

湿化高流量鼻导管通气在早产儿呼吸系统疾病 临床应用研究进展

陆 璐,王 迎*

(首都医科大学附属北京妇产医院特需门诊,北京 100026)

中图分类号:R722

文献标识码:A

文章编号:1006-2084(2019)06-1208-05

摘要:湿化高流量鼻导管通气(HHFNC)能改善呼吸做功,产生呼吸末正压效应,具有操作简单、患者易耐受、安全性高等特点。HHFNC输出的氧流速超过患儿在吸气相产生的流速,因此既可以提供氧气,又可以产生呼吸支持,目前已广泛用于新生儿相关的肺部疾病的呼吸支持治疗。HHFNC适合用于早产儿呼吸暂停、新生儿呼吸窘迫综合征以及拔管后呼吸支持等的治疗,但其也存在不良反应,如气道压力不稳定、感染等。此外,也需要建立HHFNC的使用指南,以规范在临床的应用。

关键词:呼吸窘迫综合征;呼吸系统疾病;新生儿呼吸暂停;湿化高流量鼻导管通气;早产儿;呼吸支持

Advances in Clinical Application of Humidified High-Flow Nasal Cannula in Respiratory Diseases of Premature Infants LU Lu, WANG Ying. (Special Need Clinic, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100026, China)

Abstract: Humidified high flow nasal cannula(HHFNC) can improve the work of breathing and produce positive end-of-breath pressure effect. HHFNC has the characteristics of simple operation, easy tolerance and high safety. The oxygen flow rate of HHFNC is faster than that of children in inspiratory phase, so it can provide both oxygen and respiratory support. HHFNC has been widely used in neonatal respiratory support therapy. It is suitable for the treatment of apnea of premature infants, neonatal respiratory distress syndrome and respiratory support after extubation, but it also has adverse reactions, such as airway pressure instability, infection and so on. In addition, guidelines for using of HHFNC should be established to standardize its clinical application.

Key words: Respiratory distress syndrome; Respiratory disease; Apnea of newborn; Humidified high flow nasal cannula; Premature infant; Breathing support

湿化高流量鼻导管通气(humidified high flow nasal cannula, HHFNC)是一种新型氧疗模式,并已广泛用于临床^[1]。作为一种新型的无创辅助通气方式,HHFNC在早产儿呼吸系统疾病中的应用备受关注。HHFNC克服了传统氧疗的诸多弊端,整套设备构造简单,由空氧混合器、加温加湿器、单根加温管路以及鼻导管构成。相对于其他通气模式,HHFNC更为微创,患儿的舒适度更好,护理人员操作简易。近年来HHFNC在新生儿中的应用越来越多,国外一些医疗机构报道的使用率甚至超过70%^[2]。

2013版欧洲新生儿呼吸窘迫综合征防治指南推荐早产儿呼吸困难可以考虑使用HHFNC^[3]。目前我国已有部分医疗机构开始在新生儿重症监护病房(neonatal intensive care unit, NICU)开展该项技术,并均取得了不错的临床效果^[4]。但由于对HHFNC的工作原理、临床应用范围等认识不足,应用仍处于起步阶段。现就HHFNC的作用机制以及在新生儿呼吸系统疾病中的应用进行综述,以期为HHFNC的临床应用提供参考和帮助。

1 HHFNC作用机制

1.1 冲洗口咽部无效解剖无效腔 HHFNC输出气体的流速超过了患儿自身呼吸产生的气体流速。HHFNC输出的气体使吸气末鼻腔、口腔及咽部的

解剖无效腔内仅含有 CO_2 ,所以在下一次呼吸期间,吸入的气体通过鼻导管将输送的更多的 O_2 ,并在呼气末期结束时剩余更少的 CO_2 。关于 HHFNC 可以冲刷口咽部 CO_2 以减小解剖无效腔的理论,一直是基于动物实验推测出的,未有直接证据,如气道内 CO_2 水平下降^[5],血液或组织的二氧化碳分压明显下降^[6-9]等。直至 Möller 等^[10]根据健康志愿者的 CT 断层扫描图像,使用 3D 打印机重建了能够真实反映人体上呼吸道的解剖结构后,才证明了 HHFNC 能减少无效腔的事实。因此,HHFNC 有效冲刷上气道的 CO_2 ,相当于减小了解剖无效腔,降低了血液中的动脉血二氧化碳分压以及分钟通气量(潮气量降低或呼吸频率下降)^[11]。呼吸频率的降低可进一步减少呼吸做功,延长呼气时间,进而有机会排出更多的 CO_2 ,提高肺换气效率。

1.2 暖化、湿化的气体可改善肺的顺应性和气体的传导性 通常情况下,干冷的气体会刺激鼻腔黏膜,从而引起气道保护性收缩,导致气道阻力增加,从而使肺的顺应性下降。另一方面,未经加温加湿的高流量氧疗也会导致鼻腔干燥、黏膜损伤,增加患儿不适感以及感染率,甚至出现支气管痉挛等并发症。在正常生理状态下,呼吸道可通过鼻气道将吸入的空气加热到 $37\text{ }^\circ\text{C}$ 左右,湿化后相对湿度可达 100%。这一气体调节过程会消耗较多的能量。HHFNC 可将传递的气体加温至接近人体正常体温(约 $37\text{ }^\circ\text{C}$),同时可以湿化至 100% 的相对湿度,其减少了鼻黏膜的代谢功,降低了热量消耗^[12]。同时湿化后的气体能维持体外培养的人呼吸道上皮细胞的结构和功能,并降低炎症的发生率^[13]。

1.3 降低上呼吸道阻力 鼻咽腔侧壁较大的表面积可加湿、加热吸入的气体,但鼻咽腔与气体之间的摩擦也产生了气道阻力,约占总气道阻力的 50%^[14]。鼻咽腔的扩大和收缩可改变气道阻力。与呼气阶段相比,吸气时,鼻咽腔扩张,鼻咽腔表面积增大,气体通过时产生的吸气阻力增大。HHFNC 输出的气体流速高,鼻咽腔在吸入气体时不需要膨胀,从而降低了吸入阻力,也避免了为克服这种阻力所需的呼吸功^[15]。无论对于成人患者还是婴幼儿患者,HHFNC 均可改善通气中的潮气量和呼吸频率,增加患者的潮气量,减少无效腔,降低气道阻力,改善患者的呼吸功。

2 HHFNC 在 NICU 中的临床应用

随着医疗技术的发展,HHFNC 在国内 NICU 中的应用逐年增多,与经鼻持续气道正压通气(nasal continuous positive airway pressure, NCPAP)相比,HHFNC 易于操作,对患儿鼻黏膜的刺激较小,患儿护理相对简单,对喂养的影响也较小。HHFNC 的应用非常方便,不需要包裹头部,鼻导管通过双侧鼻孔进入鼻腔,与新生儿的接触面小,易护理,无外部压力,很少导致黏膜损伤,并能有效避免头部变形。冯琳等^[16]的研究证实,与 NCPAP 相比,HHFNC 可有效避免患者头部变形和鼻部损伤,且易于使用、损伤较小。NCPAP 通过保证鼻塞和鼻孔呼吸回路的气密性维持正气道压力,由于贴合程度高,减少了鼻部受损机会。HHFNC 鼻插管不需要密封,该导管的外径仅为鼻孔内径的 $1/3$,这样可以改善患儿的舒适度,尤其适用于新生儿。综上,HHFNC 可提供持续的正压通气,不易导致鼻充血,极低出生体重儿的鼻部不对称,鼻黏膜溃疡、坏死、肉芽肿,鼻前庭狭窄以及潜在的喉功能受损等^[17]。

传统鼻导管充氧法不能准确估计实际的氧气浓度。新生儿,尤其是早产儿,特别是极低出生体重儿,其未发育的视网膜血管对氧气极其敏感,高浓度的氧气会引起视网膜血管收缩,导致视网膜缺氧,诱导血管生长因子生长,导致视网膜病变。HHFNC 能准确监测氧气浓度,并可根据氧饱和度调整氧气浓度,使氧饱和度达到目标值,并避免使用高浓度氧气。当供氧时,传统的鼻导管仅被加湿,温度未发生变化。刘向辉等^[18]的研究表明,HHFNC 是一种有效的呼吸支持方法,易于被早产儿接受,其优势包括简单、鼻损伤少、成本低、安全,能精确监测氧浓度等,主要用于治疗早产儿呼吸暂停、新生儿呼吸窘迫综合征以及协助呼吸机撤离后的呼吸支持。

2.1 HHFNC 在早产儿呼吸暂停中的应用 早产儿呼吸中枢和呼吸系统发育不完善,易发生呼吸暂停,胎龄越小,出生体质量越低,呼吸暂停的发生率越高。胎龄为 28~29 周的极低出生体重儿,呼吸暂停的发生率更高^[19]。反复的呼吸暂停会导致低氧血症和低血压,如未能采取及时有效的治疗措施,轻者会对患儿的脑组织造成缺氧缺血性损害,严重者会导致早产儿死亡。因此,许多早产儿出生后面临的主要问题是建立有规律的呼吸节律。呼吸暂停早期

低氧血症的频繁发主要与早产儿肺容量低有关, HHFNC 能提供一种类似于 NCPAP 的正气道压力, 有利于恢复肺体积^[20]。使用 HHFNC 治疗时, HHFNC 提供的压力对体质量相对较小的早产儿的气道较大, 因此肺泡体积恢复得较好^[21]。

McQueen 等^[22] 针对早产儿进行了一项研究, 患儿均给予保暖、保持呼吸道畅通、鼻饲喂养、维持内环境稳定等措施, 采用床边心电监测监测患儿的心率、呼吸频率、经皮血氧饱和度等指标, 同时给予静脉氨茶碱治疗(首次剂量为 4~6 mg/kg, 12 h 后改为 2 mg/kg, 每 12 小时 1 次)。观察组在以上措施的基础上使用 HHFNC, 流量为 4~6 L/min; 对照组给予头罩或鼻旁间断给氧治疗; 均根据患儿的血气分析结果调节氧浓度, 维持动脉血氧分压为 50~70 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)、经皮氧饱和度为 0.90~0.95。治疗过程中出现机械通气指征即给予气管插管机械辅助通气。研究显示, 观察组患儿的呼吸暂停缓解率、严重呼吸暂停发生率、NCPAP 辅助通气率、气管插管率与对照组比较差异均有统计学意义; 两组患儿的住院时间比较差异无统计学意义, 慢性肺疾病、院内感染及喂养不耐受的发生率比较差异也无统计学意义; 鼻黏膜损伤的发生率比较差异有统计学意义^[22]。目前国内治疗早产儿呼吸暂停最常用的方法是药物治疗联合 NCPAP, 治疗失败后改为气管插管呼吸机辅助通气。NCPAP 存在鼻中隔损伤、护理困难以及患儿依从性差等缺点, 而有创呼吸机的使用增加了呼吸机相关性肺炎及远期慢性肺疾病的发生风险。HHFNC 是近年来应用于新生儿的一项无创通气技术, 能够提供一定的持续气道正压, 由于气体流量大, 可产生一定的呼气压力, 与 NCPAP 原理相似。HHFNC 治疗早产儿呼吸暂停的损伤小、安全, 其效果优于单独使用药物治疗。蔡燕等^[23] 和 Sreenan 等^[24] 的研究表明, HHFNC 治疗呼吸暂停的作用与 NCPAP 相当, 并能降低患儿鼻损伤的发生率。李晓庆^[25] 的研究表明, 咖啡因联合 HHFNC 治疗早产儿呼吸暂停的疗效较 NCPAP 好, 且不良反应小, 减轻了患儿痛苦。

2.2 新生儿呼吸窘迫综合征 新生儿呼吸窘迫综合征是肺表面活性物质产生不足导致的一系列多系统疾病, 是 NICU 中最常见且较为严重的疾病之一, 胎龄越小, 发病率越高。有创呼吸支持联合外源性

肺表面活性物质的应用是目前治疗新生儿呼吸窘迫综合征的主要方法。但有创呼吸支持可引起一系列并发症(如肺部感染、慢性肺疾病等), NCPAP 是治疗新生儿呼吸窘迫综合征的第一种无创通气方法, 通过提供给上气道和肺部持续的支持性压力, 维持肺泡内的呼气末正压, 从而扩张呼吸道和肺泡以改善氧合并减少肺泡蛋白渗漏。该方法的应用大大减少了气管插管有创通气引起的肺损伤, 提高了治愈率。但 Lee 等^[26] 的研究表明, 对于严重新生儿呼吸窘迫综合征患儿, 即使应用 NCPAP, 仍需要插管和机械通气。另外, 使用 NCPAP 期间容易发生鼻损伤、腹胀等并发症。近年来已有人将 HHFNC 作为治疗新生儿呼吸窘迫综合征的替代疗法之一。国内的一项研究显示, 猪肺磷脂注射液的联合 HHFNC 治疗呼吸窘迫综合征早产儿的临床疗效准确, 可有效提高患儿的氧合状况, 缩短氧疗时间、住院时间、开始母乳喂养时间, 并减少了并发症的发生^[27]。

2.3 撤机后的辅助呼吸支持 对于呼吸功能不全且胎龄 > 28 周的早产儿, HHFNC 和 NCPAP 都具有与撤机后初始呼吸支持疗法相似的临床功效, 同时也保证了安全性^[28]。Collins 等^[29] 将胎龄为 32 周需要气管插管机械通气的早产儿按照通气方法分为 HHFNC 治疗组和 NCPAP 治疗组, 研究显示, 两组患儿出生后第 1 周的再插管率比较差异无统计学意义, HHFNC 组鼻腔损伤的发生率显著降低。HHFNC 预防机械通气患儿拔管失败的效果与 NCPAP 相当, 且未增加院内病死率及慢性肺疾病的发生率, 未延长无创辅助通气时间、总用氧时间及住院时间^[30]。

3 HHFNC 应用中存在的问题

3.1 HHFNC 产生的气道压力不稳定 HHFNC 产生的气道压力不能直接被监测和调整。气体直接输送到带有鼻插管的新生儿的呼吸道内, 不受与 NCPAP 类似的限压阀的控制, 无法直接监测 HHFNC 产生的气道正压。随着不断调节 HHFNC 的参数, 有可能导致气道压力过大、过小或不足, 同时可导致支气管肺发育不良、气胸、肺部过度膨胀或过度压力, 从而造成肺损伤。使用 HHFNC 最大的危险与其他无创呼吸支持一样, 都有可能延误需要行气管插管机械通气患儿的病情, 增加死亡风险。因此, HHFNC 要求在监护力度较高的新生儿监护病房或儿科监护病房内进行, 保证在病情恶化时能早期识别。

3.2 HHFNC 感染 2005 年美国克雷白杆菌感染的爆发与 HHFNC 的应用有关。该仪器在被重新应用于临床之前曾被召回和调整,重新应用后无相关感染的进一步报道^[31]。Shoemaker 等^[32] 在一项回顾性对照研究中评估 HHFNC 对早产儿呼吸支持的安全性和有效性,结果发现,HHFNC 组中革兰阴性菌的感染率高于 NCPAP 组。但目前关于 HHFNC 导致儿童感染方面的研究很少,因此尚需要更多的临床证据及大规模的随机对照研究来证实 HHFNC 在治疗过程中与感染的相关性。

4 小 结

HHFNC 是一种相对安全、简单并更易被患者接受的供氧装置,目前已用于临床,并得到临床医师的肯定,可用于 NCPAP 的替代治疗、早产儿和足月儿拔管后、NCPAP 撤机策略,也可用于因 NCPAP 致鼻部损伤的新生儿。但是,目前应用 HHFNC 的临床证据有限,对于 HHFNC 的使用目前也无明确的规范或指南,关于流速的设置、理想流速的选择等基本是由临床医师个人的使用习惯所决定,所以将来有必要进行大规模的临床多中心病例对照研究,并尽快制定出关于 HHFNC 的使用指南或规范。

参考文献

- [1] Schmid F, Olbertz DM, Ballmann M. The use of high-flow nasal cannula (HHFNC) as respiratory support in neonatal and pediatric intensive care units in Germany-A nationwide survey [J]. *Respir Med*, 2017, 131: 210-214.
- [2] Ojha S, Gridley E, Dorling J. Use of heated humidified high-flow nasal cannula oxygen in neonates: A UK wide survey [J]. *Acta Paediatr*, 2013, 102(3): 249-253.
- [3] Sakonidou S, Dhaliwal J. The management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants (European Consensus Guidelines-2013 update) [J]. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2015, 100(5): 257-259.
- [4] 周婧婧, 张鹏, 程国强. 新生儿湿化高流量鼻导管吸氧的研究进展 [J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51(11): 871-873.
- [5] Ritchie JE, Williams AB, Gerard C, et al. Evaluation of a humidified nasal high-flow oxygen system, using oxygraphy, capnography and measurement of upper airway pressures [J]. *Anaesth Intensive Care*, 2011, 39(6): 1103-1110.
- [6] Bräunlich J1, Beyer D, Mai D, et al. Effects of nasal high flow on ventilation in volunteers, COPD and idiopathic pulmonary fibrosis patients [J]. *Respiration*, 2013, 85(4): 319-325.
- [7] Frizzola M, Miller TL, Rodriguez ME, et al. High-flow nasal cannula: Impact on oxygenation and ventilation in an acute lung injury model [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2011, 46(1): 67-74.
- [8] Itagaki T, Okuda N, Tsunano Y, et al. Effect of high-flow nasal cannula on thoraco-abdominal synchrony in adult critically ill patients [J]. *Respir Care*, 2014, 59(1): 70-74.
- [9] Nilius G, Franke KJ, Domanski U, et al. Effects of nasal insufflation on arterial gas exchange and breathing pattern in patients with chronic obstructive pulmonary disease and hypercapnic respiratory failure [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2013(755): 27-34.
- [10] Möller W, Celik G, Feng S, et al. Nasal high flow clears anatomical dead space in upper airway models [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2015, 118(12): 1525-1532.
- [11] de Waal CG, Hutten GJ, Kraaijenga JV, et al. Electrical activity of the diaphragm during nCPAP and high flow nasal cannula [J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2017, 102(5): F434-F438.
- [12] Ullrich TL, Czernik C, Bührer C, et al. Differential impact of flow and mouth leak on oropharyngeal humidification during high-flow nasal cannula: A neonatal bench study [J]. *World J Pediatr*, 2018, 14(3): 305-309.
- [13] Chang GY, Cox CA, Shaffer TH. Nasal cannula, CPAP, and high-flow nasal cannula: Effect of flow on temperature, humidity, pressure, and resistance [J]. *Biomed Instrum Technol*, 2011, 45(1): 69-74.
- [14] 李黎, 李卫东, 张凤娥, 等. 支气管哮喘患者气道阻力的测定及意义 [J]. *山西医药杂志*, 1993, 22(3): 148-149.
- [15] Lee M Jr, Nagler J. High-flow nasal cannula therapy beyond the perinatal period [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2017, 29(3): 291-296.
- [16] 冯琳, 李燕, 蒙丹华, 等. 早产儿高流量鼻导管给氧临床疗效及安全性研究 [J]. *中国保健营养*, 2016, 26(3): 16-17.
- [17] Manley BJ, Dold SK, Davis PG, et al. High-flow nasal cannulae for respiratory support of preterm infants: A review of the evidence [J]. *Neonatology*, 2012, 102(4): 300-308.
- [18] 刘向辉, 周建国, 陈超. 高流量鼻导管通气在新生儿的临床应用 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(2): 155-157.
- [19] 高琦, 郑军, 田秀英, 等. 极低出生体重儿适于胎龄儿与小于胎龄儿危险因素及并发症的比较 [J]. *中国妇幼保健*, 2013, 28(9): 1449-1451.
- [20] Milési C, Boubal M, Jacquot A, et al. High-flow nasal cannula: Recommendations for daily practice in pediatrics [J]. *Ann Intensive Care*, 2014, 4: 29.
- [21] Ricard JD. High flow nasal oxygen in acute respiratory failure [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2012, 78(7): 836-841.
- [22] McQueen M, Rojas J, Sun SC, et al. Safety and long term outcomes with high flow nasal cannula therapy in neonatology: A large retrospective cohort study [J]. *J Pulm Respir Med*, 2014, 4(6): pii: 216.
- [23] 蔡燕, 杨祖铭, 王三南. 湿化高流量鼻导管通气治疗早产儿严重呼吸暂停 [J]. *中国小儿急救医学*, 2014, 21(12): 790-794.
- [24] Sreenan C, Lemke RP, Hudson-Mason A, et al. High-flow nasal cannulae in the management of apnea of prematurity: A comparison with conventional nasal continuous positive airway pressure [J]. *Pediatrics*, 2001, 107(5): 1081-1083.

- Diabetes, 2013, 62(4):1167-1174.
- [19] 邹梦晨, 薛耀明. 蛋白激酶 C 抑制剂对高糖致血管内皮细胞高通透性的保护作用[J]. 南方医科大学学报, 2012, 32(12): 1787-1791.
- [20] Yamagishi S, Matsui T, Fukami K. Role of receptor for advanced glycation end products (RAGE) and its ligands in cancer risk[J]. Rejuvenation Res, 2015, 18(1):48-56.
- [21] 赵鹏鸣, 王俭勤, 梁耀军. 内皮细胞损伤在糖尿病肾病发病机制中的作用[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(7):669-672.
- [22] Thallas-Bonke V, Coughlan MT, Tan AL, et al. Targeting the AGE-RAGE axis improves renal function in the context of a healthy diet low in advanced glycation end-product content[J]. Nephrology (Carlton), 2013, 18(1):47-56.
- [23] Tang SC, Leung JC, Lai KN. Diabetic tubulopathy: An emerging entity[J]. Contrib Nephrol, 2011, 170:124-134.
- [24] Cheng C, Zheng Z, Shi C, et al. Advanced glycation end-products reduce podocyte adhesion by activating the renin-angiotensin system and increasing integrin-linked kinase[J]. Exp Ther Med, 2013, 6(6):1494-1498.
- [25] Tan AL, Sourris KC, Harcourt BE, et al. Disparate effects on renal and oxidative parameters following RAGE deletion, AGE accumulation inhibition, or dietary AGE control in experimental diabetic nephropathy[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2010, 298(3): F763-770.
- [26] 张舒媛, 王东超, 李博, 等. 糖尿病肾病研究进展[J]. 世界中医药, 2015, 10(10):1621-1625.
- [27] Kashiwara N, Haruna Y, Kondeti VK, et al. Oxidative stress in diabetic nephropathy [J]. Curr Med Chem, 2010, 17(34): 4256-4269.
- [28] Zhang J, Gu C, Lawrence DA, et al. A plasminogen activator inhibitor type 1 mutant retards diabetic nephropathy in db/db mice by protecting podocytes[J]. Exp Physiol, 2014, 99(5):802-815.
- [29] Rutkowski DT, Kaufman RJ. A trip to the ER: Coping with stress[J]. Trends Cell Biol, 2004, 14(1):20-28.
- [30] Wang H, Kouri G, Wollheim CB. ER stress and SREBP-1 activation are implicated in beta-cell glucolipotoxicity[J]. J Cell Sci, 2005, 118(Pt 17):3905-3915.
- [31] 郭艳红. 内质网应激在高糖诱导系膜细胞表型转化中的作用研究[D]. 重庆:第三军医大学, 2013.
- [32] 齐伟, 牟娇, 叶自林, 等. 4-苯丁酸钠对大鼠糖尿病肾病的治疗作用[J]. 中国糖尿病杂志, 2010, 18(10):781-785.
- [33] 陈勇, 施红. 炎症因子与糖尿病肾病的关系及中医药防治进展[J]. 云南中医中药杂志, 2017, 38(3):83-85.
- [34] 钱超, 刘峻宏, 刘晨, 等. 糖尿病肾病不同进展阶段血清炎症因子的检测与分析[J]. 当代医学, 2018, 24(10):36-39.
- [35] 张曼丽, 陈卫东, 杨萍, 等. MCP-1、ICAM-1 在糖尿病肾病大鼠肾脏损害中作用及厄贝沙坦干预的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14(12):1040-1043, 后插 1 页.
- [36] 张亚莉, 冯婕, 姜莎莎, 等. 单核细胞趋化蛋白-1 和转化生长因子 β_1 及结缔组织生长因子在 2 型糖尿病肾病大鼠肾组织中的表达[J]. 中国全科医学, 2013, 16(21):2473-2476.
- [37] Huang H, Hu L, Lin J, et al. Effect of fosinopril on chemerin and VEGF expression in diabetic nephropathy rats[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(9):11470-11474.
- [38] 张宝玉. 2 型糖尿病肾病患者血清 iFGF-23、 α -Klotho 蛋白、NLR、PLR 水平的变化研究[D]. 北京:北京协和医学院, 2015.
- 收稿日期:2018-01-15 修回日期:2019-01-30 编辑:伊姆

(上接第 1211 页)

- [25] 李晓庆. 不同通气方式治疗早产儿呼吸暂停的临床研究[J]. 现代诊断与治疗, 2014, 25(24):5636-5637.
- [26] Lee JH, Rehder KJ, Williford L, et al. Use of high flow nasal cannula in critically ill infants, children, and adults: A critical review of the literature[J]. Intensive Care Med, 2013, 39(2):247-257.
- [27] 唐文燕, 谭玮, 胡向文. 猪肺磷脂注射液治疗早产儿呼吸窘迫综合征的疗效[J]. 实用临床医学, 2012, 13(6):72-74.
- [28] 刘娟, 曾玲. 经鼻导管高流量加湿化正压通气治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床疗效观察[J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(3):117-120.
- [29] Collins CL, Holberton JR, Barfield C, et al. A randomized controlled trial to compare heated humidified high-flow nasal cannulae with nasal continuous positive airway pressure postextubation in premature infants[J]. J Pediatr, 2013, 162(5):949-954.
- [30] Dani C, Corsini I, Bertini G, et al. The INSURE method in preterm infants of less than 30 weeks' gestation[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2010, 23(9):1024-1029.
- [31] Laila DS, Nešić D, Teel A. Open- and closed-loop dissipation inequalities under sampling and controller emulation[J]. Eur J Control, 2002, 8(2):109-125.
- [32] Shoemaker MT, Pierce MR, Yoder BA, et al. High flow nasal cannula versus nasal CPAP for neonatal respiratory disease: A retrospective study[J]. J Perinatol, 2017, 27(2):85-91.
- 收稿日期:2018-12-09 修回日期:2019-01-27 编辑:辛欣