

猪肺磷脂注射液不同给药时机对新生儿呼吸窘迫综合征患儿气道炎症、肺损伤的影响[△]

郝京涛*, 赵进, 汪利超(安徽马鞍山市妇幼保健院新生儿科, 安徽 马鞍山 243000)

中图分类号 R985 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)02-0187-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.02.012



摘要 目的:探讨猪肺磷脂注射液不同给药时机对新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)患儿气道炎症、肺损伤的影响。方法:选取2019年10月至2021年10月该院收治的NRDS患儿63例,采用随机数字表法分为早期组、中期组和晚期组,各21例。三组患儿均采取猪肺磷脂注射液治疗,早期组于出生<4 h给药,中期组于出生4~8 h给药,晚期组于出生>8 h给药。统计三组患儿的康复进程、不良事件发生率,治疗前后血气分析指标[动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)、动脉血氧分压(PaO₂)和吸入氧浓度(FiO₂)]、肺损伤指标[肺表面活性蛋白A(SP-A)、Toll样受体4(TLR-4)和Toll样受体2(TLR-2)]、气道炎症指标[核因子κB(NF-κB)、c-Jun氨基末端蛋白激酶(JNK)]水平。结果:(1)治疗后24 h,早期组患儿的PaCO₂、FiO₂、SP-A、TLR-4、TLR-2、NF-κB和JNK水平低于中期组、晚期组,PaO₂高于中期组、晚期组,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后24 h,中期组和晚期组患儿上述指标水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。 (2)早期组患儿的氧疗时间、机械通气时间短于中期组、晚期组,差异均有统计学意义($P<0.05$);中期组与晚期组患儿氧疗时间、机械通气时间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。 (3)三组患儿不良事件发生率及病死率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:猪肺磷脂注射液不同给药时机在NRDS患儿中效果差异明显,其中出生4 h内给药可显著改善患儿血气指标,减轻气道炎症,延缓肺损伤。

关键词 新生儿呼吸窘迫综合征;猪肺磷脂注射液;气道炎症;肺损伤;康复进程

Effects of Different Administration Timing of Pulmonary Surfactant on Airway Inflammation and Pulmonary Injury in Children with Neonatal Respiratory Distress Syndrome[△]

HAO Jingtao, ZHAO Jin, WANG Lichao (Dept. of Neonatology, Anhui Ma' anshan Maternal and Child Health Hospital, Anhui Ma' anshan 243000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the effects of different administration timing of pulmonary surfactant on airway inflammation and pulmonary injury in children with neonatal respiratory distress syndrome (NRDS). **METHODS:** A total of 63 children with NRDS admitted into the hospital from Oct. 2019 to Oct. 2021 were extracted to be divided into the early-stage group, intermediate-stage group and late-stage group via the random number table method, with 21 cases in each group. All three groups were treated with pulmonary surfactant injection. The early-stage group was given pulmonary surfactant injection within 4 h after birth, the intermediate-stage group was given pulmonary surfactant from 4 to 8 h after birth, and the late-stage group was given pulmonary surfactant more than 8 h after birth. Rehabilitation process, incidence of adverse events and blood gas analysis indicators [arterial partial pressure of oxygen (PaCO₂), arterial partial pressure of oxygen (PaO₂), inspired oxygen concentration (FiO₂), and pulmonary injury indicators [pulmonary surfactant relate-staged protein A (SP-A), Toll-like receptor 4 (TLR-4), Toll-like receptor 2 (TLR-2)], airway inflammation indicators [nuclear factor-κB (NF-κB), c-Jun N-terminal protein kinase (JNK)] before and after treatment were counted among three groups. **RESULTS:** (1) After treatment of 24 h, the levels of PaCO₂, FiO₂, SP-A, TLR-4, TLR-2, NF-κB and JNK in the early-stage group were lower than those in the intermediate-stage group and late-stage group, and PaO₂ was higher than that in the intermediate-stage group and late-stage group ($P<0.05$). After treatment of 24 h, there was no significant difference in above indicators between the intermediate-stage group and late-stage group ($P>0.05$). (2) The duration of oxygen therapy and mechanical ventilation in the early-stage group were shorter than those in the intermediate-stage group and late-stage group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). There were no significant differences in the duration of oxygen therapy and mechanical ventilation between the intermediate-stage group and late-stage group ($P>0.05$). There was no significant difference in the length of stay among three groups ($P>0.05$). (3) There were no significant differences in the incidence of adverse events and mortality among three groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** Different timings of

[△] 基金项目:安徽省卫生厅医药科研计划项目(No. 12925KJ2017B22)

* 主治医师。研究方向:肺表面活性物质的治疗。E-mail:lequet18455@21cn.com

pulmonary surfactant administration have significant differences in the effects of pulmonary surfactant in children with NRDS. Among them, administration within 4 h of birth can significantly improve the blood gas indicators, reduce the airway inflammation, and delay the pulmonary injury.

KEYWORDS Neonatal respiratory distress syndrome; Pulmonary surfactant; Airway inflammation; Pulmonary injury; Rehabilitation process

新生儿呼吸窘迫综合征 (neonatal respiratory distress syndrome, NRDS) 是导致早产儿死亡的重要原因, 占早产儿死亡构成疾病的 50%~70%^[1]。NRDS 的主要病因是肺表面活性物质 (PS) 不足所致肺泡萎陷、肺顺应性降低, 及时补充 PS 有利于改善肺功能, 促进疾病转归。大量研究结果证实, 肺表面活性剂猪肺磷脂注射液在 NRDS 肺功能、血气指标方面的治疗效果确切, 临床认可度高^[2]。然而, 临床上针对肺表面活性剂的具体给药时机仍存在争议。张英利^[3]发现, NRDS 患儿出生后 2 h 内给予 PS 效果更为显著; 仲栩杰^[4]指出, NRDS 患儿出生后 0~6 h 内采用外源性 PS 治疗, 血气指标改善效果更优, 并发症发生率更低。有研究结果表明, 炎症反应在 NRDS 发生及肺损伤中扮演重要角色^[5]。肺表面活性剂不同给药时机能否通过调控炎症反应延缓肺损伤, 阻碍病情进展尚不得知。本研究创新性将肺表面活性剂猪肺磷脂注射液的给药时

机划分为出生 4 h 内、4~8 h 及 8 h 以上 3 个时间段, 分析对肺损伤、气道炎症的影响, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究经我院伦理委员会审核通过 [院科伦审: (2019) 伦审第 (27 号)], 选取 2019 年 10 月至 2021 年 10 月我院 63 例 NRDS 患儿。纳入标准: 符合 NRDS 诊断标准^[6], 出生后 24 h 内伴有呼吸窘迫表现 (吸气三凹征、呼吸急促和低氧血症), 需吸氧; 胎龄 28~37 周; X 线检查显示肺透光度低、细颗粒状; 患儿家属知晓并签署同意书。排除标准: 患儿母亲产前有促胎成熟用药史; 先天性疾病者; 肺和胸壁畸形者; 严重贫血者; 其他病因所致呼吸窘迫表现者; 对研究药物不耐受者。采用随机数字表法将患儿分为早期组、中期组和晚期组, 各 21 例。三组患儿临床资料均衡可比, 见表 1。

表 1 三组患儿临床资料比较

Tab 1 Comparison of clinical data among three groups

组别	性别(男性/女性)/例	胎龄/(\$\bar{x}\pm s\$, 周)	体重/(\$\bar{x}\pm s\$, kg)	(顺产/剖宫产)/例	1 min Apgar 评分/(\$\bar{x}\pm s\$, 分)
早期组 (n=21)	15/6	32.38±1.42	1.68±0.33	12/9	7.42±0.47
中期组 (n=21)	12/9	31.56±2.03	1.72±0.25	14/7	7.50±0.41
晚期组 (n=21)	14/7	31.67±1.89	1.75±0.22	10/11	7.39±0.55
F_{χ^2}	0.978	1.285	0.354	1.556	0.295
P	0.613	0.284	0.704	0.460	0.746

1.2 方法

三组患儿入院后均接受保暖、体位护理和心电监护等一般处理。保暖: 将患儿置于远红外辐射台, 肤温探头放于脐与剑突间, 调整温度, 覆盖保鲜膜, 每隔 4 h 监测 1 次体温; 体位护理: 以鸟巢式护理为主, 采取 2~3 cm 肩垫, 轻度仰伸拉, 保持呼吸道顺畅; 心电监护: 采用多功能心电监护仪 24 h 持续监测呼吸、血压和血氧饱和度变化, 观察面色、唇部、四肢有无腹胀、发绀和水肿。早期组、中期组和晚期组患儿分别于出生 4 h 内、4~8 h 和 8 h 以上给予猪肺磷脂注射液。三组患儿的给药方式为: 协助患儿取仰卧位, 行气管插管治疗, 顺气管插管缓慢注入猪肺磷脂注射液 (规格: 1.5 mL : 0.12 g), 每次 100~200 mg/kg, 气囊加压给氧, 1 min 后启动呼吸机, 行机械通气治疗, 若首次给药 12 h 后仍需机械通气时间, 需重复给药, 72 h 后停止给药。

1.3 观察指标

(1) 分别于治疗前、治疗后 24 h, 采集患儿清晨外周肘静脉血 2 mL, 离心后取上清液, 应用酶联免疫吸附试验测定肺表面活性蛋白 A (SP-A)、Toll 样受体 (TLR) 4、TLR-2、核因子 κ B (NF- κ B) 和 c-Jun 氨基末端蛋白激酶 (JNK) 水平, 上述操作均参照上海原鑫生物科技有限公司试剂盒说明书。(2) 分别于治疗前、治疗后 24 h, 采集患儿清晨桡动脉血 2 mL, 应用 ABL90 型血气分析仪 (雷度米特医疗设备有限公司) 测定动脉血二氧化碳分压 (PaCO₂)、动脉血氧分压 (PaO₂) 和吸入氧浓

度 (FiO₂)。(3) 记录三组患儿的氧疗时间、机械通气时间、住院时间及不良事件 [支气管肺发育不全 (BPD)、肺气漏和心力衰竭]。BPD 诊断标准: 高浓度氧疗史或机械通气史; X 线检查可见肺部广泛小囊状透亮区、索状阴影; 吸氧条件下血氧饱和度 $\geq 90\%$ 。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 22.0 软件处理数据, 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 多组间比较用单因素方差分析, 两两比较用 SNK- q 检验; 计数资料以率 (%) 表示, 行 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血气分析指标

治疗前, 三组患儿血气指标水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后 24 h, 早期组患儿的 PaCO₂、FiO₂ 低于中期组、晚期组, PaO₂ 高于中期组、晚期组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后 24 h, 中期组和晚期组患儿的 PaCO₂、FiO₂ 和 PaO₂ 比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

2.2 肺损伤指标

治疗前, 三组患儿肺损伤指标水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后 24 h, 早期组患儿的 SP-A、TLR-4 和 TLR-2 水平低于中期组、晚期组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后 24 h, 中期组与晚期组患儿的 SP-A、TLR-4 和 TLR-2 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

表 2 三组患儿治疗前后血气分析指标水平比较 ($\bar{x}\pm s$)Tab 2 Comparison blood gas analysis indicators among three groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	治疗前			治疗后 24 h		
	PaCO ₂ /mm Hg	PaO ₂ /mm Hg	FiO ₂	PaCO ₂ /mm Hg	PaO ₂ /mm Hg	FiO ₂
早期组 (n=21)	60.56±5.25	53.32±4.31	0.70±0.13	43.41±4.02 ^{abc}	80.44±7.17 ^{abc}	0.36±0.05 ^{abc}
中期组 (n=21)	62.33±4.89	51.98±5.56	0.67±0.15	49.95±4.35 ^a	70.06±6.64 ^a	0.42±0.07 ^a
晚期组 (n=21)	61.88±4.94	52.64±5.08	0.72±0.12	50.87±5.11 ^a	68.95±7.56 ^a	0.45±0.06 ^a
F	0.703	0.376	0.742	17.033	16.576	12.027
P	0.499	0.688	0.481	<0.001	<0.001	<0.001

注:与本组治疗前比较,^aP<0.05;与治疗后 24 h 中期组比较,^bP<0.05;与治疗后 24 h 晚期组比较,^cP<0.05;1 mm Hg=0.133 kPa

Note:rs. the same group before treatment, ^aP<0.05; rs. the intermediate-stage group after treatment of 24 h, ^bP<0.05; rs. the late-stage group after treatment of 24 h, ^cP<0.05;1 mm Hg=0.133 kPa

表 3 三组患儿治疗前后肺损伤指标水平比较 ($\bar{x}\pm s$)Tab 3 Comparison of pulmonary injury indicators among three groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	治疗前			治疗后 24 h		
	SP-A/(mg/L)	TLR-2	TLR-4	SP-A/(mg/L)	TLR-2	TLR-4
早期组 (n=21)	63.35±4.42	3.12±0.28	3.24±0.19	40.32±5.15 ^{abc}	2.55±0.21 ^{abc}	2.60±0.20 ^{abc}
中期组 (n=21)	63.28±4.61	3.20±0.21	3.26±0.17	45.95±5.46 ^a	2.81±0.23 ^a	2.85±0.22 ^a
晚期组 (n=21)	62.67±5.34	3.15±0.30	3.30±0.15	47.03±4.87 ^a	2.83±0.22 ^a	2.86±0.23 ^a
F	0.127	0.484	0.672	10.216	10.572	9.675
P	0.681	0.619	0.515	<0.001	<0.001	<0.001

注:与本组治疗前比较,^aP<0.05;与治疗后 24 h 中期组比较,^bP<0.05;与治疗后 24 h 晚期组比较,^cP<0.05

Note:rs. the same group before treatment, ^aP<0.05; rs. the intermediate-stage group after treatment of 24 h, ^bP<0.05; rs. the late-stage group after treatment of 24 h, ^cP<0.05

2.3 气道炎症指标

治疗前,三组患儿气道炎症指标水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后 24 h,早期组患儿的 NF- κ B、JNK 水平低于中期组、晚期组,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后 24 h,中期组与晚期组患儿 NF- κ B、JNK 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 4 三组患儿治疗前后气道炎症指标水平比较 ($\bar{x}\pm s$, pg/mL)Tab 4 Comparison of airway inflammation indicators among three groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

组别	NF- κ B		JNK	
	治疗前	治疗后 24 h	治疗前	治疗后 24 h
早期组 (n=21)	14.89±2.26	10.12±1.33 ^{abc}	6.55±0.42	4.37±0.32 ^{abc}
中期组 (n=21)	15.12±1.87	12.24±1.35 ^a	6.60±0.38	5.12±0.31 ^a
晚期组 (n=21)	15.20±1.81	12.30±1.30 ^a	6.48±0.46	5.15±0.30 ^a
F	0.137	18.391	0.430	42.648
P	0.872	<0.001	0.653	<0.001

注:与本组治疗前比较,^aP<0.05;与治疗后 24 h 中期组比较,^bP<0.05;与治疗后 24 h 晚期组比较,^cP<0.05

Note:rs. the same group before treatment, ^aP<0.05; rs. the intermediate-stage group after treatment of 24 h, ^bP<0.05; rs. the late-stage group after treatment of 24 h, ^cP<0.05

2.4 康复进程

早期组患儿氧疗时间、机械通气时间短于中期组、晚期组,差异均有统计学意义($P<0.05$);中期组和晚期组患儿氧疗时间、机械通气时间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);三组患儿住院时间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 5。

表 5 三组患儿康复进程比较 ($\bar{x}\pm s$, d)Tab 5 Comparison of rehabilitation progress among three groups ($\bar{x}\pm s$, d)

组别	氧疗时间	机械通气时间	住院时间
早期组 (n=21)	8.12±1.24 ^{ab}	6.77±1.03 ^{ab}	27.85±3.20 ^{ab}
中期组 (n=21)	12.25±1.28	9.24±1.22	28.24±2.87
晚期组 (n=21)	12.30±1.30	9.31±1.15	29.46±2.31
F	74.514	34.055	1.866
P	<0.001	<0.001	0.164

注:与中期组比较,^aP<0.05;与晚期组比较,^bP<0.05

Note:rs. the intermediate-stage group, ^aP<0.05; rs. the late-stage group, ^bP<0.05

2.5 不良事件及病死情况

三组患儿不良事件发生率、病死率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 6。

表 6 三组患儿不良事件发生情况及病死情况比较 [例 (%)]

Tab 6 Comparison of adverse events and mortality among three groups [cases (%)]

组别	不良事件			合计	病死
	BPD	肺气漏	心力衰竭		
早期组 (n=21)	1 (4.76)	1 (4.76)	0 (0)	2 (9.52)	0 (0)
中期组 (n=21)	2 (9.52)	1 (4.76)	0 (0)	3 (14.29)	0 (0)
晚期组 (n=21)	4 (19.05)	1 (4.76)	1 (4.76)	6 (28.57)	1 (4.76)
χ^2				2.864	2.032
P				0.240	0.362

3 讨论

NRDS 发病与胎龄有关,胎龄越小,发病率越高,据统计,胎龄<28 周的 NRDS 发病率为 93%,胎龄<33 周的 NRDS 发病率为 45%,胎龄 34~36 周的 NRDS 发病率为 4%^[7-9]。NRDS 的主要发病机制为 PS 分泌不足,伴有肺泡萎陷、肺泡壁表面张力增加等病理生理变化,随着时间推移,肺毛细血管通透性增加,致使纤维蛋白沉积于肺泡,形成透明膜,抑制 PS 合成,形成恶性循环,加剧病情进展^[10-11]。

国内外指南均推荐, NRDS 的治疗首选外源性 PS,气管插管给药后可均匀分布于肺内组织,提高肺顺应性,改善氧合状况,减轻机械性损伤及炎症反应,达到治疗疾病的目的^[12-13]。目前,外源性 PS 在 NRDS 患儿治疗中的有效性和可行性已得到国内外学者一致认可,给药剂量以 100~200 mg/kg 为主^[14-15]。值得关注的是,临床关于 PS 的给药时机尚无统一共识, NRDS 患儿临床表现多见于出生 4~24 h 内,出生后 2 h 内给药虽能有效预防 NRDS 发生,但可能会对机体正常器官带来不良影响,出生后 6 h 内给药则会影响到治疗效果及预后改善,故建议以出生后 4 h 内为早期给药时机。谭葵欢等^[16]将 PS 给药时机明确为出生后<4 h、4~8 h 和>8 h,结果发现,出生后 4 h 给药可显著改善血气指标,降低机械通气比例。本研究结

果显示,治疗后 24 h,早期组患儿的 PaCO₂、FiO₂ 低于中期组、晚期组,PaO₂ 高于中期组、晚期组,差异均有统计学意义 ($P<0.05$),与上述研究观点相符。本研究还纳入康复进程相关指标,结果发现,早期组患儿的氧疗时间、机械通气时间短于中期组、晚期组,差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。早期补充外源性 PS 可帮助表面活性物质均匀分布,逆转肺泡进行性萎陷不张,提高肺泡氧合能力及肺顺应性,改善血气指标,减少机械通气需求,缩短氧疗时间。而出生 4 h 后使用效果欠佳的原因有:(1)个别肺泡萎陷严重,甚至出现肺泡内透明膜,导致 PS 分布不均;(2)部分患儿伴有肺内感染,一旦感染,肺泡内便会渗出蛋白质成分,拮抗 PS 的作用,影响治疗效果。同时本研究结果发现,早期组患儿的住院时间短于中期组、晚期组,但差异并无统计学意义 ($P>0.05$)。考虑与 2 个方面有关:(1)样本量过小;(2)住院时间属于主观评价指标,而血气指标、气道炎症及肺损伤指标均属于客观指标,可能会产生一定偏倚。另外,三组患儿不良事件发生率及病死率比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),说明 PS 不同给药时机在 NRDS 治疗中均有一定的安全性。

SP-A 是肺表面含量最多的糖蛋白,可参与肺表面活性生物膜形成及代谢,以往的研究结果认为,SP-A 含量越低, NRDS 发病率越高,考虑原因与其介导炎症因子,诱发急慢性肺损伤有关,现已受到临床高度关注^[17]。新生儿各器官尚未发育成熟,特有免疫功能尚不健全,极易因病原体感染发病。TLR 是天然免疫受体,代表性受体为 TLR-4、TLR-2,其水平升高提示机体存在肺损伤^[18]。熊维等^[19]的研究结果表明, NRDS 患儿经治疗后肺功能得到改善,血清 TLR-4、TLR-2 表达呈现下降趋势。另有文献报道,机体发生 NRDS 后,TLR 受体可结合自身配体,产生信号转导级联反应,引起转录因子 NF- κ B、JNK 的转录反应,生成过量促炎细胞因子,加剧疾病进展^[20]。因此,精确调控 NRDS 发病期间炎症因子的表达,削弱炎症反应对肺组织结构及肺功能的破坏,对延缓病情进展具有显著现实意义。本研究结果显示,经 PS 治疗后,三组患儿各血清指标均得到改善,考虑原因与 PS 具有抗炎作用有关,可显著减少体内炎症反应,抑制血浆蛋白渗出,减少 PS 失活,更好地改善通气,恢复肺功能。另外,早期组患儿各血清指标改善程度优于中期组和晚期组,提示早期给予 PS 有助于减轻 NRDS 的炎症反应,产生肺功能保护作用,但具体机制尚未明确。

综上所述,猪肺磷脂注射液不同给药时机在 NRDS 患儿中效果差异明显,其中出生 4 h 内给药可显著改善血气指标,减轻气道炎症,延缓肺损伤。但本研究属于单中心、小样本研究,可能会导致部分研究结果偏倚,后续需多中心、多渠道选取样本,扩大样本量,进行更为深入的研究加以验证。

参考文献

[1] BANERJEE S, FERNANDEZ R, FOX G F, et al. Surfactant replacement therapy for respiratory distress syndrome in preterm infants: United Kingdom national consensus [J]. *Pediatr Res*, 2019, 86(1): 12-14.

[2] 杨云莲, 张鹏, 郭平佳. 无创正压通气联合肺表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合症的疗效及对患儿血气指标的影响 [J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(11): 2553-2555.

[3] 张英利. 肺表面活性物质不同给药时机治疗新生儿呼吸窘迫综合征效果及并发症发生率分析 [J]. *数理医药学杂志*, 2019, 32(10): 1550-1552.

[4] 仲栩杰. 肺表面活性物质不同给药时机治疗新生儿呼吸窘迫综合征的效果观察 [J]. *中外医学研究*, 2018, 16(5): 150-152.

[5] 关浩锋, 刘东, 郭青云, 等. 高频振荡通气联合肺表面活性物质对 NRDS 患儿血流动力学、氧合功能及炎症因子水平的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(1): 133-136.

[6] 王卫平. *儿科学* [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 115.

[7] 林蕾, 黎巧茹, 陈简. 不同剂量肺表面活性物质对晚期早产/足月新生儿呼吸窘迫综合征患儿的临床研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(6): 610-612.

[8] MWITA S, JANDE M, KATABALO D, et al. Reducing neonatal mortality and respiratory distress syndrome associated with preterm birth: a scoping review on the impact of antenatal corticosteroids in low-and middle-income countries [J]. *World J Pediatr*, 2021, 17(2): 131-140.

[9] 中国医师协会新生儿科医师分会, 孔祥永, 封志纯, 等. 早产儿呼吸窘迫综合征早期防治专家共识 [J]. *发育医学电子杂志*, 2017, 5(3): 129-131.

[10] 冯敏, 罗兵. 不同剂量肺表面活性物质联合 INSURE 技术治疗新生儿呼吸窘迫综合征的效果观察 [J]. *中华全科医学*, 2021, 19(10): 1689-1692.

[11] 秦建品, 杨琴, 杨涛. 枸橼酸咖啡因联合 PS 对新生儿呼吸窘迫综合征患儿肺功能及血清 NT-proBNP IL-6 水平的关联性 [J]. *河北医学*, 2021, 27(7): 1099-1103.

[12] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 中国新生儿肺表面活性物质临床应用专家共识 (2021 版) [J]. *中华儿科杂志*, 2021, 59(8): 627-632.

[13] SWEET D G, CARNIELLI V, GREISEN G, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants — 2013 update [J]. *Neonatology*, 2013, 103(4): 353-368.

[14] 汪丹丹, 李亚林, 万元. BiPAP 联合肺表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床效果及安全性 [J]. *中国医药导报*, 2021, 18(30): 114-117.

[15] BHATT R M, CLARK H W, GIRARDIS M, et al. Exogenous pulmonary surfactant in COVID-19 ARDS. The similarities to neonatal RDS suggest a new scenario for an ‘old’ strategy [J]. *BMJ Open Respir Res*, 2021, 8(1): e000867.

[16] 谭葵欢, 卢燕玲, 黄俐婷. 经鼻持续气道正压通气联合不同时机应用肺表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合征的疗效观察 [J]. *海南医学*, 2019, 30(1): 38-40.

[17] 陈璐, 魏家凯, 安瑶, 等. 血清 Clara 细胞分泌蛋白 16 及肺表面活性蛋白 A 在新生儿急性呼吸窘迫综合征诊断中的临床意义 [J]. *中国小儿急救医学*, 2021, 28(8): 697-700.

[18] 殷爱云, 张永燕. LISA 技术对新生儿呼吸窘迫综合征患儿血气指标及 Toll 样受体-4 水平影响 [J]. *临床军医杂志*, 2020, 48(6): 704-705.

[19] 熊维, 蒲向阳, 李晓文. Toll 样受体在新生儿呼吸窘迫综合征中作用的研究 [J]. *重庆医学*, 2016, 45(34): 4814-4816.

[20] 杨春辉, 宋媛, 林强. 异丁司特对脂多糖诱导小鼠急性呼吸窘迫综合征的保护作用及机制 [J]. *内科急危重症杂志*, 2020, 26(6): 508-512.

(收稿日期:2022-04-13 修回日期:2022-09-26)