性；安全性；Meta分析

Efficacy and safety of low-dose hydrocortisone for the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia in very premature infants: a meta-analysis

SHI Huiling[1], JIA Yanping[2], REN Yi[3] (1. Dept. of Child Health, Haikou Maternal and Child Health Hospital, Haikou 570203, China; 2. Dept. of Neonatology, Haikou Maternal and Child Health Hospital, Haikou 570203, China; 3. Dept. of Pediatric Internal Medicine, Haikou Maternal and Child Health Hospital, Haikou 570203, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To systematically evaluate the efficacy and safety of prophylactic use of low-dose hydrocortisone (HC) for the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia (BPD), and to provide evidence-based reference for clinical treatment. **METHODS** PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library, CJFD, VIP and Wanfang databases were searched by computer; randomized controlled trials (RCT) about prophylactic use of low-dose HC (trial group) versus placebo or dopamine (control group) in very premature infants were collected from the establishment of the database to Jun. 2022. The quality of the included literature was evaluated by using bias risk assessment tool recommended by Cochrane system evaluator's manual (version 6.2) after screening the literature and extracting the data. Meta-analysis, sensitivity analysis and publication bias analysis were carried out with RevMan 5.3 statistical software. **RESULTS** A total of 1 437 very premature infants were included in 9 RCTs. Meta-analysis showed that the incidence of BPD [OR＝0.75, 95%CI (0.58, 0.95), P＝0.02] and fatality [OR＝0.72, 95%CI (0.54, 0.97), P＝0.03] in trial group were significantly lower than control group; the survival rate without BPD [OR＝1.36, 95%CI (1.06, 1.74), P＝0.02], the incidences of gastrointestinal perforation [OR＝2.23, 95%CI (1.31, 3.78), P＝0.003] and sepsis [OR＝1.27, 95%CI (1.01, 1.60), P＝0.04] in trial group were all significantly higher than control group. There was no significant difference in the incidence of necrotizing enterocolitis, paraventricular leukomalacia, intraventricular hemorrhage, patent ductus arteriosus, hyperglycemia, pneumothorax, retinopathy of premature infants between the two groups (P＞0.05). Results of sensitivity analysis showed that study results were robust. Results of publication bias analysis showed that there was little possibility of publication bias in this study. **CONCLUSIONS** The early prophylactic use of low-dose HC can reduce BPD in very premature infants, reduce fatality, and improve the survival rate without BPD, but we should pay attention to gastrointestinal perforation and sepsis.

KEYWORDS very premature infants; hydrocortisone; bronchopulmonary dysplasia; efficacy; safety; meta-analysis

Δ**基金项目** 海南省自然科学基金面上项目（No.821MS0848）

＊**第一作者** 副主任医师。研究方向：儿童保健及临床。电话：0898-65222333。E-mail：shihuiling0088@163.com

支气管肺发育不良（bronchopulmonary dysplasia，BPD）属于慢性肺疾病，是胎龄＜32周极早产儿或出生体质量＜1 500 g极低出生体重儿常见的慢性肺疾病，发生率为8%～35%，可引发肺功能受损和严重的长期神经发育障碍[1]。随着现代医疗技术的进步，极早产儿或极低出生体重儿的存活率得到了提高，但同时也使BPD的患病率不断攀升[2－3]，给家庭和医疗系统带来沉重负担。

BPD的病因较为复杂，持续的肺部炎症是重要因素[4－5]。地塞米松为皮质类固醇药物，具有显著的抗炎功效，可降低BPD的发生风险[6－8]。有研究认为，地塞米松是预防或治疗BPD的首选药物，但早期大剂量使用地塞米松，在获得短期改善的同时，也潜藏着可能导致患儿脑瘫、听觉或视觉损伤及运动功能障碍、长期神经损伤等的发生风险[6－8]。

氢化可的松（hydrocortisone，HC）因较强的抗炎特性而被认为是地塞米松的潜在替代品[9－10]。Watterberg等[11]研究表明，极早产儿出生后给予小剂量HC能显著降低BPD发生率。多项随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）研究表明，HC虽然对于预防BPD有一定疗效，能提高极早产儿的无BPD生存率，减少出院前死亡风险，但大剂量使用HC可引起高血糖、高血压、肠穿孔等副作用[12－19]，这些副作用可能会降低患儿的整体获益[18－19]，因此早期使用小剂量HC逐渐成为临床用药趋势。为此，本研究采用Meta分析的方法系统评价了极早产儿早期预防性使用小剂量HC防治BPD的有效性和安全性，旨在为临床用药提供循证依据。

1　资料与方法

1.1　纳入与排除标准

1.1.1　研究类型　本研究纳入的文献为国内外公开发表的RCT，语种为英文和中文。

1.1.2　研究对象　本研究纳入的患者为胎龄＜32周的极早产儿[20]。

1.1.3　干预措施　除基础支持治疗外，试验组患儿给予小剂量HC，对照组患儿给予安慰剂或多巴胺。

1.1.4　结局指标　本研究的有效性指标包括：BPD发生率、无BPD生存率和病死率。安全性指标包括：胃肠道穿孔、败血症、坏死性小肠结肠炎、脑室旁白质软化、脑室内出血、动脉导管未闭、高血糖、气胸、早产儿视网膜病的发生率。BPD定义为在矫正胎龄36周时仍需呼吸支持和或补充氧气[21]。

1.1.5　排除标准　本研究的排除标准为：（1）原始文献可信度过低，存在严重偏倚；（2）原始文献数据不完整；（3）重复发表的文献。

1.2　文献检索策略

计算机检索PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据。中文检索词包括：“支气管肺发育不良”“慢性肺疾病”“极早产儿”“氢化可的松”“随机对照试验”。英文检索词包括：“bronchopulmonary dysplasia”“chronic lung disease”“preterm infants”“hydrocortisone”“randomized controlled trial”“controlled clinical trial”“randomized”。采用主题词与自由词相结合的方式检索文献。检索时限均为各数据库建库起至2022年6月。

1.3　文献筛选、资料提取与质量评价

由2位研究者独立筛选文献，如遇分歧，则由第3位研究者协助裁决。提取资料包括第一作者及发表年份、患儿例数、胎龄、干预措施、结局指标等。

采用Cochrane系统评价员手册推荐的6.2偏倚风险评估工具对纳入文献质量进行评估，具体包括：随机序列，盲法分配，对研究参与人员设盲，结果评估设盲，结果数据的完整性，选择性报告结果，其他偏倚；每个条目分为“低偏倚风险”“不清楚”“高偏倚风险”[22]。

1.4　统计学方法

采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。二分类变量采用比值比（odds ratio，OR）及其95%置信区间（confidence interval，CI）表示。通过χ^2检验分析纳入研究的异质性，$P\geqslant0.1$且$I^2\leqslant50\%$时，表示各研究间无统计学异质性，采用固定效应模型进行分析，反之则采用随机效应模型进行分析。绘制倒漏斗图判断研究的发表偏倚风险。检验水准$\alpha=0.05$。

2　结果

2.1　文献筛选流程与纳入研究基本信息

初检共得到相关文献273篇，经阅读摘要、题目及全文后，最终纳入文献9篇[11－19]，共计1 437例患者，其中试验组712例，对照组725例。文献筛选流程见图1，纳入研究基本信息见表1。

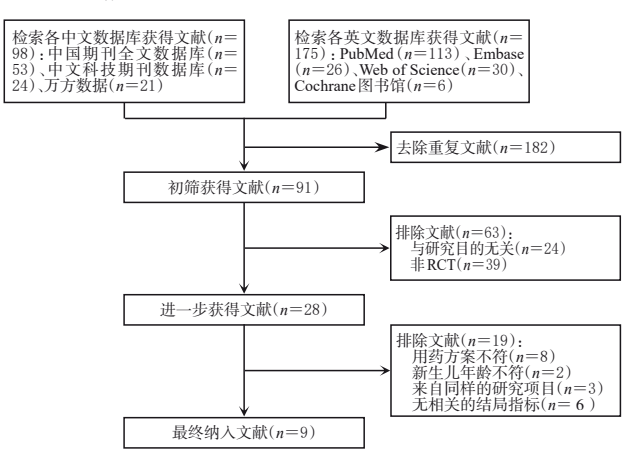


图1　文献筛选流程图

表1　纳入文献基本信息

第一作者及发表年份	样本量/例		胎龄/周		干预措施		结局指标
	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	
Watterberg 2004[11]	180	180	25.2±1.5	25.3±1.7	HC	安慰剂	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫
Alison 2020[12]	148	147	26.4(25.9～27.1)	26.7(26.0～27.1)	HC	安慰剂	①④⑤⑥⑧
Baud 2016[13]	255	266	26.4(25.6～27.0)	26.5(25.7～27.1)	HC	安慰剂	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫
Bonsante 2007[14]	25	25	26.2(25.2～27.4)	26.5(25.0～28.1)	HC	安慰剂	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫
Bourchier 1997[15]	21	19	26.6±2.1	27.5±1.6	HC	多巴胺	①⑤⑥⑧⑨⑫
Efird 2005[16]	16	18	26±1	26±1	HC	安慰剂	③④⑥⑦⑧⑨
Hochwald 2014[17]	11	11	26.1±1.5	25.6±1.4	HC	安慰剂	①③⑥
Parikh 2013[18]	31	33	25(24～26)	25(24～27)	HC	安慰剂	②③④⑤⑥⑩
Peltoniemi 2005[19]	25	26	26.7±1.6	26.5±2.8	HC	安慰剂	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫

①:BPD发生率;②:无BPD生存率;③:病死率;④:胃肠道穿孔发生率;⑤:败血症发生率;⑥:坏死性小肠结肠炎发生率;⑦:脑室旁白质软化发生率;⑧:脑室内出血发生率;⑨:动脉导管未闭发生率;⑩:高血糖发生率;⑪:气胸发生率;⑫:早产儿视网膜病发生率

2.2　纳入文献质量评价结果

所有研究均为RCT[11－19]。8篇文献描述了随机序列[11－16,18－19];7篇文献采用双盲,对评估者设盲[11－14,16,18－19];所有研究均描述了参与者设盲和脱落情况,均未选择性报道结果,结果数据均完整,均不清楚是否存在其他偏倚来源。结果见图2、图3。

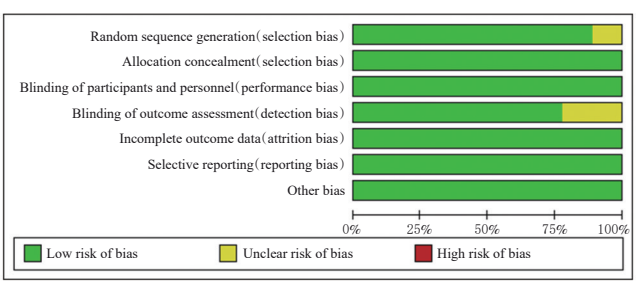


图2　偏倚风险条形图

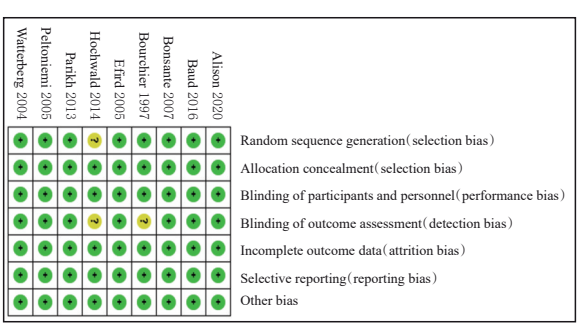


图3　偏倚风险总图

2.3　Meta分析结果

2.3.1　BPD发生率　7篇文献报道了BPD发生率[11－15,17,19]。各研究间无统计学异质性(P=0.57,I^2=0),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,试验组患儿的BPD发生率显著低于对照组[OR=0.75,95%CI(0.58,0.95),P=0.02],详见图4。

2.3.2　无BPD生存率　5篇文献报道了无BPD生存率[11,13－14,18－19]。各研究间无统计学异质性(P=0.30,I^2=19%),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,试验组患儿的无BPD生存率显著高于对照组[OR=1.36,95%CI(1.06,1.74),P=0.02],详见图5。

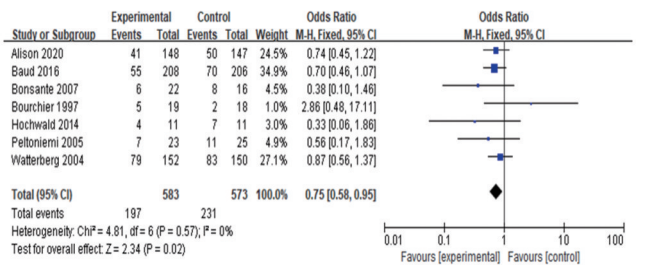


图4　两组患儿BPD发生率的Meta分析森林图

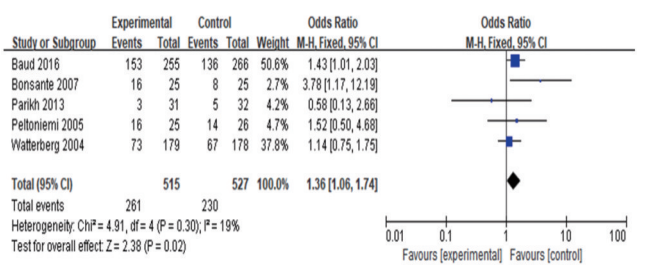


图5　两组患儿无BPD生存率的Meta分析森林图

2.3.3　病死率　7篇文献报道了病死率[11,13－14,16－19]。各研究间无统计学异质性(P=0.46,I^2=0),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,试验组患儿的病死率显著低于对照组[OR=0.72,95%CI(0.54,0.97),P=0.03],详见图6。

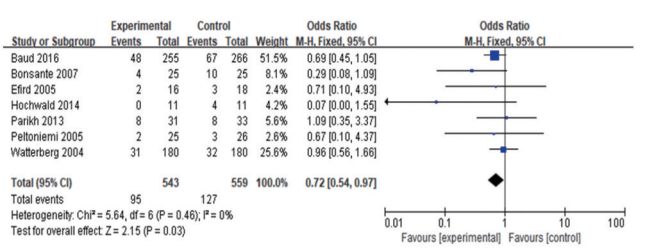


图6　两组患儿病死率的Meta分析森林图

2.3.4　胃肠道穿孔发生率　7篇文献报道了胃肠道穿孔发生率[11－14,16,18－19]。各研究间无统计学异质性(P=0.37,I^2=7%),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,试验组患儿的胃肠道穿孔发生率显著高于对照组[OR=2.23,95%CI(1.31,3.78),P=0.003],详见图7。

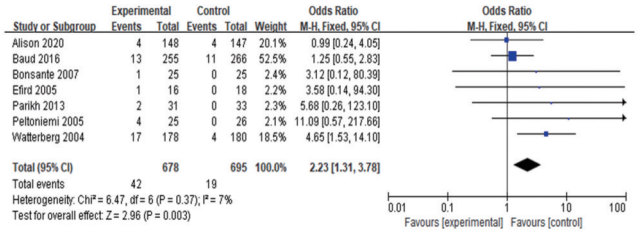


图7　两组患儿胃肠道穿孔发生率的Meta分析森林图

2.3.5　败血症发生率　7篇文献报道了败血症发生率[11—15,18—19]，各研究间无统计学异质性（P=0.74，I^2=0），采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示，试验组患儿的败血症发生率显著高于对照组[OR=1.27，95%CI（1.01，1.60），P=0.04]，详见图8。

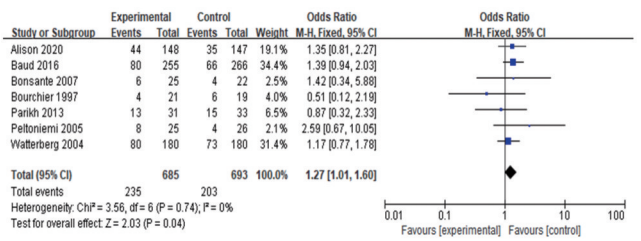


图8　两组患儿败血症发生率的Meta分析森林图

2.3.6　其余不良事件发生率　两组患儿的坏死性小肠结肠炎、脑室旁白质软化、脑室内出血、动脉导管未闭、高血糖、气胸、早产儿视网膜病发生率比较差异均无统计学意义（P>0.05）。结果见表2。

表2　两组患儿其余不良事件发生率的Meta分析结果

安全性指标	纳入研究数	异质性		效应模型	OR（95%CI）	P
		P	I^2/%			
坏死性小肠结肠炎发生率	9[11—19]	0.56	0	固定效应模型	1.00（0.66，1.51）	0.99
脑室旁白质软化发生率	5[11,13—14,16,19]	0.30	18	固定效应模型	0.80（0.45，1.42）	0.44
脑室内出血发生率	7[11—16,19]	0.84	0	固定效应模型	1.06（0.77，1.44）	0.73
动脉导管未闭发生率	6[11,13—16,19]	0.14	40	固定效应模型	0.79（0.60，1.04）	0.09
高血糖发生率	5[11,13—14,18—19]	0.67	0	固定效应模型	1.16（0.91，1.48）	0.24
气胸发生率	4[11,13—14,19]	0.46	0	固定效应模型	0.98（0.58，1.64）	0.93
早产儿视网膜病发生率	5[11,13—15,19]	0.84	0	固定效应模型	0.91（0.59，1.40）	0.67

2.4　敏感性分析

对各指标进行敏感性分析，在逐一剔除各原始研究后，所有结果均未发生显著变化，提示本研究所得结果稳健。

2.5　发表偏倚分析

以BPD发生率为指标绘制倒漏斗图。结果显示，所有研究散点均位于95%CI内，提示本研究存在发表偏倚的可能性较小。结果见图9。

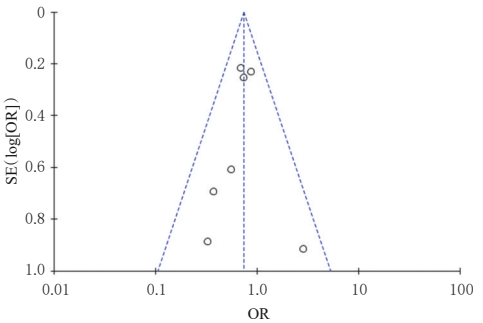


图9　两组患者BPD发生率的倒漏斗图

3　讨论

HC属于糖皮质激素类药物，对糖、脂、蛋白质的代谢有一定的影响，具有抗炎、免疫抑制、抗休克、抗毒素的作用[23]，然而由于该药存在副作用，因此使用时需考虑其收益与风险比[6—8]。

本研究结果显示，早期预防性使用小剂量HC可降低极早产儿的BPD发生率和病死率，提高无BPD生存率。BPD的病理特征为存在大量炎症因子和促炎因子，肺组织处于氧化应激状态。HC一方面能够降低肿瘤坏死因子α、白细胞介素6（interleukin 6，IL-6）、IL-8、IL-β等促炎因子的表达，一方面可加速肺组织抗氧化酶系统发育，刺激肺组织产生更多的抗氧化因子，改善组织氧化应激反应[23]。此外，由于HC可与肺泡细胞表面的特异性受体结合，促进肺表面活性物质的合成与释放，有助于稳定与改善肺泡功能[23]。Shaffer等[24]早期使用小剂量HC用于肾上腺功能不全早产儿的结果显示，早期使用小剂量HC可提高早产儿的无BPD生存率，减少出院前的死亡风险。极早产儿由于肾上腺功能不全，垂体-肾上腺轴发育不成熟，使得其在出生后体内皮质醇处于较低的基础水平，HC可能通过补充内源性皮质醇的不足来降低BPD的发生率[24]。

本研究结果显示，早期预防性使用HC可增加胃肠道穿孔和败血症的发生风险。胃肠道穿孔是HC治疗BPD最需重视的不良反应。Watterberg等[11]和Peltoniemi等[19]曾因联合使用了HC与非甾体类抗炎药而导致早产儿胃肠道穿孔发生率明显升高，致试验中断。Shaffer等[24]的Meta分析结果显示，当HC联用吲哚美辛时，胃肠道穿孔的发生风险增加。另一项Meta分析认为，早期使用HC是预防早产儿BPD的一种有效方法，但存在一些安全性问题，如婴儿发生肠穿孔和动脉导管未闭的风险较高[25]。纪凤娟等[26]研究提出，HC可增加高血糖、高血压、肠穿孔的发生风险，其原因可能与HC的使用累计剂量较大有关。HC对免疫细胞具有一定的抑制作用[27]，这可能为败血症发生率较高的原因。Shaffer等[24]研究结果显示，HC可增加晚发性败血症的发生风险。这与本研究结论较为一致。其余不良事件如坏死性小肠结肠炎、脑室旁白质软化、脑室内出血、动脉导管未闭、高血糖、气胸、早产儿视网膜病发生率比较，组间差异均无统计学意义。

综上所述，极早产儿早期预防性使用小剂量HC可减少BPD的发生，降低病死率，提高无BPD生存率，但需注意胃肠道穿孔和败血症的发生。本研究的局限性为：(1)HC使用的疗程多样，对照组干预措施不统一；(2)纳入的文献数量相对较少，且部分文献样本量较小。故所得结论有待更多大样本、多中心的RCT予以验证。

参考文献

[1] HIGGINS R D, JOBE A H, KOSO-THOMAS M, et al. Bronchopulmonary dysplasia: executive summary of a workshop[J]. J Pediatr, 2018, 197: 300-308.

[2] STOLL B J, HANSEN N I, BELL E F, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012[J]. JAMA, 2015, 314(10): 1039-1051.

[3] TWILHAAR E S, WADE R M, DE KIEVIET J F, et al. Cognitive outcomes of children born extremely or very preterm since the 1990s and associated risk factors: a meta-analysis and meta-regression[J]. JAMA Pediatr, 2018, 172(4): 361-367.

[4] BHANDARI V. Postnatal inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia[J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2014, 100(3): 189-201.

[5] DELARA M, CHAUHAN B F, LE M L, et al. Efficacy and safety of pulmonary application of corticosteroids in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2019, 104(2): F137-F144.

[6] PHAROAH P D. Dexamethasone treatment and cerebral palsy[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2001, 84(2): 140Fa-140.

[7] HALLIDAY H L. Early postnatal dexamethasone and cerebral palsy[J]. Pediatrics, 2002, 109(6): 1168-1169.

[8] SHINWELL E S, KARPLUS M, BADER D, et al. Neonatologists are using much less dexamethasone[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2003, 88(5): F432-F433.

[9] DOYLE L W, CHEONG J L, EHRENKRANZ R A, et al. Early (＜ 8 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 10(10): CD001146.

[10] OFMAN G, PEREZ M, FARROW K N. Early low-dose hydrocortisone: is the neurodevelopment affected? [J]. J Perinatol, 2018, 38(6): 636-638.

[11] WATTERBERG K L, GERDES J S, COLE C H, et al. Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial[J]. Pediatrics, 2004, 114(6): 1649-1657.

[12] ALISON M, TILEA B, TOUMAZI A, et al. Prophylactic hydrocortisone in extremely preterm infants and brain MRI abnormality[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2020, 105(5): 520-525.

[13] BAUD O, MAURY L, LEBAIL F, et al. Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (PREMILOC): a double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomised trial[J]. Lancet, 2016, 387(10030): 1827-1836.

[14] 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.

[15] BOURCHIER D, WESTON P J. Randomised trial of dopamine compared with hydrocortisone for the treatment of hypotensive very low birthweight infants[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 1997, 76(3): F174-F178.

[16] EFIRD M M, HEERENS A T, GORDON P V, 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.

[17] HOCHWALD O, PALEGRA G, OSIOVICH H. Adding hydrocortisone as 1st line of inotropic treatment for hypotension in very low birth weight infants[J]. Indian J Pediatr, 2014, 81(8): 808-810.

[18] PARIKH N A, KENNEDY K A, LASKY R E, et al. Pilot randomized trial of hydrocortisone in ventilator-dependent extremely preterm infants: effects on regional brain volumes[J]. J Pediatr, 2013, 162(4): 685-690.e1.

[19] PELTONIEMI O, KARI M A, 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] PATEL R M. Short- and long-term outcomes for extremely preterm infants[J]. Am J Perinatol, 2016, 33(3): 318-328.

[21] JOBE A H, BANCALARI E. Bronchopulmonary dysplasia [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163(7): 1723-1729.

[22] HIGGINS J P T, ALTMAN D G, GØTZSCHE P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2011, 343: d5928.

（下转第1261页）