

· 诊疗方案 ·

家庭无创正压通气临床应用技术专家共识

中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组

近年来无创通气技术取得长足进展,新的通气模式不断涌现,其适应证越来越宽泛,疗效也得到越来越多循证医学证据的支持^[1-4]。随着对睡眠呼吸疾病的认识及诊疗技术的发展,无创通气正逐渐从医院走向家庭并发挥着极大效能,成为改善患者生活质量和远期预后的重要保障。目前,由于国内尚缺少呼吸治疗师,大多数睡眠中心缺乏专业的睡眠技师团队,学科建设相对滞后,加之家庭无创通气的购买尚未纳入处方管理,需要从应用技术层面对以下方面进行进一步规范:明确适应证,选择合适的通气模式,进行压力滴定和设置参数,处理不良反应,提高治疗依从性和长期随访管理等。为此,中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组组织专家,参考国内外现有指南和临床研究文献,结合国内专家的经验,在 2012 年版“阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者持续气道正压通气临床应用专家共识(草案)”^[5]的基础上,以睡眠呼吸疾病的家庭无创正压通气临床应用技术为切入点,制定出家庭无创正压通气临床应用技术专家共识。

一、无创正压通气的概念

无创正压通气 (noninvasive positive pressure ventilation, NPPV) 是指无需建立人工气道 (如气管插管和气管切开等), 在上气道结构和功能保持完整的情况下实施的气道内正压通气。NPPV 包括持续气道正压 (continuous positive airway pressure, CPAP)、双水平气道正压 (bilevel positive airway pressure, BPAP) 和自动持续气道正压 (auto-continuous positive airway pressure, APAP) 等多种通气模式, 是成人睡眠呼吸疾病包括阻塞性睡眠呼吸暂停 (obstructive sleep apnea, OSA)、中枢性睡眠呼吸暂停综合征 (central sleep apnea syndrome, CSAS)、睡眠相关低通气疾病和睡眠相关低氧血症的主要治疗手段^[4,6-9]。

二、NPPV 技术和应用的发展历程

机械辅助通气经历了从负压到正压,从无创到有创又逐渐回归无创的过程。20世纪 50 年代国际上开始应用负压无创通气——“铁肺”救治脊髓灰质炎合并呼吸衰竭患者,获得良好疗效。为了促进排痰、加强气道保护,开始应用经气管切开或气管插管实施的正压通气技术,但存在创伤和继发感染等并发症,特别是人类获得性免疫缺陷综合征的流行、器官移植的广泛开展和免疫抑制剂的普遍应用,呼吸机相关感染成为有创机械通气的重要问题。随着睡眠呼吸疾病诊疗的开展,无创正压通气技术应运而生。1981 年澳大利亚 Sullivan 等^[10]首次成功应用 CPAP 治疗 OSAHS, 1985 年以后随着人机连接界面的不断改进, CPAP 应用得到推广。1991 年美国匹兹堡大学 Sanders 教授研发的 BPAP 呼吸机问世,能够有效提供通气支持并改善 CO₂ 潘留,拓展了无创正压通气的应用领域。1993 年可随着上气道阻力变化自动调节呼吸机压力的 APAP 应用于临床,大大提高了患者的舒适度。近年来,随着计算机和自动控制技术的发展,在以上基本模式的基础上,多种新的无创通气技术相继问世,在提高使用舒适度、增加长期依从性和开拓适应证等方面取得了重要进展。

20世纪 80 年代,北京协和医院黄席珍教授建立了国内第 1 家睡眠实验室,从 1987 年开始应用 CPAP 治疗 OSAHS,于 1991 年报道了系列病例的临床效果^[11],同时成功研制出第 1 台国产 CPAP 呼吸机并将其应用于临床。1992 年国内应用 BPAP 成功治疗了第 1 例重度 OSA 患者^[12],1998 年发表了 APAP 治疗 OSA 的临床研究^[13]。近年来,随着通气技术不断改进、功能日趋完善以及经济发展和人们认识水平提高,我国应用 NPPV 治疗的患者数量大幅增加^[14],逐步拓展到呼吸衰竭等危重病的救治领域,特别是在重症急性呼吸综合征等新型突发传染病引起呼吸衰竭的救治中发挥了重要作用。

三、NPPV 呼吸机结构

NPPV 呼吸机由主机、管路、人机连接界面和湿

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.07.001

通信作者: 陈宝元, Email: cbynew@126.com; 韩芳, Email: hanfang1@hotmail.com

化器组成。主机的核心是马达,通过改变涡轮机的速度来控制压力的升降。随着技术的进步,正在向主机体积变小、重量变轻、噪音变低、舒适度变高的方向发展。连通主机和人机连接界面的标准管路为口径 22 mm、长 6~8 英尺(1.8~2 m)的可弯曲弹性软管,外观螺纹状对抗塌陷,内壁光滑减少摩擦力和湍流。另有内径 15 mm、内置加热线圈和温度探测器的加温管路,可提高加温湿化效果。多种样式的人机连接界面可供选择,一般由塑料或硅胶等轻型材料制造,与皮肤相接触的边缘应柔软、脱敏、舒适,面罩上存在可排出 CO₂ 的漏气孔。湿化器分为常温湿化和加温湿化,后者由易拆装的储水盒和加热板组成,可按需调节加温湿化挡位。

要点: NPPV 呼吸机由主机、管路、人机连接界面和湿化器组成。主机中的马达通过改变速度控制压力。管路分为标准管路和加温管路。多种样式的人机连接界面可供选择。湿化器包括常温湿化和加温湿化。

四、NPPV 分类、模式和辅助功能

选择合适的 NPPV 模式是治疗成败的关键。

(一) NPPV 呼吸机的通气模式

1. CPAP:是指在自然呼吸状态下,吸气相和呼气相持续输送一定的正压,形成“气体支架”使上气道保持开放。CPAP 只需设置一个固定压力,通常在 4~20 cmH₂O(1 cmH₂O = 0.098 kPa)之间。是最早研发并应用于临床治疗 OSA 的 NPPV 模式,目前仍然是大多数 OSA 患者的首选治疗模式^[4,6,15]。

除 OSA 外,CPAP 也可用于治疗中枢性睡眠呼吸暂停/潮式呼吸 (central sleep apnea with Cheyne-Stokes breathing, CSA-CSB)、某些肥胖低通气综合征 (obesity hypoventilation syndrome, OHS)、部分 OSA 合并慢性阻塞性肺疾病(慢阻肺)即重叠综合征和治疗相关中枢性睡眠呼吸暂停 (treatment-emergent central sleep apnea, T-ECSA) 的患者^[3,9]。

CPAP 简单易用、相对价廉,但不能根据患者的需要自动调整压力水平和潮气量的大小,也不适用于 CO₂ 潴留较重的患者。

2. BPAP: 通过分别设置和调整吸气压 (inspiratory positive airway pressure, IPAP) 和呼气压 (expiratory positive airway pressure, EPAP) 解除上气道阻塞和塌陷。IPAP 和 EPAP 之间的压力差即压力支持 (pressure support, PS, PS = IPAP - EPAP) 是保证足够潮气量的基础。通过扩大压力差来增强吸气力量支持和肺泡通气量,从而降低 CO₂ 水平,同

时减轻呼吸肌负荷。EPAP 可维持上气道开放、消除阻塞型睡眠呼吸暂停、增加功能残气量、防止肺泡萎陷^[8]。

BPAP 可提供 3 种通气治疗模式:(1)双水平气道正压通气自主触发模式 (bilevel positive airway pressure in the spontaneous modes, BPAP-S): 患者自主呼吸触发 IPAP 和 EPAP 的转换。BPAP-S 模式需在治疗前分别设置 IPAP 和 EPAP, 在压力滴定时分别调节 IPAP 和 EPAP 的水平。(2)双水平气道正压通气自主触发时间控制模式 (bilevel positive airway pressure in spontaneous-timed modes, BPAP-ST): 即在自主触发的基础上加入备用呼吸频率。患者可自主触发 IPAP/EPAP 的转换,如果在一定的时间内无自主呼吸,呼吸机将按照预设的备用呼吸频率补足呼吸频率。BPAP-ST 模式除设置压力外,还应设置等于或稍低于睡眠中自主呼吸频率的备用呼吸频率和适当的吸气压力上升时间。(3)双水平气道正压通气时间控制模式 (bilevel positive airway pressure in timed modes, BPAP-T): 该模式需设置呼吸频率和 IPAP 时间(或吸呼比)及吸气、呼气压力水平。无论患者呼吸状况如何,呼吸机均以固定的呼吸频率、固定的吸呼比或固定的 IPAP/EPAP 切换时间输送压力。

BPAP 可用于 OSA 的治疗,但其更重要的应用指征是慢性肺泡低通气 (chronic alveolar hypoventilation, CAH)^[3], 该类患者常伴 CO₂ 潴留,尤以睡眠时为重。OSA 患者应用 BPAP 与 CPAP 治疗的依从性并无明显差异^[16]。对于某些 CPAP 治疗失败者可试用 BPAP^[17]。BPAP-ST 模式使用不当造成过度通气时可能诱发中枢型呼吸暂停。(1) BPAP-S 模式通常用于 CPAP 滴定中压力 ≥ 15 cmH₂O 仍不能有效消除阻塞型呼吸事件或不能耐受高 CPAP 而出现严重呼气困难、憋气及窒息感的 OSA 患者^[18]。(2) BPAP-ST 模式主要用于限制性胸廓疾病 (restrictive chest wall disease, RCWD)、神经肌肉疾病 (neuromuscular disease, NMD) 和 OHS 患者,或因呼吸中枢驱动减低需要辅助通气的患者,或合并日间呼吸衰竭的慢阻肺患者^[8], 也可用于 CSAS, 特别是伴 CO₂ 升高的 CSAS 和 T-ECSA 患者^[3,19], 但无论哪一类型的 CSAS, 首先应治疗基础病^[9]。BPAP-S 模式已达到最大压力支持(或最大耐受度)而未能维持足够通气或仍然存在呼吸肌疲劳时可以应用 BPAP-ST 模式^[8], 但呼吸支持频率的设定应避免影响人机同步性。(3) BPAP-T 模式单

独应用机会不多,但对可能出现呼吸骤停而又不能长期插管进行机械通气(如急性进展性 NMD)患者提供有限的保护。

3. APAP:根据探测到的气流量(呼吸暂停或低通气)、气流波形(气流受限)、震动(鼾声)和(或)气道阻力^[20],在预设的最高和最低压力之间自动调整压力水平,保证上气道开放所需的最低有效治疗压力。APAP 用于无充血性心力衰竭(congestive heart failure, CHF)、无明显肺疾病、无非阻塞性呼吸事件所致夜间氧饱和度降低及无 CSAS 的中重度 OSA 患者^[21],适于仰卧、快速眼球运动(rapid eye movement, REM)睡眠、饮酒相关 OSA 和服用影响上气道肌肉张力药物 OSA 患者的治疗。APAP 可用于辅助进行非 PSG 下无人值守的自动压力滴定,提供确定家庭 CPAP 最适治疗压力的参考值,也可用于 OSA 患者的长期家庭治疗^[20-21]。APAP 可随不同阻塞型呼吸事件的性质和严重程度而自动调整和输送压力,避免整夜持续高压力,从而降低平均治疗压。APAP 可能存在因漏气补偿而导致过度升压或无法准确判断中枢型或阻塞型呼吸事件而造成滴定中压力调整错误,还可能因对气道阻塞或低通气(hypopnea)反应缓慢或失当而出现治疗压力不足。APAP 与 CPAP 治疗的长期依从性相当^[22],但部分患者对 APAP 的耐受性更好,接受度更高。

4. 其他新型 NPPV 模式:(1)自动双水平气道正压(auto bilevel positive airway pressure, auto BPAP):根据睡眠中出现的各种呼吸事件,在所设置的 EPAP 和 IPAP 范围内分别自动调整 EPAP 和 IPAP 以保持气道开放。需设置最大 IPAP、最小 EPAP、最大和最小压力支持或固定压力支持。压力敏感者或对 CPAP 和 APAP 的高压力不耐受者可能从 auto BPAP 中获益^[23]。使用 auto BPAP 的依从性与 CPAP 相似^[23]。与 APAP 相比,如果吸气治疗压力相同,auto BPAP 的呼气压力降低,还可能提高舒适度。(2)适应性伺服通气(adaptive servoventilation, ASV):不同品牌的 ASV 工作模式略有区别。经典的工作模式是以某一时间窗内峰流速或分钟通气量的 90% 为目标通气量,实时自动调整压力支持水平以达到目标通气量。当通气和气流降低时压力支持增加,而通气和气流升高时压力支持减少,具有稳定通气的作用。需设置固定 EPAP 或最大和最小 EPAP、最大和最小压力支持及备用呼吸频率。EPAP 保持气道开放以消除阻塞型呼吸暂停,压力支持在最大和最小之间与气流自动适应,使

不稳定的呼吸幅度和节律趋于稳定,避免过度通气和低碳酸血症导致的中枢型呼吸暂停。目前已知 ASV 不适于治疗左心室射血分数≤45% 的 CHF 伴 CSA-CSB 的患者^[24],但对左心室射血分数>45% 的 CHF 伴 CSA-CSB、CSAS、T-ECSA^[25-26]及阿片类所致中枢性睡眠呼吸暂停(central sleep apnea, CSA)患者有一定疗效^[27],但因对慢阻肺、限制性肺疾病及 NMD 患者有加重 CO₂ 潘留的风险,不应使用。ASV 的主要优势在于稳定通气,在治疗 CSAS 和 T-ECSA 方面,与 BPAP-ST 相比可进一步降低呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea index, AHI)^[25],但对上气道完全闭合的中枢型呼吸暂停,呼吸机触发的压力支持常不能有效输送足够的气流或潮气量,需要提高 EPAP 水平以开放上气道^[28]。(3)容量保证压力支持通气(volume-assured pressure support, VAPS):可通过自动调整压力支持的水平来保证设定的潮气量或肺泡通气量^[29]。当潮气量或肺泡通气量低于目标值时则提高压力支持,反之则降低压力支持。需预设目标潮气量或根据理想体重估算的肺泡通气量,预设 EPAP、最大和最小 IPAP、备用呼吸频率及 IPAP 时间或最小和最大压力支持。VAPS 主要用于治疗慢阻肺、NMD 或 OHS 等 CAH 患者。其优势在于无论患者的呼吸努力、气道阻力和肺顺应性如何变化均可保证预设的目标潮气量,特别是 REM 睡眠的通气量。与 BPAP-ST 相比可进一步提高有效通气量、降低动脉二氧化碳分压(arterial partial pressure of carbon dioxide, PaCO₂),从而改善 CO₂ 潘留,但在改善睡眠质量方面二者无明显差异^[29]。(4)自动三水平呼吸(auto-trilevel PAP)模式:呼气相前期输送相对较低的 EPAP,呼气末适当提高 EPAP,形成 IPAP、EPAP 和呼气末 EEPAP(end expiratory positive airway pressure, EEPAP)3 个压力水平。可以较低的呼气初期 EPAP 保证 CO₂ 排出,而以稍高的呼气后期 EEPAP 防止呼气末气道塌陷引起的残余阻塞型呼吸暂停。需设置最大、最小 EEPAP,最大和最小压力支持以及备用呼吸频率。可用于伴高碳酸血症的 OSA、重叠综合征和 OHS 患者。有限的研究结果表明,该技术对于同步去除残存的阻塞型呼吸暂停和纠正高碳酸血症可能较 BPAP 更有效^[30]。

(二) NPPV 呼吸机的其他辅助功能

1. 延时升压功能:是指在清醒开机时压力处于较低水平,在一定时间内逐渐升高压力,达到目标治疗压力,压力达峰时患者多已入睡,提高舒适度。对

压力敏感、入睡困难或半夜醒来再入睡困难的患者具有应用价值,但并无证据显示延时升压可增加患者长期治疗的依从性^[29],相反,如延时升压时间过长可能导致升压不及时而不能有效消除升压过程中的呼吸暂停,造成治疗不足。

2. 呼气压力释放技术:治疗过程中在吸气相保持较高的治疗压力以取得最佳疗效,在呼气相降低压力即呼气阻力,使治疗更为舒适。呼气压力下降程度可根据预设的 1~3 挡,在呼气开始时压力相应下降 1~3 cmH₂O,或取决于呼气流速和软件设定的算法依次渐增降压幅度,通常呼气流速下降越大,压力下降幅度越大,可选择延时升压时间内或治疗全程使用。尽管这些技术对一些患者可能提高治疗的舒适性,但并没有可信的数据说明压力释放能够提高患者长期治疗的顺应性^[31~32]。

3. 自动追踪系统:通过内置软件及数据卡查看无创通气的治疗模式、实际使用时间、残存 AHI、漏气量、潮气量及呼吸频率等指标可以客观评价治疗的依从性和有效性^[33]。使用时间包括一段时间内的使用和未使用天数、使用天数百分比、每夜使用≥4 h 和 <4 h 的百分数及平均每夜使用时长,反映患者对治疗的依从性。残存 AHI 中分别报道阻塞型、中枢型呼吸暂停和低通气指数,提示治疗压力是否合适、是否出现治疗相关的其他呼吸紊乱。漏气量增加包括两种情况:人机界面漏气和(或)张口呼吸。

要点:大多数 OSA 患者首选 CPAP 或 APAP 治疗;一些慢性 CHF 伴 CSA-CSB、OHS 和 T-ECSA 患者也可试用 CPAP。无 CHF、无明显肺疾病、无非阻塞型呼吸事件所致夜间氧饱和度降低及无 CSAS 的中重度 OSA 患者可选择 APAP。不能耐受高 CPAP 压力的 OSA 患者可应用 BPAP-S 模式;RCWD 和 NMD 合并睡眠呼吸紊乱、CSAS、T-ECSA 患者可应用 BPAP-ST 模式。左心室射血分数超过 45% 的 CHF 伴 CSA-CSB、CSAS、T-ECSA 和镇静药物所致 CSA 的患者可应用 ASV。慢阻肺、NMD 或 OHS 等慢性通气不足患者可考虑应用 VAPS。延时升压适用于部分入睡困难或再入睡困难患者。大部分患者并不需要压力释放功能。自动追踪系统可客观评价治疗的依从性和有效性,为临床决策提供依据。

五、人机连接界面分类及应用

人机连接界面是应用 NPPV 时人与呼吸机连接的界面。人机连接界面选择或佩戴不佳会导致不适及漏气,引起频繁觉醒、睡眠片断化,因治疗压力降

低而影响呼吸机治疗效果和依从性,甚至治疗失败。必须认真选配人机连接界面,以达到漏气量最小、舒适度最好、安全性最佳、使用最方便的目标^[8,18]。

(一) 人机连接界面的类型

1. 鼻罩:覆盖并包绕整个鼻部,经鼻腔输送压力。简单易用、耐受性好,但容易经口漏气。

2. 鼻枕:将两个鼻垫插入并封闭鼻孔,经鼻腔输送压力。鼻枕与面部皮肤的接触面积最小,轻巧、易于接受、可避免漏气对眼睛的刺激,不影响患者佩戴时阅读。其缺点是插入式鼻垫本身可引起鼻腔不适,压力较大时对鼻黏膜的直接刺激作用显著增加,患者入睡后易因鼻枕移位而漏气。

3. 口鼻罩:同时覆盖口鼻,患者可经口和(或)经鼻呼吸,避免经口漏气。对于鼻腔阻塞、压力足够但仍张口呼吸而严重漏气的患者有益。但因与面部皮肤接触面积大,容易漏气且舒适性较差,还可能造成幽闭恐惧。覆盖口唇影响患者饮水和言语交流,与鼻罩相比,对疗效和依从性影响更大^[34]。

4. 全脸面罩:遮罩整个面部。可作为缓解由于佩戴其他人机连接界面而造成鼻梁皮肤损伤的替代。因接触面部皮肤面积更大,更易漏气,舒适性也更差。

5. 口含罩 (mouth piece):蝶型软片置于唇齿间,密封罩夹固于唇外,经口腔输送压力。优势是不阻挡视野,防止口漏气和鼻周皮肤损伤。但易口干,特别需要加强湿化,而且可能出现鼻漏气。

(二) 人机连接界面的选择

目前已出现了各种品牌、样式和大小的人机连接界面,选择应该个体化。结合每个患者的面部情况、皮肤敏感性、治疗模式和压力高低按需选择不同款式和型号的人机连接界面。量鼻尺会有所帮助,但最可靠的方法还是患者的试戴体验。口鼻周围皮肤完好和上下齿列完整是佩戴鼻罩和(或)口鼻罩的基础。压力滴定或开始 NPPV 治疗时大部分患者更愿意选择鼻罩^[34],后续治疗中鼻罩的应用也最为普遍,通常是患者 NPPV 治疗的首选。对习惯张口呼吸者鼻罩并非禁忌^[35],最初治疗时可考虑口鼻罩或加用下颌托带,数日后张口改善即可更换为鼻罩。幽闭恐惧症、胡须浓密的患者更倾向使用鼻枕。选择鼻枕时鼻垫尺寸应足够大才能保证密封性。对于 NPPV 治疗期间严重鼻充血或张口呼吸而经相应治疗无效的患者可考虑使用口鼻罩。多个上齿缺如者须佩戴义齿使用口鼻罩。全脸面罩限于在医师指导下用于特殊患者。口含罩仅为其他人机连接界面的

补充,除非特殊情况如面部解剖结构异常、不能经鼻呼吸或 NMD 患者才可考虑使用。极少数幽闭恐惧症患者也可能选择口含罩。NMD 患者选择人机连接界面时应充分考虑呼吸机故障、停电或呕吐等特殊情况下无法独自摘除人机连接界面而引起的窒息风险,口鼻罩可能增加这种机会。鼻罩更易经口漏气,导致有效通气量减少并使睡眠片段化,所以应仔细选择。

人机连接界面不但分为超小、小、中、大和超大号,还进一步细化为狭长、标准和加宽型。选择人机连接界面时,应使用量鼻尺分别测量鼻梁区、鼻翼两侧或嘴角两侧及下唇下方,以决定适当的人机连接界面尺寸。如果在两个不同大小的鼻罩中选择,应考虑较小者;如果在两个不同大小的鼻枕中选择,则应考虑较大者。人机连接界面还有相应的附件:(1)前额垫或 24 挡自由选择的微调器可增加额部的舒适度和稳固性;(2)万向轴保证自如地翻身活动;(3)双层密封垫使漏气更小;(4)成角度的微型漏气孔可分散气流而降低噪音等。

(三)人机连接界面应用

患者必须掌握正确佩戴人机连接界面,确保舒适且漏气在可接受范围内。关键点包括:放置鼻罩的第一落点为上唇上;鼻枕的鼻垫应放在鼻孔中;全脸面罩应先放在鼻梁上,由上而下扣置。佩戴过紧会造成局部压迫、皮肤损伤,降低人机连接界面的密封性而导致漏气。试戴人机连接界面时应逐渐升压来评估压力增高后漏气的可能性,确定治疗压力下人机连接界面是否合适。如果夜间短时间停止使用呼吸机,应断开人机连接界面与管路间的连接,尽量不要摘下人机连接界面,以免再佩戴困难。每次发生漏气时,在调紧头带、侧带之前,应先尝试移动面罩,使之达到一个新的密闭状态。

(四)头带、侧带和下颌托带

头带和侧带可固定人机连接界面,应富有弹性、方便调节、易于佩戴和拆洗,其附件如尼龙搭链、拉扣或卡扣等应便捷、牢靠和耐用。并非头带、侧带越紧绷漏气就越小,而是强调头带松紧适度且力量均衡。下颌托带舒适性差,还可因托带移位导致吞气膨胀,仅在习惯性张口呼吸或确定压力足够但仍张口呼吸时考虑应用。

要点:人机连接界面应舒适密封、易于佩戴。应用 NPPV 治疗时首选鼻罩或鼻枕。人机连接界面佩戴过紧易造成局部压迫,而且降低密封性导致漏气。

六、气道管理

应用鼻罩、鼻枕时鼻腔为唯一呼吸通道,应用呼吸机前必须检查并保证其畅通无阻。如存在鼻塞,可提前吸入糖皮质激素,口服抗过敏药物。必要时应进行鼻咽镜检查以除外鼻息肉、鼻甲肥大和鼻中隔偏曲,并酌情外科治疗。

湿化器可内置或外接于主机,分为冷湿化和加温湿化。冷湿化不具备加温功能,湿化效果有限。加温湿化器通过加热板使储水盒中水温升高,可维持吸人气的适宜温度和较大湿度,减轻黏膜干燥而提高舒适感。实验表明令人满意的温度为 26~28 °C,相对湿度为 70%~80%。除加温湿化器外,还可以选择加温湿化管路,进一步提高湿化效果,以防止气体在输送过程中因降温而在管路中出现冷凝。加温湿化特别适用于干燥环境和经口漏气或鼻充血的患者。应当根据气候、环境、室内温湿度、使用压力水平及患者的感受来调节加温湿化水平。为防止冷凝水倒灌入患者呼吸道,呼吸机放置位置应低于患者头部水平,还可以下调加温湿化挡位、使用管路隔热套或加温管路,减少冷凝水的形成。尽管加温湿化可否提高 NPPV 治疗的接受性和长期治疗的依从性尚无定论,但对于存在经口漏气、鼻充血或口鼻干燥的患者,在压力滴定时及长期治疗过程中推荐使用^[4,18]。

要点:应用鼻罩、鼻枕前必须检查鼻腔并保证其通畅。根据气候、温湿度、压力水平,特别是患者的主观感受来应用和调整加温湿化水平。经口漏气、鼻充血或口鼻干燥患者在压力滴定和长期治疗过程中使用加温湿化可以获益。

七、压力滴定和参数设置

合适的治疗压力是保证治疗成功的关键,应用 NPPV 前需进行压力滴定。

(一)OSA 的压力滴定

1. 概念和目的:压力滴定是指通过逐渐调整压力,寻找并确定维持上气道开放所需最低有效治疗压力即最适压力的过程。该压力可消除所有睡眠期及各种睡眠体位下的呼吸暂停、低通气、呼吸努力相关性觉醒(respiratory effort-related arousals, RERA)和鼾声,并维持整夜睡眠中氧饱和度在正常水平,恢复正常睡眠结构。最适压力并非一绝对数值,可在一个较小范围内动态变化。压力滴定的主要目的是为长期家庭 NPPV 治疗提供最适压力。

技术人员整夜值守进行多导睡眠监测(polysomnography, PSG)下人工压力滴定是确定最

适压力的标准程序^[18]。重度 OSA 患者还可以实施分段压力滴定(同一夜中前半夜 PSG 诊断分析,后半夜压力滴定)^[4,7],非 PSG 下的 APAP 自动压力滴定目前已广泛用于无严重合并症的中重度 OSA 患者^[21]。

2. 压力滴定前准备:首先,应详细询问患者的病史,包括睡眠史、既往史、过敏史、用药史和治疗史,评价有无合并症和并发症,认真回顾多导睡眠图,必要时进行胸部影像学、肺功能和动脉血气分析检查。对患者进行有关睡眠呼吸疾病、压力滴定目的及家庭 NPPV 治疗的教育,使患者了解治疗指征、作用原理和可能存在的不适与缓解方法。其次,帮助患者试戴面罩、适应压力。面罩应达到最大的舒适性和最小的漏气量^[18]。滴定期间,当观察到任何明显的非故意漏气或患者感觉到因面罩引起不适,应当调整或更换面罩。根据患者具体情况选择适宜的 NPPV 呼吸机、确定初始治疗模式及压力。滴定后还应当向患者介绍 NPPV 呼吸机的组件、使用意义、依从性和清洁保养注意事项等。

3. 滴定要求:整夜人工压力滴定和分段人工压力滴定应使用标准 PSG 系统及与之连接的 CPAP、BPAP 或多模式滴定设备,在正规睡眠中心或睡眠实验室完成。自动压力滴定则使用 APAP 在睡眠实验室或家中进行。均应由具备一定经验的技师按照滴定原则执行操作,经睡眠医生检查审核滴定结果、选择合适的压力水平并出具治疗处方。滴定过程中以 NPPV 的呼吸气流信号判断呼吸暂停、低通气和 RERA 及估算漏气,以气流波形、压电传感器或麦克风探测鼾声,遵循美国睡眠医学会《睡眠分期及其相关事件判读手册 2.4 版》的标准判读呼吸事件^[8,18,36]。

4. 人工压力滴定:人工压力滴定是指在睡眠实验室应用 PSG 同时连接 CPAP、BPAP 或多模式压力滴定设备,根据睡眠过程中出现的呼吸事件逐步调整压力,以确定维持上气道开放所需的最低有效治疗压力的过程。为设定长期使用 CPAP 时的固定压力、使用 BPAP 时的 IPAP 和 EPAP 或使用 APAP 时的压力范围而提供依据。(1) CPAP 滴定适应证和原则:适用于中重度 OSA 患者或伴有明显症状(白天嗜睡、认知障碍、抑郁及失眠等),或并发某些疾病(高血压病、冠心病、脑血管疾病及糖尿病等)的 OSA 患者^[5,6-7,18]。不适用于 NMD、原发性肺疾病患者^[18]。CPAP 滴定原则:起始 CPAP 设置为 4 cmH₂O,对于体重指数较高或再次滴定者可适当

提高起始 CPAP,必要时开启加温湿化。最高 CPAP 为 20 cmH₂O。间隔至少 5 min(重度或阻塞型呼吸事件频发可适当缩短间隔时间)出现至少 2 次阻塞型呼吸暂停,或至少 3 次低通气,或至少 5 次 RERA,应当升高 CPAP 1~2.5 cmH₂O。出现至少 3 min 明确而响亮的鼾声,可以升高 CPAP 1~2.5 cmH₂O。直到 CPAP 升至消除了所有阻塞型呼吸事件、且仰卧 REM 睡眠持续≥15 min。极少情况下,若持续 30 min 无阻塞型呼吸事件,可尝试降低 CPAP 1 cmH₂O。如果滴定期间患者醒来并诉压力过高难以耐受,则降低 CPAP 重新开始滴定。在阻塞型呼吸事件控制后还可试探性升高 CPAP 1~2 cmH₂O,最多不超过 5 cmH₂O,直到吸气气流受限曲线恢复正常。原则上 CPAP 升至 15 cmH₂O,最高达 18 cmH₂O 仍存在阻塞型呼吸事件者可转换为 BPAP。(2) BPAP 滴定适应证和原则:适用于 CO₂ 潴留明显者,或难以耐受 CPAP 或 CPAP 升至 15~18 cmH₂O 仍存在阻塞型呼吸事件者,或 CPAP 引起 PaCO₂ 增高时,或不伴呼吸事件出现的周期性氧饱和度降低者。BPAP 滴定原则:起始 IPAP 设置为 8 cmH₂O,EPAP 设置为 4 cmH₂O,体重指数较高或再次滴定者可适当调高起始 IPAP 和 EPAP。推荐 IPAP-EPAP 差为 4~10 cmH₂O,甚至更高,最高 IPAP 为 30 cmH₂O。必要时开启加温湿化。间隔至少 5 min(重度或阻塞型呼吸事件频发则可适当缩短间隔时间)出现至少 2 次阻塞型呼吸暂停,应当至少升高 IPAP 和 EPAP 各 1 cmH₂O。出现至少 3 次低通气,或至少 5 次 RERA,应当升高 IPAP 1 cmH₂O。出现至少 3 min 明确而响亮的鼾声,可以升高 IPAP 1 cmH₂O。直到 IPAP 和(或)EPAP 升至消除了所有阻塞型呼吸事件,且仰卧 REM 睡眠持续≥15 min。极少情况下,若持续 30 min 无阻塞型呼吸事件,可尝试降低 IPAP 1 cmH₂O。如果滴定期间患者醒来并诉压力过高难以耐受,则降低 IPAP 和 EPAP,重新开始滴定。在阻塞型呼吸事件控制后还可试探性升高 IPAP 1~2 cmH₂O,最多不超过 5 cmH₂O,直到吸气气流受限曲线恢复正常^[18]。应用 BPAP 时要注意同步性。如果频繁出现中枢型呼吸暂停,可尝试降低 IPAP 水平或启用 BPAP 的备用呼吸频率,或转换为 ASV。(3) 分段诊断滴定适应证和原则:适用于存在明显 OSA 临床表现而急需进行治疗的患者,或前半夜监测显示阻塞型呼吸事件持续时间过长、引发严重低氧、可能发生意外的 OSA 患者,或只能 1 夜在睡眠实验室接受诊治的患

者。PSG 证实前半夜睡眠时间至少 2 h 且 AHI > 40 次/h, 后半夜滴定时间 > 3 h。调压原则与整夜压力滴定原则一致, 可适当缩短间隔时间即 < 5 min 升压一次或每次升高压力 2 ~ 2.5 cmH₂O。如果滴定未能达到足够的时间或 PSG 证实滴定未能消除睡眠中特别是仰卧位和(或)REM 睡眠中的呼吸事件, 则应重新进行整夜压力滴定^[4]。(4)人工压力滴定目标: 消除不同体位、不同睡眠时相的呼吸事件, 包括呼吸暂停、低通气、RERA 及鼾声, 使呼吸紊乱指数(respiratory disturbance index, RDI)降低, 最好 < 5 次/h; 最低氧饱和度 > 90%; 漏气在可接受范围内。(5)压力滴定报告: 人工压力滴定报告是以统计数值、表格、趋势图和文字等形式对整夜不同压力下睡眠时间、呼吸事件、氧饱和度的总结。通常由数据列表、趋势图和文字概述组成。数据列表应显示不同压力下的记录时间、非快速眼球运动(non-rapid eye movement, NREM)睡眠时间、REM 睡眠时间和仰卧 REM 睡眠时间; 阻塞型呼吸暂停、中枢型呼吸暂停、混合型呼吸暂停、低通气、RERA 的次数和指数; 最低氧饱和度和平均氧饱和度。趋势图可直观体现压力变化与呼吸事件、氧饱和度和体位的对应关系; 文字概述应简述临床诊断、滴定模式、升压原则、最适压力下的 AHI、RDI 和最低氧饱和度、漏气; 滴定过程中的特殊情况以及晨起反应, 如头晕、头痛、眼干、口干、面部皮肤疼痛或不适、腹胀等。压力滴定后出具治疗处方, 包括呼吸机类型、通气模式、CPAP 或 BPAP(IPAP/EPAP)水平、备用呼吸频率数值、适合的人机连接界面, 如果进行氧疗, 则说明吸氧浓度、持续时间等。

5. APAP 自动压力滴定: APAP 滴定适用于单纯中重度成人 OSA。不适用于 CHF、合并肺部疾病如慢阻肺、非 OSA 所致夜间低氧血症如肥胖低通气、软腭手术后无鼾声、CSAS、NMD、长期氧疗和可能需要较高压力的患者^[21]。不推荐用于分段压力滴定^[21]。APAP 自动滴定的最适压力可能高于或低于人工滴定出具的压力, 且往往低于实际治疗压力, 所以建议在此压力基础上增加 1 ~ 2 cmH₂O 作为 CPAP 的处方压力。尽管自动压力滴定出具的压力对于治疗依从性、治疗时间和功能改善的影响并不一定低于人工压力滴定出具的压力, 但自动压力滴定不能完全取代人工压力滴定。

自动滴定需设置允许变化的压力范围, 通常最高压力设为 20 cmH₂O, 最低初始压力设为 4 cmH₂O, AHI 较高、肥胖或颈围过大者可将最低初

始压力提高至 6 ~ 10 cmH₂O, 压力不耐受者可降低最低初始压力和(或)最高压力。通常连续滴定 3 夜, 并保证至少 1 夜记录到超过 6 h 的数据, 且漏气量在允许范围(大量漏气 < 1 h 或 95% 时间漏气量 < 24 L/min)。通过回放 APAP 使用时间、残存 AHI 和漏气量等数据确定自动压力滴定是否合格。选择 APAP 滴定的 90% 或 95% 分位数压力或在此基础上增加 1 ~ 2 cmH₂O 的压力作为长期 CPAP 治疗的处方压力。

脉搏氧饱和度仪持续记录并定量分析氧饱和度降低程度, 观察氧饱和度降低趋势, 间接推测呼吸事件次数和持续时间, 可以作为家庭 APAP 自动滴定效果的辅助评价手段。

6. 重复人工压力滴定: 重复进行人工压力滴定的指征包括:(1)初次经过整夜人工压力滴定, 在所选择的压力下, 整夜 RDI 未达到预期或临幊上存在其他需要重复滴定的情况。(2)治疗模式由 CPAP 转换为 BPAP。(3)分段压力滴定时间 < 3 h 或未消除仰卧 REM 睡眠的阻塞型呼吸事件。(4)两次自动压力滴定均未成功, 或自动压力滴定 AHI 无明显降低或 APAP 治疗后症状无改善或疗效欠佳。(5)治疗过程中症状明显加重或体重增减超过 10%, 而调整压力后症状未能改善。

是否进行重复人工压力滴定应根据患者的具体情况综合考虑, 对于病情严重、RDI 过高或合并肺泡低通气的患者, 即使未达到理想效果, 也并非需要立即重复压力滴定, 可以治疗观察并随访 1 周后再行决定。

(二) 睡眠相关低通气的压力滴定

1. 概念和目的: 睡眠相关低通气的 NPPV 压力滴定是在保持气道开放的同时提供通气支持, 滴定 IPAP 和 EPAP 以消除阻塞型呼吸事件, 调整压力支持的目的在于增加通气量。在睡眠实验室 PSG 下进行压力滴定是确定 CAH 最适治疗压力的推荐方法^[8]。只在极少情况下可根据临床经验为门诊患者设置 NPPV 的初始治疗压力并应及时调整。NPPV 治疗的目标应个体化, 通常包括改善通气、促进 CO₂ 排出, 防止发生或加重睡眠呼吸紊乱, 缓解呼吸肌疲劳, 改善睡眠质量。

2. 适应证: NPPV 是治疗睡眠相关的 CAH, 包括 OHS、慢阻肺、NMD、RCWD 导致的 CAH 或中枢性 CAH 综合征的重要手段^[8]。

3. 一般建议: NPPV 滴定前的准备工作与 OSA 压力滴定前的准备工作相同。前提是确认患者能够

在睡眠中持续触发呼吸机。如果存在膈肌功能减弱,需采用 ST 模式。标准方法是应用 PSG 整夜按需调整压力并确定能够控制睡眠中肺泡低通气的最终压力。为保证微弱吸气下呼吸机能够顺利触发和切换,应尽可能将面罩漏气量降至最小,并调整触发灵敏度。应注意滴定压力过高可能导致过度通气、诱发喉痉挛。

4. 滴定设备要求:具备 S、ST 和 T 模式的 NPPV 呼吸机是基本的调压设备,重度 OHS、NMD、脊髓损伤等需要呼吸机提供至少 $25 \text{ cmH}_2\text{O}$ 的 IPAP。应配备各种类型和大小的人机连接界面、氧疗设备和加温湿化器。新型呼吸机具备监测和记录气流、潮气量、漏气和压力水平的功能,可以通过气流信号探查呼吸暂停和低通气等呼吸事件,以潮气量和呼吸频率评价通气能力。单独配备的经皮 CO_2 或呼气末 CO_2 监测仪可评估 CO_2 水平。若无连续无创 CO_2 监测,可以参考晚间和清晨的动脉血气分析结果。

5. 滴定原则^[8]: (1) 推荐起始 IPAP 为 $8 \text{ cmH}_2\text{O}$, EPAP 为 $4 \text{ cmH}_2\text{O}$, 最高 IPAP 可达 $30 \text{ cmH}_2\text{O}$ 甚至更高。根据患者的舒适感调整压力释放、延时升压时间、压力上升时间、最高或最低 IPAP 时间。间隔至少 5 min, 如出现阻塞型呼吸暂停、低通气、RERA 和鼾声, 升高 IPAP 和(或)EPAP(同 OSA 的 BPAP 滴定)。通过滴定 EPAP 开放上气道, EPAP 不宜过高, 以防引起呼气困难或不适, 尤其对于肌肉无力的患者更应把控适度。滴定出合适的 IPAP 和 EPAP, 以提供足够的通气支持。间隔至少 5 min, 潮气量低于 $6 \sim 8 \text{ ml/kg}$ 或同时氧饱和度低于 90%, 升高压力支持 $1 \sim 2 \text{ cmH}_2\text{O}$ 。间隔至少 10 min, PaCO_2 较清醒时增高 $\geq 10 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$) 或存在呼吸肌疲劳, 升高压力支持至少 $1 \sim 2 \text{ cmH}_2\text{O}$ 。(2) NPPV 滴定期间如出现中枢型呼吸暂停应使用备用呼吸频率即 ST 模式。开始时备用呼吸频率应当稍微低于睡眠中的自主呼吸频率(最小 10 次/min), 未达到理想目标, 应当每 10 min 增加 $1 \sim 2$ 次备用呼吸频率。如果在 S 模式已达到最大压力支持或最大耐受度而未能维持足够通气或仍然存在呼吸肌疲劳, 可以应用 ST 模式。根据呼吸频率设置 IPAP 时间, 保证其占呼吸周期时间(60/呼吸频率, 以秒表示)的 30% ~ 40%。根据患者舒适感调整吸气压力上升时间(从 IPAP 周期开始至达到所设定 IPAP 压力为止的一段时间)。强调观察氧饱和度和 PaCO_2 在滴定中的重要性。

(三) 压力滴定中的特殊情况

1. 氧疗: 压力滴定中始终将通气支持置于首位, 而氧疗只是治疗的补充。患者清醒状态即为低氧状态, 应在睡眠实验室而非家庭中进行压力滴定。压力滴定前, 平卧、清醒、呼吸室内空气状态下脉搏氧饱和度 $\leq 88\%$, 压力滴定时应予以吸氧。滴定中如果阻塞型呼吸事件消除, 但仍然脉搏氧饱和度 $\leq 88\%$ 且持续 $\geq 5 \text{ min}$ 应予吸氧。起始最低氧流量为 1 L/min , 间隔超过 15 min 增加氧流量 1 L/min , 直至脉搏氧饱和度达到 90%。

2. 药物: 压力滴定中出现入睡困难, 可予唑吡坦、佐匹克隆等短效镇静安眠药物诱导入睡。剧烈咳嗽可予镇咳药缓解症状。鼻充血、鼻塞可经鼻吸入糖皮质激素和缩血管剂。

3. 饮酒: 压力滴定前禁止饮酒, 否则影响滴定结果。

要点: OSA 患者应用 CPAP 或 BPAP 治疗前应进行压力滴定。睡眠实验室内进行整夜值守 PSG 下人工压力滴定是确定最适压力的标准程序。滴定前应进行充分的教育和沟通, 试配人机连接界面, 适应压力, 示范操作过程。按照 CPAP 和 BPAP 人工压力滴定原则实施。APAP 可以通过自动滴定方式为中重度 OSA 患者长期家庭使用 CPAP 治疗确定压力水平。应根据患者的具体情况综合考虑是否需要重复压力滴定。睡眠相关的 CAH 应在睡眠实验室进行人工压力滴定, 使用 BPAP 呼吸机按照滴定原则实施。清醒时即低氧者应在睡眠实验室进行压力滴定, 必要时在呼吸机治疗的同时辅以氧疗。

八、治疗中的问题和解决方法

NPPV 治疗中各种不良反应的发生率大约为 5% ~ 15%^[15], 这些不良反应多是短暂的、可逆的, 但将影响治疗效果和患者的依从性, 及早发现、及时处理是保证无创通气治疗成功的重要环节。

(一) 人机连接界面相关的不良反应

人机连接界面漏气是临床最常见的问题^[5,29], 可以导致以下不适。

1. 眼干甚至结膜炎, 多为鼻罩或口鼻罩上方漏气直接刺激眼睛所致, 应选择合适的人机连接界面并强调上下平衡适度。

2. 皮肤压痕、破损和不适感, 往往由头带、侧带过紧造成, 需对称调整, 以侧带两侧各可容纳一指为宜, 也可尝试更换不同大小或类型的人机连接界面如鼻枕, 还可以使用皮肤保护垫或贴膜。若皮肤破溃或过敏严重可暂停 NPPV 治疗。

3. 人机连接界面移位,多由佩戴过松引起,可适当调紧头带、侧带或加用额垫,还可通过减小头部与枕间摩擦阻力来防止移位。

(二) 口干

最主要原因是鼻充血、压力设置过高过低或习惯性张口呼吸引起的经口漏气。应首先治疗鼻塞、提高加温湿化程度,还可调整压力或使用呼气压力释放技术。习惯性张口呼吸多见于老年、卒中后或佩戴义齿的患者,可加用下颌托带,少数情况下可换用口鼻罩。

(三) 鼻部症状

1. 鼻充血、鼻塞:可通过开启或提高加温湿化来缓解,还可经鼻吸入糖皮质激素、使用抗过敏药物、鼻腔生理盐水冲洗、更换为口鼻罩或调整治疗压力而改善。可以短期使用局部缩血管剂。

2. 鼻衄、鼻黏膜干燥、疼痛:可经鼻腔喷吸生理盐水,应用或提高加温湿化程度。

3. 鼻炎、流涕:可经鼻吸入糖皮质激素。

(四) T-ECSA

T-ECSA 是指诊断时 PSG 显示以阻塞型呼吸事件为主且指数 ≥ 5 次/h,而使用非备用呼吸频率 NPPV 后基本消除了阻塞型呼吸事件,但出现或持续存在中枢型呼吸暂停或中枢型低通气,中枢型呼吸事件 \geq 总呼吸事件的 50%,并且中枢型呼吸暂停和中枢型低通气指数 ≥ 5 次/h^[37]。大部分患者继续使用 CPAP 治疗后中枢型呼吸暂停得以清除^[38-39]。若经 CPAP 治疗中枢型呼吸事件仍持续存在且指数较高、睡眠质量差,可以考虑改换 ASV,也可尝试 CPAP 结合氧疗^[9]。

(五) 其他

1. 幽闭恐惧症:患者佩戴人机连接界面后立即感觉窒息、呼吸不畅和莫明恐惧,通过解释疏导、习服适应、使用鼻枕和开启延时升压可能改善^[40]。必要时可以短期服用镇静药物。

2. 吞气、腹胀:首先要查明原因,如使用口鼻罩时有无鼻塞。使用 BPAP、开放呼气压力释放或适当降低治疗压力可以改善症状。必要时可采取半卧位、口服活性炭或促进肠蠕动药物等措施。

3. 睡眠反跳:重症患者在治疗初期出现 REM 睡眠异常增多,对刺激的反应能力降低,难以觉醒,还可能出现呼吸道不全阻塞,导致肺泡通气不足,引起严重而持续的缺氧。所以治疗第 1 周应密切观察,设定足够的治疗压力。

4. 睡眠中无意识摘除人机连接界面而中断治

疗:多与压力过低相关,也不能除外压力过高,还可能由人机连接界面不合适、鼻塞、大量漏气所致,应视具体情况予以处理。

5. 胸部隐痛:推测与呼吸机治疗过程中压力升高、胸廓扩张相关,多为自限性。需排除气胸等严重并发症。

6. 压力不耐受:可表现为呼气费力,相对对策包括设置延时升压、开放呼气压力释放、改换为 BPAP 或 APAP 治疗模式,还可以采取抬高床头、侧卧睡眠和控制体重等辅助措施。

7. 噪音影响睡眠:可换用低噪音呼吸机,睡眠中佩戴耳塞或将呼吸机置于双耳水平之下。

8. 入睡困难:除设置延时升压功能外,还可使用短效镇静催眠药物。

9. 上呼吸道、中耳或鼻窦感染:建议感染被控制之前暂停使用呼吸机。如果感染期间继续使用呼吸机治疗,则应更频繁地清洗面罩和管路,并且最好选用口鼻罩,以保障疗效。

10. 残留嗜睡:应首先排除可能的原因,如压力不足、依从性不佳、睡眠时间不足、合并其他睡眠疾病如发作性睡病等,也可在医生指导下服用莫达菲尼等促醒药物。

11. 禁忌证:气胸、纵隔气肿、颅内积气、眼压增高、鼓膜破裂等极为罕见,应属 NPPV 的禁忌证。在应用 NPPV 过程中出现以上症状者,应停止治疗。

12. 某些颅脑外科手术后、面部外伤及术后患者应遵医嘱选择是否应用 NPPV 治疗。

(六) 氧疗

氧疗通常不单独作为治疗方式,大多数 OSA 患者家庭 NPPV 治疗中无需长期辅助氧疗,很小一部分患者在治疗之初,尤其在 REM 睡眠反跳期可短暂辅以氧疗。如持续存在与呼吸事件不相关的低氧,应查明原因并在医生指导下于 NPPV 治疗的同时进行氧疗。慢阻肺、OHS、CHF 和 NMD 患者清醒时即缺氧,睡眠中低氧可能加重,应在 NPPV 治疗消除了阻塞型呼吸事件的基础上遵医嘱进行氧疗。

必须注意在氧流量固定不变的情况下,由于 NPPV 压力设置、患者呼吸模式、人机连接界面类型、故意漏气位置和漏气程度的差别,吸入氧浓度可能有所不同。应当综合考虑患者病情、NPPV 疗效、氧疗方式进行辅助氧疗。

要点:NPPV 治疗的各种不良反应多为短暂的、可逆的。人机连接界面选择或佩戴不合适可引起眼干、皮肤压痕和破损及人机连接界面移位等多种问

题。鼻部症状可通过提高加温湿化水平、鼻腔喷吸药物或调整压力予以解决。压力不耐受者可通过设置延时升压、开放呼气压力释放、改换为 BPAP 或 APAP 治疗模式或暂时降低治疗压力等方法来解决。T-ECSA 可继续应用 CPAP 观察随访,必要时改换为 ASV 治疗。NPPV 治疗期间应根据患者病情、低氧状态、NPPV 疗效遵医嘱进行氧疗。

九、治疗依从性与随访

加强对长期家庭 NPPV 治疗者的跟踪随访是发挥其最大疗效、改善患者远期预后的重要保障^[14]。由经培训的专业人员对 NPPV 治疗依从性、有效性和安全性进行密切临床观察和随访,包括面对面访谈、下载治疗数据,也可以通过远程医疗系统来实现。

(一) 随访时间

建议治疗后第 1 周、第 1 个月和第 3 个月及时随访,这对于今后能够坚持治疗特别重要。每半年或 1 年应进行规律随访。根据患者出现的症状和不良反应进行不定时间的按需随访。某些呼吸机具有设置提醒随访时间的功能。

(二) 访谈内容

原有症状如打鼾、呼吸困难、口干、夜尿、头痛、失眠的改善情况;相关疾病如高血压、心力衰竭、心律失常、糖尿病的控制情况;生活质量如认知功能、记忆力、性功能和肥胖患者体重的变化;治疗不良反应;患者自我评价的睡眠质量;患者和配偶满意度等^[4,7,33]。

(三) 监测数据

利用自动追踪系统获知 NPPV 治疗的有效性和依从性,为临床决策提供客观依据,是 OSA 作为慢性病管理中的重要环节。通过下载治疗数据可了解患者实际使用时间、残存 AHI、漏气量和潮气量。必要时进行多次睡眠潜伏时间试验和清醒维持试验,客观评价嗜睡和维持清醒的能力。常规测量血压,必要时检查动脉血气分析。如果进行氧疗,应证实低氧血症已得到纠正^[7]。

(四) 干预处理

如果监测指标或症状提示 NPPV 治疗的长期依从性和有效性没有达到预期目标,需努力解决存在的问题,酌情调整压力、配换人机连接界面,必要时重新进行人工压力滴定。

(五) 治疗依从性

提高 NPPV 治疗依从性可改善白天嗜睡和生活质量,降低病死率,而且随着 NPPV 使用时间的增加

可以获得更好的治疗效果。治疗依从性良好定义为 1 个月内至少 70% 夜晚使用时间 >4 h^[41]。白天嗜睡明显、病情严重(AHI 更高)、氧饱和度降低指数高、治疗反应良好和治疗之初更易耐受呼吸机有助于提高依从性^[42],而对 OSA 危害认识不足、配偶干预、鼻塞和治疗压力设置不合适可影响依从性^[43]。NPPV 治疗前和治疗中对患者和配偶的全面完善教育(视频演示、电话随访、电视节目、讲座及互联网)、选择合适的治疗模式及人机连接界面、理想的压力滴定结果和合理的参数设置、早期和规律地主动随访、及时干预处理不良反应和不适感觉可能提高治疗依从性^[44-45]。虽然呼气压力释放技术在依从性和临床结果方面并无明显优势,但对某些 CPAP 不耐受者可以选择应用。

要点:必须由经过培训的专业人员对 NPPV 治疗的依从性、有效性和安全性进行密切临床监测和随访。治疗后第 1 周、第 1 个月和第 3 个月及时随访,此后每半年或 1 年规律随访。通过询问原有症状的改善和存在的不良反应,以及下载 NPPV 实际使用时间、残存 AHI、漏气量和潮气量来评价治疗效果和依从性。NPPV 治疗前和治疗中的教育、选择合适的治疗模式及人机连接界面、理想的压力滴定结果和合理的参数设置、早期和规律地主动随访、及时干预处理不良反应和不适感觉可提高治疗依从性。

十、无创呼吸机的规范使用与日常维护

(一) 规范使用

欧美多数国家均已规定必须根据医生处方购买呼吸机,在专业技术人员指导下使用呼吸机和调整治疗参数;呼吸机的检修必须由授权工程师进行。我国尚缺少相应规范。

(二) 应用 NPPV 应知晓的事项

1. 呼吸机的日常使用操作:(1)呼吸机放置于床头稳固的平面上,略低于头部水平。(2)湿化器储水盒中加入纯净水或蒸馏水至近最高水位标记。(3)开启电源。(4)必要时调整延迟升压时间和加温湿化挡位,观察核对压力设置。(5)佩戴人机连接界面应松紧适度,转动头部,保证舒适密封。(6)分别在仰、左、右侧不同体位下调整管路,便于睡眠中翻身活动。头部周围管路不宜留置过长,防止缠绕头颈。(7)断开管路连接时应握住管路的硬橡胶端,而非管体。(8)按动开关键或以吸气启动呼吸机。(9)停止治疗时关闭开关键,摘除人机连接界面。

2. 注意事项:(1) 确保设备无任何损坏。(2)发现呼吸机性能出现任何不明原因的变化,如异常噪声、异味、机壳损毁、液体浸入或电线磨损,则停止使用并送检修。(3)呼吸机非平行移动之前应清空储水盒。(4)勿自行调整系统设置或开启机壳。(5)勿与他人共用或借用呼吸机。(6)治疗过程中同时进行氧疗,应先开启呼吸机,确保已输送气流,而后开启氧气;停止治疗时,先关闭氧气,后关闭呼吸机。(7)熟悉移出和重新插入智能卡的操作,定期下载数据,坚持随访。(8)每年校准压力。

3. 清洁保养:不得使用含漂白剂、氯、酒精或芳香剂的溶液清洗主机、湿化器、管路和面罩。(1)主机:放置时周围应干燥清洁,空气流通,勿阻塞空气输入口和人机连接界面或接头处的排气孔。附近不可存在易燃、易爆品和有毒、有害气体,远离加热或冷却设备。室温高于 35 ℃ 时应防止散热不利而产生的高温气流刺激气道。使用时不宜直接放置在地毯、织物或其他可燃材料之上。尽量勿与其他电器共用电源。清理时拔掉电源插头。定期以湿软布擦拭灰尘或以少许中性清洁剂清洗外壳,严禁冲洗浸泡。(2)湿化器:使用时储水盒中加入纯净水,不得加入任何添加剂。水量不可超过最高水位标记。每天早晨清空储水盒,每日换水。停用时将储水盒中余水完全倒出。清理时分别清洗储水盒和加热板。每周清洁储水盒,如果储水盒中使用的是蒸馏水,可以使用中性清洁剂清洗、冲洗并晾干。如果储水盒中使用的是自来水或瓶装水,应该使用 1:10 的醋水混合溶液浸泡数小时以便清除储水盒壁的残留水碱,使用前用清水彻底冲洗。必要时可采用约 93 ℃ 热水对储水盒进行 10 min 浸泡消毒,自然晾干。(3)管路和人机连接界面:放置时勿近高温,避免利器刮划。定期检查完整性,出现任何裂纹或明显老化、变硬应更换。使用时勿强力旋转或插拔。每周以温水或中性清洁剂清洁管路,彻底冲洗,自然晾干。每日晨起以温水清洁与皮肤接触的部分,隔日使用无泡中性皂液和清水清洁人机连接界面,彻底冲洗并晾干。建议每年或酌情更换管路和人机连接界面。(4)空气过滤膜:定期检查过滤膜的完好性和清洁度,根据使用时间、环境和保护程度酌情更换。确保清洁过的过滤膜干燥、无损方可装入。泡沫过滤膜可重复使用,定期弹灰,至少每周清洁一次,用温水或中性洗涤剂清洗后冲净晾干,禁止搓拧。超细过滤棉为一次性产品,脏污后弃之。(5)头带、侧带和下颌托带:每月或根据需要使用清洁剂

手洗头带、侧带和下颌托带,冲洗干净并悬挂晾干。

建议:必须在医生或专业技术人员指导下使用呼吸机和调整治疗参数。必须由授权工程师进行呼吸机的检修。必须告知患者 NPPV 的日常操作、使用注意要点和清洁保养事项。酌情更换空气过滤膜。

执笔:北京大学国际医院睡眠中心(王莞尔);北京大学人民医院呼吸与危重症医学科(韩芳)

专家共识编写组成员(以下排名不分先后):天津医科大学总医院呼吸与危重症医学科(陈宝元);苏州大学附属第二医院睡眠中心(陈锐);北京大学人民医院呼吸与危重症医学科(董霄松、韩芳、何权瀛);武汉大学人民医院呼吸科(胡克);上海交通大学附属瑞金医院呼吸科(李庆云);复旦大学附属中山医院呼吸科(李善群);《中华结核和呼吸杂志》编辑部(李文慧);广州医科大学附属第一医院广州呼吸疾病研究所呼吸疾病国家重点实验室(罗远明);中南大学湘雅医院呼吸与危重症医学科(苏晓丽);山西医科大学第二医院呼吸科(王蓓);河北医科大学第三医院呼吸睡眠科(王荫侨);中国医科大学附属第一医院呼吸疾病研究所(王玮);天津医科大学总医院呼吸与危重症医学科(王彦);中国医学科学院北京协和医院呼吸内科(肖毅);北京大学第三医院呼吸科(张立强);南京医科大学第一附属医院呼吸科(张希龙)

参 考 文 献

- [1] 陈宝元, 陈荣昌, 王辰. 着力推进我国无创正压通气领域的快速发展[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(38): 2961-2963. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.38.001.
- [2] 张希龙, 全伟. 无创通气在睡眠呼吸障碍疾病中的应用意义[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(12): 884-887. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2014.12.003.
- [3] Nicolini A, Banfi P, Grecchi B, et al. Non-invasive ventilation in the treatment of sleep-related breathing disorders: A review and update[J]. Rev Port Pneumol, 2014, 20(6): 324-335. DOI: 10.1016/j.rppneu.2014.03.009.
- [4] Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, et al. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders[J]. Sleep, 2006, 29(3): 375-380.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者持续气道正压通气临床应用专家共识(草案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(1): 13-18. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2012.01.008.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(1): 9-12. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2012.01.007.
- [7] Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults[J]. J Clin Sleep Med, 2009, 5(3): 263-276.
- [8] Berry RB, Chediak A, Brown LK, et al. Best clinical practices for the sleep center adjustment of noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) in stable chronic alveolar hypoventilation syndromes[J]. J Clin Sleep Med, 2010, 6(5): 491-509.
- [9] Aurora RN, Chowdhuri S, Ramar K, et al. The treatment of

- central sleep apnea syndromes in adults: practice parameters with an evidence-based literature review and meta-analyses [J]. *Sleep*, 2012, 35(1):17-40. DOI: 10.5665/sleep.1580.
- [10] Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, et al. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares [J]. *Lancet*, 1981, 1(8225):862-865.
- [11] 黄席珍, 吴全有, 李龙芸, 等. 经鼻持续正压通气治疗阻塞性睡眠呼吸暂停[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1991, 14:225-227.
- [12] Han F. Development of sleep medicine in China [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2009, 122(12):1462-1463.
- [13] 黄席珍, 肖毅, 邹丁. 自动持续正压系统对睡眠呼吸障碍的诊治[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1998, 21(8):468. DOI: 10.3760/j.issn:1001-0939.1998.08.007.
- [14] 韩芳. 加强无创正压通气技术在中国睡眠呼吸障碍患者治疗中的应用[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(16):1201-1202. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.16.001.
- [15] Qaseem A, Holty JE, Owens DK, et al. Management of obstructive sleep apnea in adults: A clinical practice guideline from the American College of Physicians [J]. *Ann Intern Med*, 2013, 159(7):471-483. DOI: 10.7326/0003-4819-159-7-201310010-00704.
- [16] Reeves-Hoché MK, Hudgel DW, Meek R, et al. Continuous versus bilevel positive airway pressure for obstructive sleep apnea [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995, 151(2 Pt 1):443-449. DOI: 10.1164/ajrccm.151.2.7842204.
- [17] Ballard RD, Gay PC, Strollo PJ. Interventions to improve compliance in sleep apnea patients previously non-compliant with continuous positive airway pressure [J]. *J Clin Sleep Med*, 2007, 3(7):706-712.
- [18] Kushida CA, Chediak A, Berry RB, et al. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea [J]. *J Clin Sleep Med*, 2008, 4(2):157-171.
- [19] Berry RB, Wagner MH. Advanced PAP modes and NPPV titration/Sleep Medicine Pearls [M]. Third Edition. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2014: 399-409.
- [20] Berry RB, Parish JM, Hartse KM. The use of auto-titrating continuous positive airway pressure for treatment of adult obstructive sleep apnea. An American Academy of Sleep Medicine review [J]. *Sleep*, 2002, 25(2):148-173.
- [21] Morgenthaler TI, Aurora RN, Brown T, et al. Practice parameters for the use of autotitrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome: an update for 2007. An American Academy of Sleep Medicine report [J]. *Sleep*, 2008, 31(1):141-147.
- [22] Meurice JC, Cornette A, Philip-Joet F, et al. Evaluation of autoCPAP devices in home treatment of sleep apnea/hypopnea syndrome [J]. *Sleep Med*, 2007, 8(7-8):695-703. DOI: 10.1016/j.sleep.2007.03.019.
- [23] Powell ED, Gay PC, Ojile JM, et al. A pilot study assessing adherence to auto-bilevel following a poor initial encounter with CPAP [J]. *J Clin Sleep Med*, 2012, 8(1):43-47. DOI: 10.5664/jcsm.1658.
- [24] Aurora RN, Bista SR, Casey KR, et al. Updated adaptive servo-ventilation recommendations for the 2012 AASM guideline: "The Treatment of Central Sleep Apnea Syndromes in Adults: Practice Parameters with an Evidence-Based Literature Review and Meta-Analyses" [J]. *J Clin Sleep Med*, 2016, 12(5):757-761.
- [25] Morgenthaler TI, Gay PC, Gordon N, et al. Adaptive servoventilation versus noninvasive positive pressure ventilation for central, mixed, and complex sleep apnea syndromes [J]. *Sleep*, 2007, 30(4):468-475.
- [26] Allam JS, Olson EJ, Gay PC, et al. Efficacy of adaptive servoventilation in treatment of complex and central sleep apnea syndromes [J]. *Chest*, 2007, 132(6):1839-1846. DOI: 10.1378/chest.07-1715.
- [27] Javaheri S, Harris N, Howard J, et al. Adaptive servoventilation for treatment of opioid-associated central sleep apnea [J]. *J Clin Sleep Med*, 2014, 10(6):637-643. DOI: 10.5664/jcsm.3788.
- [28] Berry RB. Positive airway pressure treatment/Fundamentals of Sleep medicine [M]. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2011: 313-342.
- [29] Storze JH, Seuthe B, Fiechter R, et al. Average volume-assured pressure support in obesity hypoventilation: A randomized crossover trial [J]. *Chest*, 2006, 130(3):815-821. DOI: 10.1378/chest.130.3.815.
- [30] 全伟, 丁宁, 董艳彬, 等. 自动三水平气道正压通气对伴高碳酸血症重叠综合征患者的疗效 [J]. 中华医学杂志, 2014, 94(38):2968-2972. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.38.004.
- [31] Bakker J, Campbell A, Neill A. Randomized controlled trial comparing flexible and continuous positive airway pressure delivery: effects on compliance, objective and subjective sleepiness and vigilance [J]. *Sleep*, 2010, 33(4):523-529.
- [32] Pépin JL, Muir JF, Gentina T, et al. Pressure reduction during exhalation in sleep apnea patients treated by continuous positive airway pressure [J]. *Chest*, 2009, 136(2):490-497. DOI: 10.1378/chest.08-2646.
- [33] Schwab RJ, Badr SM, Epstein LJ, et al. An official American Thoracic Society statement: continuous positive airway pressure adherence tracking systems. The optimal monitoring strategies and outcome measures in adults [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188(5):613-620. DOI: 10.1164/rccm.201307-1282ST.
- [34] Teo M, Amis T, Lee S, et al. Equivalence of nasal and oronasal masks during initial CPAP titration for obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Sleep*, 2011, 34(7):951-955. DOI: 10.5665/SLEEP.1134.
- [35] Bachour A, Vitikainen P, Virkkula P, et al. CPAP interface: satisfaction and side effects [J]. *Sleep Breath*, 2013, 17(2):667-672. DOI: 10.1007/s11325-012-0740-0.
- [36] Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.4. [M]. www.aasmnet.org. Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2017:56-61.
- [37] American Academy of Sleep Medicine. Treatment-emergent central Sleep apnea /International Classification of Sleep Disorders [M]. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014: 102-107.
- [38] Javaheri S, Smith J, Chung E. The prevalence and natural history of complex sleep apnea [J]. *J Clin Sleep Med*, 2009, 5(3):205-211.
- [39] Cassel W, Canisius S, Becker HF, et al. A prospective polysomnographic study on the evolution of complex sleep apnoea [J]. *Eur Respir J*, 2011, 38(2):329-337. DOI: 10.1183/09031936.00162009.
- [40] Trimble MO, Zumstein RA. Developing and maintaining therapeutic compliance/Mattice C, Brooks R, Lee-Chiong T. Fundamentals of Sleep technology [M]. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2011:421-435.
- [41] Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, et al. Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1993, 147(4):887-895. DOI: 10.1164/ajrccm/147.4.887.
- [42] Kohler M, Smith D, Tippett V, et al. Predictors of long-term compliance with continuous positive airway pressure [J]. *Thorax*, 2010, 65(9):829-832. DOI: 10.1136/thx.2010.135848.
- [43] Sugiura T, Noda A, Nakata S, et al. Influence of nasal resistance

- on initial acceptance of continuous positive airway pressure in treatment for obstructive sleep apnea syndrome [J]. Respiration, 2007, 74(1):56-60. DOI: 10.1159/000089836.
- [44] Wang Y, Gao W, Sun M, et al. Adherence to CPAP in patients with obstructive sleep apnea in a Chinese population [J]. Respir Care, 2012, 57(2):238-243. DOI: 10.4187/respcare.01136.
- [45] 董霄松, 何权瀛, 韩芳, 等. 经鼻持续气道正压通气治疗睡眠
- 呼吸暂停综合征的依从性及其影响因素 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(7):399-402. DOI: 10.3760/j.issn:1001-0939. 2002.07.006.
- (收稿日期:2017-05-15)
(本文编辑:蔡蜀菁)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对论文中有关统计学表达的要求

统计学符号:按 GB 3358-82《统计学名词及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体排印。加工时应注明“英大斜”、“英小斜”等。常用:(1)样本的算术平均数用英文小写 \bar{x} (中位数仍用 M);(2)标准差用英文小写 s ;(3)标准误用英文小写 s_x ;(4) t 检验用英文小写 t ;(5) F 检验用英文大写 F ;(6)卡方检验用希文小写 χ^2 ;(7)相关系数用英文小写 r ;(8)自由度用希文小写 v ;(9)概率用英文大写 P (P 值前应给出具体检验值,如 t 值、 χ^2 值、 q 值等)。概率数值用小数表示,不用百分数。例如: $P < 0.05$,不用 $P < 5\%$ 。

研究设计:应告知研究设计的名称和主要做法。例如调查设计(分为前瞻性、回顾性还是横断面调查研究)、实验设计(应告知具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等)、临床试验设计(应告知属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等);主要做法应围绕 4 个基本原则(重复、随机、对照、均衡)概要说明,尤其要告知如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

资料的表达与描述:用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料,用 $M(QR)$ 表达呈偏态分布的定量资料;用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;用相对数时,分母不宜小于 20,要注意区分百分率与百分比。

统计学分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件以及分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型,不应盲目套用直线回归分析;对具有重复实验数据检验回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计学分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系作出全面、合理的解释和评价。

统计结果的解释和表达:当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$)时,应表述为对比组之间的差异具有统计学意义,而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)差异;应写明所用统计学分析方法的具体名称(如:成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等),统计量的具体值(如: $t = 3.45$, $\chi^2 = 4.68$, $F = 6.79$ 等);在用不等式表示 P 值的情况下,一般选用 $P > 0.05$ 、 $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$ 三种表达方式即可满足需要,无需再细分为 $P < 0.001$ 或 $P < 0.0001$ 。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,再给出 95% 可信区间。

本刊对论文中有关实验动物描述的要求

在医学论文的描述中,凡涉及实验动物应符合以下要求:(1)品种、品系描述清楚;(2)强调来源;(3)遗传背景;(4)微生物学质量;(5)明确体重;(6)明确等级;(7)明确饲养环境和实验环境;(8)明确性别;(9)有无质量合格证明;(10)有对饲养的描述(如饲料类型、营养水平、照明方式、温度、湿度要求);(11)所有动物数量准确;(12)详细描述动物的健康状况;(13)对动物实验的处理方式有单独清楚的交代;(14)全部有对照,部分可采用双因素方差分析。