· 儿科专栏 ·

氧化应激相关生物标志物在新生儿肺部疾病中的研究进展

陈 月[1]，王 彦[2]（综述），苏锦珍[2]，李敏许[2*]（审校）

（1.广东医科大学第一临床医学院，广东 湛江 524023；2.广东医科大学东莞市妇幼保健院新生儿科，广东 东莞 523000）

[摘要] 新生儿，尤其是早产儿，由于呼吸系统发育不成熟，存在氧化和抗氧化系统不平衡的问题，易受氧化应激影响。氧化应激产生的活性氧会对多个器官和系统造成损伤，包括新生儿呼吸窘迫综合征、支气管肺发育不良、新生儿持续性肺动脉高压和呼吸机相关性肺损伤等呼吸系统疾病。鉴于新生儿肺部疾病的高发病率和高病死率，早期诊断和治疗显得尤为重要。最新研究发现，通过检测氧化应激相关生物标志物，如炎性细胞因子、DNA 氧化损伤衍生物等，可以辅助早期诊断和治疗新生儿肺部疾病，提高肺部发育和预后。本文总结了在新生儿肺部疾病中应用的氧化应激相关生物标志物的最新研究进展，旨在为新生儿肺部疾病的早期诊断和治疗提供有效依据。

[关键词] 肺疾病；新生儿；氧化应激；生物标志物 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.01.011

[中图分类号] R722.1 [文献标志码] A [文章编号] 1007-3205(2025)01-0060-06

氧化应激（oxidative stress，OS）是指由于细胞内外环境多种原因引起氧自由基（oxygen free radical，OFRs）和活性氧（reactive oxygen species，ROS）生成与积累增加，导致一系列有害反应。人体拥有复杂的抗氧化系统来对抗 OS 对身体的损害，以维持氧化还原平衡。当 ROS 产生与清除能力失衡时，就会发生 OS，进而破坏细胞内的脂质、蛋白质和 DNA，最终导致肺部持续性损伤、肺血流动力学异常和气体交换障碍[1]。新生儿，尤其是早产儿，由于肺表面活性物质缺乏、肺结构异常和抗氧化防御不足等因素，更容易受到氧化损伤[2]。在这些情况下，呼吸系统损伤是临床上常见的问题，这些疾病会影响新生儿的呼吸功能，甚至危及生命。然而，目前对于预测或监测新生儿肺部疾病的方法相对有限。幸运的是，OS 相关的生物标志物作为一种新型监测手段，有望提供有益信息。因此，本综述旨在探讨新生儿 OS 相关的生物标志物[如丙二醛（malondialdehyde，MDA）、超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）、7-羟基脱氧鸟苷（7-hydroxy-2 de oxyguanosine，7-OHDG），8-羟基脱氧鸟苷（8-hydroxy-2 de oxyguanosine，8-OHDG）、白细胞介素（interleukin，IL）-6、IL-8、肿瘤坏死因子 α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）和硝基酪氨酸（3-nitrotyrosine，3NT）等]与呼吸系统疾病之间的关联，以更好地了解其肺部疾病的发展和预后情况，从而提供个体化和精确的预防治疗策略。

1 OS 与新生儿肺部疾病发病及诊断的关系

1.1 OS 与新生儿呼吸窘迫综合征（neonatal respiratory distress syndrome，NRDS）

NRDS 是一种常见的新生儿呼吸系统疾病。尽管该疾病已被广泛研究，但 NRDS 发病的具体机制尚未完全阐明。部分学者认为，NRDS 的病理变化可能与 OS 和炎症细胞因子失衡等因素相关。早产儿高度暴露于 OS 且自身抗氧化防御能力较弱，而肺作为未成熟器官极易受到 OS 损害，故早产儿呼吸窘迫综合征（respiratory distress syndrome，RDS）的发生和 OS 有高度相关性[3]。

升高的 OS 生物标志物水平提示新生儿患有 RDS 时其抗氧化防御能力降低。与健康的早产儿相比，患有 RDS 早产儿的 OS 标志物[MDA 和过氧化氢（hydrogen peroxide，H_2O_2）]水平随抗氧化酶活性[过氧化氢酶（catalase，CAT）和 SOD]水平的降低而显著增加[4]。此外，Elkabany 等[5]也发现，与健康的新生儿相比，患有 RDS 早产儿的 OS 标志物[MDA、晚期氧化蛋白产物（advanced oxidation protein products，AOPPs）、7-OHDG、8-OHDG]水平随总抗氧化能力水平的降低而显著增加。最近，

[收稿日期]2023－08－27

[基金项目]东莞市社会科技发展（重点）项目（20221800905762）

[作者简介]陈月（1995－），女，河北保定人，广东医科大学东莞市妇幼保健院医师，医学硕士，从事新生儿科疾病诊治研究。

* 通信作者。E-mail：dgminxu@163.com

Sridharan 等[6]对患有 RDS 的早产儿进行了评估，这些早产儿接受了外源性肺表面活性物质治疗，结果显示，经治疗后与 OS 相关的生物标志物，如 MDA、8-OHdG 和 ROS 均明显降低。这表明外源性肺表面活性物质可能有助于减轻早产儿 RDS 的 OS 状态。

综上所述，OS 的增加和抗氧化防御能力降低在 NRDS 的发病机制中扮演重要角色。为了明确多种有效的 OS 生物标志物在 NRDS 辅助诊断中的联合应用以及抗氧化剂对 NRDS 的保护作用，进一步的研究是必要的。这将有助于降低新生儿 OS 水平，进一步了解早产儿 RDS 的发病机制以及优化抗氧化治疗具有重要意义。

1.2　OS 与支气管肺发育不良（bronchopulmonary dysplasia，BPD）　BPD 又称为慢性肺病，常伴随多种并发症，远期预后不良[7]。早产儿呼吸系统发育不成熟，在合并感染或自身炎症反应的条件下，及时清除 ROS 和 OFRs 的能力不足，造成氧化中间产物蓄积，导致对 OS 的抗氧化防御能力降低，而自身抗氧化保护功能有限，最终导致氧化－抗氧化失衡，引发肺上皮损伤，促使 BPD 的发生[8]。

测量 OS 生物标志物有助于及早识别高危新生儿，并为个体化的治疗策略提供指导。例如，8-OHdG 是与内源性 OS 相关的 DNA 损伤的生物标志物。它具有良好的水溶性，无需进一步代谢即可通过尿液排出体外。Cui 等[9]研究发现，患有中度至重度 BPD 的早产儿尿液中 8-OHdG 水平明显高于未患有至轻度 BPD 的早产儿。另外，Ma 等[10]通过构建早产 BPD 动物模型得出结论：随着高氧暴露时间的延长，肺泡壁逐渐变薄。在缺氧情况下的 BPD 患儿中，与治疗前相比，肺组织样本中的 OS 相关酶［CAT、谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase，GSH-Px）、SOD］活性明显降低，这说明 Keap-1/Nrf2 信号通路在抗氧化和抗炎方面发挥着重要作用。另外，在 de Almeida 等[11]进行的一项病例对照研究中，分析了 100 例早产儿和 100 例足月儿的维生素 A、维生素 E、过氧化氢酶、总抗氧化能力和 MDA 水平，结果发现，BPD 患儿在出生时维生素 A、维生素 E 和过氧化氢酶等抗氧化剂水平明显低于未患 BPD 的患儿。

因此，可以合理地认为 OS 生物标志物在早期诊断 BPD 方面具有巨大的潜力，有助于及早识别高危新生儿，并指导个体化治疗策略。

1.3　OS 与新生儿持续性肺动脉高压（persistent pulmonary hypertension of the newborn，PPHN）　PPHN 是由于新生儿出生时不能正常地心肺转换，而导致肺血管阻力持续升高的一种临床综合征。尽管新生儿肺损伤通常由多种因素引起，但 OS 被认为是与 PPHN 相关的几种新生儿呼吸系统疾病的关键病理生理因素。OS 使细胞和组织遭受损伤和（或）功能障碍，导致过度循环的持续存在，从而引发 PPHN[12]。

患有 PPHN 的人类和动物肺血管系统中出现了各种 OS 标志物的表达变化。OS 会导致 DNA 中鸟嘌呤碱基的氧化修饰，形成 8-oxo-2′-脱氧鸟苷（8-hydroxy-2′-deoxyguanne，8-oxo-dG）。在患有 RDS 的早产儿中，出生后第 1 天尿液中的 8-oxo-dG 水平升高与肺动脉平均压相关[13]。此外，在一项针对大鼠的研究中，研究者发现缺氧条件下的大鼠 OS 水平明显增加，表现为 ROS 水平升高、SOD 和锰超氧化物歧化酶水平降低[14]。OS 的增加还会导致新生羊羔 PPHN 中肺动脉平滑肌细胞中磷酸二酯酶 5 型活性上调，并伴随着环磷酸鸟苷水平的降低[15]。

这些研究表明，OS 的增加与异常的肺血管阻力密切相关，ROS 在 PPHN 的发病机制中起着重要作用。然而，临床实践中的数据有限且不一致，因此迫切需要对 PPHN 患儿的 OS 信号系统进行更多的临床研究。

1.4　OS 与胎粪吸入综合征（meconium aspiration syndrome，MAS）　MAS 是产前或产时最常见的吸入综合征之一，主要发生在足月儿或过期产儿。MAS 的发病机制中，胎粪引起的肺部炎症起着关键作用。胎粪污染的羊水（meconium-stained amniotic fluid，MSAF）含有更多的细菌和高浓度的炎症介质，如 IL-6、IL-8、TNF-α 和磷脂酶 A2 等。MSAF 会导致抗氧化防御失效，引发组织氧化损伤[16]。

Kosutova 等[17]通过新生兔动物模型研究表明，OS 标志物硫代巴比妥酸反应物质（thiobarbituric acid reactive substances，TBARS）和 3NT 是炎症后 OS 最重要的组成部分，并且在胎粪引起肺损伤的肺组织中 TBARS 和 3NT 水平显著升高，与对照组相比，这种升高的水平一直持续到实验结束。另外，有学者发现，通过 MSAF 分娩的新生儿脐带血中 MDA 和 8-OHDG 水平明显升高，证明通过 MSAF 出生的新生儿经历了更严重的 OS[18]。

虽然 MAS 的发病率在发达国家有所下降，但因缺乏产前保健、初产、分娩时胎儿窘迫、臀位和分

娩时胎龄高，MAS在发展中国家仍是一个重大问题。因此，仍需要进一步的研究来精确确定促炎细胞因子与MSAF患儿发生OS之间的相关性。

1.5 OS与呼吸机相关性肺损伤（ventilator-induced lung injury，VILI） 相对于无创通气，机械通气存在更高的VILI风险，过度的机械通气可导致肺组织受损，而高浓度氧气（fraction of inspiration O_2，FiO_2）并非比低FiO_2更有效，反而与OS增加相关，进一步导致过量的ROS生成，从而加重肺部损伤和干扰肺部发育。此外，抗氧化防御系统在妊娠晚期才充分发育，因此早产儿更容易受到高氧引起的肺损伤[19]。

Carvalho等[20]进行了一项研究，评估了采血时氧气水平与血浆IL水平之间的关系。结果显示，在接受FiO2的组别中，经过2 h的机械通气后，IL-6、IL-8和TNF-α的血浆水平显著增加，表明在NRDS期间促进了炎症细胞因子的表达和由OS引起的肺部损伤。另外，Pinilla-Gonzalez等[21]评估了支气管肺泡灌洗液（bronchoalveolar lavage fluid，BALF）和气管抽吸物（tracheal aspirates，TA）中OS/炎症生物标志物作为早产儿呼吸机相关性肺炎早期诊断的可靠性。结果显示，BALF中的TNF-α以及BALF和TA中的谷胱甘肽磺酰胺与早产儿呼吸机相关性肺炎显著相关。这些结果强调了早期诊断和干预对于改善预后的重要性。

迄今为止，限制OS相关肺部损伤的最重要方法是使用尽可能低的FiO_2（21%～30%）进行温和通气，以维持足够的血氧饱和度、较小的VT和足够高的呼气终末正压［通常在5～9 cmH_2O（1 cmH_2O=0.098 kPa）之间］水平以保持肺部“开放”并避免肺泡塌陷[22]。临床医生应熟练掌握不同辅助通气模式的使用适应症和操作方法，根据患儿情况选择合适的通气模式，合理调整相关参数，尽可能减少呼吸机相关肺损伤等并发症的发生。

2 新生儿肺部疾病中的抗氧化治疗

为了减少新生儿与OS相关的损伤，已提出多种促进新生儿抗氧化的治疗策略，包括产前和产后干预。产前干预通常指在妊娠期间采取药物管理措施来应对早产风险的增加。而产后干预则通过药物干预来减少过度的炎性细胞因子和ROS产生，从而降低OS引发的并发症风险。

2.1 产前干预

2.1.1 皮质类固醇 研究表明，在正常妊娠期间，OS增加导致全身炎症反应的升高，但体内的抗氧化产物可以清除过量的ROS以维持平衡。然而，如果ROS产生过多，可能引发多种妊娠并发症，如先兆子痫、胎儿生长受限、妊娠糖尿病和早产等[23]。

产前糖皮质激素（antenatal corticosteroids，ACS）是一种强效抗炎药，在妊娠24～34周之间有早产风险的孕妇中被广泛使用，ACS可显著降低早产儿NRDS、呼吸机依赖时间和病死率，且不增加孕产妇感染风险[24]。根据最新一项关于中国的全国多中心队列研究结果发现，ACS可通过促进胎儿肺部成熟、抗炎作用以及调节血管收缩等机制，降低早产风险并改善早产儿的呼吸功能和预后，促进产后生长。此外，研究还表明ACS的使用可显著降低中度至重度BPD的发生率[25]。ACS的治疗方案包括全身性、吸入性和气管内给药，但给药方式会带来不同的益处和不良后果，如肠穿孔和脑瘫等[26]。

尽管产前地塞米松已被证明有效且相对安全，但在使用时仍需谨慎控制剂量，以避免潜在的不良反应，特别是在母体和胎儿之间的血糖波动和感染风险[25]。

2.1.2 N-乙酰半胱氨酸（N-acetyl cysteine，NAC） NAC是一种具有抗氧化特性的氧自由基清除剂，同时也是谷胱甘肽（glutathione，GSH）合成的前体[27]。宫内感染和炎症是导致早产和不良新生儿结局的重要原因。因此，Buhimschi等[28]进行了一项随机临床试验，发现暴露于NAC的新生儿出生时的状态明显改善，而较少接受NAC的新生儿则出现较多早产儿相关严重疾病的情况。这表明在产前应用NAC可以改善早产儿羊膜腔内感染和炎症方面的结局。

2.2 产后干预

2.2.1 皮质类固醇联合肺表面活性剂 研究表明，对于存在BPD风险的新生儿，给予布地奈德联合表面活性剂可以改善其结局。例如，布地奈德联合表面活性剂能够将早产羔羊的炎症和损伤标志物降低至仅接受温和通气和表面活性剂治疗的羔羊水平[29]。同样地，在早产兔模型中的研究显示，气管内给予布地奈德联合表面活性剂可以减轻高氧诱导的肺损伤[30]。另外，Moraes等[31]的大型随机试验表明，吸入皮质类固醇可能会减少肺部炎症和全身不良反应，但同时也导致较高的病死率。与此相比，通过气管内给药布地奈德联合表面活性剂对插管新生儿治疗NRDS似乎是安全的，并且在纠正胎龄36周时明显降低BPD的发生率。

然而，最近的临床试验显示，在出生后1周内全身使用皮质类固醇几乎没有效果[32]。因此，目前不

推荐常规使用全身性皮质类固醇治疗。相反，雾化和气管内滴注皮质类固醇可能是更有前景的治疗方法，但需要更多关于其安全性和有效性的数据，并进一步研发低毒性的制剂和治疗方案。

2.2.2　咖啡因　咖啡因是一种甲基黄嘌呤类药物，用于预防和治疗早产儿呼吸暂停。它具有多种作用机制，包括减轻肺部炎症损伤、改善组织结构，并对OS反应产生保护性干扰[33]。

咖啡因能够通过减少核因子κB(nuclear factor kappa-B，NF-κB)通路的激活和抑制NOD样受体蛋白3炎性体的形成来改善高氧暴露后的肺损伤，降低OS，促进肺泡发育[33]。经研究发现，与未治疗组相比，咖啡因治疗组的新生大鼠在高氧暴露后肺组织中的促炎介质和氧化还原敏感转录因子NF-κB均显著减少，证明咖啡因具有抗氧化和抗炎作用[34]。此外，Wang等[35]的研究表明，咖啡因单独使用或与腺苷A2A受体拮抗剂联合使用时，可以抑制细胞凋亡，促进增殖并降低OS。

综上所述，咖啡因作为治疗早产儿BPD的抗氧化策略具有潜力。它能改善肺损伤、减轻炎症反应，并在调节OS方面发挥积极作用。因此，未来的研究应重点关注使用咖啡因治疗临床BPD的效果和机制。

2.2.3　褪黑素(melatonin，MT)　MT是一种内源性松果体激素，具有抗氧化特性，可作为有效的自由基清除剂[36]。相关研究表明，MT具有多种益处。例如，Gonzaléz-Candia等[37]对新生羔羊进行MT治疗后发现，MT可以调节慢性缺氧和肺动脉高压中右心室的氧化还原平衡，增强锰超氧化物歧化酶和CAT的活性和表达。此外，MT会对新生鼠肺组织的JAK2/STAT3信号通路表达产生明显影响，从而减轻肺组织的OS[38]。甚至有研究表明，在新型冠状病毒肺炎患者中使用MT可能有助于控制炎症和氧化反应[39]。

上述实验基础和理论依据支持了MT作为一种潜力辅助治疗药物的观点。MT的抗氧化、抗炎和血管扩张特性，会使其成为一种有前景的治疗选择。

2.2.4　其他抗氧化剂　视黄酸是一种维生素A衍生物，在早产儿出生时肝脏维生素A储存量低，使他们易患BPD和其他与早产儿相关的疾病，而肠内水溶性维生素A补充剂可改善极早产儿的血浆视黄醇水平，但不会降低BPD的严重程度[40]；夹竹桃麻素可通过减少OS并增强抗氧化状态，在大鼠幼崽中提供预防和治疗BPD的效果，这使其成为治疗BPD的潜在选择[41]；另外，NAC和重组人超氧化物歧化酶与外源性表面活性剂联合治疗胎粪吸入综合征可能带来一定的治疗益处[42]；最近，一种名为CHF5633的新型合成表面活性剂被发现在提高生存率和减轻肺损伤方面与猪衍生的表面活性剂具有相似的益处。与表面活性剂不同的是，CHF5633不仅可以减轻胎粪引起的肺损伤，还可以减少促炎细胞因子mRNA的表达，并且不会导致液体潴留和呼吸功能恶化[43]。

3　总结与展望

本文概述了新生儿肺部疾病中与OS相关的生物标志物的研究进展，重点强调了这些标志物在早期识别高危新生儿和诊断与OS有关的肺部疾病方面的重要性。其中MDA、SOD、8-OHDG等已被用于诊断和治疗新生儿肺部疾病，而7-OHDG、8-OHDG、TNF-α、3NT等则作为新型早期诊断生物标志物。然而，早期诊断不应仅依赖于单个标志物，而是结合多个标志物进行全面准确诊断，以便及早干预和治疗肺损伤。总之，这些生物标志物在新生儿肺部疾病中具有潜力，可以为临床诊断、治疗和预后评估提供参考，但仍需要进一步研究来确定其重要性，并完善诊断策略，以改善预后和提高患儿生存质量。

[参考文献]

[1] Perrone S, Laschi E, Buonocore G. Biomarkers of oxidative stress in the fetus and in the newborn[J]. Free Radic Biol Med, 2019, 142: 23-31.

[2] Cannavò L, Perrone S, Viola V, et al. Oxidative stress and respiratory diseases in preterm newborns[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(22): 12504.

[3] Lembo C, Buonocore G, Perrone S. Oxidative stress in preterm newborns[J]. Antioxidants(Basel), 2021, 10(11): 1672.

[4] Hamid ERA, Ali WH, Azmy A, et al. Oxidative stress and anti-oxidant markers in premature infants with respiratory distress syndrome[J]. Open Access Maced J Med Sci, 2019, 7(17): 2858-2863.

[5] Elkabany ZA, El-Farrash RA, Shinkar DM, et al. Oxidative stress markers in neonatal respiratory distress syndrome: advanced oxidation protein products and 8-hydroxy-2-deoxyguanosine in relation to disease severity[J]. Pediatr Res, 2020, 87(1): 74-80.

[6] Sridharan K, Al Jufairi M, Hejab AAM, et al. Evaluation of genetic polymorphisms of the antioxidant enzymes and biomarkers of oxidative stress in preterm neonates with respiratory distress syndrome receiving external surfactant

[J]. Biomark Insights,2022,17:11772719221137608.
[7] Schmidt AR, Ramamoorthy C. Bronchopulmonary dysplasia [J]. Paediatr Anaesth,2022,32(2):174-180.
[8] 董文斌,王君怡.早产儿支气管肺发育不良的氧化应激机制[J].西部医学,2019,31(5):657-661,669.
[9] Cui X, Fu J. Urinary biomarkers for the early prediction of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: A pilot study [J]. Front Pediatr,2022,10:959513.
[10] Ma D, Gao W, Liu J, et al. Mechanism of oxidative stress and Keap-1/Nrf2 signaling pathway in bronchopulmonary dysplasia[J]. Medicine(Baltimore),2020,99(26):e20433.
[11] de Almeida VO, Pereira RA, Amantéa SL, et al. Neonatal diseases and oxidative stress in premature infants: an integrative review[J]. J Pediatr (Rio J),2021,98(5):455-462.
[12] Chimenz R, Cannavò L, Gasbarro A, et al. PPHN and oxidative stress: a review of literature [J]. J Biol Regul Homeost Agents,2020,34(S2):79-83.
[13] Klymenko TM, Kononovych MI. Clinical significance of correlation between persistent pulmonary hypertension and 8-hydroxy-2-desoxyguanosine level in premature newborns[J]. J Neonatal Perinatal Med,2023,16(1):81-85.
[14] Rawat M, Lakshminrusimha S, Vento M. Pulmonary hypertension and oxidative stress: Where is the link? [J]. Semin Fetal Neonatal Med,2022,27(4):101347.
[15] Wedgwood S, Steinhorn RH, Lakshminrusimha S. Optimal oxygenation and role of free radicals in PPHN[J]. Free Radic Biol Med,2019,142:97-106.
[16] Vain NE, Batton DG. Meconium "aspiration" (or respiratory distress associated with meconium-stained amniotic fluid?) [J]. Semin Fetal Neonatal Med,2017,22(4):214-219.
[17] Kosutova P, Nemcova N, Kolomaznik M, et al. Time-dependent oxidative alterations in plasma and lung tissue after meconium aspiration in a rabbit model [J]. Antioxidants (Basel),2022,12(1):37.
[18] Bandyopadhyay T, Bhatia BD, Khanna HD. A study of oxidative stress in neonates delivered through meconium-stained amniotic fluid[J]. Eur J Pediatr,2017,176(3):317-325.
[19] Keskinidou C, Vassiliou A, Dimopoulou I, et al. Mechanistic understanding of lung inflammation: recent advances and emerging techniques[J]. J Inflamm Res,2022,15:3501-3546.
[20] Carvalho CG, Procianoy RS, Neto EC, et al. Preterm neonates with respiratory distress syndrome: ventilator-induced lung injury and oxidative stress[J]. J Immunol Res,2018,2018:1-4.
[21] Pinilla-Gonzalez A, Lara-Cantón I, Torrejón-Rodríguez L, et al. Early molecular markers of ventilator-associated pneumonia in bronchoalveolar lavage in preterm infants[J]. Pediatr Res,2023,93(6):1559-1565.
[22] Cannavò L, Rulli I, Falsaperla R, et al. Ventilation, oxidative stress and risk of brain injury in preterm newborn[J]. Ital J Pediatr,2020,46:100.
[23] Joo EH, Kim YR, Kim N, et al. Effect of endogenic and exogenic oxidative stress triggers on adverse pregnancy outcomes: preeclampsia, fetal growth restriction, gestational diabetes mellitus and preterm birth[J]. Int J Mol Sci,2021,22(18):10122.
[24] WHO ACTION Trials Collaborators, Oladapo OT, Vogel JP, et al. Antenatal dexamethasone for early preterm birth in low-resource countries[J]. N Engl J Med,2020,383(26):2514-2525.
[25] Li T, Shen W, Wu F, et al. Antenatal corticosteroids is associated with better postnatal growth outcomes of very preterm infants: A national multicenter cohort study in China [J]. Front Pediatr,2023,10:1086920.
[26] Ballard PL, Torgerson D, Wadhawan R, et al. Blood metabolomics in infants enrolled in a dose escalation pilot trial of budesonide in surfactant[J]. Pediatr Res,2021,90(4):784-794.
[27] Kolomaznik M, Mikolka P, Hanusrichterova J, et al. N-Acetylcysteine in mechanically ventilated rats with lipopolysaccharide-induced acute respiratory distress syndrome: the effect of intravenous dose on oxidative damage and inflammation[J]. Biomedicines,2021,9(12):1885.
[28] Buhimschi CS, Bahtiyar MO, Zhao G, et al. Antenatal N-acetylcysteine to improve outcomes of premature infants with intra-amniotic infection and inflammation (Triple Ⅰ): randomized clinical trial[J]. Pediatr Res,2021,89(1):175-184.
[29] Hillman NH, Kothe TB, Schmidt AF, et al. Surfactant plus budesonide decreases lung and systemic responses to injurious ventilation in preterm sheep[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol,2020,318(1):L41-L48.
[30] Gie AG, Regin Y, Salaets T, et al. Intratracheal budesonide/surfactant attenuates hyperoxia-induced lung injury in preterm rabbits[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol,2020,319(6):L949-L956.
[31] Moraes LHA, Coelho RMD, Neves dos Santos Beozzo GP, et al. Use of budesonide associated with a pulmonary surfactant to prevent bronchopulmonary dysplasia in premature newborns-A systematic review[J]. J Pediatr (Rio J),2023,99(2):105-111.
[32] Doyle LW. Postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia[J]. Neonatology,2021,118(2):244-251.
[33] Chen S, Wu Q, Zhong D, et al. Caffeine prevents hyperoxia-induced lung injury in neonatal mice through NLRP3 inflammasome and NF-κB pathway[J]. Respir Res,2020,21(1):140.
[34] Endesfelder S, Strauβ E, Bendix I, et al. Prevention of oxygen-induced inflammatory lung injury by caffeine in neonatal rats [J]. Oxid Med Cell Longev,2020,2020:1-19.
[35] Wang X, Lv S, Sun J, et al. Caffeine reduces oxidative stress to protect against hyperoxia-induced lung injury via the adenosine A2A receptor/cAMP/PKA/Src/ERK1/2/

p38MAPK pathway[J]. Redox Rep,2022,27(1):270-278.

[36] D′Angelo G,Chimenz R,Reiter RJ,et al. Use of melatonin in oxidative stress related neonatal diseases[J]. Antioxidants (Basel),2020,9(6):477.

[37] Gonzaléz-Candia A,Arias PV,Aguilar SA,et al. Melatonin reduces oxidative stress in the right ventricle of newborn sheep gestated under chronic hypoxia[J]. Antioxidants (Basel),2021,10(11):1658.

[38] 陈玲玲,张勇.褪黑素减轻新生儿肺损伤的抗氧化机制研究进展[J].中华危重病急救医学,2022,34(2):207-210.

[39] Herrera EA,González-Candia A. Comment on melatonin as a potential adjuvant treatment for COVID-19[J]. Life Sci,2020,253:117739.

[40] Rakshasbhuvankar AA,Simmer K,Patole SK,et al. Enteral vitamin A for reducing severity of bronchopulmonary dysplasia:a randomized trial[J]. Pediatrics,2021,147(1):e2020009985.

[41] Tayman C,Çakir U,Akduman H,et al. The therapeutic effect of Apocynin against hyperoxy and Inflammation-Induced lung injury[J]. Int Immunopharmacol,2021,101:108190.

[42] Kopincova J,Kolomaznik M,Mikolka P,et al. Recombinant human superoxide dismutase and N-acetylcysteine addition to exogenous surfactant in the treatment of meconium aspiration syndrome[J]. Molecules,2019,24(5):905.

[43] Xu Y,Guo X,Chen M,et al. Efficacy of synthetic surfactant (CHF5633) bolus and/or lavage in meconium-induced lung injury in ventilated newborn rabbits[J]. Pediatr Res,2023,93(3):541-550.

（本文编辑：赵丽洁）