

微创肺表面活性物质运用技术

▲ 浙江大学医学院附属妇产科医院新生儿科 朱佳骏 浙江大学医学院附属儿童医院 杜立中

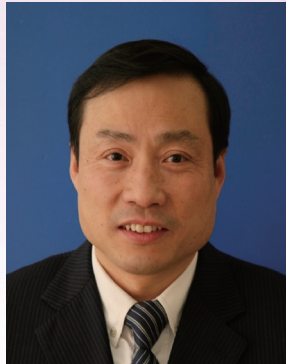
新生儿呼吸窘迫综合征（RDS）是由于肺表面活性物质（PS）缺乏所致，为出生后不久出现呼吸窘迫并进行性加重的临床综合征，又称肺透明膜病，多发于早产儿。其主要病因为早产儿肺发育不成熟和肺表面活性物质（PS）缺乏。该病进展快，严重者可因肺不张逐渐加重，引发呼吸衰竭，而在出生3d后死亡。

据国外学者统计，RDS在新生儿中的发病率高达7%，在出生胎龄28周早产儿中为80%，而胎龄24周的新生儿RDS发病率则高达95%。新生儿RDS是我国新生儿主要住院疾病之一。据中国城市多中心早产儿呼吸窘迫综合征调查协作组对中国13家医院住院分娩早产儿RDS前瞻性调查分析得知，早产儿RDS发生率为15.3%，其中，24~26周、26~28周胎龄早产儿RDS发生率分别为92%和85.1%，且发病率呈增长趋势。因此，早产儿出生时或生后如何进行正确的呼吸支持至关重要。

由于RDS主要为PS缺乏所致，因此，采用外源性肺表面活性物质替代治疗成为预防该病的特殊方法。随着技术的发展，近年来，微创肺表面活性物质使用技术（MIST/LISA）逐步为多数临床医师接受并推广使用。相比传统的气管插管给药，它具有简单、快速、创伤小等优点。



朱佳骏 博士



杜立中 教授

LISA 技术经历了近 30 年发展历程

微创肺表面活性物质使用技术（minimally invasive surfactant therapies, MIST; less invasive surfactant administration, LISA）是指采用尽可能无创或微创的方式使用PS，避免或减少气管插管及人工通气所致损害的各种技术。LISA和MIST是不同地区和作者首先提出的微创PS使用技术的不同缩写，两者在文意上无本质区别。

LISA技术经历了近30年的发展历程。19世纪80年代，已有关于应用动物型表面活性剂治疗新生儿RDS的对照研究报道。

2007年，德国科隆Kribs等首先英文报道LISA

技术，此后在欧洲广泛运用。多数文献采用胃管代替气管插管，喉镜暴露下，借助Magill钳插入导管。PS在运用过程中，经鼻连续气道正压通气（nCPAP）支持。在此过程中，若出现呼吸暂停、氧饱和度下降，用正压通气作为抢救手段。

2011年，澳大利亚塔斯马尼亚大学皇家霍巴特医院Dargaville等首先报道MIST技术。采用16G静脉留置套管（直径1.7mm，长130mm），喉镜暴露后直接插入，不用Magill钳。单次或多次注入PS后，迅速nCPAP支持。也是使用正压通气作为抢救手段。

两者相似之处在于均

采用微创法，插入细导管；当婴儿不耐受时，均采用正压通气作为必要时的抢救手段。差别在于Cologne法采用软的胃管，借助Magill钳，用药过程中持续CPAP支持；Hobart法采用半刚性16G静脉套管，直接插管，短暂使用CPAP后停用。

目前报道的其他方法通常都是基于以上方法的微小变异，目的在于保证

婴儿在持续的CPAP支持下，同时尽量让操作简单。目前凯西公司正在研发这样的工具，尽量用相对刚度的导管送入PS，并保证全程CPAP支持（图1）。

目前我国在该技术的运用上缺乏相应的指南共识。笔者中心开展LISA的时间较早，采用的是LISA和MIST技术的综合方式，据采取留置针的方式，并全程给予CPAP支持。

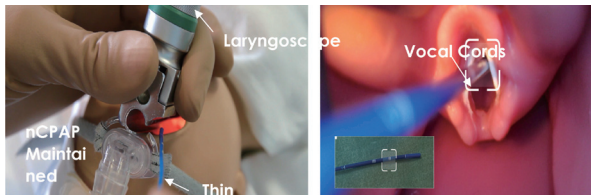


图1 凯西公司正在研发的LISA技术工具

LISA 可减少新生儿呼吸窘迫综合征的发生与死亡

重要临床研究

SWI（Surfactant without intubation）研究是一项前瞻性、观察性研究。纳入2003-2007年12家level III德国NICU中胎龄24~36周，出生体重<1.5kg的新生儿。结果显示，与传统肺表面活性物质运用技术相比，LISA组婴儿在72h内需要机械通气的比例明显降低，LISA组儿童总住院时间和总通气时间均显著减少。

AMV（Avoidance of Mechanical Ventilation）是LISA的第一项随机对照研究。纳入2007-2010年12家level III德国NICU的220例胎龄为

26~28周，出生体重<1.5kg的新生儿。儿童出生后先进行CPAP支持。当儿童吸入氧分压>0.3后用LISA技术；nCPAP/MV后需要机械通气时，采用传统气管插管方式运用PS，作为对照组。结果显示，无论26、27、28周婴儿，LISA组需要机械通气的比例更小，总的机械通气时间更短（图2）。

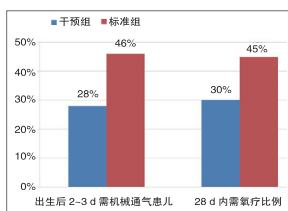


图2 研究结果

NSA（Nonintubated Surfactant Application）研究是一项多中心，随机临床平行研究。纳入2009-2012年13家level III德国NICU中胎龄23+0/7-26+6/7周，生后10~120min进行自主呼吸，存在呼吸窘迫症状（FiO₂>0.3才能维持SpO₂>83%，和/或Silverman score ≥ 5）的儿童。结果显示，相比传统PS运用，LISA组无严重并发症存活者比例更高（50.5%与35.6%）、气管插管率更低（胎龄25+1~25+6周，77.4%与100%；胎龄26+1~26+6周，51.4%与100%）、

气胸发生率（4.8%与12.6%）和严重颅内出血（10.3%与12.6%）发生率更低。

目前，多中心、随机对照研究CPTIMIST（Collaborative Paired Trials Investigating Minimally Invasive Surfactant Therapy）研究正在开展，全球超过30个中心参与。该研究纳入胎龄25~28周的新生儿，在其出生后6h，nCPAP支持下FiO₂ ≥ 0.3时使用肺表面活性物质200mg/kg，与我们国情更加贴切。该研究即将于今年完成，结果值得期待。

以上研究结果的主要评价指标包括终末指标和中间指标。各研究均采用死亡率和36周BPD发生率作为终末指标。中间指标包括呼吸机支持，住院

天数，新生儿相关疾病等，各研究间存在差异。

综合这些研究结果说明，LISA/MIST（LIST）技术可减少NICU住院期间的机械通气，及校正胎龄

36周时的死亡率或BPD发生率，降低存活儿中校正胎龄36周时的BPD发生率。临床上没有明显副作用，是一项有前景的技术。

虽然有一定的证据支

持，但也可以看到这样的研究总体数量较少，样本量不多，选择的研究对象胎龄变异度较大，存在各方面的偏倚，其效果或地位仍待进一步大样本多中心研究。

LISA 技术的安全性评价

评价LISA的短期安全性，可以看到LISA的不良反应包括：呛咳、呼吸道梗阻、肺表面活性物质返流（约21%）、心率下降或氧饱和度下降

（5%~12%）、第一次操作失败（8%~18%）等。

远期安全性有待进一步研究确认。有报道显示，LISA技术人群残疾率较低，矫正胎龄36月贝利量表得分较高。

LISA 技术需进一步规范与优化

LISA/MIST技术的临床研究需考虑：适宜人群、气管内注入工具及方法学的改良或统一，PS剂量选择及完成时间，操作期间的药物选择（镇静或促进呼吸中枢等）。

LISA应用于自主呼吸早产儿，因此，在操作前需给予患儿生命体征监测、保温、纠正酸中毒、吸氧、控制感染等常规综合治疗，由于LISA操作前准备及用药（如阿托品、吗啡、咖啡因等）没有形成共识，给临床研究的开展带来困难。

PS选择上，根据1988年首项RCT证实猪肺表面活性物质固尔苏能显著降低RDS新生儿

死亡率后，大量临床研究也得出相似结论。此外，有研究显示，与Beractant（100mg/kg）相比，固尔苏（200mg/kg）给药后6h，FiO₂下降更明显，重复剂量更少。2010年欧洲新生儿RDS指南亦指出，猪肺提取PS比牛肺提取PS（Beractant）对改善氧合作用效果更好；诊断RDS后，猪肺提取PS（200mg/kg）提高存活率。因此，固尔苏成为唯一获准用于LISA的表面活性剂。

操作过程中的无创通气支持时长，大部分文献为持续1~3min，笔者团队的的研究为3~5min，进行了一定的尝试与摸索。

结语

总之，LISA技术可使RDS患儿更早地拔除气管插管，降低持续机械性肺损伤，减少与机械通气和氧疗相关的潜在并发症，进而降低患儿死亡率，提高患儿生存质量，减轻患儿家属经济负担。LISA技术对操作者有技术要求，如气管插管必须娴熟，对于PS运用过程中患儿状态具有较强的预判能力。LISA技术有待进一步的技术优化与规范，期待更多的临床证据支持。需要强调的是，临床需根据患儿的具体情况选择治疗方案，不要为追求新技术而开展LISA/MIST。