

LISA 技术在新生儿呼吸窘迫综合征治疗中的应用价值

赵宏, 王昌燕, 裴怀腾

西电集团医院新生儿科, 陕西 西安 710077

【摘要】 目的 探讨微创注入肺表面活性物质(LISA)技术在新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)治疗中的应用价值。方法 选择西电集团医院新生儿科监护病区(NICU)2017年1月至2019年3月收治的80例NRDS患儿为研究对象,根据随机数表法将患儿分为观察组和对照组,每组40例,对照组应用气管插管-注入肺表面活性物质(PS)-拔管后-经鼻持续气道正压通气(INSURE)技术治疗,观察组则应用LISA技术治疗,比较两组患儿给药过程中经皮血氧饱和度(SpO_2)下降和心动过缓的发生率,以及治疗后再次应用PS、72 h内机械通气的比例;记录患儿的病死率以及气胸、支气管肺发育不良(BPD)的发生率。结果 观察组患儿在给药过程中 SpO_2 下降和心动过缓的发生率分别为17.5%、7.5%,明显低于对照组的50.0%和27.5%,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组患儿治疗后再次机械通气的比例及BPD发生率分别为15.0%和7.5%,均明显低于对照组的35.0%和20.0%,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组患儿的再次使用PS率、气胸发生率及病死率分别为37.5%、7.5%、5.0%,与对照组的45.0%、12.5%、7.5%比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论 LISA技术应用于新生儿呼吸窘迫综合征的治疗可以有效降低机械通气率及BPD的发生率,具有较高的临床应用价值。

【关键词】 新生儿呼吸窘迫综合征;早产;肺表面活性物质;经鼻持续气道正压通气

【中图分类号】 R722 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)20-2671-03

Application value of LISA in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome. ZHAO Hong, WANG Chang-yan, PEI Huai-teng. Department of Neonatology, China XD Group Hospital, Xi'an 710077, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the value of less invasive surfactant administration (LISA) in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome (NRDS). **Methods** A total of 80 children with NRDS were selected as subjects, who were admitted to the neonatal intensive care unit (NICU) at China XD Group Hospital from January 2017 to March 2019. According to the random number table method, the children were divided into observation group and control group, with 40 cases in each group. The control group was treated with INSURE technique, or intubation alongside the application of surfactant and then extubation, followed by nasal continuous positive airway pressure ventilation; while the observation group was treated with LISA technique. The incidence of transcutaneous oxygen saturation (SpO_2) decline and bradycardia during the administration were compared between the two groups, as well as the proportion of patients treated with PS (again) after treatment and mechanical ventilation within 72 hours. The mortality of children and the incidence of pneumothorax and bronchopulmonary dysplasia (BPD) were recorded. **Results** The incidence of SpO_2 decline (17.5%) and bradycardia (7.5%) in the observation group were significantly lower than corresponding 50.0% and 27.5% in the control group (both $P < 0.05$). The proportion of patients received mechanical ventilation after treatment (15.0%) and the incidence of BPD (7.5%) in the observation group were significantly lower than corresponding 35.0% and 20.0% in the control group (both $P < 0.05$). There were no significant differences in the incidence of PS reuse (37.5% vs 45.0%) and pneumothorax (7.5% vs 12.5%), and the mortality (5.0% vs 7.5%) between the two groups (all $P > 0.05$). **Conclusion** The application of LISA in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome can effectively reduce the incidence of post-extubation mechanical ventilation and BPD, which has a good clinical value.

【Key words】 Neonatal respiratory distress syndrome; Premature delivery; Pulmonary surfactant; Nasal continuous positive airway pressure ventilation

新生儿呼吸窘迫综合征(neonatal respiratory distress syndrome, NRDS)以早产儿最为多见,表现为出生后迅速(4~6 h)出现呼吸窘迫症状,并呈进行性加重趋势,可在48 h内出现急剧的恶化。本病如不能得到及时的诊治,患儿可因缺氧严重和呼吸衰竭而死亡^[1]。本病的发病率与胎龄成反比,胎龄越小则早产儿发病

率越高且死亡率也越高^[2]。NRDS的发病机制主要因为肺表面活性物质(PS)分泌不足,因此PS普遍用于早产儿NRDS的治疗。气管插管-注入PS-拔管后-经鼻持续气道正压通气(INSURE技术)是一种治疗NRDS的新型无创通气及PS应用策略,有效提高了NRDS的救治成功率,改善了患儿预后^[3]。但是随着该

技术应用的增多,临床上也发现 INSURE 技术治疗过程中,早产儿未成熟的肺组织仍然会受到气管插管和正压通气的影响,且该技术失败的患儿也需进行机械通气,有增加支气管肺发育不良(BPD)的发生风险。近年来,有研究表明应用微创注入肺表面活性物质(LISA)技术联合持续气道正压序贯治疗是一种温和的呼吸管理模式^[4],NRDS 患儿可能受益更多,但是国内相关的报道目前尚不多见。因此,本研究探讨了 LISA 技术在 NRDS 治疗中的应用价值,现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择西电集团医院新生儿科监护病区(NICU)于 2017 年 1 月至 2019 年 3 月收治的 80

例 NRDS 患儿为研究对象。纳入标准:①胎龄<37 周;②符合新生儿呼吸窘迫综合征的诊断标准^[5];③出生后 12 h 内未气管插管;④接受经鼻持续气道正压通气(NCPAP)治疗。排除标准:①因严重感染、吸入性肺炎窒息、先天性肺炎等原因引起的呼吸窘迫患儿;②合并先天畸形(如先天性肺发育不良、呼吸道畸形、食管瘘)、遗传性疾病、颅内出血的患儿。根据随机数表法将患儿分为观察组和对照组,每组 40 例,两组患儿的基线资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经医院医学伦理委员会批准,患儿家属对本研究知情并签署知情同意书。

表 1 两组患儿的基线资料比较

组别	例数	胎龄($\bar{x}\pm s$,周)	男/女(例)	体质量($\bar{x}\pm s$,kg)	剖宫产[例(%)]	Apgar 评分($\bar{x}\pm s$,1 min)
观察组	40	32.14±3.33	21/19	1.56±0.49	22 (55.00)	7.52±1.45
对照组	40	31.15±3.62	22/18	1.49±0.45	23 (57.50)	7.51±1.38
t/χ^2 值		0.259	0.362	0.217	0.051	0.403
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

1.2 研究方法 对照组患儿应用 INSURE 技术,气管插管后给予牛肺表面活性物质(商品名:珂立苏,北京双鹤现代医药技术有限责任公司生产),剂量为 100 mg/kg,注入后急性正压通气 3 min;拔管后继续予经鼻持续气道正压通气(NCPAP)治疗。观察组患儿应用 LISA 技术,患儿持续 NCPAP 治疗,给药过程中亦不间断。方法:使用 6F 胃管,将 LISA 管前段距一定长度标记,用弯钳夹住在直视喉镜下经口将其插入气管中,插入深度(体质量<1 kg,插入 1.5 cm;1~1.5 kg,插入 2 cm;1.5~2.5 kg,插入 2.5 cm),插入合适的深度后用胶布固定并接好注射器,将 PS 分 2 次注入,每次注入时间应小于 20 s。

1.3 观察指标 记录给药过程中经皮血氧饱和度(SpO_2)下降(<85%)、心动过缓(<100 次/min)的发生率,以及治疗后再次应用 PS、72 h 内机械通气的比例;记录患儿的病死率以及气胸、BPD 发生率。其中 PS 再次使用指征:CPAP 压力在 6 cmH₂O (1 cmH₂O=0.098 kPa)以上,FiO₂在 40%时 SpO_2 仍然小于 88%或动脉血 PaO₂<50 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。机械通气的指征:FiO₂在 60%以上时仍不能将 SpO_2 维持在 88%及以上;患儿存在严重的代谢性酸中毒或呼吸性酸中毒,难以纠正;反复呼吸暂停。BPD 诊断标准^[6]:早产儿有机械通气治疗的病史,以及高浓度给氧的治疗史;需要吸氧条件下才能维持 $SpO_2\geq 90\%$;X 线胸片可见肺部存在广泛小囊状透亮区(或者有条索状阴影),除外间质性肺气肿。

1.4 统计学方法 应用 SPSS17.0 统计学软件分数分析数据,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间均数比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,均以

$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿治疗过程中相关指标比较 观察组患儿在给药过程中发生 SpO_2 下降、心动过缓的发生率明显低于对照组,治疗后再次机械通气的比例明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);但两组间再次使用 PS 率比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 两组患儿治疗过程中相关指标比较[例(%)]

组别	例数	SpO_2 下降	心动过缓	再次应用 PS	机械通气
观察组	40	7 (17.5)	3 (7.5%)	15 (37.5)	6 (15.0)
对照组	40	20 (50.0)	11 (27.5%)	18 (45.0)	14 (35.0)
χ^2 值		9.448	5.541	0.464	4.267
P 值		<0.05	<0.05	>0.05	<0.05

2.2 两组患儿的气胸、BPD 及死亡的发生率比较 两组患儿的气胸发生率及死亡率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);观察组患儿 BPD 的发生率明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组患儿气胸、BPD 及死亡的发生率[例(%)]

组别	例数	气胸	BPD	死亡
观察组	40	3 (7.5)	3 (7.5)	2 (5.0)
对照组	40	5 (12.5)	8 (20.0)	3 (7.5)
χ^2 值		0.556	3.968	0.214
P 值		>0.05	<0.05	>0.05

3 讨论

新生儿呼吸窘迫综合征的主要病理改变为肺透明膜形成,故又被称肺透明膜病,该病常发生于早产儿,由于其短期内肺泡功能发育尚不成熟,导致 PS 的缺乏所致。NRDS 在临床上以生后不久即出现呼吸急促、紫绀以及呼气时呻吟、吸气性三凹征等症状,且呼

吸困难呈进行性加重,严重时可导致患儿的死亡^[7]。PS替代疗法是治疗NRDS最重要的内容,PS补充后可以起到降低肺泡的表明张力、增强顺应性的作用^[8],使早产儿的存活率有了较大的提高。PS虽然效果显著但是价格昂贵,因此选择合适的给药方式以保证其迅速达到作用部位具有重要的临床意义。早期PS的注入均需要气管插管和机械通气,但是气管插管具有一定的侵入性,机械通气也存在气压伤和容积伤的发生风险。由于新生儿气道的解剖特点,非常容易阻塞而出现呼吸困难;此外,患儿最终可能因为BPD的出现而导致撤机困难^[9]。近年来,国内外更加重视无创呼吸机辅助呼吸在有自主呼吸但存在呼吸窘迫早产儿治疗中的应用^[10]。研究表明,CPAP的应用可以减少机械通气和PS的使用,且对降低早产儿死亡率、BPD的发生率有利^[11]。在CPAP的基础上,INSURE技术的出现弥补了上述不足,大量的临床研究也表明,该技术可以降低机械通气及PS的使用率、机械通气相关并发症^[12]。但该技术仍然需要气管插管来应用PS,并后续给予一定的正压通气,因而仍然对患儿造成不同程度的损伤如一过性的自主呼吸消失,伴发低氧血症、心动过缓等,有潜在的诱发颅内出血、脑室周围白质软化的风险;另一方面,气管插管前镇静剂、肌松剂等药物的应用也可能引起呼吸抑制,延迟拔管^[13]。基于上述种种原因,现在临床上对于NRDS的治疗方面,相关研究更加重视对存在自主呼吸的早产儿,使用微创法在CPAP通气模式下注入PS。目前主要包括四种方法,即雾化吸入、经喉罩注入、经喉咽部注入(胎头娩出后胎儿完全娩出前)以及经细导管注入。LISA技术即指经细导管给药,给药全程在CPAP下进行,给药前不需要使用镇静剂和肌松剂,注入PS后即快速拔管。与正压通气给药比较更有利于药物在肺内的均匀分布,对改善肺顺应性更加有利^[14-15]。本研究表明,使用LISA技术的观察组患儿其在给药过程中发生SpO₂下降、心动过缓的发生率明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组治疗后机械通气的比例及BPD发生率均明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);LISA技术减少机械通气比例的机制尚不十分明确,可能涉及的机制包括该技术降低了气管内该药的操作难度,避免了气管插管及机械通气引起的相关气道损伤;由于CPAP的序贯治疗,避免了加压给氧对发育尚不成熟的肺所造成的潜在损伤^[16]。支气管肺发育不良也是早产儿尤其是极低出生体质量儿最常见呼吸系统疾病之一,也是早产儿常见的致死原因。BPD的发生与多因素有关,但是与机械通气及氧疗关系最

为密切。本研究显示观察组患儿BPD的发生率更低,可能与LISA减少了机械通气治疗有关。本研究还发现两组间再次使用PS率、气胸发生率及病死率比较差异无统计学意义($P>0.05$),说明两种技术在患儿预后方面差异无统计学意义。

综上所述,LISA技术应用于新生儿呼吸窘迫综合征的治疗,可以有效降低机械通气率及BPD的发生率,具有较好的临床应用价值。

参考文献

- [1] 钟丽花,王亚洲,李欣.海南省新生儿呼吸窘迫综合征流行病学调查分析[J].临床肺科杂志,2019,24(1):10-13.
- [2] 李琳琳,娜丽.影响新生儿呼吸窘迫综合征的相关因素调查分析[J].中国妇幼保健,2015,30(34):6094-6096.
- [3] 李花,韦红.INSURE技术防治新生儿呼吸窘迫综合征的临床研究[J].中国儿童保健杂志,2015,23(1):87-90.
- [4] 卢维城,魏海波,陈有平.经胃管微创注入肺表面活性物质在新生儿呼吸窘迫综合征中的应用[J].广东医学,2016,37(21):3233-3235.
- [5] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕.实用新生儿学[M].4版.北京:人民卫生出版社,2011:395-397.
- [6] 任艳丽,孔祥永,杜志方,等.早产儿支气管肺发育不良危险因素前瞻性研究[J].中华实用儿科临床杂志,2015,30(10):757-760.
- [7] 徐艳,张文辉,刘文强,等.新生儿呼吸窘迫综合征不良预后临床高危因素分析[J].中国综合临床,2017,33(2):171-174.
- [8] 韦婷艳,周结儿,王章星,等.不同剂量肺表面活性物质联合鼻塞持续正压通气治疗新生儿呼吸窘迫综合征疗效比较[J].海南医学,2017,28(19):3148-3150.
- [9] 邱静,尹彬,刘汉玲,等.大剂量注射用牛肺表面活性剂联合BiPAP通气对新生儿呼吸窘迫综合征氧合指数及机械通气的影响[J].海南医学,2019,30(3):345-349.
- [10] SWEET DG. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome-2013 update [J]. Neonatology, 2013, 121(2): 97-102.
- [11] 周冬强. N-CPAP在新生儿呼吸窘迫综合征治疗中的应用[J]. 临床医学工程, 2015, 22(2): 178-179.
- [12] 李建业,刘伟,张彦伦. INSURE策略与机械通气治疗新生儿呼吸窘迫综合征疗效对照分析[J]. 中国医师杂志, 2016, 18(2): 273-275.
- [13] 李婷,姜红,刘冬云,等. InSure技术治疗极早产儿呼吸窘迫综合征失败的高危因素分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2014, 16(6): 610-613.
- [14] 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.
- [15] 荣箫,周伟,赵小朋,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.
- [16] 徐芬,罗俊,黎红平,等. LISA技术治疗新生儿呼吸窘迫综合征有效性的系统评价[J]. 临床儿科杂志, 2017, 35(3): 223-228.

(收稿日期:2019-05-14)