

新生儿呼吸窘迫综合征的管理： 欧洲的共识指南(2022 版)解读

赵仕国 杨子浩 张晨美 陈振杰 何玮梅 夏姗姗 楼晓芳 周红琴 邵琪琪

【摘要】 2023 年 1 月《新生儿呼吸窘迫综合征(RDS)的管理:欧洲的共识指南(2022 版)》(以下简称 2022 年指南)发布,它是 2019 年指南的更新版本,利用截止 2022 年末的可用文献证据+专家共识,对 RDS 的管理作出新的指导。共制定 58 项推荐,主要内容包括:产前监护、产房稳定、肺表面活性物质疗法、稳定后的氧疗、无创呼吸支持、机械通气支持、监护和护理、血压和灌注的管理、合并症的管理等。本文通过从依据到决策的框架对 2022 年指南进行解读,旨在通过对 2022 年指南推荐意见以及决策依据(指南主要支持性文献)的解读,为国内新生儿科、新生儿重症监护的同行们提供关于 RDS 管理的新的临床决策依据。

【关键词】 呼吸窘迫综合征;微创表面活性物质注射;无创呼吸支持;专家共识;指南



张晨美,主任医师,硕士生导师。浙江大学医学院附属儿童医院 PICU 主任,国家临床重点专科(儿科重症)学科带头人,浙江大学急救医学研究所副所长,浙江省儿童重症质量控制中心主任,中华医学会儿科学分会急教学组委员,中国医师协会儿童重症医

师分会委员、儿童重症医师分会体外生命支持委员会副主任委员,中国医师协会体外生命支持分会儿科学组副组长,浙江省医学会儿科学分会委员,浙江省医学会儿科学分会急诊-重症学组组长,浙江省医学会重症医学分会委员,浙江省医师协会儿科分会委员危重症学组组长,浙江省医师协会重症医学医师分会常委。《中华急诊医学杂志》《中华实用儿科临床杂志》《中国小儿急救医学杂志》《中国实用儿科杂志》《实用休克杂志》《浙江医学》等多家杂志编委。临床工作 37 年,发表论文 100 余篇,其中 SCI 收录 18 篇,主持和主参十四五国家重点研发计划项目子课题、国家自然科学基金、国家临床重点学科建设基金、浙江省科技重大专

项基金、浙江省自然科学基金及省厅级课题共 15 项,获浙江省卫生科技进步二、三等奖各一项。

新生儿呼吸窘迫综合征(respiratory distress syndrome, RDS)是一种在早产儿中极为常见的呼吸系统疾病,如何实现最优化的管理仍然具有挑战性。为此,2023 年 1 月经过欧洲儿科研究学会(European Society for Paediatric Research, ESPR)和欧洲新生儿与围生期学会联盟(Union of European Neonatal and Perinatal Societies, UENPS)联合认证的《新生儿呼吸窘迫综合征的管理:欧洲的共识指南(2022 版)》^[1]发布(以下简称 2022 年指南^[1]),它是 2019 年指南^[2]的更新版本。制定 2022 年指南^[1]的专家小组由欧洲新生儿学专家和围生期-产科学专家组成,通过检索截至 2022 年底的可用文献,重点检索了 2019 年之后的文献,利用新的文献证据、专家意见对 2019 年指南^[2]进行更新(2007 年的指南为第 1 版,此后每 3 年更新 1 次,2022 年的指南为第 6 版)。利用推荐分级的评价、制订与评估系统(grades of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE)对所采用的文献证据进行分级,共制定 58 项推荐。文献证据质量说明:高质量-A、中等质量-B、低质量-C、极低质量-D;推荐力度说明:强烈推荐-1、有条件推荐-2。单纯的指南推荐解读可能不能完全理解,甚至有可能错误理解指南原意,故本文采用了从证据到决策(evidence-to-decision, EtD)框架(参考了 2023 年第 2 届儿童急性肺损伤共识会议的框架^[3]),对 2022 年指南^[1]以及指南主要支持性文献证据

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2024.46.2.2023-1864

基金项目:国家重点研发计划(2021YFC2701800、2021YFC2701801)

作者单位:310052 杭州,浙江大学医学院附属儿童医院、国家儿童健康与疾病临床医学研究中心儿科重症监护室

通信作者:张晨美,E-mail:chzcm@zju.edu.cn

进行解读。因篇幅限制,对部分支持性文献证据进行了省略。2022 年指南^[1]适用年龄:胎龄>24 周的早产儿和新生儿。

备注:与早产相关的疾病患病率在本文中简称为早产儿的患病率。另外,本文对 2022 年指南^[1]的推荐意见部分进行了很少但极为有益的补充,但这是建立在审查完所有 6 版指南以及 2022 年指南^[1]的所有参考文献的基础上所作出的决定,使之更能被作为中国同行的本文所有作者所理解,并且也得到了所有作者的一致认可。

1 产前监护指南

1.1 负责 RDS 管理的监护团队 强烈建议将早产风险高且胎龄<28~30 周的孕妇转移到有 RDS 管理经验的围生期医学中心进行监护^[1](B1)。

1.2 黄体酮的给药时机和方式 对于早产风险高且是单胎妊娠的孕妇(妊娠中期宫颈较短或既往有早产史),强烈建议使用阴道黄体酮治疗来增加分娩时的胎龄,以降低围生期早产儿的患病率和死亡率^[1](A1)。

1.3 预测早产的工具和作用 对于有早产症状的孕妇,建议通过准确测量宫颈长度和监测早产的生物标志物,来防止保胎药和(或)产前激素的非必要使用^[1](B2)。

1.4 产前激素的给药方法和时机 强烈建议对所有妊娠<34 周的早产风险高的孕妇提供单一疗程的产前糖皮质激素,最优化的给药时间是至少于分娩前 24 h 使用^[1](A1)。

1.5 激素重复给药的时机 妊娠 32 周前的先兆早产可以重复糖皮质激素的疗程,但建议至少应该在第 1 次疗程后 1~2 周进行^[1](A2)。

1.6 硫酸镁的给药时机 强烈建议对妊娠<32 周即将分娩的孕妇进行硫酸镁给药^[1](A1)。

1.7 极早产孕妇的保胎药使用 强烈建议考虑在极早产孕妇中短期使用保胎药,以完成产前糖皮质激素疗程和(或)在产前转移到围生期医学中心进行监护^[1](B1)。

1.8 决策依据(正当理由、辩解) 有围生期服务的三级医学中心,能提供全方位医疗的新生儿重症监护,可以降低分娩前的死亡率、产房死亡率、产后 1 周内的死亡率^[4](1.1)。

在先前有自发性早产史、宫颈较短或两者都有的单胎孕妇中,与使用安慰剂相比,使用阴道黄体酮可以降低发生早产、围生期死亡、低出生体重(<2 500 g)、

极低出生体重(<1 500 g)、RDS、呼吸支持的风险^[5](1.2)。

胎盘 α 微球蛋白-1(placental alpha microglobulin-1, PAMG-1)、磷酸化胰岛素样生长因子结合蛋白-1(phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein-1, phIGFBP-1)、胎儿纤连蛋白(fetal fibronectin, fFN)都是预测早产的生物标志物。在对有早产症状的孕妇检测后,预测 7 d 内发生自发性早产时,PAMG-1 的准确性要显著高于 phIGFBP-1 或 fFN^[6]。结合宫颈长度测量,或许能够更加准确预测早产的可能性大小以及具体时间,对于保胎药和早产前激素的使用具有指导作用(1.3)。

对有早产风险的孕妇进行倍他米松给药,会显著降低早产儿呼吸系统并发症的发病率,但也会显著增加早产儿低血糖的发病率,并且对死亡率没有统计学上的显著影响^[7]。对于产前糖皮质激素的给药,与给药后 2~7 d 分娩相比,<2 d 发生晚期早产时,新生儿期不良反应(如新生儿短暂性呼吸急促、RDS 和低血糖)更常见;而给药后>7 d 分娩与低血糖风险降低有关^[8]。说明对于早产的孕妇,应根据胎龄、预测早产的时间以及使用后可预见的风险,合理使用糖皮质激素(1.4)。

对于妊娠 25~32 周有早产风险的孕妇,与单个疗程相比,产前多个疗程的糖皮质激素治疗并没有增加或减少患儿 5 岁时的死亡或残疾风险^[9]。显示出了多个激素疗程的安全性,说明可以进行多个疗程产前激素治疗,但仍应考虑到低血糖的风险(1.5)。

对于即将早产的孕妇给予产前硫酸镁可以降低后代的脑性瘫痪风险,并且不会增加围生期死亡的风险^[10]。法国、比利时、爱尔兰和 WHO 的指南一致建议对妊娠<32 周发生早产的孕妇进行硫酸镁给药(1.6)。

建议使用保胎药物来延缓早产,以便在产前给予糖皮质激素来改善极早产儿的预后。目前许多不同的药物已被用作保胎治疗,但标准的一线药物尚未出现。前列腺素抑制剂和钙通道阻滞剂对于延迟分娩和改善早产儿结局的可能性最高^[11](1.7)。

2 产房稳定病情指南

2.1 脐带结扎的方式 (1)如果病情允许,强烈建议至少延迟 60 s 结扎脐带,因为有助于胎盘-胎儿输血并且这是完全合理的^[11](A1)。(2)仅当延迟脐带结扎不可行时,才建议对>28 周的早产儿进行脐带挤压^[11](B2)。

2.2 复苏工具的选择 复苏时强烈建议使用T-组合复苏器(T-Piece 复苏器),而非复苏囊和面罩进行辅助通气^[1](B1)。

2.3 呼吸支持方式的选择 (1)强烈建议对有自主呼吸的早产儿使用持续气道正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)模式进行呼吸支持^[1](A1)。(2)如果有呼吸暂停或心动过缓,建议进行正压通气。指南制定专家组的共识:开始正压通气时 CPAP 压力至少为 6 cmH₂O(1 cmH₂O=0.098 kPa),而吸气压力峰值为 20~25 cmH₂O^[1](D2)。

2.4 复苏的吸入氧浓度(fraction of inspired oxygen, FiO₂)选择和目标 建议使用空氧混合仪控制复苏气体的 FiO₂。初始 FiO₂:胎龄<28 周为 30%,胎龄 28~31 周为 21%~30%,胎龄≥32 周为 21%。通过脉搏血氧饱和度(pulse oxygen saturation, SpO₂)值指导 FiO₂调整(B2)。建议在 5 min 内使 SpO₂≥80%、心率>100 次/min^[1](C2)。

2.5 插管的时机 气管插管应该仅限于对使用面罩或鼻塞等接口进行正压通气治疗无反应的患儿^[1](A1)。

2.6 保温的方式 胎龄<32 周的早产儿,在产房内进行干预稳定病情的阶段,强烈建议使用塑料袋或塑料膜包裹并置于辐射台上,呼吸的气体给予加温湿化,以降低体温过低的风险,但同时也必须注意避免体温过高^[1](A1)。

2.7 决策依据(正当理由、辩解) 与<60 s 结扎脐带相比,出生后≥60 s 结扎脐带可使极早产儿 2 年内死亡或重大残疾的风险降低 17%^[12]。与及时脐带结扎相比,延迟脐带结扎(≥60 s)与早产儿死亡率的降低有关;与及时脐带结扎相比,延迟脐带结扎和脐带挤压与脑室内出血的减少和对浓缩红细胞输注的需求减少有关;而对于以上结果,脐带挤压与延迟脐带结扎之间差异均无统计学意义^[13]。在胎龄<32 周的早产儿中,脐带挤压与延迟脐带结扎后的死亡或严重脑室内出血的综合结果没有显著差异,但脐带挤压与较高的严重脑室内出血率有关(8%比 3%)^[14](2.1)。

虽然自动充气袋式呼吸皮囊仍然广泛用于麻醉和儿科重症监护,但在新生儿复苏期间的使用量已大大减少,取而代之的是 T-组合复苏器,并且它在大多数高收入国家中是出生时复苏所使用的主要设备^[15](2.2)。

在早产儿呼吸支持方面,与机械通气相比,在出生后 15 min 内或 1 h 内预防性地应用 CPAP,可以降低支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)

的发病率、死亡率和 BPD 的综合结果以及机械通气的需求^[16]。虽然目前不能确定低(≤5 cmH₂O)或中高(>5 cmH₂O)经鼻 CPAP 水平是否会降低早产儿的患病率和死亡率^[17]。但考虑到早产儿肺的解剖学和生理的不成熟,有肺不张的风险,经鼻 CPAP 有助于预防肺不张并支持足够的气体交换。对于 CPAP 初始治疗的压力,当前缺乏循证证据,主要依据各地的临床实践和专家意见(2.3)。

胎龄<29 周的早产儿需要 CPAP 和氧疗时,建议从 30%的 FiO₂ 开始,并将 FiO₂ 目标调整为使出生后 5 min 内达到 80%的 SpO₂,以获得最佳的复苏效果;长时间心动过缓(心率<100 次/min,时间>2 min)与包括死亡在内的不良预后风险增加有关^[18]。初始复苏使用空氧混合气体,可能是为了避免暴露于高氧环境以及与之相关的早产儿视网膜病(retinopathy of prematurity, ROP)、BPD,但这本身就是矛盾的,因为过低的 SpO₂将导致死亡率的增加(详见第 4 章节)(2.4)。

随着微创表面活性物质注射(less invasive surfactant administration, LISA)技术开展的增多,将导致患有 RDS 的早产儿对机械通气的需求显著减少^[19]。总体而言,2022 指南^[1]强调大多数有呼吸暂停的早产儿,随着时间的推移会尝试自己呼吸,最好通过更温和的干预来支持正常过渡;并且应该尽可能在没有机械通气的情况下进行管理。但如果通过正压通气进行呼吸支持的早产儿仍有呼吸暂停和心动过缓,通过气管插管来保证通气需求可能是必然的选择^[1](2.5)。

大多数早产儿产房中的热护理干预与核心体温的改善有关;使用塑料膜、塑料袋包裹或使用加热湿化的呼吸气体与较低的重大脑损伤风险和死亡率有关^[20](2.6)。

3 肺表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)给药指南

3.1 PS 的紧急给药指征 如果早产儿的胎龄<30 周并且需要气管插管才能稳定病情,则建议立即考虑 PS 给药^[1](A2)。

3.2 制剂的选择 强烈建议对需要 PS 治疗的 RDS 患儿使用天然动物源性的 PS 制剂^[1](A1)。

3.3 PS 的首选给药方式 强烈建议将 LISA 技术作为 CPAP 支持下有自主呼吸的患儿首选的 PS 给药方式^[1](A1)。

3.4 喉罩给药的选择 喉罩给药也是可以的,但是建议用在体重>1.0 kg 的、相对成熟的早产儿中^[1](B2)。

3.5 PS 给药的剂量选择 在 RDS 抢救性治疗时,强烈建议使用 200 mg/kg 初始剂量的猪肺磷脂注射液,因为效果要显著优于 100 mg/kg 的猪肺磷脂注射液或贝拉康坦^[1](A1)。

3.6 PS 常规的给药时机 (1)强烈建议在 RDS 早期就进行 PS 给药^[1](A1)。(2)建议的给药时机:当 CPAP 压力 ≥ 6 cmH₂O、FiO₂>30%时;肺部超声提示需要 PS 时;RDS 进行性加重时^[1](B2)。

3.7 重复给药的选择 如果提示有持续的 RDS 并且在已排除其他问题后仍有持续的高浓度吸氧需求,则强烈建议给予第 2 剂 PS 治疗;当然,个别也可以给予第 3 剂 PS^[1](A1)。

3.8 决策依据(正当理由、辩解) 与推迟治疗呼吸功能不全直至恶化出现 RDS 相比,对需要辅助通气的患儿进行早期 PS 给药,可降低急性肺损伤的风险(气胸和肺间质性肺气肿的风险降低),也可以降低死亡和 BPD 的风险^[21](3.1)。

临床使用的动物源性 PS 绝大多数都是从猪肺或牛肺中绞碎或洗涤、改性或纯化所得。与第 1 代合成表面活性剂相比,动物源性 PS 具有多种优势,是临床中最常用的表面活性剂制剂^[22](3.2)。

LISA 技术允许在 CPAP 支持下向有自主呼吸的早产儿提供表面活性剂,是一种越来越多地用于向有自主呼吸的早产儿输送表面活性剂的方法。与通过气管导管内给药相比,通过 LISA 技术给药能降低 BPD 风险、重大并发症发生率和住院死亡率,减少出生后 72 h 内插管^[23](3.3)。

对于出生体重>800 g 且患有 RDS 的早产儿,通过喉罩 PS 给药丝毫不逊于通过气管导管内给药,并且可能通过避免术前用药、喉镜检查 and 插管的不良反应而减少早期治疗失败的发生,这些特性使得它能够成为 PS 的理想给药方法^[24](3.4)。

PS 给药剂量从 100 mg/kg 增加至 200 mg/kg,与 PS 再次给药需求、呼吸支持需求、BPD 发生的显著减少有关^[25]。在如今微创给药的时代,在设计研究时,该信息可能很重要,因为 PS 的给药剂量以及是否能有效递送很可能会影响结果(3.5)。

经鼻 CPAP 在极早产儿中的疗效证明使用其作为初始呼吸支持的方法是合理的,胎龄<30 周的失败率为 27.8%,影响结果的因素为出生体重和出生后第 2 小时 FiO₂需求超过 29%。在出生后的第 1 和第 2 小时内,FiO₂需求每增加 1%,CPAP 失败风险分别增加 4.2% 和 7.5%^[26]。一旦 CPAP 失败则意味着死亡和气胸的风险

要高出 20 倍以上。故在 RDS 早期就应考虑给予 PS,以降低 CPAP 失败的风险(3.6)。

目前对晚期早产儿和足月新生儿的 RDS 进行 PS 治疗的证据表明,PS 治疗与降低死亡、气漏、新生儿持续性肺动脉高压和呼吸支持持续时间的风险有关^[27]。在机械通气的患儿中,与单剂给药相比,多剂 PS 给药较少发生气漏(3.7)。

4 病情稳定后的氧疗指南

4.1 SpO₂的目标 对于接受氧疗的患儿,建议 SpO₂ 目标设定在 90%~94%^[1](B2)。

4.2 报警限值的设置 建议 SpO₂ 报警限值设置为 89% 和 95%^[1](D2)。

4.3 ROP 的管理 强烈建议医疗保健机构制定符合当地条件以及与 SpO₂ 目标相匹配的筛查和治疗 ROP 的方案^[1](A1)。

4.4 决策依据(正当理由、辩解) 对胎龄<28 周的早产儿进行氧疗,与较高的 SpO₂ 目标(91%~95%)相比,到 18~24 个月的纠正年龄时,较低的 SpO₂ 目标(85%~89%)的死亡或重大残疾的综合结果没有差异,但发现较低的 SpO₂ 目标与较低的 ROP 治疗率、较高的严重坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)发病率、较高的 36 周年龄时的死亡率以及较高的出院时死亡率有关^[28]。尽管两组患儿 ROP 治疗率存在差异,但两组患儿严重视力障碍发病率比较差异无统计学意义(没有检查不太严重的视力障碍或其他视觉功能标记),并且严重视力障碍与失明无关。而相比于严重 NEC 及死亡,ROP 的发生及治疗并不足以致命,并且也并未发生失明率的增加,足以说明 SpO₂ 目标应该偏向于较高的 SpO₂ 水平(4.1)。

在医疗保健机构 SpO₂ 报警限值设定方案中^[29]: SpO₂ 目标限值的增加与严重 ROP 发病率的增加有关,更高的 SpO₂ 目标下限与更高的严重 ROP 发病率有关。与 SpO₂ 目标下限在 82%~87% 的患儿相比,SpO₂ 目标下限在 88%~95% 的患儿严重 ROP 发病率更高。从另一方面说明,当偏向于较高的 SpO₂ 目标以降低严重 NEC 和死亡的发生时,严重 ROP 发病率增加,故在较高 SpO₂ 限值的医疗保健机构中应该增加对 ROP 的监测(4.2、4.3)。

5 无创呼吸支持指南

5.1 支持的时机 强烈建议所有存在 RDS 风险的早产儿(如胎龄<30 周不需要插管复苏者)出生后立即

使用 CPAP 或无创间歇正压通气 (non-invasive intermittent positive airway pressure, NIPPV) 进行呼吸支持^[1] (A1)。

5.2 无创下的 PS 给药 强烈建议将无创通气联合 LISA 技术的 RDS 早期抢救性 PS 给药, 作为治疗 RDS 的最优化方案^[1] (A1)。

5.3 接口的选择 (1) 提供 CPAP 的设备并不重要, 重要的是提供 CPAP 的接口必须是短的双侧鼻插或鼻罩, 建议初始压力设为 6~8 cmH₂O^[1] (A2)。(2) 如果有条件, 那么强烈建议升级至 NIPPV, 因为将减少部分早产儿对有创机械通气的需求^[1] (A1)。

5.4 双水平气道正压通气 (bi-level positive airway pressure, BiPAP) 和 NIPPV 的选择 (1) 在减少机械通气需求方面, 与单独使用 CPAP 相比, BiPAP 并没有明显优势^[1] (A2)。(2) 通过呼吸机进行同步 NIPPV 可以减少机械通气需求或拔管失败再插管的风险, 并可能减少 BPD 的发生^[1] (A2)。

5.5 高流量鼻导管通气 (high-flow nasal cannula, HFNC) 的选择 在能够提供 CPAP 或 NIPPV 作为备用呼吸支持设备的医学中心, 可以先使用有加温和湿化的 HFNC 作为小部分早产儿 CPAP 的替代方案, 因为优点是鼻创伤较小^[1] (B2)。

5.6 决策依据 (正当理由、辩解) 对于患有 RDS 的早产儿, 与自主呼吸相比, 应用 CPAP 可以减少呼吸衰竭的发病率、机械通气需求和死亡率, 但同时也增加了气胸发病率^[30]。目前的证据不足以支持在产房中就使用 CPAP, 但同样也没有显示危害^[31]。相比于死亡率的显著增加, 气胸显得不那么致命并且 CPAP 也降低了机械通气需求以及此后可能的多种并发症发生风险, 而在已经明确气胸发病率增加的情况下更应合理设置压力以及加强监测, 足以说明当前使用 CPAP 的收益是要明显大于风险的 (5.1)。

对于胎龄 26~28 周且 FiO₂ 需求超过 30% 的早产儿, 在避免机械通气方面的研究显示^[32]: 与接受标准治疗 (可以插管 PS 给药) 的早产儿相比, LISA 技术减少了出生后 72 h 内的机械通气需求 (22% 比 46%, $P=0.008$); LISA 技术还显著减少了整个住院期间的机械通气需求 (33% 比 73%, $P<0.001$) 以及氧疗的持续时间; LISA 组在第 28 天时对氧的需求有所减少 (30% 比 45%), 在第 36 周时 BPD 发病率有下降趋势 (8% 比 14%, $P=0.27$); 其他并发症 (如脑室内出血 III/IV 级: 7% 比 5%, $P=0.59$) 和严重不良事件 (19% 比 25%, $P=0.34$) 总体上并无差异。最初大家担心不够安全, 因为 LISA

技术需要喉镜检查以及将薄导管插入气管, 但对于此项随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 2 年后的首次随访结果的研究显示, 没有引起任何安全问题, 包括体重、身高、头围、精神运动发育以及心理层面, 与对照组并无统计学差异^[33]。这些研究结果可以更加确定 LISA 技术的安全性 (5.2)。

对于患有 RDS 的早产儿, 与 CPAP 和 HFNC 相比, NIPPV 降低了机械通气的需求; 与 CPAP 和 HFNC 相比, NIPPV 和 BiPAP 与治疗失败的相关性较小; 但与 NIPPV 相比, BiPAP 的气漏风险增加^[34]。说明 NIPPV 可能是患有 RDS 的早产儿最有效的初级无创呼吸支持方式, 用于在出生后的最初几天预防有创机械通气和呼吸衰竭 (5.3)。

对于患有 RDS 的早产儿, 与 CPAP 对比, BiPAP 没有减少出生后 72 h 内的有创机械通气需求, 但有证据表明减少了无创通气、氧气需求和住院时间^[35]。NIPPV 在避免插管方面要优于 BiPAP, 主要结果是拔管后的前 7 天内需要进行有创机械通气 (再插管), 次要结果是 BPD^[36] (5.4)。

尽管 HFNC 治疗失败的风险更高, 但考虑到与 CPAP 相比, 插管率并无差异, 并且使用 HFNC 的鼻创伤发病率较低^[37]; 故 HFNC 可以用作早产儿的初级呼吸支持。但可能还需要额外的呼吸支持设备作为失败后的备用选择 (5.5)。

6 机械通气指南

6.1 机械通气的时机 当其他呼吸支持方法失败时, 就必须考虑使用机械通气^[1] (A1); 但同时也应该尽可能缩短机械通气的持续时间^[1] (B2)。

6.2 通气模式的选择 强烈建议将目标潮气量容积通气 (volume targeted ventilation, VTV) 模式或高频振荡通气 (high-frequency oscillatory ventilation, HFOV) 等肺保护性通气模式作为有机机械通气需求的 RDS 患儿首选的机械通气模式^[1] (A1)。

6.3 pH 值和 PaCO₂ 的目标 (1) 当脱离机械通气时, 建议容忍适度的高碳酸血症, 但需要 pH 值保持在 7.22 以上^[1] (B2)。(2) 使用机械通气时, 为了减少脑损伤的发生, 建议要避免 PaCO₂ < 4.7 kPa (35 mmHg)^[1] (C1)。

6.4 吸入性一氧化氮 (inhaled nitric oxide, iNO) 的给药 iNO 仅限于对那些有证据证明患有肺动脉高压同时也伴有严重呼吸窘迫的早产儿进行试验性给药, 如对治疗无反应, 则建议停止^[1] (D2)。

6.5 咖啡因的给药 (1) 强烈建议将咖啡因 [负荷量:

20 mg/kg, 维持量: 5~10 mg/(kg·d)] 用作促进脱离机械通气的药物^{[1](A1)}。(2) 对于需要机械通气的高风险患儿(如正使用无创通气), 也建议早期使用咖啡因^{[1](C1)}。

6.6 地塞米松的给药 对于机械通气 1~2 周后仍不能拔管的患儿, 可以使用短疗程、低剂量并逐渐减量的地塞米松来促进拔管^{[1](A2)}。

6.7 镇静-镇痛药物的选择 (1) 建议根据临床的判断和疼痛指标的评估, 选择性使用阿片类药物^{[1](D1)}。(2) 不建议对机械通气的早产儿常规使用吗啡或咪达唑仑^{[1](A1)}。

6.8 决策依据(正当理由、辩解) 机械通气的目的是提供“可接受”的血气交换, 将肺损伤、血流动力学损害和其他不良事件(如与神经损伤相关的)的风险降至最低。虽然机械通气对肺部有害, 但对于大量患有 RDS 的早产儿来说, 它是 CPAP 失败后的必然选择^[38]。通过气管插管的机械通气与后续的 BPD 和神经发育受损之间存在明显的联系^[39]。已经专门采用了几种策略来提高无创辅助通气的成功率并缩短机械通气的持续时间, 包括咖啡因治疗、允许性高碳酸血症和出生后的糖皮质激素的使用(6.1)。

对于胎龄 < 26 周且患有 RDS 的早产儿, 与压力限制通气相比, VTV 可以放心安全地使用, 并因此使低碳酸血症发病率降低, 但在 BPD 发病率和机械通气持续时间方面并无差异^[40]。HFOV 已被广泛用于治疗患有 RDS 的早产儿, 相比于传统机械通气的潜在优势包括可以使用更小的潮气量和能够更安全地使用更高的平均气道压力。对于胎龄 < 32 周且患有 RDS 的早产儿, 与单独的 HFOV 相比, HFOV+容量保证策略提供了更好的通气, 并能实现最佳的气体交换: HFOV+容量保证患儿低碳酸血症和高碳酸血症的发病率均低于单独的 HFOV^[41]。但由于样本量较少(20 例早产儿)^[41], 可能需要更大规模的 RCT, 以确定单独 VTV、单独 HFOV 以及 VTV+HFOV 3 者所提供的通气在短期和长期优势方面的差异(6.2)。

早在 2013 年指南^[38]中就指出, 中度高碳酸血症被认为是在脱离机械通气期间可以接受的, 以减少机械通气治疗时间, 但前提是 pH 值要 > 7.22^[42]。在早产儿与新生儿中, 低碳酸血症主要与神经系统不良预后有关, 而高碳酸血症与神经系统、呼吸系统和胃肠道不良预后以及 ROP 有关。对于与低碳酸血症相关的疾病 PaCO₂ 范围, 有研究确定了脑性瘫痪[PaCO₂ < 4.7 kPa; < 35.3 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)], 脑室周围白质软化 (PaCO₂ < 4.67 kPa; < 35.0 mmHg)、新生儿脑病 (PaCO₂ <

3.3 kPa; < 24.7 mmHg)^[43], 表明当低于以上范围, 将导致脑性瘫痪、脑损伤和新生儿脑病的风险显著增加(6.3)。

在早产儿或新生儿中使用 iNO 是治疗严重缺氧性呼吸道疾病的有效方法。但美国儿科学会不建议在胎龄 ≤ 34 周的早产儿中使用 iNO 作为常规和抢救呼吸衰竭时的急救措施, 因为它不会提高生存率^[44]。在 < 34 周呼吸衰竭早产儿的转诊期间, 也不建议常规使用 iNO, 因为尽管一些血气参数 (pH 值和 PaCO₂) 有所改善, 但没有显著改善 SpO₂^[45](6.4)。

咖啡因的使用, 使机械通气时间缩短、呼吸暂停频率下降, 降低了拔管失败、BPD 的风险。但尽管有咖啡因治疗并且血清浓度也在 5~20 mg/L 的目标范围内, 仍有许多早产儿发生呼吸暂停, 所以建议至少保持 15 mg/L 的咖啡因浓度^[46]。两种方案比较^[46]: (1) 标准剂量, 使用 20 mg/kg 的负荷量, 然后 5 mg/(kg·d) 维持; (2) 高剂量, 20 mg/kg 的负荷量, 然后 10 mg/(kg·d) 维持, 使用标准剂量方案将导致产后第 2 周咖啡因浓度低于 15 mg/L, 而高剂量方案保持在 15 mg/L 以上, 甚至可以达到 30 mg/L。说明合理使用咖啡因以及保持其有效浓度的重要性, 而过高的咖啡因浓度也带来了其他风险(如心动过速), 故临床中应该加强监测, 确保最优化的给药(6.5)。

对于早产儿出生后的糖皮质激素治疗是有争议的, 主要是担心其对神经系统的不良影响。但是晚期糖皮质激素治疗(出生后 7 d 或更长时间开始)可以降低死亡率和 BPD 的风险, 以及死亡率或 BPD 的综合结果, 且没有增加脑性瘫痪, 所以仍然建议对不能脱离机械通气的早产儿使用晚期糖皮质激素^[47]。但目前晚期糖皮质激素治疗对未插管的早产儿作用尚不清楚, 也不确定它对长期的不良神经发育结果增加率的影响(6.6)。

机械通气是一种潜在的疼痛和不适的干预措施, 广泛用于新生儿 ICU。新生儿表现出对疼痛的敏感性增加, 可能会影响临床和神经发育结果。使用减轻疼痛的药物可能对提高存活率和神经发育结果很重要, 但尚不确定阿片类药物是否对 18~24 个月时的疼痛和神经发育结果有影响; 而使用吗啡或芬太尼在减少机械通气时间和新生儿死亡率方面可能作用很小或没有作用^[48](6.7)。

7 监护和护理指南

7.1 目标体温 始终建议保持核心温度在 36.5~

37.5 °C^[1](C1)。

7.2 液体输注的目标量 (1)建议将绝大多数的患儿放置在有保湿功能的暖箱中,初始静脉输液量:70~80 mL/(kg·d),但对于极早产儿可能需要更多的液体量^[1](C2)。(2)建议必须根据血清钠水平、尿量和体重减轻情况来定制液体输注方案^[1](D1)。

7.3 肠外营养的选择 (1)建议从出生后就开始肠外营养。从第1天开始补充氨基酸,建议起始剂量为1.5~2 g/(kg·d),然后迅速增加至2.5~3.5 g/(kg·d)^[1](B2)。(2)从第1天开始补充脂肪乳剂,建议起始剂量为1~2 g/(kg·d),如果可以耐受,则建议迅速增加至4.0 g/(kg·d)^[1](C2)。

7.4 母乳喂养的时机 如患儿血流动力学稳定,则建议在出生后第1天就开始微量母乳喂养^[1](B2)。

7.5 抗生素的给药 虽然抗生素可能是必不可少的,但是仍然建议在选择使用时要仔细考虑必要性,并且应该在脓毒症被排除后就应早期停止用药^[1](D1)。

7.6 决策依据(正当理由、辩解) 早产儿体温过低与更高的死亡率和患病率有关。因此,分娩后的温度控制是新生儿监护的重要组成部分。确定早产儿在出生后最初几个小时的理想体温可能有助于降低不良预后的风险。而入院温度与不良的早产儿预后之间的关系是“U”形的,不良预后的最低发生率与36.5~37.2 °C的入院温度有关^[49](7.1)。

通常暖箱中的患儿初始静脉输液量约为70~80 mL/(kg·d)^[1-2]。虽然身体含水量本身受补液量和补钠量的影响较大,但早产儿常规补充钠的时间发生的微小改变也对出生后1周的体重有显著影响。早期补充钠将使正常的细胞外身体水分流失受损,而出生后身体含水量的持续增加与更高的呼吸系统疾病发病率有关,这些可能对早产儿特别重要。Hartnoll等^[50]的RCT在比较了出生后前两周的早期(出生后第2天)和延迟(较出生体重减轻6%时)补充钠[接受4 mmol/(kg·d)]对体重和身体含水量的影响之后,建议采用个体化的临床管理方法,推迟常规补充钠,直到出现产后体内水分流失,临床表现为体重减轻(7.2)。

关于早产儿氨基酸供应的指南显示:建议在出生后就补充,第1天至少摄入1.5 g/kg,以达到基础合成代谢需要;第2天氨基酸肠外摄入量应在2.5~3.5 g/kg,并且应摄入的非蛋白质量要>65 kcal/(kg·d)和充足的微量营养素;而>3.5 g/(kg·d)应该仅在开展临床试验时进行^[51]。一项关于早产儿早期摄入高剂量肠外脂质(即在出生后24 h内 ≥ 1.5 g/kg)的Meta分析(9

项RCT、520例早产儿)显示:平均体重和平均头围增加、生长受限及ROP的发病率下降,并且没有显著增加不良代谢的风险(如高甘油三酯血症、低血糖)^[52]。早产儿的早期脂质起始和立即增加到高剂量似乎不仅生长更好,而且安全。但早产儿由于过高的脂质更易引起不耐受,故肠外脂质摄入量通常不建议超过4 g/(kg·d)^[53](7.3)。

对于胎龄<32周的低出生体重早产儿,营养喂养的主要目的是加快胃肠道生理、内分泌、代谢的成熟,但可能也会导致NEC发病率的增加。Morgan等^[54]经过研究发现,与相同时期的禁食相比,早期营养喂养(出生96 h内的患儿,以<24 mL/(kg·d)的标准进行牛奶喂养并至少持续至出生后1周)对NEC发病率并无影响。但是Morgan等^[54]强调以上研究对于极低出生体重儿和极早产儿适用有限。与牛奶相比,母乳的益处则更加凸显(7.4)。

平均妊娠年龄和平均出生体重较低的RDS患儿更有可能接受经验性的抗生素治疗。但对于血培养阴性的早产儿,抗生素治疗>5 d与NEC、BPD、侵袭性真菌感染、ROP和死亡的风险增加有关^[55]。减少不必要的抗生素暴露的一个预防措施是实施抗生素管理计划。对于RDS患儿,启动抗生素管理计划后,经验性抗生素的治疗从95%下降到41%,并且没有遗漏任何脓毒症患儿^[56]。说明合理的抗生素管理计划可以安全地减少经验性抗生素治疗以及与之相关的并发症(7.5)。

8 血压和灌注管理指南

8.1 低血压的管理 当有证据表明存在组织灌注不良时,例如有少尿、酸中毒和毛细血管充盈时间延长等,建议积极治疗低血压^[1]。但是治疗方案的选择要取决于病因(C2)。

8.2 动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA)的管理 (1)当决定尝试对有血流动力学意义的PDA进行药物性关闭时,建议使用具有类似疗效的吲哚美辛、布洛芬或对乙酰氨基酚^[1](A2)。(2)当有血小板减少或肾功能损害时,建议首选对乙酰氨基酚^[1](B2)。

8.3 Hb的输注阈值 对于有严重心肺疾病的患儿,Hb输注阈值建议设定为120 g/L(红细胞压积36%);对于有氧依赖的患儿,建议设定为110 g/L(红细胞压积30%);对于出生2周以上病情稳定的患儿,建议设定为70 g/L(红细胞压积25%)^[1](A2)。

8.4 决策依据(正当理由、辩解) 由于早产儿心血管

系统的复杂性和独特性,血流动力学损害病因的异质性,以及对生理学理解的演变,目前血流动力学支持试验的方法未能确定处理早产儿血流动力学损害的理想方法^[57]。早产儿低血压的治疗方法可能包括给予容量、血管活性药物、糖皮质激素等(8.1)。

对于有 PDA 的患儿,与标准剂量的静脉注射布洛芬或静脉注射吲哚美辛相比,高剂量的口服布洛芬与更高的有血流动力学意义的 PDA 关闭可能性有关^[58]。一项评估新生儿使用对乙酰氨基酚后的长期不良反应的研究显示,在 5 年随访期间,与未接触的新生儿相比,在新生儿期静脉注射对乙酰氨基酚与儿童期的疾病(哮喘、炎症性肠病、脑性瘫痪、自闭症、语言障碍)无关,显示了其安全性^[59]。而布洛芬、吲哚美辛与对乙酰氨基酚均会使 PDA 关闭,但布洛芬、(尤其是)吲哚美辛会增加胃肠道穿孔和出血以及肾功能损害的风险(8.2)。

最新的关于早产儿的输血阈值的研究显示:对于出生后第 1 周内病情危重或需要大量呼吸支持的患儿,Hb 输注阈值不应高于 130 g/L 或低于 110 g/L;对于病情稳定、年龄相对较大且病情不太严重/不需要大量呼吸支持的早产儿,Hb 输注阈值不应高于 100 g/L 或低于 70 g/L;使用较低的阈值,危重患儿为 110 g/L,稳定患儿为 70 g/L,将减少输血,为更需要的患儿保存血液,并降低输血相关的风险^[60]。更高的输血阈值可能会有增加血液黏度的风险,可能会影响血液流动和向大脑和其他器官输送氧气,并且可能会对认知的功能产生不利影响;但不容忽视的是,更低的输血阈值也会引起大脑和其他组织缺氧(8.3)。

9 合并(或仅存在)其他疾病时的 PS 给药指南

9.1 合并先天性肺炎的 PS 给药 PS 治疗可以用于合并先天性肺炎的 RDS^[1](C2)。

9.2 肺出血的 PS 给药 PS 治疗可以用于改善肺出血后的 SpO₂^[1](C1)。

9.3 胎粪吸入综合征的 PS 给药 PS 治疗可以用于改善重度胎粪吸入综合征患儿的 SpO₂^[1](B2)。

9.4 决策依据(正当理由、辩解) 对于患有先天性肺炎的晚期早产儿(胎龄>34 周)和足月儿,当在产后 72 h 内出现呼吸窘迫时,给予 PS 替代治疗后,氧合功能显著改善^[61]。这种治疗方式可能在治疗先天性肺炎中有着重要作用,但受限于样本量(24 例患儿)^[61],可能还需要更大规模的对照实验来证明(9.1)。

根据 Aziz 等^[62]的研究,肺出血患儿使用 PS 治疗后

氧合指数和通气指数改善,并且可能会降低死亡率和 BPD 发病率(9.2)。

对于患有胎粪吸入综合征的早产儿,给予 PS 治疗可能会降低呼吸系统疾病的严重程度,并减少需要体外膜肺氧合支持的进行性呼吸衰竭的患儿数量,但对死亡率没有统计学上的显著影响^[63]。PS 治疗与其他治疗方法(如 iNO、HFOV)相比或结合使用的相对疗效仍有待测试(9.3)。

10 国内现状及与其他指南对比

10.1 国内现状 国内目前暂未查到关于早产儿的 RDS 发病率的文献,已知新生儿 RDS 发病率为 1%,但近年来有增加的趋势^[64]。国外关于 RDS 发病率的研究显示,98% 胎龄 24 周出生的早产儿患有 RDS,而 34 周时的发病率为 5%,37 周时的发病率低于 1%^[65]。

目前国内有欧洲 RDS 共识指南的 2007 年^[66]、2010 年^[67]、2019 年^[68-69]解读,以及 2014 年美国儿科学会 RDS 呼吸支持指南的解读^[70](以下简称 2014 年指南^[70]),但这些指南解读无一为 EtD 框架。单独的推荐意见极为简洁,不能理解指南推荐所指的深层含义,以及具体的指向,而 EtD 框架则很好的解决了这个问题。从另一方面也说明 2022 年指南^[1]对作出推荐的说明有所欠缺。本文作者审查了 2022 年指南^[1]所有支持性文献(也审查了部分 2010^[71]、2013^[38]、2016^[72]、2019 年^[2]的原指南主要支持性文献),对主要的支持性文献证据进行了深刻剖析和总结,让国内的临床同行充分理解指南制定的依据,并以此加深对 2022 年指南^[1]的理解。

10.2 与 2019 年指南^[2]对比 2022 年指南^[1]主要是对 2019 年指南^[2]的更新优化,推荐意见主要增加了(详见本文):1.2、2.1(2)、2.2、3.4、4.3、5.3(2)、6.3(2)、6.4、7.5、8.2(2)、9.3,也对部分推荐等级做了改变。正如原指南专家组在前几版指南中所一直在强调的:指南更新的目的是不断地利用新的高质量的研究证据(大型 RCT/Meta 分析等),提供新的干预措施来优化 RDS 的管理,最大限度地提高生存率,同时最大限度地减少潜在的不利影响,包括晚期发生 BPD 的风险,即降低早产儿的患病率和死亡率。

10.3 与 2014 年指南^[70]对比 2014 年指南^[70]主要推荐:(1)早产儿出生后可以立即使用 CPAP;必要时选择性使用 PS 的呼吸支持策略,可以代替传统的呼吸支持治疗(即常规插管给予预防性 PS 治疗)。(2)如果不能避免机械通气,INSURE 策略优于长期机械通气[INSURE 策略:指生后立即气管插管(Intubation)、应用

PS (SURfactant)、迅速拔管 (Extubation), 随后使用 (CPAP)]。尽管过去了近 10 年, 但仍可以看出对于在出生后应早期使用 CPAP 的两个指南的意见是一致的。

受限于当时的医疗条件, 气管插管 PS 给药可能是当时最优化的方案, 但随着近年来 LISA 技术的不断开展优化, INSURE 策略已不再是最优化的方案, 甚至可以说是被淘汰的方案。对于国内的医疗保健机构, 如当地的医疗条件有限, 建议更多的考虑将早产儿转诊至拥有更好医疗技术 (包括有 LISA 技术) 和设备的上级医院 (医学中心), 以获得更好的临床结果。如部分医学中心还没有开展或较少开展 LISA 技术, 建议尽快派出团队去更高级别的医学中心学习。当然, 如果本身就准备进行有创机械通气, 那么插管给药依然是首选项。

11 结语

2022 年指南^[1]更像是一个全面系统审查后的证据总结+专家共识, 对临床工作指导作用较强。本文将原指南参考文献的核心内容进行了归纳总结, 旨在通过对原指南核心内容的解读, 以期为国内同行的 RDS 的管理提供新的临床参考和决策依据。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

12 参考文献

- Sweet DG, Carnielli VP, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome: 2022 update[J]. *Neonatology*, 2023, 120(1):3–23. DOI:10.1159/000528914.
- Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome – 2019 update[J]. *Neonatology*, 2019, 115(4):432–450. DOI:10.1159/000499361.
- Yehya N, Smith L, Thomas NJ, et al. Definition, incidence, and epidemiology of pediatric acute respiratory distress syndrome: from the second pediatric acute lung injury consensus conference[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2023, 24(12 Suppl 2):S87–S98. DOI:10.1097/PCC.0000000000003161.
- Marlow N, Bennett C, Draper ES, et al. Perinatal outcomes for extremely preterm babies in relation to place of birth in england: the EPICure 2 study[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2014, 99(3):F181–188. DOI:10.1136/archdischild-2013-305555.
- EPPPIC Group. Evaluating progesterone for preventing preterm birth international collaborative (EPPPIC): Meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials[J]. *Lancet*, 2021, 397(10280):1183–1194. DOI:10.1016/S0140-6736(21)00217-8.
- Melchor JC, Khalil A, Wing D, et al. Prediction of preterm delivery in symptomatic women using PAMG-1, fetal fibronectin and pHIGFBP-1 tests: systematic review and meta-analysis[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2018, 52(4):442–451. DOI:10.1002/uog.19119.
- Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, et al. Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(14):1311–1320. DOI:10.1056/NEJMoa1516783.
- Gulersen M, Gyamfi-Bannerman C, Greenman M, et al. Time interval from late preterm antenatal corticosteroid administration to delivery and the impact on neonatal outcomes[J]. *Am J Obstet Gynecol MFM*, 2021, 3(5):100426. DOI:10.1016/j.ajogmf.2021.100426.
- Asztalos EV, Murphy KE, Willan AR, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study: outcomes in children at 5 years of age (MACS-5)[J]. *JAMA Pediatr*, 2013, 167(12):1102–1110. DOI:10.1001/jamapediatrics.2013.2764.
- Wolf HT, Huusom LD, Henriksen TB, et al. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection at imminent risk for preterm delivery: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis[J]. *BJOG*, 2020, 127(10):1180–1188. DOI:10.1111/1471-0528.16238.
- Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P, et al. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis[J]. *BMJ*, 2012, 345:e6226. DOI:10.1136/bmj.e6226.
- Robledo KP, Tarnow-Mordi WO, Rieger I, et al. Effects of delayed versus immediate umbilical cord clamping in reducing death or major disability at 2 years corrected age among very preterm infants (APTS): a multicentre, randomised clinical trial[J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2022, 6(3):150–157. DOI:10.1016/S2352-4642(21)00373-4.
- Jasani B, Torgalkar R, Ye XY, et al. Association of umbilical cord management strategies with outcomes of preterm infants: a systematic review and network meta-analysis[J]. *JAMA Pediatr*, 2021, 175(4):e210102. DOI:10.1001/jamapediatrics.2021.0102.
- Katheria A, Reister F, Essers J, et al. Association of umbilical cord milking vs delayed umbilical cord clamping with death or severe intraventricular hemorrhage among preterm infants[J]. *JAMA*, 2019, 322(19):1877–1886. DOI:10.1001/jama.2019.16004.
- Hinder M, Tracy M. Newborn resuscitation devices: the known unknowns and the unknown unknowns[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2021, 26(2):101233. DOI:10.1016/j.siny.2021.101233.
- Subramaniam P, Ho JJ, Davis PG. Prophylactic or very early initiation of continuous positive airway pressure (CPAP) for preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 10(10):CD001243. DOI:10.1002/14651858.CD001243.
- Bamat N, Fierro J, Mukerji A, et al. Nasal continuous positive airway pressure levels for the prevention of morbidity and

- mortality in preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 11(11):CD012778. DOI:10.1002/14651858.CD012778.
- [18] Saugstad OD, Kapadia V, Oei JL. Oxygen in the first minutes of life in very preterm infants[J]. *Neonatology*, 2021, 118(2): 218–224. DOI:10.1159/000516261.
- [19] Aldana–Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, et al. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta–analysis[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2017, 102(1):F17–F23. DOI:10.1136/archdischild–2015–310299.
- [20] Abiramalatha T, Ramaswamy VV, Bandyopadhyay T, et al. Delivery room interventions for hypothermia in preterm neonates: a systematic review and network meta–analysis[J]. *JAMA Pediatr*, 2021, 175(9):e210775. DOI:10.1001/jamapediatrics.2021.0775.
- [21] Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 11(11):CD001456. DOI:10.1002/14651858.CD001456.
- [22] Singh N, Halliday HL, Stevens TP, et al. Comparison of animal–derived surfactants for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 2015(12):CD010249. DOI:10.1002/14651858.CD010249.
- [23] Abdel–Latif ME, Davis PG, Wheeler KI, et al. Surfactant therapy via thin catheter in preterm infants with or at risk of respiratory distress syndrome[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 5(5):CD011672. DOI:10.1002/14651858.CD011672.
- [24] Gallup JA, Ndakor SM, Pezzano C, et al. Randomized trial of surfactant therapy via laryngeal mask airway versus brief tracheal intubation in neonates born preterm[J]. *J Pediatr*, 2023, 254:17–24.e2. DOI:10.1016/j.jpeds.2022.10.009.
- [25] Lanciotti L, Correani A, Pasqualini M, et al. Respiratory distress syndrome in preterm infants of less than 32 weeks: what difference does giving 100 or 200 mg/kg of exogenous surfactant make?[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2022, 57(9):2067–2073. DOI:10.1002/ppul.25979.
- [26] Gulczyńska E, Szczapa T, Hożejowski R, et al. Fraction of inspired oxygen as a predictor of CPAP failure in preterm infants with respiratory distress syndrome: a prospective multicenter study[J]. *Neonatology*, 2019, 116(2):171–178. DOI:10.1159/000499674.
- [27] Ramaswamy VV, Abiramalatha T, Bandyopadhyay T, et al. Surfactant therapy in late preterm and term neonates with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta–analysis[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2022, 107(4): 393–397. DOI:10.1136/archdischild–2021–322890.
- [28] Askie LM, Darlow BA, Finer N, et al. Association between oxygen saturation targeting and death or disability in extremely preterm infants in the neonatal oxygenation prospective meta–analysis collaboration[J]. *JAMA*, 2018, 319(21):2190–2201. DOI:10.1001/jama.2018.5725.
- [29] Liu T, Tomlinson LA, Yu Y, et al. Changes in institutional oxygen saturation targets are associated with an increased rate of severe retinopathy of prematurity[J]. *J AAPOS*, 2022, 26(1): 18.e1–18.e6. DOI:10.1016/j.jaapos.2021.10.002.
- [30] Ho JJ, Subramaniam P, Davis PG. Continuous positive airway pressure (CPAP) for respiratory distress in preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 10(10):CD002271. DOI: 10.1002/14651858.CD002271.
- [31] Ramaswamy VV, Abiramalatha T, Bandyopadhyay T, et al. Delivery room CPAP in improving outcomes of preterm neonates in low– and middle–income countries: a systematic review and network meta–analysis[J]. *Resuscitation*, 2022, 170: 250–263. DOI:10.1016/j.resuscitation.2021.10.027.
- [32] Göpel W, Kribs A, Ziegler A, et al. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open–label, randomised, controlled trial[J]. *Lancet*, 2011, 378(9803):1627–1634. DOI:10.1016/S0140–6736(11)60986–0.
- [33] Herting E, Kribs A, Härtel C, et al. Two–year outcome data suggest that less invasive surfactant administration (LISA) is safe. Results from the follow–up of the randomized controlled AMV (avoid mechanical ventilation) study[J]. *Eur J Pediatr*, 2020, 179(8):1309–1313. DOI:10.1007/s00431–020–03572–0.
- [34] Ramaswamy VV, More K, Roehr CC, et al. Efficacy of noninvasive respiratory support modes for primary respiratory support in preterm neonates with respiratory distress syndrome: systematic review and network meta–analysis[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2020, 55(11):2940–2963. DOI:10.1002/ppul.25011.
- [35] Malakian A, Aramesh MR, Agahin M, et al. Non–invasive duo positive airway pressure ventilation versus nasal continuous positive airway pressure in preterm infants with respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial[J]. *BMC Pediatr*, 2021, 21(1):301. DOI:10.1186/s12887–021–02741–w.
- [36] Ramaswamy VV, Bandyopadhyay T, Nanda D, et al. Efficacy of noninvasive respiratory support modes as postextubation respiratory support in preterm neonates: a systematic review and network meta–analysis[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2020, 55(11): 2924–2939. DOI:10.1002/ppul.25007.
- [37] Bruet S, Butin M, Dutheil F. Systematic review of high–flow nasal cannula versus continuous positive airway pressure for primary support in preterm infants[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2022, 107(1):56–59. DOI:10.1136/archdischild–2020–321094.
- [38] Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants—2013 update[J]. *Neonatology*, 2013, 103(4):353–68. DOI:10.1159/000349928.
- [39] Philip AG. Bronchopulmonary dysplasia: then and now[J]. *Neonatology*, 2012, 102(1):1–8. DOI:10.1159/000336030.

- [40] Wallström L, Sjöberg A, Sindelar R. Early volume targeted ventilation in preterm infants born at 22–25 weeks of gestational age[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2021, 56(5):1000–1007. DOI:10.1002/ppul.25271.
- [41] Iscan B, Duman N, Tuzun F, et al. Impact of volume guarantee on high-frequency oscillatory ventilation in preterm infants: a randomized crossover clinical trial[J]. *Neonatology*, 2015, 108(4):277–282. DOI:10.1159/000437204.
- [42] Woodgate PG, Davies MW. Permissive hypercapnia for the prevention of morbidity and mortality in mechanically ventilated newborn infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001, 2001, 2:CD002061. DOI:10.1002/14651858.CD002061.
- [43] Wong SK, Chim M, Allen J, et al. Carbon dioxide levels in neonates: what are safe parameters?[J]. *Pediatr Res*, 2022, 91(5):1049–1056. DOI:10.1038/s41390-021-01473-y.
- [44] Kumar P, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Use of inhaled nitric oxide in preterm infants[J]. *Pediatrics*, 2014, 133(1):164–170. DOI:10.1542/peds.2013-3444.
- [45] Garrido F, Gonzalez-Caballero JL, Lomax R, et al. The immediate efficacy of inhaled nitric oxide treatment in preterm infants with acute respiratory failure during neonatal transport[J]. *Acta Paediatr*, 2020, 109(2):309–313. DOI:10.1111/apa.14958.
- [46] Saroha V, Patel RM. Caffeine for preterm infants: fixed standard dose, adjustments for age or high dose? [J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2020, 25(6):101178. DOI:10.1016/j.siny.2020.101178.
- [47] Doyle LW, Cheong JL, Hay S, et al. Late (≥ 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 11(11):CD001145. DOI:10.1002/14651858.CD001145.
- [48] Bellù R, Romantsik O, Nava C, et al. Opioids for newborn infants receiving mechanical ventilation[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 3(3):CD013732. DOI:10.1002/14651858.CD013732.
- [49] Lyu Y, Shah PS, Ye XY, et al. Association between admission temperature and mortality and major morbidity in preterm infants born at fewer than 33 weeks' gestation[J]. *JAMA Pediatr*, 2015, 169(4):e150277. DOI:10.1001/jamapediatrics.2015.0277.
- [50] Hartnoll G, Bétrémieux P, Modi N. Randomised controlled trial of postnatal sodium supplementation on body composition in 25 to 30 week gestational age infants[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2000, 82(1):F24–28. DOI:10.1136/fn.82.1.f24.
- [51] van Goudoever JB, Carnielli V, Darmaun D, et al. ESPGHAN/ESPR/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: amino acids[J]. *Clin Nutr*, 2018, 37(6 Pt B):2315–2323. DOI:10.1016/j.clnu.2018.06.945.
- [52] Kim K, Kim NJ, Kim SY. Safety and efficacy of early high parenteral lipid supplementation in preterm infants: a systematic review and meta-analysis[J]. *Nutrients*, 2021, 13(5):1535. DOI:10.3390/nu13051535.
- [53] Lapillonne A, Fidler Mis N, Goulet O, et al. ESPGHAN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: lipids[J]. *Clin Nutr*, 2018, 37(6 Pt B):2324–2336. DOI:10.1016/j.clnu.2018.06.946.
- [54] Morgan J, Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding versus enteral fasting for very preterm or very low birth weight infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 3:CD000504. DOI:10.1002/14651858.CD000504.
- [55] Rajar P, Saugstad OD, Berild D, et al. Antibiotic stewardship in premature infants: a systematic review[J]. *Neonatology*, 2020, 117(6):673–686. DOI:10.1159/000511710.
- [56] Capin I, Hinds A, Vomero B, et al. Are early-onset sepsis evaluations and empiric antibiotics mandatory for all neonates admitted with respiratory distress?[J]. *Am J Perinatol*, 2022, 39(4):444–448. DOI:10.1055/s-0040-1717070.
- [57] Dempsey E, El-Khuffash A. Clinical trials in hemodynamic support: past, present, and future[J]. *Clin Perinatol*, 2020, 47(3):641–652. DOI:10.1016/j.clp.2020.05.013.
- [58] Mitra S, Florez ID, Tamayo ME, et al. Association of placebo, indomethacin, ibuprofen, and acetaminophen with closure of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA*, 2018, 319(12):1221–1238. DOI:10.1001/jama.2018.1896.
- [59] Juujärvi S, Saarela T, Pokka T, et al. Intravenous paracetamol for neonates: long-term diseases not escalated during 5 years of follow-up[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2021, 106(2):178–183. DOI:10.1136/archdischild-2020-319069.
- [60] Bell EF. Red cell transfusion thresholds for preterm infants: finally some answers[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2022, 107(2):126–130. DOI:10.1136/archdischild-2020-320495.
- [61] Deshpande S, Suryawanshi P, Ahya K, et al. Surfactant therapy for early onset pneumonia in late preterm and term neonates needing mechanical ventilation[J]. *J Clin Diagn Res*, 2017, 11(8):SC09–SC12. DOI:10.7860/JCDR/2017/28523.10520.
- [62] Aziz A, Ohlsson A. Surfactant for pulmonary haemorrhage in neonates[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 2(2):CD005254. DOI:10.1002/14651858.CD005254.
- [63] El Shahed AI, Dargaville PA, Ohlsson A, et al. Surfactant for meconium aspiration syndrome in term and late preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 2014(12):CD002054. DOI:10.1002/14651858.CD002054.
- [64] 黄华飞. 2012~2016年住院分娩新生儿呼吸窘迫综合征发病率趋势分析[D]. 杭州:浙江大学, 2019. DOI:10.27461/d.cnki.gzjdx.2019.001778.
- [65] Yadav S, Lee B, Kamity R. Neonatal respiratory distress syndrome[M]. Treasure Island (FL):StatPearls Publishing, 2023.

(下转第 161 页)

- [9] Beig N, Khorrani M, Alilou M, et al. Perinodular and intranodular radiomic features on lung CT images distinguish adenocarcinomas from Granulomas[J]. Radiology, 2019, 290:783–792. DOI:10.1148/radiol.2018180910.
- [10] Liang W, Yang P, Huang R, et al. A combined nomogram model to preoperatively predict histologic grade in pancreatic neuroendocrine tumors[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25:584–594. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-18-1305.
- [11] Sun R, Limkin EJ, Vakalopoulou M, et al. A radiomics approach to assess tumour-infiltrating CD8 cells and response to anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: an imaging biomarker, retrospective multicohort study[J]. Lancet Oncol, 2018, 19:1180–1191. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30413-3.
- [12] Liu Z, Wang S, Dong D, et al. The applications of radiomics in precision diagnosis and treatment of oncology: opportunities and challenges[J]. Theranostics, 2019, 9(5):1303–1322. DOI:10.7150/thno.30309.
- [13] Christopherson KM, Smith BD. How does MR imaging help care for my breast cancer patient? Perspective of a radiation oncologist[J]. Magn Reson Imaging Clin N Am, 2018, 26(2):295–302. DOI:10.1016/j.mric.2017.12.007.
- [14] Yu YF, Tan YJ, Xie CM, et al. Development and validation of a preoperative magnetic resonance imaging radiomics-based signature to predict axillary lymph node metastasis and disease-free survival in patients with early-stage breast cancer [J]. JAMA Netw Open, 2023, 3(12):e2028086. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.28086.
- [15] 罗焱文, 朱庆莉. 乳腺癌影像组学研究进展[J]. 协和医学杂志, 2021, 12(6): 983–988. DOI:10.12290/xhyxzz.2021-0011.
- [16] Yang LF, Yang JB, Zhou XB, et al. Development of a radiomics nomogram based on the 2D and 3D CT features to predict the survival of non-small cell lung cancer patients[J]. Eur Radiol, 2019, 29(5):2196–2206. DOI:10.1007/s00330-018-5770-y.
- [17] Zhang SH, Song MF, Zhao YS, et al. Radiomics nomogram for preoperative prediction of progression-free survival using diffusion-weighted imaging in patients with muscle-invasive bladder cancer[J]. Eur J Radiol, 2020, 131:109219. DOI:10.1016/j.ejrad.2020.109219.
- [18] Xiang F, Liang XY, Yang LL, et al. Contrast-enhanced CT radiomics for prediction of recurrence-free survival in gallbladder carcinoma after surgical resection[J]. Eur Radiol, 2022, 32(10):7087–7097. DOI:10.1007/s00330-022-08858-5.
- [19] 陆欢, 葛敏, 王世威. 动态增强 MRI 瘤内与瘤周影像学特征对三阴性乳腺癌的诊断价值研究[J]. 浙江医学, 2021, 43(15): 1647–1651, 后插 4. DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2021.43.15.2020-2722.
- [20] Song SE, Shin SU, Moon HG, et al. MR imaging features associated with distant metastasis-free survival of patients with invasive breast cancer: a case-control study[J]. Breast Cancer Res Treat, 2017, 162(3):559–569.
- [21] Park H, Lim Y, Ko ES, et al. Radiomics signature on magnetic resonance imaging: association with disease-free survival in patients with invasive breast cancer[J]. Clin Cancer research, 2018, 24(19):4705–4714. DOI:10.1158/1078-0432.
- [22] Kim JY, Kim JJ, Hwangbo L, et al. MD diffusion-weighted imaging of invasive breast cancer: relationship to distant metastasis-free survival[J]. Radiology, 2019, 291(2):300–307. DOI:10.1148/radiol.2019181706.
- [23] Yu YF, He ZF, Ouyang J, et al. Magnetic resonance imaging radiomics predicts preoperative axillary lymph node metastasis to support surgical decisions and is associated with tumor microenvironment in invasive breast cancer: a machine learning, multicenter study[J]. EBioMedicine, 2021, 69:103460. DOI:10.1016/j.ebiom.2021.103460.
- [24] Thawani R, Gao L, Mohinani A, et al. Quantitative DCE-MRI prediction of breast cancer recurrence following neoadjuvant chemotherapy: a preliminary study[J]. BMC Medical Imaging, 2022, 22(1):182. DOI:10.1186/s12880-022-00908-0.

(收稿日期:2023-08-06)

(本文编辑:陈丽)

(上接第 123 页)

- [66] 冯琪. 欧洲新生儿呼吸窘迫综合征防治指南[J]. 中国新生儿科杂志, 2007, 22(6):387–394. DOI:10.3969/j.issn.1673-6710.2007.06.030.
- [67] 曹芳. 欧洲早产儿呼吸窘迫综合征治疗共识指南——2010年更新版[J]. 安徽医药, 2010, 14(12):1525–1530. DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2010.12.078.
- [68] 石永言, 富建华. 《2019年欧洲呼吸窘迫综合征管理指南》解读[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(6):461–465, 516. DOI:10.19538/j.ek2019060603.
- [69] 马娟, 唐仕芳, 陈龙, 等. 2019版欧洲呼吸窘迫综合征管理指南更新要点解读[J]. 重庆医学, 2020, 49(1):1–6. DOI:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.01.001.
- [70] 陈超, 袁琳. 早产儿出生时和生后早期呼吸支持指南解读[J]. 中国实用儿科杂志, 2015, 30(2):108–111. DOI:10.7504/ek2015020608.
- [71] Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2010 update[J]. Neonatology, 2010, 97(4):402–417. DOI:10.1159/000297773.
- [72] Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome – 2016 update[J]. Neonatology, 2017, 111(2):107–125. DOI:10.1159/000448985.

(本文由浙江省医学会推荐)

(收稿日期:2023-08-21)

(本文编辑:陈丽)