

新生儿经鼻间歇正压通气研究进展

朱志成 综述 周建国 陈超 审校

(复旦大学附属儿科医院新生儿科, 上海 201102)

[摘要] 经鼻间歇正压通气(NIPPV)是在经鼻持续气道正压通气(nCPAP)的基础上给予间歇正压通气,通过无创途径模拟间歇机械通气,为新生儿无创呼吸支持提供了新的选择。NIPPV在初始无创呼吸支持及拔管后呼吸支持方面较nCPAP具有一定优势,同时还有助于治疗较严重的早产儿呼吸暂停。尤其是同步NIPPV具有很好的应用前景。为了进一步认识和规范使用该项技术,就NIPPV在新生儿呼吸治疗中的应用进展进行综述。

[中国当代儿科杂志, 2017, 19(12): 1301-1305]

[关键词] 经鼻间歇正压通气; 无创通气; 新生儿

Research advances in neonatal nasal intermittent positive pressure ventilation

ZHU Zhi-Cheng, ZHOU Jian-Guo, CHEN Chao. Department of Neonatology, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China (Email: chen0610@163.com)

Abstract: Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) can augment nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) by delivering intermittent positive pressure ventilation in a noninvasive way and can provide a new option for neonatal noninvasive respiratory support. NIPPV has an advantage over nCPAP in primary and post-extubation respiratory support. Moreover, it can reduce severe apnea of prematurity. Synchronized NIPPV has promising application prospects. This review article summarizes the advances in the application of NIPPV in neonatal respiratory support to promote the understanding and standardization of this technique.

[Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(12): 1301-1305]

Key words: Nasal intermittent positive pressure ventilation; Noninvasive ventilation; Neonate

自 1971 年 Gregory^[1]首次成功使用持续气道正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)治疗新生儿呼吸窘迫综合征(respiratory distress syndrome, RDS)以来,经鼻 CPAP(nasal CPAP, nCPAP)作为新生儿无创通气领域的基石在临床上得到广泛应用。然而部分早期使用 nCPAP 的患儿仍可能出现呼吸衰竭,在极低出生体重儿中 nCPAP 的失败率高达 50%^[2]。为此,研究者不断探索更有效、更安全的通气策略。经鼻间歇正压通气(nasal intermittent positive pressure ventilation, NIPPV),亦被称为 NIMV、NIPSV,即在 nCPAP 的基础上给予间歇正压通气,既保留 nCPAP 的优势,又结合间歇指令通气的特点,为新生儿无创呼吸支持提供了新的选择。国内使用 NIPPV 的时

间尚短,为了更好地认识与合理地使用该项技术,本文就 NIPPV 在新生儿呼吸治疗中的使用方法及疗效研究进展进行综述。

1 NIPPV 的作用机制

nCPAP 是指自主呼吸条件下,以经鼻通气的方式在呼气末给予一定正压,使气道在整个呼吸周期保持持续正压,从而维持气道开放,增加功能残气量,防止肺泡萎陷。NIPPV 在此基础上增加了一定频率的间歇性吸气相正压通气,通过经鼻无创途径模拟间歇机械通气。NIPPV 的作用机制尚不明确,可能与提高平均气道压、增加潮气量及每分通气量、降低呼吸做功、加强胸腹呼吸

[收稿日期] 2017-08-23; **[接受日期]** 2017-10-13

[作者简介] 朱志成,女,博士研究生。

运动协调性、降低二氧化碳分压等有关,尤其在同步NIPPV模式(synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation, SNIPPV)中,上述生理学效应较nCPAP更为明显^[3-5]。

2 NIPPV的设备及技术

2.1 参数设定

传统机械通气呼吸机及无创正压呼吸机均可提供NIPPV。无创呼吸机提供的BiPAP因能产生双水平正压,故被视为NIPPV的模式之一,亦称为Bilevel NIPPV,但其参数设置与传统呼吸机有较大区别。由于受到设备的限制,BiPAP允许的吸气峰压(PIP)较低(无创呼吸机最大压力为11 cm H₂O, SiPAP为15 cm H₂O),PIP与呼气末正压(PEEP)的压差较小(3~4 cm H₂O)、吸气时间较长(0.5~1.0 s)。而传统呼吸机提供的NIPPV可模拟有创常频通气,具有高压水平、短吸气时间的特点。这种参数上的差异是否影响呼吸支持效果,目前尚无定论。

关于NIPPV传统呼吸机初始参数的设定,国内外尚无统一标准,我国专家共识^[6]推荐:PIP 15~25 cm H₂O; PEEP 4~6 cm H₂O; FiO₂以维持TcSO₂ 90%~95%为目标,调节范围25%~50%;吸气正压通气频率15~50次/min;吸气时间0.3~0.5 s。在临床应用中NIPPV初调参数需因人而异、因病而异,并根据病情状态调节,以达到改善通气、换气功能、减少相关损伤的目的。

2.2 人机连接界面

由于NIPPV为鼻塞形式,无法形成完全密闭的环路系统,实际传导至下呼吸道的压力受多种因素影响,人机连接界面是关键环节之一。新生儿NIPPV人机连接界面包括鼻塞、鼻咽管及鼻罩,其中使用最多的是双鼻塞,鼻咽管亦有报道,但可能导致新生儿腹胀^[7]。此外,一种小口径新型鼻套管(RAM)目前也在研究中^[8-9]。无论哪种人机连接方式,或多或少都存在气体自口鼻漏出,影响呼吸支持的效果。因此,根据不同患儿特点选择合适尺寸及材质的鼻塞非常重要,不同人机连接界面及不同型号鼻塞的优劣有待深入探讨。

2.3 同步化模式

根据间歇正压通气变化是否与患儿自主呼吸

同步,将NIPPV分为同步化及非同步化两种模式。

多数研究利用腹部传感器探测呼吸运动信号实现SNIPPV,同步率可达82%,但随自主呼吸频率加快,同步准确度下降^[10]。虽然该装置简单,但易受其他活动信号干扰,对传感器的固定要求较高。此外,也可通过探测吸气气流进行流量触发,但漏气的存在及新生儿潮气量较小、呼吸频率较快的生理特点为该项技术增添了难度^[11]。神经调节的呼吸辅助触发模式(neurally adjusted ventilatory assist, NAVA)近年来受到广泛关注,将带有灵敏探头的鼻胃管插至横膈水平,以膈神经信号进行触发,不仅能更有效地实现同步化,还能根据信号强弱提供相应的压力水平^[12],无疑是相对较理想的触发模式,但其有创性及高昂的价格限制了该技术在临床的普及。

3 NIPPV的临床应用

近年来,NIPPV得到越来越多的认可并在临床逐步推广。美国佛蒙特牛津协作网(Vermont Oxford Network)综合超过900个NICU的最新研究数据显示,极低出生体重儿中NIPPV使用率为28%~31%^[13]。在英国,80%的新生儿重症监护病房将NIPPV作为CPAP失败时的补救措施,59%作为拔管后常规过渡,16%作为初始呼吸支持模式^[14]。目前有关新生儿NIPPV的临床应用主要涉及以下三方面。

3.1 初始呼吸支持

NIPPV逐渐被尝试替代nCPAP,正成为轻中度呼吸困难新生儿首选的无创呼吸支持模式。2016年Cochrane一个Meta分析^[15]纳入10项临床研究,共1061例早产儿,以呼吸衰竭及需要机械通气作为终点,研究早期应用NIPPV及nCPAP的疗效差异,结果显示NIPPV组呼吸衰竭发生率及插管率均显著低于nCPAP组。因此,作为呼吸支持的初始模式,NIPPV可以明显降低RDS患儿气管插管的比例,尤其是联合应用SNIPPV与肺表面活性物质,或使用氮氧混合气时,疗效可能更为显著^[11,16-17]。

Biniwale等^[18]将NIPPV用于极低出生体重儿的产房复苏亦获得较好效果,与面罩正压通气相比,NIPPV组气管插管、胸外心脏按压及肾上腺

素使用率均明显下降,该回顾性研究为NIPPV的临床应用拓宽了思路。

3.2 治疗早产儿呼吸暂停

早产儿呼吸暂停是新生儿重症监护室的常见问题,胎龄及出生体重越小,发生率越高,若处理不及时可导致脑损伤等严重不良后果。比较NIPPV与nCPAP治疗早产儿呼吸暂停的疗效时,研究人员得到的结论并不一致。Ryan等^[19]发现两者短期疗效并无显著差异;而Lin等^[20]发现NIPPV组较nCPAP组呼吸暂停严重程度和发生次数均显著降低。综合以上2项研究结果,Cochrane协作网推荐将NIPPV用于治疗频繁发作的严重早产儿呼吸暂停^[21]。

然而上述研究针对的都是非同步NIPPV,为了更好地了解同步NIPPV的疗效,Gizzi等^[22]比较了流量触发SNIPPV、非同步NIPPV及nCPAP对改善呼吸暂停的作用,该研究纳入19例平均胎龄27周、平均出生体重800g早产儿,结果显示SNIPPV组血氧饱和度下降和/或心动过缓的次数与另两组相比均明显减少,提示同步NIPPV模式在治疗早产儿呼吸暂停方面可能更具优势。

3.3 拔管后呼吸支持

长时间机械通气可导致呼吸机相关性肺炎、支气管肺发育不良等并发症,从而影响新生儿预后,因此早期成功拔管和防止再插管具有重要临床意义。NIPPV作为拔管后过渡性辅助通气,其疗效已被国内外多项随机对照研究证实。

2017年更新的Cochrane系统综述^[23]纳入10项临床研究,共1431例患儿,比较机械通气拔管后48h至1周的NIPPV与nCPAP呼吸支持效果,数据显示NIPPV组拔管失败率明显低于nCPAP组,而且NIPPV组还能显著降低患儿再插管率。该综述囊括了NIPPV的同步化模式及非同步化模式,涉及传统呼吸机和无创呼吸机,经过亚组分析发现,SNIPPV及传统呼吸机提供的呼吸支持更有效,该结论还有待大规模临床研究进一步验证。

3.4 其他

Demirel等^[24]首次探讨NIPPV在新生儿湿肺治疗中的作用,研究纳入40例出生体重大于2000g的足月儿,观察患儿呼吸困难的持续时间,结果显示非同步化NIPPV与nCPAP的疗效相当。

理论上NIPPV可以替代nCPAP用于临床上需要无创通气的各类情况,如胎粪吸入综合征、新生儿肺炎及各种原因导致的早期新生儿呼吸衰竭等,但目前缺乏相关的临床研究,也尚无使用NIPPV进行新生儿转运的相关报道。

根据现有临床研究,NIPPV适用于早产儿轻中度呼吸困难的初始呼吸支持,具有较好的近期疗效;还可作为撤离呼吸机后首选的过渡性通气模式,条件允许时应尽量选用同步化模式。但应用于早产儿呼吸暂停的治疗有待进一步研究。NIPPV的禁忌症与nCPAP类似,包括无自主呼吸、严重的血流动力学不稳、进行性呼吸衰竭及上呼吸道畸形等。尽管NIPPV模拟常频机械通气,但更倾向于将其作为nCPAP的加强而非机械通气的替代,不能一味追求无创而错过最佳插管时机。以下情况提示NIPPV失败: $\text{pH}<7.25$ 、 $\text{PaCO}_2>60\text{ mm Hg}$;呼吸暂停频繁发作($>2\sim3$ 次/h)且药物治疗无效或需要面罩复苏; $\text{PaO}_2<50\text{ mm Hg}$ 而 $\text{FiO}_2>60\%$;经皮血氧饱和度下降($\text{SpO}_2\leq 85\%$) ≥ 3 次/h且调高参数仍无效。

4 NIPPV对预后的影响

关于NIPPV与nCPAP在死亡、支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)等远期预后方面是否存在差异存在争议。有研究认为相较于nCPAP,NIPPV能够改善新生儿的预后^[25-27]。但Meneses等^[28]研究并未发现两者在BPD发生率的差异有显著性。2013年Kirpalani等^[29]一项大规模国际多中心随机对照研究纳入了1009例胎龄小于30周超低出生体重儿,结果显示NIPPV组与nCPAP组病死率或BPD发生率的差异无统计学意义。最近多篇Meta分析^[23,30-31]及随机对照研究^[32-33]都得到相同结论。Millar等^[34]利用上述2013年NIPPV试验的数据,分析两种不同呼吸机设备对预后的影响,亦未发现明显差异。

因此,虽然NIPPV在初始呼吸支持、辅助拔管等方面具有很好的应用前景,但目前尚缺乏足够数据证实其远期疗效的优势。如何完善NIPPV的设备及技术,增加其无创通气支持力度,提升近期及远期疗效是今后研究的重点。

5 NIPPV 的安全性

曾有报道^[35-36]称 NIPPV 可导致新生儿小脑出血及胃肠穿孔,一度限制了其临床应用,但这可能与早先使用的是与成人类似的面罩有关。近年来随着人机连接界面的不断优化及同步装置出现,未再发现类似的严重不良事件。至于 NIPPV 对血流动力学的影响, Sadeghnia 等^[37]通过近红外光谱技术发现 NIPPV 组脑组织灌注水平较 nCPAP 组低;但 Chang 等^[38]的研究并未得到类似差异。当然, nCPAP 的常见并发症同样也可出现在 NIPPV 中,但多项研究显示与 nCPAP 相比, NIPPV 并没有增加气胸、肺出血、坏死性小肠结肠炎、鼻损伤等风险,住院时间亦无明显不同^[23,29,39]。

因此,尽管 NIPPV 在成本效益分析中未体现出经济学优势^[40],但该技术基本上是安全可靠的,还可通过加强护理、使用鼻部防护材料、留置胃管、密切监测病情、及时调整呼吸机参数等避免相关并发症的发生^[41]。

综上所述, NIPPV 是一种有效且安全的新生儿无创通气模式。早产儿生后早期使用 NIPPV 可以明显降低 RDS 患儿气管插管的几率,效果优于 CPAP,在产房复苏后发生呼吸困难亦可使用 NIPPV,稳定功能残气量。NIPPV 还能有效地辅助撤机,降低拔管失败率,同步化模式在治疗早产儿呼吸暂停方面可能更具优势。然而作为一项新型辅助通气策略,目前仍有许多问题有待解决,包括确切的作用机制、胎龄和出生体重等因素对 NIPPV 的影响、不同设备间的比较、同步化模式的应用、对新生儿呼吸和神经系统及生长发育的远期影响等都需要进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH, et al. Treatment of the idiopathic respiratory-distress syndrome with continuous positive airway pressure[J]. *N Engl J Med*, 1971, 284(24): 1333.
- [2] Waitz M, Mense L, Kirpalani H, et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation for preterm neonates: synchronized or not?[J]. *Clin Perinatol*, 2016, 43(4): 799-816.
- [3] Alexiou S, Panitch HB. Physiology of non-invasive respiratory support[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2016, 21(3): 174-180.
- [4] Cummings JJ, Polin RA. Noninvasive respiratory support[J]. *Pediatrics*, 2016, 137(1): 331-338.
- [5] Huang L, Mendler MR, Waitz M, et al. Effects of synchronization during noninvasive intermittent mandatory ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome immediately after extubation[J]. *Neonatology*, 2015, 108(2): 108-114.
- [6] 中国医师协会新生儿科医师分会. 早产儿经鼻间歇正压通气的专家共识[J]. *发育医学电子杂志*, 2016, 4(2): 85-87.
- [7] Owen LS, Manley BJ. Nasal intermittent positive pressure ventilation in preterm infants: Equipment, evidence, and synchronization[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2016, 21(3): 146-153.
- [8] Nzegwu NI, Mack T, Dellaventura R, et al. Systematic use of the RAM nasal cannula in the Yale-New Haven Children's Hospital Neonatal Intensive Care Unit: a quality improvement project[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2015, 28(6): 718-721.
- [9] Mukerji A, Belik J. Neonatal nasal intermittent positive pressure ventilation efficacy and lung pressure transmission[J]. *J Perinatol*, 2015, 35(9): 716-719.
- [10] Owen LS, Morley CJ, Davis PG. Effects of synchronisation during SiPAP-generated nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) in preterm infants[J]. *Archs Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2015, 100(1): F24-30.
- [11] Moretti C, Gizzi C, Montecchia F, et al. Synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation of the newborn: Technical issues and clinical results[J]. *Neonatology*, 2016, 109(4): 359-365.
- [12] Lee J, Kim HS, Jung YH, et al. Non-invasive neurally adjusted ventilatory assist in preterm infants: a randomised phase II crossover trial[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2015, 100(6): 507-513.
- [13] Firestone KS, Beck J, Stein H. Neurally adjusted ventilatory assist for noninvasive support in neonates[J]. *Clin Perinatol*, 2016, 43(4): 707-724.
- [14] Owen LS, Morley CJ, Davis PG. Neonatal nasal intermittent positive pressure ventilation: a survey of practice in England[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2008, 93(2): F148-150.
- [15] Lemyre B, Laughon M, Bose C, et al. Early nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus early nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 12: CD005384.
- [16] Duman N, Tüzün F, Sever AH, et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation with or without very early surfactant therapy for the primary treatment of respiratory distress syndrome[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(2): 252-257.
- [17] Long C, Li W, Wanwei L, et al. Noninvasive ventilation with heliox for respiratory distress syndrome in preterm infant: A systematic review and Meta-analysis[J]. *Can Respir J*, 2016, 2016(3): 9092871.
- [18] Biniwale M, Wertheimer F. Decrease in delivery room intubation rates after use of nasal intermittent positive pressure ventilation in the delivery room for resuscitation of very low birth weight infants[J]. *Resuscitation*, 2017, 116: 33-38.
- [19] Ryan CA, Finer NN, Peters KL. 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.

- [20] Lin CH, Wang ST, Lin YJ, et al. Efficacy of nasal intermittent positive pressure ventilation in treating apnea of prematurity[J]. *Pediatr Pulmonol*, 1998, 26(5): 349-353.
- [21] Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for apnea of prematurity[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002, 1(1): CD002272.
- [22] Gizzi C, Montecchia F, Panetta V, et al. Is synchronised NIPPV more effective than NIPPV and NCPAP in treating apnoea of prematurity (AOP)? A randomised cross-over trial[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2015, 100(1): F17-23.
- [23] Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG, et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 2: CD003212.
- [24] Demirel G, Uras N, Celik IH, et al. Nasal intermittent mandatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure for transient tachypnea of newborn: a randomized, prospective study[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2013, 26(11): 1099-1102.
- [25] Jasani B, Nanavati R, Kabra N, et al. Comparison of non-synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation versus nasal continuous positive airway pressure as post-extubation respiratory support in preterm infants with respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(10): 1546-1551.
- [26] Esmaeilnia T, Nayeri F, Taheritafti R, et al. Comparison of complications and efficacy of NIPPV and nasal CPAP in preterm infants with RDS[J]. *Iran J Pediatr*, 2016, 26(2): e2352.
- [27] Tang S, Zhao J, Shen J, et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation versus nasal continuous positive airway pressure in neonates: asystematic review and meta-analysis[J]. *Indian Pediatr*, 2013, 50(4): 371-376.
- [28] Meneses J, Bhandari V, Alves JG, et al. Noninvasive ventilation for respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial[J]. *Pediatrics*, 2011, 127(2): 300-307.
- [29] 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.
- [30] Isayama T, Iwami H, McDonald S, et al. Association of noninvasive ventilation strategies with mortality and bronchopulmonary dysplasia among preterm infants: A systematic review and Meta-analysis[J]. *JAMA*, 2016, 316(6): 611-624.
- [31] Li W, Long C, Zhangxue H, et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation versus nasal continuous positive airway pressure for preterm infants with respiratory distress syndrome: A meta-analysis and update[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2015, 50(4): 402-409.
- [32] 陈佳, 高薇薇, 聂川, 等. 经鼻间歇与鼻塞式持续正压通气治疗早产低出生体重儿呼吸窘迫综合征 [J]. *中华围产医学杂志*, 2015, 18(2): 111-116.
- [33] Oncel MY, Arayici S, Uras N, et al. Nasal continuous positive airway pressure versus nasal intermittent positive-pressure ventilation within the minimally invasive surfactant therapy approach in preterm infants: a randomised controlled trial[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2016, 101(4): F323-328.
- [34] Millar D, Lemyre B, Kirpalani H, et al. A comparison of bilevel and ventilator-delivered non-invasive respiratory support[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2016, 101(1): F21-25.
- [35] Pape KE, Armstrong DL, Fitzhardinge PM. Central nervous system pathology associated with mask ventilation in the very low birthweight infant: a new etiology for intracerebellar hemorrhages[J]. *Pediatrics*, 1976, 58(4): 473-483.
- [36] Garland JS, Nelson DB, 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.
- [37] Sadeghnia A, Foroshani MZ, Badiei Z. A comparative study of the effect of nasal intermittent positive pressure ventilation and nasal continuous positive airway pressure on the regional brain tissue oximetry in premature newborns weighing <1500 g[J]. *Int J Prev Med*, 2017, 8: 41.
- [38] Chang HY, Cheng KS, Lung HL, et al. Hemodynamic effects of nasal intermittent positive pressure ventilation in preterm infants[J]. *Medicine*, 2016, 95(6): e2780.
- [39] 陶海峰, 陶敏, 蔡娜, 等. 经鼻同步间歇指令通气在重度呼吸窘迫综合征早产儿撤机后的应用 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2016, 18(1): 1-5.
- [40] Mowitz ME, Zupancic JA, Millar D, et al. Prospective economic evaluation alongside the non-invasive ventilation trial[J]. *J Perinatol*, 2017, 37(1): 61-66.
- [41] Badr LK, Zeineddine MH, Abbas H, et al. NeoSeal to prevent nasal injury in preterm infants receiving oxygen therapy[J]. *Neonatal Netw*, 2016, 35(4): 228-233.

(本文编辑: 俞燕)