

2019 冠状病毒病 (COVID-19) 诊疗浙江经验

徐凯进^{1,2}, 蔡洪流¹, 沈毅弘¹, 倪勤^{1,2}, 陈瑜¹, 胡少华¹, 李剑平¹, 王华芬¹, 俞亮^{1,2}, 黄河¹, 裘云庆¹, 魏国庆¹, 方强¹, 周建英¹, 盛吉芳^{1,2}, 梁廷波¹, 李兰娟^{1,2}

1. 浙江大学医学院附属第一医院, 浙江 杭州 310003
2. 浙江大学医学院附属第一医院传染病诊治国家重点实验室 国家感染性疾病临床医学研究中心 感染性疾病诊治协同创新中心, 浙江 杭州 310003

[摘要]当前 2019 冠状病毒病 (COVID-19) 疫情仍处于胶着状态, 浙江大学医学院附属第一医院是国家感染性疾病临床医学中心, 是浙江省 COVID-19 救治中心, 战斗在疫情一线的专家集智攻关, 以国家卫生健康委员会和国家中医药管理局颁发的新型冠状病毒肺炎诊治指南为依据, 以抗病毒、抗休克、抗低氧血症、抗继发感染、维持水电解质酸碱平衡、维持微生态平衡的“四抗二平衡”救治策略为核心, 总结完善诊治方案, 聚焦临床实践的一些具体问题, 为 COVID-19 临床诊治提供借鉴。推荐以多学科协作诊治个性化治疗提高 COVID-19 救治质量。建议病原学检测、炎症指标监测和肺部影像学动态观察指导临床诊治。痰液的病毒核酸检测阳性率最高, 约 10% 的急性期患者血液中检测到病毒核酸, 50% 的患者粪便中检测到病毒核酸, 粪便中可分离出活病毒, 需警惕粪便是否具有传染性; 开展细胞因子等炎症指标监测有助于发现是否出现细胞因子风暴, 判断是否需要人工肝血液净化治疗。通过以“四抗二平衡”为核心的综合治疗提高治愈率、降低病死率; 早期抗病毒治疗能减少重症、危重症发生, 前期使用阿比多尔联合洛匹那韦/利托那韦抗病毒显示出一定效果。休克和低氧血症多为细胞因子风暴所致, 人工肝血液净化系统能迅速清除炎症介质, 阻断细胞因子风暴, 对维持水电解质酸碱平衡也有很好的作用, 可以提高危重型患者的疗效。重型病例疾病早期可适量、短程应用糖皮质激素。氧疗过程中, 患者氧合指数小于 200mmHg 时应及时转入重症医学科治疗; 采用保守氧疗策略, 不推荐常规进行无创通气; 机械通气患者应严格执行集

收稿日期: 2020-02-15 接受日期: 2020-02-19

第一作者: 徐凯进 (1974—), 男, 博士, 主任医师, 博士生导师, 主要从事感染性疾病研究; E-mail: zdyxkj@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0001-8126-5008>。蔡洪流 (1970—), 男, 硕士, 副主任医师, 主要从事重症医学领域相关疾病研究; E-mail: 1193001@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0003-3783-8328>
通信作者: 方强 (1956—), 男, 硕士, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事重症医学领域相关疾病研究; E-mail: 1183005@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0002-7853-1034>。周建英 (1957—), 女, 硕士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 主要从事呼吸系统疾病研究; E-mail: zjyh@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0002-8924-935X>。盛吉芳 (1960—), 女, 博士, 主任医师, 博士生导师, 主要从事感染性疾病研究; E-mail: jifang_sheng@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0003-0723-1555>。梁廷波 (1965—), 男, 博士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 主要从事肝胆胰外科领域相关疾病研究和 COVID-19 防控工作; E-mail: liangtingbo@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0003-0143-3353>。李兰娟 (1947—), 女, 大学, 主任医师, 教授, 博士生导师, 主要从事感染病学研究; E-mail: ljl@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0001-6945-0593>。

束化呼吸机相关性肺炎预防管理策略；氧合指数大于 150mmHg 时，及早减、停镇静剂并撤机拔管。合理应用抗菌药物，不推荐预防性使用抗菌药物，对于病程长，体温反复升高和血降钙素原水平升高的患者可酌情使用抗菌药物，要关注 COVID-19 患者继发真菌感染的诊治。COVID-19 患者有肠道微生态紊乱，肠道乳酸杆菌、双歧杆菌等有益菌明显减少，推荐对所有患者进行营养和胃肠道功能评估，以营养支持和补充大剂量肠道微生态调节剂，纠正肠道微生态失衡，减少细菌移位和继发感染。COVID-19 患者普遍存在焦虑和恐惧心理，应建立动态心理危机干预和处理。提倡中西医结合辨证施治；优化重型患者护理促进康复。严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2) 感染后病毒清除规律仍不明了，出院后仍须居家隔离 2 周，并定期随访。以上经验与建议在本中心实行，取得较好效果，但 COVID-19 是一种新的疾病，其诊治预防方案及策略仍有待进一步探索与完善。

[关键词] 2019 冠状病毒病；严重急性呼吸综合征冠状病毒 2；新型冠状病毒感染；重症；危重症；临床救治；多学科诊疗

[中图分类号] R512.99 [文献标志码] A

Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience

XU Kaijin^{1,2}, CAI Hongliu¹, SHEN Yihong¹, NI Qin^{1,2}, CHEN Yu¹, HU Shaohua¹, LI Jianping¹, WANG Huafen¹, YU Liang^{1,2}, HUANG He¹, QIU Yunqing¹, WEI Guoqing¹, FANG Qiang¹, ZHOU Jianying¹, SHENG Jifang^{1,2}, LIANG Tingbo¹, LI Lanjuan^{1,2}

(1. the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China; 2. State Key Laboratory for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, National Clinical Research Center for Infectious Diseases, Collaborative Innovation Center for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China)

Corresponding author: FANG Qiang, E-mail: 1183005@zju.edu.cn,

<https://orcid.org/0000-0002-7853-1034>; ZHOU Jianying, E-mail: zjyhz@zju.edu.cn,

<https://orcid.org/0000-0002-8924-935X>; SHENG Jifang, E-mail: jifang_sheng@zju.edu.cn,

<https://orcid.org/0000-0003-0723-1555>; LIANG Tingbo, E-mail: liangtingbo@zju.edu.cn,

<https://orcid.org/0000-0003-0143-3353>; LI Lanjuan, E-mail: ljli@zju.edu.cn;

<https://orcid.org/0000-0001-6945-0593>.

[Abstract] The current epidemic situation of corona virus disease-19 (COVID-19) still remained severe. As the National Clinical Research Center for Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine is the primary medical care center for COVID-19 in Zhejiang Province. Based on the present expert consensus carried out by National Health Commission and National Administration of Traditional Chinese Medicine, our team summarized and established an effective treatment strategy centered on “Four-Anti and Two-Balance” for clinical practice. The “Four-Anti and Two-Balance” strategy included antiviral, anti-shock, anti-hypoxemia, anti-secondary infection, and maintaining of water, electrolyte and acid base balance and microecological balance. Meanwhile, integrated multidisciplinary personalized treatment was recommended to improve therapeutic effect. The importance of early virological detection, dynamic monitoring of inflammatory indexes and chest radiograph was emphasized in clinical decision-making. Sputum was observed with the highest positive rate of RT-PCR results. Viral nucleic acids could be detected in 10% patients' blood samples at acute period and 50% of patients had positive RT-PCR results in their feces. We also isolated alive viral strains from feces,

indicating potential infectiousness of feces. Dynamic cytokine detection was necessary to timely identifying cytokine storms and application of artificial liver blood purification system. The “Four-Anti and Two-Balance” strategy effectively increased cure rate and reduced mortality. Early antiviral treatment could alleviate disease severity and prevent illness progression, and we found lopinavir/ritonavir combined with abidol showed antiviral effects in COVID-19. Shock and hypoxemia were usually caused by cytokine storms. The artificial liver blood purification system could rapidly remove inflammatory mediators and block cytokine storm. Moreover, it also favored the balance of fluid, electrolyte and acid-base and thus improved treatment efficacy in critical illness. For cases of severe illness, early and also short periods of moderate glucocorticoid was supported. Patients with oxygenation index below 200 mmHg should be transferred to intensive medical center. Conservative oxygen therapy was preferred and noninvasive ventilation was not recommended. Patients with mechanical ventilation should be strictly supervised with cluster ventilator-associated pneumonia prevention strategies. Antimicrobial prophylaxis should be prescribed rationally and was not recommended except for patients with long course of disease, repeated fever and elevated procalcitonin (PCT), meanwhile secondary fungal infection should be concerned. Some patients with COVID-19 showed intestinal microbial dysbiosis with decreased probiotics such as *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*. Nutritional and gastrointestinal function should be assessed for all patients. Nutritional support and application of prebiotics or probiotics were suggested to regulate the balance of intestinal microbiota and reduce the risk of secondary infection due to bacterial translocation. Anxiety and fear were common in patients with COVID-19. Therefore, we established dynamic assessment and warning for psychological crisis. We also integrated Chinese medicine in treatment to promote disease rehabilitation through classification methods of traditional Chinese medicine. We optimized nursing process for severe patients to promote their rehabilitation. It remained unclear about viral clearance pattern after the SARS-CoV-2 infection. Therefore, two weeks’ quarantine for discharged patients was required and a regular following up was also needed. The Zhejiang experience above and suggestions have been implemented in our center and achieved good results. However, since COVID-19 was a newly emerging disease, more work was warranted to improve strategies of prevention, diagnosis and treatment for COVID-19.

[Key words] Corona virus disease-19; Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; Novel coronavirus infection; Severe; Critical illness; Clinical treatment; Multi-disciplinary team

自 2019 年 12 月以来, 发生于武汉的新型冠状病毒肺炎疫情持续进展, 现已导致数万人感染, 上千人死亡^[1]。2020 年 1 月 7 日, 我国首次从武汉患者的呼吸道标本中分离出致病冠状病毒, 并完成基因组全长测序^[2]。2020 年 1 月 26 日, 我国首次从武汉华南海鲜市场环境样本中检测到该病毒核酸, 并成功分离病毒^[3]。2020 年 2 月 7 日, 国家卫生健康委员会将新型冠状病毒感染的肺炎命名为“新型冠状病毒肺炎”, 简称“新冠肺炎”^[4]。2020 年 2 月 11 日, 国际病毒分类委员会将此病毒命名为严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)^[5]; 同日, 世界卫生组织将此病毒引发的疾病命名为 2019 冠状病毒病 (corona virus disease-19, COVID-19)^[6]。

2020 年 1 月 20 日, 国家卫生健康委员会就将 COVID-19 纳入《中华人民共和国传染病防治法》规定的乙类传染病, 并采取甲类传染病的防控措施^[7]。国家卫生健康委员会出台了《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》^[8] (以下简称“诊疗方案”) 以规范临床诊疗。

COVID-19 潜伏期为 1~14 d, 多为 3~7 d, 以发热、乏力、干咳为主要表现, 重型患者多在 1 周后出现呼吸困难和/或低氧血症, 严重者迅速进展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒症休克、难以纠正的代谢性酸中毒和出凝血功能障碍等。

浙江省自 2020 年 1 月 17 日出现第一例 COVID-19 病例以来, 截至 2020 年 2 月 14 日 17 时累计已确诊 1162 例 COVID-19 患者。浙江大学医学院附属第一医院(以下简称“浙大一院”)作为浙江省唯一省级定点收治单位, 除了对省内各级医院远程指导和会诊外, 收治非轻型患者 99 例, 患者平均年龄为 52.8 岁(13~96 岁, 80 岁及以上 8 例), 其中危重型 31 例(占 31.3%), 重型 43 例(占 43.4%), 普通型 25 例(占 25.3%)。到统计时点, 患者病情由重转轻 47 例(47.5%), 痊愈 43 例(43.4%), 无一例死亡病例。为提高 COVID-19 的临床诊断率和治愈率, 特总结以下 COVID-19 诊疗浙江经验, 以供同行借鉴和进一步研究。

1 多学科协作个性化治疗

浙大一院收治的主要是重型 COVID-19 患者, 病情变化快, 常累及多器官, 需要多学科协作。医院整合感染科、呼吸内科、ICU、检验科、影像科、药剂科、中医科、精神卫生科、护理部等各专科力量组成 COVID-19 专家团队, 建立完善的多学科协作诊疗(MDT)机制, 每日进行研讨。隔离病区的医生通过互联网视频参与讨论, 协同诊治, 为每例重型患者制订科学的、系统的、个性化的治疗方案。

科学决策是 MDT 的核心, 讨论中既要发挥各学科专家的优势, 又须集中和聚焦诊疗中的关键问题, 出现多种意见和建议时, 需要有能把控全局、经验丰富的专家来整合及最后决定治疗方案。

系统分析是 MDT 的关键, 高龄的、存在基础疾病的患者容易进展为危重症, 在关注 COVID-19 疾病演化同时, 患者的基础状况、合并症、并发症、每日的检查结果需要综合分析, 研判病情趋势, 做好提前干预, 阻断疾病进展, 积极采取抗病毒、氧疗、营养支持等措施。

个性化诊治是 MDT 的结果, 治疗方案要做到因人施策、精准施策, 充分考虑不同个体、不同病程、不同类型的患者治疗上的差异性。

我们体会 MDT 机制可以有效提高 COVID-19 的诊治效果。

2 正确的病原学与炎症指标检测支持临床治疗决策

SARS-CoV-2 系 β 属新型冠状病毒, 有包膜, 颗粒呈圆形或椭圆形, 其基因序列与蝙蝠 SARS 样冠状病毒的同源性达 85% 以上。浙大一院充分利用传染病诊治国家重点实验室在病原分离培养及临床检测、炎症介质及细胞因子风暴监测、肠道微生态分析等新技术和新方法的优势, 支持 COVID-19 的临床诊治, 总结以下几条经验。

2.1 标本采集方案

正确把握标本采集方法和时机是提高检测灵敏度的关键。来源于呼吸道的标本中, 痰标本的阳性率最高, 鼻拭子次之, 咽拭子最低; 因此做到“有痰必采”, 可有效避免假阴性和漏诊。病毒在 II 型肺泡细胞(AT2)细胞中增殖, 其释放峰值在发病后 3~5 d。因此, 发病初期如核酸检测阴性, 应连续随访取样, 阳性率会明显提高。影像学检查提示 SARS-CoV-2 感染部位多在肺外带和双肺下部, 病灶离气道较远, 患者以干咳为主, 故各次痰标本中病毒排出量差异较大, 应嘱患者做深咳动作 3~5 次, 尽力咳出深部痰液, 必要时连续留样以提高检测阳性率。

2.2 病毒分离培养

痰液、咽拭子、肺泡灌洗液、粪便等临床样本中病毒的分离培养在病原甄别、溯源及传染性评估、抗病毒药物疗效分析等方面至关重要。非洲绿猴肾细胞(Vero)是病毒分离的敏感细胞,结合细胞病变效应及培养物基因测序可明确病原及其分子生物学特征。含活病毒的培养物操作必须在三级生物安全实验室(P3实验室)进行。

2.3 病毒核酸检测

核酸检测是患者确诊的主要手段。目前采用实时荧光定量PCR技术检测其3个特异性基因:开放读码框架1a/b(ORF1a/b)、核壳蛋白(N)及包膜蛋白(E)基因。其中,ORF1a/b特异性最高,故作为确认靶标。为确保核酸检测的灵敏度、准确度和实验室生物安全,应特别重视标本采集方案、多标本联合检测以及标本采集防护。

2.4 多种类型标本联合检测

在痰液核酸阳性的确诊患者中,约10%的急性期确诊患者可在其血液中检测到核酸,而且呈弱阳性,据此判断,患者血液的传染性较小。约50%的患者在粪便中可检测到病毒核酸,部分呈较强阳性,且已培养和分离出3株SARS-CoV-2,须警惕患者的粪便是否有传染性。呼吸道标本、粪便、血液等多种类型标本联合检测有利于提高疑似病例的诊断灵敏度,亦有利于疗效观察。外周血特异性IgM/IgG检测也有助于疾病的诊断。出院前,应增加粪便病毒核酸检测,若持续高水平核酸阳性应考虑粪便中是否存在活病毒,可通过病毒培养确认,以制订可靠的出院后隔离管理措施。

2.5 临床炎症指标监测

建议开展C反应蛋白、降钙素原、铁蛋白、D-二聚体、淋巴细胞总数及亚群、IL-4、IL-6、IL-10、TNF- α 、INF- γ 等反映机体炎症和免疫状态指标监测,有助于判断临床进程,预警重症、危重症倾向,并为治疗策略的制订提供依据。

2.6 操作过程防护

应依据不同检验项目的操作风险等级确定生物安全防护措施,达到既有效防护又节约资源的目的。呼吸道标本采集、核酸检测等高风险操作必须做到三级生物安全防护;而血液常规检验可适当降低防护要求,强调不开盖操作或在生物安全柜中开盖后操作,避免气溶胶产生。

3 肺部影像学动态观察警惕疾病加重

肺部影像学检查在COVID-19诊断、疗效监测及出院评估中具有重要价值。检查方法首选肺部高分辨率CT;对于不便搬动的危重型患者,床旁X线检查能提供一定信息。一般于入院当日行基线肺部CT检查,若经治疗后疗效不理想,2~3d后可复查肺部CT;若经治疗后症状稳定或好转,可5~7d后复查肺部CT;危重型患者须每日复查床旁胸片。

COVID-19患者肺部影像学早期大都呈多发性斑片影、磨玻璃影,多位于肺下叶、外侧带、胸膜下;少数病例可表现为单发、局部病变,但短期内可较快进展至两肺;个别病例表现为沿支气管分布、伴周边磨玻璃小结节及斑片影。病程中后期可出现两下肺实变,或磨玻璃影及网格样改变、局部纤维化等间质性改变共存,胸腔积液不多见。

对于两肺病变范围广,磨玻璃渗出面积或实变范围较大者,尤其是动态复查提示病灶范围扩大者,须警惕疾病加重。

4 早诊断早发现重症、危重症倾向患者

COVID-19诊断标准遵循“诊疗方案”,临床上应做到早诊断、早治疗、早隔离。动态观察肺部影像、氧合指数、细胞因子水平,早期发现有重症、危重症倾向的患者。SARS-CoV-2

核酸阳性是 COVID-19 确诊的金标准,但核酸检测存在假阴性现象,因此对于肺部 CT 高度疑似 COVID-19 者,即使核酸检测阴性,可先按临床诊断病例处理,进行隔离治疗并连续进行标本联合送检。

5 以“四抗二平衡”为重点的综合治疗提高治愈率、降低病死率

治疗方案应遵循抗病毒、抗休克、抗低氧血症、抗继发感染、维持水电解质酸碱平衡、维持微生态平衡为核心的“四抗二平衡”策略制订。“四抗二平衡”为重点的综合治疗策略是浙大一院在 H7N9 禽流感患者救治过程中积累总结的经验,在 COVID-19 患者的临床救治中依然适用。

5.1 抗病毒治疗及时消除病原体

抗病毒治疗越早越好,可以减少重症、危重症的发生。COVID-19 虽然缺乏有明确临床证据的有效抗病毒药物,根据“诊疗方案”,结合冠状病毒结构特征,现阶段我们采取的抗病毒策略如下:

5.1.1 基础方案洛匹那韦/利托那韦片 2 片口服 1 次/12h 联合阿比多尔片 200 mg 口服 3 次/d;使用该方案,49 例患者出现第一次病毒核酸检测阴性平均时间为 12 d (95%可信区间 8~15d),持续病毒核酸检测阴性(持续 2 次以上病毒核酸检测阴性且两次间隔 24h)的平均时间为 13.5 d (95%可信区间 9.5~17.5d)。

“诊疗方案”推荐使用干扰素雾化吸入治疗,我们建议在负压病房进行。因雾化易诱发气溶胶播散,不建议普通病房内开展雾化吸入治疗。

5.1.2 毒副作用及不良反应处理洛匹那韦/利托那韦的不良反应包括消化道症状,如恶心、纳差、腹泻等;也可干扰脂质代谢,引起高脂血症,部分患者可出现肝肾功能异常等;洛匹那韦/利托那韦片需要通过肝脏 P450 酶代谢,容易干扰多种药物的代谢,包括伏立康唑、他克莫司、利福霉素、阿托伐他汀等药物。阿比多尔的主要不良反应包括心率变慢、恶心、腹泻等,须避免与美托洛尔、普萘洛尔(心得安)等 β 受体拮抗剂合用,心率低于 60 次/min 时建议停药,消化道反应以对症处理为主。根据艾滋病患者用药经验,达芦那韦/考比司他的不良反应相对较轻,对不耐受洛匹那韦/利托那韦的患者,在通过伦理审查后可考虑口服达芦那韦/考比司他(1 片,1 次/d)或者法匹那韦(首剂 1600mg,后续 600mg,3 次/d)代替。

5.1.3 疗程尚未确定,一般为 2 周,或痰液病毒核酸检测结果持续 3 次以上阴性可考虑停用抗病毒药物。

5.2 抗休克维持全身器官有效灌注,抗低氧血症和多器官功能衰竭维持生命体征

COVID-19 从重型向危重型发展时,患者可出现严重低氧血症、细胞因子风暴、继发重型感染,进而发生休克,出现组织灌注障碍,甚至多器官功能衰竭,治疗上以纠正诱发因素和液体复苏为主。人工肝血液净化系统可迅速清除炎症介质,消除细胞因子风暴,阻断休克、低氧血症和呼吸窘迫的发生^[9]。

5.2.1 人工肝治疗消除细胞因子风暴人工肝系统集成了血浆置换、吸附、灌流,血液/血浆滤过等技术,用于清除炎症介质、内毒素及中小分子有毒有害物质,补充白蛋白、凝血因子等有益物质,调节水电解质、酸碱平衡;能阻断“细胞因子风暴”,纠正休克,减轻肺部炎症,改善呼吸功能;同时有助于恢复机体免疫稳态、改善体内代谢紊乱状态、有利于容量精准管理、改善肝、肾等多器官功能,以提高重型、危重型患者的救治成功率,降低病死率^[10-11]。

(1) 适应证:①血炎症因子(如 IL-6 等)浓度大于或等于正常上限 5 倍,或每日上升速度大于 1 倍及以上;②肺部影像学快速进展,CT 或 X 线提示肺受累百分比每天进展 10% 或以上;③基础疾病需要人工肝治疗患者。符合①+②的患者,或符合③的患者。(2) 相

对禁忌证:在危重型患者抢救中,无绝对禁忌证。但出现以下情况须谨慎使用:①严重活动性出血或弥漫性血管内凝血者;②对治疗过程中所用血制品或药品如血浆、肝素和鱼精蛋白等严重过敏者;③急性脑血管意外或严重颅脑损伤者;④慢性心功能不全,心功能分级为III级及以上者;⑤尚未纠正的低血压、休克;⑥严重心律失常。

建议进行血浆置换联合血浆吸附或双重血浆分子吸附、灌流及滤过,血浆置换量建议2000mL以上。具体操作方案请参考《人工肝血液净化系统应用于重型、危重型新型冠状病毒肺炎治疗的专家共识》^[12]。

截至2020年2月12日,浙大一院接受李氏人工肝治疗的危重型患者ICU住院时间明显缩短,血清细胞因子IL-2/IL-4/IL-6/TNF- α 水平显著下降,呼吸改善,氧饱和度提升。

5.2.2 酌情使用糖皮质激素对于重型、危重型SARS-CoV-2感染的肺炎,早期、适量、短程糖皮质激素治疗既有利于控制细胞因子炎症风暴,阻止病情进展,缩短病程,又可避免长期大量使用糖皮质激素导致的不良反应和并发症。

(1)适应证:①符合重型、危重型诊断者可早期使用;②高热(体温超过39 $^{\circ}$ C)持续不退;③影像学提示受累肺叶面积大(30%以上肺叶受累),有毛玻璃样渗出病灶者效果更好;④肺部影像学表现进展迅速且受累面积明显增多(48h复查肺部CT提示进展超过50%);⑤IL-6 \geq 5倍正常值上限。

(2)使用方法:根据炎症损伤程度,甲泼尼龙琥珀酸钠(甲强龙)每天0.75~1.5mg/kg分1~2次/d静脉注射。治疗期间每隔2~3d复查血常规、C反应蛋白、细胞因子、生化指标、血糖、肺部CT等评估病情及疗效。如病情改善,体温正常,则每3~5d激素减半,减至每日20mg/d后序贯甲泼尼龙(美卓乐)口服,根据病情确定疗程。

(3)治疗期间注意事项:①治疗前完善结核菌感染T细胞斑点(T-SPOT)试验、乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒标志物等检测,避免在激素治疗过程中激活潜在感染;②根据情况应用质子泵抑制剂、钙剂预防并发症;③监测血糖,一旦出现血糖升高,皮下注射胰岛素控制血糖;④监测血钾,纠正低钾血症;⑤监测肝功能,及时进行护肝治疗;⑥出现多汗、自汗者,可尝试使用中药治疗;⑦出现兴奋、睡眠障碍者,临时给予镇静催眠药。

5.2.3 氧疗纠正低氧血症①氧疗时建议持续监测氧饱和度。②首选控制性氧疗如文丘里面罩、经鼻高流量氧疗等,有利于评估PaO₂/FiO₂。③血氧饱和度(SpO₂)大于93%时,若无明显呼吸窘迫症状,不需要氧疗;否则给予氧疗。④静息状态下SpO₂低于93%、氧合指数小于300mmHg(1mmHg=0.133kPa)、呼吸频率大于25次/min或影像学表现进展明显时,给予经鼻高流量氧疗。使用前应进行充分的患者教育,初始设置:流量30L/min、温度34 $^{\circ}$ C,氧浓度根据SpO₂调节,逐步增加流量至患者能够耐受的最高流量。⑤呼吸窘迫症状不明显、血流动力学稳定,或合并II型呼吸衰竭时,SpO₂目标值可放宽至88%~92%;部分患者低强度日常活动时氧饱和度波动较大,可适当提高SpO₂目标值。⑥氧合指数小于200mmHg时应转入重症医学科治疗。⑦经鼻高流量氧疗期间若患者呼吸窘迫症状有所改善,则可持续应用,不急于升级呼吸支持手段;若出现血流动力学不稳定、呼吸疲劳、氧合指数持续不改善、意识恶化、呼吸频率持续大于40次/min、明显酸中毒、大量气道分泌物时,须及时气管插管行有创通气。

5.2.4 机械通气

(1)不推荐对经鼻高流量氧疗治疗失败的患者常规使用无创正压通气;无创正压通气应短期使用(不超过2h)、密切监测,以防延误气管插管。

(2)采用保守氧疗策略,SpO₂目标值为88%~92%,可根据实际SpO₂波动情况调整。

(3)严格执行集束化呼吸机相关性肺炎预防管理策略:①选择合适型号的气管插管;②使用带声门下吸引的气管插管(每2h一次,每次20mL空针筒抽吸);③确保气管插管的位置、深浅合适(影像评估),妥善固定、避免牵拉;④维持气囊压力30~35cmH₂O(1

cmH₂O=0.098 kPa), 每 4h 监测一次; ⑤涉及体位变动时(转运、尤其是平卧位)进行气囊压力监测、冷凝水处理(双人配合倾倒, 倒入预置含氯消毒液的加盖容器中)、气囊上分泌物处理; ⑥及时清理患者口鼻分泌物。

(4) 使用封闭式吸痰装置(包括痰液标本留置)。

(5) 采取肺保护性通气策略: 小潮气量通气(4~8mL/kg 理想体质量)、呼吸频率 18~25 次/min; 适当镇静镇痛, 必要时给予肌肉松弛药。

(6) 根据急性呼吸窘迫综合征的严重程度调节呼气末正压通气(轻度: 5~7 cmH₂O, 中度: 8~12cmH₂O, 重度:12cmH₂O 以上), 或通过患者对呼气末正压通气的反应(氧合、顺应性是否改善)进行滴定式调节。

(7) 不推荐常规进行肺复张。如需实施肺复张, 先进行可复张性评估。

(8) 氧合指数小于 100mmHg 时实施俯卧位通气。

(9) 超声胃残余量评估、留置鼻肠管空肠内营养、留置胃管进行持续减压; 转运前停止肠内营养, 50mL 空针筒抽吸; 无禁忌时采用 30°以上半坐位。

(10) 采取相对保守的液体管理策略。

(11) 氧合指数大于 150mmHg 时, 及时减、停镇静剂并撤机拔管。

(12) 严格采取医院感染防控措施。

5.3 合理使用抗菌药物抗继发感染

COVID-19 是病毒感染性疾病, 轻型及普通型患者不建议预防性使用抗菌药物; 重型患者需要结合具体情况谨慎决定是否预防性使用抗菌药物, 对于病变范围广、气道分泌物多、原有慢性气道疾病伴下呼吸道病原体定植史、使用糖皮质激素(按泼尼松计) $\geq 20\text{mg} \times 7\text{d}$ 等患者可考虑酌情使用抗菌药物, 可选药物包括喹诺酮类、第二或第三代头孢菌素、 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂等; 危重型患者, 尤其是接受有创机械通气的患者可考虑预防性使用抗菌药物, 根据患者个体高危因素选择抗菌药物, 包括碳青霉烯类、 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂、利奈唑胺、万古霉素。

在治疗期间须密切监测患者的症状、体征、血常规、C 反应蛋白、降钙素原等指标, 出现病情变化须临床综合判断, 在不能排除继发感染时须第一时间留取合格标本进行涂片、培养, 进行核酸、抗原抗体检测以便尽早明确感染病原体。出现下述情况可经验性使用抗菌药物: ①咳痰增多、痰液颜色变深, 尤其是出现黄脓痰; ②体温升高, 且不能用原发疾病加重解释; ③白细胞、中性粒细胞数显著增多; ④降钙素原 $\geq 0.5\text{ng/mL}$; ⑤病毒感染无法解释的氧合指数恶化或循环障碍及其他提示细菌感染的病情改变。

病毒感染造成细胞免疫功能下降、糖皮质激素和/或广谱抗菌药物使用等因素导致部分 COVID-19 患者有继发真菌感染风险, 须对危重患者行呼吸道分泌物微生物监测, 包括涂片、培养; 对可疑患者及时检测血或支气管肺泡灌洗液 D-葡聚糖(G 试验)、半乳甘露聚糖(GM 试验)。

对于广谱抗菌药物使用 7d 及以上、胃肠外营养、接受有创检查或治疗、两个或以上部位来源的标本培养念珠菌阳性、G 实验明显升高的患者须警惕侵袭性念珠菌病可能, 可考虑给予氟康唑或棘白菌素类抗真菌治疗。

对于糖皮质激素使用 7d 及以上、粒细胞减少或缺乏、慢性阻塞性肺病且既往气道标本培养曲霉阳性、GM 明显升高的患者须警惕侵袭性肺曲霉病, 可考虑给予伏立康唑、泊沙康唑或棘白菌素类治疗。

5.4 维持水电解质酸碱平衡促进内环境稳定

部分 COVID-19 患者有腹泻症状, 使用洛匹那韦/利托那韦也可出现腹泻, 需要警惕水电解质紊乱, 特别是低钾血症、低钠血症, 危重患者需监测 24 h 进出量, 监测血电解质, 及时发现及时纠正; 低氧血症易继发代谢性酸中毒、组织灌注不良, 导致乳酸水平升高, 需

要及时纠正, 阻断疾病进展, 必要时使用连续性肾脏替代治疗或人工肝血液净化系统。

5.5 维持微生态平衡减少细菌移位与感染

COVID-19 患者由于病毒直接侵犯肠道黏膜、抗病毒抗感染等治疗药物影响, 部分患者合并腹痛、腹泻等消化道症状。经检测 COVID-19 患者存在肠道微生态失衡, 表现为肠道的乳酸杆菌、双歧杆菌等有益菌明显减少。肠道微生态失衡可能会导致肠道细菌异位, 引起继发感染, 因此要重视肠道微生态调节剂和营养支持对维持微生态平衡的治疗。

5.5.1 微生态调节剂可减少细菌移位和继发感染微生态调节剂增加肠道优势菌, 抑制肠道有害菌, 减少毒素产生, 减少菌群失调导致的感染; H7N9 禽流感重型肺炎中的救治经验提示, 经微生态制剂治疗的患者继发感染的风险大大降低。

5.5.2 微生态调节剂可改善患者消化道症状部分患者出现消化道症状, 微生态调节剂可以通过抑制肠黏膜萎缩, 使粪便中水分减少, 改善粪便性状和次数, 减轻腹泻等症状。

5.5.3 有条件的单位可进行肠道菌群分析 根据菌群分析结果, 尽早发现肠道菌群紊乱, 及早调整抗菌药物、给予益生菌制剂, 减少肠道菌群移位和肠源性感染的发生。

5.5.4 营养支持是维持肠道微生态平衡的重要手段在有效评估营养风险、胃肠道功能以及误吸风险的基础上, 及时实施营养支持。

(1) 首选经口进食。气管插管者且存在误吸高风险者建议留置空肠营养管, 给予肠内营养, 滋养肠道上皮, 改善肠黏膜屏障及肠道免疫功能, 维持肠道微生态。

(2) 能量供应为每天 25~30kcal/kg (105~126 kJ/kg), 目标蛋白量为每天 1.2~2.0g/kg。肠道功能尚可的患者可以选择热氮含量较高的整蛋白制剂; 危重型患者建议选择预消化的短肽制剂; 对于顽固性高血糖患者考虑选择适合控制血糖的营养制剂; 对于容量控制要求较高的患者(如心力衰竭患者等)可考虑使用高能制剂。

6 心理干预缓解患者压力

6.1 建立动态心理危机评估预警机制

所有患者入院时、入院后 1 周和 2 周及出院前进行动态监测, 包括个体心理应激、情绪、睡眠、压力等精神状态影响程度。自评工具: 心理健康自评量表 (SRQ-20)、抑郁症筛查量表 (PHQ-9)、广泛性焦虑筛查量表 (GAD-7)、匹兹堡睡眠质量指数量表 (PSQI)。他评工具: 汉密尔顿抑郁量表 (HAMD)、汉密尔顿焦虑量表 (HAMA)、阴性和阳性症状量表 (PANSS)。浙大一院评估的 89 例患者中, 无心理症状占 52%, 轻度症状占 35%, 中、重度症状占 13%。

6.2 基于评估结果进行相应的干预和处理

采用药物治疗和心理治疗相结合的模式。心理治疗分为线下面对面干预(采用一般性支持治疗、认知行为治疗等), 线上自助式调节(呼吸放松、“安全地”技术、正念技术、蝴蝶拍技术等), 并开展线上心理支持小组服务。采用 HAMD/HAMA 减分率评价(减分率达 50%为有效), 68 例患者经 2 周治疗后有效率达 82.3%。

7 中医分型治疗提高疗效

7.1 中医分期分型

COVID-19 可分为初期、中期、重症期及恢复期。初期以寒湿郁肺和外寒内热两型为主; 中期以寒热错杂为先; 重症期为疫毒内闭多见; 恢复期重在肺脾气虚。该病初期为寒湿证, 因兼有发热, 可以寒热并用。中期寒湿热兼见, 中医属寒热错杂, 故寒热并用, 调其升降。中医之治则“热者寒之”, 治热以寒, 但寒药易伤阳, 导致脾胃虚寒, 出现中焦寒热错杂之

象, 也需寒热并用。该病寒热错杂证常见, 采用寒热并用法取得了优于其他疗法的效果。

7.2 中医分型论治

(1) 寒湿郁肺: 治宜散寒化湿, 芳香解表。药选麻黄 6 g、杏仁 10 g、薏苡仁 30 g、甘草 6 g、黄芩 15 g、藿香 10 g、芦根 30 g、贯众 15 g、茯苓 20 g、苍术 12 g、厚朴 12 g。

(2) 外寒内热: 治宜清泄肺热、辛凉解表。药选麻黄 9 g、生石膏 30 g、杏仁 10 g、甘草 6 g、黄芩 15 g、瓜蒌皮 20 g、枳壳 15 g、厚朴 12 g、肺形草 20 g、桑白皮 15 g、半夏 12 g、茯苓 20 g、桔梗 9 g。

(3) 寒热错杂: 治宜平调寒热、分消湿热。药选半夏 12 g、黄芩 15 g、黄连 6 g、干姜 6 g、大枣 15 g、葛根 30 g、木香 10 g、茯苓 20 g、浙贝母 15 g、薏苡仁 30 g、甘草 6 g。

(4) 疫毒内闭: 治宜清热解毒, 镇惊开窍。以安宫牛黄丸灌服治疗。

(5) 肺脾气虚: 治宜健脾益肺, 补气固表。药选黄芪 30 g、党参 20 g、炒白术 15 g、茯苓 20 g、砂仁 6 g、黄精 15 g、半夏 10 g、陈皮 6 g、山药 20 g、莲子 15 g、大枣 15 g。

以上按分型选用相应处方, 每日一剂, 水煎两次, 早晚分服。

8 优化重型患者护理促进康复

8.1 机械通气

8.1.1 镇静镇痛护理 当患者呼气末正压通气大于等于 10cmH₂O, 采用小潮气量保护性肺通气策略期间, 遵医嘱采用深度镇静镇痛; 当氧合情况逐渐改善, 呼气末正压通气逐渐递减, 遵医嘱采用浅度镇静。每天多学科查房后确定镇静目标, 护士滴定调节微泵镇静镇痛药物维持剂量。

8.1.2 采用集束化呼吸机相关性肺炎预防管理策略 床头抬高 30°~45°; 每 4~6 h 使用吸水牙刷双氯苯双胍己烷(洗必泰)漱口水口腔护理一次; 维持气囊压 30~35cmH₂O, 每 4h 监测一次; 使用声门下可吸引的气管导管, 行声门下持续分泌物引流加每 1~2h 用注射器手动抽吸, 根据实际囊上分泌物的量调整抽吸频次; 按需气管内密闭吸引; 经胃管鼻饲患者每 4h 监测 1 次胃内残留量; 根据医嘱执行每日唤醒计划, 及时评估能否撤机等。

8.1.3 俯卧位通气的护理 使用 ICU 俯卧位通气查检单, 由一人主持, 从俯卧位准备前、俯卧位翻身、俯卧位过程中、返至仰卧位以及突发事件处理等环节, 进行逐一核查, 并完成治疗。

8.2 经鼻高流量湿化氧疗

(1) 调节脖子固定系带的长度, 预留鼻塞导管一定的活动度, 避免牵拉鼻塞导管, 防止患者咳嗽咳痰、活动后鼻塞导管外移, 影响氧疗效果。

(2) 及时添加蒸馏水, 保证湿化效果。

(3) 避免经鼻高流量氧疗引起的脸颊部压力性损伤, 受压部位选用无黏胶的泡沫敷贴, 增加患者舒适感的同时预防器械相关性压力性损伤的发生。

8.3 预防误吸

(1) 胃潴留的监测与护理: 间断喂养和小残留量喂养以减少胃食管反流, 同时超声定时评估胃动力, 以减少误吸的发生。

(2) 每 4h 评估胃潴留量: 小于 100 mL 则回输, 大于 100mL 则汇报医生后决定。

(3) 转运期间误吸的预防: 转运前, 停止鼻饲, 回抽胃内残余量, 胃管接负压袋引流; 转运中保持床头抬高 30°。

(4) 经鼻高流量吸氧治疗患者误吸的预防: 每 4h 巡查避免湿化过度或湿化不足管路积水现象并及时处理, 警惕误入气道引起呛咳和误吸, 保持鼻塞位置高度高于机器和管路水平, 及时处理管路冷凝水。

(5) 及时倾倒冷凝水。

8.4 人工肝血液净化治疗的护理

见《人工肝血液净化系统应用于重型、危重型新型冠状病毒肺炎治疗的专家共识》^[12]。

9 严格执行出院标准并制订随访计划

9.1 出院标准

①体温正常(耳温低于 37.5℃)至少 3 d; ②呼吸道症状明显好转; ③病毒核酸检测连续 2 次以上阴性(每次间隔大于 24 h), 有条件的单位可同时进行粪便病毒核酸检测; ④肺部影像学检查结果病灶较前明显好转; ⑤无其他需要住院治疗的合并症或并发症; ⑥不吸氧情况下 SpO₂>93%; ⑦经医院多学科团队专家组讨论并认可达到出院标准。

9.2 出院后用药

一般患者无须继续服用抗病毒药物, 若有轻度咳嗽、胃纳不佳、舌苔偏厚等问题时, 可采用对症处理。

9.3 居家隔离

出院后患者仍须居家隔离 2 周。建议居家隔离条件: ①有独立的生活区, 但也需要勤通风、勤消毒; ②避免与家中的婴幼儿、老人及免疫功能低下者接触; ③患者及患者的家属须佩戴口罩, 勤洗手; ④每日测量体温 2 次(早晚), 密切关注机体的变化。

9.4 随访

针对每一位出院患者, 医院安排随访医生专人专管, 在出院后 48 h 内进行第一次电话随访; 出院后 1 周、2 周及 1 个月时门诊随访, 根据患者情况行血液标本肝肾功能、血常规, 痰液及粪便标本病毒核酸检测, 肺部 CT 检查; 出院后 3 个月及 6 个月时进行电话随访。

由于 COVID-19 是新发传染病, 发生时间较短, 仍有许多基础和临床问题有待进一步研究。以上意见仅供参考, COVID-19 防治方案与策略仍在进一步探索与完善中。

志谢感谢浙大一院黄建荣、吴南屏、徐小微、赵宏、李永涛、陈燕飞、刘骏、苏俊威、章益民、何国军、俞文桥、浦其斌、张匀、李彤、徐俊、周华、王杰、魏宁、胡建波、赵雪红、卫建华、高春华、陈峰、吴文瑞等专家为文稿修订提供的建议和帮助

参考文献

- [1] 中国疾病预防控制中心. 新型冠状病毒肺炎疫情分布[EB/OL]. [2020-02-15]. <http://2019ncov.chinacdc.cn/2019-nCoV/>. Chinese Center for Disease Control and Prevention. Distribution of novel coronavirus pneumonia[EB/OL]. [2020-02-15]. <http://2019ncov.chinacdc.cn/2019-nCoV/>. (in Chinese)
- [2] WANG C, HORBY P W, HAYDEN F G, et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern[J]. *Lancet*, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9
- [3] 中国疾控中心在武汉华南海鲜市场检出大量新型冠状病毒[EB/OL]. (2020-01-27)[2020-02-15]. http://www.chinacdc.cn/yw_9324/202001/t20200127_211469.html. China CDC has detected novel coronavirus in Southern China seafood market of Wuhan[EB/OL]. (2020-01-27)[2020-02-15]. http://www.chinacdc.cn/yw_9324/202001/t20200127_211469.html. (in Chinese)
- [4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 国家卫生健康委关于新型冠状病毒肺炎暂命名事宜的通知[EB/OL]. (2020-02-07)[2020-02-15]. <http://www.nhc.gov.cn/mohwsbwstjxxzx/s2908/202002/f15dda000f6a46b2a1ea1377cd80434d.shtml>. National Health Commission of the People's Republic of China. Notification of novel coronavirus pneumonia temporarily named by the National Health Commission of the People's Republic of China[EB/OL]. (2020-02-07)[2020-02-15]. <http://www.nhc.gov.cn/mohwsbwstjxxzx/s2908/202002/f15dda000f6a46b2a1ea1377cd80434d.shtml>. (in Chinese)
- [5] Gorbalenya A E. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus- The species and its viruses, a

- statement of the Coronavirus Study Group[J/OL].BioRxiv,2020. DOI:10.1101/2020.02.07.937862.
- [6] WHO. Novel Coronavirus(2019-nCoV) Situation Report – 22[EB/OL]. (2020-02-11)[2020-02-11].<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>.
- [7] 中华人民共和国国家卫生健康委员会疾病预防控制局.新型冠状病毒感染的肺炎纳入法定传染病管理[EB/OL].(2020-01-20)[2020-02-15].
<http://www.nhc.gov.cn/jkj/s7915/202001/e4e2d5e6f01147e0a8df3f6701d49f33.shtml>.
Bureau of Disease Control and Prevention, National Health Commission of the People’s Republic of China. Novel coronavirus infection pneumonia is included in the management of notifiable infectious diseases[EB/OL].(2020-01-20)[2020-02-15].<http://www.nhc.gov.cn/jkj/s7915/202001/e4e2d5e6f01147e0a8df3f6701d49f33.shtml>. (in Chinese)
- [8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第五版 修正版）[EB/OL]. (2020-02-08)[2020-02-15].<http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/d4b895337e19445f8d728fcf1e3e13a.shtml>.
National Health Commission of the People’s Republic of China .Diagnosis and treatment of novel coronavirus pneumonia (Trial version 5 revised)[EB/OL]. (2020-02-08)[2020-02-15].<http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/d4b895337e19445f8d728fcf1e3e13a.shtml>. (in Chinese)
- [9] CHEN Y, LIANG W, YANG S, et al. Human infections with the emerging avian influenza A H7N9 virus from wet market poultry: clinical analysis and characterisation of viral genome[J]. **Lancet**, 2013,381(9881):1916-1925. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60903-4.
- [10] GAO HN, LU HZ, CAO B, et al. Clinical findings in 111 cases of influenza A (H7N9) virus infection[J]. **N Engl J Med**, 2013,368(24):2277-2285. DOI:10.1056/NEJMoa1305584.
- [11] LIU X, ZHANG Y, XU X, et al. Evaluation of plasma exchange and continuous veno-venous hemofiltration for the treatment of severe avian influenza A (H7N9): a cohort study[J].**Ther Apher Dial**, 2015,19(2):178-184. DOI: 10.1111/1744-9987.12240.
- [12] 国家感染性疾病临床医学研究中心, 传染病诊治国家重点实验室.人工肝血液净化系统应用于重型、危重型新型冠状病毒肺炎治疗的专家共识[J].**中华临床感染病杂志**, 2020,13.DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2020.0003.
National Clinical Research Center for Infectious Diseases, State Key Laboratory for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases. Expert consensus on novel coronavirus pneumonia treated with artificial liver blood purification system[J]. **Chinese Journal of Clinical Infectious Diseases**, 2020,13.DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2020.0003.(in Chinese)

[本文编辑 沈敏 余方]