

低侵入性肺表面活性物质治疗技术联合经鼻间歇正压通气治疗早产儿呼吸窘迫综合征

金宝 周彬 马秀慧 吴杰斌 王云 张心

徐州市中心医院（徐州医科大学徐州临床学院）新生儿科，徐州 221009

通信作者：周彬，Email: zekzj@163.com

【摘要】目的 探讨低侵入性肺表面活性物质治疗（less invasive surfactant administration, LISA）技术联合经鼻间歇正压通气（nasal intermittent positive pressure ventilation, NIPPV）治疗早产儿呼吸窘迫综合征（respiratory distress syndrome, RDS）的临床疗效及安全性。**方法** 选择 2019 年 10 月至 2021 年 11 月徐州市中心医院新生儿监护病房收治的胎龄 ≤ 34 周的 RDS 早产儿进行前瞻性研究，随机（随机数字法）分为 LISA+NIPPV 组和气管插管-使用肺表面活性物质-拔管（intubation-surfactant-extubation, INSURE）+经鼻持续气道正压通气（nasal continuous positive airway pressure, NCPAP）组。LISA+NIPPV 组在 NIPPV 支持下，经喉镜气管内置入 LISA 管，注入肺表面活性物质（pulmonary surfactant, PS）。INSURE+NCPAP 组暂停 NCPAP 支持，采取 INSURE 技术给予 PS 后继续给予 NCPAP 治疗。比较两组注入 PS 后 1 h、6 h 的血气分析、操作过程中的不良反应、临床疗效和支气管肺发育不良（bronchopulmonary dysplasia, BPD）等并发症。**结果** 共纳入 RDS 早产儿 112 例，LISA+NIPPV 组 58 例，INSURE+NCPAP 组 54 例。① LISA+NIPPV 组注入 PS 后 1 h、6 h 的血氧分压（ PaO_2 ）及 $\text{PaO}_2/\text{吸入氧气分数}$ （ FiO_2 ）（P/F）显著高于 INSURE+NCPAP 组相应时间点，二氧化碳分压（ PaCO_2 ）则显著低于 INSURE+NCPAP 组，差异均有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。② 与 INSURE+NCPAP 组相比，LISA+NIPPV 组 72 h 内气管插管机械通气率（15.5% vs. 33.3%）、无创呼吸支持时间 [（7.5 \pm 4.3）d vs.（9.9 \pm 5.5）d]、总用氧时间 [（10.5 \pm 3.5）d vs.（13.3 \pm 4.1）d]、撤机失败率（8.6% vs. 31.0%）、呼吸暂停次数 [7.0 次（3.0 ~ 21.0 次）vs. 15.0 次（4.0 ~ 28.0 次）] 及 2 次使用 PS 率（17.2% vs. 33.3%）均降低，差异均有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。③ LISA+NIPPV 组 PS 反流发生率低于 INSURE+NCPAP 组（13.8% vs. 35.2%），差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），两组置管所用时间差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。④ LISA+NIPPV 组患儿 BPD 发生率低于 INSURE+NCPAP 组（10.3% vs. 25.9%），差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；其他并发症比较，差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。**结论** LISA 技术联合 NIPPV 治疗早产儿 RDS，能有效改善氧合，减少二氧化碳潴留，降低气管插管机械通气率、缩短无创呼吸支持时间，减少 BPD 的发生。

【关键词】 呼吸窘迫综合征；新生儿；低侵入性肺表面活性物质治疗；肺表面活性物质；无创呼吸支持；婴儿，早产

基金项目：徐州市科技局重点研发计划（社会发展 KC18188）

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2023.06.006

Clinical research of less invasive surfactant administration combined with nasal intermittent positive pressure ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome

Jin Bao, Zhou Bin, Ma Xiuhui, Wu Jiebing, Wang Yun, Zhang Xin

Department of Neonatology, Xuzhou Central Hospital (Xuzhou Clinical College of Xuzhou Medical University), Xuzhou 221009, China

Corresponding author: Zhou Bin, Email: zekzj@163.com

【Abstract】Objective To evaluate the efficacy and safety of less invasive surfactant

administration (LISA) combined with nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) in the treatment of infants with respiratory distress syndrome (RDS). **Methods** A prospective study was conducted on preterm infants of gestational age ≤ 34 weeks with RDS who were admitted to the Neonatal Intensive Care Unit of Xuzhou Central Hospital from October 2019 to November 2021. The infants were randomly assigned into the LISA+NIPPV group and the intubation-surfactant-extubation (INSURE) +nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) group. In the LISA+NIPPV group, with the support of NIPPV, a Lisa tube was inserted through the vocal cords under direct vision with direct laryngoscope, and then pulmonary surfactant (PS) was infused into the lung. In the INSURE+NCPAP group, the patients were endotracheally intubated and infused with PS into the lung through endotracheal tube, then extubated and continued to receive NCPAP therapy (INSURE). The blood gas analysis at 1 h and 6 h after PS infusion, the adverse reactions during injection, clinical efficacy, bronchopulmonary dysplasia (BPD) and other related complications were compared between the two groups. **Results** A total of 112 preterm infants with RDS were enrolled, including 58 in the LISA+NIPPV group and 54 in the INSURE+NCPAP group. The blood oxygen partial pressure (PaO_2) and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (P/F) in the LISA+NIPPV group were significantly higher than those in the INSURE+NCPAP group at 1 h and 6 h after PS infusion, while carbon dioxide partial pressure (PaCO_2) were significantly lower than that in the INSURE+NCPAP group, and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). The rate of tracheal intubation within 72 h (15.5% vs. 33.3%), the duration of non-invasive ventilation [(7.5 \pm 4.3) d vs. (9.9 \pm 5.5) d], total oxygen inhaling [(10.5 \pm 3.5) d vs. (13.3 \pm 4.1) d], failure rate of machine withdrawal (8.6% vs. 31.0%), the times of apnea [7.0 (3.0-21.0) times vs. 15.0 (4.0-28.0) times] and re-administration of PS (17.2% vs. 33.3%) in the LISA+NIPPV group were significantly lower than those in the INSURE+NCPAP group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The incidence of regurgitation in the LISA+NIPPV group was lower than that in the INSURE+NCPAP group (13.8% vs. 35.2%), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in the time needed for intubation between the two groups ($P > 0.05$). The occurrence of BPD in the LISA+NIPPV group was significantly lower than that in the INSURE+NCPAP group (10.3% vs. 25.9%), and there was no significant difference in other related complication between the two groups (all $P > 0.05$). **Conclusions** LISA combined with NIPPV in the treatment of preterm infants with RDS can effectively improve oxygenation, reduce carbon dioxide retention, reduce the mechanical ventilation rate, shorten the duration of noninvasive mechanical ventilation, and reduce the incidence of BPD.

【 Key words 】 Respiratory distress syndrome, newborn; Less invasive surfactant administration; Pulmonary surfactant; Non-invasive respiratory support; Infant, preterm

Fund program: Key Research and Development Plan of Xuzhou Science and Technology Bureau (Social Development KC18188)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2023.06.006

新生儿呼吸窘迫综合征 (respiratory distress syndrome, RDS) 主要由于肺表面活性物质 (pulmonary surfactant, PS) 缺乏或不足所致, 以呼吸窘迫进行性加重为主要临床表现。经鼻持续气道正压通气 (nasal continuous positive airway pressure, NCPAP) 联合气管插管 - 注入 PS - 拔管 (intubation-surfactant-extubation, INSURE) 技术已广泛用于治疗早产儿 RDS, 但仍有较高的失败率, 进而增加了气管插管有创机械通气的使用率^[1-2]。

经鼻间歇正压通气 (nasal intermittent positive

pressure ventilation, NIPPV) 作为无创通气的主要模式, 在国外被重新提出并得到高度重视, 但关于 NIPPV 作为初始呼吸支持模式的有效性 & 安全性仍有争议^[3-4]。近年来, 随着肺保护通气策略的提出, 由于 INSURE 技术易引起肺组织损伤, 国内外逐渐将低侵入性肺表面活性物质治疗 (less invasive surfactant administration, LISA) 技术应用于临床^[5]。为了解 LISA 技术联合 NIPPV 治疗早产儿 RDS 和预防支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD) 的临床疗效及安全性, 本研究团

队于 2019 年 10 月至 2021 年 11 月开展了一项前瞻性随机对照研究,以寻求更理想的 PS 给药方式及无创呼吸支持模式。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2019 年 10 月至 2021 年 11 月徐州市中心医院新生儿监护病房收治的 RDS 早产儿为研究对象,进行前瞻性对照研究。RDS 符合《实用新生儿学》诊断标准^[6]:生后 6 h 内出现进行性呼吸困难,呼吸急促,呼吸次数 > 60 次 / min,伴有呻吟和吸气三凹征;胸部 X 线片表现为两肺野透亮度降低、毛玻璃样,严重者整个肺野呈白肺。采用随机数字表法,将患儿分为 LISA+NIPPV 组和 INSURE+NCPAP 组。最终共计纳入 112 例,其中 LISA+NIPPV 组 58 例,INSURE+NCPAP 组 54 例。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(XZXY-LK-20180812-018),患儿监护人均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 纳入标准与排除标准 纳入标准:①胎龄 ≤ 34 周,出生后 6 h 内出现进行性呼吸窘迫而自主呼吸尚有力;②出生后 6 h 内入院,需要给予并适合使用无创呼吸支持及 PS 治疗;③注入第 1 次 PS 前未进行气管插管;④胸部 X 线检查表现为 RDS I ~ III 级。排除标准:①生后即需气管插管机械通气或入院前已应用 PS;②心血管系统不稳定,包括心搏骤停、严重心律失常、休克、组织低灌注等;③宫内感染性肺炎(包括 B 组溶血性链球菌)、频繁呕吐、严重腹胀、消化道大出血、局部损伤(包括鼻黏膜、口腔、面部)等;④先天畸形,包括先天性膈疝、食管气管瘘、唇腭裂等;⑤患儿监护人拒绝参加此研究。

1.2.2 治疗方法 根据患儿鼻孔直径选用不同型号的双鼻塞,立即给予相应的无创呼吸支持。两组早产儿均给予循环支持、肠外营养、维持电解质平衡、咖啡因、常规留置胃管及对症支持治疗。

① LISA+NIPPV 组:患儿入院后将双鼻塞连接菲萍(Fabian)新生儿呼吸机(瑞士 ACUTRONIC Medical Systems AG 公司),采用 NIPPV 模式。初始参数设置^[7-8]:吸气峰压(peak inspiratory pressure, PIP)为 15~25 cmH₂O(1 cmH₂O=0.098 kPa),呼气末正压(positive end expiratory pressure, PEEP)为 4~6 cmH₂O,呼吸

频率为 15~40 次 / min,吸气时间为 0.3~0.5 s,吸入氧分数(fraction of inspired oxygen, FiO₂)为 21% ~ 40%。PS 应用:在喉镜直视下经口将 LISA 管(华润双鹤药业股份有限公司)插入气管内,插入深度为[出生体重(kg)+6 cm],注射器接口处和注射器密闭连接,3~5 min 内匀速注入 PS(猪肺磷脂注射液,药品注册号 HJ20181202,意大利凯西制药公司)200 mg/kg,注入完毕后拔出 LISA 管,整个过程在 NIPPV 支持下进行,注入过程间断回抽胃管,观察有无 PS 反流。

② INSURE+NCPAP 组:患儿入院后将双鼻塞连接菲萍(Fabian)新生儿呼吸机(同上),采用 NCPAP 模式。初始参数设置^[7-8]:PEEP 为 6~8 cmH₂O,FiO₂ 为 21%~40%。PS 应用:暂停 NCPAP 支持,气管插管成功后固定气管导管,插入深度为[出生体重(kg)+6 cm],头皮针刺入气管导管,同时持续气囊正压通气(频率约 40~60 次 / min),3~5 min 匀速注入 PS(猪肺磷脂注射液,药品注册号 HJ20181202,意大利凯西制药公司)200 mg/kg,继续给予 NCPAP 呼吸支持。

1.2.3 无创呼吸机撤机指征^[9] 患儿临床症状及胸部 X 线片好转,经皮血氧饱和度(transcutaneous oxygen saturation, TcSO₂)及血气分析正常,循环稳定,并且维持病情平稳至少 12 h。NCPAP 模式下,PEEP ≤ 4 cmH₂O,FiO₂ $< 30\%$;NIPPV 模式下,PIP < 14 cmH₂O,PEEP ≤ 4 cmH₂O,呼吸频率 < 15 次 / min,FiO₂ $< 30\%$ 时撤机。

1.2.4 再次使用 PS 和气管插管指征^[9-10] 所有患儿在距离第 1 次给予 PS 6~8 h 后,如果存在 RDS 病情进展,如氧需求增加或需机械通气,并初步排除其他原因,可给予第 2 次甚至第 3 次 PS,给药范围 200 mg/kg。观察患儿的临床表现及血气分析,符合以下之一,视为无创呼吸支持失败,改为气管插管机械通气:①气体交换无改善,呼吸困难加重;②低氧血症,即 FiO₂ ≥ 0.4 时,PaO₂ < 50 mmHg 或 TcSO₂ $< 88\%$;③高碳酸血症,即 PaCO₂ > 60 mmHg, pH < 7.20 ;④频繁呼吸暂停发作,即可自行恢复的呼吸暂停 ≥ 3 次 / h,或 24 h 内出现 1 次需要气囊正压通气的呼吸暂停;⑤血流动力学不稳定、低血压、严重心律失常。

1.2.5 监测指标 ①血气指标:气管注入 PS 后 1 h、6 h 的 PaCO₂ 和 PaO₂,并计算 P/F 值,即 PaO₂/FiO₂。②操作过程中的不良反应:置管所用时间(从

喉镜放入口腔至置管成功拔出喉镜的用时)、PS 反流发生率、心动过缓及经皮血氧饱和度下降等;③临床疗效:治疗 72 h 内气管插管率、无创呼吸支持时间、总用氧时间、2 次使用 PS 比例、撤机失败率、呼吸暂停次数(呼吸暂停 ≥ 20 s,同时伴有心率 < 100 次/min 或经皮测脉氧饱和度 < 0.85)及病死率;④并发症:记录发生 BPD、脑室内出血(intra-ventricular hemorrhage, IVH)、气漏、肺出血、早产儿视网膜病(retinopathy of prematurity, ROP)及新生儿坏死性小肠结肠炎(neonatal necrotizing enterocolitis, NEC)的例数。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 20.0 进行统计学分析。计数资料采用率(%)表示,比较采用四格表资料的 Pearson χ^2 检验或连续性校正 χ^2 检验。计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组比较采用成组 t 检验,治疗前后比较采用自身配对 t 检验。呈偏态分布的计量资料采用中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,组间比较采用 Kruskal-Wallis H 秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料比较

两组患儿性别、胎龄、出生体重、出生后胸部 X 线分级、5 min Apgar 评分、SNAPPE- II 评分、分娩前 24 h 至 7 d 孕母是否使用过完整疗程激素及分娩方式等,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 不同时间点血气分析及呼吸功能指标比较

两组治疗前 PaCO₂、PaO₂ 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。LISA+NIPPV 组注入 PS 后 1 h、6 h 的 PaO₂ 及 P/F 值显著高于 INSURE+NCPAP 组相应时间点,而 PaCO₂ 则低于 INSURE+NCPAP 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 操作过程中的不良反应比较

LISA+NIPPV 组 PS 反流低于 INSURE+NCPAP 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组在操作过程中置管时间、心动过缓和经皮氧饱和度下降情况差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 临床疗效比较

LISA+NIPPV 组治疗 72 h 内气管插管率、无创呼吸支持时间、总用氧时间、2 次使用 PS 比例及撤机失败率均显著低于 INSURE+NCPAP 组,差

表 1 两组患儿一般临床资料比较

Table 1 Comparison of the general clinical data between the two groups

组别	例数	男性 (n, %)	胎龄 (周, $\bar{x} \pm s$)	体重 (g, $\bar{x} \pm s$)	剖宫产 (n, %)	宫内窘迫 (n, %)	Apgar 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	胸部 X 线分级 (n, %)
LISA+NIPPV 组	58	31(53.4)	30.1 \pm 2.0	1236 \pm 314	20(34.5)	7(12.1)	8.3 \pm 1.1	20/32/6
INSURE+NCPAP 组	54	30(55.6)	30.5 \pm 1.6	1255 \pm 317	22(40.7)	8(14.8)	8.2 \pm 1.2	16/33/5
χ^2/t 值		0.050	-1.158	-0.259	0.467	0.182	0.312	0.256
P 值		0.823	0.250	0.796	0.494	0.670	0.735	0.621

组别	例数	妊娠期合并 糖尿病 (n, %)	妊高症 (n, %)	完整疗程激素 (n, %)	胎膜早破 > 18 h (n, %)	SNAPPE II (分, $\bar{x} \pm s$)	首次使用 PS 时间 (min, $\bar{x} \pm s$)
LISA+NIPPV 组	58	12(20.1)	12(20.1)	35(60.3)	12(20.1)	22.6 \pm 6.3	54.9 \pm 25.8
INSURE+NCPAP 组	54	10(18.5)	12(22.2)	30(55.6)	15(27.8)	24.4 \pm 6.8	59.6 \pm 32.3
χ^2/t 值		0.084	0.039	0.263	0.768	-1.418	-0.866
P 值		0.773	0.843	0.608	0.381	0.159	0.388

注: LISA 为低侵入性肺表面活性物质治疗; NIPPV 为经鼻间歇正压通气; INSURE 为气管插管-注入 PS-拔管; NCPAP 为经鼻持续气道正压通气; SNAPPE- II 为新生儿急性生理学评分(围生期补充并简化版); PS 为肺表面活性物质

表 2 两组患儿血气分析及呼吸功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of blood gas analysis and respiratory function indicators between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PaCO ₂			PaO ₂			P/F 值		
		治疗前	治疗后 1 h	治疗后 6 h	治疗前	治疗后 1 h	治疗后 6 h	治疗前	治疗后 1 h	治疗后 6 h
LISA+NIPPV 组	58	52.3 \pm 6.5	44.5 \pm 7.0	40.3 \pm 6.5	57.4 \pm 15.9	72.1 \pm 16.5	81.2 \pm 11.5	158 \pm 62	206 \pm 35	224 \pm 43
INSURE+NCPAP 组	54	51.5 \pm 6.1	47.3 \pm 6.8	43.9 \pm 5.0	57.1 \pm 16.1	64.8 \pm 15.5	74.5 \pm 14.0	156 \pm 60	191 \pm 38	209 \pm 38
t 值		0.607	-2.089	-3.315	0.089	2.437	2.775	0.603	2.102	2.293
P 值		0.545	0.039	0.001	0.929	0.016	0.006	0.552	0.041	0.032

注: LISA 为低侵入性肺表面活性物质治疗; NIPPV 为经鼻间歇正压通气; INSURE 为气管插管-注入 PS-拔管; NCPAP 为经鼻持续气道正压通气; PaCO₂ 为动脉血二氧化碳分压; PaO₂ 为动脉血氧分压; P/F 值为动脉血氧分压/吸入氧分数

异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。2 组患儿病死率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

2.5 相关并发症比较

LISA+NIPPV 组 BPD 发生率低于 INSURE+NCPAP

组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组 IVH、ROP、气漏、肺出血、NEC 及喂养不耐受等并发症发生率比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 5。

表 3 两组患儿操作过程中的不良反应比较

Table 3 Comparison of adverse reactions during operation between the two groups

组别	例数	插管时间 ($s, \bar{x} \pm s$)	PS 反流 ($n, \%$)	心率最低值 (次/min, $\bar{x} \pm s$)	TcSO ₂ 最低值 ($\bar{x} \pm s$)
LISA+NIPPV 组	58	16.7 ± 4.2	8 (13.8)	115 ± 16	0.92 ± 0.06
INSURE+NCPAP 组	54	17.3 ± 4.0	16 (35.2)	118 ± 20	0.83 ± 0.05
χ^2/t 值		-0.738	4.165	-0.869	0.632
P 值		0.462	0.041	0.403	0.421

注: LISA 为低侵入性肺表面活性物质治疗; NIPPV 为经鼻间歇正压通气; INSURE 为气管插管-注入 PS-拔管; NCPAP 为经鼻持续气道正压通气; PS 为肺表面活性物质; TcSO₂ 为经皮血氧饱和度

表 4 两组患儿临床疗效比较

Table 4 Comparison of clinical outcomes between the two groups

组别	例数	气管插管 ($n, \%$)	无创时间 ($d, \bar{x} \pm s$)	总用氧时间 ($d, \bar{x} \pm s$)	2 次使用 PS($n, \%$)	撤机失败 ($n, \%$)	呼吸暂停 [次, $M(Q_L, Q_U)$]	病死率 ^a ($n, \%$)
LISA+NIPPV 组	58	9 (15.5)	7.5 ± 4.3	10.5 ± 3.5	10(17.2)	5(8.6)	7.0(3.0 ~ 21.0)	4 (7.0)
INSURE+NCPAP 组	54	18 (33.3)	9.9 ± 5.5	13.3 ± 4.1	18(33.3)	13(31.0)	15.0(4.0 ~ 28.0)	6 (11.1)
$\chi^2/t/Z$ 值		4.852	-2.586	-2.032	3.862	4.951	-2.211	0.611
P 值		0.028	0.011	0.033	0.049	0.026	0.032	0.434

注: LISA 为低侵入性肺表面活性物质治疗; NIPPV 为经鼻间歇正压通气; INSURE 为气管插管-注入 PS-拔管; NCPAP 为经鼻持续气道正压通气; PS 为肺表面活性物质。^a 采用连续性校正 χ^2 检验

表 5 两组患儿并发症比较(例, %)

Table 5 Comparison of complications between the two groups ($n, \%$)

组别	例数	BPD	IVH	ROP	气漏 ^a	NEC ^a	喂养不耐受
LISA+NIPPV 组	58	6(10.3)	6(10.3)	7(12.1)	3(5.2)	4(7.0)	5(8.6)
INSURE+NCPAP 组	54	14(25.9)	8(14.8)	7(13.0)	4(7.4)	3(5.6)	6(11.1)
χ^2 值		4.628	0.182	0.020	0.238	0.086	0.196
P 值		0.031	0.670	0.886	0.625	0.770	0.658

注: LISA 为低侵入性肺表面活性物质治疗; NIPPV 为经鼻间歇正压通气; INSURE 为气管插管-注入 PS-拔管; NCPAP 为经鼻持续气道正压通气; BPD 为支气管肺发育不良; IVH 为脑室内出血; ROP 为早产儿视网膜病; NEC 为新生儿坏死性小肠结肠炎。^a 采用连续性校正 χ^2 检验

3 讨论

RDS 是早产儿常见的呼吸系统疾病, 胎龄越小, 发生率越高, 是引起早产儿死亡的常见原因之一。NCPAP 联合 INSURE 技术对早产儿 RDS 的治疗具有重要意义^[11-12]。INSURE 技术在操作过程中, 气管插管会引起呼吸道损伤, 同时 PS 注入时, 气囊正压通气也不能精确控制压力, 从而增加 BPD 等并发症的发生^[13-14]。在过去的十余年中, PS 注入技术逐渐向微创方向发展, 并逐渐成为一些医学中心的首选^[15-16]。

LISA 技术是在持续无创呼吸支持下, 将 PS 经细管注入气管, 利用自主呼吸促进 PS 分布, 避免了气管插管及气囊正压通气。本研究采用质地适中的 LISA 管, 手持处做成便于握持的螺纹状, 远

端侧壁上有墨菲眼, 能有效减轻药液喷射的冲击力, 防止药液逆流。结果显示, LISA 联合 NIPPV 组 PS 反流率低于 INSURE+NCPAP 组, 差异有统计学意义。考虑与 NIPPV 可提供较高且稳定的平均气道压、患儿的自主呼吸促进 PS 在肺内快速及均匀的弥散和 LISA 管的特殊构造有关。

虽然大多数研究者认为 LISA 技术治疗早产儿 RDS 是安全的, 但也有部分研究持有不同观点。Bugter 等^[17] 回顾分析了 169 例接受 LISA 和 155 例接受 INSURE 治疗的早产儿, 结果发现, 与 INSURE 组相比, LISA 组需要较少机械通气 (35.5% vs. 76.8%), X 线检查次数、血气检查次数、使用肌力药物次数减少, 输血和抗生素治疗时间缩短, 第 7 天肠内喂养进展更快。而 Pareek 等^[18] 对 40

例胎龄为 28~36 周的 RDS 早产儿研究发现, 与 INSURE 比较, LISA 技术在 PS 给药后 72 h 内气管插管率、主要并发症发生率、呼吸支持时间、住院时间、病死率均差异无统计学意义。

随着无创呼吸支持技术的不断改进, 无创正压通气模式不再是单一的 CPAP 模式。NIPPV 是在 NCPAP 基础上间歇性地叠加一个额外气道正压的无创呼吸支持模式, 可提高平均气道压, 有利于气体交换, 从而改善患儿呼吸功能^[19-20]。近年来文献报道, NIPPV 作为初始呼吸支持模式治疗早产儿 RDS 较传统 NCPAP 更具优势^[21-22]。本研究结果显示, LISA 联合 NIPPV 治疗后 1 h、6 h 血气分析的 PaO₂ 及 P/F 值高于 INSURE+NCPAP 组治疗后的相应时间点, PaCO₂ 则降低, 并且差异均有统计学意义。这提示, 采用 LISA 技术联合 NIPPV 初始治疗早产儿 RDS, 可以快速改善患儿低氧血症, 减少 CO₂ 潴留, 二者起协同作用。

Ramaswamy 等^[23]的一项比较不同无创呼吸支持模式对 4 078 例 RDS 早产儿的呼吸支持效果的荟萃分析发现, NIPPV 可降低气管插管和有创机械通气的需求, 治疗失败的结局优于 CPAP, BPD 发生率和病死率更低, 是治疗 RDS 早产儿最有效的初级模式。Öktem 等^[24]纳入 76 例胎龄 < 32 周的 RDS 早产儿进行研究, 结果证实, NIPPV 组与 NCPAP 组的插管率分别为 10.5% 和 40%, 差异有统计学意义, 无创通气时间、腹胀、NEC、漏气综合征、病死率差异无统计学意义。

本研究结果显示, 与 INSURE 联合 NCPAP 比较, LISA 技术联合 NIPPV 治疗早产儿 RDS, 可降低治疗 72 h 内气管插管率、撤机失败率、2 次 PS 使用率, 并还可缩短无创呼吸支持时间、总吸氧时间, 其中无创呼吸支持时间及总吸氧治疗时间分别减少了 2 d 和 3 d。这说明 LISA 技术联合 NIPPV 治疗早产儿 RDS 可起到协同作用, 具有良好的临床疗效。考虑与以下因素有关^[25]: (1) LISA 技术依赖于新生儿自主呼吸将 PS 扩散到肺部, 使 PS 在肺组织融合更加迅速和完整。(2) 除具备 NCPAP 模式的所有优势, NIPPV 模式通过咽部膨胀, 进一步降低上气道阻力, 通过头部反向运动反射, 增强自主吸气动力, 重新开放及改善部分塌陷气道的顺应性, 增加功能残气量、潮气量和每分通气量。(3) 经鼻间歇增加的压力还可作为一种刺激减少呼吸暂停的发作, 并通过提高平均气道压,

更好地募集肺泡、减轻胸廓变形, 并通过降低呼吸功而提高呼吸储备。

国内外对采用无创呼吸支持及 PS 注入技术治疗早产儿 RDS 所致的并发症仍有争议^[26-27]。德国一项对 7 533 例胎龄为 22~28+6 周 RDS 早产儿的队列研究发现^[28], 与 INSURE 技术相比, LISA 技术能显著降低患儿 BPD、IVH、ROP 的发生率。本研究结果显示, LISA 联合 NIPPV 治疗早产儿 RDS, BPD 的发生率较 INSURE 联合 NCPAP 下降了约 16%, 差异均有统计学意义。两组 RDS 早产儿 IVH、气胸、肺出血、NEC、ROP 等并发症的发生率差异无统计学意义。LISA 技术联合 BiPAP 可作为早产儿肺保护性策略的一部分, 改善 RDS 早产儿肺发育结局。

综上所述, LISA 技术联合 NIPPV 治疗胎龄 ≤ 34 周的早产儿 RDS, 能有效改善氧合功能, 减少 CO₂ 潴留, 降低气管插管有创通气率, 缩短无创呼吸支持时间及氧疗时间, 提高撤机成功率, 减少 BPD 和 IVH 的发生, 是安全可行的。但本研究中样本量小, 且为单中心研究, 今后还需对 LISA 技术联合不同无创通气模式治疗不同胎龄及不同出生体重早产儿 RDS 的疗效、远期指标及随访情况深入研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 金宝: 设计实验、采集数据、分析数据、统计分析、论文撰写; 马秀慧、吴杰斌、王云、张心: 临床诊治、采集数据; 周彬: 研究指导、统计分析、论文修改

参 考 文 献

- [1] Buyuktiryaki M, Okur N, Sari FN, et al. Comparison of three different noninvasive ventilation strategies as initial respiratory support in very low birth weight infants with respiratory distress syndrome: a retrospective study[J]. Arch Pediatr, 2020, 27(6): 322-327. DOI: 10.1016/j.arcped.2020.06.002.
- [2] Dell'Orto V, Nobile S, Correani A, et al. Early nasal continuous positive airway pressure failure prediction in preterm infants less than 32 weeks gestational age suffering from respiratory distress syndrome[J]. Pediatr Pulmonol, 2021, 56(12): 3879-3886. DOI: 10.1002/ppul.25678.
- [3] Rüegger CM, Owen LS, Davis PG. Nasal intermittent positive pressure ventilation for neonatal respiratory distress syndrome[J]. Clin Perinatol, 2021, 48(4): 725-744. DOI: 10.1016/j.clp.2021.07.004.

- [4] Cresi F, Chiale F, Maggiora E, et al. Short-term effects of synchronized vs. non-synchronized NIPPV in preterm infants: study protocol for an unmasked randomized crossover trial[J]. *Trials*, 2021, 22(1): 392. DOI: 10.1186/s13063-021-05351-0.
- [5] 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. DOI: 10.1016/S2352-4642(19)30405-5.
- [6] 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, 2019: 575-577.
- [7] 中国医师协会新生儿科医师分会, 中华儿科杂志编辑委员会, 毛健, 等. 早产儿经鼻间歇正压通气临床应用指南 (2019 年版) [J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(4): 248-251. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.04.004.
- [8] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 早产儿无创呼吸支持临床应用建议 [J]. *中华儿科杂志*, 2018, 56(9): 643-647. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2018.09.002.
- [9] 周伟, 吴本清. 新生儿无创呼吸支持技术 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021: 118-119.
- [10] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 中国新生儿肺表面活性物质临床应用专家共识 (2021 版) [J]. *中华儿科杂志*, 2021, 59(8): 627-632. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20210329-00261.
- [11] 中国医师协会新生儿科医师分会. 早产儿呼吸窘迫综合征早期防治专家共识 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33(6): 438-440. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.06.010
- [12] Alwaysheh F, Alhmaideen N, Al-Ghananim R, et al. Criteria for using INSURE in management of premature babies with respiratory distress syndrome[J]. *Med Arch*, 2019, 73(4): 240-243. DOI: 10.5455/medarch.2019.73.240-243.
- [13] Abdel-Latif ME, Davis PG, Wheeler KI, et al. Surfactant therapy via thin catheter in preterm infants with or at risk of respiratory distress syndrome[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 5(5): CD011672. DOI: 10.1002/14651858.CD011672.pub2.
- [14] 赵蒙天, 宋丹, 梅花. 早产儿应用持续性肺膨胀策略复苏的研究进展 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2021, 30(1): 119-123. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.01.025.
- [15] Conlon SM, Osborne A, Bodie, et al. Introducing less-invasive surfactant administration into a level IV NICU: a quality improvement initiative[J]. *Children (Basel)*, 2021, 8(7): 580. DOI: 10.3390/children8070580.
- [16] 金宝, 杨波, 雷红林, 等. LISA 技术联合咖啡因治疗早产儿呼吸窘迫综合征的临床研究 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2022, 31(6): 761-766. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.06.011.
- [17] Bugter IAL, Janssen LCE, Dieleman J, et al. Introduction of less invasive surfactant administration (LISA), impact on diagnostic and therapeutic procedures in early life: a historical cohort study[J]. *BMC Pediatr*, 2020, 20(1): 421. DOI: 10.1186/s12887-020-02325-0.
- [18] Pareek P, Deshpande S, Suryawanshi P, et al. Less invasive surfactant administration (LISA) vs. intubation surfactant extubation (InSurE) in preterm infants with respiratory distress syndrome: a pilot randomized controlled trial[J]. *J Trop Pediatr*, 2021, 67(4): fma086. DOI: 10.1093/tropej/fma086.
- [19] Moretti C, Gizzi C. Synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation[J]. *Clin Perinatol*, 2021, 48(4): 745-759. DOI: 10.1016/j.clp.2021.07.005.
- [20] Nasef N, Rashed HM, Aly H. Practical aspects on the use of non-invasive respiratory support in preterm infants[J]. *Int J Pediatr Adolesc Med*, 2020, 7(1): 19-25. DOI: 10.1016/j.ijpam.2020.02.005.
- [21] Permall DL, Pasha AB, Chen XQ. Current insights in non-invasive ventilation for the treatment of neonatal respiratory disease[J]. *Ital J Pediatr*, 2019, 45(1): 105. DOI: 10.1186/s13052-019-0707-x.
- [22] 吴竞, 温子豪, 刘丹丹, 等. 不同通气策略对新生儿呼吸窘迫综合征治疗的安全性评价: 网状 Meta 分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2020, 41(2): 249-260. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.020.
- [23] Ramaswamy VV, More K, Roehr CC, et al. Efficacy of noninvasive respiratory support modes for primary respiratory support in preterm neonates with respiratory distress syndrome: systematic review and network meta-analysis[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2020, 55(11): 2940-2963. DOI: 10.1002/ppul.25011.
- [24] Öktem A, Yiğit Ş, Çelik HT, et al. Comparison of four different non-invasive respiratory support techniques as primary respiratory support in preterm infants[J]. *Turk J Pediatr*, 2021, 63(1): 23-30. DOI: 10.24953/turkped.2021.01.003.
- [25] Erdevi Ö, Okulu E, Roberts KD, et al. Alternative methods of surfactant administration in preterm infants with respiratory distress syndrome: state of the art[J]. *Turk Arch Pediatr*, 2021, 56(6): 553-562. DOI: 10.5152/TurkArchPediatr.2021.21240.
- [26] Federici C, Fornaro G, Roehr CC. Cost-saving effect of early less invasive surfactant administration versus continuous positive airway pressure therapy alone for preterm infants with respiratory distress syndrome[J]. *Eur J Hosp Pharm*, 2022, 29(6): 346-352. DOI: 10.1136/ejpharm-2020-002465.
- [27] Abdel-Latif ME, Davis PG, Wheeler KI, et al. Surfactant therapy via thin catheter in preterm infants with or at risk of respiratory distress syndrome[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 5(5): CD011672. DOI: 10.1002/14651858.CD011672.pub2.
- [28] Härtel C, Paul P, Hanke K, et al. Less invasive surfactant administration and complications of preterm birth[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 8333. DOI: 10.1038/s41598-018-26437-x.

(收稿日期: 2023-02-03)

(本文编辑: 何小军)