

氢化可的松治疗早产儿低血压疗效的 Meta 分析

何帆¹,高才杰¹,吴伟玲¹,魏永越²,郑大同^{1*}

(¹南京医科大学第二临床医学院,²公共卫生学院,江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:讨论氢化可的松在治疗早产儿低血压和减少肌力调节药物使用剂量、降低其不良反应方面的意义。方法:检索 Cochrane 图书馆、PubMed、Ovid、Springer 等数据库中的文献,制订文献纳入及排除标准,并通过查阅文献制订疗效判断标准。按照纳入标准选择文献,采用随机和固定效应模型等标准的 Meta 分析方法来进行数据分析,采用 SPSS13.0 统计软件进行统计学处理,合并相关效应值和显著水平。结果:根据纳入标准,有 7 个研究,共 144 例早产儿入选,分为氢化可的松治疗组($n = 144$)和多巴胺 + 氢化可的松治疗组($n = 93$),随机效应 Meta 分析显示氢化可的松能有效升高血压($r = 0.74, 95\%CI: 0.16 \sim 0.91$)且能够减少肌力调节药物(Inotrope)的用量($r = 0.72, 95\%CI: 0.0124 \sim 0.96$)。结论:氢化可的松能够有效治疗早产儿低血压,减少肌力调节药物的使用量且未见明显的短期不良反应,但其长期安全性仍需要进一步研究。

[关键词] 早产儿;低血压治疗;氢化可的松;Meta 分析

[中图分类号] R722.6

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2014)02-265-07

doi:10.7655/NYDXBNS20140232

Hydrocortisone for treating hypotension in preterm infants: A meta-analysis

He Fan¹, Gao Caijie¹, Wu Weiling¹, Wei Yongyue², Zheng Datong^{1*}

(¹The Second Clinical Medical School, ²School of Public Health, NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the efficacy of hydrocortisone for treating hypotension and reduction of vasopressor requirements in preterm infants. **Methods:** A search in Cochrane Library, PubMed, Ovid, Springer was performed to identify relevant articles according to the inclusion criteria. Standard meta-analytic techniques, including random and fixed effects models, were used to calculate combined effect size correlations and significance levels. **Results:** Seven studies were included, with total 144 newborns, 144 cases in Hydrocortisone group and 93 cases in Hydrocortisone and inotrope group. Random effects meta-analysis showed that hydrocortisone increases blood pressure ($r = 0.74, 95\%CI: 0.16$ to 0.91) and reduces vasopressor requirement ($r = 0.72, 95\%CI: 0.0124$ to 0.96). **Conclusion:** Hydrocortisone is effective in treatment of refractory hypotension and decreasing vasopressor requirements in preterm without an increase in short term adverse consequences. However, the long term safety data on the use of hydrocortisone is unknown.

[Key words] preterm infants; hypotension therapy; hydrocortisone; Meta-analysis

[Acta Univ Med Nanjing, 2014, 34(02):265-271]

早产儿,尤其是极低出生体重儿(extremely low birth weight, ELBW, 出生体重 $<1\ 500\ g$),在新生儿死亡病例中占重要地位^[1]。低血压是早产儿、低出生体重儿(low birth weight, LBW)和极低出生体重儿(ELBW)的常见并发症,在极低出生体重儿中发生率约达三分之一,同时伴有脑室内出血、脑室周围白质软化;低血压易导致神经系统发育迟缓、脑瘫、

学习障碍等严重后遗症,给社会和家庭带来严重负担^[2-5]。在美国,每年约有 5 000 例极低体重儿存在低血压相关神经系统后遗症。

胎后期及新生儿期血压与孕周及日龄、出生体重、性别显著相关^[6-7];一般将收缩压和舒张压在同性别的第 5~95 百分位数之间的定义为正常血压,反之则为异常。临床上主要依据平均动脉压(mean artery pressure, MAP)判断组织微循环状态^[8],计算公式为:平均动脉压 = (收缩压 + 2 × 舒张压)/3,或平均动脉压 = 舒张压 + 1/3 脉压差。

[基金项目] 江苏省卫生科技项目基金资助(H200824)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: dtzheng@gmail.com

早产儿与低出生体重儿的血压变动范围较大,目前仍无统一的标准血压变动范围^[4-6]。早产儿生后第1天的血压范围随胎龄变化呈非规律性改变;但平均血压的第10百分位的值随体重增加而上升;生后1周内血压也随日龄增加逐步上升^[4-7]。故早产儿低血压定义为:平均血压低于同龄相同体重新生儿的第5或者第10百分位点^[9];生后第1天新生儿的平均动脉压低限数值与其孕周数大致相同,生后第3天,90%以上早产儿(孕23~26周者)的平均动脉压将升至30 mmHg或以上^[7-9]。平均动脉压的大幅度波动以及过高、过低的平均动脉压肯定与早产儿脑室内出血相关^[10]。因此早期干预新生儿低血压,维持心血管系统稳定将有利于降低神经系统发病率和新生儿期病死率^[7]。

国际通行的低血压经验性治疗包括扩容剂生理盐水(10 ml/kg)或者新鲜冰冻血浆(10 ml/kg)、肌力调节药物(Inotrope)如多巴胺[5~20 μg/(kg·min)],肾上腺素[0.05~0.50 μg/(kg·min)]等血管活性药物以及选择性使用多巴酚丁胺[5~20 μg/(kg·min)]等血管收缩剂^[11-12]。传统经验性治疗对部分早产儿效果不佳,并可能出现进行性低血压或者肌力调节药物(Inotrope)依赖现象^[11,13]。

对于危重患儿,由于疾病危象影响心血管肾上腺素能受体表达^[14]导致肾上腺功能相对或绝对不足;加上患儿器官不成熟^[15]、局部扩血管因子表达障碍等原因,共同降低心血管系统对多巴胺的敏感性,导致低血压时发生常规药物剂量耐受现象,此时如单独使用高剂量多巴胺或合并使用肾上腺素药物则产生有害的血管收缩作用^[14-17]。

为解决这一问题,近年人们进行了多中心长期(5~7年)随访研究,目前在Clinical Trials (<http://clinicaltrials.gov>)以“neonatal hypotension”检索的注册项目为9个,已完成4个,已完成项目的研究结果均未发布。

自1993年起,部分随机双盲前瞻性研究^[18-19]证实了类固醇药物具有稳定心血管状态的作用,并能够减少危重新生儿因对升压药物不敏感导致的升压药物依赖^[20-23];同时发现,糖皮质激素通过调节心血管肾上腺素能受体以及部分第二信号系统成分的表达消除危重患儿因肾上腺素能受体表达下降^[15,19-23]导致的儿茶酚胺类药物耐受^[15-17],从而解释了短暂使用类固醇产生的有效稳定心血管状态并逆转升压药物耐受的现象^[19-23]。此外,糖皮质激素抑制儿茶酚胺代谢和血管活性因子释放,也可部分缓解新生儿低血压。

本研究根据已公开发表研究结果,采用Meta分析进行综合分析,以期对临床治疗起到一定的指导作用。

1 资料和方法

1.1 资料

检索Cochrane图书馆、PubMed、Ovid、Springer等数据库中所有关于氢化可的松治疗早产儿低血压的系统评价、随机对照实验(RCT)和临床对照实验。纳入标准包括:①回顾性或前瞻性研究,随机对照临床试验;②文中报道治疗前后血压平均水平(及标准差或标准误),组间比较的统计量及P值;③文中报道氢化可的松用量与血压提升值及肌力调节药用量下降值间的相关系数。

排除标准包括:①重复报道;②非肌力药物及氢考治疗的其他疗法;③成人低血压治疗;④统计数据不完善的文献。

1.2 方法

以hypotension、therapy、infant、newborn、corticosteroids、dopamine等作为关键词并组合成不同的检索式,电子检索上述数据库中关于氢化可的松治疗早产儿低血压的系统评价、随机对照试验和临床对照试验。手工检索相关学术会议资料和学位论文。共发现45篇文献,按照纳入、排除标准共纳入7个原始报道研究项目,144例早产儿入选,分为氢化可的松治疗组($n = 144$)和多巴胺+氢化可的松联合治疗组($n = 93$)。按照Jadad量表^[24]由2位研究者评价纳入文献质量。综合纳入的各样本资料信息,从原报道的描述性资料中提取数据,采用标准Meta分析方法计算、合并各个研究的相关效应值皮尔森相关系数 r ^[24-25]。 r 值尽可能从研究的描述性资料中提取,当缺乏直接的描述性资料时,从检验统计量和相关显著水平中获得。

结合纳入各样本的资料信息,本研究选择皮尔森相关系数 r 作为效应值指标。

$$r = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i - \bar{x}}{s_x} \right) \left(\frac{y_i - \bar{y}}{s_y} \right)$$

1.3 统计学方法

采用SPSS13.0统计软件进行统计学处理。若试验间异质性检验的P值 < 0.1 ,则采用随机效应模型(random effect model),否则采用固定效应模型(fixed effect model),发表偏倚采用Begg检验。基于治疗前后差值及差值的标准误(结合P值基于t检验反推而得)对MAP进行综合分析,合并MAP采用

均数及 95% 可信区间(confidence interval, CI) 进行描述。对于氢化可的松用药剂量与血压提升值及肌力调节药用量下降值间的相关系数的 Meta 分析, 首先对各研究的 r 值进行 Fisher z 变换, 基于 z 值进行 Meta 分析, 再对合并 z 值及其 95%CI 进行逆变换获得合并相关系数及 95%CI。

2 结 果

2.1 基本资料

从数据库中检索到早产儿低血压治疗相关文献共 45 篇, 其中重复收录 12 篇, 数据不完善的 26 篇, 符合纳入及排除标准的文献共 7 篇, 共 144 例治疗样本纳入本研究, 均为一次文献, 按照 Jadad 量表进行评价, 质量分级见表 1(1~3 分为低质量, 4~7 分为高质量)。

纳入组具体孕周、出生体重以及用药前平均动

脉压及研究组别情况见表 2。

2.2 氢化可的松治疗组血压波动情况

在选取的 7 个研究 144 例早产儿^[13, 27-32]样本中, 5 个研究共 93 例早产儿起始均以多巴胺维持血压^[13, 27, 30-32], 后期加氢化可的松治疗, 同时多巴胺减量维持。另两组为单独使用氢化可的松治疗。两类研究共 144 例患儿治疗后血压均上升, 其中 51 例氢化可的松单用组以及 93 例肌力调节药物(多巴胺)减量组的给药及血压波动值间的相关效应值见表 3、4, 各个研究的给药方法也列于其中, 供临床用药参考。

Meta 分析组间异质性 $\chi^2_{(V=1)} = 0.36, P = 0.546$, 采用固定效应模型进行分析。结果显示, 单独使用氢化可的松组治疗后患儿血压平均上升 5.8 mmHg, 95%CI: 2.4~9.2 mmHg, $P = 0.001$, 具有统计学意义, 无显著发表偏倚($P = 0.317$)。提示氢化可的松可有效治疗早产儿低血压(表 3)。

表 1 纳入组 Jadad 量表评分

研究组	随机序列的产生	随机化隐藏	盲法	撤出与退出	得分
Helbock et al ^[13]	2	2	1	0	5
Seri et al ^[27]	2	2	1	0	5
Bourchier et al ^[28]	2	2	0	0	4
Heckman et al ^[29]	2	2	1	0	5
Ng et al ^[30]	2	2	1	0	5
Ng et al ^[31]	2	2	1	0	5
Noori et al ^[32]	2	2	0	0	4

表 2 纳入组基本资料

研究组	年份	例数	孕周(周)	出生体重(g)	治疗前平均动脉压(mmHg)
Helbock et al ^[13]	1993 年	6	23~26	1 280 ± 116	27.0 ± 4.8
Seri et al ^[27]	2001 年	21	22.8 ± 2.4	1 105 ± 107	25.0 ± 3.2
Bourchier et al ^[28]	1997 年	21	18~22	897 ± 138	22.6 ± 3.3
Heckman et al ^[29]	2002 年	30	19~28	923 ± 446	25.7 ± 6.3
Ng et al ^[30]	2001 年	3	24.8 ± 2.2	1 400 ± 203	29.3 ± 4.4
Ng et al ^[31]	2006 年	48	20~25	1 130 ± 136	27.3 ± 2.9
Noori et al ^[32]	2006 年	15	20~27	1 196 ± 157	28.8 ± 3.7

表 3 单用氢化可的松治疗的血压波动情况

研究组	给药方法	给药前血压(mmHg)	给药后血压(mmHg)	前后差值	P 值
Bourchier et al ^[28]	初始量: 2.5 mg/kg q4 h 维持量: 2.5 mg/kg q6 h × 48 h, 或 1.25 mg/kg q6 h × 48 h, 或 0.625mg/kg q6 h × 48 h	22.6 ± 3.3	29.8 ± 5.2	7.2 ± 2.9	0.023
Heckman et al ^[29]	2~3 mg/kg×1 d	25.7 ± 6.3	30.7 ± 5.3	5.0 ± 2.2	0.029

2.3 氢化可的松与多巴胺的联合治疗组血压波动情况

Meta 分析组间异质性 $\chi^2_{(V=4)} = 2.14, P = 0.711$,

采用固定效应模型进行分析。结果显示, 氢化可的松与多巴胺的联合治疗后患儿血压平均上升 4.3 mmHg, 95%CI: 3.1~5.6 mmHg, $P < 0.001$, 具有统计

学意义;无显著发表偏倚($P = 0.221$)。提示氢化可的松与多巴胺联合治疗可有纠正早产儿难治性低血压(表4)。

仅用多巴胺治疗患儿血压无一恢复正常,呈难治性低血压状态。

2.4 氢化可的松对多巴胺用量的影响

5个联合用药组在加用氢化可的松后,多巴胺用量均较前明显减少,其中1组完全停用。患儿逐渐减少多巴胺用量后血压仍能维持在正常范围,基本脱离对多巴胺的依赖(表5)。

2.5 氢化可的松对血压影响及对肌力调节药物需求量影响

氢化可的松与血压提升量之间相关系数的Meta分析显示,组间异质性 $\chi^2 (V=5) = 34.80, P < 0.001$,采用随机效应模型进行分析,合并相关系数为0.49,95%CI:0.35~0.62, $P < 0.001$,具有统计学意义,无显著发表偏倚($P = 0.085$)。氢化可的松与多巴胺减量之间的相关性提示, $\chi^2 (V=3) = 15.63, P = 0.001$,合并相关系数为0.50(0.32~0.65),具有统计学意义,无显著发表偏倚($P = 0.089$,表6)。

表4 氢化可的松 + 多巴胺联用治疗的血压波动情况

Table 4 Blood pressure of hydrocortisone-dopamine combination group

研究组	例数	氢化可的松 治疗方案	多巴胺[$\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$]		平均动脉压(mmHg)		血压变动 (mmHg)	P值	
			起始时间	给氢考前	给氢考后	给氢考前			给氢考后 6 h
Seri et al ^[27]	21	2~6 mg/(kg·d)维持 1~3 d	12 h	5	0	25.0±3.2	34.0±2.7	9.0±2.9	0.027
Helbock et al ^[13]	6	初始量:0.1~2.0 mg/kg 维持量:1.5~6.0 mg/(kg·d)	36 h	10	5	27.0±4.8	32.0±2.6	5.0±2.2	0.030
Ng et al ^[30]	3	1 mg/kg q4 h × 5 d	24 h	10	5	29.3±4.4	33.2±2.4	3.9±0.8	0.042
Ng et al ^[31]	48	1 mg/kg q8 h × 5 d	24 h	10	5	27.3±2.9	32.5±2.2	5.2±2.4	0.033
Noori et al ^[32]	15	初始量:2 mg/kg 维持量:1mg/kg q12 h × 2 d	36 h	15	10	28.8±3.7	32.8±3.7	4.0±1.8	0.039

表5 氢化可的松对多巴胺使用的影响

Table 5 Hydrocortisone administration reduces dopamine usage

研究组	[$\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$]			
	给氢 考前	给氢 考后	减少 剂量	减少百分比 (%)
Seri et al ^[26]	5	0	5	100.0
Helbock et al ^[28]	10	5	5	50.0
Ng et al ^[29]	10	5	5	50.0
Ng et al ^[30]	10	5	5	50.0
Noori et al ^[31]	15	10	5	33.3

表6 氢化可的松影响血压及肌力调节药用量的相关效应值

Table 6 Effect size for the effects of hydrocortisone on blood pressure and vasopressor requirement

研究组	n_{bp}	r_{ip}	n_{ip}	r_{ip}
Helbock et al ^[13]	6	0.98	6	0.98
Seri et al ^[27]	21	0.42	21	0.48
Bourchier et al ^[28]	21	0.90	-	-
Heckman et al ^[29]	30	0.35	-	-
Ng et al ^{[30]*}	3	0.58	3	0.58
Ng et al ^[31]	48	0.12	48	0.29
Noori et al ^[32]	15	0.68	15	0.80

bp: 血压; ip: 肌力调节药减量。 N_{ip} =氢化可的松对早产儿低血压影响研究的样本量; n_{ip} =氢化可的松对肌力调节药(Inotrope)用量影响研究的样本量; r_{ip} =氢化可的松影响早产儿血压改变量(治疗后-治疗前)的皮尔森相关系数; r_{ip} =氢化可的松影响肌力调节药物(Inotrope)剂量改变量(治疗后-治疗前)的皮尔森相关系数。*:无法估计相关系数的标准误,未纳入Meta分析。

3 讨论

本文全面检索了1990~2011年Cochrane图书馆、PubMed、Ovid、Springer等数据库中关于氢化可的松治疗早产儿低血压的系统评价、随机对照实验和临床对照实验,根据选择标准,共纳入7个研究、144例早产儿。目前该类文献大多是临床病例观察研究和个案报道,病例对照研究和随机对照试验较少,尚无氢化可的松治疗新生儿低血压的多中心、大样本随机对照试验的结果报道。

由于新生儿全身性低血压直接影响脑灌注,引发神经系统损伤,因此一旦监控发现血压异常必须即刻处理。新生儿低血压最常见的病因是外周血管调节异常、心肌功能紊乱^[11-12,33-34]和血容量绝对值减少。临床在明确主要病因后按照处理流程开始治疗^[11]。传统低体重儿低血压治疗管理流程(图1)以多巴胺为一线升压药物通过增强心肌收缩力^[35-37]和增加外周血管阻力(后负荷)^[35-37]提升血压^[38]。早产儿低血压的心输出量不低,但血管阻力指数下降^[32],因此使用肌力调节药(多巴胺)恢复血压比调节血容量更有效^[33-34]。

临床发现,传统早产儿低血压纠正流程的最大问题是仅用正性肌力作用药物无法彻底纠正早产儿难治性低血压,并逐渐发展成危及生命的恶性低血

压^[39]。本研究 5 组联用数据显示自发病起始单独多巴胺治疗,出现难治性低血压,符合上述结论。所以改变传统治疗方法、提高机体对多巴胺类药物的敏感性成为纠正早产儿血压的关键。

本研究两组单独使用氢化可的松治疗早产儿低血压(表 3, $n = 51$),在未用肌力调节药物的情况下,采用不同的给药方法,单独使用氢化可的松,均理想纠正患儿血压。经统计学比较,治疗前后血压值变动有统计学意义($P < 0.05$),确认氢化可的松能有效纠正早产儿低血压。其机制与增加早产儿肾上腺素能受体表达、提升对多巴胺类介质敏感性,改善肾上腺功能,促进内源性儿茶酚胺类介质(多巴胺)释放有关。提示应激状态下机体分泌的内源性多巴胺类介质参与并可有效纠正低血压。

本研究的 5 个肌力调节药与氢化可的松联合治疗早产儿低血压组(表 4, $n = 93$)结果显示,起始阶段单独使用多巴胺治疗的患儿血压均未达正常范围,呈难治性低血压状态。在加用氢化可的松后,低血压状态得到纠正,血压变动值具有统计学意义。该类别各研究组的氢化可的松用法均不相同,但血压提升效果无明显差别,说明小剂量氢化可的松即有良好的升血压效果。

联合治疗组($n = 93$)表 5 数据显示:加用氢化可的松在维持患儿血压正常的同时明显减少多巴胺用量,证实氢化可的松上调肾上腺素能受体表达、恢复多巴胺敏感性是主要作用机制。同时可以肯定它能明显减少多巴胺用量,解除持续低血压状态。另外,鉴于 $1\sim 5 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 的小剂量多巴胺兴奋 α 受体舒张血管,故一般至 $5 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 后不再继续加大剂量,以保证微循环功能,待血压稳定后再停用^[39]。

表 6 是本研究的汇总性结论,显示各组氢化可的松治疗影响患儿血压以及肌力调节药(多巴胺)用量的相关效应值—皮尔森相关系数。合并各组数据重新分析 r 值。结果再次印证前述分析:①氢化可的松治疗与血压变化关系组($n = 144$)两者相关系数 r 值 $0.74, 95\% \text{CI}: 0.16\sim 0.91$,表明无论是否联用多巴胺,氢化可的松与提升血压明确正相关;②5 个联合治疗组($n = 93$)数据显示加用氢化可的松纠正早产儿低血压与伴随的多巴胺减量正相关,两者相关系数 $r = 0.72, 95\% \text{CI}: 0.01\sim 0.96$ 。二类分析结果可靠。

现有数据显示氢化可的松增加组织灌注,帮助预防重要组织脏器的缺血性损伤^[32]。短期类固醇治疗或补充生理量氢化可的松增强危重早产儿心血

管稳定性和肺功能方面尚未见有潜在不良反应的报道,也未见其对早产儿长期影响的研究。相对于可能产生神经发育后遗症的地塞米松^[41],新生儿使用氢化可的松更为安全。其他潜在的不良反应包括增加与吲哚美辛(消炎痛)合用后的自发性肠穿孔几率,增加败血症的几率,生长落后及高血糖等^[42],且主要与长期类固醇治疗和大量体内蓄积有关。虽然氢化可的松对早产儿中枢神经系统和神经发育的影响至今尚无定论,且提升早产低血压患儿的血压可增加大脑血流量^[43-44],但鉴于潜在的不良反应,不推荐作为一线升血压药物,并建议给予小剂量($1 \text{ mg}/\text{kg} \text{ q}8 \text{ h}$,连用 5 d)治疗早产儿低血压^[31]。

纵观本工作分析结果,建议在排除器质性心肌损伤及先天性心血管畸形导致的低血压情况下,对传统治疗流程做如下变动见图 1。

由于 Meta 分析的研究资料来源于文献,受到偏倚、混杂因素的影响,其中最突出的是发表偏倚,主要原因是阳性的研究结果比阴性结果易发表,且有较多机会发表在高影响因子的期刊上,因而会有高的引用率,这种发表偏倚会影响 Meta 分析结果的真实性^[49]。本研究的局限性是收集的文献均是已发表的国内外正式期刊的医学论文,可能会存在一定的发表偏倚。

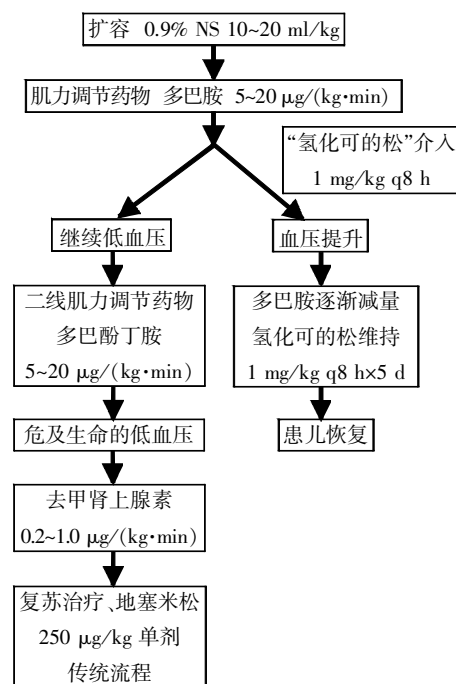


图 1 低体重儿低血压治疗管理改进流程(左半部分为传统流程)

Figure 1 Management of hypotension in the low birth weight infants

[参考文献]

- [1] Mathews TJ, Maenacker F, MacDorman MF. Infant mortality statistics from the 2000 period linked birth/infant death data set[J]. *Natl Vital Stat Rep*, 2002, 50(12): 1-28
- [2] Goldstein RF, Thompson RJ, Oehler JM, et al. Influence of acidosis, hypoxemia, and hypotension on neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants[J]. *Pediatrics*, 1995, 95(2): 238-243
- [3] Mattia FR, de Regnier RO. Chronic physiologic instability is associated with neurodevelopmental morbidity at one and two years in extremely premature infants [J]. *Pediatrics*, 1998, 102(3): e35
- [4] Watkins AMC, West CR, Cooke RWI. Blood pressure and cerebral haemorrhage and ischaemia in very low birth weight infants[J]. *Early Hum Dev*, 1989, 19(2): 103-110
- [5] Miall-Allen VM, De Vries LS, Dubowitz LMS, et al. Blood pressure fluctuation and intraventricular hemorrhage in preterm infants of less than 31 weeks gestation[J]. *Pediatrics*, 1989, 83(5): 657-661
- [6] 王冰, 范秀芳, 马沛然. 新生儿血压与日龄、胎龄、出生体重的关系 [J]. *中国妇幼保健杂志*, 2004, 19(16): 93-95
- [7] Zubrow AB, Hulman S, Kushner H, et al. Determinants of blood pressure in infants admitted to neonatal intensive care units: a prospective multicenter study. Philadelphia Neonatal Blood Pressure Study Group [J]. *J Perinatol*, 1995, 15(6): 470-479
- [8] Cunningham S, Symon AG, Elton RA, et al. Intraarterial blood pressure reference ranges, death and morbidity in very low birth weight infants during the first seven days of life[J]. *Early Hum Dev*, 1999, 56(2-3): 151-165
- [9] Kluckow M, Evans N. Relationship between blood pressure and cardiac output in preterm infants requiring mechanical ventilation. Relationship between blood pressure and cardiac output in preterm infants requiring mechanical ventilation[J]. *J Pediatr*, 1996, 129: 506-512
- [10] Pladys P, Wodey E, Beuchee A, et al. Left ventricle output and mean arterial blood pressure in preterm infants during the 1st day of life [J]. *Eur J Pediatr*, 1999, 158: 817-824
- [11] Seri I. Circulatory support of the sick preterm infant[J]. *Semin Neonatol*, 2001, 6(1): 85-95
- [12] Seri I. Cardiovascular, renal, and endocrine actions of dopamine in neonates and children [J]. *J Pediatr*, 1995, 126(3): 333-344
- [13] Helbock HJ, Insoft RM, Conte FA. Glucocorticoid-responsive hypotension in extremely low birth weight newborns [J]. *Pediatrics*, 1993, 92(5): 715-717
- [14] Scott SM, Watterberg KL. Effect of gestational age, postnatal age, and illness on plasma cortisol concentrations in premature infants[J]. *Pediatr Res*, 1995, 37: 112-116
- [15] Watterberg KL, Scott SM. Evidence of early adrenal insufficiency in babies who develop bronchopulmonary dysplasia[J]. *Pediatrics*, 1995, 95(1): 120-125
- [16] Hausdorf WP, Caron MG, Lefkowitz RJ. Turning off the signal: desensitization of B-adrenergic receptor function [J]. *FASEB J*, 1990, 4(11): 2881-2890
- [17] Collins S, Caron MG, Lefkowitz RJ. Regulation of adrenergic receptor responsiveness through modulation of receptor gene expression [J]. *Annu Rev Physiol*, 1991, 53: 497-508
- [18] Kopelman AE, Moise AA, Holbert D, et al. A single very early dexamethasone dose improves respiratory and cardiovascular adaptation in preterm infants [J]. *J Pediatr*, 1999, 135(3): 345-350
- [19] Efirid 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
- [20] Bouchier D, Weston PJ. 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): F174-178
- [21] Krediet T, van der Ent K. Rapid increase of blood pressure after low dose hydrocortisone in low birth weight neonates with hypotension refractory to high doses of cardiac inotropes[J]. *Pediatr Res*, 1998, 38(210A)
- [22] Osiovič HPE, Lemke P. A short course of hydrocortisone in hypotensive neonates: a randomised double blind control trial[J]. *Pediatr Res*, 2000, 43: A422
- [23] Gaissmaier RE, Pohlandt F. Single-dose dexamethasone treatment of hypotension in preterm infants[J]. *J Pediatr*, 1999, 134(6): 701-705
- [24] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary[J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1): 1-12
- [25] Rosenthal R, Rosnow RL. *Essentials of behavioral research: Methods and Data Analysis* [M]. 3rd. McGraw-Hill: New York, 2008: 12-48
- [26] Rosenthal R. Effect sizes in behavioral and biomedical research: estimation and interpretation In L[M]. Bickman (edn) *Validity and Social Experimentation: Donald Campbell's Legacy*. Sage: Thousand Oaks, CA, 2000
- [27] Seri I, Rosemarie T, Evans J. Cardiovascular effects of hydrocortisone in preterm infants with pressor-resistant hypotension[J]. *Pediatrics*, 2001, 107(5): 1070-1074

- [28] Bourchier D, Weston PJ. 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):174-178
- [29] Heckmann M, Pohlandt F. Hydrocortisone in preterm infants[J]. Pediatrics, 2002, 109(6):1184-1185
- [30] Ng PC, Lam CWK, Fok TF, et al. Refractory hypotension in preterm infants with adrenocortical insufficiency [J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2001, 84(2):122-124
- [31] 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
- [32] Nori S, Friedlich P, Wong P, et al. Hemodynamic changes following low-dose hydrocortisone administration in vasopressor-treated neonates [J]. Pediatrics, 2006, 118(4):1456-1466
- [33] Gill AB, Weindling AM. Randomised controlled trial of plasma protein fraction versus dopamine in hypotensive very low birthweight infants [J]. Arch Dis Child, 1993, 69(3 Spec No):284-287
- [34] Wright IMR, Goodall SR. Blood pressure and blood volume in preterm infants[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 1994, 70(3):F230-231
- [35] Roze JC, Tohier C, Maingueneau C, et al. Response to dobutamine and dopamine in the hypotensive very preterm infant[J]. Arch Dis Child, 1993, 69(1):59-63
- [36] Padbury JF, Agata Y, Baylen BG, et al. Dopamine pharmacokinetics in critically ill newborn infants [J]. J Pediatr, 1986, 110:293-298
- [37] Seri I, Abbasi S, Wood D, et al. Regional hemodynamic effects of dopamine in the sick preterm neonate[J]. J Pediatr, 1998, 133:728-734
- [38] Hausdorff WP, Caron MG, Lefkowitz RJ. Turning off the signal: desensitization of b-adrenergic receptors [J]. FASEB J, 1990, 4(1):33-40
- [39] Scott SM, Watterberg KL. Effect of gestational age, postnatal age, and illness on plasma cortisol concentrations in premature infants[J]. Pediatr Res, 1995, 37:112-116
- [40] Moise AA, Wearden ME, Kozinetz CA, et al. Antenatal steroids are associated with less need for blood pressure support in extremely preterm infants [J]. Paediatrics, 1995, 95:845-850
- [41] Watterberg KL, Shaffer ML, Mishefske MJ, et al. Growth and neurodevelopmental outcomes after early low-dose hydrocortisone treatment in extremely low birth weight infants[J]. Pediatrics, 2007, 120(1):40-48
- [42] Sasidharan P. Role of corticosteroids in neonatal blood pressure homeostasis [J]. Clin Perinatol, 1998, 25:723-740
- [43] Munro MJ, Walker AM, Barfield CP. Hypotensive extremely low birth weight infants have reduced cerebral blood flow[J]. Pediatrics, 2004, 114(6):1591-1596
- [44] Pellicer A, Valverde E, Elorza MD, et al. Cardiovascular support for low birth weight infants and cerebral hemodynamics: a randomized, blinded clinical trial [J]. Pediatrics, 2005, 115(6):1501-1512
- [45] Abramson JH. Meta-analysis: A review of pros and cons [J]. Public Health Rev, 1990-91, 8(1):1-47

[收稿日期] 2013-06-13