

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2001043

论著·临床研究

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

霍梦月 梅花 张钰恒 刘春枝 胡亚楠 宋丹

(内蒙古医科大学附属医院新生儿科, 内蒙古 呼和浩特 010050)

[摘要] **目的** 系统评价低侵入性肺表面活性物质治疗(LISA)技术在新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)中的有效性及安全性。**方法** 计算机检索PubMed、Cochrane图书馆、Embase、中国生物医学文献数据库、中文科技期刊数据库(维普)、中国知网和万方数据库等,检索关于使用LISA技术治疗NRDS的随机对照试验(RCT)研究。依据文献纳入和排除标准进行文献筛选和质量评价。采用Review Manager 5.3统计软件进行Meta分析。**结果** 共纳入9项RCT研究,合计1212例NRDS患儿,其中试验组(使用LISA技术)611例,对照组(使用INSURE技术)601例。Meta分析结果显示:使用LISA技术降低了NRDS患儿生后72h内机械通气率($OR=0.39$, $95\%CI: 0.29\sim0.51$, $P<0.001$)、支气管肺发育不良发生率($OR=0.53$, $95\%CI: 0.38\sim0.72$, $P<0.001$)及气胸发生率($OR=0.56$, $95\%CI: 0.33\sim0.93$, $P=0.02$)。两组患儿病死率及其他新生儿疾病的发生率比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组需要重复使用PS发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$),用LISA技术观察到的PS反流发生率更高($OR=2.60$, $95\%CI: 1.64\sim4.12$, $P<0.001$)。**结论** 与INSURE技术相比,LISA技术在减少NRDS患儿对机械通气需求,降低支气管肺发育不良及气胸的发生率方面具有优势。

[中国当代儿科杂志, 2020, 22(7): 721-727]

[关键词] 新生儿呼吸窘迫综合征;低侵入性肺表面活性物质治疗技术;INSURE技术;Meta分析

Efficacy and safety of less invasive surfactant administration in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome: a Meta analysis

HUO Meng-Yue, MEI Hua, ZHANG Yu-Heng, LIU Chun-Zhi, HU Ya-Nan, SONG Dan. Department of Neonatology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China (Mei H, Email: meihuayani@sina.com)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of less invasive surfactant administration (LISA) in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome (NRDS). **Methods** PubMed, Cochrane Library, Embase, China Biology Medicine disc, China Scientific Journal Database, CNKI Database, and Wanfang Database were searched for randomized controlled trials (RCTs) on the use of LISA strategy in the treatment of NRDS. Literature screening and quality assessment were performed according to inclusion and exclusion criteria. Review Manager 5.3 software was used to perform the Meta analysis. **Results** A total of 9 RCTs were included, with a total of 1212 children with NRDS. There were 611 children in the experimental group (treated with LISA strategy) and 601 children in the control group [treated with intubation-surfactant-extubation (INSURE) strategy]. The Meta analysis showed that the use of LISA strategy reduced the rate of mechanical ventilation within 72 hours after birth ($OR=0.39$, $95\%CI: 0.29\sim0.51$, $P<0.001$) and the incidence rates of bronchopulmonary dysplasia ($OR=0.53$, $95\%CI: 0.38\sim0.72$, $P<0.001$) and pneumothorax ($OR=0.56$, $95\%CI: 0.33\sim0.93$, $P=0.02$). There were no significant differences in the mortality rate and incidence rates of other neonatal diseases between the two groups ($P>0.05$). There was no significant difference in the rate of repeated use of pulmonary surfactant (PS) between the two groups ($P>0.05$), but there was a higher incidence rate of PS reflux observed by LISA strategy ($OR=2.60$, $95\%CI: 1.64\sim4.12$, $P<0.001$). **Conclusions** Compared with

[收稿日期] 2020-01-08; [接受日期] 2020-06-12

[基金项目] 内蒙古自治区自然科学基金(2015MS(LH)0810; 2016MS(LH)0804); 内蒙古医科大学附属医院重大项目(NYFYZD008)。

[作者简介] 霍梦月,女,硕士研究生。

[通信作者] 梅花,女,主任医师,教授。Email: meihuayani@sina.com。

INSURE strategy, LISA strategy has advantages in reducing the need for mechanical ventilation and the incidence rates of bronchopulmonary dysplasia and pneumothorax in children with NRDS.

[Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(7): 721-727]

Key words: Neonatal respiratory distress syndrome; Less invasive surfactant administration; Intubation-surfactant-extubation strategy; Meta analysis

新生儿呼吸窘迫综合征 (neonatal respiratory distress syndrome, NRDS) 是早产儿常见的呼吸系统疾病之一, 该病多因新生儿肺泡 II 型上皮细胞分泌的肺表面活性物质 (pulmonary surfactant, PS) 不足, 使患儿生后不久便出现进行性呼吸困难、发绀、吸气性三凹征等临床表现。NRDS 发病率及病死率均较高, 严重影响患儿的生存质量^[1]。PS 替代治疗不仅能明显降低 NRDS 的发病率和病死率, 还可显著改善患儿预后, 是目前国内外公认的 NRDS 最有效的治疗措施^[2]。气管插管-注入肺表面活性物质-拔管 (intubation-surfactant-extubation, INSURE) 技术是目前应用比较广泛且成熟的 PS 替代治疗方法, 但在该技术实施过程中, 气管插管和正压通气不仅会引起呼吸道损伤, 还可因加重早产儿未成熟肺组织的损伤而增加支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD) 的发生风险^[3]。为避免此类损伤, 2015 年心肺复苏和紧急心血管护理学治疗建议国际共识提出创新的 PS 使用方法, 即通过细管注入 PS, 主要包括低侵入性 PS 治疗 (less invasive surfactant administration, LISA) 技术和微创 PS 治疗 (minimally invasive surfactant therapy, MIST) 技术, 并认为对于有自主呼吸的患儿, LISA 和 MIST 技术可以取代 INSURE 技术^[4]。但 LISA/MIST 技术与 INSURE 技术相比孰优孰劣, 能否降低 NRDS 患儿病死率、BPD 及其他并发症发生率仍无定论。因此, 本研究通过检索国内外关于 LISA 技术和 INSURE 技术在 NRDS 患儿中应用的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT), 并进行 Meta 分析, 以进一步明确 NRDS 患儿应用 LISA 技术的有效性及安全性。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

(1) 研究对象: 符合 NRDS 诊断标准的患儿;
(2) 研究类型: 国内外公开发表的临床 RCT, 限定语种为中文或英文;
(3) 干预措施: 试验组研

究对象采用 LISA 技术给予 PS, 对照组研究对象采用 INSURE 技术给予 PS;
(4) 描述了本次系统分析设定的至少 1 项主要或次要结局指标。

1.2 文献排除标准

(1) 重复发表的文献;
(2) 入组前患儿已有 BPD、坏死性小肠结肠炎 (necrotizing enterocolitis, NEC)、早产儿视网膜病 (retinopathy of prematurity, ROP)、脑室内出血 (intraventricular hemorrhage, IVH)、肺出血、动脉导管未闭 (patent ducts arteriosus, PDA)、脑室周围白质软化 (periventricular leukomalacia, PVL)、气胸等疾病的文献;
(3) 研究对象合并严重先天畸形的文献;
(4) 数据描述不清、统计学方法错误或所提供数据不能进行 Meta 分析的文献。

1.3 结局指标

(1) 主要结局指标: ①病死率; ②幸存者中 BPD 发生率; ③生后 72 h 内对机械通气的需求。
(2) 次要结局指标: ①气胸发生率; ②肺出血发生率; ③ PVL 发生率; ④ ROP 发生率; ⑤ NEC 发生率; ⑥ IVH 发生率; ⑦需要内科或外科治疗的 PDA 发生率; ⑧再次使用 PS 发生率; ⑨ PS 反流发生率。

1.4 文献检索

计算机检索 PubMed、Cochrane 图书馆、Embase、中国生物医学文献数据库、中文科技期刊数据库 (维普)、中国知网和万方数据库等, 检索时间均为建库至 2019 年 10 月, 中文检索词为: “肺表面活性物质治疗” “低侵入性” “微创” “细导管” “胃管” “无创” “新生儿呼吸窘迫综合征”。英文检索词为: “pulmonary surfactant therapy” “less invasive” “minimally invasive” “thin catheter” “gastric tube” “non-invasive” “neonatal respiratory distress syndrome”。由两名研究人员独立进行文献筛选及资料提取, 如遇分歧则通过第三人讨论解决。

1.5 文献质量评估

由两名研究人员采用 Cochrane 系统评价手册

5.1.0 版 (Review Manager 5.3 中自带) 提供的标准进行文献偏倚风险评估, 包括随机分配方法、分配隐藏、盲法、对失访的报告及其他偏倚等, 当两人出现意见分歧时由第三人共同参与讨论决定。若所有标准均为低风险时, 则为低偏倚风险研究 (low risk of bias), 其质量最高; 若一类或多类风险未知, 则为未知偏倚风险研究 (unclear risk of bias), 质量为中等; 若一类或多类高风险, 则为高偏倚风险研究 (high risk of bias), 其质量较低。同时采用 Jadad 评分法对纳入的文献进行文献质量评价。

1.6 统计学分析

采用 Review Manager 5.3 统计软件进行 Meta 分析。先对文献进行异质性检验, 当 $I^2 \leq 50\%$ 且 $P \geq 0.1$ 时, 表明纳入文献间无明显异质性, 采用固定效应模型分析; 当 $I^2 > 50\%$ 或 $P < 0.1$ 时, 表明纳入文献间有异质性, 则进一步分析异质性来源, 在排除明显临床异质性的影响后, 采用随机效应模型分析。计数资料采用优势比 (OR) 为效应指标, 计量资料采用标准化差值 (SMD) 为效应指标, 各效应量均给出其点估计值和 95% 置信区间 (CI)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入文献基本信息

初步筛选共获得文献 1390 篇, 根据纳入及

排除标准, 最终有 9 项 RCT 研究^[5-13] 纳入 Meta 分析, 共计 1212 例患儿, 其中试验组 611 例, 对照组 601 例。Jadad 量表评分结果显示纳入的 9 项研究均为高质量研究 (均 > 3 分)。文献筛选流程见图 1, 纳入文献的基本特征见表 1。

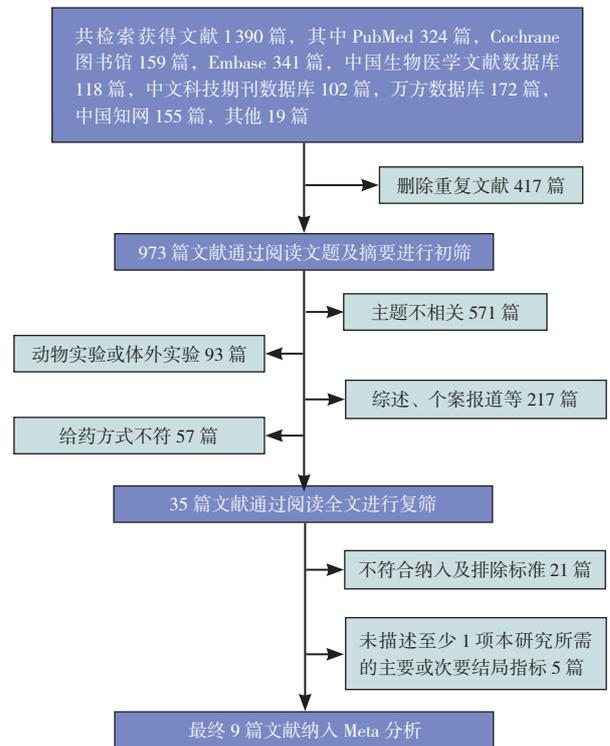


图 1 文献筛选流程图

表 1 纳入文献基本特征

文献	对照组 / 试验组 (例)	胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周)		出生体重 ($\bar{x} \pm s$, g)		产前使用类固醇激素 [例 (%)]		使用导管类型	
		对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组
Kanmaz 2013 ^[5]	100/100	28.3 ± 2.0	28.0 ± 2.0	1 121 ± 270	1 093 ± 270	81(81.0)	73(73.0)	气管插管	5 Fr feeding tube
Mirmia 2013 ^[6]	70/66	29.6 ± 1.7	29.6 ± 1.7	1 304 ± 331	1 339 ± 406	44(62.9)	44(66.7)	气管插管	5 Fr feeding tube
Bao 2015 ^[7]	43/47	29.3 ± 1.6	29.1 ± 1.5	1 087 ± 198	1 034 ± 221	40(93.0)	42(89.4)	气管插管	16-gauge catheter (5 Fr)
Mohammadizadeh 2015 ^[8]	19/19	31.0 ± 2.0	30.0 ± 2.0	1 428 ± 272	1 289 ± 219	17(89.5)	16(84.2)	气管插管	4 Fr feeding tube Magill forceps
Kribs 2015 ^[9]	104/107	25.2 ± 0.9	25.3 ± 1.1	674 ± 165	711 ± 195	102(98.1)	105(98.1)	气管插管	4 Fr catheter Magill forceps
Halim 2019 ^[10]	50/50	-	-	1 400 ± 400	1 300 ± 600	30(60.0)	38(76.0)	气管插管	6 Fr nasogastric tube
Göpel 2011 ^[11]	112/108	27.5 ± 0.8	27.6 ± 0.8	938 ± 205	975 ± 244	107(95.5)	104(96.3)	气管插管	a thin catheter (diameter 2.5~5 french)
游芳 2019 ^[12]	69/76	31.0 ± 1.5	30.5 ± 1.3	1 720 ± 480	1 650 ± 520	26(37.7)	28(36.8)	气管插管	6 Fr Sputum suction tube
卢维城 2016 ^[13]	34/38	30.7 ± 1.9	31.0 ± 1.6	1 457 ± 301	1 404 ± 296	13(38.2)	11(28.9)	气管插管	5 Fr catheter

表 1 (续)

纳入文献	肺表面活性物质		结局指标	Jadad 评分	偏倚风险
	剂量	使用条件			
Kanmaz 2013 ^[5]	100 mg/kg	FiO ₂ ≥ 0.4	a, b, c, d, e, g, h, i, j, k, l	5	中等偏倚
Mirmia 2013 ^[6]	200 mg/kg	FiO ₂ ≥ 0.3	a, b, c, d, g, h, l	4	中等偏倚
Bao 2015 ^[7]	200 mg/kg	FiO ₂ ≥ 0.3(胎龄 28~29 周) 或 FiO ₂ ≥ 0.35(胎龄 30~32 周)	a, b, c, d, f, g, i, j, k, l	5	中等偏倚
Mohammadizadeh 2015 ^[8]	200 mg/kg	FiO ₂ ≥ 0.3 或中-重度 RDS (Silverman score ≥ 5)	a, b, c, i, k	5	中等偏倚
Kribs 2015 ^[9]	100 mg/kg	使用 nCPAP 且 FiO ₂ ≥ 0.3 或 中-重度 RDS (Silverman score ≥ 5)	a, b, d, e, f, g, h, i, j, k	5	中等偏倚
Halim 2019 ^[10]	100 mg/kg	FiO ₂ ≥ 0.4	a, c, e, j	5	中等偏倚
Göpel 2011 ^[11]	未提及	FiO ₂ ≥ 0.3	a, b, c, d, e, f, g, h, i, j	4	高等偏倚
游芳 2019 ^[12]	200 mg/kg	FiO ₂ ≥ 0.4	a, b, c, d, e, f, g, h, i, k, l	4	中等偏倚
卢维城 2016 ^[13]	200 mg/kg	FiO ₂ ≥ 0.4	a, b, c, f, g, h, i, k	4	中等偏倚

注: [FiO₂]吸入氧浓度; [RDS]呼吸窘迫综合征; [nCPAP]经鼻持续气道正压通气。a: 病死率; b: BPD 发生率; c: 生后 72 h 内机械通气率; d: 气胸发生率; e: 肺出血发生率; f: PVL 发生率; g: ROP 发生率; h: NEC 发生率; i: IVH 发生率; j: 需要治疗的 PDA 发生率; k: 再次使用 PS 发生率; l: PS 反流发生率。- 示原文献未报到均值。

2.2 文献偏倚评价

本 Meta 分析采用 Cochrane 协作网风险偏倚评估工具进行文献偏倚评价。纳入的 9 篇文献^[5-13]均采用了随机方法, 其中 8 篇文献^[5,7-13]报道了随机序列产生的方法, 且实现了分配隐藏, 故选择性偏倚较小; 纳入的 8 篇文献^[5-10,12-13]未描述是否采用盲法及实现研究结局盲法评价, 纳入的 1 篇文献^[11]未实施盲法且未实现研究结局盲法评价, 故实施偏倚可能性大; 9 篇文献^[5-13]结局数据完整且不存在选择性报告研究结果, 故随访及发表性偏倚均较小; 没有文献报道其他偏倚情况。见图 2。

2.3 病死率

9 项研究^[5-13]均提供了试验组和对照组患儿病死率数据, 两组患儿病死率分别为 9.5% (58/611) 和 12.3% (74/601), 异质性检验 $I^2=23\%$ 、 $P=0.25$, 提示各研究间具有同质性, 采用固定效应模型进行统计学分析, 两组患儿病死率比较差异无统计学意义 ($OR=0.73$, $95\%CI: 0.50\sim 1.08$, $P=0.11$)。见图 3。

2.4 BPD 发生率

8 项研究^[5-9,11-13]均记录了试验组和对照组患儿 BPD 发生率数据, 两组患儿 BPD 的发生率分别为 16.1% (84/522) 和 26.3% (133/505), 异质性检验 $I^2=0\%$ 、 $P=0.70$, 提示各研究间具有同质性, 采用固定效应模型进行统计学分析, 试验组患儿 BPD 的发生率显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($OR=0.53$, $95\%CI: 0.38\sim 0.72$, $P<0.001$)。见

图 4。

2.5 生后 72 h 内机械通气率

8 项研究^[5-8,10-13]均记录了试验组和对照组患儿生后 72 h 内机械通气率, 两组患儿生后 72 h 内机械通气率分别为 24.6% (124/504) 和 44.7% (222/497), 异质性检验 $I^2=45\%$ 、 $P=0.08$, 结果存在异质性。进一步进行敏感性分析发现, 去除 Göpel 等^[11]的研究后异质性明显下降 ($I^2=0\%$ 、 $P=0.64$), 该研究对象为胎龄 26~28 周的早产儿, 结合临床考虑, 胎龄越小生后机械通气率越高, 且经详细评估后发现该篇文献质量较高, 故继续纳入, 采用随机效应模型进行统计学分析。试验组患儿生后 72 h 内机械通气率显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($OR=0.39$, $95\%CI: 0.29\sim 0.51$, $P<0.001$)。见图 5。

2.6 其他结局指标

Meta 分析结果显示, 试验组与对照组患儿在肺出血、PVL、ROP、NEC、IVH、需要内科或外科治疗的 PDA 等新生儿相关疾病发生率方面比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。试验组患儿气胸发生率为 5.2% (25/478), 对照组患儿气胸发生率为 9.0% (43/479), 提示试验组气胸发生率低于对照组, 差异有统计学意义 ($OR=0.56$, $95\%CI: 0.33\sim 0.93$, $P=0.02$)。进一步对比了两组 PS 反流及重复使用 PS 发生率, 结果显示, 试验组患儿 PS 反流发生率为 26.6% (77/289), 对照组患儿 PS 反流发生率为 12.8% (36/282), 提示试

验组 PS 反流发生率高于对照组，差异有统计学意义 ($OR=2.60$, $95\%CI: 1.64\sim 4.12$, $P<0.001$)；两

组患儿需要重复使用 PS 发生率比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

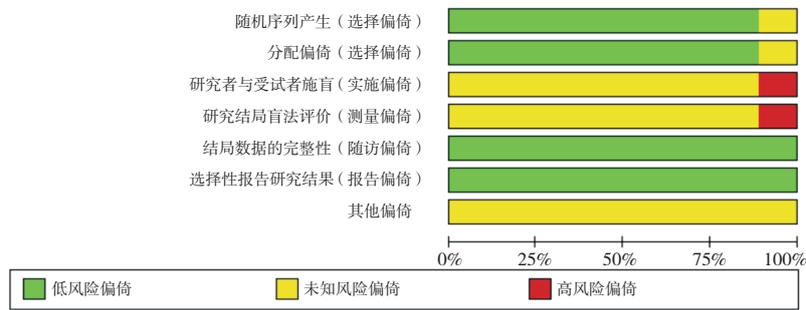


图 2 偏倚风险图

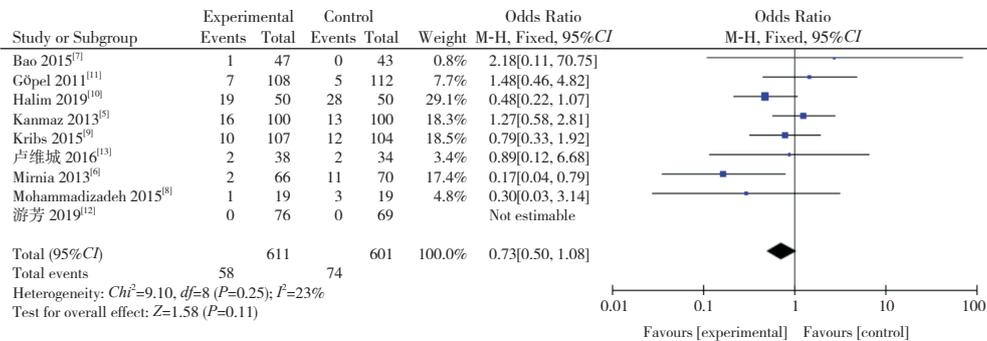


图 3 两组患儿病死率比较

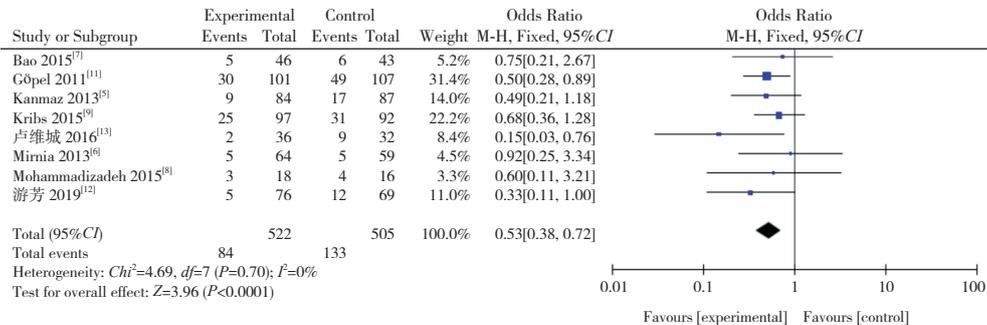


图 4 两组患儿 BPD 发生率比较

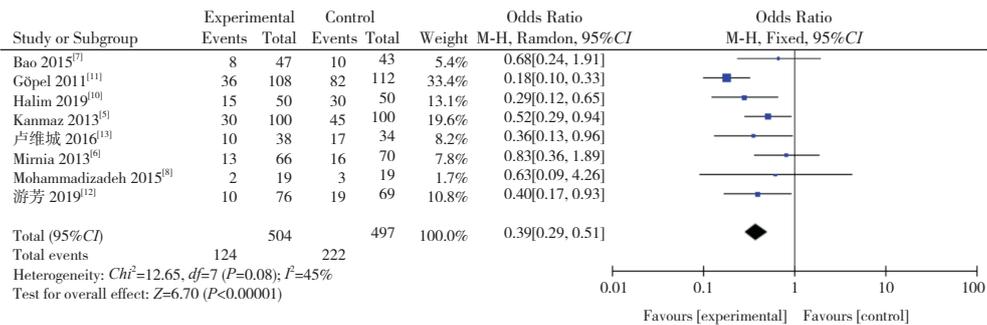


图 5 两组患儿生后 72 h 内机械通气率比较

表 2 其他结局指标

结局指标	文献	异质性		对照组 (阳性例数 / 总例数)	试验组 (阳性例数 / 总例数)	OR(95%CI)	P
		I ²	P				
气胸发生率	[5-7,9-11]	0	0.79	43/479	25/478	0.56(0.33, 0.93)	0.02
肺出血发生率	[5,9-12]	0	0.98	25/435	17/441	0.65(0.34, 1.23)	0.18
PVL 发生率	[7,9,11-13]	13%	0.33	19/362	15/376	0.75(0.37, 1.49)	0.41
ROP 发生率	[5-7,9,11-13]	24%	0.26	31/532	32/542	0.97(0.58, 1.64)	0.92
NEC 发生率	[5-6,9,11-13]	0	0.65	40/489	38/495	0.92(0.57, 1.47)	0.72
IVH 发生率	[5,7-9,11-13]	0	0.56	89/481	73/495	0.72(0.50, 1.02)	0.07
需要治疗的 PDA 发生率	[5,7,9-11]	0	0.66	67/409	62/412	0.82(0.53, 1.29)	0.40
再次使用 PS 发生率	[5,7-9,12-13]	0	0.99	96/369	110/387	1.13(0.82, 1.57)	0.45
PS 反流发生率	[5-7,12]	0	0.69	36/282	77/289	2.60(1.64, 4.12)	<0.001

注: [PVL] 脑室周围白质软化; [ROP] 早产儿视网膜病; [NEC] 坏死性小肠结肠炎; [IVH] 脑室内出血; [PDA] 动脉导管未闭; [PS] 肺表面活性物质。

3 讨论

虽然 INSURE 技术已广泛应用于临床,但仍存在许多不足^[14]。鉴于 INSURE 技术不良反应较多,国外开始探索以无创的方式进行 PS 替代治疗以减少气管插管的危害,主要包括雾化吸入、咽部给药、经喉罩给药及 LISA/MIST 技术,但由于前 3 种方法相关研究较少,结果也不完全一致,其安全性和有效性仍待进一步评估^[15-16]。LISA 技术又称科隆方法,即 NRDS 患儿在经鼻持续气道正压通气(nCPAP)支持下,操作者将 4~5 FG 胃管末端置入声门下一定深度,通过胃管将 PS 注入,并利用新生儿自主呼吸促进 PS 分布,并认为 LISA 技术能降低早产儿生后 72 h 内气管插管率^[17-18]。德国新生儿网络的一项大型队列研究通过对 7533 例胎龄为 22~28⁺⁶ 周的极低出生体重儿进行观察,结果发现,与 INSURE 技术相比,LISA 技术不仅能降低患儿病死率,还可降低 BPD、IVH、ROP 的发生率,但与此同时,LISA 技术也增加了患儿发生局灶性肠穿孔(FIP)的风险^[19]。Langhammer 等^[20]对 407 名通过 LISA 技术或 INSURE 技术接受 PS 治疗的极低出生体重儿进行了一项横断面多中心研究,结果发现,与使用 INSURE 技术相比,接受 LISA 治疗的患儿在 BPD 的发生率、住院时间、吸氧天数、使用镇痛剂和镇静剂次数等方面均明显减少。Teig 等^[21]学者通过回顾性研究发现,LISA 技术不仅能降低患儿生后 72 h 机械通气率,还可改善患儿 3 年后的智力发育指数和体能发育指数。但波兰一项回顾性分析结果显示,接受 LISA 技术治疗和 INSURE 技术治疗的患儿机械通气持续时间、吸氧

时间、BPD 的发生率及相关并发症发生率等方面比较差异均无统计学意义,与上述研究结果均相反^[22]。

目前国内外关于 LISA 技术用于治疗 RDS 的研究报道层出不穷,但研究结果却不尽相同,因此本研究共纳入 9 篇 RCT 文章以系统评价了 LISA 技术治疗 RDS 的有效性及安全性,结果显示,与 INSURE 技术相比,LISA 技术在减少 NRDS 患儿机械通气需求及降低 BPD 的发生率方面具有优势,与 Göpel 等^[23]研究结果一致。机械通气是 BPD 发生的一个重要、潜在且可改变的危险因素,目前学者们多认为 LISA 技术对患儿肺部产生的益处主要与以下几方面有关:(1) LISA 技术用细管置入代替了气管插管使操作更简便,不仅缩短了插管时间,还避免或减少了对气管黏膜的损伤;(2) LISA 技术允许在整个 PS 给药过程中持续不间断地给予 nCPAP 支持,可减少因气管插管过程中暂时性肺不张而导致的肺损伤;(3) LISA 技术在很大程度上依赖于新生儿自主呼吸将 PS 扩散到肺部,与使用 INSURE 技术的反复正压通气相比,LISA 技术使 PS 在新生儿肺部的组织融合更加迅速和完整^[24]。本研究同时发现,与 INSURE 技术相比,接受 LISA 技术治疗的患儿不仅不会增加 NEC、ROP、IVH、PVL、PDA 及肺出血的发生率,还可降低 RDS 患儿气胸的发生率,考虑可能与避免了机械通气所导致的气压伤、容量伤等有关。本次 Meta 分析还发现,使用 LISA 技术时,PS 反流的发生率较 INSURE 技术高,考虑可能与患儿相对成熟、自主呼吸较活跃及操作人员经验相对不足等有关,但两组重复使用 PS 的发生率差异却无统计学意义,认为轻度的 PS 反流并不会影响 PS 使用的效率。

虽然本研究结果与国内外多项研究结果一致,但仍存在一定的局限性:(1)纳入的9篇文献来自不同国家,存在地域及民族差异,且纳入研究对象的胎龄、出生体重等存在一定差异;(2)纳入的研究对象使用的PS剂量及PS使用条件不同;(3)纳入的部分文献存在分配隐藏不清楚,未设计盲法等情况,以上各方面均可对结果产生影响。

综上所述,对于有自主呼吸且临床评估暂不需要进行气管插管机械通气的NRDS患儿,使用LISA技术进行PS替代治疗不仅能降低患儿生后72h内对机械通气的需求,还可降低BPD及气胸的发生率,且不会增加新生儿相关疾病的发生率,因此,LISA技术可视为早产儿肺保护性策略的一部分。然而国内外关于该技术的细节报道较少,相关大样本多中心的研究更是寥若晨星,故其疗效及安全性仍需设计严谨、目标明确的RCT研究进一步验证。

【参 考 文 献】

- [1] Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome - 2019 update[J]. *Neonatology*, 2019, 115(4): 432-450.
- [2] Chun J, Sung SI, Ho YH, et al. Prophylactic versus early rescue surfactant treatment in preterm infants born at less than 30 weeks gestation or with birth weight less than or equal 1,250 grams[J]. *J Korean Med Sci*, 2017, 32(8): 1288-1294.
- [3] Klotz D, Porcaro U, Fleck T, et al. European perspective on less invasive surfactant administration-a survey[J]. *Eur J Pediatr*, 2017, 176(2): 147-154.
- [4] Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB, 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.
- [5] Kanmaz HG, Erdeve O, Canpolat FE, et al. Surfactant administration via thin catheter during spontaneous breathing: randomized controlled trial[J]. *Pediatrics*, 2013, 131(2): e502-e509.
- [6] Mirnia K, Heidarzadeh M, Hosseini MB, et al. Comparison outcome of surfactant administration via tracheal catheterization during spontaneous breathing with insure[J]. *Med J Islamic World Acad Sci*, 2013, 21(4): 143-148.
- [7] Bao Y, Zhang G, Wu M, et al. A pilot study of less invasive surfactant administration in very preterm infants in a Chinese tertiary center[J]. *BMC Pediatr*, 2015, 15: 21.
- [8] Mohammadzadeh M, Ardestani AG, Sadeghnia AR. Early administration of surfactant via a thin intratracheal catheter in preterm infants with respiratory distress syndrome: feasibility and outcome[J]. *J Res Pharm Pract*, 2015, 4(1): 31-36.
- [9] Kribs A, Roll C, Göpel W, et al. Nonintubated surfactant application vs conventional therapy in extremely preterm infants: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Pediatr*, 2015, 169(8): 723-730.
- [10] Halim A, Shirazi H, Riaz S, et al. Less invasive surfactant administration in preterm infants with respiratory distress syndrome[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2019, 29(3): 226-330.
- [11] Göpel 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(9803): 1627-1634.
- [12] 游芳,任雪云,牛峰海,等. LISA技术与INSURE技术在早产儿呼吸窘迫综合征应用疗效的比较[J]. *中华新生儿科杂志(中英文)*, 2019, 34(4): 254-258.
- [13] 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.
- [14] 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失败的高危因素分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2020, 22(3): 231-237.
- [15] Kurepa D, Perveen S, Lipener Y, et al. The use of less invasive surfactant administration (LISA) in the United States with review of the literature[J]. *J Perinatol*, 2019, 39(3): 426-432.
- [16] Barkhuff WD, Soll RF. Novel surfactant administration techniques: will they change outcome?[J]. *Neonatology*, 2019, 115(4): 411-422.
- [17] Kribs A. Minimally invasive surfactant therapy and noninvasive respiratory support[J]. *Clin Perinatol*, 2016, 43(4): 755-771.
- [18] Gortner L, Schüller SS, Herting E. Review demonstrates that less invasive surfactant administration in preterm neonates leads to fewer complications[J]. *Acta Paediatr*, 2018, 107(5): 736-743.
- [19] Härtel C, Paul P, Hanke K, et al. Less invasive surfactant administration and complications of preterm birth[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 8333.
- [20] Langhammer K, Roth B, Kribs A, et al. Treatment and outcome data of very low birth weight infants treated with less invasive surfactant administration in comparison to intubation and mechanical ventilation in the clinical setting of a cross-sectional observational multicenter study[J]. *Eur J Pediatr*, 2018, 177(8): 1207-1217.
- [21] Teig N, Weitkämper A, Rothermel J, et al. Observational study on less invasive surfactant administration (LISA) in preterm infants <29 weeks - short and long-term outcomes[J]. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 2015, 219(6): 266-273.
- [22] Kaniewska U, Gulczyńska E. The influence of the technique of surfactant administration (LISA vs INSURE) on the outcomes of respiratory distress syndrome treatment in preterm infants[J]. *Dev Period Med*, 2019, 23(3): 163-171.
- [23] Göpel W, Kribs A, Härtel C, et al. Less invasive surfactant administration is associated with improved pulmonary outcomes in spontaneously breathing preterm infants[J]. *Acta Paediatr*, 2015, 104(3): 241-246.
- [24] Herting E, Härtel C, Göpel W. Less invasive surfactant administration (LISA): chances and limitations[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2019, 104(6): F655-F659.

(本文编辑: 万静)