·综 述·

肺表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床研究进展

郭丰年，赵 源，何 军，陆伟根*
（中国医药工业研究总院，上海 201203）

摘要：新生儿呼吸窘迫综合征（neonatal respiratory distress syndrome，NRDS）是新生儿因肺组织发育不成熟导致肺表面活性物质（pulmonary surfactant，PS）缺乏，进而产生进行性呼吸困难、呼吸衰竭（respiratory failure）等症状的新生儿呼吸系统疾病。临床上普遍使用 PS 替代疗法治疗 NRDS。随着相关研究的深入和临床用药知识的不断丰富，越来越多 PS 的临床优化给药方案被报道。该文综述 NRDS 治疗中 PS 的临床应用情况，对药物种类、给药方式、给药时机、给药剂量及给药装置等最新研究结果进行汇总，探讨 PS 未来用于治疗其他呼吸系统疾病的可能性，为提高 PS 的临床应用水平提供依据。

关键词：新生儿呼吸窘迫综合征；肺表面活性剂；儿童用药；无创给药技术
中图分类号：R985；R722.12 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2024）02-0204-05
DOI：10.13683/j.wph.2024.02.016

Clinical progress of pulmonary surfactant in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome

GUO Fengnian, ZHAO Yuan, HE Jun, LU Weigen*
(*China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203, China*)

Abstract: Neonatal respiratory distress syndrome (NRDS) is a neonatal respiratory disease caused by insufficient secretion of pulmonary surfactant (PS) due to immature lung tissue, it can cause progressive dyspnea, respiratory failure and other lung symptoms. PS replacement therapy is widely used in clinical practice to treat NRDS. With the deepening of related studies and the continuous enrichment of clinical medication knowledge, more and more clinical optimal drug delivery routes of PS have been reported. This article reviewed the clinical application of PS in NRDS and summarized the latest research results of new PS, administration route, administration timing, administration dose, and administration device, and also discussed the possibility application of PS in other respiratory diseases, to provide the reference for improving the level of clinical application of PS.

Key words: neonatal respiratory distress syndrome; pulmonary surfactant; pediatric drug; non-invasive drug delivery technique

新生儿呼吸窘迫综合征（neonatal respiratory distress syndrome，NRDS）又称新生儿肺透明膜病（hyaline membrane disease of newborn），其病因是新生儿肺部发育不全导致肺泡分泌肺表面活性物质（pulmonary surfactant，PS）不足。多见于早产儿，胎龄越小发病率越高，是导致新生儿早期死亡的严重疾病。通过给予外源性 PS 可弥补内源性 PS 不足，降低肺泡气液界面的表面张力，防止呼气末肺泡塌陷，改善肺的顺应性和气体交换，直到肺泡细胞能分泌足够的内源性 PS[1]。外源性 PS 替代治疗是目前国内外 NRDS 防治指南中推荐的标准治疗策略。现就 PS 的临床应用情况作简要综述，并探讨 PS 未来用于其他呼吸系统疾病的可能性，以供临床参考。

收稿日期：2023-02-28
作者简介：郭丰年，硕士研究生，研究方向：儿童新剂型的研究。
通信作者：陆伟根，研究员，博士生导师，研究方向：儿童新剂型的研究。

1 PS 相关上市药物概况

PS 是一种复杂的脂蛋白复合物，由大约 90% 的脂类与 10% 的蛋白质组成。PS 相关蛋白（surfactant-associated proteins，SP）分为亲水性（SP-A 和 SP-D）和疏水性（SP-B 和 SP-C），其中 SP-B 和 SP-C 负责促进表面膜的形成并维持其稳定性，在降低肺泡表面张力中发挥重要作用 [2]。

外源性 PS 分为天然动物源及人工合成。动物源 PS 制剂来自牛肺灌洗液或者切碎的牛 / 猪的全肺提取物，是目前临床主要使用的 PS 制剂。现国内临床上使用的 PS 制剂仅 2 种：珂立苏（北京双鹤现代医药技术有限公司）和固尔苏（意大利凯西医药）。动物源 PS 成本较高、产量有限，且具有潜在免疫原性和传染性。为改善动物源 PS 的缺陷，有学者尝试研发人工合成 PS[3]。第 1 代合成 PS 制剂仅含磷脂，无法降低肺泡表面张力，已退出市场。考虑其劣效性可能与不含 SP-B、SP-C 有关，第 2 代合成 PS 制剂芦西纳坦（lucinactant）含有 1 种类似 SP-B 的合成肽（西那普肽），以用于防治 NRDS，但目前也已退市，但其雾化制剂已完成 II 期临床研究。第 3 代合成 PS 制剂 CHF5633 是首个同时含有 SP-B 和 SP-C 类似物的合成 PS 制剂，尚在临床研究阶段 [4]。

2 PS 临床应用及研究进展

2.1 动物源 PS 的临床差异

PS 治疗 NRDS 的效果确切，但不同类型的 PS 制剂组成成分、抗炎特性及黏度不同，导致临床效果存在差异。固而苏为猪肺源 PS，珂立苏为牛肺源 PS。有学者比较两者治疗 NRDS 的临床效果，结果显示，固尔苏对血气指标、用氧时间、机械通气时间及住院时间的改善作用优于珂立苏 [5]。但也有研究显示，采用珂立苏治疗可更好地维护新生儿神经功能 [6]。虽然目前关于不同动物源 PS 制剂的临床疗效及其对长期预后的影响尚无定论，但是对 2 种 PS 制剂进行进一步的随机对照研究具有重要临床意义。

2.2 通气方式的选择

临床治疗 NRDS 除给予 PS 外，还需进行通气治疗。常规机械通气虽能提高 NRDS 患儿治愈率，但对氧疗浓度及通气量的控制要求较高，若无法达到最佳状态则较难获得理想氧合效果，甚至可能导致气胸（pneumothorax）等并发症。近年来多种通气方式的问世丰富了临床选择。研究表明，PS 联合经鼻持续气道正压通气（nasal continuous positive airway pressure，NCPAP 可有效改善 NRDS 患儿肺功能 [7]。杨磊等 [8] 研究发现，与 NCPAP 相比，无创正压通气与 PS 联合应用能更好地改善 NRDS 患儿的血气指标，且气管插管及并发症发生率更低，疗效更优。刘彦民等 [9] 通过对 86 例 NRDS 患儿进行回顾性分析发现，双水平气道正压通气联合 PS 治疗能有效改善患儿临床症状，缩短通气、氧疗及住院时间，且安全性佳。此外，无创高频振荡通气较常规机械通气能更有效地改善 NRDS 患儿血气指标，且并发症更少 [10]。目前对于何种通气方式疗效最佳尚无共识，仍需更多研究为临床通气方案的选择提供参考。

2.3 PS 给药时机

《欧洲呼吸窘迫综合征管理指南（2019 版）》[11] 指出，应在 NRDS 早期尽早使用 PS。研究显示，与出生后 6 ～ 12 h 及出生后 12 ～ 24 h 给予 PS 相比，出生后 6 h 内给药能更有效地改善 NRDS 患儿血气指标，降低并发症发生风险 [12]。尽早给予 PS 治疗对 NRDS 患儿具有重要意义。

2.4 PS 给药剂量

目前关于 PS 的给药剂量尚无统一标准。文献 [13] 报道，与低剂量（100 mg/kg）固尔苏相比，高剂量（200 mg/kg）固尔苏的疗效更优。因此，固而苏使用说明书初始推荐剂量为 200 mg/kg（出生体质量）。对于珂立苏的给药剂量，研究显示，与标准剂量（70 mg/kg）相比，高剂量（100 mg/kg）珂立苏在改善患儿临床症状、氧合指数，以及减少氧疗时间、并发症方面更具优势 [14]。分析其原因可能为高剂量药物进入肺部后，更利于稳定肺泡，降低肺泡表面张力，保证气道通畅，改善肺顺应性及气体交换，进而改善血气指标，提高疗效。且高剂量药物的安全性与标准剂量相当 [15]。不过高剂量给药方案可能存在浪费以及潜在安全问题，故仍需开展更多研究

为最佳给药剂量的确定提供依据。

2.5 PS 给药方式

经气管导管插管后给予外源性 PS 并联合机械通气是近几十年来 NRDS 公认的治疗方法。但机械通气是支气管肺发育不良（bronchopulmonary dysplasia，BPD）的主要危险因素，故而更多 PS 的微创给药方式随之问世[16]。气管插管 - 注入 PS- 拔管（intubation, surfactant and extubation，INSURE）技术是目前应用较广泛的一种方法，可减少与机械通气相关的短期及长期并发症，但无法避免气管插管及机械通气相关不良反应的发生。如喉罩递送、通过细气管导管递送及使用雾化器递送等更多侵入性更小的给药方式的研发对 NRDS 的临床治疗具有重要意义[17]。

2.5.1 气管插管注入法

INSURE 技术是目前应用比较成熟且广泛的 NRDS 替代治疗方法，通过气管插管注入 PS，拔管后行 NCPAP[18]。但部分患儿由于缺氧或高碳酸血症（hypercapnia）等并发症需重新插管，可能导致血压波动，甚至增加颅内出血（intracranial hemorrhage）的发生风险[19]。此外，气管插管不仅会损伤呼吸道，还会因加重患儿未成熟肺组织损伤而增加 BPD 的发生风险。在现代新生儿危重症监护中，目前就 INSURE 最佳给药方法未达成共识，通气持续时间、镇静镇痛、相关监测指标及方法等均亟待更多研究给出明确指导。

2.5.2 细导管注入法

为避免机械通气，有研究者提出在自主呼吸过程中使用一根细导管给予 PS。经口或鼻腔插入细导管置于声带之外，患儿在无创呼吸支持下自主呼吸时，PS 制剂被缓慢注入气管，该种给药方法被称为无创表面活性剂治疗（less invasive surfactant administration，LISA）或微创表面活性剂治疗[20]。研究表明，LISA 技术治疗 NRDS 的效果优于 INSURE 技术，其在减少 NRDS 患儿机械通气需求、降低 BPD 及气胸发生风险方面具有优势[21]。此外，LISA 技术采用细导管给药，对维持患儿自主呼吸和声门功能亦有积极作用。但其安全性仍待进一步验证，故目前尚未被推荐为常规给药方法。

2.5.3 经喉面罩（laryngeal mask airway，LMA）给药

与其他微创表面活性剂给药的方法相比，LMA 技术可减少机械通气需要，无需要插管、喉镜检查以及应用镇静镇痛药物[22]。LMA 技术操作简便，且其导致颅内出血、坏死性小肠结肠炎（necrotizing enterocolitis）、BPD 及早产儿视网膜病变（retinopathy of prematurity）等新生儿重症并发症的风险较低。然而，通过声门上装置输送 PS 无法保证气管内给药完全，且喉罩不能用于体质量＜ 1 500 g 婴儿，上述因素均限制 LMA 技术的应用[23]。尽管一些研究已对 LMA 技术的有效性进行评估，但还未有明确证据证实其具有特殊优势[24]。由于有关 LMA 技术的研究仍较少，其安全性和有效性尚需大量研究进一步证实[25]。

2.5.4 雾化吸入法

20 世纪 60 年代，雾化吸入 PS 首次被报道，20 世纪 90 年代，随着无创机械通气在新生儿救治中愈发普遍被应用，雾化吸入 PS 再次受到关注[26]。研究证实，雾化装置可在持续气道正压条件下给予患儿外源性 PS[27]。与传统给药方式相比，雾化吸入法能减少不必要的插管，对患儿损伤更小，且患儿脑血流动力学更稳定，但该方法可能因早产儿肺顺应性差、呼吸频率快以及病变部位难达到治疗浓度等影响疗效，此外给药装置类型、剂量不一致也限制其应用推广[28]。目前雾化吸入法仍处于验证阶段。

2.6 PS 联合用药

受患儿自身存在肺部炎症，加之机械通气可能加重肺部炎症，进一步加重患儿生理损伤，PS 治疗 NRDS 的效果并不尽如人意。故有学者提出可将 PS 联合抗炎药物用于治疗 NRDS[29]。布地奈德（budesonide）可促进肺成熟，提高其功能，并有利合成、分泌 PS。布地奈德本身具有较强的抗炎作用，能减少炎性介质及细胞因子的释放，减轻肺损伤，从而降低患儿呼吸道阻力，使其通气和换气功能恢复正常[30]。此外，布地奈德的局部抗炎作用能最大限度地减少 PS 失活[31]，其与 PS 联合应用能有效降低并发症发生风险，改善 NRDS 患儿氧合、病情转归，

缩短疾病进程[32]。短期使用布地奈德未发现血糖升高、中枢神经损伤等严重不良反应，提示安全性较好[33]。目前，临床上还将 PS 联合氨溴索（ambroxol）用于治疗 NRDS。氨溴索能刺激Ⅱ型肺泡上皮细胞合成、分泌 PS。研究表明，与单用 PS 或氨溴索相比，两者联合应用能更好地提高临床疗效，改善 NRDS 患儿血气指标，缩短氧疗时间，减少并发症[34]。此外，联合用药并未增加医疗费用，提示联合用药是 NRDS 患儿的理想治疗方案[35]。

3 PS 在急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress syndrome，ARDS）中的应用

PS 缺失是 ARDS 患者的特征之一，故 PS 有望成为 ARDS 的补充疗法[36]。有证据表明 PS 治疗对 ARDS 患儿有效[37]。但成年患者通常病因复杂，大部分研究未能证明 PS 对 ARDS 成年患者具有治疗作用[38]。因 ARDS 致病因素是影响 PS 疗效的重要影响因素，故今后有必要开展更多研究，选择合适的观察指标及研究对象，以探讨 PS 治疗 ARDS 的临床潜力[39]。ARDS 也是导致新型冠状病毒肺炎（coronavirus disease 2019，COVID-19）患者死亡的主要原因。研究显示，COVID-19 引起的呼吸衰竭（respiratory failure）在诸多方面与其他类型 ARDS 不同[40]。新型冠状病毒靶向血管紧张素转换酶 -2，进而靶向Ⅱ型肺泡细胞，导致 PS 的合成、分泌出现异常[41]，该作用机制与 NRDS 发生机制类似。有学者发现，在现有 ARDS 重症监护治疗基础上加用 PS，可有效改善 COVID-19 患者的临床症状[42—43]。提示 PS 有潜力成为 ARDS 的补充疗法。

4 结语

PS 制剂的种类、给药剂量、给药时机及给药方式均会影响其疗效，需要开展更多研究寻求最佳给药方案。此外，未来还应关注新型人工合成 PS 的药物研发、PS 无创给药技术及联合用药，以期进一步提高临床用药水平。

参考文献：

[1] Sardesai S, Biniwale M, Wertheimer F, *et al*. Evolution of surfactant therapy for respiratory distress syndrome: past, present, and future[J]. Pediatr Res, 2017, 81(1-2): 240-248.

[2] 张艳平, 赵丹华, 寇同欣, 等. 肺表面活性物质成分及功能检测研究进展[J]. 发育医学电子杂志, 2018, 6(4): 252-256.

[3] Hentschel R, Bohlin K, van Kaam A, *et al*. Surfactant replacement therapy: from biological basis to current clinical practice[J]. Pediatr Res, 2020, 88(2): 176-183.

[4] Jeon GW. Surfactant preparations for preterm infants with respiratory distress syndrome: past, present, and future[J]. Korean J Pediatr, 2019, 62(5): 155-161.

[5] 毛晓惠. 注射用牛肺表面活性剂与猪肺磷脂注射液治疗新生儿呼吸窘迫综合征的效果[J]. 山西医药杂志, 2020, 49(16): 2108-2110.

[6] 陈志君, 杨冰岩, 付四毛, 等. 注射用牛肺表面活性剂与猪肺磷脂注射液替代治疗对早产儿呼吸窘迫综合征患者呼吸、神经系统的影响[J]. 药物评价研究, 2018, 41(6): 1114-1117.

[7] 张靖. 早期持续气道正压通气联合肺表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合征的效果及安全性分析[J]. 大医生, 2019, 4(15): 71-72.

[8] 杨磊, 傅建平, 胡安辉, 等. 比较NIPPV与NCPAP在新生儿呼吸窘迫综合征的疗效[J]. 当代医学, 2020, 26(12): 90-92.

[9] 刘彦民, 吴焕婷, 田玉红, 等. BiPAP呼吸机联合注射用牛肺表面活性剂治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床疗效[J]. 内蒙古医学杂志, 2022, 54(3): 278-280.

[10] 耿培宏. 肺表面活性物质＋无创高频振荡通气用于新生儿呼吸窘迫综合征的临床效果[J]. 中国当代医药, 2021, 28(27): 154-157.

[11] 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.

[12] 仲栩杰. 肺表面活性物质不同给药时机治疗新生儿呼吸窘迫综合征的效果观察[J]. 中外医学研究, 2018, 16(5): 150-152.

[13] 陈瑜, 肖善秋, 肖劲花. 猪肺表面活性物质不同剂量对新生儿呼吸窘迫综合征的临床疗效与安全性评价[J]. 抗感染药学, 2016, 13(4): 853-856.

[14] 冯敏, 罗兵. 不同剂量肺表面活性物质联合INSURE技术治疗新生儿呼吸窘迫综合征的效果观察[J]. 中华全科医学, 2021, 19(10): 1689-1692.

[15] 邱静, 尹彬, 刘汉玲, 等. 大剂量注射用牛肺表面活性剂联合BiPAP通气对新生儿呼吸窘迫综合征氧合指数及机械通气的影响[J]. 海南医学, 2019, 30(3): 345-349.

[16] Reynolds P, Bustani P, Darby C, *et al*. Less-invasive surfactant administration for neonatal respiratory distress syndrome: a consensus guideline[J]. Neonatology, 2021, 118(5): 586-592.

[17] Mani S, Rawat M. Less invasive surfactant administration (LISA): a viewpoint[J]. Am J Perinatol, 2022, doi: 10.1055/a-2001-9139.
[18] 钱文亚, 谢晓恬. 外源性肺表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合征临床方法学研究[J]. 世界临床药物, 2020, 41(3): 177-182.
[19] Wang L, Zhang M, Yi Q. Surfactant without endotracheal tube intubation (SurE) versus intubation-surfactant-extubation (InSurE) in neonatal respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, doi: 10.1155/2022/6225282.
[20] Kakkilaya V, Gautham KS. Should less invasive surfactant administration (LISA) become routine practice in US neonatal units?[J]. Pediatr Res, 2023, 93(5): 1188-1198.
[21] 霍梦月, 梅花, 张钰恒, 等. 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.
[22] Pinheiro JMB, Santana-Rivas Q, Pezzano C. Randomized trial of laryngeal mask airway versus endotracheal intubation for surfactant delivery[J]. J Perinatol, 2016, 36(3): 196-201.
[23] Vannozzi I, Ciantelli M, Moscuzza F, *et al*. Catheter and laryngeal mask endotracheal surfactant therapy: the CALMEST approach as a novel MIST technique[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2017, 30(19): 2375-2377.
[24] Barkhuff WD, Soll RF. Novel surfactant administration techniques: will they change outcome?[J]. Neonatology, 2019, 115(4): 411-422.
[25] Al Ali RA, Gautam B, Miller MR, *et al*. Laryngeal mask airway for surfactant administration versus standard treatment methods in preterm neonates with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Am J Perinatol, 2022, 39(13): 1433-1440.
[26] Mazela J, Polin RA. Aerosol delivery to ventilated newborn infants: historical challenges and new directions[J]. Eur J Pediatr, 2011, 170(4): 433-444.
[27] Brasher M, Raffay TM, Cunningham MD, *et al*. Aerosolized surfactant for preterm infants with respiratory distress syndrome[J]. Children (Basel), 2021, 8(6): 493.
[28] Chahin N, Rozycki HJ. New modes of surfactant delivery[J]. Paediatr Respir Rev, 2022, 43: 38-43.
[29] 李飞, 张利国. 布地奈德与肺表面活性物质联合用于新生儿呼吸窘迫综合征的效果研究[J]. 甘肃科技纵横, 2020, 49(2): 62-64.
[30] 张艳东. 布地奈德联合牛肺表面活性剂注射液治疗重度新生儿呼吸窘迫综合征的效果[J]. 系统医学, 2021, 6(14): 102-104.
[31] Deliloglu B, Tuzun F, Cengiz MM, *et al*. Endotracheal surfactant combined with budesonide for neonatal ARDS[J]. Front Pediatr, 2020, 8: 210.
[32] 刘盼丽, 罗宏斌, 廖志伟, 等. 注射用牛肺表面活性剂联合布地奈德气管内滴入治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床效果[J]. 中国当代医药, 2020, 27(7): 121-124.
[33] 董续艳, 陈文超, 程红斌, 等. 布地奈德联合肺表面活性剂治疗新生儿呼吸窘迫综合征的系统评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(2): 217-223.
[34] 梅玲华, 刘增芳. 盐酸氨溴索联合肺表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合征的疗效观察[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(1): 59-60.
[35] 孙红娟, 吕娟, 王昕, 等. 三种方案联合鼻塞双水平正压通气治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床研究[J]. 医学理论与实践, 2018, 31(4): 484-486.
[36] Cattel F, Giordano S, Bertiond C, *et al*. Use of exogenous pulmonary surfactant in acute respiratory distress syndrome (ARDS): Role in SARS-CoV-2-related lung injury[J]. Respir Physiol Neurobiol, 2021, 288: 103645.
[37] Ozturk Z, Duman Küçükkuray M, Özdem S, *et al*. Surfactant for a patient with refractory pyopneumothorax and acute respiratory distress syndrome due to pneumococcal necrotizing pneumonia complicated by a bronchopleural fistula[J]. Pediatr Allergy Immunol Pulmonol, 2022, 35(3): 120-123.
[38] Meng SS, Chang W, Lu ZH, *et al*. Effect of surfactant administration on outcomes of adult patients in acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Bio Med Central Pulm Med, 2019, 19(1): 9.
[39] De Luca D, Cogo P, Kneyber MC, *et al*. Surfactant therapies for pediatric and neonatal ARDS: ESPNIC expert consensus opinion for future research steps[J]. Crit Care, 2021, 25(1): 75.
[40] Bollag WB, Gonzales JN. Phosphatidylglycerol and surfactant: a potential treatment for COVID-19?[J]. Med Hypotheses, 2020, 144: 110277.
[41] Schousboe P, Ronit A, Nielsen HB, *et al*. Reduced levels of pulmonary surfactant in COVID-19 ARDS[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 4040.
[42] Mirastschijski U, Dembinski R, Maedler K. Lung surfactant for pulmonary barrier restoration in patients with COVID-19 pneumonia[J]. Front Med (Lausanne), 2020, 7: 254.
[43] Heching M, Lev S, Shitenberg D, *et al*. Surfactant for the treatment of ARDS in a patient with COVID-19[J]. Chest, 2021, 160(1): e9-e12.

(编辑：王 佳)