

经鼻持续气道正压通气与振动网格雾化吸入肺表面活性物质联合治疗新生儿呼吸窘迫综合征的疗效和安全性

高亚 陈信 张阵 瞿色华 桑旭 武玉猛 周瑞 彭万胜 陈云 王越 卓飞翔 陈丽
蚌埠医学院第一附属医院儿科, 安徽蚌埠 233004
通信作者: 陈信, Email: 44783939@qq.com

【摘要】 目的 探讨经鼻持续气道正压通气(NCPAP)联合振动网格雾化吸入肺表面活性物质(PS)治疗新生儿呼吸窘迫综合征(RDS)的疗效和安全性。方法 采用前瞻性研究方法,选择2020年12月至2021年6月蚌埠医学院第一附属医院收治的RDS患儿作为研究对象,并随机分为振动网格雾化技术组和气管插管-注入PS-拔管后使用NCPAP(INSURE)技术组。两组均予以NCPAP联合PS治疗,振动网格雾化技术组PS经新型振动网格雾化技术吸入肺部,INSURE技术组PS经气管插管注入肺部。比较两组患儿pH值、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)、氧合指数(PaO₂/FiO₂)、气管插管机械通气(MVET)需求率、总呼吸支持时间、再次使用PS率、并发症及住院病死率等指标的差异;同时记录两组患儿不良事件的发生情况。结果 最终共42例患儿纳入分析,其中振动网格雾化技术组20例,INSURE技术组22例。两组PS给药前血气分析及PaO₂/FiO₂差异均无统计学意义;在完成PS给药后1h,两组血气分析及PaO₂/FiO₂均较给药前明显改善;其中,振动网格雾化技术组给药后PaO₂/FiO₂改善程度较INSURE技术组更明显[mmHg(1 mmHg≈0.133 kPa):198±34比173±39,P<0.05],但两组pH值和PaCO₂差异均无统计学意义。振动网格雾化技术组总呼吸支持时间较INSURE技术组明显缩短(h:96±13比120±18,P<0.01),但MVET需求率差异无统计学意义[5.0%(1/20)比13.6%(3/22),P>0.05]。振动网格雾化技术组脑室周围-脑室内出血(PVH-IVH)发生率低于INSURE技术组[0%(0/20)比18.2%(4/22)],但差异无统计学意义(P>0.05);振动网格雾化技术组与INSURE技术组再次使用PS率和支气管肺发育不良(BPD)等并发症发生率差异均无统计学意义[5.0%(1/20)比9.1%(2/22),5.0%(1/20)比4.5%(1/22),均P>0.05]。两组均无死亡病例或气胸、肺出血、脑室周围白质软化(PVL)、早产儿视网膜膜病(ROP)、坏死性小肠结肠炎(NEC)等严重不良事件发生。结论 与INSURE技术相比,NCPAP联合振动网格雾化吸入PS技术治疗RDS同样有效、安全,且可进一步提高PaO₂/FiO₂、缩短呼吸支持时间,建议临床推广应用。

【关键词】 新生儿呼吸窘迫综合征; 经鼻持续气道正压通气; 振动网格雾化技术; 肺表面活性物质
基金项目:安徽省高校自然科学研究重点项目(KJ2019A0378)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210602-00815

Efficacy and safety of inhalation of pulmonary surfactant using vibrating mesh nebulizers combined with nasal continuous positive airway pressure in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome

Gao Ya, Chen Xin, Zhang Zhen, Qu Sehua, Sang Xu, Wu Yumeng, Zhou Rui, Peng Wansheng, Chen Yun, Wang Yue, Zhuo Feixiang, Chen Li

Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233004, Anhui, China

Corresponding author: Chen Xin, Email: 44783939@qq.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the efficacy and safety of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) combined with inhalation of pulmonary surfactant (PS) using vibrating mesh nebulizers in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome (RDS). **Methods** A prospective study was performed on premature infants with RDS admitted to the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College between December 2020 and June 2021. They were randomly assigned into vibrating mesh atomization technology group and intubation-surfactant-extubation (INSURE) technology group. The two groups were treated with NCPAP combined with PS. PS in the vibrating mesh atomization technology group was inhaled into the lungs by the new vibrating mesh atomization technology, while PS in the INSURE group was injected into the lungs by endotracheal tube. The pH value, arterial partial pressure of carbon dioxide (PaCO₂), oxygenation index (PaO₂/FiO₂), mechanical ventilation via endotracheal tube (MVET) demand rate, duration of respiratory support, secondary use of PS, complications, and hospital mortality were compared between the two groups. The occurrences of adverse events in the two groups were recorded. **Results** A total of 42 preterm infants were finally enrolled, including 20 cases in the vibrating mesh atomization technology group and 22 cases in the INSURE technology group. There were no significant differences in blood gas analysis and PaO₂/FiO₂ before PS administration between the two groups. One hour after PS administration, blood gas analysis and PaO₂/FiO₂ were significantly improved in both groups. Compared with the INSURE technology group, the improvement of PaO₂/FiO₂ was more obvious in the

vibrating mesh atomization technology group [mmHg (1 mmHg \approx 0.133 kPa): 198 ± 34 vs. 173 ± 39 , $P < 0.05$], but no significant difference in pH value or PaCO₂ was found between the two groups. The duration of respiratory support in the vibrating mesh atomization technology group was significantly shorter than that in the INSURE technology group (hours: 96 ± 13 vs. 120 ± 18 , $P < 0.01$), but there was no statistical difference in MVET demand rate [5.0% (1/20) vs. 13.6% (3/22), $P > 0.05$]. The incidence of periventricular-intraventricular hemorrhage (PVH-IVH) in the vibrating mesh atomization technology group was less than that in the INSURE technology group [0% (0/20) vs. 18.2% (4/22)], but no statistical difference was found ($P > 0.05$). No significant differences in the secondary use rate of PS and incidence of bronchopulmonary dysplasia (BPD) or other complications were found between the vibrating mesh atomization technology group and the INSURE technology group [5.0% (1/20) vs. 9.1% (2/22), 5.0% (1/20) vs. 4.5% (1/22), both $P > 0.05$]. There were no deaths or serious adverse events such as pneumothorax, pulmonary hemorrhage, periventricular leukomalacia (PVL), retinopathy of prematurity (ROP), and necrotizing enterocolitis (NEC) in both groups. **Conclusion** Compared with the INSURE technique, NCPAP combined with vibrating mesh atomization technology was also effective and safe in the treatment of RDS, which could significantly improve PaO₂/FiO₂ and shorten the duration of respiratory support. Thus, it was worthy of clinical popularization and application.

【Key words】 Neonatal respiratory distress syndrome; Nasal intermittent positive pressure ventilation; Vibrating mesh atomization technology; Pulmonary surfactant

Fund program: General Project of Natural Science of Colleges and Universities in Anhui Province of China (KJ2019A0378)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210602-00815

新生儿呼吸窘迫综合征(respiratory distress syndrome, RDS)是一种多发于早产儿的呼吸系统危重症,因肺表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)缺乏所致,口唇或四肢末端青紫、呻吟及呼吸衰竭等为其主要临床表现。辅助通气联合外源性PS替代治疗RDS已成为国际共识^[1]。传统有创通气联合PS(经气管导管注入)替代治疗RDS疗效确切,但容易引起鼻、肺损伤等并发症。其中,支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)作为一种慢性肺损伤,不仅严重威胁早产儿生命,更影响其远期预后^[2-3]。

随着无创通气技术飞速发展,选择对RDS早产儿损伤较小的PS给药方法是当前研究的热点之一。近10余年来,与经鼻持续气道正压通气(nasal continuous positive airway pressure, NCPAP)联合应用的新的PS给药技术,如气管插管-注入PS-拔管后使用NCPAP技术(intubation-surfactant-extubation, INSURE)、微创经细管注入PS技术(less invasive surfactant administration, LISA)均在一定程度上减少了气管插管机械通气(mechanical ventilation via endotracheal tube, MVET)的需求和BPD的发生,改善了RDS患儿的预后^[4-6]。但上述技术仍对患儿气道存在刺激,自主呼吸和咳嗽反射可以导致部分PS外溢,同时存在黏稠的混悬液直接进入气道和肺泡引起肺损伤的潜在危害及药物肺内分布不均匀等问题^[7-8]。经改良的振动网格雾化吸入PS技术是一种全新的无创给药方式,理论上较上述技术治疗早产儿RDS更具优势。Berlinski^[9]于2017年总结报道了此项新技术在儿童中的应用,但在国际上仍鲜

见此新技术用于早产儿RDS治疗的相关临床研究。在国内,此项新技术尚未引起重视,目前仅见新生儿科1例应用报道^[10],相关临床研究更是空白。本课题组率先在国内开展相关临床研究,旨在探讨振动网格雾化吸入PS技术在RDS早产儿应用中的疗效及安全性,以寻求更理想的PS给药方式,并为临床推广应用提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象:采用单中心前瞻性研究方法,选择2020年12月至2021年6月本院收治的RDS早产儿作为研究对象,并将纳入的患儿用随机数字表法分为振动网格雾化技术组和INSURE技术组。

1.1.1 纳入标准(全部满足):①胎龄 < 37 周的早产儿;②符合第5版《实用新生儿学》制定的RDS诊断标准^[11],即患儿出生后不久发生呼吸窘迫并进行性加重,可发展为呼吸衰竭,有典型的肺部X线表现,并排除其他原因引起的呼吸窘迫。

1.1.2 排除标准(满足任意一项)^[12]:①无有效自主呼吸;②符合直接有创通气的指征:吸入氧浓度(fraction of inspired oxygen, FiO₂) > 0.40 、动脉血氧分压(arterial partial pressure of oxygen, PaO₂) < 50 mmHg (1 mmHg \approx 0.133 kPa)和(或)动脉血二氧化碳分压(arterial partial pressure of carbon dioxide, PaCO₂) > 60 mmHg、pH < 7.25 ;③严重的先天性畸形,如先天性膈疝、气管食管瘘等;④治疗过程中自动出院,观察指标不明。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会审核通过(审批号:2020KY101),患儿法定监护人均签署知情同意书。

1.2 主要干预措施

1.2.1 一般处理: 全部患儿在入院后均常规给予早产儿护理、保暖、保持呼吸道通畅及营养支持等治疗,同时进行心肺监护、血气分析监测。

1.2.2 呼吸支持^[12]: 所有患儿使用 Babylog 8000 型呼吸机(德国 Dräger 公司),鼻罩连接,NCPAP 模式,初始参数设置:呼气末正压(positive end-expiratory pressure, PEEP) 6 cmH₂O (1 cmH₂O ≈ 0.098 kPa),供气流量为 5 L/min,FiO₂ 通常为 0.21 ~ 0.40,以维持经皮血氧饱和度(peripheral oxygen saturation, SpO₂) 为 0.90 ~ 0.95。患儿病情稳定后,可逐渐降低压力,当 PEEP 为 4 ~ 5 cmH₂O、FiO₂ ≤ 0.25,无呼吸暂停及心动过缓,无 SpO₂ 下降,呼吸功未增加时,撤离呼吸机。

1.2.3 药物及剂量: PS 均使用猪肺磷脂注射液(意大利凯西制药公司),剂量为 200 mg/kg。

1.2.4 给药方式

1.2.4.1 振动网格雾化技术组: 振动网格雾化器为 Aerogen 雾化系统,并配备 Aerogen USB 雾化控制器(爱尔兰 Aerogen 公司)。患儿应用 NCPAP 时,将振动网格雾化器经 T 型管接呼吸机吸气管道(近鼻罩端),并将振动网格雾化控制器连接上述雾化装置(控制器 USB 接口连接呼吸机)。患儿取仰卧位,保持呼吸道通畅,取 PS 置暖箱中复温后抽吸于 5 mL 注射器内,再打开雾化器塞孔注入 PS,然后打开控制器开关(30 min 工作模式下),可见雾化气雾产生,雾化结束后关闭雾化控制器(图 1)。在雾化过程中,如药物黏稠停滞,可加适量灭菌用注射用水稀释,继续完成雾化。



注: NCPAP 为经鼻持续气道正压通气, PS 为肺表面活性物质, RDS 为呼吸窘迫综合征

图 1 NCPAP 联合振动网格雾化吸入 PS 用于治疗新生儿 RDS 的示意图

1.2.4.2 INSURE 技术组: 将 PS 经气管导管一次性快速注入给药,注药后用气囊加压给氧 2 min,然后拔除气管导管,继续给予 NCPAP 辅助通气,6 h 内禁止吸痰。

1.3 观察指标

1.3.1 一般资料: 记录两组患儿性别、胎龄、出生体质量、年龄、5 min 新生儿窒息评分(Apgar 评分)、新生儿急性生理学评分围生期补充评分 II(score for neonatal acute physiology perinatal extension version II, SNAPPE II) 等基线资料。

1.3.2 血气分析和氧合指数(PaO₂/FiO₂): 记录患儿 PS 给药前及 PS 给药结束后 1 h 的血气分析结果和 PaO₂/FiO₂。

1.3.3 主要结局指标: ① MVET 需求; ② 住院病死率; ③ BPD [2018 年美国国立儿童健康和人类发展研究所(National Institute of Child Health and Human Development, NICHD)的新诊断标准^[13]]; ④ 总呼吸支持时间。

1.3.4 次要结局指标: ① 气胸; ② 肺出血; ③ 脑室周围白质软化(periventricular leukomalacia, PVL); ④ 早产儿视网膜病(retinopathy of prematurity, ROP); ⑤ 坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC); ⑥ 脑室周围-脑室内出血(periventricular-intraventricular hemorrhage, PVH-IVH); ⑦ 再次使用 PS。

1.4 统计学方法: 采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。计量资料均符合正态分布,以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,如不满足 χ^2 检验条件,则采用 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较(表 1): 依据本研究的纳入和排除标准,实际纳入研究对象 42 例,其中振动网格雾化技术组 20 例,INSURE 技术组 22 例。两组患儿性别、胎龄、出生体质量、年龄、5 min Apgar 评分和 SNAPPE II 评分等基线指标差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.2 两组 PS 给药前后血气分析和 PaO₂/FiO₂ 的变化比较(表 2): PS 给药前两组血气分析和 PaO₂/FiO₂ 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$); PS 给药结束后 1 h,振动网格雾化技术组 PaO₂/FiO₂ 明显高于 INSURE 技术组($P < 0.05$),而两组 pH 值和 PaCO₂ 差异仍无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表1 NCPAP联合不同PS给药方式两组RDS患儿基线资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		胎龄 (周, $\bar{x} \pm s$)	出生体质量 (g, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性		
振动网格雾化技术组	20	11	9	32.3 ± 2.2	1 740 ± 345
INSURE技术组	22	10	12	31.2 ± 2.1	1 744 ± 456
χ^2/t 值		0.382		1.658	0.032
<i>P</i> 值		0.537		0.105	0.975

组别	例数 (例)	年龄 (h, $\bar{x} \pm s$)	5 min Apgar 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	SNAPPE II (分, $\bar{x} \pm s$)
INSURE技术组	22	11 ± 3	8.2 ± 1.3	26 ± 13
<i>t</i> 值		0.922	0.297	0.516
<i>P</i> 值		0.362	0.768	0.608

注: NCPAP为经鼻持续气道正压通气, PS为肺表面活性物质, RDS为呼吸窘迫综合征, INSURE为气管插管-注入PS-拔管后使用NCPAP, Apgar评分为新生儿窒息评分, SNAPPE II为新生儿急性生理学评分围生期补充评分II

表2 NCPAP联合不同PS给药方式两组RDS患儿PS给药前后血气分析和PaO₂/FiO₂变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	pH值	
		给药前	给药后1h
振动网格雾化技术组	20	7.25 ± 0.05	7.37 ± 0.09
INSURE技术组	22	7.28 ± 0.08	7.35 ± 0.07
<i>t</i> 值		1.440	0.808
<i>P</i> 值		0.158	0.424

组别	例数 (例)	PaCO ₂ (mmHg)	
		给药前	给药后1h
振动网格雾化技术组	20	56 ± 4	43 ± 12
INSURE技术组	22	54 ± 5	45 ± 9
<i>t</i> 值		1.422	0.615
<i>P</i> 值		0.163	0.542

组别	例数 (例)	PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	
		给药前	给药后1h
振动网格雾化技术组	20	103 ± 20	198 ± 34
INSURE技术组	22	105 ± 23	173 ± 39
<i>t</i> 值		0.299	2.204
<i>P</i> 值		0.766	0.033

注: NCPAP为经鼻持续气道正压通气, PS为肺表面活性物质, RDS为呼吸窘迫综合征, PaO₂/FiO₂为氧合指数, INSURE为气管插管-注入PS-拔管后使用NCPAP, PaCO₂为动脉血二氧化碳分压; 1 mmHg ≈ 0.133 kPa

2.3 两组主要结局指标比较(表3):两组患儿MVET需求率及BPD发生率比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);但振动网格雾化技术组总呼吸支持时间较INSURE技术组明显缩短($P < 0.05$)。两组均无死亡病例。

2.4 两组次要结局指标比较(表4):振动网格雾化技术组PVH-IVH发生率较INSURE技术组有下降趋势,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。此外,两组均未见气胸、肺出血、PVL、ROP、NEC病例,再次使用PS率差异亦无统计学意义($P > 0.05$)。

表3 NCPAP联合不同PS给药方式两组RDS患儿主要结局指标比较

组别	例数 (例)	MVET [例(%)]	BPD [例(%)]	总呼吸支持时间 (h, $\bar{x} \pm s$)
振动网格雾化技术组	20	1(5.0)	1(5.0)	96 ± 13
INSURE技术组	22	3(13.6)	1(4.5)	120 ± 18
<i>t</i> 值				4.910
<i>P</i> 值		0.608	1.000	<0.001

注: NCPAP为经鼻持续气道正压通气, PS为肺表面活性物质, RDS为呼吸窘迫综合征, INSURE为气管插管-注入PS-拔管后使用NCPAP, MVET为气管插管机械通气, BPD为支气管肺发育不良; 空白代表两组间比较采用Fisher确切概率法, 无检验值

表4 NCPAP联合不同PS给药方式两组RDS患儿次要结局指标比较

组别	例数 (例)	PVH-IVH [例(%)]	再次使用PS [例(%)]
振动网格雾化技术组	20	0(0)	1(5.0)
INSURE技术组	22	4(18.2)	2(9.1)

注: NCPAP为经鼻持续气道正压通气, PS为肺表面活性物质, RDS为呼吸窘迫综合征, INSURE为气管插管-注入PS-拔管后使用NCPAP, PVH-IVH为脑室周围-脑室内出血; 两组间比较采用Fisher确切概率法, 无检验值, *P*值分别为0.109、1.000

3 讨论

早产儿易发生RDS, 疾病早期可致死亡, 远期可能发生严重伤残。为了改善早产儿预后, 用于RDS治疗技术的微创或无创化显得格外重要。本研究采用的振动网格雾化吸入技术是经过改良的最新雾化吸入技术, 雾化器采用钽合金制作的网筛, 网筛上有1 000个分布均匀且大小一致的孔眼, 每个小孔直径5 μm, 网筛每秒振动128 000次, 形成1~5 μm雾化颗粒, 产生针对肺部(支气管末端并深达肺泡)靶向给药的低速气溶胶^[14]。与传统射流式雾化技术(联合辅助通气)相比, 此新技术不产生额外的热量及气流, 在将药物送达肺部的同时能有效避免药物性状的改变及雾化气流对呼吸机气流的影响。本研究中无创通气联合振动网格雾化吸入PS使早产儿RDS的治疗达到了真正的无创。

本研究显示, 振动网格雾化技术组与INSURE技术组MVET需求率差异无统计学意义, 这意味着在治疗RDS时, 振动网格雾化吸入PS技术与传统气管内注入PS技术有同样较好的疗效, 甚至有降低MVET需求率的趋势, 但仍需开展大样本研究证实; 同时, 使用振动网格雾化技术完成PS给药后1h, 患儿PaO₂/FiO₂改善程度比INSURE技术更明显, 提示该新技术更有利于快速改善氧合, 与其他研究结果一致^[14-18]。分析原因: ①振动网格雾化技术雾化产生的肺部靶向低速气溶胶, 雾化颗粒大小约1~5 μm,

利于药物深达肺部组织,肺部沉积率较传统喷射式雾化提高 25 倍,较气管内注入 PS 能够更有效地作用于支气管末端和肺泡组织^[9,19-20],有利于肺换气;② INSURE 技术是经气管内注入 PS,可能存在短暂脱机、药物反流、气道通气受阻及药物在肺部分布不均等问题,而通过振动网格雾化吸入 PS 肺内弥散均匀分布,同时避免了上述技术问题,相同剂量下药物利用度更高^[16];③ 时间节点差异:虽然两组均在 PS 给药结束后 1 h 观察 PaO₂/FiO₂ 变化,但振动网格雾化吸入 PS 过程约持续 20~30 min,而 INSURE 技术则是“弹丸式”快速给药,故 PS 治疗结束时间点有差异,无创通气时间等因素也会有差异。本研究还显示,振动网格雾化技术组总呼吸支持时间短于 INSURE 技术组,可能与此新技术更有利于改善肺部氧合,无侵袭性损害、无药物反流等不良因素相关。

NCPAP 联合振动网格雾化吸入 PS 治疗 RDS 不但有效,而且安全。本研究显示,两组均未见气胸、肺出血、PVL、ROP、NEC 发生,再次使用 PS、PVH-IVH 和 BPD 发生率差异亦无统计学意义,但振动网格雾化技术组 PVH-IVH 发生率较 INSURE 技术组有下降趋势,仍需开展大样本研究证实。PVH-IVH 是早产儿最常见的颅内出血类型,病情进展迅速,临床表现不典型,可引发不可逆性脑损伤。早产儿脑室内出血多始发于室管膜下的生发基质。低氧、高碳酸血症等高危因素会引发颅内压和脑血流动力学波动,导致生发基质出血,出血量大时血液破入脑室内形成脑室内出血^[11]。振动网格雾化吸入 PS 技术可避免引发缺氧的药物反流、短暂脱机等不良因素,在相同剂量 PS 下显示出比“弹丸式”给药更稳定的脑血流动力学和脑氧代谢,减少 PVH-IVH 的发生^[21]。

综上所述,与 INSURE 技术相比,NCPAP 联合振动网格雾化吸入 PS 治疗 RDS 同样安全、有效,并且可进一步提高 PaO₂/FiO₂、缩短呼吸支持时间。对于需无创通气 PS 给药的 RDS 早产儿,以上两种方式均可作为一线救治手段。鉴于振动网格雾化吸入技术无创、临床易操作,建议优先考虑。本研究尚有不足之处,如样本量较小、观察指标不够全面、缺乏远期预后指标等。目前尚不能证实振动网格雾化吸入 PS 技术能否减少 MVET 需求,能否降低 PVH-IVH 等严重并发症的发生率,以及是否需要联合使用吸入用糖皮质激素以取得更好的疗效(防治 BPD 等),仍需开展大样本、多中心随机对照研究予以明确。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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. DOI: 10.1159/000499361.
- [2] 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. DOI: 10.1111/apa.12883.
- [3] Bao YY, Zhang GL, Wu MY, 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. DOI: 10.1186/s12887-015-0342-7.
- [4] De Bisschop B, Derriks F, Cools F. Early predictors for intubation-surfactant-extubation failure in preterm infants with neonatal respiratory distress syndrome: a systematic review [J]. *Neonatology*, 2020, 117 (1): 33–45. DOI: 10.1159/000501654.
- [5] 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): 338–341. DOI: 10.19538/j.ek.2018050605.
- [6] 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的多中心临床研究 [J]. *中华儿科杂志*, 2020, 58 (5): 374–380. DOI: 10.3760/ema.j.cn112140-20191018-00658.
- [7] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60986-0.
- [8] 廖克准, 韦兰. 肺表面活性物质及其气道内给药技术的研究进展 [J]. *内科*, 2020, 15 (2): 189–191, 232. DOI: 10.16121/j.cnki.cn45-1347/r.2020.02.20.
- [9] Berlinki A. Pediatric aerosol therapy [J]. *Respir Care*, 2017, 62 (6): 662–677. DOI: 10.4187/respcare.05298.
- [10] 谭艳芳, 王柱, 白雪梅, 等. 经鼻间歇正压通气联合振动网格雾化肺表面活性物质治疗新生儿肺透明膜病 1 例 [J]. *广东医学*, 2019, 40 (S1): 327–329. DOI: 10.13820/j.cnki.gdxy.20183592.
- [11] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. *实用新生儿学* [M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 210–252.
- [12] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 早产儿无创呼吸支持临床应用建议 [J]. *中华儿科杂志*, 2018, 56 (9): 643–647. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0578-1310.2018.09.002.
- [13] Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, et al. Bronchopulmonary dysplasia: executive summary of a workshop [J]. *J Pediatr*, 2018, 197: 300–308. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.01.043.
- [14] Walther FJ, Hernández-Juviel JM, Waring AJ. Aerosol delivery of synthetic lung surfactant [J]. *PeerJ*, 2014, 2: e403. DOI: 10.7717/peerj.403.
- [15] Cummings JJ, Gerday E, Minton S, et al. Aerosolized calfactant for newborns with respiratory distress: a randomized trial [J]. *Pediatrics*, 2020, 146 (5): e20193967. DOI: 10.1542/peds.2019-3967.
- [16] Bianco F, Ricci F, Catozzi C, et al. From bench to bedside: *in vitro* and *in vivo* evaluation of a neonate-focused nebulized surfactant delivery strategy [J]. *Respir Res*, 2019, 20 (1): 134. DOI: 10.1186/s12931-019-1096-9.
- [17] Minocchieri S, Berry CA, Pillow JJ. Nebulised surfactant to reduce severity of respiratory distress: a blinded, parallel, randomised controlled trial [J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2019, 104 (3): F313–F319. DOI: 10.1136/archdischild-2018-315051.
- [18] Finer NN, Merritt TA, Bernstein G, et al. An open label, pilot study of Aerosurf[®] combined with nCPAP to prevent RDS in preterm neonates [J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2010, 23 (5): 303–309. DOI: 10.1089/jamp.2009.0758.
- [19] Galindo-Filho VC, Ramos ME, Rattes CS, et al. Radioaerosol pulmonary deposition using mesh and jet nebulizers during noninvasive ventilation in healthy subjects [J]. *Respir Care*, 2015, 60 (9): 1238–1246. DOI: 10.4187/respcare.03667.
- [20] Sidler-Moix AL, Di Paolo ER, Dolci U, et al. Physicochemical aspects and efficiency of albuterol nebulization: comparison of three aerosol types in an *in vitro* pediatric model [J]. *Respir Care*, 2015, 60 (1): 38–46. DOI: 10.4187/respcare.02490.
- [21] Rey-Santano C, Mielgo VE, López-de-Heredia-y-Goya J, et al. Cerebral effect of intratracheal aerosolized surfactant versus bolus therapy in preterm lambs [J]. *Crit Care Med*, 2016, 44 (4): e218–226. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001394.

(收稿日期: 2021-06-02)