

综述

湿化高流量鼻导管通气治疗儿科患者的临床研究进展

童兴瑜，尤纱纱，曹慧敏，何斌

上海交通大学医学院附属新华医院麻醉与重症医学科，上海 200092

[摘要] 多种形式的无创呼吸支持可适用于婴儿呼吸窘迫和低氧血症的治疗。在新生儿重症监护病房最常见的是经鼻持续气道正压通气 (nasal continuous positive airway pressure, NCPAP)，但新生儿不易耐受，有继发黏膜损伤和院内感染的风险。近些年来，湿化高流量鼻导管通气 (humidified high-flow nasal cannula, HHFNC) 治疗已经被引入，因其增加了患儿的舒适度和耐受性同时保证通气的有效性，正逐渐成为替代 NCPAP 的另一种无创呼吸支持模式。该文将对近些年 HHFNC 治疗儿科患者的研究进展进行综述。

[关键词] 经鼻持续气道正压通气；湿化高流量鼻导管通气；新生儿重症监护病房；儿科患者

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2018.05.017 **[中图分类号]** R459.6 **[文献标志码]** A

Clinical research progress of humidified high-flow nasal cannula therapy in pediatric patients

TONG Xing-yu, YOU Sha-sha, CAO Hui-min, HE Bin

Department of Anesthesiology and Surgical Intensive Care Unit, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

[Abstract] Various forms of noninvasive respiratory support have been applied to the treatment of infant respiratory distress and hypoxemia. The most common noninvasive respiratory support in neonatal intensive care unit is nasal continuous positive airway pressure (NCPAP). But the NCPAP systems are not always well accepted by the neonatal population, with the risk of mucosal injury and nosocomial infection. In recent years, humidified high-flow nasal cannula (HHFNC) has been introduced and developed as a possible alternative to NCPAP for noninvasive respiratory support mode, because it increases patients' comfort and the effectiveness of the ventilation. This article summarized the current research progress of HHFNC therapy in pediatric patients.

[Key words] nasal continuous positive airway pressure; humidified high-flow nasal cannula; neonatal intensive care unit; pediatric patient

呼吸衰竭在新生儿重症监护病房 (neonatal intensive care unit, NICU) 内十分常见^[1]。为了避免长期的呼吸支持以及呼吸机相关性肺损伤的发生，许多 NICU 在早期应用无创通气支持模式治疗婴儿呼吸窘迫和低氧血症的治疗^[2]。最常见的是经鼻持续气道正压通气 (nasal continuous positive airway pressure, NCPAP)^[3]，其能够减轻呼吸做功，改善功能余气量。但 NCPAP 系统在新生儿人群中的舒适度和耐受性较差，缺乏足够的温暖湿润的气体，并且有继发黏膜损伤和院内感染的风险^[4]。

为了规避这些问题，湿化高流量鼻导管通气 (humidified high-flow nasal cannula, HHFNC) 近年来被引入，为早产儿和足月儿提供呼吸支持^[5]，正逐渐成为替代 NCPAP 的另一种无创呼吸支持模式^[6]。HHFNC 是一种通过细小、狭长的鼻塞外联吸氧管输送一种经充分加温湿化

的高流量氧气或混合气体的无创性呼吸支持模式。多数专家将流量 $>1 \text{ L/min}$ 定义为高流量，但部分学者认为只有流量 $>2 \text{ L/min}$ 才可能产生气道正压。因此对于高流量定义的确定，还需要更多循证医学的证据支持。

HHFNC 具有许多优于其他氧气疗法的潜在优势：①对吸入混合气体加温加湿，从而减少上呼吸道黏膜的损伤。②吸入氧浓度可以调整到患者所需要的浓度，从而增加患者的舒适度与耐受性，使其更易接受该种治疗模式。③ HHFNC 还可能产生持续正压通气^[7]，高流量产生的气道正压对鼻咽部解剖无效腔能起到冲刷作用，进而减少呼吸系统无效腔容积，增加肺泡通气量。近年来，国外有调查^[8]表明，美国 77% 的医院在使用 HHFNC，澳大利亚和新西兰应用 HHFNC 的医疗单位高达 63%。但在国内 NICU 中 HHFNC 的应用不多。现对 HHFNC 在儿科患者中应用的研究进展进行综述。

[基金项目] 国家自然科学基金 (81470390)；上海市教育委员会高峰高原学科建设计划 (20152218)；上海申康临床三年行动计划项目 (16CR3006A)；上海市科学技术委员会科研计划项目 (17411954700) (National Natural Science Foundation of China, 81470390; Shanghai Municipal Education Commission—Gaofeng Clinical Medicine Grant Support, 20152218; Clinical Research Plan of Shanghai Hospital Development Center, 16CR3006A; Program of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality, 17411954700)。

[作者简介] 童兴瑜 (1993—)，女，硕士生；电子信箱：2433928723@qq.com。

[通信作者] 何斌，电子信箱：hebin@xinhamed.com.cn。



1 HHFNC 的生理机制

1.1 产生流量依赖性的吸入氧浓度

随着流量的增加，吸入氧浓度也增加。HHFNC 通过提供高于自主吸气需求的流量来维持高的吸入氧浓度，从而减少鼻插管和面罩吸氧时室内空气的夹带混入。由于 HHFNC 治疗时患者吸人气流量与供氧流量之间的差别较小，吸入氧浓度可以保持相对稳定^[9]。然而，流速应当与患者实际的吸氧需求量和（或）呼吸窘迫的严重程度相适应，做到精准化治疗。

1.2 产生流量依赖的气道正压

HHFNC 产生的气道正压与多种因素有关，如气体流量、新生儿体质量、鼻导管直径以及口腔是否闭合等，其中气体流量对气道正压的形成起重要作用。Spence 等^[10]的一项研究表明随着气体流量增加，HHFNC 形成的气道正压也相应增加；在流量 $\geq 3 \text{ L/min}$ 时，HHFNC 可对患儿产生有效的咽内压力，流量和咽内压力呈线性关系。

1.3 清除气道死腔

HHFNC 治疗的另一个潜在优势是具有不断从上呼吸道将 CO_2 冲刷排出的能力^[11]。高流量产生的气道正压对鼻咽部解剖无效腔的冲刷作用，可以减少呼吸系统无效腔容积，从而增加了分钟通气量^[12]。但是，当流量超过某一阈值时，鼻腔无效腔已经被清除得较为彻底，这种增加肺泡通气量的效应就不再继续增强，因此使用 HHFNC 治疗时应把握好这一流量阈值。关于阈值的多少仍需要更多相关的临床研究来进一步确定。

1.4 气体加温加湿

温暖湿润的气体，可以降低呼吸做功，提高黏膜纤毛功能，从而促进分泌物清除，降低肺不张的风险，改善通气 / 灌注比和氧合；同时加温加湿吸人气体也减少了机体不必要的能量消耗^[13]。

2 HHFNC 的适用范围

HHFNC 可以产生低水平的呼气末正压通气，改善患儿的氧合和呼吸做功，可以替代其他无创通气治疗，成为呼吸衰竭患者的一种常用治疗手段^[14]。其应用在国外报道较多^[15]。HHFNC 用于新生儿毛细支气管炎的辅助治疗已有较多的文献报道^[16]，由于其使用方便、患者耐受性好等优点广泛应用于婴儿和早产儿^[17]。急性呼吸功能不全患儿

早期应用可以减少气管插管机械通气的需要^[18]。HHFNC 的应用还包括在分娩后不久替代插管和机械通气以预防或治疗新生儿呼吸窘迫综合征，以及作为新生儿拔管后治疗和早产儿呼吸暂停的治疗。

3 HHFNC 的临床应用及相关研究

3.1 HHFNC 在新生儿呼吸支持中的应用

3.1.1 拔管后的辅助呼吸支持 Yoder 等^[19]表明，对于 28 周以上的呼吸功能不全早产儿，HHFNC 和 NCPAP 作为拔管后或初步呼吸支持治疗，两者具有相似的临床疗效和安全性。Collins 等^[20]将胎龄 <32 周的气管插管机械通气早产儿按拔管后无创通气方式随机分成 HHFNC 治疗组和 NCPAP 治疗组，观察 2 组患儿出生后第 1 周需重新插管的比例；结果表明 2 组的差异无统计学意义，但 HHFNC 治疗组鼻损伤的发生率明显偏低。Testa 等^[21]在一项随机对照试验中，将一组年龄 <18 个月的新生儿在心外科手术后随机分配到 HHFNC 或传统氧气疗法的任一组中，在拔管前和拔管后的 1、6、12、24、48 h 采集动脉血作为样本。结果表明重新插管率在 2 组中的差异无统计学意义，而动脉血氧分压 (arterial oxygen partial pressure, PaO_2) 和氧合指数 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) 在 HHFNC 组明显改善；传统氧气疗法组有 15% 的患儿需要进行经面罩无创正压通气支持，而 HHFNC 组则无需该支持。可见 HHFNC 在心外科手术后的儿科患者中的应用较为安全，并且可以改善 PaO_2 。然而 Wilkinson 等^[22]进行的一项 meta 分析比较了出生后或拔管后的早产儿应用高流量鼻导管通气 (high-flow nasal cannula, HFNC) 与其他无创性呼吸支持模式的差异；该研究对比了 3 种不同的干预措施，包括 NCPAP、HHFNC、非湿化的 HFNC。结果表明，在出生后作为主要的呼吸支持模式时，HHFNC 与 NCPAP 治疗失败率相近，而在拔管后接受高流量治疗的婴儿比用 NCPAP 治疗的婴儿有更高的重新插管率。对于湿化和非湿化的 HFNC，两者有着相似的重新插管率，并且用于提供湿化高流量气体的设备在 2 种不同模式之间没有明显差异。由此可见，HHFNC 作为早产儿呼吸支持模式的安全性或有效性尚缺乏足够证据。拔管后应用 HHFNC 是否较 NCPAP 具有显著的优势仍然需要更大样本量的随机对照试验进一步证明。

3.1.2 对新生儿毛细支气管炎的治疗 Schibler 等^[23]对在 NICU 内出生、月龄 <24 个月的新生儿接受 HHFNC 治疗后的 5 年间进行了病例回顾。总共有 298 个新生儿接受了 HHFNC 治疗，患有病毒性毛细支气管炎的婴幼儿



儿气管插管率从 37% 降至 7%；在此期间未发现 HHFNC 治疗的不良事件，表明 HHFNC 治疗可以明显改善月龄 <24 个月的婴幼儿的通气功能，并减少病毒性毛细支气管炎患儿的气管插管率。Bressan 等^[24] 对儿科病房中重度毛细支气管炎的婴儿进行了一项前瞻性观察实验，评估在进行 HHFNC 治疗前后的通气参数变化。结果表明，平均血氧饱和度从标准的氧气治疗转为 HHFNC 治疗后显著增加了 1% ~ 2%。在 HHFNC 治疗的第一个 3 h，平均呼气末 CO₂ 和呼吸频率分别下降了 6 ~ 8 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 和 13 ~ 20 次 /min，其后保持稳定。实验^[25] 表明，在普通儿科病房中的重度毛细支气管炎患儿使用 HHFNC 进行氧气管理是可行的。在这些患儿中，HHFNC 疗法改善了血氧饱和度水平，这可能与 HHFNC 降低呼气末 CO₂ 和呼吸频率有关。

3.1.3 对于新生儿低氧血症合并高碳酸血症的治疗 Testa 等^[21] 的随机对照试验表明，HHFNC 可安全应用于心外科手术后的儿科患者，并且可以改善 PaO₂，但对动脉血二氧化碳分压 (PaCO₂) 值无影响。加湿加热的 HHFNC 为新生儿中度呼吸窘迫和（或）低氧血症提供了有效的无创呼吸支持治疗，而对于新生儿高碳酸血症的治疗报道较少，治疗效果欠佳。但对于成人，Rea 等^[26] 研究表明，长期 HHFNC 治疗可纠正高碳酸血症，显著减少慢性阻塞性肺病和支气管扩张症患者的加重天数、首次加重时间、改善肺功能和生活质量。而在 HHFNC 用于新生儿高碳酸血症的研究观察结果显示，对降低 PaCO₂ 值无明显影响，但是这些研究参数大多是短期的呼吸相关参数，缺乏远期随访结果和随机临床对照研究的资料。因此 HHFNC 是否可用于新生儿高碳酸血症的治疗仍需要大样本的前瞻性随机对照研究。

3.2 儿童 HHFNC 治疗的相关研究

近年来，加温 HHFNC 应用于新生儿疾病取得了较好

的效果。但 HHFNC 治疗在儿童中的应用相比早产儿、新生儿患者人群来说，还没有更为广泛的研究论述。一个前瞻性观察研究^[27] 连续纳入了 46 例年龄不等的患者，从新生儿到 12 岁儿童，平均年龄 2.8 岁；初步治疗时患者被随机分配进入非湿化的 HFNC 治疗以及吸氧面罩治疗中，治疗结束后进行评估，然后再应用 HHFNC 治疗；HHFNC 气流水平设定为婴儿 8 ~ 12 L/min，儿童 20 ~ 30 L/min；在 HHFNC 治疗变化前后，评估血氧饱和度的改善情况以及患儿的舒适度；结果表明，HHFNC 能有效改善呼吸评分、血氧饱和度和患儿的舒适度。Schibler 等^[23] 的 5 年回顾性分析中纳入了 298 个新生儿在小儿重症监护室中接受 HHFNC 治疗，大多数患有病毒性毛细支气管炎而需要氧气疗法。经过 5 年的观察性研究，这些儿童的整体插管需要率由 37% 下降至 7%，而这一趋势在儿童其他疾病如心脏病中未被发现。HHFNC 对于大于 1 岁儿童的呼吸支持有效，但开展的呼吸治疗较为有限，HHFNC 在更多呼吸疾病的治疗仍需进一步的临床研究证明。

4 临床展望

HHFNC 可以应用早产儿呼吸暂停、轻度呼吸窘迫综合征、呼吸衰竭等疾病。尽管目前的研究表明 HHFNC 对新生儿是安全的，不会引起严重的不良反应，但其作用机制、安全性和疗效以及对于较大儿童的治疗应用方面仍需要更多大样本、多中心随机对照研究来进一步证实。在应用 HHFNC 之前，需做好以下几点：① HHFNC 所提供的呼气末正压容易变化，对肺功能的影响需谨慎监测。②尽快明确 HHFNC 治疗的适应证，预测或处理 HHFNC 治疗可能出现的并发症。③ HHFNC 应用的临床证据相当有限，目前仍没有明确的规范或指南，需要进行大规模的临床多中心病例对照研究；而制订出 HHFNC 治疗的规范与临床指南，仍需要不断探索和创新。

参·考·文·献

- [1] Piastra M, de Luca D, de Carolis MP, et al. Nebulized iloprost and noninvasive respiratory support for impending hypoxaemic respiratory failure in formerly preterm infants: a case series[J]. Pediatr Pulm, 2012, 47(8): 757-762.
- [2] Frey B, Shann F. Oxygen administration in infants[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2003, 88(2): F84-F88.
- [3] Guerin C, Bailey SM, Mally PV, et al. Randomized control trial comparing physiologic effects in preterm infants during treatment with nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) generated by bubble NCPAP and ventilator NCPAP: a pilot study[J]. J Perinat Med, 2016, 44(6): 655-661.
- [4] Frank E, Ruth L-R, Matthias W, et al. Auricular seroma in a preterm infant as a severe complication of nasal continuous positive airway pressure (nCPAP)[J]. Int J Pediatr Otorhi, 2005, 69(3): 407-410.
- [5] McKiernan C, Chua LC, Visintainer PF, et al. High flow nasal cannulae therapy in infants with bronchiolitis[J]. J Pediatr, 2009, 156(4): 634-638.
- [6] Hough JL, Shearman AD, Jardine LA, et al. Humidified high flow nasal cannulae: current practice in Australasian nurseries, a survey[J]. J Paediatr Child Health, 2012, 48(2): 106-113.
- [7] Dysart K, Miller TL, Wolfson MR, et al. Research in high flow therapy: mechanisms of action[J]. Resp Med, 2009, 103(10): 1400-1405.
- [8] Shalini O, Eleanor G, Jon D. Use of heated humidified high-flow nasal cannula oxygen in neonates: a UK wide survey[J]. Acta Paediatr, 2013(3): 249-253.
- [9] Kubicka ZJ, Limauro J, Darnall RA. Heated, humidified high-flow nasal cannula therapy: yet another way to deliver continuous positive airway pressure?[J]. Pediatrics, 2008, 121(1): 82-88.



- [10] Spence KL, Mushy D, Kilian C, et al. High-flow nasal cannula as a device to provide continuous positive airway pressure in infants[J]. *J Perinatol*, 2007(27): 772-775.
- [11] Oriol R, Jordi R, Ferran T, et al. High-flow oxygen therapy in acute respiratory failure[J]. *Respir Care*, 2010, 55(4): 408-413.
- [12] Dewan NA, Bell CW. Effect of low flow and high flow oxygen delivery on exercise tolerance and sensation of dyspnea: a study comparing the transtracheal catheter and nasal prongs[J]. *Chest*, 1994, 105(4): 1061-1065.
- [13] Joseph M, Myrza P, Jacquelyn E, et al. Heated, humidified high-flow nasal cannula therapy[J]. *Pediatrics*, 2008, 121(6): 1293-1294.
- [14] Chikata Y, Izawa M, Okuda N, et al. Humidification performance of two high-flow nasal cannula devices: a bench study[J]. *Respir Care*, 2014, 59(8): 1186-1190.
- [15] Ricard JD. High flow nasal oxygen in acute respiratory failure[J]. *Minerva Anestesiol*, 2012, 78(7): 836-841.
- [16] Mayfield S, Bogossian F, O'Malley L, et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy for infants with bronchiolitis: pilot study[J]. *J Paediat Child Health*, 2014, 50(5): 373-378.
- [17] Kim IK, Kendra S, John P, et al. Helium-oxygen therapy for infants with bronchiolitis: a randomized controlled trial[J]. *Arch Pediatr Adol Med*, 2011, 165(12): 1115-1122.
- [18] Wing R, James C, Maranda LS, et al. Use of high-flow nasal cannula support in the emergency department reduces the need for intubation in pediatric acute respiratory insufficiency[J]. *Pediatr Emerg Care*, 2012, 28(11): 1117-1123.
- [19] Yoder BA, Stoddard RA, Li M, et al. Heated, humidified high flow nasal cannula versus nasal CPAP for respiratory support in neonates[J]. *Pediatrics*, 2013, 131(5): e1482-e1490.
- [20] Collins CL, Holberton JR, Barfield C, et al. A randomized controlled trial to compare heated humidified high-flow nasal cannulae with nasal continuous positive airway pressure postextubation in premature infants[J]. *J Pediatr*, 2013, 162(5): 949-954.
- [21] Testa G, Iodice F, Ricci Z, et al. Comparative evaluation of high-flow nasal cannula and conventional oxygen therapy in paediatric cardiac surgical patients: a randomized controlled trial[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2014, 19(3): 456-461.
- [22] Wilkinson D, Chad A. High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 17(5): CD006405.
- [23] Schibler A, Pham TM, Dunster KR, et al. Reduced intubation rates for infants after introduction of high-flow nasal prong oxygen delivery[J]. *Intens Care Med*, 2011, 37(5): 847-852.
- [24] Bressan S, Balzani M, Krauss B, et al. High-flow nasal cannula oxygen for bronchiolitis in a pediatric ward: a pilot study[J]. *Eur J Pediatr*, 2013, 172(12): 1649-1656.
- [25] Prune M, Céline G, Sophie H, et al. Comparison of a high-flow humidified nasal cannula to nasal continuous positive airway pressure in children with acute bronchiolitis: experience in a pediatric intensive care unit[J]. *Eur J Pediatr*, 2014, 173(7): 953 -958.
- [26] Rea H, McAuley S, Jayaram L, et al. The clinical utility of long-term humidification therapy in chronic airway disease[J]. *Respir Med*, 2010, 104(4): 525-533.
- [27] Thomas S, Milan M, Brett V, et al. Children with respiratory distress treated with high-flow nasal cannula[J]. *J Intensive Care Med*, 2009, 24(5): 323-328.

[收稿日期] 2017-08-29

[本文编辑] 崔黎明

学术快讯

上海交通大学医学院附属第九人民医院主办第十二届上海国际骨科前沿技术与临床转化学术会议

2018年5月4—6日，由中国工程院医药卫生学部、上海市中国工程院院士咨询与学术活动中心、上海交通大学医学院附属第九人民医院等共同主办的第十二届上海国际骨科前沿技术与临床转化学术会议在上海召开。上海交通大学党委书记范先群教授，第九人民医院院长吴皓教授、党委书记沈国芳教授、副院长王艳等出席。戴尅戎院士和张英泽院士担任大会共同主席。来自海内外的300余位知名专家、学者及全国各地的600余名医生参加会议。

会议主题聚焦“科技创新与医学人文”，设立主会场和脊柱外科、关节外科、创伤外科、骨肿瘤与定制式医疗器械监管、数字医学与足踝、骨科康复、骨科生物力学、基础医学、骨科3D打印临床应用案例等分会场。会上，戴尅戎院士、张英泽院士分别从医学人文和科技创新角度分享了各自的经验与成果。随后，吴皓、沈国芳、范先群等先后为主旨演讲进行了精彩点评。

