

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2020.03.010

论著·临床研究

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

刘慧强¹ 童笑梅¹ 韩彤妍¹ 张慧¹ 郭明² 张雪峰² 刘新建³ 张翔³
张铭涛³ 刘芳⁴ 暴丽莎⁴ 郑军⁵ 田秀英⁵ 高琦⁵ 张婉娴⁵ 段洋⁶
孙夫强⁶ 郭玮⁷ 李玲⁷ 肖敏⁸ 刘伟力⁸ 姜瑞⁸

(1. 北京大学第三医院儿科, 北京 100191; 2. 中国人民解放军总医院第五医学中心新生儿科, 北京 100039; 3. 中国石油天然气集团公司中心医院新生儿科, 河北 廊坊 065000;
4. 中国人民解放军联勤保障部队第980医院新生儿科, 河北 石家庄 050082;
5. 天津市中心妇产科医院新生儿科, 天津 300100; 6. 天津医科大学第二医院新生儿科, 天津 300211; 7. 河北省邢台市人民医院新生儿科, 河北 邢台 054001;
8. 沧州市中心医院新生儿科, 河北 沧州 061001)

[摘要] **目的** 探讨肺表面活性物质微创给药方式(MISA)治疗早产儿呼吸窘迫综合征(RDS)失败的高危因素及其对早产儿的影响。**方法** 回顾性分析2017年7月1日至2018年12月31日京津冀地区8家三级医院新生儿重症监护病房应用MISA给予牛肺表面活性物质(PS)治疗胎龄 ≤ 32 周,且临床考虑为RDS早产儿($n=148$)的基本信息、围产期情况、用药情况、合并症、临床转归等病例资料。根据MISA治疗是否失败(MISA失败定义为MISA后72 h内需要机械通气)分为MISA失败组($n=16$)和MISA成功组($n=132$)。应用logistic回归分析MISA失败的高危因素及其对早产儿的影响。**结果** MISA失败率为10.8%(16/148)。logistic回归分析结果显示用药前RDS $> II$ 级发生率高、用药前平均动脉压低、用药前脉压差大、首次给药剂量低、注药时间及总操作时间长是MISA失败的危险因素(分别 $OR=5.983$ 、 1.210 、 1.183 、 1.055 、 1.036 、 1.058 , $P<0.05$)。控制上述高危因素后行logistic回归分析结果显示MISA失败组BPD的发生率高($OR=8.537$, $P<0.05$)。**结论** 给药前RDS程度重、血压监测平均动脉压低、脉压差大是MISA失败的独立危险因素;首次PS给药剂量低、注药时间及总操作时间长可能增加MISA失败的风险;MISA失败可能导致早产儿BPD发生率增加。

[中国当代儿科杂志, 2020, 22(3): 231-237]

[关键词] 新生儿呼吸窘迫综合征; 微创给药; 肺表面活性物质; 早产儿

Risk factors for minimally invasive surfactant administration failure in preterm infants with respiratory distress syndrome

LIU Hui-Qiang, TONG Xiao-Mei, HAN Tong-Yan, ZHANG Hui, GUO Ming, ZHANG Xue-Feng, LIU Xin-Jian, ZHANG Xiang, ZHANG Ming-Tao, LIU Fang, BAO Li-Sha, ZHENG Jun, TIAN Xiu-Ying, GAO Qi, ZHANG Wan-Xian, DUAN Yang, SUN Fu-Qiang, GUO Wei, LI Ling, XIAO Min, LIU Wei-Li, JIANG Rui. Department of Pediatrics, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China (Tong X-M, Email: tongxm2007@126.com)

Abstract: Objective To identify risk factors for minimally invasive surfactant administration (MISA) failure in the treatment of preterm infants with respiratory distress syndrome (RDS) and the influence of MISA failure on neonatal outcome. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 148 preterm infants with a gestational age of ≤ 32 weeks and a clinical diagnosis of RDS, who were admitted to the neonatal intensive care unit of eight tertiary hospitals in Beijing, Tianjin and Hebei Province from July 1, 2017 to December 31, 2018 and were treated with MISA (bovine pulmonary surfactant, PS). According to whether MISA failure (defined as the need for mechanical ventilation within 72 hours after MISA) was observed, the infants were divided into two groups: MISA

[收稿日期] 2019-10-23; [接受日期] 2020-02-20

[作者简介] 刘慧强, 男, 博士, 主治医师。

[通信作者] 童笑梅, 女, 主任医师。Email: tongxm2007@126.com。

failure group ($n=16$) and MISA success ($n=132$). A logistic regression analysis was used to investigate the risk factors for MISA failure and its influence on neonatal outcome. **Results** The MISA failure rate was 10.8% (16/148). The logistic regression analysis showed that a high incidence rate of grade >II RDS before PS administration, low mean arterial pressure and high pulse pressure before administration, a low dose of initial PS administration, and long injection time and operation time were the risk factors for MISA failure ($OR=5.983, 1.210, 1.183, 1.055, 1.036$, and 1.058 respectively, $P<0.05$). After the control for the above risk factors, the logistic regression analysis showed that the MISA failure group had a significantly higher incidence rate of bronchopulmonary dysplasia (BPD) ($OR=8.537, P<0.05$). **Conclusions** A high grade of RDS, a low mean arterial pressure, and a high pulse pressure before administration are independent risk factors for MISA failure, and a low dose of initial PS administration, a long injection time, and a long operation time may increase the risk of MISA failure. MISA failure may increase the incidence rate of BPD in preterm infants.

[Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(3): 231-237]

Key words: Neonatal respiratory distress syndrome; Minimally invasive surfactant administration; Pulmonary surfactant; Preterm infant

新生儿呼吸窘迫综合征 (neonatal respiratory distress syndrome, NRDS) 是新生儿医学临床常见的危急重症, 补充外源性肺表面活性物质 (pulmonary surfactant, PS) 是病因治疗的主要方法。PS 微创给药方式 (minimally invasive surfactant administration, MISA) 目前已在欧洲部分地区广泛应用^[1]。近些年来, MISA 在国内很多单位已经积极开展, 本研究在京津冀3个地区8家三级医院进行多中心临床探索研究, 分析 MISA 失败的可能因素, 探讨改进措施, 为 MISA 的进一步开展提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2017年7月1日至2018年12月31日京津冀地区8家三级医院新生儿重症监护病房 (NICU) 应用 MISA 给予 PS 的早产儿为研究对象。入选标准: (1) 胎龄 <33 周; (2) 生后第1天有进行性呼吸困难, 临床考虑 NRDS, 应用 MISA 给予 PS; (3) 患儿家属签字同意使用 PS。排除标准: (1) 有明显畸形的患儿; (2) 合并严重的循环、呼吸或其他系统疾病需要持续给予机械通气者; (3) 出生后即刻需要气管内插管辅助机械通气者。根据 MISA 是否失败分为 MISA 成功组及 MISA 失败组。失败标准: MISA 操作后 72 h 内需要气管插管机械通气者。

1.2 干预措施

研究对象生后先使用鼻塞式持续气道正压通气 (nasal continuous positive airway pressure, NCPAP), 如有 NRDS 症状, 尽早选择使用 PS^[2]。给予常规清理呼吸道后, 在 NCPAP 辅助呼吸下, 在直视喉镜下应用直镊将 6 号胃管 (产品标准编

号 YZB/ 陕 0169-2014) 送入气管内, 并经胃管将 PS (牛肺磷脂注射液, 商品名珂立苏, 华润双鹤药业股份有限公司) 缓慢注入气道, 首次用药剂量均按 70~100 mg/kg 给药, 重复用药剂量根据病情严重程度和胸片结果适当调整。

1.3 临床资料收集

回顾性收集患儿的临床资料, 包括: (1) 围产期情况: 胎龄、出生体重、性别; 分娩方式、母亲孕期感染情况、单多胎、地塞米松应用情况及宫内窘迫、窒息、正压通气发生情况; 用药前的心率、呼吸、收缩压、舒张压、平均动脉压、脉压差、pH、PCO₂、PO₂。(2) 用药情况: 首次用药开始时间、置管时间、注药时间、总操作时间、首次给药剂量、是否 2 次用药、置管次数 ≥ 2 次。(3) 合并症情况: 血液动力学影响的动脉导管未闭 (hemodynamic significant patent ductus arteriosus, hsPDA)、肺出血、脑室内出血 (intraventricular hemorrhage, IVH)、脑室周围白质软化症 (periventricular leukomalacia, PVL)、肺炎、败血症、早产儿视网膜病 (retinopathy of prematurity, ROP)、支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD)。(4) 转归情况: 死亡情况、平均住院时间、医疗费用、无创呼吸机使用时间、总用氧时间。NRDS 分期、NRDS 诊断标准及其他疾病诊断标准参照《实用新生儿学》第 4 版^[3]。

1.4 伦理学审核

本研究通过北京大学第三医院医学科学研究伦理委员会审核 (M2017160)。

1.5 临床试验注册

本研究纳入的研究对象来自于 1 个在美国临床试验数据库注册 (NCT04077333) 的前瞻性研究, 属于该前瞻性研究基础上的事后分析。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 20.0 统计软件对数据进行统计学分析。正态分布的计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用两独立样本 t 检验。非正态分布计量资料以中位数 (四分位间距) [$M (P_{25}, P_{75})$] 表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料用率或构成比 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验或连续校正 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。将单因素分析筛选出的差异有统计学意义的变量纳入多因素 logistic 回归分析 (逐步向前引入法)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

8 家医院 NICU 共有 148 例早产儿纳入本研究。MISA 成功组 132 例, MISA 失败组 16 例。MISA 失败率为 10.8% (16/148)。148 例患儿中, 男 79 例, 女 69 例; 胎龄 25.1~32.7 周, 平均胎龄 30.4 ± 1.5 周; 体重 700~2 280 g, 平均体重 $1 406 \pm 281$ g; 足量地塞米松应用 80 例 (54.1%), 剖宫产 96 例 (64.9%), 多胎 33 例 (22.3%), 死亡 2 例 (1.4%)。MISA 成功组与 MISA 失败组胎龄、体重分布比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 MISA 成功组与 MISA 失败组胎龄及体重分布情况比较 [n (%)]

项目	MISA 成功组 (n=132)	MISA 失败组 (n=16)	χ^2 值	P 值
胎龄 (周)				
25~26 ⁺⁶	4(3.0)	0(0)	-	0.957 [#]
27~28 ⁺⁶	14(10.6)	1(6.2)		
29~30 ⁺⁶	56(42.4)	8(50.0)		
31~32 ⁺⁶	58(43.9)	7(43.8)		
体重 (g)				
<1 000	10(7.6)	2(12.5)	3.517	0.172
1 000~1 499	82(62.1)	6(37.5)		
1 500~2 499	40(30.3)	8(50.0)		

注: # 示采用 Fisher 确切概率法。

2.2 两组一般情况及围产期情况

MISA 成功组和 MISA 失败组胎龄、体重、性别等一般情况比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); MISA 失败组的剖宫产率高于 MISA 成功组, MISA 失败组用药前 RDS > II 级的发生率及脉压差均高于 MISA 成功组, MISA 失败组用药前平均动脉压低于 MISA 成功组 ($P < 0.05$); 其他围产期情况在两组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

将上述差异有统计学意义的因素进行 logistic 回归分析, 结果显示用药前平均动脉压低、脉压差大、RDS > II 级发生率高是 MISA 失败的高危因素 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 2 MISA 成功组与 MISA 失败组一般情况及围产期情况比较

项目	MISA 成功组 (n=132)	MISA 失败组 (n=16)	$t/\chi^2/\chi^2$ 值	P 值
胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周)	30.4 ± 1.6	30.8 ± 1.2	-1.087	0.279
体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	$1 399 \pm 270$	$1 469 \pm 364$	-0.941	0.348
性别 (男/女, 例)	67/65	12/4	3.370	0.060
剖宫产 [n(%)]	81(61.4)	15(93.8)	6.568	0.010
母孕期感染 [n(%)]	35(26.5)	1(6.2)	2.178	0.140*
多胎 [n(%)]	28(21.2)	5(31.2)	0.352	0.553*
地塞米松足量 [n(%)]	69(52.3)	11(68.8)	1.560	0.212
宫内窘迫 [n(%)]	19(14.4)	2(12.5)	0.000	1.000*
窒息 [n(%)]	23(17.4)	4(25.0)	0.159	0.690*
正压通气 [n(%)]	29(22.0)	4(25.0)	0.000	1.000*
用药前 RDS > II 级 [n(%)]	17(12.9)	7(43.8)	7.867	0.005*
用药前心率 ($\bar{x} \pm s$, 次/min)	137 ± 32	135 ± 29	0.734	0.464
用药前呼吸 ($\bar{x} \pm s$, 次/min)	54 ± 12	54 ± 13	-0.036	0.971
用药前收缩压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	62 ± 7	64 ± 7	-0.862	0.390
用药前舒张压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	32 ± 6	30 ± 3	0.982	0.328
用药前平均动脉压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	41 ± 6	37 ± 3	2.404	0.017
用药前脉压差 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	28 ± 6	33 ± 6	-3.130	0.006
用药前 pH ($\bar{x} \pm s$)	7.30 ± 0.09	7.29 ± 0.08	0.220	0.826
用药前 PO ₂ ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	79 ± 31	88 ± 27	-1.015	0.312
用药前 PCO ₂ ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	47 ± 16	48 ± 10	-0.221	0.826

注: [RDS] 呼吸窘迫综合征。* 示采用连续校正 χ^2 检验。

表 3 MISA 失败围产期危险因素的 logistic 回归分析

因素	B	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
剖宫产	1.358	0.869	2.439	3.888(0.707~21.370)	0.118
用药前 RDS> II 级	1.789	0.721	6.156	5.983(1.456~24.484)	0.013
用药前脉压差	0.211	0.067	9.829	1.183(1.062~1.331)	0.002
用药前平均动脉压	0.191	0.067	8.016	1.210(1.061~1.382)	0.005

注: [RDS] 呼吸窘迫综合征。

2.3 两组治疗情况

MISA 失败组的注药时间及总操作时间长于 MISA 成功组, MISA 失败组的首次给药剂量低于 MISA 成功组, MISA 失败组的置管次数 ≥ 2 次发生率高于 MISA 成功组 ($P<0.05$); 其他治疗期间用药情况在两组间比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 4。

将上述差异有统计学意义的因素进行 logistic 回归分析, 结果显示首次给药剂量低、注药时间及总操作时间长是 MISA 失败的高危因素 ($P<0.05$)。见表 5。

表 4 MISA 成功组与 MISA 失败组治疗情况比较

项目	MISA 成功组 (n=132)	MISA 失败组 (n=16)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
首次用药时间 ($\bar{x} \pm s$, min)	108 $\pm$ 72	93 $\pm$ 69	0.794	0.429
置管时间 ($\bar{x} \pm s$, s)	20 $\pm$ 17	28 $\pm$ 17	-0.636	0.526
注药时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, s]	43.5 (15.0, 90.0)	142.5 (33.5, 290.0)	-2.563	0.010
总操作时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, s]	57.5 (32.0, 120.0)	157.5 (54.0, 330.0)	-2.667	0.008
首次给药剂量 ($\bar{x} \pm s$, mg/kg)	100 $\pm$ 15	92 $\pm$ 11	2.020	0.045
第 2 次用药 [n(%)]	15(11.4)	4(25.0)	1.359	0.253*
置管次数 ≥ 2 次 [n(%)]	9(6.8)	4(25.0)	3.837	0.047*

注: * 示采用连续校正 χ^2 检验。

表 5 治疗过程中 MISA 失败危险因素的 logistic 回归分析

因素	B	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
首次给药剂量	0.054	0.026	4.326	1.055(1.003~1.110)	0.038
注药时间	0.035	0.017	4.075	1.036(1.001~1.072)	0.044
总操作时间	0.057	0.025	5.279	1.058(1.008~1.111)	0.022
置管次数 ≥ 2 次	1.373	0.771	3.171	3.947(0.871~17.886)	0.075

2.4 两组合并症发生情况

MISA 失败组的 BPD 发生率高于 MISA 成功组 ($P<0.05$), 其他合并症发生率在两组间比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 6。

控制高危因素 (用药前平均动脉压、用药前脉压差、首次给药剂量、注药时间及总操作时间、用药前 RDS> II 级), 将上述差异有统计学意义的因素进行 logistic 回归分析, 结果显示 MISA 失败组 BPD 的发生率更高 ($OR=8.537$, 95%CI: 1.705~42.739, $P=0.009$)。

表 6 MISA 成功组与 MISA 失败组
合并症发生率比较 [n (%)]

合并症	MISA 成功组 (n=132)	MISA 失败组 (n=16)	χ^2/χ^2 值	P 值
hsPDA	58(43.9)	6(37.5)	0.241	0.623
肺出血	2(1.5)	0(0)	-	1.000 [#]
IVH> II 级	11(8.3)	0(0)	0.475	0.491*
PVL	5(3.8)	2(12.5)	-	0.167 [#]
肺炎	59(44.7)	4(25.0)	2.265	0.132
败血症	25(18.9)	2(12.5)	0.082	0.774*
BPD	22(16.7)	7(43.8)	5.036	0.025*
ROP> II 级	4(3.0)	0(0)	-	1.000 [#]

注: [hsPDA] 血液动力学影响的动脉导管未闭; [IVH] 脑室内出血; [PVL] 脑室周围白质软化症; [BPD] 支气管肺发育不良; [ROP] 早产儿视网膜病。* 示采用连续校正 χ^2 检验; [#] 示采用 Fisher 确切概率法。

2.5 临床转归情况

研究对象总体住院时间为 39.5 ± 17.3 d, 医疗费用为 77081 ± 54871 元, 无创呼吸机使用时间为 $5.0 (3.0, 12.0)$ d, 总用氧时间为 $9.3 (4.5, 25.1)$ d; 死亡 2 例 (1.4%, 2/148), 均为 MISA 成功组。两组分别在住院时间、医疗费用、无创呼吸机使用时间、总用氧时间、病死率等方面比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 7。

表 7 MISA 成功组与 MISA 失败组转归情况比较

项目	MISA 成功组 (n=132)	MISA 失败组 (n=16)	t/Z 值	P 值
住院时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	39.5 $\pm$ 17.4	39.4 $\pm$ 17.1	0.015	0.988
医疗费用 ($\bar{x} \pm s$, 元)	75 245 $\pm$ 54 941	93 233 $\pm$ 53 325	-1.205	0.230
无创呼吸机使用时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	5.0(3.0, 11.9)	6.5(3.0, 21.3)	-1.337	0.181
总用氧时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	9.0(4.2, 24.5)	10.5(7.7, 32.4)	-0.519	0.604
死亡 [n(%)]	2(1.5)	0(0)	-	1.000 [#]

注: # 示采用 Fisher 确切概率法。

3 讨论

NRDS 是新生儿临床常见的危急重症, 补充 PS 是病因治疗的主要方法。INSURE 技术是 PS 的常规给药方法, 包括气管插管、气管内注入 PS、拔出气管插管后无创 CPAP, 应用气管插管快速滴入 PS, 随后手动通气使药物更好分布。INSURE 技术因避免机械通气, 可减少 BPD 的发生, 但通常操作时短时间内不能及时拔出气管插管, 人工通气过程中仍可能导致肺损伤, 且气管插管为一种有创操作。近些年来, 有研究表明在 CPAP 方式下通过微创方式为有自主呼吸的患儿给予 PS 是一种更合理的方法^[4]。目前有两种主流方法即: 经细导管肺表面活性物质注入技术 (LISA) 和微创肺表面活性物质治疗 (MIST)。1992 年 Verder 等^[5]首次用细导管给应用 NCPAP 治疗的早期 RDS 早产儿注入 PS, 2007 年 Kribs 等^[6]报道了这种 LISA 给药法: 新生儿在 NCPAP 支持下, 操作者持 Magill 钳将 4~5 FG 胃管末端置入声门下一定深度, 通过胃管将 PS 注入。目前在国内很多临床单位无可视喉镜, Magill 钳在直视喉镜下影响视野的暴露, 且胃管质地偏软, 容易弯折。2013 年 Dargaville 等^[7]提出 MIST 方法: 用 16 G 深静脉留置套管替代胃管作为 PS 注入工具, 因静脉留置套管相对较硬且便于手持, 该方法无需 Magill 钳, 但深静脉留置套管价格昂贵。本研究的 MISA 方法为: 新生儿在 NCPAP 支持下, 操作者在直视喉镜下应用直镊将 6 号胃管送入患儿气管内, 再将 PS 经 6 号胃管缓慢注入患儿气道内, 利用新生儿自主呼吸使 PS 均匀分布于肺组织。

许多研究证实与常规给药技术相比, 微创给药安全可行、患儿耐受性更好, 可以减少机械通气的应用和用氧的时间, 降低 BPD、IVH 发生率^[8-9]。

尽管微创给药有诸多优势, 但同常规给药技术一样, 仍然有一定的失败率, 需要有创机械通气。Janssen 等^[10]报道 185 例胎龄 24~31 周早产儿应用微创技术治疗 NRDS 的研究, 微创给药失败率为 30%, 本研究微创给药失败率为 10.8%, Janssen 等^[10]的研究中胎龄 24~28 周早产儿占 50%, 而本研究中胎龄 <28 周的早产儿仅占 6%, 可能与本研究中入组的早产儿胎龄更大有关; 此外本研究在开始前进行了微创给药的多中心集中规范培训及由统一资质的专职人员完成操作, 也有助于提高微创给药的成功率。

本研究对两组患儿在围产期情况的高危因素进行分析, logistic 回归分析结果显示用药前 RDS> II 级发生率高、用药前平均动脉压低、脉压差大是 MISA 失败的高危因素, 同时对用药操作情况进行 logistic 回归分析, 提示首次给药剂量低、注药时间及总时间长是 MISA 失败的独立危险因素, 提示改良操作技术、高剂量的 PS 应用可能有助于降低 MISA 的失败率。

Janssen 等^[10]报道, 与常规给药失败一样, 随着胎龄降低, 微创给药失败率增加, 特别是胎龄 ≤ 28 周的早产儿是微创给药失败的高危因素, 这可能因为胎龄小的早产儿呼吸肌更不成熟, 自主呼吸能力更弱, 更容易导致微创给药失败。本研究中两组患儿在胎龄方面比较, 差异无统计学意义。考虑与两方面因素有关: (1) 本研究中胎龄 ≤ 28 周者仅占 6%, 尚不足以探讨小胎龄对微创给药失败的影响。(2) 较大胎龄的早产儿气管内直接注入 PS 时对刺激反应强、不良反应多, 如呛咳、氧饱和度明显波动, 甚至出现严重呼吸暂停^[11], 故胎龄大的亦有可能容易发生微创给药失败。

本研究中 MISA 失败组用药前的平均动脉压低于 MISA 成功组, 而用药前脉压差高于 MISA 成功

组。新生儿生后血液循环发生剧烈变化,平均动脉压低提示血流动力学更不稳定;脉压差增大是hsPDA的表现之一^[12],刚出生后大多数早产儿动脉导管未能及时关闭,存在左向右的分流,脉压差大可能提示左向右分流量大,不利于肺液的进一步清除,从而容易导致微创给药的失败。MISA失败组用药前RDS>Ⅱ级发生率高于MISA成功组,提示RDS程度重可能增加MISA失败的风险。

Aguar等^[13]报道了胎龄为24~35周早产儿的回顾性对照研究,微创给药组44例,常规给药组31例,与常规给药组相比,35%的微创给药组患儿需要给第2次PS,明显多于常规给药组(6.5%),作者分析可能是因为有一些病例中PS未全部成功注入气道。De Luca等^[14]强调个人熟练操作非常重要,应确认PS准确注入,避免PS的重复应用。微创给药操作过程中,咳嗽和反流的副作用可能导致PS的溢出,11%的PS流失在给药过程中,这可能是常规给药的2~3倍,与常规给药相比,微创给药导致PS的肺内分布略差^[15]。以上均是微创给药的不利因素。本研究中logistic回归分析显示MISA失败组的注药时间及总操作时间均长于MISA成功组,且单因素分析显示MISA失败组2次以上置管发生率增加,这可能提示与MISA成功者相比,MISA失败者在操作上可能有一定困难。这除了与个人操作能力有关外,胃管硬度低,也给操作带来一定的困难,欧洲近期的问卷调查也提示MIST技术的静脉留置管(质地硬)操作相对容易,置管时间相对短^[16]。所以制作硬度高、价格低廉的细管来代替胃管进行微创给药,可能会对操作有帮助。

许多研究表明与剂量为100 mg/kg的猪肺磷脂相比,200 mg/kg的猪肺磷脂更能改善患儿的呼吸功能^[17-18]。Janssen等^[10]的研究表明,低剂量的猪肺磷脂是微创给药失败的高危因素,如果患儿应用200 mg/kg猪肺磷脂,微创给药失败率为14%,若给药剂量<200 mg/kg,微创给药失败率达35%。本研究亦证实PS给药剂量低是MISA失败的高危因素。

大多数超低出生体重儿生后需要呼吸支持,动物实验已经证实生后即便短时间的高潮气量也会导致严重肺损伤,进而进展为BPD^[19]。微创给药通过自主呼吸促进PS的分布,避免了潮气

量过高、持续肺膨胀的风险,可减少BPD的发生。许多研究亦证实微创给药会降低BPD的发生率^[5-7]。本研究中logistic回归分析显示MISA失败组的BPD的发生率高,可能与MISA失败后应用有创机械通气,易造成肺损伤有关。

由于本研究的样本量较少,并不满足应变量事件数(event per variable, EPV)的要求^[20-21],因此logistic回归模型结果可能不够稳健,但该结果对临床仍有提示价值,也有待于进一步增加临床样本量以证实。

综上所述,本研究显示微创给药前RDS程度重、平均动脉压低、脉压差大、首次PS给药剂量低、注药时间及总操作时间长可能增加MISA失败的风险,MISA失败后BPD发生率增加。熟练操作技术或应用质地硬的导管,可能会有助于降低MISA失败率。

[参 考 文 献]

- [1] Aguar M, Nuñez A, Cubells E, et al. Administration of surfactant using less invasive techniques as a part of a non-aggressive paradigm towards preterm infants[J]. *Early Hum Dev*, 2014, 90(Suppl 2): S57-S59.
- [2] Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome - 2016 update[J]. *Neonatology*, 2017, 111(2): 107-125.
- [3] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学[M]. 第4版. 北京:人民卫生出版社, 2011: 395-398, 534-535, 408-410, 706-715, 715-719, 401-405, 340-347, 887-892, 416-423.
- [4] 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.
- [5] 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. A pilot study[J]. *Ugeskr Laeger*, 1992, 154(31): 2136-2139.
- [6] Kribs A, Pillekamp F, Hünseler C, et al. Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: feasibility and outcome in extremely premature infants (postmenstrual age ≤27 weeks)[J]. *Paediatr Anaesth*, 2007, 17(4): 364-369.
- [7] Dargaville PA, Aiyappan A, De Paoli AG, et al. Minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants on continuous positive airway pressure[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2013, 98(2): F122-F126.
- [8] 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.
- [9] Isayama T, Iwami H, McDonald S, et al. Association of noninvasive ventilation strategies with mortality and

- bronchopulmonary dysplasia among preterm infants: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA, 2016, 316(6): 611-624.
- [10] Janssen LC, Van Der Spil J, van Kaam AH, et al. Minimally invasive surfactant therapy failure: risk factors and outcome[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2019, 104(6): F636-F642.
- [11] 朱佳骏. LISA/MIST 技术与早产儿呼吸系统疾病的预后 [J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(5): 338-334.
- [12] Clyman RI. The role of patent ductus arteriosus and its treatments in the development of bronchopulmonary dysplasia[J]. Semin Perinatol, 2013, 37(2): 102-107.
- [13] Aguar M, Cernada M, Brugada M, et al. Minimally invasive surfactant therapy with a gastric tube is as effective as the intubation, surfactant, and extubation technique in preterm babies[J]. Acta Paediatr, 2014, 103(6): e229-e233.
- [14] De Luca D, Minucci A, Gentile L, et al. Surfactant inadvertent loss using feeding catheters or endotracheal tubes[J]. Am J Perinatol, 2014, 31(3): 209-212.
- [15] Niemarkt HJ, Kuypers E, Jellema R, et al. Effects of less-invasive surfactant administration on oxygenation, pulmonary surfactant distribution, and lung compliance in spontaneously breathing preterm lambs[J]. Pediatr Res, 2014, 76(2): 166-170.
- [16] Rigo V, Debauche C, Maton P, et al. Rigid catheters reduced duration of less invasive surfactant therapy procedures in manikins[J]. Acta Paediatr, 2017, 106(7): 1091-1096.
- [17] Niemarkt HJ, Hütten MC, Kramer BW. Surfactant for respiratory distress syndrome: new ideas on a familiar drug with innovative applications[J]. Neonatology, 2017, 111(4): 408-414.
- [18] Cogo PE, Facco M, Simonato M, et al. Dosing of porcine surfactant: effect on kinetics and gas exchange in respiratory distress syndrome[J]. Pediatrics, 2009, 124(5): e950-e957.
- [19] Manuck TA, Levy PT, Gyamfi-Bannerman C. Dosing of porcine surfactant: effect on kinetics and gas exchange in respiratory distress syndrome[J]. JAMA Pediatr, 2016, 170(5): e154577.
- [20] 高永祥, 张晋昕. Logistic 回归分析的样本量确定 [J]. 循证医学, 2018, 18(2): 122-124.
- [21] Peduzzi P, Concato J, Kemper E, et al. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis[J]. J Clin Epidemiol, 1996, 49(12): 1373-1379.
- (本文编辑: 万静)