

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.10.023

对比分析间歇正压通气与无创高频振荡通气分别联合微创肺表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合征疗效及安全性*

那利¹ 朱江伟¹ 刘聪瑞¹ 王菲¹ 王璐²

(1 河南科技大学附属黄河医院新生儿科 河南 三门峡 472000; 2 郑州大学附属郑州中心医院妇产科 河南 郑州 450000)

摘要 目的:对比经鼻间歇正压通气(NIPPV)与无创高频振荡通气(nHFOV)分别联合微创肺表面活性物质(PS)治疗新生儿呼吸窘迫综合征(RDS)的临床效果及安全性。**方法:**选择2019年1月至2021年12月我院新生儿科收治的100例RDS患儿作为研究对象,采用随机数字表法分为对照组和观察组,各50例。对照组新生儿采用NIPPV联合微创PS治疗,观察组新生儿采用nHFOV联合微创PS治疗。比较两组患儿治疗相关指标(机械通气时间、氧暴露时间、住院天数)、临床症状(吸气三凹征、进行性呼吸困难、气促)改善时间、血气指标[脉血氧分压(PaO_2)、动脉血二氧化碳分压(PaCO_2)、氧合指数(OI)]、呼吸暂停发生率、通气失败率以及并发症发生率。**结果:**(1)观察组患儿机械通气时间、氧暴露时间、住院时间均较对照组少($P<0.05$)。(2)观察组患儿进行性呼吸困难、吸气三凹征、气促改善时间均显著少于对照组($P<0.05$)。(3)观察组患儿治疗72h时的 PaO_2 显著高于对照组, PaCO_2 和OI显著低于对照组($P<0.05$)。(4)观察组呼吸暂停发生率和通气失败率为16.00%和10.00%,与对照组并无显著差异($P>0.05$)。(5)观察组术后并发症总发生率为4.00%显著低于对照组的26.00%($P<0.05$)。**结论:**与NIPPV联合无创PS比较,nHFOV联合微创PS更能有效改善NRDS患儿肺通气功能,缩短机械通气时间,减少并发症。

关键词:经鼻间歇正压通气;无创高频振荡通气;肺表面活性物质;新生儿呼吸窘迫综合征;疗效;安全性

中图分类号:R722.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)10-1924-05

Comparison of The Efficacy and Safety of NIPPV and nHFOV Combined with Minimally Invasive Pulmonary Surfactant in the Treatment of Neonatal Respiratory Distress Syndrome*

NA Li¹, ZHU Jiang-wei¹, LIU Cong-rui¹, WANG Fei¹, WANG Lu²

(1 Department of Neonatology, Huanghe Hospital Affiliated to Henan University of Science and Technology, Sanmenxia, Henan, 472000, China; 2 Department of Gynaecology and Obstetrics, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, 450000, China)

ABSTRACT Objective: To compare the clinical effect and safety of nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) and noninvasive high frequency oscillatory ventilation (nHFOV) combined with minimally invasive pulmonary surfactant (PS) in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome (NRDS). **Methods:** 100 children with NRDS admitted to the Department of Neonatology of our hospital from January 2019 to December 2021 were selected as the study subjects. They were randomly divided into the matched group and the observation group with 50 cases each. The newborns in the matched group were treated with NIPPV combined with minimally invasive PS, and the newborns in the observation group were treated with nHFOV combined with minimally invasive PS. The treatment-related indexes (mechanical ventilation time, oxygen exposure time, hospitalization days), improvement time of clinical symptoms (inspiratory triple concave sign, progressive dyspnea, and shortness of breath), blood gas indexes [PaO_2 , PaCO_2 , OI] The incidence of apnea, ventilation failure and complications. **Results:** (1) The mechanical ventilation time, oxygen exposure time, hospitalization time of the children in the observation group were shorter than those in the matched group ($P<0.05$). (2) The improvement time of progressive dyspnea, inspiratory triple concave sign and shortness of breath in the observation group was shorter than that in the matched group ($P<0.05$). (3) The PaO_2 of the children in the observation group was higher than that in the matched group at 72 hours of treatment, and the PaCO_2 and OI were lower than that in the matched group ($P<0.05$). (4) The incidence of apnea and the failure rate of ventilation in the observation group were 16.00% and 10.00%, and there was no difference between the observation group and the matched group ($P>0.05$). (5) The total incidence of postoperative complications in the observation group was 4.00%, which was lower than that in the matched group (26.00%) ($P<0.05$). **Conclusion:** Compared with NIPPV combined with non-invasive PS, nhfov combined with minimally invasive PS can more effectively improve blood gas, shorten mechanical ventilation time and reduce complications in children with NRDS.

* 基金项目:国家卫生健康委医药卫生科技发展研究中心项目(WA2020HK41)

作者简介:那利(1979-),女,本科,副主任医师,研究方向:新生儿,E-mail:huanghe_1352@163.com

(收稿日期:2022-09-04 接受日期:2022-09-27)

Key words: NIPPV; nHFOV; Pulmonary surfactant; NRDS; Curative effect; Safety

Chinese Library Classification(CLC): R722.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)10-1924-05

前言

新生儿呼吸窘迫综合征 (Respiratory distress syndrome, RDS) 是新生儿尤其是早产儿中发生率较高的一种危重呼吸系统疾病, 胎龄越小, RDS 发生率越高^[1]。对于 RDS 应及时予以治疗, 否则极易发生呼吸衰竭, 严重威胁患儿生命。多数 RDS 患者需要进行机械通气支持治疗, 且目前越来越多的临床医生将无创正压通气作为 RDS 初始治疗方案加以应用, 其中以经鼻持续气道正压通气 (Nasal continuous positive airway pressure, NCPAP) 较为常用, 能够降低早产儿 RDS 死亡率, 减少有创通气应用和拔管失败率^[2-4]。有研究发现, 经鼻间歇正压通气 (Nasal intermittent positive pressure ventilation, NIPPV)^[5]与无创高频振荡通气 (Noninvasive high frequency oscillatory ventilation, nHFOV)^[6]都能够提供相较于 NCPAP 更好的呼吸支持治疗。肺表面活性物质 (Pulmonary surfactant, PS) 缺乏是引起 RDS 的重要原因, 因此通过补充 PS 能够一定程度上改善肺组织萎缩、肺不张, 调节肺泡内压力, 抑制肺泡毛细血管液体向肺泡迁移, 避免发生肺水肿^[7,8]。无创通气联合 PS 已经逐渐成为当前 RDS 治疗的重要手段^[9,10], 但 NIPPV 与 nHFOV 联合 PS 治疗 RDS 的疗效和安全性差异目前尚缺少充分的证据报道, 本研究采用前瞻性对照研究, 以本院 100 例 RDS 新生儿作为研究对象, 系统探讨了两种通气方案联合微创 PS 对 RDS 临床症状、血气指标、并发症等的影响, 现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2019 年 1 月至 2021 年 12 月我院新生儿科收治的 100 例 RDS 患儿作为研究对象, 采用随机数字表法分为对照组和观察组, 各 50 例。

纳入标准: (1) 入组对象均符合第 5 版《实用新生儿学》中 RDS 诊断标准^[11]; (2) 出生后 12 h 内发生呼吸窘迫综合征; (3) 胎龄 ≥ 30 周且分娩体重 ≥ 1100 g; (4) 患儿家长知情同意。

排除标准: (1) 先天呼吸道畸形或者肺部炎症者; (2) 胎粪吸入综合征者; (3) 重度窒息及严重脑出血者; (4) 复杂先天性心脏病及其他重要脏器严重性器质性疾病者; (5) 严重循环功能障碍或者需机械通气维持的心跳呼吸骤停者。

1.2 干预方法

对照组患儿行 NIPPV 联合微创 PS 治疗, 呼吸机初始参数为: 吸入氧浓度 (Fractional inspired oxygen, FiO_2) 30%~40%, 吸气峰压 (Peak inspiratory pressure, PIP) 15~20 cm H₂O, 呼气末正压 (Positive end expiratory pressure, PEEP) 5~6 cm H₂O, 呼吸频率 (Respiratory rate, RR) 30~45 次/min。微创 PS 使用前和使用后通气模式不变, 在直视喉镜引导下将一次性呼吸道引导管插入气管内, 插入深度 = (公斤体重数 + 6) cm, 将 100~200 mg/kg 猪肺磷脂注射液缓缓注入气道, 维持脉搏氧饱和度 (Pulse oxygen saturation, SpO_2) 0.90~0.94, 注射完成后拔出导管并继续 NIPPV。NIPPV 治疗过程中严密监测患儿血气指标变化并适时

适当调整相关参数, 撤机参数为患儿无呼吸窘迫, 动脉血氧饱和度 (Arterial oxygen saturation, SaO_2) $> 90\%$, $\text{FiO}_2 < 25\%$, PIP 12~14 cm H₂O, PEEP ≤ 5 cm H₂O。

观察组患儿行 nHFOV 联合微创 PS 治疗, 呼吸机初始参数为: FiO_2 30%~40%, 频率 8~12 Hz, 平均气道压 (Mean airway pressure, MAP) 8~12 cm H₂O, 振幅为 MAP 的 2~3 倍。微创 PS 治疗同对照组。nHFOV 治疗过程中严密监测患儿血气指标变化并适时适当调整相关参数, 撤机参数为患儿无呼吸窘迫, $\text{SaO}_2 > 90\%$, $\text{FiO}_2 < 25\%$, MAP < 6 cm H₂O。

1.3 观察指标

1.3.1 两组患儿治疗相关指标比较 记录两组患儿机械通气时间、氧暴露时间、住院天数, 并实施组间差异性比较。

1.3.2 两组临床症状改善时间比较 记录两组患儿吸气三凹征、进行性呼吸困难、气促改善时间, 并开展组间差异性比较。

1.3.3 两组血气指标比较 采用新生儿呼吸机测定两组患儿治疗前和治疗 72 h 后动脉血氧分压 (Arterial partial pressure of oxide, PaO_2)、动脉血二氧化碳分压 (Arterial partial pressure of carbon dioxide, PaCO_2)、氧合指数 (Oxygenation index, OI), $\text{OI} = \text{FiO}_2 \times \text{MAP} / \text{PaO}_2 \times 100\%$ 。并开展组间差异性比较。

1.3.4 两组呼吸暂停和通气失败率比较 记录两组患儿呼吸暂停和通气失败情况, 并开展组间差异性比较。

1.3.5 两组并发症发生率比较 统计并分析两组患儿支气管肺发育不良、气漏、腹胀、鼻压伤、肺出血等事件的发生情况。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 分析。计量资料表示为 " $\bar{x} \pm s$ ", 采用 t 检验。计数资料表示为 n(%), 采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料比较

100 例患儿, 其中男 56 例, 女性 44 例; 胎龄 (30~37) 周, 平均孕周 (33.83 $\pm$ 1.52) 周。且两组患儿上述资料比较无显著差异 ($P > 0.05$), 有可比性, 如表 1 所示。

2.2 治疗相关指标比较

观察组患儿机械通气时间、氧暴露时间、住院时间均较对照组少 ($P < 0.05$), 如表 2 所示。

2.3 临床症状改善时间比较

观察组患儿进行性呼吸困难、吸气三凹征、气促改善时间均显著少于对照组 ($P < 0.05$), 如表 3 所示。

2.4 血气指标比较

两组患儿治疗 72 h 时的 PaO_2 显著增加, PaCO_2 和 OI 显著降低 ($P < 0.05$)。观察组患儿治疗 72 h 时的 PaO_2 显著高于对照组, PaCO_2 和 OI 显著低于对照组 ($P < 0.05$), 如表 4 所示。

2.5 两组呼吸暂停和通气失败率比较

观察组呼吸暂停发生率和通气失败率为 16.00% 和 10.00%, 与对照组对比并无显著差异 ($P > 0.05$), 如表 5 所示。

表 1 一般临床资料对比
Table 1 Comparison of general clinical data

Indexs		Observation group(n=50)	Matched group(n=50)
Sex	Male	29(58.00)	27(54.00)
	Female	21(42.00)	23(46.00)
Gestational age(week)		33.98± 1.47	34.29± 1.61
Birth weight(g)		2239.21± 387.55	2243.22± 389.07
Mode of delivery	Natural childbirth	31(62.00)	30(60.00)
	Cesarean section	19(38.00)	20(40.00)
5 min Apgar		7.16± 1.59	7.21± 1.48
SNAPPE- II		25.37± 10.34	25.64± 10.75

表 2 治疗相关指标比较($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of treatment related indexes ($\bar{x} \pm s$)

Indexs	Observation group(n=50)	Matched group(n=50)
Duration of mechanical ventilation(h)	73.82± 19.26*	83.56± 21.58
Oxygen exposure time(h)	95.65± 24.37*	108.73± 27.54
Length of Stay(d)	19.65± 4.37	21.47± 4.86

Note: Compared with matched group, * $P < 0.05$, the same below.

表 3 临床症状改善时间比较($d, \bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison of improvement time of clinical symptoms ($d, \bar{x} \pm s$)

Indexs	Observation group(n=50)	Matched group(n=50)
Progressive dyspnea	2.32± 0.76*	4.14± 1.43
Inspiratory triple concave sign	2.17± 0.29*	3.38± 0.47
Shortness of breath	2.27± 0.54*	3.76± 0.85

表 4 血气指标比较($\bar{x} \pm s$)
Table 4 Comparison of blood gas indexes ($\bar{x} \pm s$)

Indexs		Observation group(n=50)	Matched group(n=50)
PaO ₂ (mmHg)	Before treatment	44.87± 7.84	45.73± 8.02
	After treatment	87.63± 9.14* [#]	76.92± 8.95 [#]
PaCO ₂ (mmHg)	Before treatment	50.56± 4.83	50.12± 3.97
	After treatment	34.02± 3.72* [#]	43.66± 3.51 [#]
OI(%)	Before treatment	12.75± 1.87	12.98± 1.82
	After treatment	8.30± 1.54* [#]	7.12± 1.25 [#]

Note: Compared with before treatment, [#] $P < 0.05$.

表 5 两组呼吸暂停和通气失败率比较[例(%)]
Table 5 Comparison of APNEA and ventilation failure rates between the two groups [n(%)]

Groups	n	APNEA	Ventilation failure
Observation group	50	8(16.00)	5(10.00)
Matched group	50	14(28.00)	7(14.00)

2.6 两组并发症发生率比较

对两组患儿各类并发症诸如支气管肺发育不良、气漏、腹胀、鼻压伤、肺出血等事件的发生率开展组间差异性比较,观察

组并发症总发生率为 4.00 %,显著低于对照组的 26.00 %($P < 0.05$),如表 6 所示。

表 6 两组并发症发生率比较[例(%)]

Table 6 Comparison of the incidence of complications between the two groups[n(%)]

Groups	n	Bronchopulmonary dysplasia	Air leak	Abdominal distention	Nasal crush	Pneumorrhagia	Total incidence
Observation group	50	1(2.00)	0(0.00)	2(4.00)	0(0.00)	1(2.00)	4(8.00)*
Matched group	50	3(6.00)	1(2.00)	6(12.00)	1(2.00)	2(4.00)	13(26.00)

3 讨论

RDS 是由于胎儿肺结构发育不完全、肺泡功能不全等原因引起肺表面活性物质缺乏造成的肺泡萎缩、呼吸功能障碍的一种疾病,在早产儿中发生率较高^[12]。PS 是肺泡上皮细胞表达的一种脂蛋白,能够降低肺泡表面张力和吸气阻力,预防肺组织萎缩和肺不张;另一方面,PS 还能够调节肺泡内压力、抑制肺泡毛细血管液体向肺泡迁移,维持肺泡容量稳定,气道避免肺水肿的作用^[13,14]。在正压通气联合外源性 PS 是治疗 RDS 的重要手段,以往使用 PS 多采用气管插管-注入 PS-拔管技术,但十分容易引起患儿喉头水肿、支气管损伤和肺组织损伤,还可能因为气囊正压通气难以精准控制压力造成支气管肺发育不良、早产儿视网膜病变、II~IV 度脑室周围-脑室内出血等并发症增加^[15,16]。近年来,学者逐渐提出微创 PS 注入技术并加以应用^[17,18],2019 年发布的欧洲 RDS 防治指南建议在采用持续气道正压通气治疗的同时给予有自主呼吸的 RDS 患儿微创 PS 注入治疗^[19]。马秀慧等^[20]研究发现微创 PS 注入联合双水平气道正压通气能够显著改善早产 RDS 患儿氧合功能,缩短无创呼吸支持治疗时间,减少支气管肺发育不良的发生。随后的多项研究也发现,通过无创通气联合 PS 给药能够显著提高无创通气治疗 RDS 疗效^[21,22],但对于早期应用何种无创通气方式联合微创 PS 注入治疗 RDS 的效果更佳尚无明确结论。

本次研究比较了 NIPPV 与 nHFOV 分别联合 PS 治疗 RDS 的临床效果,结果发现两组患儿治疗 72 h 时的 PaO_2 显著增加, PaCO_2 和 OI 显著降低($P<0.05$),且观察组患儿治疗 72 h 时的 PaO_2 显著高于对照组, PaCO_2 和 OI 显著低于对照组($P<0.05$)。 PaO_2 、 PaCO_2 和 OI 都是临床上重要的血气指标, PaO_2 是机体是否存在缺氧的敏感性指标,水平越低表示患儿肺通气、换气功能越差; PaCO_2 主要反映机体肺泡通气和呼吸性酸碱平衡,其水平升高表示肺通气程度较差,机体发生呼吸性酸碱失衡; OI 常用于评价机械通气患者肺换气障碍的严重程度并用于判断呼吸机治疗参数设置强度和患儿反应性两方面的变化,其水平越高表示肺换气障碍越严重^[23-25]。本研究结果提示两种方案都能够有效改善 RDS 患儿缺氧、肺通气,平衡酸碱平衡,而 nHFOV 联合微创 PS 注入效果更佳。

现有研究发现 NIPPV 增加了特定频率的间歇正压,刺激 RDS 患儿呼吸运动,进而提高肺通气、氧合功能,达到纠正呼吸性酸中毒和呼吸支持的作用^[26,27]。nHFOV 是通过高速气体输入促进肺部气体弥散、对流,使气体均匀膨胀患儿肺泡的一种高频通气方法,具有很高的二氧化碳清除效率,降低 FiO_2 ,维持正常的气体交换;另一方面,nHFOV 能够有效减轻气道内压力变化,是机体肺容量维持在较理想状态,促进肺组织气体快速、有效的完成交换,并在肺部使血液得到较好氧合,进而清除血液

二氧化碳,纠正低血氧症和酸中毒^[28,29]。本次研究还发现,观察组患儿机械通气时间、氧暴露时间、住院时间较对照组少。NIPPV 最重要的优势在于增加气道气流量、潮气量和分钟通气量,恢复萎缩肺泡,缓解呼吸机疲劳;nHFOV 通过低潮气量和持续扩压两种机制短时间提高 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$,缩短了通气时间,快速缓解呼吸窘迫症状,并减少肺损伤,患儿肺功能恢复速度更快,住院时间更短;观察组患儿术后并发症为 4.00%,显著低于对照组的 26.00%,提示 nHFOV 联合微创 PS 注入治疗 RDS 的安全性优于 NIPPV 联合微创 PS 注入,这可能与 nHFOV 通气过程中患儿呼吸均为自主运动,不发生人机对抗,且患儿各项症状改善更快以及缺氧和呼吸性酸中毒缓解更快有关。

目前各国新生儿科医生多是将 nHFOV 作为 RDS 患儿经 NCPAP 治疗失败后的呼吸支持方案,部分医生将 nHFOV 作为呼吸机撤机后的一种过渡呼吸支持选择,减少了再插管。有研究发现对于存在撤机拔管失败风险的超低出生体重儿,应用 nHFOV 能够显著减少撤机拔管失败率^[30]。

综上,与 NIPPV 联合无创 PS 比较,nHFOV 联合微创 PS 更能有效改善 RDS 患儿肺通气功能,缩短机械通气时间,减少并发症。但本次研究纳入样本量较少,结果可能存在一定偏倚,仍需要进行多中心大样本量前瞻性研究确定 nHFOV 联合微创 PS 注入治疗 RDS 的安全性和有效性,并进行长期随访考察该方案是否存在远期并发症。

参考文献(References)

- [1] Ksb A, Sk B, Ra C. Predicting neonatal respiratory distress syndrome and hypoglycaemia prior to discharge: Leveraging health administrative data and machine learning - ScienceDirect [J]. J Biomed Inform, 2020, 114(1): 103651
- [2] Mscs S, Roberts R S, Wright C J, et al. Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation Versus Nasal Continuous Positive Airway Pressure to Prevent Primary Noninvasive Ventilation Failure in Extremely Low Birthweight Infants - ScienceDirect [J]. J Pediatr, 2020, 216(1): 218-221
- [3] Ekhuagere O, Patel S, Kirpalani H. Nasal Intermittent Mandatory Ventilation Versus Nasal Continuous Positive Airway Pressure Before and After Invasive Ventilatory Support [J]. Clin Perinatol, 2019, 46 (3): 517-536
- [4] King B, Gandhi B, Jackson A, et al. Mask versus Prongs for Nasal Continuous Positive Airway Pressure in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Neonatology, 2019, 116(2): 1-15
- [5] Estay A, Mariani G, Alvarez C, et al. Randomized Controlled Trial of Nonsynchronized Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation versus Nasal CPAP after Extubation of VLBW Infants [J]. Neonatology, 2020, 117(2): 1-7

- [6] Zhu X, Feng Z, Liu C, et al. Nasal High-Frequency Oscillatory Ventilation in Preterm Infants with Moderate Respiratory Distress Syndrome: A Multicenter Randomized Clinical Trial[J]. *Neonatology*, 2021, 118(3): 325-331
- [7] Rong H, Bao Y, Wen Z, et al. Nebulized versus invasively delivered surfactant therapy for neonatal respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine*, 2020, 99 (48): e23113
- [8] Bae C W, Kim C Y, Chung S H, et al. History of Pulmonary Surfactant Replacement Therapy for Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Korea[J]. *J Korean Med Sci*, 2019, 34(25): e175
- [9] Rey-Santano C, Mielgo V E, Gomez-Solaetxe M A, et al. Non-invasive ventilation and surfactant treatment as primary mode of respiratory support in surfactant deficient newborn piglets [J]. *Pediatr Res*, 2018, 83(4): 904-914
- [10] Killeen B M, Wolfson A B. Noninvasive Positive Pressure Ventilation for Cardiogenic Pulmonary Edema [J]. *Acad Emerg Med*, 2020, 27(12): 1358-1359
- [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, 2019: 390-394
- [12] Bgsab C, Jc D, Mk C, et al. Aerosolized surfactant in neonatal respiratory distress syndrome: Phase I study[J]. *Early Hum Dev*, 2019, 134(5): 19-25
- [13] Elkabany Z A, El-Farrash R A, Shinkar D M, et al. Oxidative stress markers in neonatal respiratory distress syndrome: advanced oxidation protein products and 8-hydroxy-2-deoxyguanosine in relation to disease severity[J]. *Pediatr Res*, 2019, 87(1): 74-78
- [14] Cimato A, Facorro G, Sarraague M M. Budesonide associated with exogenous pulmonary surfactant in a novel formulation to improve the delivery to the lung [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2022, 296(1): 103825
- [15] Prince P, Sujata D, Pradeep S, et al. Less Invasive Surfactant Administration (LISA) vs. Intubation Surfactant Extubation (InSurE) in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome: A Pilot Randomized Controlled Trial[J]. *J Tropical Pediatrics*, 2021, 67(4): 4
- [16] Rey-Santano C, Mielgo V E, Gomez-Solaetxe M A, et al. Nebulized Poractant Alfa Reduces the Risk of Respiratory Failure at 72 Hours in Spontaneously Breathing Surfactant-Deficient Newborn Piglets [J]. *Crit Care Med*, 2020, 48(6): 1
- [17] Rauwolf K K, Caroline H, Cornelia L F, et al. Interaction in vitro of pulmonary surfactant with antifungal agents used for treatment and prevention of invasive aspergillosis [J]. *J Antimicrobial Chemotherapy*, 2021, 77(3): 3
- [18] Yang G, Hei M, Xue Z, et al. Effects of less invasive surfactant administration (LISA) via a gastric tube on the treatment of respiratory distress syndrome in premature infants aged 32 to 36 weeks[J]. *Medicine*, 2020, 99(9): e19216
- [19] Sweet, David G, Carnielli V, Greisen G, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update[J]. *Neonatology*, 2019, 115(4): 432-451
- [20] 马秀慧, 金宝, 雷红林, 等. 微创肺表面活性物质注入技术联合双水平气道正压通气治疗早产儿呼吸窘迫综合征 [J]. *中华新生儿科杂志*, 2022, 37(4): 298-304
- [21] Rehman A, Ahmad M, Quddusi A I, et al. The Impact of Surfactant Administration Techniques (LISA vs INSURE) on the Outcomes of Respiratory Distress Syndrome in premature babies [J]. *Am J Perinatol*, 2021, 28(6): 808-812
- [22] Kurepa D, Perveen S, Lipener Y, et al. The use of less invasive surfactant administration (LISA) in the United States with review of the literature[J]. *J Perinatol*, 2019, 39(3): 426-432
- [23] Bae C W, Kim C Y, Chung S H, et al. History of Pulmonary Surfactant Replacement Therapy for Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Korea[J]. *J Korean Med Sci*, 2019, 34(25): e175
- [24] Hiroyuki T, Tomomi K, Tomoko N, et al. The rate of neonatal respiratory distress syndrome/transient tachypnea in the newborn and the amniotic lamellar body count in twin pregnancies compared with singleton pregnancies [J]. *Clinica Chimica Acta*, 2018, 484 (7): 293-297
- [25] Villar J, A Ambrós, Mosteiro F, et al. A Prognostic Enrichment Strategy for Selection of Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Clinical Trials[J]. *Critical Care Medicine*, 2019, 47(3): 1
- [26] Estay A, Mariani G, Alvarez C, et al. Randomized Controlled Trial of Nonsynchronized Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation versus Nasal CPAP after Extubation of VLBW Infants [J]. *Neonatology*, 2020, 117(2): 1-7
- [27] Foglia E E, Kirpalani H, Ratcliffe S J, et al. Sustained Inflation Versus Intermittent Positive Pressure Ventilation for Preterm Infants at Birth: Respiratory Function and Vital Sign Measurements [J]. *J Pediatr*, 2021, 239(18): 150-154
- [28] 张明. 高频振荡通气对 NRDS 新生儿 FiO_2 , OI , PaCO_2 水平及潮气呼吸肺功能的影响 [J]. *现代医学与健康研究电子杂志*, 2020, 4(3): 50-51
- [29] 任俊芬, 吴振阳, 索欣. 高频振荡通气治疗常频机械通气治疗失败后新生儿呼吸窘迫综合征的疗效及护理干预[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(5): 1257-1262
- [30] Lee ES, Lee MY, Kwon MH, et al. Sarpogrelate hydrochloride ameliorates diabetic nephropathy associated with inhibition of macrophage activity and inflammatory reaction in db/db mice [J]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0179221