

微管内注射肺表面活性物质在早产儿呼吸窘迫综合征的应用

王露露 陈春江

贵州省黔西南布依族苗族自治州人民医院 贵州兴义 562400

摘要：目的 本研究旨在比较利用微型管道内注射肺部活性成分（lessinvasive surfactant administration,LISA）技术和喉镜下气管插管-注入PS-拔管后使用正压通气（intubation-surfactant-extubation, INSURE）技术治疗早产儿呼吸窘迫综合征（respiratory distress syndrome, RDS）的疗效。方法 选择2022年6月至2023年8月贵州省黔西南州人民医院新生儿监护室收治的52例临床诊断RDS、有自主呼吸、在无创辅助通气下能维持正常氧合（SPO₂维持在90~95%）的早产儿，随机分为LISA组和INSURE组。观察两组早产儿的置管时间、PS给药时间、SPO₂降低、心率波动、ROP、BPD、IVH的发生率及总住院时间。结论 相对于INSURE组，LISA技术组的PS反流、SPO₂降低、心率波动、72小时内气管插管率及BPD发生率均较低，并可缩短RDS早产儿的总住院时间，值得临床进一步研究。

关键词：新生儿呼吸窘迫综合征；LISA技术；无创通气；早产儿

新生儿呼吸窘迫综合征（respiratory distress syndrome, RDS）是新生儿科NICU常见的危重症，为肺表面活性物质（pulmonary surfactant, PS）缺乏致肺泡萎陷影响肺通气和换气功能^[1]。根据胎龄、临床表现及胸部X线结果尽早给予外源性PS替代治疗并联合无创辅助通气能改善氧和、降低机械通气率及死亡率^[2]。长期以来，对于有自主呼吸，在无创通气下能维持SPO₂ 90~95%的RDS新生儿，临床上常采用INSURE技术补充外源性PS，但随着对该技术各项指标的观察及对比研究发现，其可能由于气管插管的管径过粗造成气道和声带不同程度的损伤，同时为了插管更加顺利在气管导管内放入导丝可导致加重气道损伤^[3, 4]；由于球囊加压给氧的压力过高使肺过度充气造成肺泡损伤、气漏综合征等。基于肺保护通气策略的实施，在PS给药过程中尽可能降低对RDS早产儿气道黏膜及肺损伤是我们每个新生儿科医生应该思考和为之努力的方向，近年来，为了降低PS常规给药带来的潜在不良反应，国外和国内学者相继提出微创表面活性物质给药技术（lessinvasive surfactant administration,LISA）补充外源性PS^[5, 6, 7]，对有自主呼吸并接受NCPAP或者NIPPV治疗的患儿优先选用LISA技术^[8]。本研究通过随机分组比较分别采用LISA和INSURE技术给RDS早产儿使用外源性PS的过程中及给药后各临床检测指标的变化和差异，探讨新生儿NICU应用LISA技术的安全性及有效性。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

通过对2022年6月至2023年8月贵州省黔西南布依族苗族自治州人民医院新生儿监护室收治的52例诊断RDS的早产儿进行回顾性研究。入选标准：（1）胎龄28~35周早产儿；（2）生后有气促、呻吟等进行性加重的呼吸窘迫等临床表现；（3）胸部X线符合RDS改变，并符合第5版实用新生儿学RDS诊断标准；（4）生后6h内转入我科NICU给予无创呼吸支持，有自主呼吸，但吸入氧浓度>30%。排除标准：入院后无自主呼吸，无创呼吸支持下经皮血氧饱和度不稳定，需要气管插管机械通气，循环差，严重颅内出血、严重感染及先天畸形等。将采用LISA技术联合无创呼吸支持注入PS治疗的纳入LISA组，采用INSURE技术联合无创呼吸支持注入PS治疗的纳入INSURE组。且该研究提交黔西南州人民医院医学伦理委员会讨论后批准（2022-2-S-16）。入组患儿家属均签订知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 常规治疗

INSURE组与LISA组患儿均在生后6小时诊断RDS并给予暖箱保暖，根据体重、胎龄设置合适的温湿度，无创呼吸支持、静脉营养支持维持内环境、酸碱及电解质稳定，有感染给予抗感染等治疗。

1.2.2 INSURE 技术组

(1) 方法：根据体重选择合适型号的气管导管（直径 2.5–3.0mm）进行气管插管，插管深度（cm）为至门齿距离为体重（kg）+6cm，插管成功后用弹力胶布固定气管导管避免移位导致插入深度变化，吸痰后缓慢注入 PS 200mg/kg（固尔苏），注入 PS 过程中配合复苏囊正压通气 2–3min，待 PS 充分吸收后观察患儿面色红润，无青紫、呼吸暂停等表现，予拔除气管导管，继续无创呼吸机支持治疗。(2) 需再次使用 PS 标准：患儿出现呼吸困难加重、呻吟等 RDS 症状反复加重或持续吸氧浓度上调、高压呼吸支持下或需机械通气时可给第二剂、少数甚至第三剂的 PS。(3) 机械通气指征：患儿在无创呼吸支持下给氧浓度 $\geq 50\%$ 不能维持正常氧合，二氧化碳潴留、呼吸困难明显、持续酸中毒或者循环不稳定时给予气管插管机械通气治疗。

1.2.3 LISA 技术组

(1) 方法：在喉镜直视下采用无锡市九龙医疗器械有限公司生产的一次性使用呼吸道用吸引导管（直径 1.67mm，）进行气管插管，插入深度为体重（kg）+6cm，插入后采用 5ml 注射器抽取 PS 去针头链接吸引导管末端后缓慢注入 PS 200mg/kg（固尔苏），整个操作过程在呼吸机无创呼吸支持下进行，不需要复苏囊加压给氧。(2) 需再次使用 PS 及机械通气指征同 INSURE 组。

1.2.4 观察指标

观察两组插管所用时间（开始插管至给药结束喉镜拔出口腔所用时间）、在插管开始及插管成功后观察患儿的烦躁程度、注入 PS 过程中有无 PS 反流（气管导管内或口腔内有无白色液体溢出）、在给药过程中 SPO₂ 下降（降至 90% 以下）、心率的变化（给药过程中较给药前心率下降或者升高 > 20 次/分）、插管过程中有无黏膜损伤出血、呼吸暂停、72h 内机械通气发生率、再次使用 PS 比率、IVH、BPD 发生率和住院时间等。

1.2.5 统计学方法

应用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料采用 ($\pm s$) 表示，非正态分布的计量资料采用 M (P25,P75) 表示，通过两样本 t 检验进行组间比较，非正态分布的两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验；计数资料采用例数或百分率 (%) 表示，两组间比较采用 χ^2 检验。P < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

期间共计纳入 52 例研究对象，其中男性 25 例，女性 27 例，LISA 技术组 26 例，平均胎龄 31.08 \pm 1.98 周，INSURE 技术组 26 例，平均胎龄 31.16 \pm 1.84 周，两组患儿的胎龄、体重、性别、出生有无窒息、SNAPPE-II 评分、产前地塞米松应用及 RDS 的分期情况等无统计学意义 (P > 0.05)。见表 1。

2.2 两组患者在注入 PS 过程中及 72 小时内观察指标比较

两组患儿置管时间、呼吸暂停、拔管后声嘶的发生率、IVH、肺出血及 ROP 的发生率比较均无统计学意义无统计学意义 (P > 0.05)；置管后注入 PS 时间 LISA 组长于 INSURE 组；SPO₂ 降低、心率波动发生率、PS 反流发生率和 72h 内气管插管率 INSURE 组大于 LISA 组；总住院时间 INSURE 组相对较长，BPD 的发生率较高。差异有统计学意义 (P < 0.05)。见表 2。

表 1 两组患儿一般情况资料比较

	LISA 组	INSURE 组	χ^2/t	p
胎龄 [均数 \pm 标准差 (周)]	31.08 \pm 1.98	31.16 \pm 1.84	-0.145	0.885
出生体重 [均数 \pm 标准差 (g)]	1390.69 \pm 291.95	1349.11 \pm 315.28	0.493	0.626
性别 [男] 例 (%)	12(46.15)	15(57.69)	0.693	0.405
剖宫产 [例 (%)]	13(50.00)	15(57.69)	0.310	0.578
双胎 [例 (%)]	10(38.00)	6(23.07)	1.444	0.229
生后 5min Apgar 评分 [中位数 (P25,P75) ,分]	9 (8,10)	8 (8,9)	-1.912	0.056
产前糖皮质激素 [例 (%)]	20(76.92)	18(69.23)	0.391	0.532
SNAPPE-II 评分 [中位数 (P25,P75) 分]	10(0,24)	5(0,23)	-0.370	0.711
RDS [例 (%)]			3.582	0.310
I 期 [例 (%)]	8 (30.77)	7(26.92)		
II 期 [例 (%)]	13(50.00)	8(30.77)		
III 期 [例 (%)]	4(15.38)	9(34.62)		
IV 期 [例 (%)]	1(3.85)	2(7.69)		

注：[RDS] 新生儿呼吸窘迫综合征，[I 期–IV 期] RDS 分期，[SNAPPE-II 评分] 新生儿急性生理学评分围生期补充

表 2 两组患儿给药过程中及给药后各指标观察比较

	LISA 组	INSURE 组	χ^2/t	p
插管时间 [均数 \pm 标准差 (s)]	36.88 \pm 4.78	56.73 \pm 4.90	0.115	0.909
给药时间 [均数 \pm 标准差 (min)]	4.76 \pm 0.50	3.50 \pm 0.15	12.225	< 0.001
SPO ₂ 降低 [例 (%)]	7(26.92)	14(53.84)	3.914	0.048
心率波动 [例 (%)]	6(23.07)	15(57.69)	6.470	0.011
PS 反流 [例 (%)]	4(15.38)	13(50.00)	7.079	0.008

72小时内气管插管[例(%)]	6(23.07)	6(23.07)	5.200	0.023
72小时内出现IVH[例(%)]	4(15.38)	7(26.92)	1.038	0.308
呼吸暂停[例(%)]	12(46.15)	14(53.85)	0.308	0.579
拔管后声嘶[例(%)]	6(23.07)	8(30.77)	0.391	0.532
肺出血[例(%)]	3(11.54)	6(23.08)	0.537	0.463
ROP[例(%)]	4(15.38)	7(26.92)	1.038	0.308
BPD[例(%)]	4(18.23)	12(43.31)	5.778	0.016
总住院时间[均数±标准差(d)]	33.039±10.24	39.77±12.46	-2.129	0.038

注：[SPO₂] 经皮血氧饱和度，[PS] 肺表面活性物质，[ROP] 早产儿视网膜病，[BPD] 支气管肺发育不良，[IVH] 脑室内出血

3 讨论

随着早产儿生存率的持续提高，RDS 是各医疗救治中心的 NICU 常见的危重症，胎龄越小发病率越高。《2022 版欧洲新生儿呼吸窘迫综合征管理共识指南》推荐无创通气联合 LISA 方法早期治疗性使用 PS 是 RDS 患儿治疗的优化方案^[8]。

本研究中给药时间 LISA 组较 INSURE 组长，INSURE 组给药后 PS 的反流高于 LISA 组，分析原因为以下几点：① INSURE 组的气管导管直径为 2.5-3.0mm 较 LISA 组导管直径 1.67mm 大，给药时注入 PS 速度相对较快；② INSURE 组在注入 PS 后由于球囊加压促进药物弥散的压力不均匀、时间较短致 PS 不能在肺泡充分弥散，LISA 组管径细，用药总时间较长，药物弥散更充分。两组给药过程中心率变化及经皮血氧饱和度降低的发生率 INSURE 组高于 LISA 组，分析原因考虑在 INSURE 组因给药时间较 LISA 组短，导致 PS 不能及时很好的在肺内弥散影响通气所致。且 LISA 组因为管腔细，在 PS 的注入过程中是持续呼吸机无创通气的，气流是可以持续进入气道及肺泡的。而 INSURE 组的气管导管直径较粗，在注入 PS 时无创通气的气流几乎是不能很好的进入肺泡，需在注入 PS 的间断时间通过球囊加压通气促进药物弥散，从而在 PS 用药过程中不能维持稳定的压力通气所致。

本研究 INSURE 组的 72 小时内机械通气比率均较 LISA 组高，分析原因为 INSURE 组气管导管较粗，在插管时为了气道导管很好的塑形，短时间内提高气管插管成功率，在气管导管内放入导丝，这样导致插管时造成不同程度的气道黏膜和声带损伤，且球囊加压给的压力不均匀过大造成肺泡损伤有关。INSURE 组住院时间较 LISA 长，BPD 的发生率也

较高，其原因考虑与 INSURE 组新生儿在使用 PS 时给予球囊加压给氧易导致肺损伤，另外 INSURE 组新生儿机械通气率较高有关，早产儿肺弹力纤维和结缔组织发育不全，肺顺应性高，机械通气可引起肺泡过渡扩张，因容量伤和压力伤而导致不同程度的肺损伤。

综上所述，无创辅助通气联合 LISA 技术早期治疗性使用 PS 治疗新生儿呼吸窘迫综合征时安全有效的，减少了气管插管对气道、声带的损伤，同时也避免了球囊加压给氧因压力过高造成的肺部损伤，缩短患儿的住院时间及 BPD 的发生。但本研究随机抽取的 52 例早产儿的小样本研究，结果与大样本研究存在一定的差异，今后还需收集更多样本，让研究对象的胎龄、体重更趋于均值化进行进一步的研究。

参考文献：

- [1] 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]. 中国明康医学理, 2021, 33(02): 127-129. DOI: 10.3969/j.issn.1672-0369.2021.02.049.
- [2] 陈思钧, 庄泽吟, 等 .LISA 技术在新生儿呼吸窘迫综合征中的应用效果 [J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(17): 171-173. DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2021.17.065.
- [3] Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update [J]. Neonatology [J]. 2019; 115(4): 432-450. DOI: 10.1159/000499361.
- [4] 冯明华, 陈志军, 等 .LISA 技术与 INSURE 技术分别联合 NCPAP 治疗早产儿呼吸窘迫综合征的效果比较 [J]. 中国医学创新, 2019, 16(6): 54-56. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2019.06.014.
- [5] 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, 2020, 35(01): 44-47. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2020.01.012.
- [6] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 使用新生儿科学 [M]. 第 5 版, 北京: 人民卫生出版社, 2019.
- [7] 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比较 [J]. 中华新生儿科杂志, 2019, 34(04): 254-258. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2019.04.003.
- [8] 茹喜芳, 冯琪. 新生儿呼吸窘迫综合征的防治 - 欧洲

共识指南 2022 版 [J]. 中华新生儿科杂志, 2023, 38 (03)
191-192.DOI:10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2023.03.016.

作者简介:

王露露 (1983—), 女, 副主任医师, 主要从事危重新生儿尤其早产儿的综合救治管理研究。

通讯作者: 吴顺芬, 女, 主任医师, 主要从事 NICU 危重新生儿血流动力学稳定性研究。

基金项目:

黔西南州科技局项目 (编号: 2022-2-19)。