

中图分类号: R969.4; R974 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)17-0111-04  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.17.026



# 微创注入肺表面活性物质技术联合咖啡因治疗新生儿呼吸窘迫综合征临床观察\*

孙翠翠<sup>1</sup>, 刘金凤<sup>2</sup>, 吴爱华<sup>1</sup>, 刘玉晔<sup>1</sup>, 刘芳<sup>3</sup>

(1. 河北省定州市人民医院, 河北 保定 073000; 2. 河北省丰宁满族自治县医院, 河北 承德 068350; 3. 河北省廊坊市人民医院, 河北 廊坊 065000)

**摘要:**目的 探讨微创注入肺表面活性物质(LISA)技术联合咖啡因治疗新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)的临床疗效。方法 选取河北省定州市人民医院2020年10月至2022年10月收治的NRDS患儿140例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各70例。两组患儿均予咖啡因治疗,观察组患儿加用猪肺磷脂注射液(经LISA技术注入)治疗,比较两组的临床疗效。结果 观察组总有效率为91.43%,显著高于对照组的75.71%( $P < 0.05$ )。治疗后,观察组患儿的血氧分压、血氧饱和度、氧合指数均显著高于对照组( $P < 0.05$ ),血二氧化碳分压显著低于对照组( $P < 0.05$ );皮质氧饱和度、脑血氧定量指数、脑氧代谢率均显著高于对照组( $P < 0.05$ );Clara细胞分泌蛋白16、转化生长因子 $\beta_1$ 、肺表面活性物质相关蛋白A水平均显著低于对照组( $P < 0.05$ )。观察组并发症发生率为7.14%,显著低于对照组的21.43%( $P < 0.05$ )。结论 微创注入LISA技术联合咖啡因治疗NRDS的临床疗效显著,可改善患儿的血气指标和脑代谢指标,抑制炎症反应,且安全性良好。

**关键词:**新生儿呼吸窘迫综合征;微创注入肺表面活性物质技术;猪肺磷脂注射液;咖啡因;临床疗效

## Clinical Observation of Less Invasive Surfactant Administration Technology Combined with Caffeine in the Treatment of Neonatal Respiratory Distress Syndrome

SUN Cuicui<sup>1</sup>, LIU Jinfeng<sup>2</sup>, WU Aihua<sup>1</sup>, LIU Yuyue<sup>1</sup>, LIU Fang<sup>3</sup>

(1. Dingzhou City People's Hospital, Baoding, Hebei, China 073000; 2. Fengning Manzu Autonomous County Hospital, Chengde, Hebei, China 068350; 3. Langfang City People's Hospital, Langfang, Hebei, China 065000)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of less invasive surfactant administration (LISA) technology combined with caffeine in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome (NRDS). **Methods** A total of 140 children with NRDS admitted to the Dingzhou City People's Hospital from October 2020 to October 2022 were selected and divided into the control group and the observation group by the random number table method, with 70 cases in each group. The children in the two groups were treated with caffeine, and on this basis, the children in the observation group was treated with LISA technology injected with Poractant Alfa Injection. The clinical efficacy between the two groups was compared. **Results** The total effective rate in the observation group was 91.43%, which was significantly higher than 75.71% in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of blood oxygen partial pressure of oxygen ( $PaO_2$ ), blood oxygen saturation ( $SpO_2$ ), and oxygenation index (OI) in the observation group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ), while the level of blood partial pressure of carbon dioxide ( $PaCO_2$ ) in the observation group was significantly lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The cortical oxygen saturation ( $ScO_2$ ), cerebral oxygen quantification index (Cox), and cerebral oxygen metabolism rate (CMRO<sub>2</sub>) in the observation group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The levels of Clara cell secreted protein (CC16), transforming growth factor -  $\beta_1$  (TGF -  $\beta_1$ ), and pulmonary surfactant - related protein A (SP - A) in the observation group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The incidence of complications in the observation group was 7.14%, which was significantly lower than 21.43% in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** LISA technology combined with caffeine injection in the treatment of NRDS has good efficacy and safety, which can improve the blood gas and brain metabolic indicators of children, and inhibit inflammatory reactions.

**Key words:** neonatal respiratory distress syndrome; less invasive surfactant administration technology; Poractant Alfa Injection; caffeine; clinical efficacy

新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)好发于早产儿,是引起新生儿死亡的重要原因之一。因此, NRDS患儿确诊后需立即给予积极、有效的干预措施,以迅速改善患

儿的各项症状,降低并发症发生率和死亡率<sup>[1]</sup>。目前,主要通过机械通气、氧疗等基础疗法治疗NRDS,以改善患儿的呼吸功能。咖啡因可引起呼吸中枢兴奋,改善患

\*基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划项目[20232206]。

第一作者:孙翠翠,女,大学本科,主治医师,研究方向为新生儿临床疾病,(电子信箱)13722967852@163.com。

儿的呼吸肌功能,是治疗NRDS的首选药物<sup>[2]</sup>,但病情严重患儿单用咖啡因的疗效欠佳。研究发现,肺表面活性物质缺乏是NRDS发病的主要原因<sup>[3]</sup>,故可通过补充外源性肺表面活性物提升NRDS患儿的临床疗效。微创注入肺表面活性物质(LISA)技术可降低气管插管的并发症发生风险,药物能直达病灶,提升疗效<sup>[4]</sup>。猪肺磷脂注射液是一种新型肺表面活性物质,是以磷脂和特异性蛋白质为主要成分的混合物质,可降低肺表面张力,维持肺泡稳定,避免肺泡在呼气末萎陷<sup>[5]</sup>。为此,本研究中探讨了LISA技术联合咖啡因治疗NRDS患儿的临床疗效。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入标准:符合《实用新生儿学(第5版)》<sup>[6]</sup>中的NRDS诊断标准;胎龄27~32周;出生体质量低于2 kg;出生后6 h内未行气管插管,具备经鼻持续正压通气指征;对LISA技术耐受,无禁忌证。本研究方案经医院医学伦理学委员会批准(批件号为KYLL20201002),患儿家属签署知情同意书。

排除标准:先天性肺发育不良、先天性呼吸道畸形、先天性膈疝、气管食管瘘、脐膨出;腹裂等危及生命的先天畸形;遗传代谢性疾病;出生后即需气管内插管辅助机械通气,或予气管内肺表面活性物质后仍需气管内插管辅助通气超过6 h;严重感染;对咖啡因过敏。

病例选择与分组:选取河北省定州市人民医院2020年10月至2022年10月收治的NRDS患儿140例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各70例。两组患儿一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。详见表1。

表1 两组患儿一般资料比较( $n = 70$ )

Tab. 1 Comparison of the children's general data between the two groups ( $n = 70$ )

组别	性别 (男/女,例)	胎龄 ( $\bar{X} \pm s$ ,周)	体质量 ( $\bar{X} \pm s$ ,g)	分娩方式(例)		病情程度(例)		
				顺产	剖宫产	I级	II级	III级
观察组	36/34	30.09 ± 1.67	1 620.23 ± 301.22	42	28	19	30	21
对照组	32/38	30.18 ± 1.56	1 602.12 ± 298.67	46	24	22	28	20
$\chi^2/t$ 值	0.458	0.329	0.357	0.121		0.313		
$P$ 值	0.499	0.742	0.721	0.728		0.855		

### 1.2 方法

两组患儿均予保暖、保持呼吸道通畅、吸氧、无创通气、维持内环境和生命体征稳定等常规治疗,以及枸橼酸咖啡因注射液(成都苑东生物制药股份有限公司,国药准字H20163401,规格为每支1 mL:20 mg),经微量泵静脉泵入,起始剂量为20 mg/kg,输注30 min,第2天予维持剂量5 mg/kg,输注10 min,连续治疗7 d。观察组患儿在此基础上加用LISA技术治疗,合理摆放患儿

体位,通过喉镜和Magill氏钳连接8F改良胃管与5 mL注射器(含有肺表面活性物质),在喉镜引导下将胃管置入声带,经鼻持续气道正压通气下将猪肺磷脂注射液(Chiesi Farmaceutici S. p. A.,国药准字HJ20181201,规格为每支1.5 mL:0.12 g)缓慢注入气管,按体质量200 mg/kg给药,滴注1~3 min,连续治疗7 d。

### 1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)血气指标。采用MA-1620Q型血气分析仪(苏州雅睿医疗器械公司)检测患儿的血氧分压( $\text{PaO}_2$ )、血二氧化碳分压( $\text{PaCO}_2$ )、血氧饱和度( $\text{SpO}_2$ )、氧合指数(OI)。2)脑代谢指标。采用MetaOx™型脑氧代谢监测系统(北京泓科信息技术有限公司)检测患儿的皮质氧饱和度( $\text{ScO}_2$ )、脑血氧定量指数( $\text{Cox}$ )、脑氧代谢率( $\text{CMRO}_2$ )。3)炎性因子水平。采集患儿治疗前及治疗结束后1 d的空腹静脉血各3 mL,采用Mini-10K型实验室台式高速离心机(上海精胜科学仪器有限公司)离心(转速为6 000 r/min,离心半径为10 cm)10 min,分离得血清,采用酶联免疫吸附试验法检测Clara细胞分泌蛋白16(CC16)、转化生长因子 $\beta_1$ ( $\text{TGF}-\beta_1$ )、肺表面活性物质相关蛋白A( $\text{SP}-\text{A}$ )水平。检测仪器为SHE-3000型全自动酶标仪(北京赛瑞福科技有限公司),试剂盒购于杭州联科生物技术公司,操作步骤按仪器及试剂盒说明书进行。4)并发症。统计肺部感染、肺部出血、颅内出血、咽喉水肿等并发症发生情况。

疗效判定<sup>[7]</sup>:患儿呼吸困难、呻吟、发绀、吸气三凹征、呼吸衰竭等临床症状消退,血气指标恢复正常,为显效;患儿临床症状显著减轻,血气指标显著改善,为有效;患儿临床症状和血气指标均未改善,为无效。总有效 = 显效 + 有效。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 23.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 $t$ 检验;计数资料以率(%)表示,行 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

结果见表2至表6。

表2 两组患儿临床疗效比较[例(%), $n = 70$ ]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), $n = 70$ ]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	38(54.29)	26(37.14)	6(8.57)	64(91.43)
对照组	33(47.14)	20(28.57)	17(24.29)	53(75.71)
$\chi^2$ 值				6.295
$P$ 值				0.012

## 3 讨论

NRDS是由于早产儿的肺部组织发育不完全(以肺表面活性物质缺乏最明显),导致肺泡表面张力减

表3 两组患儿血气指标比较( $\bar{X} \pm s, n = 70$ )

Tab. 3 Comparison of blood gas indicators between the two groups ( $\bar{X} \pm s, n = 70$ )

组别	PaO <sub>2</sub> (mmHg)		PaCO <sub>2</sub> (mmHg)		SpO <sub>2</sub> (%)		OI(mmHg)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	51.98 ± 5.87	82.29 ± 8.78	55.19 ± 5.98	39.23 ± 4.96	87.23 ± 4.36	96.76 ± 2.79	311.03 ± 43.23	422.90 ± 48.16
对照组	50.17 ± 5.91	77.01 ± 8.10	54.08 ± 5.90	45.89 ± 6.03	88.48 ± 4.97	93.02 ± 2.86	312.37 ± 42.37	389.34 ± 47.11
t值	1.818	3.698	1.106	7.137	1.582	7.832	0.185	4.167
P值	0.071	0.000	0.271	0.000	0.116	0.000	0.853	0.000

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ 。表4及表5同。1 mmHg = 0.133 kPa。

Note: Compared with those before treatment, \* $P < 0.05$  (for Tab. 3 - 5). 1 mmHg = 0.133 kPa.

表4 两组患儿脑代谢指标比较( $\bar{X} \pm s, n = 70$ )

Tab. 4 Comparison of brain metabolic indexes between the two groups ( $\bar{X} \pm s, n = 70$ )

组别	ScO <sub>2</sub> (%)		Cox(%)		CMRO <sub>2</sub> [mL/100(g·min)]	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	47.98 ± 5.79	62.69 ± 7.45	88.25 ± 3.98	97.22 ± 2.65	2.17 ± 0.65	3.11 ± 0.67
对照组	48.53 ± 5.89	57.52 ± 6.74	87.12 ± 4.09	95.03 ± 2.98	2.26 ± 0.68	2.72 ± 0.61
t值	0.557	4.305	1.657	4.595	0.800	3.601
P值	0.578	0.000	0.100	0.000	0.425	0.000

表5 两组患儿炎症因子水平比较( $\bar{X} \pm s, ng / mL, n = 70$ )

Tab. 5 Comparison of inflammatory factor levels between the two groups ( $\bar{X} \pm s, ng / mL, n = 70$ )

组别	CC16		TGF-β <sub>1</sub>		SP-A	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	32.30 ± 4.98	15.92 ± 3.56	87.15 ± 10.05	41.03 ± 6.23	112.28 ± 14.37	67.22 ± 7.93
对照组	33.18 ± 5.09	19.16 ± 3.78	88.13 ± 9.96	46.83 ± 7.19	113.32 ± 15.72	76.18 ± 8.26
t值	1.034	5.221	0.579	5.101	0.409	6.547
P值	0.303	0.000	0.563	0.000	0.684	0.000

表6 两组患儿并发症发生情况比较[例(%), n = 70]

Tab. 6 Comparison of the incidence of complications between the two groups [case (%), n = 70]

组别	肺部感染	肺部出血	颅内出血	咽喉水肿	合计
观察组	2(2.86)	1(1.43)	1(1.43)	1(1.43)	5(7.14)
对照组	4(5.71)	4(5.71)	4(5.71)	3(4.29)	15(21.43)
χ <sup>2</sup> 值					5.833
P值					0.016

弱,肺泡组织出现进行性塌陷和肺不张,使患儿出现缺氧、酸中毒、肺小静脉痉挛等,引起呼吸困难甚至呼吸衰竭,危及患儿的生命安全<sup>[8]</sup>。临床治疗通常予吸氧、机械通气等措施,以快速恢复NRDS患儿的肺通气,缓解其缺氧症状。咖啡因为中枢兴奋剂,可引起呼吸中枢兴奋,改善患儿的呼吸肌功能<sup>[9]</sup>。猪肺磷脂注射液可维持肺泡的稳定性,减少肺泡塌陷,并使塌陷的肺泡恢复正常的结构功能,进而提高肺通气功能,且其中的磷脂、胆固醇、游离脂肪酸等成分还可作为营养组分促进患儿肺泡细胞的生长发育,使肺泡功能逐步恢复正常<sup>[10]</sup>。

另外,通过LISA技术注入,猪肺磷脂注射液可直接进入患儿肺部,改善其血气指标<sup>[11]</sup>。本研究中观察组患儿予LISA技术联合咖啡因治疗,总有效率和治疗后的血气指标PaO<sub>2</sub>, SpO<sub>2</sub>, OI均显著高于对照组( $P < 0.05$ ), PaCO<sub>2</sub>显著低于对照组( $P < 0.05$ )。表明联合治疗方案的疗效良好,可改善NRDS患儿的血气指标。NRDS患儿发病期间由于呼吸困难、呼吸衰竭等,会导致脑氧代谢指标异常及脑部缺血、缺氧,引发脑损伤等。本研究结果显示,观察组患儿治疗后的脑代谢指标ScO<sub>2</sub>, Cox, CMRO<sub>2</sub>均显著高于对照组( $P < 0.05$ ),表明联合治疗方案有助于缓解NRDS患儿的脑部缺血、缺氧症状,增加脑组织营养,促进生长发育。

NRDS病情进展是一个炎性反应参与的过程,多种炎性因子异常升高。CC16为细支气管、终末细支气管的特异性分泌蛋白,是一种促炎因子,可通过促进细胞膜磷脂释放花生四烯酸,增加前列腺素、白三烯等脂类介质释放,介导炎性反应发生。TGF-β<sub>1</sub>不仅直接参与NRDS患儿肺炎的发生和肺纤维化过程,并能通过上调肺成纤维细胞中结缔组织生长因子基因表达,加快肺纤维化的发生。SP-A是存在于肺泡上皮细胞的小分子脂蛋白,具有降低气液界面表面张力的特性,可预防呼气末肺泡塌陷,参与免疫调节,对防御和稳定气道宿主均起重要作用。本研究结果显示,观察组患儿治疗后的炎性因子CC16, TGF-β<sub>1</sub>, SP-A水平均显著低于对照组( $P < 0.05$ ),表明联合治疗方案能抑制机体的炎性反应进展。观察组患儿并发症发生率显著低于对照组( $P < 0.05$ ),主要是由于LISA技术的注入给药方式能减少患儿的不适感,用细管替代气管导管,可有效减轻对声带、气道黏膜的机械性损伤,有效避免咽喉部水肿、出血等并发症<sup>[12]</sup>;且在喉镜的引导下插入细管,操作简单、迅速,置管成功率高,不会对机体的氧合造成严重影响<sup>[13]</sup>。

综上所述,LISA技术联合咖啡因治疗NRDS的临床疗效显著,可改善患儿的血气指标和脑代谢指标,抑制炎性反应,且安全性良好。

#### 参考文献

[1] 王竞雪,孙瑜. 产前糖皮质激素预防双胎妊娠新生儿呼