

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.24.002
文章编号: 1005-8982 (2022) 24-0006-07

早产专题·论著

微创肺表面活性物质治疗早产儿呼吸窘迫综合征对发育结局的影响*

荣辉, 毛国顺, 高敏, 潘娜娜, 刘梅, 季玲玲
(阜阳市人民医院 儿科, 安徽 阜阳 236012)

摘要: 目的 探讨微创肺表面活性物质(LISA)治疗早产儿呼吸窘迫综合征(NRDS)对发育结局的影响。**方法** 回顾性分析2019年12月—2021年5月阜阳市人民医院收治的67例NRDS患儿的临床资料。将采用LISA治疗的30例患儿作为研究组, 采用气管插管-肺表面活性物质-拔管治疗的37例患儿作为对照组, 随访至纠正胎龄12个月。统计两组患儿肺表面活性物质(PS)给药过程中不良反应, 分析两组通气、吸氧及再次使用PS情况, 比较两组治疗前后血气指标的变化, 对比两组并发症发生情况, 比较两组随访期间体格发育及听力、视觉、神经系统发育情况。**结果** 对照组与研究组PS给药操作过程中心动过缓、呼吸暂停、经皮血氧饱和度下降、药物反流发生率, 72 h内有创机械通气率、总吸氧时间、无创通气时间、再次使用PS率, 视网膜病、坏死性小肠结肠炎、脑室内出血、听力损伤、视觉损伤发生率比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。研究组支气管肺发育不良发生率低于对照组($P < 0.05$)。两组治疗前后动脉血氧分压、动脉血二氧化碳分压、动脉血氧分压/吸入气氧浓度的差值比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组出院时、纠正6个月、纠正12个月体重、头围、身长、宫外生长迟缓(EUGR)发生率比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组纠正6个月、12个月的EUGR发生率均低于出院时($P < 0.05$), 两组12个月的EUGR发生率均低于纠正6个月($P < 0.05$)。研究组智力发展指数、精神运动发展指数、发育商优于对照组($P < 0.05$)。**结论** LISA治疗NRDS早产儿是一种安全有效的PS给药方法, 可降低支气管肺发育不良发生风险, 改善神经系统发育情况。

关键词: 新生儿呼吸窘迫综合征; 早产儿; 微创肺表面活性物质; 发育结局
中图分类号: R722.6 **文献标识码:** A

Effect of less invasive surfactant administration on developmental outcomes in premature infants with neonatal respiratory distress syndrome*

Hui Rong, Guo-shun Mao, Min Gao, Na-na Pan, Mei Liu, Ling-ling Ji
(Department of Pediatrics, Fuyang People's Hospital, Fuyang, Anhui 236012, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of less invasive surfactant administration (LISA) on developmental outcomes in preterm infants with neonatal respiratory distress syndrome (NRDS). **Methods** The clinical data of 67 children with NRDS admitted to our hospital from December 2019 to May 2021 were retrospectively analyzed. Thirty of them were treated with LISA (referred to as study group), while 37 infants were treated with the Intubation-Surfactant-Extubation (INSURE) procedure (referred to as control group). All were followed up to the gestationally corrected age of 12 months. The incidence of adverse reactions during the administration of pulmonary surfactant (PS) in the two groups was observed. The ventilation, oxygen inhalation and

收稿日期: 2022-09-14

* 基金项目: 安徽省自然科学基金(No: 2019B00185)

[通信作者] 毛国顺, E-mail: rouhong1970@163.com; Tel: 13705585860

re-administration of PS in the two groups were analyzed. The changes of blood gas indexes in the two groups before and after treatment, the incidence of complications, and the physical development, hearing, vision and nervous system development of infants were compared between the two groups during the follow-up period. **Results** There was no significant difference in the incidence of bradykinesia, apnea, decrease in transcutaneous oxygen saturation, drug regurgitation, requirement for mechanical ventilation within 72 h, re-administration of PS, retinopathy of prematurity (ROP), necrotizing enterocolitis (NEC), intraventricular hemorrhage (IVH), hearing loss and vision loss, or the total time of oxygen inhalation and invasive ventilation between the two groups during the treatment ($P > 0.05$). The incidence of bronchopulmonary dysplasia (BPD) in the study group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). The differences of blood partial pressure of oxygen (PaO_2), partial pressure of carbon dioxide (PaCO_2), and $\text{PaO}_2/\text{inhaled oxygen concentration}$ (FiO_2) before and after treatment were comparable between the two groups ($P > 0.05$). There were statistically significant differences in the incidence of extrauterine growth restriction (EUGR) in terms of the weight, head circumference and height between the two groups at discharge, and at the gestationally corrected age of 6 and 12 months ($P < 0.05$). The incidence of EUGR at the gestationally corrected age of 6 and 12 months was lower than that at discharge in both groups ($P < 0.05$), and the incidence of EUGR at the gestationally corrected age of 12 months was even lower than that at the gestationally corrected age of 6 months in both groups ($P < 0.05$). The mental development index (MDI), psychomotor development index (PDI) and developmental quotient (DQ) of the study group were better than those of the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** LISA is a safe and effective approach for PS administration to premature infants with NRDS, by reducing the risk of BPD and improving the development of the nervous system.

Keywords: neonatal respiratory distress syndrome; premature infants; less invasive surfactant administration; developmental outcomes

新生儿呼吸窘迫综合征(neonatal respiratory distress syndrome, NRDS)多见于早产儿,是早产儿病死的重要原因之一,具有发病率高、病情重、病死率高的特点^[1-2]。NRDS可在新生儿出生后数小时内出现,发病率与胎龄、出生体重成反比。有研究表明,60%~80% NRDS患儿胎龄<28周^[3]。早期经鼻持续气道正压通气、使用肺表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)是目前临床治疗NRDS的首选方法,可有效提高NRDS治愈率,改善患儿预后^[4]。

目前PS的给药途径主要有两种:气管插管-肺表面活性物质-拔管(intubation-surfactant-exyubation, INSURE)、微创肺表面活性物质(less invasive surfactant administration, LISA)。INSURE采用的气管插管属于侵入性操作,可能出现插管失败及气道损伤,导致缺氧、心动过缓、颅内压升高及呼吸系统损伤,此外短时间内正压通气可能造成气压伤及肺部损伤,增大NRDS患儿罹患慢性肺病的风险^[5]。而LISA无须气管插管,可在不中断正压通气条件下,通过细导管微创注入PS,降低支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)等并发症发生风险及有创机械通气使用率^[6]。国内外研究均证实LISA是一种安全高效的PS给药方式^[7-9],但报道多集中于上述两种给药方式治疗NRDS患儿的近期疗效和

安全影响方面,尚缺乏对NRDS早产儿生长发育结局等预后相关因素的报道。鉴于此,笔者比较不同PS给药方式治疗早产儿的发育结局,为临床治疗NRDS提供更全面的参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2019年12月—2021年5月阜阳市人民医院收治的67例NRDS患儿的临床资料。将采用LISA治疗的30例患儿作为研究组,采用INSURE治疗的37例患儿作为对照组。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合《欧洲新生儿呼吸窘迫综合征防治共识指南》^[10]NRDS诊断标准;②胎龄27~36周;③患儿监护人对本研究知情同意。

1.2.2 排除标准 ①放弃治疗、转院;②合并先天性心脏病、先天性呼吸系统畸形等严重先天性疾病;③伴有免疫缺陷性疾病、传染性疾病、败血症等血液系统疾病;④伴有肺气肿、气胸、肺出血等呼吸系统疾病;⑤合并遗传代谢性疾病;⑥出生后需要气管插管机械通气;⑦重度窒息(Apgar评分 ≤ 3 分);⑧自然失访、死亡者。

1.3 方法

所有患儿严密监测生命体征,给予PS替代治疗、维持水电解质稳定、营养支持、预防感染等常规治疗。

研究组患儿充分拍背吸痰后,经鼻持续气道正压通气,在喉镜直视下,将一次性呼吸道用吸引导管[无锡市九龙医疗器械有限公司,型号:CRPS-101,规格:PE,1.67 mm(FR05)]送入气管内[管端口至口角的距离=体重(kg)+6 cm],固定导管于患儿口角处。经导管注入100 mg/kg注射用牛肺表面活性剂(北京华润双鹤药业股份有限公司,国药准字H20052128,规格:70 mg),维持患儿经皮血氧饱和度在0.93~0.94,拔除导管,继续通气。

对照组患儿充分拍背吸痰,在喉镜直视下,插入2.5 mm气管插管[插入深度=体重(kg)+6 cm],固定导管,球囊加压通气,确定在气管内,经气管插管注射100 mg/kg牛肺表面活性剂,呼吸气囊加压给氧1 min,维持患儿经皮血氧饱和度在0.93~0.94,拔除气管插管,连接经鼻持续气道正压通气装置。

1.4 观察指标

1.4.1 不良反应 统计两组患儿PS给药过程中心动过缓(< 100 次/min)、呼吸暂停、经皮血氧饱和度下降($< 85\%$)、药物反流等不良反应。

1.4.2 通气、吸氧及再次使用PS 统计两组患儿72 h内有创机械通气率、总吸氧时间、无创通气时间、再次使用PS率。

1.4.3 血气指标 采用血气分析检测仪(美国沃芬公司GEM Premier 5000)检测两组患儿治疗前、治疗24 h动脉血氧分压(arterial partial pressure of oxygen, PaO_2)、动脉血二氧化碳分压(partial pressure of carbon dioxide in arterial blood, PaCO_2)、吸入气氧浓度(fractional concentration of inspired oxygen, FiO_2),计算 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 。

1.4.4 并发症 统计两组患儿住院期间支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)、早产儿视网膜病(retinopathy of prematurity, ROP)、坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)、脑室内出血(intraventricular hemorrhage, IVH)发生情况。

1.4.5 体格发育 所有患儿治疗后以电话、门诊复查形式随访至纠正胎龄12个月。依据2013年修订的Fenton早产儿生长曲线进行体格发育评价^[11],将出

院时和出院后的体重、身长、头围小于同胎龄体重、身长、头围第10百分位数计为宫外生长迟缓(extrauterine growth restriction, EUGR)。统计两组出院时、纠正6个月、纠正12个月时EUGR发生情况。

1.4.6 听力、视觉发育 统计所有患儿随访至纠正胎龄12个月结束时听力损伤、视觉障碍发生情况。参照《婴幼儿听力损失诊断与干预指南》^[12],将听性脑干诱发电位V波听阈 < 20 dBnHL,各主波波分化正常作为听力正常,否则为听力损伤。参照《早产儿治疗用氧和视网膜病变防治指南(修订版)》^[13],将视盘3个区域任一区域出现病变作为视觉损伤。

1.4.7 神经系统发育 统计所有患儿随访至纠正胎龄12个月结束时神经系统发育情况。参照婴幼儿智力发育量表(children's developmental centre of China, CDCC)^[14]评估神经发育状况。CDCC量表包含智力量表、运动量表,其中智力量表(涉及适应性行为、语言、探索活动3个方面)用智力发展指数(mental development index, MDI)表示;运动量表(涉及粗大运动、精细运动)用精神运动发展指数(psychomotor development index, PDI)表示。MDI ≥ 80 且PDI ≥ 80 为神经系统发育正常,MDI或PDI < 70 为神经系统发育迟缓,MDI或PDI $70 \sim < 80$ 为临界状态。使用Gesell发育量表^[15](用年龄来表示)算出发育商(developmental quotient, DQ), $\text{DQ} = \text{发育年龄} / \text{实际年龄} \times 100$, $\text{DQ} \geq 85$ 为神经系统正常, $\text{DQ} < 75$ 为神经系统损伤, $\text{DQ} 75 \sim < 85$ 为神经系统损伤临界状态。

1.5 统计学方法

数据分析采用SPSS 18.0统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验;计数资料以构成比或率($\%$)表示,比较用 χ^2 检验;等级资料以频数表示,比较用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿临床资料比较

两组患儿性别构成,胎龄,出生体重,Apgar评分,产前激素使用、胎盘或羊水异常、妊娠期糖尿病、双胞胎、剖宫产数比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表 1 两组患儿临床资料比较

组别	n	男/女/例	胎龄/(周, $\bar{x} \pm s$)	出生体重/(g, $\bar{x} \pm s$)	产前激素使用/例	Apgar 评分 ($\bar{x} \pm s$)		胎盘或羊水异常/例	妊娠期糖尿病/例	双胞胎/例	剖宫产/例
						1 min	5 min				
对照组	37	22/15	31.16 ± 0.59	1 647.50 ± 159.46	6	8.90 ± 1.08	9.53 ± 0.82	7	1	3	23
研究组	30	20/10	31.18 ± 1.02	1 597.57 ± 164.38	10	8.81 ± 1.13	9.59 ± 0.77	2	4	4	21
t/χ ² 值		0.368	0.100	1.257	2.670	0.332	0.306	2.139	2.711	0.483	0.451
P 值		0.544	0.920	0.213	0.102	0.741	0.761	0.144	0.100	0.487	0.502

2.2 两组患儿不良反应发生情况

对照组与研究组 PS 给药操作过程中心动过缓、呼吸暂停、经皮血氧饱和度下降、药物反流发生率比较, 经 χ^2 检验, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患儿通气、吸氧及再次使用 PS 情况

对照组与研究组 72 h 内有创机械通气率、总吸氧时间、无创通气时间、再次使用 PS 率比较, 差异均

表 2 两组患儿不良反应发生率比较 例(%)

组别	n	心动过缓	呼吸暂停	经皮血氧饱和度和下降	药物反流
对照组	37	2(5.41)	1(2.70)	0(0.00)	4(10.81)
研究组	30	1(3.33)	1(3.33)	1(3.33)	2(6.67)
χ ² 值		0.035	0.326	0.011	0.026
P 值		0.852	0.568	0.916	0.872

无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患儿通气、吸氧及再次使用 PS 情况比较

组别	n	72 h 内有创机械通气 例(%)	总吸氧时间/(d, $\bar{x} \pm s$)	无创通气时间/(d, $\bar{x} \pm s$)	再次使用 PS 例(%)
对照组	37	7(18.92)	13.71 ± 2.03	5.32 ± 0.81	2(5.41)
研究组	30	1(3.33)	14.02 ± 2.14	5.44 ± 0.92	6(20.00)
t/χ ² 值		2.489	0.607	0.567	2.112
P 值		0.115	0.546	0.572	0.146

2.4 两组患儿治疗前后血气指标的变化

对照组与研究组治疗前后 PaO₂、PaCO₂、PaO₂/FiO₂ 的差值比较, 经 t 检验, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患儿治疗前后血气指标的差值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PaO ₂ /mmHg	PaCO ₂ /mmHg	PaO ₂ /FiO ₂
对照组	37	17.48 ± 2.59	13.24 ± 2.16	69.76 ± 9.83
研究组	30	18.01 ± 2.41	13.07 ± 2.08	71.24 ± 8.76
t 值		0.859	0.326	0.643
P 值		0.393	0.746	0.522

2.5 两组患儿并发症发生情况

对照组与研究组 ROP、NEC、IVH 发生率比较, 经 χ^2 检验, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组患儿 BPD 发生率比较, 差异有统计学意义 ($P > 0.05$), 研究组 BPD 发生率低于对照组。见表 5。

表 5 两组患儿并发症发生率比较 例(%)

组别	n	BPD	ROP	NEC	IVH
对照组	37	9(24.32)	1(2.70)	3(8.11)	2(5.41)
研究组	30	1(3.33)	4(13.33)	0(0.00)	6(20.00)
χ ² 值		4.215	1.390	1.004	2.112
P 值		0.040	0.238	0.316	0.146

2.6 两组患儿体格发育情况

对照组与研究组出院时、纠正 6 个月、纠正 12 个月的体重、头围、身长 EUGR 发生率比较, 经 χ^2 检验, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。对照组不同时间点体重、头围、身长 EUGR 发生率比较, 差异均有统计学意义 ($\chi^2=54.314$ 、49.333 和 47.757, 均 $P=0.000$); 研究组不同时间点体重、头围、身长 EUGR 发生率比较, 差异均有统计学意义 ($\chi^2=39.050$ 、35.100 和 32.154, 均 $P=0.000$); 两组患儿纠正 6 个月和 12 个月的 EUGR 发生率均低于出院时 ($P <$

0.05), 两组患儿 12 个月的 EUGR 发生率均低于纠正 6 个月 ($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 两组患儿不同时间点 EUGR 发生率比较 例(%)

组别	n	体重 EUGR 发生率			头围 EUGR 发生率			身高 EUGR 发生率		
		出院时	纠正 6 个月	纠正 12 个月	出院时	纠正 6 个月	纠正 12 个月	出院时	纠正 6 个月	纠正 12 个月
对照组	37	30(81.08)	8(21.62) ^①	1(2.70) ^{①②}	29(78.38)	9(24.32) ^①	1(2.70) ^{①②}	28(75.68)	8(21.62) ^①	1(2.70) ^{①②}
研究组	30	21(70.00)	5(16.67) ^①	0(0.00) ^{①②}	22(73.33)	7(23.33) ^①	1(3.33) ^{①②}	21(70.00)	7(23.33) ^①	1(3.33) ^{①②}
χ^2 值		1.119	0.260	0.011	0.232	0.009	0.326	0.272	0.028	0.326
P 值		0.290	0.610	0.916	0.630	0.925	0.568	0.602	0.867	0.568

注: ①与出院时比较, $P < 0.05$; ②与纠正 6 个月比较, $P < 0.05$ 。

2.7 两组患儿听力、视觉发育情况

对照组与研究组听力损伤、视觉损伤发生率比较, 经 χ^2 检验, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 7。

2.8 两组患儿神经系统发育情况

对照组与研究组 MDI、PDI、DQ 比较, 经秩和检验, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 研究组 MDI、

表 7 两组患儿听力损伤、视觉损伤发生率比较 例(%)

组别	n	听力损伤	视觉损伤
对照组	37	2(5.41)	1(2.70)
研究组	30	1(3.33)	4(13.33)
χ^2 值		0.035	1.390
P 值		0.852	0.238

PDI、DQ 优于对照组。见表 8。

表 8 两组患儿 MDI、PDI、DQ 发育程度比较 例(%)

组别	n	MDI			PDI			DQ		
		< 70	70 ~ < 80	≥ 80	< 70	70 ~ < 80	≥ 80	< 75	75 ~ < 85	≥ 85
对照组	37	4(10.81)	7(18.92)	26(70.27)	7(18.92)	8(21.62)	22(59.46)	6(16.22)	8(21.62)	23(62.16)
研究组	30	0(0.00)	3(10.00)	27(90.00)	1(3.33)	5(16.67)	24(80.00)	1(3.33)	4(13.33)	25(83.33)
Z 值			2.056			1.968			2.001	
P 值			0.040			0.049			0.046	

3 讨论

NRDS 患儿缺乏 PS, 造成肺泡张力增加、塌陷, 呼吸功能受损, 给予患儿外源性 PS 可通过抑制肺泡塌陷, 维持其膨胀状态, 促进肺泡膜的气体交换, 有效改善呼吸系统功能。外源性 PS 需要到达远端气道才能发挥作用, INSURE 是目前临床应用较为广泛且成熟的 PS 给药方式, 但单纯为了 PS 给药而短时间正压通气易加重患儿肺组织及脑组织损伤^[5]。LISA 是近年来发展起来的侵入性较小的 PS 给药方法, NRDS 患儿可在经鼻持续气道正压通气辅助下, 经细管将 PS 注入气管, 这种 PS 给药方法具有创伤小、肺组织并发症低的优势, 目前 LISA 已在国内外广泛应用^[16]。

两组患儿均由插管经验丰富的医务人员进行

插管, 所有患儿在喉镜直视下顺利插入导管气管, 均未使用镇静、镇痛药物, 心动过缓、呼吸暂停、经皮血氧饱和度下降患儿给予正压通气后可明显恢复, 笔者认为可能与导管进入气管后影响其自主呼吸功能及患儿对插管敏感有关。本研究结果显示, 对照组与研究组 PS 给药操作过程中心动过缓、呼吸暂停、经皮血氧饱和度下降、药物反流发生率无差异, 说明两种方式治疗 NRDS 患儿安全可行、操作便捷。本研究结果显示, 对照组与研究组 72 h 内有创机械通气率、总吸氧时间、无创通气时间无差异, 两种方式不会导致更多的并发症、合并症。冯晓霞等^[17]分析 LISA、INSURE 在极低及超低出生体重 NRDS 患儿中的效果, 发现 PS 给药操作过程中心动过缓、呼吸暂停、经皮血氧饱和度下降、药物反流发

生率无差异,与本研究结果一致。对照组与研究组治疗前后 PaO_2 、 PaCO_2 、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 的差值无差异,与郭明等^[18]的研究结果相似。研究组再次使用 PS 率为 20.00%,对照组为 5.41%,虽然无统计学差异,但是研究组再次使用 PS 患儿相对较多,笔者推测可能与研究组患儿胎龄偏小、PS 进入气管后患儿对药物的敏感性、药物分散情况不同有关。

本研究结果显示,对照组与研究组 ROP、NEC、IVH 发生率无差异,但研究组 BPD 发生率低于对照组,提示 LISA 可降低 BPD 发生风险。LISA 可有效避免气管插管、有创机械通气造成的气道损伤,此外 NRDS 早产儿肺组织发育不成熟,LISA 给药过程中经鼻持续气道正压通气治疗可减轻加压给氧对肺部组织造成的潜在损伤,患儿通过自主呼吸促进 PS 分布,可避免高潮气量、持续肺膨胀的风险,也可避免使用复苏气囊产生的过大且不稳定的压力,进而降低 BPD 发生风险。INSURE 治疗过程中短时间内的高潮气量易造成肺过度膨胀,导致肺损伤、BPD,此外短时间内正压通气也可影响 NRDS 患儿肺泡形成、微血管生长,促进促炎因子、趋化因子等分泌,诱发肺部炎症。BELLOS 等^[19]研究指出,LISA 可明显降低 NRDS 患儿 BPD 发生率,与本研究结果相似。SABZEHEI 等^[20]研究结果显示,LISA 在替代 INSURE 治疗 NRDS 早产儿方面具有一定潜在价值,LISA 可明显缩短住院时间,降低并发症发生率。

本研究结果显示,对照组与研究组出院时、纠正 6 个月和 12 个月的体重、头围、身长 EUGR 发生率无差异,说明两组患儿体格发育无明显差异,纠正 12 月龄时基本已完全接近正常儿童体格发育情况,笔者推测 NRDS 早产儿治疗后早期营养支持、肺部功能、胃肠道功能等可基本满足其生长发育需求。本研究中两组患儿听力损伤、视觉损伤发生率无差异,听力、视觉发育障碍患儿较少,也未出现严重病变,可继续观察其听力、视觉发育情况。一项 Meta 分析结果表明,13 项随机对照研究结果显示 PS 给药治疗可提高 NRDS 患儿存活率,且不会增加 1 岁和 2 岁时的远期并发症发病率,1 岁时 PS 治疗组患儿轻度神经障碍的发生率较未用 PS 的对照组低,而在 2 岁和学龄期时不再观察到这种差异^[21]。研究组 DI、DQ 优于对照组,提示 LISA 用于早产儿 NRDS 患儿可改善神经系统发育。对照组 72 h 内有创机械通气 7

例,研究组 1 例,虽然无统计学差异,但是对照组 72 h 内有创机械通气患儿较多,通常情况下 NRDS 早产儿病情重、进展迅速或有严重并发症时,多及时转为有创机械通气,较长时间的有创机械通气可能与较差的远期预后有关,肺脑之间关系复杂,对肺组织机械刺激可降低肺泡巨噬细胞吞噬能力,引起炎症级联反应,局部组织损伤可扩散到肺外组织器官,转化为生物刺激,致使交感神经兴奋过度,儿茶酚胺大量释放至体循环中,颅内产生促炎细胞因子,小胶质细胞和星形胶质细胞可参与颅内炎症级联反应的激活,产生神经炎症,影响大脑微循环、脑血管舒张、脑血容量等,出现神经递质、自主神经系统功能障碍^[22]。GUILLOT 等^[23]研究显示,早产儿延长有创机械通气时间与脑干发育受损、脑白质成熟异常和学龄前运动评分降低有关。MEHLER 等^[24]评估了胎龄 23 ~ 26 周出生的早产儿应用 LISA 治疗后,在矫正年龄 24 个月时的神经认知结果,发现使用 LISA 治疗的早产儿 MDI < 70、PDI < 70 占比均低于 INSURE 组,认为 LISA 的安全性更佳。

综上所述,LISA 治疗早产儿 NRDS 是一种安全有效的 PS 给药方法,可降低 BPD 发生风险,改善神经系统发育。LISA、INSURE 两种 PS 给药方式影响 NRDS 早产儿后期生长发育的机制仍不明确,可作为笔者后续研究重点,NRDS 早产儿纠正 12 月龄后生长发育是否有差异也值得进一步探讨。本研究不足之处为单中心研究,样本量有限,随访时间短,后期需扩大样本量、延长随访时间来进一步佐证本研究结论。

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] REYNOLDS P, BUSTANI P, DARBY C, et al. Less-invasive surfactant administration for neonatal respiratory distress syndrome: a consensus guideline[J]. *Neonatology*, 2021, 118(5): 586-592.
- [3] RÜEGGER C M, OWEN L S, DAVIS P G. Nasal intermittent positive pressure ventilation for neonatal respiratory distress syndrome[J]. *Clin Perinatol*, 2021, 48(4): 725-744.
- [4] DARGAVILLE P A, KAMLIN C O F, ORSINI F, et al. Effect of minimally invasive surfactant therapy vs sham treatment on death

- or bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with respiratory distress syndrome: the OPTIMIST-a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2021, 326(24): 2478-2487.
- [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] YOU H X, HUANG X N. Effect of pulmonary surfactant on the prevention of neonatal respiratory distress syndrome in premature infants[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(4): 3642-3649.
- [7] RICCI F, BRESESTI I, LAVERDE P A M, et al. Surfactant lung delivery with LISA and InSurE in adult rabbits with respiratory distress[J]. *Pediatr Res*, 2021, 90(3): 576-583.
- [8] PETERSON J, den BOER M C, ROEHR C C. To sedate or not to sedate for less invasive surfactant administration: an ethical approach[J]. *Neonatology*, 2021, 118(6): 639-646.
- [9] 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.
- [10] SWEET D G, CARNIELLI V, GREISEN G, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants--2013 update[J]. *Neonatology*, 2013, 103(4): 353-368.
- [11] FENTON T R, KIM J H. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants[J]. *BMC Pediatr*, 2013, 13: 59.
- [12] 国家卫生和计划生育委员会新生儿疾病筛查听力诊断治疗组. 婴幼儿听力损失诊断与干预指南[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 53(3): 181-188.
- [13] 中国医师协会新生儿科医师分会. 早产儿治疗用氧和视网膜病变防治指南(修订版)[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2013, 28(23): 1835-1836.
- [14] 范存仁. CDCC 婴幼儿智能发育量表的编制[J]. *心理学报*, 1989, 21(2): 130-140.
- [15] GUO M, ZHU J, YANG T, et al. Vitamin a and vitamin D deficiencies exacerbate symptoms in children with autism spectrum disorders[J]. *Nutr Neurosci*, 2019, 22(9): 637-647.
- [16] SHETTY S, EGAN H, CORNUAUD P, et al. Less invasive surfactant administration in very prematurely born infants[J]. *AJP Rep*, 2021, 11(3): e119-e122.
- [17] 冯晓霞, 宋红, 周川, 等. 微创肺表面活性物质治疗及无创高频辅助通气在极低及超低出生体质量儿呼吸窘迫综合征治疗中的应用[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35(18): 1388-1393.
- [18] 郭明, 尚志忠, 孙娟, 等. 微创肺表面活性物质治疗早产儿呼吸窘迫综合征的随机对照研究[J]. *中国小儿急救医学*, 2021, 28(4): 316-320.
- [19] 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.
- [20] SABZEHEI M K, BASIRI B, SHOKOUHI M, et al. Comparison of minimally invasive surfactant therapy with intubation surfactant administration and extubation for treating preterm infants with respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial[J]. *Clin Exp Pediatr*, 2022, 65(4): 188-193.
- [21] SINN J K H, WARD M C, HENDERSON-SMART D J. Developmental outcome of preterm infants after surfactant therapy: systematic review of randomized controlled trials[J]. *J Paediatr Child Health*, 2002, 38(6): 597-600.
- [22] MUUS C, LUECKEN M D, ERASLAN G, et al. Single-cell meta-analysis of SARS-CoV-2 entry genes across tissues and demographics[J]. *Nat Med*, 2021, 27(3): 546-559.
- [23] GUILLOT M, GUO T, UFKES S, et al. Mechanical ventilation duration, brainstem development, and neurodevelopment in children born preterm: a prospective cohort study[J]. *J Pediatr*, 2020, 226: 87-95.e3.
- [24] MEHLER K, BROER A, ROLL C, et al. Developmental outcome of extremely preterm infants is improved after less invasive surfactant application: developmental outcome after LISA[J]. *Acta Paediatr*, 2021, 110(3): 818-825.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 荣辉, 毛国顺, 高敏, 等. 微创肺表面活性物质治疗早产儿呼吸窘迫综合征对发育结局的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(24): 6-12.

Cite this article as: RONG H, MAO G S, GAO M, et al. Effect of less invasive surfactant administration on developmental outcomes in premature infants with neonatal respiratory distress syndrome[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(24): 6-12.