Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2012, 97(5): F335-F339.
[24] MA H, SINHA B, PANDYA R S, et al. Therapeutic hypothermia as a neuroprotective strategy in neonatal hypoxic-ischemic brain injury and traumatic brain injury [J]. Curr Mol Med, 2012, 12(10): 1282-1296.
[25] DAVIDSON J O, WASSINK G, BENNET L, et al. Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy-where to from here? [J]. Front Neurol, 2015, 6: 198. doi: 10.3389/fneur.2015.00198.
[26] 黄静. 亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病临床安全性观察[J]. 儿科药学杂志, 2015, 21(7): 13-15.
[27] KERENYI A, KELEN D, FAULKNER S D, et al. Systemic effects of whole-body cooling to 35 ℃, 33.5 ℃ and 30 ℃ in a piglet perinatal asphyxia model: implications for therapeutic hypothermia [J]. Pediatr Res, 2012, 71(5): 573-582.
[28] ALONSO A D, BROAD K D, BAINBRIDGE A, et al. Brain cell death is reduced with cooling by 3.5 ℃ to 5 ℃ but increased with cooling by 8.5 ℃ in a piglet asphyxia model [J]. Stroke, 2015, 46(1): 275-278.
[29] WOOD T, OSREDKAR D, PUCHADES M, et al. Treatment temperature and insult severity influence the neuroprotective effects of therapeutic hypothermia [J]. Sci Rep, 2016, 6: 23430. doi: 1038/srep23430.
[30] DAVIDSON J O, YUILL C A, ZHANG F G, et al. Extending the duration of hypothermia does not further improve white matter protection after ischemia in term-equivalent fetal sheep [J]. Sci Rep, 2016, 6: 25178. doi: 10.1038/svep25178.
[31] DAVIDSON J O, WASSINK G, YUILL CA, et al. How long is too long for cerebral cooling after ischemia in fetal sheep? [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2015, 35(5): 751-758.
[32] ROCHA F E, VINCENT A, BRIGHT S, et al. The duration of hypothermia affects short-term neuroprotection in a mouse model of neonatal hypoxic ischaemic injury [J]. PLoS One, 2018, 13(7): e0199890.
[33] MILLAR L J, SHI L, HOERDER S A, et al. Neonatal hypoxia ischaemia: mechanisms, models, and therapeutic challenges [J]. Front Cell Neurosci, 2017, 11: 78. doi: 10.3389/fncel.2017.00078.
[34] LEONARDO C C, PENNYPACKER K R. Neuroinflammation and MMPs: potential therapeutic targets in neonatal hypoxic-ischemic injury [J]. J Neuroinflamm, 2009, 6: 13.
[35] 陈浪辉. 头部亚低温不同治疗时间窗对新生儿中重度缺氧缺血性脑病疗效观察[J]. 儿科药学杂志, 2014, 20(5): 28-31.
[36] IKEDA K, IKEDA T, TANIUCHI H, et al. Comparison of whole-body cooling and selective head cooling on changes in urinary 8-hydroxy-2-deoxyguanosine levels in patients with global brain ischemia undergoing mild hypothermia therapy [J]. Med Sci Monit, 2012, 18(7): 409-414.

（编辑：曾敏莉）
（收稿日期：2019-09-01　修回日期：2020-01-31）

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.12.002

·论著·

经鼻双水平正压通气联合经细管肺表面活性物质注入技术治疗早产儿呼吸窘迫综合征的临床疗效

刘艳红，梁桂娟，贾美云，李远征，康珈宁，张会敏，闫安平（郑州人民医院，河南郑州　450000）

[摘要]目的：探讨经鼻双水平正压通气（DuoPAP）联合不同时间点经细管肺表面活性物质（PS）注入技术（LISA）治疗早产儿呼吸窘迫综合征（RDS）的临床疗效。**方法**：选取 2017 年 6 月至 2018 年 6 月郑州人民医院收治的 RDS 早产儿 58 例，按随机数表法分为早期 LISA 组（n=30）及补救性 LISA 组（n=28）。早期 LISA 组给予 DuoPAP 辅助呼吸，将胃管置入气管内，PS 缓慢经胃管注入，注入时由 DuoPAP 辅助呼吸，注入完毕后拔出胃管，继续 DuoPAP 辅助呼吸；补救性 LISA 组患儿给予 DuoPAP 辅助呼吸，若出现呼吸困难进行性加重，将胃管置入气管内，补救性将 PS 缓慢经胃管注入，注入完毕后拔出胃管，继续 DuoPAP 辅助呼吸，比较两组患儿需要机械通气的比例、住院时间、住院费用，记录气胸、肺炎、支气管肺发育不良（BPD）和颅内出血（ICH）发生率。**结果**：两组患儿机械通气需求比例、无创通气时间、肺炎发生率、住院时间、气胸、BPD 及 ICH 发生率等比较差异均无统计学意义（P>0.05）。补救性 LISA 组住院费用低于早期 LISA 组，差异有统计学意义（P<0.05）。**结论**：采用经鼻双水平正压通气联合补救性 LISA 技术可有效缓解呼吸窘迫，降低住院费用，且未增加气漏、BPD、颅内出血发生率，未延长住院时间。

[关键词]微创注入肺表面活性物质治疗技术；呼吸窘迫综合征；早产儿
[中图分类号]R725.6　　**[文献标识码]**A　　**[文章编号]**1672-108X(2021)12-0006-04

Clinical Efficacy of Nasal Duo Positive Airway Pressure Combined with Less Invasive Pulmonary Surfactant Administration Technique in the Treatment of Premature Infants with Respiratory Distress Syndrome

Liu Yanhong, Liang Guijuan, Jia Meiyun, Li Yuanzheng, Kang Jianing, Zhang Huimin, Yan Anping (*Zhengzhou People's Hospital, Henan Zhengzhou* 450000, *China*)

作者简介：刘艳红（1972.11-），女，硕士，主任医师，主要从事新生儿疾病研究，E-mail：lyhzwx@163.com。

[**Abstract**] **Objective**: To probe into the clinical efficacy of nasal duo positive airway pressure (DuoPAP) combined with less invasive pulmonary surfactant (PS) administration (LISA) technique at different time points in the treatment of premature infants with respiratory distress syndrome (RDS). **Methods**: A total of 58 premature infants with RDS admitted into Zhengzhou People's Hospital from Jun. 2017 to Jun. 2018 were extracted to be divided into the early LISA group (n=30) and the remedial LISA group (n=28) via the random number table. In the early LISA group, DuoPAP was given, the gastric tube was placed into the trachea, PS was slowly injected through the gastric tube, DuoPAP was given during the injection, and the gastric tube was removed and DuoPAP was continued after the injection was completed. Children in the remedial LISA group were given DuoPAP, if progressive worsening dyspnea occurred, the gastric tube was placed into the trachea, and PS was slowly injected through the gastric tube remedially, the gastric tube was removed and DuoPAP was continued after the injection was completed. The proportion of children requiring mechanical ventilation, length of stay and hospitalization costs were compared between two groups, and the incidences of pneumothorax, pneumonia, bronchopulmonary dysplasia (BPD) and intracranial hemorrhage (ICH) were recorded. **Results**: There were no statistically significant differences between two groups in the proportion of children requiring mechanical ventilation, duration of noninvasive ventilation, incidence of pneumonia, length of stay, incidence of pneumothorax, BPD and ICH (P>0.05). The hospitalization costs of the remedial LISA group were lower than those of the early LISA group, the difference was statistically significant (P<0.05). **Conclusion**: DuoPAP combined with LISA technique can effectively relieve the respiratory distress, reduce the hospitalization costs, and do not increase the incidence of air leakage, BPD, intracranial hemorrhage, and prolong the length of stay.

[**Keywords**] less invasive pulmonary surfactant administration technique; respiratory distress syndrome; premature infants

新生儿呼吸窘迫综合征(neonatal respiratory distress syndrome,NRDS)是由原发性缺乏肺表面活性物质(PS)所致,病情重,病死率较高。目前外源性 PS 是公认的治疗呼吸窘迫综合征(respiratory distress syndrome,RDS)最有效的药物。有研究[1-2]表明,PS 可降低肺泡表面张力、改善氧合、减少气漏等,已成为 NRDS 的常规治疗手段。既往常采用气管插管-肺表面活性物质-拔管技术(intubation-surfactant-extubation,InSurE)进行治疗,即先气管插管,将 PS 经气管插管注入肺部,注入完毕后拔出气管插管,改为持续正压通气(continuous positive airway pressure,CPAP)辅助呼吸[3]。此方法因需要气管内应用 PS 而行气管插管,增加了患儿痛苦,且部分患儿插管应用 PS 后不能如期拔管,仍需有创机械通气[4]。近年来,有研究提出了经细管 PS 注入技术(less invasive pulmonary surfactant administration,LISA)[5],生后即给予无创辅助呼吸,在喉镜下将细导管如胃管、血管导管等置入气管内,在辅助呼吸下注入 PS,用药同时给予无创呼吸机辅助呼吸。有研究表明,LISA 技术可降低早产儿病死率和远期支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia,BPD)发生率[6]。《2015 年美国儿科学会新生儿复苏指南》推荐对于有自主呼吸但存在呼吸窘迫的早产儿,首先给予无创呼吸机辅助呼吸,而非气管插管正压通气[7]。国外有研究显示,无创呼吸机及补救性应用 PS 的机械通气需求、病死率、BPD 发生率等比较差异无统计学意义[8],但目前国内此类研究较少。本课题组前期研究[9]结果显示,LISA 技术可保证 PS 用药剂量的准确性,有效改善患儿氧合,降低机械通气率,避免气管插管导致的肺损伤。因此,本研究探讨了经鼻双水平正压通气联合不同时间点 LISA 技术治疗早产儿 RDS 的临床疗效。

1 资料和方法

1.1 一般资料

本研究已通过郑州人民医院医学伦理委员会审核批准,患儿家长均签署知情同意书。选取 2017 年 6 月至 2018 年 6 月我院收治的 RDS 早产儿 58 例,按随机数表法分为早期 LISA 组(n=30)和补救性 LISA 组(n=28)。早期 LISA 组男 18 例,女 12 例,补救性 LISA 组男 17 例,女 11 例,两组患儿性别、胎龄、出生体质量、产前激素使用率、入院日龄及 RDS 分期比较差异均无统计学意义(P>0.05),具有可比性。见表 1。

表 1 两组患儿一般资料比较

组别	例数	胎龄/周	出生体质量/g	性别(男/女)	产前使用激素/例(%)	入院日龄/h	NRDS 分期/例(%)	
							Ⅰ期	Ⅱ期
早期 LISA 组	30	30.32±2.58	1 445±585	18/12	23(76.7)	1.43±0.68	13(43.3)	17(56.7)
补救性 LISA 组	28	30.46±1.94	1 486±564	17/11	24(85.7)	1.39±0.52	12(42.9)	16(57.1)
χ^2 或 t		0.02	0.13	0.09	0.27	0.06	0.22	0.14
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

1.2 纳入标准和排除标准

纳入标准:胎龄 28~34 周;生后 2 h 内入院;入院前未给予 PS 治疗,有自主呼吸、无需机械通气的早产儿;符合 NRDS 诊断标准[10],生后不久即出现进行性加重的呻吟、口吐泡沫、呼吸困难、发绀等呼吸窘迫临床表现,X 线片检查表现符合 NRDS Ⅰ~Ⅱ级。排除标准[11]:(1)胎龄<28 周或出生体质量<1 000 g;(2)心率<100 次/分,自主呼吸弱或存在明显呼吸困难,需气管插管行机械通气;(3)入院 X 线片检查表现为 NRDS Ⅲ~Ⅳ级;(4)合并完全性大动脉转位、法洛四联征等严重发绀性心脏

病、膈疝、先天性喉蹼等畸形;(5)严重的颅内出血(Ⅲ或Ⅳ级);(4)气漏,包括气胸、纵隔气肿等。

1.3　方法

1.3.1　治疗方法　两组患儿护理方法相同。早期 LISA 组患儿生后即给予双水平正压通气(duo positive airway pressure, DuoPAP)辅助呼吸,将胃管置入气管内,PS 缓慢经胃管注入,注入时 DuoPAP 辅助呼吸,约 5 min 注入完毕后拔出胃管,继续 DuoPAP 辅助呼吸。补救性 LISA 组患儿生后即给予 DuoPAP 辅助呼吸,若出现进行性加重呼吸窘迫或呼吸窘迫不能缓解,再将胃管置入气管内,缓慢经胃管补救性注入 PS,约 5 min 注入完毕后拔出胃管,继续 DuoPAP 辅助呼吸。在无创呼吸机通气下出现如下任一情况视为治疗失败,需接受机械通气治疗:(1)频繁的呼吸暂停,即每小时呼吸暂停>3 次;(2)吸入氧体积分数(FiO_2)>0.4,脉搏氧饱和度持续<85%;(3)动脉血氧分压>8.5 kPa,pH<7.25;(4)病情恶化伴脉搏氧饱和度下降,需进行面罩加压吸氧。机械通气撤离指征[12]:吸气峰压<1.5 kPa,呼气末正压为 0.2 ~ 0.4 kPa,频率≤10 次/分,FiO_2≤0.4,如动脉血气结果正常,转为 DuoPAP。本研究采用的 PS 为固尔苏(意大利凯西制药公司,H20161201),首剂 200 mg/kg,后根据患儿临床表现及胸部 X 线片结果,综合考虑是否采用第 2 剂(100 mg/kg)。

1.3.2　观察指标　观察两组患儿出生 3 d 内需机械通气的比例,比较两组患儿住院时间、住院费用、气胸、肺炎、纠正胎龄 36 周时 BPD 及颅内出血(intracranial hemorrhage, ICH)发生率。

1.4　统计学方法

应用 SPSS 20.0 软件,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,P<0.05 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组患儿机械通气需求及相关并发症发生率比较

两组患儿机械通气需求、气胸、肺炎、BPD 及 ICH 发生率比较差异无统计学意义(P 均>0.05),见表 2。

表 2　两组患儿机械通气需求及相关并发症发生率比较 例(%)

组别	例数	机械通气	气胸	肺炎	BPD	ICH
早期 LISA 组	30	3(10.0)	1(3.3)	3(10.0)	2(6.7)	5(16.6)
补救性 LISA 组	28	4(14.3)	1(3.6)	3(10.7)	1(3.6)	5(17.9)
χ^2 或 t		1.52	1.36	2.45	0.96	0.87
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.3　两组患儿无创通气时间、住院时间及住院费用比较

两组患儿无创通气时间、住院时间比较差异无统计学意义(P>0.05),早期 LISA 组住院费用高于补救性 LISA 组(P<0.05),见表 3。

表 3　两组患儿无创通气时间、住院时间及住院费用比较

组别	例数	无创通气时间/d	住院时间/d	住院费用/万元
早期 LISA 组	30	4.3±2.7	32.6±14.5	6.9±2.6
补救性 LISA 组	28	4.4±2.9	33.8±15.2	5.1±2.8
χ^2 或 t		0.86	1.36	4.46
P		>0.05	>0.05	<0.05

3　讨论

早产儿 RDS 多由原发性 PS 缺乏所致。近年来,随着外源性 PS 治疗 RDS 增多,早产儿存活率显著提高。PS 是治疗 RDS 的关键,PS 治疗可有效降低 RDS 的并发症(如气胸、BPD)发生率和病死率,但最佳的给药时机和方式仍在不断探索中。有研究[3]显示,PS 应用时机越早越好。但 PS 价格昂贵,增加了患儿家庭经济负担。国外临床试验[11]将胎龄 26 ~ 29 周的早产儿随机分为预防性应用 PS 联合持续机械通气组、InSurE 模式组及 CPAP 通气(不联用 PS)组,研究发现 CPAP 组 48% 无需气管插管,53% 无需使用 PS,表明早产儿生后立即给予鼻塞 CPAP 可减少机械通气和 PS 的使用。目前,国内外 RDS 指南[13-14]均推荐对生后有自主呼吸的早产儿立即给予经鼻持续呼吸道正压通气(nCPAP)治疗,无创机械通气效果不佳者应用 PS,包括低侵入性 PS 治疗或微创 PS 治疗。

DuoPAP 是在 CPAP 的基础上产生间歇性升高的咽部压力,使喉部间歇性膨胀而刺激呼吸运动,可产生比 CPAP 更高的平均气道压,增加潮气量和分钟通气量[15-16]。与 CPAP 比较,DuoPAP 可显著减少气管插管机械通气概率,增加拔管成功率。国内临床试验研究[17]表明,DuoPAP 用于 NRDS 初始呼吸支持治疗,与 CPAP 相比较可有效改善氧合,降低二氧化碳潴留,并减少外源性 PS 的使用,不增加并发症。

LISA 技术是目前的热门技术,最早由德国学者报道[18],近 10 年来 LISA 技术在欧洲的许多新生儿重症监护病房(NICU)研究中逐渐开展。LISA 技术的主要目的是在自主呼吸下通过细管注入 PS 以减少插管的损伤和降低机械通气的需要。LISA 技术的实施可在无创呼吸机使用下给药,自主呼吸下给药比正压通气给药更有利于 PS 在肺内均匀分布和改善肺顺应性。在降低通气需求和减少 BPD 发生率方面,LISA 技术优于插管或 InSurE[19]。2019 年欧洲 RDS 指南建议有自主呼吸的患儿可采用 LISA(或称 MIST, minimally invasive surfactant treatment)替代 InSurE 技术[20]。

本研究结果显示,对于胎龄 28 ~ 34 周确诊为 RDS 且无需机械通气的早产儿,生后尽早采用经鼻 DuoPAP 联合补救性应用 LISA 技术,相对于早期应用 LISA 技术,在机械通气需求、气胸、肺炎、BPD 和 ICH 发生率方面比较差异均无统计学意义(P>0.05)。在治疗费用方面,早期 LISA 组住院费用高于补救性 LISA 组(P<0.05)。提示对于早产儿 RDS,补救性应用 LISA 技术,

可适当降低医疗成本及住院费用,减轻患儿家庭及社会经济负担,且不增加气胸、BPD、机械通气需求等并发症发生率,值得临床推广应用。但本研究为单中心小样本研究,其有效性和安全性尚需大样本的多中心试验进一步验证。

参考文献:

[1] ENGLE W A, American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Surfactant-replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate [J]. Pediatr, 2008, 121(2): 419-432.

[2] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 378.

[3] MURKI S, DEORARI A, VIDYASAGAR D. Use of CPAP and surfactant therapy in newborns with respiratory distress syndrome [J]. Indian J Pediatr, 2014, 81(5): 481-488.

[4] GHAREHBAGHI M M, NEONATOLOGY T, GHAREHBAGHI M. Risk factors contributing to the failure of surfactant administration with INSURE method [J]. J Pioneer Med Sci, 2014, 4(2): 55-59.

[5] BIBAN P, CHINI L, BONETTII P, et al. Exogenous surfactant replacement: how to deliver it? [J]. Acta Biomed, 2012, 83(Suppl 1): 27-32.

[6] ALDANA-AGUIRRE J C, PINTO M, FEATHERSTONE R M, et al. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2017, 102(1): F17-F23.

[7] WYCKOFF M H, AZIZ K, ESCOBEDO M B, et al. Part 13: neonatal resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care [J]. Circulation, 2015, 132(18 Suppl 2): S543-S560.

[8] SANDRI F, PLAVKA R, SIMEONI U, et al. The CURPAP study: an international randomized controlled trial to evaluate the efficacy of combining prophylactic surfactant and early nasal continuous positive airway pressure in very preterm infants [J]. Neonatology, 2008, 94(1): 60-62.

[9] 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]. 儿科药学杂志, 2018, 24(5): 21-24.

[10] 杜立中. 不断优化中的新生儿呼吸支持技术[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(5): 324-326.

[11] LOPEZ E, GASCOIN G, FLAMANT C, et al. Exogenous surfactant therapy in 2013: what is next? Who, when and how should we treat newborn infants in the future? [J]. BMC Pediatr, 2013, 13(5): 165.

[12] DUNN M S, KAEMPF J, KLERK A, et al. Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates [J]. Pediatrics, 2011, 128(5): E1069-E1076.

[13] SWEET D G, CARNIELLI V, GREISEN G, et al. Consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome-2016 update [J]. Neonatology, 2017, 111(2): 107-125.

[14] 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.

[15] TANG S F, ZHAO J N, SHEN J, et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation versus nasal continuous positive airway pressure in neonates: a systematic review and Meta-analysis [J]. Indian Pediatr, 2013, 50(4): 371-376

[16] JUHCILLE M, VINEET B, JOAO G A. Nasal intermittent positive-pressure ventilation *vs.* nasal continuous positive airway pressure for preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2012, 166(4): 372-376.

[17] 吴杰斌, 周彬, 翟敬芳, 等. 不同无创通气模式联合肺表面活性物质在新生儿呼吸窘迫综合征初始呼吸支持的临床应用[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2017, 11(3): 383-387.

[18] KLEBERMASS-SCHREHOF K, WALD M, SCHWINDT J, et al. Less invasive surfactant administration in extremely preterm infants: impact on mortality and morbidity [J]. Neonatology, 2013, 103(4): 252-258.

[19] ALDNA-AGUIRRE J C, PINTO M, FEATHERSTONE R M, et al. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal, 2017, 102(1): 17-23.

[20] SWEET D G, CARNIELLI V, GREISEN G, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome-2019 update [J]. Neonatology, 2019, 103(4): 353-368.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2019-10-16 修回日期:2020-02-04)

·编者·作者·读者·

本刊特别欢迎各类基金课题论文

为了鼓励作者将基金课题(包括国家自然科学基金、国家各部委及各省、市、自治区级的各种基金)产生的论文投到《儿科药学杂志》发表,以进一步提高本刊的学术水平,由上述基金课题产生的论文将在本刊优先发表,同时对该基金课题产生的研究性论文给予优厚稿酬。基金项目稿件需附基金课题文件复印件并在文中注明基金名称及编号,否则无效。热忱欢迎广大作者投稿。投稿网址:http://www.ekyxzz.com.cn。