

经鼻高流量氧疗应用于2019冠状病毒病(COVID-19)重型患者的临床经验

何国军¹, 韩一骄¹, 方强², 周建英³, 盛吉芳⁴, 李彤⁵, 浦其斌¹, 陈爱君¹, 戚志洋¹, 孙丽君¹, 蔡洪流²

1. 浙江大学医学院附属第一医院呼吸治疗科, 浙江 杭州 310003

2. 浙江大学医学院附属第一医院重症医学科, 浙江 杭州 310003

3. 浙江大学医学院附属第一医院呼吸内科, 浙江 杭州 310003

4. 浙江大学医学院附属第一医院感染科, 浙江 杭州 310003

5. 浙江大学医学院附属第一医院急诊科, 浙江 杭州 310003

[摘要] 2019冠状病毒病(COVID-19)患者以急性I型呼吸功能衰竭为突出表现。合理有效的呼吸支持是此类患者最重要的脏器支持手段。经鼻高流量氧疗(HFNC)较其他无创呼吸支持手段具有更大优势。COVID-19重型患者氧合水平波动大、病情进展迅速, HFNC应用时机宜早, 老年患者不宜长期使用。早期使用时需要做好患者教育, 提高依从性; 使用中注意选择合适型号的鼻塞导管, 注意鼻塞导管是否在位并及时评估鼻腔和上呼吸道的通畅。存在排痰风险或呼吸窘迫症状明显的患者建议初始即给予最高水平的支持(37℃的湿化温度、60 L/min的流量), 否则可先给予低水平的参数并逐步上调; 无慢性呼吸系统疾病时氧合目标可维持95%以上以降低频繁的低氧、缺氧风险。使用中采用适当措施减少飞沫和气溶胶传播风险, 采取必要的医院感染防控措施。

[关键词] 2019冠状病毒病; 严重急性呼吸综合征冠状病毒2; 新型冠状病毒感染; 重症; 危重症; 经鼻高流量氧疗; 呼吸治疗

[中图分类号] R68 **[文献标志码]** A

Clinical experience of high-flow nasal cannula oxygentherapy in severe corona virus disease 2019 (COVID-19) patients

HE Guojun¹, HAN Yijiao¹, FANG Qiang², ZHOU Jianying³, SHEN Jifang⁴, LI Tong⁵, PU Qibing¹, CHEN Aijun¹, QI Zhiyang¹, SUN Lijun¹, CAI Hongliu² (*Department of Respiratory Therapy, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University*)

收稿日期:2020-03-06 接受日期:2020-03-28 在线优先出版日期:2020-04-03

基金项目:浙江省重点研发计划应急攻关项目(2020C03123)

第一作者:何国军(1981—),男,硕士研究生,主管技师,主要从事呼吸治疗技术相关研究;E-mail: repchina@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0001-7151-1121>

通信作者:蔡洪流(1970—),男,硕士,副主任医师,主要从事重症医学领域相关疾病研究;E-mail: 1193001@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0003-3783-8328> 方强(1956—),男,硕士,主任医师,硕士生导师,主要从事重症医学领域相关疾病研究;E-mail: 1183005@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0002-7853-1034>

School of Medicine, Hangzhou 310003, China; 2. Intensive Care Unit, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China; 3. Department of Respiratory Medicine, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China; 4. Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China; 5. Department of Emergency, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China)

Corresponding authors: CAI Hongliu, E-mail: 1193001@zju.edu.cn, <https://orcid.org/0000-0003-3783-8328>; FANG Qiang, E-mail: 1183005@zju.edu.cn, <https://orcid.org/0000-0002-7853-1034>

[**Abstract**] Acute respiratory failure due to acute hypoxemia is the major manifestation in severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) induced by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. Rational and effective respiratory support is crucial in the management of COVID-19 patients. High-flow nasal cannula (HFNC) has been utilized widely due to its superiority over other non-invasive respiratory support techniques. To avoid HFNC failure and intubation delay, the key issues are proper patients, timely application and improving compliance. It should be noted that elder patients are vulnerable for failed HFNC. We applied HFNC for oxygen therapy in severe and critical COVID-19 patients and summarized the following experiences. Firstly, to select the proper size of nasal catheter, to locate it at suitable place, and to confirm the nose and the upper respiratory airway unobstructed. Secondly, an initial flow of 60 L/min and 37°C should be given immediately for patients with obvious respiratory distress or weak cough ability; otherwise, low-level support should be given first and the level gradually increased. Thirdly, to avoid hypoxia or hypoxemia, the treatment goal of HFNC should be maintained the oxygen saturation (SpO₂) above 95% for patients without chronic pulmonary disease. Finally, patients should wear a surgical mask during HFNC treatment to reduce the risk of virus transmission through droplets or aerosols.

[**Key words**] Corona virus disease-19; Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; Novel coronavirus infection; Severe; Critical illness; High-flow nasal cannula oxygen therapy; Respiratory therapy

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2020, 49(2): 0-0.]

2019 冠状病毒病 (corona virus disease 2019, COVID-19) 是由严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (……) 感染导致的肺炎。与大多数病毒性肺炎患者类似, 脏器功能支持是此类患者目前最主要的救治手段^[1]。COVID-19 重型患者呼吸功能异常以低氧血症最为突出^[2]。如何及时、有效地纠正低氧血症、缓解患者呼吸窘迫和缺氧导致的继发器官损伤和功能障碍, 并尽可能减少呼吸相关并发症对改善患者预后具有重要意义。经鼻高流量氧疗 (high-flow nasal cannula oxygen therapy,

HFNC) 是一种新型的呼吸支持技术^[3], 通过鼻腔输送充分加温湿化、预设氧浓度的混合气体 [气流量最大可调至 60 ~ 80 L/min, 吸入氧浓度 (FiO₂) 为 21% ~ 100%] 来改善患者的呼吸窘迫症状, 纠正低氧血症。近年来, HFNC 的应用日趋活跃, 其应用领域包括急性低氧性呼吸衰竭^[4-5]、高危二次插管患者拔管后呼吸支持的序贯治疗^[6]以及针对 II 型呼吸衰竭患者的临床应用^[7-8]等。HFNC 在 COVID-19 患者救治过程中的使用率达到 63.5%, 在存活患者中使用率高达 85%^[2]。

2020年3月6日为止,浙江大学医学院附属第一医院之江院区重症医学科共收治37例重型、危重型患者,其中36例接受HFNC治疗。男性25例,女性11例,年龄(65 ± 15)岁,60岁以上患者占比62%。结果26例患者治愈出院,10例(28%)进行了气管插管机械通气。本文总结HFNC在COVID-19重型、危重型患者中的应用时机、提高患者依从性、鼻塞导管佩戴方法、参数调整等临床具体问题与同道分享。

1 COVID-19重型患者应用HFNC时机宜早,老年患者应谨慎

国家卫生健康委员会发布的COVID-19诊治方案建议对重型患者给予合理的氧疗,当普通氧疗不能解决患者的低氧血症和呼吸窘迫时可考虑使用HFNC^[1]。我们临床观察发现,很多COVID-19重型患者早期没有明显的呼吸窘迫现象,其缺氧状态极易被忽视,从而导致其他脏器的缺氧损伤和功能障碍^[9]。我们体会,当患者胸部影像学有明显改变时,即应给予持续的氧饱和度监测;若不吸氧的状态下氧饱和度低于93%,无论患者是否有明显呼吸窘迫症状或胸闷、气急主诉,均应给予氧疗。HFNC在维持低氧血症患者的氧合和舒适性方面较普通氧疗和无创正压通气更具优势,管理相对简单,使得HFNC成为轻中度呼吸衰竭患者呼吸支持的首选方式,但也存在滥用现象^[10]。有研究显示,因HFNC治疗失败而延误气管插管的患者住院时间和病死率均显著增加^[5,11]。因此,临床应避免因为患者脉搏血氧饱和度(pulse oxygen saturation, SpO₂)改善而延误了更高级呼吸支持方式的实施。COVID-19重型患者病情进展迅速,我们在治疗过程中要严密观察HFNC的效果。通常情况下,如果HFNC高浓度吸入(>60%)1~2h患者氧合指数仍持续降低(<150 mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa)或呼吸窘迫症状明显加重或合并其他脏器功能不全时,应及时行气管插管机械通气^[12]。需要注意的是,老年患者合并症多,呼吸代偿空间有限,不宜过度使用HFNC。

我们建议,HFNC介入时机宜早,符合以下指征的COVID-19患者应予持续氧饱和度监测并积极应用HFNC:①患者静息状态下SpO₂ < 93%或活动时SpO₂ < 90%;②明显的呼吸窘迫(呼吸频

率持续 > 25 次/min)或有明显胸闷、气急主诉;③患者氧合指数(PaO₂/FiO₂) < 300;④患者合并慢性阻塞性肺病或其他基础肺部疾病;⑤患者肺部影像学(CT、超声等)检查结果显示病变明显进展。同时需要严格把握插管时机,老年患者的气管插管指征可以适当放宽,以防延误治疗。

2 治疗前需要做好患者呼吸功能的评估和沟通

治疗前与患者沟通的主要目的是为了提高患者对治疗的认识和依从性^[13]。疫情初期,大部分患者对HFNC治疗不理解、治疗时不耐受,甚至拒绝治疗。经呼吸治疗师对患者进行充分的呼吸功能评估和沟通,重点解释HFNC的原理以及对疾病恢复的潜在好处,包括可能的不适感的来源,以及在日常活动时怎么处理鼻塞导管等,绝大多数患者能理解并积极配合HFNC治疗。在良好的医患沟通和合理的参数调整下绝大多数患者可顺利过渡到HFNC,且可不间断使用。本文资料中仅有一例在治疗2h后仍然不耐受且通过参数调整未能有改善,予改文丘里面罩给氧。大多数患者在24h后已习惯于HFNC治疗,极少有不适主诉,甚至有部分患者不愿意再改回普通氧疗。

我们体会,无明显呼吸窘迫症状但PaO₂/FiO₂较低的患者使用HFNC可能碰到依从性问题,需要从多方面做好患者的沟通工作。绝大多数患者经呼吸功能评估和良好的沟通后可以耐受HFNC。

3 治疗过程中密切关注患者上呼吸道的通畅性

上呼吸道的通畅性直接关系到HFNC治疗的效果,而临床上很容易忽视该问题。经鼻高流量氧疗的经鼻途径非常重要。COVID-19重型患者由于肺部炎症渗出明显,导致肺顺应性降低、潮气量下降、呼吸频率加快;严重者可进展为急性呼吸窘迫综合征,死腔通气比例明显增加^[14],呼吸做功进一步增加^[15],长时间的代偿极易引起呼吸疲劳。同时,过强的自主呼吸也会进一步加重肺损伤^[16-17]。HFNC经鼻给予的高速气流可有效冲刷上呼吸道的死腔(约50 mL)^[18],降低死腔通气比例。当设置45 L/min流量时上气道死腔气体可在500 ms内被冲刷干净^[19]。同时,经鼻途径的高流量更易在咽喉部位形成一定程度的正压(尤其是当患者完全通过鼻腔呼吸时)^[20-21],有助于维持呼气末肺容积^[22],对防止肺泡萎陷也有一定

的作用。这两方面的生理学效应均有助于降低氧耗,缓解患者的呼吸窘迫症状^[23]。

我们碰到过三种因上呼吸道不畅通导致的 HFNC 效果不佳情况:①患者有严重的鼻炎,导致鼻腔阻力明显增高,气流难以通过鼻腔进入上呼吸道。这类患者通常有明显的张口呼吸和鼻音。此时不仅吸入氧浓度不稳定,加温湿化打折扣,更重要的是丧失了 HFNC 上呼吸道死腔冲刷和呼气末正压的功能,影响治疗效果。②患者两侧鼻腔置管(胃管和鼻肠管,气管插管拔管后的患者),也相应增加了鼻腔阻力。③体型肥胖的患者。此类患者存在体位不易保持,口咽部脂肪和腺体增生、张口呼吸、夜间舌后坠等问题,同样增加 HFNC 经鼻气路的阻力。对于这三类患者,从提高血氧含量的角度,经鼻的高流量氧疗或许不是最好的办法,可改为面罩连接 HFNC 管路给氧或无创正压通气治疗。在鼻塞导管型号的选择方面,可尝试更换小号的导管,原则上鼻塞导管外径应不超过鼻孔内径的 50%^[24]。

4 正确佩戴鼻塞导管

为了预防医院交叉感染,COVID-19 患者接受 HFNC 治疗时通常需要佩戴外科口罩来防止飞沫传播,此时较容易发生的是不经意的鼻塞导管的移位和脱落(图 1A),尤其当患者自主运动比较频繁、体位改变,下床进行康复锻炼的前后尤其要注意。我们碰到多例患者突发氧饱和度下降,检查后发现是鼻塞导管不在位,患者实际并未吸氧导致。因此当患者接受 HFNC 治疗而又在短时间内出现氧饱和度的下降时,首先需要确认鼻塞导管是否在位和有无接口脱开的情况。临床上几乎所有患者都会发生鼻塞导管移位和接口脱开情况,应随时检查。妥善固定鼻塞导管(图 1B)和加热管路(图 2)并确保位置和深度合理是 HFNC 治疗成功的第一步。我们体会,尽管 HFNC 简单易行,仍需要严格执行规范的操作和管理流程。应充分利用设备原配的各部件保证鼻塞导管位置正确,注重细节管理。

5 掌握 HFNC 治疗参数的意义、相互之间的关系和调整方法

5.1 湿化温度

湿化温度是 HFNC 区别于普通氧疗的重要参



A:患者右侧鼻塞导管不在鼻腔内,右侧鼻塞与支架脱离,导致漏气,患者实际吸入的流量远低于设置值;B:鼻塞导管在位,支架未脱开,固定带固定妥当无牵拉。

图 1 鼻塞导管佩戴方式

Figure 1 Fixation method of the nasal catheter

数。不经过加温湿化的高速气流极易引起口鼻腔黏膜的干燥出血损伤^[25];而加温湿化则可明显改善高流量下患者的舒适性和依从性^[26]。在有明显呼吸窘迫的 COVID-19 患者中,人体自身对吸入气的加热和加湿所需的代谢消耗也是不可忽视的^[27]。减少呼吸过程中的这种代谢消耗的程度可以给患者带来潜在的降低氧耗和呼吸做功好处。最近 COVID-19 患者的尸体解剖结果表明,患者深部气道有大量黏痰附着,严重影响患者通气^[28]。HFNC 恰好迎合了该病理改变,尤其适合有排痰障碍或合并基础肺部疾病的患者。

在舒适性方面,很多患者对 HFNC 不耐受也恰恰是因为气体温度过高^[29]。因此,在湿化温度的调节上除了需要注意评估患者的咳嗽咳痰能力、痰液性状,也要考虑患者对温度的耐受。如果患者有明确的排痰问题,我们通常初始设置 37℃,后续再根据实际情况调整。如果患者没有排痰的问题,初始可设置 31~34℃。需要注意的是,如



A:正确的加热管路放置:鼻塞导管处于相对高位,防止冷凝水吸入;B:不正确的加热管路放置:鼻塞导管未处于相对高位,易发生冷凝水误吸。

图2 加热管路的放置方式

Figure 2 The placement of the heating tube

果患者鼻腔有胃管放置,当设置 37 ℃ 时,有可能在鼻腔开口形成较多的冷凝水,给患者带来不适,因此需要根据患者实际情况调整温度或适当调整鼻塞导管的位置。

5.2 气体流量

流量是 HFNC 区别于普通氧疗最重要的参数。从 HFNC 的原理考虑,唯有足够高的流量,才能快速冲刷死腔和产生一定呼气末正压通气效应^[19],从而改善肺部的病理生理改变,缓解呼吸窘迫症状、提高血氧饱和度。然而,部分患者对于流量非常敏感。40 L/min 的流量是大部分患者实现有效治疗的基础流量^[30],部分患者甚至可能会需要高达 60 L/min 的流量。

我们的经验表明,患者对高速气流的耐受性取决于呼吸窘迫症状是否明显。部分 COVID-19 重型患者初期虽然低氧血症较重,但呼吸窘迫症状并不明显,对高速气流会有明显的不适应。对于这类患者,我们建议初始从低流量(如 30L/min 甚至以下)开始逐渐往上调整,直至能耐受的最高流量,后期再根据病情的变化调整。而对于有明显呼吸窘迫症状、低氧血症较明显的患者,在前期给予充分沟通的基础上,直接给予 60 L/min 的流量,患者呼吸窘迫症状可以快速缓解,通常也不

存在依从性问题^[29,31]。

5.3 吸入氧浓度

从临床监测和评估的角度来说, PaO_2/FiO_2 比值是比较准确的评价氧合功能的指标^[32,33]。由于部分 COVID-19 重型患者氧合功能恶化迅速, FiO_2 的稳定、可监测对于 COVID-19 重型患者的监护治疗尤为重要。普通氧疗工具包括鼻导管、面罩等,其 FiO_2 随患者呼吸形态的改变而改变^[34]。当 HFNC 流量低于 40 L/min 或浓度高于 70% 时,随着潮气量增加,患者实际的吸入氧浓度也会低于设置值^[30]。但总体来说,在合适设置流量参数的情况下,患者实际吸入氧浓度较普通氧疗波动幅度更小^[35]。

肺脏是新型冠状病毒感染的首要靶器官,肺部炎症导致的低氧性呼吸衰竭乃至急性呼吸窘迫综合征是 COVID-19 重型患者的主要表现^[9]。根据目前的临床证据,保守性氧疗仍是较推荐的氧疗策略^[36]。但在实际临床治疗中我们观察到,大多数 COVID-19 重型患者由于肺部渗出实变导致的肺内分流和小肺通气,低水平的活动量也极易引起患者氧饱和度的大幅波动(最高达到 10% 以上),容易造成恶性循环。有部分患者静息氧饱和度虽然在 93% 以上,但回顾发现其 24 h 饱和度低于 75% 的次数多达 350 次。对于此类患者,是否需要提高静息状态下的氧饱和度目标虽无明确证据,但有一点是明确的,在重型患者的治疗过程中需要做到氧供和氧耗平衡,尽可能减少氧债^[37]。所以,若无明确慢性低氧性疾病,我们建议当活动时患者饱和度低于 85% 时,提高静息氧饱和度目标到 95% 以上,防止频繁出现的低氧血症甚至组织缺氧。

我们体会,应该以管理机械通气的方式进行 HFNC 精细化参数调整。湿化温度、气流量和氧浓度既分别对应不同的治疗目的,又有一定程度的相互关联。参数的调整需要有明确的目标,比如为了快速提高氧饱和度,一定首选吸入氧浓度的调整;而为了降低动脉血二氧化碳水平则应提高气流量,但在部分机型需要注意气流量的提高可降低 FiO_2 ,应同步调整吸入氧浓度。COVID-19 重型患者的低氧血症具有较大波动和可能迅速恶化的特点,无创的治疗方式使得患者在 HFNC 的整个过程中具有极高的参与度,参数调整要时刻关注患者的耐受性。

6 防止冷凝水吸入和对气流的干扰

对吸入气体的加温湿化既是避免高流量气体吸入对鼻腔、气道黏膜损伤的重要方法,也是促进排痰的基础手段。加温湿化后高流量管路内不可避免的产生冷凝水。COVID-19 是病毒性肺炎,及时清理冷凝水对预防意外的吸入导致的继发细菌感染和提高患者依从性有重要意义。有研究显示,冷凝水的产生主要与湿化温度、室内气温和气流流量有关,温度越高、室温越低,冷凝水量越多;气流流量越高,冷凝水越少^[38]。在机械通气患者,冷凝水进入气道是引起呼吸机相关性肺炎的独立危险因素^[39]。HFNC 治疗时如果频繁有冷凝水进入患者鼻腔其实也是一种误吸;同时,管路内冷凝水量较多时,会阻碍高速气流,引起气流抖动和冲击,严重影响患者的舒适度和依从性。在日常使用时,尽可能将管路置于低位(图 2);进行影响到患者体位的操作时,及时清理冷凝水。

7 重视 HFNC 使用中的医院感染问题

COVID-19 属于乙类传染病,按照甲类管理,具有极强的传染性,治疗过程中的病毒播散问题需要加以重视。根据现有资料,相比其他无创呼吸支持手段,HFNC 虽无更强病毒传播风险,仍应按照医院感染要求严格做好感染控制工作。COVID-19 传播源主要为被感染的患者,其传播途径主要是呼吸道飞沫和接触传播,密闭环境下高浓度气溶胶暴露也可能导致传播^[1]。已有的研究结果显示,HFNC 时的感染播散和流量大小有关,当流量从 10 增加到 60 L/min 时,患者呼出气的弥散范围从(65 ± 15) mm 增加到(172 ± 33) mm^[40]。正确佩戴鼻塞导管时,患者呼出气体的扩散范围有限,不会造成病毒的传播。另外,患者咳嗽可明显增加飞沫扩散距离,HFNC 时给患者佩戴外科口罩可明显降低扩散风险^[41]。此外,建议使用一次性加热管路套装和鼻塞导管,单人单用,使用后按照医院感染规范丢弃。空气过滤棉片也要做到单人单用,使用附带消毒管路进行内部气路的高温消毒;外表面使用 75% 乙醇或含氯消毒液完整擦拭后外罩一次性防尘罩后备用^[24]。

8 结 语

对于 COVID-19 重型患者,HFNC 可以提供部

分舒适有效的呼吸支持。与急性呼吸窘迫综合征治疗中呼气末正压、潮气量、液体管理和体外二氧化碳清除等管理一样,需要根据患者的个体差异进行个体化调节^[42]。只有时刻注意使用中的诸多细节问题,比如鼻塞导管、加热管路和参数的调整等,才能顺利、高效的完成 COVID-19 重型患者的基础呼吸支持,既为原发病的治疗争取时间,又可有效避免有创机械通气带来的各种并发症。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[A/OL]. 国卫办医函[2020]184号.(2020-03-03)[2020-03-04]. http://ivdc.chinacdc.cn/kyjz/202001/t20200121_211337.html. National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment of novel coronavirus pneumonia (Trial version 7) [A/OL]. No. 184 [2020] of the General Office of the National Health Commission, (2020-03-03) [2020-03-04]. http://ivdc.chinacdc.cn/kyjz/202001/t20200121_211337.html. (in Chinese)
- [2] YANG X, YU Y, XU J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study[J]. *Lancet Respir Med*, 2020. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会呼吸危重症医学学组,中国医师协会呼吸医师分会危重症医学工作委员会. 成人经鼻高流量湿化氧疗临床规范应用专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42(2): 83-91. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.02.003. Respiratory & Critical Care Medicine Group of Chinese Thoracic Society, Respiratory & Critical Care Medicine Committee of Chinese Association of Chest Physician. Expert consensus of high-flow nasal cannula oxygen therapy on clinical application regularity[J]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2019, 42(2): 83-91. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.02.003.
- [4] PARKE R L, MCGUINNESS S P, ECCLESTON M L. A preliminary randomized controlled trial to assess effectiveness of nasal high-flow oxygen in intensive care patients[J]. *Respir Care*, 2011, 56(3): 265-270. DOI:10.4187/respcare.00801.
- [5] FRAT J P, THILLE A W, 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] CHATILA W, NUGENT T, VANCE G, et al. The effects of high-flow vs low-flow oxygen on exercise in advanced obstructive airways disease [J]. **Chest**, 2004,126(4):1108-1115. DOI:10.1378/chest.126.4.1108.
- [7] FRASER J F, SPOONER A J, DUNSTER K R, et al. Nasal high flow oxygen therapy in patients with COPD reduces respiratory rate and tissue carbon dioxide while increasing tidal and end-expiratory lung volumes: a randomised crossover trial[J]. **Thorax**,2016,71(8):759-761. DOI:10.1136/thoraxjnl-2015-207962.
- [8] 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. DOI:10.1016/j.rmed.2009.12.016.
- [9] PARKE R L, MCGUINNESS S P, ECCLESTON M L. A preliminary randomized controlled trial to assess effectiveness of nasal high-flow oxygen in intensive care patients [J]. **Respir Care**, 2011, 56(3):265-270. DOI:10.4187/respcare.00801.
- [10] RICARD J D, MESSIKA J, SZTRYMF B, et al. Impact on outcome of delayed intubation with high-flow nasal cannula oxygen: is the device solely responsible? [J]. **Intensive Care Med**, 2015, 41(6):1157-1158. DOI:10.1007/s00134-015-3766-5.
- [11] KANG B J, KOH Y, LIM C M, et al. Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality [J]. **Intensive Care Med**, 2015,41(4):623-632. DOI:10.1007/s00134-015-3693-5.
- [12] CHATILA W, NUGENT T, VANCE G, et al. The effects of high-flow vs low-flow oxygen on exercise in advanced obstructive airways disease [J]. **Chest**, 2004, 126(4):1108-1115. DOI:10.1378/chest.126.4.1108.
- [13] TÓTH T, DINYA E. Feasibility of tailored patient education[J]. **Orv Hetil**,2013,154(11):403-408. DOI:10.1556/OH.2013.29564.
- [14] FERLUGA M, LUCANGELO U, BLANCH L. Dead space in acute respiratory distress syndrome [J]. **Ann Transl Med**, 2018, 6(19):388. DOI:10.21037/atm.2018.09.46.
- [15] FENGMEI G, JIN C, SONGQIAO L, et al. Dead space fraction changes during PEEP titration following lung recruitment in patients with ARDS[J]. **Respir Care**, 2012, 57(10):1578-1585. DOI:10.4187/respcare.01497.
- [16] BROCHARD L. Ventilation-induced lung injury exists in spontaneously breathing patients with acute respiratory failure: Yes [J]. **Intensive Care Med**, 2017,43(2):250-252. DOI:10.1007/s00134-016-4645-4.
- [17] YOSHIDA T, UCHIYAMA A, MATSUURA N, et al. Spontaneous breathing during lung-protective ventilation in an experimental acute lung injury model: high transpulmonary pressure associated with strong spontaneous breathing effort may worsen lung injury [J]. **Crit Care Med**, 2012, 40(5):1578-1585. DOI:10.1097/CCM.0b013e3182451e40.
- [18] BISELLI P, FRICKE K, GROTE L, et al. Reductions in dead space ventilation with nasal high flow depend on physiological dead space volume: metabolic hood measurements during sleep in patients with COPD and controls[J]. **Eur Respir J**,2018,51(5). DOI:10.1183/13993003.02251-2017.
- [19] MÖLLER W, FENG S, DOMANSKI U, et al. Nasal high flow reduces dead space[J]. **J Appl Physiol** (1985), 2017, 122(1):191-197. DOI:10.1152/jappphysiol.00584.2016.
- [20] PARKE R L, ECCLESTON M L, MCGUINNESS S P. The effects of flow on airway pressure during nasal high-flow oxygen therapy[J]. **Respir Care**,2011,56(8):1151-1155. DOI:10.4187/respcare.01106.
- [21] PARKE R L, MCGUINNESS S P. Pressures delivered by nasal high flow oxygen during all phases of the respiratory cycle[J]. **Respir Care**,2013,58(10):1621-1624. DOI:10.4187/respcare.02358.
- [22] CORLEY A, CARUANA L R, BARNETT A G, et al. Oxygen delivery through high-flow nasal cannulae increase end-expiratory lung volume and reduce respiratory rate in post-cardiac surgical patients[J]. **Br J Anaesth**, 2011, 107(6):998-1004. DOI:10.1093/bja/aer265.
- [23] ITAGAKI T, OKUDA N, TSUNANO Y, et al. Effect of high-flow nasal cannula on thoraco-abdominal synchrony in adult critically ill patients[J]. **Respir Care**,2014,59(1):70-74. DOI:10.4187/respcare.02480.
- [24] REA H, S MCAULEY, et al. The clinical utility of long-term humidification therapy in chronic airway disease[J]. **Respir Med**, 2010, 104(4):525-533. DOI:10.1016/j.rmed.2009.12.016.
- [25] OTO J, IMANAKA H, NISHIMURA M. Clinical factors affecting inspired gas humidification and oral dryness during noninvasive ventilation [J]. **J Crit Care**,2011, 26(5):535. e9-535. e15. DOI:10.1016/j.jccr.2010.10.005.
- [26] CUQUEMELLE E, PHAM T, PAPON J F, et al. Heated and humidified high-flow oxygen therapy

- reduces discomfort during hypoxemic respiratory failure[J]. **Respir Care**,2012,57(10):1571-1577. DOI:10.4187/respcare.01681.
- [27] DYSART K, MILLER T L, WOLFSON M R, et al. Research in high flow therapy: mechanisms of action [J]. **Respir Med**, 2009, 103 (10): 1400-1405. DOI:10.1016/j.rmed.2009.04.007.
- [28] 刘 茜,王荣帅,屈国强,等.新型冠状病毒肺炎死亡尸体系统解剖大体观察报告[J].**法医学杂志**,2020,36(1):21-23. DOI:10.12116/j.issn.1004-5619.2020.01.005.
LIU Qian, WANG Rongshuai, QU Guoqiang, et al. Gross examination report of a COVID-19 death autopsy[J]. **Journal of Forensic Medicine**, 2020, 36(1):21-23. DOI:10.12116/j.issn.1004-5619.2020.01.005. (in Chinese)
- [29] 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.
- [30] CHIKATA Y, ONODERA M, OTO J, et al. FIO₂ in an Adult Model Simulating High-Flow Nasal Cannula Therapy [J]. **Respir Care**, 2017, 62 (2): 193-198. DOI:10.4187/respcare.04963.
- [31] CHANQUES G, CONSTANTIN J M, SAUTER M, et al. Discomfort associated with underhumidified high-flow oxygen therapy in critically ill patients [J]. **Intensive Care Med**,2009,35(6):996-1003. DOI:10.1007/s00134-009-1456-x.
- [32] ARDS Definition Task Force, RANIERI V M, RUBENFELD G D, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition [J]. **JAMA**, 2012, 307 (23): 2526-2533. DOI: 10.1001/jama.2012.5669.
- [33] LAI C C, SUNG M I, LIU H H, et al. The ratio of partial pressure arterial oxygen and fraction of inspired oxygen 1 day after acute respiratory distress syndrome onset can predict the outcomes of involving patients [J/OL]. **Medicine (Baltimore)**, 2016, 95 (14): e3333. DOI:10.1097/MD.0000000000003333.
- [34] SIM M A, DEAN P, KINSELLA J, et al. Performance of oxygen delivery devices when the breathing pattern of respiratory failure is simulated [J]. **Anaesthesia**,2008,63(9):938-940. DOI:10.1111/j.1365-2044.2008.05536.x.
- [35] TIRUVOIPATI R, LEWIS D, HAJI K, et al. High-flow nasal oxygen vs high-flow face mask: a randomized crossover trial in extubated patients [J]. **J Crit Care**,2010,25(3):463-468. DOI:10.1016/j.jcrc.2009.06.050.
- [36] SIEMIENIUK R, CHU D K, KIM L H, et al. Oxygen therapy for acutely ill medical patients: a clinical practice guideline [J]. **BMJ**, 2018, 363: k4169. DOI:10.1136/bmj.k4169.
- [37] RIXEN D, SIEGEL J H. Metabolic correlates of oxygen debt predict posttrauma early acute respiratory distress syndrome and the related cytokine response [J]. **J Trauma**, 2000, 49 (3): 392-403. DOI:10.1097/00005373-200009000-00003.
- [38] CHIKATA Y, UNAI K, IZAWA M, et al. Inspiratory tube condensation during high-flow nasal cannula therapy: a bench study [J]. **Respir Care**, 2016,61(3):300-305. DOI:10.4187/respcare.04331.
- [39] KALLET R H. Ventilator bundles in transition; from prevention of ventilator-associated pneumonia to prevention of ventilator-associated events [J]. **Respir Care**, 2019, 64 (8): 994-1006. DOI: 10.4187/respcare.06966.
- [40] HUI D S, CHOW B K, LO T, et al. Exhaled air dispersion during high-flow nasal cannula therapy versus CPAP via different masks [J]. **Eur Respir J**, 2019,53(4). DOI:10.1183/13993003.02339-2018.
- [41] HUI D S, CHOW B K, CHU L, et al. Exhaled air dispersion during coughing with and without wearing a surgical or N95 mask [J/OL]. **PLoS One**, 2012, 7 (12): e50845. DOI:10.1371/journal.pone.0050845.
- [42] CALFEE C S, DELUCCHI K, PARSONS P E, et al. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials [J]. **Lancet Respir Med**, 2014, 2 (8): 611-620. DOI: 10.1016/S2213-2600 (14) 70097-9.

[本文审编 黄华琼 沈 敏]