

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.23.022

肺表面活性物质联合 BiPAP 对早产儿呼吸窘迫综合征患儿血清 HMGB-1、MIF-1 及 BMP-7 的影响*

高继生¹ 李 军² 王 伟¹ 吴宏伟¹ 杨 夏¹ 黄宝山³

(1 徐州医科大学附属儿童医院新生儿内科 江苏 徐州 221006; 2 南京市儿童医院急诊重症医学科 江苏 南京 210008;

3 徐州医科大学附属儿童医院检验科 江苏 徐州 221006)

摘要 目的:探讨肺表面活性物质(PS)联合双水平气道正压通气(BiPAP)治疗早产儿呼吸窘迫综合征(NRDS)的疗效及对血清高迁移率族蛋白 1(HMGB-1)、II 型肺泡细胞表面抗原(MIF-1)、骨形态发生蛋白-7(BMP-7)水平的影响。**方法:**选取徐州医科大学附属儿童医院于 2015 年 3 月~2019 年 3 月期间收治的 NRDS 早产儿 141 例,根据随机数字表法将患儿分为对照组($n=70$)和研究组($n=71$),对照组给予 BiPAP 治疗,研究组在对照组的基础上给予 PS 治疗,比较两组临床疗效、临床指标、血气分析指标、相关血清学指标以及并发症。**结果:**研究组治疗后临床总有效率较对照组升高($P<0.05$)。研究组氧疗时间、机械通气时间、住院时间均较对照组缩短($P<0.05$)。两组患儿治疗后酸碱度(pH)、动脉血氧分压(PaO_2)均升高,且研究组高于对照组($P<0.05$);动脉二氧化碳分压(PaCO_2)降低,且研究组低于对照组($P<0.05$)。两组患儿治疗后血清 HMGB-1、MIF-1、BMP-7 水平均降低,且研究组低于对照组($P<0.05$)。两组并发症总发生率比较无统计学差异($P>0.05$)。**结论:**PS 联合 BiPAP 治疗 NRDS 早产儿,疗效确切,可有效改善患儿临床指标、血气分析指标以及血清 HMGB-1、MIF-1、BMP-7 水平,且不增加并发症发生率,临床应用价值较高。

关键词:肺表面活性物质;双水平气道正压通气;早产儿;呼吸窘迫综合征;高迁移率族蛋白 1;II 型肺泡细胞表面抗原;骨形态发生蛋白-7

中图分类号:R722;R563.8 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2019)23-4496-04

Effects of Pulmonary Surfactant Combined with BiPAP on Serum HMGB-1, MIF-1 and BMP-7 in Premature Infants with Respiratory Distress Syndrome*

GAO Ji-sheng¹, LI Jun², WANG Wei¹, WU Hong-wei¹, YANG Xia¹, HUANG Bao-shan³

(1 Department of Neonatal Internal Medicine, Children's Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221006, China;

2 Emergency Department of Critical Care Medicine, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, 210008, China;

3 Department of Clinical Laboratory, Children's Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221006, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the efficacy of pulmonary surfactant (PS) combined with bi-level positive airway pressure (BiPAP) in the treatment of respiratory distress syndrome (NRDS) in premature infants and its effects on serum high mobility group protein-1 (HMGB-1), type II alveolar cell surface antigen (MIF-1) and bone morphogenetic protein-7 (BMP-7). **Methods:** 141 premature infant with NRDS admitted to Children's Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University from March 2015 to March 2019 were divided into control group ($n=70$) and study group ($n=71$) according to random number table method. The control group was treated with BiPAP, while the study group was treated with PS on the basis of the control group. The clinical efficacy, clinical indicators, blood gas analysis indicators, serological indicators and complications were compared between the two groups. **Results:** After treatment, The total clinical effective rate of the study group was higher than that of the control group ($P<0.05$). The duration of oxygen therapy time, mechanical ventilation time and hospitalization time in the study group were shorter than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the acidity and alkalinity (pH) and arterial partial oxygen pressure (PaO_2) of the two groups increased, and the study group was higher than the control group ($P<0.05$), while the arterial partial pressure of carbon dioxide (PaCO_2) decreased, and the study group was lower than the control group ($P<0.05$). After treatment, HMGB-1, MIF-1 and BMP-7 in the two groups were all decreased, and those in the study group were lower than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the total incidence of complications between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** PS combined with BiPAP in the treatment of NRDS preterm infants has definite curative effect. It can effectively improve the level of clinical indicators, blood gas analysis indicators and HMGB-1, MIF-1 and BMP-7, without increasing the incidence of complications, which has high clinical value.

Key words: Pulmonary surfactant; Bi-level positive airway pressure ventilation; Premature infants; Respiratory distress syndrome; High mobility group protein-1; Type II alveolar cell surface antigen; Bone morphogenetic protein-7

Chinese Library Classification(CLC): R722; R563.8 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)23-4496-04

* 基金项目:江苏省卫生计生委科研基金项目(Q20160210)

作者简介:高继生(1973-),男,本科,副主任医师,研究方向:新生儿内科学,E-mail: 2951035711@qq.com

(收稿日期:2019-06-05 接受日期:2019-06-28)

前言

呼吸窘迫综合征 (Respiratory distress syndrome, NRDS) 多发于早产儿, 临床主要表现为进行性呼吸困难、发绀、呻吟等症状, 病情危重者甚至发生呼吸衰竭, 危及患儿性命^[1-3]。该病发病的主要原因是缺乏肺泡表面活性物质 (Pulmonary surfactant, PS), 引起肺泡结构及功能障碍^[4]。目前临床针对 NRDS 的治疗主要是给予机械辅助通气, 双水平气道正压通气 (Bi-level positive airway pressure ventilation, BiPAP) 作为其中应用较为广泛的一种特殊通气模式, 其主要优势在于可通过患儿自身呼吸频率来调整机械呼吸频率^[5], 但亦有研究表明^[6,7], 患儿肺发育单纯使用机械通气效果不佳。由于 NRDS 的发生主要是缺乏 PS 所致, 故采用外源性 PS 替代治疗是针对 NRDS 的特效疗法^[8,9]。PS 的主要成分为二棕榈酰卵磷脂, 具有降低肺泡表面张力的作用^[10]。本次研究通过对我院收治的部分 NRDS 早产儿给予 PS 联合 BiPAP 治疗, 取得了较好的疗效, 现作报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取徐州医科大学附属儿童医院于 2015 年 3 月~2019 年 3 月期间收治的 141 例 NRDS 早产儿, 本研究已获得我院伦理学委员会批准进行。纳入标准: (1) 符合《欧洲早产儿呼吸窘迫综合征治疗共识指南》^[11] 的 NRDS 早产儿诊断标准; (2) 胸片证实为病情 I~III 级; (3) 新生儿血流动力学稳定; (4) 产妇产前未接受过糖皮质激素治疗; (5) 胎龄为 28~36 周; (6) 患儿家属均知情本次研究且已签署同意书。排除标准: (1) 新生儿患有先天性心脏病者; (2) 多胎妊娠者; (3) 存在先天性心肺畸形、染色体异常、严重贫血者; (4) 孕妇伴有严重感染性疾病者; (5) 出生时已经出现严重呼吸困难的临床症状。根据随机数字表法将患儿分为对照组 (n=70) 和研究组 (n=71), 其中对照组男 38 例, 女 32 例, 胎龄 28~36 周, 平均 (33.78±0.65) 周; 出生时体质量 1400~2000 g, 平均 (1735.68±99.71) g。研究组男 40 例, 女 31 例, 胎龄 29~36 周, 平均 (34.06±0.73) 周; 出生时体质量 1300~1900 g, 平均 (1706.48±86.21) g。两组患儿基础资料比较无差异 ($P>0.05$), 组间可比。

1.2 治疗方法

所有患儿均给予常规对症处理, 包括保暖、吸氧、维生素 K 预防出血、吸痰、改善循环、维持水电解质平衡、纠正酸碱平衡以及营养支持等。在此基础上, 对照组给予 BiPAP 治疗, 具体操作如下: 采用双水平呼吸机 BiPAP (美国伟康公司) 辅助通

气, 模式设为 S/T, 呼气气道内正压 (Expiratory positive airway pressure, EPAP) 范围为 0.392~0.588 kPa, 吸气气道内正压 (Inspiratory Positive Airway Pressure, IPAP) 范围为 0.785~0.980 kPa, 吸氧温度控制在 36.8℃~37.3℃, 呼吸频率 30~40 次/min, 氧流量维持 6~8 L/min, 初始 EPAP 为 0.392 kPa, 吸入氧浓度 (Fraction inspired oxygen concentration, FiO₂) 维持在 0.4~0.5, 据此数据调整 EPAP。研究组在对照组的基础上给予 PS 治疗, 具体操作如下: 将患儿羊水、分泌物吸尽, 给予常规气管插管, 插管成功后给予猪肺磷脂注射液 (生产厂家: Chiesi Farmaceutici S.p.A., 国药准字: H20181202, 规格: 3 mL: 0.24 g) 100 mg/kg, 并采用辅助气囊人工加压通气 1~2 min, 使猪肺磷脂注射液在肺内可均匀散开。每 8~12 h 给药一次, 最多给药 4 次, 每次给药时间控制在 10 min 内。两组均治疗 72 h。

1.3 观察指标

(1) 比较两组患儿治疗后的临床疗效。疗效判定标准参考《欧洲早产儿呼吸窘迫综合征治疗共识指南》^[11] 的相关标准, 具体如下: 显效: 治疗后进行性呼吸困难、发绀、呻吟等临床症状消失, 呼吸平稳, 相对安静, 面色红润, 四肢温暖; 有效: 治疗后进行性呼吸困难、发绀、呻吟等临床症状有所改善, 呼吸仍稍有急促, 状态较治疗前安静, 四肢较冰凉; 无效: 上述临床症状未见改善甚至加重。总有效率 = 显效率 + 有效率。(2) 比较两组患儿机械通气时间、氧疗时间及住院时间。(3) 于治疗前、治疗后抽取患儿桡动脉血 2 mL, 3600 r/min 离心 10 min, 离心半径 8 cm, 取上清液, 置于 -40℃ 冰箱中待测。采用丹麦雷度公司生产的血气分析仪检测动脉血酸碱度 (pH)、动脉二氧化碳分压 (Pressure of arterial carbon dioxide, PaCO₂)、动脉血氧分压 (Partial pressure of oxygen, PaO₂)。采用酶联免疫吸附试验检测血清高迁移率蛋白 1 (High mobility group protein 1, HMGB-1)、II 型肺泡细胞表面抗原 (Type II alveolar cell surface antigen, MIF-1)、骨形态发生蛋白 -7 (Bone morphogenetic protein-7, BMP-7) 水平, 严格遵守试剂盒 (武汉华美生物科技有限公司) 说明书进行操作。(4) 记录各组患儿并发症。

1.4 统计学方法

本研究数据应用 SPSS25.0 软件进行统计学分析, 以 [n(%)] 表示计数资料, 应用 χ^2 检验。以 ($\bar{x} \pm s$) 表示计量资料, 应用 t 检验, $P<0.05$ 则有统计学差异。

2 结果

2.1 临床疗效比较

研究组治疗后临床总有效率较对照组升高 ($P<0.05$), 见表 1。

表 1 临床疗效比较 [例 (%)]

Table 1 Comparison of clinical effects [n (%)]

Groups	Excellent	Effective	Invalid	Total effective rate
Control group (n=70)	17 (24.29)	29 (41.43)	24 (34.29)	46 (65.71)
Study group (n=71)	23 (32.39)	35 (49.30)	13 (18.31)	58 (81.69)
χ^2				4.652
P				0.031

2.2 临床指标比较

研究组氧疗时间、机械通气时间、住院时间均较对照组组

短($P<0.05$);见表 2。

表 2 临床指标比较($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of clinical indicators($\bar{x} \pm s$)

Groups	Mechanical ventilation time(h)	Oxygen therapy time(h)	Hospitalization time(d)
Control group(n=70)	75.26± 7.19	107.33± 9.24	23.21± 2.41
Study group(n=71)	53.23± 6.14	64.35± 8.27	14.52± 2.28
t	19.574	29.113	21.997
P	0.000	0.000	0.000

2.3 血气分析指标比较

治疗前两组血气分析指标比较无差异($P>0.05$);治疗后两

组 PaO_2 、pH 均升高,且研究组高于对照组($P<0.05$); PaCO_2 降低,且研究组较对照组降低($P<0.05$);见表 3。

表 3 血气分析指标比较($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison of blood gas analysis indicators($\bar{x} \pm s$)

Groups	PaO_2 (mmHg)		pH		PaCO_2 (mmHg)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group(n=70)	44.25± 7.12	61.31± 8.22 [#]	7.03± 0.69	7.37± 0.86 [#]	58.39± 7.48	50.65± 6.17 [#]
Study group(n=71)	44.39± 8.38	74.73± 9.34 [#]	6.98± 0.51	7.79± 0.75 [#]	58.65± 8.53	41.37± 7.94 [#]
t	0.107	9.052	0.490	3.092	0.192	7.742
P	0.915	0.000	0.625	0.002	0.848	0.000

Note: Compared with before treatment, [#] $P<0.05$.

2.4 血清学指标水平比较

治疗前两组血清 HMGB-1、MIF-1、BMP-7 水平比较无差

异($P>0.05$);两组患儿治疗后血清 HMGB-1、MIF-1、BMP-7 水平平均降低,且研究组低于对照组($P<0.05$);详见表 4。

表 4 血清学指标水平比较($\bar{x} \pm s$)
Table 4 Comparison of serological indicators($\bar{x} \pm s$)

Groups	HMGB-1($\mu\text{g/L}$)		MIF-1($\mu\text{g/L}$)		BMP-7($\mu\text{g/L}$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group(n=70)	24.15± 2.35	15.23± 2.03 [#]	682.34± 48.13	345.93± 37.88 [#]	46.14± 6.42	39.19± 5.02 [#]
Study group(n=71)	24.07± 3.47	9.09± 1.17 [#]	679.85± 57.27	236.64± 29.21 [#]	45.90± 5.57	31.76± 6.82 [#]
t	0.160	22.042	0.279	19.201	0.237	7.359
P	0.873	0.000	0.780	0.000	0.813	0.000

Note: Compared with before treatment, [#] $P<0.05$.

2.5 并发症发生情况比较

对照组治疗后出现 11 例并发症,包括 4 例肺气漏、2 例肺出血、1 例呼吸机相关性肺炎、2 例败血症、2 例颅内出血,并发症总发生率为 15.71%(11/70);研究组治疗后出现 9 例并发症,包括 3 例肺气漏、1 例肺出血、2 例呼吸机相关性肺炎、1 例败血症、2 例颅内出血,并发症总发生率为 12.68%(9/71);两组并发症总发生率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.267$, $P=0.605$)。

3 讨论

NRDS 发病机制极其复杂,其主要生理病理改变为肺间质和肺泡内水肿、肺内静-动脉分流、肺泡和小气道萎缩,并伴有一定程度的气体弥散能力障碍、血流灌注比例和通气失调^[12-14]。目前临床治疗 NRDS 的主要目标是保证患儿存活,并减少并发

症发生率。既往研究证实,有效的机械通气可使早产儿缺氧状态改善,生存率提高^[15,16]。BiPAP 于 20 世纪 90 年代初被美国伟康公司首次在无创正压通气中应用,可为患儿整个呼吸周期过程提供一定的正压支持,维持肺泡扩张^[17]。NRDS 早产儿均存在 PS 缺乏,采用 BiPAP 单纯治疗无法解决患儿病理状态^[18]。PS 具有增加肺泡顺应性、减少肺泡表面张力、防治肺泡发生萎陷等作用^[19],但单纯的应用 PS 无法迅速纠正早产儿缺氧状态,降低其治疗效果^[20]。因此,两者联用可能提高其治疗效果。

本次研究结果中,研究组治疗后临床总有效率、临床指标的改善均优于对照组,可见 PS 联合 BiPAP 治疗 NRDS 早产儿,可迅速改善患儿临床症状,进一步提升治疗效果。分析其原因,BiPAP 可有效增加早产儿肺泡面积,提高肺顺应性,减少肺内分流以及呼吸做功,使早产儿呼吸道塌陷及呼吸肌疲劳有效

缓解,氧合功能最终改善^[21]。由于 PS 的主要成分为二棕榈酰卵磷脂,使用外源性 PS 可增加肺泡表面积,并促进内源性的 PS 合成并分泌^[22]。刘东等人^[23]研究结果亦显示,磷脂和特异性蛋白质覆于肺泡内可有效降低肺表面张力,发挥稳定肺泡的作用。本次研究结果还显示,研究组治疗后血气分析指标改善情况优于对照组,提示该联合治疗可有效改善动脉血气、氧交换能力及通气功能,血气分析常用于反映机体的呼吸功能以及代谢功能,经外源性 PS 治疗后,萎陷肺泡逐渐充气,通气和换气功能得以改善,引起 PaCO₂ 水平下降,纠正机体呼吸性酸中毒;PaO₂ 水平升高,缓解机体缺氧状态,避免组织无氧发酵所产生的乳酸性酸中毒现象^[24,25]。发生 NRDS 时,弥漫性的肺泡上皮细胞受损以及肺泡毛细血管屏障受损可引起肺水肿,导致巨噬细胞、中性粒细胞聚集、促炎因子释放,引发炎症反应的放大与失控,加重肺损伤^[26]。MIF-1 则可以促进炎症因子及 T 细胞的产生及活化^[27];BMP-7 可通过体内一系列信号转导影响急性慢性肺损伤^[28];HMGB-1 同样可以产生炎症的级联放大作用^[29]。两组患儿治疗后血清 HMGB-1、MIF-1、BMP-7 水平均降低,且研究组改善情况优于对照组,这主要是因为 PS 联合 BiPAP 治疗可更好地修复患儿损伤的肺泡,降低有害物质的分泌,避免炎症的级联放大。另两组并发症总发生率比较差异无统计学意义,林报忠等人^[30]研究报道,患儿出生后在通气的基础上给予 PS,可有效减少肺损伤,降低并发症发生率。这与本次研究结果存在一定差异,可能是由于本次研究样本量偏小所致。后续将扩大样本量,以获取更为可靠的数据。

综上所述,PS 联合 BiPAP 治疗 NRDS 早产儿,疗效确切,临床指标、血气分析指标以及相关血清学指标水平均得到显著改善,且不增加并发症发生率,临床应用价值较高。

参考文献(References)

- [1] Khemani RG, Smith LS, Zimmerman JJ, et al. Pediatric acute respiratory distress syndrome: definition, incidence, and epidemiology: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2015, 16(5 Suppl 1): S23-S40
- [2] Dager S, Le Bourgeois F, Guichoux J, et al. Acute respiratory distress syndrome in childhood: Changing definition and news from the Pediatric Consensus Conference[J]. *Arch Pediatr*, 2017, 24(5): 492-498
- [3] Grothberg JB, Filoche M, Willson DF, et al. Did Reduced Alveolar Delivery of Surfactant Contribute to Negative Results in Adults with Acute Respiratory Distress Syndrome?[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(4): 538-540
- [4] 何丹,涂小琼,李燕,等.经鼻间歇正压通气联合猪肺磷脂注射液治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床疗效[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(4): 705-708
- [5] 刘建华,张洁,支学军,等.双水平气道正压通气对重叠综合征患者血气分析及血氧饱和度的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(1): 33-35
- [6] 郝文东,王国芳,张彩莲,等. N-乙酰半胱氨酸联合双水平气道正压通气治疗 AECOPD 合并 II 型呼吸衰竭的疗效及作用机制研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2018, 27(7): 724-727
- [7] 杨忠民,徐怀怀,陈强,等.双水平气道正压通气联合舒利迭对老年中重度慢性阻塞性肺疾病合并 II 型呼吸衰竭患者生活质量的影响[J]. *中国综合临床*, 2014, 30(1): 73-76
- [8] Chen CM, Chang CH, Chao CH, et al. Biophysical and chemical stability of surfactant/budesonide and the pulmonary distribution following intra-tracheal administration[J]. *Drug Deliv*, 2019, 26(1): 604-611
- [9] Fattori A, Ohana M, Hirschi S, et al. A Nonsmoker Man in His 40s With a Diagnosis of Genetic-Related Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Surfactant-Protein C Gene Mutation) [J]. *Chest*, 2019, 155 (4): e91-e96
- [10] Muraki Y, Naito T, Tohyama K, et al. Improvement of pulmonary arterial hypertension, inflammatory response, and epithelium injury by dual activation of cAMP/cGMP pathway in a rat model of monocrotaline-induced pulmonary hypertension[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2019, 83(6): 1000-1010
- [11] 曹芳. 欧洲早产儿呼吸窘迫综合征治疗共识指南 --2010 年更新版 [J]. *安徽医药*, 2010, 14(12): 1525-1530
- [12] 新春,梅花,刘春枝,等.肺表面活性物质蛋白 B/C 基因变异与蒙古族早产儿呼吸窘迫综合征相关性研究 [J]. *临床儿科杂志*, 2016, 34(9): 645-650
- [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] Zhong YY, Li JC, Liu YL, et al. Early Intratracheal Administration of Corticosteroid and Pulmonary Surfactant for Preventing Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants with Neonatal Respiratory Distress Syndrome: A Meta-analysis [J]. *Curr Med Sci*, 2019, 39 (3): 493-499
- [15] 尹其翔,梁亚鹏,周峰,等.有创-无创序贯与单纯有创机械通气治疗创伤性 ARDS 的回顾性研究 [J]. *重庆医学*, 2016, 45 (24): 3376-3378
- [16] 赵玉祥,岳虹霓,韩良荣,等.肺保护性通气策略在早产儿重症呼吸窘迫综合征中的应用[J]. *临床儿科杂志*, 2012, 30(12): 1156-1159
- [17] 赵小鹏,宋燕燕,张炼,等.双水平持续正压通气在早产儿呼吸窘迫综合征治疗中的应用[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2015, 41(6): 1270-1274
- [18] 姜淑萍,朱洪斌,闫爱霞,等. BiPAP 联合 InSurE 对早产儿 NRDS 的临床疗效分析[J]. *中国妇幼健康研究*, 2017, 28(12): 1630-1632
- [19] Sciuto AM, Peng X. Pulmonary toxicity following inhalation exposure to VX in anesthetized rats: Possible roles for compromised immunity and oxidative stress-induced lung injury [J]. *Exp Lung Res*, 2018, 44(8-9): 379-396
- [20] Tridente A, De Martino L, De Luca D. Porcine vs bovine? surfactant? therapy for preterm neonates with RDS: systematic review with biological plausibility and pragmatic meta-analysis of respiratory outcomes[J]. *Respir Res*, 2019, 20(1): 28
- [21] Cai WW, Hu J, Wang H, et al. I-level positive airway pressure ventilation for patients with hypoxemia after coronary artery bypass grafting[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2019, 33(2): 403-408
- [22] Jubinville É, Routhier J, Maranda-Robitaille M, et al. Pharmacological activation of liver X receptor during cigarette smoke exposure adversely affects alveolar macrophages and pulmonary surfactant homeostasis [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019, 316 (4): L669-L678
- [23] 刘东,杨芳,顾宁,等.肺表面活性物质微气泡的研究进展[J]. *中国材料进展*, 2017, 36(6): 448-454

- [12] Mohty KM, Cravens MG, Adamasrappaport WJ, et al. Cadaver-based necrotizing fasciitis model for medical training[J]. *Cureus*, 2017, 9(4): e1168
- [13] Liu Y, Guo K, Sun J. Learning from clinical experience with necrotizing fasciitis: treatment and management [J]. *Advances in Skin & Wound Care*, 2017, 30(11): e1
- [14] Keller N, Andreoni F, Reiber C, et al. Human streptococcal necrotizing fasciitis histopathology mirrored in a murine model[J]. *American Journal of Pathology*, 2018, 188(7): 1517-1523
- [15] Ren Z X, Liu C L, Zhang Q, et al. Necrotizing fasciitis after scrotum skin injury in an infant: A case report [J]. *Medicine*, 2018, 97(12): e0140
- [16] Chang CP, Hsiao CT, Lin CN, et al. Risk factors for mortality in the late amputation of necrotizing fasciitis: a retrospective study [J]. *World Journal of Emergency Surgery*, 2018, 13(1): 45-51
- [17] 周鹏飞, 刘佃温, 刘翔, 等. 基于 "急则治标、缓则治本" 的理论探讨肛周急性坏死性筋膜炎的治疗 [J]. *中国中医急症*, 2018, 27(4): 651-656
- [18] 唐莉, 李振. 肛周坏死性筋膜炎的综合治疗 [J]. *现代仪器与医疗*, 2017, 23(2): 111-112
- [19] 周鹏飞, 刘佃温, 刘翔, 等. 基于 "急则治标、缓则治本" 的理论探讨肛周急性坏死性筋膜炎的治疗 [J]. *中国中医急症*, 2018, 27(4): 651-656
- [20] 谷丰. 透脓托毒饮联合手术治疗肛周坏死性筋膜炎的临床观察[J]. *中国中医急症*, 2017, 26(4): 668-670
- [21] 石志强, 班秀芬, 李元奎, 等. 透脓散对浅部化脓性炎症趋化因子补体 5a、白三烯 4 的影响 [J]. *长春中医药大学学报*, 2017, 33(5): 703-705
- [22] 代琪, 叶俏波. 透脓散的临床应用及实验研究进展[J]. *广州中医药大学学报*, 2017, 34(2): 296-298
- [23] 赵志梅, 张立杰, 夏天, 等. 莪术主要单体成分抗炎、抗肿瘤作用研究进展[J]. *药物评价研究*, 2017, 40(1): 119-124
- [24] 邢峰丽, 封若雨, 孙芳, 等. 皂角刺的药理作用研究进展[J]. *环球中医药*, 2017, 10(10): 1167-1170
- [25] 黄传君, 赵方正, 张才擎. 生地黄有效成分梓醇药理作用机制研究进展[J]. *上海中医药杂志*, 2017, 23(2): 93-97
- [26] Mammadli T, Kim BS, Rennekampff HO, et al. Necrotizing fasciitis resulting in fatal lung aspergillosis: Uncommon pathogenesis. A case report[J]. *Journal De Mycologie Medicale*, 2017, 27(3): 400-406
- [27] Liu Y, Zhou LJ, Wang J, et al. TNF- α Differentially Regulates Synaptic Plasticity in the Hippocampus and Spinal Cord by Microglia-Dependent Mechanisms after Peripheral Nerve Injury[J]. *Journal of Neuroscience*, 2017, 37(4): 871-881
- [28] Liu CW, Sung HC, Lin SR, et al. Resveratrol attenuates ICAM-1 expression and monocyte adhesiveness to TNF- α -treated endothelial cells: evidence for an anti-inflammatory cascade mediated by the miR-221/222/AMPK/p38/NF- κ B pathway [J]. *Scientific Reports*, 2017, 7: 44689
- [29] Li M, He Y, Zhou Z, et al. MicroRNA-223 ameliorates alcoholic liver injury by inhibiting the IL-6-p47phox-oxidative stress pathway in neutrophils[J]. *Gut*, 2017, 66(4): 705-715
- [30] Ghasemi H. Roles of IL-6 in Ocular Inflammation: A Review[J]. *Ocular Immunology & Inflammation*, 2018, 26(1): 37-50
- [31] Cao Y, Shen T, Huang X, et al. Astragalus polysaccharide restores autophagic flux and improves cardiomyocyte function in doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(3): 4837-4848
- [32] Kim B, Kwon Y, Lee S, et al. Vasorelaxant effects of Angelica decursiva root on isolated rat aortic rings[J]. *Bmc Complementary & Alternative Medicine*, 2017, 17(1): 474-484
- [33] Liu LS, Peng C, Zhou QM, et al. Effects of Angelica Oil and the Isolated Butylphthalides on Glutamate-induced Neurotoxicity in PC12 Cells[J]. *Records of Natural Products*, 2017, 11(2): 217-222
- [34] Sharma S, Rasal VP, Patil PA, et al. Effect of Angelica glauca essential oil on allergic airway changes induced by histamine and ovalbumin in experimental animals [J]. *Indian Journal of Pharmacology*, 2017, 49(1): 55-59

(上接第 4499 页)

- [24] Beike L, Wrede C, Hegermann J, et al. Surfactant dysfunction and alveolar collapse are linked with fibrotic septal wall remodeling in the TGF- β 1-induced mouse model of pulmonary fibrosis [J]. *Lab Invest*, 2019, 99(6): 830-852
- [25] Baer B, Veldhuizen EJA, Possmayer F, et al. The wet bridge transfer system: a novel tool to assess exogenous surfactant as a vehicle for intrapulmonary drug delivery[J]. *Discov Med*, 2018, 26(144): 207-218
- [26] Tantawy AA, Adly AA, Ebeid FSE, et al. Surfactant protein D as a marker for pulmonary complications in pediatric patients with sickle cell disease: Relation to lung function tests [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2019, 54(5): 610-619
- [27] Kimoto T, Kim H, Sakai S, et al. Oral vaccination with influenza hemagglutinin combined with human pulmonary surfactant-mimicking synthetic adjuvant SF-10 induces efficient local and systemic immunity compared with nasal and subcutaneous vaccination and provides protective immunity in mice[J]. *Vaccine*, 2019, 37(4): 612-622
- [28] Autilio C, Pérez-Gil J. Understanding the principle biophysics concepts of pulmonary surfactant in health and disease[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2019, 104(4): F443-F451
- [29] Raghu G, Richeldi L, Jagerschmidt A, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Prospective, Case-Controlled Study of Natural History and Circulating Biomarkers[J]. *Chest*, 2018, 154(6): 1359-1370
- [30] 林报忠, 郑通喜, 蒋波, 等. 肺表面活性物质联合双水平气道正压通气治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床疗效[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2017, 25(7): 77-80