

引用本文:李小燕,王慧琴,张彬,等.微创肺表面活性物质给药技术在早产儿呼吸窘迫综合征36例中的应用[J].安徽医药,2023,27(3):533-536.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.03.024.

◇临床医学◇



微创肺表面活性物质给药技术在早产儿呼吸窘迫综合征36例中的应用

李小燕^a,王慧琴^a,张彬^b,陆天慧^c,马红星^d,程龙慧^e,闫国秀^f

作者单位:安徽省妇幼保健院,^a新生儿科,^b科教处,^c分娩室,^d手术室,^e预防保健处,^f检验科,安徽 合肥 230001

通信作者:王慧琴,女,主任医师,硕士生导师,研究方向为新生儿疾病学,Email:1871024765@qq.com

基金项目:2020年度安徽医科大学校科研基金项目(2020xkj235);合肥市卫生健康委2021年度应用医学研究项目(Hwk2021zd016);中国疾病预防控制中心妇幼保健中心母婴营养与健康研究项目资助(2022FYH007)

摘要: **目的** 探讨微创肺表面活性物质给药(LISA)技术在早产儿呼吸窘迫综合征(RDS)中的应用疗效及对早产儿住院期间并发症的研究。**方法** 回顾性分析2020年1月至2022年2月安徽省妇幼保健院收治并确诊为RDS、胎龄在25~32周的RDS早产儿82例的临床资料,根据治疗方法不同分为A组(LISA技术,36例)和B组[气管插管-肺表面活性物质-拔管(INSURE)技术,46例]。A组采用LISA技术完成肺表面活性物质(PS)给药方法,B组采用INSURE技术完成PS给药。**结果** 用氧总时间A组(30.67±15.03)h,B组(39.06±18.17)h;住院总时间A组(41.67±15.78)h,B组(49.60±17.09)h;辅助通气总时间A组(21.76±10.16)h,B组(28.89±13.22)h,组间均差异有统计学意义($P<0.05$)。A组患儿2次PS发生率、PS反流发生率和72h机械通气治疗率分别为0.00%(0/36)、2.78%(1/36)和5.56%(2/36),显著低于B组的15.22%(7/46)、17.39%(8/46)和21.74%(10/46)。A组患儿气胸、有血液动力学影响的动脉导管未闭(hsPDA)、支气管肺发育不良(BPD)发生率分别为2.78%(1/36)、27.78%(10/36)和27.78%(10/36),显著低于B组的19.57%(9/46)、50.00%(23/46)、52.17%(24/46)。**结论** 采用LISA技术治疗早产儿RDS可有效缓解患儿呼吸情况,保证PS用药剂量的准确性,减少住院时间、降低住院期间并发症,值得临床推广应用。

关键词: 呼吸窘迫综合征,新生儿; 婴儿,早产; 微创肺表面活性物质给药(LISA); 肺表面活性物质; 微创技术

Application of less invasive surfactant administration in 36 premature infants with respiratory distress syndrome

LI Xiaoyan^a,WANG Huiqin^a,ZHANG Bin^b,LU Tianhui^c,MA Hongxing^d,CHENG Longhui^e,YAN Guoxiu^f

Author Affiliation:^aDepartment of Neonatology, ^bDepartment of Science and Education, ^cDelivery Room, ^dOperating Room, ^eDepartment of Prevention and Health Care, ^fClinical Laboratory, Anhui Provincial Maternity and Child Health Hospital, Hefei, Anhui 230001, China

Abstract: **Objective** To explore the efficacy of less invasive surfactant administration (LISA) in the treatment of respiratory distress syndrome (RDS) and complications during hospitalization of preterm neonates. **Methods** A retrospective analysis was made of the clinical data of 82 preterm infants with gestation age of 25~32 weeks and diagnosed with RDS who were admitted to Anhui Provincial Maternity and Child Health Hospital from January 2020 to February 2022. They were randomly assigned to group A in which the administration of pulmonary surfactant (PS) was via less invasive surfactant administration (LISA, 36 cases) and group B in which the PS administration was via intubation-surfactant-extubation (INSURE, 46 cases). **Results** The total time of oxygen use was (30.67±15.03) h in group A and (39.06±18.17) h in group B. The total length of hospital stay of group A was (41.67±15.78) h, and that of group B was (49.60±17.09) h. The total time of auxiliary ventilation in group A and group B was (21.76±10.16) h and (28.89±13.22) h, respectively. The differences between groups were statistically significant ($P<0.05$). The incidences of second-time PS, PS regurgitation and 72-hour mechanical ventilation in group A were 0.00% (0/36), 2.78% (1/36) and 5.56% (2/36), respectively, significantly lower than 15.22% (7/46), 17.39% (8/46) and 21.74% (10/46) in group B. The incidences of pneumothorax, hemodynamically significant patent ductus arteriosus (hsPDA) and bronchopulmonary dysplasia (BPD) in group A were 2.78% (1/36), 27.78% (10/36) and 27.78% (10/36), respectively, significantly lower than 19.57% (9/46), 50.00% (23/46) and 52.17% (24/46) in group B. **Conclusion** The treatment of preterm neonates with RDS via LISA can effectively relieve the respiratory status of infants, ensure the accuracy of PS medication dose, shorten the length of hospital stay, and reduce complications, which is worthy of clinical application.

Key words: Respiratory distress syndrome, newborn; Infant, premature; LISA technology; Pulmonary surfactant; Minimally

invasive technology

早产儿呼吸窘迫综合征(respiratory distress syndrome, RDS)主要原因是肺表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)缺乏所致,以生后不久(2~6 h)出现呼吸窘迫并进行性加重为特征的临床综合征。胎龄越小,发病率越高^[1]。外源性PS不仅可降低肺泡表面张力,且促进氧合、减少并发症等,外源性PS替代治疗早产儿RDS已成为国际共识,也是重要治疗手段之一^[2]。目前,常采用气管插管-肺表面活性物质-拔管(tubation-surfactant-extubation, INSURE)技术^[3],这种传统的PS给药方法无法避免由于气管插管操作本身对新生儿气道黏膜的损伤,以及给药时的正压通气带来的肺组织的气压伤,这使得微创肺表面活性物质给药(less invasive surfactant administration, LISA)技术受到医学界专家的关注^[4]。现将LISA技术应用在临床研究报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾2020年1月至2022年2月安徽省妇幼保健院新生儿科收治的82例早产儿RDS临床资料,根据治疗方法分为应用LISA技术36例(A组)和应用INSURE技术46例(B组),符合《2019年欧洲新生儿呼吸窘迫综合征管理指南》诊断标准。按给药方式的不同分为A组和B组。其中A组:男19例,女17例;胎龄25~32周,体质量720~1 700 g;B组:男26例,女20例;胎龄26~32周,体质量800~1 960 g。

纳入标准:①本研究获安徽省妇幼保健院伦理委员会批准(文号YYLL2020-2020xkj235-02-01),病人近亲属对研究方案签署知情同意书,同意用PS;②早产儿RDS定义为早产儿生后不久进行性呼吸困难加重^[5],伴有或不伴有影像学证据,排除其他原因所致呼吸困难;③25≤胎龄≤32周;出生后12 h内入院、能自主呼吸且未进行气管插管者;临床资料完整者。

排除标准:①先天性肺部、心、脑血管疾病者及其他先天发育畸形者;②生后在产房使用过外源性PS者;③出生后即刻需要气管内插管辅助机械通气者;④具有遗传代谢性疾病的早产儿。

并发症定义:住院期间的主要并发症包括①支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD),定义为生后28 d仍然脱离不了氧的需要,以及肺部CT或X线等影像学资料支持;②坏死性小肠结肠炎(neonatal necrotizing enterocolitis, NEC),腹部直立位平片等影像学证据;③新生儿颅内出血(头颅B超、磁共振或CT等影像学证据,脑血管疾病除

外);④根据头颅影像学将颅内出血分为4级(I级:室管膜下生发基质出血;II级:脑室内出血,但无脑室扩大;III级:脑室内出血伴脑室扩大;IV级:脑室扩大伴脑室旁白质损伤或脑室周围终末静脉出血性梗死)^[6];⑤早产儿视网膜病(retinopathy of prematurity, ROP),眼底镜筛查证据;⑥生后72 h有血液动力学影响的动脉导管未闭(hemodynamic significant patent ductus arteriosus, hsPDA),心脏超声检查明确存在左向右分流(或双向分流)。

1.2 治疗方法 所有患儿入院后予入保温箱、心电监护、呼吸支持、静脉营养、抗感染治疗、预防出血、完善相关检查等常规处理。(1)A组(LISA技术):在经鼻持续气道正压通气(nasal continuous positive airway pressure, NCPAP)辅助呼吸下,在直视喉镜下应用直镊将6号胃管送入气管内(管端到口角的距离=体质量+6 cm),用无菌针头和注射器吸取药液,经胃管将PS药液缓慢注入气道,维持经皮血氧饱和度0.90~0.94。PS物质为猪肺磷脂注射液(商品名:固尔苏, Chiesi Farmaceutici S.P.A.公司生产,批号HJ20181202,批次1102675);建议一经诊断为RDS,尽快开始治疗。出生后(6 h内)尽早一次给药100~200 mg/kg。第一次给药后6~12 h可以再给100 mg/kg(最大总剂量:300~400 mg/kg)。本品开瓶即用,贮藏在2~8 °C冰箱里。使用前将药瓶升温到37 °C。轻轻上下转动,勿振摇,使药液均匀。(2)B组(INSURE技术):在直视喉镜下将气管插管(气管内导管型号按照标准计算公式的导管型号)置入气管,并经气管插管将PS注入肺部,拔出气管插管后继续NCPAP辅助通气。

1.3 观察指标 (1)一般资料:两组患儿一般资料及母亲因素。(2)临床相关指标:两组PS的反流情况、2次使用PS、辅助通气时间、总用氧时间、住院时间等。(3)预后及并发症:两组死亡、并发症情况(早产儿视网膜病变、颅内出血、NEC、气胸、BPD、hsPDA等)。

1.4 统计学方法 应用SPSS 23.0软件进行统计学分析。正态或近似正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用成组 t 检验(方差齐)或校正 t 检验(方差不齐)。非正态分布连续资料用中位数(第25、第75百分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,两组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数及率描述,两组比较为 χ^2 检验或Fisher确切概率法。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患儿一般资料比较 两组患儿的胎龄、出生体质量、性别、Apgar评分情况等各基线指标均相对一致,差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

2.2 两组患儿母体各临床指标比较 两组母亲年龄、胎膜早破、妊娠期合并糖尿病及产前应用地塞米松情况等指标经比较均差异无统计学意义($P>0.05$),见表2。

2.3 两组患儿治疗相关指标比较 两组患儿2次PS应用、PS反流、72 h机械通气治疗、用氧总时间、住院总时间及辅助通气总时间等方面差异有统计学意义(均 $P<0.05$),见表3。

2.4 两组死亡与并发症情况比较 两组气胸、hsPDA、BPD等差异有统计学意义($P<0.05$),见表4。

3 讨论

随着产前糖皮质激素预防、出生后PS替代治疗及NCPAP呼吸支持早期应用,早产儿RDS发病率随之降低^[7]。本研究A组患儿PS的反流、二次用药率均低于B组,由于LISA技术使用6号胃管(管径较细、软)给药,该胃管对患儿自主呼吸影响较小,可防止药液反流、保证药液剂量的准确性。此外,由于早产儿发育不全,行气管插管给药对早产儿而言侵入性较强,且气管插管正压通气抑制患儿自主呼吸,注入PS后机械通气时间可能需要延长,增加患儿并发症的发生率^[8]。A组患儿辅助通气时间、用氧总时间、住院时间均短于对照组,Kaniewska、Gulczynska^[9]及现有多中心研究^[10]结果也证明采用最新的LISA微创给药技术使得hsPDA、BPD发生率更低。

表1 不同方法治疗的两组早产儿呼吸窘迫综合征(RDS)一般资料比较

组别	例数	胎龄/(d, $\bar{x}\pm s$)	出生体质量/(g, $\bar{x}\pm s$)	性别(男/女)/例	Apgar评分(9~10分/其他)/例	早产儿RDS分期(I/II期)/例	分娩方式(顺产/剖宫产)/例	入院日龄/[min, $M(P_{25},P_{75})$]
A组	36	204.78±11.13	1 188.83±296.41	19/17	25/11	25/11	20/16	14.00(10.00,20.00)
B组	46	208.87±11.72	1 269.13±285.14	26/20	33/13	30/16	24/22	15.00(11.75,20.25)
χ^2 值		1.60	1.24	(0.11)	(0.051)	(0.16)	(0.09)	[-0.76]
P值		0.113	0.217	0.735	0.821	0.686	0.761	0.445

表2 不同方法治疗的两组早产儿呼吸窘迫综合征母体临床指标比较

组别	例数	母亲年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$)	胎膜早破(是/否)/例	妊娠合并糖尿病(是/否)/例	产前应用地塞米松(是/否)/例
A组	36	30.75±4.61	16/20	9/27	27/9
B组	46	29.33±3.94	15/31	7/39	39/7
χ^2 值		1.51	(1.20)	(1.23)	(1.23)
P值		0.136	0.273	0.267	0.267

表3 两组早产儿呼吸窘迫综合征不同方法治疗的相关指标比较

组别	例数	胸片情况无好转/例(%)	2次PS/例(%)	PS反流/例(%)	72 h机械通气治疗/例(%)	用氧总时间/(h, $\bar{x}\pm s$)	住院总时间/(d, $\bar{x}\pm s$)	辅助通气总时间/(h, $\bar{x}\pm s$)
A组	36	1(2.78)	0(0.00)	1(2.78)	2(5.56)	30.67±15.03	41.67±15.78	21.76±10.16
B组	46	3(6.52)	7(15.22)	8(17.39)	10(21.74)	39.06±18.17	49.60±17.09	28.89±13.22
χ^2 值				(4.41)	(4.23)	2.24	2.16	2.68
P值		0.627 ^①	0.016 ^①	0.036	0.040	0.028	0.034	0.009

注:PS为肺表面活性物质。

①采用Fisher确切概率法。

表4 两组早产儿呼吸窘迫综合征不同方法治疗的死亡与并发症情况比较/例(%)

组别	例数	死亡	ROP	气胸	hsPDA	颅内出血	BPD	NEC	败血症
A组	36	1(2.78)	13(36.11)	1(2.78)	10(27.78)	3(8.33)	10(27.78)	0(0)	2(5.56)
B组	46	3(6.52)	13(28.26)	9(19.57)	23(50.00)	5(10.87)	24(52.17)	1(2.17)	4(8.70)
χ^2 值			0.58	5.32	4.15		4.95		
P值		0.627 ^①	0.448	0.021	0.042	1.000 ^①	0.026	1.000 ^①	0.690 ^①

注:ROP为早产儿视网膜病,hsPDA为有血液动力学影响的动脉导管未闭,BPD为支气管肺发育不良,NEC为坏死性小肠结肠炎。

①采用Fisher确切概率法。

本研究显示两组死亡、ROP、NEC、颅内出血发生率无差别,可能与样本量偏小有关。A组早产儿hsPDA、BPD、气胸的发生率低于B组。A组hsPDA发生率低,可能提示微创给药对血液动力学影响小,A组全程NCPAP呼吸支持,最大程度避免肺泡萎缩,血氧饱和度波动频繁,减少hsPDA的发生率。高亮等^[11]研究表明早产儿hsPDA大部分发生在生后2~3 d(最长3~4 d),由于肺循环阻力明显降低,体循环血压回升后,左向右分流的血液不断,左心负荷加重导致出现呼吸困难症状,即使短时间的高潮气量也会导致严重肺损伤,进而进展为BPD^[12]。本研究也显示胎龄越小、出生体质量越低早产儿是BPD的高危因素^[13],尤其早产儿肺部在管道形成期结束后以及囊泡形成期,此时若受外界刺激,肺泡结构发生简单化,肺泡数目减少且肺泡体积增大,间质纤维化更强,进一步发展为BPD^[14]。

2019年游芳等^[15]报道新生儿重症监护室的随机对照研究,研究人群为RDS早产儿145例,胎龄27~34周,分为LISA组(76例)和INSURE组(69例),LISA给药组生后72 h机械通气比例、BPD发生率降低均低于INSURE组。2019年欧洲呼吸窘迫综合征管理指南也不提倡在生后早期给予积极的肺膨胀策略。INSURE在给药过程中很容易导致肺过度膨胀,引发肺损伤、BPD。流行病学研究表明hsPDA和BPD相关,hsPDA增加肺毛细血管床动脉和静脉的压力,导致更多的液体渗透至肺间质,间质蛋白浓度降低,进而加重肺水肿,影响肺循环^[10]。本研究中A组hsPDA发生率低于B组,可能也是BPD发生率低的原因。

本研究结果显示,A组发生气胸1例,B组发生气胸9例。本研究中的INSURE技术采用的气管插管仍易导致气道黏膜的损伤,其短暂的正压通气仍可能带来明显的肺损伤^[16-17]。由于LISA技术减少了对气道的损伤,均匀吸入气体使肺膨胀,同时无创NCPAP呼吸支持较气管插管可以减少早产儿气管内细菌定植,因此减少败血症、NEC的发生率,从而到达了改善肺部预后的目的^[18-19]。

综上所述,微创PS运用LISA技术治疗早产儿RDS,减少PS用药剂量的耗损,降低机械通气率、降低住院期间并发症,缩短住院时间,明显改善早产儿预后,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] ORLOFF KE, TURNER DA, REHDER KJ. The current state of pediatric acute respiratory distress syndrome[J]. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*, 2019, 32(2):35-44.
- [2] 刘艳红,赵先锋,梁桂娟,等.LISA技术治疗早产儿呼吸窘迫综

合征临床观察[J]. *儿科药理学杂志*, 2018, 24(5):21-24.

- [3] SWEET DG, CARNIELLI V, GREISEN G, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome-2019 update[J]. *Neonatology*, 2019, 115:432-450.
- [4] 荣萧,周伟,赵小鹏,等.微创肺表面活性物质治疗在新生儿呼吸窘迫综合征中的疗效与安全性[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33(14):1071-1074.
- [5] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕,等.实用新生儿学[M]. 5版.北京:人民卫生出版社,2019:575-576.
- [6] 王卫平,孙锟,常立文,等.儿科学[M]. 9版.北京:人民卫生出版社,2018:104.
- [7] BUYUKTIRYAKI M, ALARCON-MARTINEZ T, SIMSEK GK, et al. Five-year single center experience on surfactant treatment in preterm infants with respiratory distress syndrome: LISA vs INSURE[J]. *Early Hum Dev*, 2019, 135:32-36.
- [8] 张琪.LISA技术与INSURE技术治疗早产儿呼吸窘迫综合征患儿的效果比较[J]. *中国民康医学*, 2021, 33(2):127-129.
- [9] KANIEWSKA U, GULCZYNSKA E. 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.
- [10] 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.
- [11] 高亮,林新祝,沈蔚,等.INSURE策略治疗早产儿呼吸窘迫综合征失败的危险因素[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2019, 34(23):1778-1782.
- [12] 卢玉朱,陈求凝,张雪梅.肺表面活性物质联合双水平气道正压通气对早产儿呼吸窘迫综合征肺功能及安全性影响[J]. *安徽医药*, 2022, 26(2):338-342.
- [13] YANG G, HEI M, XUE Z, et al. Effects of less invasive surfactant administration (LISA) via a gastric tube on the treatment of respiratory distress syndrome in premature infants aged 32 to 36 weeks [J/OL]. *Medicine*, 2020, 99(9): e19216. DOI: 10.1097/MD.00000000000019216.
- [14] GRIFFIN JB, JOBE AH, ROUS ED, et al. Evaluating WHO-Recommended interventions for preterm birth: a mathematical model of the potential reduction of preterm mortality in Sub-Saharan Africa[J]. *Glob Health Sci Pract*, 2019, 7(2):215-227.
- [15] 游芳,任雪云,牛峰海,等.LISA技术与INSURE技术在早产儿呼吸窘迫综合征应用疗效的比较[J]. *中华新生儿科杂志(中英文)*, 2019, 34(4):254-258.
- [16] 陈云,陈信.微创肺表面活性物质运用技术治疗早产儿呼吸窘迫综合征疗效观察[J]. *中华全科医学*, 2020, 18(3):355-357.
- [17] 王波,朱明理,陈小江.LISA技术联合持续气道正压通气治疗早产儿呼吸窘迫综合征的临床观察[J]. *中华新生儿科杂志(中英文)*, 2020, 35(1):44-47.
- [18] 宋飞飞,张兰.LISA技术和INSURE技术治疗早产儿呼吸窘迫综合征的疗效分析[J]. *中华全科医学*, 2021, 19(8):1322-1325.
- [19] 何海丽.微创表面活性物质运用技术(LISA)与INSURE技术在早产儿呼吸窘迫综合征中的应用比较[J]. *吉林医学*, 2021, 42(9):2220-2222.

(收稿日期:2022-06-06,修回日期:2022-07-14)