专家述评

文章编号:1000-5404(2014)21-2158-04

经鼻间歇正压通气在新生儿中的应用:现状与未来



史 源,汪 丽 (400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所儿科)

[关键词] 无创呼吸支持;经鼻间歇正压通气;新生儿
[中图法分类号] R454.4;R722 [文献标志码] A

Nasal intermittent positive pressure ventilation in neonates: present status and future

Shi Yuan, Wang Li (Department of Pediatrics, Daping Hospital, Institute of Surgery Research, Third Military Medical University, Chongqing, 400042, China)

[**Abstract**] In recent years, noninvasive respiratory support in neonates to reduce the risk of tracheal intubation and its complications has become a hotspot of medical research. As a new noninvasive respiratory support mode, nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) is mainly applied to neonatal apnea, respiratory support after mechanical ventilation and the initial treatment mode of respiratory support. Compared with nasal continuous positive airway pressure (NCPAP), NIPPV further reduces the failure rate of extubation after mechanical ventilation and related complications. However, NIPPV has some deficiencies, such as airway pressure instability, the dangers of gastrointestinal flatulence and intracranial hemorrhage. Further basic and clinical researches are needed for the mechanism, indication and long-term effects of NIPPV.

[**Key words**] noninvasive respiratory support; nasal intermittent positive pressure ventilation; newborn

Supported by the National Natural Science Foundation of China (81100468). Corresponding author: Shi Yuan, E-mail: petshi530@vip.163.com

新生儿气管插管和机械通气技术的进步,使新生儿呼吸系统疾病如新生儿呼吸窘迫综合征(neonatal respiratory distress syndrome, NRDS)、胎粪吸入综合征(meconium aspiration syndrome, MAS)、新生儿呼吸衰竭的病死率显著降低,然而,气管插管和机械通气的并发症,特别是呼吸机相关性肺炎(ventilator associated pneumonia, VAP)、机械通气导致的肺损伤、支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)等仍然是导致新生儿预后不良的主要问题[1]。在新生儿中应用无创呼吸支持以减少气管插管和机械通气的并发症,降低新生儿病死率是近年来新生儿医学研究的热点问题。

[基金项目] 国家自然科学基金(81100468)

[通信作者] 史 源,男,博士,主任医师,教授,博士研究生导师。担任美国儿科学会会员(FAAP)、中国医学救援协会儿童医学救援分会副会长,全军儿科专业委员会副主任委员,中国医师协会新生儿科医师分会常务委员,中国医师协会儿科医师分委会委员,中华医学会儿科分会新生儿学组委员,重庆市医学会儿科专业委员会副主任委员,《中华实用儿科临床杂志》、《中国新生儿科杂志》、《中国小儿急救医学杂志》、《中国当代儿科杂志》、《中国循证儿科杂志》、《临床儿科杂志》、《第三军医大学学报》、《重庆医学》等杂志编委或常务编委,《*Pediatrics*》、《*Early Human Development*》、《*Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*》、《中华医学杂志英文版》审稿人。获军队科技(医疗)成果二等奖2项、省部级科技(医疗)成果三等奖2项。在SCI收录的《*Pediatrics*》《*Pediatric Research*》、《*The Journal of Pediatrics*》、《*Archive of Disease in Childhood*》、《*Biology of the Neonate*》、《*Early Human Development*》等核心期刊发表论著15篇。论文已被四十多种国际重要医学和生物学杂志一百多次引用或转载,在国家科学技术部公布的1997年全国科技论文统计排名中,国际论文被引用次数全国个人排名第2位。主要从事新生儿危重症方面的研究。E-mail: petshi530@vip.163.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20140918.1047.014.html(2014-09-18)

1 经鼻持续气道正压通气在新生儿中的应用

在新生儿中,早期广泛应用的无创呼吸支持模式是经鼻持续气道正压通气(nasal continuous positive airway pressure, nCPAP)。nCPAP自1971年开始应用于新生儿以来,已逐步在世界范围内得到广泛应用[2]。nCPAP主要用于治疗NRDS和早产儿呼吸暂停,并应用于机械通气后气管插管拔管时的过渡治疗,nCPAP已被证实可显著减少机械通气后拔管的失败率,降低BPD的发病率和NRDS的病死率[3-4]。nCPAP的主要作用在于降低气道阻力、增加功能残气量、减少呼吸暂停、提高肺容量和氧合等[5]。然而,nCPAP的治疗效果仍然具有局限性,一些早期使用

nCPAP治疗的新生儿仍然会发展成为呼吸衰竭,常见的病因包括肺部疾病持续进展、严重早产儿呼吸暂停和肺膨胀不全等[6]。此外,多达25%~40%的机械通气后拔管的早产儿应用nCPAP治疗后仍然失败而不得不再次进行气管插管。

2 经鼻间歇正压通气在新生儿呼吸治疗中的作用机制及影响因素

近年来,被称之为nCPAP增强版的一种新的无创呼吸支持模式——经鼻间歇正压通气(nasal intermittent positive pressure ventilation, NIPPV)在国外得到高度重视。现有的研究提示[7-8],应用NIPPV能够降低新生儿机械通气后再次气管插管的比率,有助于治疗早产儿呼吸暂停,并可作为新生儿无创呼吸支持治疗的初始模式。

nCPAP在新生儿中的生理学效应已经得到阐明,但是,NIPPV对呼吸生理的影响及其作用机制迄今仍不完全清楚。目前认为,NIPPV的主要作用机制包括以下几个方面:①增加功能残气量;②增加潮气量和每分通气量;③提高平均气道压力,支持肺泡扩张等。Migliori等[9]在胎龄为24~31周的早产儿中发现,与应用nCPAP比较,NIPPV显著增加经皮血氧饱和度和氧分压。Moretti等[10]在对出生体质量<1 500 g的早产儿机械通气后的研究中发现,NIPPV较nCPAP具有更高的潮气量和每分通气量,其二氧化碳分压和呼吸频率也更低。Kiciman等[11]提出,与nCPAP比较,NIPPV可能加强了患儿胸部和腹部呼吸运动的同步协调。Kulkarni等[12]认为NIPPV较之nCPAP提高了患儿的呼吸效率。总之,NIPPV可能改善新生儿呼吸功能,但其作用机制尚需深入探讨。

影响NIPPV这样的无创呼吸支持模式疗效的一个重要因素是如何不进行气管插管而能将呼吸机提供的气体压力传导于下呼吸道。在成年和儿童患者中,NIPPV可以应用紧密固定的面罩或鼻罩,早期在新生儿中应用NIPPV也是应用罩住口和鼻的面罩式方法,但已有文献提示这种面罩式NIPPV可能导致新生儿头面部损伤[13]。因而,目前在新生儿中应用NIPPV时,几乎都是应用鼻塞式NIPPV,但这种方式有或多或少的气体自口或鼻漏出,难以准确评估呼吸机提供且传导于下呼吸道的气体压力。新的模式例如应用特殊鼻导管的NIPPV正在研究之中。关于NIPPV参数的设定,由于NIPPV并非像气管插管后机械通气一样形成一个完全密闭的呼吸支持系统,因而其吸气峰压(peak inspiratory pressure, PIP)受到很多因素的影响,大部分NIPPV研究应用的PIP水平类似于气管插管进行机械通气水平,也有部分研究报道应用较气管插管时高2~4 cmH_2O水平的PIP。至于呼气末正压(positive end expiratory pressure, PEEP)则几乎都应用nCPAP一样的PEEP范围即3~6 cmH_2O。

3 NIPPV在新生儿中的应用

目前提出的新生儿应用NIPPV的适应证主要包括以下3个方面:①新生儿呼吸暂停;②气管拔管后的呼吸支持;③作为机械通气的初始治疗模式。早期的研究主要集中于早产儿RDS,新的研究包括晚期早产儿和足月儿RDS、MAS、新生儿肺炎等,一旦患儿发生轻、中度呼吸衰竭,需要无创呼吸支持时,均可考虑应用NIPPV。

3.1 NIPPV应用于新生儿呼吸暂停

关于NIPPV治疗新生儿呼吸暂停,Ryan等[14]在随机的6 h队列研究中发现,NIPPV与nCPAP似乎没有显著差别。Lin等[15]在随机的4 h观察中却发现,NIPPV组较nCPAP组,呼吸暂停的严重程度和发生次数均显著降低。最新的Meta分析表明,NIPPV在治疗新生儿呼吸暂停较nCPAP更有优势[16]。

3.2 NIPPV应用于气管拔管后

在应用于气管拔管后的无创呼吸支持方面,来自世界各地的多项随机对照研究[17-19]均表明,应用NIPPV组的拔管失败率均显著低于应用nCPAP组。Meta分析表明[20],NIPPV能够显著降低拔管失败率。NIPPV应用于气管拔管后撤离呼吸机已逐渐成为共识。尽管未能显示NIPPV在减少BPD发生率方面的效果,但由于NIPPV可减少气管插管的应用,缩短呼吸机应用的时间,可能会减轻气管插管机械通气导致的肺损伤,从而减少BPD的发生。回顾性的临床研究表明[9],在出生体质量为500~750 g超未成熟儿中,应用NIPPV较nCPAP具有更低的BPD发生率、神经发育损伤发生率及病死率。

3.3 NIPPV作为呼吸支持治疗的初始模式

目前研究关注的焦点问题是将NIPPV作为呼吸支持治疗的初始模式应用于新生儿。最新国内外研究均显示,NIPPV的应用可以改善呼吸暂停、降低气管插管的比例,从而降低有创呼吸支持可能导致的肺损伤,并最终改善预后结局,降低病死率[20-23]。然而,由于世界各地的不同研究在临床应用方案、预后判断指标等方面存在较大的异质性,目前关于NIPPV作为新生儿呼吸支持的初始模式的意见并不完全统一。争议的问题主要在于:相对于nCPAP,NIPPV是否能够减少NRDS患儿气管插管的比率?针对不同胎龄的新生儿如超未成熟儿、早产儿、近足月儿和足月儿,NIPPV的疗效是否有所不同?关于BPD,NIPPV是否可以减少BPD的发生?此外,NIPPV能否减少NRDS患儿呼吸支持时间,从而减少后续相关并发症?特别是对于NIPPV在不同胎龄儿中的应用,目前也存在需要进一

步明确的问题。迄今为止,大量的NIPPV研究几乎都来自于早产儿和低出生体重儿,而关于近足月儿和足月儿的研究甚少。最新关于早产儿的Meta分析提示[22],NIPPV可以显著降低气管插管的比例,尤其在与肺表面活性物质联合应用时其疗效更为显著。但是在胎龄小于30周或者出生体质量<1 500 g的更小的早产儿中,NIPPV和nCPAP疗效似乎相当,可能与这些超未成熟儿更多需要气管插管进行机械通气相关。而目前较少关于近足月儿和足月儿的研究,仅有的少数报道也提示NIPPV和nCPAP的疗效并无显著差别。因而,NIPPV应用于不同胎龄的新生儿,其疗效是否有所不同尚需要深入探讨。不少单中心、较小样本的研究[24]表明NIPPV可以减少BPD的发生率;然而,最新发表的Meta分析[22]提示在减少BPD方面,NIPPV似乎较nCPAP并无具有统计学意义的显著优势;尤其是发表在《新英格兰医学杂志》上的最新的来自欧美的大样本多中心随机对照研究提示[25],在出生体质量<1 000 g或/和胎龄小于30周的早产儿中,应用NIPPV和应用nCPAP组的BPD发生率和病死率无显著差别。NIPPV与nCPAP在降低BPD方面的疗效果真是完全相似的吗?仍然需要未来的研究给出答案。对于NRDS患儿呼吸支持时间,Ramanathan等[26]和国内的报道[27]表明NIPPV能显著减少NRDS患儿呼吸支持时间,而Kugelman等[28]、Sai-Sunil-Kishore等[29]和Meneses等[30]的研究结果却并未发现显著差异,同样需要进一步的多中心大样本随机对照研究加以证实。

4 尚需解决的问题

尽管NIPPV开始得到广泛的应用并取得显著的治疗效果,然而,NIPPV仍然存在一些不足之处。有研究提示NIPPV并非一个完全封闭的通气系统,所提供的PIP在治疗过程中存在变化,与预设的PIP数值不能保持一致,从而影响NIPPV的治疗效果[31]。一项在极低出生体重儿中进行的4 h随机交叉试验提出,使用新的可变流量的nCPAP可能对治疗早产儿呼吸暂停更有效[32]。也有研究提示,将NIPPV或nCPAP作为呼吸支持的初始模式,72 h内需气管插管行机械通气的比例差异并无统计学意义[33]。

此外,NIPPV还有尚待解决和回答的问题。首先,关于使用鼻塞、面罩或特殊鼻导管的比较,尽管大多数新生儿病房已使用短的双鼻塞,但还有少数新生儿病房仍在使用仅罩住鼻部的面罩,新的特殊鼻导管的效果如何还需要更多临床试验。其次,关于同步NIPPV与非同步NIPPV的问题,目前还缺乏同步NIPPV与非同步NIPPV之间比较的报道。应用非同步NIPPV的研究表明,绝大多数患儿能够顺利地适应呼吸机,不过,非同步NIPPV可能在患儿呼气阶段提供较高压力,从而增加呼吸道压力导致气胸的危险性加大[34-35]。应用同步NIPPV的研究提示,由患儿触发的呼吸可能较由呼吸机本身触发的呼吸有更高的潮气量,疗效可能更为显著。

至于NIPPV可能的并发症也是临床十分关心的问题。早期的NIPPV使用中,主要提及的并发症是应用面罩时可能出现胃肠道扩张胀气和颅内出血的危险性[36]。nCPAP常见的并发症是胃扩张、鼻损伤和气胸,有理由推测这些并发症也可能发生在NIPPV的应用中。由于使用时间不长,早期病例较少,目前最为缺乏的是关于NIPPV的远期疗效研究,仅有一篇小样本、非随机、回顾性病例对照研究,观察了胎龄小于33周的新生儿在拔管后分别应用NIPPV和CPAP,比较2组患儿在BPD、营养和体质量增长方面的差异。结果表明,应用NIPPV的患儿,其发生BPD的比率为40%,显著低于应用nCPAP者的73%[12]。NIPPV对新生儿呼吸和神经系统健康、生长发育的长期影响尚需要严格的多中心随机对照研究。

目前的研究显示,NIPPV的使用确可降低新生儿机械通气后再次插管的比率,有助于治疗早产儿呼吸暂停,并可作为呼吸支持治疗的初始模式应用于NRDS等。然而,有关NIPPV的作用机制、NIPPV的调节、NIPPV的适应证、NIPPV的远期疗效等,尚需要更多基础与临床研究,尤其需要多中心的随机对照研究。

参考文献:

[1] Donn S M, Sinha S K. Minimising ventilator induced lung injury in preterm infants[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2006, 91(3): F226-F230.

[2] Gregory G A, Kitterman J A, Phibbs R H, *et al*. Treatment of the idiopathic respiratory-distress syndrome with continuous positive airway pressure[J]. N Engl J Med, 1971, 284(24): 1333-1340.

[3] Kirchner L, Weninger M, Unterasinger L, *et al*. Is the use of early nasal CPAP associated with lower rates of chronic lung disease and retinopathy of prematurity? Nine years of experience with the Vermont Oxford Neonatal Network[J]. J Perinat Med, 2005, 33(1): 60-66.

[4] Annibale D J, Hulsey T C, Engstrom P C, *et al*. Randomized, controlled trial of nasopharyngeal continuous positive airway pressure in the extubation of very low birth weight infants[J]. J Pediatr, 1994, 124(3): 455-460.

[5] Davis P G, Henderson-Smart D J. Nasal continuous positive airways pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2003(2): CD000143.

[6] Anton A, Tarrega J, Giner J, *et al*. Acute physiologic effects of nasal and full-face masks during noninvasive positive-pressure ventilation in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Respir Care, 2003, 48(10): 922-925.

[7] Owen L S, Morley C J, Davis P G. Neonatal nasal intermittent positive pressure ventilation: what do we know in 2007? [J]. Arch Dis Child

Fetal Neonatal Ed, 2007, 92(5): F414 - F418.
[8] Padman R, Lawless S T, Kettrick R G. Noninvasive ventilation via bilevel positive airway pressure support in pediatric practice[J]. Crit Care Med, 1998, 26(1): 169 - 173.
[9] Migliori C, Motta M, Angeli A, *et al*. Nasal bilevel vs. continuous positive airway pressure in preterm infants[J]. Pediatr Pulmonol, 2005, 40(5): 426 - 430.
[10] Moretti C, Gizzi C, Papoff P, *et al*. Comparing the effects of nasal synchronized intermittent positive pressure ventilation (nSIPPV) and nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) after extubation in very low birth weight infants[J]. Early Hum Dev, 1999, 56(2/3): 167 - 177.
[11] Kiciman N M, Andreasson B, Bernstein G, *et al*. Thoracoabdominal motion in newborns during ventilation delivered by endotracheal tube or nasal prongs[J]. Pediatr Pulmonol, 1998, 25(3): 175 - 181.
[12] Kulkarni A, Ehrenkranz R A, Bhandari V. Effect of introduction of synchronized nasal intermittent positive-pressure ventilation in a neonatal intensive care unit on bronchopulmonary dysplasia and growth in preterm infants[J]. Am J Perinatol, 2006, 23(4): 233 - 240.
[13] Pape K E, Armstrong D L, Fitzhardinge P M. Central nervous system patholgoy associated with mask ventilation in the very low birthweight infant: a new etiology for intracerebellar hemorrhages[J]. Pediatrics, 1976, 58(4): 473 - 483.
[14] Ryan C A, Finer N N, Peters K L. Nasal intermittent positive-pressure ventilation offers no advantages over nasal continuous positive airway pressure in apnea of prematurity[J]. Am J Dis Child, 1989, 143(10): 1196 - 1198.
[15] Lin C H, Wang S T, Lin Y J, *et al*. Efficacy of nasal intermittent positive pressure ventilation in treating apnea of prematurity[J]. Pediatr Pulmonol, 1998, 26(5): 349 - 353.
[16] Davis P G, Lemyre B, de-Paoli A G. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2001(3): CD003212.
[17] Khalaf M N, Brodsky N, Hurley J, *et al*. A prospective randomized, controlled trial comparing synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation versus nasal continuous positive airway pressure as modes of extubation[J]. Pediatrics, 2001, 108(1): 13 - 17.
[18] Shi Y, Tang S, Zhao J, *et al*. A prospective, randomized, controlled study of NIPPV versus nCPAP in preterm and term infants with respiratory distress syndrome[J]. Pediatr Pulmonol, 2014, 49(7): 673 - 678.
[19] Khorana M, Paradeevisut H, Sangtawesin V, *et al*. A randomized trial of non-synchronized Nasopharyngeal Intermittent Mandatory Ventilation (nsNIMV) *vs*. Nasal Continuous Positive Airway Pressure (NCPAP) in the prevention of extubation failure in pre-term < 1, 500 grams[J]. J Med Assoc Thai, 2008, 91(Suppl 3): S136 - S142.
[20] 史源, 唐仕芳, 赵锦宁, 等. 间歇与持续经鼻正压通气治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床疗效比较[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(18): 1991 - 1994.
[21] Tang S, Zhao J, Shen J, *et al*. Nasal intermittent positive pressure ventilation versus nasal continuous positive airway pressure in neonates: a systematic review and meta-analysis[J]. Indian Pediatr, 2013, 50(4): 371 - 376.
[22] Meneses J, Bhandari V, Alves J G. Nasal intermittent positive-pressure ventilation *vs* nasal continuous positive airway pressure for preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2012, 166(4): 372 - 376.
[23] Santin R, Brodsky N, Bhandari V. A prospective observational pilot study of synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation (SNIPPV) as a primary mode of ventilation in infants > or = 28 weeks with respiratory distress syndrome (RDS)[J]. J Perinatol, 2004, 24(8): 487 - 493.
[24] Shah V, O'Brien K. NIPPV after Surfactant Treatment for RDS Reduces the Need for Mechanical Ventilation at 7 Days of Age and BPD in Preterm Infants: Interpret Results with Caution[J]. J Clin Neonatol, 2012, 1(3): 115 - 117.
[25] Kirpalani H, Millar D, Lemyre B, *et al*. A trial comparing noninvasive ventilation strategies in preterm infants[J]. N Engl J Med, 2013, 369(7): 611 - 620.
[26] Ramanathan R, Sekar K C, Rasmussen M, *et al*. Nasal intermittent positive pressure ventilation after surfactant treatment for respiratory distress syndrome in preterm infants < 30 weeks' gestation: a randomized, controlled trial[J]. J Perinatol, 2012, 32(5): 336 - 343.
[27] 高薇薇, 谭三智, 陈运彬, 等. 鼻塞式同步间歇指令通气和持续气道正压通气在早产儿呼吸窘迫综合征中的应用比较[J]. 中国当代儿科杂志, 2010, 12(7): 524 - 526.
[28] Kugelman A, Feferkorn I, Riskin A, *et al*. Nasal intermittent mandatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome: a randomized, controlled, prospective study[J]. J Pediatr, 2007, 150(5): 521 - 526, 526. e1.
[29] Sai-Sunil-Kishore M, Dutta S, Kumar P. Early nasal intermittent positive pressure ventilation versus continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome[J]. Acta Paediatr, 2009, 98(9): 1412 - 1415.
[30] Meneses J, Bhandari V, Alves J G, *et al*. Noninvasive ventilation for respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial[J]. Pediatrics, 2011, 127(2): 300 - 307.
[31] Barrington K J, Bull D, Finer N N. Randomized trial of nasal synchronized intermittent mandatory ventilation compared with continuous positive airway pressure after extubation of very low birth weight infants[J]. Pediatrics, 2001, 107(4): 638 - 641.
[32] Manzar S, Nair A K, Pai M G, *et al*. Use of nasal intermittent positive pressure ventilation to avoid intubation in neonates[J]. Saudi Med J, 2004, 25(10): 1464 - 1467.
[33] Jackson J K, Vellucci J, Johnson P, *et al*. Evidence-based approach to change in clinical practice: introduction of expanded nasal continuous positive airway pressure use in an intensive care nursery[J]. Pediatrics, 2003, 111(4 Pt 2): e542 - e547.
[34] Jarreau P H, Moriette G, Mussat P, *et al*. Patient-triggered ventilation decreases the work of breathing in neonates[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1996, 153(3): 1176 - 1181.
[35] Garland J S, Nelson D B, Rice T, *et al*. Increased risk of gastrointestinal perforations in neonates mechanically ventilated with either face mask or nasal prongs[J]. Pediatrics, 1985, 76(3): 406 - 410.
[36] Yong S C, Chen S J, Boo N Y. Incidence of nasal trauma associated with nasal prong versus nasal mask during continuous positive airway pressure treatment in very low birthweight infants: a randomised control study[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2005, 90(6): F480 - F483.

(**收稿**:2014-05-05;**修回**:2014-07-04)
(编辑 黄 超)