

· 呼吸危重症 ·

# 经鼻高流量氧疗在慢性阻塞性肺疾病急性加重无创正压通气间歇期应用的探索性研究

谈定玉<sup>1</sup> 徐艳<sup>1</sup> 王云云<sup>1</sup> 徐军<sup>2</sup> 王兵侠<sup>1</sup> 曹鹏<sup>1</sup> 单雪芹<sup>1</sup> 朱庆程<sup>1</sup>  
耿平<sup>1</sup>

<sup>1</sup>江苏省苏北人民医院急诊科, 225001 扬州; <sup>2</sup>中国医学科学院北京协和医院急诊科, 100730 北京

通信作者: 王兵侠, Email: 30761339@qq.com

**【摘要】目的** 对比经鼻高流量氧疗(HFNC)和鼻导管氧疗(NCO)在慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)无创通气(NIV)间歇期的治疗效果,探讨NIV联合HFNC治疗AECOPD的可行性。**方法** 2017年8月至2019年7月ICU收治的AECOPD合并Ⅱ型呼吸衰竭(动脉血气pH<7.35, PaCO<sub>2</sub>>50 mmHg)并使用NIV的患者,按1:1随机(随机数字法)被分为HFNC组和NCO组。HFNC组在NIV间歇期接受HFNC治疗, NCO组在NIV间歇期接受低流量NCO治疗。主要观察终点为呼吸支持总时间。次要观察终点为住院期间气管插管率、NIV治疗期和间歇期时间、ICU住院时间及总住院时间等。**结果** 82例患者进入随机分组,经二次排除后HFNC组和NCO组分别有36例和37例纳入分析。HFNC组呼吸支持总时间为(74±18)h,显著低于NCO组(93±20)h( $P=0.042$ )。HFNC组NIV治疗期总时间为(36±11)h,显著低于NCO组(51±13)h( $P=0.014$ )。HFNC组平均单个NIV间歇期时间与NCO组差异无统计学意义,但从第三个NIV间歇期开始HFNC组显著长于NCO组( $P<0.05$ )。HFNC组和NCO气管插管率分别为13.9%和18.9%,两组差异无统计学意义( $P=0.562$ )。HFNC组ICU住院时间为(4.3±1.7)d,低于NCO组的(5.8±2.1)d( $P=0.045$ ),而两组总住院时间差异无统计学意义。NIV间歇期NCO组心率、呼吸频率、经皮二氧化碳分压及呼吸困难评分显著高于HFNC组,而舒适度评分亦低于HFNC组( $P$ 均<0.05)。**结论** 对于接受NIV治疗的AECOPD患者,在NIV间歇期给予HFNC较NCO可以缩短呼吸支持时间及ICU住院时间,改善NIV间歇期二氧化碳潴留及呼吸困难。HFNC是AECOPD患者NIV治疗的理想补充工具。

**【关键词】** 慢性阻塞性肺疾病;呼吸衰竭;经鼻高流量氧疗;无创通气;随机对照研究

**基金项目:** 扬州市社会发展计划项目(YZ2018090);睿E(睿意)急诊医学研究专项基金(R2017003);扬州市第三期“英才培育计划”支持项目(2018YZYC-079);江苏省苏北人民医院院级扶持课题(yzucms2018943, fcjs201842)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020.08.005

## Exploratory study on the application of nasal high-flow oxygen therapy during breaks off noninvasive ventilation for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

Tan Dingyu<sup>1</sup>, Ling Bingyu<sup>1</sup>, Xu Yan<sup>1</sup>, Wang Yunyun<sup>1</sup>, Xu Jun<sup>2</sup>, Wang Bingxia<sup>1</sup>, Cao Peng<sup>1</sup>, Shan Xueqin<sup>1</sup>, Zhu Qingcheng<sup>1</sup>, Geng Ping<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Emergency department, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225001, China; <sup>2</sup>Department of Emergency, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Wang Bingxia, Email: 30761339@qq.com

**【Abstract】Objective** To compare the therapeutic effects of nasal high-flow oxygen therapy (HFNC)

and nasal canal oxygenation (NCO) during breaks off non-invasive ventilation (NIV) for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD), and to explore the feasibility of NIV combined with HFNC in the treatment of AECOPD. **Methods** From August 2017 to July 2019, AECOPD patients with type II respiratory failure (arterial blood gas pH <7.35, PaCO<sub>2</sub> > 50 mmHg) who were treated with NIV were randomly (random number) assigned to the HFNC group and NCO group at 1:1. The HFNC group received HFNC treatment during breaks from NIV and the NCO group received low-flow NCO during the NIV interval. The primary endpoint was the total respiratory support time. The secondary endpoints were endotracheal intubation, duration of NIV treatment and breaks from NIV, length of ICU stay, total length of hospital stay and so on. **Results** Eighty-two patients were randomly assigned to the HFNC group and the NCO group. After secondary exclusion, 36 patients in the HFNC group and 37 patients in the NCO group were included in the analysis. The total respiratory support time in the HFNC group was significantly shorter than that in the NCO group [(74 ± 18) h vs. (93 ± 20) h, *P* = 0.042]. The total duration of NIV treatment in the HFNC group was significantly shorter than that in the NCO group [(36 ± 11) h vs. (51 ± 13) h, *P* = 0.014]. There was no significant difference of the mean duration of single break from NIV between the two groups, but durations of break from NIV in the HFNC group were significantly longer than those in the NCO group since the third break from NIV (*P* < 0.05). The intubation rates of the HFNC and NCO groups were 13.9% and 18.9%, respectively, with no significant difference (*P* = 0.562). The length of ICU stay in the HFNC group was (4.3 ± 1.7) days, which was shorter than that in the NCO group [(5.8 ± 2.1) days, *P* = 0.045], but there was no significant difference in the total length of hospital stay between the two groups. Heart rate, respiratory rate, percutaneous carbon dioxide partial pressure and dyspnea score during the breaks from NIV in the NCO group were significantly higher than those in the HFNC group, and the comfort score was lower than that in the HFNC group (*P* < 0.05). **Conclusion** For AECOPD patients receiving NIV, compared with NCO, HFNC during breaks from NIV can shorten respiratory support time and length of ICU stay, and improve carbon dioxide retention and dyspnea. HFNC is an ideal complement to NIV therapy in AECOPD patients.

**【 Key words 】** Chronic obstructive pulmonary diseases; Respiratory failure; High-flow nasal cannula oxygen therapy; Non-invasive ventilation; Randomized controlled trial

**Fund program :** Yangzhou Science and Technology Development Plan (YZ2018090) , Rui E special fund for emergency medicine research (R2017003) , Yangzhou Phase III "Talent Cultivation Program" Support Project (2018YZYC-079) , hospital-level support project of Northern Jiangsu People's Hospital (yzucms2018943, fcjs201842)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020.08.005

严重的慢性阻塞性肺疾病急性加重 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 指慢性呼吸道症状的急性恶化伴失代偿性呼吸性酸中毒, 是 COPD 患者死亡的重要因素。呼吸衰竭特别是高碳酸血症性 (II 型) 呼吸衰竭是 COPD 常见严重并发症, 无创通气 (non-invasive ventilation, NIV) 是指南推荐的一线治疗手段<sup>[1]</sup>。NIV 可以增加肺泡通气, 缓解呼吸困难, 改善气体交换, 降低气管插管率及病死率, 缩短重症监护病房 (ICU) 住院时间<sup>[2]</sup>。然而, COPD 患者对 NIV 不耐受的情况时有发生, 患者常感觉佩戴 NIV 面罩或鼻罩不舒适, 同时患者常因咳嗽、饮水及进食等情况中断 NIV 治疗<sup>[3]</sup>。因此, NIV 治疗的中断在 COPD 患者中是必然存在的, 同时可以缓解对 NIV 的不耐受, 亦可以用来评估脱离

NIV 的可行性。

NIV 治疗间歇期可达数小时, 少有研究探索这段时间内理想的呼吸管理方案。目前临床上在 NIV 间歇期, 常使用普通氧疗如鼻导管吸氧 (nasal catheter oxygen therapy, NCO) 来维持理想的血氧饱和度水平。然而, NCO 受到呼吸形式、吸入空气量等多种因素影响, 难以保证可靠的吸氧体积分数, 同时也不能提供呼吸支持。这些缺陷使得 COPD 患者在 NIV 间歇期可能出现呼吸频率加快、呼吸困难加重及血氧饱和度下降, 气管插管风险增大<sup>[4]</sup>。经鼻高流量氧疗 (high-flow nasal cannula, HFNC) 是经鼻输入经过充分加温湿化的高流量混合气体的一种新型呼吸支持方式, 流量最高达 60 L/min, 氧体积分数在 0.21 ~ 1 之间可以精确调节。与普通氧疗相比, HFNC 可以满足患者

吸气流速需求,减少患者吸入空气的量,从而保证吸入氧体积分数的准确性,同时 HFNC 可提供一定的呼气末正压,改善氧合的同时降低呼吸功<sup>[5]</sup>。与 NIV 相比, HFNC 柔软的大孔鼻导管设计佩戴舒适,不影响语言和进食,耐受性显著改善<sup>[6]</sup>。基于上述特点,笔者推测 HFNC 是 AECOPD 患者 NIV 治疗间歇期理想的氧疗手段。本研究通过探索性随机对照研究对比 HFNC 和 NCO 在 AECOPD 患者 NIV 治疗间歇期的疗效,来探讨 HFNC 在 AECOPD 患者 NIV 治疗间歇期使用的可行性。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究设计

采用开放性随机平行对照研究设计,于 2017 年 8 月至 2019 年 7 月在本院综合 ICU、急诊 ICU 及呼吸 ICU 进行。本研究经苏北人民医院伦理委员会批准(2018KY-081),符合医学伦理学标准及赫尔辛基宣言准则,并在 www.chictr.org 网站注册(注册号 ChiCTR1800014553)。获取所有入选患者的知情同意,由患者本人或授权人签署。

### 1.2 一般资料

筛选进入上述 ICU,根据《中国慢性阻塞性肺疾病诊治指南》2013 版<sup>[1]</sup>诊断为 AECOPD,且动脉血气 pH < 7.35, PaCO<sub>2</sub> > 50 mmHg 的患者。COPD 诊断基于相关病史、查体、胸部影像学及可获得的肺功能检查。排除标准为:①年龄小于 18 周岁;②需要立即气管插管:呼吸频率 > 40 次/min 以上、严重低氧(高浓度吸氧下氧合指数 < 150)、严重呼吸性酸中毒 pH < 7.2、意识障碍(格拉斯哥评分 < 8 分)等;③存在 NIV 禁忌者:口面部创伤、痰多排痰能力差、血流动力学不稳定等;④短期预后不良者,7 d 内死亡风险大者,正在进行姑息性治疗;⑤其他器官功能衰竭;⑥气管切开者;⑦合并气胸、咯血、重症肺炎者;⑧不能获得知情同意者。二次排除时剔除下列患者:①撤回知情同意;②在 NIV 首次间歇期前进行气管插管;③入选后 48 h 内离院者;④入选后拒绝使用所分配治疗方法者。

### 1.3 研究方案

入选的患者根据标准指南启动 NIV 治疗(BiPAP Vision 伟康或飞利浦 V60 专用无创呼吸机)。采用 S/T 模式,呼气相压力 EPAP 初始设置为 4 cm H<sub>2</sub>O,吸气相压力 IPAP 初始设置为 8 ~ 12 cmH<sub>2</sub>O,人机接口为 RT040 型口鼻面罩。由经治医师调整

NIV 参数以达到目标潮气量 6 ~ 8 mL/kg 理想体质量,呼吸频率 ≤ 24 次/min,脉搏血氧饱和度 90% ~ 95%。在 NIV 间歇期,患者按 1:1 比例随机接受 NCO 或 HFNC。随机分组采用计算机生成的随机数序列进行,通过不透明信封来隐匿分配。这些信封以 10 个为一组的形式保存, NCO 和 HFNC 各 5 个,以确保两组人数的平均分配。

NCO 组使用普通双腔鼻导管给氧,通过加入常温水的普通湿化瓶加湿,调节氧流量以达到脉搏氧饱和度 88% ~ 92%。HFNC 组(Optiflow 新西兰费雪派克)根据患者鼻孔大小选择合适型号的大孔鼻塞,初始气流设置在 45 L/min,经 MR850 加温湿化的混合气体通过 RT200 管路输送,调节氧流量以达到脉搏氧饱和度 88% ~ 92%。

终止间歇重启 NIV 治疗的标准为:①调节 NCO 及 HFNC 参数不能缓解的呼吸困难;②呼吸频率或心率增加超过 15%;③收缩压增加或降低超过 20%;④氧饱和度低于 85% 超过 10 min;⑤ PaCO<sub>2</sub> 增加超过 15%;⑥患者自觉呼吸费力要求重启 NIV 治疗,或经治医师评估患者呼吸状态需要重启 NIV 治疗。

### 1.4 数据采集

记录入选患者入 ICU 时间、年龄、性别、基础病史、COPD 基础用药、家庭呼吸治疗情况、急性生理与慢性健康状况评分 II (APACHE II)、简化急性生理学评分 (SAPS II) 及能获得的肺功能资料。在随机分组、每一段 NIV 治疗期及间歇期结束时,记录生命体征如心率、呼吸频率、血压及脉搏氧饱和度,以及呼吸治疗参数设置、可获得的潮气量参数等。为减少血气分析次数,在随机分组(随机数字法)、每一段 NIV 治疗期及间歇期结束监测患者经皮二氧化碳分压 (SenTec Digital Monitor, SenTec Inc. Switzerland)。记录两组患者反馈的呼吸困难评分 (Borg 评分量表<sup>[8]</sup>)、舒适度评分 (视觉模拟评分法)、及治疗不良反应 (如气流过强、口鼻干燥、气体刺激眼睛、幽闭感及皮肤损伤等)。两组 NIV 治疗及间歇期持续时间详细记录到小时,对于间歇期超过 6 次的患者,记录前 6 次数据并采用平均值统计。因患者饮水、进食或咳嗽等原因短时间脱离 NIV 少于 20 min 者,不计算为一次 NIV 间歇期。

### 1.5 观察指标

主要观察终点为呼吸支持总时间,指从接受 NIV 治疗到最终脱离 NIV 的总时长。次要观察终点

为住院期间气管插管率、NIV 治疗期和间歇期时间、ICU 住院时间及总住院时间。亦观察 NIV 治疗期和间歇期相关客观指标（心率、平均动脉压、呼吸频率、脉搏氧饱和度及经皮二氧化碳）、主观指标（呼吸困难和舒适度评分）、及治疗不良反应等。

### 1.6 样本量及统计方法

假设呼吸支持总时长为 70 h<sup>[8]</sup>，为了在双侧  $\alpha$  为 0.05 时达到 85% 的统计学把握度来发现 HFNC 组较 NCO 组缩短 30% NIV 治疗时长，采用 PASS 软件计算，在考虑 5% 脱落率的前提下，需要 78 名受试者。采用 SPSS 22.0 统计软件对研究数据进行分析处理。计量资料采用 Kolmogorov-Smirnov 检验分布情况，呈正态分布以均数  $\pm$  标准差 (Mean  $\pm$  SD) 表示，呈偏态分布以中位数（四分位数）表示，两组比较采用  $t$  检验或 Mann-Whitney  $U$  检验；计数资料以百分数表示，采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 入选病例基本情况

本研究筛选了入 ICU 的 COPD 患者共 342 例，经过二次排除，最终 HFNC 组 36 例纳入分析，NCO 组 37 例纳入分析（图 1）。两组患者入选时的一般资料如吸烟史、COPD 基础用药、家庭呼吸治疗及肺功能等差异无统计学意义（表 1）。两组入选时的生命体征、血气分析、SAPS II 评分、舒适度评分及呼吸困难的评分亦差异无统计学意义（ $P$  均  $> 0.05$ ）。

### 2.2 两组治疗情况

在 NIV 治疗期，两组 NIV 参数设置基本一致。HFNC 组 IPAP 和 EPAP 分别为 (12.2  $\pm$  2.7) 和 (6.0  $\pm$  1.8) cmH<sub>2</sub>O，NCO 组 IPAP 和 EPAP 分别为 (13.9  $\pm$  3.0) 和 (6.4  $\pm$  2.3) cmH<sub>2</sub>O。HFNC 组平均潮气量为 8.6  $\pm$  2.5 mL/kg 理想体质量，NCO 组为 (7.9  $\pm$  2.1) mL/kg 理想体质量，两组间 IPAP、EPAP 和平均潮气量均差异无统计学意义。在 NIV 间歇期，HFNC 和 NCO 组气流设置分别为 (46.5  $\pm$  7.2) L/min、(4.2  $\pm$  2.9) L/min，FiO<sub>2</sub> 分别为 (32.6  $\pm$  9.7)%、(35.4  $\pm$  11.2)%，均差异无统计学意义。

### 2.3 观察指标分析

HFNC 组呼吸支持总时间为 (74  $\pm$  18) h，显著低于 NCO 组 (93  $\pm$  20) h ( $P=0.042$ ，表 2)。HFNC 组 NIV 治疗期总时间和 NIV 间歇期总数亦显著低于 NCO 组。HFNC 组平均单个 NIV 间歇期时间与

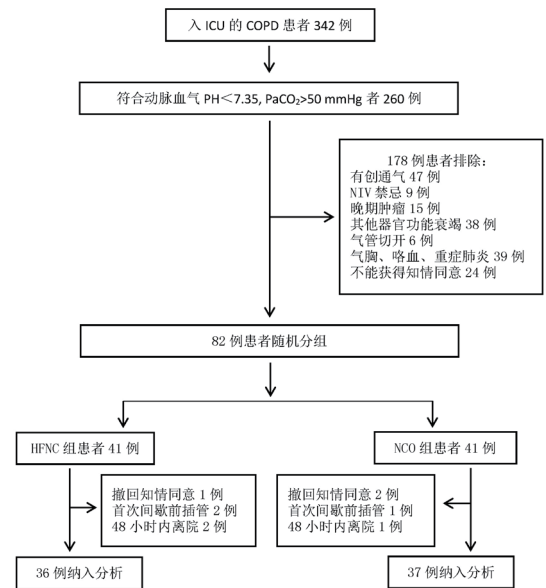


图 1 患者入选流程  
Fig 1 Flow chart of patients enrollment

表 1 入选病例基本情况

Table 1 Baseline characteristics of the selected patients

项目	HFNC (n=36)	NCO (n=37)	P 值
男性 (例, %)	20(55.6)	24(64.9)	0.416
年龄 (岁)	68.4 $\pm$ 14.7	71.2 $\pm$ 14.2	0.531
吸烟史 (例, %)			
目前吸烟	5(13.9)	7(18.9)	0.562
既往吸烟	14(38.9)	10(27.0)	0.281
基础疾病 (例, %)			
糖尿病	12(33.3)	10(27.0)	0.557
心血管疾病	18(50)	14(37.8)	0.295
慢性肝病	3(8.3)	6(16.2)	0.479
慢性肾病	10(27.8)	5(13.5)	0.132
脑血管病	8(22.2)	5(13.5)	0.331
恶性肿瘤	4(11.1)	6(16.2)	0.736
COPD 基础用药 (例, %)			
吸入皮质激素	13(36.1)	10(27.0)	0.404
$\beta$ 受体激动剂	19(52.8)	24(64.9)	0.294
抗胆碱能药物	15(41.7)	14(37.8)	0.738
家庭呼吸治疗 (例, %)			
普通氧疗	3(41.7)	5(41.7)	0.711
NIV	6(41.7)	3(41.7)	0.308
肺功能			
FEV1 (%)	48.3 $\pm$ 15.6	45.4 $\pm$ 14.7	0.386
FEV1/FVC (%)	47.6 $\pm$ 12.4	44.5 $\pm$ 11.2	0.463
入 ICU 时			
APACHE II 评分	17.1 $\pm$ 4.2	18.6 $\pm$ 4.8	0.581
SAPS II 评分	31.5 $\pm$ 6.8	34.4 $\pm$ 9.4	0.524
心率 (次/min)	94(75-107.5)	88.5(71.5-102)	0.247
平均动脉压 (mm Hg)	88.8(81.5-98.2)	95.5(83.3-104.2)	0.215
呼吸频率 (次/min)	21(16.5-26)	19.5(14-25.5)	0.137
脉搏氧饱和度 (%)	89.5 $\pm$ 4.8	88.7 $\pm$ 4.5	0.225
动脉血 pH	7.30 $\pm$ 0.26	7.28 $\pm$ 0.29	0.178
PaCO <sub>2</sub> (mm Hg)	57.6 $\pm$ 12.1	61.7 $\pm$ 12.9	0.099
氧合指数 (mm Hg)	197.8 $\pm$ 41.6	207.5 $\pm$ 52.2	0.257
呼吸困难评分 (分)	2.5 $\pm$ 2.8	2.8 $\pm$ 2.9	0.304
舒适度评分 (分)	5.9 $\pm$ 3.1	6.3 $\pm$ 3.4	0.474

注：HFNC：经鼻高流量氧疗；NCO：鼻导管氧疗；NIV：无创通气；COPD：慢性阻塞性肺疾病；FEV1：第 1 秒用力呼气容积；FEV1/FVC：第 1 秒用力呼气容积/用力肺容量（1 秒率）；APACHE II：急性生理与慢性健康状况评分 II；SAPS II：简化急性生理学评分；PaCO<sub>2</sub>：动脉二氧化碳分压。

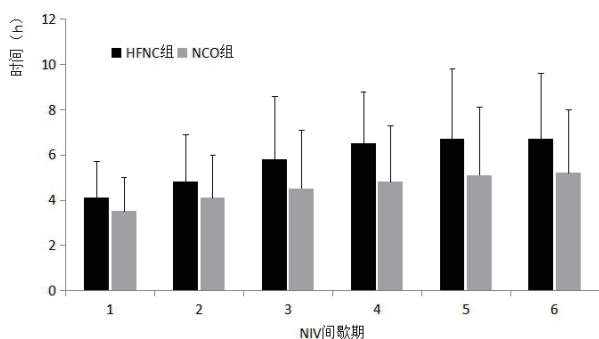
NCO 组差异无统计学意义。对两组前六个 NIV 间歇期具体分析显示, HFNC 组间歇期均长于 NCO 组, 随着治疗的进行两组时间差异越来越显著, 从第三个 NIV 间歇期开始 HFNC 组的间歇时长与 NCO 组差异有统计学意义 ( $P$  均  $< 0.05$ , 图 2)。

HFNC 组气管插管率为 13.9% (5/36), NCO 组插管率为 18.9% (8/37), 两组差异无统计学意义 ( $P=0.562$ , 表 2)。HFNC 组 ICU 住院时间短于 NCO 组 ( $P=0.045$ ), 而两组总住院时间差异无统计学意义 (表 2)。

表 2 两组结局情况分析  
Table 2 Outcomes between the two groups

项目	HFNC 组 ( $n=36$ )	NCO 组 ( $n=37$ )	$P$ 值
呼吸支持总时间 (h)	74 ± 18	93 ± 20	0.042
NIV 治疗期总时间 (h)	36 ± 11	51 ± 13	0.014
NIV 间歇期总数 (次)	6.3 ± 3.4	9.1 ± 3.7	0.036
NIV 间歇期平均时间 (h)	6.2 ± 2.9	4.9 ± 2.8	0.059
气管插管率 (%)	13.9	18.9	0.562
ICU 住院时间 (d)	4.3 ± 1.7	5.8 ± 2.1	0.045
总住院时间 (d)	7.8 ± 2.8	9.1 ± 3.7	0.083

注: HFNC: 经鼻高流量氧疗; NCO: 鼻导管氧疗; NIV: 无创通气



HFNC: 经鼻高流量氧疗; NCO: 鼻导管氧疗。与 NCO 组同间歇期时长比较,  $^aP < 0.05$

图 2 两组前六次 NIV 间歇期时长分析

Fig 2 Analysis of the length of the first six breaks off NIV in the two groups

对两组相关客观指标分析显示, HFNC 组心率等生命体征, 脉搏氧饱和度及经皮二氧化碳分压, 在 NIV 治疗期和间歇期均差异无统计学意义。NCO 组 NIV 间歇期心率、呼吸频率及经皮二氧化碳分压显著高于同组 NIV 治疗期, 亦高于 HFNC 组 NIV 间歇期 ( $P$  均  $< 0.05$ , 表 3)。主观指标分析显示, HFNC 组 NIV 间歇期舒适度显著高于 NIV 治疗期 ( $P < 0.05$ ), 而呼吸困难评分差异无统计学意义。NCO 组 NIV 间歇期呼吸困难评分显著高于同组 NIV 治疗期及 HFNC 组 NIV 间歇期, 舒适度评分亦低于 HFNC 组 NIV 间歇期 ( $P < 0.05$ )。

表 3 NIV 治疗期和间歇期客观及主观指标分析

Table 3 Analysis of objective and subjective indexes in NIV treatment and intermittent period

项目	HFNC 组 ( $n=36$ )		NCO 组 ( $n=37$ )	
	NIV 治疗期	NIV 间歇期	NIV 治疗期	NIV 间歇期
心率 (次/min)	94.6 ± 15.5	95.8 ± 15.3	93.3 ± 13.8	103.4 ± 17.2 <sup>b</sup>
平均动脉压 (mm Hg)	85.4 ± 14.8	87.2 ± 15.7	83.9 ± 12.5	87.5 ± 16.6
呼吸频率 (次/min)	22.6 ± 5.9	21.8 ± 5.3	22.1 ± 6.4	24.9 ± 4.8 <sup>b</sup>
脉搏氧饱和度 (%)	93.2 ± 2.5	91.8 ± 2.8	92.9 ± 2.5	90.8 ± 3.0
经皮二氧化碳分压 (mm Hg)	51.6 ± 5.4	51.9 ± 5.8	52.1 ± 6.3	56.7 ± 6.1 <sup>b</sup>
呼吸困难评分 (分)	2.4 ± 2.5	2.2 ± 2.3	2.3 ± 2.1	3.5 ± 2.2 <sup>b</sup>
舒适度评分 (分)	6.1 ± 2.9	8.5 ± 3.3 <sup>#</sup>	5.9 ± 3.1	6.5 ± 2.7 <sup>a</sup>

注: HFNC: 经鼻高流量氧疗; NCO: 普通氧疗。与 HFNC 组间歇期比较,  $^aP < 0.05$ ; 与同组 NIV 治疗期比较,  $^bP < 0.05$

## 2.4 不良反应分析

23.3% 接受 NIV 治疗的患者感受气流过强, 显著高于 NCO 的 5.4% ( $P=0.030$ ), HFNC 与 NCO 差异无统计学意义; 接受 NIV 患者感觉口鼻干燥的比例亦显著高于 HFNC。与 HFNC 和 NCO 相比, 接受 NIV 治疗的患者产生幽闭感的比例显著增高达 17.8% ( $P < 0.05$ )。客观指标中, NIV 皮肤损伤的发生比例高于 HFNC 和 NCO, 但差异无统计学意义。

表 4 三种呼吸治疗方式不良反应分析

Table 4 Analysis of side effects of three respiratory treatment methods

项目	HFNC	NCO	NIV
气流过强	11.1%	5.4% <sup>a</sup>	23.3%
口鼻干燥	5.6% <sup>a</sup>	16.2%	24.7%
气体刺激眼睛	5.6%	2.7%	15.1%
幽闭感	2.8% <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	17.8%
皮肤损伤	5.6%	2.7%	12.3%

注: HFNC: 经鼻高流量氧疗; NCO: 鼻导管氧疗; NIV: 无创通气。与 NIV 比较,  $^aP < 0.05$

## 3 讨论

近年来 NIV 在 AECOPD 中使用越来越广泛, 使用比例快速上升, 适用患者年龄越来越大<sup>[9]</sup>。NIV 可以纠正低氧血症, 缓解呼吸性酸中毒、呼吸窘迫及呼吸肌疲劳, 降低气管插管率、住院时间和病死率, 从而成为 COPD 合并呼吸衰竭的一线标准治疗<sup>[10]</sup>。独特的人机界面使得患者可以随时暂停 NIV 治疗, 以便患者饮水进食、咳痰及交流等, 对于 NIV 耐受性不佳的患者 NIV 间歇亦有利于提高患者治疗依从性。临床上 NIV 暂停是经常发生且难以避免的, 本研究表明 AECOPD 患者在 NIV 间歇期给予 HFNC 治疗, 较 NCO 可以缩短呼吸支持时间和 ICU 住院时间, 同时 HFNC 较 NCO 有更好的舒适性, 更有效的缓解二氧化碳潴留并改善呼吸困难, 是 COPD 患者 NIV 治疗的理想补充工具。

因对加重二氧化碳潴留的顾虑,早期的 HFNC 临床研究多数排除了 II 型呼吸衰竭患者<sup>[6,11-12]</sup>。但 HFNC 气体流量和氧体积分数分开设置,恰当的参数设置理论上不会加重二氧化碳潴留,且近年来 HFNC 治疗 AECOPD 的临床报道越来越多<sup>[13]</sup>。一些个案报道发现, HFNC 对于严重的 AECOPD 可有效缓解呼吸性酸中毒,避免气管插管,且具有良好的治疗依从性<sup>[14-15]</sup>。一项观察性研究发现在 38 名 pH < 7.38 的 AECOPD 患者中, HFNC 可以使 pH 上升 0.052, 二氧化碳降低 9.1 mmHg, 而在 pH < 7.35 的患者中 HFNC 的上述效果更加明显<sup>[16]</sup>。Pilcher 等<sup>[17]</sup>报道,流量设置为 35 L/min 的 HFNC 较 NCO 可使 AECOPD 患者的呼吸频率降低 2 次/min, 二氧化碳分压降低 1.4 mmHg。Lee 等<sup>[18]</sup>观察性队列研究显示,对于合并中度 II 型呼吸衰竭 AECOPD, HFNC 与 NIV 治疗 6 及 24 h 后血气参数差异无统计学意义,两组的气管插管率和 30 d 病死率亦无差别。笔者进行的回顾性队列研究也发现,对于 COPD 合并中度 II 型呼吸衰竭的患者, HFNC 与 NIV 具有类似的治疗失败率,且 HFNC 的耐受性更好、皮肤损伤发生率更低<sup>[19]</sup>。

HFNC 在 AECOPD 中的应用证据越来越多,但目前尚无高质量 RCT 研究来确定 HFNC 在 AECOPD 中的地位,因此 HFNC 尚不能改变 NIV 在 AECOPD 中一线治疗地位。然而,临床实践过程中高达 20% 以上的患者因幽闭恐惧、眼睛刺激症状、气流过强等原因对 NIV 不耐受<sup>[20-21]</sup>。临床上在 NIV 暂停时多使用低流量 NCO 来氧疗,并防止二氧化碳潴留加重。然而, NCO 具有吸氧体积分数不稳定、湿化能力差及无呼吸支持等缺点,这些缺点可能使 COPD 患者在 NIV 间歇期病情恶化。多项研究表明,对于急性低氧血症性呼吸衰竭、气管拔管后及心肺术后患者 HFNC 较 NCO 可以改善舒适性、呼吸困难及氧合<sup>[6]</sup>。因此,理论上在 NIV 间歇期使用 HFNC 可能会较 NCO 取得更好的临床疗效,这也在本研究中得到了初步证实。

本研究中, NCO 组 NIV 间歇期呼吸频率、心率、二氧化碳潴留及呼吸困难评分显著高于 HFNC, 这与 HFNC 的作用机制密切相关。高流量的气体可满足患者的吸气需求,从而避免或减少了空气的吸入,保证了精确的吸氧体积分数。可控性精准给氧在保证患者所需氧合的同时,避免了实际吸入氧体积分数过高导致的呼吸中枢抑制。充分加温湿化维持了正常的呼吸道纤毛功能、促进黏液外排,减少肺不

张风险。鼻咽部和气道对 HFNC 高流量气体的阻力产生了 5 cmH<sub>2</sub>O 左右的气道正压,改善氧合的同时可部分抵消 COPD 患者内源性呼气末正压,从而减少呼吸功。HFNC 高流量气体持续冲刷鼻咽解剖死腔,减少呼出气体再吸入,增加肺泡有效通气量,从而提高呼吸效率,改善氧合,缓解呼吸困难,降低呼吸频率。这些优点都是 NCO 所不具备的。

联合使用 NIV 和 HFNC 治疗 AECOPD 现罕有报道,本研究是探讨 HFNC 在 COPD 患者 NIV 间歇期应用疗效的随机对照研究。既往更多的研究是比较 HFNC 和 NIV 在各种情况下的疗效。对于心胸术后低氧及气管拔管后呼吸衰竭的高危患者,大型研究未发现 HFNC 和 NIV 治疗效果之间显著的差异<sup>[12]</sup>。对于未选择的 I 型呼吸衰竭,单独 HFNC 较 NIV 联合 HFNC 可以降低气管插管率和病死率<sup>[6]</sup>。但在肿瘤合并呼吸衰竭的患者中, NIV 联合 HFNC 可以减少机械通气时间,降低感染性休克的发生率,病死率亦低于 NIV 联合普通氧疗或单独使用 HFNC。一项针对急性呼吸衰竭的随机对照研究显示,在 NIV 间歇期使用 HFNC 较普通氧疗不能缩短 NIV 治疗时间,但 HFNC 可以避免普通氧疗时出现的呼吸频率加快及呼吸困难<sup>[4]</sup>。NIV 治疗 AECOPD 有明确的疗效,但耐受性差一定程度上限制了其疗效。本研究亦显示 NIV 相关的气流干燥、口鼻干燥、眼睛刺激、幽闭感及皮肤损伤的发生率显著高于 HFNC 和 NCO。近来一些大规模随机对照研究表明 HFNC 较 NIV 缓解呼吸困难,并具有更好的舒适性<sup>[6]</sup>。HFNC 优良的舒适性和耐受性与其高效的加温湿化、独特的鼻塞设计等相关。因此联合 NIV 和 HFNC 可能是治疗 AECOPD 合并呼吸衰竭的理想选择。

除了 NIV 间歇期呼吸参数的好转外,本研究还发现 NIV 联合 HFNC 可以缩短呼吸支持总时间,使得患者提前脱离 NIV,从而降低了 ICU 住院时间。进一步分析发现, NIV 间歇期使用 HFNC 可以显著缩短 NIV 治疗期总时间,并逐渐延长 NIV 间歇期时间。数项队列研究已经发现对于 COPD 合并中度 II 型衰竭, HFNC 疗效与 NIV 类似<sup>[17]</sup>。加之 HFNC 良好的耐受性和舒适性,患者在 NIV 间歇期更愿意使用 HFNC,且 HFNC 具有良好的呼吸支持效果,因此可以观察到 NIV 间歇期越来越长,并逐渐减少了对 NIV 的依赖。本研究尚存在一些不足。首先,本研究未比较 NIV 联合 HFNC 和单独使用 HFNC 的疗效。有研究发现对于 I 型呼吸衰竭, HFNC 优于 NIV 联

合 HFNC。其次, NIV 治疗期和间歇期客观及主观指标分析采用的是均值, 不能体现相关参数的动态变化。总之, 本研究显示对于 AECOPD 合并 II 型呼吸衰竭患者, NIV 间歇期给予 HFNC 治疗, 较 NCO 有更好的临床疗效, 可以缩短呼吸支持时间和住院时间, HFNC 是 COPD 患者 NIV 治疗的理想补充工具。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4): 255-264. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2013.04.007.
- [2] Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV, et al. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 7: CD004104. DOI: 10.1002/14651858.CD004104.pub3.
- [3] Confalonieri M. A chart of failure risk for noninvasive ventilation in patients with COPD exacerbation[J]. Eur Respir J, 2005, 25(2): 348-355. DOI: 10.1183/09031936.05.00085304.
- [4] Spoletini G, Mega C, Pisani L, et al. High-flow nasal therapy vs standard oxygen during breaks off noninvasive ventilation for acute respiratory failure: A pilot randomized controlled trial[J]. J Crit Care, 2018, 48: 418-425. DOI: 10.1016/j.jcrc.2018.10.004.
- [5] Spoletini G, Alotaibi M, Blasi F, et al. Heated humidified high-flow nasal oxygen in adults[J]. Chest, 2015, 148(1): 253-261. DOI: 10.1378/chest.14-2871.
- [6] Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure[J]. N Engl J Med, 2015, 372(23): 2185-2196. DOI: 10.1056/NEJMoal503326
- [7] Borg G. Perceived exertion as an indicator of somatic stress[J]. Scand J Rehabil Med, 1970, 2(2): 92-98.
- [8] Jurjević M, Matić I, Sakić-Zdravcević K, et al. Mechanical ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients, noninvasive vs. invasive method (randomized prospective study) [J]. Coll Antropol, 2009, 33(3): 791-797.
- [9] Toft-Petersen AP, Torp-Pedersen C, Weinreich UM, et al. Trends in assisted ventilation and outcome for obstructive pulmonary disease exacerbations. A nationwide study[J]. PLoS One, 2017, 12(2): e0171713. DOI: 10.1371/journal.pone.0171713.
- [10] Shah NM, D' Cruz RF, Murphy PB. Update: non-invasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Thorac Dis, 2018, 10(S1): S71-S79. DOI: 10.21037/jtd.2017.10.44.
- [11] Maggiore SM, Idone FA, Vaschetto R, et al. Nasal high-flow versus venturi mask oxygen therapy after extubation. Effects on oxygenation, comfort, and clinical outcome[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 190(3): 282-288. DOI: 10.1164/rccm.201402-0364oc.
- [12] Stéphan F, Barrucand B, Petit P, et al. High-flow nasal oxygen vs noninvasive positive airway pressure in hypoxemic patients after cardiothoracic surgery[J]. JAMA, 2015, 313(23): 2331. DOI: 10.1001/jama.2015.5213.
- [13] 凌冰玉, 徐艳, 李玉洁, 等. 经鼻高流量氧疗治疗慢性阻塞性肺病研究进展 [J]. 中华急诊医学杂志, 2020, 29(4): 617-620. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020022.024.
- [14] Plotnikow G, Thille AW, Vasquez D, et al. High-flow nasal Cannula oxygen for reverting severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a case report[J]. Med Intensiva, 2017, 41(9): 571-572. DOI: 10.1016/j.medin.2016.11.009.
- [15] Pavlov I, Plamondon P, Delisle S. Nasal high-flow therapy for type II respiratory failure in COPD: a report of four cases[J]. Respir Med Case Rep, 2017, 20: 87-88. DOI: 10.1016/j.rmcr.2016.12.006.
- [16] Bräunlich J, Wirtz H. Nasal high-flow in acute hypercapnic exacerbation of COPD[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2018, 13: 3895-3897. DOI: 10.2147/COPD.S185001. eCollection 2018.
- [17] Pilcher J, Eastlake L, Richards M, et al. Physiological effects of titrated oxygen via nasal high-flow cannulae in COPD exacerbations: a randomized controlled cross-over trial[J]. Respirology, 2017, 22(6): 1149-1155. DOI: 10.1111/resp.13050.
- [18] Lee MK, Choi J, Park B, et al. High flow nasal cannulae oxygen therapy in acute-moderate hypercapnic respiratory failure[J]. Clin Respir J, 2018, 12(6): 2046-2056. DOI: 10.1111/crj.12772.
- [19] 谈定玉, 凌冰玉, 孙家艳, 等. 经鼻高流量氧疗与无创正压通气比较治疗慢性阻塞性肺疾病合并中度呼吸衰竭的观察性队列研究 [J]. 中华急诊医学杂志, 2018, 27(4): 361-366. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.04.005.
- [20] Delclaux C, L' Her E, Alberti C, et al. Treatment of acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by a face mask[J]. JAMA, 2000, 284(18): 2352. DOI: 10.1001/jama.284.18.2352.
- [21] Liu J, Duan J, Bai L, et al. Noninvasive ventilation intolerance: characteristics, predictors, and outcomes[J]. Respir Care, 2016, 61(3): 277-284. DOI: 10.4187/respcare.04220.

(收稿日期: 2020-03-19)

(本文编辑: 何小军)