

论著·临床研究

## 高流量鼻导管吸氧对比经鼻持续气道正压通气治疗 新生儿呼吸窘迫综合征疗效的 Meta 分析

林茜 贾鹏 李晓琴 刘勤

(西南医科大学附属医院儿科, 四川 泸州 646000)

**[摘要]** **目的** 系统评价高流量鼻导管吸氧(HFNC)对比经鼻持续气道正压通气(nCPAP)治疗新生儿呼吸窘迫综合征(RDS)的有效性和安全性。**方法** 计算机检索PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、中国生物医学文献数据库、万方数据库、中国知网和维普数据库建库至2020年4月1日的文献,收集HFNC对比nCPAP运用于新生儿RDS的随机对照试验(RCT)。采用RevMan5.3软件对符合纳入标准的临床研究进行Meta分析。**结果** 共纳入12篇RCT文献,包括2861例新生儿,其中胎龄 $\geq 28$ 周2698例(94.30%), $<28$ 周163例(5.70%)。在初始呼吸支持中, HFNC组治疗失败率高于nCPAP组( $RR=1.86$ ,  $95\%CI: 1.53\sim 2.25$ ,  $P<0.001$ ); 两组有创机械通气率( $P=0.40$ )、肺表面活性物质使用率( $P=0.77$ )的比较差异无统计学意义。在拔管后呼吸支持中, 两组治疗失败率、重新插管率、总用氧时间的比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。在初始呼吸支持和拔管后呼吸支持中, HFNC组的鼻损伤发生率均明显低于nCPAP组( $P<0.001$ ); HFNC组和nCPAP组病死率及气漏综合征、支气管肺发育不良、坏死性小肠结肠炎等并发症的发生率的比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 基于现有临床证据, HFNC作为新生儿RDS初始治疗时失败率高于nCPAP, 不建议在新生儿RDS初始治疗时使用; 在胎龄 $\geq 28$ 周RDS新生儿撤机阶段可以考虑使用HFNC作为拔管后辅助呼吸支持。  
[中国当代儿科杂志, 2020, 22(11): 1164-1171]

**[关键词]** 呼吸窘迫综合征; 高流量鼻导管吸氧; 经鼻持续气道正压通气; Meta分析; 新生儿

### Efficacy of high-flow nasal cannula versus nasal continuous positive airway pressure in the treatment of respiratory distress syndrome in neonates: a Meta analysis

LIN Xi, JIA Peng, LI Xiao-Qin, LIU Qin. Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China (Liu Q, Email: liuqin18@126.com)

**Abstract: Objective** To systematically evaluate the efficacy and safety of high-flow nasal cannula (HFNC) therapy versus nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) in the treatment of respiratory distress syndrome (RDS) in neonates. **Methods** PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, China Biology Medicine disc, Wanfang Database, CNKI, and Weipu Database were searched for the randomized controlled trials (RCTs) of HFNC versus nCPAP in the treatment of neonatal RDS published up to April 1, 2020. RevMan5.3 software was used to perform a Meta analysis of the eligible RCTs. **Results** A total of 12 RCTs were included, with 2861 neonates in total, among whom 2698 neonates (94.30%) had a gestational age of  $\geq 28$  weeks and 163 (5.70%) had a gestational age of  $<28$  weeks. For primary respiratory support, the HFNC group had a significantly higher rate of treatment failure than the nCPAP group ( $RR=1.86$ ,  $95\%CI: 1.53\sim 2.25$ ,  $P<0.001$ ), but there were no significant differences between the two groups in the rate of invasive mechanical ventilation ( $P=0.40$ ) and the rate of use of pulmonary surfactant ( $P=0.77$ ). For post-extubation respiratory support, there were no significant differences between the two groups in the treatment failure rate, reintubation rate, and total oxygen supply time ( $P>0.05$ ). For primary respiratory support and post-extubation respiratory support, the HFNC group had a significantly lower incidence rate of nasal injury than the nCPAP group ( $P<0.001$ ), and there were no significant differences between the two groups in the mortality rate and incidence rates of the complications such as air leak syndrome, bronchopulmonary dysplasia, and necrotizing enterocolitis ( $P>0.05$ ).

[收稿日期] 2020-05-15; [接受日期] 2020-09-15

[作者简介] 林茜, 女, 本科, 护师。

[通信作者] 刘勤, 女, 副主任护师。Email: liuqin18@126.com。

**Conclusions** Based on the current clinical evidence, HFNC has a higher failure rate than nCPAP when used as primary respiratory support for neonates with RDS, and therefore it is not recommended to use HFNC as the primary respiratory support for neonates with RDS. In RDS neonates with a gestational age of  $\geq 28$  weeks, HFNC can be used as post-extubation respiratory support in the weaning phase. [Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(11): 1164-1171]

**Key words:** Respiratory distress syndrome; High-flow nasal cannula; Nasal continuous positive airway pressure; Meta analysis; Neonate

新生儿呼吸窘迫综合征 (respiratory distress syndrome, RDS) 是新生儿最常见的呼吸系统疾病之一, 也是引起新生儿呼吸衰竭和死亡最常见原因之一。氧疗是治疗新生儿 RDS 的重要方法, 经鼻持续气道正压通气 (nasal continuous positive airway pressure, nCPAP) 是新生儿 RDS 最常用的无创通气方式<sup>[1]</sup>, 其疗效已被证实<sup>[2]</sup>, 但易导致新生儿鼻损伤和哭闹, 故其耐受性和依从性较差。高流量鼻导管吸氧 (high-flow nasal cannula, HFNC) 是一种新兴的无创呼吸支持技术, 通过输送加温湿化的空氧混合气体, 可冲刷鼻咽部解剖无效腔, 提高呼吸道传导性, 减少上呼吸道吸气阻力, 从而提高肺换气率<sup>[3]</sup>。多项系统评价显示, 在比较使用 HFNC 与 nCPAP 作为新生儿 RDS 呼吸支持方法时, 两者取得同样的治疗效果, 均为有效的呼吸支持方法<sup>[4-5]</sup>。然而有学者认为 HFNC 可延长患者气管插管时间, 增加并发症的发生, 增加患者病死率<sup>[6-7]</sup>。针对 HFNC 是否作为新生儿 RDS 的主要疗法尚未达成共识<sup>[8]</sup>。由于上述研究结果不一致, 为进一步系统评价 HFNC 和 nCPAP 对新生儿 RDS 呼吸支持的有效性与安全性, 故纳入最新的相关随机对照试验 (RCT) 进行 Meta 分析。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献纳入标准

(1) 研究类型: RCT; (2) 研究对象: 诊断为 RDS 的新生儿; (3) 干预措施: 试验组采用加热加湿的 HFNC 治疗, 对照组采用 nCPAP 治疗。

### 1.2 文献排除标准

(1) 非中、英文文献或无全文且获取数据失败的文献; (2) 随机方法不当或文献质量差的文献; (3) 对于同一医学中心数据重复文献, 保留样本量最多的文献, 余予以排除。

### 1.3 结局指标

使用气管插管-肺表面活性物质-拔管 (intubation-surfactant-extubation, INSURE) 技术注

入肺表面活性物质, 可能掩盖两种呼吸支持模式之间的疗效差异, 故行亚组分析, 包括初始治疗和拔管后治疗两个亚组。初始治疗为入组时患儿未接受机械通气和 INSURE 技术; 拔管后治疗为入组时患儿已行机械通气或 INSURE 技术。

初始治疗的结局指标包括: (1) 治疗失败率。治疗失败是指有下列情况之一: 治疗 72 h 内血气分析显示  $\text{PaCO}_2 > 60$  mm Hg,  $\text{pH} < 7.20$ ; 严重或反复性呼吸暂停; 吸入氧浓度  $\geq 0.4$ ; 试验组使用 HFNC 后不能维持治疗, 需要升级呼吸支持使用 nCPAP 或气管插管进行机械通气; 对照组使用 nCPAP 后不能维持治疗, 需要有创机械通气。

(2) 有创机械通气率。(3) 肺表面活性物质使用率。(4) 病死率。(5) 并发症发生率, 包括鼻损伤、气漏综合征、支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD)、坏死性小肠结肠炎 (necrotizing enterocolitis, NEC)、动脉导管未闭 (patent ductus arteriosus, PDA)、脑室内出血 (intraventricular hemorrhage, IVH)、早产儿视网膜病 (retinopathy of prematurity, ROP)、败血症。

拔管后治疗的结局指标包括: (1) 治疗失败率; (2) 重新插管率; (3) 总用氧时间; (4) 病死率; (5) 并发症发生率, 包括鼻损伤、气漏综合征、BPD、NEC、PDA、IVH、ROP、败血症。

### 1.4 文献检索策略

采用主题词与自由词相结合的方式检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、中国知网、中国生物医学文献数据库、维普数据库、万方数据库等中英文数据库, 检索时间均从建库至 2020 年 4 月 1 日, 同时手工检索纳入文献及相关综述的参考文献。英文检索词包括: “infant” “newborn” “premature” “low birth weight” “high flow nasal cannula” “high flow nasal cannula oxygen therapy” “HFNC” “respiratory distress syndrome” “RDS” “randomized controlled trial” 等。中文检索词包括: “新生儿” “早产儿” “低体重” “出生体重” “未成熟儿” “低出生质量” “高

流量”“呼吸窘迫综合征”“RDS”等。

### 1.5 文献筛选和数据提取

由两人独立筛选文献，有分歧时讨论解决或第三人确认。提取资料包括：第一作者、出版年份、研究国家、研究设计类型和 RCT 偏倚风险评价、研究对象的样本量、分组、基线资料、干预措施、结局指标等。必要时联系文献的作者，以获得更多数据。

### 1.6 文献偏倚风险评价

由 2 名研究者独立按照 Cochrane 协作网工作手册推荐的 RCT 偏倚风险评估工具<sup>[9]</sup>，评价所纳入研究的偏倚风险：随机序列生成、分配隐藏、对研究者和受试者的施盲、研究结局盲法评价、结局数据的完整性、选择性报告和其他偏倚，并依据偏倚风险评估标准对每个条目做出低风险、高风险或不清楚的判定。同时采用改良的 Jadad 评分法<sup>[10]</sup>对纳入的文献进行质量评价，1~3 分为低质量研究，4~7 分为高质量研究。意见不统一时与第三位研究者讨论，协商解决意见分歧。

### 1.7 统计学分析

采用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。二分类变量以风险比 (RR) 为效应指标，连续性变量以标准化均数差 (SMD) 为效应指标，各效应量均以 95%CI 表示，并给出其点估计值。文献异质性的判断采用  $\chi^2$  检验。当  $P>0.1$ 、 $I^2 \leq 50\%$  时，采用固定效应模型合并； $P \leq 0.1$ 、 $I^2 > 50\%$  时，分析异质性来源，在排除明显临床异质性的影响后，采用随机效应模型合并，或进行亚组分析以评估异质性的来源，且均进行敏感性分析。Meta 分析的检验水准设为  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 文献检索情况

文献筛选流程见图 1，初步检索到文献 1036 篇，最终纳入 12 篇 RCT<sup>[11-22]</sup>。共纳入 2861 例新生儿（胎龄：25~40 周），其中  $\geq 28$  周 2698 例（94.30%）， $<28$  周 163 例（5.70%）；HFNC 组 1423 例 [胎龄 (31.7 ± 2.0) 周]，nCPAP 组 1438 例 [胎龄 (31.8 ± 2.2) 周]。9 篇 RCT<sup>[11-13,15-19,22]</sup> 比较 HFNC 和 nCPAP 在 RDS 患儿初始治疗中的应用，4 篇 RCT<sup>[14,20-22]</sup> 比较 HFNC 和 nCPAP 在 RDS 患儿拔管后治疗中的应用，其中 1 篇 RCT<sup>[22]</sup> 同时包括

初始治疗和拔管后治疗。纳入文献的基本特征见表 1。

### 2.2 纳入研究的质量评价

纳入研究文献的 Jadad 评分为 3~7 分，其中 9 篇<sup>[11,13,15-19,21-22]</sup> 为高质量文献。12 篇 RCT 均报告了随机序列的产生方法；10 篇 RCT<sup>[11,13,15-22]</sup> 采用密闭不透明信封，3 篇 RCT<sup>[12,14,20]</sup> 未提及分配隐藏；仅有 1 篇 RCT<sup>[13]</sup> 对临床医生施盲，其余 11 篇未对研究者采用盲法，可能存在解读偏倚；3 篇 RCT<sup>[13-14,20]</sup> 未报告撤出或退出的理由；11 篇<sup>[11,13-22]</sup> RCT 在试验前注册，报告了预先设计的结局测量；12 篇 RCT 结果数据报告完整。偏倚风险评价见图 2。

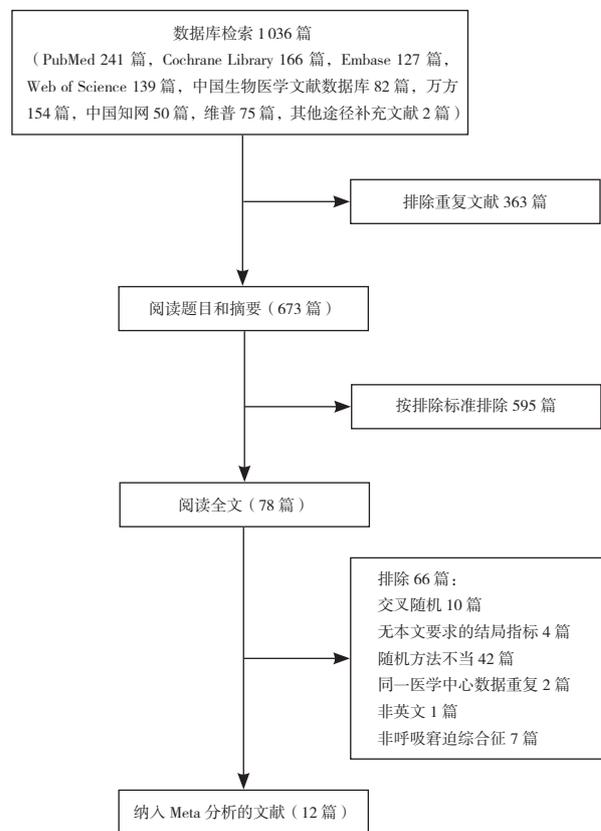


图 1 文献筛选流程图

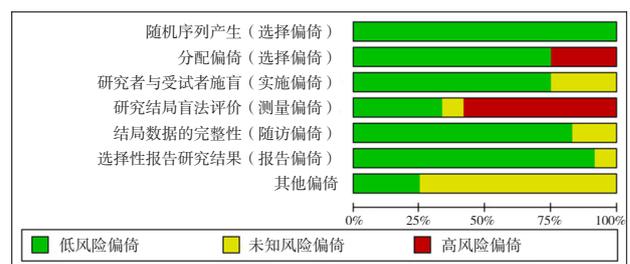


图 2 纳入文献偏倚风险评价

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	国家	样本量 (HFNC 组 / nCPAP 组, 例)	HFNC 组 性别 (男 / 女, 例)	nCPAP 组 性别 (男 / 女, 例)	HFNC 组 胎龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 周)	nCPAP 组 胎龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 周)	结局指标 #	Jadad 评分
Armanian 2019 <sup>[11]</sup>	伊朗	35/37	16/19	17/20	30.8 ± 1.9	29.9 ± 3.0	(1)(2)(4)(9)(10)(13)(14)	5
Farhat 2018 <sup>[12]</sup>	伊朗	54/53	33/21	34/19	31.3 ± 1.9	31.1 ± 2.0	(2)(4)(6)(7)(8)(9)(13)(14)	3
Glackin 2017 <sup>[13]</sup>	爱尔兰	22/22	未报告	未报告	26.9 ± 1.5	27.3 ± 1.5	(6)(11)(13)	4
Kadivar 2016 <sup>[14]</sup>	伊朗	27/27	14/13	14/13	31.3(均值)	31.5(均值)	(3)(5)(7)(9)(10)(12)	3
Lavizzari 2016 <sup>[15]</sup>	意大利	158/158	75/83	83/75	33.1 ± 1.9	33.0 ± 2.1	(2)(4)(6)(7)(9)(10)(11)(12) (13)(14)	6
Manley 2019 <sup>[16]</sup>	澳大利亚	381/373	246/135	237/136	36.9 ± 2.8	36.9 ± 3.0	(1)(2)(4)(8)(9)(14)	7
Murki 2018 <sup>[17]</sup>	印度	133/139	73/60	77/62	31.8 ± 1.9	31.6 ± 2.2	(1)(2)(4)(6)(7)(8)(9)(10)(11) (12)(13)(14)	6
Roberts 2016 <sup>[18]</sup>	澳大利亚	278/286	157/121	156/130	32.0 ± 2.1	32.0 ± 2.2	(1)(2)(4)(6)(8)(9)(10)(11)(12) (13)(14)	7
Shin 2017 <sup>[19]</sup>	韩国	42/43	23/19	24/19	32.5 ± 1.5	33.0 ± 1.2	(1)(2)(4)(6)(7)(8)(9)(10)(11) (13)(14)	5
Shokouhi 2019 <sup>[20]</sup>	伊朗	30/30	14/16	22/8	31.8 ± 1.2	32.6 ± 1.6	(3)(5)(7)(8)(9)(10)(12)(13)	3
Soonsawad 2016 <sup>[21]</sup>	泰国	51/50	29/22	29/21	29.0 ± 2.2	29.0 ± 2.2	(3)(5)(7)(8)(9)(10)(11)(12) (13)(14)	5
Yoder 2013 <sup>[22]</sup>	美国	212/220	137/75	137/83	33.5 ± 3.6	33.2 ± 3.2	(1)(2)(3)(4)(5)(6)(7)(8)(9)(11) (14)	6

注：# 结局指标中，(1) 代表治疗失败率；(2) 代表有创机械通气率；(3) 代表重新插管率；(4) 代表肺表面活性物质使用率；(5) 代表总用氧时间；(6) 代表败血症；(7) 代表支气管肺发育不良；(8) 代表鼻损伤；(9) 代表气漏综合征；(10) 代表脑室内出血；(11) 代表坏死性小肠结肠炎；(12) 代表早产儿视网膜膜病；(13) 代表动脉导管未闭；(14) 代表病死率。

## 2.3 Meta 分析结果

### 2.3.1 初始呼吸支持 Meta 分析结果

(1) 治疗失败率的比较：纳入 7 篇 RCT<sup>[11,15-19,22]</sup>。HFNC 组和 nCPAP 组治疗失败率分别为 22.30% (242/1 085)

和 12.06% (133/1 103)。根据异质性检验结果 ( $I^2=35\%$ ,  $P=0.16$ )，采用固定效应模型合并数据，显示两组治疗失败率差异有统计学意义 ( $RR=1.86$ ,  $95\%CI: 1.53\sim 2.25$ ,  $P<0.001$ )，见图 3。

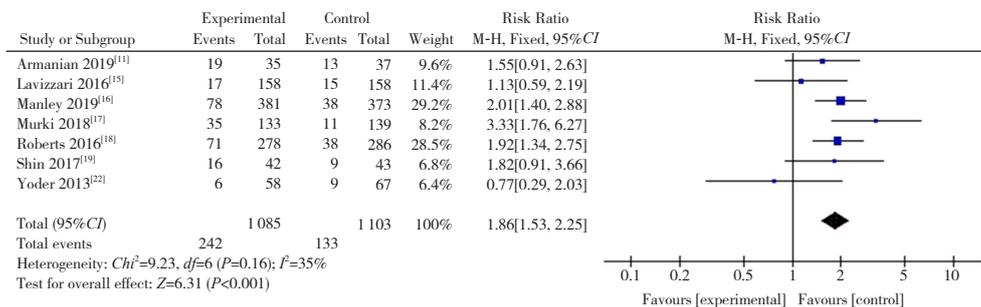


图 3 初始呼吸支持两组治疗失败率的比较

(2) 有创机械通气率的比较：纳入 8 篇 RCT<sup>[11,12,15-19,22]</sup>。HFNC 组和 nCPAP 组有创机械通气率分别为 12.47% (142/1 139) 和 11.42% (132/1 156)。根据异质性检验结果 ( $I^2=0\%$ ,

$P=0.46$ )，采用固定效应模型合并数据，显示两组有创机械通气率差异无统计学意义 ( $RR=1.10$ ,  $95\%CI: 0.88\sim 1.36$ ,  $P=0.40$ )，见图 4。

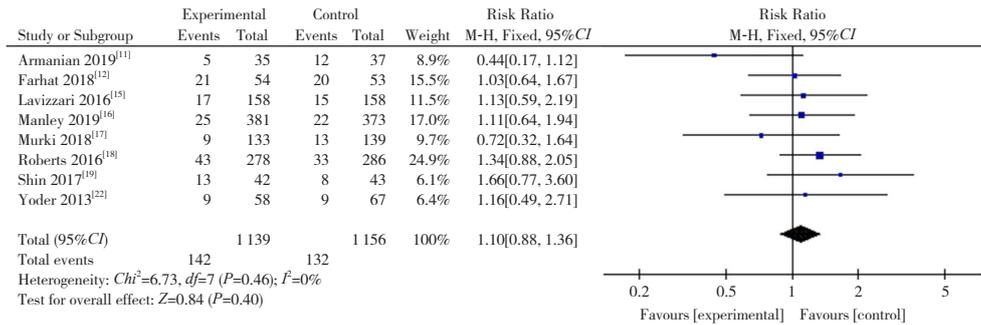


图 4 初始呼吸支持两组有创机械通气率的比较

(3) 病死率的比较: 7 项研究<sup>[11-12,15-18,22]</sup>提供了 HFNC 组和 nCPAP 组院内病死率数据。两组患儿院内病死率分别为 1.55% (17/1 097) 和 2.34% (26/1 113)。根据异质性检验结果 ( $I^2=0%$ 、 $P=0.61$ ), 采用固定效应模型合并数据, 显示两组患儿病死率比较差异无统计学意义 ( $RR=0.69$ ,  $95%CI: 0.39\sim 1.21, P=0.20$ )。

(4) 肺表面活性物质使用率的比较: 6 篇 RCT<sup>[11-12,16-19]</sup> 报告了肺表面活性物质的应用情况。HFNC 组和 nCPAP 组肺表面活性物质使用率分别为 19.4% (179/923) 和 19.2% (179/931)。根据

异质性检验结果 ( $I^2=4%$ ,  $P=0.39$ ), 采用固定效应模型合并数据, 显示两组肺表面活性物质使用率差异无统计学意义 ( $RR=1.02$ ,  $95%CI: 0.87\sim 1.21, P=0.77$ )。

(5) 鼻损伤发生率的比较: 纳入 6 篇 RCT<sup>[12,16-19,22]</sup>。HFNC 组和 nCPAP 组鼻损伤发生率分别为 5.2% (49/946) 和 10.4% (100/961)。根据异质性检验结果 ( $I^2=1%$ ,  $P=0.40$ ), 采用固定效应模型合并数据, 显示两组鼻损伤发生率的比较差异有统计学意义 ( $RR=0.51$ ,  $95%CI: 0.37\sim 0.71, P<0.001$ ), 见图 5。

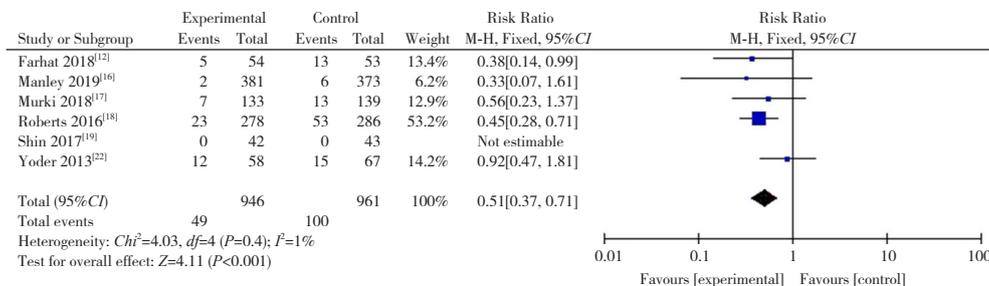


图 5 初始呼吸支持两组鼻损伤发生率的比较

### 2.3.2 拔管后呼吸支持 Meta 分析结果

(1) 治疗失败率的比较: 仅纳入 1 篇 RCT<sup>[22]</sup>。HFNC 组和 nCPAP 组治疗失败率分别为 10.3% (11/107) 和 7.6% (9/119), 两组治疗失败率差异无统计学意义 ( $RR=1.36$ ,  $95%CI: 0.59\sim 3.15, P=0.47$ )。

(2) 重新插管率的比较: 4 篇 RCT<sup>[14,20-22]</sup> 报告了两组重新插管率数据。HFNC 组和 nCPAP 组重新插管率分别为 12.6% (27/215) 和 8.0% (18/226)。根据异质性检验结果 ( $I^2=38%$ ,  $P=0.18$ ), 采用固定效应模型合并数据, 显示

两组重新插管率差异无统计学意义 ( $RR=1.57$ ,  $95%CI: 0.91\sim 2.72, P=0.18$ )。

(3) 病死率的比较: 仅纳入 2 篇 RCT<sup>[14,22]</sup>。HFNC 组和 nCPAP 组病死率分别为 0% (0/144) 和 1.4% (2/146)。两组病死率差异无统计学意义 ( $RR=0.20$ ,  $95%CI: 0.01\sim 4.21, P=0.30$ )。

(4) 总用氧时间的比较: 4 篇 RCT<sup>[14,20-22]</sup> 报告了 HFNC 组和 nCPAP 组总用氧时间的比较。根据异质性检验结果 ( $P=0.48, I^2=0%$ ), 采用固定效应模型合并数据, 显示两组总用氧时间差异无统计学意义 ( $SMD=0.08$ ,  $95%CI: -0.11\sim 0.27$ ,

$P=0.41$ )。

(5) 鼻损伤发生率的比较: 3 篇 RCT<sup>[20-22]</sup> 报告了两组鼻损伤发生率的比较。HFNC 组和 nCPAP 组鼻损伤发生率分别为 8.0% (15/188) 和 20.6%

(41/199)。根据异质性检验结果 ( $P=0.71$ ,  $I^2=0\%$ ), 采用固定效应模型合并数据, 显示两组鼻损伤发生率差异有统计学意义 ( $RR=0.38$ ,  $95\%CI: 0.23\sim 0.64$ ,  $P=0.0003$ ), 见图 6。

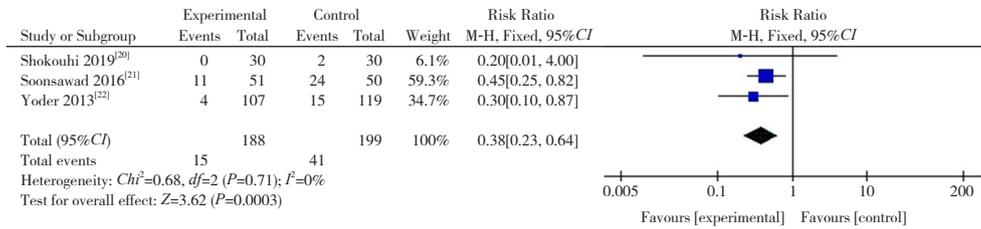


图 6 拔管后呼吸支持两组鼻损伤发生率的比较

2.3.3 其他并发症发生率 其他并发症包括气漏综合征、BPD、NEC、PDA、IVH、ROP、败血症。在初始呼吸支持和拔管后呼吸支持中, HFNC 组和

nCPAP 组这些并发症的发生率的比较差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 见表 2。

表 2 两组其他并发症发生率比较的亚组分析结果

亚组因素	纳入文献	例数	异质性检验			模型	合并效应量		Z	P
			$\chi^2$	P	$I^2$ (%)		RR	95%CI		
初始呼吸支持										
气漏综合征	[11-12,15-19,22]	2 295	7.44	0.38	6	固定	0.78	0.49~1.24	1.05	0.30
BPD 发生率	[12-13,15,18-19,22]	996	4.57	0.47	0	固定	1.06	0.74~1.51	0.31	0.76
NEC 发生率	[13,15,17-19,22]	1 406	2.17	0.70	0	固定	2.18	0.72~6.59	1.38	0.17
PDA 发生率	[11-13,15,17-19]	1 460	6.71	0.35	11	固定	1.21	0.90~1.63	1.29	0.20
IVH 发生率	[11-12,15,17-19]	1 416	4.55	0.34	12	固定	1.01	0.56~1.81	0.02	0.99
ROP 发生率	[15,17-18]	1 152	0.90	0.64	0	固定	0.92	0.36~2.35	0.17	0.87
败血症发生率	[12-13,15,17-19,22]	1 513	3.00	0.70	0	固定	0.81	0.54~1.23	0.99	0.32
拔管后呼吸支持										
气漏综合征	[14,20,22]	350	-	-	-	-	0.34	0.01~8.34	0.67	0.51
BPD 发生率	[14,20-22]	441	0.37	0.83	0	固定	0.99	0.63~1.56	0.04	0.97
NEC 发生率	[21-22]	327	0.87	0.35	0	固定	0.59	0.17~1.99	0.85	0.40
PDA 发生率	[20-21]	161	0.54	0.46	0	固定	1.31	0.91~1.88	1.41	0.14
IVH 发生率	[14,20-21]	215	0.98	0.61	0	固定	0.77	0.20~3.04	0.37	0.71
ROP 发生率	[14,20-21]	215	1.75	0.42	0	固定	0.99	0.34~2.86	0.02	0.99
败血症发生率 <sup>#</sup>	[22]	226	-	-	-	-	-	-	-	-

注: [BPD] 支气管肺发育不良; [NEC] 坏死性小肠结肠炎; [PDA] 动脉导管未闭; [IVH] 脑室内出血; [ROP] 早产儿视网膜病。<sup>#</sup> 文献 [22] 中两组败血症的发生率均为 3%。

2.3.4 敏感性分析 为判断本 Meta 分析统计模型是否稳定, 在各个结局指标中, 逐个剔除所有纳入 RCT 中的一项进行敏感性分析, 结果显示, 剩余文献排除前后结果未发生方向性改变, 提示该 Meta 分析结果较为稳定可靠。

### 3 讨论

HFNC 作为新生儿 RDS 呼吸支持的有效性与安全性尚不确定<sup>[23]</sup>。欧洲新生儿 RDS 防治指南指出, 在撤离呼吸机时 HFNC 可作为 nCPAP 的替代选择,

但不用于初始治疗<sup>[24]</sup>；而我国最新共识建议，无创通气以 nCPAP 为首选，可根据情况选用 HFNC<sup>[1]</sup>。Morris 等<sup>[25]</sup> 研究表明，2080 例住院患儿中，HFNC 在用于初始呼吸支持时有 559 例（26.9%）发生治疗失败，年龄越小、计划外入院、入院时病情严重程度越重是 HFNC 治疗失败的独立危险因素。一项大型、多中心 RCT 拟比较 HFNC 与 nCPAP 作为胎龄  $\geq 28$  周新生儿 RDS 的初始治疗疗效，但由于许多患儿初始用 HFNC 治疗发生呼吸暂停或严重呼吸性酸中毒后，需要改为 nCPAP 或有创机械通气进行挽救治疗而使该试验早期终止<sup>[17]</sup>。

本 Meta 分析显示，在初始呼吸支持中，与 nCPAP 比较，HFNC 可降低鼻损伤发生率，但治疗失败率明显增加，这与 Conte 等<sup>[26]</sup> 的系统评价分析结果一致。同时本研究结果显示 HFNC 未减少患儿的有创机械通气率、病死率、肺表面活性物质使用率及 BPD、NEC、PDA、IVH、ROP、败血症、气漏综合征的发生率。HFNC 治疗失败率高于 nCPAP，考虑与 HFNC 产生的气道压力不稳定有关。HFNC 治疗患儿时由于鼻塞与鼻腔间存在间隙，气流泄漏易产生通气不足<sup>[27]</sup>。此外，动物研究显示，HFNC 设置流量 6 L/min 产生的呼气末食管压力约为 3~3.5 cm H<sub>2</sub>O<sup>[28]</sup>；Mazmany 等<sup>[29]</sup> 对 26 名新生儿的生理试验表明，HFNC 设置流量 8 L/min 时，产生的气道压力不超过 2 cm H<sub>2</sub>O；而 nCPAP 鼻塞与鼻腔紧密贴合，产生更高（5~8 cm H<sub>2</sub>O）且恒定的气道压力，在保持肺扩张和防止呼气末肺泡塌陷方面优于 HFNC。HFNC 除了有降低鼻损伤发生的优势外，在有效性与安全性方面并无明显优势，因此，在新生儿 RDS 初始治疗时不建议使用 HFNC。

在拔管后呼吸支持中，Meta 分析结果显示两组患儿治疗失败率、重新插管率、总用氧时间的比较差异均无统计学意义，同时 HFNC 能降低鼻损伤发生率，且不增加病死率及并发症发生的风险，提示其安全性良好。这与其预防早产儿拔管失败的有关 Meta 分析的结论基本一致<sup>[30]</sup>。此外，欧洲新生儿 RDS 防治指南指出，在撤离呼吸机时 HFNC 可作为 nCPAP 的替代选择<sup>[24]</sup>，结合本研究结果，可以考虑使用 HFNC 作为拔管后过渡时期的呼吸维持以预防新生儿 RDS 拔管失败。

本 Meta 的局限性：（1）尽管各研究间统计

学异质性较小，但纳入的各研究间一些特征有所不同，包括胎龄及使用的设备型号、参数设置不同，可能影响结论的可靠性；（2）纳入研究间 HFNC 初始流速的设置不一致，因此无法进行亚组分析以探索最佳流量治疗新生儿 RDS；（3）在进行亚组分析时，拔管后治疗部分纳入文献较少；（4）由于在纳入文献中出生胎龄  $< 28$  周的新生儿例数较少，本 Meta 分析的结论可能不适用于胎龄  $< 28$  周的早产儿，无论是作为初始呼吸支持还是拔管呼吸支持，HFNC 在该人群中的应用证据尚不充分。

综上所述，基于现有临床证据，与 nCPAP 比较，在出生胎龄  $\geq 28$  周 RDS 新生儿的初始治疗中，HFNC 可降低鼻损伤发生风险，但未降低病死率及相关疾病的发生率，反而增加治疗失败的风险，因此不建议在 RDS 初始治疗时使用；在出生胎龄  $\geq 28$  周 RDS 新生儿的拔管后治疗中，HFNC 具有鼻损伤较小的优势，且其他疗效无显著差异，在撤机阶段可以考虑使用 HFNC 替代 nCPAP 进行辅助呼吸支持。上述研究仍需后期进一步临床研究以明确效果，未来的研究还应探索 HFNC 最佳初始流速设置的标准，以及探讨 HFNC 治疗的临床适应证与禁忌证。

#### [参 考 文 献]

- [1] 中国医师协会新生儿科医师分会. 早产儿呼吸窘迫综合征早期防治专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(6): 438-440.
- [2] 曾健生, 钱素云. 促进儿童无创正压通气的临床应用[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(5): 321-323.
- [3] Nielsen KR, Ellington LE, Gray AJ, et al. Effect of high-flow nasal cannula on expiratory pressure and ventilation in infant, pediatric, and adult models[J]. Respir Care, 2018, 63(2): 147-157.
- [4] 罗俊, 徐芬, 詹媛丽, 等. 加温湿化高流量鼻塞通气初始治疗轻-中度新生儿呼吸窘迫综合征的有效性: meta 分析[J]. 中华围产医学杂志, 2017, 20(11): 818-823.
- [5] Zivanovic S, Scrivens A, Panza R, et al. Nasal high-flow therapy as primary respiratory support for preterm infants without the need for rescue with nasal continuous positive airway pressure[J]. Neonatology, 2019, 115(2): 175-181.
- [6] Hegde S, Prodhon P. Serious air leak syndrome complicating high-flow nasal cannula therapy: a report of 3 cases[J]. Pediatrics, 2013, 131(3): e939-e944.
- [7] Kang BJ, Koh Y, Lim CM, et al. Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality[J].

- Intensive Care Med, 2015, 41(4): 623-632.
- [8] Yoder BA, Manley B, Collins C, et al. Consensus approach to nasal high-flow therapy in neonates[J]. *J Perinatol*, 2017, 37(7): 809-813.
- [9] Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Version 5.1.0)*[EB/OL]. (2011-03-20) [2020-04-10]. <https://handbook-5-1.cochrane.org/>.
- [10] 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.
- [11] Armanian AM, Iranpour R, Parvaneh M, et al. Heated humidified high flow nasal cannula (HHHFNC) is not an effective method for initial treatment of respiratory distress syndrome (RDS) versus nasal intermittent mandatory ventilation (NIMV) and nasal continuous positive airway pressure (NCPAP)[J]. *J Res Med Sci*, 2019, 24: 73.
- [12] Farhat AS, Mohammadzadeh A, Mamuri GA, et al. Comparison of nasal non-invasive ventilation methods in preterm neonates with respiratory distress syndrome[J]. *Iran J Neonatol*, 2018, 9(4): 53-60.
- [13] Glackin SJ, O'Sullivan A, George S, et al. High flow nasal cannula versus NCPAP, duration to full oral feeds in preterm infants: a randomised controlled trial[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2017, 102(4): F329-F332.
- [14] Kadivar M, Mosayebi Z, Razi N, et al. High flow nasal cannulae versus nasal continuous positive airway pressure in neonates with respiratory distress syndrome managed with INSURE method: a randomized clinical trial[J]. *Iran J Med Sci*, 2016, 41(6): 494-500.
- [15] Lavizzari A, Colnaghi M, Ciuffini F, et al. Heated, humidified high-flow nasal cannula vs nasal continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome of prematurity: a randomized clinical noninferiority trial[J]. *JAMA Pediatr*, 2016: E1-E7.
- [16] Manley BJ, Arnolda GRB, Wright IMR, et al. Nasal high-flow therapy for newborn infants in special care nurseries[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(21): 2031-2040.
- [17] Murki S, Singh J, Khant C, et al. High-flow nasal cannula versus nasal continuous positive airway pressure for primary respiratory support in preterm infants with respiratory distress: a randomized controlled trial[J]. *Neonatology*, 2018, 113(3): 235-241.
- [18] Roberts CT, Owen LS, Manley BJ, et al. Nasal high-flow therapy for primary respiratory support in preterm infants[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(12): 1142-1151.
- [19] Shin J, Park K, Lee EH, et al. Humidified high flow nasal cannula versus nasal continuous positive airway pressure as an initial respiratory support in preterm infants with respiratory distress: a randomized, controlled non-inferiority trial[J]. *J Korean Med Sci*, 2017, 32(4): 650-655.
- [20] Shokouhi M, Basiri B, Sabzehei MK, et al. Efficacy and complications of humidified high-flow nasal cannula versus nasal continuous positive airway pressure in neonates with respiratory distress syndrome after surfactant therapy[J]. *Iran Red Crescent Med J*, 2019, 21(2): e83615.
- [21] Soonsawad S, Tongsawang N, Nuntnarumit P. Heated humidified high-flow nasal cannula for weaning from continuous positive airway pressure in preterm infants: a randomized controlled trial[J]. *Neonatology*, 2016, 110(3): 204-209.
- [22] 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.
- [23] Manley BJ, Owen LS. High-flow nasal cannula: mechanisms, evidence and recommendations[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2016, 21(3): 139-145.
- [24] Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome - 2019 update[J]. *Neonatology*, 2019, 115(4): 432-450.
- [25] Morris JV, Kapetanstradaki M, Parslow RC, et al. Patterns of use of heated humidified high-flow nasal cannula therapy in PICUs in the United Kingdom and Republic of Ireland[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2019, 20(3): 223-232.
- [26] Conte F, Orfeo L, Gizzi C, et al. Rapid systematic review shows that using a high-flow nasal cannula is inferior to nasal continuous positive airway pressure as first-line support in preterm neonates[J]. *Acta Paediatr*, 2018, 107(10): 1684-1696.
- [27] Liew Z, Fenton AC, Harigopal S, et al. Physiological effects of high-flow nasal cannula therapy in preterm infants[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2020, 105(1): 87-93.
- [28] Frizzola M, Miller TL, Rodriguez ME, et al. High-flow nasal cannula: impact on oxygenation and ventilation in an acute lung injury model[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2011, 46(1): 67-74.
- [29] Mazmanyanyan P, Darakchyan M, Pinkham MI, et al. Mechanisms of nasal high flow therapy in newborns[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2020, 128(4): 822-829.
- [30] 李文星, 唐军, 陈超, 等. 预防早产儿拔管失败: 加温湿化高流量鼻导管通气与经鼻持续气道正压通气效果比较的 Meta 分析 [J]. *中华妇幼临床医学杂志 (电子版)*, 2019, 15(2): 171-179.

( 本文编辑: 邓芳明 )