

经鼻高流量氧疗在免疫抑制患者急性呼吸衰竭中的应用进展

王娇 张玉想

解放军总医院第八医学中心重症医学科,北京 100091

通信作者:张玉想,Email:15810550308@163.com

【摘要】 经鼻高流量氧疗(HFNC)作为一种新兴无创呼吸支持技术,近年来在国内外广泛用于免疫抑制患者急性呼吸衰竭(ARF)的治疗。与传统氧疗(COT)、无创正压通气(NIV)等相比,HFNC可降低患者不适感,有效减少免疫抑制患者ARF的发展,尽管与COT相比未能降低此类患者的病死率,但可降低插管率,还可改善移植、实体瘤等患者的预后。虽然HFNC治疗效果与病原学间的相关性尚未明确,但HFNC具有重要临床应用价值,是治疗免疫抑制患者ARF的可选方法之一。本文通过HFNC对发生呼吸衰竭的免疫抑制患者,如移植、恶性肿瘤、肺孢子虫肺炎、间质性肺炎等的治疗情况进行综述,以期指导HFNC在此类患者中的临床应用。

【关键词】 免疫抑制; 经鼻高流量氧疗; 急性呼吸衰竭

基金项目: 首都临床特色应用研究项目(Z181100001718026)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.08.029

Progress in the application of high-flow nasal cannula oxygenation in immunosuppressed patients with acute respiratory failure

Wang Jiao, Zhang Yuxiang

Department of Critical Care Medicine, the Eighth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100091, China

Corresponding author: Zhang Yuxiang, Email: 15810550308@163.com

【Abstract】 High-flow nasal cannula oxygenation (HFNC) characterized as a new non-invasive respiratory support technology, has been widely used in recent years. Compared with conventional oxygen therapy (COT), non-invasive ventilation (NIV), HFNC can offset patient discomforts, and effectively arrest the deterioration of acute respiratory failure (ARF) in immunosuppressed patients. Although there is no benefit of HFNC over COT on reducing mortality in immunocompromised patients with ARF, HFNC is associated with a lower intubation rate and the improved prognosis of transplant recipients and solid cancer patients. Although the association between the prognosis of HFNC treatment and the pathogenic differences of ARF patients remains unknown, HFNC has, as one of the alternative methods for treating ARF in immunosuppressed patients, outstanding clinical significance. The treatment of HFNC in immunosuppressed patients with ARF, such as transplantation, malignancy, pneumocystis pneumonia, and interstitial pneumonia are reviewed in this article, in order to guide the clinical application of HFNC in such patients.

【Key words】 Immunosuppress; High-flow nasal oxygen therapy; Acute respiratory failure

Fund program: Capital Clinical Research Project of China (Z181100001718026)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.08.029

免疫抑制患者存在许多危及生命的并发症,特别是继发急性呼吸衰竭(ARF),这是导致此类患者死亡的主要原因^[1-2]。免疫抑制患者,无论是发病还是在治疗过程中,都有增加细菌、病毒、机会性感染的风险,以及潜伏性感染的激活^[3]。经鼻高流量氧疗(HFNC)是一种新型的吸氧方式,适用于各种原因引起的未达到呼吸机使用标准的呼吸衰竭,近年来其在低氧血症患者中的应用逐渐增多^[4],且大量数据支持HFNC在ARF患者中的治疗价值^[5-8]。然而关于免疫抑制患者应用HFNC的研究较少,且结论也不尽相同^[9-11]。现就HFNC应用于免疫抑制ARF患者的治疗情况进行综述,以期指导HFNC在此类患者中的临床使用。

1 HFNC的生理作用优势

与传统氧疗(COT)相比,HFNC可提供精确的吸入氧浓度(FiO_2 ,可高达1.00)、调节氧流量,以高浓度高流速的吸入氧气保证持续正压通气,具有冲刷生理死腔的作用,促进小气道的开放,复张肺泡,利于 CO_2 排出,降低患者上气道阻力和呼吸功,维持较高氧浓度的气血交换,改善患者氧合;

此外,其可维持黏液纤毛清除系统功能,促进痰液排出^[12]。HFNC亦可提供与体温相近的高温高湿气体,降低干冷空气对气道的刺激性以及诱发支气管痉挛的概率,提高患者耐受性。然而有研究表明,相同流速下,HFNC设定温度较低患者会更舒适(31℃优于37℃);对于严重ARF患者,较高流速也会提高舒适度。但温度、湿度的设定应因人而异,需个体化调节^[13]。

2 HFNC在免疫抑制ARF患者中的临床应用

近年来研究表明,应用HFNC治疗免疫抑制ARF患者可有效降低插管率、短期病死率^[5,11]。但也有研究表明,与其他氧疗方式相比,HFNC对患者预后的改善差异无统计学意义^[14-16]。Coudroy等^[11]研究显示,HFNC组插管率(35%比55%)、重症加强治疗病房(ICU)病死率(15%比36%)均低于无创正压通气(NIV)组。Frat等^[5]研究显示,HFNC组短期病死率较标准氧疗组和NIV组显著降低(12%比23%、28%, $P=0.02$)。一项Meta分析表明,与COT相比,HFNC并不能改善患者短期病死率,但可减少插管率^[17]。但另一项

研究则显示, HFNC 联合 NIV 组、标准氧疗组、HFNC 治疗组插管率分别为 65%、43%、31% ($P=0.04$), 提示 NIV 存在潜在有害因素^[18]。还有研究显示, HFNC 与文丘里面罩、标准氧疗相比, 插管率、舒适度、28 d 病死率、ICU 住院时间差异均无统计学意义^[15-16]。Azoulay 等^[16]研究表明, 与标准氧疗组相比, HFNC 虽能保证更好的氧合, 但不能降低插管率与 28 d 病死率。然而, 有研究表明, 短期病死率的改善情况与经 HFNC 治疗 48 h 后脉搏血氧饱和度与 FiO_2 比值 ($\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$) 改善相关, 此外, ARF 致病因素不明, 年龄、氧合指数 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)、序贯器官衰竭评分 (SOFA) 也是病死率的相关因素^[19-20]。

2.1 移植患者

2.1.1 肾移植患者: 重症肺炎引起的 ARF 是肾移植患者术后高病死率的原因之一。Tu 等^[6]研究表明, 肾移植术后免疫功能低下的 ARF 患者接受 HFNC 作为初始呼吸支持, 与 NIV 组相比, 可增加 28 d 无呼吸机天数, 减少如气胸、皮肤皴裂等并发症, 降低插管率, 提高患者生存率。

2.1.2 肺移植患者: 肺移植术后患者缺血/再灌注损伤、感染等并发症发生率高, 脱机后再插管风险大。HFNC 可以显著提高肺移植术后 ARF 患者的生活质量和肺功能^[7]。Roca 等^[8]研究表明, HFNC 组和 COT 组插管率分别为 59.1%、88.9%, 住院病死率分别为 50% 和 83%, 表明 HFNC 显著降低了机械通气的需求及短期病死率。陈耿靖等^[21]一项肺移植术后脱机序贯氧疗试验结果表明, HFNC 组再插管率为 22.22%, 无创面罩组为 55.55%, 且两组患者 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、动脉血二氧化碳分压 (PaCO_2) 差异均有统计学意义。对比 HFNC、持续正压通气、NIV 三者效果的试验结果表明, HFNC 可提高肺移植术后患者 3 个月内的生活质量, 有效改善移植肺功能, 迅速纠正移植肺失功者的低氧血症并对预后起积极作用^[7, 22]。

目前尚无 HFNC 用于成人肝、肝移植术后 ARF 的治疗研究, 对于肾、肺移植术后 ARF 患者而言, HFNC 具有良好的安全性和有效性, 与其他氧疗方式相比, 其可作为优先考虑的治疗方案。

2.2 恶性肿瘤患者

2.2.1 实体癌患者: Mokart 等^[10]研究表明, HFNC-NIV 组与其他组 (包括标准氧疗组、标准氧疗-NIV 组) 比较, 28 d 病死率 (36% 比 54%)、无呼吸机天数 (d: 19 比 14) 的差异具有统计学意义; 对于继发 ARF 的癌症患者而言, HFNC 无不良反应, 是可选的治疗方法。

2.2.1.1 肺癌术后患者: 肺癌 ARF 患者常因严重黏膜炎、气管和肺泡出血等分泌物增多诱发脓毒症。HFNC 可有效减少呼吸道内分泌物并促进其咳出, 改善肺癌患者预后。孙婷和朱虎林^[23]研究发现, HFNC 用于肺癌术后呼吸衰竭的治疗效果优于雾化面罩, 能更好地改善循环氧合, 减少插管率, 且能缩短 ICU 住院时间, 是一种新颖而有效的氧疗方式。

2.2.1.2 食管癌术后患者: 食管癌术后患者因呼吸肌受损、咳痰能力下降导致肺分泌物积聚, 易继发肺部感染。HFNC 可促进痰液稀释、咳出, 提高氧气和 CO_2 的弥散能力,

增强肺泡氧浓度, 提高肺顺应性, 是促进食管癌患者术后肺功能恢复的重要辅助手段^[24]。与 COT 相比, 食管癌术后应用 HFNC 可明显改善患者肺功能, 降低插管率和 28 d 病死率, 是可选的治疗方法之一^[25]。

2.2.2 恶性血液病患者: 恶性血液病患者继发呼吸衰竭是引起患者死亡的主要原因。Harada 等^[26]分析 HFNC 对恶性血液病 ARF 患者的临床疗效显示, 20% 的患者对 HFNC 治疗反应良好, 生存率为 100%; 80% 的患者 HFNC 疗效欠佳, 进行了二次治疗, 结果只有 4 例接受气管插管者生存, 生存率 9% (4/45)。对于重度免疫抑制和血小板减少的同种异体造血干细胞移植患者而言, 使用 HFNC 治疗, 虽然成功率低, 但可显著提高耐受者的生存率。Lee 等^[27]研究发现, 恶性血液病 ARF 患者生存组与死亡组相比, 只有 HFNC 治疗成功率差异具有统计学意义。与 HFNC 治疗成功组比较, 治疗失败组患者 ICU 住院时间、住院病死率、细菌性肺炎发生率均显著升高, 但尚未发现 ARF 病原学与 HFNC 治疗成功率相关。

2.3 肺孢子虫肺炎 (PCP) 患者: PCP 易继发于免疫抑制患者, 如移植、肿瘤。Kim 等^[9]在使用 HFNC 治疗免疫抑制患者 PCP 所致 ARF 失败的原因分析中发现, SOFA 评分与 HFNC 失败率呈显著正相关。具有器官功能障碍的免疫抑制 PCP 患者早期氧合改善效果较差, 可导致 HFNC 失败率高, 病死率增加; HFNC 失败组 60 d 病死率明显高于 HFNC 成功组。因此, 有器官功能障碍且早期氧合改善差者不适合 HFNC 治疗。

2.4 间质性肺炎急性加重期患者: HFNC 对于间质性肺炎 ARF 患者的治疗具有积极作用。一项回顾性研究显示, HFNC 组与非 HFNC 组院内病死率分别为 27.9%、49.1% ($P=0.04$), 且使用 HFNC 后可减少镇静药物的使用和谵妄的发生^[28]。一项病例报道指出, 与 COT 相比, HFNC 可立即提高间质性肺炎 ARF 患者的氧合, 且具有良好的耐受性, 但长期吸入高浓度的氧可能进一步导致肺纤维化^[29]。李文龙等^[30]研究发现, 与 NIV 相比, HFNC 可降低心率、呼吸频率, 提高动脉血氧分压 (PaO_2), 但不能降低插管率和病死率。

3 小结

HFNC 作为新型的氧疗方式, 用于治疗免疫功能低下 ARF 患者可较 COT 降低插管率, 且与其他氧疗方法相比, HFNC 不影响患者经口进食及语言交流, 有助于提高生存质量, 使患者潜在获益。尽管对 HFNC 的疗效持肯定态度, 但在免疫抑制人群中尚缺乏高质量的数据来指导循证治疗。Sklar 等^[31]研究表明, HFNC 可以在选定的环境中降低患者病死率和有创机械通气率, 然而, 这仍是一个假设性的高质量评估。

综上, HFNC 治疗免疫抑制, 如移植、实体癌患者 ARF 效果明显, 而对恶性血液病患者效果欠佳。目前针对 HFNC 用于免疫抑制患者 ARF 治疗的研究多是回顾性研究, 随机对照试验较少, 尚无探讨 HFNC 治疗患者预后与 ARF 不同病原学的相关文献, 因此仍需进一步研究, 以获得高质量的试验数据支持, 明确 HFNC 治疗在 ARF 不同病原学间的成

功概率,以便更清楚地阐明 HFNC 在免疫抑制人群中的获益,利于指导患者个体化治疗。总之,对于免疫抑制患者而言, HFNC 也是解决患者 ARF 问题的可选方法之一。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with malignancies [J]. *Intensive Care Med*, 2014, 40 (8): 1106-1114. DOI: 10.1007/s00134-014-3354-0.
- [2] Blot F, Guiguet M, Nitenberg G, et al. Prognostic factors for neutropenic patients in an intensive care unit: respective roles of underlying malignancies and acute organ failures [J]. *Eur J Cancer*, 1997, 33 (7): 1031-1037. DOI: 10.1016/s0959-8049(97)00042-7.
- [3] Novosad SA, Winthrop KL. Beyond tumor necrosis factor inhibition: the expanding pipeline of biologic therapies for inflammatory diseases and their associated infectious sequelae [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 58 (11): 1587-1598. DOI: 10.1093/cid/ciu104.
- [4] Hernández G, Vaquero C, González P, et al. Effect of postextubation high-flow nasal cannula vs conventional oxygen therapy on reintubation in low-risk patients: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2016, 315 (13): 1354-1361. DOI: 10.1001/jama.2016.2711.
- [5] 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/NEJMoa1503326.
- [6] Tu G, He H, Yin K, et al. High-flow nasal cannula versus noninvasive ventilation for treatment of acute hypoxemic respiratory failure in renal transplant recipients [J]. *Transplant Proc*, 2017, 49 (6): 1325-1330. DOI: 10.1016/j.transproceed.2017.03.088.
- [7] 潘红, 黄琴红, 许红阳, 等. 经鼻高流量湿化氧疗对肺移植受者肺康复效果的影响 [J/CD]. *中华移植杂志(电子版)*, 2016, 10 (4): 182-185. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2016.04.008. Pan H, Huang QH, Xu HY, et al. Transplantation effect of humidified high flow nasal cannula on postoperative rehabilitation of patients with lung [J/CD]. *Chin J of Transplant (Electronic Version)*, 2016, 10 (4): 182-185. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2016.04.008.
- [8] Roca O, de Acilu MG, Caralt B, et al. Humidified high flow nasal cannula supportive therapy improves outcomes in lung transplant recipients readmitted to the intensive care unit because of acute respiratory failure [J]. *Transplantation*, 2015, 99 (5): 1092-1098. DOI: 10.1097/TP.0000000000000460.
- [9] Kim WY, Sung H, Hong SB, et al. Predictors of high flow nasal cannula failure in immunocompromised patients with acute respiratory failure due to non-HIV *Pneumocystis pneumonia* [J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9 (9): 3013-3022. DOI: 10.21037/jtd.2017.08.09.
- [10] Mokart D, Geay C, Chow-Chine L, et al. High-flow oxygen therapy in cancer patients with acute respiratory failure [J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41 (11): 2008-2010. DOI: 10.1007/s00134-015-3994-8.
- [11] Coudroy R, Jamet A, Petua P, et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy versus noninvasive ventilation in immunocompromised patients with acute respiratory failure: an observational cohort study [J]. *Ann Intensive Care*, 2016, 6 (1): 45. DOI: 10.1186/s13613-016-0151-7.
- [12] 吕姗, 安友仲. 主动温湿化的经鼻高流量氧疗在成人患者中的应用 [J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28 (1): 84-88. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.01.018. Lyu S, An YZ. The application of actively heated humidified high flow nasal cannula oxygen therapy in adults [J]. *Chin Crit Care Med*, 2016, 28 (1): 84-88. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.01.018.
- [13] Mauri T, Galazzi A, Binda F, et al. Impact of flow and temperature on patient comfort during respiratory support by high-flow nasal cannula [J]. *Crit Care*, 2018, 22 (1): 120. DOI: 10.1186/s13054-018-2039-4.
- [14] Lemiale V, Mokart D, Mayaux J, et al. The effects of a 2-h trial of high-flow oxygen by nasal cannula versus Venturi mask in immunocompromised patients with hypoxemic acute respiratory failure: a multicenter randomized trial [J]. *Crit Care*, 2015, 19: 380. DOI: 10.1186/s13054-015-1097-0.
- [15] Lemiale V, Resche-Rigon M, Mokart D, et al. High-flow nasal cannula oxygenation in immunocompromised patients with acute hypoxemic respiratory failure: a groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique study [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45 (3): e274-280. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002085.
- [16] Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, et al. Effect of high-flow nasal oxygen vs standard oxygen on 28-day mortality in immunocompromised patients with acute respiratory failure: the HIGH randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2018, 320 (20): 2099-2107. DOI: 10.1001/jama.2018.14282.
- [17] Cortegiani A, Crimi C, Sanfilippo F, et al. High flow nasal therapy in immunocompromised patients with acute respiratory failure: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Crit Care*, 2019, 50: 250-256. DOI: 10.1016/j.jcrc.2018.12.015.
- [18] Frat JP, Ragot S, Girault C, et al. Effect of non-invasive oxygenation strategies in immunocompromised patients with severe acute respiratory failure: a post-hoc analysis of a randomised trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2016, 4 (8): 646-652. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30093-5.
- [19] Kang YS, Choi SM, Lee J, et al. Improved oxygenation 48 hours after high-flow nasal cannula oxygen therapy is associated with good outcome in immunocompromised patients with acute respiratory failure [J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10 (12): 6606-6615. DOI: 10.21037/jtd.2018.10.110.
- [20] Azoulay E, Pickkers P, Soares M, et al. Acute hypoxemic respiratory failure in immunocompromised patients: the Efrain multinational prospective cohort study [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43 (12): 1808-1819. DOI: 10.1007/s00134-017-4947-1.
- [21] 陈耿靖, 陈亮, 许红阳, 等. 经鼻高流量吸氧在肺移植术后患者呼吸衰竭的应用 [J/CD]. *实用器官移植电子杂志*, 2017, 5 (5): 340-342. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2017.05.005. Chen GJ, Chen L, Xu HY, et al. Application of high-flow nasal cannula in respiratory failure patients after lung transplantation [J/CD]. *Prac J Organ Transplant (Electronic Version)*, 2017, 5 (5): 340-342. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2017.05.005.
- [22] 王大鹏, 聂晓伟, 潘红, 等. 经鼻高流量湿化氧疗治疗肺移植术后移植失功患者的临床研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17 (34): 6709-6712. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.34.023. Wang DP, Nie XW, Pan H, et al. A clinical study on humidified high flow nasal cannula therapy for patients with primary graft dysfunction after lung transplantation [J]. *Progr Modern Biomed*, 2017, 17 (34): 6709-6712. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.34.023.
- [23] 孙婷, 朱虎林. 经鼻导管高流量氧疗在肺癌根治术后呼吸衰竭患者中的临床应用 [J]. *中国实用护理杂志*, 2017, 33 (30): 2334-2338. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2017.30.004. Sun T, Zhu HL. Clinical application of high-flow nasal cannula for the respiratory failure following radical resection of pulmonary carcinoma [J]. *Chin J Prac Nurs*, 2017, 33 (30): 2334-2338. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2017.30.004.
- [24] 孙雪梅, 闫荣, 张连池, 等. 食管癌术后加热湿化高流量鼻导管辅助通气对氧疗效果影响研究 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2017, 24 (24): 1738-1741. Sun XM, Yan R, Zhang LC, et al. Effect of high-flow humidification oxygen therapy system for patients with esophageal cancer after operation [J]. *Chin J Cancer Prev Treat*, 2017, 24 (24): 1738-1741. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2017.30.004.
- [25] 陈耿靖, 许红阳, 潘虹, 等. 经鼻高流量氧疗在食管癌术后急性呼吸衰竭患者中的临床应用 [J]. *中国急救医学*, 2018, 38 (4): 301-304. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2018.04.005. Chen GJ, Xu HY, Pan H, et al. Application of humidified high flow nasal cannula in respiratory failure patients post-esophagectomy for esophageal cancer [J]. *Chin J Crit Care Med*, 2018, 38 (4): 301-304. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2018.04.005.
- [26] Harada K, Kurosawa S, Hino Y, et al. Clinical utility of high-flow nasal cannula oxygen therapy for acute respiratory failure in patients with hematological disease [J]. *Springerplus*, 2016, 5: 512. DOI: 10.1186/s40064-016-2161-1.
- [27] Lee HY, Rhee CK, Lee JW. Feasibility of high-flow nasal cannula oxygen therapy for acute respiratory failure in patients with hematologic malignancies: a retrospective single-center study [J]. *J Crit Care*, 2015, 30 (4): 773-777. DOI: 10.1016/j.jcrc.2015.03.014.
- [28] Ito J, Nagata K, Morimoto T, et al. Respiratory management of acute exacerbation of interstitial pneumonia using high-flow nasal cannula oxygen therapy: a single center cohort study [J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11 (1): 103-112. DOI: 10.21037/jtd.2018.12.114.
- [29] Horio Y, Takihara T, Niimi K, et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy for acute exacerbation of interstitial pneumonia: a case series [J]. *Respir Investig*, 2016, 54 (2): 125-129. DOI: 10.1016/j.resinv.2015.09.005.
- [30] 李文龙, 张华, 徐超, 等. 经鼻高流量氧疗治疗特发性肺纤维化并呼吸衰竭 [J]. *实用医学杂志*, 2017, 33 (15): 2603-2604. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2017.15.047. Li WL, Zhang H, Xu C, et al. Nasal high-flow oxygen therapy for idiopathic pulmonary fibrosis and respiratory failure [J]. *J Pract Med*, 2017, 33 (15): 2603-2604. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2017.15.047.
- [31] Sklar MC, Mohammed A, Orchanian-Cheff A, et al. The impact of high-flow nasal oxygen in the immunocompromised critically ill: a systematic review and meta-analysis [J]. *Respir Care*, 2018, 63 (12): 1555-1566. DOI: 10.4187/respcare.05962.