

• 儿科专栏 •

新生儿呼吸窘迫综合征无创经皮血气+体位管理+保护性通气前后 MMP-16、Claudin-18、CC16 变化及与并发支气管肺发育不良的相关性

田金凤, 杨华蕾, 王小雷, 聂军红

(河北省衡水市第二人民医院儿科, 河北 衡水 053000)

[摘要] 目的 探讨无创经皮血气+体位管理+保护性通气干预新生儿呼吸窘迫综合征对患儿基质金属蛋白酶 16(matrix metalloproteinase 16, MMP-16)、紧密连接蛋白 18(Claudin 18 protein, Claudin-18)和 Clara 细胞分泌蛋白 16(Clara cell secreted protein 16, CC16)的影响,并分析上述指标与支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)的相关性。**方法** 前瞻性选取呼吸窘迫综合征新生儿 106 例为研究对象,所有患儿均接受无创经皮血气+体位管理+保护性通气干预,观察患儿干预前后 MMP-16、Claudin-18、CC16 变化。统计患儿 2 周内 BPD 发生状况,并将其分为 BPD 组与非 BPD 组,分析 MMP-16、Claudin-18、CC16 与 BPD 发生的关系。**结果** 干预后, MMP-16 水平低于干预前, Claudin-18、CC16 水平高于干预前($P < 0.05$); 106 例呼吸窘迫综合征患儿中发生 BPD 57 例,占 53.77%;与非 BPD 组相比, BPD 组 MMP-16 水平更高, Claudin-18、CC16 水平更低($P < 0.05$);经点二列相关性分析,结果显示, MMP-16 与 BPD 发生呈正相关($r = 0.542, P < 0.05$), Claudin-18、CC16 水平与 BPD 发生呈负相关($r = -0.526, -0.639, P < 0.05$);经 Logistic 回归分析,结果显示, MMP-16 是呼吸窘迫综合征患儿并发 BPD 的危险因素($OR > 1, P < 0.05$), Claudin-18、CC16 是保护因素($OR < 1, P < 0.05$);绘制受试者工作曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线,结果显示, MMP-16、Claudin-18、CC16 评估呼吸窘迫综合征患儿并发 BPD 的 AUC 均 > 0.7 ,具有一定评估价值,联合评估价值更高($AUC = 0.902$)。**结论** 无创经皮血气+体位管理+保护性通气可改善降低急性呼吸窘迫综合征患儿 MMP-16 水平,升高 Claudin-18、CC16 水平,上述 3 项指标变化与 BPD 的发生密切相关。

[关键词] 呼吸窘迫综合征, 新生儿; 血气监测, 经皮; 体位 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.05.006

[中图分类号] R722.12 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2024)05-0524-06

Changes in MMP-16, Claudin-18 and CC16 before and after non-invasive transcutaneous blood gas+postural management+protective ventilation in neonatal respiratory distress syndrome and their correlation with concurrent BPD

TIAN Jin-feng, YANG Hua-lei, WANG Xiao-lei, NIE Jun-hong

(Department of Pediatrics, the Second People's Hospital of Hengshui City, Hebei Province, Hengshui 053000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of noninvasive transcutaneous blood gas+postural management+protective ventilation intervention for neonatal respiratory distress syndrome (NRDS) on matrix metalloproteinase-16 (MMP-16), Claudin-18, and Clara cell secretory protein 16 (CC16) in children, and to analyze the correlation between the above indicators and bronchopulmonary dysplasia (BPD). **Methods** A total of 106 neonates with NRDS were selected prospectively for the study, and all children received noninvasive transcutaneous blood gas+postural management+protective ventilation intervention. The changes of MMP-16,

[收稿日期]2023-03-28

[基金项目]衡水市科技计划项目(2022014086Z)

[作者简介]田金凤(1989-),女,河北衡水人,河北省衡水市第

二人民医院主治医师,医学学士,从事儿科疾病诊治研究。

Claudin-18, and CC16 in neonates were observed before and after intervention. The incidence of BPD in neonates was calculated within two weeks of intervention, and children were divided into BPD group and non-BPD group, to analyze the relationship between MMP-16, Claudin-18, CC16 and BPD. **Results** After intervention, MMP-16 levels were lower than those before intervention, while Claudin-18 and CC16 levels were higher than those before intervention ($P < 0.05$). BPD occurred in 57 of 106 children with NRDS, accounting for 53.77%. Compared with the non-BPD group, MMP-16 levels were higher and Claudin-18 and CC16 levels were lower in the BPD group ($P < 0.05$). By point-biserial correlation analysis, the results showed that MMP-16 was positively correlated with the occurrence of BPD ($r = 0.542, P < 0.05$), and Claudin-18 and CC16 levels were negatively correlated with the occurrence of BPD ($r = -0.526, -0.639, P < 0.05$). By logistic regression analysis, the results showed that MMP-16 was a risk factor for the complication of BPD in children with NRDS ($OR > 1, P < 0.05$), and Claudin-18 and CC16 were protective factors ($OR < 1, P < 0.05$). Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn, which showed that the area under the ROC curve (AUC) of MMP-16, Claudin-18 and CC16 for the assessment of BPD in children with NRDS was all > 0.7 , showing assessment value. The value of the combined assessment was higher (AUC = 0.902). **Conclusion** Noninvasive transcutaneous blood gas + postural management + protective ventilation can improve the reduction of MMP-16 levels and increase Claudin-18 and CC16 levels in children with acute respiratory distress syndrome, and the changes of the above three indexes are closely related to the occurrence of BPD.

[**Key words**] respiratory distress syndrome, neonates; blood gas monitoring, transcutaneous; posture

随医疗技术逐渐成熟,新生儿呼吸窘迫综合征预后明显改善,但患儿支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)发生率仍处于较高水平,可导致气体交换障碍,引起肺血管重塑、增强肺血管收缩反应,尽早采取相关干预措施尤为重要^[1-2]。基质金属蛋白酶16(matrix metalloproteinase-16, MMP-16)、紧密连接蛋白18(Claudin 18 protein, Claudin-18)、Clara细胞分泌蛋白16(Clara cell secreted protein 16, CC16)在上、下气道疾病中呈不同程度异常表达^[3-5]。推测三者与呼吸窘迫综合征患儿BPD的发生存在一定关系。本研究采用无创经皮血气+体位管理+保护性通气干预呼吸窘迫综合征患儿,观察干预前后患儿MMP-16、Claudin-18、CC16变化,并分析三项指标与患儿并发BPD的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 前瞻性选取2020年6月—2022年6月我院呼吸窘迫综合征新生儿106例为研究对象,其中男性55例,女性51例;日龄(8.32 ± 3.02)d;胎龄(30.52 ± 2.16)周。纳入标准:①新生儿呼吸窘迫综合征符合《欧洲早产儿呼吸窘迫综合征治疗共

识指南——2010年更新版》^[6]中相关诊断标准;②尿量 $< 0.5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$;血压低于同日龄健康新生儿2个标准差;肢端发凉,存在大理石样花纹,至少满足以上1个条件;③接受无创呼吸机辅助通气+肺表面活性物质制剂治疗;④患儿家属签署知情同意书。排除标准:①合并胸腔积液、气胸、膈疝、先天性心脏病;②存在遗传代谢性疾病;③合并局部皮肤水肿、破溃或重型药疹;④合并严重感染性疾病;⑤存在严重先天性畸形;⑥合并休克。

本研究经医院医学伦理委员会审核批准(批准文号:2020000119号)。

1.2 方法

1.2.1 无创经皮血气 入院后,立即给予患儿气管插管,无创呼吸机支持治疗+常规监护,并给予肺表面活性物质(华润双鹤药业股份有限公司,国药准字H20052128,规格:70 mg/支)100 mg/kg,气管导管滴入后球囊加压泵入,结合换热具体情况6~12 h内重复用药1次。机械通气1~24 h采用经皮血气监测仪(雷度米特,TCM400 TCM TOSCA TCM CombiM型,丹麦)进行无创经皮血气监测,设置电极温度为43℃,清洁大腿、腹部、胸部等位置,贴固定环,滴入接触液,将电机线接至固定环上,确保固

定环与电极头密闭且牢固,待数据稳定后记录经皮二氧化碳分压、经皮氧分压监测结果。

1.2.2 体位管理 在吸氧状态下,患儿生命体征平稳时,调整患儿为俯卧位,将头偏向一侧,外展双上肢,3 h后更换至仰卧位,将头偏向一侧,双上肢向上,如此反复每3 h更换1次。

1.2.3 保护性通气 保护性通气方法:呼气终末正压=5~15 cmH₂O(1 cmH₂O=0.098 kPa);吸气时间:吸气触发=1:1.0~2.0;潮气量=6~8 mL/kg;呼吸频率=18~20次/min。

1.3 观察指标 (1)MMP-16、Claudin-18、CC16:采集患儿干预前、干预2周时动脉血1 mL,置于凝胶促凝管中保存,凝固10 min后,在4℃环境下以2 000 r/min的转速离心20 min,取血清,置于一80℃冰箱中保存,采用酶联免疫吸附法检测血清MMP-16、CC16水平;采用实时荧光定量聚合链反应测定Claudin-18水平。(2)BPD:参照《Bronchopulmonary dysplasia》^[7]中相关诊断标准评估呼吸窘迫综合征患儿干预2周内BPD发生状况:①低出生体重儿或(和)早产儿校正胎龄36周(胎龄<32周患儿)或出生28 d后(胎龄>32周患儿)仍需机械通气治疗或不能脱氧的患儿;②患儿存在进行性呼吸功能不全或慢性呼吸功能不全,经血气分析显示高碳酸血症或低氧血症;③经肺部CT扫描、X线片检查发现患儿双肺存在不同程度网格状/线状、囊泡形成、模糊/毛玻璃影、纹理增多表现。(3)基线资料:详细记录2组患儿性别(男性、女性)、日龄、胎龄、出生体重、1 min Apgar评分、分娩方式(自然分娩、剖宫产)、产妇合并症(妊娠期高血压、妊

娠期糖尿病、产前感染、胎膜早破)。

1.4 统计学方法 应用SPSS 23.0统计软件分析数据。计量资料采用*t*检验;计数资料采用 χ^2 检验;连续变量与分类变量的相关性,采用点二列相关性分析检验;MMP-16、Claudin-18、CC16水平对BPD发生的影响,采用Logistic回归分析检验;绘制受试者工作曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线,分析MMP-16、Claudin-18、CC16水平评估BPD发生的价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患儿干预前后MMP-16、Claudin-18、CC16水平比较 干预后,MMP-16水平低于干预前,Claudin-18、CC16水平高于干预前($P < 0.05$)。见表1。

表1 患儿干预前后MMP-16、Claudin-18、CC16水平比较
Table 1 Comparison of MMP-16, Claudin-18 and CC16 levels in neonates before and after intervention

($n=106, \bar{x} \pm s$)			
时间	MMP-16($\mu\text{g/L}$)	Claudin-18	CC16($\mu\text{g/L}$)
干预前	70.53±8.64	0.05±0.02	11.57±2.79
干预后	63.29±7.36	0.08±0.03	15.42±3.68
<i>t</i> 值	6.568	8.567	8.583
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 呼吸窘迫综合征患儿BPD发生状况 106例呼吸窘迫综合征患儿中发生BPD 57例,占53.77%。

2.3 BPD组与非BPD组基线资料比较 2组性别、日龄、胎龄、出生体重等基线资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

表2 BPD组与非BPD组基线资料比较

Table 2 Comparison of baseline data between BPD group and non-BPD group

组别	例数	性别(例数,%)		分娩方式(例数,%)		产妇合并症(例数,%)			
		男性	女性	自然分娩	剖宫产	妊娠期高血压	妊娠期糖尿病	产前感染	胎膜早破
BPD组	57	32(56.14)	25(43.86)	20(35.09)	37(64.91)	12(21.05)	3(5.26)	6(10.53)	9(15.79)
非BPD组	49	23(46.94)	26(53.06)	18(36.73)	31(63.27)	10(20.41)	2(4.08)	5(10.20)	10(20.41)
χ^2/t 值		0.894		0.031		0.007	0.030	0.003	0.382
<i>P</i> 值		0.345		0.860		0.935	0.862	0.957	0.537
组别	例数	日龄($\bar{x} \pm s, d$)		胎龄($\bar{x} \pm s, 周$)		出生体重($\bar{x} \pm s, g$)		1 min Apgar评分($\bar{x} \pm s, 分$)	
BPD组	57	8.13±3.42		30.39±2.24		1 792.64±368.92		7.16±0.93	
非BPD组	49	8.52±3.26		30.87±2.31		1 713.29±372.53		7.28±1.02	
χ^2/t 值		0.598		1.084		1.099		0.633	
<i>P</i> 值		0.551		0.281		0.274		0.528	

2.4 BPD组与非BPD组MMP-16、Claudin-18、CC16水平比较 与非BPD组相比,BPD组MMP-16水平更高,Claudin-18、CC16水平更低($P <$

0.05)。见表3。

2.5 MMP-16、Claudin-18、CC16水平与BPD发生的相关性 经点二列相关性分析,结果显示,MMP-

16 与 BPD 发生呈正相关 ($r = -0.526, -0.639$, $P < 0.05$); Claudin-18、CC16 水平与 BPD 发生呈负相关 ($r = 0.542, P < 0.05$)。见表 4。

表 3 BPD 组与非 BPD 组 MMP-16、Claudin-18、CC16 水平比较

Table 3 Comparison of MMP-16, Claudin-18 and CC16 levels between BPD group and non-BPD group

组别	例数	MMP-16($\mu\text{g/L}$)	Claudin-18	CC16($\mu\text{g/L}$)
BPD 组	57	74.63 \pm 8.58	0.04 \pm 0.01	9.12 \pm 2.93
非 BPD 组	49	65.76 \pm 7.36	0.06 \pm 0.02	14.42 \pm 3.51
<i>t</i> 值		5.663	6.648	8.473
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.6 MMP-16、Claudin-18、CC16 水平对 BPD 发生的影响 将 MMP-16、Claudin-18、CC16 作为自变

表 5 MMP-16、Claudin-18、CC16 水平对 BPD 发生的影响

Table 5 Effects of MMP-16, Claudin-18 and CC16 on BPD

指标	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
MMP-16	0.125	0.042	8.937	0.003	1.133	1.044~1.230
Claudin-18	-45.100	19.308	5.456	0.019	0.000	0.000~0.001
CC16	-0.546	0.125	19.039	<0.001	0.579	0.453~0.740

2.7 MMP-16、Claudin-18、CC16 水平评估 BPD 发生的价值分析 将 MMP-16、Claudin-18、CC16 作为检验变量,将呼吸窘迫综合征患儿 BPD 发生状况作为状态变量(发生=1,未发生=0),绘制 ROC 曲

表 6 MMP-16、Claudin-18、CC16 水平评估 BPD 发生的价值分析

Table 6 Value analysis of MMP-16, Claudin-18 and CC16 levels in evaluating the occurrence of BPD

检验变量	AUC	标准误	<i>P</i> 值	95%CI	cut-off 值	敏感度	特异度	约登指数
MMP-16	0.783	0.045	<0.001	0.695~0.871	69.325 $\mu\text{g/L}$	0.737	0.714	0.451
Claudin-18	0.744	0.049	<0.001	0.648~0.840	0.045	0.614	0.694	0.308
CC16	0.879	0.033	<0.001	0.816~0.943	12.190 $\mu\text{g/L}$	0.825	0.673	0.498
联合	0.902	0.029	<0.001	0.845~0.960	—	0.912	0.653	0.565

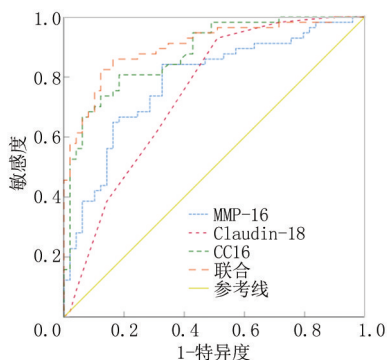


图 1 MMP-16、Claudin-18、CC16 水平评估 BPD 发生的 ROC 图

Figure 1 ROC curve of MMP-16, Claudin-18 and CC16 levels in evaluating the occurrence of BPD

3 讨 论

新生儿急性呼吸窘迫综合征为产科常见危重急

量(均为连续变量),将呼吸窘迫综合征患儿 BPD 发生情况作为因变量(发生=1,未发生=0),经 Logistic 回归分析,结果显示,MMP-16 是呼吸窘迫综合征患儿并发 BPD 的危险因素($OR > 1, P < 0.05$),Claudin-18、CC16 是保护因素($OR < 1, P < 0.05$)。见表 5。

表 4 MMP-16、Claudin-18、CC16 水平与 BPD 发生的相关性
Table 4 Correlation between MMP-16, Claudin-18, CC16 and BPD

指标	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
MMP-16	0.542	<0.001
Claudin-18	-0.526	<0.001
CC16	-0.639	<0.001

线,结果显示,MMP-16、Claudin-18、CC16 评估呼吸窘迫综合征患儿并发 BPD 的 AUC 均 > 0.7 ,具有一定评估价值,联合评估价值更高($AUC = 0.902$)。见表 6,图 1。

症,是导致新生儿残疾和病死的重要原因之一^[8]。现阶段,临床尚无针对本病的特效治疗办法,治疗策略主要为呼吸支持、营养支持、肺表面活性物质制剂替代治疗等。在呼吸支持治疗过程中,二氧化碳分压变化可对脑血流灌注产生影响,而急性呼吸窘迫综合征患儿脑血流自我调节能力相对较差,易出现神经系统损伤^[9-10]。低氧可能增加患儿坏死性小肠结肠炎发生风险,而高氧可能引起 BPD,两种情况均可对患儿预后产生不利影响^[11-12]。因此,呼吸支持过程中监测患儿血气十分必要。无创经皮血气是利用监测探头对局部皮肤进行加热,扩张毛细血管床,使得氧气、二氧化碳弥散至皮肤表面,电极感知 pH 改变产生的电位差,从而获取血气指标^[13-14]。该监测方式能够减少采集血气的频率,避免因反复抽血造成的感染、贫血、脑血流波动等并

发病。

MMP-16 为分泌型基质金属蛋白酶活化剂,其细胞外活性主要受组织金属酶抑制因子控制,与细胞增殖、侵袭、迁移等有关^[15]。Claudin-18 属 Claudins 家族成员,是构成紧密连接结构的骨架蛋白,具有维持细胞极性、细胞间黏附、参与细胞分化与增殖、调节细胞旁通透性等功能^[16]。CC16 是一种低分子抗炎蛋白,具有一定免疫调节、抑制氧化应激和炎症反应的作用,是肺损伤、支气管细胞功能障碍的有效血清标志物^[17-18]。本研究采用无创经皮血气+体位管理+保护性通气干预新生儿呼吸窘迫综合征对患儿,结果显示,MMP-16 水平低于干预前,Claudin-18、CC16 水平高于干预前,表明联合干预方式可有效改善上述指标水平,提高治疗效果。分析原因可能在于:①仰卧位是新生儿急性呼吸窘迫综合征呼吸支持治疗过程中常用体位,患儿背部肺区压力较大,增加背部下垂肺区域压力,肺不张发生风险较高。呼吸支持时采取俯卧位可改变纵膈位置及胸廓形态,有助于降低胸腔压力,减轻肺组织压迫,促进肺组织扩张。同时俯卧位还能够改善腹部运动与胸廓运动,减少肺内分流,增加功能性残气量,改善氧合状况^[19]。仰卧位与俯卧位交替转换可改变双侧不平衡肺内渗出液,促使萎缩区域或水肿区域肺泡重新舒张,再分布血流和气体^[20]。故而,体位管理可提高呼吸支持治疗效果。②常规通气治疗过程中需要较高吸气峰或较大潮气量才可扩张患儿肺泡,维持血气在正常范围内,而大潮气量可能会导致肺泡反复萎陷或过度膨胀,损伤肺泡,释放多种炎性介质,引发呼吸功能衰竭。与常规通气治疗相比,肺保护性机械通气潮气量较低,能够防止过度扩张肺泡,减少机械通气相关肺损伤;吸气时压力相对较大,可扩张萎陷的肺泡,并调节呼气末正压通气,防止肺萎缩伤^[21-22]。

BPD 是新生儿急性呼吸窘迫综合征呼吸支持治疗过程中常见并发症,会对存活患儿远期生活质量形成不利影响^[23]。本研究中,106 例呼吸窘迫综合征患儿中发生 BPD 57 例,占 53.77%,略高于杨楠等^[24]统计的 42%,考虑与本研究所纳入的患儿胎龄较小有关。对比 BPD 组与非 BPD 组 MMP-16、Claudin-18、CC16 水平发现,BPD 组 MMP-16 水平更高,Claudin-18、CC16 水平更低;且经点二列相关性分析,结果显示,MMP-16 与 BPD 发生呈正相关;Claudin-18、CC16 水平与 BPD 发生呈负相关。究其原因在于:高 MMP-16 水平可能对气道胶原蛋白沉积、基底膜增厚产生调控作用,引起气道重塑,进

而对 BPD 的发生产生影响;此外,MMP-16 水平异常升高还可能调控炎症反应,一定程度参与肺泡、支气管发育不全。动物实验表明,消除 Claudin-18 基因后可显著增高小鼠炎症浸润、气道上皮高反应及易损性^[25]。低 Claudin-18 水平会破坏气道稳定性,引发气道高反应性,进而增加 BPD 发生率。CC16 水平升高可在一定程度上反映肺组织损伤程度及肺泡-毛细血管屏障破坏程度加重,进而加重氧化应激及炎症反应,对预后产生负性影响。最后绘制 ROC 曲线结果显示,MMP-16、Claudin-18、CC16 评估呼吸窘迫综合征患儿并发 BPD 的 AUC 均 >0.7 ,具有一定评估价值,当 cut-off 值分别取 69.325 $\mu\text{g/L}$ 、0.045、12.190 $\mu\text{g/L}$ 时可获得最佳评估价值,联合评估价值更高。临床可通过检测新生儿急性呼吸窘迫综合征患儿 MMP-16、Claudin-18、CC16 水平以评估 BPD 发生风险,并早期采取相关干预措施以降低 BPD 发生率。

综上所述,无创经皮血气+体位管理+保护性通气可改善降低急性呼吸窘迫综合征患儿 MMP-16 水平,升高 Claudin-18、CC16 水平,上述 3 项指标变化与 BPD 的发生密切相关。临床应密切关注患儿上述指标变化,针对 BPD 风险较高的患儿积极采取预防措施,以改善患儿预后。

[参考文献]

- [1] 陆红武,王文静,胡林林.肺泡表面活性物质辅助机械通气疗法治疗新生儿呼吸窘迫综合征效果观察[J].海南医学,2022,33(16):2120-2123.
- [2] Deschamps J, Boucekine M, Fayol L, et al. Neighborhood disadvantage and early respiratory outcomes in very preterm infants with bronchopulmonary dysplasia[J]. J Pediatr, 2021, 89(237):177-182.e1.
- [3] 袁二伟,曲海新,王玲玲,等.早产儿支气管肺发育不良的影响因素及血清 MMP-16、NF- κ B 检测的临床意义[J].现代生物医学进展,2020,20(3):561-564,557.
- [4] Akizuki R, Eguchi H, Endo S, et al. ZO-2 suppresses cell migration mediated by a reduction in matrix metalloproteinase 2 in claudin-18-expressing lung adenocarcinoma A549 Cells[J]. Biol Pharm Bull, 2019, 42(2):247-254.
- [5] Nandi S, Lambe U, Sarkar K, et al. A rapid point of care CC16 kit for screening of occupational silica dust exposed workers for early detection of silicosis/silico-tuberculosis[J]. Sci Rep, 2021, 11(1):23485.
- [6] 曹芳,潘家华.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.
- [7] Kinsella JP, Greenough A, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia[J]. Lancet, 2006, 367(9520):1421-1431.
- [8] 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.
- [9] Lin J, Shen Y, Liu J, et al. Efficacy comparison of high-frequency oscillatory ventilation with continuous nasal positive airway pressure in neonatal respiratory distress syndrome treatment [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13 (5): 5137-5146.
- [10] 范清雨,杨新利,曹会芳,等.持续气道正压通气治疗对中重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者认知功能的影响[J]. *神经损伤与功能重建*, 2020, 15(9): 510-514, 539.
- [11] Maclaren G, Barbaro R, Peek G. Expanding extracorporeal membrane oxygenation cannulation strategies in neonatal respiratory failure [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2021, 22 (8): 756-758.
- [12] Zhu X, Feng Z, Liu C, et al. Nasal high-frequency oscillatory ventilation in preterm infants with moderate respiratory distress syndrome: a multicenter randomized clinical trial [J]. *Neonatology*, 2021, 118(3): 325-331.
- [13] Griffon L, Touil S, Frapin A, et al. Home overnight gas exchange for long-term noninvasive ventilation in children [J]. *Respir Care*, 2020, 65(12): 1815-1822.
- [14] 韦婷艳,周结儿,张燕飞,等.经皮二氧化碳分压在早产儿无创呼吸机治疗中的应用 [J]. *临床肺科杂志*, 2020, 25(4): 546-551.
- [15] Li W, Song Z, Jia N, et al. MicroRNA-4429-5p suppresses the malignant development of colon cancer by targeting matrix metalloproteinase 16 [J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2021, 57(7): 715-725.
- [16] Takahashi Y, Tsutsumi Y, Takeuchi C, et al. Nuclear staining of claudin-18 is a new immunohistochemical marker for diagnosing intramucosal well-differentiated gastric adenocarcinoma [J]. *Pathol Int*, 2020, 70(9): 644-652.
- [17] 郭凤娟,安昱.体位交换及危重症专职管理对呼吸窘迫综合征患儿机械通气呼吸动力学、血气分析指标的影响 [J]. *检验医学与临床*, 2021, 18(2): 241-244.
- [18] Ahn C, Lee T, Shin JH, et al. Lab on a chip for detecting Clara cell protein 16 (CC16) for potential screening of the workers exposed to respirable silica aerosol [J]. *Microfluid Nanofluidics*, 2023, 27(11): 1-10.
- [19] 项龙,杨秋实,王莹,等.经胸电阻抗成像和重症超声导向的儿童急性呼吸窘迫综合征个体化肺保护通气策略实施 [J]. *中国小儿急救医学*, 2021, 28(9): 745-750.
- [20] 郭凤娟,安昱.体位交换及危重症专职管理对呼吸窘迫综合征患儿机械通气呼吸动力学、血气分析指标的影响 [J]. *检验医学与临床*, 2021, 18(2): 241-244.
- [21] 崔丽,陈哲,张伟立,等.血清微小 RNA-206 和 Clara 细胞蛋白 16 表达水平与支气管哮喘患儿糖皮质激素疗效的相关性 [J]. *儿科药理学杂志*, 2021, 27(6): 7-11.
- [22] 张亮,王波,范志强,等.保护性肺通气在重症胸部创伤合并急性呼吸窘迫综合征中的临床应用效果 [J]. *中国医药导刊*, 2019, 21(12): 718-722.
- [23] Varghese NP, Tillman R, Keller RL. Pulmonary hypertension is an important comorbidity in developmental lung diseases of infancy: bronchopulmonary dysplasia and congenital diaphragmatic hernia [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2021, 56 (3): 670-677.
- [24] 杨楠,崔红,徐俊梅.呼吸窘迫综合征早产儿发生支气管肺发育不良的危险因素及呼吸道疾病随访分析 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2019, 27(10): 1098-1101.
- [25] 李小波,王斌梁,王星钧. IL-13 通过下调 Claudin-18 蛋白水平对过敏性哮喘的相关性与作用机制 [J]. *重庆医学*, 2021, 50 (8): 1296-1299.

(本文编辑:刘斯静)