

微创表面活性物质给药技术在早产儿呼吸窘迫综合征治疗的研究进展

李 勤¹, 王伏东^{2*}

¹扬州大学医学院, 江苏 扬州

²扬州大学附属医院新生儿科, 江苏 扬州

收稿日期: 2025年2月13日; 录用日期: 2025年3月7日; 发布日期: 2025年3月14日

摘 要

早产儿呼吸窘迫综合征在进行肺表面活性物质替代治疗时, 传统上需要机械通气, 通过气管插管给药。但众所周知, 机械通气和气管插管操作容易导致多种并发症的发生, 如局部损伤出血、气胸、感染和支气管肺发育不良等。为了充分发挥肺表面活性物质的效果, 减少甚至避免机械通气和气管插管的不良影响, 微创肺表面活性物质给药技术日益创新。这些技术包括气管插管-使用肺表面活性物质-拔管(INSURE)、咽部给药、喉罩给药、雾化吸入给药和侵入性较小的肺表面活性物质给药(LISA)等。其中, LISA已经得到了最广泛的研究, 并有望作为一种对早产儿进行肺表面活性物质给药侵入性较小且有效的方式。现就微创肺表面活性物质给药技术研究进展作一综述。

关键词

微创肺表面活性物质给药, 呼吸窘迫综合征, 肺表面活性物质, 早产儿

Research Progress on the Less Invasive Surfactant Administration in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome

Qin Li¹, Fudong Wang^{2*}

¹College of Medicine, Yangzhou University, Yangzhou Jiangsu

²Department of Neonatology, Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou Jiangsu

Received: Feb. 13th, 2025; accepted: Mar. 7th, 2025; published: Mar. 14th, 2025

Abstract

Traditionally, surfactant has been administered to preterm infants with respiratory distress syndrome

*通讯作者。

文章引用: 李勤, 王伏东. 微创表面活性物质给药技术在早产儿呼吸窘迫综合征治疗的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(3): 1280-1288. DOI: 10.12677/acm.2025.153739

by endotracheal tube after intubation and mechanical ventilation. However, it is well known that mechanical ventilation and endotracheal intubation can easily lead to a variety of complications, such as local injury bleeding, pneumothorax, infection, and bronchopulmonary dysplasia. In order to provide the benefits of surfactant and minimize the trauma caused by intubation and mechanical ventilation, several surfactant administration methods of less invasive have been developed. These techniques include INSURE (intubate-surfactant-extubate), pharyngeal administration, laryngeal mask administration, aerosolized surfactant administration, and less invasive surfactant administration (LISA). Of these, LISA has been studied extensively and holds the most promise as a less invasive and effective technique of surfactant administration to preterm infants. This article reviewed administration methods of minimally invasive surfactant technology in preterm infants with respiratory distress syndrome.

Keywords

Less Invasive Surfactant Administration, Respiratory Distress Syndrome, Pulmonary Surfactant, Premature

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

新生儿呼吸窘迫综合征(Respiratory Distress Syndrome, RDS)是新生儿所独有的重要疾病[1], 是由于肺表面活性物质(Pulmonary Surfactant, PS)生成不足引起的新生儿肺发育障碍, PS 缺乏会引起终末呼吸单位气-液交界面表面张力增加, 导致肺不张、通气-灌注比例失调加重, 还可能因明显的肺部炎症反应而导致肺损伤。RDS 是新生儿重症监护室(Neonatal Intensive Care Unit, NICU)中引起早产儿并发症和死亡的主要原因[2][3], 其发病率随着新生儿出生时胎龄的降低而逐渐增加。在过去的几十年中, 随着早产儿 RDS 管理的巨大变化, RDS 发病率和死亡率大大降低。目前, RDS 最佳干预措施是预防早产, 如果无法避免早产, 产前应用类固醇、出生后早期使用持续气道正压通气(Nasal Continuous Positive Airway Pressure, CPAP)以及使用外源性 PS, 可以有效预防或减轻 RDS [3]-[5]。对于确诊 RDS 的早产儿, 生后接受呼吸支持可以预防和减轻肺不张, 如今, 机械通气(Mechanical Ventilation, MV)提供呼气末正压(Positive End-Expiratory Pressure, PEEP)的有创通气模式已经逐渐被经鼻间歇正压通气(Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation, NIPPV)和经鼻持续气道正压通气(Nasal Continuous Positive Airway Pressure, NCPAP)等无创通气模式取代[5-8], 在这种发展趋势下, 使用 PS 可以减少氧疗、机械通气等需要, 并且大量研究表明, 外源性 PS 补充治疗能有效减少早产儿 RDS 死亡的发生和气胸、呼吸道损伤等 MV 相关并发症[9][10]。

传统上, 应用 PS 治疗新生儿 RDS 大部分都是在插管和 MV 后通过气管插管灌注给药。在无创通气取得进展之前, 决定何时使用 PS 相对简单。目前已经明确早产儿慢性肺疾病, 即支气管肺发育不良(Bronchopulmonary Dysplasia, BPD)与长时间插管及 MV 密切相关, 并且成为新生儿科医生最具挑战性的疾病[11]。随着新生儿无创通气模式的日益进展, 需要插管进行呼吸支持的早产儿比例显著下降。目前公认应用 PS 对胎龄较小的早产儿有益, 但鉴于上述气管插管及 MV 的并发症, 不断有学者质疑对部分不需要插管和 MV 的早产儿, 单纯为了 PS 给药而进行气管插管是否最终使患儿获益。近年来, 国内外均在探索如何通过微创 PS 给药技术改善新生儿近期和远期的预后, 本文对近年微创 PS 给药技术发展作一综述。

2. 微创 PS 给药技术

2.1. INSURE

INSURE (Intubation-Surfactant-Extubation, INSURE)是将稳定于 NCPAP 的新生儿在气管插管进行 PS 给药, 然后拔管使用无创呼吸支持模式 NCPAP, 其主要目的是避免 MV。瑞典新生儿科医师在科威特工作时首先报道了有自主呼吸新生儿 PS 给药的 INSURE 操作雏形[12]。随后在丹麦将其与 CPAP 相结合, 1994 年 Verder 等[13]首次报道 INSURE 技术的 RCT, 在这项非盲试验中, 35 例中重度 RDS 早产儿被随机分入 INSURE 组, 33 例单独使用 NCPAP 的 RDS 早产儿为对照组, 结果显示术后 MV 比例 INSURE 组明显低于对照组(43% vs 85%)。同一团队在上世纪 90 年代又开展了两项非盲研究, 胎龄小于 30 周在 CPAP 稳定的早产儿出现 RDS 征象时, 随机分为 INSURE 组和抢救性使用 PS 组, 结果显示: INSURE 减少了 PS 重复给药, 减少增氧及后续 MV 的需要[14]。随后, 多项随机对照试验的结果均显示该技术能够降低 MV 使用率, 减少感染、气胸、BPD 等 MV 相关风险, 改善早产儿早晚期结局。Stevens 等[15]进行系统评价, 纳入 6 项 RCT, 结果显示: 早期使用 PS 拔管进行 NCPAP 与较早的选择性 PS 治疗继续 MV 策略相比, MV 需求明显减少(RR = 0.67, 95% CI: 0.57~0.79), 气漏综合征发生率更少(RR = 0.52, 95% CI: 0.28~0.96), 并且 BPD 发生率降低(RR = 0.51, 95% CI: 0.26~0.99)。2007 年欧洲新生儿 RDS 防治指南[16]中推荐并命名了 INSURE, 即气管插管 - 使用 PS - 拔管继续 NCPAP 的治疗方法。近年来, 有关研究范围已扩大到了某些过往常规气管插管使用 PS 和 MV 呼吸支持的极早产儿。2013、2016 版欧洲 RDS 管理指南推荐应用 INSURE 技术给予 PS [4] [17], INSURE 技术得到临床相对认可。但是, 不能否认的是, INSURE 的失败率很高, 约有 20.9%~42% 的失败率, 许多以前使用 NCPAP 稳定的早产儿在 INSURE 之后需要再次气管插管, MV 和氧疗时间都有所延长, 病死率和 BPD 发生的风险也有所增加[18]。这种技术需要气管插管和 MV 正压通气, 而插管对早产儿呼吸道有一定损伤, 给药时的正压通气同样会对早产儿不成熟的肺造成进一步损伤, 从而增加患儿 BPD 的风险, 同样不能忽视的是, 早产儿在 INSURE 用药过程中心率、血压以及 SPO₂ 等会出现异常的波动, 这同样增加了早产儿中枢神经系统损害的可能, 这些中枢神经系统损害, 如脑室周围白质软化(Periventricular Leukomalacia, PVL)、脑卒中、颅内出血(Intraventricular Hemorrhage, IVH), 一定程度上抵消了应用 PS 对早产儿的保护作用[19] [20]。同样研究分析表明, 使用 INSURE 给药的患者中, 肺出血发生率明显降低, 坏死性小肠结肠炎以及早产儿视网膜病变发生率则较高[21]。此外, INSURE 给药前的镇静剂使用仍是一个问题, 镇静剂的使用一方面可以提高相关微创 PS 治疗过程中的舒适度, 另一方面, 镇静剂的使用对患儿的长期潜在影响仍是未知的[22]。因此, 未来还需进一步研究, 以确定哪些患者应接受 INSURE, INSURE 产生的副反应、并发症如何降低与监测, 以及如何选择与平衡 INSURE 之前应用镇静等药物治疗的问题。

2.2. 咽部给药

咽部给药(Pharyngeal Administration)是在没有吸入型 PS 或者其它安全可靠给药途径的情况下, 尝试将 PS 输送至咽部, 期望新生儿通过自然吸气时能够将部分 PS 吸入, 其余部分则被咽下。最初 Kattwinkel 等尝试在胎儿头部娩出后将 PS 灌入鼻咽部, 通过面罩 CPAP 提供一定的呼气末正压, 在新生儿首次自然吸气时把 PS 吸入肺部, 这样既可以提供 PS, 又能避免气管插管和 MV, 为预防性应用 PS 开辟了安全的途径。实际上, 一些早期的动物试验就是通过咽部给药来评估人工 PS 给药的可行性和有效性的[23] [24]。有几项研究评估新生儿分娩时咽部给 PS 的可行性和安全性, 但是无法控制或预测单个患者吸入而非吞咽的 PS 量, 这使得对该方法的验证极为困难。2011 年的一项 Cochrane 综述报道了该技术主要应用于外源性 PS 给药的早期试验中[25], 虽然来自动物试验和新生儿观察性研究证实, 在第一次呼吸之前咽部 PS

给药可能是安全、可行和有效的[26], 但尚无来自随机对照或半随机试验的数据, 并且缺乏咽部给药的研究[27]。因此, 咽部给药相对简单和安全, 可能对阴道分娩的早产儿预防性给药适合, 但是与传统气管插管预防用药或其他微创性 PS 给药或单纯无创呼吸支持相比, 其必要性或有效性需要大样本的临床随机对照研究证实。

2.3. 喉罩给药(LMA)

喉罩是在上世纪 80 年代研制的, 主要应用于需要短时间施加正压通气的患者, 新生儿中主要应用在较大的足月新生儿。喉罩给药(Laryngeal Mask Administration, LMA)是对有自主呼吸的新生儿通过喉罩气道给予 PS, 然后取出喉罩继续 CPAP 呼吸支持的给药技术。与咽部给药相比, 对有自主呼吸的早产儿通过喉罩给药具有一定优势, 更加安全可靠, 更具针对性和可预测性。喉罩给药提供了另一种 PS 给药方法, 对喉镜和气管插管操作专业知识不足的医务人员可能非常有用, 可以减少喉镜检查、镇静和麻醉等需要[28]。该技术与气管插管给药相比, 能够避免患者进行插管和/或 MV, 具有减少呼吸机诱发的肺损伤和 BPD 的潜在好处[29]。已经有多项研究评估了该技术的有效性[30]-[32]。近期一项前瞻性、多中心、随机对照试验纳入胎龄 28~35 周、体重 ≥ 1250 g、年龄 ≤ 36 h 的早产儿 103 例, 吸入氧浓度为 0.30~0.40, 103 例早产儿被随机分为喉罩气道 PS 给药(LMA 组)和单独 CPAP 不给 PS(对照组)。结果显示: 与对照组相比, LMA 组气管插管和 MV 的发生率显著降低(38% vs 64%, OR = 0.30, 95% CI: 0.13~0.70), 没有发生与放置喉罩气道或 PS 给药相关的严重不良事件[33] [34]。喉罩气道可与用于 PS 给药的 Y 型接头相连, 可以保证持续 PEEP, 最大程度减少肺泡萎陷。尽管与传统气管插管灌注给药相比, 通过 LMA 的患者需要 MV 比例有所减少[31], 但并未观察到两者长期结局的差异。在无法获得 CPAP 以外技术支持(例如插管和 MV)的地区, LMA 可能有助于改善 RDS 的预后并可能影响新生儿的发病率和死亡率。此外, LMA 可能存在药物浪费情况, PS 进入肺内的量难以确定。此方法在体重小于 2 kg 的新生儿中很少应用, 因此该方法存在一定的局限性[35]。目前 LMA 仅限于临床小样本研究或个案报道, 尚不能够肯定其临床应用的安全性和有效性, 还需要足够有力的试验来确定 LMA 预防或治疗早产儿 RDS 的效果。

2.4. 雾化吸入给药

雾化吸入给药(Aerosolized Surfactant Administration)是侵入性最小的 PS 给药模式, 似乎是一个非常具有吸引力的替代方案, 因为其可以避免对气道进行任何操作, 被认为是一种最理想的无任何损害的 PS 给药方式。最早在 1964 年, Robillard 等[36]描述了通过雾化 PS 来降低 RDS 严重程度的方法, 这种方法是通过在培养箱内产生的气溶胶来实现的。随后的研究中, 大多研究者使用喷射雾化技术, 并测试了许多不同的 PS 和雾化器, 但是这些效率都很低下, 难以确定最佳组合和剂量[37]-[39]。Minocchieri 等[40]开展的一项双盲、平行、随机对照试验, 纳入胎龄 29~34 周、年龄 ≤ 4 h、吸入氧浓度 ≤ 0.30 的早产儿 64 例($n=32$ /组), 使用定制的振动膜雾化器, 结果显示: 与对照组相比, 雾化吸入 PS 降低了 72 h 内的插管要求, 但对氧的需求、MV 需求、CPAP 持续时间或 MV 持续时间及 BPD 的发生率等结局没有影响。Neil 等报道雾化吸入给药方法预防性应用 PS, 使用压缩雾化装置与 NCPAP 管路相连接, 结果表明: 早产儿对雾化吸入 PS 给药方法耐受性较好, 无呼吸暂停或血流动力学异常, 副作用主要为加药过程中一过性 SPO_2 下降。雾化吸入给药作为气管插管给药的一种替代方法, 仍需进一步研究其可行性和有效性[41]。2012 年 Cochrane 的一篇综述结论指出来自动物和临床随机对照试验的证据不足, 无法指导在有 RDS 风险的早产儿中使用雾化吸入 PS [42]。雾化吸入给药减少了常规给药方式中对于气道操作以及机械通气的依赖, 使 PS 均匀分布于肺内, 并且肺内所需要剂量较气管滴入少, 雾化吸入给药的量只有约 10%可达到肺内。近几年国内外研究[43]发现, 雾化吸入给药对 BPD 发生率、插管需求较前减少, 但多集中于胎龄

较大患儿, 雾化吸入作为非侵入性操作, 对肺损伤影响更小, 虽然雾化能够减少有创操作, 但为了使该方法有效, 必须以可预测和可复制的方式将直径为 $1\sim 5\ \mu\text{m}$ 的 PS 雾化颗粒输送至肺部, 此技术复杂, 往往需要特殊设备, 并且需较长的治疗时间。因此, 由于雾化吸入给药的损耗及时长问题, 吸入型 PS 的制备、剂量、给药时机和频率、雾化方法、雾化器在呼吸机管路中的正确位置以及最有可能受益的目标患者群体等许多问题仍需要进一步探索。

2.5. 侵入性较小的表面活性物质给药(LISA/MIST)

侵入性较小的表面活性物质给药是一种将细导管(胃管或静脉留置套管)插入自发呼吸新生儿的气管并给予 PS 的方法, 也称为细导管给药。LISA (Less Invasive Surfactant Administration, LISA)/MIST (Minimally Invasive Surfactant Treatment, MIST)技术是目前通过细导管给予 PS 最主要的方法。Verder 等[44]最早在 1992 年就提出了一种经细导管注入 PS 联合 CPAP 序贯技术用作 INSURE 的替代方法。直到 2007 年, 德国科隆 Kribs 等[45]报道 LISA 技术在临床的应用, 并且验证了该技术的可行性。近些年 LISA 技术逐步被多数临床医师接受并推广使用。

LISA 技术又被称为科隆方法, 是目前应用和研究最广泛的微创 PS 给药方法。LISA 技术是采用细导管给药, 即软的胃管, 而不是气管插管导管, 通过喉镜充分暴露声门, 借助 Magill 钳把较细的柔软胃管插入气管至一定的深度, 在用药过程中持续 CPAP 呼吸支持, 经胃管注入 PS 并依靠患儿自主呼吸完成 PS 在肺内的弥散, 避免了正压通气, 一开始是为了避免患儿生后最初 72 h 气管插管和 MV。但该方法也有一定的局限性, 柔软胃管不容易通过声门, 在口腔中弯曲盘旋而导致固定困难。此外, 新生儿科医师操作 Magill 钳不熟练, 会导致插管困难[35]。MIST 技术也是细导管给药技术的一种, 既不用气管插管, 也不用 Magill 钳, 而是采用半刚性 16G 静脉留置套管, 直接喉镜暴露声门后直接插入进行 PS 替代治疗, 注入过程患儿短暂脱离 nCPAP 支持。该技术是 2011 年澳大利亚学者 Dargaville 等[46]首先报道, 他来自皇家霍巴特医院, 故又称霍巴特方法。LISA 和 MIST 无本质区别, 都是细导管 PS 使用技术的不同缩写, 但 MIST 给药过程中会短暂脱离 NCPAP 且通过快速推注的方式注入 PS, 这一过程中, 可能引起患儿呛咳从而出现呼吸暂停、血氧下降、青紫等不良反应的发生。

迄今为止, 国内外已经开展了多项关于细导管给药技术的临床研究, 大多支持该项技术具有减少 MV 时间、降低 BPD 和病死率等潜在优势。Göpel 等[47]报道的多中心随机对照临床研究证明, 与传统的气管插管 PS 给药技术相比, LISA 能够减少后续气管插管、MV 等需要。与 INSURE 相比, MIST 给药可以缩短输液时间、减少 PS 给药过程中的低饱和度及 PDA 等并发症[48], 同样 MV 需求的减少和 BPD 发生率的降低也与 LISA 技术有关[49]。我国最早在 2012 年由浙江大学医学院附属妇产科医院开展该项技术, 在上述两种方法的基础上, 对 LISA/MIST 技术的部分操作进行了适当调整, 全程 CPAP 支持。该中心报道的随机对照临床研究结果显示: 和气管插管组相比, LISA 组 MV 和 CPAP 持续时间均明显缩短, 差异有统计学意义; 但 LISA 组在 MV 的需求、病死率和气胸、IVH、NEC、ROP 等并发症发生率方面和气管插管组相比较, 差异无统计学意义[50]。目前国内外已经有多篇关于细导管给药治疗早产儿 RDS 安全性和有效性的 Meta 分析与比较研究[51]-[58], 这些研究指出 LISA 可以降低患儿住院期间的机械通气率, 降低 MV 需求, 并且由于 LISA 技术能够避免通过复苏囊或 MV 加压通气造成的压力伤或者容量伤, 因此 LISA 能够有效降低早产儿在气管插管或机械通气等过程中的肺损伤情况, 降低相关并发症的发生、减少病死率。相较于 MV、单独 CPAP、INSURE 技术, LISA 技术在降低 RDS 早产儿 BPD、气胸等相关症状的发生率方面优势明显。但是由于目前很多纳入研究并未设盲, 并且各地区医疗水平以及研究对象种族、胎龄、出生体重等存在较大差异, 因此上述数据有可能存在偏倚, 还需要进一步全面纳入更具代表性的研究, 需更多的临床数据来佐证 LISA 技术的适用范围。

相较于传统 PS 给药技术, LISA 技术更加简便、易于上手。实际临床过程中, 新生儿科医生气管插管熟练程度对传统 PS 给药技术的效果有一定影响, 操作不熟练时患儿可能有喉损伤、声带和气管黏膜损伤出血甚至纵膈气肿等风险。LISA 过程中, 操作者在直视喉镜下将细导管置入气管, 并且由于 LISA 管质地较硬, 便于操作人员手持, 因此 LISA 操作较普通气管插管更加简便。此外, 用细导管替代气管插管可保持声带活动性, 减少患儿声带承受的机械应力, 细导管直径较小, 无法进行正压通气, 避免插管引起的声带和气管黏膜的创伤, 具有简单、快速、创伤小等优点, 做到真正意义上的微创[11]。

综上, 在当前针对早产儿的侵入性治疗方法越来越少的趋势下, LISA 技术优点突出, 更加具有优势, 是一种早产儿呼吸支持的肺保护性策略。目前全世界许多 NICU 开展 LISA 的应用, 特别是在欧洲的医学中心[59]-[61]。但是不同地区对该技术的推广研究并不完全一致, 在安全性和有效性等方面存在一定争议[62], 比如无镇痛镇静的 LISA 可改善临床疗效, 同样会导致清醒喉镜检查, 在保持自主呼吸和快速抵消的约束下, LISA 前的最佳镇静药物和剂量选择仍然存在问题[2][22]。由于当前的 LISA 技术仍与喉镜操作的不适有关, 而在 LISA 操作前, 选用什么镇静措施、是否选择镇静药物、需要多少镇静药物剂量以及这些药物的长期影响仍需要更大样本实验研究。因此, 虽然目前 LISA 技术可以优化无创呼吸支持策略[63], 但未来关于 LISA 的临床适应症、受益人群、近期并发症、远期预后等方面仍需要进一步的研究和评估, 对于 LISA 以及 LISA 前的镇静策略需要未来进一步优化。

3. 展望

PS 是 RDS 治疗的基石, 如今, PS 给药技术的发展正在与新生儿无创呼吸支持模式的进展相结合, 这种推动下, 微创 PS 给药技术也在不断创新。大量研究表明, 这些技术的发展为早产儿 RDS 的管理带来了巨大临床益处。为了优化对有 RDS 风险或患有 RDS 早产儿的管理, 进一步减少有创操作、降低并发症、改善预后, 早产儿 RDS 给予 PS 的最佳策略仍有待进一步研究与改进。

参考文献

- [1] Barkhuff, W.D. and Soll, R.F. (2019) Novel Surfactant Administration Techniques: Will They Change Outcome? *Neonatology*, **115**, 411-422. <https://doi.org/10.1159/000497328>
- [2] Sweet, D.G., Carnielli, V., Greisen, G., Hallman, M., Ozek, E., te Pas, A., et al. (2019) European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome—2019 Update. *Neonatology*, **115**, 432-450. <https://doi.org/10.1159/000499361>
- [3] Papile, L., Baley, J.E., Benitz, W., Cummings, J., Eichenwald, E., Kumar, P., et al. (2014) Respiratory Support in Preterm Infants at Birth. *Pediatrics*, **133**, 171-174. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3442>
- [4] Sweet, D.G., Carnielli, V., Greisen, G., Hallman, M., Ozek, E., Plavka, R., et al. (2016) European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome—2016 Update. *Neonatology*, **111**, 107-125. <https://doi.org/10.1159/000448985>
- [5] Polin, R.A., Carlo, W.A., Papile, L., Polin, R.A., Carlo, W., Tan, R., et al. (2014) Surfactant Replacement Therapy for Preterm and Term Neonates with Respiratory Distress. *Pediatrics*, **133**, 156-163. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3443>
- [6] Armanian, A.M., Badiie, Z., Heidari, G., et al. (2014) Initial Treatment of Respiratory Distress Syndrome with Nasal Intermittent Mandatory Ventilation versus Nasal Continuous Positive Airway Pressure: A Randomized Controlled Trial. *International Journal of Preventive Medicine*, **5**, 1543-1551.
- [7] Li, W., Long, C., Zhangxue, H., Jinning, Z., Shifang, T., Juan, M., et al. (2014) Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation versus Nasal Continuous Positive Airway Pressure for Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome: A Meta-Analysis and Update. *Pediatric Pulmonology*, **50**, 402-409. <https://doi.org/10.1002/ppul.23130>
- [8] Dursun, M., Uslu, S., Bulbul, A., Celik, M., Zubarioglu, U. and Bas, E.K. (2018) Comparison of Early Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation and Nasal Continuous Positive Airway Pressure in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome. *Journal of Tropical Pediatrics*, **65**, 352-360. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmy058>
- [9] Speer, C.P., Sweet, D.G. and Halliday, H.L. (2013) Surfactant Therapy: Past, Present and Future. *Early Human Development*, **89**, S22-S24. [https://doi.org/10.1016/s0378-3782\(13\)70008-2](https://doi.org/10.1016/s0378-3782(13)70008-2)

- [10] Dargaville, P.A. (2015) CPAP, Surfactant, or Both for the Preterm Infant: Resolving the Dilemma. *JAMA Pediatrics*, **169**, 715-717. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.0909>
- [11] Bresesti, I., Fabbri, L. and Lista, G. (2018) Is Less Invasive Surfactant Administration Necessary or “Only” Helpful or Just a Fashion? *American Journal of Perinatology*, **35**, 530-533. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1637759>
- [12] Victorin, L.H., Deverajan, L.V., Curstedt, T. and Robertson, B. (1990) Surfactant Replacement in Spontaneously Breathing Babies with Hyaline Membrane Disease—A Pilot Study. *Neonatology*, **58**, 121-126. <https://doi.org/10.1159/000243250>
- [13] Verder, H., Robertson, B., Greisen, G., Ebbesen, F., Albertsen, P., Lundstrom, K., et al. (1994) Surfactant Therapy and Nasal Continuous Positive Airway Pressure for Newborns with Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*, **331**, 1051-1055. <https://doi.org/10.1056/nejm199410203311603>
- [14] Verder, H., Albertsen, P., Ebbesen, F., Greisen, G., Robertson, B., Bertelsen, A., et al. (1999) Nasal Continuous Positive Airway Pressure and Early Surfactant Therapy for Respiratory Distress Syndrome in Newborns of Less than 30 Weeks’ Gestation. *Pediatrics*, **103**, e24. <https://doi.org/10.1542/peds.103.2.e24>
- [15] Stevens, T.P., Harrington, E.W., Blennow, M., et al. (2007) Early Surfactant Administration with Brief Ventilation vs. Selective Surfactant and Continued Mechanical Ventilation for Preterm Infants with or at Risk for Respiratory Distress Syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2007**, CD003063.
- [16] Sweet, D., Bevilacqua, G., Carnielli, V., Greisen, G., Plavka, R., Didrik Saugstad, O., et al. (2007) European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome. *Journal of Perinatal Medicine*, **35**, 175-186. <https://doi.org/10.1515/jpm.2007.048>
- [17] Sweet, D.G., Carnielli, V., Greisen, G., Hallman, M., Ozek, E., Plavka, R., et al. (2013) European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants—2013 Update. *Neonatology*, **103**, 353-368. <https://doi.org/10.1159/000349928>
- [18] Dargaville, P.A., Gerber, A., Johansson, S., De Paoli, A.G., Kamlin, C.O.F., Orsini, F., et al. (2016) Incidence and Outcome of CPAP Failure in Preterm Infants. *Pediatrics*, **138**, e20153985. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3985>
- [19] de Kort, E.H.M., Hanff, L.M., Roofthoof, D., Reiss, I.K.M. and Simons, S.H.P. (2016) Insufficient Sedation and Severe Side Effects after Fast Administration of Remifentanyl during INSURE in Preterm Newborns. *Neonatology*, **111**, 172-176. <https://doi.org/10.1159/000450536>
- [20] 荣萧, 周伟, 赵小鹏, 等. 微创肺表面活性物质治疗在新生儿呼吸窘迫综合征中的疗效与安全性[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(14): 1071-1074.
- [21] Krajewski, P., Pomianek, T., Truszkowski, K., Wieckowska, K., Gorska, M. and Wielgos, M. (2022) Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants: Possible Impact of Surfactant Application Techniques. *Ginekologia Polska*, **93**, 750-755. <https://doi.org/10.5603/gp.a2021.0203>
- [22] Tribolet, S., Hennuy, N., Snyers, D., Lefèbvre, C. and Rigo, V. (2022) Analgosedation before Less-Invasive Surfactant Administration: A Systematic Review. *Neonatology*, **119**, 137-150. <https://doi.org/10.1159/000521553>
- [23] Enhörning, G., Grossmann, G. and Robertson, B. (1973) Pharyngeal Deposition of Surfactant in the Premature Rabbit Fetus. *Neonatology*, **22**, 126-132. <https://doi.org/10.1159/000240546>
- [24] Robertson, B. and Enhörning, G. (1974) The Alveolar Lining of the Premature Newborn Rabbit after Pharyngeal Deposition of Surfactant. *Laboratory Investigation*, **31**, 54-59.
- [25] (1987) Ten Centre Trial of Artificial Surfactant (Artificial Lung Expanding Compound) in Very Premature Babies. Ten Centre Study Group. *British Medical Journal (Clinical Research Edition)*, **294**, 991-996.
- [26] Kattwinkel, J., Robinson, M., Bloom, B.T., Delmore, P. and Ferguson, J.E. (2004) Technique for Intrapartum Administration of Surfactant without Requirement for an Endotracheal Tube. *Journal of Perinatology*, **24**, 360-365. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211103>
- [27] Abdel-Latif, M.E. and Osborn, D.A. (2011) Pharyngeal Instillation of Surfactant before the First Breath for Prevention of Morbidity and Mortality in Preterm Infants at Risk of Respiratory Distress Syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 3, CD008311.
- [28] Vannozzi, I., Ciantelli, M., Moscuzza, F., Scaramuzza, R.T., Panizza, D., Sigali, E., et al. (2016) Catheter and Laryngeal Mask Endotracheal Surfactant Therapy: The CALMEST Approach as a Novel MIST Technique. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **30**, 2375-2377. <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1248938>
- [29] Abdel-Latif, M.E. and Osborn, D.A. (2011) Laryngeal Mask Airway Surfactant Administration for Prevention of Morbidity and Mortality in Preterm Infants with or at Risk of Respiratory Distress Syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 7, CD008309.
- [30] Stewart, C., Stukenborg, G., Kattwinkel, J. and Attridge, J. (2012) Administration of Rescue Surfactant by Laryngeal Mask Airway: Lessons from a Pilot Trial. *American Journal of Perinatology*, **30**, 201-206.

- <https://doi.org/10.1055/s-0032-1323592>
- [31] Pinheiro, J.M.B., Santana-Rivas, Q. and Pezzano, C. (2015) Randomized Trial of Laryngeal Mask Airway versus Endotracheal Intubation for Surfactant Delivery. *Journal of Perinatology*, **36**, 196-201. <https://doi.org/10.1038/jp.2015.177>
 - [32] Barbosa, R.F., Simões e Silva, A.C. and Silva, Y.P. (2017) A Randomized Controlled Trial of the Laryngeal Mask Airway for Surfactant Administration in Neonates. *Jornal de Pediatria*, **93**, 343-350. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2016.08.007>
 - [33] Roberts, K.D., Brown, R., Lampland, A.L., Leone, T.A., Rudser, K.D., Finer, N.N., *et al.* (2018) Laryngeal Mask Airway for Surfactant Administration in Neonates: A Randomized, Controlled Trial. *The Journal of Pediatrics*, **193**, 40-46.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.09.068>
 - [34] Groberg, A.J. and Dintaman, J.M. (2018) Can Laryngeal Mask Airway Be Used for Surfactant Administration in Neonates? *Journal of Perinatology*, **39**, 8-10. <https://doi.org/10.1038/s41372-018-0238-0>
 - [35] 霍梦月. 通过细导管给予肺表面活性物质技术的应用进展[J]. 中国小儿急救医学, 2019(8): 618-622.
 - [36] Robillard, E., Alarie, Y., Dagenais-Perusse, P., *et al.* (1964) Microaerosol Administration of Synthetic Beta-Gamma-Dipalmitoyl-L-Alpha-Lecithin in the Respiratory Distress Syndrome: A Preliminary Report. *The Canadian Medical Association Journal*, **90**, 55-57.
 - [37] Jorch, G., Hartl, H., Roth, B., Kribs, A., Gortner, L., Schaible, T., *et al.* (1997) To the Editor: Surfactant Aerosol Treatment of Respiratory Distress Syndrome in Spontaneously Breathing Premature Infants. *Pediatric Pulmonology*, **24**, 222-224. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-0496\(199709\)24:3<222::aid-ppul9>3.0.co;2-o](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-0496(199709)24:3<222::aid-ppul9>3.0.co;2-o)
 - [38] Finer, N.N., Merritt, T.A., Bernstein, G., Job, L., Mazela, J. and Segal, R. (2010) An Open Label, Pilot Study of Aerosurf® Combined with nCPAP to Prevent RDS in Preterm Neonates. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, **23**, 303-309. <https://doi.org/10.1089/jamp.2009.0758>
 - [39] Berggren, E., Liljedahl, M., Winbladh, B., Andreasson, B., Curstedt, T., Robertson, B., *et al.* (2000) Pilot Study of Nebulized Surfactant Therapy for Neonatal Respiratory Distress Syndrome. *Acta Paediatrica*, **89**, 460-464. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2000.tb00084.x>
 - [40] Minocchieri, S., Berry, C.A. and Pillow, J.J. (2018) Nebulised Surfactant to Reduce Severity of Respiratory Distress: A Blinded, Parallel, Randomised Controlled Trial. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, **104**, F313-F319. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315051>
 - [41] 董声焕. 肺表面活性物质基础与临床[M]. 北京: 人民军医出版社, 2012: 168.
 - [42] Abdel-Latif, M.E. and Osborn, D.A. (2012) Nebulised Surfactant in Preterm Infants with or at Risk of Respiratory Distress Syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **10**, CD008310. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008310.pub2>
 - [43] 王成虎, 张新华. 肺表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合征给药技术研究进展[J]. 中华新生儿科杂志(中英文), 2022, 37(6): 568-572.
 - [44] Verder, H., Agertoft, L., Albertsen, P., *et al.* (1992) Surfactant Treatment of Newborn Infants with Respiratory Distress Syndrome Primarily Treated with Nasal Continuous Positive Air Pressure. A Pilot Study]. *Ugeskrift for Læger*, **154**, 2136-2139.
 - [45] Kribs, A., Pillekamp, F., Hünseler, C., Vierzig, A. and Roth, B. (2006) Early Administration of Surfactant in Spontaneous Breathing with nCPAP: Feasibility and Outcome in Extremely Premature Infants (Postmenstrual Age ≤ 27 Weeks). *Pediatric Anesthesia*, **17**, 364-369. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2006.02126.x>
 - [46] Dargaville, P.A. (2012) Innovation in Surfactant Therapy I: Surfactant Lavage and Surfactant Administration by Fluid Bolus Using Minimally Invasive Techniques. *Neonatology*, **101**, 326-336. <https://doi.org/10.1159/000337346>
 - [47] Göpel, W., Kribs, A., Ziegler, A., Laux, R., Hoehn, T., Wieg, C., *et al.* (2011) Avoidance of Mechanical Ventilation by Surfactant Treatment of Spontaneously Breathing Preterm Infants (AMV): An Open-Label, Randomised, Controlled Trial. *The Lancet*, **378**, 1627-1634. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)60986-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)60986-0)
 - [48] Sabzehei, M.K., Basiri, B., Shokouhi, M., Ghahremani, S. and Moradi, A. (2022) Comparison of Minimally Invasive Surfactant Therapy with Intubation Surfactant Administration and Extubation for Treating Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *Clinical and Experimental Pediatrics*, **65**, 188-193. <https://doi.org/10.3345/cep.2021.00297>
 - [49] Kanmaz, H.G., Erdevi, O., Canpolat, F.E., Mutlu, B. and Dilmen, U. (2013) Surfactant Administration via Thin Catheter during Spontaneous Breathing: Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*, **131**, e502-e509. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-0603>
 - [50] Bao, Y., Zhang, G., Wu, M., *et al.* (2015) A Pilot Study of Less Invasive Surfactant Administration in Very Preterm Infants in a Chinese Tertiary Center. *BMC Pediatrics*, **15**, Article No. 21.
 - [51] Cao, Z., Pan, J., Shen, X., Zhou, X., Cheng, R., Zhou, X., *et al.* (2020) Less Invasive Surfactant Administration in Preterm

- Infants with Respiratory Distress Syndrome—An Updated Meta-Analysis. *Journal of the Chinese Medical Association*, **83**, 170-179. <https://doi.org/10.1097/jcma.0000000000000228>
- [52] Aldana-Aguirre, J.C., Pinto, M., Featherstone, R.M. and Kumar, M. (2016) Less Invasive Surfactant Administration versus Intubation for Surfactant Delivery in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, **102**, F17-F23. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-310299>
- [53] Rigo, V., Lefebvre, C. and Broux, I. (2016) Surfactant Instillation in Spontaneously Breathing Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Pediatrics*, **175**, 1933-1942. <https://doi.org/10.1007/s00431-016-2789-4>
- [54] Isayama, T., Iwami, H., McDonald, S. and Beyene, J. (2016) Association of Noninvasive Ventilation Strategies with Mortality and Bronchopulmonary Dysplasia among Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA*, **316**, 611-624. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.10708>
- [55] 马雪玲, 张倩男, 华子瑜. 细导管法给予肺表面活性物质安全性和疗效的系统评价和 Meta 分析[J]. 中国循证儿科杂志, 2017, 12(4): 257-262.
- [56] 徐芬, 罗俊, 黎红平, 等. LISA 技术治疗新生儿呼吸窘迫综合征有效性的系统评价[J]. 临床儿科杂志, 2017, 35(3): 223-228.
- [57] 潘娜娜, 潘家华, 毛国顺, 等. 微创注入肺表面活性物质技术与气管插管-肺表面活性物质-拔管技术治疗新生儿呼吸窘迫综合征的效果比较研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30(7): 100-103+109.
- [58] 霍梦月, 梅花, 张钰恒, 刘春枝, 胡亚楠, 宋丹. 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[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(7): 721-727.
- [59] Kurepa, D., Perveen, S., Lipener, Y. and Kakkilaya, V. (2019) The Use of Less Invasive Surfactant Administration (LISA) in the United States with Review of the Literature. *Journal of Perinatology*, **39**, 426-432. <https://doi.org/10.1038/s41372-018-0302-9>
- [60] Beltempo, M., Isayama, T., Vento, M., Lui, K., Kusuda, S., Lehtonen, L., et al. (2018) Respiratory Management of Extremely Preterm Infants: An International Survey. *Neonatology*, **114**, 28-36. <https://doi.org/10.1159/000487987>
- [61] Klotz, D., Porcaro, U., Fleck, T. and Fuchs, H. (2016) European Perspective on Less Invasive Surfactant Administration—A Survey. *European Journal of Pediatrics*, **176**, 147-154. <https://doi.org/10.1007/s00431-016-2812-9>
- [62] De Luca, D., Shankar-Aguilera, S., Centorrino, R., Fortas, F., Yousef, N. and Carnielli, V.P. (2020) Less Invasive Surfactant Administration: A Word of Caution. *The Lancet Child & Adolescent Health*, **4**, 331-340. [https://doi.org/10.1016/s2352-4642\(19\)30405-5](https://doi.org/10.1016/s2352-4642(19)30405-5)
- [63] 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.