

新型冠状病毒肺炎呼吸治疗过程中应关注的问题

张伟¹, 潘纯², 宋青^{3*}

¹解放军联勤保障部队第900医院急诊科, 350025 福州; ²东南大学附属中大医院重症医学科, 210009 南京; ³解放军总医院第一医学中心重症医学科, 1000853 北京

[作者简介] 张伟, 医学博士, 副主任医师, 主要从事热射病、严重创伤、急性呼吸窘迫综合征及多脏器功能衰竭的一体化救治等方面的研究。E-mail: zh-easy@163.com

[通信作者] 宋青, E-mail: songqing3010301@sina.com

[摘要] 新型冠状病毒(2019-nCoV)肺炎(COVID-19)病情进展迅速, 部分患者很快发展至重型或危重型, 甚至出现多脏器衰竭(MOF)而死亡。这类患者的治疗原则是以改善氧合和肺保护为核心的多脏器功能支持治疗。呼吸支持治疗包括经鼻高流量吸氧、无创面罩正压通气、气管插管机械通气、体外膜肺氧合(ECMO)以及肺复张、俯卧位通气等辅助方法。由于COVID-19进展快, 呼吸治疗的难度大, 本文结合在疫情一线救治COVID-19危重患者的临床实践, 探讨应用上述方法时值得关注的方面, 尤其是要早期识别经鼻高流量吸氧和无创正压通气治疗失败的危险因素, 慎用肺复张, 积极翻身拍背, 取俯卧位进行体位引流, 早期主动插管机械通气, 早期体外膜肺氧合, 让更多患者受益。

[关键词] COVID-19; 呼吸治疗; 气管插管; 机械通气; 体外膜肺氧合

[中图分类号] R373.1; R563

[文献标志码] A

[文章编号]

We should pay close attention to some issues in the process of respiratory therapy of COVID-19

Zhang Wei¹, Pan Chun², Song Qin^{3*}

¹Emergency Department, the 900th Hospital of Joint Service Corps of Chinese PLA, Fuzhou 350025, China

²Department of Critical Care Medicine, Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing 210009, China

³Department of Critical Care Medicine, the first Medicine Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

*Corresponding author, E-mail: songqing3010301@sina.com

[Abstract] Pathogenetic condition of Progression of 2019-ncov pneumonia (COVID-19) was very rapid and a part of patients' condition quickly aggravated severe type or critical severe type, even died of multiple organ failure. Therapeutic principle of these patients was centered on improving oxygenation and lung protection and Multiple organ function support. Methods of respiration support include high-flow nasal cannula oxygen therapy (HFNC), non-invasive positive pressure ventilation(NIPPV), tracheal cannula with mechanical ventilation and extracorporeal membrane oxygenation and assistance methods including lung recruitment and Prone position ventilation. Considering pathogenetic condition of COVID-19 aggravated rapidly and it was very difficult in respiratory therapy,we should pay close attention to above mentioned methods. In particular, Identifying risk factors of treatment failure of HFNC and NIPPV in early phase, to apply lung recruitment prudently and Active application of turning around and beat back and prone position ventilation to help postural drainage and tracheal cannula with mechanical ventilation and extracorporeal membrane oxygenation in early phase were be beneficial to patients.

[key words] COVID-19; respiratory therapy; tracheal cannula; mechanical ventilation; ECMO

新型冠状病毒肺炎（novel corona virus disease, COVID-19）病情进展迅速，部分患者会很快发展至重型及危重型^[1]，甚至出现多脏器衰竭（multiple organ failure, MOF）而死亡，这也是当前救治的难点。笔者认为，这类患者的治疗原则应该是以改善氧合和肺保护为核心的多脏器功能支持治疗。在目前尚无确切有效的抗病毒治疗方法的条件下，呼吸治疗过程中的肺保护策略应贯穿治疗始终。作为国家卫健委专家组成员，笔者根据在武汉市金银潭医院一线救治 COVID-19 危重患者的临床实践，结合相关文献，提出 COVID-19 重症患者呼吸治疗过程中应关注的问题，供临床医师参考。

1 危重症 COVID-19 的肺损伤机制

1.1 病毒直接损伤及炎性因子风暴损伤 病毒在肺内复制，直接破坏肺组织细胞，并诱导炎症细胞肺内浸润和细胞因子过度表达，产生炎性因子风暴^[2]，首先造成肺内局部的炎症反应，导致肺组织充血水肿，毛细血管渗漏，肺间质水肿增厚，出现渐剧性氧合功能障碍。全身炎症反应也将造成多脏器功能损伤。临床上也发现不少患者同时出现心肌、肝、肾、胃肠等功能障碍表现，这也与病毒损伤和炎症反应破坏有关。

1.2 缺氧及氧自由基损伤 随着病情进展，全身缺氧诱发全身炎症反应，加剧肺组织损伤和全身其他脏器损伤。部分患者长时间经鼻高流量（high-flow nasal cannula, HFNC）吸氧或无创通气时发生氧自由基损伤。

1.3 肺应力性损伤及应激性肺损伤 机体因缺氧出现代偿性快速深大呼吸，导致跨肺压显著增加，出现机械性肺损伤和剪切伤，以及后续发生的生物性损伤^[3]。中重度急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress syndrome, ARDS）患者在接受无创正压通气（noninvasive positive pressure ventilation, NPPV）时跨肺压更高^[4]。研究显示，交感神经星状神经节阻滞具有肺保护作用^[5]，由此我们推测，患者出于对疾病的焦虑、紧张、恐慌，以及长时间交感神经的过度兴奋，也会加重肺损伤。认识到这些机制对于临床采取有效呼吸治疗措施、实施肺保护策略至关重要。

2 HFNC 时应关注的问题

2.1 HFNC 的治疗目标 经鼻高流量湿化吸氧是治疗轻症 ARDS 的常用方法^[6]。当鼻导管给氧不能缓解缺氧症状时，可以先选择经鼻高流量给氧。一般选择的流量是 40~60L/min，同时根据患者的氧饱和度情况，调节吸入氧浓度，使患者的指脉氧饱和度不低于 95%，呼吸频率维持 25~30 次/min，不必追求过高的吸入氧浓度，以减少氧自由基所致的肺损伤。另外，在使用时应叮嘱患者闭合口腔，或者戴口罩，以确保形成气道正压，增加功能残气量，减少肺不张发生。

2.2 HFNC 应关注的方面 在使用 HFNC 的过程中应密切观察患者的治疗反应，包括氧饱和度、呼吸频率、日常活动耐受情况、饮食及睡眠情况等，其中呼吸频率是关键指标，可参考患者 ROX 指数（氧饱和度/吸入氧浓度×呼吸频率）^[7]决定下一步的治疗方案。若患者 HFNC 治疗 2h 后 ROX 指数 ≥ 3.85 或 $SpO_2 \geq 93\%$ 且 $RR < 25$ 次/min，且能完整叙述一句话，预示 HFNC 治疗成功率高，应继续进行 HFNC 治疗；若患者 ROX 指数 < 2.85 或 $SpO_2 < 93\%$ ，且 $RR > 35$ 次/min，患者卧床动则气喘、语句不能连贯，则提示 HFNC 成功率低，可直接早期插管进行机械通气。2.85 \leq ROX 指数 < 3.85 ，或虽然 $SpO_2 > 93\%$ ，但 $RR > 35$ 次/min 的老年患者，观察 6h 后若症状仍无改善，也要考虑早期插管进行有创机械通气，而年轻患者则可以转为无创正压通气继续观察。ROX 指数 > 3.85 ，或虽然 $SpO_2 > 93\%$ ，但 $RR > 25$ 次/min 的患者，应继续 HFNC 并观察至 12 h，再次计算 ROX 指数，如果有改善或者病情稳定，则继续 HFNC 治疗并密切观察生命体征。

3 NPPV 时应关注的问题

临床发现不少单位把 NPPV 作为 COVID-19 并发 ARDS 的主要治疗方法，但是从临床效果来看并不尽如人意。甚至部分患者直至呼吸衰竭死亡前还在使用无创通气。笔者认为，由于无创通气的失败率很高，因此应该慎用。在使用无创面罩通气时，不少医护人员担心面罩漏气而将固定带拉得过紧，使得面罩不能随着呼吸浮动，患者极为不适，甚至颜面部发生压疮。这种不适感增加了患者的消耗，不利于疾病治疗。面罩与患者的贴合程度应在满足不漏气的同时有一定的浮动性。此外还要密切关注患者的呼吸频率、潮气量、指脉氧饱和度以及血气分析等指标。既往关于 NPPV 治疗 ARDS 的研究提示， $V_t > 9 \text{ ml/kg}$ 是 NPPV 失败乃至病死率增加的独立危险因素^[8]。笔者建议，应用无创通气后，如患者呼吸窘迫未得到改善， $RR > 35 \text{ 次/min}$ ， $V_t > 9 \text{ ml/kg}$ ，则无论氧饱和度多少，都应果断终止无创通气，改为气管插管。NPPV 进行 2 h，如 $V_t \leq 9 \text{ ml/kg}$ ， $RR < 25 \text{ 次/min}$ ，可继续 NPPV 治疗。 $RR 25 \sim 35 \text{ 次}$ ，如 $V_t \leq 9 \text{ ml/kg}$ ，继续观察 6h，如 $V_t > 9 \text{ ml/kg}$ ，结合动脉血气分析提示 $PCO_2 < 30 \text{ mmHg}$ ， $PO_2 < 70 \text{ mmHg}$ ，则停止 NPPV，改为气管插管进行有创机械通气。NPPV 时还要关注患者的耐受性，如果患者在治疗期间出现紧张、焦虑、腹胀、难以入眠，甚至出现意识障碍等，均提示无创通气失败风险高，可以考虑气管插管。

4 气管插管机械通气应关注的问题

4.1 早期主动插管的重要意义

对于 COVID-19 并发 ARDS 的患者，应及时进行气管插管，强调早期主动插管。笔者观察到，在其所在救治科室收治的危重患者中，凡是因严重呼吸困难被动插管的患者预后普遍较差，而且插管时低血压、休克、急性肾损害等并发症的发生率也较高。分析原因有以下几点：（1）随着病情进展，患者长时间的 NPPV 并不能改善机体缺氧状态，机体氧债明显增加。（2）由于缺氧，患者深大呼吸，导致跨肺压显著增加，肺应力损伤加重。（3）长时间高浓度吸氧，甚至纯氧，导致肺氧自由基损伤。（4）患者对无创通气不耐受，由于缺氧，进食减少，消耗增加，导致机体容量不足。（5）缺氧加重炎症因子风暴，加剧损伤。另外，一些患者还出现了心肌损伤和心功能障碍，在此时镇静镇痛后插管，患者容易出现血压骤降。早期主动插管是患者在接受 HFNC 或者 NPPV 治疗时，病情仍持续进展，并可预见病情将继续恶化而及早采取的措施，插管后患者在镇静镇痛肌松条件下有利于尽早降低氧耗、缓解患者缺氧状态，让肺组织获得休息^[9]。要考虑到在隔离病房条件下，身穿防护服操作诸多不便，早期主动插管能周全地完成插管前的准备工作，避免仓促操作，增加插管风险。

4.2 早期气管插管时机

（1）患者呼吸困难经 HFNC 或者 NPPV 治疗不能缓解，无论是否清醒，达到如前所述的气管插管指征。（2）部分患者指标处于插管与不插管的模糊地带时，医师应有自己的判断。笔者的意见是在这种情形下不要纠结和犹豫，应早期主动插管，减少肺损伤，让肺组织尽早获得休息，延长患者生存期，降低病死率。

4.3 插管方法

考虑到 2019-nCov 的传染性，气管插管是高暴露风险的操作，医护人员首先应做好相应的防护。操作者应在原有防护基础上穿戴正压通风面罩。插管前务必将插管有关物品、药品，包括吸引器准备充分，并先建立静脉通道，用 500ml 平衡盐，以 500ml/h 的速度滴注，以缓解之前的液体丢失，减少镇静镇痛后的低血压发生率。在深镇静、深镇痛、肌松药物起效前用面罩罩住患者口鼻，采用仰头抬颌法进行纯氧通气，增加体内氧储备。当患者呼吸完全被抑制后才开始插管，以避免患者在插管时呛咳或呼吸道分泌物喷溅，增加医护人员暴露风险，同时也减少患者应激。有条件时最好使用可视喉镜，提高插管速度及安全性。患者镇痛镇静及肌松后，由于前期的消耗及摄入不足导致容量不足，以及感染所致的外周阻力下降，容易导致低血压，此时应在超声指导下积极液体复苏，避免过早使用升压药，加重急性肾损伤^[10]。

4.4 气管插管后的管理

插管后机械通气的患者要严格落实肺保护通气策略以及呼吸机相关性肺炎（ventilator associated pneumonia, VAP）的预防措施^[11]；监测平台压、驱动压和动脉血气分析；在平台压小于 30cmH₂O，驱动压小于 15cmH₂O，氧饱和度 88%~95%的条件下给予合适的压力和潮气量。有条件的单位可以在加强防护的条件下利用可视纤维支气管镜进行气道管理。如果出现 CO₂ 潴留，可通过增加呼吸频率或潮气量加以改善。如通过调整呼吸机参数无法清除 CO₂，导致 PH<7.15，则需要在排除气道堵塞等问题之后，考虑静脉-静脉体外膜肺氧合（V-V extracorporeal membrane oxygenation, VVECMO）。呼吸频率增加时要注意观察流速时间曲线的呼气相是否能归零。如不能归零，则提示出现内源性呼气末正压通气（positive end expiratory pressure, PEEP），需要调整参数。插管后应及时进行气道管理，将床头抬高 30 度，及时清除气道、口腔分泌物，以及呼吸机管路积水，坚持翻身拍背，取俯卧位，促进痰液排出，给予肠内营养时要随时留意是否胃内潴留过多，否则容易导致呕吐物误吸进入气道。

5 俯卧位通气时应关注的问题

对于严重 ARDS 患者，俯卧位通气能提高肺泡通气功能，提高通气血流比值，改善氧合，增加肺顺应性，促进分泌物排出，降低呼吸机相关肺损伤等，是肺保护通气的重要措施，可降低病死率^[12]。HFNC 时可指导清醒患者在耐受的前提下采用俯卧位或高侧卧位，能起到改善患者呼吸困难的作用，但能否减少插管概率还有待观察。镇静后插管行机械通气的 COVID-19 患者在排除禁忌证后，可行俯卧位通气，按照标准操作流程对患者进行翻身及护理。翻身后的气道管理难度加大，护理人员要经常检查管道有无打折，及时清除口鼻分泌物。每天至少 2 次背部体外振动排痰，一次 3~5min。尽管 COVID-19 患者初期几乎无痰，但是通过体外振动排痰，能促进引流和肺部循环，改善通气血流比值。胃肠内营养液的滴速须先减慢为 50ml/h，每 6h 回抽胃内容物，如果潴留超过 150ml，则应停止喂养，避免呕吐误吸。俯卧位的时间至少需要 12~16h，如果患者氧合及呼吸力学有改善，可以持续 24~48h^[13]，但会导致患者发生压疮的概率增大。如果翻身不便，可以将患者侧卧位，但需要特殊固定装置。

6 肺复张应关注的问题

COVID-19 并发中重度 ARDS 的患者双肺出现弥漫性不均一性病变，临床实践观察肺复张效果并不好。已有研究发现，尽管肺复张能提高肺氧合功能，但是却会增加肺水肿和肺内炎症因子的表达^[14]，应该慎用。笔者认为，对于 COVID-19 并发中重度 ARDS 的患者，如果其影像学表现为双肺弥漫性病变，力学监测提示肺顺应性（Cr_s）很差（Cr_s<20ml/cmH₂O），行肺复张容易加重肺损伤。有学者建议进行肺复张性评估，即将呼吸机的 PEEP 从基础值增加至 15 cmH₂O，15 min 后评价 P/F 是否改善，动脉血二氧化碳分压（PaCO₂）是否下降，肺顺应性是否改善，上述 3 条中满足 2 条即可认为肺具有可复张性^[15]。

7 VVECMO 应关注的问题

VVECMO 作为抢救性措施常被用于危重患者的治疗，且被视为肺保护通气的保障甚至替代^[16]。考虑到 COVID-19 病变进展快，在淋巴细胞持续下降的情况下，患者即使在高气道压高浓度氧条件下能勉强维持氧合功能，肺损伤也在持续，因此在有充分技术及环境条件下应及时转为 ECMO，以更好地发挥 ECMO 的抢救性作用，让肺组织得到充分休息，避免呼吸机相关性肺损伤持续加重，为患者生存争取机会。高水平有创通气超过 10d（吸气峰压>30cmH₂O 或 FiO₂>0.8）已属于 ECMO 治疗的禁忌证^[17]，此时再上 ECMO 也不能逆转患者预后。平时 VVECMO 的指征包括：（1）氧合指数<100，维持 6h，或<80，持续 2h；（2）平台压持续超过 35~40 cmH₂O；（2）PCO₂ 蓄积，导致 PH<7.20^[18]。笔者认为，可以把 ECMO

的指征放宽, 如果患者病情在积极治疗情况下仍持续进展, 氧合指数进行性下降低于 150, 并预计还将恶化时, 就应及时上机, 改善机体缺氧状态, 让肺组织得到休息。相比于技术操作, ECMO 上机后的监测和管理才是当前形势下的最大挑战。ECMO 的成功离不开受过专业培训的医疗护理团队的配合, 并应严密观察出血、血栓、感染、多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) 等并发症。

总之, 由于 COVID-19 并发 ARDS 病情特殊, 其呼吸治疗也具有一定特殊性, 但总体治疗原则都是一样的。只要做好防护, 密切观察病情, 抢在病情恶化之前主动积极治疗, 相信能让更多患者获益。

【参考文献】

- [1] General Office of National Health Committee. Office of State Administration of Traditional Chinese Medicine. Notice on the issuance of a programme for the diagnosis and treatment of novel corona virus disease (trial fifth edition) (2020-02-04)[EB/OL]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440.shtml>. [国家卫生健康委员会办公厅, 国家中医药管理局办公室. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第五版)的通知 (2020-02-04) [EB/OL]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440.shtml>. 国家卫健委. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案 (试行第五版) [Z]. 国卫医函(2020)103 号]
- [2] Younan P, Iampietro M, Nishida A, et al. Ebola virus binding to tim-1 on T lymphocytes induces a cytokine storm[J]. *mBio*, 2017, 8(5): pii:e00845-17.
- [3] Gudmundsson M, Persson P, Perchiazzi G, et al. Transpulmonary driving pressure during mechanical ventilation-validation of a non-invasive measurement method[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2020, 64(2): 211-215.
- [4] Liu X, Pan C. The influence of spontaneous breathing on severe ARDS patients: more harm than good[J]. *Chin J Crit Care Intensive Care Med*, 2019, 5(3): 209-211. [刘旭, 潘纯. 保留自主呼吸对于重度急性呼吸窘迫综合征患者的影响: 弊大于利[J]. *中华重症医学电子杂志*, 2019, 5(3): 209-211.]
- [5] Huang ZQ, Duan XG, Kang YQ, et al. Lung protective effects of stellate ganglion block on mechanical ventilation in rabbits[J]. *Intern J Anesthesiol Resusc*, 2016, 37 (5) : 389-393. [黄再青, 段霞光, 康于庆, 等. 星状神经节阻滞对兔机械通气所致肺损伤的保护作用[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2016, 37 (5) : 389-393.]
- [6] Yuste ME, Moreno O, Narbona S, et al. Efficacy and safety of high-flow nasal cannula oxygen therapy in moderate acute hypercapnic respiratory failure[J]. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 2019, 31(2): 156-163.
- [7] Roca O, Caralt B, Messica J, et al. An index combining respiratory rate and oxygenation to predict outcome of nasal high flow therapy[J]. *Am J Respir Care Med*, 2019, 119(11): 1368-1376.
- [8] Carreaux G, Millán-Guilarte T, De Prost N, et al. Failure of noninvasive ventilation for de novo acute hypoxemic respiratory failure: Role of tidal volume[J]. *Crit Care Med*, 2016, 44(2): 282-290.
- [9] Forel JM, Roch A, Marin V, et al. Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome[J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(11): 2749-2757.
- [10] Liiu XY, Pei YY, Zhu JH. Analysis of risk factors in patients with acute kidney injury caused by septic shock[J]. *Chin J Crit Care Med (Electronic Edition)*, 2018, 11(6): 366-371. [刘晓原, 裴源源, 朱继红. 脓毒性休克致急性肾损伤患者的危险因素分析[J]. *中华危重症医学杂志 (电子版)*, 2018, 11(6): 366-371.]
- [11] Infectious Diseases Group of Respiratory Disease Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatments of adult hospital acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in China (2018)[J]. *Chin Tuberc Respir Dis*, 2018, 41(4): 255-280. [中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018 年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(4):

255-280.]

- [12] Lucchini A, Bambi S, Mattiussi E, et al. Prone position in acute respiratory distress syndrome patients: A retrospective analysis of complications[J]. *Dimens Crit Care Nurs*, 2020, 39(1): 39-46.
- [13] Jyoti NS, Mohan G, Krantimaya M, et al. Prone ventilation in H1N1 virus-associated severe acute respiratory distress syndrome: A case series[J]. *Int J Crit Illn Inj Sci*, 2019, 9(4): 182-186.
- [14] Lan CC, Huang HK, Wu CP, et al. Recruitment maneuver leads to increased expression of pro-inflammatory cytokines in acute respiratory distress syndrome[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2020, 271:103284.
- [15] Zheng RQ, Hu M, Li XY, et al. Experts' advice on the process of respiratory treatment in the severe NCP patients [J]. *Chin J Crit Care Med (Electronic Edition)*, 2020, 6(1): 1-4. [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, 6(1): 1-4.]
- [16] Lotz C, Roewer N, Muellenbach RM. Respiratory and extracorporeal lung support[J]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2016, 51(9): 574-581.
- [17] Wang R, Sun B, Li XY, et al. Predictive values of different critical scoring systems for mortality in patients with severe acute respiratory failure supported by extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Chin Tuberc Respir Dis*, 2016,39(9) : 698-703. [王睿, 孙兵, 李绪言, 等. 多种评分系统对体外膜肺氧合支持下重症急性呼吸衰竭患者病死率的预测价值[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016,39(9) : 698-703.]
- [18] Hardin CC, Hibbert K. ECMO for severe ARDS[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(21): 2032-2034.

(收稿日期: 2020-02-23; 修回日期: 2020-02-24)

(责任编辑: 熊晓然)