DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2026.21.002
文章编号：1005-8982（2026）21-0007-07

早产儿呼吸疾病专题·论著

微创肺表面活性物质给药联合枸橼酸咖啡因注射液对新生儿呼吸窘迫综合征的疗效观察*

张艳，郑姣姣，王志燕，刘姣
（邯郸市第一医院 新生儿科，河北 邯郸 056002）

摘要：目的 观察微创肺表面活性物质给药联合枸橼酸咖啡因注射液治疗新生儿呼吸窘迫综合征（NRDS）的临床疗效及安全性，分析其对患儿呼吸功能、炎症水平及预后的影响。**方法** 前瞻性选取2024年3月—2026年3月邯郸市第一医院收治的114例NRDS患儿为研究对象，采用随机数字表法分为A、B、C 3组，各38例。所有患儿接受NRDS常规对症治疗。A组单用微创肺表面活性物质给药治疗，B组单用枸橼酸咖啡因注射液治疗，C组采用微创肺表面活性物质给药联合枸橼酸咖啡因注射液治疗。比较3组患儿的临床疗效、临床相关指标，治疗前后的血气指标、炎症因子水平，并统计3组患儿支气管肺发育不良、脑室周围-脑室内出血、早产儿视网膜病变、新生儿坏死性小肠结肠炎、呼吸机相关性肺炎等并发症发生情况。**结果** 3组患儿临床总有效率比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。C组呼吸暂停次数和住院时间均少于A组、B组（$P<0.05$），且A组少于B组（$P<0.05$）；C组呼吸机使用时间短于A组、B组（$P<0.05$）；B组氧气使用时间长于A组、C组（$P<0.05$）。3组撤机失败率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，C组pH值、动脉血氧分压（PaO_2）均高于A组、B组（$P<0.05$），动脉血二氧化碳分压（$PaCO_2$）低于A组、B组（$P<0.05$）；3组pH值、PaO_2均较治疗前升高（$P<0.05$），$PaCO_2$均较治疗前降低（$P<0.05$）。C组C反应蛋白、降钙素原及白细胞介素-6水平均低于A组、B组（$P<0.05$），且A组低于B组（$P<0.05$）；3组上述指标均较治疗前降低（$P<0.05$）。3组并发症总发生率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论** 微创肺表面活性物质联合枸橼酸咖啡因可提高NRDS的临床疗效，减少呼吸暂停发作，缩短通气、氧疗及住院时间，并改善血气和炎症指标，在改善呼吸功能及炎症指标方面优于单药治疗。

关键词： 新生儿呼吸窘迫综合征；微创肺表面活性物质；枸橼酸咖啡因；血气指标；并发症
中图分类号： R722.12　　**文献标识码：** A

Efficacy of minimally invasive pulmonary surfactant administration combined with caffeine citrate injection in neonates with NRDS*

Zhang Yan, Zheng Jiao-jiao, Wang Zhi-yan, Liu Jiao
(Department of Neonatology, Handan No. 1 Hospital, Handan, Hebei 056002, China)

Abstract: Objective To evaluate the clinical efficacy and safety of minimally invasive pulmonary surfactant administration combined with caffeine citrate injection in neonates with neonatal respiratory distress syndrome (NRDS) and to analyze its effects on respiratory function, inflammation, and prognosis. **Methods** A total of 114 neonates with NRDS admitted to Handan No. 1 Hospital from March 2024 to March 2026 were prospectively enrolled. Using a random number table, they were divided into groups A, B, and C, with 38 neonates in each group. All neonates received conventional symptomatic treatment for NRDS. Group A received minimally invasive

收稿日期：2026-07-23
* 基金项目：河北省自然科学基金（2023H0069）；邯郸市科学技术研究与发展计划项目（23422083044ZC）
[通信作者] 张艳，E-mail：elaine2001z@126.com

pulmonary surfactant administration alone, group B received caffeine citrate injection alone, and group C received the combination of both treatments. Clinical efficacy and clinical indicators, blood gas indices and inflammatory factor levels before and after treatment, and the incidences of bronchopulmonary dysplasia, periventricular-intraventricular hemorrhage, retinopathy of prematurity, neonatal necrotizing enterocolitis, and ventilator-associated pneumonia were compared among the three groups. **Results** Significant differences were observed in overall response rates among the three groups ($P < 0.05$). The number of apnea episodes and length of hospital stay were lower in group C than in groups A and B and were lower in group A than in group B ($P < 0.05$). The duration of mechanical ventilation was shorter in group C than in groups A and B ($P < 0.05$), whereas the duration of oxygen therapy was longer in group B than in groups A and C ($P < 0.05$). The rate of weaning failure did not differ significantly among the three groups ($P > 0.05$). After treatment, pH and arterial partial pressure of oxygen (PaO_2) were higher and arterial partial pressure of carbon dioxide ($PaCO_2$) was lower in group C than in groups A and B ($P < 0.05$). In all three groups, pH and PaO_2 increased and $PaCO_2$ decreased after treatment ($P < 0.05$). C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), and interleukin-6 (IL-6) levels were lower in group C than in groups A and B and were lower in group A than in group B ($P < 0.05$). These indices decreased after treatment in all three groups ($P < 0.05$). The total incidence of complications did not differ significantly among the three groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Minimally invasive pulmonary surfactant administration combined with caffeine citrate improves the clinical efficacy of treatment for NRDS, reduces apnea episodes, shortens the durations of ventilation, oxygen therapy, and hospitalization, and improves blood gas and inflammatory indices. It is superior to either treatment alone in improving respiratory function and inflammatory indices.

Keywords: neonatal respiratory distress syndrome; minimally invasive pulmonary surfactant administration; caffeine citrate; blood gas indices; complications

新生儿呼吸窘迫综合征（neonatal respiratory distress syndrome, NRDS）多见于早产儿，是因早产儿肺发育不成熟、肺表面活性物质合成与分泌不足所导致的常见呼吸系统疾病，临床以进行性呼吸困难、发绀、呼吸窘迫为主要表现，是极低及超低出生体重早产儿死亡和远期不良神经发育预后的重要原因[1-2]。随着新生儿救治水平提高，早产儿存活率显著提升，但NRDS相关支气管肺发育不良、早产儿呼吸暂停、脑室内出血等并发症发生率仍居高不下，影响存活早产儿的长期生存质量[3]。目前临床常规以氧疗、机械通气、对症支持等方案治疗NRDS，但单一干预方式对部分患儿肺功能改善效果有限，且长期或高浓度机械通气还可增加呼吸机相关肺损伤、感染风险[4-5]。肺表面活性物质替代治疗是NRDS的核心针对性方案，而在持续无创呼吸支持下通过细导管将肺表面活性物质送入气管的微创给药技术，即微创肺表面活性物质给药技术（less invasive surfactant administration, LISA），可减少对气管插管和正压通气的依赖，降低气道损伤，改善肺泡扩张与氧合[6]。枸橼酸咖啡因是早产儿呼吸暂停的一线甲基黄嘌呤类药物，可有效减少呼吸暂停发作、提升自主呼吸能力，辅助改善肺通气功能[7]。现有研究多关注肺表面活性物质或咖啡因的单药治疗，二者微创联合治疗NRDS的系统性疗效及安全性研究仍有待完善。基于此，本研究选取NRDS患儿为研究对象，设置单用LISA给药肺表面活性物质组、单用枸橼酸咖啡因组及LISA联合枸橼酸咖啡因组，比较3组的临床疗效、呼吸功能、炎症水平及并发症发生情况，旨在评价二者联合治疗的价值，为优化NRDS个体化、高效安全的治疗方案提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为前瞻性随机对照研究。选取2024年3月—2026年3月邯郸市第一医院收治的NRDS患儿。采用随机数字表法分为A组（单用LISA给药肺表面活性物质组）、B组（单用枸橼酸咖啡因组）、C组（LISA联合枸橼酸咖啡因组）。采用PASS 15.0统计软件估算样本量，依据预试验结果，预期A组有效率82%、B组71%、C组95%，以主要终点（治疗72 h后临床有效率）中最大率差的两组比较（B组71% vs C组95%）为基准，设定 $\alpha=0.05$（双侧），$\beta=0.20$，采用两独立样本率比较的 Z 检验，计算得每组需34例；按10%脱落率校正，总样本量=3×34/（1–0.10）=113.3，向上取整为114例，故3组各纳入38例。

该估算策略以最保守的两组比较为基准，确保3组间任何两两比较均具有充分检验效能。3组的性别构成、胎龄、出生体重、剖宫产率和5 min Apgar评分比较，经χ^2/F检验，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。见表1。本研究经医院医学伦理委员会审批通过（2024-K-90），患儿监护人均签署知情同意书。

表1　3组一般资料比较　（$n=38$）

组别	男/女/例	胎龄/（周，$\bar{x}\pm s$）	出生体重/（kg，$\bar{x}\pm s$）	剖宫产 例（%）	5 min Apgar评分（$\bar{x}\pm s$）
A组	21/17	30.12±1.56	1.68±0.22	24（63.16）	7.15±0.86
B组	20/18	30.35±1.48	1.71±0.20	26（68.42）	7.22±0.81
C组	22/16	29.98±1.61	1.66±0.23	25（65.79）	7.09±0.90
χ^2/F值	0.213	0.551	0.511	0.234	0.219
P值	0.899	0.578	0.601	0.890	0.804

1.2　纳入与排除标准

1.2.1　纳入标准　①符合《早产儿呼吸窘迫综合征早期防治专家共识》[8]的诊断标准，结合患儿进行性呼吸困难、呻吟、三凹征、发绀等临床表现及胸部影像学毛玻璃样改变、支气管充气征确诊；②胎龄27～34周的早产儿；③入院时间为出生后≤6 h，具备微创肺表面活性物质给药及呼吸支持治疗指征；④患儿监护人知情同意，愿意配合完成全程治疗及随访。

1.2.2　排除标准　①合并先天性心肺畸形、染色体异常、遗传代谢性疾病等严重先天发育异常；②胎粪吸入综合征、宫内重症感染、气胸等其他因素所致的呼吸窘迫；③重度窒息，5 min Apgar评分≤3分；④对肺表面活性物质、枸橼酸咖啡因注射液相关药物成分过敏；⑤合并严重肝肾功能损伤、凝血功能障碍、全身重度感染；⑥治疗中途自动出院、放弃治疗，无法完成研究观察。

1.3　治疗方法

所有患儿入院后接受统一的NRDS常规基础治疗，包括暖箱恒温保暖、心电血氧监护、经鼻持续气道正压通气呼吸支持、静脉营养支持、维持水电解质及酸碱平衡、预防性抗感染、呼吸道分泌物清理等对症干预，根据患儿脉搏血氧饱和度（pulse oxygen saturation, SpO_2）及血气分析结果调整吸入氧浓度（fraction of inspired oxygen, FiO_2）及通气压力。

A组：在常规治疗基础上采用LISA治疗。患儿保持自主呼吸并持续接受经鼻持续气道正压通气支持，于出生后6 h内完成给药。将注射用牛肺表面活性剂（济南华润双鹤药业股份有限公司，国药准字H20052128，规格：70 mg）复温至室温并轻柔混匀。在喉镜直视下将细导管经声门置入气管适当深度，固定导管后退出喉镜，将药液经导管缓慢注入，给药期间维持无创呼吸支持，不常规实施气囊正压通气。持续监测患儿心率及SpO_2，出现明显心动过缓或SpO_2下降时暂停给药，待生命体征稳定后继续。给药后4 h内尽量避免气道吸痰；若病情改善不明显，可根据临床表现及血气分析结果决定是否重复给药。

B组：在常规治疗基础上，单纯予以枸橼酸咖啡因注射液（济南华润双鹤利民药业有限公司，国药准字H20203034，规格：1 mL∶20 mg）治疗。首剂负荷量20 mg/kg，缓慢静脉滴注30 min，给药24 h后改为5 mg/kg维持剂量，静脉输注1次/d，根据患儿呼吸暂停症状改善情况调整疗程，症状完全消失1周后停药。

C组：在常规治疗基础上，同步采用LISA给药联合枸橼酸咖啡因注射液治疗，两种药物的给药方式、剂量、疗程及操作规范均与A组、B组完全一致，保证干预条件统一。

所有患儿遵循统一撤机标准：经鼻持续气道正压通气下呼气末正压下调至2～3 cmH_2O、FiO_2<30%，SpO_2为90%～95%，无明显吸气性三凹征及呼吸暂停，动脉血气[pH 7.35～7.45、动脉血氧分压（arterial partial pressure of oxygen, PaO_2）50～80 mmHg、动脉血二氧化碳分压（arterial partial pressure of carbon dioxide, $PaCO_2$）45～55 mmHg]恢复正常并持续≥12 h，可逐步撤机；撤机后再次出现呼吸窘迫、频繁呼吸暂停（≥2次/h）及血气异常则判定为撤机失败。本研究遵循安全性优先原则，观察期内患儿出现以下任一情况即判定为病情恶化，立即退出研究预设方案并启动标准化挽救治疗：①经鼻持续气道正压通

气下FiO_2持续>40%仍不能维持SpO_2 90%～95%；②动脉血气提示pH<7.20、$PaCO_2$>65 mmHg或进行性酸中毒；③频繁呼吸暂停/心动过缓（1 h内≥2次需气囊-面罩正压通气）；④胸片/肺超声提示RDS病变进展、肺泡萎陷范围扩大；⑤临床判断存在呼吸衰竭风险。符合上述标准患儿，立即退出本研究，由主管医师按照NRDS标准救治方案实施救治。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效 治疗72 h后参照NRDS疗效判定标准[9]评估疗效。①显效：患儿呼吸困难、发绀、三凹征等症状完全消失，胸部影像学提示肺部病灶基本吸收，血气指标恢复正常，无需呼吸支持；②有效：患儿临床症状显著缓解，肺部影像学病灶明显改善，血气指标基本恢复，仅需低参数氧疗支持；③无效：患儿症状无改善甚至加重，影像学及血气指标无好转，需升级通气支持或追加药物治疗。总有效率=（显效例数+有效例数）/总例数×100%。

1.4.2 临床相关指标 全程记录并比较3组患儿治疗期间呼吸暂停发生次数、呼吸机使用时间、氧气使用时间、住院时间及撤机失败发生情况。

1.4.3 血气指标 分别于治疗前（干预前）及治疗72 h后采集患儿桡动脉血，采用全自动血气分析仪（丹麦雷度米特医疗设备有限公司，型号：ABL90 FLEX）检测pH值、PaO_2及$PaCO_2$，比较3组患儿治疗前后的变化。

1.4.4 炎症指标 分别于治疗前（干预前）及治疗72 h后采集患儿静脉血，室温静置30 min待血液自然凝固后，于4 ℃下、3 000 r/min离心10 min分离血清，取上清液待测。采用全自动生化分析仪（美国贝克曼库尔特公司，型号：AU5800）及配套试剂盒（北京万泰德瑞诊断技术有限公司），以免疫比浊法检测C反应蛋白（C-reactive protein, CRP），以胶乳免疫比浊法检测降钙素原（Procalcitonin, PCT）。采用酶标仪（美国赛默飞世尔科技公司，型号：Multiskan FC）以酶联免疫吸附试验检测白细胞介素-6（Interleukin-6, IL-6）（试剂盒购自北京全式金生物技术股份有限公司，型号：NE101-01）。

1.4.5 并发症发生情况 全程随访并统计3组患儿治疗及住院期间支气管肺发育不良（bronchopulmonary dysplasia, BPD）、脑室周围-脑室内出血（periventricular-intraventricular hemorrhage, PVH-IVH）、早产儿视网膜病变（retinopathy of prematurity, ROP）、新生儿坏死性小肠结肠炎（neonatal necrotizing enterocolitis, NEC）、呼吸机相关性肺炎（ventilator-associated pneumonia, VAP）的发生例数，计算总发生率。

1.5 统计学方法

数据分析采用SPSS 26.0统计学软件。符合正态分布的计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，3组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较用LSD-t检验，组内治疗前后比较用配对t检验；计数资料以例（%）表示，组间比较用χ^2检验，组间两两比较采用Bonferroni校正，校正后显著性水平α=0.0167。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患儿临床疗效比较

3组患儿临床总有效率比较，差异有统计学意义（χ^2=7.398，P=0.025）。进一步两两比较显示，C组总有效率高于B组（χ^2=7.438，P=0.006），但经Bonferroni校正后差异无统计学意义（校正P=0.018，α=0.0167）；A组与B组、A组与C组比较，差异均无统计学意义（校正P>0.05）。见表2。

表2 3组患儿临床疗效比较 [n=38，例（%）]

组别	显效	有效	无效	总有效
A组	19(50.00)	12(31.58)	7(18.42)	31(81.58)
B组	14(36.84)	13(34.21)	11(28.95)	27(71.05)
C组	27(71.05)	9(23.68)	2(5.26)	36(94.74)

2.2 3组患儿临床相关指标比较

3组患儿的呼吸暂停次数、呼吸机使用时间、氧气使用时间及住院时间比较，经F检验，差异均有统计学意义（P<0.05）。进一步两两比较，C组呼吸暂停次数和住院时间均少于A组和B组（P<0.05），且A组少于B组（P<0.05）；C组呼吸机使用时间均短于A组和B组（P<0.05），A组与B组比较，差异无统计学意义（P>0.05）；B组氧气使用时间均长于A组和C组（P<0.05）。3组撤机失败率比较，经χ^2检验，差异无统计学意义（P>0.05）。见表3。

2.3 3组患儿血气指标比较

治疗前，3组患儿的pH值、PaO_2及$PaCO_2$比较，经F检验，差异均无统计学意义（P>0.05）。治疗

表 3　3组患儿临床相关指标比较　（n=38）

组别	呼吸暂停次数/(次，$\bar{x}\pm s$)	呼吸机使用时间/(h，$\bar{x}\pm s$)	氧气使用时间/(h，$\bar{x}\pm s$)	住院时间/(d，$\bar{x}\pm s$)	撤机失败 例(%)
A组	6.42 ± 0.56	129.12 ± 11.35	92.58 ± 9.86	25.36 ± 2.32	5(13.16)
B组	7.36 ± 0.85	133.85 ± 13.62	98.63 ± 9.12	27.25 ± 2.68	9(23.68)
C组	4.81 ± 0.53	112.26 ± 9.08	89.33 ± 8.42	21.62 ± 2.95	2(5.26)
F/χ^2 值	143.953	37.005	10.106	44.005	5.380
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.068

后，3 组患儿的 pH 值、PaO_2 及 $PaCO_2$ 比较，经 F 检验，差异均有统计学意义（P <0.05）；进一步两两比较，C 组 pH 值和 PaO_2 均高于 A 组和 B 组（P <0.05），$PaCO_2$ 均低于 A 组和 B 组（P <0.05）。同组内，治疗前后 pH 值、PaO_2 和 $PaCO_2$ 比较，经配对 t 检验，差异均有统计学意义（P <0.05）；治疗后 pH值、PaO_2 较治疗前升高，$PaCO_2$ 较治疗前降低。见表 4。

表 4　3组患儿血气指标比较　（n=38，$\bar{x}\pm s$）

组别	pH值		PaO_2/mmHg		$PaCO_2$/mmHg	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	7.19 ± 0.17	7.27 ± 0.25†	52.98 ± 4.16	70.36 ± 4.85†	57.13 ± 5.28	42.15 ± 4.32†
B组	7.21 ± 0.18	7.29 ± 0.16†	52.36 ± 4.25	68.25 ± 5.12†	57.62 ± 5.36	45.36 ± 4.85†
C组	7.22 ± 0.18	7.46 ± 0.24†	53.12 ± 5.31	85.58 ± 4.26†	57.95 ± 5.42	35.62 ± 3.96†
F 值	0.284	8.528	0.293	149.814	0.226	48.533
P 值	0.753	0.000	0.746	0.000	0.798	0.000

注：†与治疗前比较，P <0.05。

2.4　3组患儿炎症指标比较

治疗前，3 组患儿的 CRP、PCT 及 IL-6 水平比较，经 F 检验，差异均无统计学意义（P >0.05）。治疗后，3 组患儿的 CRP、PCT 及 IL-6 水平比较，经 F 检验，差异均有统计学意义（P <0.05）；进一步两两比较，C 组的 CRP、PCT 及 IL-6 均低于 A 组和 B 组（P <0.05），A 组均低于 B 组（P <0.05）。同组内，治疗前后 CRP、PCT 及 IL-6 水平比较，经配对 t 检验，差异均有统计学意义（P <0.05）；治疗后 CRP、PCT 及 IL-6 水平均低于治疗前（P <0.05）。见表 5。

表 5　3组患儿炎症指标比较　（n=38，$\bar{x}\pm s$）

组别	CRP/(mg/L)		PCT/(μg/L)		IL-6/(pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	18.98 ± 4.36	15.26 ± 2.85†	24.81 ± 4.58	13.46 ± 1.38†	90.92 ± 11.85	69.56 ± 7.23†
B组	18.36 ± 4.52	16.65 ± 3.25†	24.85 ± 3.62	14.12 ± 1.45†	90.65 ± 12.36	73.32 ± 8.65†
C组	19.15 ± 4.41	13.52 ± 2.16†	24.83 ± 4.60	11.78 ± 1.25†	91.23 ± 12.12	65.15 ± 7.86†
F 值	0.335	12.007	0.001	29.795	0.022	10.093
P 值	0.716	0.000	0.999	0.000	0.978	0.000

注：†与治疗前比较，P <0.05。

2.5　3组患儿并发症比较

3 组患儿的并发症总发生率比较，经 χ^2 检验，差异无统计学意义（χ^2=4.487，P =0.106）。见表 6。

表 6　3组患儿并发症比较　[n=38，例(%)]

组别	BPD	PVH-IVH	ROP	NEC	VAP	总发生
A组	2(5.26)	2(5.26)	1(2.63)	1(2.63)	1(2.63)	7(18.42)
B组	3(7.89)	3(7.89)	1(2.63)	1(2.63)	2(5.26)	10(26.32)
C组	1(2.63)	1(2.63)	0(0.00)	0(0.00)	1(2.63)	3(7.89)

3 讨论

NRDS仍是新生儿重症监护室中导致早产儿住院时间延长、远期生存质量下降的核心呼吸系统疾病[10]。流行病学调查显示，胎龄27～34周早产儿NRDS发病率可达22.7%，极低出生体重患儿发病风险进一步升高，单纯依靠无创通气、营养支持等基础干预手段难以快速纠正肺泡萎陷与自主呼吸抑制状态[11-12]。肺表面活性物质替代治疗现已成为NRDS病因层面的核心干预手段，传统气管插管给药易造成气道黏膜损伤、血流动力学波动，微创置管给药技术依托细导管完成药液输注，无需全程有创通气，可降低气道机械损伤相关不良事件发生率，现已在各级新生儿病房普及应用[13-14]。枸橼酸咖啡因作为早产儿呼吸暂停一线治疗药物，通过阻断腺苷受体提升呼吸中枢兴奋性，改善早产儿通气驱动力，常单独用于轻度呼吸暂停患儿，但单一用药无法修复肺泡表面活性物质缺乏，难以从根源缓解NRDS所致氧合障碍[15-16]。两类药物分别针对肺泡结构缺陷和呼吸中枢抑制两大病理环节发挥作用，现有临床研究多局限于单一药物疗效观察，缺少3组对照设计系统比较单用LISA给药肺表面活性物质、单用枸橼酸咖啡因及LISA联合枸橼酸咖啡因的分层疗效。本研究设置3组平行对照，同步评估短期呼吸指标、血气状态、炎性介质及住院相关并发症，能够清晰地区分两种药物单独使用与联合干预的获益差异，为分层个体化治疗提供循证依据。本研究单用枸橼酸咖啡因组为比较“未早期加用肺表面活性物质”与“LISA单用/联合”的短期呼吸支持差异，且已设动态挽救机制，并以医学伦理委员会审批和患儿家属知情同意为约束，受试者安全优先于研究假设。

本研究显示，C组临床疗效优于A、B组，呼吸机使用时间、氧气使用时间及呼吸暂停次数亦明显减少。肺表面活性物质可降低肺泡表面张力，维持肺泡开放并改善氧合，是缓解NRDS肺部病理改变的关键措施[17]；不同无创通气模式可能进一步影响其治疗效果[18]。枸橼酸咖啡因通过拮抗腺苷受体增强呼吸中枢兴奋性，并改善膈肌收缩功能，其维持剂量与患儿呼吸功能恢复密切相关[19]。推测二者联合可同时改善肺泡稳定性不足和呼吸驱动力低下，减少反复缺氧，因而较单一用药更有利于促进呼吸功能恢复。刘瑞等[20]同样发现，枸橼酸咖啡因联合肺表面活性物质能够改善NRDS的治疗效果，与本研究结论一致；但其方案同时联合无创呼吸机，难以充分区分不同药物的独立效应。本研究设置两个单药组和一个联合组，并采用LISA技术给予肺表面活性物质，使联合用药的增益效果更易被识别。王顺琴等[21]在高原地区新生儿中也观察到联合治疗的临床优势，但高原低氧环境可能影响疾病程度及疗效，与本研究环境存在差异。本研究进一步表明，该方案在一般临床环境中同样能够提高疗效并减少呼吸支持需求。不过，其协同机制尚需结合相关分子指标进一步验证。

本研究显示，C组呼吸机使用时间、氧气使用时间及住院时间均短于A、B组，提示联合方案可促进自主呼吸恢复，降低呼吸支持需求。NRDS患儿肺泡萎陷和有效换气面积减少可导致通气/血流失衡，表现为PaO_2降低、$PaCO_2$升高及pH下降；持续缺氧和肺泡上皮损伤还可诱发炎症反应，使IL-6、CRP及PCT水平升高[22]。肺表面活性物质通过降低肺泡表面张力改善肺泡复张和气体交换，枸橼酸咖啡因则增强呼吸驱动力，并可能减轻缺氧相关炎症反应。二者联用能够同时改善肺泡换气障碍和呼吸中枢抑制，因而C组血气指标及炎症因子的改善幅度更大。李丽丽等[23]发现，枸橼酸咖啡因联合肺表面活性物质可改善NRDS患儿血气状态并降低炎症因子水平，与本研究结果一致。唐云等[24]也得出相近结论，但既往研究多采用两组比较，本研究设置两个单药组和一个联合组，并采用LISA技术给药，能够更直接地评价联合方案的增益效果。

本研究中，3组并发症总发生率及撤机失败率比较，差异均无统计学意义。其原因可能在于撤机结局受胎龄、出生体重、肺发育程度、感染状态及撤机时机等多种因素影响，而BPD、PVH-IVH、ROP及NEC的发生机制复杂，短期药物干预的作用可能有限。已有研究提示，LISA技术联合其他药物可能减少呼吸支持暴露并改善近期结局[25]。本研究样本量较小且相关事件较少，C组较低的撤机失败率和并发症总发生率仅表现为数值差异，尚需扩大样本并延长随访进一步验证。临床仍应结合患儿氧合、呼吸状态及血气指标综合评估撤机时机。

综上所述，微创肺表面活性物质联合枸橼酸咖

啡因可提高NRDS的临床疗效，减少呼吸暂停发作，缩短通气、氧疗及住院时间，并改善血气和炎症指标，在改善呼吸功能及炎症指标方面优于单药治疗。但本研究为单中心、小样本研究，可能存在病例选择偏倚，且低发生率并发症的检验效能有限；LISA操作难以对实施者盲法，且本研究未对结局评估者设盲，可能引入实施及评价偏倚；随访仅限住院期，无法判断远期肺功能和神经发育结局。今后需开展多中心、大样本及长期随访研究，并加强操作标准化和盲法结局评价。

参 考 文 献：

[1] 樊敬, 孙文静, 吕园园, 等. 新生儿呼吸窘迫综合征高频振荡通气治疗期早产儿血清标志物水平对脑损伤的预测价值[J]. 中国医刊, 2025, 60(2): 226-229.

[2] Bi Y X, Yu W Y, Bian W J, et al. Metabolic and microbial dysregulation in preterm infants with neonatal respiratory distress syndrome: an early developmental perspective[J]. J Proteome Res, 2024, 23(8): 3460-3468.

[3] 左茜茜, 朱悦欣, 熊伟, 等. NICU早产儿颅内出血发生及严重程度的影响因素[J]. 贵州医科大学学报, 2025, 50(4): 564-570.

[4] 董贵勇, 李奉国, 吴燕梅, 等. 保护性机械通气在新生儿急性呼吸窘迫综合征中的应用价值[J]. 中国临床医生杂志, 2026, 54(5): 685-688.

[5] 张瑾, 曲东, 任晓旭, 等. 高频振荡通气与常规机械通气治疗儿童急性呼吸窘迫综合征: 单中心前瞻性随机对照研究[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2025, 40(1): 44-49.

[6] 张娟, 何娇, 张岚, 等. 早产儿微创肺表面活性物质给药技术应用的最佳证据总结[J]. 护理学杂志, 2026, 41(2): 36-40.

[7] 赵娟, 侍海棠. 不同疗程枸橼酸咖啡因联合肺表面活性物质对早产儿RDS的疗效[J]. 中国药物应用与监测, 2025, 22(9): 1589-1593.

[8] 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.

[9] 杨玉兰, 吴本清, 苏锦珍, 等. 经鼻高频通气治疗新生儿呼吸窘迫综合征效果的系统评价[J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20(11): 897-903.

[10] 肖瑞坤, 邓云森, 蓝丽. 血清miR-338-3p联合肺部超声评分预测急性呼吸窘迫综合征新生儿的预后价值[J]. 生物医学工程与临床, 2024, 28(1): 81-86.

[11] Ma Y J, Sun Y, Zhang C H. Adverse perinatal outcomes associated with respiratory distress syndrome in preterm infants: a retrospective analysis[J]. Ital J Pediatr, 2025, 51(1): 235.

[12] Marinonio A S S, Costa-Nobre D T, Sanudo A, et al. Temporal trend and risk factors for respiratory distress syndrome-associated neonatal mortality in preterm infants: a population-based study in a middle-income country[J]. Am J Perinatol, 2024, 41(S1): e298-e304.

[13] Wu Y F, Su H H. The efficacy of lung ultrasound scores-directed pulmonary surfactant treatment in preterm infants with respiratory distress syndrome: a randomized controlled pilot study[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2025, 38(1): 2498558.

[14] Ren X S, Jiang Q, Wang L, et al. Safety and efficacy of pulmonary surfactant therapy for acute respiratory distress syndrome in children: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Pulm Med, 2025, 25(1): 250.

[15] 张亚丽, 刘梅. 不同剂量枸橼酸咖啡因对早产新生儿呼吸窘迫综合征的临床疗效观察[J]. 皖南医学院学报, 2025, 44(3): 258-262.

[16] 高旭, 邓淑贤, 卞思涛, 等. 枸橼酸咖啡因联合INSURE治疗新生儿呼吸窘迫综合征的疗效[J]. 中国药物应用与监测, 2026, 23(3): 325-328.

[17] 朱宇沫, 范丽莉, 焦建成, 等. 肺超声对不同胎龄新生儿呼吸窘迫综合征应用肺表面活性物质的预测价值[J]. 中华新生儿科杂志(中英文), 2026, 41(1): 18-24.

[18] 张瑞, 黄金, 李莹莹, 等. NCPAP NIPPV分别联合牛肺表面活性剂治疗新生儿呼吸窘迫综合征的对比研究[J]. 河北医学, 2026, 32(1): 163-167.

[19] 李文红, 魏慧娟, 袁晓伟, 等. 不同维持剂量的枸橼酸咖啡因联合机械通气治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床疗效观察[J]. 蚌埠医科大学学报, 2025, 50(9): 1240-1244.

[20] 刘瑞, 张莹. 咖啡因联合PS、无创呼吸机在早产儿RDS中的应用效果[J]. 中国计划生育学杂志, 2024, 32(12): 2923-2928.

[21] 王顺琴, 刘勤, 夏成, 等. 肺表面活性物质联合枸橼酸咖啡因注射液治疗高原地区新生儿呼吸窘迫综合征的疗效观察[J]. 转化医学杂志, 2026, 15(3): 506-510.

[22] 高阳, 李聪, 汝艳辉, 等. 肺部高频超声评分联合血清IL-6、CRP、PCT水平评估新生儿呼吸窘迫综合征患儿预后的价值[J]. 中国医师杂志, 2024, 26(5): 717-721.

[23] 李丽丽, 潘娜娜, 李敏. 枸橼酸咖啡因联合肺表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合征对血清炎症因子及血气指标的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(19): 15-20.

[24] 唐云, 张琳. 肺表面活性物质联合枸橼酸咖啡因治疗NRDS疗效及其对患者血气指标、炎症因子的影响[J]. 川北医学院学报, 2024, 39(12): 1684-1687.

[25] 金宝, 周彬, 苏敏, 等. 微创肺表面活性物质给药技术联合注入布地奈德治疗早产儿呼吸窘迫综合征[J]. 中华急诊医学杂志, 2025, 34(6): 789-794.

（张蕾　编辑）

本文引用格式：张艳, 郑姣姣, 王志燕, 等. 微创肺表面活性物质给药联合枸橼酸咖啡因注射液对新生儿呼吸窘迫综合征的疗效观察[J]. 中国现代医学杂志, 2026, 36(21): 7-13.

Cite this article as: Zhang Y, Zheng J J, Wang Z Y, et al. Efficacy of minimally invasive pulmonary surfactant administration combined with caffeine citrate injection in neonates with NRDS[J]. China Journal of Modern Medicine, 2026, 36(21): 7-13.