

DOI:10.13350/j.cjpb.260107

· 论著 ·

# 高流量湿化氧疗对老年低氧性呼吸衰竭患者下 呼吸道菌群特征及炎症微环境的影响

曲忠慧, 李军, 周健\*

(河北省承德医学院附属医院全科医疗科, 河北承德 067000)

**【摘要】** 目的 探讨高流量湿化氧疗(HFNC)对老年低氧性呼吸衰竭患者下呼吸道菌群特征及炎症微环境的影响。  
方法 前瞻性纳入70例老年低氧性呼吸衰竭患者,根据氧疗方式分为HFNC组和传统氧疗(COT)组,每组35例。于基线(T<sub>0</sub>)、治疗72 h(T<sub>1</sub>)和7 d(T<sub>2</sub>)采集诱导痰和血液标本。采用16S rRNA高通量测序分析菌群组成,ELISA法检测炎症因子水平。  
结果 治疗7 d后,HFNC组Shannon指数从3.84降至3.51(下降8.6%),COT组从3.81降至2.94(下降22.8%),组间差异显著( $P < 0.01$ )。COT组假单胞菌属和克雷伯菌属相对丰度分别增至12.48%和10.76%,而HFNC组仅为4.18%和3.47%。HFNC组诱导痰IL-6下降42.05%,COT组仅下降17.30%;血清CRP在HFNC组下降59.47%,COT组下降36.08%。Shannon指数变化与CRP变化呈正相关( $r = 0.682, P < 0.01$ )。HFNC组PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>改善59.38%,住院时间(8.46±2.48 d)较COT组(11.17±3.16 d)缩短2.71 d( $P < 0.01$ )。  
结论 HFNC能有效维持老年低氧性呼吸衰竭患者下呼吸道菌群多样性,抑制致病菌过度生长,改善炎症微环境,从而缩短住院时间,其菌群保护效应可能是改善临床结局的重要机制。

**【关键词】** 高流量湿化氧疗;呼吸道菌群;炎症微环境;低氧性呼吸衰竭;老年患者

**【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5234(2026)01-0034-07

[*Journal of Pathogen Biology*. 2026 Jan.;21(01):34-40.]

## Effects of high-flow nasal cannula therapy on lower respiratory tract microbiota characteristics and inflammatory microenvironment in elderly patients with hypoxic respiratory failure

QU Zhonghui, LI Jun, ZHOU Jian (Department of General Medicine, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei 067000, China)\*

**【Abstract】** **Objective** To investigate the effects of high-flow humidified oxygen therapy (HFNC) on the lower respiratory tract microbiome and inflammatory microenvironment in elderly patients with hypoxic respiratory failure.  
**Methods** Seventy elderly patients with hypoxic respiratory failure were prospectively enrolled and divided into the HFNC group and the conventional oxygen therapy (COT) group according to the oxygen therapy method, with 35 patients in each group. Induced sputum and blood samples were collected at baseline (T<sub>0</sub>), 72 hours after treatment (T<sub>1</sub>), and 7 days after treatment (T<sub>2</sub>). 16S rRNA high-throughput sequencing was used to analyze the microbiome composition, and inflammatory cytokine levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).  
**Results** After 7 days of treatment, the Shannon index decreased from 3.84 to 3.51 (a decrease of 8.6%) in the HFNC group and from 3.81 to 2.94 (a decrease of 22.8%) in the COT group, with significant differences between the two groups ( $P < 0.01$ ). The relative abundances of *Pseudomonas* and *Klebsiella* increased to 12.48% and 10.76%, respectively, in the COT group, compared with 4.18% and 3.47%, respectively, in the HFNC group. Induced sputum interleukin-6 decreased by 42.05% in the HFNC group, compared with only a 17.30% decrease in the COT group. Serum CRP decreased by 59.47% in the HFNC group and by 36.08% in the COT group. Changes in the Shannon index were positively correlated with changes in CRP ( $r = 0.682, P < 0.01$ ). PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> in the HFNC group improved by 59.38%, and the length of hospital stay (8.46 ± 2.48 days) was shortened by 2.71 days compared with the COT group (11.17 ± 3.16 days) ( $P < 0.01$ ).  
**Conclusion** HFNC can effectively maintain lower respiratory tract microbial diversity, inhibit pathogenic bacterial overgrowth, and improve the inflammatory microenvironment in elderly patients with hypoxic respiratory failure, thereby shortening hospital stay. Its protective effect on microbial flora may be an important mechanism for improving clinical outcomes.

**【Keywords】** high-flow humidified oxygen therapy; respiratory flora; inflammatory microenvironment; hypoxic respiratory failure; elderly patients

\* **【通信作者】** 周健, E-mail: zhoujian0716@sina.com

**【作者简介】** 曲忠慧(1984-),女,内蒙古赤峰市人,硕士研究生,主治医师,主要从事老年呼吸相关研究。E-mail:17746108099@163.com

老年低氧性呼吸衰竭是重症医学领域面临的重大挑战,其病死率居高不下<sup>[1]</sup>。随着人口老龄化加剧,此类患者的救治压力日益增大。老年患者因呼吸肌力量减退、肺顺应性下降、免疫功能衰退等生理特点,在发生呼吸衰竭后往往预后不良<sup>[2-4]</sup>。传统氧疗虽能改善氧合,但在维持气道湿化、减少呼吸做功、改善患者舒适度等方面存在明显不足<sup>[5]</sup>。

高流量湿化氧疗(High-flow nasal cannula therapy, HFNC)作为新兴的无创呼吸支持技术,通过提供加温湿化的高流量气体,产生一定程度的呼气末正压,有效冲洗解剖无效腔,在改善氧合的同时降低呼吸做功<sup>[6]</sup>。多项临床研究证实 HFNC 在急性呼吸衰竭患者中的应用价值<sup>[7-9]</sup>,但其对呼吸道微生态的影响机制尚未阐明。

人体下呼吸道存在复杂的微生物群落,这些共生菌群通过维持黏膜稳态、调节局部免疫、抵御病原体定植等机制发挥重要生理功能<sup>[10]</sup>。呼吸衰竭状态下,缺氧、炎症、机械通气等因素易引发呼吸道菌群失调<sup>[11]</sup>。菌群结构的改变不仅影响疾病进程,还与呼吸机相关性肺炎、脓毒症等并发症的发生密切相关<sup>[12]</sup>。呼吸道炎症微环境是连接菌群与宿主互作的核心,炎症因子的产生和释放既受菌群组成影响,又反过来塑造菌群结构。IL-6、TNF- $\alpha$  等促炎因子的持续高表达提示炎症失控,而 IL-10 等抗炎因子的相对不足则预示免疫调节功能受损。老年患者由于存在“炎性衰老”(Inflammaging)现象,其炎症调控能力进一步下降,更易出现炎症级联反应<sup>[13]</sup>。

HFNC 通过优化气道湿化、减少上皮损伤、改善黏液纤毛清除功能,理论上可能对下呼吸道微环境产生有益影响<sup>[14]</sup>。充分的湿化有助于维持气道上皮屏障完整性,减少病原体黏附;适度的正压可改善肺泡通气,缓解局部缺氧,从而影响厌氧菌的生长;高流量冲洗可能减少分泌物滞留,降低细菌负荷。这些生理效应的综合作用可能重塑呼吸道菌群结构,调节炎症反应。

目前针对 HFNC 对老年患者呼吸道菌群影响的研究较少,老年患者作为呼吸衰竭的高危人群,其生理特征和免疫状态使得相关研究更具临床价值。本研究采用前瞻性队列设计,通过高通量测序技术结合炎症标志物检测,系统评估 HFNC 对老年低氧性呼吸衰竭患者下呼吸道菌群特征及炎症微环境的影响,旨在探索其治疗机制,并为优化氧疗策略提供新证据。

## 对象与方法

### 1 研究对象

前瞻性纳入 2025 年 1 月至 2025 年 6 月本院全科

医疗科收治的老年低氧性呼吸衰竭患者 70 例。纳入标准:年龄  $\geq 65$  岁;符合低氧性呼吸衰竭诊断标准( $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg 或  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$  mmHg);需持续氧疗  $\geq 48$  h;意识清楚能配合检查;签署知情同意书。排除标准:需紧急插管或已行机械通气;血流动力学不稳定;昏迷;入组前 2 周内使用抗生素;恶性肿瘤或免疫抑制状态;严重肝肾功能不全。

### 2 研究分组

根据临床医生评估选择氧疗方式分为 HFNC 组和传统氧疗(COT)组。HFNC 组使用经鼻高流量氧疗设备,流量 30~40 L/min,温度 37  $^{\circ}\text{C}$ ;COT 组采用鼻导管或面罩吸氧,流量 2~10 L/min。采用倾向性评分匹配进行 1:1 匹配,匹配变量包括年龄、性别、APACHE II 评分、基础疾病类型及氧合指数。最终每组 35 例。

### 3 样本采集

于基线(T<sub>0</sub>)、治疗 72 h(T<sub>1</sub>)和 7 d(T<sub>2</sub>)采集诱导痰和静脉血标本。诱导痰采用 3%高渗盐水雾化 15~20 min 后收集  $\geq 2$  mL 痰液。痰液部分用于细菌培养,其余离心后分装保存于 -80  $^{\circ}\text{C}$ 。同时采集外周静脉血,EDTA 抗凝管用于血常规,促凝管分离血清后 -80  $^{\circ}\text{C}$  保存。

### 4 下呼吸道菌群分析

采用 QIAamp DNA Mini Kit 提取痰液 DNA,16S rRNA 基因 V3-V4 区 PCR 扩增后在 Illumina MiSeq 平台测序。使用 QIIME2 平台进行生物信息学分析,基于 Silva 138 数据库注释。计算 Shannon 指数、Simpson 指数评估  $\alpha$  多样性,Bray-Curtis 距离进行  $\beta$  多样性分析,LEfSe 方法识别差异物种。

### 5 炎症指标检测

诱导痰上清采用 ELISA 法检测 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 。血清 CRP 采用免疫比浊法,PCT 采用电化学发光法检测。血清 IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-10 采用流式细胞微球阵列技术检测。血常规检测计算中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)。

### 6 结局指标

主要结局指标为下呼吸道菌群  $\alpha$  多样性的变化,以 Shannon 指数相对于基线的变化值( $\Delta\text{Shannon}$ )作为评价指标。次要结局指标包括氧合指数( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ )改善率、炎症指标变化和住院时间。住院时间定义为从开始氧疗至临床医生判断可停止氧疗支持或患者出院的天数。

### 7 统计学分析

采用 SPSS 26.0 和 R 4.3.0 软件。计量资料根据分布特征采用均数  $\pm$  标准差或中位数(四分位间距)表示。组间比较采用  $t$  检验或 Mann-Whitney  $U$  检验, $\alpha$

多样性组内比较采用 Friedman 检验,  $\beta$  多样性采用 PERMANOVA 检验。炎症指标纵向变化采用重复测量方差分析, 相关性采用 Spearman 分析, 多因素分析采用线性回归。多重比较采用 Benjamini-Hochberg 方法校正。所有统计检验均为双侧检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 1 一般资料

2 组患者基线特征比较见表 1, 患者在年龄、性别、基础疾病分布、疾病严重程度评分及实验室检查指标等方面均无统计学差异(均  $P > 0.05$ )。入组时平均 APACHE II 评分为  $17.68 \pm 3.98$  分, 氧合指数为  $177.27 \pm 34.28$  mmHg, 提示患者处于中度低氧性呼吸衰竭状态。

表 1 HFNC 组和 COT 组患者基线特征比较  
Table 1 Comparison of baseline characteristics of patients in the HFNC group and the COT group

变量	HFNC 组 (n=35)	COT 组 (n=35)	统计量	P 值
年龄(岁)	73.26±7.85	72.37±8.13	$t=0.467$	0.642
人口学特征				
男性	21 (60.0%)	20 (57.1%)	$\chi^2=0.059$	0.808
吸烟史	19 (54.3%)	18 (51.4%)	$\chi^2=0.058$	0.810
COPD	16 (45.7%)	15 (42.9%)	$\chi^2=0.057$	0.811
肺炎	12 (34.3%)	13 (37.1%)	$\chi^2=0.062$	0.803
基础疾病				
心力衰竭	7 (20.0%)	7 (20.0%)	$\chi^2=0.000$	1.000
糖尿病	12 (34.3%)	12 (34.3%)	$\chi^2=0.000$	1.000
高血压	23 (65.7%)	22 (62.9%)	$\chi^2=0.062$	0.803
疾病严重程度				
APACHE II 评分	17.86±3.92	17.49±4.06	$t=0.391$	0.697
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	179.43±34.78	175.11±33.92	$t=0.525$	0.601
白细胞计数( $\times 10^9/L$ )	11.46±3.17	11.23±2.98	$t=0.313$	0.755
中性粒细胞比例(%)	77.86±7.93	76.14±8.87	$t=0.853$	0.397
实验室检查				
CRP(mg/L)	67.91±24.86	65.34±23.71	$t=0.444$	0.658
PCT(ng/mL)	0.78 (0.42-1.05)	0.74 (0.39-0.98)	$U=589.0$	0.782

### 2 下呼吸道菌群 $\alpha$ 多样性变化

$\alpha$  多样性分析结果显示, 基线时(T0)患者 Shannon 指数、Simpson 指数和 Chao1 指数均无统计学差异( $P > 0.05$ )。随着治疗时间延长, 2 组菌群多样性均呈下降趋势, 但下降程度存在显著差异(表 2)。Friedman 检验显示, HFNC 组 Shannon 指数在 3 个时间点的变化有统计学意义( $\chi^2 = 28.457, P < 0.01$ ), COT 组变化更为显著( $\chi^2 = 52.629, P < 0.01$ )。 $\Delta$ Shannon 分析显示, HFNC 组  $\Delta$ Shannon 为  $-0.33(-0.58 \sim -0.08)$ , COT 组为  $-0.87(-1.15 \sim -0.59)$ , 2 组差异有统计学意义( $U = 156.261, P < 0.01$ )。见图 1。Simpson 指数和 Chao1 指数的变化趋势与 Shannon 指数一致。治疗 7 d 后, HFNC 组 Simpson 指数降至 0.878, 下降 4.6%; COT 组降至 0.788, 下降 13.4%。Chao1 指数 HFNC 组降至 254(下降 10.6%), COT 组降至 197(下降 29.9%)。

表 2 HFNC 组和 COT 组患者不同时间点  $\alpha$  多样性指数比较  
Table 2 Comparison of  $\alpha$  diversity index between HFNC group and COT group at different time points

指标	时间点	HFNC 组	COT 组	U 值	P 值
Shannon 指数	T0	3.84(3.53-4.14)	3.81(3.49-4.12)	598.232	0.865
	T1	3.63(3.32-3.96)	3.27(2.89-3.65)	352.723	<0.01
	T2	3.51(3.18-3.85)	2.94(2.55-3.32)	218.621	<0.01
Simpson 指数	T0	0.920	0.910		0.723
	T1	0.899	0.848		<0.01
	T2	0.878	0.788		<0.01
Chao1 指数	T0	284	281		0.812
	T1	267	234		<0.01
	T2	254	197		<0.01

表 3 主要菌属相对丰度变化(%)  
Table 3 Changes in relative abundance of major bacterial genera

菌属	HFNC 组		COT 组		组间比较 P 值
	T0	T2	T0	T2	
链球菌属	15.23±3.78	13.82±3.52	14.91±3.64	8.23±2.81	<0.01
嗜血杆菌属	12.76±2.93	11.54±2.68	12.53±3.07	7.31±2.24	<0.01
普雷沃菌属	10.48±2.31	9.83±2.14	10.82±2.38	5.17±1.76	<0.01
韦荣球菌属	8.32±1.89	7.58±1.72	8.46±1.95	4.12±1.48	<0.01
假单胞菌属	3.52±1.18	4.18±1.32	3.76±1.25	12.48±3.82	<0.01
克雷伯菌属	2.81±0.92	3.47±1.03	3.18±0.98	10.76±3.24	<0.01

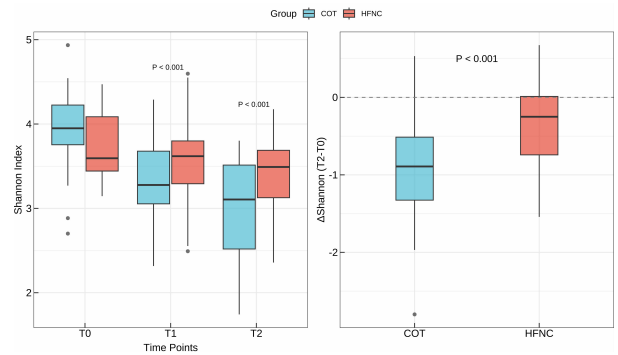


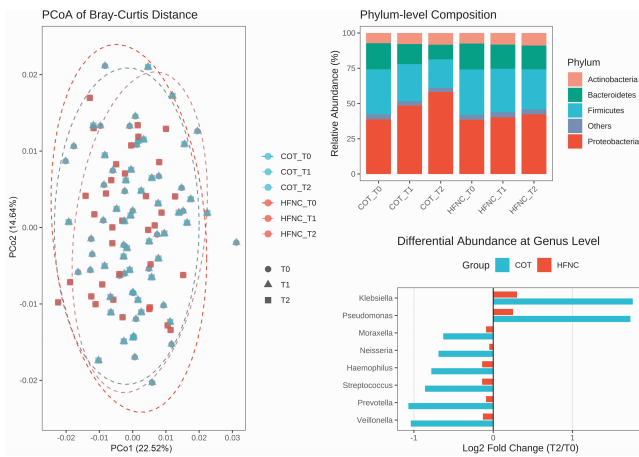
图 1 HFNC 组和 COT 组患者不同时间点 Shannon 指数比较  
Fig. 1 Comparison of Shannon Index between HFNC and COT Groups at Different Time Points

### 3 下呼吸道菌群结构和组成分析

$\beta$  多样性分析揭示了 2 组患者下呼吸道菌群结构的动态变化差异(图 2A)。基于 Bray-Curtis 距离的主坐标分析(PCoA)显示, 基线时 2 组样本聚集较为接近, 随治疗时间延长逐渐分离。PERMANOVA 分析表明, 氧疗方式( $F = 12.853, P < 0.01$ )、时间( $F = 8.462, P < 0.01$ )及二者交互作用( $F = 5.237, P < 0.01$ )均对菌群结构产生显著影响。HFNC 组 3 个时间点样本在 PCoA 图上分布相对集中, 而 COT 组样本随时间推移明显偏移, 提示菌群结构发生较大改变。

门水平菌群组成分析显示(图 2B), 基线时 2 组菌群组成相似, 以变形菌门(*Proteobacteria*, 38.64%)、厚壁菌门(*Firmicutes*, 32.05%)和拟杆菌门(*Bacteroidetes*, 18.41%)为主。治疗 7 天后, HFNC 组菌群组成相对稳定, 仅变形菌门轻度增加

(42.31%);而COT组变形菌门显著增加(58.23%),厚壁菌门(20.12%)和拟杆菌门(10.47%)明显减少,表现出菌群结构简化的趋势。



A 基于 Bray-Curtis 距离的主坐标分析  $\beta$  多样性结果 B 门水平(Phylum)菌群组成结果 C 基于 LEfSe 方法的属水平差异分析  
图 2 下呼吸道菌群结构和组成分析

Fig. 2 Analysis of the structure and composition of the lower respiratory tract microbiome

属水平差异分析显示(图 2C),HFNC 组中,共生菌如链球菌属、嗜血杆菌属、普雷沃菌属等仅轻度下降(log<sub>2</sub>FC -0.09);而 COT 组这些共生菌显著减少(log<sub>2</sub>FC -1.07)。COT 组中潜在致病菌明显增加,假单胞菌属增至 12.48%(log<sub>2</sub>FC 1.73),克雷伯菌属增至 10.76%(log<sub>2</sub>FC 1.76)。LEfSe 分析识别出 15 个差异菌属,其中假单胞菌属(LDA=4.28)和克雷伯菌属(LDA=4.15)是 COT 组的标志性菌属,而链球菌属(LDA=3.85)和普雷沃菌属(LDA=3.62)是 HFNC 组的特征菌属。

#### 4 炎症微环境动态变化

**4.1 局部炎症指标变化** 诱导痰上清液炎症因子检测的重复测量方差分析表明,时间、分组及两者交互作用对各炎症因子水平均有显著影响(表 4)。HFNC 组各炎症因子下降幅度均显著大于 COT 组。IL-6 在 HFNC 组从 284.52±64.78 pg/mL 降至 164.87±44.65 pg/mL(下降 42.05%),而 COT 组仅下降 17.30%。IL-8 和 TNF- $\alpha$  表现出相似的变化趋势(图 3)。重复测量方差分析显示,时间与分组的交互作用对 IL-6( $F=8.234, P<0.01$ )、IL-8( $F=6.789, P<0.01$ )和 TNF- $\alpha$ ( $F=5.432, P<0.01$ )均有显著影响。

**4.2 全身炎症反应变化** HFNC 组系统性炎症控制效果优于 COT 组(图 4),CRP 水平在 HFNC 组从 67.91±24.86 mg/L 降至 27.54±11.83 mg/L(下降 59.47%),而 COT 组仅下降 36.08%。PCT 中位数在 HFNC 组降至 0.35 ng/mL,COT 组降至 0.55 ng/mL,组间差异有统计学意义( $P<0.01$ )。NLR 在

HFNC 组降至 4.82±1.48;而 COT 组仅降至 6.47±1.68,仍处于较高水平(表 5)。血清 IL-6 动态监测显示,HFNC 组下降 55.21%,COT 组下降 30.20%,2 组变化趋势的差异有统计学意义( $F=5.234, P<0.01$ )。血清 IL-10 作为抗炎因子,HFNC 组在 T2 时点显著升高(18.45±6.23 vs 12.87±4.95 pg/mL, $P=0.012$ ),而 COT 组无明显变化。

表 4 诱导痰炎症因子浓度变化(pg/mL)  
Table 4 Changes in inflammatory factor concentrations in induced sputum

指标	组别	T0	T1	T2	变化率 (%)	组内比较 P 值
IL-6	HFNC	284.52±64.78	219.34±54.32	164.87±44.65	-42.05	<0.01
	COT	287.68±67.23	254.76±59.87	237.92±57.34	-17.30	0.012
	组间 P 值	0.842	<0.01	<0.01		
IL-8	HFNC	419.76±94.53	334.58±79.82	264.73±69.47	-36.93	<0.01
	COT	424.38±97.26	384.92±89.56	364.51±84.38	-14.09	<0.01
	组间 P 值	0.839	0.012	<0.01		
TNF- $\alpha$	HFNC	44.82±11.93	34.76±9.87	27.94±7.82	-37.66	<0.01
	COT	45.73±12.68	39.85±10.76	37.62±9.95	-17.74	0.026
	组间 P 值	0.756	0.047	<0.01		

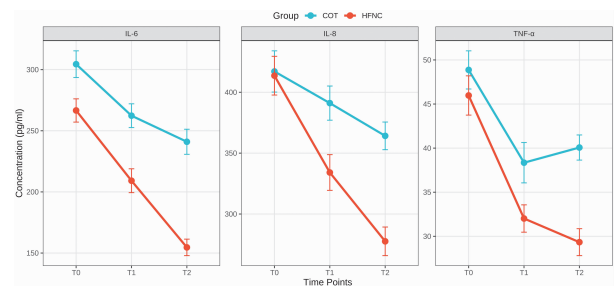


图 3 诱导痰中的局部炎症细胞因子变化  
Fig. 3 Changes of local inflammatory cytokines in induced sputum

表 5 全身炎症指标动态变化  
Table 5 Dynamic changes of systemic inflammatory indicators

指标	组别	T0	T1	T2	F 值	P 值 (交互作用)
CRP (mg/L)	HFNC	67.91±24.86	44.68±17.92	27.54±11.83	7.892	0.001
	COT	65.34±23.71	51.87±19.65	41.76±15.94		
PCT (ng/mL)	HFNC	0.78 (0.42-1.05)	0.52 (0.31-0.73)	0.35 (0.22-0.48)	-	0.003
	COT	0.74 (0.39-0.98)	0.62 (0.38-0.86)	0.55 (0.35-0.75)		
NLR	HFNC	8.46±2.18	6.23±1.79	4.82±1.48	6.543	0.002
	COT	8.31±2.09	7.18±1.87	6.47±1.68		
血清 IL-6 (pg/mL)	HFNC	55.73±17.86	37.82±13.94	24.96±9.87	5.234	0.008
	COT	53.87±16.92	44.76±14.83	37.59±12.74		

#### 5 氧合功能改善和临床结局

2 种氧疗方式均能改善患者氧合状态,但 HFNC 组改善程度更为显著(图 5)。治疗 72 h 后,HFNC 组 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 升至 234.86±39.52 mmHg(改善率 31.42%);COT 组升至 204.73±37.84 mmHg,改善

率仅为 17.23%，组间差异显著( $t=7.582, P<0.01$ )。治疗 7 d 后，HFNC 组  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  达到  $284.72 \pm 44.65$  mmHg，接近正常水平；而 COT 组为  $227.56 \pm 41.39$  mmHg，仍处于轻度低氧血症状态(表 6)。

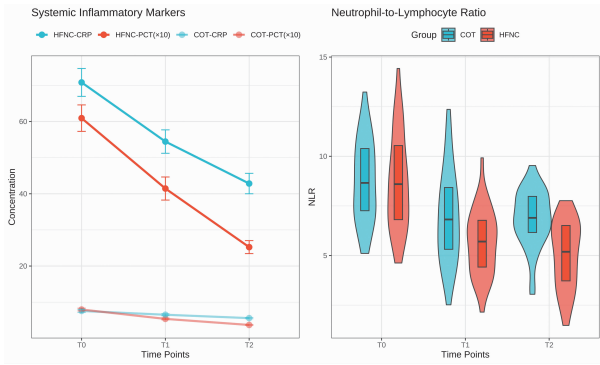


图 4 全身炎症标志物 CRP 和 PCT 的动态变化以及中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)的分布变化  
Fig. 4 Dynamic changes in systemic inflammatory markers CRP and PCT and distribution changes in the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR)

表 6 氧合功能指标变化  
Table 6 Changes in oxygenation function indicators

指标	组别	T0	T1	T2	t 值	P 值
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mmHg)	HFNC	179.43±34.78	234.86±39.52	284.72±44.65		
	COT	175.11±33.92	204.73±37.84	227.56±41.39		
	组间比较	$t=0.525, P=0.601$	$t=3.263, P<0.01$	$t=5.582, P<0.01$		
改善率(%)	T1 较基线	HFNC: 31.42±8.76	COT: 17.23±6.84		7.582	<0.01
	T2 较基线	HFNC: 59.38±12.45	COT: 30.16±9.23		11.254	<0.01

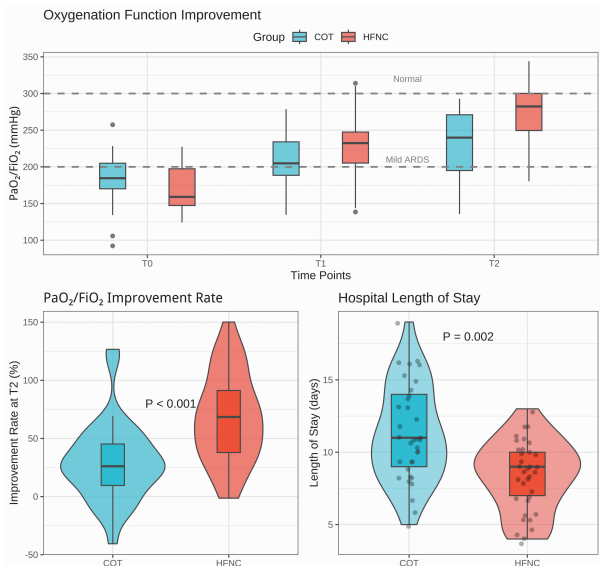


图 5 氧合功能改善和临床结局:氧合指数( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ )动态变化、治疗 7 d 时氧合指数相对基线的改善率以及住院时间比较  
Fig. 5 Improvement in oxygenation function and clinical outcomes: dynamic changes in oxygenation index ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ), improvement rate of oxygenation index relative to baseline at 7 days of treatment, and comparison of hospital stay

如表 7 所示，HFNC 组住院时间( $8.46 \pm 2.48$  d)显著短于 COT 组( $11.17 \pm 3.16$  d)( $t=-3.975, P<0.01$ )。氧疗持续时间 HFNC 组为  $5.77 \pm 1.82$  d，COT 组为  $7.49 \pm 2.18$  d，差异显著( $t=-3.587, P<0.01$ )。需要氧疗升级(包括无创或有创机械通气)的患者比例，HFNC 组为 5.7% (2/35)，COT 组为 20.0% (7/35)，虽然差异未达统计学意义( $P=0.073$ )，但显示出 HFNC 降低治疗升级需求的趋势。

表 7 临床结局比较  
Table 7 Comparison of clinical outcomes

指标	HFNC 组 (n=35)	COT 组 (n=35)	统计量	P 值
住院时间(天)	8.46±2.48	11.17±3.16	$t=-3.975$	<0.01
氧疗持续时间(天)	5.77±1.82	7.49±2.18	$t=-3.587$	0.001
氧疗升级, n(%)	2 (5.7%)	7 (20.0%)	$\chi^2=3.207$	0.073
不良事件				
鼻黏膜干燥, n(%)	5(14.3%)	12(34.3%)	$\chi^2=3.766$	0.052
鼻出血, n(%)	2(5.7%)	4(11.4%)	$\chi^2=0.729$	0.393
面部不适, n(%)	3(8.6%)	7(20.0%)	$\chi^2=1.867$	0.172
总不良事件, n(%)	8(22.9%)	16(45.7%)	$\chi^2=4.049$	0.044

安全性评估显示，HFNC 组总体不良事件发生率(22.9%)显著低于 COT 组(45.7%)，差异有统计学意义( $\chi^2=4.049, P=0.044$ )。最常见的不良事件为鼻黏膜干燥，COT 组发生率(34.3%)高于 HFNC 组(14.3%)。

### 6 菌群多样性与炎症指标的相关性分析

Spearman 相关分析揭示了菌群多样性变化与炎症反应改善之间存在显著相关性(图 6)。 $\Delta\text{Shannon}$  与多个炎症指标变化呈正相关，其与  $\Delta\text{CRP}$  相关性最强( $r=0.682, P<0.01$ )，其次为  $\Delta\text{IL-6}$ ( $r=0.634, P<0.01$ )和  $\Delta\text{IL-8}$ ( $r=0.587, P<0.01$ )，与  $\Delta\text{NLR}$  也呈中度相关( $r=0.456, P<0.01$ )。这表明菌群多样性保持越好( $\Delta\text{Shannon}$  下降越少)，炎症指标改善越明显。进一步分析显示，潜在致病菌相对丰度与炎症指标呈正相关，假单胞菌属和克雷伯菌属的相对丰度与 CRP ( $r=0.523, 0.496$ )和痰 IL-6 ( $r=0.478, 0.452$ )水平均呈显著正相关( $P<0.01$ )。相反，共生菌链球菌属的相对丰度与炎症指标呈负相关( $r=-0.412 \sim -0.386, P<0.01$ )。

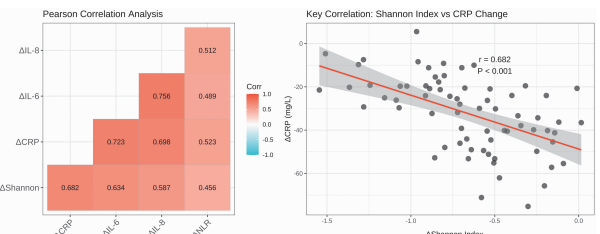


图 6 微生物群多样性与炎症的相关性，以及 Shannon 指数与 CRP 变化之间的相关性  
Fig. 6 Correlation between microbiota diversity and inflammation, and key correlation between Shannon Index and CRP change

## 7 影响菌群多样性变化的多因素分析

多元线性回归分析确定了影响菌群多样性变化的独立预测因素,最终模型解释了  $\Delta$ Shannon 指数总变异的 68.4% (调整  $R^2 = 0.684$ ,  $F = 38.245$ ,  $P < 0.01$ )。如表 8 所示,氧疗方式是最强的独立预测因素 ( $\beta = 0.523$ , 95% CI: 0.412-0.634,  $P < 0.01$ ),表明在控制其他因素后,COT 组 Shannon 指数下降幅度比 HFNC 组多 0.523 个单位。基线 Shannon 指数呈负相关 ( $\beta = -0.287$ ,  $P < 0.01$ ),提示基线菌群多样性越高,治疗后下降幅度越大。疾病严重程度 (APACHE II 评分) 和抗生素使用天数均与菌群多样性下降呈正相关 ( $\beta = 0.045$  和  $0.082$ ,  $P < 0.01$ )。年龄 ( $P = 0.234$ )、基线氧合指数 ( $P = 0.387$ )、吸烟年限 ( $P = 0.156$ ) 和 BMI ( $P = 0.542$ ) 在逐步回归中被剔除,未进入最终模型。亚组分析发现氧疗方式与疾病严重程度存在交互作用 (交互项  $P = 0.018$ )。在 APACHE II 评分较低 ( $< 15$  分) 的患者中,2 种氧疗方式对菌群多样性的影响差异较小;而在评分较高 ( $\geq 15$  分) 的患者中,HFNC 的保护作用更加明显,提示 HFNC 对重症患者的菌群保护效应更为显著。敏感性分析显示,排除使用碳青霉烯类抗生素的患者 ( $n = 12$ ) 后,结果保持稳定 (氧疗方式  $\beta = 0.498$ ,  $P < 0.01$ )。按抗生素使用天数分层 ( $\leq 5$  d vs  $> 5$  d) 分析,HFNC 在 2 个亚组中均显示出菌群保护优势。

表 8 影响 Shannon 指数变化的多因素分析  
Table 8 Multifactor analysis of factors affecting the change of Shannon index

变量	回归系数 ( $\beta$ )	标准误	95% CI	t 值	P 值
氧疗方式 (COT vs HFNC)	0.523	0.057	0.412-0.634	9.175	$< 0.01$
基线 Shannon 指数	-0.287	0.057	-0.398-0.176	-5.035	$< 0.01$
APACHE II 评分	0.045	0.012	0.023-0.067	3.750	$< 0.01$
抗生素使用天数	0.082	0.013	0.058-0.106	6.308	$< 0.01$

## 讨论

本研究通过前瞻性队列观察,系统评估了 HFNC 对老年低氧性呼吸衰竭患者下呼吸道菌群特征及炎症微环境的影响。研究发现 HFNC 能够更好地维持菌群多样性,保护有益共生菌,抑制潜在致病菌过度生长,同时显著改善局部和全身炎症反应。这种菌群保护效应与炎症改善之间存在显著相关性,提示维持呼吸道微生态平衡可能是 HFNC 改善临床结局的重要机制之一。

老年患者呼吸道菌群的稳定性较年轻人更为脆弱,与年龄相关的黏膜免疫功能下降、唾液分泌减少、咳嗽反射减弱等因素密切相关<sup>[15]</sup>。本研究中,即使在 HFNC 组,Shannon 指数也呈现下降趋势,反映了低氧性呼吸衰竭对菌群的普遍影响。缺氧环境改变了呼

吸道的氧化还原电位,为厌氧菌和兼性厌氧菌的生长创造了有利条件<sup>[16-17]</sup>。炎症状态下呼吸道上皮细胞分泌的抗菌肽减少,黏液纤毛清除功能受损,进一步加剧了菌群失调<sup>[18-19]</sup>。本研究中,COT 组菌群多样性下降更为严重,Shannon 指数降幅达到 22.8%,而 HFNC 组仅为 8.6%。这种差异可能与传统氧疗无法提供充分的气道湿化有关,干燥的气体直接损伤气道上皮,破坏黏液层的保护屏障,使病原菌更容易定植<sup>[20]</sup>。相比之下,HFNC 提供的加温湿化气体有助于维持气道上皮完整性和黏液纤毛清除功能<sup>[21]</sup>。

HFNC 组诱导痰中 IL-6、IL-8 和 TNF- $\alpha$  的下降幅度显著大于 COT 组,这种局部炎症的有效控制可能通过多种机制实现。充分的湿化减少了气道上皮的机械损伤,降低了损伤相关分子模式 (DAMPs) 的释放<sup>[22]</sup>。适度的呼气末正压改善了肺泡通气/血流比例,缓解了组织缺氧,从而抑制了缺氧诱导因子 (HIF) 介导的炎症级联反应<sup>[23]</sup>。菌群多样性也可能发挥重要作用,共生菌产生的短链脂肪酸等代谢产物具有抗炎特性,能够调节巨噬细胞的极化状态<sup>[24]</sup>。

NLR 作为简便易得的炎症指标,其下降提示中性粒细胞介导的炎症反应减轻和淋巴细胞功能的恢复<sup>[25]</sup>。血清 IL-10 在 HFNC 组的升高尤其值得关注,这种抗炎因子的增加可能代表了机体免疫调节功能的改善。老年患者常存在慢性低度炎症状态,表现为促炎因子持续升高而抗炎机制相对不足<sup>[26]</sup>。HFNC 通过改善氧合、减轻呼吸肌疲劳、提高患者舒适度等综合效应,可能有助于打破这种炎症失衡状态<sup>[27]</sup>。

本研究揭示了 HFNC 干预下呼吸道菌群多样性与炎症指标的动态关联,这种关联可能源于呼吸道微生态与宿主免疫系统的双向调节。菌群失调可激活模式识别受体、干扰肠-肺轴信号传导,进而触发炎症级联反应;而过度炎症又会破坏局部微环境、损伤上皮屏障,加重菌群紊乱形成恶性循环<sup>[28]</sup>,HFNC 可能通过同步改善这两个环节发挥协同治疗效应。

多因素分析揭示的氧疗方式与疾病严重程度的交互作用具有重要临床指导意义。APACHE II 评分较高的患者往往存在更严重的器官功能障碍和免疫抑制,其呼吸道菌群更容易发生紊乱<sup>[29]</sup>。这类患者从 HFNC 中获益更大,可能与高流量氧疗在改善氧合的同时提供了更好的呼吸支持有关。传统氧疗在重症患者中的局限性更加明显,包括无法有效降低呼吸功、湿化不足导致痰液粘稠、患者耐受性差等。

本研究存在一定局限性。本研究样本量相对较小,可能影响某些亚组分析的统计效能。此外,本研究观察时间为 7 天,未能评估更长期的菌群变化和临床结局。16S rRNA 测序虽然能够提供菌群组成信息,

但无法反映菌群的功能状态。未来研究可采用宏基因组学或宏转录组学方法,深入探讨菌群功能基因的表达变化。诱导痰采集可能存在上呼吸道污染的风险,尽管本研究采取了严格的质控措施,但支气管肺泡灌洗液可能提供更准确的下呼吸道菌群信息。

本研究为理解 HFNC 的治疗机制提供了新的证据,提示了其在维持呼吸道微生态平衡和调控炎症反应方面的优势。这种多维度的保护作用可能是 HFNC 改善老年低氧性呼吸衰竭患者临床结局的重要机制。未来需要更大规模的多中心研究来验证这些发现,并探索基于微生态的个体化氧疗策略。

#### 【参考文献】

- [1] Chen J, Tian Z, Zhang H, et al. Risks of postoperative respiratory failure in elderly patients after hip surgery: a retrospective study [J]. *J Orthop Surg Res*, 2022, 17(1): 140.
- [2] Agusti A, Melen E, DeMeo DL, et al. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene-environment interactions across the lifespan [J]. *Lancet Respir Med*, 2022, 10(5): 512-524.
- [3] Akiyama M, Kaneko Y. Pathogenesis, clinical features, and treatment strategy for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease [J]. *Autoimmun Rev*, 2022, 21(5): 103056.
- [4] Martinez FJ, Agusti A, Celli BR, et al. Treatment Trials in Young Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Pre-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: Time to Move Forward [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 205(3): 275-287.
- [5] Seledtsov VI, von Delwig AA. Oxygen therapy in traditional and immunotherapeutic treatment protocols of cancer patients: current reality and future prospects [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2022, 22(6): 575-581.
- [6] Li J, Albuainain FA, Tan W, et al. The effects of flow settings during high-flow nasal cannula support for adult subjects: a systematic review [J]. *Crit Care*, 2023, 27(1): 78.
- [7] Carratala JM, Diaz-Lobato S, Brouzet B, et al. Efficacy and safety of high-flow nasal cannula therapy in elderly patients with acute respiratory failure [J]. *Pulmonology*, 2024, 30(5): 437-444.
- [8] Nagata K, Horie T, Chohnabayashi N, et al. Home high-flow nasal cannula oxygen therapy for stable hypercapnic COPD: A randomized clinical trial [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 206(11): 1326-1335.
- [9] Ruan B, Nagappa M, Rashid-Kolvear M, et al. The effectiveness of supplemental oxygen and high-flow nasal cannula therapy in patients with obstructive sleep apnea in different clinical settings: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Anesth*, 2023, 88(1): 111144.
- [10] 凌萍,周麟永,陈焯,等. 基于宏基因组学与呼气末二氧化碳监测的重症肺炎患儿抗菌耐药预测模型构建[J]. *中国病原生物学杂志*, 2025, 20(1): 46-51.
- [11] Vidaur L, Guridi A, Leizaola O, et al. Respiratory dysbiosis as prognostic biomarker of disease severity for adults with community-acquired pneumonia requiring mechanical ventilation [J]. *Pneumonia (Nathan)*, 2025, 17(1): 10.
- [12] Li R, Li J, Zhou X. Lung microbiome: new insights into the pathogenesis of respiratory diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 19.
- [13] Dugan B, Conway J, Duggal NA. Inflammaging as a target for healthy ageing [J]. *Age Ageing*, 2023, 52(2): afac328.
- [14] Krawec P, Marshall K, Odunayo A. A review of high flow nasal cannula oxygen therapy in human and veterinary medicine [J]. *Top Companion Anim Med*, 2022, 46(1): 100596.
- [15] 陈文丽,万超,庞桂芬. 哮喘急性发作期患者下呼吸道病原体与肺部感染的相关性及作用机制研究[J]. *中国病原生物学杂志*, 2024, 19(3): 291-296.
- [16] Burtscher J, Mallet RT, Pialoux V, et al. Adaptive Responses to Hypoxia and/or Hyperoxia in Humans [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2022, 37(13-15): 887-912.
- [17] Eaton L, Pamenter ME. What to do with low O<sub>2</sub>: Redox adaptations in vertebrates native to hypoxic environments [J]. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 2022, 271(1): 111259.
- [18] Skronska-Wasek W, Durlanik S, Le HQ, et al. The antimicrobial peptide S100A8/A9 produced by airway epithelium functions as a potent and direct regulator of macrophage phenotype and function [J]. *Eur Respir J*, 2022, 59(4): 2002732.
- [19] Johnstone KF, Herzberg MC. Antimicrobial peptides: Defending the mucosal epithelial barrier [J]. *Front Oral Health*, 2022, 3(1): 958480.
- [20] Ni Z, Zhou Y, Tang N, et al. Comparison of actual performance in humidification among different high-flow nasal cannula devices: a bench study [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10(1): 1209977.
- [21] Mukherjee D, Mukherjee R. High-flow nasal cannula oxygen therapy in the management of respiratory failure: A review [J]. *Cureus*, 2023, 15(12): e50738.
- [22] Shen Y, Chen L, Chen J, et al. Mitochondrial damage-associated molecular patterns in chronic obstructive pulmonary disease: Pathogenetic mechanism and therapeutic target [J]. *J Transl Int Med*, 2023, 11(4): 330-340.
- [23] 刘湘宁,黄慧. 关于经鼻高流量氧疗支持在门诊可弯曲支气管镜检查过程中的应用:随机对照研究[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2022, 45(4): 340.
- [24] Duan H, Wang L, Huangfu M, et al. The impact of microbiota-derived short-chain fatty acids on macrophage activities in disease: Mechanisms and therapeutic potentials [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165(1): 115276.
- [25] Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio: an emerging marker of the relationships between the immune system and diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 3636.
- [26] Li X, Li C, Zhang W, et al. Inflammation and aging: signaling pathways and intervention therapies [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 239.
- [27] Wang G, Wang H, Wang Y, et al. Therapeutic effects and the influence on serum inflammatory factors of high-flow nasal cannula oxygen therapy in senior patients with lower respiratory tract infections [J]. *Technol Health Care*, 2022, 30(6): 1351-1357.
- [28] Hou K, Wu ZX, Chen XY, et al. Microbiota in health and diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 135.
- [29] Yalan Q, Jin T. Impact of establishing a respiratory high dependency unit for SCAP patients on the therapeutic effect, prognosis, and expenditure: a retrospective case-control study [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 10703.

【收稿日期】 2025-06-27 【修回日期】 2025-09-18