

儿童急性呼吸窘迫综合征机械通气策略研究现状

方伯梁 樊超男 钱素云

(国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院重症医学科,北京 100045)

[摘要] 儿童急性呼吸窘迫综合征(pediatric acute respiratory distress syndrome, PARDS)是儿童重症监护病房(PICU)内相对常见的危重症, PICU 内发病率约占 3%。ARDS 患儿病死率较高,虽然近十几年来较前有所下降,仍高达约 18%,部分发展中国家近 2~3 年甚至可高达 40%~50%。合理的机械通气策略有助于改善患儿预后。本文就 PARDS 的机械通气策略研究现状进行综述。

[关键词] 呼吸窘迫综合征;呼吸,人工;重症监护病房;儿童

[中图分类号] R605.973;R725.638

[文献标志码] A

CURRENT STATUS OF RESEARCH ON MECHANICAL VENTILATION STRATEGIES IN PEDIATRIC ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME FANG Boliang, FAN Chaonan, QIAN Suyun (National Center for Children's Health, Pediatric Intensive Care Unit, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China)

[ABSTRACT] Pediatric acute respiratory distress syndrome (PARDS) is a relatively common critical illness in the pediatric intensive care unit with an incidence of about 3%. It has a high mortality rate; although this number has decreased in the last decades, it is still as high as 18%; in some developing countries, it even reached 40%–50% in the last 2–3 years. Optimized mechanical ventilation strategy contributes to an improved prognosis. To this end, this article reviews the current status of research on mechanical ventilation strategies in PARDS.

[KEY WORDS] Respiratory distress syndrome; Respiration, artificial; Intensive care units; Child

儿童急性呼吸窘迫综合征(pediatric acute respiratory distress syndrome, PARDS)是儿童重症监护病房(PICU)内相对常见的危重症^[1],病死率较高,研究显示世界范围内 ARDS 患儿的病死率大约为 18%,而在部分发展中国家则高达 40%~50%^[2-5]。PARDS 以弥漫性肺炎为病理特点,计算机断层扫描多见重力依赖性肺部渗出,部分患儿表现为持续进展的低氧血症,故需进行机械通气治疗。制定合理的机械通气策略有助于改善患儿的预后,本文主要就 PARDS 的机械通气研究现状进行综述。

1 常频与高频机械通气的选择

按照 2015 版儿童急性肺损伤共识会议(PALICC)^[6]意见(以下简称 PALICC 意见),目前绝大多数 ARDS 患儿接受常频通气的治疗,仅少数平台压(Pplat)>28 cmH₂O(肥胖或者其他胸廓顺应性降低者>32 cmH₂O)或出现气漏综合征(气胸、纵隔气肿)的患儿接受高频通气治疗。除少数研究外,多数研究对 PARDS 治疗中高频通气较常频通气更具有优势的观点并不支持^[7-9]。2021 年针对 11 项研

究共 2 605 例患儿(其中绝大多数因 PARDS 行机械通气治疗)的荟萃分析结果显示,高频通气和常频通气患儿的机械通气时间、治疗失败率和气压伤发生率无显著差异^[8]。高频通气现大多作为 PARDS 常频通气无效时的挽救性通气方式,但是否真正具有“挽救”效果,也并无定论^[10-11]。对于有指征进行挽救性治疗的患儿,早期高频通气治疗效果或优于晚期高频通气治疗。2018 年一项关于异基因造血干细胞移植术后合并 ARDS 患儿的研究中,将 222 例患儿分为仅常频通气、早期(机械通气 2 d 内)高频通气和晚期高频通气 3 组,3 组患儿最终存活率分别为 24%、30%和 9%($P=0.08$)。该研究结果显示早期高频通气患儿存活率有高于晚期高频通气患儿的趋势,但组间存活率比较无统计学差异,不能说明常频和高频通气之间的优劣^[7],故研究结论参考意义有限。

Pplat 是常频通气时的重要呼吸力学参数,在 PALICC 意见中是由常频切换高频通气的重要参考指标,临床中应注意避免将吸气峰压误认为 Pplat,或主观认为 Pplat 必定低于吸气峰压^[6,12]。事实上,当患者自主呼吸较为强烈时, Pplat 可能高于吸气峰压^[13]。对 Pplat 的错误认识会影响呼吸策略选择,进而影响 ARDS 患儿的预后。

[收稿日期] 2022-12-08; **[修订日期]** 2023-01-13

[基金项目] 吴阶平医学基金会临床科研专项(320.6750.171-92;320.6750.17193)

[通讯作者] 钱素云, Email: syqian2020@163.com

2 小潮气量肺保护通气策略

ARDS 概念提出后早期,机械通气时潮气量往往设置在 10 mL/kg,甚至更高,尽管其气体交换量较大,也可以代偿 ARDS 时增加的死腔,但却易引起肺通气损伤^[14]。随着 ARDS 研究的进展,小潮气量肺保护通气理念逐渐深入人心,该理念也是目前 PALICC 意见推荐的 PARDS 常频通气的基本策略,绝大多数 PICU 医师认为其可使患儿获益^[6,15]。根据患儿理想体质量将潮气量设置在 5~8 mL/kg (肺顺应性极差者也可设置在 3~6 mL/kg,但通常需要体外膜氧合或体外 CO₂ 清除装置辅助^[16]),有利于降低 Pplat,进而降低压力性肺损伤。目前已有部分研究表明,对小潮气量肺保护通气策略的依从性不足可能会导致 ARDS 患儿的病死率升高。2021 年一项针对 422 例患儿的研究显示,患儿依从性不足为高病死率和长时间机械通气的独立危险因素^[15]。2020 年一项研究则显示,制定肺保护通气策略有助于增加 PICU 医师对该策略的依从性,进而降低患儿病死率^[17],但该结论尚需更多研究加以支持。

小潮气量肺保护通气策略实施的困难在于,当没有体外辅助装置时,如何在较低潮气量时保证患儿 CO₂ 的呼出以及氧合状态的稳定(尤其是严重 ARDS 患儿),这一点也是降低 PICU 医师对该通气策略依从性的主要影响因素。对成年 ARDS 患者的研究发现,患者所出现的显著心动过速、躁动现象以及 ICU 医师对该策略是否有效的质疑,是 ICU 医师增加患者潮气量的主要原因^[15]。通过相应的治疗措施,如镇痛镇静、控制体温及抑制交感神经兴奋等,均可降低氧耗和减少 CO₂ 生成,有助于肺保护通气策略的实施。需要注意的是,策略中所指体质量应该是根据身高和年龄计算获得的理想体质量,重度肥胖或消瘦儿童根据公式计算得到的理想体质量与实际体质量相差甚远,也容易使 PICU 医师高设或低设患儿潮气量^[18]。一些研究认为,可以通过制定一些书面的诊疗常规,或者由计算机根据患者参数生成个体化的通气策略,来增加 PICU 医师对小潮气量肺保护通气策略的依从性^[19-20]。因此我们认为,制定这些诊疗常规时,需要重视临床应用时可能面临的困难并给予相应的解决方案,方能真正增加 ICU 医师对治疗策略的依从性。

3 寻找最佳呼气末正压(PEEP)

ARDS 患儿肺泡病变不均一,存在一定数量的

不稳定肺泡,因此最佳 PEEP 设置是 PARDS 常频通气治疗的难点。一些用于成人 PEEP 滴定的方法(如肺顺应性法、最佳呼气末容积法)在儿科临床中并未常规使用。美国国家卫生研究所 ARDS 协作组根据既往研究结果,给出了成人 ARDS “PEEP-吸入氧浓度(FiO₂)设置对照关系表”^[21],其中“较高 PEEP-FiO₂对照设置表”中推荐的 PEEP 值明显高于 PICU 医师日常治疗 ARDS 患儿时所采用的数值,而“较低 PEEP-FiO₂对照设置表”则较为接近。PALICC 意见中推荐重度 ARDS 患儿 PEEP 应设置为 10~15 cmH₂O^[6],但并未提供 PEEP-FiO₂ 的设置关系。比较明确的是 PEEP 设置过低可能使患儿病死率增高,其部分原因与低 PEEP 时肺泡频繁开放和萎陷所导致的严重损伤有关^[22]。2018 年的一项研究显示,设置低于“较低 PEEP-FiO₂对照设置表”中 PEEP 的 ARDS 患儿病死率较高^[23]。因此,我们认为在目前缺乏患儿最佳 PEEP 设置方案的前提下,对机械通气的 ARDS 患儿应先按“较低 PEEP-FiO₂对照设置表”设置 PEEP-FiO₂ 参数,之后再通过 PEEP 递增/递减法滴定 PEEP。目前也有采用重症床旁超声技术,通过右心功能评估来滴定 PEEP 的方法^[24]。“较高 PEEP-FiO₂对照设置表”对 ARDS 患儿是否适用及适用范围仍需进一步研究,实际临床工作中,PICU 医师在 PARDS 机械通气 PEEP-FiO₂ 设置时个体差异仍较大,也有研究认为一定程度的 PEEP 设置差异并不影响 ARDS 患儿的病死率^[15]。

综上所述,我们认为 PALICC 意见提出机械通气策略建议的目的,是指导临床医师通过精细的呼吸机调节,尽可能降低机械通气给患儿带来的肺部损伤和对循环系统的影响。不同患者之间具有个体差异,呼吸机设置的常规方案也不一定适用于所有的患者。医师的最终目的治疗的是患者,而不是调整 PARDS 时的机械通气参数,刻板追求参数的完美可能并不一定有利于患儿的临床治疗^[25-26]。当然,和 PALICC 意见有一定出入的个体化治疗策略必须建立在全面评估患者获益和风险的基础之上,且应在治疗期间对患者进行密切监测。

4 俯卧位通气

4.1 俯卧位通气的提出和发展

尽管俯卧位通气的首次提出可以追溯到 1974 年^[26],且早在 1976 年即有报道认为其对低氧性呼吸衰竭患者的氧合状态有明显改善作用^[27],但在随

后的几十年内俯卧位通气治疗策略并没有得到足够的重视和广泛应用。传统观念将俯卧位通气治疗策略视作 ARDS 患者难治性低氧血症的挽救性治疗措施,在 2020 年以前仅有少数 ICU 医师会尝试给予重度 ARDS 患者俯卧位通气治疗。2018 年发表的国际多中心研究结果显示,仅有 32.9% 的重度 ARDS 患者进行了俯卧位通气治疗^[28]。直到新型冠状病毒感染疫情暴发初期,ARDS 患者明显增多,彼时医疗资源获取难度增加,俯卧位通气因对改善患者氧合状态确实有效且无需昂贵医疗设备,开始逐渐受到世界各地重症医师的重视并广泛应用^[29]。

病理生理机制上,俯卧位通气一方面可以改善 ARDS 患者损伤肺的通气血流比、降低肺泡周期性开放萎陷伤,另一方面可以改善肺顺应性,从而降低呼吸机条件,减少机械通气继发肺损伤并改善患者右心后负荷。一些研究也通过电阻抗断层成像技术等证实了俯卧位通气治疗策略对 ARDS 患者肺通气血流比的改善效果和肺保护效果^[30-31]。

4.2 俯卧位通气对 PARDS 的治疗价值

俯卧位通气治疗可改善 ARDS 患儿预后的结论最早由一项 7 例患者的小样本研究得出^[32],之后在 2000、2002 和 2003 年分别有前瞻性研究证实其可以改善 ARDS 患儿氧合状态^[33-35]。令人遗憾的是,2005 年波士顿儿童医院 PICU 牵头的一项关于 PARDS 俯卧位通气治疗的多中心随机对照研究发现,俯卧位通气可以改善患者的氧合状态,但因中期有效性评估结果低于预期,遂停止了后续研究。该中期评估结果显示俯卧位通气治疗策略不能改善 ARDS 患儿全因病死率、机械通气时间、肺损伤恢复时间和无脏器功能不全时间,对改善患儿总体认知功能等也无效^[36]。如今回顾这项研究,就如文中最后对研究局限性所讨论的一样,当时中止研究的决定现在看来是比较令人遗憾的。PARDS 俯卧位通气的研究在之后很多年几乎陷于停滞,但在 2010 年(含儿童)和 2013 年(仅成人)发表的两项研究均报道俯卧位通气治疗可以显著降低严重低氧血症(阈值分别为 $P/F < 100$ mmHg 和 $P/F < 150$ mmHg)患者的病死率^[37-38]。PALICC 意见提出,俯卧位通气策略作为重度 ARDS 患儿的治疗选择,而不是 ARDS 患儿的常规治疗,部分原因是受限于缺少高质量的儿童随机对照研究,该现状也制约了俯卧位通气治疗策略在 PARDS 中的使用。2020 年发表的一项国际多中心研究发现,俯卧位通气治疗策略在轻、中、重度 ARDS 患儿群体的使用率分别仅为

0.8%、7.9% 及 18.4%^[39]。笔者所在中心近 2 年已开始高度重视俯卧位通气治疗方案,对于大部分无禁忌证的重度 ARDS 患儿进行每天 12~16 h 的俯卧位通气治疗,多数患儿能够在俯卧位通气治疗 30 min 左右观察到经皮氧饱和度的明显上升,但与预后的相关性尚未进一步总结。

根据上述研究结果,我们认为具有无俯卧位通气治疗禁忌证的中重度 ARDS 患儿可尽早开始俯卧位通气治疗,当然具体何时开始、结束时机及每日进行通气治疗的时间尚待进一步研究。俯卧位通气的相对禁忌证通常包括致死性心律失常、血流动力学严重不稳定、不适宜搬动的骨盆和脊柱等部位骨折、腹部开放伤、腹高压、颅内高压及近期心脏手术等。俯卧位通气的具体操作和并发症在此不做赘述,但需强调的是,应对俯卧位通气患儿进行持续生命体征监测,以避免小婴儿窒息猝死的发生^[40]。

综上所述,PICU 医师应重视机械通气治疗策略及俯卧位通气治疗策略对 ARDS 患儿预后的影响,为每例患儿制定个体化的通气治疗策略,以减少机械通气过程中对患儿造成的肺部损伤。

作者声明:方伯梁、钱素云参与了研究的设计;方伯梁、钱素云、樊超男参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文。所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] SCHOUTEN L R, VELTKAMP F, BOS A P, et al. Incidence and mortality of acute respiratory distress syndrome in children: A systematic review and meta-analysis[J]. Crit Care Med, 2016,44(4):819-829.
- [2] WONG J J, JIT M, SULTANA R, et al. Mortality in pediatric acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis[J]. J Intensive Care Med, 2019,34(7):563-571.
- [3] KHEMANI R G, SMITH L, LOPEZ-FERNANDEZ Y M, et al. Paediatric acute respiratory distress syndrome incidence and epidemiology (PARDIE): An international, observational study[J]. Lancet Respir Med, 2019,7(2):115-128.
- [4] YADAV B, BANSAL A, JAYASHREE M. Clinical profile and predictors of outcome of pediatric acute respiratory distress syndrome in a PICU: A prospective observational study[J]. Pediatr Crit Care Med, 2019, 20(6):e263-e273.
- [5] PRASERTSAN P, ANUNTASEREE W, RUANGNAPA K, et al. Severity and mortality predictors of pediatric acute respiratory distress syndrome according to the pediatric acute lung injury consensus conference definition [J]. Pediatr Crit Care Med, 2019, 20(10):e464-e472.
- [6] PEDIATRIC ACUTE LUNG INJURY CONSENSUS CON-

- ERENCE GROUP. Pediatric acute respiratory distress syndrome: Consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2015,16(5):428-439.
- [7] ROWAN C M, LOOMIS A, MCARTHUR J, et al. High-frequency oscillatory ventilation use and severe pediatric ARDS in the pediatric hematopoietic cell transplant recipient[J]. *Respir Care*, 2018,63(4):404-411.
- [8] JUNQUEIRA F M D, NADAL J A H, BRANDÃO M B, et al. High-frequency oscillatory ventilation in children: A systematic review and meta-analysis[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2021, 56(7):1872-1888.
- [9] PINZON A D, ROCHA T S, RICACHINEVSKY C, et al. High-frequency oscillatory ventilation in children with acute respiratory distress syndrome: Experience of a pediatric intensive care unit[J]. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 2013,59(4): 368-374.
- [10] WANG C C, WU W L, WU E T, et al. High frequency oscillatory ventilation in children: Experience of a medical center in Taiwan[J]. *Taiwan Yi Zhi*, 2008,107(4):311-315.
- [11] ZHENG Y R, LIN S H, CHEN Y K, et al. Rescue high-frequency oscillatory ventilation combined with intermittent mandatory ventilation for infants with acute respiratory distress syndrome after congenital heart surgery[J]. *Cardiol Young*, 2022;1-7.
- [12] AMATO M B, MEADE M O, SLUTSKY A S, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2015,372(8):747-755.
- [13] SAJJAD H, SCHMIDT G, BROWER R, et al. Can the plateau be higher than the peak pressure? [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2018,15(6):754-759.
- [14] LLAMAS R. Adult respiratory-distress syndrome[J]. *N Engl J Med*, 1972, 287(16):824.
- [15] BHALLA A K, KLEIN M J, EMERIAUD G, et al. Adherence to lung-protective ventilation principles in pediatric acute respiratory distress syndrome: A pediatric acute respiratory distress syndrome incidence and epidemiology study[J]. *Crit Care Med*, 2021,49(10):1779-1789.
- [16] COMBES A, FANELLI V, PHAM T, et al. Feasibility and safety of extracorporeal CO₂ removal to enhance protective ventilation in acute respiratory distress syndrome: The SUPERNOVA study[J]. *Intensive Care Med*, 2019,45(5):592-600.
- [17] WONG J J M, LEE S W, TAN H L, et al. Lung-protective mechanical ventilation strategies in pediatric acute respiratory distress syndrome[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2020, 21(8): 720-728.
- [18] BERGMANN J P, BROWER R G. Adherence to lung-protective ventilation in pediatric acute respiratory distress syndrome: Principles versus explicit targets[J]. *Crit Care Med*, 2021,49(10):1836-1839.
- [19] MORRIS A H, STAGG B, LANSPA M, et al. Enabling a learning healthcare system with automated computer protocols that produce replicable and personalized clinician actions[J]. *J Am Med Inform Assoc*, 2021, 28(6):1330-1344.
- [20] UMOH N J, FAN E, MENDEZ-TELLEZ P A, et al. Patient and intensive care unit organizational factors associated with low tidal volume ventilation in acute lung injury[J]. *Crit Care Med*, 2008,36(5):1463-1468.
- [21] BROWER R G, LANKEN P N, MACINTYRE N, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2004,351(4):327-336.
- [22] 曾健生, 钱素云. 儿童急性呼吸窘迫综合征诊断标准适用性和影响[J]. *中华儿科杂志*, 2020,58(11):949-952.
- [23] KHEMANI R, PARVATHANENI K, YEHYA N, et al. Positive end-expiratory pressure lower than the ARDS network protocol is associated with higher pediatric acute respiratory distress syndrome mortality[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018,198:77-89.
- [24] 张海燕, 姚波, 李连弟. ARDS 患者右心功能最佳 PEEP 与氧合最佳 PEEP 关系的研究[J]. *精准医学杂志*, 2020,35(4):363-366.
- [25] IMBER D A, THOMAS N J, YEHYA N. Association between tidal volumes adjusted for ideal body weight and outcomes in pediatric acute respiratory distress syndrome[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2019, 20(3):e145-e153.
- [26] BRYAN A C. Conference on the scientific basis of respiratory therapy. Pulmonary physiotherapy in the pediatric age group. Comments of a devil's advocate [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1974,110(6 Pt 2):143-144.
- [27] PIEHL M A, BROWN R S. Use of extreme position changes in acute respiratory failure[J]. *Crit Care Med*, 1976,4(1):13-14.
- [28] GUÉRIN C, BEURET P, CONSTANTIN J M, et al. A prospective international observational prevalence study on prone positioning of ARDS patients: The APRONET (ARDS Prone Position Network) study[J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(1):22-37.
- [29] 符跃强, 许峰. 俯卧位通气在儿童急性呼吸窘迫综合征的应用及注意事项[J]. *中国小儿急救医学*, 2022(7):481-485.
- [30] GLEISSMAN H, FORSGREN A, ANDERSSON E, et al. Prone positioning in mechanically ventilated patients with severe acute respiratory distress syndrome and coronavirus disease 2019[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2021, 65(3):360-363.
- [31] LUPTON-SMITH A, ARGENT A, RIMENSBERGER P, et al. Prone positioning improves ventilation homogeneity in children with acute respiratory distress syndrome[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2017,18(5):e229-e234.
- [32] MURDOCH I A, STORMAN M O. Improved arterial oxygenation in children with the adult respiratory distress syndrome: The prone position[J]. *Acta Paediatr*, 1994,83(10): 1043-1046.

- [3] WANG J, XIN Y, WEI Y, et al. Effects of caffeine citrate on respiratory mechanics and pulmonary function during peri-extubation in premature infants with low body weight[J]. *Minerva Pediatr (Torino)*, 2022,74(4):493-495.
- [4] 赵伟明, 马俐, 龚小慧. 咖啡因对支气管肺发育不良的预防作用研究进展[J]. *临床儿科杂志*, 2019,37(7):553-556.
- [5] SWEET D G, 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.
- [6] SANCHEZ-SOLIS M, GARCIA-MARCOS P W, AGÜERA-ARENAS J, et al. Impact of early caffeine therapy in preterm newborns on infant lung function[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2020,55(1):102-107.
- [7] MOSCHINO L, ZIVANOVIC S, HARTLEY C, et al. Caffeine in preterm infants: Where are we in 2020? [J]. *ERJ Open Res*, 2020,6(1):00330-02019.
- [8] 张雪菲, 贺晓日, 李雯, 等. 极早早产儿枸橼酸咖啡因停用时的临床研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2021,23(12):1228-1233.
- [9] KRAAIJENGA J V, HUTTEN G J, DE JONGH F H, et al. The effect of caffeine on diaphragmatic activity and tidal volume in preterm infants[J]. *J Pediatr*, 2015,167(1):70-75.
- [10] 中华医学会儿科学分会呼吸学组肺功能协作组,《中华实用儿科临床杂志》编辑委员会. 儿童肺功能系列指南(四):潮气呼吸肺功能[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2016,31(21):1617-1621.
- [11] 邵光花, 李丽丽, 刘冬云. 早产儿肺功能检查的临床应用研究进展[J]. *发育医学电子杂志*, 2019,7(1):64-69.
- [12] 李明阳, 王淑霞, 马明艳, 等. 2000—2017 年中国 5 岁以下儿童死亡率变化趋势及死因研究[J]. *现代预防医学*, 2021,48(3):389-392,397.
- [13] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. *实用新生儿学*[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社, 2019.
- [14] 马俊苓, 尤鑫, 王小鹏, 等. 东莨菪碱联合枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸暂停的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2020,35(7):1381-1384.
- [15] 池美珠, 彭秀兰, 肖海鸟. 早产儿呼吸暂停病因分析与管理[J]. *中国妇幼保健*, 2010,25(23):3295-3296.
- [16] 于梅, 黄金华, 朱蓉, 等. 枸橼酸咖啡因治疗对呼吸暂停早产儿早期肺功能的影响[J]. *中国当代儿科杂志*, 2016,18(3):206-210.
- [17] CHEN S Q, WU Q P, ZHONG D J, et al. Caffeine prevents hyperoxia-induced lung injury in neonatal mice through NL-RP3 inflammasome and NF- κ B pathway [J]. *Respir Res*, 2020,21(1):140.
- [18] LAMBA V, WINNERS O, FORT P. Early high-dose caffeine improves respiratory outcomes in preterm infants[J]. *Children (Basel)*, 2021,8(6):501.
- [19] 黎小兰, 蔡岳鞠, 张喆, 等. 不同维持剂量枸橼酸咖啡因对极早产儿呼吸窘迫综合征撤机影响: 前瞻性随机对照研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2021,23(11):1097-1102.
- [20] 张霄, 张海涛, 吕勇, 等. 不同维持剂量枸橼酸咖啡因治疗极低出生体重早产儿呼吸暂停的前瞻性随机对照研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2019,21(6):558-561.
- [21] 张海涛, 王立凤, 袁萍等. 不同维持剂量枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸暂停的临床效果分析[J]. *中国妇幼保健*, 2023,38(3):465-469.
- [22] ERICKSON G, DOBSON N R, HUNT C E. Immature control of breathing and apnea of prematurity: The known and unknown[J]. *J Perinatol*, 2021,41(9):2111-2123.
- [23] 赖家慧, 苏增玲, 陈文慧. 肺表面活性物质联合枸橼酸咖啡因注射液及无创机械通气治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床疗效[J]. *临床合理用药杂志*, 2022,15(30):47-50.

(本文编辑 范睿心 耿波 厉建强)

(上接第 8 页)

- [33] CURLEY M A, THOMPSON J E, ARNOLD J H. The effects of early and repeated prone positioning in pediatric patients with acute lung injury[J]. *Chest*, 2000,118(1):156-163.
- [34] CASADO-FLORES J, MARTÍNEZ DE AZAGRA A, RUIZ-LÓPEZ M J, et al. Pediatric ARDS: Effect of supine-prone postural changes on oxygenation [J]. *Intensive Care Med*, 2002,28(12):1792-1796.
- [35] RELVAS M S. Prone positioning of pediatric patients with ARDS results in improvement in oxygenation if maintained > 12 h daily[J]. *Chest*, 2003,124(1):269-274.
- [36] CURLEY M A, HIBBERD P L, FINEMAN L D, et al. Effect of prone positioning on clinical outcomes in children with acute lung injury: A randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2005,294(2):229-237.
- [37] SUD S, FRIEDRICH J O, TACCONE P, et al. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: Systematic review and meta-analysis [J]. *Intensive Care Med*, 2010,36(4):585-599.
- [38] GUÉRIN C, REIGNIER J, RICHARD J C, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2013,368(23):2159-2168.
- [39] ROWAN C M, KLEIN M J, HSING D D, et al. Early use of adjunctive therapies for pediatric acute respiratory distress syndrome: A PARDIE study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020,201(11):1389-1397.
- [40] BHANDARI A P, NNATE D A, VASANTHAN L, et al. Positioning for acute respiratory distress in hospitalised infants and children[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022,6(6):CD003645.

(本文编辑 范睿心 耿波 厉建强)