·论　著·　DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.19.022

阿达木单抗联合西药治疗强直性脊柱炎对机体免疫功能和骨质代谢的影响

曾玮珉[1],严春华[2]

上海市奉贤区中心医院:1.药剂科;2.风湿科,上海 201406

摘　要:目的　观察阿达木单抗联合西药治疗强直性脊柱炎的疗效,及其对机体免疫功能和骨质代谢的影响。**方法**　选择 2019 年 1 月至 2021 年 6 月在该院诊治的强直性脊柱炎患者 76 例为研究对象,按照随机数字表法将患者分为观察组和对照组,每组 38 例。对照组予以常规西药治疗,观察组在对照组的基础上采用阿达木单抗治疗。观察两组治疗后的疗效,以及两组治疗前后 Bath 强直性脊柱炎疾病活动性指数(BASDAI)、Bath 强直性脊柱炎功能指数(BASFI)、Bath 强直性脊柱炎综合评价(BAS-G)评分、晨僵时间、Schober 试验距离、扩胸度、免疫球蛋白(Ig)G、IgM、IgA、骨钙素 N 端中分子片段(N-MID)、β-胶原降解产物(β-CTX)和总Ⅰ型胶原氨基端延长肽(PⅠNP)水平的变化。**结果**　观察组的总有效率为 89.5%(34/38),明显高于对照组的 68.4%(26/38),差异有统计学意义($\chi^2=4.900$,$P<0.05$)。观察组治疗后 BASDAI、BASFI、BAS-G 评分低于对照组($P<0.05$);观察组治疗后晨僵时间短于对照组,Schober 试验距离和扩胸度大于对照组,IgG、IgM 和 IgA 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组治疗后 N-MID、β-CTX 和 PⅠNP 水平低于对照组($P<0.05$)。**结论**　阿达木单抗联合西药治疗强直性脊柱炎的疗效显著,能够明显提高机体免疫功能和改善骨质代谢。

关键词:阿达木单抗;　强直性脊柱炎;　骨钙素 N 端中分子片段;　β-胶原降解产物;　总Ⅰ型胶原氨基端延长肽

中图法分类号:R961　　**文献标志码:**A　　**文章编号:**1672-9455(2022)19-2675-05

Impact of adalimumab combined with western medicine in the treatment of ankylosing spondylitis on immune function and bone metabolism

ZENG Weimin[1],*YAN Chunhua*[2]

1.*Department of Pharmacy*; 2.*Department of Rheumatology*,*Fengxian District Central Hospital*,*Shanghai* 201406,*China*

Abstract:Objective　To observe the efficacy of adalimumab combined with western medicine in the treatment of ankylosing spondylitis and its impact on the body′s immune function and bone metabolism. **Methods**　A total of 76 patients with ankylosing spondylitis who were diagnosed and treated in this hospital from January 2019 to June 2021 were divided into an observation group and control group according to the method of random numbers,with 38 cases in each group. The control group was given routine western medicine treatment,and the observation group was given adalimumab on the basis of the control group. The efficacy in the two groups was observed after treatment,the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI),Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI),Bath Ankylosing Spondylitis Global index (BAS-G),morning stiffness time,Schober test,chest expansion,immunoglobulin (Ig) G,IgM,IgA,osteocalcin N-terminal middle molecular fragment (N-MID),β-collagen degradation product (β-CTX) and total type Ⅰ collagen N-terminal elongation peptide (PⅠNP) levels were compared between two groups before and after treatment. **Results**　The total effective rate was 89.5%(34/38) in the observation group,which was significantly higher than 68.4%(26/38) in the control group ($\chi^2=4.900$,$P<0.05$). After treatment,the scores of BASDAI,BASFI,BAS-G and morning stiffness time of observation group were significantly lower than that of control group ($P<0.05$),while the distance of Schober test and chest expansion were significantly higher than that of control group ($P<0.05$). IgG,IgM,IgA,N-MID,β-CTX and PⅠNP levels of observation group were significantly lower than that of control group ($P<0.05$) the levels of N-MID,β-CTX and PⅠNP in the observation group were significantly lower than those before treatment and in the control group ($P<0.05$). **Conclusion**　Adalimumab combined with western medicine has a significant efficacy in the treatment of anky-

作者简介:曾玮珉,男,主管药师,主要从事临床药学方面的研究。

losing spondylitis, which can significantly improve the body's immune function and improve bone metabolism.

Key words: adalimumab;　ankylosing spondylitis;　osteocalcin N-terminal middle molecular fragment;　β-collagen degradation product;　total type Ⅰ collagen N-terminal elongation peptide

强直性脊柱炎是一种好发在男性的慢性、进展性和炎症性疾病，常常累及骶髂关节、外周关节、中轴关节，以及心脏和心血管等[1]。如果患者没有得到很好的救治，患者会出现脊柱畸形，受累的关节出现强直，导致患者残疾。其主要特征是出现骨质流失，新骨形成和关节破坏等，骨质破坏程度与疾病的活动具有密切关系[2]。强直性脊柱炎的病因至今仍不清楚，治疗方面仍无根治策略，目前主要采用手术和药物等多样化治疗，能够达到减轻症状和稳定病情的目的[3]。传统的治疗药物主要为抗风湿药，对骨质代谢有明显的改善作用。近年来研究发现，采用肿瘤坏死因子(TNF)-α 进行治疗，除了可有效控制强直性脊柱炎外，对机体的炎症具有明显的控制作用，对骨代谢具有显著的改善作用[4]。阿达木单抗是新一代 TNF-α 拮抗剂，能够特异性结合可溶性 TNF-α，阻断 TNF-α 介导的炎症反应，对机体的异常免疫反应具有显著的控制作用[5]。本研究采用阿达木单抗治疗强直性脊柱炎取得了较好的疗效，现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选择 2019 年 1 月至 2021 年 6 月在本院诊治的强直性脊柱炎患者 76 例为研究对象，按照随机数字表法将患者分为观察组和对照组，每组 38 例。所有患者均符合强直性脊柱炎的诊断标准，且均签署知情同意书，经医院伦理委员会审核通过。观察组中男 23 例，女 15 例；年龄 22～45 岁，平均(32.84±6.84)岁；病程 2～7 年，平均(4.61±1.62)年。对照组中男 25 例，女 13 例；年龄 22～45 岁，平均(33.34±5.94)岁；病程 2～7 年，平均(4.97±1.72)年。纳入标准：依从性良好；年龄在 18～60 岁；病程＞6 个月。排除标准：椎间盘突出症；风湿、类风湿性和外周性关节炎；恶性肿瘤；骶髂关节外伤史和感染；心、肝、肾等重要脏器功能不全；智力低下和精神性疾病；哺乳期女性和孕妇。两组年龄、性别和病程等基线资料比较，差异无统计学意义(P＞0.05)，具有可比性。

1.2　方法

1.2.1　治疗方法　对照组予以常规药物治疗，观察组在对照组的基础上采用阿达木单抗治疗。常规药物治疗：柳氮磺吡啶肠溶片(上海双基药业有限公司生产，规格：0.25 克/片)2 g，每天 2 次，持续使用 30 周，并根据病情好转情况在 8 周后减量；来氟米特(大连美罗大药厂生产，规格：10 mg)10 mg，每天 1 次，持续 30 周。阿达木单抗治疗：阿达木单抗注射液[卡梅德生物科技(天津)有限公司生产，规格：400 mg/0.8 mL]40 mg 皮下注射，每两周 1 次，持续 30 周。

1.2.2　血液指标检测　患者治疗前和治疗结束后抽取肘静脉血约 5 mL，离心后，将血浆放置在－80 ℃的冰箱中待检测。骨钙素 N 端中分子片段(N-MID)、β-胶原降解产物(β-CTX)和总Ⅰ型胶原氨基端延长肽(PⅠNP)采用电化学发光免疫分析技术检测。C 反应蛋白(CRP)采用免疫比浊法测定；红细胞沉降率(ESR)采用手工法检测。免疫球蛋白(Ig)G、IgM 和 IgA 采用酶联免疫吸附试验测定。

1.2.3　Schober 试验　是检查腰椎活动度常用的一种方法。受试者直立，在背部正中线髂嵴水平作一标记为“0”，向下作 5 cm 标记，向上作 10 cm 标记。令患者弯腰(保持双腿直立)，测量上下两个标记间距离，增加少于 4 cm 者为阳性。

1.2.4　扩胸度　受试者直立，用刻度软尺测其第 4 肋间隙水平(女性乳房下缘)深呼气和深吸气之胸围差，＞2.5 cm 为正常。

1.3　疗效评估　治疗 30 周后进行疗效评估。腰骶部的肿胀和疼痛消失，活性度明显改善并且无晨僵，CRP 和 ESR 恢复正常为临床缓解；临床症状和病情活动指标均出现明显的改善，CRP 和 ESR 改善≥50%为显效；临床症状和活动指标出现改善，CRP 和 ESR 改善≥30%为有效；临床症状和活动指标无明显改善，甚至恶化为无效。总有效率＝(临床缓解例数＋显效例数＋有效例数)/总病例数×100%。

1.4　观察指标　(1)两组治疗后的疗效；(2)两组治疗前后 Bath 强直性脊柱炎疾病活动性指数(BASDAI)：记录过去 1 周晨僵程度及持续时间、疲劳情况、脊柱疼痛、外周关节痛和局限性压痛情况，每个项目为 0～10 分，总共 5 个项目取其平均分，分数越高病情活动越明显；(3)Bath 强直性脊柱炎功能指数(BASFI)：记录患者过去 1 周自行穿袜子、弯腰捡钢笔、不借工具碰高处架子、从无扶手的椅子自行站起、在地板上从仰卧位自行站起、站立 10 min、向后看时不转身、可进行体能锻炼和一整天活动的情况，每个项目为 0～10 分，总共 10 个项目，取其评分，分数越高，功能越差；(4)Bath 强直性脊柱炎综合评价(BASG)：对患者过去 1 周和过去 6 个月进行自我整体感觉的评价，最后换算成 0～10 分，分数越高自我整体感觉越差；(5)晨僵时间；(6)Schober 试验距离；(7)扩胸度；(8)IgG、IgM、IgA、N-MID、β-CTX 和 PⅠNP 水平的变化。

1.5　统计学处理　采用 Excel 对数据进行分析。正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示，两组间比较采用 t 检验；治疗前后比较采用配对 t 检验。计数资料采用百分数表示，组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　　果

2.1　两组疗效的比较　观察组的总有效率为 89.5%(34/38)，明显高于对照组的 68.4%(26/38)，差异有统计学意义($\chi^2=4.900$，$P<0.05$)。见表 1。

表 1　两组疗效的比较[n(%)]

组别	n	临床缓解	显效	有效	无效
观察组	38	19(50.0)	8(21.1)	7(18.4)	4(10.5)
对照组	38	14(36.8)	7(18.4)	5(13.2)	10(26.3)

2.2　两组治疗前后 BASDAI、BASFI 和 BAS-G 评分的比较　两组治疗前的 BASDAI、BASFI 和 BAS-G 评分差异无统计学意义($P>0.05$)，治疗后两组均较治疗前明显降低($P<0.01$)；观察组与对照组治疗后 BASDAI、BASFI 和 BAS-G 评分比较，差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3　两组治疗前后晨僵时间、Schober 试验距离和扩胸度的比较　两组治疗前晨僵时间、Schober 试验距离和扩胸度差异无统计学意义($P>0.05$)，治疗后两组的晨僵时间较治疗前明显缩短($P<0.05$)，而 Schober 试验距离和扩胸度较治疗前明显增加($P<0.05$)；两组治疗后晨僵时间、Schober 试验距离和扩胸度比较，差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4　两组治疗前后血清 IgG、IgM 和 IgA 水平的比较　两组治疗前血清 IgG、IgM 和 IgA 水平差异无统计学意义($P>0.05$)，治疗后两组均较治疗前明显降低($P<0.05$)；两组治疗后血清 IgG、IgM 和 IgA 水平比较，差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

2.5　两组治疗前后血清 N-MID、β-CTX 和 PⅠNP 水平的比较　两组治疗前血清 N-MID、β-CTX 和 PⅠNP 水平差异无统计学意义($P>0.05$)；两组治疗后血清 N-MID、β-CTX 和 PⅠNP 水平比较，差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

表 2　两组治疗前后 BASDAI、BASFI 和 BAS-G 评分的比较(分，$\bar{x}\pm s$)

组别	n	BASDAI		BASFI		BAS-G	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	38	5.38±1.04	2.94±0.53[a]	5.82±1.05	3.64±0.74[a]	5.62±1.05	2.63±0.58[a]
对照组	38	5.49±1.28	3.85±0.79[a]	5.75±0.98	4.17±0.86[a]	5.53±1.13	3.58±0.63[a]
t		0.411	5.897	0.300	2.880	0.360	6.839
P		0.682	<0.01	0.765	<0.01	0.720	<0.01

注：与同组治疗前比较，[a]$P<0.05$。

表 3　两组治疗前后晨僵时间、Schober 试验距离和扩胸度的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	晨僵时间(min)		Schober 试验距离(cm)		扩胸度(cm)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	38	65.39±7.39	14.39±3.83[a]	2.73±0.63	4.59±0.74[a]	2.62±0.53	3.68±0.48[a]
对照组	38	63.92±8.28	17.28±4.28[a]	2.81±0.51	3.84±0.82[a]	2.58±0.62	3.37±0.51[a]
t		0.817	3.102	0.608	4.186	0.302	2.729
P		0.417	0.003	0.545	<0.001	0.763	0.008

注：与同组治疗前比较，[a]$P<0.05$。

表 4　两组治疗前后血清 IgG、IgM 和 IgA 水平的比较(g/L，$\bar{x}\pm s$)

组别	n	IgG		IgM		IgA	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	38	18.85±2.63	14.25±2.73[a]	2.47±0.56	1.52±0.46[a]	4.78±0.73	3.07±0.64[a]
对照组	38	18.24±3.18	16.35±2.19[a]	2.53±0.64	1.83±0.48[a]	4.73±0.82	3.53±0.73[a]
t		0.911	3.699	0.435	2.874	0.281	2.921
P		0.365	<0.001	0.665	0.005	0.780	0.005

注：与同组治疗前比较，[a]$P<0.05$。

表 5　两组治疗前后血清 N-MID、β-CTX 和 PⅠNP 水平的比较(ng/mL, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	N-MID		β-CTX		PⅠNP	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	38	21.54±7.38	14.28±4.18[a]	0.58±0.13	0.33±0.09[a]	60.42±10.43	32.93±6.27[a]
对照组	38	22.17±6.72	21.23±5.27	0.59±0.12	0.53±0.06	61.39±11.85	60.39±9.38
t		0.389	6.369	0.348	11.398	0.379	15.003
P		0.698	<0.001	0.729	<0.001	0.706	<0.001

注：与同组治疗前比较，[a]$P<0.05$。

3 讨　论

强直性脊柱炎是一种慢性进行性的炎症性疾病，其病理特征为肌腱和韧带附着点、滑膜和中轴骨骼发生炎症，致残率较高。其发病主要与遗传、免疫和炎症具有密切关系。现有的治疗方法主要为支持对症和免疫治疗[6]。常用的西药柳氮磺吡啶具有主要抗炎、抗菌和免疫调节的功能，主要通过影响血栓合成酶、脂氧酶等作用，抑制肥大细胞脱颗粒，从而达到治疗的目的[7]。另一种常用药物来氟米特对蛋白质的磷酸化具有明显抑制作用，对淋巴细胞激活具有抑制作用，抑制免疫因子和免疫球蛋白的释放，对炎症细胞的聚集具有抑制作用，减少机体炎症因子的释放，抑制炎症反应[4]。由于常规药物的治疗周期较长，治疗后病情容易反复，药物长期使用会出现不良反应等。阿达木单抗属于 TNF-α 的单克隆抗体，通过阻止 TNF-α 引起的炎症反应，从而减轻机体炎症反应，对破骨细胞的激活具有明显的抑制作用，进而达到延长控制病情时间和减轻症状的目的[8]。本研究显示，观察组的疗效明显优于对照组，说明阿达木单抗能够提高对强直性脊柱炎的疗效，与研究报道阿达木单抗能够减轻强直性脊柱炎临床症状和提高疗效的结果一致[9]。本研究还显示，阿达木单抗联合西药治疗强直性脊柱炎与单纯西药治疗比较，可明显降低 BASDAI、BASFI 和 BAS-G 评分($P<0.05$)。现已知强直性脊柱炎患者 BASDAI、BASFI 和 BAS-G 评分明显高于健康者，BASDAI 是评估疾病活动性的指标，BASFI 是评价躯体功能和日常生活能力的指标，BAS-G 评分评价机体对疾病整体感觉的指标[10]，它们均是评价强直性脊柱炎病情的重要指标。

本研究显示，与对照组比较，阿达木单抗联合西药治疗强直性脊柱炎能够明显缩短晨僵时间，提高 Schober 试验距离和扩胸度，说明阿达木单抗能够抑制机体免疫反应，从而达到改善机体的症状的目的。同时，本研究还显示，观察组 IgG、IgM 和 IgA 水平低于对照组($P<0.05$)，说明阿达木单抗能够降低机体的 Ig 水平。Ig 是由活化的 B 细胞产生，主要参与机体的体液免疫，其中 IgA 水平与强直性脊柱炎的活动性密切相关，为微生物抗原，与炎症因子如 CRP 等密切相关；IgM 为体液免疫中最早出现的抗体，在体内存留的时间最短，是疾病急性免疫反应的炎症性指标。IgG 为血清水痘最高的一种 Ig，是机体出现免疫应答最为主要的抗体[11]。Ig 有助于维持强直性脊柱炎的自身免疫功能，在疾病的发生发展过程中具有重要作用，同时 Ig 有助于抑制强直性脊柱炎患者的炎症反应，抑制病原体的入侵[12]。因此，阿达木单抗治疗后能够明显抑制 Ig 水平，说明阿达木单抗能够一定程度上纠正强直性脊柱炎患者体内的免疫紊乱。

强直性脊柱炎常常存在骨质疏松和骨量减少等表现，并在强直性脊柱炎各个阶段均可以发生，与骨质代谢过程具有密切的相关性。骨质代谢过程中成骨细胞和破骨细胞维持骨代谢的动态平衡，当平衡受到破坏时骨吸收率大于骨形成率会导致机体的骨量降低。本研究显示，阿达木单抗联合西药治疗强直性脊柱炎较治疗前可明显降低机体血清 N-MID、β-CTX 和 PⅠNP 水平($P<0.05$)，说明阿达木单抗能够明显改善患者体内的骨质代谢紊乱，而单纯西药并不能改善骨质代谢过程。现已知骨质代谢的标志物是骨组织合成和分解代谢的产物，分为骨形成指标和骨吸收指标两个大类[13]。骨形成标志物是骨形成过程中的代谢产物，代表骨细胞的活性，常用的指标有 N-MID 和 PⅠNP 等[14]；骨吸收标志物是骨吸收过程中的代谢产物，代表破骨细胞的活性，常见骨吸收指标为 β-CTX[15]。在对强直性脊柱炎的研究中发现血清 N-MID、β-CTX 和 PⅠNP 水平均出现明显升高[16]，说明 N-MID、β-CTX 和 PⅠNP 在强直性脊柱炎患者骨吸收和骨形成过程均表现活跃，骨质吸收和病理性成骨并存，骨质吸收代谢强于骨形成代谢，最终导致骨质密度下降出现骨质疏松。

综上所述，阿达木单抗联合西药治疗强直性脊柱炎的疗效显著，能够明显提高机体免疫功能和改善骨质代谢。

参考文献

[1] VORUGANTI A, BOWNESS P. New developments in our understanding of ankylosing spondylitis pathogenesis[J]. Immunology, 2020, 161(2): 94-102.

[2] SMITH J A. Update on ankylosing spondylitis: current concepts in pathogenesis[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2015, 15(1): 489.

[3] 章何陋，吴奕江，高炀，等. 强直性脊柱炎的诊治进展[J]. 中医正骨，2021，33(11)：64-73.

[4] BARALIAKOS X，OSTERGAARD M，GENSLER L S，et al. Comparison of the effects of secukinumab and adalimumab biosimilar on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis：design of a randomized，phase Ⅲb study (SURPASS)[J]. Clin Drug Investig，2020，40(3)：269-278.

[5] KOBAYASHI S，KASHIWAGI T，KIMURA J. Real-world effectiveness and safety of adalimumab for treatment of ankylosing spondylitis in Japan[J]. Mod Rheumatol，2019，29(6)：1007-1012.

[6] SIMONE D，AL M M，BOWNESS P. Progress in our understanding of the pathogenesis of ankylosing spondylitis[J]. Rheumatology (Oxford)，2018，57(suppl 6)：i4-i9.

[7] HENDRICKS O，ANDERSEN T E，CHRISTIANSEN A A，et al. Efficacy and safety of cannabidiol followed by an open label add-on of tetrahydrocannabinol for the treatment of chronic pain in patients with rheumatoid arthritis or ankylosing spondylitis：protocol for a multicentre，randomised，placebo-controlled study[J]. BMJ Open，2019，9(6)：e28197.

[8] KAPOOR S，KAUSHIK V V，JAIN R，et al. Real-life tolerability and effectiveness of adalimumab biosimilar in ankylosing spondylitis：the adalimumab biosimilar patient registry data[J]. ACR Open Rheumatol，2019，6(3)：451-459.

[9] DING X，ZHU R，WU J，et al. Early Adalimumab and anti-adalimumab antibody levels for prediction of primary nonresponse in ankylosing spondylitis patients[J]. Clin Transl Sci，2020，13(3)：547-554.

[10] ABDAL S J，YESMIN S，SHAZZAD M N，et al. Development of a bangla version of the bath ankylosing spondylitis disease activity index (BASDAI) and the bath ankylosing spondylitis functional index (BASFI)[J]. Int J Rheum Dis，2021，24(1)：74-80.

[11] 吴海龙，张帅，张斌，等. 强直性脊柱炎患者近期感染与其疾病活动度的相关性[J]. 颈腰痛杂志，2018，39(3)：293-296.

[12] 杨伟涛，甄浩冉，尹振东. 阿达木单抗治疗强直性脊柱炎的效果观察[J]. 中国实用医刊，2021，48(21)：94-97.

[13] 王晓林，曾凡伟，陈芳. 强直性脊柱炎发生脊柱骨折的危险因素及与骨代谢指标相关性分析[J]. 实用医院临床杂志，2020，17(3)：218-221.

[14] 孔瑞娜，高洁，张菊，等. 阿达木单抗对强直性脊柱炎患者骨代谢标志物的影响[J]. 中国骨质疏松杂志，2019，25(7)：905-908.

[15] WANG C，LI W. Effects of etanercept and infliximab on bone metabolism indexes in patients with ankylosing spondylitis[J]. Exp Ther Med，2020，19(1)：585-590.

[16] LI Y，CUI X，LI Z，et al. High melatonin levels are related to spinal ossification in patients with ankylosing spondylitis[J]. Mod Rheumatol，2020，30(2)：373-378.

(收稿日期：2022-01-06　　修回日期：2022-04-22)

(上接第 2674 页)

出胎粪提供有利条件，从而有效改善患儿症状[12]。

综上所述，新生儿 MAS 治疗中，与高频震荡通气单独治疗相比，高频震荡通气联合 PS 气管灌洗、气管滴注治疗的效果较好，值得推广。

参考文献

[1] 宋莉. 肺表面活性物质联合机械通气治疗新生儿重症胎粪吸入综合征[J]. 河南医学研究，2021，30(4)：642-644.

[2] 吴杰，林建军，樊慧苏. 肺表面活性物质西地那非联合常频机械通气治疗新生儿胎粪吸入综合征并发持续肺动脉高压的疗效观察[J]. 中国妇幼保健，2021，36(1)：104-107.

[3] 李明，吴德，李天苏. 牛肺表面活性物质在新生儿胎粪吸入综合征中的应用[J]. 南通大学学报(医学版)，2021，41(1)：31-33.

[4] 何燕，张传龙，张海峰，等. 肺表面活性物质气管灌洗、气管滴注联合高频振荡通气在新生儿胎粪吸入综合征中的应用[J]. 儿科药学杂志，2020，26(11)：25-28.

[5] 朱伟，姜凤朝，孟琼，等. 肺表面活性物质与高频振荡通气联合治疗胎粪吸入综合征合并新生儿持续性肺动脉高压的临床分析[J]. 现代医院，2020，20(10)：1532-1534.

[6] 唐荔. 高频振荡通气联合肺表面活性物质治疗新生儿胎粪吸入综合征的疗效分析[J]. 医学理论与实践，2020，33(21)：3612-3614.

[7] 徐潜，迟姗姗，郝丹丹，等. 高频振荡通气联合肺表面活性物质治疗新生儿胎粪吸入综合征效果分析[J]. 实用临床医药杂志，2020，24(14)：60-62.

[8] 黄静，林新祝，郑直. 高频振荡通气联合肺表面活性物质治疗新生儿重型胎粪吸入综合征并发肺出血的临床研究[J]. 中国当代儿科杂志，2016，18(11)：5.

[9] 邵桂莲，吕艳. 高频震荡通气辅助肺表面活性物质治疗重症胎粪吸入综合征的应用效果分析[J]. 国际医药卫生导报，2020，26(8)：1090-1093.

[10] 李慧娟. 高频振荡通气联合猪肺表面活性物质对新生儿胎粪吸入综合征动脉血气指标改善及预后的影响[J]. 医药论坛杂志，2019，40(3)：100-101.

[11] 尚朋娟，高涛. 高频振荡通气联合肺表面活性物质治疗新生儿胎粪吸入综合征的临床效果[J]. 临床医学研究与实践，2019，4(11)：70-72.

[12] 许俊. 高频振荡通气联合猪肺表面活性物质治疗新生儿胎粪吸入综合征的效果[J]. 河南医学研究，2019，28(7)：1219-1221.

(收稿日期：2021-12-26　　修回日期：2022-04-11)