

牛肺表面活性剂联合咖啡因治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床研究

刘 鸽, 田秀英*, 丁方睿, 张婉娴

天津市中心妇产科医院 天津市人类发育与生殖调控重点实验室 新生儿科, 天津 300100

摘要: **目的** 探讨牛肺表面活性剂联合咖啡因治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床效果。**方法** 选取2019年8月—2020年7月天津市中心妇产科医院收治的86例NCPAP辅助呼吸治疗下需氧浓度 ≤ 0.3 的新生儿呼吸窘迫综合征患儿,运用随机数字表法将其随机分成对照组($n=43$)和治疗组($n=43$)。对照组使用输液泵静脉输注枸橼酸咖啡因注射液,以20 mg/kg为首剂量,静脉输注30 min,间隔24 h后,每次给予5 mg/kg的维持剂量,每次给药时间为10 min,1次/d。治疗组在对照组基础上予以气管内注射注射用牛肺表面活性剂,剂量为100 mg/kg,后根据患儿的病情,必要时可于上次用药后6~24 h重复给药。两组治疗7 d后评价疗效。观察两组的临床疗效,比较治疗前后两组血气指标及血清肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白介素(IL)-6、内皮素(ET)-1和转化生长因子(TGF)- $\beta 1$ 水平;并比较两组机械通气时间、总用氧时间及住院时间及并发症发生情况。**结果** 治疗后,治疗组总有效率是93.0%,显著高于对照组的76.7%($P<0.05$)。两组治疗后动脉血氧分压(pO_2)、pH值及碱剩余(BE)均较本组治疗前显著增加($P<0.05$),但 pCO_2 均显著降低($P<0.05$);且治疗后,治疗组血气指标改善优于对照组($P<0.05$)。治疗后,两组血清TNF- α 、IL-6、ET-1及TGF- $\beta 1$ 水平均较本组治疗前显著降低($P<0.05$);且治疗后,治疗组血清学指标水平低于对照组($P<0.05$)。治疗过程中,治疗组机械通气时间、总用氧时间及住院时间均显著短于对照组($P<0.05$)。治疗后,治疗组并发症发生率为4.7%,显著低于对照组的18.6%($P<0.05$)。**结论** 牛肺表面活性剂联合咖啡因治疗新生儿呼吸窘迫综合征的总体疗效满意,可安全有效地改善患儿血气状态,抑制机体炎症反应,有利于迅速控制患儿病情。

关键词: 注射用牛肺表面活性剂;枸橼酸咖啡因注射液;新生儿呼吸窘迫综合征;炎症因子;血气分析

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)07-1406-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.07.013

Clinical study of bovine lung surfactant combined with caffeine in treatment of neonatal respiratory distress syndrome

LIU Ge, TIAN Xiu-ying, DING Fang-rui, ZHANG Wan-xian

Department of Neonatology, Tianjin Central Hospital of Obstetrics and Gynecology, Tianjin Key Laboratory of Human Development and Reproductive Regulation, Tianjin 300100, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of bovine lung surfactant combined with caffeine in treatment of neonatal respiratory distress syndrome. **Methods** A total of 86 infants with neonatal respiratory distress syndrome which NCPAP $FiO_2 \leq 0.3$ admitted to Tianjin Central Hospital of Obstetrics and Gynecology from August 2019 to July 2020 were selected and randomly divided into control group ($n=43$) and treatment group ($n=43$) using the random number table method. Patients in the control group received intravenous infusion of Caffeine Citrate Injection with an infusion pump, starting with 20 mg/kg, intravenous infusion for 30 min, 24 h later, 5 mg/kg maintenance dosage was given each time, 10 min, once daily. Patients in the treatment group were given intratracheal injection of Calf Pulmonary Surfactant for injection at a dosage of 100 mg/kg on the basis of the treatment group, and the drug could be repeated 6—24 h after the last treatment if necessary according to the condition of the children. The efficacy of the two groups was evaluated after 7 days of treatment. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the levels of blood gas indexes, serum levels of tumor necrosis factor (TNF- α), interleukin (IL-6), endothelin (ET)-1, and transforming growth factor (TGF- $\beta 1$) were compared before and after treatment. The mechanical ventilation time, total oxygen use time, hospital stay and the incidence of complications were compared between the two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was

收稿日期: 2021-04-11

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(81800634)

作者简介: 刘 鸽, 主治医师, 从事新生儿疾病研究。E-mail: liugytz01@163.com

*通信作者: 田秀英, 主任医师, 主要从事新生儿疾病方面的研究工作。E-mail: tianxuebin08@163.com

93.0%, which was significantly higher than that of the control group (76.7%, $P < 0.05$). After treatment, pO_2 , pH and BE in two groups were significantly increased compared with before treatment ($P < 0.05$), but pCO_2 was significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, the improvement of blood gas indexes in treatment group was better than that in control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of TNF- α , IL-6, ET-1, and TGF- β 1 in two groups were significantly decreased compared with before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the serum indexes in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). During the course of treatment, the mechanical ventilation time, total oxygen use time and hospital stay time in the treatment group were significantly shorter than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the complication rate of the treatment group was 4.7%, which was significantly lower than that of the control group (18.6%, $P < 0.05$). **Conclusion** Bovine lung surfactant combined with caffeine has overall curative effect in treatment of neonatal respiratory distress syndrome, and can safely and safely and effectively improve the blood gas state of children, inhibit the inflammatory response of the body, and is beneficial to the rapid control of the children's condition.

Key words: Calf Pulmonary Surfactant for injection; Caffeine Citrate Injection; neonatal respiratory distress syndrome; inflammatory factors; blood gas analysis

新生儿呼吸窘迫综合征（又称新生儿肺透明膜病）是新生儿呼吸系统常见疾病，多见于早产儿和择期剖宫产新生儿，患儿以进行性呼吸困难为主要表现^[1]。该病病情呈进行性加重，且发展迅速，若得不到及时有效治疗，患儿可出现呼吸衰竭、呼吸暂停、肺出血，甚至死亡，严重威胁新生儿健康和生命安全。因此该新生儿疾病的防治目标是尽早干预，最大程度减少支气管肺发育不良等潜在并发症，同时尽可能降低新生儿病死率。在治疗上采用以氧疗和机械通气、咖啡因治疗、监护和支持治疗等为主的综合性治疗^[2]。其中咖啡因属于甲基黄嘌呤类药物，有刺激呼吸中枢、促进利尿、改善呼吸肌功能等作用，是新生儿呼吸窘迫综合征临床治疗的重要部分^[3]。肺表面活性物质（PS）缺乏是导致新生儿呼吸窘迫综合征的重要原因，故而外源性补充肺表面活性物质治疗是该新生儿呼吸疾病治疗的重要手段之一。牛肺表面活性剂是一种由我国自主研发生产的天然型肺表面活性物质，有降低肺泡气-液界面表面张力、维持肺泡扩张和稳定、改善肺顺应性和氧合状况等作用，是新生儿呼吸窘迫综合征肺表面活性物质治疗的常用药物^[4]。因此，本研究对新生儿呼吸窘迫综合征采取牛肺表面活性剂联合咖啡因进行治疗，取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年8月—2020年7月天津市中心妇产科医院收治的86例新生儿呼吸窘迫综合征患儿，其中男56例，女30例；胎龄30~37周，平均胎龄（33.69 $\pm$ 2.17）周；入院日龄0.25~6 h，平均日龄（0.63 $\pm$ 0.22）h；出生体质量1 250~3 350 g，平均

体质量（2 078.39 $\pm$ 446.38）g；病情严重程度：I级21例，II级48例，III级17例。

纳入标准 （1）本院出生，满足新生儿呼吸窘迫综合征诊断标准^[5]；（2）病情严重程度（胸片分级）为I~III级；（3）NCPAP辅助呼吸治疗下需氧浓度 $\leq$ 30%；（4）患儿法定监护人签订知情同意书。

排除标准 （1）严重先天畸形；（2）反复抽搐，颅内出血或缺氧缺血性脑病；（3）出生时严重窒息；（4）呼吸窘迫由非呼吸窘迫综合征所致（如胎粪吸入综合征）；（5）严重全身感染；（6）入院时有气胸或肺出血；（7）入院时需要创呼吸支持的患儿。

1.2 药物

注射用牛肺表面活性剂由华润双鹤药业股份有限公司，规格70 mg/支，产品批号20190605、20200309；枸橼酸咖啡因注射液由意大利Alfa Wassermann SpA，规格1 mL：20 mg（相当于咖啡因10 mg），产品批号190604、200405。

1.3 分组和治疗方法

使用随机数字表法将86例患儿随机分成对照组（ $n=43$ ）和治疗组（ $n=43$ ）。其中对照组男29例，女14例；胎龄30.33~37周，平均胎龄（33.25 $\pm$ 1.94）周；入院日龄0.3~6 h，平均日龄（0.64 $\pm$ 0.21）h；出生体质量1 250~3 350 g，平均体质量（2 036.48 $\pm$ 433.69）g；病情严重程度：I级12例，II级22例，III级9例。治疗组男27例，女16例；胎龄30~36.5周，平均胎龄（33.94 $\pm$ 2.26）周；入院日龄0.3~4 h，平均日龄（0.61 $\pm$ 0.23）h；出生体质量1 280~3 245 g，平均体质量（2 010.64 $\pm$ 452.77）g；病情严重程度：I级9例，II级26例，III级8例。两组基线资料相

比差异无统计学意义,具有可比性。

所有患儿均给予相同的常规治疗,包括NCPAP无创通气、监护和支持治疗、体温控制、早期液体和营养支持、维持血压和组织灌注。对照组使用输液泵静脉输注枸橼酸咖啡因注射液,以20 mg/kg为首剂量,静脉输注30 min,间隔24 h后,每次给予5 mg/kg的维持剂量,每次给药时间为10 min,1次/d。治疗组在对照组基础上予以气管内注射注射用牛肺表面活性剂,剂量为100 mg/kg,后根据患儿的病情,必要时可于上次用药后6~24 h重复给药。给药前,给予气管插管T组合正压通气,经皮血氧稳定后,将复温至37℃的注射用牛肺表面活性剂分2次注入气管内,给药后继续T组合正压通气,同时按平卧、右侧卧、左侧卧、半卧位顺序调整体位促进药物分布,正压通气15 min拔除气管插管继续给予无创NCPAP辅助呼吸治疗。两组治疗7 d后评价疗效。

1.4 疗效判定标准^[6]

治愈:呼吸正常,无缺氧情况,吸奶好,精神好;胸部X线片正常;血气指标正常。好转:症状、体征减轻,停用呼吸机;胸片尚未恢复正常;血气检查接近正常。无效:未达上述标准,仍需呼吸机辅助呼吸者。

总有效率=(治愈+好转)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 血气指标 所有患儿均于治疗前后且在未吸氧状态下各抽取1次桡动脉血,使用西门子公司产的rapidpoint 500型血气分析仪行血气分析,主要观察动脉血氧分压(pO_2)、二氧化碳分压(pCO_2)、pH值和碱剩余(BE)变化。

1.5.2 血清学指标 所有患儿均于治疗前后各抽取1次股静脉血2 mL,离心(4℃,3 000 r/min)10 min,而后将上清液冻存于-40℃冰箱中待检;使用北京普朗公司产的DNM-9602型酶标仪及酶联免疫法测定血清肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细

胞介素(IL)-6、内皮素(ET)-1和转化生长因子(TGF)- β 1水平,操作均按说明书。

1.5.3 治疗时间和住院时间 统计两组患儿无创通气时间、总用氧时间及住院时间。

1.5.4 并发症观察 观察两组患儿并发症,包括支气管肺发育不良、肺部感染、肺出血、颅内出血(III、IV级)等发生情况。

1.6 不良反应观察

对两组患儿用药期间可能出现的不良反应(皮疹、一过性紫绀、呛咳等)进行详细记录。

1.7 统计学分析

运用统计软件SPSS 22.0处理数据,以百分比表示计数资料,行 χ^2 检验,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 描述,组间及组内两两比较分别行独立样本 t 检验和配对样本 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组总有效率是93.0%显著高于对照组的76.7%($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组血气指标比较

两组治疗后 pO_2 、pH值及BE均较本组治疗前显著增加($P < 0.05$),但 pCO_2 均显著降低($P < 0.05$);且治疗后,治疗组血气指标改善优于对照组($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组血清学指标比较

治疗后,两组血清TNF- α 、IL-6、ET-1及TGF- β 1水平均较本组治疗前显著降低($P < 0.05$);且治疗后,治疗组血清学指标水平低于对照组($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组治疗及住院时间比较

治疗中,治疗组机械通气时间、总用氧时间及住院时间均显著短于对照组($P < 0.05$),见表4。

2.5 两组并发症比较

治疗后,治疗组并发症发生率为4.7%,显著低于对照组的18.6%($P < 0.05$),见表5。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	43	10	23	10	76.7
治疗	43	13	27	3	93.0*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组血气指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison on blood gas indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	pO ₂ /mm Hg	pCO ₂ /mm Hg	pH 值	BE/(mmol·L ⁻¹)
对照	43	治疗前	45.82±6.45	56.84±5.63	7.14±0.17	-6.72±1.61
		治疗后	72.58±11.32*	43.75±4.94*	7.36±0.10*	-1.90±0.45*
治疗	43	治疗前	47.20±6.91	55.06±5.17	7.09±0.14	-6.93±1.38
		治疗后	80.37±10.44*▲	39.68±4.29*▲	7.40±0.08*▲	-1.17±0.32*▲

与同组治疗前比较: *P<0.05; 与对照组治疗后比较: ▲P<0.05 (1 mm Hg=133Pa)

*P<0.05 vs same group before treatment; ▲P<0.05 vs control group after treatment (1 mm Hg=133Pa)

表3 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on serological indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TNF-α/(pg·mL ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	ET-1/(ng·L ⁻¹)	TGF-β1/(ng·L ⁻¹)
对照	43	治疗前	51.47±13.85	27.43±5.62	59.38±15.27	45.22±7.17
		治疗后	32.89±8.16*	19.39±4.06*	41.59±10.41*	40.66±5.73*
治疗	43	治疗前	52.94±14.63	28.86±5.21	57.64±16.30	43.89±6.74
		治疗后	23.58±5.24*▲	15.28±3.17*▲	32.82±7.06*▲	36.15±4.53*▲

与同组治疗前比较: *P<0.05; 与对照组治疗后比较: ▲P<0.05

*P<0.05 vs same group before treatment; ▲P<0.05 vs control group after treatment

表4 两组治疗及住院时间比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on treatment and hospitalization time between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	机械通气时间/h	总用氧时间/h	住院时间/d
对照	43	93.66±15.49	91.94±25.60	23.41±4.27
治疗	43	73.47±10.35*	56.82±21.68*	18.35±3.29*

与对照组比较: *P<0.05

*P<0.05 vs control group

表5 两组并发症比较

Table 5 Comparison of complications between the two groups

组别	n/例	支气管肺发育不良/例	肺部感染/例	肺出血/例	颅内出血/例	发生率/%
对照	43	3	2	1	2	18.6
治疗	43	1	1	0	0	4.7*

与对照组比较: *P<0.05

*P<0.05 vs control group

2.6 两组不良反应比较

对照组出现1例皮疹,不良反应发生率是2.3%;治疗组发生呛咳、一过性紫绀各1例,不良反应发生率是4.7%,两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

新生儿呼吸窘迫综合征是由多种因素引起的肺表面活性物质缺乏所致,是导致新生儿死亡的主要原因之一。患儿一般生后逐渐出现呼吸困难、呻吟及三凹征,随着病情发展,可出现呼吸不规则、呼

吸暂停、青紫和呼吸衰竭等临床表现。该危重症如果治疗不及时或处理不当,会造成患儿长期呼吸和神经系统后遗症,且死亡率较高。临床上多采用咖啡因治疗、监护和支持治疗、氧疗和机械通气治疗、并发症防治等手段进行综合性治疗,旨在尽可能提高新生儿存活率、最大程度降低支气管肺发育不良等潜在并发症的发生风险^[7]。咖啡因是一种中枢神经系统兴奋药,可兴奋延髓呼吸中枢,增加化学感受器对二氧化碳的敏感性,促进支气管扩张,减轻膈肌疲劳,从而提高每分通气量,减弱低氧对呼吸

的抑制作用^[8]。研究发现, 咖啡因对减少早产儿支气管肺发育不良、改善肺功能、减少低氧血症、减少机械通气、降低动脉导管开放的发生风险等均有一定的益处^[9]。有研究显示, 需要呼吸支持早产儿早期应用咖啡因治疗, 11岁时呼吸功能更好, 运动发育落后发生率更低^[10]。咖啡因现已在新生儿中广泛使用。

肺发育不成熟, 肺泡上皮细胞分泌肺表面活性物质不足, 导致肺泡萎陷及无法维持膨胀状态, 进而促使新生儿呼吸窘迫综合征的发生。直接补充外源性肺表面活性物质已成为新生儿呼吸窘迫综合征临床治疗的重要策略。肺表面活性物质主要分为动物来源(既往称为天然型)和人工合成制剂, 其中前者的磷脂纯度高, 目前普遍认为前者在降低肺气漏发生率和病死率方面明显优于后者。牛肺表面活性剂系由我国自主研发生产, 其分离提取自健康新生小牛肺, 主要成分包括胆固醇、游离脂肪酸、甘油三酯、磷脂和少量肺表面活性蛋白^[11]。将此天然型肺表面活性物质注入肺内, 部分内衬于肺泡表面以降低肺泡表面张力, 从而使肺泡在呼气末得以保持膨胀而不致萎陷, 并能维持充分的气体交换; 其余被肺泡Ⅱ型细胞摄取, 进入肺组织进行再循环、再利用, 使失活的内源性肺表面活性物质有复活的可能, 并可有效阻止由肺表面活性物质异常所致的肺损伤的恶性循环^[12]。一项多中心临床试验表明, 呼吸窘迫综合征患儿应用牛肺表面活性剂后, 与注入空气的对照组相比, 氧合指数及通气功能均明显改善, 给氧时间亦明显缩短, 除部分患儿在给药时有一过性气道阻塞表现外, 未见其他明显副反应^[13]。本研究显示牛肺表面活性剂联合咖啡因治疗组对新生儿呼吸窘迫综合征患儿动脉血气的改善效果显著优于单用咖啡因治疗组; 且与咖啡因单药组相比, 牛肺表面活性剂联合用药组能显著缩短患儿的机械通气时间、总用氧时间及住院时间, 并可显著降低患儿并发症率; 同时两组患儿不良反应均为一过性的, 且发生率较低, 提示牛肺表面活性剂联合咖啡因治疗新生儿呼吸窘迫综合征具有较高的有效性和安全性。

TNF- α 为促炎因子, 随着新生儿呼吸窘迫综合征患儿肺损伤的发生发展, 肺泡巨噬细胞会持续、大量释放 TNF- α , 而该细胞因子可通过激活效应细胞(包括内皮细胞、中性粒细胞等), 来促进氧自由基、溶酶体酶和脂质代谢产物等释放, 从而进一步

加重患儿肺组织损伤, 以致患儿病情不断恶化; 此外 TNF- α 还能通过介导多形核白细胞的活化, 刺激其他炎症介质的释放, 进而诱导并促进机体炎症反应^[14]。IL-6 是一种多功能细胞因子, 能诱导 C 反应蛋白等急性时相蛋白产生, 促进 T、B 细胞分化和活化, 在新生儿呼吸窘迫综合征患儿肺部炎症损伤过程中发挥重要作用^[15]。ET-1 是一种内源性缩血管物质, 可通过作用于血管平滑肌上的 ETA 受体来发挥收缩肺血管的作用, 同时 ET-1 还可介导低氧性肺动脉高压和肺血管重塑, 其血中浓度异常升高是导致新生儿呼吸窘迫综合征患儿出现持续性肺动脉高压和支气管肺发育不良的重要原因^[16]。TGF- β 1 属于 TGF- β 超家族的成员, 不仅直接参与新生儿呼吸窘迫综合征患儿肺炎的发生和肺纤维化过程, 并能通过上调肺成纤维细胞中结缔组织生长因子基因表达, 加快肺纤维化的发生^[17]。本研究显示治疗后, 治疗组对血清 TNF- α 、IL-6、ET-1 及 TGF- β 1 水平的降低作用较同期对照组更显著, 说明牛肺表面活性剂联合咖啡因能进一步抑制新生儿呼吸窘迫综合征患儿体内炎症反应, 有利于控制患儿病情恶化。

综上所述, 牛肺表面活性剂联合咖啡因治疗新生儿呼吸窘迫综合征的整体疗效确切, 能有效改善患儿动脉血气, 减轻机体炎性损伤, 减少机械通气时间, 缩短用氧时间及住院天数, 降低并发症发生率, 且安全可靠, 值得临床推广应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 华子瑜. 新生儿呼吸窘迫综合征 100 例临床分析 [J]. 中国小儿急救医学, 2003, 10(4): 221-222.
- [2] 岳少杰, 王铭杰. 新生儿呼吸窘迫综合征的诊断与治疗进展 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2008, 23(2): 87-89.
- [3] 易超然, 卫中庆. 咖啡因的药理作用和应用 [J]. 医学研究生学报, 2005, 18(3): 270-272.
- [4] 刘传合, 董声焕. 肺表面活性物质临床治疗的现状 [J]. 国外医学·儿科学分册, 1996, 23(1): 17-20.
- [5] 江载芳, 申昆玲, 沈颖, 等. 诸福棠实用儿科学 [M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 453-456.
- [6] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 966.
- [7] 黄国盛, 谭毅. 新生儿呼吸窘迫综合征的治疗进展 [J]. 中国临床新医学, 2014, 7(11): 1078-1081.
- [8] 李海霞, 陈榕, 周丹, 等. 咖啡因的合成及其药理作用的研究进展 [J]. 华西药学杂志, 2011, 26(2): 182-187.

- [9] 邵玉, 富建华. 咖啡因在新生儿的临床应用进展 [J]. 国际儿科学杂志, 2017, 44(2): 135-138.
- [10] Doyle L W, Ranganathan S, Cheong J. Neonatal caffeine treatment and respiratory function at 11 years in children under 1,251 g at birth [J]. *Amer J Resp Critic Care Med*, 2017, 196(10): 1318-1324.
- [11] 张矿召, 孙一帆. 不同首剂量的牛肺表面活性剂对新生儿呼吸窘迫综合征的疗效 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(12): 2422-2425.
- [12] 林福清, 邓小明. 肺表面活性剂在急性呼吸窘迫综合征中的作用 [J]. 医学综述, 2006, 12(3): 129-131.
- [13] 董声焕, 孙眉月, 寇同欣, 等. 肺表面活性剂(珂立苏)治疗新生儿呼吸窘迫综合征多中心临床试验 [J]. 中国小儿急救医学, 2009, 16(2): 120-124.
- [14] 万娟, 曾洪琳, 钟晓梅. 新生儿呼吸窘迫综合征血清IL-6、TNF- α 及Th1/Th2水平变化及其临床意义 [J]. 实用医院临床杂志, 2019, 16(2): 147-150.
- [15] 李晶, 单若冰, 刘瑞海, 等. 急性呼吸窘迫综合征患儿血清TNF- α 和IL-6水平检测的临床意义 [J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(4): 59-61.
- [16] 邢莉, 黄志伟. 呼吸窘迫新生儿血浆内皮素-1与转化生长因子- β 水平检测及临床意义 [J]. 中国实用儿科杂志, 2009, 24(12): 949-950.
- [17] 李小琴, 郑玲芳. 新生儿呼吸窘迫综合征患儿血清TGF- β 1及BMP-7的表达及意义 [J]. 中国当代儿科杂志, 2015(5): 445-448.

[责任编辑 金玉洁]