老年重症新型冠状病毒肺炎的治疗

颜默磊　蔡国龙　沈延飞　许强宏　胡才宝　严静

新型冠状病毒肺炎病原体为新型冠状病毒（WHO 命名 COVID-19[1]），它是一种新发急性呼吸道传染病，无防护条件下人际间传播效率高。据国家卫健委统计数据显示，截止 2020 年 2 月 17 日 24:00，我国累计报告新型冠状病毒肺炎确诊患者 72 436 例，现有确诊患者 58 016 例（其中重症患者 11 741 例，占 20.23%）累计死亡 1 665 例，其中重症患者 11 272 例（占 16.46%），重症病例以中老年患者为主，而且老年人及有慢性疾病的患者预后较差[2]。最新的流行病学调查结果显示，大多数患者年龄 30 ~ 69 岁（77.8%），50 岁以上患者占 53.6%，60 岁以上患者占 31.2%，重症及危重型患者占 18.5%，粗病死率为 2.3%，低于 SARS（9.6%）和 MERS（34.0%）；但 60 岁及以上的死亡患者占比高达 81%，主要是老年患者及合并症患者，如合并心血管疾病、糖尿病、慢性呼吸道疾病、高血压病等疾病[3]。

老年新型冠状病毒肺炎患者多合并慢性疾病，更易导致病情迅速进展从而累及多个脏器，继而出现肺损伤、急性肾损伤、心肌损伤、肝功能异常等情况，甚至进展为多器官功能不全综合征。最新的两项研究发现，因并发单个或多个器官功能不全或衰竭而入住 ICU 的新型冠状病毒肺炎患者中，年龄中位数分别是 63.0（53.0 ~ 71.0）和 66（57 ~ 78），老年患者均占大多数[4-5]。由此可见，建立对重症、危重症感染患者的有效救治策略，尤其是针对老年重症患者早诊断早治疗，积极予以器官功能支持，是降低新冠肺炎总体病死率的关键[6-8]。本文将依据现有的文献，结合国家发布的各版治疗诊疗方案，对老年重症新型冠状病毒肺炎的治疗策略进行梳理，以供同行参考。

一、病情严重程度分型

目前，新型冠状病毒肺炎根据临床症状、肺炎及其严重程度、呼吸衰竭、休克、脏器功能衰竭等，分为轻型、普通型、重型和危重型[9]。其中符合以下任何一条即可诊断重型：①出现呼吸窘迫，呼吸频率（RR）≥ 30 次 /min；②静息状态、无吸氧情况下指氧饱和度≤ 93%；③动脉血氧分压（PaO_2）/ 吸氧浓度（FiO_2）≤ 300 mmHg；④虽然未达到以上标准，但有以下情况也可按照重型管理治疗：肺部影像学显示 24-48 h 内病灶明显进展＞ 50% 者；年龄＞ 60 岁，合并严重慢性疾病包括高血压、糖尿病、冠心病、恶性肿瘤、结构性肺病以及免疫抑制人群等。危重型是指符合以下任何一条：①呼吸衰竭，且需要机械通气；②休克；③合并其他器官功能衰竭需 ICU 监护治疗。

二、治疗策略

（一）呼吸支持治疗：重症新型冠状病毒肺炎患者的典型表现为低氧血症及呼吸衰竭，呼吸支持是重要的治疗手段。老年人常合并有多种疾病，部分合并有结构性肺病等基础肺部疾病，感染新型冠状病毒后更易导致肺部重症感染及急性呼吸窘迫综合征，因此，呼吸支持对于老年重症新型冠状病毒肺炎患者尤为重要。呼吸支持主要包括氧疗、经鼻高流量氧疗（high-flow nasal cannula oxygen therapy, HFNC）、无创机械通气（noninvasive ventilation, NIV）、有创机械通气和体外膜氧合（extracorporeal membrane oxygenation, ECMO）等方式[6,10]。治疗时根据患者病情的严重程度，采取不同的呼吸支持策略。

1.PaO_2/FiO_2 200-300 mmHg 时：建议首选 HFNC，也可选择鼻导管或面罩吸氧。HFNC 的加温、加湿功能可以保护气道黏膜，增强黏膜纤毛的清理能力；同时，HFNC 可以通过增加功能性残气量来增加整体区域性呼气末肺阻抗，较之传统氧疗

DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-8757.2020.01.E002
基金项目：国家卫生健康委员会科学研究基金 - 浙江省医药卫生重大科技计划（WKJ-ZJ-2001）；浙江省自然科学基金（LY20H150007）；国家自然科学基金（81772051）
作者单位：310013 杭州，浙江医院重症医学科
通信作者：严静，Email: zjicu@vip.163.com

方式具有明显优势。当患者接受标准氧疗（鼻导管或面罩吸氧）后呼吸窘迫和（或）低氧血症无法缓解时，应考虑 HFNC 或 NIV。建议 HFNC 参数设置为流 40 ~ 50 L/min，FiO_2 100%，治疗期间密切观察生命体征和氧和情况。若短时间（2 h）内病情无改善甚至恶化，应及时进行气管插管和有创机械通气。

2.PaO_2/FiO_2 150-200 mmHg 时：建议首选 NIV。NIV 初始参数设置为吸气相气道正压（inspiratory positive airway pressure, IPAP）8 ~ 10 cmH_2O，呼气相气道正压（expiratory positive airway pressure, EPAP）5 ~ 8 cmH_2O，FiO_2 100%。建议行 NIV 时密切观察 2 h，若 Vt ≤ 9 ml/kg 则继续 NIV 治疗，若 Vt ＞ 12 ml/kg 则立即停止 NIV 改为气管插管有创机械通气；若 Vt 9 ~ 12 ml/kg 则继续 NIV 密切观察 6 h，若 Vt ≤ 9 ml/kg 则继续 NIV，若 Vt ＞ 9 ml/kg 则停止 NIV 改为气管插管有创机械通气。

3.PaO_2/FiO_2 ＜ 150 mmHg 或初始实施 HFNC 或 NIV 治疗达到气管插管有创机械通气标准时，给予以下措施：

（1）建议气管插管后实施有创机械通气。有创机械通气采用“肺保护性通气策略”。初始设置 Vt 为 6 ml/kg（理想体重）。Vt 设定后在行机械通气时需监测压力指标，将吸气平台压控制在 30 cmH_2O 以下，若平台压＞ 30 cmH_2O，需按照 1 ml/kg 速度逐步降低 Vt，直至吸气平台压＜ 30 cmH_2O 或 Vt 降低至 4 ml/kg。根据 ARDSnet 推荐的 FiO_2 与呼气末正压通气（positive end expiratory pressure，PEEP）关系，选择合适的 FiO_2 及 PEEP 将 SpO_2 维持在 88%-95%。

（2）建议行肺复张治疗。对于可肺复张的患者均应实施肺复张，目前常用的肺复张方法主要有 3 种，建议使用最熟悉的肺复张方法。①控制性肺膨胀法：采用持续气道正压方式，设置正压水平为 30 ~ 45 cmH_2O，持续 30 s；② PEEP 递增法：压力控制模式，将气道压力上限设置在 35 cmH_2O，将 PEEP 每 30 秒上升 5 cmH_2O，高压水平也上升 5 cmH_2O，当气道高压达到上限 35 cmH_2O 水平时，仅提高 PEEP 水平直至 35 cmH_2O，维持 30 s；③压力控制法：同时提高高压水平和 PEEP 水平，高压水平一般升至 40 ~ 45 cmH_2O，PEEP 15 ~ 25 cmH_2O，维持 1 ~ 2 min。

（3）PaO_2/FiO_2 持续在 150 mmHg 以下时建议实施俯卧位通气，通气时间≥ 12 h。

（4）当保护性肺通气和俯卧位通气效果不佳，存在 FiO_2 ＞ 60%、PaO_2/FiO_2 ＜ 100 mmHg、Pplat ＞ 35 cmH_2O、$PaCO_2$ ＞ 50 mmHg 且 pH 值＜ 7.25 时，建议行 ECMO 治疗，治疗模式选择应用 VV-ECMO。

（二）循环支持治疗：是老年重症新型冠状病毒肺炎的主要治疗手段 [10-11]。一方面老年患者常合并有心血管疾病，另一方面感染新型冠状病毒后会诱发心肌损伤、血管张力改变、心律失常等心血管系统病变，导致老年患者更易出现血流动力学不稳定或组织灌注不足 [12]。针对老年重症新型冠状病毒发肺炎的循环支持应遵循组织灌注导向的血流动力学治疗原则，在实时动态的血流动力学监测基础上，进行恰当的液体复苏，改善微循环，必要时使用血管活性药物及强心剂 [6]。

1. 血流动力学监测：重视血流动力学监测技术的应用，精准动态地评估老年患者的容量状态、心脏功能及液体反应性，可采用无创血流动力学技术（如床旁超声技术、无创心排监测技术等）和有创血流动力学技术（如中心静脉压、脉搏指示连续心排血量技术等），结合抬腿试验及液体负荷试验，对患者的容量状态进行动态地监测及评估。进行容量负荷试验时，心输出量增加至少 10%-15% 提示患者对输液有反应。乳酸和乳酸清除率是反映组织灌注的指标，常作为血流动力学治疗的目的指标。毛细血管再充盈时间、灌注指数可以作为外周循环的评估指标。整合不同指标可以为实现血流动力学治疗提供更精准的目标。

2. 血流动力学治疗：一旦出现休克则应尽早开始治疗，包括维持血流动力学稳定（液体复苏，必要时加用血管活性药物）和针对休克病因的治疗。对于急性循环功能衰竭的患者，血流动力学支持治疗的目的常常是增加心输出量以改善组织灌注，此时容量反应性评估有利于安全有效地实现液体治疗目标。即使对于有输液反应性的患者，仍推荐谨慎地调整液体量，尤其是血管内充盈压升高或血管外肺水增多时。另外，连续肺部超声 B 线评估也有助于指导肺水肿的治疗。

一般情况下，常需使用血管活性药物（感染性休克首选去甲肾上腺素）联合液体复苏以维持血压。评估心功能对于确定是否需要加用强心药物至关重要，当心功能异常合并心输出量降低或不足，且优化

前负荷后仍持续表现组织低灌注时，建议加用强心药物。临床证据表明，对于大多数感染性休克患者，平均动脉压维持在 65 mmHg 左右即可，但对于有高血压病史的患者，维持更高的平均动脉压可降低急性肾损伤风险。应特别注意，在容量管理上，应保持满足组织灌注的最低血容量，以避免容量过负荷，防止加重肺损伤。将改善组织灌注作为目的，存在容量反应性并不提示一定需要扩容治疗。此时作为血流动力学治疗中的压力目标，中心静脉压越低越好。此外，还应当注意，很多老年重症患者由于肺部病变严重，且呼吸支持条件高，容易出现急性肺源性心脏病，应密切监测右心功能，应用改善氧合的肺保护通气策略，以降低肺循环阻力。

（三）其他脏器支持治疗：老年重症新型冠状病毒肺炎患者更易发生多器官功能损害，包括急性肾损伤、颅脑功能损伤、肝功能异常、凝血功能异常及消化道功能障碍或消化道出血等，应及时动态评估患者的器官功能，加强器官功能支持。一旦出现急性肾损伤 2 期，建议尽早行肾脏替代治疗。

建议使用肠道微生态调节剂，维持肠道微生态平衡，预防继发细菌感染。对于老年重症新型冠状病毒肺炎患者，进行营养风险筛查并尽早启动肠内营养尤为重要。首选经口进食，不适合经胃管喂养者可采用鼻肠管，能量供给量 25 ~ 30 kcal·kg^{-1}·d^{-1}，营养泵匀速输注，减少喂养不耐受。若喂养不耐受也可考虑滋养型喂养（输注速度 10-20 kcal/h 或 10-30 ml/h），并注意强化蛋白质供给，目标蛋白供给量 1.5 ~ 2.0 g·kg^{-1}·d^{-1}。同时应监测肝功能指标，对肝功能异常的老年重症患者给予病因治疗及护肝等对症治疗，必要时给予人工肝支持治疗 [6,10,12]。

（四）其他治疗 [6,10,12]：抗病毒治疗也是老年重症新型冠状病毒肺炎治疗的重要环节，但目前临床上仍缺乏有效的抗病毒治疗方法。建议发病 10 d 内，可在试用洛匹那韦 / 利托那韦（疗程不超过 2 周）的基础上，试用 α - 干扰素雾化吸入，治疗同时应关注洛匹那韦 / 利托那韦药物不良反应（如腹泻、恶心、呕吐、肝功能损害等），以及与其它药物的相互作用。

对于老年重症患者，是否使用抗菌药物应当做到规范精准，既要避免盲目或不恰当用药，尤其是联合使用广谱抗菌药物，又要对有合并细菌或真菌感染的患者及时使用有效的抗生素。若无明确细菌或真菌感染证据，不建议常规使用抗菌药物。但对于病程超过 5 ~ 7 d 的重症患者，尤其是有创机械通气患者，因其多存在免疫抑制，应注意继发细菌或真菌感染的可能。同时，积极监测呼吸道病原体（包括深部痰培养、肺泡灌洗液培养等）具有重要的临床价值。

其他治疗措施还包括：①一般治疗：隔离；对症支持，包括卧床休息、支持治疗、保证充分热量，维持水、电解质与酸碱平衡等；密切监测病情变化，尤其是呼吸频率、指氧饱和度以及循环、尿量等；②糖皮质激素：目前尚无循证医学证据支持糖皮质激素能改善老年重症患者预后，不推荐常规应用糖皮质激素，临床上可根据患者呼吸困难程度、胸部影像学进展等情况，酌情短期（5 d）内使用糖皮质激素，甲强龙建议剂量 40 mg（1 次 /12 h），较大剂量糖皮质激素因免疫抑制作用会延缓对冠状病毒的清除，应予以注意；③免疫制剂：对于淋巴细胞计数低、细胞免疫功能低下者，建议应用胸腺肽 a1；虽无循证医学证据支持，但危重型患者可酌情应用人免疫球蛋白；亦可尝试采用恢复期血浆治疗，但尚无循证医学证据支持广泛推广；④关注深静脉血栓形成，酌情给予抗凝治疗；⑤心理治疗：患者常存在焦虑、恐惧情绪，应加强心理疏导，机械通气患者应给予镇静、镇痛治疗；⑥中医治疗：可静脉给予血必净 100 ml/ 次，2 次 /d；可根据病情、当地气候特点以及不同体质等情况，参照国家诊疗方案给予中医辨证施治。

新冠肺炎患者严重的肺部病理改变与过度且异常的非有效宿主免疫反应有关，还与细胞因子风暴有关 [13-14]。一些上市的药物具有良好的安全性，如二甲双胍、格列酮、贝特类、沙坦和阿托伐他汀，以及营养补充剂和生物制剂，可以减少免疫病理，增强免疫反应，预防或抑制急性呼吸窘迫综合征。目前正在进行的细胞治疗急性呼吸窘迫综合征的试验也已经扩展到治疗新冠肺炎重病患者 [15]。

三、结语

老年患者是重症新型冠状病毒肺炎患者中的特殊群体，在尚无特效治疗药物的情况下，给予老年重症新型冠状病毒肺炎患者基础疾病治疗的基础上积极防治并发症，及时进行器官功能支持，预防继发性感染，是目前较为合适的选择。相信在各国科学家的共努力下，新的治疗药物和治疗方法将会如期而至，为挽救更多的重症患者做出贡献！

参 考 文 献

[1] 中华预防医学会新型冠状病毒肺炎防控专家组 , 新型冠状病毒肺炎流行病学特征的最新认识,中华流行病学杂志2020，41(2)：139-144.

[2] 国家卫生健康委医政医管局 . 新型冠状病毒感染肺炎疫情实时动态 [EB/OL]. 2020（2020-02-18）[2020-02-18]. http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqfkdt/202002/261f72a74be14c4db6e1b582133cf4b7.shtml

[3] 中国疾病预防控制中心新型冠状病毒肺炎应急响应机制流行病学组 . 新型冠状病毒肺炎流行病学特征分析 [J]. 中华流行病学杂志，41（2）：145-151.

[4] Wei-jie Guan, Zheng-yi Ni, Yu Hu, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China[EB/OL]. 2020(2020-02-09)[2020-02-13]. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.06.20020974v1

[5] Dawei Wang, Bo Hu, Chang Hu, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China[J]. JAMA, February 7, 2020. doi:10.1001/jama.2020.1585

[6] 国家卫生健康委医政医管局 . 新型冠状病毒肺炎重型、危重型病例诊疗方案（试行第二版）[EB/OL].2020（2020-2-14）[2020-02-18].

[7] 贾晓茜，李新雨，同维，等 . 影像技术应对新型冠状病毒感染肺炎的管理策略 [J]. 西安交通大学学报（医学版），2020，41（预出版）：1-16.

[8] Diagnosis and Clinical Management of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection: An Operational Recommendation of Peking Union Medical College Hospital (V2.0). Working Group of 2019 Novel.

[9] 国家卫生健康委医政医管局 . 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第五版修正版）的通知 [EB/OL].2020（2020-02-08）[2020-02-18]. http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/d4b895337e19445f8d728fcaf1e3e13a.shtml

[10] Arabi YM, Fowler R, Hayden FG. Critical care management of adults with community-acquired severe respiratory viral infection[J]. Intensive Care Med, 2020 Feb 10. doi: 10.1007/s00134-020-05943-5.

[11] 郑瑞强，胡明，李绪言，等 . 重症新型冠状病毒肺炎呼吸治疗流程专家建议 [J]. 中华重症医学电子杂志，2020，16：E001.

[12] WHO Interim guidance 28 January 2020. Clinical management of severe acute respiratory infection when novelcoronavirus (2019-nCoV) infection is suspected.

[13] Huang C, Wang Y, Li X. Clinical features of patients infected with 2019 coronavirus in Wuhan, China[J]. Lancet, 2020, Jan 24. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

[14] Li G, Fan Y, Lai Y, et al. Coronavirus infections and immune responses[J]. J Med Virol, 2020, Jan 25. doi:10.1002/jmv.25685.

[15] Zumla A, Hui DS, Azhar EI, et al. Reducing mortality from 2019-nCoV: hostdirected therapies should be an option[J]. 2020, Feb 5. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30305-6.

（收稿日期：2020-02-18）

（本文编辑：欧阳卿）