

LISA 技术在新生儿呼吸窘迫综合征中的应用

张慧杰 黄华飞 陆国琴

摘要 目的 探讨微创肺表面活性物质应用技术 (less invasive surfactant administration, LISA) 在治疗新生儿呼吸窘迫综合征 (neonatal respiratory distress syndrome, NRDS) 中的安全性及有效性。**方法** 选择 2019 年 5 月 ~ 2021 年 5 月收治的 101 例 25 ~ 32 周诊断 NRDS 的患儿为观察对象, 随机分为 LISA 组 (53 例) 与传统的气管插管 - 肺表面活性物质灌注 - 拔管 (intubate - pulmonary surfactant administration - extubate, INSURE) 组 (48 例), 比较两种方法在治疗 NRDS 的效果。**结果** 两组初始呼吸机参数要求、肺表面活性物质应用、72h 内有创机械通气率、呼吸支持时间、各种并发症的发生率、平均住院时间的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。在胎龄 25 ~ 27 周的研究对象中, LISA 组支气管肺发育不良的发生率明显低于 INSURE 组 ($P < 0.05$)。**结论** LISA 技术在 NRDS 的临床应用是安全有效的, 并可改善部分患儿的临床结局, 值得临床进一步深入研究。

关键词 微创肺表面活性物质应用技术 新生儿呼吸窘迫综合征

中图分类号 R72

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.05.029

Application of LISA in Infants with Neonatal Respiratory Distress Syndrome. ZHANG Huijie, HUANG Huafei, LU Guoqin. Jiaying Maternal and Child Health Hospital, Zhejiang 314000, China

Abstract Objective To explore the feasibility and potential benefits of less invasive surfactant administration (LISA) in infants with neonatal respiratory distress syndrome (NRDS) compared to conventional intubate - pulmonary surfactant (PS) administration - Extubate (INSURE). **Methods** All infants with respiratory distress born at 25 - 32 weeks' gestational age from May 2019 to May 2021 ($n = 101$), who were eligible for PS therapy were randomized to receive PS by LISA ($n = 53$) or by INSURE ($n = 48$). Therapeutic effect of the two groups was compared. **Results** There were no statistically significant differences in the initial ventilator parameter requirements, PS application, invasive mechanical ventilation rate within 72 hours, respiratory support time, incidence of various complications, and average length of stay between the two groups ($P > 0.05$). Among the subjects with a gestational age of 25 - 27 weeks, the incidence of bronchopulmonary dysplasia (BPD) in the LISA group was significantly lower than that in the INSURE group ($P < 0.05$). **Conclusion** The clinical application of LISA in NRDS is safe and effective, and can improve the clinical outcome of some infants, it is worthy of further clinical trials.

Key words Respiratory distress syndrome; Less invasive surfactant administration

外源性肺表面活性物质 (pulmonary surfactant, PS) 替代治疗用于临床治疗新生儿呼吸窘迫综合征 (neonatal respiratory distress syndrome, NRDS) 已有 40 多年的历史, 是治疗 NRDS 最有效的循证疗法。气管插管 - PS 灌注 - 拔管 (intubate - PS administration - extubate, INSURE) 是经典的 PS 应用方法^[1]。近 10 年来, 一种新型的、侵入性较小的 PS 管理技术在多家新生儿重症监护室 (neonatal intensive care unit, NICU) 逐渐被应用, 这种技术被称之为微创肺表面活性物质应用技术 (less invasive surfactant administration, LISA) 或者 MIST (minimally invasive surfactant

therapy), 这篇文章中将以 LISA 简称之。

LISA 即采用较细的导管 (如胃管、血管导管或类似直径的专用管道) 代替传统的气管插管, 通过患儿有效自主呼吸, 完成外源性 PS 替代治疗^[2]。LISA 的首次描述可以追溯到 1992 年^[3], 多项临床研究及 Meta 分析指出, 与传统的 INSURE 比较, LISA 明显降低了 72h 内的有创机械通气率、支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD) 的发生率, 并且提高了新生儿的存活率^[4~7]。2018 年的一项调查显示, 美国 NICU 的 LISA 应用率为 8%, 而英国则高达 21%, 2019 年更新的欧洲 NRDS 管理共识指南指出, 在经鼻持续气道正压通气 (nasal continuous positive airway pressure, nCPAP) 支持下有自主呼吸的新生儿, 推荐 LISA 作为首选的外源性 PS 应用方法^[8,9]。迄今为止, 德国新生儿网 (German neonatal network,

基金项目: 浙江省嘉兴市科技计划项目 (2020AD30040)

作者单位: 314000 嘉兴市妇幼保健院新生儿科

通信作者: 张慧杰, 电子信箱: 1445915460@qq.com

GNN)中记录的 LISA 治疗 NRDS 的病例已经增加到 5000 多例患者^[10]。但是 LISA 能否完全取代 INSURE 目前尚存争议,所以本研究主要探讨在实际临床操作过程中 LISA 的安全性以及有效性,为 LISA 是否值得临床广泛推广提供一定的参考价值。

对象与方法

1. 研究对象:研究对象来自 2019 年 5 月~2021 年 5 月嘉兴市妇幼保健院 NICU 收治的患儿,本研究已获得嘉兴市妇幼保健院医学伦理学委员会批准[伦理审批号:2019(伦)-32]。纳入标准:①出生胎龄在 25~32 周;②符合 NRDS 诊断,初始呼吸支持方式为 nCPAP;③生后 6h 内需外源性 PS 替代治疗;④父母签署知情同意书。排除标准:①已接受气管插管治疗或存在气管插管治疗指征($FiO_2 \geq 0.5$ 或 $pH < 7.2$ 或出现反复呼吸暂停);②明显的先天畸形或染色体疾病(完全性腭裂、21-三体综合征、复杂性先心病等);③存在影响呼吸功能神经肌肉疾病(先天性中枢低通气综合征、重症肌无力等),或者呼吸道结构异常(Pierre-Robin 综合征、先天性喉软化等);④先天性肺发育不良;⑤外院转运至笔者医院的患儿。

2. 研究方法:(1)外源性 PS 替代治疗:外源性 PS 采用猪肺磷脂注射液(固尔苏,意大利 Chies 公司)。使用指征:诊断为 NRDS 的患儿接受 nCPAP 治疗,如初始参数 $FiO_2 > 0.3$ (胎龄在 25~26 周)或 $FiO_2 > 0.4$ (胎龄在 27~32 周)才能维持 85%~95% 的目标经皮血氧饱和度,则使用外源性 PS 替代治疗,使用随机数字表法分配至 LISA 组或 INSURE 组。使用剂量:首剂 PS 剂量为 200mg/kg,如在应用首剂 PS 后 12h 内,病情无好转或进展,则可应用第 2 次 PS,剂量为 100mg/kg,接受外源性 PS 替代治疗的最大时间窗是生后 72h 内。使用过程:将 PS 注入 5ml 注射器中,以 3~5 等份进行气管内灌注,在每等份之间暂停 10~15s 以确保新生儿可以耐受,PS 灌注完成后再加入 0.5ml 空气以清除管道中残留的 PS,灌药过程中调节 FiO_2 以维持 85%~95% 的目标经皮血氧饱和度。(2)LISA 组操作过程:采用专用 LISA 管进行操作,在直视喉镜下暴露声门,将 LISA 管插入所需深度,如果在 20~30s 内未成功,则停止该操作,待新生儿情况稳定后再次进行尝试。一旦 LISA 管正确定位,则进行 PS 灌注,PS 灌注完成后则立即拔除 LISA 管,在整个过程中,新生儿持续使用 nCPAP,如果婴儿出现呼吸暂停或心动过缓,则暂停给药,必要时进

行面罩正压通气。(3)INSURE 组操作过程:根据患儿体重大小选择合适管径的气管导管,插入所需深度,使用复苏气囊加压给药,PS 通过气管导管的侧端口缓慢给药,整个过程 nCPAP 脱离状态,PS 灌注完成后则立即拔管,连接 nCPAP。(4)使用 PS 后使用有创机械通气撤机的指征:① $FiO_2 \geq 0.5$;②持续性呼吸性酸中毒($pH < 7.2$);③反复呼吸暂停。(5)数据记录:①记录所有入组患儿的基本资料情况;②两组患儿呼吸机参数基础值、两组患儿 nCPAP 失败需气管插管例数、需要重复 PS 治疗例数、BPD 发生例数、动脉导管未闭(patent ductus arteriosus,PDA)例数、脑室内出血(intraventricular hemorrhage,IVH)例数、呼吸支持时间、住院时间等;③将两组胎龄 25~27 周的患儿情况进行单独分析,记录两组胎龄在 25~27 周的患儿失败需气管插管例数、需要重复 PS 治疗例数、BPD 发生例数、PDA 例数、呼吸支持时间,住院时间等。

3. 统计学方法:使用 SPSS 21.0 软件进行统计分析,数据以百分比(%)、均数±标准差($\bar{x} \pm s$)或中位数(四分位数间距)[$M(Q1, Q3)$]表示,计数资料通过 χ^2 检验进行比较,连续性变量根据其分布通过 t 检验、Fisher 精确概率法或 Mann-Whitney U 检验进行比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基本情况:两组研究对象的性别、出生胎龄、出生体重、分娩方式、单胎比例、产前激素应用、宫内发育迟缓(intrauterine growth restriction,IUGR)、入 NICU 前已应用正压通气(positive pressure ventilation,PPV)等情况比较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),详见表 1。

表 1 LISA 组与 INSURE 组基本情况比较[$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$]

项目	LISA 组($n=53$)	INSURE 组($n=48$)	P
男性	32(60.4)	23(47.9)	0.21
胎龄(周)	29.2 ± 1.3	29.4 ± 1.2	0.65
出生体重(g)	127.5 ± 383.6	1301.7 ± 370.8	0.73
平产	11(20.8)	13(27.1)	0.46
单胎	23(43.4)	21(43.8)	0.97
产前激素应用	47(88.7)	44(91.7)	0.62
IUGR	6(20.8)	9(18.8)	0.29
入 NICU 前 PPV	35(62.3)	32(66.7)	0.94

2. 呼吸机支持及并发症情况:LISA 或 INSURE 操作均由 2 名新生儿科主治及以上职称医师进行,两组初始呼吸机参数要求(包括 PEEP、 FiO_2)、PS 应用、

72h 内有创机械通气率、呼吸支持时间、各种并发症(PDA、BPD)的发生率、平均住院时间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。在胎龄 25 ~ 27 周的研究对象中,LISA 组 BPD 的发生率明显低于 INSURE 组($P < 0.05$),但两组有创机械通气率、PDA 的发生率、IVH 的发生率、呼吸支持时间、住院时间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表 2 及表 3。

表 2 呼吸支持及并发症情况比较 [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$, $M(Q1, Q3)$]

观察指标	LISA 组 ($n = 53$)	INSURE 组 ($n = 48$)	P
PEEP 基础值(mmHg)	6.90 ± 0.80	6.70 ± 1.00	0.54
FiO ₂ 基础值	0.37 ± 0.10	0.35 ± 0.07	0.36
首剂 PS 应用时间(min)	195(125,346)	169(100,329)	0.19
PS 重复应用	8(15.1)	7(14.6)	0.94
72h 内有创机械通气	12(22.6)	10(20.8)	0.82
nCPAP 支持时间(天)	12.3 ± 8.7	11.9 ± 7.3	0.42
呼吸支持时间*(天)	33.5 ± 6.8	34.3 ± 7.9	0.27
BPD	15(28.3)	16(33.3)	0.58
PDA	47(88.7)	42(87.5)	0.85
IVH	23(43.4)	21(43.8)	0.97
住院时间(天)	69.7 ± 15.2	68.0 ± 14.9	0.71

*. 呼吸支持包括呼吸机及氧气

表 3 胎龄在 25 ~ 27 周的情况 [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$]

观察指标	LISA 组 ($n = 13$)	INSURE 组 ($n = 13$)	P
PS 重复应用	4(30.8)	2(15.4)	0.64
72h 内有创机械通气	7(53.8)	6(46.1)	1.00
呼吸支持时间*(天)	53.3 ± 5.6	56.3 ± 4.9	0.77
BPD	5(38.5)	11(84.6)	0.04
住院时间(天)	79.3 ± 17.5	80.5 ± 18.9	0.67

*. 呼吸支持包括呼吸机及氧气

讨 论

INSURE 作为一种成熟的外源性 PS 应用技术,其安全性及有效性已被国际指南认可^[9]。因此,任何一种新型的 PS 给药技术都必须与 INSURE 进行比较来评估其优越性。但是随着无创辅助通气的发展,气管插管仅用于 PS 给药也成为 INSURE 的一大问题,因此 LISA 逐渐成为研究热点。

本研究发现,LISA 对于胎龄 25 ~ 32 周的新生儿是安全有效的,但在治疗效果方面并没有明显优于 INSURE,分析原因如下:(1)LISA 的第一个优点是采用直径较细的导管,很多研究理所当然地认为这样可以减少对气道的损伤,并且可减少患者的疼痛,但是气道损伤多在插管数天后发生,此外,直径较小的导管会增加喉部阻力,再加上由于 LISA 期间通常没有

镇静而导致的频繁湍流和患者的抵抗,可能会使气道阻力从 $40\text{cmH}_2\text{O L/s}$ 增加到 $1000\text{cmH}_2\text{O L/s}$,因此,即使采用较小的导管也会引起喉部刺激和功能反应^[11];且由于阻力更高,操作过程中 PS 更容易反流,甚至造成 10% ~ 15% 的 PS 损失^[12]。(2)目前没有研究结果得出 LISA 可减少患者的疼痛水平,STRASS 试验(NCT04073173)正在进行相关研究,但是来自经典的生理学和麻醉学的数据表明插管引起的不适是由喉镜引起的,而不是由导管直径的粗细引起,在短短 5s 内,喉镜检查会增加儿茶酚胺的释放,导致肺动脉高压、心动过速、心律失常,甚至造成颅内压和眼压的升高,这都是由于喉镜对声门上区的刺激所致,这里一个高度敏感反射区,而与随后的插管过程无关^[13]。所以在减少气道损伤及患者痛苦方面,不能认为使用较细导管的 LISA 就具有较小的侵入性。

LISA 的另一个优点是操作过程中保持患儿的自主呼吸,避免 PPV,减少肺损伤,但在本研究中 LISA 组的临床结局并没有得到改善,这与李珊等^[14]及 Pena 等^[15]的研究结果一致,笔者推测这可以用纳入研究对象的人口统计数据的差异来解释:纳入本次研究对象的平均胎龄为 29 周,处于相对比较成熟的阶段,不易发生相关并发症。值得关注的问题是 LISA 给药时 PS 在肺内是否能得到足够的扩散,最近一项研究中在 PS 给药前后使用半定量肺部超声来评估肺通气功能,结果显示,采用 LISA 治疗的患儿肺部超声评分前后没有变化,而接受 INSURE 治疗后的患儿肺部超声评分较使用前显著降低,结果表明,使用 INSURE 后的 PS 分布和肺通气功能较 LISA 更好^[16]。另外有实验数据表明,由于鼻腔和口腔的泄漏高达 50%、LISA 导管显著减小了气管的横截面积而增加了对气流的阻力,使得 nCPAP 或者其他无创辅助通气类型在 LISA 操作期间可能不能向患儿传递压力,影响患儿肺部扩张甚至造成高碳酸血症^[17]。

虽然许多实验数据表明,短时间的 PPV 可能引起肺损伤并引发炎症级联反应,但是这些研究都采用了相当激进的 PPV 模式,与现代 NICU 中提供的先进新生儿 PPV 相差甚远,且对于 PPV 引起的肺损伤,持续时间也很重要,有研究结果表明,中性粒细胞在温和的 PPV 48h 后才会显著增加,所以避免短时间温和的 PPV 可能不会改善患儿的临床结局^[18]。但是本研究发现,在 25 ~ 27 周胎龄段的患儿,LISA 组较 INSURE 组的 BPD 发生率明显降低($P < 0.05$),分析可能的原因是,在这个胎龄段的新生儿由于肺部发育更

加不成熟,即使是短时间温和的 PPV 也不能耐受。另外也有报道称这个胎龄段的患儿需要有创通气的概率明显增高,而 LISA 延长了开始有创机械通气的时间,使有创机械通气的压力施加到更稳定和成熟的肺部,降低了发生慢性炎症的级联反应,这也得到了相关临床和动物实验数据的支持^[19]。所以通过本研究,笔者猜测,LISA 与 INSURE 同样安全有效,其优势可能在胎龄 28 周以下的患儿更能体现,但是由于本研究样本量小,属于单中心研究,说服力不够,需要更多的大样本量、多中心的随机对照实验予以进一步证实。

综上所述,LISA 对于胎龄 25 ~ 32 周的新生儿是安全的,但是其较 INSURE 的优越性且适用的最佳胎龄有待进一步探讨。

参考文献

- More K, Sakhuja P, Shah PS. Minimally invasive surfactant administration in preterm infants: a Meta - narrative review[J]. JAMA Pediatr, 2014, 168(2): 901 - 908
- De Luca D, Shankar - Aguilera S, Centorrino R, *et al.* Less invasive surfactant administration: a word of caution[J]. Lancet Child Adolesc Health, 2020, 4(7): 331 - 340
- Verder H, Agertoft L, Albertsen P, *et al.* Surfactant treatment of newborn infants with respiratory distress syndrome primarily treated with nasal continuous positive air pressure[J]. A pilot study. Ugeskr Laeger, 1992, 21(4): 2139 - 2139
- 刘慧强, 刘芳, 暴丽莎, 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): 7
- Lau C, Chamberlain RS, Sun S. Less invasive surfactant administration reduces the need for mechanical ventilation in preterm infants: a Meta - analysis[J]. Glob Pediatr Health, 2017, 4(9): 18 - 22
- Aldana - Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, *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(2): 17 - 23

- 霍梦月, 梅花, 张钰恒, 等. 低侵入性肺表面活性物质治疗技术治疗新生儿呼吸窘迫综合征有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(7): 7
- Bhayat S, Shetty S. Less - invasive surfactant administration (LISA) [J]. Paediatrics and Child Health, 2020, 30(4): 123 - 127
- Sweet David G, Carnielli V, Greisen G, *et al.* European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome - 2019 update[J]. Neonatology, 2019, 115(4): 432 - 451
- Herting E, Hrtel C, Gpel W. Less invasive surfactant administration (LISA): chances and limitations[J]. Arch Dis Childhood - Fetal Neonat Ed, 2019, 104(6): 132 - 136
- Gopel W, Kribs A, Ziegler A, *et al.* Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open - label, randomised, controlled trial[J]. Lancet, 2011, 378(7): 1627 - 1634
- De Luca D, Minucci A, Gentile L, *et al.* Surfactant inadvertent loss using feeding catheters or endotracheal tubes[J]. Am J Perinatol, 2013, 31(3): 209 - 212
- De Luca D, Shankar - Aguilera S, Centorrino R, *et al.* Less invasive surfactant administration: a word of caution[J]. Lancet Child Adolesc Health 2020, 27(4): 331 - 340
- 李珊, 王颖, 桑田, 等. 早产儿肺表面活性物质微创给药随机对照研究[J]. 中华新生儿科杂志, 2020, 35(2): 113 - 117
- Pena TQ, Perez JA, Corrigan MJ. A comparison of LISA versus insure: a single center experience[J]. J Neonatal - Perinat Med, 2021, 25(1): 1 - 7
- Perri A, Tana M, Riccardi R, *et al.* Neonatal lung ultrasonography score after surfactant in preterm infants: a prospective observational study[J]. Pediatr Pulmonol, 2020, 55(4): 116 - 121
- Centorrino R, Dell'Orto V, Gitto E, *et al.* Mechanics of nasal mask-delivered HFOV in neonates: a physiologic study[J]. Pediatr Pulmonol, 2019, 54(3): 1304 - 1310
- Valentina D, Nadege BN, Caroline R, *et al.* Cell count analysis from nonbronchoscopic bronchoalveolar lavage in preterm Infants[J]. J Pediatr, 2018, 200(5): 131 - 136
- Berger J, Mehta P, Bucholz E, *et al.* Impact of early extubation and reintubation on the incidence of bronchopulmonary dysplasia in neonates[J]. Am J Perinatol, 2014, 31(2): 1063 - 1072

(收稿日期: 2021 - 10 - 30)

(修回日期: 2021 - 11 - 19)

《医学研究杂志》专家论坛栏目约稿启事

《医学研究杂志》由国家卫生健康委员会主管、中国医学科学院主办的国内外公开发行的国家级医学学术刊物。本杂志为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)、世界卫生组织西太区医学索引(WPRIM)收录期刊。为进一步推广科学研究成果,扩大学术交流,《医学研究杂志》专家论坛栏目在此特向广大医学专家约稿。

来稿要求如下:论文第一作者为博士生导师或者硕士生导师。文章内容为所研究的某一领域的最新研究进展,来稿为综述形式,不必写中英文摘要。字数 5000 字左右,并附 200 字左右的个人简历,一并刊登。来稿请发送至编辑部电子信箱:xyjzz@imicams.ac.cn,请注明“专家论坛栏目约稿”及第一作者联系方式。专家论坛栏目稿件采用后不收版面费,论文发表后付给稿费。

《医学研究杂志》编辑部