

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2021.05.04

儿童先天性心脏病术后心肺复苏对体外膜氧合预后的影响

姜磊, 王伟, 杨寅愉, 郭铮, 沈佳, 于新迪, 黄坚鹤, 张蔚

[摘要]:目的 通过单中心研究回顾先天性心脏病患儿术后在 ICU 内接受体外膜氧合 (ECMO) 辅助的相关资料, 探讨心肺复苏 (CPR) 对 ECMO 使用及预后的影响。方法 回顾性分析了上海儿童医学中心 2017 年 1 月至 2019 年 12 月期间 58 例患儿在先天性心脏病根治术后于 ICU 接受 ECMO 治疗的病例资料。根据患儿是否接受 CPR, 将患儿分为体外心肺复苏 (ECPR) 组 ($n=26$) 与非心肺复苏 (NCPR) 组 ($n=32$)。分析两组患儿的预后及并发症等区别。结果 在 ICU 内安装 ECMO 的 58 例患儿中, 成功撤离 ECMO 为 40 例 (68.97%), 出院为 31 例 (53.45%)。行 ECPR 的 26 例 (44.83%) 患儿中, 成功撤离 ECMO 的患儿有 14 例 (53.85%), 出院 10 例 (38.46%); NCPR 组 32 例 (55.17%) 患儿中, 撤离 ECMO 的患儿为 26 例 (81.25%), 出院患儿 21 例 (65.63%), 两组间的脱机率 ($P=0.025$) 与存活率 ($P=0.039$) 具有显著差异。ECPR 组安装前乳酸值、ECMO 中肾衰及消化道出血发生率都显著高于 NCPR 组 (P 值分别为 0.001, 0.030, 0.039)。结论 先天性心脏病患儿术后行 ECPR 的患儿脱机率与存活率都低于 NCPR 患儿, 且肾功能衰竭及胃肠道出血等并发症发生率高。

[关键词]: 儿童; 体外膜氧合; 先天性心脏病; 体外心肺复苏术; 体外循环

Effect of postoperative cardiopulmonary resuscitation on the prognosis of extracorporeal membrane oxygenation in children with congenital heart disease

Jiang Lei, Wang Wei, Yang Yinyu, Guo Zheng, Shen Jia, Yu Xindi, Huang Jianhu, Zhang Wei

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

Corresponding author: Zhang Wei, Email: viviancpb@163.com

[Abstract]: Objective The objective of this study is to assess the effect of cardiopulmonary resuscitation (CPR) on the prognosis of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in children after cardiac surgery. **Methods** We retrospectively reviewed the data of 58 children with congenital heart disease (CHD) who received ECMO postoperatively from January 2017 to December 2019 in Shanghai Children's Medical Center. According to whether received CPR before ECMO, the children were divided into the extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (ECPR) group and non-CPR (NCPR) group. **Results** Among the 58 children received ECMO in ICU, 40 cases (68.97%) were successfully weaned from ECMO, and 31 cases (53.45%) survived to discharge. Among the 26 children (44.83%) in ECPR group, 14 (53.85%) were successfully weaned from ECMO, and 10 (38.46%) survived to discharge. Among the 32 children (55.17) in NCPR group, 26 (81.25%) were weaned from ECMO and 21 (65.63%) survived to discharge. There were significant differences in the weaning rate ($P=0.025$) and survival rate ($P=0.039$) between the two groups. The lactate value before ECMO, the incidence of renal failure and gastrointestinal bleeding in ECPR group were significantly higher than those in NCPR group ($P=0.001, 0.030, 0.039$, respectively). **Conclusion** The weaning rate and survival rate of children with CHD underwent ECPR postoperatively were lower than those in NCPR children, and the incidence of complications such as renal failure and gastrointestinal bleeding was significantly higher in ECPR group.

[Key words]: Pediatrics; Extracorporeal membrane oxygenation; Congenital heart disease; Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation; Extracorporeal circulation

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82070430)

作者单位: 200127 上海, 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心心胸外科

通信作者: 张蔚, Email: viviancpb@163.com

有报道称,先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)术后心脏骤停的发生率在 1.5%~6%之间^[1]。即使在最好的心脏中心,通过传统的心肺复苏(cardiopulmonary resuscitation, CPR)方法,存活率也只在 10%~20%左右。1992 年,del Nido 等人报告^[2]体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)技术可用于心脏骤停,并对常规 CPR 术无效的心脏骤停患者提供即时的心肺支持,称为体外心肺复苏(ECMO CPR, ECPR)。近年来,该项技术在国外急救领域日益广泛开展,据报道其抢救成功率在 33%~51%,较传统 CPR 有明显提高^[3-4]。而 CHD 术后的患儿通常会先在 ICU 进行心功能恢复治疗,直到血液动力学稳定。尽管手术技术、重症监护技术与监测设备都取得了日新月异的发展,但术后仍有一部分患儿需要机械辅助循环,如 ECMO 技术的支持,且其中有相当数量的患儿可能在 ICU 期间出现心脏骤停而使用 ECMO 技术。但该技术和普通 ECMO 技术的预后及相关差别尚不清楚。本研究回顾性分析了上海儿童医学中心 2017 年 1 月至 2019 年 12 月期间 58 例患儿在 CHD 纠正术后脱离心肺转流(cardiopulmonary bypass, CPB)后接受 ECMO 治疗的相关资料,探讨 CPR 后启动 ECMO 对治疗及预后的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料及分组 收集 18 岁以下 CHD 术后脱离 CPB 后安装 ECMO 的病例资料,58 名患儿纳入本研究,男性患儿 37 例(63.79%),女性患儿 21 例(36.21%),年龄为 90(21,456) d,体重为 5.25(3.68,9.22) kg。根据 ECMO 启动的时机,将 CPR 后紧急安装 ECMO,为 ECPR 组;根据临床表现择时机安装 ECMO,为 NCPR 组。ECPR 组 26 例(44.83%)患儿,其中体重<5 kg 的 15 例(57.69%),5 kg≤体重≤20 kg 的 9 例(34.62%),体重>20 kg 的 2 例(7.69%);NCPR 组 32 例(55.17%)患儿,其中体重<5 kg 的 13 例(40.63%),5 kg≤体重≤20 kg 的 16 例(50.00%),体重>20 kg 的 3 例(9.30%)。两组患儿病种分布大致相同,并无统计学差异。见表 1。

1.2 ECMO 的建立与管理

1.2.1 设备耗材 ECMO 设备采用 Maquet 或 Sorin 离心泵和变温水箱,耗材为国产动静脉插管、中空纤维膜式氧合器(体重<5 kg: Medos HILITE 800LT 婴儿长效型膜式氧合器;5 kg≤体重≤20 kg: Medos HILITE 2400LT 儿童长效型膜式氧合器;体重>20 kg: Maquet ECMO 套包)、自制管道(无涂层,体重<

10 kg: 动静脉端均为内径 1/4 英寸管道;10 kg≤体重≤20 kg: 动脉端为内径 1/4 英寸管道,静脉端为内径 3/8 英寸管道)。采用空氧混合器调节气体流量和氧气浓度。

1.2.2 插管与预充 所有患儿均采用经胸正中插管,在手术室或心脏 ICU 建立静脉-动脉(venous-arterial, V-A)ECMO 循环支持。置管前须先右房注入肝素 1 mg/kg(12 500 U=100 mg),动脉灌注管置于升主动脉,静脉引流管置于右心房,两组患儿均经肺静脉或左心耳安置左心减压管引流以减轻左心负荷,从而缓解肺水肿和恢复左心功能。NCPR 组患儿一般在所有插管安置后启动 ECMO,而 ECPR 组患儿一般先安置主动脉与右心房插管,启动 ECMO 转流后再放置左心减压管,以减少插管时间对患儿的影响。最后通过“Y”型接头连接左右心房插管并连接至 ECMO 静脉回流管。ECMO 预充的基础液为勃脉力-A 电解质液,预充排气后使用浓缩红细胞 1~2 U 替换预充的基础液,加入肝素 10 mg、10%葡萄糖酸钙 5 ml 和 5%碳酸氢钠 20 ml,并根据血气结果使用 5%碳酸氢钠调节酸碱度。

1.2.3 循环管理 ECMO 建立后,初始泵流量一般为 100 ml/(kg·min)左右,新生儿流量为 150 ml/(kg·min)左右,确保足够的流量维持全身循环,减少心脏负荷,使心脏休息以恢复功能。根据病情变化、血流动力学监测情况、乳酸水平、血气结果等适时调整流量,维持平均动脉血压(mean arterial pressure, MAP)在 40~70 mmHg 之间,待循环稳定,内环境改善,正性肌力药剂量可逐步减少并停用,必要时使用硝普钠等来降低心脏后负荷。同时持续监测 MAP、中心静脉压、血氧饱和度、血气及尿量等的变化。

1.2.4 呼吸管理 调整机械通气,采用压力调节容量控制+同步间歇指令通气模式,防止肺泡塌陷及气压伤的发生。降低呼吸机参数,保持低呼吸频率(F)为 8~12 次/min,吸入氧浓度(FiO₂)为 30%~40%,呼气末正压 5~14 cmH₂O,吸气峰压<20 cmH₂O,吸气时间 0.6~0.7 s,动脉二氧化碳分压维持在 35~45 mmHg。同时调整 ECMO 系统中的空氧混合器,给予氧合器适当的氧气流量和浓度,使患儿动脉血气维持在所需水平。

1.2.5 出凝血管理 抗凝方法为泵持续输注肝素,配置方法为每 50 ml 生理盐水注入 6 250 U 肝素。在 ECMO 建立初期,当活化凝血时间(activated clotting time, ACT)小于 300 s 时,以肝素[3~5 U/(kg·h)]开始启用。定时监测患儿出凝血情况,维持 ACT 180~200 s、活化部分凝血活酶时间(activated

表 1 ECPR 组与 NCPR 组患儿的基本资料及 ECMO 期间相关情况

项目	ECPR 组 (n=26)	NCPR 组 (n=32)	P 值
男性[n(%)]	18(69.23)	19(59.38)	0.437
手术年龄(d)	60(22.50,638.75)	135(17,622.50)	0.542
体重(kg)	4.39(3.80,10.87)	5.60(3.63,8.68)	0.516
CPB 时间(min)	127.96.63±57.21	146.25±61.31	0.635
主动脉阻断时间(min)	67.58±42.79	80.34±48.24	0.291
安装 ECMO 前乳酸值(mmol/L)	13.09±5.58	7.60±5.94	0.001
解剖问题[n(%)]	5(19.23)	3(9.38)	0.279
ECMO 辅助时间(h)	81(45.75,131.25)	86(62.00,114.75)	0.719
机械通气时间(h)	264(144,372)	240(173,426)	1.000
ICU 住院时间(d)	11.5(6.0,22.0)	15.5(7.5,25.0)	0.291
总住院时间(d)	25(12,37)	27(15,44)	0.506

注:解剖问题:ECPR 组为 1 例右室双出口合并完全性房室通道术后共同瓣重度反流;1 例为纠正性大动脉转位术后主动脉瓣中重度反流;1 例为主动脉弓中断合并室间隔缺损术后主动脉瓣狭窄;1 例为主动脉弓中断合并室间隔缺损术后降主动脉狭窄;1 例为肺动脉闭锁合并室间隔缺损术后主动脉瓣中度反流,肺动脉分支狭窄。NCPR 组为 1 例右室双出口合并主动脉狭窄术后室缺残余分流,降主动脉残余梗阻;1 例为主动脉弓中断合并室间隔缺损术后室缺残余分流;1 例为室间隔缺损合并房间隔缺损术后二尖瓣中重度反流

partial thromboplastin time, APTT) 50~70 s、红细胞压积 0.30~0.40、血小板计数 $>80 \times 10^9/L$ 、纤维蛋白原 $>1.5 g/L$,必要时可输注红细胞悬液或血小板。若存在持续性严重纵膈出血则行血栓弹力图检查,如为外科性出血,需立即根据出血部位及出血量及时开胸止血或局部压迫止血,如其他原因,可根据病情使用其他血液制品,如新鲜冰冻血浆、冷沉淀、纤维蛋白原或抗纤溶药物,如氨甲环酸。如渗血严重,给予注射用重组人凝血因子 VIIa。同时定时仔细观察离心泵及管道内有无附壁血栓形成并给予相应处理。

1.2.6 肾脏管理 在 ECMO 循环期间,当尿量降至小于 $2 \sim 3 ml/(kg \cdot h)$ 时,给予利尿剂促进利尿。若患儿在辅助中出现连续 3 h 少尿或无尿、肌酐和尿素氮大于 2 倍正常值以及使用腹膜透析效果不佳的情况,则在 ECMO 循环管道中接入连续肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)系统。

1.2.7 其他管理 对于 ECMO 期间延迟关胸的患儿给予广谱预防性抗菌药物治疗,并根据需要调整剂量。ECMO 建立后 24~48 h 开始补充营养,优先使用肠内途径,若吸收不良则行肠外营养。每日监测胸片、超声心动图和头颅 B 超来评估心肺脑等重要脏器的功能。经胸超声心动图可评价心脏充盈程度、心室收缩/舒张状态、射血分数、残余病变等情况,必要时亦可进行 CT 及心导管检查。

1.2.8 ECMO 撤离 撤机时机取决于患儿的临床情

况、血流动力学稳定性以及是否存在任何可纠正的残余解剖。一旦确定撤离,在提高正性肌力药物剂量和呼吸机设置的同时逐渐降低流量。当患儿对辅助流量的要求低于 $0.3 L/min$ 或低于 $20 \sim 30 ml/(kg \cdot min)$ 时,可尝试停机。如果血压下降大于 30%,则暂缓撤机,反之则撤离 ECMO。

1.3 资料收集 患儿术前一般情况;CPB 时间及主动脉阻断时间、ECMO 安装前乳酸值、ECMO 辅助时间、ICU 停留时间、总住院时间、ECMO 脱机率、院内存活率以及 ECMO 相关并发症等。

1.4 统计方法 数据采用 SPSS 26.0 进行统计分析,描述性分析符合正态分布的数据采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,偏态分布的数据采用中位数四分位数间距[$Q(Q1, Q3)$]表示,分类数据采用例数百分比[n(%)]表示。组间比较连续型数据采用独立样本 t 检验或秩和检验。使用 Fisher's 精确检验或卡方检验用于分类变量, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组患儿在手术年龄、体重、CPB 时间、主动脉阻断时间等无显著差异。安装 ECMO 前的乳酸值 NCPR 组患儿明显低于 ECPR 组($P = 0.001$)。在 ECMO 期间的辅助时间、机械通气时间、ICU 住院时间及总住院时间均无显著差异。见表 1。

比较 ECPR 组与 NCPR 组患儿并发症的发生情况,在感染、手术部位出血或创面渗血、血栓形成、脑

出血、及是否存在残余解剖问题等方面均无显著差异,但在肾衰($P=0.030$)的发生情况以及消化道出血的发生率($P=0.039$) ECPR 组明显高于 NCPR 组,具有显著差异。见表 2。

在本研究的所有 ECMO 患儿中,成功撤离 ECMO 为 40 例(68.97%),出院为 31 例(53.45%)。在 ECPR 组的 26 例(44.83%)患儿中,成功撤离 ECMO 的患儿有 14 例(53.85%),出院 10 例(38.46%); NCPR 组的患儿共有 32 例(55.17%),撤离 ECMO 的患儿为 26 例(81.25%),出院患儿 21 例(65.63%),两者间的脱机率($P=0.025$)与存活率($P=0.039$)具有显著差异。

3 讨论

近年来,有报道称儿童院内心脏骤停发生率为 1%~3%,而对于心脏术后的患儿在 ICU 内发生心脏骤停则高达 6%^[5]。心脏术后患儿的心功能迅速降低并毫无预警,可能与自身容量突然改变、电解质失衡、氧合能力及通气情况突然改变有关,这些情况导致的心脏骤停,往往无法通过常规复苏措施逆转,需通过 ECPR,即 CPR 后立刻实施 ECMO 来进行复苏^[6]。ECMO 技术能为心脏骤停的危重患儿迅速提供有效的循环支持,保证重要脏器的氧供,可成功抢救对常规 CPR 技术反应不佳的心脏骤停患者。但是,毫无预警的 ECPR 和普通择时安装的 ECMO 病例相比还是存在管理策略上的差异,两者预后也大不相同。本研究发现,同为安装 ECMO,ECPR 组的脱机率与出院率明显低于 NCPR 组,这可能与其行 CPR 后产生的相关并发症有关;ECPR 组在 ECMO 安装之前的乳酸值明显高于 NCPR 组,这可能是由于 CPR 前及 CPR 过程中全身氧供不充分,使患者在开始 ECMO 支持前发生明显的代谢性酸中毒和血清乳酸升高。有研究指出,乳酸峰值是导致 ECMO 预后较差的独立危险因素,较高的乳酸水平与 ECMO 脱机失败和死亡率有关^[7]。因此,应实时关注患儿

在 ICU 内的临床情况,在患儿病情发生恶化之前及早发现,及早干预。若需要安装 ECMO,应尽早决定,应尽量避免 ECPR 的发生,以提高心脏术后 ECMO 成功率。

ECMO 辅助过程中及撤机后的并发症一直是患儿死亡的主要原因之一,及时恰当的处理并发症也是 ECMO 支持治疗成功的关键因素。有研究表明,ECMO 期间出血是最常见的并发症之一,对死亡率有显著影响,而早期胸腔出血和大量异体输血是 ECMO 失败的重要原因^[8]。虽然 ECMO 期间两组患儿在手术部位出血或创面渗血方面并无差异,但总发生率较高,为 31 例(53.45%)。这可能是由于体内血小板和凝血因子经过 CPB 的消耗后不能维持正常凝血,而更易导致出血。ECMO 预充对血液成分的影响较大,尤其是凝血因子、血小板和纤维蛋白原的稀释,ECMO 持续时间过长和凝血机制不成熟对血液成分的损害也会导致 ECMO 中出血^[7]。对于手术创面大、抗凝及凝血因子消耗造成的活动性出血和广泛渗血,还应积极监测凝血指标并对症处理,严重的患儿需立即开胸止血。

本研究还发现 ECPR 的患儿,肾功能衰竭和消化道出血的发生率明显高于 NCPR 的患儿。有研究报道,肾功能衰竭是 ECMO 辅助治疗过程中死亡的重要危险因素^[9]。由于 CPB 术后患儿的全身炎症反应、心功能严重受损、大剂量正性肌力药物的使用、ECMO 早期的出血对血流动力学稳定的影响等多种因素的共同作用导致了急性肾损伤,特别是经历长时间 CPR 的患儿肾损伤更为明显^[10]。本研究中,ECPR 组肾衰发生率高可能同 CPR 病例经历了较长的低灌注时间,以及 CPR 中使用大剂量正性肌力药物收缩肾脏血管有关,因此导致了肾功能衰竭的发生率较高。ECMO 过程中胃肠道出血也是严重并发症之一,有研究结果提示,ECPR 患儿中胃肠道出血的发生率较高,存活率仅为 25%,且预后与 ECPR 的时间息息相关,时间越长,胃肠道出血的几

表 2 两组在患儿 ECMO 期间并发症情况[n(%)]

项目	ECPR 组(n=26)	NCPR 组(n=32)	P 值
感染	11(42.31)	18(56.25)	0.291
手术部位出血创面渗血	15(57.69)	16(50.00)	0.559
血栓	5(19.23)	6(18.75)	0.963
消化道出血	8(30.77)	3(9.38)	0.039
脑出血	6(23.08)	7(21.88)	0.913
肾衰	18(69.23)	13(40.63)	0.030

率越大,预后越差^[11]。本次研究 58 例患儿中胃肠道出血为 11 例(18.97%),ECPR 组胃肠道出血发生 8 例(30.77%),远远大于 NCPR 组的 3 例(9.38%)。这可能是 CPR 过程中,机体处于缺血缺氧的应激状态,使血液重新分布,胃肠道血供相对不足更易发生应激性溃疡和坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)。另有研究称,患儿喂养和感染是 NEC 的主要原因之一^[12],而 90%~95%的 NEC 为新生儿与早产儿^[13]。本研究中虽未统计患儿在 ECMO 后的开奶喂养时间,但发现在 ECPR 组 8 例胃肠道出血患儿中,有 6 例(75%)为新生儿,并有 5 例(62.5%)合并感染。新生儿消化系统发育不成熟,易受缺血损伤,而感染会引发肠道菌群紊乱,致病菌增殖,从而诱发肠壁炎症反应。此外,心脏骤停亦可导致肠道致病菌大量繁殖,产生内毒素并释放炎性介质,引起肠黏膜缺血和再灌注损伤,这些都是可能导致消化道出血的原因。因此,在 ECMO 过程中应高度重视这些因素,早期干预,对于降低患儿的死亡率和改善预后有一定帮助。

本研究也存在一些局限性。本研究是单中心回顾性研究,样本量较小,研究对象单一,仅为心脏手术后的患儿;本研究没有收集患儿远期预后的随访资料,无法说明 ECPR 对长期预后是否有其它影响。

4 结 论

CHD 术后行 ECPR 的患儿与择时使用 ECMO 患儿相比,脱机率与存活率均较低,肾功能衰竭及胃肠道出血等并发症发生率高。对于心脏手术后危重患儿,应当注意观察病情变化,应选择适当的时机及时快速地建立 ECMO 以保护主要脏器功能,尽量避免 ECPR,降低并发症发生率,提高 ECMO 支持的存活率。

参考文献:

- [1] Ahmadi AR, Aarabi MY. Postoperative cardiac arrest in children with congenital heart abnormalities[J]. ARYA Atheroscler, 2013, 9(2): 145-149.
- [2] del Nido PJ, Dalton HJ, Thompson AE, *et al.* Extracorporeal

membrane oxygenator rescue in children during cardiac arrest after cardiac surgery[J]. Circulation, 1992, 86(5 Suppl): II300-II304.

- [3] Wolf MJ, Kanter KR, Kirshbom PM, *et al.* Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for pediatric cardiac patients[J]. Ann Thorac Surg, 2012, 94(3): 874-879.
- [4] Prodhon P, Fiser RT, Dyamenahalli U, *et al.* Outcomes after extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (ECPR) following refractory pediatric cardiac arrest in the intensive care unit[J]. Resuscitation, 2009, 80(10): 1124-1129.
- [5] Lasa JJ, Rogers RS, Localio R, *et al.* Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (E-CPR) during pediatric in-hospital cardiopulmonary arrest is associated with improved survival to discharge: a report from the American Heart Association's Get with Guidelines - Resuscitation (GWTG-R) registry[J]. Circulation, 2016, 133(2): 165-176.
- [6] Kane DA, Thiagarajan RR, Wypij D, *et al.* Rapid-response extracorporeal membrane oxygenation to support cardiopulmonary resuscitation in children with cardiac disease[J]. Circulation, 2010, 122(11 Suppl): S241-S248.
- [7] Guo Z, Yang Y, Zhang W, *et al.* Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in children after open heart surgery[J]. Artif Organs, 2019, 43(7): 633-640.
- [8] Aubron C, Cheng AC, Pilcher D, *et al.* Factors associated with outcomes of patients on extracorporeal membrane oxygenation support: a 5-year cohort study[J]. Crit Care, 2013, 17(2): R73.
- [9] Costello JM, Cooper DS, Jacobs JP, *et al.* Intermediate-term outcomes after paediatric cardiac extracorporeal membrane oxygenation -- what is known (and unknown) [J]. Cardiol Young, 2011, 21 Suppl 2: 118-123.
- [10] 于新迪,杨寅愉,沈佳,等. 体外膜肺氧合在新生儿复杂先天性心脏病术后救治中的效果分析[J]. 中国体外循环杂志, 2018, 16(1): 7-11.
- [11] 于新迪,杨寅愉,沈佳,等. 儿童体外膜氧合合并胃肠道出血的危险因素分析[J]. 中国体外循环杂志, 2019, 17(3): 161-165.
- [12] Schuller SS, Kramer BW, Villamor E, *et al.* Immunomodulation to prevent or treat neonatal sepsis: past, present, and future[J]. Front Pediatr, 2018, 6: 199.
- [13] Teiserskas J, Bartasiene R, Tameliene R. Associations between red blood cell transfusions and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: ten-year data of a tertiary neonatal unit[J]. Medicina (Kaunas), 2019, 55(1): 16.

(收稿日期:2020-12-22)

(修订日期:2021-01-18)