

· 论 著 ·

早产儿呼吸窘迫综合征肺表面活性物质治疗 两种给药方法比较

张艳丽¹, 朱鹏², 杨蓉¹, 王鑫鑫¹, 尹晓光¹

1.安徽省妇幼保健院新生儿科, 安徽 合肥 230001; 2.安徽医科大学公共卫生学院, 安徽 合肥 230032

摘要: **目的** 比较微创肺表面活性物质(PS)给药(LISA)和气管插管-PS给药-拔管(INSURE)治疗早产儿呼吸窘迫综合征(RDS)的效果, 为提高早产儿RDS治疗效果、减少并发症提供参考。**方法** 选择安徽省妇幼保健院治疗的RDS早产儿71例, 随机纳入LISA组和INSURE组, 实施基础支持治疗和呼吸支持治疗, 分别采用LISA和INSURE给药方法行PS治疗。比较两组患儿的一般资料、治疗前后动脉血气分析、呼吸支持时间和并发症发生率。**结果** LISA组31例, 胎龄为(29.81±0.99)周, 男婴22例; INSURE组40例, 胎龄为(30.02±1.13)周, 男婴26例。两组患儿胎龄、出生体重、性别等一般资料比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, LISA组PaO₂为(78.35±6.55) mmHg, 低于INSURE组的(87.68±8.21) mmHg ($P<0.05$); PaCO₂为(43.03±6.34) mmHg, 高于INSURE组的(38.68±9.69) mmHg ($P<0.05$); 支气管肺发育不良发生率为48.39%, 低于INSURE组的72.50% ($P<0.05$); 线性回归分析结果显示随着LISA给药时间延长(2~7 min), 患儿最低心率呈线性增高($\beta=13$, $P<0.05$)。**结论** 相较于INSURE, LISA给药治疗可缓慢改善RDS早产儿通气氧合, 减少过度通气, 降低支气管肺发育不良发生率; 且适当延长给药时间可降低心率减慢发生率。

关键词: 早产儿; 呼吸窘迫综合征; 微创肺表面活性物质给药; 气管插管-肺表面活性物质给药-拔管

中图分类号: R722.6 文献标识码: A 文章编号: 2096-5087(2023)09-0757-05

Comparison of the effectiveness of two pulmonary surfactant administration methods among premature infants with respiratory distress syndrome

ZHANG Yanli¹, ZHU Peng², YANG Rong¹, WANG Xinxin¹, YIN Xiaoguang¹

1.Department of Neonatology, Anhui Provincial Maternity and Child Health Hospital, Hefei, Anhui 230001, China;

2.School of Public Health, Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230032, China

Abstract: Objective To compare the effectiveness of less invasive surfactant administration (LISA) and intubate surfactant extubation (INSURE) on respiratory distress syndrome (RDS) among premature infant, so as to provide insights into improving treatment effects and reducing complications of RDS among premature infants. **Methods** A total of 71 premature infants with RDS in Anhui Provincial Maternity and Child Health Hospital were randomly assigned into the LISA and INSURE group, and pulmonary surfactant (PS) administration was carried out by LISA and INSURE with basic support therapy and respiratory support therapy. The general information, arterial blood gas analysis before and after treatment, respiratory support time and incidence of complications were collected and compared between the two groups. **Results** There were 31 cases in the LISA group, with a gestational age of (29.81±0.99) weeks and 22 male cases, and 40 cases in the INSURE group, with a gestational age of (30.02±1.13) weeks and 26 male cases. There were no significant differences in basic characteristics (including gestational age, birth weight, gender, etc.) between the two groups (all

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2023.09.005

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82173531); 合肥市卫生健康委员会2021年度应用医学研究项目(HWK2021yb016)

作者简介: 张艳丽, 硕士, 主治医师, 主要从事新生儿常见疾病诊治工作

通信作者: 尹晓光, E-mail: 323159507@qq.com

$P>0.05$). After administration, the level of PaO_2 was lower in the LISA group than in the INSURE group [(78.35±6.55) mmHg vs. (87.68±8.21) mmHg, $P<0.05$], the level of PaCO_2 was higher in the LISA group than in the INSURE group [(43.03±6.34) mmHg vs. (38.68±9.69) mmHg, $P<0.05$], and the incidence of bronchopulmonary dysplasia was lower in the LISA group than in the INSURE group (48.39% vs. 72.50%, $P<0.05$). Linear regression analysis showed that with the duration of LISA administration increase (2–7 min), the minimum heart rate of premature infants increased linearly ($\beta=13$, $P<0.05$). **Conclusions** Compared with INSURE, LISA administration could slowly improve ventilation oxygenation, reduce hyperventilation and incidence of bronchopulmonary dysplasia among premature infants with RDS. The incidence of slow heart rate may be reduced by appropriately prolonging the administration duration.

Keywords: premature infant; respiratory distress syndrome; less invasive surfactant administration; intubate surfactant extubate

随着新生儿危重症医学的快速发展,早产儿尤其是极/超早早产儿存活率明显提高,但呼吸窘迫综合征(despiratory distress syndrome, RDS)仍是主要死亡原因之一^[1-2]。RDS是肺表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)缺乏导致广泛肺泡萎陷和通气血流比例失调的急性呼吸衰竭,如不及时诊治,患儿可因严重低氧和呼吸衰竭而死亡。有研究显示,出生后早期持续气道正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)联合PS替代治疗,可显著改善早产儿RDS的预后^[3]。目前临床广泛应用的给药方式为气管插管-PS给药-拔管(intubate surfactant extubate, INSURE),但需气管插管和人工正压通气,插管会引起气道黏膜损伤,且PS注入时气囊正压通气不能精准控制压力,高气道压力和高潮气量可导致肺泡等组织损伤,增加相关并发症发生风险^[4-5]。为控制这种损伤,近年国内外开展了持续无创呼吸支持下联合微创PS给药(less invasive surfactant administration, LISA)的应用^[6]。本研究比较RDS早产儿PS治疗的LISA和INSURE给药方法的干预效果,为提高RDS治疗效果、预防RDS相关并发症提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

选择2020—2021年在安徽省妇幼保健院住院治疗的71例RDS早产儿为研究对象。纳入标准:(1)符合《实用新生儿学》(第5版)RDS诊断标准^[7];(2)胎龄 ≤ 32 周;(3)自主呼吸较强;(4)符合选择性PS替代治疗策略。排除标准:(1)出生后 > 12 h入院;(2)出生后即需要有创机械通气呼吸支持;(3)合并先天性肺发育不良、遗传代谢性疾病或复杂性先天性心脏病等危及生命的先天发育异常;(4)重度窒息,即出生后5min Apgar评分 ≤ 3 分。本研究经安徽医科大学附属妇幼保健院医学伦理委员会审查,家长均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 PS治疗干预

符合纳入标准的患儿入院时进行编号,采用随机数表法分配入LISA组和INSURE组。两组患儿均实施基础支持治疗,包括维持中性温度、电解质和液体摄入量管理、咖啡因兴奋呼吸中枢及抗菌药物应用(至排除败血症);实施呼吸支持治疗防治肺泡萎陷,首选经鼻式持续气道正压通气(nasal continuous positive airway pressure, NCPAP)。当存在以下情况时给予有创机械通气治疗:(1)持续低氧血症,当 $\text{FiO}_2 > 60\%$,动脉血 PaO_2 仍 < 50 mmHg,或 $\text{TcSO}_2 < 85\%$;(2)呼吸性酸中毒,动脉血气pH值 < 7.20 ,同时 $\text{PaCO}_2 \geq 60$ mmHg;(3)严重呼吸暂停,经药物干预无效^[8]。

LISA法:在NCPAP呼吸支持下,持喉镜暴露声门,用镊子直接将LISA管(苏械注准20192080040)插入声门后继续置入1~2 cm,移除喉镜,于2~7 min内将PS沿LISA管缓慢注入气管,推注中应间断回抽胃管观察有无PS反流。操作前不使用药物镇静,操作过程中通过心电监护连续监测并记录患儿心率、经皮氧饱和度情况,如有心动过缓、呼吸暂停等,暂停推注,待缓解后继续。采取**INSURE法:**持喉镜暴露声门,插入气管插管导管并固定,在人工正压通气下将注射器针头穿透气管导管侧壁,于2 min左右将PS沿气管导管滴入气管。PS制剂为注射用牛PS(珂立苏,70 mg/支,华润双鹤有限公司),给药剂量为100 mg/kg。

1.2.2 评价指标

收集患儿的性别、胎龄、年龄、出生体重、Apgar评分、早发型败血症资料,以及母亲的剖宫产、胎膜早破、妊娠糖尿病、妊娠高血压、绒毛膜羊膜炎和产前促胎肺成熟激素使用情况等。检测PS治疗前和治疗后2h动脉血气分析指标,记录住院期间总用氧时间、无创呼吸支持时间和出生后72h内机械通气率。

观察 PS 治疗中出现的不良反应, 以及治疗后 RDS 相关并发症^[7]和死亡情况。比较两组患儿治疗后通气氧合改善情况、呼吸支持时间和并发症发生情况, 时长与给药过程中最低心率的关系, 评价两种给药方法对 RDS 的干预效果。

1.3 统计分析

采用 SPSS 23.0 软件统计分析。服从正态分布的定量资料采用均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述, 组间比较采用成组 *t* 检验, 动脉血气指标治疗前后比较采用配对 *t* 检验; 定性资料采用相对数描述, 组间比较采用 χ^2 检验或连续性校正 χ^2 检验。采用一元线性回归分析 LISA 给药时长对患儿最低心率的影响。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿一般资料比较

表 1 两组患儿一般资料比较

Table 1 Comparison of general conditions between the two groups of premature infants with RDS

项目	LISA 组 (n=31)	INSURE 组 (n=40)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
胎龄/周 ^①	29.81±0.99	30.02±1.13	-0.801	0.426
出生体重/g ^①	1 297.10±225.05	1 258.25±206.03	0.716	0.323
年龄/min ^①	15.58±5.66	15.78±5.54	-0.145	0.885
1 min Apgar 评分/分 ^①	8.71±0.90	8.48±1.41	0.805	0.423
5 min Apgar 评分/分 ^①	9.81±0.47	9.78±0.69	0.215	0.830
性别 (男)	22 (70.97)	26 (65.00)	0.284	0.594
早发型败血症	1 (3.23)	0 (0)	0.017	0.898
胎膜早破	9 (29.03)	18 (45.00)	1.890	0.169
产前促胎肺成熟	24 (77.42)	36 (90.00)	1.260	0.262
剖宫产	20 (64.52)	22 (55.00)	0.655	0.418
妊娠高血压	13 (41.94)	10 (25.00)	0.540	0.763
妊娠糖尿病	10 (32.26)	9 (22.50)	1.500	0.472
绒毛膜羊膜炎	6 (19.35)	7 (17.50)	1.121	0.571

注: ^①采用 $\bar{x} \pm s$ 描述, 统计量为*t*值; 其他项采用*n* (%) 描述, 统计量为 χ^2 值。

表 2 两组患儿治疗前后血气分析指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of blood gas analysis indexes between the two groups of premature infants with RDS before and after PS application ($\bar{x} \pm s$)

动脉血气指标	治疗前				治疗后			
	LISA 组	INSURE 组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	LISA 组	INSURE 组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
pH 值	7.23±0.09	7.21±0.07	0.990	0.326	7.35±0.07	7.37±0.08	-0.622	0.536
PaO ₂ /mmHg	64.77±9.69	65.60±11.57	-0.320	0.750	78.35±6.55	87.68±8.21	-5.168	<0.001
PaCO ₂ /mmHg	53.13±11.45	54.73±8.27	-0.682	0.498	43.03±6.34	38.68±9.69	2.167	0.034

2.3 两组患儿呼吸支持时间比较

LISA 组患儿 72 h 内机械通气率为 3.23%, 无创呼吸支持时间为 (22.10±13.87) h, 总用氧时间为

LISA 组患儿 31 例, 胎龄为 (29.81±0.99) 周, 男婴 22 例; INSURE 组患儿 40 例, 胎龄为 (30.02±1.13) 周, 男婴 26 例。两组患儿胎龄、出生体重、年龄、1 min Apgar 评分、5 min Apgar 评分、性别、早发型败血症、胎膜早破、产前促胎肺成熟、剖宫产、母亲妊娠糖尿病和母亲绒毛膜羊膜炎等资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。见表 1。

2.2 两组患儿治疗后通气氧合改善情况比较

治疗前两组患儿动脉血气 pH、PaO₂、PaCO₂ 水平比较, 差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$); 治疗后, LISA 组 PaO₂ 水平低于 INSURE 组, PaCO₂ 水平高于 INSURE 组 (均 $P < 0.05$), 见表 2。LISA 组治疗后 pH、PaO₂、PaCO₂ 水平均高于治疗前 ($t = -7.629, 11.117, 5.808$, 均 $P < 0.001$)。

(29.70±13.22) h, 与 INSURE 组比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表3 两组患儿呼吸支持时间比较

Table 3 Comparison of respiratory support duration between the two groups of premature infants with RDS

项目	LISA组	INSURE组	t/χ^2 值	P 值
72 h内机械通气	1 (3.23)	3 (7.50)	0.079	0.778
无创呼吸支持时间/h ^①	22.10±13.87	22.54±12.68	-0.139	0.890
总用氧时间/h ^①	29.70±13.22	32.68±15.40	0.876	0.384

注: ①采用 $\bar{x}\pm s$ 描述, 统计量为 t 值; 其他项采用 n (%)描述, 统计量为 χ^2 值。

2.4 两组患儿并发症比较

LISA组患儿在PS治疗过程中发生PS反流3例, 发生率为9.68%; INSURE组患儿发生喉头损伤1例, 发生率为2.50%。LISA组支气管肺发育不良发生率低于INSURE组($P < 0.05$), 但两组患儿视网膜病变、肺出血/气胸、坏死性小肠结肠炎发生率和死亡率比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表4。

表4 两组患儿主要并发症及临床转归比较 [n (%)]

Table 4 Comparison of complications and clinical outcomes between the two groups of premature infants with RDS [n (%)]

并发症	LISA组	INSURE组	χ^2 值	P 值
支气管肺发育不良	15 (48.39)	29 (72.50)	4.309	0.038
早产儿视网膜病变	5 (16.13)	11 (27.50)	2.228	0.328
肺出血/气胸	1 (3.23)	2 (5.00)	<0.001	>0.999
坏死性小肠结肠炎	0 (0)	2 (5.00)	0.310	0.577
死亡	1 (3.23)	3 (7.50)	0.065	0.798

2.5 LISA给药时长与最低心率的关系

LISA组和INSURE组患儿最低氧饱和度分别为(85±10)%、(88±10)%, 差异无统计学意义($t = -1.316, P = 0.192$); 最低心率分别为(101±19)次/min、(132±8)次/min, 差异有统计学意义($t = -9.667, P < 0.001$)。以最低心率为因变量, 以LISA给药时长为自变量进行线性回归分析, 回归方程如下: 最低心率=47+13×给药时长, 给药时长在2~7 min, 每增加1 min给药时间, 早产儿最低心率增加13次/min, 给药时长可以解释最低心率变异的73.2% (调整 $R^2 = 0.732$)。

3 讨论

早产儿RDS综合管理策略是提供干预措施, 使生存最大化的同时最大限度降低并发症发生风险。

LISA主要依赖于新生儿的自主呼吸和喉部生理功能, 在PS治疗过程中不间断使用NCPAP, 相较于INSURE, LISA给药方法可以防止插管过程中肺容量的暂时丧失、肺不张导致的肺损伤^[4]。BOHLIN等^[9]通过动物模型研究发现, 自主呼吸组的肺顺应性和PS弥散比机械通气组更高。2019年欧洲新生儿RDS防治指南指出, 对于自主呼吸较好的早产儿, 推荐NCPAP联合LISA给予PS为首选方式^[1]。

早产儿暴露在高氧环境中会导致氧自由基形成过多, 进而引起多器官损伤^[7]。本研究结果显示, 与INSURE组相比, LISA组患儿用药后通气氧合改善较为缓慢, PaCO₂水平下降较为明显, 与RICCI等^[10]通过动物模型的研究结果基本一致。LISA组通气氧合的缓慢增加可以减少氧自由基产生, 降低器官损伤发生风险。INSURE组氧合改善较快可能与正压通气有关。RICCI等^[10]发现采用INSURE给药时正压通气10 min比正压通气1 min和LISA组的氧合改善更明显、快速, 但给药3 h内对肺功能的改善效果一致, 使PS在肺内均匀分布并恢复了不饱和磷脂酰胆碱池。

与INSURE方法相比, LISA并没有明显改善RDS早产儿的并发症发生率及死亡率, 仅支气管肺发育不良发生率低于INSURE组, 与既往研究结果^[11]相似。有研究表明, 即使机械通气时间很短, 仍可引起早产儿发育未成熟肺的压力伤、容量伤及萎陷伤, 同时引发炎症级联反应, 导致支气管肺发育不良, LISA可减少出生后72 h内机械通气需求、无创通气时间和总用氧时间, 进而减少短期主要的呼吸结局 (即支气管肺发育不良), 但对其他相关并发症 (如早产儿视网膜病变、坏死性小肠结肠炎等) 发生率和生存率无明显影响^[12]。气管插管会增加早产儿体内儿茶酚胺的释放, 导致全身性和肺动脉高压、心动过速、心律失常、颅内压和眼压升高; 这些反应是由于声门上区是一个高度反射性区域, 插管过程中叶片会诱导对声门上区的刺激, 随后注入PS增强刺激, 且这些反应不依赖于导管的放置, 所以不能通过插入一根直径更小的导管来减少或改变^[13]。LISA虽然是微创操作, 但在操作过程中仍需借助喉镜, 因此并不能减少早产儿视网膜病变、颅内出血和坏死性小肠结肠炎等肺外并发症的风险^[14]。

由于LISA导管没有完全充满喉部, 常见的不良反应为操作过程中PS反流, 本研究使用的LISA导管, 与胃管类软导管、血管导管类硬导管不同, 在不借助Magill钳的情况下即可置入气管, 远端侧壁的墨菲眼可防止气管导管阻塞, 有效减轻了PS推注过

程中的冲击力,进而减少PS反流,且使用狭窄的LISA导管可以减少医源性喉部和气道损伤发生率^[9]。本研究结果显示,LISA组喉头损伤发生率低于INSURE组;虽存在PS反流,但与INSURE组差异无统计学意义($P>0.05$)。随着LISA给药时间延长(2~7 min),早产儿最低心率呈线性增高。可能是由于给药时间适当延长避免了PS反流发生、减轻了气道液体负荷,从而减少了对循环系统的影响。

综上所述,相较于INSURE方法,无创呼吸支持下应用LISA方法治疗早产儿RDS,在恢复正常肺力学和肺功能、改善临床预后方面具有安全性与可行性,有利于降低支气管肺发育不良发生风险。本研究样本量较少,还需大样本、多中心的随机对照研究,纳入肺损伤生化标志物,进一步明确LISA方法对RDS早产儿转归的效果。

参考文献

- [1] MWITA S, JANDE M, KATABALO D, et al.Reducing neonatal mortality and respiratory distress syndrome associated with preterm birth:a scoping review on the impact of antenatal corticosteroids in low-and middle-income countries [J].World J Pediatr, 2021, 17 (2): 131-140.
- [2] 翁生良, 王伟燕.无创高频振荡通气在新生儿呼吸衰竭治疗中的应用进展 [J].预防医学, 2022, 34 (6): 586-589.
- [3] SWEET D G, CARNIELLI V, GREISEN G, et al.European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome-2019 update [J].Neonatology, 2019, 115 (4): 432-451.
- [4] HERTING E, HRTEL C, GPEL W.Less invasive surfactant administration: best practices and unanswered questions [J].Curr Opin P ediatr, 2020, 32 (2): 228-234.
- [5] VENTO G, VENTURA M L, PASTORINO R, et al.Lung recruitment before surfactant administration in extremely preterm neonates with respiratory distress syndrome (IN-REC-SUR-E): a randomised, unblinded, controlled trial [J].Lancet Respir Med, 2021, 9 (2): 159-166.
- [6] SHETTY S, EGAN H, CORNUAUD P, et al.Less invasive surfactant administration in very prematurely born infants [J].AJP Rep, 2021, 11 (3): 119-122.
- [7] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕.实用新生儿学 [M].5版.北京:人民卫生出版社, 2018.
- [8] 刘慧强, 童笑梅, 韩彤妍, 等.微创应用肺表面活性物质治疗早产儿呼吸窘迫综合征的多中心临床研究 [J].中华儿科杂志, 2020, 58 (5): 374-380.
- [9] BOHLIN K, BOUHAFS RK, JARSTRAND C, et al.Spontaneous breathing or mechanical ventilation alters lung compliance and tissue association of exogenous surfactant in preterm newborn rabbits [J].Pediatr Res, 2005, 57: 624-630.
- [10] RICCI F, BRESESTI I, et al.Surfactant lung delivery with LISA and INSURE in adult rabbits with respiratory distress [J].Pediatr Res, 2021, 90 (3): 576-583.
- [11] BELLOS I, FITROU G, PANZA R, et al.Comparative efficacy of methods for surfactant administration: a network meta analysis [J].Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2021, 106 (5): 474-487.
- [12] URSZULA K, EWA G.The influence of the technique of surfactant administration (LISA vs INSURE) on the outcomes of respiratory distress syndrome treatment in preterm infants [J].DEV Period Med, 2019, 23 (3): 163-171.
- [13] DE LUCA D, SHANKAR-AGUILERA S, CENTORRINO R, et al.Less invasive surfactant administration: a word of caution [J].Lancet Child Adolesc Health, 2020, 4 (4): 331-340.
- [14] DE LUCA D, SHANKAR-AGUILERA S, BANCALARI E.LISA/MIST: complex clinical problems almost never have easy solutions [J/OL].Semin Fetal Neonatal Med, 2021, 26 (2) [2023-08-02].https://doi.org/10.1016/j.siny.2021.101230.

收稿日期: 2023-06-28 修回日期: 2023-08-02 本文编辑: 徐文璐