

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.12.014

论著 · 临床研究

加温湿化高流量鼻导管通气预防新生儿 拔管失败的 Meta 分析

冯宗太 杨祖铭 顾丹凤 杨晓路

(南京医科大学附属苏州医院新生儿科, 江苏 苏州 215002)

[摘要] **目的** 评价加温湿化高流量鼻导管通气 (HHHFNC) 预防新生儿拔管失败的有效性和安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、Cochrane Library、外文医学信息资源检索平台 (FMRS)、中国期刊网全文数据库, 手动检索作为补充, 收集比较 HHHFNC 与经鼻持续气道正压通气 (NCPAP) 预防新生儿拔管失败的随机对照试验, 进行文献筛选和质量评价, 采用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 5 项研究 1 040 名新生儿。Meta 分析显示, HHHFNC 组与 NCPAP 组预防新生儿拔管失败的治疗失败率比较差异无统计学意义; HHHFNC 组与 NCPAP 组院内病死率、支气管肺发育不良、脑室内出血、坏死性小肠结肠炎、早产儿视网膜病的发生率及全肠道喂养获得时间方面比较差异均无统计学意义; 而 HHHFNC 组鼻损伤 ($OR=0.49$, 95% CI : 0.34~0.71, $P=0.0001$)、气漏 ($OR=0.27$, 95% CI : 0.07~0.97, $P=0.04$) 的发生率则低于 NCPAP 组, 差异有统计学意义。**结论** HHHFNC 可作为预防新生儿拔管失败的一种安全、有效的临床手段。

[中国当代儿科杂志, 2015, 17 (12): 1327-1332]

[关键词] 加温湿化高流量鼻导管通气; Meta 分析; 新生儿

Clinical efficacy of heated humidified high-flow nasal cannula in preventing extubation failure in neonates: a Meta analysis

FENG Zong-Tai, YANG Zu-Ming, GU Dan-Feng, YANG Xiao-Lu. Department of Neonatology, Suzhou Municipal Hospital of Nanjing Medical University, Suzhou, Jiangsu 215002, China (Yang X-L, Email: nanyifzt@126.com)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of heated humidified high-flow nasal cannula (HHHFNC) in preventing extubation failure in neonates. **Methods** A literature search was performed using PubMed, Cochrane Library, FMRS, and CNKI to collect the randomized controlled trials (RCTs) and quasi-RCTs which compared the clinical efficacy of HHHFNC and nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) in preventing extubation failure in neonates. The identified studies were finally selected after full-text search and quality assessment and then subjected to a Meta analysis using RevMan 5.3. **Results** Five eligible trials involving 1 040 neonates were included in the Meta analysis. The Meta analysis showed that there was no significant difference in treatment failure rate between the HHHFNC and the NCPAP groups. The HHHFNC group had significantly lower incidence rates of nasal trauma ($OR=0.49$, 95% CI : 0.34-0.71, $P=0.0001$) and pneumothorax ($OR=0.27$, 95% CI : 0.07-0.97, $P=0.04$) than the NCPAP group, but there were no significant differences in the duration to reach full oral feedings and the incidence rates of serious adverse events or other complications between the two groups, such as in-hospital mortality, bronchopulmonary dysplasia, intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, and retinopathy of prematurity. **Conclusions** HHHFNC is safe and effective in preventing extubation failure in neonates. [Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(12): 1327-1332]

Key words: Heated humidified high-flow nasal cannula; Meta analysis; Neonate

[收稿日期] 2015-07-19; [接受日期] 2015-10-15

[作者简介] 冯宗太, 男, 硕士, 主治医师。

[通信作者] 杨晓路, 男, 副主任医师。

气管插管机械通气是新生儿呼吸支持中的重要手段,但有创通气时间过长可增加感染、气漏、呼吸机相关性肺损伤等风险,因此病情允许时需尽早拔管。为避免拔管失败反复插管加重气道损伤,临床上拔管后常予无创通气过渡。其中经鼻持续气道正压通气(nasal continuous positive airway pressure, NCPAP)是预防拔管失败的经典、有效方法,但NCPAP维持体位困难、舒适性差也一直为人诟病,甚至导致鼻黏膜溃疡、坏死、鼻肉芽肿、鼻前庭狭窄、鼻中隔变形以及潜在吞咽功能受损等^[1]。而加温湿化高流量鼻导管通气(heated humidified high-flow nasal cannulae, HHHFNC)作为新型无创通气手段,既能提供一定的气道持续膨胀正压,提供加温加湿的呼吸气,防止气道热量、水分丧失和黏膜纤毛受损,增加吸入氧浓度,刺激呼吸中枢,又少有前述NCPAP缺点^[2],因此HHHFNC被愈来愈多的新生儿重症监护室所采用。目前国内外均有关于HHHFNC预防新生儿拔管失败的临床试验报道,但由于独立临床试验样本量和检验效能的限制,研究证据尚不充分。本研究通过Meta分析对HHHFNC预防新生儿拔管失败的有效性与安全性进行评价,为其临床应用提供一定的循证支持。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

(1)比较HHHFNC与NCPAP预防新生儿拔管失败的临床研究;(2)研究类型:RCT研究或准RCT研究(quasi-RCT);(3)研究对象:新生儿;(4)干预措施:试验组拔管后予HHHFNC,对照组拔管后予NCPAP。

1.2 文献排除标准

所有无对照的临床试验、历史性对照临床试验均不予纳入。

1.3 疗效判定指标

治疗失败率(拔管后因各种原因需要重新气管插管机械通气)、院内病死率(出院前的病死率)、全肠道喂养(≥ 120 ml/kg·d)获得时间及支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)、鼻损伤、气漏、 ≥ 3 级脑室内出血(IVH)、坏死

性小肠结肠炎(NEC)、早产儿视网膜病(ROP)的发生率。

1.4 文献检索策略

通过计算机检索国内外已发表的比较HHHFNC与NCPAP预防新生儿拔管失败的相关临床研究文献。此外还手动检索相关会议记录、专题论文集,所检索到文章的参考文献也作为检索来源,检索语种为中文及英语。检索数据库包括PubMed(建库至2015年6月)、Cochrane图书馆(建库至2015年6月)、外文医学信息资源检索平台(深圳迈特思创科技有限公司,FMRS建库至2015年6月)、中国期刊全文数据库(1994年至2015年6月)。

检索词及检索式:新生儿(neonate/neonatus/newborn/neonatal infant)、加温湿化高流量鼻导管通气(heated humidified high-flow nasal cannulae/cannula)、经鼻持续气道正压通气(nasal continuous positive airway pressure)。

通过检索电子期刊全文数据库或直接与作者联系获取原文。

1.5 文献质量评价方法

由2名独立评价员分别检索、阅读文题、摘要及全文,参照纳入及排除标准,确定研究是否被纳入,而后独立进行文献质量评价与数据提取,意见分歧通过协商解决,如协商无法取得一致则与第三方讨论决定。对文献细节有疑问时可联系作者,予以澄清。

2名独立评价员对纳入研究进行数据提取并填入统一表格。主要包括研究对象的基本情况、基本特征及排除标准、干预情况和结局指标。纳入文献的质量评价参照Jadad评分量表,总分为5分,1分或2分的试验被视为低质量,3~5分视为高质量^[3]。

1.6 统计学分析

采用RevMan 5.3软件进行Meta分析,首先进行异质性检验,研究间异质性采用 I^2 评价, $I^2 \leq 25\%$ 提示研究间无明显异质性, $25\% < I^2 < 50\%$ 提示存在中度异质性, $I^2 \geq 50\%$ 提示存在高度异质性。计数资料采用优势比(OR)及其95%CI表示,计量资料则采用标准化均数差(Std MD)及其95%CI表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

检出文献 405 篇, 通过阅读文题、摘要以及对照纳入、排除标准进一步阅读全文, 最终有 5 项研究^[4-8]、1040 名新生儿纳入本次 Meta 分析, 其中 HHHFNC 组 520 名, NCPAP 组 520 名(图 1)。在纳入研究对象、干预措施、结局指标等方面存在一定的临床异质性, 见表 1。

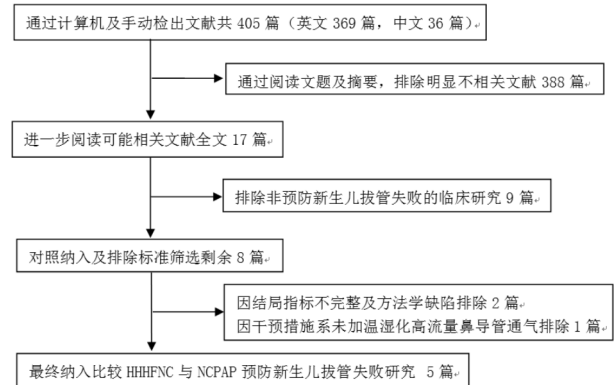


图 1 文献筛选流程图

表 1 纳入研究一般情况

纳入研究	类型	研究对象	干预对照	观察指标	Jadad 评分
李恺 2014 ^[4]	RCT	GA<34 周, BW<1500 g, 气管插管机械通气, 胸片符合 RDS III ~ IV 级, 撤机前 FiO ₂ <0.4, MAP<8 cm H ₂ O。	HHHFNC(n=28) NCPAP(n=31)	①②③④ ⑤⑥⑦⑧⑨	3
Collins 2013 ^[5]	RCT	GA<32 周, 气管插管机械通气改无创通气。	HHHFNC(n=67) NCPAP(n=65)	①②③④ ⑤⑥⑦⑧	3
刘翠青 2014 ^[6]	RCT	生后 7 d 内入 NICU, 准备拔管, GA、BW 不限。	HHHFNC(n=128) NCPAP(n=127)	①②③④ ⑤⑦	3
Manley 2013 ^[7]	RCT	GA<32 周, 气管插管机械通气改无创通气。	HHHFNC(n=152) NCPAP(n=151)	①②③④ ⑤⑥⑧⑨	3
Yoder 2013 ^[8]	RCT	BW ≥ 1000 g, GA ≥ 28 周, 由气管插管机械通气改无创通气。	HHHFNC(n=145) NCPAP(n=145)	①②③⑦	3

注: GA: 胎龄; BW: 出生体重; RDS: 呼吸窘迫综合征; FiO₂: 吸入氧浓度; MAP: 平均气道压。观察指标中: ①: 治疗失败率; ②: 院内病死率; ③: 支气管肺发育不良; ④: 鼻损伤; ⑤: 气漏; ⑥: 脑室内出血; ⑦: 全肠道喂养获得时间; ⑧: 坏死性小肠结肠炎; ⑨: 早产儿视网膜病。

2.2 文献质量

本研究纳入的 5 篇文献均采用随机分组, 但均未对干预者及结局评价者实施盲法; 其中 4 篇文献^[5-8]应用了合理的分配隐藏方案, 1 篇文献^[4]未提及分配隐藏; 研究数据完整, 均对失访与退出作出了详细说明。纳入文献均为高质量研究, Jadad 评分均为 3 分。

2.3 HHHFNC 组和 NCPAP 组治疗失败率的比较

纳入文献均比较了 HHHFNC 组与 NCPAP 组的治疗失败情况。异质性检验显示存在中度异质性 ($I^2=45\%$), 采用固定效应模型合并后分析发现, $OR=0.95$, 95%CI: 0.69~1.32 ($P=0.77$), 表明两组治疗失败率差异无统计学意义, 见图 2。

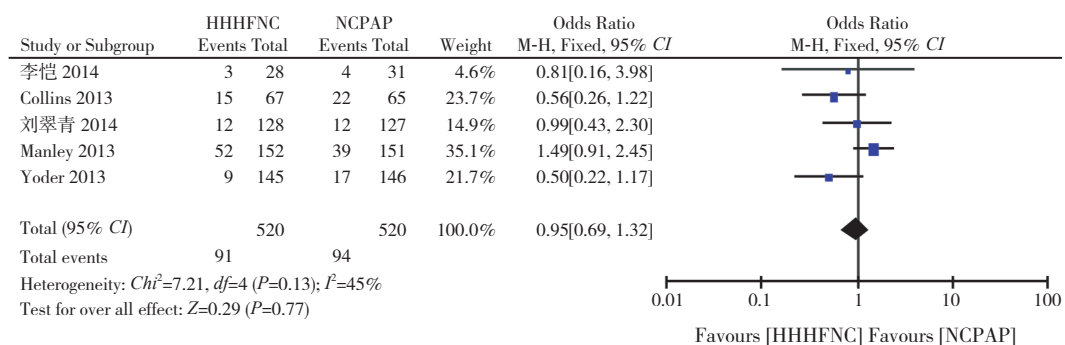


图 2 两组间治疗失败率的比较

2.4 HHHFNC 组和 NCPAP 组院内病死率的比较

纳入文献均报道了患儿院内死亡情况，1 篇文献^[8]提供了胎龄 <32 周的患儿院内病死率。异质性检验显示存在同质性 ($I^2=0\%$)，以固定效应

模型合并后分析发现 $OR=0.68$ ，95% CI : 0.38~1.21 ($P=0.19$)，提示两组院内病死率差异无统计学意义，见图 3。

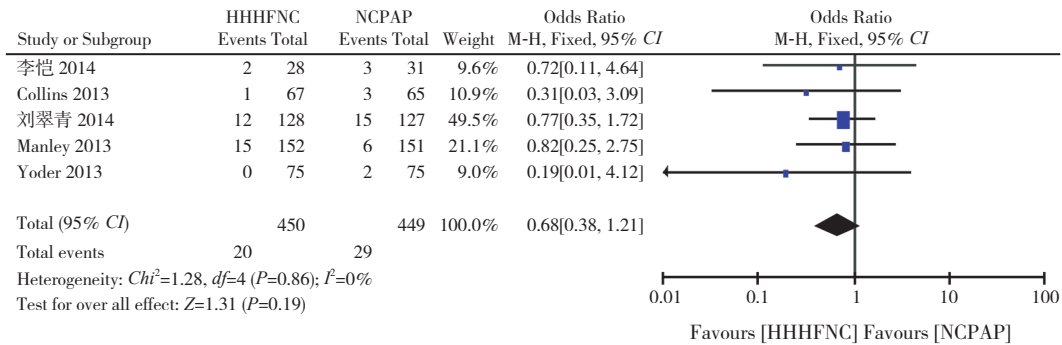


图 3 两组间院内病死率的比较

2.5 HHHFNC 组和 NCPAP 组 BPD 发生率的比较

纳入文献均报道了两组患儿 BPD 的发生率，1 篇文献^[8]报道了胎龄 <32 周存活患儿的 BPD 发生情况。异质性检验显示具有同质性 ($I^2=0\%$)，

采用固定效应模型分析发现 $OR=0.83$ ，95% CI : 0.61~1.14 ($P=0.26$)，说明两组 BPD 发生率差异无统计学意义，见图 4。

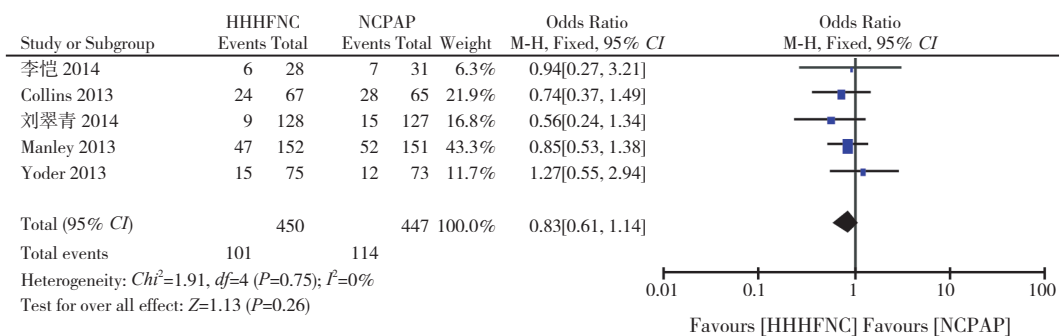


图 4 两组间 BPD 发生率的比较

2.6 HHHFNC 组和 NCPAP 组其他指标的比较

1 篇文献^[5]以评分法评价鼻损伤，发现 HHHFNC 组鼻损伤分数低于 NCPAP 组 (3.1 ± 7.2 vs 11.8 ± 10.7)，差异有统计学意义 ($P<0.001$)；3 篇文献^[4,6-7]比较了两组鼻损伤发生率，异质性

检验显示无明显异质性 ($I^2=7\%$)，以固定效应模型合并后分析发现 $OR=0.49$ ，95% CI : 0.34~0.71 ($P=0.0001$)，也提示 HHHFNC 组的鼻损伤发生率低于 NCPAP 组，差异有统计学意义，见图 5。

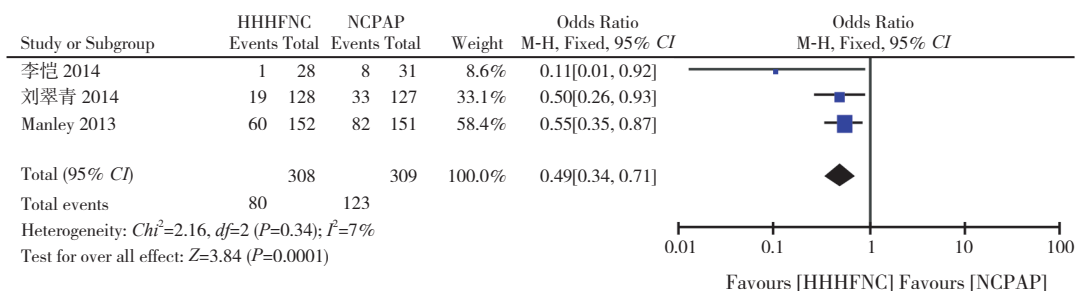


图 5 两组间鼻损伤的比较

4 篇文献^[4-7]比较了两组气漏发生率, 异质性检验显示具有同质性 ($I^2=0\%$), 采用固定效应模型分析发现 $OR=0.27$, $95\%CI: 0.07\sim0.97$ ($P=0.04$),

提示 HHHFNC 组气漏发生率低于 NCPAP 组, 差异具有统计学意义, 见图 6。

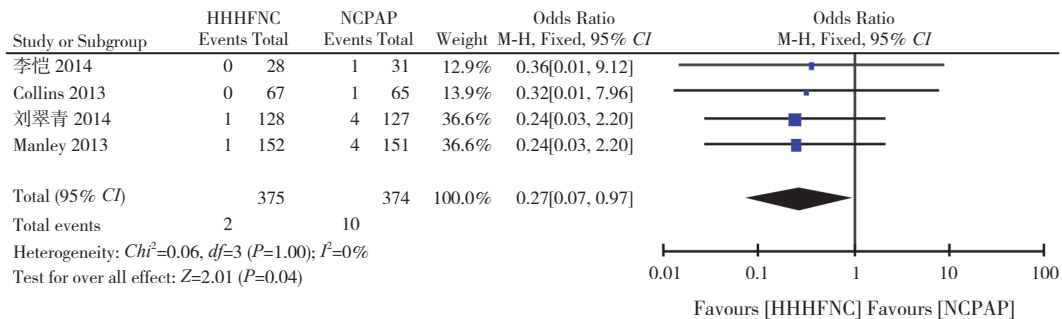


图 6 两组间气漏的比较

3 篇文献^[4-5,7]比较了两组 IVH 发生率, 异质性检验显示具有同质性 ($I^2=0\%$), 应用固定效应模型分析发现 $OR=0.53$, $95\%CI: 0.21\sim1.35$ ($P=0.18$), 提示两组间 IVH 差异无统计学意义。

4 篇文献^[4-5,6,8]比较了全肠道喂养获得时间, 两组间差异均无统计学意义; 由于数据格式不同, 仅其中 2 项研究^[4-5]可行 Meta 分析, 异质性检验显示存在高度异质性 ($I^2=85\%$), 采用随机效应模型合并后分析发现 $Std MD=0.47$, $95\%CI: -0.35\sim1.28$ ($P=0.26$), 亦提示两组差异无统计学意义。

3 篇文献^[4-5,7]对两组 NEC 发生率作了比较, 异质性检验发现具有中度异质性 ($I^2=37\%$), 以固定效应模型合并后分析发现 $OR=0.75$, $95\%CI: 0.36\sim1.56$ ($P=0.44$), 两组差异无统计学意义; 同时对报道 ROP 的 2 篇文献^[4,7]进行合并发现具有同质性 ($I^2=0\%$), 采用固定效应模型分析发现 $OR=1.23$, $95\%CI: 0.57\sim2.66$ ($P=0.60$), 提示两组间 NEC 和 ROP 的差异亦无统计学意义。

2.7 敏感性分析

对存在中度异质性的指标 (治疗失败率、NEC 发生率) 同时采用随机效应模型分析作敏感性分析, 发现随机效应模型下的治疗失败率 ($OR=0.86$, $95\%CI: 0.53\sim1.40$, $P=0.55$)、NEC 发生率 ($OR=0.71$, $95\%CI: 0.26\sim1.91$, $P=0.50$) 与固定效应模型下的合并效应量相比, 其统计学意义及森林图方向上均未发生改变。

3 讨论

HHHFNC 作为一种新型的无创通气模式, 目前对其尚无明确的定义, 但临床已广泛应用且具有一定合理性的理解: 经鼻导管提供 2~8 L/min 已充分加温、湿化的气体。高流量鼻导管通气产生的压力与流量成正比, 与婴儿体重成反比, 研究报道体重 1 kg 的婴儿在使用 1.6 L/min 的流量时产生的扩张压相当于 NCPAP 设置在 6 cm H₂O 时的压力^[9]; 早期由于技术的限制, 临床应用的高流量鼻导管通气是未经加温湿化的, 而未充分湿化的鼻导管通气可降低肺泡表面活性物质活性, 增加气漏发生率, 导致严重 BPD^[10-11]。而 HHHFNC 既可提供湿化的呼吸气体和增加吸入氧浓度, 还可防止气道热量、水分丧失和黏膜纤毛受损, 提供一定的气道正压、改善黏膜灌注以及刺激呼吸中枢^[2], 在新生儿临床中 HHHFNC 应用日趋广泛。

NCPAP 可以通过稳定上气道, 改善肺功能, 减少呼吸暂停, 是预防新生儿拔管失败的一种经典、有效方法。2011 年的 Cochrane 系统评价发现采用未加温湿化高流量鼻导管通气预防新生儿拔管失败时, 其再次插管率要显著高于 NCPAP^[12]。本 Meta 分析发现, 与经典手段 NCPAP 相比, HHHFNC 预防新生儿拔管失败同样有效、安全, 而对鼻损伤与气漏的影响方面 HHHFNC 要优于 NCPAP。对鼻损伤影响的差异, 可能与 NCPAP 装置在临床使用时需尽量减少鼻塞周围漏气, 鼻塞

需尽可能贴近鼻腔内壁有关,而 HHHFNC 则鼻塞小巧舒适,鼻塞与鼻腔内壁间存在一定的空隙,从而减少了导致鼻损伤的可能。气漏发生率降低则主要可能与 HHHFNC 鼻塞与鼻腔间存在空隙,压力相对温和有关,现有研究已证实高流量鼻导管通气产生的压力接近或略低于 NCPAP 产生的压力^[13]。因此,HHHFNC 可作为当前临床上预防新生儿拔管失败时的一种安全、有效的选择。

当然,本研究还存在一定局限性:首先,临床异质性是本研究的最主要局限性,且限于当前数据,暂无法通过亚组分析的方法来降低临床异质性,纳入患儿的胎龄、出生体重、基础疾病、拔管前呼吸机参数、HHHFNC、NCPAP 设备等差异,是影响结论可靠性与证据强度的重要因素;其次,文献纳入少,且未检索中、英文之外的语种,存在一定的发表偏倚,待将来临床研究充足后,需及时对此 Meta 分析进行更新,并进行发表偏倚检验。

综上,HHHFNC 可作为临床预防新生儿拔管失败的一种有效手段,其安全性、舒适性甚至优于 NCPAP,但就证据强度而言,目前尚不足以作为临床推荐。希望将来临床试验需进一步控制临床异质性,同时也应关注 HHHFNC 的远期安全性,特别是对神经发育方面的影响。

[参 考 文 献]

- [1] Jatana KR, Oplatek A, Stein M, et al. Effects of nasal continuous positive airway pressure and cannula use in the neonatal intensive care unit setting[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2010, 136(3): 287-291.
- [2] de Klerk A. Humidified high-flow nasal cannula: is it the new and improved CPAP? [J]. Adv Neonatal Care, 2008, 8(2): 98-106.
- [3] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?[J]. Control Clin Trials, 1996, 17(1): 1-12.
- [4] 李恺,王艳丽,叶秀桢,等. 湿化高流量鼻导管通气在早产儿机械通气撤机中的应用研究 [J]. 中国新生儿科杂志, 2014, 29(5): 306-309.
- [5] 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.
- [6] 河北省新生儿加温湿化高流量鼻导管通气研究协作组. 应用加温湿化高流量鼻导管通气预防新生儿拔管失败的临床研究 [J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(4): 271-276.
- [7] Manley BJ, Owen LS, Doyle LW, et al. High-flow nasal cannulae in very preterm infants after extubation[J]. N Engl J Med, 2013, 369(15): 1425-1433.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Shelly MP, Lloyd GM, Park GR. A review of the mechanisms and methods of humidification of inspired gases[J]. Intensive Care Med, 1988, 14(1): 1-9.
- [11] Tarnow-Mordi WO, Reid E, Griffiths P, et al. Low inspired gas temperature and respiratory complications in very low birth weight infants[J]. J Pediatr, 1989, 114(3): 438-442.
- [12] Wilkinson D, Andersen C, O'Donnell CP. High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011, (5): CD006405.
- [13] Volsko TA, Fedor K, Amadei J, et al. High flow through a nasal cannula and NCPAP effect in a simulated infant model[J]. Respir Care, 2011, 56(12): 1893-1900.

(本文编辑: 王庆红)