

# Research progress on risk factors and adverse outcomes of non-invasive ventilation failure in premature infants

Minghui Sun Yanqiu Wu\*

Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

## Abstract

In recent years, non-invasive ventilation has been widely used in the treatment of respiratory diseases in premature infants. Failure of non-invasive ventilation in premature infants refers to the need for the child to switch to invasive ventilation support within 72 hours of continuous non-invasive ventilation treatment. Previous studies have shown that factors such as gestational age, weight, intrauterine distress, gestational hypertension, premature rupture of membranes, mode of delivery, postnatal Apgar score, initial inhaled oxygen concentration >30%, and admission diagnosis of respiratory distress syndrome can lead to non-invasive ventilation failure in premature infants. However, the **conclusions** drawn from different studies are not consistent. This article reviews the risk factors and adverse outcomes of non-invasive ventilation failure in premature infants, providing reference for clinical evaluation and ideas for finding more intervention measures to improve the prognosis of premature infants.

## Keywords

preterm infants; Non-invasive ventilation; Risk factors; adverse outcomes

## 早产儿无创通气失败危险因素及不良结局研究进展

孙明慧 武彦秋\*

承德医学院附属医院, 中国·河北承德 067000

## 摘要

近年来, 无创通气在治疗早产儿呼吸系统疾病中得到广泛应用, 早产儿无创通气失败即指在持续无创通气治疗72小时内, 患儿仍需改为有创通气支持。既往研究表明, 胎龄、体重、宫内窘迫、妊娠期高血压、胎膜早破、分娩方式、生后Apgar评分、初始吸入氧浓度>30%、入院诊断呼吸窘迫综合征等因素会导致早产儿无创通气失败, 但不同研究得出的结论尚不一致。该文对影响早产儿无创通气失败危险因素及不良结局进行综述, 为临床评估提供参考, 为找到更多干预措施提供思路, 改善早产儿预后。

## 关键词

早产儿; 无创通气; 危险因素; 不良结局

## 1 引言

无创通气方法 (non-invasive ventilation, NIV) 是早产儿肺保护性通气策略的重要组成部分, 主要适用于肺顺应性下降相关的呼吸系统疾病, 例如新生儿呼吸窘迫综合征、肺水肿、肺出血等, 同时也适用于有创呼吸机撤离后的过渡阶段。目前临床上常使用的 NIV 包括经鼻持续正压通气 (nasal continuous positive airway pressure, NCPAP)、经鼻间歇

正压通气 (nasal intermittent positive pressure ventilation, NIPPV)、经鼻双水平正压通气 (nasal biphasic positive airway pressure, NBiPAP)、加温湿化高流量鼻导管 (heated humidified high flow nasal catheter, HHHFNC) 以及经鼻高频机械通气 (nasal high-frequency ventilation, NHFV)。

早产儿因呼吸中枢发育不成熟、呼吸肌发育不全、肺表面活性物质 (pulmonary surfactant, PS) 缺乏、红细胞内碳酸酐酶缺乏等因素, 气道阻力高、肺顺应性差, 易发生呼吸窘迫综合征甚至呼吸衰竭。无创通气作为初始呼吸支持方式, 可有效降低早产儿病死率, 并减少有创通气相关并发症风险<sup>[1]</sup>。然而, 部分早产儿在 NIV 治疗 72 小时内仍需转为有创机械通气, 即发生无创通气失败<sup>[2, 3]</sup>。不同的研究数据显示, 早产儿无创通气失败率介于 25%~50% 之间, 其中, 极早产儿的失败率更高, 可达 38%~50%, 且无创通气失败会显著增加不良结局的风险, 包括支气管肺发育不良、脑室

【作者简介】孙明慧 (2000-), 女, 中国辽宁沈阳人, 在读硕士, 住院规培医师, 从事儿科及新生儿研究。

【通讯作者】武彦秋 (1973-), 女, 中国河北承德人, 硕士, 主任医师, 从事早产儿管理、新生儿重症监护和急救、新生儿窒息复苏、高危新生儿出院后随访及儿童生长发育监测研究。

内出血、肺出血的发生率及死亡率升高<sup>[4,5]</sup>。因此,早期识别可能导致无创通气治疗失败的危险因素并采取个体化肺保护通气策略和干预措施,对改善预后至关重要。本文拟对近年来国内外的研究进行综述,总结早产儿无创通气失败的危险因素及不良结局。

## 2 无创通气失败危险因素

### 2.1 胎龄、体重

Dargaville等<sup>[6]</sup>针对胎龄25~32周早产儿无创通气失败危险因素的研究显示,出生胎龄25~28周患儿初始无创通气失败率占22%,而29~32周患儿无创通气失败率则升至78%。Fernandez-Gonzalez等<sup>[2]</sup>的回顾性分析发现,胎龄<28周的早产儿无创通气失败率高达64%,而胎龄>28周的婴儿组为8.5%。2005年Ammari等<sup>[7]</sup>的一项临床研究指出,体重751~1000g和1001~1250g的CPAP成功率分别为80%和92.3%。此外,国内多项临床研究也得出相似结论,吴文文等<sup>[5]</sup>针对胎龄<32周极低出生体重儿的一项多中心回顾性研究显示,胎龄越小,无创通气治疗失败率就越高。多中心极低出生体重儿预后评估协作组针对极早产儿的多中心队列研究显示出生胎龄25~28+6周、29~31+6周的初始无创CPAP失败率分别为24.6%、10.7%<sup>[8]</sup>。因此,对于呼吸系统极不成熟的极早产儿和极低出生体重儿应时刻警惕无创通气失败风险。

### 2.2 宫内窘迫

关于宫内窘迫对早产儿无创通气失败的预测价值,现有研究存在一定争议。2017年范雪等<sup>[9]</sup>对152例初始呼吸支持采用CPAP的早产儿进行回顾性分析,结果显示宫内窘迫是影响CPAP失败的主要危险因素。但Ammari等<sup>[7]</sup>人认为其预测作用有限,不宜作为主要评估依据。从病理生理机制来看,宫内窘迫通过多重途径影响呼吸功能。首先,缺氧导致混合性酸中毒,抑制PS合成,显著降低肺顺应性;其次,持续缺氧引发肺血管重塑,导致持续性肺动脉高压和顽固性低氧血症;此外,多器官功能障碍产生协同效应,心功能不全加重肺水肿,脑损伤影响呼吸中枢调控。基于上述临床研究证据及病理机制,尽管宫内窘迫对早产儿无创通气失败的预测价值尚存在争议,但在产程中通过实时胎心监护等手段早期识别、及时干预,或可降低无创通气失败发生率。

### 2.3 妊娠期高血压

朱静等<sup>[3]</sup>针对极低出生体重儿的多中心回顾性队列研究发现母亲妊娠合并高血压疾病与极低出生体重儿初始无创通气失败密切相关。多中心极低出生体重儿预后评估协作组针对极早产儿的多中心队列研究也证实这一结论<sup>[8]</sup>。患有妊娠期高血压疾病的患者,其抗血管生成因子可溶性纤维样酪氨酸激酶(soluble fms-like tyrosine kinase,sFlt)-1水平升高,抑制滋养细胞功能,导致绒毛侵入停留于子宫内层浅层、螺旋动脉重塑障碍,形成高阻力、低灌注的胎盘血供状态,进

而影响胎儿肺的生长发育。另外,妊娠期高血压疾病可降低血管生成因子的自由循环水平,阻碍血管内皮生长因子信号传导,进而抑制胎儿肺血管生长和PS的合成<sup>[10,11]</sup>。因此,临床上应重视产科妊娠期高血压管理。

### 2.4 胎膜早破

Pillai等<sup>[4]</sup>前瞻性观察62例接受鼻CPAP治疗的早产极低出生体重儿发现,胎膜早破为早产极低出生体重儿无创通气失败的危险因素之一。范雪等<sup>[9]</sup>也证实这一结论。胎膜早破后羊水减少,可导致脐带受子宫壁及胎儿压迫,影响胎盘血液循环,从而增加胎儿窘迫及新生儿窒息的风险。此外,羊水不足还会限制胎儿肺液动态平衡,影响肺泡及气道发育,进而增加出生后呼吸系统并发症风险。Weiner等<sup>[14]</sup>回顾性队列研究发现,与正常羊水量相比,轻度羊水过少严重呼吸疾病风险增加3.27倍,重度羊水过少风险增加4.11倍。此外,早产儿胎膜早破常合并绒毛膜羊膜炎,其可使严重呼吸系统疾病风险升高近一倍,感染引发的炎症反应会加重肺损伤,进一步削弱肺功能储备。由此可见,胎膜早破为早产极低出生体重儿无创失败的危险因素。

### 2.5 分娩方式

Dargaville等<sup>[6]</sup>研究发现,剖宫产为早产儿无创通气失败的独立危险因素。在34周、35周组晚期早产儿中,与阴道分娩者相比,择期剖宫产者机械通气使用率、呼吸衰竭率均更高<sup>[16]</sup>。剖宫产,尤其是选择性剖宫产,因缺乏宫缩应激,致使胎儿自身糖皮质激素分泌水平显著降低,进而抑制肺泡上皮细胞Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶的活性,影响肺液主动转运,导致肺液过度滞留于肺泡与终末细支气管内发生湿肺<sup>[17]</sup>。同时,激素缺乏还会导致IL-6诱导磷酸酶下降,JAKs-STAT信号传导途径下调,进而干扰表面活性蛋白-B的合成与分泌,而该蛋白是维持肺泡稳定、防止呼气末肺泡萎陷的关键物质<sup>[18]</sup>。因此临床上应严格掌控剖宫产的指征,对于降低早产儿呼吸系统并发症、改善无创通气成功率具有重要的临床意义。

### 2.6 生后1min及5min Apgar评分

发表于2024年的一项多中心回顾性研究显示<sup>[5]</sup>,生后1min和5min Apgar评分是<32周极低出生体重儿无创通气失败的独立危险因素。房冰等<sup>[19]</sup>研究发现,出生后1min及5min Apgar评分<7分为极早产儿无创通气失败危险因素。朱静等<sup>[3]</sup>多中心回顾性队列研究发现,生后第1min Apgar评分≤7分是初始无创通气失败的危险因素之一,与Afjeh等的研究一致<sup>[20]</sup>。由此可见,生后生后1min及5min Apgar评分是无创通气失败的预测指标。

### 2.7 初始吸入氧浓度>30%

Dargaville等<sup>[21]</sup>研究显示,胎龄≤32周早产儿在生后最初几个小时内FiO<sub>2</sub>≥30%是CPAP失败的预测指标;也有研究认为胎龄26~30周早产儿生后4小时内FiO<sub>2</sub>阈值达40%也具有预测价值<sup>[22]</sup>;吴文文等<sup>[5]</sup>的多中心回顾性研究

显示,在胎龄<32周极低出生体重儿中,初始NIV全过程中最高 $FiO_2 \geq 30\%$ 是无创通气失败危险因素,且其敏感性显著优于35%或40%的阈值,认为这可能与临床实践中常将 $FiO_2 \geq 30\%$ 作为启动肺表面活性物质补充治疗的决策节点有关。

## 2.8 入院诊断呼吸窘迫综合征及其他危险因素

多中心极低出生体重儿预后评估协作组针对极早产儿的多中心队列研显示生后发生III~IV级呼吸窘迫综合征是初始无创通气失败的独立危险因素<sup>[8]</sup>。吴文文等<sup>[9]</sup>的一项多中心回顾性研究在胎龄<32周极低出生体重儿中进一步验证了这一结论,然而,该研究未对RDS严重程度进行分层分析,研究者认为临床实践中早期应用肺表面活性物质、CPAP支持等干预措施影响RDS严重程度分级。此外,Ammari等<sup>[7]</sup>发现,CPAP失败与出生后第1次动脉血气分析肺泡-动脉氧分压差 $>180$  mmHg有关; Pillai等<sup>[4]</sup>报道,CPAP压力和 $FiO_2$ 的乘积 $\geq 1.28$ ,才能维持动脉血氧饱和度在0.88~0.93,可独立预测CPAP失败。

## 3 早产儿无创通气失败的不良结局

### 3.1 肺部并发症

当无创通气失败转为有创机械通气后,患儿面临多重呼吸系统损伤风险。机械通气和高浓度氧疗可对肺部造成双重损伤,一方面降低PS活性,引发氧化应激损伤,导致肺水肿、纤维蛋白沉积等;另一方面可造成肺组织机械性损伤,出现肺泡损伤、肺纤维化与气道炎症,最终导致BPD的发生。研究显示有创机械通气持续时间达到7d,支气管肺发育不良发生风险增加5.5倍<sup>[24]</sup>。呼吸机相关性肺炎的发生与有创机械通气时长密切相关。每延长1天机械通气,肺炎风险将增加4%<sup>[25]</sup>。气压伤是另一常见并发症,无创正压通气时肺泡长期处于高张力状态,可损伤肺泡上皮,导致气体、液体和蛋白质渗出,肺表面活性物质不足或失活,则易引发气胸<sup>[26]</sup>。此外,无创通气失败还明显增加了肺出血的发生风险,朱静等<sup>[1]</sup>多中心回顾性队列研究表明失败组新生儿肺出血的发生风险是成功组的8.48倍。

### 3.2 其它系统并发症

对于无创通气治疗失败早产儿,除了肺部并发症发生率增加,其他系统并发症的发生风险也随着增加。在神经系统方面,无创通气失败后升级为有创机械通气可诱发炎症反应、干扰静脉回流,导致颅内压升高,增加脑室内出血风险<sup>[27]</sup>。日本的一项针对24~27周早产儿的多中心回顾性研究显示,插管患儿发生重度脑室内出血的风险是未插管者的1.86倍,死亡风险升高至1.31倍<sup>[28]</sup>。在眼部并发症方面,机械通气时长与早产儿视网膜病的发生和进展密切相关<sup>[29]</sup>,提示对无创通气失败、特别是需长时间机械通气的早产儿,应加强ROP的系统筛查与早期干预,以防止不可逆的视力损害。此外,无创通气失败可以增加早产儿住院时长、总费用,增

加早产儿病死率。

## 4 结语

综上所述,早产儿无创通气失败的发生是多个相关危险因素综合作用的结果,其危险预测因素及其背后的病理生理学机制仍需进行大量研究予以验证。尽管目前已经有部分关注早产儿无创通气失败危险因素及预后的临床研究,但中国研究仍较为匮乏,未来可以开展多中心前瞻性研究、构建风险预测模型等,以寻找最优的预防策略。

## 参考文献

- [1] 陆艺,李双双,余章斌. 无创通气在早产儿呼吸系统疾病中的研究进展[J]. 医学综述, 2020,26(03):535-539.
- [2] Fernandez-Gonzalez S M, Sucasas Alonso A, Ogando Martinez A, et al. Incidence, Predictors and Outcomes of Noninvasive Ventilation Failure in Very Preterm Infants[J]. Children, 2022,9(3):426.
- [3] 朱静,李书书,高艳,等. 极低出生体重儿初始无创通气失败的危险因素及不良结局的多中心回顾性队列研究[J]. 中华儿科杂志, 2024,62(12).
- [4] Pillai M S, Sankar M J, Mani K, et al. Clinical Prediction Score for Nasal CPAP Failure in Pre-term VLBW Neonates with Early Onset Respiratory Distress[J]. Journal of Tropical Pediatrics, 2011,57(4):274-279.
- [5] 吴文文,戎惠,程锐,等. 胎龄<32周极低出生体重儿初始无创通气失败的影响因素分析: 一项多中心回顾性研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2024,26(09):907-913.
- [6] Dargaville P A, Aiyappan A, De Paoli A G, et al. Continuous Positive Airway Pressure Failure in Preterm Infants: Incidence, Predictors and Consequences[J]. Neonatology, 2013,104(1):8-14.
- [7] Ammari A, Suri M, Milisavljevic V, et al. Variables Associated with the Early Failure of Nasal CPAP in Very Low Birth Weight Infants[J]. The Journal of Pediatrics, 2005,147(3):341-347.
- [8] 多中心极低出生体重儿预后评估协作组. 极早产儿初始无创持续气道正压呼吸支持失败的多中心队列研究[J]. 中华儿科杂志, 2021,59(4).
- [9] 范雪,陈娟. 早产儿初始持续气道正压通气失败的危险因素分析[J]. 华西医学, 2017,32(04):586-588.
- [10] 郑军,王晓鹏. 妊娠期高血压对胎儿及新生儿的影响[J]. 中国儿童保健杂志, 2017,25(11):1086-1089.
- [11] Wen Y, Yang H, Chou H, et al. Association of Maternal Preeclampsia with Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Very-Low-Birth-Weight Infants[J]. Scientific Reports, 2019,9(1):13212.
- [12] Weiner E, Barrett J, Zaltz A, et al. Amniotic fluid volume at presentation with early preterm prelabor rupture of membranes and association with severe neonatal respiratory morbidity[J]. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2019,54(6):767-773.

- [13] 黄雨茅, 郑戈, 涂芳芳. 不同分娩方式对晚期早产儿呼吸系统疾病影响的回顾性研究[J]. 中国妇幼健康研究, 2016,27(09):1083-1086.
- [14] Jonguitud Aguilar A. [Elective caesarean: impact of evolution neonatal respiration][J]. Ginecol Obstet Mex, 2011,79(4):206-213.
- [15] Ladenburger A, Seehase M, Kramer B W, et al. Glucocorticoids potentiate IL-6-induced SP-B expression in H441 cells by enhancing the JAK-STAT signaling pathway[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2010,299(4):L578-L584.
- [16] 房冰, 付中秋. 极早产儿无创通气失败的发生率、预测因素和不良结局[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2022,56(06):557-561.
- [17] Afjeh S A, Sabzehei M K, Khoshnood Shariati M, et al. Evaluation of Initial Respiratory Support Strategies in VLBW Neonates with RDS[J]. Arch Iran Med, 2017,20(3):158-164.
- [18] Dargaville P A, Gerber A, Johansson S, et al. Incidence and Outcome of CPAP Failure in Preterm Infants[J]. Pediatrics (Evanston), 2016,138(1).
- [19] Boix H, Fernández C, Serrano Martín M D M, et al. Failure of early non-invasive ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome in current care practice in Spanish level-III neonatal intensive care units – a prospective observational study[J]. Frontiers in Pediatrics, 2023,11:1098971.
- [20] Geetha O, Rajadurai V S, Anand A J, et al. New BPD-prevalence and risk factors for bronchopulmonary dysplasia/mortality in extremely low gestational age infants  $\leq 28$  weeks[J]. J Perinatol, 2021,41(8):1943-1950.
- [21] Gopal Katherason S, Naing L, Jaalam K, et al. Ventilator-associated nosocomial pneumonia in intensive care units in Malaysia[J]. J Infect Dev Ctries, 2009,3(9):704-710.
- [22] 贾壹博, 裴晨曦. 新生儿发生气胸的影响因素探讨[J]. 航空航天医学杂志, 2024,35(2).
- [23] Debay A, Patel S, Wintermark P, et al. Association of Delivery Room and Neonatal Intensive Care Unit Intubation, and Number of Tracheal Intubation Attempts with Death or Severe Neurological Injury among Preterm Infants[J]. Am J Perinatol, 2022,39(7):776-785.
- [24] Tamai K, Matsumoto N, Yorifuji T, et al. Delivery room intubation and severe intraventricular hemorrhage in extremely preterm infants without low Apgar scores: A Japanese retrospective cohort study[J]. Sci Rep, 2023,13(1):14990.
- [25] 王宗华, 李秋平, 白华, 等. 早产儿视网膜病变自然消退和进展的影响因素研究[J]. 眼科新进展, 2015,35(2).