

肺表面活性物质治疗 新生儿急性呼吸窘迫综合征的研究进展

王 劲, 王 丹(综述), 曾凌空(审校)

(华中科技大学 同济医学院附属武汉儿童医院(武汉市妇幼保健院)新生儿内科, 湖北 武汉 430016)

摘要: 新生儿急性呼吸窘迫综合征(nARDS)是新生儿期严重疾病之一,严重危害新生儿健康,其主要治疗手段包括呼吸机辅助通气、PS替代、抗感染及营养支持等。PS的替代治疗是新生儿急性呼吸窘迫综合征的独特治疗方式之一,PS的使用能显著改善患儿的低氧血症和呼吸窘迫。本文就nARDS的治疗过程中,PS的种类、剂量、给药途径、给药时机、重复给药等方面作一综述。

关键词: 肺表面活性物质;急性呼吸窘迫综合征;新生儿

中图分类号:R722.105 文献标志码:A 文章编号:1673-0143(2024)01-0072-08

DOI:10.16389/j.cnki.cn42-1737/n.2024.01.008

A Review of Pulmonary Surfactant in Treating Neonatal Acute Respiratory Distress Syndrome

WANG Jin, WANG Dan, ZENG Lingkong

(Department of Neonatology, Wuhan Children's Hospital (Wuhan Maternal and Child Healthcare Hospital), Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430016, Hubei, China)

Abstract: Neonatal acute respiratory distress syndrome (nARDS) is one of the serious diseases in the neonatal period, which seriously harms the health of newborns. The main treatment methods include ventilator-assisted ventilation, PS replacement, anti-infection and nutritional support, etc. The alternative treatment of PS is one of the unique treatment methods of nARDS, and the use of PS can significantly improve hypoxemia and respiratory distress in neonates. This paper reviewed the types, dosage, administration route, administration time, and repeated administration of PS in the treatment of nARDS.

Key words: pulmonary surfactant; acute respiratory distress syndrome; neonate

新生儿急性呼吸窘迫综合征(neonate acute respiratory distress syndrome, nARDS)指的是由

收稿日期:2022-05-16

作者简介:王 劲(1991—),男,住院医师,硕士,研究方向:新生儿疾病。

于窒息、感染、胎粪吸入等因素所致的新生儿肺部严重炎症性疾病,其主要临床表现为呼吸窘迫和低氧血症^[1-2]。2017年,随着nARDS蒙特勒标准的制定,nARDS有了明确的诊断标准、适用年龄、排除标准及严重程度度的区分,对于nARDS的研究意义重大^[3-4]。nARDS根据病因可以分为肺内型和肺外型两类,肺内型主要由肺炎、吸入等直接损伤因素所致,而肺外型主要原因包括脓毒症、缺氧缺血等间接因素所致,两者在引起原因、治疗方案、治疗效果、并发症上有所差异^[5-6]。

目前nARDS的治疗原则以治疗原发病、改善缺氧等治疗为主,而主要的治疗手段为呼吸机辅助通气、肺表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)替代、抗感染、营养支持以及液体管理等^[5-6]。PS的替代治疗是新生儿急性呼吸窘迫综合征的独特治疗方式之一,由于PS的使用能显著改善患儿的低氧血症和呼吸窘迫,其主要机制为PS的使用降低了肺泡表面的张力,使得呼气末肺泡得以扩张,进而改善了肺部的顺应性,最终导致了通气的改善以及低氧血症的纠正^[5-8]。但是目前PS对nARDS的治疗仍然有很多问题需要进一步阐明,本文旨在将PS对nARDS的治疗进展作一综述,为PS治疗nARDS提供参考。

1 PS的种类选择

由于制作工艺的不同和来源动物的不同,PS制剂的种类包括动物源性PS、合成型PS以及合成蛋白质型PS三种,其中动物源性的PS因为价格和临床使用效果良好,使用范围最为广泛,来源主要包括猪和牛,其磷脂成分主要为二棕榈酰磷脂酰胆碱(dipalmitoyl phosphatidylcholine, DPPC)和磷脂酰甘油(phosphatidylglycerol, PG),主要的蛋白成分包括表面活性蛋白B(surfactant protein B, SP-B)和表面活性蛋白C(surfactant protein C, SP-C)。而根据制作工序的不同,又包括肺泡灌洗后获取以及全肺组织提取,前者主要为牛源性,后者主要为猪源性^[1,6,8]。合成型PS其磷脂成分全部为DPPC,无蛋白成分。合成蛋白质型PS主要磷脂成分包括二棕榈酰磷脂酰胆碱和棕榈酰磷脂酰甘油(palmitoyloleyl phosphatidylglycerol, POPG),其蛋白成分主要为短肽,模拟SP-B的功能^[1,6,8]。不同种类的PS在nARDS的治疗中均可以发挥比较重要的作用^[9],目前已经得到我国相关部门批准的PS种类包括牛源性PS(北京双鹤,中国)和猪源性PS(帕尔马 Chiesi,意大利)。研究^[4,10-11]显示,两者均可用于治疗nARDS。刘敬等^[12]研究发现,对于诊断明确的nARDS患儿根据使用PS种类的不同分为牛源性PS使用组和猪源性PS使用组,两组在机械通气天数、用氧时间、住院时间及重复用药率等方面对比差异无统计学意义,而且两组患儿在多脏器功能损害、持续肺动脉高压、急性肾功能衰竭、气胸等并发症出现率上差异无统计学意义,结果提示牛源性PS及猪源性PS对于治疗nARDS均有比较显著的作用。

2 PS的剂量选择

根据PS种类的不同,选择的剂量也不尽相同,由于国内经批准上市的PS包括牛源性PS和猪源性PS,本文后续的探讨主要针对这两种PS。

2.1 PS对肺内型nARDS的剂量选择

多项研究显示PS的使用对肺炎、吸入等因素所致的肺内型nARDS有益。目前多项研究为单中心、回顾性分析,而且病例数较少,一项来自于我国的前瞻性、多中心研究^[4]选择了12个分

布于全国的3级新生儿重症监护室,纳入了2018年1月至2019年6月明确诊断肺炎所致nARDS的孕周>34周的新生儿共计345例,其中随机分为PS治疗组173例和对照组172例,两组在出生体重、孕周、5分钟Apgar评分等方面差异无统计学意义。PS的使用类型为牛肺表面活性物质,使用的剂量为100 mg/kg,病程中平均的PS使用次数为3次,并根据蒙特勒标准分为不同的严重程度,结果显示PS给药后的4 h和12 h治疗组患儿的氧合指数(oxygen index, OI)较对照组显著降低,差异有统计学意义。对于不同程度的nARDS,PS的给药均能有效降低患儿的OI,尤其是中度及重度nARDS患儿亚组。进一步将围生期糖皮质激素使用、孕周以及不同干预措施等因素进行回归分析,PS为降低OI值的独立保护因素。最后,将两组的病死率及并发症率进行对比发现,两组患儿在机械通气时间、氧疗时间、住院时间以及病死率上差异无统计学意义,在气胸、肺动脉高压、II级及以上新生儿坏死性小肠结肠炎、3级及3级以上的脑室内出血及脑室周围白质软化等并发症的发生率上也未见显著差异。刘敬等^[12]将nARDS患儿分为小剂量牛源性PS使用组(30~40 mg/kg)和大剂量牛源性PS使用组(70~100 mg/kg),对于轻度及重度nARDS,两组在治疗前后,氧分压、二氧化碳分压等水平改变并无显著差异,而对于重度nARDS患儿,大剂量组改善动脉血气的效果优于小剂量组,且大剂量组能减少约40%的PS重复使用率。因此,目前大部分临床研究选择的牛源性PS使用剂量为70~100 mg/kg。

为了评估猪源性PS的安全性和有效性,在19个3级NICU进行的多中心、前瞻性、随机对照研究^[10]中,61例严重胎粪吸入综合征患儿作为研究对象,其中随机分组为PS使用组31例,对照组30例,PS使用组PS的使用剂量首次为200 mg/kg,第2~4次的使用剂量为200、100和100 mg/kg。PS使用组在不同时间的动脉氧分压较对照组明显升高,提示PS的使用能显著改善胎粪吸入综合征患儿的氧合,从而改善呼吸窘迫表现。来自意大利的多中心、回顾性临床研究^[13]选择14家PICU的69例0~24月龄患儿进行分析,患儿中包括17例新生儿,针对肺炎、败血症等多种原因所致的nARDS,大部分为重度nARDS,选择的PS种类为猪源性PS,小于1月龄患儿的使用剂量为100 mg/kg,使用后能有效改善患儿的氧合及pH值,尤其是中度及重度nARDS,缩短机械通气时间,缩短住院时间。起病后PS的使用时间平均为(3.75±4.1) d,所有患儿中,根据PS的使用时间分为48 h内使用组和48 h后使用组,两组在病死率对比上差异有统计学意义(病死率分别为2/29,6.90% vs 6/32,11.60%),剩余8例无法确定PS的确切使用时间,提示PS的使用能降低nARDS及pARDS患儿的病死率,多因素回归性分析发现,PS的使用与病死率的升高相关,提示使用PS能降低nARDS患儿的病死率。唐军等^[14]单中心研究表明,针对nARDS患儿使用200 mg/kg猪源性PS,该组的机械通气时间、住院时间均短于未使用PS的对照组,且实验组并发症发生率与病死率低于对照组。国内其他单中心研究^[15]显示,选择100 mg/kg的猪源性PS对于nARDS也能起到比较明确的治疗作用,并能缩短患儿的住院时间。目前针对nARDS的治疗中PS的具体使用剂量尚未形成统一意见。Wang等^[16]将诊断为nARDS并使用固尔苏的患儿分为高剂量组(>150 mg/kg)及低剂量组(<150 mg/kg),对于中度及重度的nARDS患儿,高剂量组能有效减少氧疗时间及机械通气时间,而且该研究从药物经济学的方面分析结果显示,针对nARDS患儿,尤其是重度nARDS,高剂量的PS使用反而能降低疾病所带来的总费用。对于其他类型因素所致的nARDS,例如溺水所致的nARDS,目前仅见散发病例报道,选择200 mg/kg的猪源性PS能比较显著改善患儿的血氧,并降低氧合指数^[17]。PS治疗肺出血所致nARDS目前仅见少量病例报道^[18],且对于不同程度的肺出血,使用剂量不一,目前缺乏多中心、前瞻性临床研究。

2.2 PS对肺外型nARDS的剂量选择

来自意大利的多中心、回顾性临床研究^[13]病例中,包括脓毒症、外伤及手术等肺外性因素所致的nARDS和pARDS,使用猪源性PS 100 mg/kg·次,能比较显著改善患儿的氧合并缩短住院时间,其中脓毒症相关ARDS患儿7例,外伤相关ARDS患儿2例,手术相关ARDS患儿4例,由于该文献报道对象为0~24月龄婴幼儿,所涉及的新生儿数量有限。杨梅等^[15]的单中心回顾性分析结果显示,研究对象为明确诊断nARDS的足月儿,26例患儿中有10例患儿诊断考虑肺外型nARDS,包括窒息所致6例以及感染所致4例,选择猪源性PS 100 mg/kg,与对照组相比,使用PS治疗组能显著减少用氧时间及住院时间。

对于先天性心脏病术后等因素所致的nARDS,目前的临床研究主要为单中心临床研究,选择猪源性PS的使用剂量为100 mg/kg,重复给药剂量仍然为100 mg/kg,无论是单次还是重复PS给药,使用后均可明显改善患儿氧合^[19-20]。但是由于该类患儿数量有限,且目前研究主要为单中心研究,尚需更大规模的前瞻性、多中心研究明确PS的给药剂量。目前由于大部分针对nARDS的研究主要针对肺内型nARDS,肺外型nARDS的研究不多,且选择的PS种类主要为猪源性PS,因此需要不断扩大研究范围,明确PS在肺外型nARDS中的治疗作用和治疗剂量选择。

3 PS给药途径的选择

针对nARDS的治疗,目前PS给药的途径主要包括气管导管滴入法、肺泡灌洗法、雾化吸入三种方式。雾化吸入PS的主要优点为无创,主要缺点是PS的使用剂量大,而且需要反复使用,在临床的使用受到了较大的限制^[21],因此目前主要使用的方式为气管内滴入以及使用PS进行肺泡灌洗。对于肺内型nARDS,根据随机对照研究结果^[22],对于胎粪吸入所致nARDS,肺泡灌洗效果更好,但是由于肺泡灌洗为有创性操作,以往在临床的使用受到了比较大的限制^[9],而肺炎所致的nARDS等其他类型的肺内型nARDS以及肺外型nARDS选择的给药方式主要为气管内滴入^[4,13]。

多项Meta分析^[23-25]结果提示,对于胎粪吸入所致的nARDS,相比于气管内滴入PS,使用稀释PS进行肺泡灌洗能缩短机械通气时间、降低ECMO使用率,并且能减少住院时间,但两种不同给药方式对于患儿的总氧疗时间和病死率的影响并无差异。与既往研究结论不同的是,使用稀释PS进行肺泡灌洗并未增加患儿的并发症发生率,说明稀释PS肺泡灌洗是治疗胎粪吸入所致nARDS的一项安全有效的给药方式^[23-25]。对于受制于客观条件无法进行肺泡灌洗的情况,气管内滴入肺表面活性物质对于胎粪吸入所致nARDS患儿可起到比较明显的作用^[10,26]。但是使用稀释PS进行肺泡灌洗的具体使用剂量并没有统一的标准。

4 PS给药时机的选择

针对PS的给药时机,目前尚无统一的意见,根据参考文献^[7],选择氧合指数评估病情的严重程度后,如 $OI \geq 8$,建议使用PS治疗,但是缺乏多中心、高质量以及前瞻性的临床研究作为支持。胎粪吸入性肺炎是导致nARDS的常见原因之一^[27],PS对胎粪吸入性肺炎目前研究较多,但是对于PS的使用时机仍是严重的重点,过早地使用PS可能加重气道阻塞表现,但是不使用或者过晚使用可能导致BPD、PPHN的不良后果^[28]。Oliveira等^[29]选择2005年至2015年所有诊断为

胎粪吸入性肺炎的新生儿作为研究对象,结果显示,异常的心功能检查结果以及1分钟的Apgar评分小于7分可以作为预测胎粪吸入性肺炎严重程度的危险因素,且可以作为使用PS的预测因素。

5 呼吸机模式的选择

氧疗是治疗nARDS的重要手段之一,氧疗的方式包括鼻导管吸氧、CPAP辅助通气以及有创机械通气,而针对中度及重度nARDS,有创机械通气能迅速提高患儿氧合,且为使用PS提供了通路,有创机械通气因此成为了治疗中重度nARDS的重要手段,呼吸机的模式选择主要包括常规机械通气模式和高频呼吸支持模式。Liu等^[30]将研究对象设置为各种原因所致的nARDS患儿,随机分为高频呼吸通气组(127例)与常频呼吸通气组(127例)两组,两组患儿在不同的机械通气模式条件下监测指标一致,氧分压范围为50~80 mmHg,末梢血氧饱和度为88%~96%,二氧化碳分压为35~55 mmHg,pH值为7.20~7.45。两组患儿在拔除气管插管前持续使用同一种呼吸支持方式,呼吸机模式无交叉,结果发现两组患儿的支气管肺发育不良等并发症发生率及病死率差异无统计学意义,但是对于中重度的nARDS患儿,高频呼吸机的使用能降低脑室内出血等并发症的发生率,并且能减少机械通气时间,提示常规机械通气模式与高频机械通气模式对于nARDS的治疗均有效,但是高频机械通气模式能降低中重度nARDS患儿脑室内出血等并发症的比例。

Yang等^[31]临床研究发现,针对胎粪吸入性肺炎所致的nARDS,高频机械通气模式能更有效地改善肺功能和氧合,并且能缩短呼吸机的使用时间、减少肺气漏等并发症的出现、降低ECMO的使用率。常明等^[11]将明确诊断为ALI/ARDS的患儿分为单纯使用常频机械通气组、常频机械通气联合PS治疗组和高频机械通气联合PS治疗三组,三组患儿在治愈率、气胸及颅内出血等并发症发生率差异无统计学意义,但是与单纯使用常频呼吸通气以及常频呼吸通气联合PS治疗组相比,使用高频呼吸机通气联合PS治疗组患儿的机械通气时间及用氧时间明显减少。此外,对于氧饱和度低、酸中毒或二氧化碳潴留的重度nARDS患儿,推荐选择高频呼吸机辅助通气^[13]。因此,在同样的条件下,高频机械通气模式能缩短nARDS患儿的机械通气时间和严重并发症发生率,尤其是中—重度nARDS。

6 PS的重复给药

由于nARDS是感染、窒息等多因素共同作用的结果,PS的失活是nARDS的关键病理特点之一,而PS的活性受到肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素1(interleukin-1, IL-1)等炎症因子、蛋白水解酶、磷脂酶A2、活性氧等多种因素的影响,因此外源性PS的使用后效应与早产儿RDS不同,部分患儿表现为对单次使用PS效果欠佳,或者仅表现为暂时氧合的改善,该类患儿需要反复多次使用PS^[32-33]。目前尚未见大规模及多中心关于PS的重复给药的指征和剂量选择,研究的不同,重复给药的比例不尽相同,可能原因包括首剂使用的时间过晚、首次剂量不足、病情进展以及外源性PS的失活等^[34]。对于重复给药的剂量目前尚无统一的意见及高质量前瞻性研究,根据PS种类的不同以及多项临床研究结果,牛源性PS的重复给药剂量使用范围为70~100 mg/kg^[29,34],而猪源性PS的重复给药剂量大部分为100 mg/kg^[32-33]。蔡及明

等^[20]研究显示,针对心脏手术后的急性呼吸窘迫综合征,首次使用PS后仍存在平均气道压 > 7.5 mmHg和(或) $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mmHg,则需要重复使用PS。而尹同进等^[35]研究显示,肺动脉压(pulmonary artery pressure, PAP)的增高程度与疾病的严重程度相关,PAP越高,重复使用PS的比例更高,提示PAP可以作为PS首次给药及重复给药的参考之一。

7 展望

随着2017年nARDS蒙特勒标准的制定,nARDS的研究不断深入,目前已经证实,PS对于胎粪吸入性肺炎、先天性肺炎、出生窒息等因素所致的nARDS存在明确的治疗效果,但是由于新生儿存在特殊的病理生理学特点,nARDS与儿童ARDS和成人ARDS存在较明显的不同^[36-37]。此外,外周血中的E-选择素、Clara细胞蛋白(Clara cell secretory protein 16, CC-16)、表面活性物质特异性蛋白-A(pulmonary surfactant protein A, SP-A)等生物学指标可以为nARDS的早期识别、预防和治疗提供依据^[38]。但目前PS对于nARDS的治疗仍然有很多问题需要去解决,诸如PS最佳使用时机的选择、最佳使用剂量的选择以及重复给药的指征等,因此仍需要开展更多高质量及前瞻性临床研究。

参考文献(Reference)

- [1] POLIN R A, CARLO W A, COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN, et al. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress [J]. *Pediatrics*, 2014, 133(1): 156-163.
- [2] DE LUCA D, VAN KAAM A H, TINGAY D G, et al. The Montreux definition of neonatal ARDS: biological and clinical background behind the description of a new entity [J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(8): 657-666.
- [3] 中国医师协会新生儿科医师分会. “新生儿急性呼吸窘迫综合征”蒙特勒标准(2017年版)[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(19): 1456-1458.
- [4] RONG Z, MO L, PAN R, et al. Bovine surfactant in the treatment of pneumonia-induced neonatal acute respiratory distress syndrome (NARDS) in neonates beyond 34 weeks of gestation: a multicentre, randomized, assessor-blinded, placebo-controlled trial [J]. *Eur J Pediatr*, 2021, 180(4): 1107-1115.
- [5] LUO J, CHEN J, LI Q P, et al. Differences in clinical characteristics and therapy of neonatal acute respiratory distress syndrome (ARDS) and respiratory distress syndrome (RDS): A retrospective analysis of 925 cases [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 4992-4998.
- [6] AMIGONI A, PETTENAZZO A, STRITONI V, et al. Surfactants in acute respiratory distress syndrome in infants and children: Past, present and future [J]. *Clin Drug Investig*, 2017, 37(8): 729-736.
- [7] 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.
- [8] NG E H, SHAH V. Guidelines for surfactant replacement therapy in neonates [J]. *Paediatr Child Health*, 2021, 26(1): 35-49.
- [9] DE LUCA D, COGO P, KNEYBER M C, et al. Surfactant therapies for pediatric and neonatal ARDS: ESPNIC expert consensus opinion for future research steps [J]. *Crit Care*, 2021, 25(1): 75.
- [10] CHINESE COLLABORATIVE STUDY GROUP FOR NEONATAL RESPIRATORY DISEASES. Treatment of severe meconium aspiration syndrome with porcine surfactant: A multicentre, randomized, controlled

- trial [J]. *Acta Paediatr*, 2005, 94(7): 896—902.
- [11] 常明, 卢红艳, 相虹, 等. 不同机械通气方式联合肺表面活性物质对新生儿急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征疗效比较[J]. *中国当代儿科杂志*, 2016, 18(11): 1069—1074.
- [12] 刘敬, 李静雅, 韩涛, 等. 珂立苏治疗足月新生儿呼吸窘迫综合征临床研究[J]. *中国小儿急救医学*, 2014, 21(5): 259—262.
- [13] WOLFLER A, PIASTRA M, AMIGONI A, et al. A shared protocol for porcine surfactant use in pediatric acute respiratory distress syndrome: a feasibility study [J]. *BMC Pediatr*, 2019, 19(1): 203.
- [14] 唐军, 熊英, 郭文俊, 等. 肺泡表面活性物质对足月新生儿急性呼吸窘迫综合征的疗效观察[J]. *中国妇幼保健*, 2008, 23(24): 3416—3417.
- [15] 杨梅, 郑平, 李晶, 等. 肺表面活性物质治疗足月新生儿急性呼吸窘迫综合征疗效观察[J]. *临床儿科杂志*, 2012, 30(9): 4—7.
- [16] WANG N, WANG L. Pharmacoeconomic evaluation of different doses of Curosurf for treating neonatal acute respiratory distress syndrome [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2020, 33(3): 1139—1146.
- [17] FETTAH N, DILLI D, BEKEN S, et al. Surfactant for acute respiratory distress syndrome caused by near drowning in a newborn [J]. *Pediatr Emerg Care*, 2014, 30(3): 180—181.
- [18] AZIZ A, OHLSSON A. Surfactant for pulmonary haemorrhage in neonates [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012(7): CD005254.
- [19] CAI J, SU Z, ZHOU Y, et al. Beneficial effect of exogenous surfactant in infants suffering acute respiratory distress syndrome after cardiac surgery [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011, 40(3): 557—562.
- [20] 蔡及明, 徐卓明, 黄继红, 等. 外源性肺泡表面活性物质对婴儿心脏手术后急性呼吸窘迫综合征的疗效[J]. *中国小儿急救医学*, 2019, 26(1): 42—45.
- [21] 王广吉, 齐娅贤, 戴文献. 肺表面活性物质气雾法佐治重症新生儿肺炎22例分析[J]. *中国小儿急救医学*, 2000, 7(3): 143.
- [22] BANDIYA P, NANGIA S, SAILI A. Surfactant lung lavage vs. standard care in the treatment of meconium aspiration syndrome: A randomized trial [J]. *J Trop Pediatr*, 2019, 65(2): 114—121.
- [23] CHOI H J, HAHN S, LEE J, et al. Surfactant lavage therapy for meconium aspiration syndrome: A systematic review and meta-analysis [J]. *Neonatology*, 2012, 101(3): 183—191.
- [24] HUI R, JING-JING P, YUN-SU Z, et al. Surfactant lavage for neonatal meconium aspiration syndrome—An updated meta-analysis [J]. *J Chin Med Assoc*, 2020, 83(8): 761—773.
- [25] HENN R, FIORI R M, FIORI H H, et al. Surfactant with and without bronchoalveolar lavage in an experimental model of meconium aspiration syndrome [J]. *J Perinat Med*, 2016, 44(6): 685—689.
- [26] EL SHAHED A I, DARGAVILLE P A, OHLSSON A, et al. Surfactant for meconium aspiration syndrome in term and late preterm infants [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(12): CD002054.
- [27] OLICKER A L, RAFFAY T M, RYAN R M. Neonatal respiratory distress secondary to meconium aspiration syndrome [J]. *Children (Basel)*, 2021, 8(3): 246.
- [28] GOLDSMITH J P, KAROTKIN E H. Assisted ventilation of the neonate [M]. 5th ed. St Louis: Elsevier/Saunders, 2011.
- [29] OLIVEIRA C P L, FLÔR-DE-LIMA F, ROCHA G M D, et al. Meconium aspiration syndrome: risk factors and predictors of severity [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019, 32(9): 1492—1498.
- [30] LIU K, CHEN L, XIONG J, et al. HFOV vs CMV for neonates with moderate-to-severe perinatal onset acute respiratory distress syndrome (NARDS): a propensity score analysis [J]. *Eur J Pediatr*, 2021, 180(7):

- 2155—2164.
- [31] YANG G, QIAO Y, SUN X, et al. The clinical effects of high—frequency oscillatory ventilation in the treatment of neonatal severe meconium aspiration syndrome complicated with severe acute respiratory distress syndrome [J]. *BMC Pediatr*, 2021, 21(1): 560.
- [32] MOKRA D, CALKOVSKA A. Exogenous surfactant in the treatment of neonatal meconium aspiration syndrome [J]. *J Pediatr Intensive Care*, 2012, 1(2): 49—60.
- [33] 余晶,祝华平,李宁,等. 足月儿和近足月儿呼吸窘迫综合征需重复应用肺表面活性物质高危因素分析[J]. *中国新生儿科杂志*, 2016, 31(2): 115—119.
- [34] 邱如新,刘欣,王加莉,等. 国产外源性肺表面活性物质治疗新生儿重症感染性肺炎多中心前瞻性临床研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2019, 21(4): 327—331.
- [35] 尹同进,雍其军,成胜,等. 围生期新生儿肺内源性与外源性急性呼吸窘迫综合征的呼吸力学指标及肺动脉压力变化[J]. *中华妇幼临床医学杂志(电子版)*, 2018, 14(5): 81—87.
- [36] WONG J J, QUEK B H, LEE J H. Establishing the entity of neonatal acute respiratory distress syndrome [J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(11): 4244—4247.
- [37] 封志纯,赵喆,史源. 读懂新生儿急性呼吸窘迫综合征的关键词: 叠加[J]. *中华围产医学杂志*, 2021, 24(4): 273—277.
- [38] 江苏省新生儿ARDS研究协作组. 肺损伤生物学标志物检测对新生儿呼吸窘迫综合征的诊断价值[J]. *国际儿科学杂志*, 2019, 46(12): 923—927.

(责任编辑:范建凤)