

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.01.013

· 综述 ·

利奈唑胺治疗结核病有效性和安全性的研究进展

白媛 综述, 张祯祯 审校 (重庆医科大学附属儿童医院, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[中图分类号] R725.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2024)01-0051-04

Progress on Efficacy and Safety of Linezolid in the Treatment of Tuberculosis

Bai Yuan, Zhang Zhenzhen (Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

结核病(tuberculosis, TB)是由结核分枝杆菌感染引起的一种慢性疾病,是全球公共卫生面临的一项重大难题。据世界卫生组织(WHO)估算,2019年全球新发TB患者996万例,新发患者数居前三位的国家分别是印度(264.0万)、印度尼西亚(84.5万)、中国(83.3万),总数约占全球估算发病总数的50%^[1]。目前全球约有5000万人感染耐药结核菌,其中约2/3有发展为耐多药的危险,每年耐多药新发病例约为49万,约占所有结核病病例的5%。在我国,每年新发耐多药TB病例约为10万人次,位于全球第二,严重危害人们的健康^[2]。儿童TB诊治因为症状不典型、诊断更困难、感染更易播散等原因使得诊治更加不容乐观,目前对于新发TB患儿的推荐治疗方案为一线抗结核药物方案用药[异烟肼(INH, H)+利福平(RFP, R)+吡嗪酰胺(PZA, Z)+乙胺丁醇(EMB, E)],但对于儿童难治性TB(包括耐药结核、一线抗结核药物不耐受结核、重症结核等)时,往往出现药物渗透性差、起效较慢等情况;且易发生抗结核药物相关不良反应,导致治疗失败,严重威胁儿童生命安全。

近年来,一些新药被用于难治及耐药TB的治疗中。利奈唑胺(linezolid, LZD)属于噁唑烷酮类抗菌药物, LZD对包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)在内的革兰阳性菌具有强大的抗菌活性。近年来,多项研究证实LZD对结核分枝杆菌尤其是耐药结核杆菌展示出较强的抗菌活性。基于LZD良好抗结核效应,2019年,WHO将喹诺酮类、贝达喹啉和利奈唑胺列为治疗耐多药结核的一线用药,建议尽可能贯穿于治疗始终^[3]。我国于2018年发布《利奈唑胺抗结核治疗专家共识》,明确LZD用于治疗利福平耐药TB(rifampicin resistant tuberculosis, RR-TB)、耐多药TB(multidrug resistant tuberculosis, MDR-TB)、泛耐药TB(extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB)和耐药、重症及难治性结核脑膜脑炎(tuberculosis meningitis, TBM)等适应证^[4]。但国内外对LZD治疗儿童TB的单次剂量、频次、最高剂量并未统一。

1 LZD的作用机制

LZD通过与细菌核糖体50S rRNA结合23S rRNA,阻止70S起始复合物的形成,从而在翻译早期阶段抑制细菌蛋白质合成。此外,利奈唑胺的作用靶位点还有核糖体L4和L22、Erm-37甲基转移酶以及WhiB7调节蛋白等。由于该药独特的作用特点,故与其他的蛋白合成抑制剂间无交叉耐药。LZD与常用抗结核药物也无交叉耐药。在体外也不易诱导细菌耐药性的产生^[4]。LZD具有良好的亲脂性,能够透过血脑屏障,在脑脊液中能达到一定的血药浓度,有利于治疗中枢神经系统的感染^[4]。

2 LZD治疗TB的有效性

2.1 耐药结核

一项针对XDR-TB临床观察表明,治疗失败的XDR-TB患者采用含有LZD的挽救方案,6个月痰菌的阴转率高达87%^[5]。另一项随机、安慰剂对照研究证实,泛耐药结核患者个体化治疗方案中加入LZD与对照组相比,24个月后痰菌阴转率分别为79%和38%^[6],提示LZD在耐药结核治疗中的重要作用。2017年, *Lancet Respiratory Medicine*发表了针对耐药结核治疗的荟萃分析研究^[7],共纳入25个国家的50项临床研究共计12030例患者,通过分析发现在治疗方案中使用LZD、左氧氟沙星、莫西沙星、贝达喹啉、氯法齐明和碳青霉烯类抗菌药物能够提高治疗成功率,降低病死率,因此强烈推荐用于耐药结核的方案之中。张璐^[8]将60例耐药肺结核病患者随机分为两组各30例,对照组给予左氧氟沙星与环丝氨酸胶囊治疗,研究组在对照组基础上给予LZD治疗,研究组症状改善时间均短于对照组($P<0.05$);与治疗前比较,治疗后两组患儿总抗氧化态(TAS)、血清对氧磷酶-1(PON1)水平增高,血清总氧化态(TOS)水平降低,且治疗后研究组上述指标改善情况优于对照组($P<0.05$);研究组总有效率高于对照组($P<0.05$)。黄小慧

作者简介:白媛(1997.07-),女,硕士,主要从事儿童传染性疾病研究, E-mail: b182180@163.com。

等^[9]、张晓琦^[10]通过随机对照试验(RCT),测得观察组(在对照组基础上加用 LZD)的血清标志物降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)均低于对照组($P<0.05$),并认为利奈唑胺治疗耐多药肺结核病患者能起到良好的抗炎效应,显著降低患者痰菌阴转率。崔丹等^[11]、高岭等^[12]通过随机对照研究发现,LZD 与微卡/环丝氨酸联合治疗可使患者 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 上升,增强患者的细胞免疫功能,改善耐多药肺结核患者的治疗效果。

2.2 敏感结核

LZD 对敏感结核同样有效。Diacon A H 等^[13]比较了 LZD 单药 14 天疗法治疗敏感结核的临床疗效及安全性,结果表明,不同剂量 LZD 均展示出良好的杀菌活性,且短期使用不良反应少,提示 LZD 治疗敏感结核安全有效。

2.3 重症 TBM

TBM 在结核分枝杆菌感染性疾病中表现形式最为多样,具有较高的病死率、致残率,TBM 患者预后与是否及时采取有效的治疗措施有着极为密切的联系。佟勃杉等^[14]通过 RCT,将 65 例初治 TBM 患者随机分为对照组 35 例和试验组 30 例,对照组采用常规抗结核治疗方案,而试验组则采用常规抗结核治疗方案联合 LZD,治疗后,试验组和对照组总有效率分别为 90.00% (27/30) 和 65.71% (23/35),差异有统计学意义($P<0.05$)。吴素方等^[15]采用回顾性病例对照研究,观察肌力(MRC)分级为Ⅱ类和Ⅲ类的 17 例重症结核性脑膜炎患者在常规抗结核治疗基础上加用 LZD 治疗 4 周后,与常规抗结核治疗相比,其脑脊液压力、糖、氯化物、细胞数等实验室指标改善更明显。

3 LZD 治疗结核病的安全性

由于细菌 23S rRNA 与人线粒体 16S rRNA 具有高度同源,LZD 进入体内后可与线粒体 16S RNA 结合,抑制呼吸链 I、Ⅲ、Ⅳ蛋白及腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)合成酶活性,导致线粒体氧化磷酸化水平降低产生线粒体毒性。临床上表现为骨髓抑制(白细胞及血小板水平降低)、乳酸酸中毒、周围神经及视神经病变,其中以骨髓抑制最为常见^[3-4,16]。一项针对二线抗耐药结核药物不良反应的荟萃分析显示,因 LZD 严重不良反应导致永久性停药及治疗中断的发生率高达 14.1%,居所有药物之首,主要不良事件包括周围神经病变、骨髓抑制和视神经炎^[17]。临床观察发现,LZD 药物不良反应与用药时间和剂量关系密切。Lee M 等^[5]对 38 例接受 LZD 治疗耐药结核患者进行疗效及安全性观察,结果表明 82% (31/38) 患者发生 LZD 相关药物不良事件,其中 3 例患者因不良反应停用 LZD 治疗;当调整 LZD 剂量后,患者药物不良反应得到改善。除用药时间以外,LZD 使用剂量与药物不良反应同样关系密切。在一项针对 LZD 安全性的临床研究中,给予受试者 LZD 剂量 300 mg/d,不良反应发生率为 29.5%,当 LZD 剂量>600 mg/d,不良反

应发生率上升至 60.8%^[18]。另一项随机对照研究中,治疗显效后将 LZD 剂量由 600 mg/d 减量至 300 mg/d,相比于持续使用 600 mg/d,前者能显著降低不良反应发生率^[19]。目前,商品化 LZD 推荐治疗 G^+ 球菌感染时,采用 600 mg 单次剂量,最长不超过 28 d。然而,这一剂量并不适合结核患者尤其是耐药结核患者的长期治疗,LZD 合理剂量是最大程度保证药物疗效,避免不良反应的关键。

4 LZD 治疗结核的用药方案

LZD 在体内的代谢参数决定了药物早期杀菌活性(EBA),不良反应以及耐药的发生。通过体外抗结核药物的 EBA 模型研究发现 24 h 稳态血药浓度时间曲线下面积(AUC_{0-24})/最低抑菌浓度(MIC)是评估 LZD 药效学的最佳指标^[20-21],其血浆游离药物 AUC_{0-24}/MIC 在 80~100 mg/L 时能够有效杀灭细菌。通过对结核患者药效学参数分析发现,患者接受 600 mg/d LZD 治疗剂量时,大多数能够实现 AUC_{0-24}/MIC 80~100 mg/L 这一目标;而给予患者 300 mg/d 剂量时,部分患者不能达到杀菌目标^[22-24]。药物剂量不仅与疗效有关,还与细菌耐药及药物毒性密切相关。在体外面部痂挛中空纤维感染模型上,LZD 单次剂量<858 mg/d 时,容易发生结核分枝杆菌选择性耐药;当药物剂量在 300~600 mg/d 时,耐药率大大增加;当 LZD 剂量增加至 1 116 mg/d,体外模型中未观察到耐药现象发生^[20,25]。临床观察也发现,当给予患者每日 300 mg LZD 时,耐药风险高于 600 mg/d 总量。虽然增加 LZD 用药剂量能够提高抗结核治疗疗效,减少耐药发生,但剂量的增加也导致药物不良反应发生率大大提高。体外实验以及临床研究分析发现 LZD 谷浓度(C_{min})可以预测 LZD 不良反应的发生。Cattaneo D 等^[26]在对接受 LZD 治疗的 MDR-TB 患者进行药物不良反应分析时发现,当 LZD 谷浓度 $C_{min}>8\sim10$ mg/L 时,LZD 相关血小板减少发生风险明显增高。在另一项针对 LZD 安全性的研究中,研究者发现当受试者接受 300~600 mg/d 剂量 LZD 时, $C_{min} 2$ mg/L 是不良反应预测阈值。所有 $C_{min}>2$ mg/L 患者均发生药物不良反应,当 $C_{min}<2$ mg/L 时,仅有 50% 受试者发生药物不良反应^[19]。该浓度是否能够作为 LZD 毒性监测的指标,尤其是能否用于神经系统等后期不良反应的监测仍需进一步研究验证。Millard J 等^[27]系统性回顾分析不同 LZD 治疗策略下药动学/药效学(PK/PD)参数的变化,将有效性标准设为 $fAUC_{0-24} : MIC>119$ mg/(L·h),安全性标准设为 $fC_{min}<1.38$ mg/L。通过分析发现,当给予每次 300 mg、每日 2 次给药方案能达到有效标准,但有 20.7% 无法达到安全性标准。相比而言,采用每次 600 mg、每日 2 次给药方案虽然同样能达到有效标准,但 98.5% 无法达到安全性标准。因此,建议 LZD 治疗 MDR-TB 时采用每次 300 mg,每日 2 次使用策略,且该用药方案同样优于“每次 600 mg/d,每日 1 次”方案。Diacon A H 等^[13]分析了不同给药方案下 LZD 治疗敏感结核的疗效及 PK/PD 参数,随着剂量增加疗效逐渐增加,但相同剂量下单次给

药与每日 2 次给药方案无明显差异。作为抗结核治疗的重要药物, LZD 的给药方案、剂量选择尚未统一, 临床治疗方案多种多样。通过监测 LZD 在体内的 PK/PD 参数, 有助于临床了解药物在体内的代谢过程, 选择合适及安全的剂量, 在满足治疗效果的同时, 避免药物不良反应的发生。

5 展望

TB 是严重危害人类健康的慢性疾病, 是世界公认的重大卫生问题, 也是全球十大死亡原因之一^[28], 耐药肺结核及重症结核更是加大了 TB 治疗的难度。LZD 作为噁唑烷酮类抗生素由于其独特的作用特点, 不仅对耐药结核杆菌具有强大的抗菌作用, 而且对敏感结核杆菌也具有同等作用。又由于其良好的亲脂性, 能透过血脑屏障, 对治疗 TBM 疗效也显著。但 LZD 对其他重症结核(如血型播散型肺结核、全身结核、坏死空洞肺结核等)的相关文献较少, 目前对于 LZD 治疗儿童难治性结核的报道还较少, 其疗效也需更多的临床研究证实。

LZD 的不良反应发生率高达 14.4%, 主要括周围神经病变、骨髓抑制和视神经炎, 但只要早发现、及时处理(根据其病情轻重予以对症治疗、减量、暂停、停药等), 其临床应用仍是安全的^[29]。不良反应的发生主要受用药时间及药物剂量的影响, 因此合理的给药方案、适当的剂量能减少不良反应的发生。目前 LZD 给药方案、剂量选择尚未统一, 临床治疗方案多种多样。通过检测 LZD 在体内的 PK/PD 参数, 探索在满足治疗效果的同时又能避免不良反应发生的药物剂量仍是今后研究的方向。

参考文献:

- [1] HARDING E. WHO global progress report on tuberculosis elimination [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(1): 19.
- [2] 高见, 纪青, 麦洪珍. 利奈唑胺联合标准化疗方案治疗耐药多药肺结核的疗效观察[J]. *中国医药指南*, 2020, 18(7): 161-162.
- [3] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment [EB/OL]. [2022-03-30]. <https://guide.medlive.cn/guideline/17832>.
- [4] 唐神结, 张文宏, 姚岚. 利奈唑胺抗结核治疗专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(1): 14-19.
- [5] LEE M, LEE J, CARROLL M W, et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(16): 1508-1518.
- [6] TANG S, YAO L, HAO X, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China [J]. *Eur Respir J*, 2015, 45(1): 161-170.
- [7] DHEDA K, GUMBO T, MAARTENS G, et al. The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis [J]. *Lancet Respir Med*, 2017. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30079-6.
- [8] 张璐. 利奈唑胺对耐药性肺结核患者血清 TOS、TAS、PON1 水平的影响[J]. *当代医学*, 2021, 27(3): 96-98.
- [9] 黄小慧, 文晓丽, 史涛, 等. 利奈唑胺对耐多药肺结核患者痰菌阴转率及不良反应的影响研究[J]. *北方药学*, 2020, 17(4): 159-160.
- [10] 张晓琦. 利奈唑胺治疗耐药肺结核的临床效果及对患者血清 PCT、ESR、CRP 表达的影响[J]. *中国现代医生*, 2020, 58(20): 111-113.
- [11] 崔丹, 冯秀莉, 李志惠, 等. 利奈唑胺与微卡联用对耐多药肺结核的免疫功能影响及临床疗效分析[J]. *解放军预防医学杂志*, 2020, 38(6): 61-63.
- [12] 高岭, 任鹏飞, 常娅莉, 等. 利奈唑胺/环丝氨酸对耐多药肺结核患者细胞免疫及体液免疫的影响及安全性评价[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(14): 1735-1739.
- [13] DIACON A H, DE JAGER V R, DAWSON R, et al. Fourteen-day bactericidal activity, safety, and pharmacokinetics of linezolid in adults with drug-sensitive pulmonary tuberculosis [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64(4): e02012-19.
- [14] 佟勃杉, 赵立, 赵龙山, 等. 利奈唑胺片治疗结核性脑膜炎的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(1): 14-17.
- [15] 吴素方, 梁丽丽, 郑淑兰, 等. 利奈唑胺治疗重症结核性脑膜炎的疗效观察[J]. *河南预防医学杂志*, 2019, 30(9): 719-721.
- [16] BEER R, ENGELHARDT K W, PFAUSLER B, et al. Pharmacokinetics of intravenous linezolid in cerebrospinal fluid and plasma in neurointensive care patients with staphylococcal ventriculitis associated with external ventricular drains [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(1): 379-382.
- [17] LAN Z, AHMAD N, BAGHAEI P, et al. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data Meta-analysis [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(4): 383-394.
- [18] COX H, FORD N. Linezolid for the treatment of complicated drug-resistant tuberculosis: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2012, 16(4): 447-454.
- [19] SONG T, LEE M, JEON H S, et al. Linezolid trough concentrations correlate with mitochondrial toxicity-related adverse events in the treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis [J]. *EBio Medicine*, 2015, 2(11): 1627-1633.
- [20] BROWN A N, DRUSANO G L, ADAMS J R, et al. Preclinical evaluations to identify optimal linezolid regimens for tuberculosis therapy [J]. *mBio*, 2015, 6(6): e01741-15.
- [21] ZHU T, FRIEDRICH S O, DIACON A, et al. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of the bactericidal activities of sutezolid (PNU-100480) and its major metabolite against intracellular *Mycobacterium tuberculosis* in ex vivo whole-blood cultures of patients with pulmonary tuberculosis [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(6): 3306-3311.
- [22] ALFFENAAR J W, VAN ALTENA R, HARMEINK I M, et al. Comparison of the pharmacokinetics of two dosage regimens of linezolid in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis patients [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2010, 49(8): 559-565.
- [23] MCGEE B, DIETZE R, HADAD D J, et al. Population pharmacokinetics of linezolid in adults with pulmonary tuberculosis [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(9): 3981-3984.
- [24] KOH W J, KWON O J, GWAK H, et al. Daily 300 mg dose of linezolid for the treatment of intractable multidrug-resistant and

extensively drug-resistant tuberculosis [J]. J Antimicrob Chemother, 2009, 64(2): 388-391.

- [25] LOUIE A, HEINE H S, KIM K, et al. Use of an in vitro pharmacodynamic model to derive a linezolid regimen that optimizes bacterial kill and prevents emergence of resistance in *Bacillus anthracis* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(7): 2486-2496.
- [26] CATTANEO D, ORLANDO G, CORDIER L. Linezolid for extensively drug-resistant tuberculosis [J]. N Engl J Med, 2013, 368(3): 291.
- [27] MILLARD J, PERTINEZ H, BONNETT L, et al. Linezolid

pharmacokinetics in MDR-TB: a systematic review, Meta-analysis and Monte Carlo simulation [J]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73(7): 1755-1762.

- [28] 何玉麟, 许传军. 肺结核影像诊断标准[J/OL]. 新发传染病电子杂志, 2021, 6(1): 1-6.
- [29] 张宏, 邝浩斌, 覃红娟, 等. 利奈唑胺所致 47 例耐药肺结核患者不良反应分析[C]//耐药结核病临床诊治难点与热点问题专题研讨会资料汇编. 西安: 耐药结核病临床诊治难点与热点问题专题研讨会, 2018: 86-92.

(编辑: 杨丹)

(收稿日期: 2021-08-17 修回日期: 2022-04-17)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.01.014

· 综述 ·

间充质干细胞治疗早产儿支气管肺发育不良研究进展

徐源 综述, 李芳 审校 (重庆医科大学附属儿童医院, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[中图分类号] R722.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2024)01-0054-05

Progress of Mesenchymal Stem Cell Therapy for Bronchopulmonary Dysplasia in Premature Infants

Xu Yuan, Li Fang (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD) 是一种常见于早产儿的慢性呼吸系统疾病, 对于早产儿的生命健康有着巨大的威胁, 并对患儿神经系统等各个系统发育有着不良影响。随着新生儿重症监护技术的不断发展, 极低出生体质量儿及超低出生体质量儿的存活率不断上升, BPD 的发病率也随之升高, 然而早产儿 BPD 的预防、治疗和管理仍然是一大难题, 目前临床上治疗 BPD 的相关药物如咖啡因、利尿剂、糖皮质激素等的安全性和有效性仍有争议。近年来, 间充质干细胞 (mesenchymal stromal cells, MSCs) 移植治疗由于其获取方便、免疫原性低等优势成为了一个很有前景的新方向, 越来越多的研究证明了 MSCs 在修复肺损伤、促进肺继续发育方面的有效性。本文就 MSCs 治疗 BPD 的相关研究进展进行综述。

1 BPD

1.1 BPD 概述

BPD 是由于肺发育不成熟及各种原因导致的早产儿肺损伤共同作用所致肺泡和肺内血管发育受阻或肺组织过度纤维化的一种慢性肺部疾病, 是早产儿的严重

疾病之一。BPD 患儿不仅面临新生儿、婴幼儿期的高死亡风险, 存活者也可能遗留远期肺功能异常、生长和神经系统发育障碍等多种健康问题。随着极低出生体质量儿和超低出生体质量儿存活率的提高, BPD 发生率亦呈逐年上升趋势^[1]。目前我国临床上对于 BPD 的诊断及分度, 主要依据 2001 年由美国国立儿童健康和人类发展研究所发表的标准^[2], 此标准将生后持续用氧达到 28 天的早产儿, 根据纠正胎龄 36 周或生后 56 天时的需氧浓度及呼吸支持模式分为轻、中、重度 BPD。2018 年同一机构专家更新了 BPD 诊断标准^[3], 将 BPD 诊断应用胎龄范围统一为 <32 周, 且将评估时间统一至纠正胎龄 36 周, 根据需氧浓度及氧疗方式将 BPD 分为 I、II、III 级, 并且将纠正胎龄 36 周前因持续性间质性肺病和呼吸衰竭死亡且不能归到其他原因的患儿归入 IIIA 级 BPD。也正是由于应用 BPD 诊断标准的不同, 国内一些关于早产儿 BPD 发病率的回顾性研究结果差异较大^[4-7]。

1.2 BPD 治疗现状

尽管 BPD 在早产儿中有着较高的发病率, 各国的医务工作者也早已意识到找到一种有效治疗 BPD 方法的重要性, 仍然已经有整整 20 年没有关于治疗 BPD 的新

基金项目: 重庆市教育委员会科学技术研究项目, 编号 KJQN201800410。

作者简介: 徐源 (1996.10-), 男, 硕士, 住院医师, 主要从事新生儿疾病研究, E-mail: 1120254278@qq.com。