

· 标准 · 方案 · 指南 ·

# 早产儿呼吸暂停诊治专家共识(2022 版)

中华医学会儿科学分会新生儿学组

中华儿科杂志编辑委员会

通信作者:周文浩,国家儿童医学中心 复旦大学附属儿科医院新生儿科,上海 201102,

Email:zhouwenhao@fudan.edu.cn

**【摘要】** 早产儿呼吸暂停是早产儿常见的呼吸系统疾病。为进一步规范早产儿呼吸暂停的临床诊断和治疗,中华医学会儿科学分会新生儿学组和中华儿科杂志编辑委员会组织专家制定“早产儿呼吸暂停诊治专家共识(2022 版)”,阐述早产儿呼吸暂停的定义、诊断,并着重对早产儿呼吸暂停的具体干预措施进行说明。

## Expert consensus on the diagnosis and management of apnea of prematurity (2022)

The Subspecialty Group of Neonatology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; the Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics

Corresponding author: Zhou Wenhao, Department of Neonatology, Children's Hospital of Fudan University, National Children's Medical Center, Shanghai 201102, China, Email: zhouwenhao@fudan.edu.cn

早产儿呼吸暂停(apnea of prematurity, AOP)是早产儿常见的呼吸系统疾病,出生胎龄越小,发生率越高。研究显示,频繁或反复 AOP 发作可增加早产儿发生不良神经结局的风险,甚至猝死,因此需要临床积极干预。然而,当前新生儿学界对 AOP 的临床管理仍存在较大差异,为进一步规范 AOP 的临床诊断和治疗,中华医学会儿科学分会新生儿学组与中华儿科杂志编辑委员会组织相关新生儿专家基于国内外临床循证证据,结合国内临床实践,经过 1 年左右时间的讨论,共同制定“早产儿呼吸暂停诊治专家共识(2022 版)”,简称本共识。本共识系统检索了从建库至 2021 年 10 月的中英文文献,检索的数据库包括 PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane library、Medline、中国知网和万方数据。本共识的目标人群为儿科医生尤其新生儿科医生。

### 一、与本共识相关的概念

1. AOP: 通常指早产儿发生呼吸中断 $\geq 20$  s,

或 $< 20$  s 伴有心率下降或血氧饱和度下降<sup>[1]</sup>。实际上,一些早产儿特别是极早产儿经历较短的呼吸中断就可以导致心率或血氧饱和度下降。AOP 多发生于早产儿的活动睡眠期,常需要临床干预后才能缓解。

2. 间歇性低氧血症(intermittent hypoxemia, IH): 描述的是一种短暂的、周期性的血氧饱和度从正常基线下降(通常下降 $> 0.10$ ),再恢复到正常基线的过程。IH 通常是短暂的呼吸停止或通气不足的结果。IH 的发现主要依赖持续脉搏血氧饱和度监测。研究发现很多早产儿在 AOP 临床发作终止后仍然有频繁 IH 发生,后者可能与早产儿的近期及远期不良结局有关<sup>[2]</sup>。

### 二、推荐意见及说明

#### (一) AOP 的监测和诊断

**共识 1:** 在新生儿重症监护室(neonatal intensive care unit, NICU)中,对所有早产儿需常规进行持续呼吸、心率及血氧饱和度监测。

DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20220106-00021

收稿日期 2022-01-06 本文编辑 李伟

引用本文:中华医学会儿科学分会新生儿学组,中华儿科杂志编辑委员会.早产儿呼吸暂停诊治专家共识(2022 版)[J].中华儿科杂志,2022,60(7):627-632. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20220106-00021.



中华医学会儿科学分会  
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



在 NICU 中, AOP 是常见的早产儿并发症之一, 其发生率与早产儿出生胎龄负相关。研究报道, 出生胎龄 33~34<sup>6</sup>周的早产儿 AOP 发生率约为 50%, 出生胎龄 30 周的早产儿 AOP 发生率约为 85%, 而几乎所有出生胎龄 <28 周的早产儿都会发生 AOP<sup>[3,4]</sup>。前瞻性研究比较床旁护士观察与监护仪监测对 AOP 的检出能力, 结果显示护士和监护仪共记录到的 AOP 事件分别为 207 和 418 次, 其中经确认为真实 AOP 事件的比率分别为 7.7% 和 50.4%, 提示床旁持续心肺监测相比于护士观察能更全面、准确地发现 AOP 事件<sup>[5]</sup>。因此, 对所有早产儿需常规进行持续呼吸、心率及血氧饱和度监测。

**共识 2: AOP 是排除性诊断, 其诊断需常规除外其他引起呼吸暂停的继发因素。**

AOP 是一个排除性诊断, 在符合上述 AOP 定义基础上, 还需排除其他引起呼吸暂停的继发因素。常见的继发因素包括: (1) 神经肌肉疾病如围生期窒息、颅内出血、颅内感染、脑积水、惊厥、先天性肌病或神经疾病。(2) 呼吸系统疾病如低氧血症、高碳酸血症、气道阻塞、膈或声带麻痹、气胸、肺出血、肺部感染。(3) 消化系统疾病如喂养不耐受、新生儿坏死性小肠结肠炎、腹膜炎。(4) 心血管系统疾病如心力衰竭、血流动力学异常的动脉导管未闭、严重先天性心脏病、严重血容量不足、低血压、高血压。(5) 血液系统疾病如贫血、红细胞增多症、严重高胆红素血症。(6) 代谢及电解质紊乱如低血糖、高氨血症、甲状腺功能低下、低钠、高钠、高镁、高钾血症。(7) 其他如严重感染、体温不稳定、母亲用麻醉药及硫酸镁、迷走神经反射(插胃管、颈部过度屈曲及伸展)。

## (二) AOP 的治疗

**共识 3: 俯卧位加抬高头部的体位疗法可作为 AOP 防治的措施, 但需要在严密心电监测下在医院内实施。**

既往研究显示在俯卧位基础上, 抬高头部 15° 角或采取“三阶式姿势”(头胸、腹和腿呈一个由上往下的倾斜)可以减少血氧饱和度下降的发生<sup>[6]</sup>。1 项 Cochrane 系统综述显示仰卧位时 AOP 发生率比俯卧位高 1.09 倍, 但差异无统计学意义<sup>[7]</sup>。考虑到俯卧位及抬高头部易于在临床实施, 其可作为 AOP 的防治措施, 但需要在严密心电监测情况下仅在医院内实施, 以避免婴儿猝死综合征的发生。

**共识 4: 推荐使用伺服系统控制的暖箱或辐射台为早产儿提供稳定的环境温度, 使早产儿体温稳**

**定在 36.5~37.0 °C, 以降低 AOP 的发生。**

较多研究显示环境温度偏高可增加 AOP 和婴儿猝死综合征的发生风险<sup>[8]</sup>, 而偏低的环境温度设置可能降低 AOP 的发作频率和发作时长<sup>[9]</sup>, 但需避免早产儿发生低体温。澳大利亚睡眠协会临床指南提倡使用伺服系统控制的暖箱或辐射台为早产儿提供稳定的环境温度, 早产儿体温稳定在 36.5~37.0 °C, 以降低 AOP 的发生<sup>[10]</sup>。

**共识 5: 触觉刺激是临床干预 AOP 常用且有效的手段。**

触觉刺激是临床常采取的 AOP 干预措施之一, 常用的刺激方式包括摩擦背部、用手拍打或手指弹患儿足底。1 项系统综述共纳入 15 项临床研究, 结果显示触觉刺激能有效地预防和治疗 AOP<sup>[11]</sup>。刺激的部位和方式在不同 NICU 和医务人员之间差异较大, 目前尚未有某种特定的刺激方式被推荐。

**共识 6: 维持与患儿出生胎龄及日龄相应的血红蛋白水平(或红细胞压积), 如已达到贫血输血指征时, 给予输注红细胞, 以减少 AOP 的发生。**

早产儿严重贫血可导致血液携氧至中枢神经系统减少, 可能导致呼吸中枢神经活动减少, 增加 AOP 的发生风险。2 项队列研究显示, 给予红细胞悬液输注可以明显减少 AOP、IH 等事件的发生, 并可以改善早产儿的循环指数<sup>[12-13]</sup>。值得关注的是, 以上红细胞输注对 AOP 或 IH 的干预效果仅在 7 日龄后出现, 7 日龄内输注红细胞悬液甚至可能增加 IH 发作频率。同时, 1 项 Cochrane 系统综述比较采取不同高低的血红蛋白水平作为输血标准, 发现 2 组极低出生体重儿之间病死率、AOP 的发生率等临床结局差异均无统计学意义<sup>[14]</sup>, 提示临床上需要合理判断输血时机及标准。

**共识 7: 对出生胎龄 ≤30 周或出生体重 ≤1 500 g 的早产儿, 为了降低支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)等呼吸系统不良预后, 生后应尽早开始咖啡因治疗; 对出生胎龄 >30 周且出生体重 >1 500 g 的早产儿, 应在出现 AOP 发作后开始咖啡因治疗。**

早产儿在出现 AOP 发作时都可使用咖啡因治疗, 但最合适的用药起始时间仍不明确。大样本前瞻性随机对照研究显示极低出生体重儿早期使用咖啡因(≤3 日龄)相比于晚期给药(>3 日龄), 机械通气时间明显缩短<sup>[15]</sup>。多项前瞻性队列研究及系统回顾显示, 早期给药除缩短机械通气时间外, 还



可能减少 BPD、颅内出血及需要干预的动脉导管未闭的发生,降低早产儿病死率<sup>[16-18]</sup>。1 项随机对照研究比较在产房使用咖啡因与在 NICU 使用咖啡因对改善早产儿呼吸功能的差异,发现前者潮气量及每分通气量明显更高<sup>[19]</sup>,另 1 项随机对照研究也发现早产儿生后 2 h 内使用咖啡因,与生后 12 h 使用相比有更稳定的血流动力学<sup>[20]</sup>,提示更早期地使用咖啡因可能更好地减少 BPD 等不良结局的风险。上述大部分研究纳入的研究对象为出生胎龄 < 30 周或出生体重 < 1 500 g 的早产儿。

**共识 8:** 推荐的枸橼酸咖啡因首次剂量为 20 mg/kg, 24 h 后开始维持剂量 5 mg/(kg·次), 每 24 小时 1 次, 治疗效果欠佳者可提高维持量至 10 mg/kg; 不推荐在临床中常规使用大剂量咖啡因。

药品说明书写明枸橼酸咖啡因首次剂量为 20 mg/kg (含咖啡因 10 mg/kg), 24 h 后维持剂量 5 mg/(kg·次), 每 24 小时 1 次, 治疗效果欠佳可提高维持量至 10 mg/kg, 这也是目前枸橼酸咖啡因治疗 AOP 的标准剂量。

有较多研究关注大剂量咖啡因的使用。自 1992 年开始, 多项随机对照研究及系统综述显示大剂量枸橼酸咖啡因(负荷量 20~80 mg/kg, 维持量 10~30 mg/kg) 相比于标准剂量或小剂量咖啡因(负荷量 6~30 mg/kg, 维持量 2.5~10.0 mg/kg) 能更有效降低 AOP 发作, 降低拔管失败率及缩短机械通气时间, 但对减少 BPD 发生, 降低病死率及改善早产儿远期神经系统预后的效果仍存在争议<sup>[21-23]</sup>。在安全性上, 有报道大剂量咖啡因可能增加心动过速、颅内出血、惊厥发作及其他不良事件的发生。因缺乏足够循证证据, 不推荐临床中常规使用大剂量咖啡因。

**共识 9:** 在校正胎龄 33~35 周, 早产儿脱离正压通气且临床无 AOP 发作 5~7 d 考虑停用咖啡因。

对于咖啡因理想的停用时机尚不明确。2016 年美国儿科学会建议早产儿在无正压支持, 临床无严重 AOP 5~7 d 或校正胎龄 33~34 周时(任意 1 项)可试停咖啡因<sup>[1]</sup>; 2019 年英国临床最优化研究所指南推荐早产儿在校正胎龄 33~35 周且临床稳定时可考虑停药<sup>[24]</sup>, 当前临床常规停用咖啡因时机与这两项指南基本相符, 但不同 NICU 之间停药时机的选择差异仍较大。

研究显示, 在当前临床常规停用咖啡因后, 早产儿仍有 ≥10% 的风险发生 AOP 复发, 且存在普遍

的 IH 发作, 延长使用咖啡因能够明显减少 IH 的发作<sup>[25]</sup>, 但其临床获益仍需要更多的研究证实。

**共识 10:** 早产儿在过渡到全肠内营养后, 不再使用静脉通路时, 如需继续使用咖啡因, 可转换为口服或经胃管注射途径。

1 项涉及 110 例出生胎龄 < 30 周早产儿的药代动力学研究显示, 咖啡因经胃管注射后, 平均吸收半衰期为 30 min, 且具有完全的生物利用度。因此, 咖啡因由静脉改为口服时无需调整剂量<sup>[26]</sup>。国内外的咖啡因药品说明书也均明确了咖啡因的给药途径为静脉输注或口服给药, 且两种给药途径剂量一致。考虑到早产儿肠道发育不成熟, 为减少肠道负荷, 咖啡因早期可通过静脉输液, 待患儿全肠内喂养时, 可转换为口服或经胃管注射途径给药。

**共识 11:** 当出现 AOP 复发 > 3 次/24 h, 需物理刺激后恢复, 或 AOP 复发需正压通气支持时, 可考虑重新使用咖啡因。

在 AOP 临床发作终止后 1 周, 如果再次出现 AOP 发作, 需考虑 AOP 复发。AOP 复发通常由潜在的病理因素引起, 因此需对患儿进行全面评估, 并针对具体病因进行治疗。在一些临床研究中, 当出现 AOP 复发需物理刺激后恢复, 且 > 3 次/24 h, 或 AOP 复发需正压通气支持时, 研究者重新使用咖啡因<sup>[27-28]</sup>。

**共识 12:** 不推荐把氨茶碱作为 AOP 治疗的首选用药, 仅在临床咖啡因不可及时, 可考虑静脉应用氨茶碱, 并且需在用药过程中常规进行治疗性药物监测。

氨茶碱是最早用于 AOP 预防和治疗的甲基黄嘌呤类药物, 其作用机制与咖啡因类似。Cochrane 系统评价显示茶碱与咖啡因在治疗 AOP 上的效果无明显差异, 但茶碱的药物不良反应发生率较咖啡因多<sup>[29]</sup>。由于氨茶碱的血药浓度安全范围较窄, 用药若未控制合理会出现一系列中毒现象, 如高血糖、呼吸心率增快、烦躁等。因此, 不推荐氨茶碱作为 AOP 治疗的首选用药, 仅在基层医院或药源匮乏地区无法使用咖啡因时, 可考虑氨茶碱。氨茶碱使用时, 负荷量为 5~6 mg/kg, 30 min 静脉输注, 12 h 后开始维持量 2~3 mg/(kg·次), 每 8~12 小时 1 次静脉输入, 并且在用药过程中需常规进行治疗性药物监测。

**共识 13:** 不推荐多沙普仑作为治疗 AOP 的常规用药。

1 项系统回顾显示多沙普仑与甲基黄嘌呤药

物在治疗 AOP 的效果上无明显差异<sup>[30]</sup>,但多沙普仑可能引起相关不良反应,包括减少脑血流量导致精神发育迟滞、严重低钾血症、胃潴留、脑电背景改变、惊厥、代谢性酸中毒等。鉴于多沙普仑治疗 AOP 的有效性和安全性尚不明确,不推荐多沙普仑作为 AOP 的常规治疗用药。

**共识 14:**对于存在低氧血症的早产儿,给予氧气治疗使其达到高目标血氧饱和度值(即 0.90~0.94),可有效减少 AOP 发作。

动脉低血氧状态可增加颈动脉外周化学感受器敏感度,使早产儿表现出更明显的呼吸抑制及更频繁的 AOP 发作。随机对照研究显示,氧气治疗组 AOP 和心率下降的发生频率明显少于未用氧对照组<sup>[31]</sup>。系统回顾显示,设置高目标血氧饱和度相比于低目标血氧饱和度,早产儿病死率及坏死性小肠结肠炎的发生率更低,但有更高的早产儿视网膜病发生风险<sup>[32]</sup>。

**共识 15:**经鼻持续正压通气(nasal continuous positive pressure airway, nCPAP)是临床干预 AOP 的有效无创通气方式。

nCPAP 通过提供正压保持咽部气道开放,降低上气道塌陷及阻塞风险,从而减少阻塞性 AOP 的发生。临床中,设置 nCPAP 压力 0.4~0.6 kPa 与甲基黄嘌呤药物联合,常可以取得较好的干预 AOP 效果。临床研究显示 nCPAP 通过增加功能残气量,改善氧合,能够降低中枢性 AOP 时血氧饱和度下降的程度<sup>[33]</sup>。

**共识 16:**无创间隙正压通气(noninvasive intermittent positive ventilation, NIPPV)可作为 AOP 干预的一种有效的无创通气方式。

NIPPV 是在 nCPAP 基础上增设峰压,分为非同步 NIPPV 及同步 NIPPV 两种。1 项随机对照研究显示非同步 NIPPV 比 nCPAP 能更有效减少 AOP 发作<sup>[34]</sup>,但 2021 年 1 项纳入 18 项随机对照研究的系统综述显示以上 2 种通气方式之间每小时 AOP 的发生次数差异无统计学意义<sup>[35]</sup>。多项随机对照研究显示同步 NIPPV 在降低 AOP 上有更好的效果<sup>[36-37]</sup>,但目前临床上实现 NIPPV 的同步化仍是一个挑战。在安全性方面,NIPPV 与 nCPAP 的各种机械通气相关并发症发生率差异无统计学意义,因此,NIPPV 可作为 AOP 干预的一种有效无创通气方式,但其是否优于 nCPAP 需更多的临床研究证实。

**共识 17:**高流量经鼻吸氧(high flow nasal cannula, HFNC)治疗 AOP 的效果尚不明确,不作

为首选。

HFNC 在治疗 AOP 上的效果尚不明确。有 2 项交叉试验研究显示 HFNC 在减少 AOP 发作上与 nCPAP 效果相当<sup>[38-39]</sup>,另 1 项交叉试验研究发现早产儿从 nCPAP 过渡到 HFNC,呼吸功会增加,可能增加 AOP 风险<sup>[40]</sup>。与 nCPAP 相比,HFNC 产生的气道压力不稳定,鼻塞与鼻腔间存在间隙,气流泄露易产生通气不足,均可能影响 HFNC 的治疗效果。

**共识 18:**早产儿准备出院前,在停用咖啡因后至少观察 5~7 d 无 AOP 发作方可出院。

早产儿通常在满足完全经口喂养、体重增长满意、体温稳定、停氧或仅需低流量吸氧等条件后可考虑出院。在出院前,需观察早产儿在停用咖啡因后数日无 AOP 发作。回顾性研究发现出生胎龄 $\leq$ 34 周的早产儿在出院前 5~7 d 无 AOP 发作可预测 AOP 完全终止率为 0.94~0.96。出生胎龄越小的早产儿,预测的完全终止率相对更低。要达到 0.95 的预测完全终止率,出生胎龄 $\geq$ 30 周的早产儿需观察到无 AOP 发作的时间为 1~3 d,出生胎龄 27~28 周的早产儿为 9 d,出生胎龄 $<$ 26 周的早产儿为 13 d<sup>[41]</sup>。2016 年美国儿科学会指南推荐观察 5~7 d 无 AOP 发作可考虑出院<sup>[1]</sup>。

**共识 19:**孤立的心率下降事件以及可自行恢复的与进食相关的 AOP 发作,不影响早产儿出院。

1 项多中心队列研究显示,孤立的心率下降事件不增加校正胎龄 36 周后早产儿病死或神经系统不良结局的发生风险<sup>[42]</sup>。另有研究分析孤立性的心率、血氧饱和度下降或心率合并血氧饱和度下降对早产儿脑组织氧合的影响,发现孤立的心率下降事件对脑组织氧合的影响最小,绝大部分的患儿都能维持脑组织氧饱和度 $>$ 0.60<sup>[43]</sup>。在预计出院的早产儿中,与喂养相关的 AOP 发生是较为常见的。尽管有关该类事件与早产儿远期结局的研究仍缺乏,2016 年美国儿科学会指南及其他研究均建议可自行恢复的与进食相关的 AOP 发作,不影响早产儿出院<sup>[44]</sup>。

**共识 20:**对于出院后需要家庭氧疗的早产儿,需常规进行出院后家庭心率及经皮氧饱和度监测。

绝大多数早产儿出院后的家庭心率及经皮氧饱和度监测不必要。但对于出院前仍有 AOP 发作或需要家庭氧疗的早产儿,美国儿科学会推荐出院后需进行心率及氧饱和度监测,以及时发现 AOP 复发、气道阻塞及呼吸衰竭,同时可指导氧气的减停。医护人员在出院前对需家庭监护的早产儿家



长或监护人进行必要的培训。

AOP 临床诊治的许多方面目前仍不明确,期待更多高质量临床研究的开展,为下一步的共识更新提供循证支持。

(王建辉 周文浩 母得志 冯星  
富建华 史源 执笔)

参与本专家共识讨论和修订的专家名单(按单位和姓名拼音排序):  
北京大学第三医院(童笑梅);重庆医科大学附属儿童医院(史源、王建辉);复旦大学附属儿科医院(陈超、王瑾、王来栓、周文浩);福建省妇幼保健院(杨长仪);福建医科大学附属福州儿童医院(章丽燕);甘肃省妇幼保健院(易彬);广东省妇幼保健院(杨杰);广西医科大学第二附属医院(陈玉君);广州市妇女儿童医疗中心(周伟);哈尔滨市儿童医院(董力杰);河北省儿童医院(马莉);华中科技大学同济医学院附属湖北妇幼保健院(祝华平);华中科技大学同济医学院附属同济医院(李文斌);吉林大学第一医院(严超英);江西省儿童医院(陈丽萍);解放军总医院第七医学中心儿科医学部(尹晓娟);昆明医科大学第一附属医院(梁琨);南方科技大学医院(余加林);南方医科大学附属深圳市妇幼保健院(杨传忠);南京医科大学附属儿童医院(周晓光);内蒙古医科大学附属医院(梅花);宁夏医科大学总医院(李怀玉);青岛大学附属医院(姜红);青海省妇女儿童医院(刘充德);山东大学齐鲁儿童医院(李晓莺);山西省儿童医院 山西省妇幼保健院(秦桂秀);上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心(孙建华);上海交通大学医学院附属新华医院(张拥军);首都儿科研究所附属儿童医院(李莉);首都医科大学附属北京儿童医院(黑明燕);四川大学华西第二医院(母得志、王华);苏州大学附属儿童医院(丁欣、冯星);天津市中心妇产科医院(郑军);温州医科大学附属第二医院(陈尚勤);西北妇女儿童医院(李占魁);西南医科大学附属医院(董文斌);新疆维吾尔自治区儿童医院(李龙);浙江大学医学院附属儿童医院(陈正、杜立中、马晓路);郑州大学第三附属医院(徐发林);郑州大学附属儿童医院 河南省儿童医院(康文清);中国科技大学附属第一医院安徽省立医院(周晓丽);中国医科大学附属盛京医院(富建华);中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院(王丹华);中南大学湘雅医院(王铭杰);遵义医科大学附属医院(曹云涛)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

## 参 考 文 献

- Eichenwald EC, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Apnea of prematurity[J]. *Pediatrics*, 2016, 137(1): e20153757. DOI: 10.1542/peds.2015-3757.
- Di Fiore JM, MacFarlane PM, Martin RJ. Intermittent hypoxemia in preterm infants[J]. *Clin Perinatol*, 2019, 46(3):553-565. DOI: 10.1016/j.clp.2019.05.006
- Hofstetter AO, Legnevall L, Herlenius E, et al. Cardiorespiratory development in extremely preterm infants: vulnerability to infection and persistence of events beyond term-equivalent age[J]. *Acta Paediatr*, 2008, 97(3): 285-292. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2007.00618.x.
- Eichenwald EC, Zupancic JA, Mao WY, et al. Variation in diagnosis of apnea in moderately preterm infants predicts length of stay[J]. *Pediatrics*, 2011, 127(1): e53-58. DOI: 10.1542/peds.2010-0495.
- Amin SB, Burnell E. Monitoring apnea of prematurity: validity of nursing documentation and bedside cardiorespiratory monitor[J]. *Am J Perinatol*, 2013, 30(8): 643-648. DOI: 10.1055/s-0032-1329694.
- Bauschatz AS, Kaufmann CM, Haensse D, et al. A preliminary report of nursing in the three-stair-position to prevent apnoea of prematurity[J]. *Acta Paediatr*, 2008, 97(12): 1743-1745. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2008.00989.x.
- Ballout RA, Foster JP, Kahale LA, et al. Body positioning for spontaneously breathing preterm infants with apnoea [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 1:CD004951. DOI: 10.1002/14651858.CD004951.pub3.
- Kinney HC, Richerson GB, Dymceki SM, et al. The brainstem and serotonin in the sudden infant death syndrome[J]. *Annu Rev Pathol*, 2009, 4: 517-550. DOI: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092322.
- Tourneux P, Cardot V, Museux N, et al. Influence of thermal drive on central sleep apnea in the preterm neonate[J]. *Sleep*, 2008, 31(4): 549-556. DOI: 10.1093/sleep/31.4.549.
- Pamula Y, Nixon GM, Edwards E, et al. Australasian Sleep Association clinical practice guidelines for performing sleep studies in children[J]. *Sleep Med*, 2017, 36 Suppl 1: S23-S42. DOI: 10.1016/j.sleep.2017.03.020.
- Cramer S, Dekker J, Dankelman J, et al. Effect of tactile stimulation on termination and prevention of apnea of prematurity: a systematic review[J]. *Front Pediatr*, 2018, 6:45. DOI: 10.3389/fped.2018.00045.
- Zagol K, Lake DE, Vergales B, et al. Anemia, apnea of prematurity, and blood transfusions[J]. *J Pediatr*, 2012, 161(3):417-421.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.02.044.
- Ibbonia KT, Bada HS, Westgate PM, et al. Blood transfusions in preterm infants: changes on perfusion index and intermittent hypoxemia[J]. *Transfusion*, 2018, 58(11): 2538-2544. DOI: 10.1111/trf.14808.
- Whyte R, Kirpalani H. Low versus high haemoglobin concentration threshold for blood transfusion for preventing morbidity and mortality in very low birth weight infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011 (11): CD000512. DOI: 10.1002/14651858.CD000512.pub2.
- Davis PG, Schmidt B, Roberts RS, et al. Caffeine for apnea of prematurity trial: benefits may vary in subgroups[J]. *J Pediatr*, 2010, 156(3): 382-387. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.09.069.
- Borszewska-Kornacka MK, Hozejowski R, Rutkowska M, et al. Shifting the boundaries for early caffeine initiation in neonatal practice: results of a prospective, multicenter study on very preterm infants with respiratory distress syndrome[J]. *PLoS One*, 2017, 12(12): e0189152. DOI: 10.1371/journal.pone.0189152.
- 杨洋, 程锐, 吴琦, 等. 不同起始时间应用咖啡因对早产儿安全性及有效性的评估:一项江苏省多中心研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2020, 22(2): 130-135. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2020.02.009.
- Kua KP, Lee SW. Systematic review and meta-analysis of clinical outcomes of early caffeine therapy in preterm neonates[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2017, 83(1): 180-191. DOI: 10.1111/bcp.13089.
- Dekker J, Hooper SB, van Vonderer JJ, et al. Caffeine to



- improve breathing effort of preterm infants at birth: a randomized controlled trial[J]. *Pediatr Res*, 2017, 82(2): 290-296. DOI: 10.1038/pr.2017.45.
- [20] Katheria AC, Sauberman JB, Akotia D, et al. A pilot randomized controlled trial of early versus routine caffeine in extremely premature infants[J]. *Am J Perinatol*, 2015, 32(9): 879-886. DOI: 10.1055/s-0034-1543981.
- [21] 赵颖, 田秀英, 刘鹤. 不同剂量咖啡因治疗早产儿原发性呼吸暂停临床效果评估[J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54(1): 33-36. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.01.008.
- [22] Brattström P, Russo C, Ley D, et al. High-versus low-dose caffeine in preterm infants: a systematic review and meta-analysis[J]. *Acta Paediatr*, 2019, 108(3): 401-410. DOI: 10.1111/apa.14586.
- [23] Chen J, Jin L, Chen X. Efficacy and safety of different maintenance doses of caffeine citrate for treatment of apnea in premature infants: a systematic review and meta-analysis[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 9061234. DOI: 10.1155/2018/9061234.
- [24] Rodgers A, Singh C. Specialist neonatal respiratory care for babies born preterm (NICE guideline 124): a review [J]. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2020, 105(6): 355-357. DOI: 10.1136/archdischild-2019-317461.
- [25] Dobson NR, Rhein LM, Darnall RA, et al. Caffeine decreases intermittent hypoxia in preterm infants nearing term-equivalent age[J]. *J Perinatol*, 2017, 37(10): 1135-1140. DOI: 10.1038/jp.2017.82.
- [26] Charles BG, Townsend SR, Steer PA, et al. Caffeine citrate treatment for extremely premature infants with apnea: population pharmacokinetics, absolute bioavailability, and implications for therapeutic drug monitoring[J]. *Ther Drug Monit*, 2008, 30(6): 709-716. DOI: 10.1097/FTD.0b013e3181898b6f.
- [27] Prakash R, Pournami F, Prabhakar J, et al. Duration of caffeine for apnea of prematurity—a randomized controlled trial[J]. *Indian J Pediatr*, 2021, 88(12): 1174-1179. DOI: 10.1007/s12098-021-03659-y.
- [28] Haddad W, Sajous C, Hummel P, et al. Discontinuing caffeine in preterm infants at 33-35 weeks corrected gestational age: Failure rate and predictive factors[J/OL]. *J Neonatal Perinatal Med*, 2015[2022-01-01]. <https://content.iospress.com/article/journal-of-neonatal-perinatal-medicine/npm814071>. DOI: 10.3233/NPM-15814071.
- [29] Henderson-Smart DJ, Steer PA. Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(1): CD000273. DOI: 10.1002/14651858.CD000273.pub2.
- [30] Vliegthart RJ, Ten Hove CH, Onland W, et al. Doxapram treatment for apnea of prematurity: a systematic review [J]. *Neonatology*, 2017, 111(2): 162-171. DOI: 10.1159/000448941.
- [31] Simakajornboon N, Beckerman RC, Mack C, et al. Effect of supplemental oxygen on sleep architecture and cardiorespiratory events in preterm infants[J]. *Pediatrics*, 2002, 110(5): 884-888. DOI: 10.1542/peds.110.5.884.
- [32] 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.
- [33] Miller MJ, Carlo WA, Martin RJ. Continuous positive airway pressure selectively reduces obstructive apnea in preterm infants[J]. *J Pediatr*, 1985, 106(1): 91-94. DOI: 10.1016/s0022-3476(85)80475-3.
- [34] Bisceglia M, Belcastro A, Poerio V, et al. A comparison of nasal intermittent versus continuous positive pressure delivery for the treatment of moderate respiratory syndrome in preterm infants[J]. *Minerva Pediatr*, 2007, 59(2): 91-95.
- [35] Sabsabi B, Harrison A, Banfield L, et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation versus continuous positive airway pressure and apnea of prematurity: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *Am J Perinatol*, 2021[2022-01-01]. DOI: 10.1055/s-0040-1722337. [published online ahead of print January 15, 2021].
- [36] Tabacaru CR, Moores RR, Khoury J, et al. NAVA-synchronized compared to nonsynchronized noninvasive ventilation for apnea, bradycardia, and desaturation events in VLBW infants[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2019, 54(11): 1742-1746. DOI: 10.1002/ppul.24464.
- [37] 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. DOI: 10.1136/archdischild-2013-305892.
- [38] Sreenan C, Lemke RP, Hudson-Mason A, et al. High-flow nasal cannulae in the management of apnea of prematurity: a comparison with conventional nasal continuous positive airway pressure[J]. *Pediatrics*, 2001, 107(5): 1081-1083. DOI: 10.1542/peds.107.5.1081.
- [39] Al-Alaiyan S, Dawoud M, Al-Hazzani F. Positive distending pressure produced by heated, humidified high flow nasal cannula as compared to nasal continuous positive airway pressure in premature infants[J]. *J Neonatal Perinatal Med*, 2014, 7(2): 119-124. DOI: 10.3233/NPM-1474113.
- [40] Nasef N, El-Gouhary E, Schurr P, et al. High-flow nasal cannulae are associated with increased diaphragm activation compared with nasal continuous positive airway pressure in preterm infants[J]. *Acta Paediatr*, 2015, 104(8): e337-343. DOI: 10.1111/apa.12998.
- [41] Lorch SA, Srinivasan L, Escobar GJ. Epidemiology of apnea and bradycardia resolution in premature infants[J]. *Pediatrics*, 2011, 128(2): e366-373. DOI: 10.1542/peds.2010-1567.
- [42] Poets CF, Roberts RS, Schmidt B, et al. Association between intermittent hypoxemia or bradycardia and late death or disability in extremely preterm infants[J]. *JAMA*, 2015, 314(6): 595-603. DOI: 10.1001/jama.2015.8841.
- [43] Schmid MB, Hopfner RJ, Lenhof S, et al. Cerebral oxygenation during intermittent hypoxemia and bradycardia in preterm infants[J]. *Neonatology*, 2015, 107(2): 137-146. DOI: 10.1159/000368294.
- [44] Coughlin K, Posencheg M, Orfe L, et al. Reducing variation in the management of apnea of prematurity in the intensive care nursery[J]. *Pediatrics*, 2020, 145(2): e20190861. DOI: 10.1542/peds.2019-0861.

