

高海拔地区新生儿呼吸衰竭的无创呼吸机治疗：一项随机对照试验

徐本伟^{1,2}, 徐文鸽³, 杨娅丽³, 梁跃波^{3,4}, 方海琴³, 张伟丽³, 张安鹏³, 李红红³, 陆小倩³, 赖小敏³, 刘 虎³, 向巴曲西³, 徐晨霞³, 汤 冰³, 王永明^{1,4*}

¹重庆医科大学附属儿童医院新生儿科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 重庆

²儿童代谢与炎症性疾病重庆重点实验室, 重庆

³昌都市人民医院儿科, 西藏 昌都

⁴重庆黔江中心医院新生儿科, 重庆

收稿日期: 2025年11月4日; 录用日期: 2025年11月29日; 发布日期: 2025年12月9日

摘 要

目的: 本研究比较高海拔地区新生儿呼吸衰竭采用经鼻间歇正压通气(NIPPV)和经鼻持续气道正压通气(NCPAP)的临床效果。我们旨在为改善高海拔缺氧环境下新生儿呼吸管理的临床指南提供证据。方法: 本研究为单中心随机对照试验, 于2022年5月至2023年12月进行。患有新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)和重症肺炎的新生儿被随机分配至NIPPV组(实验组)或NCPAP组(对照组)。主要结局指标为插管率和再次气管插管率。次要结局指标包括支气管肺发育不良(BPD)的发生率、死亡率和其他并发症。结果: 在重症肺炎组中, 与NCPAP相比, NIPPV显著降低了插管率(15.0% vs. 37.5%, OR = 3.400, 95% CI: 1.150~9.996, P = 0.022)和再次气管插管率(7.5% vs. 25%, OR = 4.111, 95% CI: 1.037~16.295, P = 0.034)。在NRDS组中, NIPPV显著降低了插管率(17.5% vs. 40%, OR = 3.143, 95% CI: 1.120~8.822, P = 0.026)和再次气管插管率(12.5% vs. 32.5%, OR = 3.170, 95% CI: 1.070~10.613, P = 0.032)。次要结局指标无显著差异。结论: 与NCPAP相比, NIPPV显著降低了插管和再次气管插管的风险。这些发现对于指导高海拔缺氧环境下的新生儿呼吸管理至关重要。

关键词

新生儿呼吸衰竭, 高原地区, 无创呼吸支持

Noninvasive Ventilator Therapy for Neonatal Respiratory Failure at High Altitude: A Randomized Controlled Trial

*通讯作者。

文章引用: 徐本伟, 徐文鸽, 杨娅丽, 梁跃波, 方海琴, 张伟丽, 张安鹏, 李红红, 陆小倩, 赖小敏, 刘虎, 向巴曲西, 徐晨霞, 汤冰, 王永明. 高海拔地区新生儿呼吸衰竭的无创呼吸机治疗: 一项随机对照试验[J]. 临床医学进展, 2025, 15(12): 1216-1226. DOI: 10.12677/acm.2025.15123522

Benwei Xu^{1,2}, Wenge Xu³, Yali Yang³, Yuebo Liang^{3,4}, Haiqin Fang³, Weili Zhang³, Anpeng Zhang³, Honghong Li³, Xiaoqian Lu³, Xiaomin Lai³, Hu Liu³, Baquxi Xiang³, Chenxia Xu³, Bing Tang³, Yongming Wang^{1,4*}

¹Department of Neonatology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing

²Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

³Department of Pediatrics, Changdou People's Hospital, Changdou Xizang

⁴Department of Neonatology, Qianjiang Central Hospital, Chongqing

Received: November 4, 2025; accepted: November 29, 2025; published: December 9, 2025

Abstract

Objective: This study compared the clinical effects of nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) and nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) on neonatal respiratory failure at high altitude. We aimed to provide evidence for improving clinical guidelines for neonatal respiratory management in high-altitude hypoxia. **Methods:** A single-center, randomized controlled trial was conducted from May 2022 to December 2023. Newborns with Neonatal Respiratory Distress Syndrome (NRDS) and severe pneumonia were randomly assigned to NIPPV (experimental) or NCPAP (control). Primary outcomes were intubation and re-intubation rates. Secondary outcomes included the incidence of bronchopulmonary dysplasia (BPD), mortality, and other complications. **Results:** In the severe pneumonia group, NIPPV significantly reduced intubation rates compared to NCPAP (15.0% vs. 37.5%, OR = 3.400, 95% CI: 1.150~9.996, P = 0.022) and re-intubation rates (7.5% vs. 25%, OR = 4.111, 95% CI: 1.037~16.295, P = 0.034). In the NRDS group, NIPPV significantly reduced intubation rates (17.5% vs. 40%, OR = 3.143, 95% CI: 1.120~8.822, P = 0.026) and re-intubation rates (12.5% vs. 32.5%, OR = 3.170, 95% CI: 1.070~10.613, P = 0.032). No significant differences were observed in secondary outcomes. **Conclusion:** NIPPV significantly reduced the risk of intubation and re-intubation compared to NCPAP. These findings are crucial for guiding neonatal respiratory management in high-altitude hypoxia.

Keywords

Neonatal Respiratory Failure, High Altitude, Noninvasive Respiratory Support

Copyright © 2025 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. 引言

婴儿死亡率是衡量一个国家及其人口整体健康和社会经济发展的关键指标。五岁以下儿童死亡中, 近一半(46%)为新生儿死亡, 且大多发生在出生后第一周内。新生儿呼吸衰竭是新生儿重症监护室(NICU)中最关键的死亡原因, 对新生儿的生命构成重大威胁。严重新生儿肺炎和新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)等疾病是导致新生儿呼吸衰竭的主要原因。随着新生儿气管插管和有创机械通气技术的进步, 与新生儿

呼吸衰竭相关的死亡率已显著降低。然而,气管插管和有创机械通气引起的并发症,如声门下狭窄、呼吸机相关性肺炎(VAP)、呼吸机引起的肺损伤、支气管肺发育不良(BPD)、颅内出血和脑损伤等,仍然是临床实践中的严峻挑战。

有创机械通气(IMV)和外源性肺表面活性物质替代治疗是 NRDS 的两种标准疗法[1]。这两种方法已显著降低全球早产儿死亡率。IMV 降低了 NRDS 的病死率,但作为一种有创技术,它显著增加了医院感染和支气管肺发育不良、神经功能损害等后遗症的发生率。长期使用或延迟撤离 IMV 可能导致不良后果,包括反复撤机失败、呼吸机相关性肺炎(VAP)和颅内出血,这些可能对新生儿的长期生活质量产生负面影响。因此,在治疗新生儿呼吸衰竭时,避免使用有创机械通气和反复撤机失败对于最小化相关后遗症至关重要。

1971 年,经鼻持续气道正压通气(NCPAP)开始应用于新生儿,取得了显著效果。然而,一些早期呼吸衰竭的新生儿在接受 NCPAP 治疗后仍需要进行有创机械通气和插管[2]。

近年来,经鼻间歇正压通气(NIPPV)在治疗新生儿呼吸衰竭方面受到了广泛关注,全球超过 50% 的 NICU 正在使用或试验该技术。越来越多的证据表明,作为一种无创呼吸支持技术,NIPPV 在治疗新生儿呼吸衰竭方面比 NCPAP 具有更多优势[3]。Gharehbaghi MM 等人的研究发现,与单独使用 NCPAP 相比,将 NIPPV 和 NCPAP 作为早产儿的初始呼吸支持措施可显著缩短住院时间[4]。Lemyre B 等人报告称,与 NCPAP 相比,NIPPV 在减少拔管失败和 48 小时内至 1 周内再插管需求方面更为有效,且对慢性肺病或死亡率无影响[5]。2014 年发表的一项关于早产和足月婴儿 NRDS 的荟萃分析中,重庆项目组显示,与 NCPAP 相比,NIPPV 显著降低了气管插管率,尤其是在应用外源性表面活性剂的早产儿中,无需出院后呼吸支持,并显著提高了满意体重增加的比例[6]。Oktem A 等人发现,作为 NRDS 的早期产后呼吸支持,与 NCPAP 相比,NIPPV 需要插管进行有创通气的可能性更小[7]。Oncelmy 等人发现,对于胎龄 26~32 周出生的 NRDS 婴儿,与 NCPAP 相比,NIPPV 减少了有创通气和表面活性剂替代治疗的需求[8]。NIPPV 作为初始呼吸支持治疗模式,可以显著降低有创机械通气后的插管率和再插管率。因此,NIPPV 可被视为 NCPAP 的增强版。

严重的新生儿肺炎和 NRDS 的病理生理过程各不相同,尽管两者都是导致呼吸衰竭的原因。NRDS 主要是表面活性剂缺乏造成的,这种情况多见于早产儿,造成肺泡塌陷,气体交换受损,出现呼吸窘迫等症状。NRDS 的治疗重点在于表面活性剂的替代,呼吸力学的稳定性,以及对有创介入的最小化。与之相对的是,重症新生儿肺炎是一种能对全部胎龄新生儿造成影响的感染性疾病。其特点是肺实质发生炎症和感染,通常与发热或低温、炎症标志物升高等全身感染症状有关,需要抗菌针对性治疗。这项研究旨在对这些患者群体进行单独评估,以提供针对性的见解,针对每一种情况对无创的通气策略进行有效的治疗。

尽管证据越来越多,但目前还没有随机对照试验(RCT)对 NIPPV 和 NCPAP 在高海拔地区管理新生儿呼吸衰竭的效果进行比较。低气压性缺氧,在高海拔地区会带来生理上的挑战。在海拔 2500 米以上的高海拔地区,对新生儿来说,氧气压力会降低,呼吸困难会加剧,呼吸干预措施的效果可能会发生变化。这项在西藏昌都地区进行的研究海拔 3000 米左右,为评估此类情况下的介入提供了得天独厚的机会。

该研究采用 RCT 方法,旨在对高海拔地区新生儿呼吸衰竭的初始治疗进行 NIPPV 和 NCPAP 的临床疗效评估和比较。主要结局包括气管插管率和再次气管插管率,次要结局则包括并发症,如支气管肺发育不良和新生儿死亡率。这项研究旨在为高海拔地区的呼吸管理提供临床证据,改善全球新生儿结局。

2. 资料与方法

2.1. 研究设计

本研究采用单中心、随机对照试验设计,于2022年5月至2023年12月在西藏自治区昌都市人民医院的三级新生儿重症监护病房(NICU)进行。该医院位于海拔约3000米的高原地区(根据世界卫生组织标准,海拔 ≥ 2500 米即为高原地区)。本试验已获得医院伦理委员会(西藏自治区昌都市人民医院医学伦理委员会)的批准,并在中国临床试验注册中心进行注册(注册号:ChiCTR2400082086,注册日期:2024年03月20日)。本研究遵循《赫尔辛基宣言》中概述的原则。所有参与者的父母或监护人均签署了书面知情同意书。

2.2. 参与者

纳入标准:

- 1) 胎龄在24至42周之间,且新生儿年龄不超过28天;
- 2) 新生儿在从有创机械通气中首次拔管后,需要NIPPV或NCPAP的无创呼吸支持;
- 3) 已获得父母知情同意。

排除标准:

- 1) 存在影响呼吸功能的先天性异常;
- 2) 存在影响呼吸功能的神经肌肉疾病;
- 3) 上呼吸道存在结构性异常;
- 4) 因手术操作需要插管;
- 5) 存在活动性脑室内出血。

2.3. 随机化与盲法

患者被随机分配到两组,分配依据是从密封、不透明的信封中抽取的数字,以确保分配的隐蔽性。数字1代表经鼻间歇正压通气(NIPPV,试验组),数字2代表经鼻持续气道正压通气(NCPAP,对照组)。由于干预措施的性质,无法对医生实施盲法。

2.4. 研究干预措施

NCPAP组(对照组):使用了推荐品牌的设备,如Dove、SLE5000呼吸机和Drager ASLD-0050。初始设置为PEEP 5 cmH₂O,可调范围为5~8 cmH₂O,FiO₂可调范围为0.21~0.4,旨在维持SpO₂在90%至95%之间。在低氧血症的情况下,会增加平均气道压力或氧气浓度以增强氧合作用。

NIPPV组(实验组):设备包括SLE5000呼吸机和Drager ASLD-0050。初始设置为PEEP 6 cmH₂O,可调范围为5~8 cmH₂O;PIP范围为15至25 cmH₂O,可调范围为15~30 cmH₂O;吸气时间为0.40秒;呼吸频率设定为每分钟30次,可调范围为每分钟10~40次;FiO₂可调范围为0.21~0.40,以维持SpO₂在90%至95%之间。对于高碳酸血症,首要应对措施是提高峰值压力和呼吸频率。对于低氧血症,则通过增加平均气道压力或氧气浓度来改善氧合作用。

两组通用的措施:1) 胃导管:在非侵入性通气期间常规放置,以防止腹部膨胀;2) 设备标准化:使用同一品牌的短/双鼻插管,根据婴儿的体重进行定制,以防止空气泄漏和鼻部压力损伤;3) 压力优化:使用安抚奶嘴或下巴带,以最小化气体泄漏并确保有效的压力传递;4) 稳定性测试:对所有患者进行15分钟的预通气测试,以评估鼻插管和呼吸机设置的稳定性。

2.5. 拔管条件

1) 对于胎龄小于 34 周的早产儿, 应持续使用咖啡因柠檬酸治疗, 直至其校正年龄达到 34 周。初始剂量为 20 mg/kg, 随后每日维持剂量为 5 mg/kg; 2) 如果动脉血气保持在目标范围内(pH 值 ≥ 7.20 , $\text{PaO}_2 \geq 50 \text{ mmHg}$, $\text{PaCO}_2 \leq 60 \text{ mmHg}$), 则可以使用较低的呼吸参数($\text{MAP} \leq 7 \text{ cmH}_2\text{O}$, 氧气浓度 ≤ 30)。

2.6. 撤离无创通气标准

1) 平均气道压力/ $\text{CPAP} \leq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$; 2) $\text{FiO}_2 \leq 25\%$; 3) Silverman 得分 < 3 ; 4) 没有出现需要刺激才能恢复的呼吸暂停或心动过缓。经临床医生评估符合全部 4 个条件并持续 24 小时以上可考虑撤离无创通气改 0.5~1 L/分鼻导管吸氧。撤离无创通气后如果病人出现任一下列情况: 1) $\text{FiO}_2 > 25\%$, $\text{SpO}_2 < 85\%$; 2) Silverman 评分 > 3 ; 3) 24 小时内出现 3 次或 3 次以上需要刺激才能恢复的呼吸暂停或心动过缓, 病人将重新开始接受无创通气, 至少 48 小时后再评估是否可以撤离无创通气。

2.7. 无创通气脱机失败需要重新插管的标准

1) 高碳酸血症(定义为: $\text{pH} < 7.20$, $\text{PaCO}_2 > 65 \text{ mmHg}$); 2) 低氧血症(定义为 $\text{FiO}_2 > 0.6$, $\text{SpO}_2 < 85\%$); 3) 反复呼吸暂停发作(定义为可自行恢复的呼吸暂停发作 ≥ 3 次/小时或 24 小时内出现 1 次需要皮囊正压通气的呼吸暂停发作); 4) 治疗过程中并发肺出血、气胸或需要持续通气和复苏的呼吸心跳骤停。

2.8. 额外治疗与评估(适用于两组)

1) 在新生儿出生后的前 3 天内, 所有患者均接受了至少一次超声心动图检查, 以评估心脏形态、肺动脉压力和动脉导管未闭(PDA)情况。之后如有必要, 会进行定期的后续评估; 2) 在新生儿出生后的 48 小时内, 所有患者都接受了颅脑超声检查, 并在出院前每周进行一次评估; 3) 所有患者均接受了常规的液体和营养支持治疗; 4) 如有必要, 会给予抗生素治疗及导管闭合干预措施。

2.9. 结果评估

本研究的主要目的是确定被随机分为两组的新生儿是否需要气管插管和再次气管插管:

1) 气管插管率: 因通气失败在开始 NIPPV 或 NCPAP 48 小时内需要气管插管的新生儿比例; 2) 再次气管插管率: 拔管后 48 小时内需要再插管的新生儿比例。

次要结局指标包括: 1) 支气管肺发育不良(BPD)的发生率(生后 28 天不能脱氧); 2) 死亡率, 定义为出院前发生的死亡; 3) 坏死性小肠结肠炎(NEC)的发生率, 根据 Bell 标准(II 期或更高期)进行诊断; 4) 早产儿视网膜病变(ROP)的发生率, 根据《国际早产儿视网膜病变分类》进行诊断和分级; 5) 脑室内出血(IVH)的发生率, 通过颅脑超声检查发现, 并根据 Papile 分级系统进行分类。

在本研究中, 有效的 NIPPV 定义为成功避免插管, 而无效的 NIPPV 定义为无法避免的插管。类似的定义也适用于 NCPAP。

2.10. 样本量估算

本研究使用 PASS 软件(2008 v8.0.3)进行样本量计算。研究主要分为两组: 实验组(NIPPV)和对照组(NCPAP), 每组均包含患有重症肺炎或新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)的新生儿。根据先前的随机对照试验, 与 NCPAP 相比, NIPPV 在本研究中降低了插管和再插管率。我们基于先前研究中预期的插管和再插管率来计算样本量, 以达到 80% 的把握度, 显著性水平设为 0.05, 并假设两组之间为 1:1 的比例。至少需要 40 名新生儿才能检测到插管率方面的显著差异。这一要求适用于重症肺炎组和 NRDS 组, 即每组

中的 NIPPV 和 NCPAP 组均至少包括 40 名新生儿。因此, 每种病情所需的样本量总计为 80 名新生儿(每组干预 40 名)。

2.11. 统计分析

对于连续性的数据, 我们先对它的正态进行评估。符合正态分布的数据以均值和标准差表示, 而非正态分布的数据则通过其第 25 位百分位(P25)、第 50 位百分位(P50)和第 75 位百分位(P75)来解释。我们采用独立样本 T 检验正态分布数据, 采用卡方检验分类数据, 比较两组数据的差异。此外, 我们还在调整潜在混合因素的同时, 采用回归模型, 评估干预对主、次两种结局的影响。所有的分析都使用 SPSS16.0 进行, P 值在 0.05 以下被认为具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 基本资料

本研究共纳入 188 例新生儿进行随机分组。其中, 28 例新生儿因父母或监护人撤回参与同意而中断分配的治疗; 这些患者接受常规临床治疗, 其试验数据已被销毁。因此, 最终对 160 例新生儿进行了分析(见图 1)。数据分析遵循意向治疗原则, 即根据最初的治疗组分配进行分析。

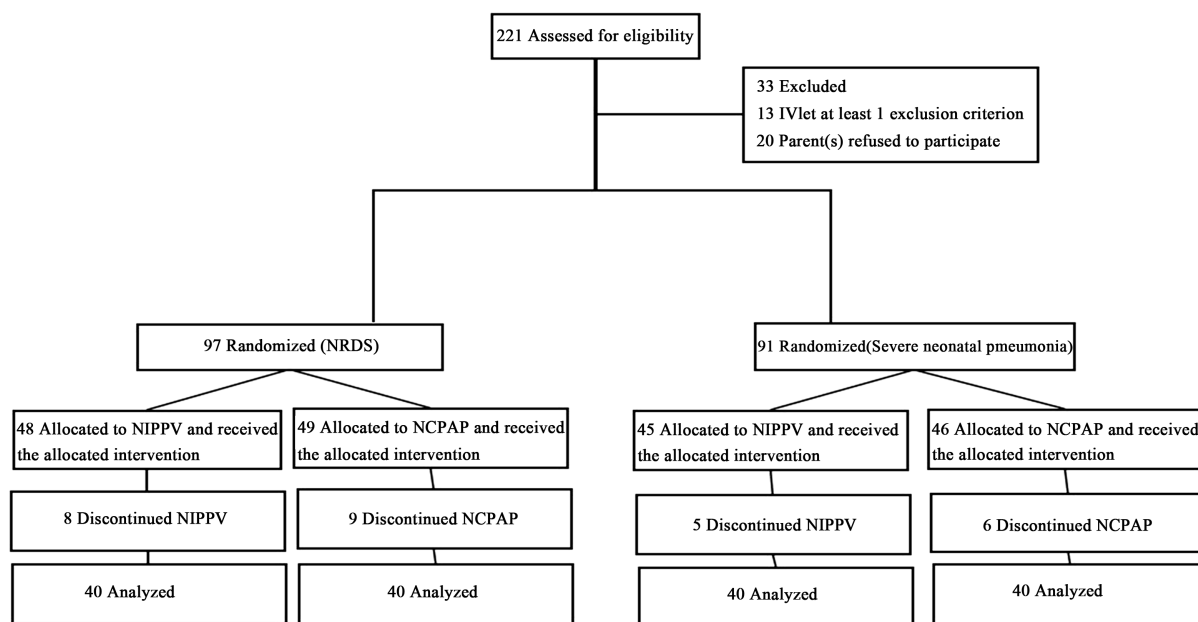


Figure 1. The flow diagram

图 1. 流程图

所有来自高海拔地区的新生儿均在出生后 6 小时内转入新生儿重症监护室(NICU)。四组之间在主要临床特征(如出生体重、胎龄和性别)方面无统计学显著差异(见表 1)。

3.2. 主要和次要结果

除了干预措施外, 所有新生儿在出生后 3 天内均接受了至少一次心脏超声检查, 以评估心脏形态、肺动脉压力和动脉导管未闭(PDA)情况。此外, 他们在出生后 48 小时内接受了颅脑超声检查, 之后每周进行一次, 直至出院。另外, 每位新生儿都接受了标准的液体和营养支持、抗生素治疗以及 PDA 闭合管理。

Table 1. Main clinical feature at birth
表 1. 出生时的主要临床特征

Clinical data	Severe pneumonia (80)		NRDS (80)	
	NIPPV (40)	NCPAP (40)	NIPPV (40)	NCPAP (40)
Gestational Age (days)	258.2 ± 3.1	259.4 ± 3.2	234.5 ± 3.7	228.3 ± 2.7
Weight (g)	2550.1 ± 96.1	2585.0 ± 97.3	1900.1 ± 74.2	1854.1 ± 75.9
Gender (male:female)	26:14	25:15	23:17	20:20

在重症肺炎组中，插管率和再次气管插管率均存在显著差异(插管率：15.0% vs. 37.5%，比值比 = 3.400，95%置信区间 = 1.150 至 9.996， $P \leq 0.022$ ；再次气管插管率：7.5% vs. 25%，比值比 = 4.111，95%置信区间 = 1.037 至 16.295， $P \leq 0.034$) (见表 2)。同样，在新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)组中，插管率和再次气管插管率也存在显著差异(插管率：17.5% vs. 40%，比值比 = 3.143，95%置信区间 = 1.120 至 8.822， $P \leq 0.026$ ；再次气管插管率：12.5% vs. 32.5%，比值比 = 3.170，95%置信区间 = 1.070 至 10.613， $P \leq 0.032$) (见表 2)。

Table 2. The primary outcome
表 2. 主要结局

	Severe pneumonia (80)					NRDS (80)				
	NIPPV (40)	NCPAP (40)	OR	95% CI	P-value	NIPPV (40)	NCPAP (40)	OR	95% CI	P-value
Intubation (yes:no; %)	6:34 (15.0%)	15:25 (37.5%)	3.400	1.150~9.996	0.022	7:33 (17.5%)	16:24 (40.0%)	3.143	1.120~8.822	0.026
Reintubation (yes:no; %)	3:37 (7.5%)	10:30 (25.0%)	4.111	1.037~16.295	0.034	5:35 (12.5%)	13:27 (32.5%)	3.170	1.070~10.613	0.032

至于次要结果，NRDS 组和重症肺炎组之间未观察到显著差异(见表 3)。

Table 3. The secondary outcomes
表 3. 次要结局

	Severe pneumonia (80)					NRDS (80)				
	NIPPV (40)	NCPAP (40)	OR	95% CI	P-value	NIPPV (40)	NCPAP (40)	OR	95% CI	P-value
Death (yes:no; %)	2:38 (5.0%)	4:36 (10.0%)	2.111	0.364~12.240	0.369	3:37 (7.5%)	4:36 (10.0%)	1.370	0.286~6.559	0.692
BPD (yes:no; %)	1:39 (2.5%)	1:39 (2.5%)	1.000	0.060~16.562	1.000	2:38 (5.0%)	2:38 (5.0%)	1.000	0.134~7.400	1.000
ROP (yes:no; %)	2:38 (5.0%)	4:36 (10.0%)	2.111	0.364~12.240	0.369	3:37 (7.5%)	2:38 (5.0%)	0.649	0.103~4.110	0.644
NEC (yes:no; %)	4:36 (10.0%)	5:40 (12.5%)	1.286	0.319~5.186	0.723	3:37 (7.5%)	4:36 (10.0%)	1.370	0.286~6.559	0.692
IVH (yes:no; %)	9:31 (22.5%)	8:32 (20.0%)	0.866	0.295~2.518	0.785	10:30 (25.0%)	9:31 (22.5%)	0.871	0.311~2.442	0.793
PDA (yes:no; %)	4:36 (10.0%)	5:40 (12.5%)	1.286	0.319~5.186	0.723	5:35 (12.5%)	6:34 (15.0%)	1.235	0.344~4.431	0.745
Airleak (yes:no; %)	2:38 (5.0%)	1:39 (2.5%)	0.487	0.042~5.599	0.556	2:38 (5.0%)	2:38 (5.0%)	1.000	0.134~7.400	1.000

4. 讨论

在新生儿呼吸衰竭的非侵袭性治疗策略中, 如何在不同地理环境和胎龄结构下科学选用 NIPPV 或 NCPAP 仍是当前临床争议的焦点之一。尽管从理论机制到临床实践, NIPPV 在一定条件下展现出优于 NCPAP 的疗效优势, 但多项研究在效果一致性和适应证界定方面仍存在显著分歧, 特别是在不同胎龄亚组以及高原等特殊环境中的应用尚缺乏系统性证据支持。

我们在前期研究中观察到, 早产儿和足月儿在发病机制、肺功能发育和呼吸调控上存在高度异质性, 这种差异直接影响了非侵袭性通气策略的效果评估。早期的荟萃分析显示了 NIPPV 的某些优势[9]-[11]。我们之前对早产儿和足月儿的早产儿呼吸窘迫综合征(NRDS)的研究表明, NIPPV 可能比 NCPAP 更有效[12]。特别是在 NRDS 患儿中, NIPPV 通过间歇性正压通气提升潮气量、改善肺泡通气-血流匹配, 有助于提升早期氧合效率和减少插管需求。Zhu X 等人开展的多中心试验发现, 无论是 NIPPV 还是 NHFOV, 在降低初次拔管后再插管率方面均优于传统 NCPAP, 显示 NIPPV 能更有效维持肺泡稳定, 减少肺顺应性不足所致的换气障碍[13]。

然而, Meneses J 等的研究则对这一观点提出质疑。其团队在一项纳入胎龄约 30 周的早产儿 RCT 中发现, NIPPV 与 NCPAP 在出生后 72 小时内插管率无显著差异($P > 0.05$) [14]。即使在最大的多中心研究中, 也未发现 NIPPV 与 NCPAP 在插管率和极早产儿存活至 36 周胎龄且未患慢性肺疾病(BPD)方面存在显著差异[15]。尽管研究样本数和方法设计较为严谨, 但由于纳入人群集中于中胎龄段, 不能完全反映极早产儿或足月重症婴儿的疗效差异。更为关键的是, 当前对呼吸衰竭新生儿的胎龄分组逐渐从传统的“早产与足月”二元划分, 向细化分段推进。根据 EuroNeoStat 数据, RDS 的发病率在 24~25 周为 92%、26~27 周为 88%、28~29 周为 76%、30~31 周为 57%, 呈现随胎龄增长而指数级下降趋势[16]。

这种差异表明, 极早产儿因肺泡结构和神经调控机制发育未成熟, 对通气方式极为敏感, 不适宜与 30~36 周婴儿混合分析。因此, 我们建议未来研究中, 尤其是针对呼吸窘迫的 RCT 设计, 应将<32 周的新生儿进一步细化为 30~32、28~30、26~28 甚至 24~26 周等亚组, 这对于识别不同通气策略的最佳适应证具有现实意义。

在通气机制层面, NIPPV 的优势体现在多个维度。首先, NIPPV 提供的潮气量可显著增强肺泡招募, 提升肺顺应性。相比之下, NCPAP 作为持续正压方式, 缺乏呼吸周期中压强变化带来的主动招募功能, 易造成部分肺泡塌陷未能被及时扩张。Lampland 等总结认为, NIPPV 通过更高的平均气道压和周期性胸廓扩张, 有助于减少呼吸功耗, 提高氧合效率[9]。Barrington 与 Finer 则指出, NIPPV 在减少自主呼吸暂停频次、稳定胸腹同步方面亦明显优于 NCPAP [17]。

尤其在高原环境下, 上述生理优势变得更加重要。在 3000 米以上高海拔区域, 大气压下降导致氧分压显著降低, 换气效率受限, 这使得新生儿在出生后更易出现氧合障碍、持续性肺动脉高压(PPHN)以及右向左分流等一系列严重并发症。Liu 等研究证实, 出生于青藏高原地区的早产儿, 其基础 SpO_2 水平较低, 即便在吸氧状态下 PaO_2 仍难以达到平原正常值[18]。这种环境背景下, NCPAP 维持的恒定 PEEP 因缺乏动态通气支撑, 往往难以逆转低氧血症, 而 NIPPV 的周期性正压可增强肺泡开放程度, 促进气体交换, 对高原新生儿尤为重要。Duan 等开展的多中心临床研究进一步验证了上述观点。该研究对比了 NCPAP、NIPPV 和 NHFOV 在高原 NICU 中的临床应用, 发现 NIPPV 组患儿的 IMV 使用率和再插管发生率显著低于 NCPAP 组, 且住院期间平均氧合指数(OI)改善程度优于对照[19]。

虽然部分研究未观察到 NIPPV 在降低慢性肺疾病(如 BPD)方面的明确优势, 但更多系统评价显示 NIPPV 在改善早期结局(如拔管成功率、减少 IMV 时长)方面具有较强一致性。Lemyre 等发表于 Cochrane 数据库的荟萃分析显示, NIPPV 较 NCPAP 可显著降低再插管风险(RR 0.60, 95%CI: 0.47~0.75), 且治疗

失败率明显下降, NNT 为 10 [20]。另一项由 Kugelman 等完成的多中心研究进一步指出, NIPPV 可降低 BPD 发生率, 尤其是在使用同步触发系统的前提下更为明显[21]。

针对新生儿不同胎龄亚组的疗效差异亦逐步得到重视。在 Tang S 等的研究中, 胎龄<32 周的新生儿中 NIPPV 组的插管率为 11.4%, 而 NCPAP 组则高达 21.9% ($P < 0.05$), 但在 32~36 周早产儿中两组差异无统计学意义[12]。Mukerji A 等开展的多中心前瞻性研究指出, 虽然高压 NCPAP 在特定情境下可替代 NIPPV, 但当肺泡发育尚不足、通气依赖程度较高时, NIPPV 仍是更佳选择[22]。当前欧洲共识指南(2022 年版)亦明确提出, 在极低出生体重儿(<1500 g)及胎龄<30 周新生儿中, 应首选 NIPPV 作为初始通气策略, 除非存在禁忌[23]。

有研究者尝试将 NIPPV 与最小化肺损伤策略(MISA)联合使用, 探索出生即刻通气与表面活性物质管理的最优组合。Zhang H 等人发起的 NIV-MISA-RDS 研究显示, 在生后 1 小时内使用 NIPPV 联合 MISA 策略的新生儿, 其 72 小时内通气失败率显著低于单用 NCPAP 组($P < 0.01$), 同时肺部影像改善更早, 氧合目标更快达成[24]。

近年来, 随着人工智能辅助呼吸管理和新型影像学评估工具(如床旁肺超声、肺顺应性监测等)的临床应用拓展, NIPPV 的精细化参数调整和疗效评估方式也在不断进步。未来的临床路径制定, 或将不仅依赖胎龄、体重和影像结果, 还可能引入预测模型算法, 综合生理指标预测呼吸衰竭风险并智能推荐通气策略。此外, 探索高原地区新生儿表面活性物质表达谱的变化规律及其与 NIPPV 响应之间的关系, 也有望为制定区域性通气干预方案提供生物学依据。

值得进一步关注的是, 在高原地区进行无创通气的技术条件与人员配备, 也决定了通气方式的选择与疗效评估是否具备代表性。在硬件保障不足、专业培训有限的背景下, 即使 NIPPV 机制上具有优势, 也可能因设备同步性不强、参数设置不合理等问题影响其最终效果。因此, 推动高原地区 NICU 基础设施升级和专业化培训, 是优化 NIPPV 实施策略不可或缺的现实前提。结合远程监控与智能算法对通气策略进行动态干预与反馈, 也将在资源受限区域大有可为。

综上所述, NIPPV 不仅在生理机制层面具备多项优势, 更在多个 RCT 和系统综述中表现出良好的临床疗效, 特别在极早产儿、高原环境以及初期氧合受损患儿中表现更为突出。未来研究应强化多地理层级、多胎龄结构、多模式组合的证据积累, 并结合人工智能预测模型与床旁肺超声评价, 推进个体化呼吸支持策略向精准医学迈进。

5. 研究优势与局限

这项研究提供了新的临床证据, 针对新生儿呼吸衰竭管理中的关键问题提供了宝贵的数据支持, 尤其是在降低插管率和优化拔管后呼吸支持方面。该研究的两项重大创新值得关注, 首先, 该研究是首次针对高海拔地区开展的前瞻性随机对照试验, 专门探讨在高海拔环境下状态下可能影响呼吸治疗效果衰竭的治疗方法, 研究结果提供了重要的临床数据, 用于这一特殊环境。研究还证实了经鼻间歇正压通气(NIPPV)作为一种初治和拔管后呼吸支持手段的有效性, 进一步为制定规范的临床方案提供了理论基础, 促进了 NIPPV 应用的普及, 并可能减少对新生儿呼吸支持的医疗资源投入, 为经鼻持续气道正压通气(NCPAP)提供了更具临床价值和微创的替代方案。但该研究仍存在一定的局限性, 作为单中心研究, 研究的结果可能难以推广至其他地区和环境, 特别是在低海拔地区或资源充足的环境中, 研究结果的普适性仍有待验证。同时该研究包含了 NRDS 和重症肺炎两种病因, 这虽然能提高样本量, 但也可能掩盖这两种疾病在通气策略响应上的差异。所以未来的研究应考虑分别对 NRDS 和肺炎进行独立研究, 以更精准地评估各自的治疗效果。还有脱落率较高也可能带来偏倚, 虽然我们采取了意向治疗分析, 但未能完全排除脱落者与完成者之间可能的系统性差异, 未来应扩大样本量并进行更加严格的脱落分析。

未来的研究可以从多个方向进行优化。应开展多中心、更大样本量的 RCT, 以验证 NIPPV 在不同地理环境、不同病种中的适应性和疗效。特别是在高原环境中, 研究应细化亚组, 考虑不同海拔、不同设备和不同护理水平对结果的影响。而且针对 NRDS 和肺炎的独立研究将有助于明确通气策略在这两类疾病中的不同效果, 避免将两种病因合并分析的潜在偏差。当然未来的研究也可考虑引入智能化通气支持系统和床旁肺超声技术, 进一步优化通气策略并实现个体化治疗, 尤其是在资源有限的地区, 通过远程监控与智能反馈提供更精准的干预和治疗方案。

6. 结论

随机临床试验结果显示, 在高海拔地区, 与经鼻持续气道正压通气(NCPAP)相比, 经鼻间歇正压通气(NIPPV)在重症肺炎和新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)两组患者中表现出更显著地降低插管率和再次气管插管率的优势。这一发现为管理新生儿呼吸窘迫综合征和重症肺炎提供了关键的临床依据。虽然主要结局(插管率和再次气管插管率)显示 NIPPV 有明显优势, 次要结局(如支气管肺发育不良(BPD)、死亡率等)未观察到显著差异。但是次要结局中未见显著差异的结果可能源于统计功效不足, 由于样本量较小, 因此, 未来需要通过扩大样本量来增强结果的精确性。

综上, NIPPV 在高海拔地区的新生儿呼吸衰竭治疗中具有明显优势, 在降低插管需求和改善初期氧合方面表现突出。未来的研究应扩大样本量, 进一步探讨 NIPPV 在不同胎龄、新生儿亚组中的效果, 并结合人工智能技术和床旁肺超声评估, 推动个体化的呼吸支持策略朝着精准医学的方向发展。

基金项目

西藏自治区自然科学基金组团式医学援藏项目, 项目编号: XZ2021ZH-ZY41(Z)。

参考文献

- [1] Sweet, D.G., Carnielli, V., Greisen, G., Hallman, M., Ozek, E., Plavka, R., *et al.* (2010) European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants—2010 Update. *Neonatology*, **97**, 402-417. <https://doi.org/10.1159/000297773>
- [2] Moretti, C., Gizzi, C., Montecchia, F., Barbàra, C.S., Midulla, F., Sanchez-Luna, M., *et al.* (2016) Synchronized Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation of the Newborn: Technical Issues and Clinical Results. *Neonatology*, **109**, 359-365. <https://doi.org/10.1159/000444898>
- [3] Lemyre, B., Laughon, M., Bose, C. and Davis, P.G. (2016) Early Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation (NIPPV) versus Early Nasal Continuous Positive Airway Pressure (NCPAP) for Preterm Infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2017**, CD005384. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005384.pub2>
- [4] Gharehbaghi, M.M., Hosseini, M.B., Eivazi, G. and Yasrebinia, S. (2019) Comparing the Efficacy of Nasal Continuous Positive Airway Pressure and Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation in Early Management of Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants. *Oman Medical Journal*, **34**, 99-104. <https://doi.org/10.5001/omj.2019.20>
- [5] 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*, **2017**, CD003212. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003212.pub3>
- [6] Li, W., Long, C., Zhangxue, H., Jinning, Z., Shifang, T., Juan, M., *et al.* (2014) Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation versus Nasal Continuous Positive Airway Pressure for Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome: A Meta-Analysis and Up-Date. *Pediatric Pulmonology*, **50**, 402-409. <https://doi.org/10.1002/ppul.23130>
- [7] Öktem, A., Yiğit, Ş., Çelik, H.T. and Yurdakök, M. (2021) Comparison of Four Different Non-Invasive Respiratory Support Techniques as Primary Respiratory Support in Preterm Infants. *The Turkish Journal of Pediatrics*, **63**, 23-30. <https://doi.org/10.24953/turkijped.2021.01.003>
- [8] Oncel, M.Y., Arayici, S., Uras, N., Alyamac-Dizdar, E., Sari, F.N., Karahan, S., *et al.* (2015) 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. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, **101**, F323-F328. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-308204>
- [9] Lampland, A.L., Meyers, P.A., Worwa, C.T., Swanson, E.C. and Mammel, M.C. (2008) Gas Exchange and Lung

- Inflammation Using Nasal Intermittent Positive-Pressure Ventilation versus Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation in Piglets with Saline Lavage-Induced Lung Injury: An Observational Study. *Critical Care Medicine*, **36**, 183-187. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000295311.61378.7d>
- [10] Bhandari, V. (2009) Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation in the Newborn: Review of Literature and Evidence-Based Guidelines. *Journal of Perinatology*, **30**, 505-512. <https://doi.org/10.1038/jp.2009.165>
- [11] Raju, T.N.K. (2013) Moderately Preterm, Late Preterm and Early Term Infant: Research Needs. *Clinics in Perinatology*, **40**, 791-797.
- [12] Shi, Y., Tang, S., Zhao, J. and Shen, J. (2013) A Prospective, Randomized, Controlled Study of NIPPV versus nCPAP in Preterm and Term Infants with Respiratory Distress Syndrome. *Pediatric Pulmonology*, **49**, 673-678. <https://doi.org/10.1002/ppul.22883>
- [13] Zhu, X., Qi, H.B., Feng, Z., *et al.* (2022) Noninvasive High-Frequency Oscillatory Ventilation vs Nasal Continuous Positive Airway Pressure vs Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation as Postextubation Support for Preterm Neonates in China: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatrics*, **176**, 551-559.
- [14] Meneses, J., Bhandari, V., Guilherme Alves, J. and Herrmann, D. (2011) Noninvasive Ventilation for Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*, **127**, 300-307. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-0922>
- [15] Kirpalani, H., Millar, D., Lemyre, B., Yoder, B.A., Chiu, A. and Roberts, R.S. (2013) A Trial Comparing Noninvasive Ventilation Strategies in Preterm Infants. *New England Journal of Medicine*, **369**, 611-620. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1214533>
- [16] Sweet, D.G., Carnielli, V., Greisen, G., Hallman, M., Ozek, E., Plavka, R., *et al.* (2013) European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants—2013 Update. *Neonatology*, **103**, 353-368. <https://doi.org/10.1159/000349928>
- [17] Barrington, K.J., Bull, D. and Finer, N.N. (2001) Randomized Trial of Nasal Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation Compared with Continuous Positive Airway Pressure after Extubation of Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*, **107**, 638-641. <https://doi.org/10.1542/peds.107.4.638>
- [18] Li, Y., Ze, B., Zhang, T., Liu, X., Gao, J., Mao, H., *et al.* (2022) Oxygen Saturation Ranges for Healthy Newborns within 2 H at Altitudes between 847 and 4,360 m: A Prospective Cohort Study. *Neonatology*, **120**, 111-117. <https://doi.org/10.1159/000527266>
- [19] Shi, Y. and De Luca, D. (2019) Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) vs Noninvasive Positive Pressure Ventilation (NIPPV) vs Noninvasive High Frequency Oscillation Ventilation (NHFOV) as Post-Extubation Support in Preterm Neonates: Protocol for an Assessor-Blinded, Multicenter, Randomized Controlled Trial. *BMC Pediatrics*, **19**, Article No. 256. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1625-1>
- [20] Lemyre, B., Deguise, M., Benson, P., Kirpalani, H., De Paoli, A.G. and Davis, P.G. (2023) Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation (NIPPV) versus Nasal Continuous Positive Airway Pressure (NCPAP) for Preterm Neonates after Extubation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2023**, CD003212. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003212.pub4>
- [21] Kugelman, A. and Durand, M. (2011) A Comprehensive Approach to the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatric Pulmonology*, **46**, 1153-1165. <https://doi.org/10.1002/ppul.21508>
- [22] Mukerji, A., Rempel, E., Thabane, L., Johnson, H., Schmolzer, G., Law, B.H.Y., *et al.* (2023) High Continuous Positive Airway Pressures versus Non-Invasive Positive Pressure Ventilation in Preterm Neonates: Protocol for a Multicentre Pilot Randomised Controlled Trial. *BMJ Open*, **13**, e069024. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-069024>
- [23] Sweet, D.G., Carnielli, V.P., Greisen, G., Hallman, M., Klebermass-Schrehof, K., Ozek, E., *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>
- [24] Zhang, H., Li, J., Zeng, L., Gao, Y., Zhao, W., Han, T., *et al.* (2022) A Multicenter, Randomized Controlled, Non-Inferiority Trial, Comparing Nasal Continuous Positive Airway Pressure with Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation as Primary Support before Minimally Invasive Surfactant Administration for Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome (the NIV-MISA-RDS Trial): Study Protocol. *Frontiers in Pediatrics*, **10**, Article ID: 968462. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.968462>