

Advantage of Prevention and Treatment in Neonatal Respiratory Distress Syndrome

Liming Zhang¹, Na Wang²

¹Department of Neonatal, Weifang People's Hospital, Affiliate to Weifang Medical College, Weifang

²Department of Pediatrics, Qilu Children's Hospital, Ji'nan

Email: 13963659081@163.com

Received: Jan. 13th, 2013; revised: Jan. 16th, 2013; accepted: Feb. 19th, 2013

Abstract: Neonatal respiratory distress syndrome (NRDS) is caused by deficiency of pulmonary surfactant (PS) in premature infants generally. But it is associated with gestational age, birthweight, asphyxia, caesarean birth, infection, use dexamethasone to mother before delivery, diabetic mother and fetus intrauterine hypoxia. Treated with ambroxol and dexamethasone to maternity before delivery may prevent the NRDS. High dose ambroxol, PS, continuous positive air-way pressure, high-frequency oscillatory ventilation, inhaled NO, liquid ventilation and extracorporeal membrane oxygenation may be used earlier to newborns after birth to avoid aggravation of the disease.

Keywords: Prevention; Treatment; Respiratory Distress Syndrome; Newborn

新生儿呼吸窘迫综合征的防治进展

张立明¹, 王娜²

¹山东潍坊医学院附属潍坊市人民医院新生儿科, 潍坊

²山东齐鲁儿童医院儿科, 济南

Email: 13963659081@163.com

收稿日期: 2013年1月13日; 修回日期: 2013年1月16日; 录用日期: 2013年2月19日

摘要: 一般认为, 新生儿呼吸窘迫综合征(Neonatal respiratory distress syndrome, NRDS)是由于肺表面活性物质缺乏所致, 近年研究认为 NRDS 的发病与胎龄、出生体重、窒息、剖宫产、感染、产前应用肾上腺皮质激素、糖尿病母亲、宫内慢性缺氧等多种因素有关。为了预防 NRDS 的发生, 产前可给产妇应用糖皮质激素、氨溴索等药物, 出生后可尽早给予大剂量氨溴索、肺表面活性物质(Pulmonary surfactant, PS)、持续呼吸道正压通气(Continuous positive air-way pressure, CPAP)、高频震荡通气(High-frequency oscillatory ventilation, HFOV)、吸入一氧化氮、液态通气及体外膜肺治疗以阻止病情的进展。

关键词: 预防; 治疗; 呼吸窘迫综合征; 新生儿

1. 引言

新生儿呼吸窘迫综合征(Neonatal respiratory distress syndrome, NRDS), 又称肺透明膜病, 以肺泡表面形成嗜伊红透明膜及肺不张为特征, 临床表现为生后进行性加重的呼吸窘迫, 多见于早产儿, 据统计, 胎龄 28 周以下的早产儿发病率 > 80%, 28~34 周者约

30%发病, >34 周者约为 5%, 其发病率及病死率均居新生儿期疾病首位^[1]。

2. 发病机制

早产导致的肺表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)生成不足一直被认为是 NRDS 发病的主要因素, PS 于胎龄 22~24 周产生, 34 周后数量逐渐增多, 活

性明显增强,早产儿(尤其胎龄 < 32 周者)PS 分泌不足,不能有效降低肺泡表面张力,致使肺泡塌陷不能复张,肺液吸收不全,导致 NRDS 发生。但实际上有相当比例的早产儿并不发生 NRDS,随着剖宫产的增加,足月儿 RDS 的发生率逐渐增高,肺表面活性蛋白(SP)基因缺失或表达下调、缺氧、炎症反应失衡、肺液排出系统障碍等因素引起较多关注^[2]。SP 基因的缺失和表达过程失调使患儿体内的 PS 产生结构异常,存在量和质的缺陷,活性较低,对于(近)足月儿,一方面剖宫产使其未经过产道挤压,不能有效刺激机体神经交感系统产生足够的儿茶酚胺,也无头颅充血及一过性缺氧所致的反射性呼吸中枢兴奋,以致肺内 PS 浓度降低;另一方面遗传因素使 PS 的结构比例紊乱,患儿肺泡 II 型上皮细胞受损,导致 NRDS 的发生^[3]。伴发的缺氧、酸中毒使患儿肺小动脉痉挛、阻力增加,毛细血管通透性增加,纤维蛋白渗出,透明膜形成,且动脉导管、卵圆孔开放形成持续胎儿循环,反过来加重缺氧、酸中毒,形成恶性循环。同时中性粒细胞、巨噬细胞等炎症细胞激活,释放 TNF- α 、IL-1、IL-6 等炎症因子,使炎症反应失控以及免疫调节失衡,造成肺内皮细胞和上皮细胞弥漫性损伤,肺泡及间质水肿,气体交换障碍,严重可致肺出血、微血栓形成。另外,Na 通道、Na 泵、水通道蛋白等表达下调也增加了肺液的循环障碍,加重 NRDS 的病情严重程度^[4],因此,综上所述,NRDS 的发病与胎龄、体重、窒息、剖宫产、感染、产前应用肾上腺皮质激素、糖尿病母亲、宫内慢性缺氧等多种因素有关^[5],其发病机制复杂,并不仅限于 PS 缺乏^[6],若治疗不及时,易遗留慢性肺发育不良(Bronchopulmonary dysplasia, BPD)、视网膜病(Retinopathy of prematurity, ROP)等并发症,如何有效的防治 NRDS 的发生、发展仍需进一步探索与研究。

3. 产前预防

3.1. 糖皮质激素

1969 年 Liggins 将产前应用糖皮质激素从实验过渡到临床,证明糖皮质激素可有效预防 NRDS,其作用机制为游离的糖皮质激素与其受体结合,产生多种糖皮质激素相关性蛋白,增加磷脂酰胆碱胞苷酰转移酶(Phosphocholine cytidylyltransferase, CTP)的活性,促进肺表面活性物质的产生。Hogan 等认为糖皮质激素

是在翻译后水平调节 CTP,并增加其在肺泡 II 型上皮细胞内的 CTP 的 mRNA 数量及活性,且糖皮质激素具有抗炎、加速肺抗氧化酶系统发育成熟的作用^[7]。临床上常单疗程应用地塞米松及倍他米松预防 NRDS,具体方法有静脉、肌肉注射、羊膜腔注入,其作用时间长,能有效促进胎儿肺的发育,减少脑室内出血、坏死性结肠炎及动脉导管未闭的发病率,但近年相关研究发现产前应用糖皮质激素可能影响胎儿的脑神经胶质细胞发育,并抑制新生儿下丘脑-垂体-肾上腺轴对应激的反应,降低机体抗感染能力,使白细胞升高,增加血糖浓度^[8]。Gragic 等报道地塞米松于胎龄 31~34 周时预防 NRDS 疗效最佳,故糖皮质激素的应用可能存在孕周的选择性^[9]。

3.2. 氨溴索

大剂量氨溴索可通过母体对胎儿起作用,研究发现,连续 3 天给孕鼠腹腔注射大剂量氨溴索,可促进胎鼠的肺泡 II 型上皮细胞的 SP-A、SP-B、SP-C 的基因表达,从而增加肺表面活性蛋白的合成。Laoag-Fernandez 等研究表明,给孕母大剂量氨溴索进行产前预防后,NRDS 的发生率和死亡率降低,且患儿气道分泌物中卵磷脂含量增加,肺顺应性改善,机械通气者撤机后自主呼吸能力增强^[10]。但 Dani 等通过临床随机对照试验显示,产前接受大剂量氨溴索与未接受药物预防的孕妇所分娩的早产儿对比,NRDS 的发生率并无显著统计学意义^[11]。因此大剂量氨溴索的产前预防疗效仍需进一步研究。

3.3. 其他药物

90 年代起国外实行羊膜腔注射 PS 的方法预防 NRDS,有关报道提示此法较患儿气管内给药的方式更为有效,但国内此类研究尚少,除此以外,促甲状腺激素释放激素、甲状腺素、前列腺素、IL-1 及多种生长因子如:表皮生长因子、转化生长因子等均参与胎肺的发育与成熟,但各药物与糖皮质激素的联合应用及其副作用最少化等问题都需要进一步试验研究、探讨^[12]。

4. 产后预防与治疗

4.1. 一般情况的监测

对具有 NRDS 高危因素的新生儿置于暖箱或辐射

台,保持体温 36.5°C~37.5°C,监测心率及呼吸,维持血氧饱和度在 85%~93%之间,有条件者可行心脏超声观察其血液动力学变化,若新生儿出现低血压、尿少时,可先用 20 ml 的 2:1 液扩容纠正低血容量,或应用多巴胺、多巴酚丁胺改善循环,维持水、电解质平衡,至少每天 1 次血气分析,严密患儿的通气与换气情况;对早期不能进行肠道内喂养的早产儿,生后第 1 天即可应用全静脉营养,但应尽早开始微量母乳喂养 ≤ 20 ml/kg/d,以促进胃肠道功能成熟,酌情应用免疫球蛋白及其他血液制品支持。

4.2. PS 及氨溴索

1980 年, Fujiwara 首次应用外源性 PS 治疗 NRDS,目前多中心随机试验已证实 PS 可以显著改善呼吸窘迫症状、减少肺气漏发生、降低新生儿的死亡率。PS 包括天然和人工合成 2 种制剂,后者缺少蛋白成分,而 PS 中的 SP-A 可加速肺泡 II 型上皮对磷脂的摄取,拮抗血清蛋白对 PS 的抑制,SP-B、SP-C 促进磷脂单分子层的形成,SP-D 可促进 PS 的再回收利用,因此在维持肺泡的稳定性、降低病死率等方面,天然制品占较大优势^[13],且多份研究显示从猪肺提取的 PS(poractant alfa)比牛肺中提取的 PS(beractant)能更好的改善肺顺应性,提高换气功能,尤其对于中重度 RDS 患儿,使用猪肺 PS 200 mg/kg 要优于 100 mg/kg。PS 有预防和治疗 2 种替代疗法,目前预防用药得到深入研究,有报道对具有 RDS 高危因素(糖尿病母亲患儿、早产尤其 <31 周胎龄、胎粪吸入、多胎儿、未宫缩的剖宫产儿等)的新生儿在生后 30 分钟内预防用药,结果显示肺气漏的发生率(RR, 0.62; 95%CI, 0.42~0.89),病死率(RR, 0.61; 95%CI, 0.48~0.77),肺出血的发生率(RR, 0.19; 95%CI, 0.07~0.54),支气管肺发育不良(CLD)的发生率(RR, 0.87; 95%CI, 0.77~0.97)均明显降低^[14],但存在气道损伤、意外情况及 PS 的费用等问题,对于部分早产儿存在不必要的气管插管及应用 PS。因此,欧洲 NRDS 管理共识指南(2010)建议对 <26 周胎龄的所有早产儿应在生后 15 分钟内预防性应用 PS,且目前提倡采用“INSURE”技术,即气管插管——注入 PS-拔管后接 CPAP,可明显减少机械通气的需求率、肺出血、肺气漏及慢性支气管肺发育不良的发生率^[15]。但是针对 PS 的管理方面仍有许多问题尚未解决,如 PS 的费用,应用 PS 的

最佳时机、方式及剂量,使用 PS 的对象的选择等,需进一步的试验及探讨。

盐酸氨溴索是一种痰液溶解剂,常用于稀释分泌物,松弛平滑肌,改善纤毛上皮细胞功能,大剂量时可刺激天然 PS 的产生,并具有抗炎抗氧化作用,应用 30 mg/kg/d,连用 5 天,可有效预防及治疗 NRDS 或 ARDS。其可以通过增加 II 型肺泡内的板层小体的储备,增强 PS 合成的关键酶—磷脂酰胆碱转移酶的活性以及减少巨噬细胞溶酶体内磷脂酶 A 对 PS 的降解等途径促进 PS 的产生^[16],据报道,给予大鼠氨溴索 50 mg/kg/d,共 3~5 天,结果显示治疗组的磷脂含量显著高于对照组。在抗炎方面,大剂量氨溴索可抑制巨噬细胞、肥大细胞及嗜酸性粒细胞的激活,从而抑制其释放 TNF- α 、IL-1、IL-2、IL-6、组织胺、白三烯等炎性介质^[17],氨溴索还可以清除反应性氧化代谢物 H⁻、H₂O₂,抑制中性粒细胞释放髓过氧化物酶和溶酶体酶,邝士光等进行了实验研究显示氨溴索治疗组大鼠的血液及肺组织中超氧化物歧化酶 SOD 和 NO 的水平比低氧组高,过氧化脂质水平比低氧组低,肺组织的受伤程度减轻^[18]。并能提高早产儿体内还原型谷胱甘肽的含量,降低丙二醛含量^[19]。此外,大剂量氨溴索与布美他尼具有协同作用,可增进 Na⁺的流通,增强肺泡上皮的液体转运功能,减轻肺水肿^[19]。综上所述,氨溴索可以减少机械通气引起的容量伤、气压伤及相关的并发症如支气管肺发育不良、视网膜病、肺部感染等的发生,但缺少大规模临床试验及 Meta 分析。氨溴索在成人 ARDS 得到较多的关注,但在 NRDS 方面缺少相关验证,并且氨溴索在 NRDS 患儿的使用方式(雾化、口服、静滴)及药物剂型(片剂、液体、栓剂)方面也缺少对比研究。

4.3. CPAP 及无创机械通气

目前为止,呼吸机仍是治疗 RDS 的主要手段,随着机械通气的发展, NRDS 病死率显著下降,但机械通气造成的肺损伤、吸氧造成的 ROP、CLD 等并发症不容忽视。因此,肺保护性通气策略越来越受关注。近年持续呼吸道正压通气(Continuous positive airway pressure, CPAP),尤其是 NCPAP,随着“INSURE”等技术的发展,在预防及治疗 NRDS 方面得到一致认同,ColinJ 等对 610 例早产儿(25 周~28 周)在生后 5 分钟内分别给予 CPAP 或机械通气,结果两组的病死

率及 BPD 的发生率没有统计学意义, CPAP 组发生肺气漏的概率较对照组小, 机械通气时间减少, 指出早期应用 CPAP 可以代替机械通气预防 NRDS^[20], 国外报道对 279 名 27~31 孕周的 NRDS 患儿, 早期给予 PS 后拔管应用 NCPAP, 结果 NCPAP 组的气漏发生率为 2%, 对照组为 9%, CLD 的发生率两组分别为 49% 及 59%, 显示 NCPAP 治疗 NRDS 可以减少并发症的发生^[21]。CPAP 有传统型、气泡型等多种类型, 有学者指出对于 ≤ 1 Kg 的患儿, 在选择 CPAP 类型上没有差别, > 1 Kg 的患儿应用经传统演变的鼻塞式 CPAP 疗效最佳, 通常预调 CPAP 初参数为 Flow 6~8 L, FiO_2 0.4~0.6, 压力 4~6 cmH_2O , 每次以 1~2 cmH_2O 的梯度提高, 最高压力 < 8 cmH_2O , FiO_2 以 0.05~0.1 的幅度提高, 直至 0.8^[22]。有学者比较早期应用 B-NCPAP 8 cmH_2O 与应用 PS 联合 5 cmH_2O 的 NCPAP 的疗效, 指出前者在生后预防及治疗早产儿 RDS 方面占有优势, 但 8 cmH_2O 的应用未达到共识^[23]。对早产儿 RDS 应用 NIPPV 的文献进行 Meta 分析显示 NIPPV 由最初作为撤机后的一种过渡通气模式或为初始通气模式在治疗 NRDS 方面均有效, 并降低 CLD 的患病率^[24]。目前, 关于无创通气的临床及基础研究较多, 但无创通气不能取代机械通气, 前者缺乏对气道的管理, 不能有效地控制通气效果, 同样也可造成患儿面部损伤等问题, 因此无创通气适合轻中度 NRDS 患儿。

4.4. 高频震荡通气

高频震荡通气(High-frequency oscillatory ventilation, HFOV), 是一种较特殊的以小潮气量、低气道压力及高频率的震荡产生的双相压力变化实现有效的气体交换的肺泡通气方式, 其通过高于正常呼吸频率 4 倍以上的频率通气, 以接近或小于肺部解剖死腔的小潮气量维持小气道的开放, 从而避免了肺泡过度充气引起的容量伤, 并且气道压也处于相对稳定的状态, 继而减少了气压伤的发生, 除此, HFOV 可以抑制肺部的炎症反应, 减少促炎因子及抗炎因子的释放, 抑制肺组织细胞的凋亡, 减少生物伤的发生^[25], 因此适用于 NRDS 的治疗。对应用 HFOV 与 CMV 通气模式治疗早产儿 HMD 的相关文献进行 Meta 分析表明 HFOV 与 CMV 相比, 可明显改善氧合, 减轻呼吸阻力, 降低患儿 CLD 发生率, 但增加了新生儿 IVH

的危险性^[26]。对呼吸衰竭的近足月儿早期应用 HFOV 治疗发现其平均气道压(MAP)、 FiO_2 、氧合指数(OI)、 PAO_2 - PaO_2 均明显而迅速下降, 提示早期应 HFOV 是一种有效的治疗措施^[27]。Colaizy TT 对 14 例平均出生体重 955 克、孕周 27 周的早产儿, 应用 CPAP 治疗 7 天后继用鼻塞式 HFOV, 应用鼻塞式 HFOV 治疗 2 小时后测血气分析可以看出, PaCO_2 明显下降, PH 明显升高, 指出对需要应用 CPAP 治疗的早产儿应用鼻塞式 HFOV 具有较好疗效^[28]。但国外学者通过对各临床试验资料的系统回顾研究, 评价了 HFOV 在降低死亡率、CLD 发生率、神经系统损伤等方面的疗效, 也指出其疗效与孕周、宫内生长速度、疾病严重程度及产前是否应用过糖皮质激素等因素有关, 需要进一步的临床及实验的研究^[29]。

4.5. 一氧化氮治疗

一氧化氮(nitric oxide NO)作为一种信号传导分子, 可与细胞内的鸟苷酸环化酶结合使之产生环鸟苷酸, 选择性扩张肺血管、降低肺动脉压力, 调节血管生成、重塑, 调控平滑肌的增殖及表面活性物质的产生, 抑制肺泡巨噬细胞 NF-KB 核转位使其调节的炎症因子相关基因的转录下调, 从而抑制炎症反应。而在新生儿, NO 吸入可以治疗肺动脉高压(PPHN)、NRDS、呼吸衰竭^[30]。Hosono S 等对 26 例患有肺动脉高压(PPHN)伴氧合指数(OI) ≥ 25 的新生儿进行了回顾性队列研究, 6 月龄大时测脑干听觉诱发电位, 治疗组(吸入 NO)1/13 例患儿出现异常, 对照组 6/15 例异常($P = 0.04$), 1 岁大时, 治疗组 2 例出现神经系统发育异常, 对照组 5 例, 提示吸入 NO 可减少听力及神经系统发育损伤^[31]。国内曾报道, 给予暴露高氧下的小鼠长时间内吸入 NO 可以减少高氧对肺的损伤, 增加肺表面活性物质的含量, 改善肺的呼吸力学^[32]。但同时 NO 可导致患儿产生高铁血红蛋白血症, 其与超氧化物反应, 生成过亚硝酸盐使细胞膜脂质过氧化, 造成肺损伤。Meta 分析发现 9/14 个临床试验指出对早产儿行常规吸入 NO 治疗对患儿的病死率及 BPD 的发生率的降低并无明显效果($RR = 0.93, 95\%CI 0.86\sim 1.01$)^[33]。Mercier JC 等在英国 9 个城市 36 个中心进行双盲临床试验, 将 800 名胎龄 24 周~28 周、体重 > 500 克、需要 PS 或 CPAP 治疗的早产儿随机分

组, 治疗组给予 5 ppm NO 吸入治疗, 两组间生存率 (65% vs 66%)、BPD 发生率(24% vs 27%)没有统计学意义, RR 分别为(1.05, 0.83), 95%CI(0.87~1.43, 0.58~1.17)^[34]。故 NO 吸入治疗 NRDS 要考虑机械通气、高浓度氧含量等因素, 还需要进一步探讨、研究。

4.6. 液体通气

液体通气(Liquid ventilation, LV)是一种把液态介质通过气管注入肺内取代气体进行氧气和二氧化碳交换的通气技术。研究表明, 全氟化碳(Perfluorocarbons, PFCs)可以减少肺黏附分子如 E 选择素、P 选择素、ICAM-1 的表达, 抑制中性粒细胞等炎症细胞的聚集和活化, 抑制有核因子 NF-KB 的表达, 从而抑制炎症因子的分泌达到抗炎作用, PFCs 还可改善氧合, 减少过氧化氢及次氧化蛋白产物浓度, 减轻肺的氧化损伤, 促进 PS 分泌, 提高肺的顺应性, 改善通气/血流灌注比, 发挥液体呼气末正压的作用, 从而治疗重度 NRDS^[35]。目前 LV 已发展为完全性液体通气(Total liquid ventilation, TLV)、部分性液体通气(Partial liquid ventilation, PLV)及 PFCs 雾化技术。国内有报道将制备的 12 只国产新生猪的急性肺损伤模型随机分为机械通气组和部分液体通气组进行研究, 结果 PLV 组能明显降低新生猪的心率、平均动脉压, 升高 pH、PaO₂、PaO₂/FiO₂, 减少血浆中 IL-1 β 、IL-6、IL-10、TNF- α 的浓度, 相比 CV 组有统计学意义, 起到肺保护作用^[36]。Wolfson MR 等的一项多中心实验研究也表明 TLV 治疗组氧饱和度、PaO₂、肺顺应性、心输出量、肺泡气体交换容积、有效通气指数等指标较 CMV 通气对照组明显升高, MAP、分钟通气量、IL-6、IL-8、髓过氧化物酶显著降低, 说明 TLV 在实施肺保护策略上是有效的通气手段^[37]。Pohlmann JR 等也对 TLV 与 CMV 治疗 RDS 进行了对照研究, 提示 TLV 组较 CMV 组可明显改善氧合, 提高生存率^[38]。但 TLV 相对于 PLV 仍然局限在理论和实验方面, 在临床上很难实施, 临床上 PLV 多与高频通气、PS、NO 等方法联合应用以达到其理想的临床疗效, 而 LV 同时也可引起低血压、气胸、心律失常、酸中毒等不良反应时能否在体内滞留并引起肺纤维化等并发症尚不确定^[39], 因此, LV 通气技术在治疗 NRDS 上需要进一步的大规模的临床试验及随访研究。

4.7. 体外膜肺

体外膜肺(Extracorporeal membrane oxygenation, ECMO), 是一种将静脉血从体内引流到体外, 经膜肺氧合后由泵再将转换为的动脉血泵入体内, 为呼吸循环衰竭患者提供生命支持的体外循环技术。研究表明, ECMO 对患者的疗效主要取决于患者病情的可逆性、患者发病前的综合情况、发病的病因、应用 ECMO 之前的机械通气时间几个方面, 而新生儿几乎无慢性病基础, 具有疾病恢复快、可逆性强等特点, 从而为治疗 NRDS、顽固性呼吸衰竭提供了希望^[38]。1975 年, Bartlett 等首次将其应用于新生儿, 1985 年, 其用 ECMO 技术治疗的 11 例呼吸衰竭患儿全部存活^[40], 目前应用 ECMO 治疗新生儿呼吸衰竭的成功率高达 86%^[40]。国内学者通过计算肺湿/干质量比值、组织切片中凋亡细胞数来评价 ECMO 治疗急性肺损伤(ALI)的效果, 其将制备的大鼠 ALI 模型随机分为 LPS 组, 对照组、机械通气组、ECMO 组进行实验, 结果 ECMO 组和机械通气组的肺组织湿/干质量比较机械通气组明显减少, 凋亡指数 LPS 组和机械通气组级别最高, ECMO 组较机械通气组级别低, 指出 ECMO 对大鼠 ALI 有治疗作用^[41]。Schaible T 等对新生儿应用 ECMO 进行了 20 年的研究, 自 1987 年~2006 年间共统计了 321 例患儿, 对使用 ECMO 的中心调查发现, 早期和晚期转移应用 ECMO 的患儿相比, 其生存率在应用 ECMO 后最初的 24 小时内有统计学意义, 早期应用 ECMO 的患儿的生存率有明显提高(77% vs 54%), 从而极力推荐对危重患儿早期选择 ECMO 治疗^[42]。但是, ECMO 技术复杂且并发症较多, 对于新生儿, 尤其早产儿(<34 周), 极易发生颅内出血, 其次神经系统损伤、肾功能不全、感染、栓塞、溶血等均有发生^[43], 除此, 患者应用 ECMO 期间必须有专业人员在身边, 以防氧合器出现障碍, 循环管道破裂进气, 泵失灵等系统异常发生, 并且 ECMO 技术的费用相对昂贵, 限制了其在临床的应用, 对于其理论及试验方面需要进一步的探讨。

参考文献 (References)

- [1] X.-L. Ma, X.-F. Xu, C. Chen, et al. Epidemiology of respiratory distress and the illness severity in late preterm or term infants: A prospective multi-center study. Chinese Medical Journal, 2010, 123(20): 2776-2780.

- [2] F. S. Cole, A. Hamvas and L. M. Nogee. Genetic disorders of neonatal respiratory function. *Pediatric Research*, 2001, 50(2): 157-162.
- [3] H.-Y. Yi, S. Xu and S.-J. Yang. Related factor analysis on term infant with respiratory distress syndrome. *Chinese Journal of Neonatology*, 2011, 26(5): 319-320.
- [4] L. Jain, D. C. Eaton. Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect to labor. *Seminars in Perinatology*, 2006, 30(1): 34-43.
- [5] 张巍, 童笑梅, 王丹华. 早产儿医学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 53-58.
- [6] 张国友, 朱科明, 邓小明. ARDS 发病机制和治疗研究新进展[J]. 《国外医学》麻醉学与复苏分册, 2005, 26(2): 102-103.
- [7] M. Hogan, M. Kuliszewski, W. Lee, et al. Regulation of phosphatidylcholine synthesis in maturing type II cells: Increased mRNA stability of CTP: Phosphocholine cytidylyltransferase. *Biochemical Journal*, 1996, 314: 799-803.
- [8] E. P. Davis, E. L. Townsend, M. R. Gunnar, et al. Effects of prenatal betamethasone exposure on regulation of stress physiology in healthy premature infants. *Psychoneuroendocrinology*, 2004, 29(8): 1028-1036.
- [9] G. Gragic, Z. Fatusic and G. Bogdanovic. Stimulation of fetal maturation with dexamethasone in unexpected premature labor. *Medical Archives*, 2003, 57(5-6): 291-294.
- [10] J. B. Laoag-Fernandez, A. M. Fernandez and T. Maruo. Antenatal use of ambroxol for the prevention of infant respiratory distress syndrome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2000, 26(4): 307-312.
- [11] C. Dani, P. V. Grella, L. Lazzarin, et al. Antenatal ambroxol treatment does not prevent the respiratory distress syndrome in premature infants. *European Journal of Pediatrics*, 1997, 156(5): 392-393.
- [12] S. Ruocco, A. Lallemand, J. M. Tounier, et al. Expression and localization of epidermal growth factor, transferring growth factor-a, and localization of their common receptor in fetal human lung development. *Pediatric Research*, 1996, 39: 448.
- [13] A. Andreas, J. Frans, C. Waltherb, A. J. Waring, et al. Synthetic surfactant based on analogues of SP-B and SP-C is superior to single-peptide surfactants in ventilated premature rabbits. *Neonatology*, 2010, 98(1): 91-99.
- [14] P. Timothy, M. D. Stevens. Surfactant replacement therapy. *Chest*, 2007, 131(5): 1577-1582.
- [15] D. G. Sweet, V. Carnielli, G. Greisen, et al. The prevention and treatment of neonatal distress syndrome in Europe. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 2011, 49(1): 27-33.
- [16] M. Mario, R. Beatrice. Ambroxol in the 21st century: Pharmacological and clinical update. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 2008, 4(8): 1119-1129.
- [17] K. M. Beeh, J. Beier, A. Esperester and D. Paul. Antiinflammatory properties of ambroxol. *European Journal of Medical Research*, 2008, 13(12): 557-562.
- [18] 卞士光, 张洪玉, 庞宝森等. 氨溴索弱氧化/抗氧化失衡的实验与临床观察[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(8): 506-507.
- [19] L. Andreas, R. Jennifer and N. Carla. Block of sensory neuronal Na⁺ channels by the secretolytic ambroxol is associated with an interaction with local anesthetic binding sites. *European Journal of Pharmacology*, 2010, 630(1-3): 19-28.
- [20] C. J. Morley, G. Peter, et al. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *New England Journal of Medicine*, 2008, 358(7): 700-708.
- [21] A. R. Mario, M. L. Juan and X. R. Maria. Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: A randomized, controlled trial. *Pediatrics*, 2009, 123(1): 137-142.
- [22] E. C. Shannon, L. Katherine and C. P. Fedor. Effects of imposed resistance on tidal volume with 5 neonatal nasal continuous positive airway pressure systems. *Respiratory Care*, 2010, 55(5): 544-548.
- [23] G.-J. Chen, L. Guo and Z.-Y. Xiao. A comparative study on early applying of B-NCPAP 8 cm H₂O with PS plus B-NCPAP 5 cm H₂O in neonatal respiratory distress syndrome. *Chinese Journal of Evidence Based Pediatrics*, 2009, 14(5): 295-300.
- [24] Y.-P. Cui, X.-M. Tong, H.-M. Ye, et al. A meta analysis of nasal intermittent positive pressure ventilation in treatment of respiratory distress syndrome in premature infants. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2009, 47(7): 532-535.
- [25] H. K. Vonder, M. A. Kandler, L. Fink, et al. High-frequency oscillation ventilation suppresses inflammatory response in lung tissue and microdissected alveolar macrophages in surfactant depleted piglets. *Pediatrics Research*, 2003, 55(2): 1-8.
- [26] Z.-J. Liu, S.-T. Li, H. Hao, et al. The safety analysis of high-frequency oscillatory ventilation for neonatal respiratory distress syndrome. *Journal of Clinical Pediatrics*, 2008, 26(3): 191-194.
- [27] J. N. Ben, K. Mnif, A. Khaldi, et al. High-frequency oscillatory ventilation in term and near-term infants with acute respiratory failure: Early rescue use. *American Journal of Perinatology*, 2006, 23(7): 403-411.
- [28] T. T. Colaizy, U. M. Younis and E. F. Bell. Nasal high-frequency ventilation for premature infants. *Acta Paediatrica*, 2008, 97(11): 1518-1522.
- [29] F. Cools, L. M. Askie and M. Offringa. Elective high-frequency oscillatory ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome: An individual patient data meta-analysis. *BMC Pediatrics*, 2009, 16(9): 33.
- [30] Q. Yang, B. Sun. Experimental research and clinical application of inhaled nitric oxide in premature neonates. *Journal of Clinical Pediatric*, 2009, 27(3): 210-213.
- [31] S. Hosono, T. Ohno and H. Kimoto. Developmental outcomes in persistent pulmonary hypertension treated with nitric oxide therapy. *Pediatrics Interantional*, 2009, 51(1): 79-83.
- [32] Y. J. Lin, N. E. Markham, V. Balasubramaniam, et al. Inhaled nitric oxide enhances distal lung growth after exposure to hyperoxia in neonatal rats. *Pediatric Research*, 2005, 58(1): 22-29.
- [33] K. J. Barrington, N. Finer. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Pediatrics*, 2011, 128(1): 255-256.
- [34] J. C. Mercier, H. Hummler, X. Durrmeyer, M. Sanchez-Luna, et al. Inhaled nitric oxide for prevention of bronchopulmonary dysplasia in premature babies (EUNO): A randomised controlled trial. *Lancet*, 2010, 376(9738): 346-354.
- [35] H. Chang, F. C. Kuo, Y. S. Lai, et al. Inhibition of inflammatory responses by FC-77, a Perfluorochemicalin lipopolysaccharide-treated RAW264.7 macrophages. *Intensive Care Medicine*, 2005, 31(7): 977-984.
- [36] Y.-B. Zhu, Q. Wang, Y.-L. Liu, et al. Effect of partial liquid ventilation on oleic acid-induced inflammatory responses in piglets. *Chinese Medical Journal*, 2010, 123(15): 2088-2093.
- [37] M. R. Wolfson, R. B. Hirschl, J. C. Jackson, et al. Multicenter comparative study of conventional mechanical gas ventilation to tidal liquid ventilation in oleic acid injured sheep. *ASAIO Journal*, 2008, 54(3): 256-269.
- [38] S. Liu, L. B. Sun, Y. H. Mi, et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ARDS) in patients of different causes. *Journal of Cardiovascular and Pulmonary Diseases*, 2011, 30(1): 8-12.
- [39] J. R. Pohlmann, D. O. Brant, M. A. Daul, et al. Total liquid ventilation provides superior respiratory support to conventional mechanical ventilation in a large animal model of severe respiratory failure. *ASAIO Journal*, 2011, 57(1): 1-8.
- [40] C. Long. The opportunities and challenges of extracorporeal membrane oxygenation on Chinese cardiopulmonary bypass in this century. *Chinese Journal of Extracorporeal Circulation*, 2005, 3(2): 65.
- [41] Y.-H. Chen, B.-D. Zhang, D.-K. Liang, et al. Treatment of extracorporeal membrane oxygenation on acute lung injury. *China Journal of Modern Medicine*, 2011, 21(19): 2215-2218.
- [42] T. Schaible, D. Hermle, F. Loersch, et al. A 20-year experience on neonatal extracorporeal membrane oxygenation in a referral center. *Intensive Care Medicine*, 2010, 36(7): 1229-1234.
- [43] E. Khoshbin, D. Machin, H. Killer, et al. A potential propensity for failure secondary to clot embolism in neonatal ECMO. *Perfusion*, 2005, 20(3): 177-181.