

· 新冠肺炎救治专题 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2020.02.04

体外膜氧合与新型冠状病毒肺炎:能否降低死亡率?

熊瑶瑶,李双磊,王春乐,吴斯杰,柴湘平

[摘要]: 2019 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)在我国爆发流行并对国际公共卫生健康造成巨大威胁,大部分危重患者临床表现为急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。体外膜氧合技术(ECMO)是目前严重 ARDS 患者的终极挽救性救治手段。回顾 ECMO 相关经典文献,总结 ECMO 在甲型流感(H1N1)、SARS 以及中东呼吸综合征患者救治中的作用,在 COVID-19 目前尚无特效治疗手段的情况下,ECMO 作为常规治疗无效的挽救性治疗可能会对危重患者有益。

[关键词]: 体外膜氧合;新型冠状病毒肺炎;急性呼吸窘迫综合征;死亡率

Does extracorporeal membrane oxygenation reduce mortality in novel coronavirus pneumonia?

Xiong Yaoyao, Li Shuanglei, Wang Chunle, Wu Sijie, Chai Xiangping

Extracorporeal Life Support Center, the 2nd Xiangya Hospital of Central South University, Changsha

410000, China

Corresponding author: Li Shuanglei; Email: 9300479@163.com

[Abstract]: Since the end of 2019, an outbreak of pneumonia caused by a novel coronavirus named 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) has occurred in China. COVID-19, which has spread fast to a few countries by now, has posed an enormous threat to international health. Coronavirus infection can cause severe respiratory distress syndrome (ARDS). Veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (V-V ECMO) can provide effective respiratory support immediately and it is regarded as the ultimate means for severe ARDS. According to the data of influenza or MERS-CoV-related ARDS and the result of CESAR and EOLIA clinical trial, V-V ECMO should be considered in viral related severe ARDS. In the absence of specific treatment for COVID-19, V-V ECMO could be a reasonable treatment for severe ARDS with failure of optimized ventilation.

[Key words]: Extracorporeal membrane oxygenation; COVID-19; Acute respiratory distress syndrome; Mortality

2019 年末,一种由新型冠状病毒感染导致的肺炎在我国爆发流行,其被命名为“2019 新型冠状病毒肺炎”(novel coronavirus pneumonia, NCP),随后世界卫生组织又将其命名为 COVID-19。COVID-19 传播迅速并对国际公共卫生健康造成巨大威胁。截至 2020 年 2 月 15 日,共报道超过 66 581 例实验室确诊病例,其中 1 524 例死亡病例。在彭志勇等人发表在美国医学杂志(JAMA)的文章显示,138 例 COVID-19 确诊患者中 26.1%需要进入 ICU 治疗,并且其中 61.1%的 ICU 患者发生了急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS),COVID-19 的死亡率约为 4.3%^[1]。目前,COVID-19

尚无特效治疗,主要治疗手段为对症支持治疗。根据国家卫生健康委员会颁发的新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版),将 COVID-19 分为四种类型:轻型,普通型,重型,危重型,其中重型及危重型患者最突出临床表现为 ARDS。

静脉-静脉(veno-venous, V-V)体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)技术能提供及时有效的呼吸支持,是目前严重的 ARDS 患者的终极挽救性救治手段。截至目前,ECMO 在 ARDS 的救治中的有效性,仍有争议。2009 年的 CESAR 研究,根据救治中心是否具备 ECMO 技术能力,将 180 名患者随机分为 ECMO 治疗组及常规通气治疗组,结果显示 ECMO 组 6 个月死亡率和/或严重后遗症发生率显著降低。但该研究中大部分患者并未统一接受肺保护性通气策略,且 25%的随机转移到 ECMO 组的患者实际上并没有接受 ECMO

作者单位: 410000 湖南长沙,中南大学湘雅二医院体外生命支持中心(熊瑶瑶,王春乐,吴斯杰,柴湘平);100853 北京,中国人民解放军总医院第一医学中心心脏外科(李双磊)

通讯作者: 李双磊,Email:9300479@163.com

治疗^[2]。由于 CESAR 研究存在以上问题,2018 年进行 EOLIA 研究,该研究评估了早期 V-V ECMO 在严重 ARDS 患者治疗中的作用,同时避免了 CESAR 实验的方法学偏倚。这项多中心试验包括 249 名严重 ARDS 患者,机械通气时间不超过 7 d。随机分配到早期 ECMO 组的患者接受 V-V ECMO 治疗,而对照组患者则采用常规机械通气方案治疗。主要研究终点 60 d 死亡率来看,ECMO 组虽然低于对照组 11% (35% vs. 46%),但没有统计学意义 ($P = 0.09$)。从次要终点治疗失败率来看,28% 的对照组患者在常规机械通气下,由于顽固性低氧血症,需要切换成抢救性 ECMO 治疗^[3]。针对 EOLIA 研究的结果,随后进行了 Bayesian 分析,其中包含对 ECMO 在 ARDS 中的有效性的各种假设和认知,结果表明,同 EOLIA 试验,ECMO 降低严重 ARDS 患者死亡率的后验概率非常高(在 88%~99% 之间)^[4]。此外,EOLIA 研究结果表明,在 ECMO 中心进行治疗是安全的。对于重度 ARDS,在常规机械通气下低氧血症无法改善时,应尽早联系 ECMO 专家评估,决定是否使用 ECMO 治疗严重 ARDS。

V-V ECMO 技术在病毒性肺炎导致严重 ARDS 救治的应用,近十年来一直是临床研究热点。在 2009 年 H1N1 流感爆发时,ECMO 被应用于 H1N1 感染导致的严重的 ARDS 患者的救治,在几项研究中,发现 ECMO 支持可以降低 H1N1 流感导致的 ARDS 患者的死亡率,其中一项观察性研究,接受 ECMO 支持的 H1N1 感染 ARDS 患者,死亡率达 21%。虽然研究具有积极意义,但未采用随机化^[5-7]。众所周知,冠状病毒感染可导致严重 ARDS,而 ECMO 救治冠状病毒感染导致 ARDS 经验较少。我国 2003 年爆发的由冠状病毒感染引起的严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)疫情,由于当时 ECMO 在我国尚未得到广泛应用,故应用 ECMO 治疗 SARS 的临床经验相对较少。近期一项对中东呼吸综合征(Middle East respiratory syndrome, MERS)导致 ARDS 的研究中,回顾性分析了沙特阿拉伯 5 个重症监护病房由 MERS-CoV 导致 ARDS 患者的治疗,结果表明 ECMO 可作为抢救性治疗,与常规治疗组相比,ECMO 组的死亡率较低(65% vs. 100%, $P = 0.02$)^[8]。从以上研究来看,ECMO 对冠状病毒相关 ARDS 虽然预后比 H1N1 导致 ARDS 要差,但还是有应用前景。

虽然从 ECMO 技术在 ARDS 救治中的地位仍有争论,但从 CESAR、EOLIA 及 EOLIA 后续研究来看,V-V ECMO 是目前重度 ARDS 肺保护通气策略失

败之后的挽救性治疗手段。从 H1N1 和 MERS 此类病毒感染导致 ARDS 临床资料来看,V-V ECMO 可以提高 H1N1 和 MERS 导致 ARDS 的存活率。但均为回顾性研究,证据级别不强。在 COVID-19 目前尚无特效治疗手段的情况下,国家卫生健康委员会制定的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》建议^[9],ECMO 可以作为常规治疗无效的挽救性治疗。合理的 V-V ECMO 支持可能可以降低 COVID-19 所致重度 ARDS 的死亡率。COVID-19 导致的 ARDS 指征可以参考一般 ARDS 标准。中国医师协会体外生命支持专业委员会建议^[10],在最优化机械通气条件下[吸入氧浓度分数(FiO_2) ≥ 0.8 ,潮气量为 6 ml/kg,呼气末正压(PEEP) ≥ 10 cmH₂O],满足以下一项①动脉氧分压(PaO_2)/ $\text{FiO}_2 < 50$ mm Hg 超过 3 h;② $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 80$ mm Hg 超过 6 h;③ $\text{FiO}_2 = 1.0$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ mm Hg;④动脉 pH 值 < 7.25 且动脉二氧化碳分压(PaCO_2) > 60 mm Hg 超过 6 h,且呼吸频率 > 35 次/min;⑤呼吸频率 > 35 次/min 时,pH 值 < 7.2 且平台压 > 30 cmH₂O;⑥严重漏气综合征;⑦合并心源性休克或者心脏骤停。即可启动 ECMO 支持,并在 ECMO 支持下实施肺保护性通气策略。综上所述,在 COVID-19 目前尚无特效治疗手段的情况下,ECMO 作为常规治疗无效的一线挽救性治疗措施,可能会对危重型患者有益。

参考文献:

- [1] Wang D, Hu B, Hu C, *et al*. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus - infected pneumonia in wuhan, china[J]. JAMA, 2020. [Epub ahead of print].
- [2] Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, *et al*. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial[J]. Lancet, 2009. 374(9698): 1351-1363.
- [3] Mi MY, Matthay MA, Morris AH. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med, 2018, 379(9): 884-887.
- [4] Goligher EC, Tomlinson G, Hajage D, *et al*. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome and posterior probability of mortality benefit in a post hoc bayesian analysis of a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2018, 320(21): 2251-2259.
- [5] Pham T, Combes A, Roze H, *et al*. Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A (H1N1) -induced acute respiratory distress syndrome: a cohort study and propensity - matched analysis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187(3): 276-285.

(转第 102 页)

- [6] Saxena P, Neal J, Joyce LD, *et al*. Extracorporeal membrane oxygenation support in postcardiotomy elderly patients: the Mayo Clinic experience[J]. *Ann Thorac Surg*, 2015, 99(6): 2053-2060.
- [7] Banga S, Challa A, Patel AR, *et al*. The patient selection criteria for veno-arterial extracorporeal mechanical oxygenation[J]. *Cureus*, 2019, 11(9): e5709.
- [8] Rao P, Khalpey Z, Smith R, *et al*. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock and cardiac arrest[J]. *Circ Heart Fail*, 2018, 11(9): e004905.
- [9] de Waha S, Fuernau G, Desch S, *et al*. Long-term prognosis after extracorporeal life support in refractory cardiogenic shock: results from a real-world cohort[J]. *EuroIntervention*, 2016, 11(12): 1363-1371.
- [10] Bozbuga N. Postcardiotomy extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 156(5): 1903-1904.
- [11] Makdasi G, Wang IW. Extra corporeal membrane oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 7(7): E166-E176.
- [12] MacLaren G, Combes A, Bartlett RH. Contemporary extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure; life support in the new era[J]. *Intensive Care Med*, 2019, 38(2): 210-220.
- [13] Whitman GJ. Extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of postcardiotomy shock [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 153(1): 95-101.
- [14] Meani P, Matteucci M, Jiritano F, *et al*. Long-term survival and major outcomes in post-cardiotomy extracorporeal membrane oxygenation for adult patients in cardiogenic shock[J]. *Ann Cardiothorac Surg*, 2019, 8(1): 116-122.
- [15] Napp LC, Kuhn C, Bauersachs J. ECMO in cardiac arrest and cardiogenic shock[J]. *Herz*, 2017, 42(1): 27-44.
- [16] Banjac I, Petrovic M, Akay MH, *et al*. Extracorporeal membrane oxygenation as a procedural rescue strategy for transcatheter aortic valve replacement cardiac complications[J]. *ASAIO J*, 2016, 62(1): e1-e4.
- [17] Anastasiadis K, Antonitsis P, Argiriadou H, *et al*. Use of minimal extracorporeal circulation circuit for left ventricular assist device implantation[J]. *ASAIO J*, 2011, 57(6): 547-549.
- [18] 刘洋, 丁鹏, 程亮, 等. 体外膜肺氧合辅助经导管主动脉瓣植入治疗极低射血分数值的重度主动脉瓣狭窄[J]. *中国体外循环杂志*, 2019, 17(1): 13-17.

(收稿日期: 2019-10-08)

(修订日期: 2020-01-08)

(上接第 79 页)

- [6] Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators, Davies A, Jones D, *et al*. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome[J]. *JAMA*, 2009, 302(17): 1888-1895.
- [7] Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, *et al*. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A (H1N1) [J]. *JAMA*, 2011, 306(15): 1659-1668.
- [8] Alshahrani MS, Sindi A, Alshamsi F, *et al*. Extracorporeal membrane oxygenation for severe middle east respiratory syndrome coronavirus[J]. *Ann Intensive Care*, 2018, 8(1): 3.
- [9] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局. 新型冠状病毒感染肺炎诊疗方案(试行第六版). 2020. <http://www.nhc.gov.cn/zwygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2/files/b218cfeb1bc54639af227f922bf6b817.pdf>.
- [10] 中国医师协会体外生命支持专业委员会. “危重型新型冠状病毒肺炎患者体外生命支持应用时机及模式选择专家建议”. <http://www.cmda.net/ejjgdt/13503.jhtml>.

(收稿日期: 2020-02-17)

(修订日期: 2020-02-24)

(上接第 83 页)

- [26] Shen K, Yang Y, Wang T, *et al*. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement[J]. *World J Pediatr*, 2020. [Epub ahead of print].
- [27] Chen ZM, Fu JF, Shu Q, *et al*. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus[J]. *World J Pediatr*, 2020. [Epub ahead of print].
- [28] 邓雅菲. 战疫者 | 中南医院: 用移动心肺仪器成功救治一新冠肺炎患者. https://www.thepaper.cn/newsDetail_forward_5598452.
- [29] 中国医师协会体外生命支持专业委员会. 危重型新型冠状病毒肺炎患者体外生命支持应用时机及模式选择的专家建议[J]. *中华重症医学电子杂志*, 2020, 6(00): E005-E005.
- [30] Combes A, Hajage D, Capellier G, *et al*. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(21): 1965-1975.
- [31] 严杰, 李明远, 孙爱华, 等. 2019-新型冠状病毒及其感染性肺炎[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2020, 40(00): E001-E001.
- [32] 周灵, 刘辉国. 新型冠状病毒肺炎患者的早期识别和病情评估[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43(00): E003-E003.
- [33] Li J, Li S, Cai Y, *et al*. Epidemiological and clinical characteristics of 17 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus infections outside wuhan, china [J]. *medRxiv*, 2020: 2020.02.11.20022053.

(收稿日期: 2020-02-29)

(修订日期: 2020-03-02)