

超早产儿呼吸支持研究进展

刘万娇¹, 李芳^{2*}

¹重庆医科大学附属儿童医院新生儿科, 重庆

²重庆市妇幼保健院, 重庆医科大学附属妇女儿童医院, 重庆

收稿日期: 2023年4月7日; 录用日期: 2023年4月29日; 发布日期: 2023年5月6日

摘要

早产是全球婴儿死亡和发病的主要原因, 其中超早产儿常合并母孕期高危因素, 出生时各器官发育不成熟, 即使存活的超早产儿在住院期间也可能存在一些严重并发症影响其生存质量, 是新生儿重症监护病房的救治重点。本文就超早产儿呼吸管理策略进行综述, 为优化超早产儿早期干预提供依据。

关键词

超早产儿, 呼吸管理, 综述

Research Progress on Respiratory Support for Extremely Preterm Infants

Wanjiao Liu¹, Fang Li^{2*}

¹Department of Neonatology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

²Chongqing Health Center for Women and Children, Women and Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Apr. 7th, 2023; accepted: Apr. 29th, 2023; published: May 6th, 2023

Abstract

Preterm birth is the leading cause of infant mortality and morbidity worldwide, among which extremely preterm infants (EPI) are often combined with maternal high-risk factors during pregnancy, and the organs are immature at birth; even surviving extremely preterm infants may have some

*通讯作者。

文章引用: 刘万娇, 李芳. 超早产儿呼吸支持研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(5): 7056-7068.

DOI: 10.12677/acm.2023.135987

severe complications during hospitalization that affect their quality of life, which is the focus of treatment in neonatal intensive care units (NICU). This article reviews the respiratory management strategies of extremely preterm infants to provide a basis for optimizing early intervention in extremely preterm infants.

Keywords

Extremely Preterm Infants, Respiratory Management, Review

Copyright © 2023 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. 简介

世界卫生组织(World Health Organization, WHO)定义超早产儿(extremely preterm infants, EPI)为胎龄(gestational age, GA) 28周之前出生的早产儿,而NICHD新生儿研究网(Neonatal Research Network, NRN)定义为胎龄29周出生的早产儿,尽管定义存在细微差异,但这一群体不成比例地影响着早产儿的发病率和死亡率。近几年随着围产期呼吸管理技术的不断优化,这一高危人群的存活率逐步提高,仍有部分超早产儿在住院期间死亡。绝大多数超早产儿出生后早期需要无创或有创通气支持,如何降低这一人群病死率及并发症,提高生存率仍然是重要挑战。本文将从及时适当地使用产前使用类固醇激素、产房护理、生后无创呼吸支持、早期给予肺表面活性物质,咖啡因治疗,以及尽可能避免插管和机械通气等肺保护管理策略在超早产儿呼吸支持中的应用进行综述。

2. 产前糖皮质激素(Antenatal Corticosteroids, ACS)

ACS潜在的长期不良后果必须与其促进胎儿成熟和预防严重疾病的好处进行权衡:有无呼吸窘迫综合征(respiratory distress syndrome, RDS)、脑室内出血(intraventricular hemorrhage, IVH)、坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)和支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)发生。根据ACOG(The American College of Obstetricians and Gynecologists)指南,ACS被推荐用于GA 24 0/7至33 6/7周的先兆早产孕妇,GA 23 0/7~23 6/7有分娩风险需要复苏的,以及34 0/7~36 6/7周7天内有早产风险且此前未经过ACS治疗的孕妇[1] [2]。2022年欧洲NRDS管理指南推荐,所有GA < 34周有早产迹象或高风险孕妇给予一个疗程ACS,理想情况下至少在分娩前24小时完成(A1)。如果第一疗程ACS后已经1~2周,且在妊娠32周前再次有早产迹象,可重复ACS剂量(A2) [3]。一项前瞻性队列研究表明,胎龄22~28周超早产儿产前激素治疗与较低的出院前死亡率相关,且不增加BPD及其他主要肺部不良结局的发生率,同时能改善超早产儿RDS和其他严重发病率,但该研究缺乏干预组与对照组胎儿的队列研究及分娩前住院数据[4]。2020年meta分析表明ACS可降低新生儿死亡率,但在降低RDS、NEC、IVH-PVL、BPD及早产儿慢性肺部疾病等发生率上无明显优势[5],后者与之前的meta分析结果相矛盾[6] [7]。另一项Meta分析纳入了9项观察性研究中的GA < 25周超早产儿,结果表明,ACS暴露后BPD的发生率更高,但这很可能是使用ACS的死亡率以及BPD和死亡的综合结局显著下降的结果[8]。一些予以ACS而持续妊娠到足月的高危儿在一定程度上暴露于激素的潜在有害影响,但部分队列研究发现的不良影响也可能是妊娠并发症或与ACS无关的情况[9]。ACS可

能与长期疾病相关,包括认知和神经精神疾病、慢性肺病、高血压、糖尿病、冠心病和早死的风险[10]。但最新的一项 meta 分析表明与未暴露在 ACS 相比,超早产儿接受单疗程 ACS 与神经发育障碍风险显著降低有关(OR 0.69, 95% CI 0.57~0.84; I² = 0%) [11]。是否重复 ACS 剂量仍在讨论中。重复 ACS 剂量观察到的有益效果可能是呼吸窘迫的早期治疗要求。如之前使用 ACS 已满 7 天或 14 天且在接下来 7 天有早产风险,可在妊娠 34 + 0 周前进行 ACS 拯救疗程,能有效降低早产儿呼吸支持和 PS 需求[12]。在多次重复剂量的 ACS 后,增加感染风险,抑制母婴垂体-肾上腺功能,远期内 CP 的风险增加[13]。Cochrane 一项 meta 分析表明多剂量与单疗程 ACS 相比增加了出生体重减轻的风险,但调整胎龄后出生体重或出院时无差异[14]。最常见的 ACS 给药方案包括倍他米松和地塞米松。一项 Cochrane 系统评价发现与倍他米松相比,地塞米松与较低的脑室内出血(IVH)率有关(RR0.44, 95% CI 0.21~0.92),两组围产期死亡率(R 1.28, 95% CI 0.46~3.52)、RDS (RR 1.06, 95% CI 0.88~1.27)相似;这项纳入的一项试验中,地塞米松组有 1 名患儿 18 月时被记录存在神经感觉障碍[15]。ACS 的最佳药物、剂量和给药时间有待确定。目前在评估 ACS 治疗婴儿呼吸益处、潜在的母婴即时不良反应和长期不良反应(如神经发育及功能)之间的平衡上,还没有足够的证据得出确切结论。随着生存能力限制的继续降低,ACS 的作用和依据也可能发生变化。

3. 产房处理

标准化的待产复苏可有效提高早产儿的存活率,如保暖、通气、供养、监护仪器、复苏团队等。欧洲 RDS 指南推荐,超早产儿应使用塑料袋或薄膜严密包裹,并置于远红外辐射保温台。生后有自主呼吸但无需正压通气早产儿,延迟脐带结扎(DCC)至少 60 s,并在生后 10 min 内采集脐动脉或脐静脉进行血液检测。使用 T 组合复苏而不是复苏囊,超早产儿首选 30%的初始吸入氧分数(FiO₂)进行复苏,在避免低氧血症和引起氧化应激之间取得最佳平衡。并根据血氧调整供氧浓度,使 SpO₂ 在 5 分钟内达到 80%~85% (心率 > 100/min),可显著改善预后。有自主呼吸早产儿启动 CPAP 而不是插管可减少肺损伤和 BPD [16]。生后持续肺充气并不能降低纠正胎龄 36 周 BPD 或死亡的发生率[17]。对通过面罩或鼻塞进行正压通气无反应者予以气管插管[3]。

4. 肺表面活性物质(Surfactant Therapy, PS)

肺表面活性物质通过降低肺泡表面张力和防止肺泡塌陷来改善肺顺应性,增加功能容量,可有效改善氧合,减少生后激素及机械通气需求[18]。早年的 Cochrane 综述表明气管内 PS 可改善早产儿死亡率,气漏以及慢性肺疾病[19]。然而研究中进行 PS 替代治疗的患儿相对成熟,且 ACS 暴露率低,且是在插管时给药的。尽管如此,无论是否在 IMV、CPAP 或 NIV 支持下,仍然有理由证实 PS 在超早产儿 RDS 患者的肺保护作用。为了避免 PS 治疗延迟的潜在危害,2022 年欧洲 RDS 管理共识指出如果 GA < 30 周早产儿需要插管来稳定,应给予 PS 治疗。所有需要治疗的 RDS 患儿生后尽早予动物源性 PS 治疗。挽救性 PS 治疗应在病程早期给予,推荐原则:CPAP 下(呼气终末正压 PEEP ≥ 6 cmH₂O) FiO₂ > 0.30 或肺部超声提示需要 PS 的情况恶化的 RDS 患儿[3]。如果持续存在 RDS 证据(持续高氧并排除其他因素)可给予第二剂 PS,有时给予第三剂。3 剂 PS 足够超早产儿支撑自身生成足量 PS,如 PS 治疗 4 次病情仍未改善需要考虑其他因素。目前国内常用的 PS 制剂为猪肺磷脂和牛肺表面活性物质,具体 PS 用法见表 1。PS 给药方法如 INSURE (插管、表面活性物质和拔管),微创技术(LISA 或 MIST,直视或喉镜下经喂养管或特殊细导管注入 PS),及非侵入性技术(雾化吸入) [20] [21] [22]。通常选择气管内给药,对于无创通气下(NCPAP)有自主呼吸者优选微创 PS 给药,以减少插管需求,特别是 GA < 28 周早产儿。喉罩下 PS 给药可用于体重 > 1000 g 的较成熟儿。2021 年 Cochrane 对 16 项

研究的 Meta 分析比较了 LISA 与 INSURE 或 LISA 与继续无创呼吸支持的结局, 结果显示 LISA 与降低死亡或纠正胎龄 36 周时 BPD 的综合风险、减少前 72 小时内插管次数及主要并发症发生率等有关[23]。2022 年一项来自德国的回顾性多中心队列研究比较了胎龄 22 + 0~26 + 6 周的超早产儿是否接受 LISA 的短期结局, 结果显示 LISA 与超早产儿全因死亡率、BPD 或死亡的不良结局降低有关。吸入布地奈德联合 PS 治疗可提高非 BPD 患儿的生存率[24]。PS 治疗后需密切关注有无过度通气、氧中毒、肺水肿、气漏、肺出血等。

5. 咖啡因(Caffeine)

枸橼酸咖啡因在结构上与甲基黄嘌呤有关, 咖啡因可刺激呼吸中枢, 增加膈肌收缩力, 增加分钟通气量, 并具有利尿和抗炎作用[25], 即可用于预防和治疗早产儿呼吸暂停(AOP), 还可拔管前给药, 减少再插管和延长机械通气需要[26]。一项大型多中心 RCT: 咖啡因治疗早产儿呼吸暂停(CAP)试验随访了极低出生体重儿在生后 10 天进行咖啡因治疗的结局, 证实了早产儿长期服用咖啡因的安全性, 表明早期咖啡因治疗降低 PDA 手术风险, 可提前一周停止正压通气和氧疗, 并降低 BPD 发生率[27]。对该试验随访 18~21 个月时无神经发育障碍的生存率改善[28], 随访 5 年无残疾生存率不再与咖啡因治疗显著相关, 但运动总功能有明显改善[29]。根据 NICE (National Institute for Health and Care Excellence)指南, 建议所有胎龄 ≤ 30 周早产儿尽早常规使用咖啡因[30]。对于需要 IMV 的高危早产儿或使用 NIV 的早产儿, 可考虑尽早服用咖啡因。美国食品药品监督管理局批准咖啡因治疗 AOP 后, 推荐剂量为 20 mg/kg 柠檬酸咖啡因, 随后每日维持剂量为 5~10 mg/kg/天[31]。美国一项回顾性队列研究比较了 3 天内及 3 天后使用咖啡因治疗超早产儿的结局, 结果表明生后 3 天内咖啡因与降低死亡或 BPD、需要干预的 PDA 发生率和缩短机械通气时长有关[32]。一项试点随机对照试验比较了胎龄 < 29 周早产儿分别在日龄 2 小时内(早期)和 12 小时(常规)静脉注射 20 mg/kg 的枸橼酸咖啡因或安慰剂, 结果显示早期使用咖啡因可改善血压和全身血流量, 心率、左室输出量和每搏量无明显影响[33]。荷兰一项 RCT 纳入了 30 个胎龄 24~30 周早产儿, 纠正胎龄后, 与 NICU 接受咖啡因治疗相比, 产房内接受咖啡因早产儿分钟通气量、潮气量和最大潮气量上升速度明显增加[34]。

咖啡因对不成熟大脑既有利又有害, 似乎与研究物种、接受剂量、治疗时神经发育阶段和治疗时间有关。咖啡因可诱导短暂但显著的脑氧合减少, 同时增加氧提取, 这可能与脑代谢增加和/或脑血流量减少有关[35]。动物研究表明, 在怀孕和哺乳期间暴露于咖啡因的小鼠后代存在有害的长期神经发育障碍, 包括皮质神经元兴奋性增加, 癫痫发作易感性增加, 导致暴露后代神经发育不良[36]。丹麦国家出生队列研究(DNBCS)结果显示, 母孕期暴露于较高的咖啡因儿童 11 岁时行为障碍增加[37]。一项针对 RCT 的二次分析利用振幅整合脑电图表明早期大剂量咖啡因治疗与癫痫发作发生率增加相关[38]。国内一项随机对照研究利用脑磁共振成像表明早期给予咖啡因可改善早产儿脑白质发育, 但对早产相关的短期并发症无显著影响[39]。较高的咖啡因剂量与降低拔管后呼吸暂停发生率较低和失败相关, 并且可能降低 BPD 的发生率[40]。对于超早产儿来说, 咖啡因的剂量仍然难以确认, 一项药物代谢动力学模拟研究表明出生体重较低的极早产儿可能需要更高的基于体重的咖啡因剂量(如 10 mg/kg/天维持剂量)来进一步预防支气管肺发育不良, 因为他们的体重调整清除率较高, 半衰期较短[41]。使用咖啡因治疗还应关注一些副作用, 包括易激惹、钠钙排泄增加、高血压、高血糖、喂养不耐受和心动过速, 但使用咖啡并不会增加发生坏死性小肠结肠炎(NEC)的风险[42]。停用咖啡因的最适时间仍不确定, 大多数在纠正胎龄 32~34 周停止, 此时中枢性呼吸暂停发生率显著降低。但对于超早产儿, 呼吸暂停和低氧血症可能持续时间更长, 患有 BPD 者尤甚, 建议在治疗期间无呼吸暂停发展 5~7 天后可停用, 并在停用后监测患儿呼吸情况 5~7 天[43]。

Table 1. Drugs related to respiratory support**表 1.** 呼吸支持相关药物

药物	机制	使用推荐
地塞米松(6 mg q 12 h × 4 剂) 产前糖皮质激素	① ↑ 肺泡分化为 II 型肺泡细胞 ② ↑ PS 产生 ③ 改善肺血流	A. 没有证据表明改善 BPD 预后但提高了生存率。 B. 根据 ACOG 或欧洲 RDS 指南可用于所有符合条件的孕妇
Poractant alfa/Curosurf: (首剂: 200 mg/kg; 2/3 次剂量: 100 mg/kg/次, 间隔 12 h, 首剂 12 h 后) 肺泡表面活性物质	① ↓ 肺泡表面张力 ② ↑ 肺顺应性 ③ ↑ 功能残气量 ④ ↓ 机械通气致肺损伤	A. 没有证据表明改善了 BPD 结局, 但改善了 RDS 儿的存活率。 B. INSURE/LISA 应用于自主呼吸婴儿的 PS 治疗。 C. 雾化表面活性物质/气管内 PS 和糖皮质激素的联合给药还需进一步研究。
Calfactant/Infasurf: (105 mg/kg, 最多 3 剂, 至少间隔 12 h) Beractant/Survanta: (100 mg/kg/次, 最多 4 剂, 至少间隔 6 h)		
枸橼酸咖啡因 负荷量: 10~20 mg/kg; 维持量: 5 mg/kg/天	① 预防呼吸暂停: 通过腺苷受体拮抗刺激 CNS; 改善的横膈收缩能力; ↑ 中枢和外周化学感受器对二氧化碳的反应性 ② 改善每分钟通风量 ③ ↓ 炎症 ④ 抑制前列腺素	推荐所有胎龄 ≤ 30 周的早产儿早期使用咖啡因(出生后尽快), 直到 ≤ 纠正胎龄 34~36 周/无呼吸暂停和低氧血症发作后 5~7 天。

6. 无创通气(Non-Invasive Ventilation, NIV)

目前有六种无创通气模式, 包括持续气道正压通气(nasal continuous positive airway pressure, NCPAP)、经鼻间歇正压通气(nasal intermittent positive pressure ventilation, NIPPV), 双水平气道正压通气(bilevel positive airway pressure, BiPAP)、高流量鼻导管给氧(high flow nasal cannula oxygen therapy, HFNC), 经鼻高频振荡通气(nasal high frequency oscillatory ventilation, nHFOV)或经鼻高频喷射通气(nasal high frequency jet ventilation, NHFJV)和无创神经调节辅助通气(invasive neurally adjusted ventilatory assist, NIV-NAVA)。其中前四种常用于超早产儿, 后两种在这类人群中还需要进一步研究, 使用之前常需要进一步评估。NIV 可与早期的、抢救的表面活性物质治疗结合使用。来自发达国家对超早产儿呼吸支持的问卷调查显示, 对于 25~28 周超早产儿, 使用 NCPAP/NIPPV 的比例较高。美国 SUPPOR 多中心研究推荐有自主呼吸超早产儿复苏中首选 NCPAP, 避免肺泡塌陷并减少 IMV 需求, 该研究显示同时给予 PS, NCPAP 与 1 小时内插管相比在死亡和 BPD 发生上相似[44]。NCPAP 和机械通气的 meta 分析结果显示, NCPAP 在减少死亡或 BPD 方面有少量但显著的益处[45]。大型随机对照研究(RCTs)已证明, 通过常规使用 NCPAP 避免有创机械通气(IMV)是安全的, 并可预防肺损伤高风险的极未成熟新生儿(胎龄 25~30 周)发生 BPD [46]。欧洲指南推荐, 对于所有有 RDS 风险的早产儿, 如 GA < 30 周而不需要插管稳定, 应从出生时开始实施 CPAP 或(NIPPV) (A1)。提供 CPAP 的界面应选择短的双鼻塞或鼻罩, 起始压力约为 6~8 cmH₂O (A2)³。尽管更多地使用 CPAP 进行初始呼吸支持, 但存活超过 12 小时的人中超过 85% 暴露于 IMV [47]。GA < 29 周早产儿 NCPAP 失败与死亡率、BPD、死亡或 BPD 增加以及坏死性小肠结肠炎(NEC)相关[48]。复苏时和表面活性剂给药后较高的 FiO₂ (FiO₂ > 0.30)是 NIV 失败的独立危险因素[49]。是否推荐常规使用 CPAP 的这些研究混杂了减轻 BPD 负担和因 NIV 失败造成治疗拖延的两个高危儿亚群? NCPAP 失败的高发生率是否会影响我们对其在超早产儿中治疗效果的判断? 纳入更小胎龄的早产儿进行高质量研究是必要的。与 NCPAP 相比,

NIPPV 能更有效地减少拔管失败的发生率和 48 h~1 周内再次插管的需要, 但对 BPD 和死亡率无明显影响[50]。在最近的一项系统综述中, Ferguson 等人得出结论, NIPPV 在预防拔管失败方面优于 NCPAP [51]。各模式的总结见表 2。来自瑞士的 Sven M. Schulzke 等人以 NICU 视角, 总结了超早产儿呼吸支持的选择, 见表 3 [52]。

Table 2. Comparison of non-invasive ventilation modes
表 2. 无创通气模式对比

无创通气	机制	应用	建议	缺点	NIV 之间比较
NCPAP (最常见, 提供一定压力水平使整个呼吸周期气道压力持续大于大气压, 相当于 MV 的 PEEP)	减少上呼吸道阻力, 建立功能残气量 (FRC); 降低呼吸做功; 避免肺泡萎缩	有自主呼吸的超早产儿 (GA25~28 周) 产房早期预防性应用; RDS 高危儿; 拔管后呼吸支持	具有 RDS 高风险, 胎龄 < 28 周早产儿在产房出生后尽早 NCPAP (有气管插管指征者不宜用, 不推荐经气管插管 CPAP); 生后早期 NCPAP, 据氧合情况联合 PS 是极早产儿 RDS 优化管理的方案。	CO ₂ 潴留, 胃扩张, 鼻部组织损伤, 面瘫; 静脉回流受阻, 血流动力学改变。	/
NIPPV (NCPAP 基础上给予一定频率的间歇正压支持。PIP 和 PEEP)	触发头部矛盾反射增加 FRC、潮气量、MAP, 支持肺泡扩张; 通过肺牵张反射防止过度通气。	RDS、AOP 初始治疗, 拔管后支持 (无论是否同步), NCPAP 或 BiPAP 的挽救性治疗。	NIPPV 与 NCPAP 作为初始呼吸支持模式的疗效有争议; 推荐优先考虑 NIPPV 或 SNIPPV 作为 MV 拔管后呼吸支持;	比 NCPAP 易腹胀。但与 CPAP 相比, NIPPV 发生消化道穿孔、NEC 的风险无显著增加, 且降低气漏发生风险, 在 IVH 发生率上无差异。	用于 RDS 和拔管后呼吸支持时, 与 NCPAP 和 BiPAP 相比, NIPPV 降低插管率和再插管风险, 在死亡和 BPD 发生上无差异 [53]; 与 NCPAP 及非同步的 NIPPV 相比, SNIPPV 可降低 CLD 发生风险。与 NCPAP 相比, NIPPV 降低早产儿频发呼吸暂停风险。
BiPAP (流量触发型压力支持通气模式, 吸气相相当于 PSV, 呼气相相当于 PEEP)	交替提供 P _{high} 和 P _{low} , 达到自主呼吸和控制通气并存, 增加通气量, 防止气道塌陷, 提高人机协调性。	RDS、AOP 的初始治疗, 拔管后呼吸支持或过渡	是否优于 NCPAP 无证据。	同 CPAP。	在改善氧合和 CO ₂ 排出的效果上, BiPAP 与 NCPA 有争议。作为拔管后过渡治疗时, BiPAP 拔管时间早于 NIPPV, 两者插管成功率相当。
nHFOV (NCPAP 基础上叠加高频振荡。)	保持持续肺膨胀, 潮气量小, 增加 CO ₂ 排出, 降低容量伤、压力伤 (无论是否同步)。	NIV 失败的挽救性治疗 (特别是高碳酸血症), 拔管后支持	是否作为无创呼吸支持模式的首选存在争议, 不推荐常规使用。	除常见无创通气并发症外, 需警惕呼吸抑制 (<4 HZ), 增加气漏和颅内出血风险。	在 8 项随机对照试验的荟萃分析中, 与 nCPAP/BiPAP 相比, nHFOV 显著改善了二氧化碳的清除, 并减少了插管的需要 [54]。

Continued

nHFNC (加温加湿高流量气流冲洗鼻咽部, 流量范围约为 2~12 L/min)	减少解剖死腔, 减少吸气阻力, 提供正压, 改善肺顺应性。方便、舒适。	RDS、AOP, 拔管后支持, CPAP 或 NIPPV 降阶支持	不推荐作为 NRDS 的常规治疗, 特别是 GA ≤ 28 周、体重 < 1000 g 早产儿; 2022 年欧洲 RDS 管理指南建议, 对于较成熟早产儿(GA > 28 周), HFNC 可作为 NCPAP 的另一选择, 前提是可以为失败的患儿提供 NCPAP/NIPPV。不适合超早产儿。与 PS 的应用效果不确定。	支持压力高度变化, 存在过高压力风险。与 CPAP 相比, 鼻腔损伤率低, 气胸发生率较低。	大部分研究表明对于 GA > 28 周, 体重 > 1000 g 患儿, 在治疗轻中度 RDS 或拔管后支持上, HFNC 可取得 NCPAP 一样的效果, 并发症上午显著差异。
NIV-NAVA (利用横膈膜的电活动 EA _{di} , 使用嵌入电极的特殊鼻胃管提供同步呼吸)	降低 PIP、氧气需求和呼吸肌负荷; 漏气补偿; 同步性好	AOP 或呼吸衰竭的初步支持, 拔管后过渡治疗, CPAP 失败的补救治疗	无足够证据, 小样本表明可应用与胎龄小的早产儿, 气漏量大时仍有效果	气胸, 胃胀气。目前关于 NIV-NAVA 并发症报道较少	与 NIPPV 相比, NIV-NAVA 治疗极低体重儿期间发生心动过缓天数显著减少; NIV-NAVA 的 PIP 和 FiO ₂ 低于 NIPPV; 在超低体重儿拔管后治疗上, NIV-NAVA 的 72 小时内拔管失败率低于 NCPAP

Table 3. Respiratory support options for preterm infants

表 3. RDS 早产儿呼吸支持选择

	RDS 患儿呼吸支持选择		
	首选	次选	备选
GA ≤ 28 weeks ^{1,2}	CPAP	MV	/
GA > 28 weeks ^{1,2}	CPAP	HFNC	MV
拔管后	SNIPPV	CPAP	HFNC

¹ 尽可能避免机械通气, 需要机械通气的早产儿可给予气管内表面活性剂(如, poractant alfa 200 mg/kg)。

² 需要表面活性剂的早产儿, 考虑延迟拔管, LISA(微创表面活性剂给药), 或插管 - 表面活性剂 - 拔管技术(INSURE)。

7. 机械通气

进行呼吸机辅助支持的目标是进行充分气体交换并最大程度减少肺损伤, 特别是呼吸机诱发的肺损伤(ventilator-induced lung injury, VILI)和 BPD。VILI 的原因可能是通气压力过大(气压伤)、肺组织过度拉伸(容积伤)、肺泡腔的周期性塌陷(肺不张), 以及高 FiO₂。有创机械通气(IMV)和补氧是 BPD 发生的两个主要危险因素。早产程度是有创机械通气需求的主要预测因素, 胎龄越小, 需要有创机械通气的可能性越高, 尤其是超早产婴儿(胎龄 < 28 周)。有关早产儿机械通气的要点见表 4。超早产儿支气管肺发育不良 BPD 发生率约 40%, 与长期的肺功能受损和不良的神经后果有关[47] [55]。一项队列研究显示, 平均气道压(MAP)可作为需要长期正压通气的超早高危儿接受气管插管高风险的临床指标[56]。机械通气时时, SIPPV 是主流的初始模式选择(84%), 但多数选择压力控制模式(PLV)而非容量目标(VTV), 可能与在资源有限的环境中, PLV 更为普及、费用更低且更易于使用有关。对于呼吸机控制与限制类型, 推荐容量目标通气, 可降低死亡率及机械通气时间, 减少 PCO₂ 波动, 降低颅内出血、气胸、BPD 的发生[57]。有创通气作为无创呼吸支持的挽

救治,应尽量缩短MV时间。持续有创通气2周后可考虑小剂量地塞米松以促进拔管。高频振荡通气(HFOV)作为一种肺保护性通气策略,以超生理频率,通过使用持续扩张压力(CDP)以小潮气量快速输送到最佳充气肺,促进气体交换(见表5)。HFOV以提供非常强大的二氧化碳清除能力这一优势成为研究热点。与CMV相比,Meta分析显示HFOV组BPD略有降低,但代价是更高的漏气率和更多的短期神经不良事件的发生[58]。欧洲RDS管理指南推荐:肺保护性模式如VTV或HFOV应是需要机械通气RDS患儿的首选(A1)。HFOV与VTV相结合的通气模式是呼吸机通过近端压力不断输送设定的高频潮气量。为了维持目标潮气量,当增加频率时,呼吸机产生的近端压力也会增加,但传递到肺的远端压力波动较小。与HFOV相比,HFOV-VG可保持潮气量和二氧化碳弥散系数(DCO₂)稳定,减少容量伤、气压伤以及高低碳酸血症发生率,可使VILI最小化,减轻脑白质损伤[59][60]。目前相关研究有限,这一策略的安全性和有效性还需循证医学支持。

Table 4. Review on mechanical ventilation in preterm infants

表 4¹. 早产儿机械通气要点

有创机械通气	
优选选择无创呼吸支持如 nCPAP 以及以避免 MV	
主要原则	使 VILI 最小化: 支持气体交换同时使 VILI 最小化的治疗策略包括:
	对于 nCPAP 失败并需要侵入性机械通气的新生儿, 肺保护策略包括:
	优先使用 Tv4~6 ml/kg 的 VTV, 以最大限度减少容量伤
	应用 PEEP 维持肺复张及避免肺不张
	避免高 FiO ₂
	设定不以正常水平为目标的气体交换目标(即适度的允许性高碳酸血症)
	HFOV 或 HFJV 用于 VILI 高风险新生儿或 CMV 通气时难治性呼吸衰竭新生儿的挽救治疗
实现气体交换: CMV 时实现通气(清除 CO ₂)和氧合(吸收 O ₂)的主要方法:	通气-CO ₂ 清除主要由分钟通气量(即 RR 和 Tv)决定。
	氧合 - 主要由 MAP 和 FiO ₂ 决定。在 CMV 中, MAP 在很大程度上由 PEEP 决定。
MV 的指征	优化选择无创支持, 但如果新生儿出现以下任何气体交换不足迹象, 我们通常会插管并启动侵入性 MV。
	PH < 7.20, PaCO ₂ > 65 mmhg
	需要 FiO ₂ > 0.4~0.5 才能达到 SpO ₂ 目标
	每小时多次呼吸暂停发作并伴有饱和度降低和心动过缓有关, 或在几小时内超过一次需要正压通气
	主要依靠气体交换的客观指标来定义 CPAP 失败。然而, 阈值并不是最佳设定的, 这些参数应结合其他临床结果来解释。对于呼吸困难、血流动力学不稳定或持续性代谢性酸中毒的新生儿, 通常使用较低的阈值过渡到有创 MV。
初始模式和设置	呼吸机的模式和设置必须个体化, 不同患者以及同一患者不同时间呼吸需求不同。通常使用 CMV 启动 MV, HFV 用于难治性呼吸衰竭的挽救治疗(选择性 HFOV 漏气率高于 CMV)。部分中心可能会使用 HFV 作为 VILI 高危新生儿的初始呼吸策略。
模式:	通常使用指令通气和自发呼吸的同步模式(即 SIMV + PS 或 ACV)
	优先在所有早产儿中使用 VTV
	如果存在难以可靠显示递送 Tv 的技术支持(例如, 大 ETT 泄漏)或 VTV 不可用, 我们使用 PLV(PLV 时不易因漏气而出错但呼吸间潮气量差异显著)
初始设置	Tv 4~6 ml/kg (早产儿出生体重较低者可稍微提高初始 Tv, 抵消相对较大的固定死腔量)
	PEEP 5~6 cmH ₂ O
	Ti 0.35~0.4 s

Continued

参数调整	优化氧合: 主要通过肺容量复张(即增加 PEEP), 或增加 FiO_2 ($\leq 50\%$)	
	优化通气: 调整分钟通气量(如潮气量和呼吸频率)	
监测	连续血氧饱和度监测	
	连续体格检查评估呼吸功(明显的呼吸过速或呼吸困难表明通气支持不充分)	
	适当的监测包括	连续血气分析 在许多情况下, 血气 CBG (毛细血管血气); VBG (静脉血气)是足够的(有轻度低估 PH 和高估 CO_2 倾向)。但在某些情况下, 可能需要放置动脉导管进行 ABG (动脉血气)采样(如果新生儿需要每 4~6 小时采一次血或血液动力学不稳定, 需要主动滴定血管活性药物)
		经皮 CO_2 监测(TCOM)可在特定情况下使用, 如通气严重受损的新生儿或预计 PCO_2 水平发生动态变化时, 特别是在过渡到或调整 HFOV 时(低或高碳酸血症均可导致新生儿生发基质 - 脑室内出血)
	呼吸机监测, 包括呼吸机测量的 PIP 和呼出 T_v	
谨慎使用胸片检查, 以指导呼吸机设置(CMV 的 PEEP 或 HFOV 的 MAP)和确定急性变化(如漏气、ETT 移位)		
气体交换目标	氧合目标: 目标 SpO_2 90%~94%, 仪器报警限值应设置为 89%和 95%; 并制定早产儿 ROP 筛查及治疗方案。	
二氧化碳目标	对于大多数早产儿, 在出生后几周内: PCO_2 的目标是 40~65 mmHg (即适度的允许性高碳酸血症: 可限制机械通气支持的程度和持续时间, 降低 VILI), 避免 $PCO_2 < 35$ mmhg, 防止脑白质损伤。	
	对于患有 BPD 的大龄早产儿, 只要 PH 值保持在 7.25 以上, 放宽 CO_2 指标是合理的	

¹VILI: 呼吸机相关性肺损伤; MV: 机械通气; nCPAP: 经鼻持续气道正压; VTV: 容量目标通气; T_v : 潮气量; PEEP: 呼气末正压; FiO_2 : 吸入氧浓度分数; HFOV: 高频振荡通气; HFJV: 高频射流通风; CMV: 常规机械通气; RR: 呼吸频率; MAP: 平均气道压力; $PaCO_2$: 动脉二氧化碳分压; SpO_2 : 外周血氧饱和度; HFV: 高频通气; SIMV + PS: 同步间歇指令通风 + 压力支持; ACV: 辅助控制通气; PLV: 压力限制通气; ETT: 气管插管; T_i : 吸气时间; PIP: 吸气峰压。

Table 5. Review on high-frequency oscillatory ventilation

表 5. 高频振荡通气要点

挽救性 HFOV 指征	PIP 水平 > 25 cmH_2O 才能达到目标潮气量	
	PEEP 水平 > 8 cmH_2O 或 $FiO_2 > 0.40$ 至 >0.50 才能达到目标 SpO_2 水平	
高频振荡通气参数设置	漏气, 如气胸或间质性肺气肿(多考虑 HFJV)	
	MAP 比 CMV 高 2 cmH_2O , 然后调整至胸片显示肺充分扩张	
	初始设置	振幅从 15~20 开始并稳步增加, 直到观察到胸壁震荡
	参数设置	频率从 12 Hz 开始
参数调整	CO_2 清除: 主要通过调整 ΔP 来实现, 也可以通过降低 F 来增加 CO_2 清除(不支持)	
	氧合: 主要通过调整 MAP 实现	
缺点	增加气漏发生率, 血流动力学不稳定(HFOV 的 MAP 常为 CMV 的 1.5 倍, 可能带来更高的肺血流阻力)、脑损伤风险等	
优化	使用 HFOV + VG 模式, 可稳定潮气量, 减少高低碳酸血症发生率, 有降低 BPD 及机械通气时长等优势。	

8. 结论

超早产儿早期呼吸管理实践的进步有助于降低病死率及严重并发症。产前糖皮质激素和标准化产房护理是必要的, 预防性或补救性使用肺表面活性物质是安全和有效的。优化选择无创呼吸支持, 避免机械通气, 以预防 VILI 和 BPD。无创通气失败需要快速识别和改进治疗。在大多数情况下, 微创肺表面活性物质联合无创通气支持并补充咖啡因治疗被认为是新生儿呼吸窘迫的首选策略。

利益冲突

作者声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes (1995) Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. *JAMA*, **273**, 413-418. <https://doi.org/10.1001/jama.273.5.413>
- [2] Committee on Obstetric Practice (2017) Committee Opinion No. 713: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. *Obstetrics & Gynecology*, **130**, e102-e109. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002237>
- [3] Sweet, D.G., Carnielli, V.P., Greisen, G., Hallman, M., Klebermass-Schrehof, K., et al. (2023) European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update. *Neonatology*, **120**, 3-23. <https://doi.org/10.1159/000528914>
- [4] Travers, C.P., Carlo, W.A., McDonald, S.A., et al. (2018) Mortality and Pulmonary Outcomes of Extremely Preterm Infants Exposed to Antenatal Corticosteroids. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, **218**, 130.e1-130.e13.
- [5] Blankenship, S.A., Brown, K.E., Simon, L.E., Stout, M.J. and Tuuli, M.G. (2020) Antenatal Corticosteroids in Preterm Small-for-Gestational Age Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, **2**, Article ID: 100215. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100215>
- [6] McGoldrick, E., Stewart, F., Parker, R. and Dalziel, S.R. (2020) Antenatal Corticosteroids for Accelerating Fetal Lung Maturation for Women at Risk of Preterm Birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 12, CD004454. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004454.pub4>
- [7] Roberts, D., Brown, J., Medley, N. and Dalziel, S.R. (2017) Antenatal Corticosteroids for Accelerating Fetal Lung Maturation for Women at Risk of Preterm Birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **3**, CD004454. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004454.pub3>
- [8] Deshmukh, M. and Patole, S. (2018) Antenatal Corticosteroids in Impending Preterm Deliveries before 25 Weeks' Gestation. *ADC Fetal & Neonatal Edition*, **103**, F173-F176. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-313840>
- [9] Hallman, M., Ronkainen, E., Saarela, T.V. and Marttila, R.H. (2022) Management Practices during Perinatal Respiratory Transition of Very Premature Infants. *Frontiers in Pediatrics*, **10**, Article ID: 862038. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.862038>
- [10] Seckl, J.R. (2004) Prenatal Glucocorticoids and Long-Term Programming. *European Journal of Endocrinology, Supplement*, **151**, U49-U62. <https://doi.org/10.1530/eje.0.151u049>
- [11] Ninan, K., Liyanage, S.K., Murphy, K.E., Asztalos, E.V. and McDonald, S.D. (2022) Evaluation of Long-Term Outcomes Associated with Preterm Exposure to Antenatal Corticosteroids: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Pediatrics*, **176**, e220483. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.0483>
- [12] American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice (2017) Committee Opinion No. 713: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. *Obstetrics & Gynecology*, **130**, e102-e109. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002237>
- [13] Wapner, R.J., Sorokin, Y., Mele, L., Johnson, F., Dudley, D.J., Spong, C.Y., et al. (2007) Long-Term Outcomes after Repeat Doses of Antenatal Corticosteroids. *The New England Journal of Medicine*, **357**, 1190-1198. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa071453>
- [14] Crowther, C.A., McKinlay, C.J., Middleton, P. and Harding, J.E. (2015) Repeat Doses of Prenatal Corticosteroids for Women at Risk of Preterm Birth for Improving Neonatal Health Outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **7**, CD003935. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003935.pub4>
- [15] Brownfoot, F.C., Gagliardi, D.I., Bain, E., Middleton, P. and Crowther, C.A. (2013) Different Corticosteroids and Regimens for Accelerating Fetal Lung Maturation for Women at Risk of Preterm Birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 8, CD006764. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006764.pub3>

- [16] Subramaniam, P., Ho, J.J. and Davis, P.G. (2021) Prophylactic or Very Early Initiation of Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) for Preterm Infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **10**, CD001243. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001243.pub4>
- [17] Kirpalani, H., Ratcliffe, S.J., Keszler, M., Davis, P.G., et al. (2019) Effect of Sustained Inflation vs Intermittent Positive Pressure Ventilation on Bronchopulmonary Dysplasia or Death among Extremely Preterm Infants: The SAIL Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **321**, 1165-1175. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.1660>
- [18] Jobe, A.H. (1993) Pulmonary Surfactant Therapy. *The New England Journal of Medicine*, **328**, 861-868. <https://doi.org/10.1056/NEJM199303253281208>
- [19] Soll, R.F. (2000) Synthetic Surfactant for Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **1998**, CD001149. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001149>
- [20] Jena, S.R., Bains, H.S., Pandita, A., Verma, A., Gupta, V., Kalleem, V.R., et al. (2019) Surfactant Therapy in Premature Babies: SurE or InSurE. *Pediatric Pulmonology*, **54**, 1747-1752. <https://doi.org/10.1002/ppul.24479>
- [21] Pandita, A. and Panza, R. (2020) Sure or Insure. *Pediatric Pulmonology*, **55**, 18-19. <https://doi.org/10.1002/ppul.24573>
- [22] Kribs, A., Roll, C., Göpel, W., Wieg, C., Groneck, P., Laux, R., et al. (2015) Nonintubated Surfactant Application vs Conventional Therapy in Extremely Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatrics*, **169**, 723-730. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.0504>
- [23] Abdel-Latif, M.E., Davis, P.G., Wheeler, K.I., de Paoli, A.G. and Dargaville, P.A. (2021) Surfactant Therapy via Thin Catheter in Preterm Infants with or at Risk of Respiratory Distress Syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **5**, CD011672. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011672.pub2>
- [24] 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>
- [25] Köroğlu, O.A., MacFarlane, P.M., Balan, K.V., et al. (2014) Anti-Inflammatory Effect of Caffeine Is Associated with Improved Lung Function after Lipopolysaccharide-Induced Amnionitis. *Neonatology*, **106**, 235-240. <https://doi.org/10.1159/000363217>
- [26] Chavez, L. and Bancalari, E. (2022) Caffeine: Some of the Evidence behind Its Use and Abuse in the Preterm Infant. *Neonatology*, **119**, 428-432. <https://doi.org/10.1159/000525267>
- [27] Schmidt, B., Roberts, R.S., Davis, P., Doyle, L.W., Barrington, K.J., Ohlsson, A., et al. (2006) Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. *The New England Journal of Medicine*, **354**, 2112-2121. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa054065>
- [28] Schmidt, B., Roberts, R.S., Davis, P., Doyle, L.W., Barrington, K.J., Ohlsson, A., et al. (2007) Long-Term Effects of Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. *The New England Journal of Medicine*, **357**, 1893-1902. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa073679>
- [29] Schmidt, B., Anderson, P.J., Doyle, L.W., Dewey, D., Grunau, R.E., Asztalos, E.V., et al. (2012) Survival without Disability to Age 5 Years after Neonatal Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. *JAMA*, **307**, 275-282. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.2024>
- [30] National Guideline Alliance (UK) (2019) Specialist Neonatal Respiratory Care for Babies Born Preterm. National Institute for Health and Care Excellence (UK), London. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng124>
- [31] Abu-Shaweesh, J.M. and Martin, R.J. (2017) Caffeine Use in the Neonatal Intensive Care Unit. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, **22**, 342-347. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.2024>
- [32] Patel, R.M., Leong, T., Carlton, D.P. and Vyas-Read, S. (2013) Early Caffeine Therapy and Clinical Outcomes in Extremely Preterm Infants. *Journal of Perinatology*, **33**, 134-140. <https://doi.org/10.1038/jp.2012.52>
- [33] Katheria, A.C., Sauberan, J.B., Akotia, D., et al. (2015) A Pilot Randomized Controlled Trial of Early versus Routine Caffeine in Extremely Premature Infants. *American Journal of Perinatology*, **32**, 879-886. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1543981>
- [34] Dekker, J., Hooper, S.B., van Vonderer, J.J., et al. (2017) Caffeine to Improve Breathing Effort of Preterm Infants at Birth: A Randomized Controlled Trial. *Pediatric Research*, **82**, 290-296. <https://doi.org/10.1038/pr.2017.45>
- [35] Dix, L.M.L., van Bel, F., Baerts, W. and Lemmers, P.M.A. (2018) Effects of Caffeine on the Preterm Brain: An Observational Study. *Early Human Development*, **120**, 17-20. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2018.03.008>
- [36] Silva, C.G., Métin, C., Fazeli, W., et al. (2013) Adenosine Receptor Antagonists Including Caffeine Alter Fetal Brain Development in Mice. *Science Translational Medicine*, **5**, 197ra104. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3006258>
- [37] Hvolgaard, M.S., Obel, C., Olsen, J., Niclasen, J., et al. (2017) Maternal Caffeine Consumption during Pregnancy and Behavioral Disorders in 11-Year-Old Offspring: A Danish National Birth Cohort Study. *The Journal of Pediatrics*, **189**, 120-127.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.06.051>

- [38] Vesoulis, Z.A., McPherson, C., Neil, J.J., Mathur, A.M. and Inder, T.E. (2016) Early High-Dose Caffeine Increases Seizure Burden in Extremely Preterm Neonates: A Preliminary Study. *Journal of Caffeine Research*, **6**, 101-107. <https://doi.org/10.1089/jcr.2016.0012>
- [39] Liu, S.S., Zhang, X.L., Liu, Y.C., Yuan, X., et al. (2020) Early Application of Caffeine Improves White Matter Development in Very Preterm Infants. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, **281**, Article ID: 103495. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2020.103495>
- [40] Patel, R.M., Zimmerman, K., Carlton, D.P., et al. (2017) Early Caffeine Prophylaxis and Risk of Failure of Initial Continuous Positive Airway Pressure in Very Low Birth Weight Infants. *The Journal of Pediatrics*, **190**, 108-111.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.07.006>
- [41] Lim, S.Y., May, C.B., Johnson, P.N., et al. (2023) Caffeine Dosing in Premature Neonates: Impact of Birth Weight on a Pharmacokinetic Simulation Study. *Pediatric Research*, **93**, 696-700. <https://doi.org/10.1038/s41390-022-02172-y>
- [42] Puia-Dumitrescu, M., Smith, P.B., Zhao, J., et al. (2019) Dosing and Safety of Off-Label Use of Caffeine Citrate in Premature Infants. *The Journal of Pediatrics*, **211**, 27-32.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.04.028>
- [43] Eichenwald, E.C. (2016) Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Apnea of Prematurity. *Pediatrics*, **137**, e20153757. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3757>
- [44] Support Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, et al. (2010) Early CPAP versus Surfactant in Extremely Preterm Infants. *The New England Journal of Medicine*, **362**, 1970-1979. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0911783>
- [45] Fischer, H.S. and Bührer, C. (2013) Avoiding Endotracheal Ventilation to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia: A Meta-Analysis. *Pediatrics*, **132**, e1351-e1361. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1880>
- [46] Wright, C.J., Polin, R.A. and Kirpalani, H. (2016) Continuous Positive Airway Pressure to Prevent Neonatal Lung Injury: How Did We Get Here, and How Do We Improve? *The Journal of Pediatrics*, **173**, 17-24.e12. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.02.059>
- [47] Stoll, B.J., Hansen, N.I., Bell, E.F., et al. (2015) Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA*, **314**, 1039-1051. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.10244>
- [48] Dargaville, P.A., Gerber, A., Johansson, S., et al. (2016) Incidence and Outcome of CPAP Failure in Preterm Infants. *Pediatrics*, **138**, e20153985. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3985>
- [49] Fernandez-Gonzalez, S.M., Sucasas Alonso, A., Ogando Martinez, A. and Avila-Alvarez, A. (2022) Incidence, Predictors and Outcomes of Noninvasive Ventilation Failure in Very Preterm Infants. *Children (Basel)*, **9**, 426. <https://doi.org/10.3390/children9030426>
- [50] Lemyre, B., Davis, P.G., De Paoli, A.G. and Kirpalani, H. (2017) Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation (NIPPV) versus Nasal Continuous Positive Airway Pressure (NCPAP) for Preterm Neonates after Extubation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2**, CD003212. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003212.pub3>
- [51] Ferguson, K.N., Roberts, C.T., Manley, B.J. and Davis, P.G. (2017) Interventions to Improve Rates of Successful Extubation in Preterm Infants. A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Pediatrics*, **171**, 165-174. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.3015>
- [52] Schulzke, S.M. and Stoecklin, B. (2022) Update on Ventilatory Management of Extremely Preterm Infants—A Neonatal Intensive Care Unit Perspective. *Pediatric Anesthesia*, **32**, 363-371. <https://doi.org/10.1111/pan.14369>
- [53] Kostekci, Y.E., Okulu, E., Bakirarar, B., et al. (2022) Nasal Continuous Positive Airway Pressure vs. Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation as Initial Treatment after Birth in Extremely Preterm Infants. *Frontiers in Pediatrics*, **10**, Article ID: 870125. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.870125>
- [54] Li, J., Li, X., Huang, X. and Zhang, Z. (2019) Noninvasive High-Frequency Oscillatory Ventilation as Respiratory Support in Preterm Infants: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Respiratory Research*, **20**, 58. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1023-0>
- [55] Cheong, J.L.Y. and Doyle, L.W. (2018) An Update on Pulmonary and Neurodevelopmental Outcomes of Bronchopulmonary Dysplasia. *Seminars in Perinatology*, **42**, 478-484. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2018.09.013>
- [56] Wai, K.C., Keller, R.L., Lusk, L.A., et al. (2017) Characteristics of Extremely Low Gestational Age Newborns Undergoing Tracheotomy: A Secondary Analysis of the Trial of Late Surfactant Randomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngology—Head & Neck Surgery*, **143**, 13-19. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2016.2428>
- [57] Klingenberg, C., Wheeler, K.I., McCallion, N., et al. (2017) Volume-Targeted versus Pressure-Limited Ventilation in Neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **10**, CD003666. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003666.pub4>
- [58] De Jaegere, A.P., Deurloo, E.E., van Rijn, R.R., et al. (2016) Individualized Lung Recruitment during High-Frequency Ventilation in Preterm Infants Is Not Associated with Lung Hyperinflation and Air Leaks. *European Journal of Pediatrics*

trics, **175**, 1085-1090. <https://doi.org/10.1007/s00431-016-2744-4>

- [59] Lin, H.Z., Lin, W.H., Lin, S.H., *et al.* (2022) Application of High-Frequency Oscillation Ventilation Combined with Volume Guarantee in Preterm Infants with Acute Hypoxic Respiratory Failure after Patent Ductus Arteriosus Ligation. *The Heart Surgery Forum*, **25**, E709-E714. <https://doi.org/10.1532/hcf.4825>
- [60] Rodríguez Sánchez de la Blanca, A., Sánchez, L.M., González, P.N., Ramos, N.C., *et al.* (2020) New Indicators for Optimal Lung Recruitment during High Frequency Oscillator Ventilation. *Pediatric Pulmonology*, **55**, 3525-3531. <https://doi.org/10.1002/ppul.25084>