

## COVID-19 的病理生理和基于器官保护的重症患者救治策略

### 一 纠正避免缺氧和降低非病毒侵袭导致的损害

自 2019 年 12 月以来湖北武汉陆续发现了多例由 SARS-Cov-2 感染引起的 COVID-19 患者，随着疫情的蔓延中国其他地区及世界其它国家也相继发现了此类病例，并有超过 10% 的患者进展到重症需要住院治疗，其中部分进展到危重症的患者即使经过 ICU 高级生命支持治疗死亡率仍然较高。此前已有单中心研究发现吸入氧浓度 (FiO<sub>2</sub>) 需求超过 60% 的 ICU 患者 28 天死亡率为 61.5%，接受有创机械通气进行呼吸支持的患者死亡率高达 81%，其中死亡的患者平均年龄更大，患有基础疾病的比例更高。

#### 一、COVID-19 自然病程病理生理机制与一般治疗

由于 SARS-Cov-2 病毒侵犯肺泡上皮细胞损害，COVID-19 肺部早期病理表现为水肿、渗出和炎症细胞浸润（肖书渊病理），并可以继发肺毛细血管内皮细胞损害而导致毛细血管通透性增加。随着病变范围的扩大，由于氧弥散障碍导致患者缺氧而出现呼吸窘迫症状，具有心肺基础疾病的患者或在活动时更容易出现。由于深大快速的呼吸可以使得胸腔内负压加大，从而导致跨肺压和跨肺毛细血管压力增加，不仅会使原有病变部位肺泡上皮细胞和毛细血管内皮细胞损害加重，而且可能导致原本没有受到病毒侵犯的肺组织因患者的呼吸代偿造成继发性损害，并在重力依赖下形成典型的 ARDS 病变。缺氧、肺毛细血管微血栓、PaCO<sub>2</sub> 升高、肺水肿、以及肺容量偏离功能残气量 (FRC) 等因素会导致肺动脉高压和急性肺源性心脏病 (ACP)，静息状态吸氧可以维持目标氧饱和度的患者在暂时脱离氧气或日常活动时因上述机制突发肺循环阻力升高和心肌缺氧共同导致的心输出量剧降而发生休克甚至猝死。由于目前临床上尚无特效抗病毒药物阻断病毒对肺部的损害，因此，对于早期重症患者监测生命体征和 SpO<sub>2</sub>、氧疗避免缺氧、休息并限制体力活动、减少应激和恰当镇静等措施可能避免或降低患者因为代偿缺氧而增加呼吸驱动造成的继发呼吸循环损害进而猝死或需要高级生命支持的可能性。

#### 二、无创机械通气 (NIV) 和高流量氧疗 (HFNC) 的作用与风险

对于在医疗机构进行常规氧疗过程中仍存在严重低氧和(或)呼吸窘迫症状明显的患者，应早期预警并转入 ICU 升级呼吸支持治疗。由于无创机械通气(NIV)和高流量氧疗(HFNC)可以为患者提供更高的吸入 FiO<sub>2</sub> 和一定的 PEEP，部分 COVID-19 合并轻中度 ARDS 患者接受 NIV 和 (或) HFNC 后可以明显缓解低氧血症并降低呼吸驱动从而避免气管插管机械通气治疗。但是，对于接受高浓度 FiO<sub>2</sub> (60-70%以上) NIV 和 (或) HFNC 支持后无法立即缓解严重低氧血症、短时间内无法缓解呼吸窘迫症状或呼吸驱动仍然较强 (NIV 时 Vt 超

过 9ml/kg) 的患者, 将面临缺氧导致继发多器官功能障碍和过低的胸腔内负压造成继发肺损伤和肺动脉压力升高的风险。因此, 容忍危重患者过长时间较强呼吸驱动的状态下使用无创呼吸支持会让患者的呼吸循环系统进一步受损, 再加上患者严重呼吸窘迫可能造成交感神经系统过度兴奋导致应激性心肌病的发生。应激性心肌病一旦出现, 短时间内右心室每搏量会超过左心室, 造成的“右心源性肺水肿”和重力作用会使 COVID-19 导致的 I 型呼吸衰竭快速进展成为 ARDS。因此, 适当的镇静药物使用抑制患者过强的呼吸驱动可能阻断或延缓 ARDS 的进程, 必要时早期建立人工气道进行有创机械通气进行呼吸支持。

NIV 治疗时使用 Bipap 或 CPAP+PSV 可能有增加跨肺压和跨肺毛细压力的风险导致进一步肺部损害加重, 因此 CPAP 模式的 NIV 可能对呼吸窘迫症状明显的患者继发肺部损伤更小。NIV 治疗过程中需评价 COVID-19 患者的基础病情、密切关注患者对呼吸支持的治疗反应。以下情况出现可以作为 NIV 失败转为有创机械通气的指征: 1.病情的严重程度,简化急性生理评分(SAPS) $> 34$  分和低氧血症 ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 175\text{mmHg}$ ); 2.NIV 治疗 1h 后低氧血症无改善; 3.强烈的自主呼吸引起大潮气量(潮气量 $>9\text{ml/kg}$ )[20]。

在给予 COVID-19 患者 HFNC 治疗后,也需密切观察生命体征及氧合情况, 评估 ROXI 有助于指导 HFNC 的效果。HFNC 治疗 2h 后  $\text{ROXI} \geq 3.85$  或  $\text{SpO}_2 \geq 93\%$ 且呼吸频率 $<25$  次/min 者预示 HFNC 治疗成功率高,继续 HFNC 治疗;  $\text{ROXI} < 2.85$  或  $\text{SpO}_2 < 93\%$ 伴有呼吸频率 $>30$  次/min 者预示 HFNC 成功率低;  $2.85 \leq \text{ROXI} < 3.85$  或虽然  $\text{SpO}_2 > 93\%$ 但呼吸频率 $>25$  次/min 者继续 HFNC 治疗,密切监测病情和生命体征; 如果  $\text{ROXI} < 4.88$  或虽然  $\text{SpO}_2 > 93\%$ 但呼吸频率 $>25$  次/min 者需立即转为有创机械通气。既往研究及专家对 COVID-19 治疗的经验发现, HFNC 失败转为 NIV 治疗, 往往会出现 NIV 治疗失败, 导致插管延迟, 因此对 HFNC 治疗失败的, 直接转为气管插管有创通气。

### 三、心肺氧输送器官的保护性通气策略与保护性肺泡挽救治疗

由于机械通气会对肺部造成气压伤, ARDS 的肺保护性通气策略, 包括小潮气量 (4-8ml/kg)、限制性平台压、合适的 PEEP 等措施在 COVID-19 进展到需要有创机械通气时仍然适用。由于机械通气所产生的呼吸机相关性肺损伤与驱动压 / 跨肺压相关性更高, 限制驱动压在  $15\text{cmH}_2\text{O}$  以下或防治经食道压力监测跨肺压可能有助于更好的避免呼吸机相关性肺损伤 (VILI)。病毒侵犯肺部病变范围越大、继发 ARDS 越严重, 越需要执行更加严格的肺保护性通气策略方能避免或减少 VILI 的发生。

在执行肺保护通气策略的同时, 应时刻关注 ARDS 和机械通气导致的 ACP 发生。肺部感染、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150\text{mmHg}$ 、 $\text{PaCO}_2 \geq 48\text{mmHg}$ 、驱动压 $\geq 18\text{mmHg}$  将加重 ARDS 患者 ACP

风险。因此，在设定潮气量时应限制平台压 $<27\text{mmHg}$ ，驱动压 $<18\text{mmHg}$ 。尽管 ARDS 指南推荐小潮气量通气的同时使用肺复张和高 PEEP 策略使可复张的肺泡重新参与通气并维持肺泡开放，希望在肺开放和过度通气之间获得平衡，既有利于肺开放，同时又不增加肺血管阻力而危害 RV。但对于 COVID-19 导致的重度 ARDS 患者，肺复张往往难以使完全塌陷并渗出严重的肺组织复张，但会增加正常肺泡的过度膨胀，导致健康肺泡损伤和诱发 ACP 加重。即使评估可复张性后的肺复张可以暂时改善氧合，但复张的肺泡为之前受到过损伤的部分重新参与通气后仍然存在气压伤的风险，对整个肺循环来说也仍然伤害 RV 的可能性，犹如试图尝试在战争中牺牲部分具有正常战斗力的部队（正常肺组织）冒险召唤一些伤兵（复张的肺组织）加入伤害友军（右心室）的战斗。同时，临床上观察到很多 COVID-19 导致的重度 ARDS 患者使用高 PEEP 策略时会导致肺顺应性的下降，因此，在机械通气过程中应使用肺顺应性滴定 PEEP 的方法选择合适的 PEEP 以将过度膨胀导致的肺损害降到最低。

和其他原因导致的 ARDS 一样，对 COVID-19 导致的中重度 ARDS 患者早期使用肌松剂可以降低 VILI 发生的可能性。对于已经发生重力依赖的 COVID-19 导致的 ARDS 患者，俯卧位是更为安全的进行肺泡挽救性治疗。由于俯卧位可以降低肺血管阻力、增加中心循环血容量而为右心室卸载，对需要接受机械通气治疗的中重度 ARDS 患者应常规实施俯卧位。

#### 四、器官保护与 ECMO 治疗

由于机械通气后导致的心肺交互作用和心室间相互关系的影响，使肺动脉压力急剧升高，右心室极度扩张压迫左心，严重的低氧血症使心肌缺氧导致心肌收缩力下降，再加上插管麻醉诱导药物对外周血管阻力的影响，部分 COVID-19 导致的重度 ARDS 患者在接受机械通气之初便遭遇严重的循环衰竭和脑、肾、消化等氧耗器官功能障碍，甚至部分病人在气管插管后出现心脏骤停。

由于正压通气可能加重肺动脉高压诱发 ACP 发生或加重，对经过机械通气、肌松剂、俯卧位、肺复张等呼吸治疗仍不能改善致命性低氧血症或并发 ACP 导致休克的患者应尽早接受 ECMO 支持，COVID-19 患者 ECMO 指征明确的患者延迟 ECMO 支持预后明显较差。由于肺损伤后导致的全身性缺氧使 COVID-19 患者危重的根本原因，缺氧和  $\text{PaCO}_2$  升高是发生 ACP 的重要因素，对具有明确适应症的患者应首选 VV-ECMO 模式。VV-EMCO 可以纠正缺氧并使  $\text{PaCO}_2$  恢复正常，而且在建立成功后可以迅速降低呼吸机支持条件，从而使心肺和全身多器官均得到保护。若经过精细的血流动力学治疗后仍然存在严重的 ACP 或左心功能障碍导致休克，可以考虑转换为 VAV-ECMO 模式以增加体循环重要脏器灌注。ECMO 治疗模式的选择和变更应由有经验的 ECMO 团队在进行心肺超声评估后谨慎决策实施。

综上所述，结合 COVID-19 重症患者的临床表现和治疗过程病情变化，其临床特点经常是由于病毒侵害后，肺部损害持续加重，引发呼吸衰竭为基础，继发临床循环改变与多器官功能损伤。对进展到呼吸衰竭或 ARDS 的重症患者应尽早纠正缺氧、降低呼吸驱动，并采取器官保护性支持策略进行治疗。及时阻断患者代偿造成的心肺损伤和控制支持治疗带来的损害和并发症对挽救 COVID-19 患者具有重要意义。