

INSURE 策略治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床研究

黄西林 陈丹 李小萍 李明玉 沈剑锋 吴晓松

(邵阳市中心医院新生儿科,湖南 邵阳 422000)

【摘要】目的 研究气管插管-肺表面活性物质(PS)-拔管使用鼻塞式气道正压通气(INSURE)策略治疗新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)的有效性和安全性,以及减少肺损伤机制的初步探讨。**方法** 将 2010 年 3 月至 2012 年 3 月入院并同意使用 PS 的 NRDS 患儿 64 例随机采用 INSURE 治疗(观察组)和常频通气(CMV)治疗(对照组),每组各 32 例。比较两组呼吸功能、上机时间、用氧时间、合并症及转归,测定两组白介素-10(IL-10)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)和血清铁蛋白(SF)的表达差异。**结果** 治疗后 48 h 观察组氧合指数较对照组明显增高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组呼吸机相关性肺炎(VAP)发生率明显低于对照组($P < 0.05$),氧疗时间明显缩短($P < 0.05$)。两组上机时间、气胸、颅内出血、坏死性小肠结肠炎、支气管肺发育不良、肺出血的发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组 TNF-α 和 SF 水平在 6 h、24 h、48 h、72 h 较对照组明显降低($P < 0.05$),IL-10 水平较对照组明显增高($P < 0.05$)。**结论** INSURE 策略能更好地改善 NRDS 患儿氧合功能,减少 VAP 的发生率,缩短了用氧时间,这可能与减少 TNF-α、SF 产生,抑制抗炎因子 IL-10 减少有关。[中国当代儿科杂志,2013,15(1):9-13]

【关键词】 呼吸窘迫综合征;INSURE;IL-10;常频通气;TNF-α;血清铁蛋白;早产儿

Clinical effectiveness of INSURE method in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome

HUANG Xi-Lin, CHEN Dan, LI Xiao-Ping, LI Ming-Yu, SHEN Jian-Feng, WU Xiao-Song. Department of Neonatology, Shaoyang Central Hospital, Shaoyang, Hunan 422000, China (Email: hx16311@163.com)

Abstract: Objective To evaluate the clinical effectiveness and safety of intubation-surfactant-extubation (INSURE) method in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome (NRDS), and to investigate its possible mechanisms. **Methods** Sixty-four premature infants, who were admitted for NRDS and treated with pulmonary surfactant from March 2010 to March 2012, were enrolled in the study. They were randomly divided into INSURE ($n = 32$) and conventional mechanical ventilation (CMV) groups ($n = 32$). The two groups were compared in terms of respiratory function, ventilation time, duration of oxygen therapy, complications, and prognosis, as well as expression of interleukin-10 (IL-10), tumor necrosis factor-α (TNF-α) and serum ferritin (SF). **Results** Oxygenation index in the INSURE group was significantly higher than in the CMV group at 48 hours after treatment ($P < 0.05$). Compared with the CMV group, the INSURE group showed significantly lower incidence of ventilator-associated pneumonia (VAP) and significantly shorter duration of oxygen therapy ($P < 0.05$ for all comparisons). There were no significant differences in ventilation time and the incidence of pneumothorax, intracranial hemorrhage, necrotizing enterocolitis, bronchopulmonary dysplasia, and pneumorrhagia between the two groups ($P > 0.05$). The levels of TNF-α and SF were significantly lower in the INSURE group than in the CMV group at 6, 24, 48, and 72 hours after treatment ($P < 0.05$), while the level of IL-10 was significantly higher in the INSURE group than in the CMV group ($P < 0.05$). **Conclusions** INSURE method can improve the oxygenation function of the lung, decrease the incidence of VAP and shorten the duration of oxygen therapy in neonates with NRDS, which is probably due to the fact that this method can reduce the production of TNF-α and SF and inhibit the decrease of IL-10. [Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(1):9-13]

Key words: Respiratory distress syndrome; INSURE; IL-10; Conventional mechanical ventilation; TNF-α; Serum ferritin; Premature infant

新生儿呼吸窘迫综合征(neonatal respiratory distress syndrome, NRDS)是一种因肺表面活性物质(PS)缺乏导致早产儿呼吸衰竭或死亡的常见疾病,呼吸支持对降低死亡率有重要的临床意义,机械通气

[收稿日期]2012-08-02;[修回日期]2012-09-21
[作者简介]湖南省卫生厅科研计划课题(编号:B2010-125)。
[作者简介]黄西林,女,本科,主任医师。

联合 PS 替代治疗一直被认为是治疗该病有效且安全的治疗模式^[1],但随着呼吸机相关性肺损伤(VILI)及支气管肺发育不良(BPD)的发生率明显增高,对于此病的最佳的治疗策略仍未达成共识^[2],气管插管-PS-拔管使用鼻塞式气道正压通气(NCPAP)(intubation surfactant-extubation, INSURE)是近年来治疗 NRDS 的一种新型无创通气策略,为探讨其临床疗效,本研究前瞻性地比较 INSURE 策略与常频通气(CMV)联合 PS 替代治疗技术治疗 64 例 NRDS 的临床效果,并对其血浆中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-10(IL-10)和血清铁蛋白(SF)水平进行动态监测,初步探讨减少肺损伤的机制,现报告如下。

表 1 两组患儿一般资料比较 (例或 $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	男/女	孕周	出生体重(kg)	顺产/剖宫产	使用 PS 时龄(>6 h)/(≤6 h)	胸片分级(1~2)/(3~4)	1 分钟窒息 [#] (有/无)	产前用激素(有/无)
对照组	32	22/10	31.5 ± 2.1	1.7 ± 0.5	22/10	12/20	22/10	5/15	12/20
观察组	32	25/7	31.7 ± 2.4	1.8 ± 0.5	17/15	10/22	21/11	6/21	15/17
$\chi^2/(t)$ 值		0.721	(0.215)	(0.476)	1.641	0.277	0.071	0.049	0.714
P 值		0.396	0.83	0.636	0.20	0.599	0.79	0.824	0.499

注:[#]对照组和观察组分别有 12 例和 5 例因家中出生或外院出生未评分或评分不详。

1.2 纳入标准

(1)NRDS 均符合《实用新生儿学》诊断标准^[3],临床有气促、呻吟或发绀(NRDS II 度)和胸部 X 线有 RDS 特征性改变;(2)出生 0~12 h;(3)除外感染性肺炎、吸入性肺炎、湿肺、气胸及先天畸形等。

1.3 方法

1.3.1 一般治疗 所有患儿均行心电监护及血氧饱和度监护,呼吸机治疗的同时给予常规治疗,如保温,限制液量,维持水、电解质平衡,监测血压及血糖,保证热卡供给,防治感染,加强呼吸道管理等。

1.3.2 呼吸支持 观察组尽早予气管插管使用 PS 后迅速拔管转为 NCPAP,即 INSURE 策略,使用英国 EME 公司生产的 Infant FlowTM System 新型 NCPAP 仪,鼻塞大小根据体重确定。初调参数根据临床表现及血气设置,维持 TcSO₂ 90%~95%,并根据血气分析和临床症状调节参数。上机前、上机后 1、6、24、48 h 监测血气分析。正压通气压力降至 2~3 cm H₂O,FiO₂ <0.4和血气分析值正常,临床症状明显改善,可改鼻导管空氧混合仪吸氧或直接停机。对照组尽早予气管插管使用 PS 后应用 CMV,使用德国西门子 servi 呼吸机,采用 SIMV 通气模式。初调参数根据血气分析及临床症状设置,维持 TcSO₂ 90%~95%,以后根据血气分析和临床症状调节参数,PIP <15 cm H₂O,PEEP <3 cm H₂O,RR <10 次/min,FiO₂ <0.4,患儿可撤机。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2010 年 3 月至 2012 年 3 月我院收治的 NRDS 并同意使用 PS 的患儿 64 例,入选患儿均由父母签署知情同意书并报医院伦理委员会备案批准,入院后随机分为观察组(32 例)和对照组(32 例)。观察组给予 INSURE 策略治疗,对照组使用 PS 后应用 CMV 治疗,两组在性别、孕周、出生体重、分娩方式、使用 PS 时龄、胸片分级^[3]、产前应用地塞米松等方面比较差异均无统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

两组上机前和撤机前均吸痰行痰培养。

1.3.3 PS 替代治疗 固尔苏(Curosurf,意大利凯西制药公司生产,规格为 120 mg/1.5 mL, 240 mg/3 mL),经家长签字同意入院后尽早用药。每次剂量为 100~200 mg/kg,给药后 6 h 内禁止吸痰,治疗过程中持续心电监护、经皮血氧饱和度监测,治疗后 12 h、72 h 复查胸片。

1.3.4 标本留取方法 两组患儿在上机前和上机后 6 h、24 h、48 h 及 72 h 抽取股动脉血两管,各 1 mL,3000 r/min 离心,5 min 后提取血清,-70℃冰箱保存备检。TNF- α 、IL-10 检测采用博士德生物有限公司生产的 ELISA 试剂盒,酶标仪检测,具体操作参见 ELISA 试剂盒说明书。采用免疫荧光发光法检测 SF 水平。

1.3.5 监测指标 (1)肺功能:上机前、上机后 6 h、24 h、48 h 两组氧合指数(OI)(PaO₂/FiO₂)和 PaCO₂ 比较。(2)记录上机时间、氧疗时间、肺出血、气胸、呼吸机相关性肺炎(VAP)、BPD 和新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)发生率。(3)炎症因子:检测 TNF- α 、IL-10 和 SF 水平。

1.4 统计学分析

使用 SPSS 12.0 软件对数据进行统计学分析,计量资料符合正态分布以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,同组内多个不同时间点的比较

采用 F 检验,组间两两比较采用 q 检验。不符合正态分布的计量资料用中位数(四分位间距)表示,组间比较采用 Mann-Whitney 秩和检验。计数资料用例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 呼吸功能比较

表 2 观察组与对照组治疗前后呼吸功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	OI						PaCO ₂					
		治疗前	6 h	24 h	48 h	F 值	P 值	治疗前	6 h	24 h	48 h	F 值	P 值
对照组	32	1.5 ± 0.7	2.6 ± 1.3 ^a	2.5 ± 1.3 ^a	2.2 ± 0.8 ^a	6.21	<0.01	51 ± 14	40 ± 10 ^a	39 ± 9 ^a	44 ± 13 ^a	6.94	<0.01
观察组	32	1.6 ± 0.6	2.8 ± 0.7 ^a	2.5 ± 0.8 ^a	2.7 ± 0.8 ^a	17.32	<0.01	56 ± 11	41 ± 10 ^a	38 ± 9 ^a	40 ± 9 ^a	24.18	<0.01
t 值		0.439	0.916	-0.061	2.341			1.705	0.593	-0.504	-1.427		
P 值		0.663	0.364	0.951	0.024			0.093	0.555	0.616	0.159		

a: 与治疗前比较, $P < 0.01$

2.2 临床转归及合并症

观察组 32 例患儿中治愈 29 例(91%),1 例好转出院,2 例家属要求放弃治疗(其中 1 例治疗后并发肺出血,另 1 例呼吸困难加重,放弃治疗后均死亡)。对照组 32 例患儿中,治愈 25 例(78%),6 例好转后出院,1 例家属放弃治疗后死亡。两组治愈率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 1.896, P = 0.168$)。对照组 4 例发生 VAP(1 例铜绿假单胞菌、1 例臭鼻克雷伯菌、2 例鲍曼不动杆菌),观察组无一例发生 VAP

治疗前,观察组与对照组 OI 和 PaCO₂ 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患儿治疗后 6 h、24 h、48 h OI 较治疗前明显升高,PaCO₂ 明显降低($P < 0.05$)。两组治疗后同一时间点 PaCO₂ 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);两组 OI 值在 6 h、24 h 比较差异无统计学意义($P > 0.05$),48 h 观察组较对照组明显增高,差异有统计学意义($P < 0.05$),同组患儿治疗后 6 h、24 h、48 h 两两之间的 OI 值和 PaCO₂ 值比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

($P < 0.05$)。观察组 26 例行头颅 B 超和/或 MRI,对照组 27 例行头颅 B 超和/或 MRI,颅内出血发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组氧疗时间较对照组缩短($P < 0.05$)。两组上机时间、气胸、肺出血、NEC、BPD 的发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。两组患儿均在使用固尔苏 12 h、72 h 复查胸片提示肺部透亮度好转,仅观察组有 1 例 27 周患儿重复使用固尔苏 1 次。

表 3 观察组与对照组存活患儿上机时间、氧疗时间及合并症比较 [例(%)或中位数(四分位间距)]

组别	例数	气胸	VAP	颅内出血 [#]	BPD	肺出血	NEC	上机时间(h)	氧疗时间(d)
对照组	31	1(3)	4(13)	11(41)	1(3)	2(6)	2(6)	36.9(29.4)	38.6(40.6)
观察组	30	0(0)	0(0)	6(23)	2(7)	1(3)	0(0)	31.7(35.9)	24.8(31.4)
$\chi^2(z)$ 值		0.984	4.561	1.897	0.386	0.317	2.001	(-1.097)	(-3.013)
P 值		0.321	0.033	0.168	0.534	0.573	0.157	0.272	0.003

注:上机时间和氧疗时间用中位数(四分位间距)表示。[#]对照组和观察组检测人数分别为 27 例和 26 例。

2.3 两组炎症因子比较

两组存活患儿外周血 TNF- α 、IL-10 和 SF 水平在治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$),TNF- α 在上机 6 h 达高峰,之后逐渐下降,观察组在 6 h、24 h、48 h 和 72 h 较对照组水平明显降低($P < 0.05$)。观

察组上机后 SF 水平逐渐降低,对照组在 48 h 达高峰后开始下降,两组在 6 h、24 h、48 h 和 72 h 比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。两组 IL-10 水平在上机 6 h 达高峰,之后逐渐下降,观察组在 6 h、24 h、48 h 和 72 h 较对照组明显升高($P < 0.05$)。见表 4~6。

表 4 两组各时间点 TNF- α 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	6 h	24 h	48 h	72 h
对照组	31	56 ± 30	147 ± 52	108 ± 43	78 ± 34	42 ± 19
观察组	30	60 ± 34	119 ± 54	88 ± 36	59 ± 24	25 ± 13
t 值		0.491	-2.079	-2.064	-2.530	-3.655
P 值		0.625	0.042	0.043	0.014	0.001

表 5 两组各时间点 SF 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	6 h	24 h	48 h	72 h
对照组	31	174 ± 77	212 ± 76	241 ± 91	304 ± 77	211 ± 46
观察组	30	180 ± 69	150 ± 59	129 ± 53	108 ± 42	83 ± 31
t 值		0.322	-3.772	-6.259	-12.583	-12.553
P 值		0.748	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 6 两组各时间点 IL-10 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)						
组别	例数	治疗前	6 h	24 h	48 h	72 h
对照组	31	36 ± 16	43 ± 19	21 ± 9	14 ± 5	12 ± 5
观察组	30	41 ± 18	58 ± 24	39 ± 16	26 ± 13	17 ± 8
<i>t</i> 值		1.174	2.833	5.644	4.702	2.982
<i>P</i> 值		0.245	0.006	<0.001	<0.001	0.004

3 讨论

2007 年,欧洲新生儿呼吸窘迫综合征防治指南中正式提出了 INSURE 策略治疗 NRDS,其目的是如何在有效治疗 NRDS 的同时最大限度降低机械通气的使用^[4]。国外 Dani 等^[5]的研究提出,INSURE 策略可应用于绝大多数的极低出生体重儿,并能取得较高的成功率。本研究显示,两组治疗后 PaCO₂ 较治疗前明显降低,OI 明显增高,均在正常范围,提示两组方法均是治疗 NRDS 的有效方法。既往研究认为 NCPAP 增加呼吸道阻力,使 CO₂ 排出困难,可能会发生 CO₂ 潴留^[6]。本研究显示两组 PaCO₂ 在治疗后 48 h 内比较差异无统计学意义,提示 NCPAP 辅助呼吸与 CMV 同样能达到降低 CO₂ 潴留的目的,改善肺换气功能。观察组 48 h OI 值较对照组明显升高,提示 NCPAP 能更好地改善氧合功能,这与 Bohlin 等^[7]的研究相近,分析可能的原因有:INSURE 策略不但通过引入外源性 PS,补充缺乏的 PS 促进了肺泡重新扩张,还利用 NCPAP 增加了跨肺压,使自主呼吸的吸气相和呼气相气道内均保持一定的压力,提高了胸腔气体容量及功能残气量,防止肺泡萎陷及小气道闭锁,减少了气道压力变化对肺的损伤,减少了患儿自主呼吸做功,减少了 PS 的消耗,提高了 PS 的利用率。其次,INSURE 策略避免了机械通气,保护了气道的完整性,促进了气道纤毛的正常转运,降低了气道损伤及二重感染的风险,增加了患儿的舒适感,也有利于疾病的恢复。有研究发现机械通气加重早产儿未成熟的肺损伤并降低 PS 的活性,使存在肺泡萎陷的 NRDS 患儿 VAP 发生率增高^[8-9]。本研究显示两组的上机时间无明显差异,但观察组吸氧时间较对照组明显缩短,可能因为 NCPAP 采用的是一种无创的通气模式,对肺的损伤小,在 NRDS 疾病后期肺损伤恢复快,并发肺部感染或呼吸暂停等情况减少,从而使氧需求减少。吸氧时间缩短有助于降低早产儿视网膜病和 BPD 的发生率,本研究观察组发生 BPD 2 例,对照组 1 例,比较并无统计学意义,可能与样本量少有关。观察组 VAP 的发生率较对照组明显降低,与以往国内外大量

的研究是一致的,观察组 VAP 的发生率明显降低,可能与其治疗策略有助于减少炎症因子的产生、促进抗炎因子的表达有关。NCPAP 治疗 NRDS 主要的副作用是增加气漏和喂养不耐受的风险,本研究中观察组和对照组 NEC、肺出血以及气胸的发生率差异无统计学意义,2 例 NEC 并发气腹均发生在对照组,两组颅内出血的发生率差异也无统计学意义,提示 INSURE 是一种较为安全的治疗模式。虽然观察组治愈率(91%)较对照组高(78%),但两组比较差异无统计学意义,考虑可能与样本量较少有关。

有研究发现,血清中 TNF-α、caspase-3 等炎症因子的过度表达^[10],而抗炎因子如 IL-10 表达降低与肺损伤程度有密切的关系^[11],通过动态监测血炎症因子的变化来预测肺损伤的程度及预后,可能有一定的临床意义,目前在新生儿领域国内少见相关报道。TNF-α 可诱导多种炎症因子大量释放,触发炎症发展,抑制 PS 的合成,加重肺损伤^[12],SF 增高反映了肺损伤的程度,机械通气可导致 SF 增高^[13]。IL-10 是一种具有抗炎功能的细胞因子,对多种炎性细胞有直接的抗炎和免疫抑制特性,能够减轻肺损伤,对组织有保护作用^[14-15]。本研究中观察组治疗后各时间点 TNF-α、SF 水平较对照组明显降低,随着病情好转,呼吸参数的下降,TNF-α 逐渐下降,且观察组比对照组下降明显;而观察组在治疗后各时间点 IL-10 水平较对照组明显增高,提示观察组血清中炎症因子水平较对照组低,而抗炎因子水平较高,说明 INSURE 策略治疗使患儿全身炎症反应相对较轻,机体抗炎反应增强,有利于疾病的恢复,这可能与观察组患儿氧疗时间减少,VAP 发生率减少,肺部损伤减轻有关,而机械通气可能是导致 NRDS 患儿 TNF-α、SF 水平增高、IL-10 降低的高危因素之一,动态监测其水平对了解病情、观察疗效和判断预后有一定的临床价值。

综上所述,生后早期采用无创 INSUE 策略治疗 NRDS,疗效肯定,副作用小,能够减轻全身炎症反应,可能是新生儿 NRDS 治疗的一个更为合理的选择,值得临床推广应用。

[参 考 文 献]

[1] Lagercrantz H. Does CPAP work when it really matters? [J]. Acta Paediatr, 2007, 96(4): 481.

[2] Verder H, Bohlin K, Kamper J, Lindwall R, Jonsson B. Nasal CPAP and surfactant for treatment of respiratory distress syndrome and prevention of bronchopulmonary dysplasia [J]. Acta Paediatr, 2009, 98(9): 1400-1408.

[3] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学[M]. 第 4 版. 北京:人

民卫生出版社,2011:395-398.

[4] Sweet D, Bevilacqua G, Carnielli V, Greisen G, Plavka R, Saugstad OD, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome [J]. J Perinat Med, 2007, 35(3): 175-186.

[5] Dani C, Corsini I, Bertini G, Fontanelli G, Pratesi S, Rubaltelli FF. The INSURE method in preterm infants of less than 30 weeks' gestation[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2010, 23(9): 1024-1029.

[6] 高薇薇,谭三智,陈运彬,张永,王越. 鼻塞式同步间歇指令通气和持续气道正压通气在早产儿呼吸窘迫综合征中的应用比较[J]. 中国当代儿科杂志, 2010, 12(7): 524-526.

[7] Bohlin K, Gudmundsdottir T, Katz-Salamon M, Jonsson B, Blennow M. Implementation of surfactant treatment during continuous positive airway pressure [J]. J Perinatol, 2007, 27(7): 422-427.

[8] Dani C, Berti E, Barp J. Risk factors for INSURE failure in preterm infants[J]. Minerva Pediatr, 2010, 62(3 Suppl 1): 19-20.

[9] Bohlin K, Bouhafs RK, Jarstrand C, Curstedt T, Blennow M, Robertson B. Spontaneous breathing or mechanical ventilation alters lung compliance and tissue association of exogenous surfactant in preterm newborn rabbits [J]. Pediatr Res, 2005, 57(5 Pt 1): 624-630.

[10] 刘伟,常立文,李文斌. 早产大鼠高氧暴露下肺组织 TNF- α 、Caspase-3 表达时相研究[J]. 中国当代儿科杂志,2005,7(5): 451-454.

[11] Karemaker R, Kavelaars A, ter Wolbeek M, Tersteeg-Kamperman M, Baerts W, Veen S, et al. Neonatal dexamethasone treatment for chronic lung disease of prematurity alters the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and immune system activity at school age[J]. Pediatrics, 2008, 121(4): e870-e878.

[12] 金敏,张小妮. 肺表面活性物质相关蛋白、血清铁蛋白及肿瘤坏死因子 α 与新生儿呼吸机相关性肺损伤发病的关系[J]. 中华围产医学杂志, 2005,8(6):429-431.

[13] Yoon-yub P, Hybertson B, Wright R, Fini M, Elkins N, Repine J. Serum ferritin elevation and acute lung injury in rats subjected to hemorhage: reduction by mepacrine treatment[J]. Exp Lung Res, 2004, 30(7): 571-584.

[14] Hawkins DL, MacKay RJ, MacKay SL, Moldawer LL. Human interleukin 10 suppresses production of inflammatory mediators by LPS-stimulated equine peritoneal macrophages [J]. Vet Immunol Immunopathol, 1998, 66(1): 1-10.

[15] 李红霞,张进川,赵亚力,郝好杰. 白细胞介素 IL-10 对急性肺损伤炎症/抗炎介质表达的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2005,17(6):338-341.

(本文编辑:王庆红)