

# 肿瘤突变负荷在非小细胞肺癌免疫靶向治疗疗效预测中的应用

易善永, 赵玲, 易强, 孔晓煌

郑州大学附属郑州中心医院肿瘤科, 河南 郑州 450007

**摘要:** 免疫检查点抑制剂的使用为晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的治疗掀开了前景广阔的新篇章。然而,目前尚缺乏有力的疗效预测指标来筛选使用免疫检查点抑制剂的患者,使其在未经选择人群中的疗效相对较低,且存在出现免疫相关不良反应的风险。已有的临床试验多使用肿瘤细胞表面程序性死亡配体(PD)-L1 的表达情况来预测疗效,然而预测结果不尽如人意。近年来,随着对肿瘤免疫、肿瘤基因组学及肿瘤微环境研究的深入,肿瘤突变负荷(tumor mutation burden,TMB)对 NSCLC 免疫靶向治疗的疗效预测价值越来越受到重视。本文对 TMB 在 NSCLC 免疫靶向治疗疗效预测的相关研究进行综述。

**关键词:** 非小细胞肺癌; 肿瘤突变负荷; 免疫检查点抑制剂; 免疫靶向治疗

**中图分类号:** R 734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2019)04-0566-04

近年来,随着对肿瘤免疫的研究不断深入,肺癌的免疫治疗也得到飞速发展。其中,程序性死亡受体(programmed death receptor,PD)-1 及程序性死亡配体(programmed death ligand,PD-L)-1 抑制剂作为主力军功不可没。正常情况下,PD-1 和 PD-L1 结合后可以下调 T 细胞活性并诱导 T 细胞凋亡,进而抑制自身免疫反应<sup>[1-2]</sup>。然而,肺癌通常过表达 PD-L1,从而钝化 T 细胞介导的肿瘤杀伤作用并使 T 细胞耗竭,使肿瘤细胞逃避免疫监视,促进肿瘤生长。如果阻断 PD-1/PD-L1 通路则可逆转耗竭的 T 细胞表型,并使抗肿瘤应答正常化<sup>[3]</sup>。鉴于许多临床试验的显著结果,现已有多种免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors,ICI)被批准用于临床。然而,由于 ICI 的价格昂贵且具有免疫相关不良反应,因此如何优化选择获益患者及疗效预测指标便显得至关重要。本文对肿瘤突变负荷(tumor mutation burden,TMB)对非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer,NSCLC)免疫靶向治疗疗效预测的相关研究作一综述。

## 1 NSCLC 的免疫靶向治疗

肺癌的发病率和死亡率在所有恶性肿瘤中均居于首位,其中 80% 以上肺癌为 NSCLC,且大多数在确诊时已为晚期<sup>[4]</sup>。作为晚期 NSCLC 的标准治疗方案,含铂两药联合方案已经进入瓶颈期。而针对表皮生长因子受体(EGFR)/间变性淋巴瘤激酶(ALK)的酪氨酸激酶抑制剂靶向治疗,虽然延长了患者的生存期,但是几乎所有患者在较短的无进展生存期(progression free survival,PFS)后均会出现获得性耐药。因此,对于 NSCLC 患者,需要新的治疗方式来进一步延长生存期,提高生活质量。近年来,ICI 的出现给 NSCLC 的治疗带来了希望。

**1.1 ICI 在晚期 NSCLC 的应用** 近年来,ICI 成为肿瘤治疗领

域的继手术、放疗和化疗之后的后起之秀,不断打破各类肿瘤治疗格局。在晚期黑色素瘤单点突破后,又在晚期 NSCLC 方面取得突破性进展。多项临床研究显示,ICI 在晚期 NSCLC 治疗中能够延长 PFS,且总生存期(overall survival,OS)也明显获益。Brahmer 等<sup>[5]</sup>报道的 CheckMate-017 研究显示,针对经治晚期鳞状细胞型(鳞型)NSCLC 二线使用 Nivolumab 或多西他赛,结果 Nivolumab 组的中位生存期(mOS)为 9.2 个月(95% CI 7.3 ~ 13.3);多西他赛组为 6.0 个月(95% CI 5.1 ~ 7.3)。Nivolumab 组和多西他赛组患者的应答率分别为 20% 和 9%,中位 PFS (mPFS)分别为 3.5 个月和 2.8 个月(*HR* 0.62,95% *CI* 0.47 ~ 0.81,*P* < 0.01)。Borghaei 等<sup>[6]</sup>报道的 CheckMate-057 研究显示,针对经治晚期非鳞状细胞型(非鳞型)NSCLC 二线使用 Nivolumab 或多西他赛,结果 Nivolumab 组和多西他赛组的 mOS 分别为 12.2 个月(95% CI 9.7 ~ 15.0)和 9.4 个月(95% CI 8.1 ~ 10.7)。Nivolumab 和多西他赛的应答率分别为 19% 和 12%,18 个月生存率分别为 39% 和 23%。PD-L1 阳性患者疗效更好。Garon 等<sup>[7]</sup>报道的 KEYNOTE-001 研究显示,Pembrolizumab 对晚期 NSCLC 患者有效率是 19%,中位疗效持续时间是 12.5 个月,PFS 是 3.7 个月,mOS 是 12.0 个月。PD-L1 表达评分至少 50% 的患者有效率为 45%,PFS 为 6.3 个月。基于与细胞毒性化疗相比,OS 改善、应答持续时间更长且不良事件更少,美国国立综合癌症网络(NCCN)推荐 ICI 作为 NSCLC 后续治疗的首选药物。Nivolumab 被批准用于转移性非鳞型 NSCLC 患者在一线化疗时或一线化疗后进展者的后续治疗。根据最近一项比较 Pembrolizumab 与铂类为基础的化疗的 3 期随机试验(Keynote-024),NCCN 推荐 Pembrolizumab 作为 PD-L1 表达水平  $\geq 50\%$  或 EGFR 突变、ALK 重排以及 C-ros 原癌基因 1 酪氨酸激酶(ROS1)重排检测结果阴性或未知患者的一线治疗<sup>[8]</sup>。基于一项 3 期随机试验

(OAK) 评估 Atezolizumab 对比多西他赛单药治疗用于全身治疗期间或之后进展的转移性 NSCLC 患者, 研究显示, Atezolizumab 组比多西他赛组 OS 延长 (15.6 个月 vs 11.2 个月;  $HR$  0.73, 95%  $CI$  0.6 ~ 0.89,  $P = 0.0015$ )<sup>[9]</sup>。NCCN 将 Atezolizumab 作为转移性非鳞型或鳞型 NSCLC 患者后续治疗的推荐修订为 1 类。

1.2 ICI 在 NSCLC 新辅助治疗的应用 ICI 可提高晚期 NSCLC 患者的 OS, 但尚未在可切除 NSCLC 中进行试验。过去十年中在可切除 NSCLC 方面的进展甚微。最近, Forde 等<sup>[9]</sup> 在未治疗的、可手术切除的早期 (I、II 或 IIIA 期) NSCLC 患者中, 术前给予两周期 Nivolumab, Nivolumab 的剂量为 3 mg/kg, 14 d 为 1 个周期, 并在第 1 剂给药后约 4 周进行手术。结果表明, Nivolumab 新辅助治疗具有可接受的副作用, 且不会导致手术延迟; 在切除的 21 个肿瘤中, 20 个被完全切除; 20 个切除肿瘤中的 9 个 (45%) 出现明显病理缓解; PD-L1 (+) 和 PD-L1 (-) 肿瘤均有缓解; 在接受评估的 9 例患者中, 8 例患者在 PD-1 阻断后, 肿瘤和外周血中发现 T 细胞克隆数量系统性增加。由此可见, Nivolumab 新辅助治疗副作用很少, 未导致手术推迟, 在 45% 的切除肿瘤中诱导了明显病理缓解。治疗诱导了外周血中突变相关的新抗原特异性 T 细胞的克隆扩增。

1.3 ICI 联合化疗在晚期 NSCLC 的应用 针对缺乏可靶向突变的晚期 NSCLC 的一线治疗是含铂双药方案化疗。在 PD-L1  $\geq 50\%$  的患者中, Pembrolizumab 已取代细胞毒性化疗, 成为首选一线治疗。在一项 2 期试验中, 与单独化疗相比, 化疗加用派姆单抗可以显著提高客观缓解率 (ORR), 延长 PFS。最近, Gandhi 等<sup>[10]</sup> 在一项双盲 3 期试验中, 以 2:1 的比例随机分配 616 例既往未因肿瘤转移而接受过治疗, 且无 EGFR 或 ALK 敏化突变的转移性非鳞型 NSCLC 患者, 分别接受培美曲塞和铂类药物联合 Pembrolizumab 或安慰剂治疗, Pembrolizumab 的剂量为 200 mg, 21 d 为 1 个周期, 治疗 4 个周期, 随后给予培美曲塞联合 Pembrolizumab 或安慰剂维持治疗, 总共最多 35 个周期。对于安慰剂联合治疗组确认疾病进展的患者, 允许跨线接受 Pembrolizumab 单药治疗。中位随访 10.5 个月后, 在 Pembrolizumab 联合治疗组和安慰剂联合治疗组中, 第 12 个月时的估计 OS 分别为 69.2% (95%  $CI$  64.1 ~ 73.8) 和 49.4% (95%  $CI$  42.1 ~ 56.2) ( $HR$  0.49, 95%  $CI$  0.38 ~ 0.64;  $P < 0.001$ )。在评价的所有 PD-L1 分类中, 均观察到总生存期改善。在 Pembrolizumab 联合治疗组和安慰剂联合治疗组中, mPFS 分别为 8.8 个月 (95%  $CI$  7.6 ~ 9.2) 和 4.9 个月 (95%  $CI$  4.7 ~ 5.5) ( $HR$  0.52, 95%  $CI$  0.43 ~ 0.64,  $P < 0.001$ )。在 Pembrolizumab 联合治疗组和安慰剂联合治疗组中, 3 级或更高级别不良事件的发生率分别为 67.2% 和 65.8%。由此可见, 在既往未接受过治疗, 无 EGFR 或 ALK 突变的转移性非鳞型 NSCLC 患者中, 与单独化疗相比, 培美曲塞和铂类药物标准化疗加用 Pembrolizumab 显著延长了 OS 和 PFS。

## 2 TMB

众所周知, 肿瘤是由基因突变驱动产生的。基因突变包

括两种情况, 一种是生殖细胞突变 (germline mutation), 是来源于精子或卵子这些生殖细胞的突变, 通常身上所有细胞都带有突变, 并且能够遗传给下一代; 另一种是体系突变 (somatic mutation), 又称获得性突变, 是在生长发育过程中或者环境因素影响下后天获得的突变, 只有部分细胞带有突变<sup>[11]</sup>。体细胞在各种诱变剂 (如电离辐射、紫外线、电磁波、吸烟等) 的作用下发生突变, 可表现在 RNA 和蛋白水平, 产生的新抗原、肽段、蛋白片段等被自身免疫系统识别为非自我抗原, 激活 T 细胞, 引起免疫反应。

2.1 TMB 的定义 TMB 是测量某种肿瘤体细胞内编码蛋白的碱基突变数量, 包括插入、替换、缺失等各种形式的突变。TMB 一般以非同义突变 (non-synonymous mutation, NSM) 总数量或每 1Mb (1 兆碱基) 的突变数量来表示, 10/1Mb 的突变相当于肿瘤基因组编码区含有 150 个 NSM。然而, 其中只有 10% 的 NSM 可以产生与主要组织相容性复合物 (MHC) 高亲和力结合的突变肽段。而能够与 MHC 高亲和力结合的肽段又只有 1% 能够被肿瘤患者体内的 T 细胞识别。也就是说 150 个 NSM, 最终可能也只产生 1~2 个新抗原。因此理论上 TMB 越高, 最后能够被 T 细胞识别的新抗原产生也越多。

通俗来讲, TMB 就是肿瘤细胞 DNA 上究竟承载了多少突变, 是从基因组层面对肿瘤的探索。近年来, 许多学者对多种大量肿瘤样本 TMB 分布进行了大量研究。如, Lawrence 等<sup>[12]</sup> 利用全外显子组测序和全基因组测序, 对来自 27 种肿瘤的 3 083 个样本进行分析, 结果发现, 平均每个样本 TMB 为 4.0/Mb, 但是呈现多样性分布, 恶性黑色素瘤和肺癌最高为 100/Mb, 而儿科肿瘤最低平均为 0.1/Mb。此外, 在同种肿瘤中, 不同患者的 TMB 也呈现多样性分布, 如在恶性黑色素瘤和肺癌中, 患者 TMB 从 0.1 ~ 100/Mb 均有分布。Alexandrov 等<sup>[13]</sup> 对来自 30 种肿瘤的 7 042 个样本进行检测, 发现 TMB 从儿科肿瘤 (0.001/Mb) 到恶性黑色素瘤 (400/Mb), 呈现多样性分布; 并且同一肿瘤不同患者间 TMB 也不尽相同。如果考虑到肿瘤本身异质性的话, 同一个样本不同肿瘤细胞中的 TMB 也可能是不相同的。

2.2 TMB 的检测方法 TMB 是一项新兴的肿瘤免疫治疗预测生物标志物, 可以帮助预测某些肿瘤在免疫治疗中的获益程度, 如肺癌、恶性黑色素瘤和膀胱癌等。为了便于描述肿瘤细胞中“负荷”的突变数目, 研究中对 TMB 进行适当的量化, 常用标准是肿瘤每 Mb 基因组序列中的体细胞突变累积数量。二代测序技术 (next generation sequencing) 可以用于检测 TMB, 目前主要包括全基因组测序、全外显子组测序和选择性基因测序等。现在应用较为广泛的是全外显子组测序技术, 及对 30 Mb 蛋白编码外显子序列中 TMB 的统计分析手段, 其本质仍然是对基因突变的分析。

如今, 随着测序技术的发展, 人们开始对血液中的循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA), 进行血液肿瘤突变负荷 (blood tumor mutation burden, bTMB) 检测分析。如 Claret 等<sup>[14]</sup> 对 POPLAR 研究的 273 例患者 (211 份血标本) 及 OAK 研究 797 例患者 (583 份血标本) 进行二代测序分析, 获得血浆 bTMB。结果显示, bTMB  $\geq 16$  的患者中, Atezolizumab 组比多

西他赛组 PFS 时间明显延长( $HR$  0.65, 95%  $CI$  0.47 ~ 0.92)。进行亚组分析发现  $bTMB \geq 16$ , Atezolizumab 组的 mOS 较西他赛组延长(13.5 个月 *vs* 6.8 个月)。这证实了  $bTMB$  与 ICI 的 PFS 获益具有相关性。该研究证实了血液标本进行  $bTMB$  检测的方法学可行性,对无法进行组织检测的 NSCLC 患者可进行  $bTMB$  检测,同时,也提示  $bTMB$  可作为 NSCLC 免疫治疗的一个生物标志物。国内学者对 565 例中国 NSCLC 患者进行  $bTMB$  检测,结果显示,来自 ctDNA TMB 的检测方法与患者配对组织标本 TMB 的检测有很好的 consistency。此外,也有研究表明,虽然  $bTMB$  与 TMB 有很好的分布一致性,但是来自组织的肿瘤相关基因的突变频率要远高于来自血液 ctDNA 的肿瘤特有基因的突变频率<sup>[15]</sup>。因此,如有组织标本,最好用组织标本进行 TMB 检测。实在没有组织标本,也可以考虑用血代替进行  $bTMB$  检测。

### 3 TMB 对 NSCLC 免疫靶向治疗的预测

近年来,ICI 的使用为 NSCLC 免疫治疗带来了新的希望。然而,目前选择受益于免疫治疗的 NSCLC 患者的能力仍然有限。随着相关研究的深入,TMB 已成为一种非常有前景的提示治疗获益的潜在生物标志物。它具有巨大的潜在力,可能引领 NSCLC 免疫治疗进入精准医疗时代。

大量研究已经证实,TMB 的检测方法与免疫治疗疗效显著相关。如 Rizvi 等<sup>[16]</sup>的一项评估 Pembrolizumab 治疗 NSCLC 疗效的研究发现,在探索队列内无持续获益(no durable benefit, NDB)的患者中,NSM 中位数为 148 ( $P = 0.02$ ),而持续临床获益(durable clinical benefit, DCB)的患者中,中位 NSM 数为 302。低 NSM 负荷(低于中位 NSM 负荷数)的患者中仅 13% 的患者达到 DCB ( $P = 0.04$ ),而高 NSM 负荷(高于中位 NSM 负荷数)的患者中 73% 的患者达到 DCB。此外,高 NSM 负荷患者的客观缓解率(ORR)和中位无进展生存期(mPFS)均明显更高(ORR:63% *vs* 0%,  $P = 0.03$ ; mPFS:14.5 个月 *vs* 3.7 个月,  $P = 0.01$ ;  $HR$  0.19, 95%  $CI$  0.05 ~ 0.70)。Kowanetz 等<sup>[17]</sup>报告的大样本研究结果显示,应用 315 基因 NGS 平台检测 454 例 Atezolizumab 治疗患者的治疗前肿瘤组织,中位 TMB 为 9.9 单核苷酸突变(SNVs)/Mb, >75% 百分位数被定义为高 TMB, TMB 较高患者的 PFS、OS 均显著改善,且不依赖于 PD-L1 表达状态。在另一项研究中,Rizvi 等<sup>[18]</sup>研究发现,240 例接受过免疫治疗的晚期 NSCLC 患者中位 TMB 为 7.4 SNVs/Mb,免疫治疗获益患者 TMB 水平更高, TMB 高的患者 DCB、PFS 和 ORR 也明显提高。Carbone 等<sup>[19]</sup>对 CheckMate 026 III 期临床试验的一项回顾性研究结果显示,在高 TMB 的患者中,Nivolumab 治疗组的 ORR 较化疗组明显提高(47% *vs* 28%),且 PFS 明显延长(9.7 个月 *vs* 5.8 个月)。Hellmann 等<sup>[20]</sup>研究发现,Nivolumab 联合 Ipilimumab 治疗高 TMB 患者的 PFS 显著长于化疗。Nivolumab 联合 Ipilimumab 治疗的 1 年 PFS 为 42.6%,化疗的 1 年 PFS 为 13.2%,mPFS 分别为 7.2 个月(95%  $CI$  5.5 ~ 13.2)和 5.5 个月(95%  $CI$  4.4 ~ 5.8) ( $HR$  0.58, 97.5%  $CI$  0.41 ~ 0.81,  $P < 0.01$ )。Nivolumab 联合 Ipilimumab 和化疗的 ORR 分别为 45.3% 和 26.9%。Forde 等<sup>[9]</sup>研

究发现,Nivolumab 新辅助治疗副作用很少,未导致手术推迟。在切除的 21 个肿瘤中,20 个被完全切除,其中 9 个(45%)出现明显病理缓解,且 TMB 可预测 PD-1 阻断后的病理缓解。这些研究采用不同的 TMB 阈值且使用了不同的二代测序平台。通过这些平台进行 TMB 检测的一致性和对高 TMB 定义的一致性是指导临床治疗的关键。未来,应用 TMB 是否可像应用一个生物标志物那样预测 NSCLC 治疗的效果还在评估中,结果非常令人期待。

### 4 展望

随着对肿瘤免疫机制的认识不断深入,TMB 被认为是潜在的预测 NSCLC 免疫治疗疗效的生物标志物;二代测序可以用于检测 TMB。由于 TMB 高的 NSCLC 患者通常表达肿瘤新抗原的概率较高,被免疫系统识别的可能性也就越大,因而其 ICI 治疗的客观应答率亦较高,TMB 与 NSCLC 患者 ICI 治疗的临床疗效呈正相关。未来,TMB 在具体瘤种上的阈值将精细化,与 PD-L1 等联合应用将进一步明确,从而筛选出最佳的免疫治疗获益人群,这将会为 NSCLC 患者带来最全面最有价值的精准治疗指导。

### 参考文献

- [1] Assi HI, Kamphorst AO, Moukalled NM, et al. Immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer [J]. *Cancer*, 2018, 124(2): 248 - 261.
- [2] Ellis PM, Vella ET, Ung YC. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review [J]. *Clin Lung Cancer*, 2017, 18(5): 444 - 459.
- [3] McGranahan N, Furness AJ, Rosenthal R, et al. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade [J]. *Science*, 2016, 351(6280): 1463 - 1469.
- [4] Boloker G, Wang C, Zhang J. Updated statistics of lung and bronchus cancer in United States (2018) [J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(3): 1158 - 1161.
- [5] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(2): 123 - 135.
- [6] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(17): 1627 - 1639.
- [7] Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(21): 2018 - 2028.
- [8] Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(12): 1600 - 1609.
- [9] Forde PM, Chaft JE, Smith KN, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(21): 1976 - 1986.
- [10] Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus

- chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22):2078-2092.
- [11] Martincorena I, Campbell PJ. Somatic mutation in cancer and normal cells[J]. *Science*, 2015, 349(6255):1483-1489.
- [12] Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes[J]. *Nature*, 2013, 499(7457):214-218.
- [13] Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al. Signatures of mutational processes in human cancer[J]. *Nature*, 2013, 500(7463):415-421.
- [14] Claret L, Jin JY, Ferté C, et al. A model of overall survival predicts treatment outcomes with atezolizumab versus chemotherapy in non-small cell lung cancer based on early tumor kinetics[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(14):3292-3298.
- [15] Friedman CF, Postow MA. Emerging tissue and blood-based biomarkers that may predict response to immune checkpoint inhibition[J]. *Curr Oncol Rep*, 2016, 18(4):21.
- [16] Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer[J]. *Science*, 2015, 348(6230):124-128.
- [17] Kowanetz M, Zou W, Shames D, et al. Tumor mutation burden (TMB) is associated with improved efficacy of atezolizumab in 1L and 2L + NSCLC patients[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(1):S321-S322.
- [18] Rizvi H, Sanchez-Vega F, La K, et al. Molecular determinants of response to anti-programmed cell death (PD)-1 and anti-programmed death-ligand 1 (PD-L1) blockade in patients with non-small-cell lung cancer profiled with targeted next-generation sequencing[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(7):633-641.
- [19] Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(25):2415-2426.
- [20] Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22):2093-2104.

收稿日期:2018-08-27 修回日期:2018-09-20 编辑:王国品

(上接第 565 页)

- [10] Ritchie JE, Williams AB, Gerard C, et al. Evaluation of a humidified nasal high-flow oxygen system, using oxygraphy, capnography and measurement of upper airway pressures[J]. *Anaesth Intensive Care*, 2011, 39(6):1103-1110.
- [11] Roca O, Pérez-Terún P, Masclans JR, et al. Patients with New York Heart Association class III heart failure may benefit with high flow nasal cannula supportive therapy: high flow nasal cannula in heart failure[J]. *J Crit Care*, 2013, 28(5):741-746.
- [12] 柴书坤. 经鼻高流量加温湿化吸氧治疗慢性阻塞性肺疾病合并 II 型呼吸衰竭的临床研究[D]. 石家庄:河北医科大学, 2016.
- [13] Maggiore SM, Idone FA, Vaschetto R, et al. Nasal high-flow versus Venturi mask oxygen therapy after extubation. Effects on oxygenation, comfort, and clinical outcome[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190(3):282-288.
- [14] 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.
- [15] Brotfain E, Zlotnik A, Schwartz A, et al. Comparison of the effectiveness of high flow nasal oxygen cannula vs. standard non-rebreather oxygen face mask in post-extubation intensive care unit patients[J]. *Isr Med Assoc J*, 2014, 16(11):718-722.
- [16] Stéphan F, Barrucand B, Petit P, et al. High-flow nasal oxygen vs noninvasive positive airway pressure in hypoxemic patients after cardiothoracic surgery: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2015, 313(23):2331-2339.
- [17] Hernández G, Vaquero C, Colinas L, et al. Effect of postextubation high-flow nasal cannula vs noninvasive ventilation on reintubation and postextubation respiratory failure in high-risk patients: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2016, 316(15):1565-1574.
- [18] Parke R, McGuinness S, Eccleston M. Nasal high-flow therapy delivers low level positive airway pressure[J]. *Br J Anaesth*, 2009, 103(6):886-890.

收稿日期:2018-08-26 修回日期:2018-09-21 编辑:王国品