



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.03.021

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.03.021

· 新型冠状病毒肺炎专栏 ·

新型冠状病毒肺炎合并脓毒症的临床诊治研究

杜欣欣 古丽菲热·塔依尔 王毅 于湘友

[关键词] 新型冠状病毒肺炎; 脓毒症; 多学科协作

目前,新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)在世界范围内爆发,严重威胁人类健康及全球公共卫生安全。在全社会共同努力下,我们对新冠肺炎的认识不断深入,我国抗击疫情工作也取得了积极成效。然而,面对病毒还有许多问题需要进行探索。回顾此次疫情,重型及危重型新冠肺炎患者的救治尤为困难,如合并脓毒症则进一步加大了治疗难度,增加重症患者的病死率。本文旨在分析新冠肺炎合并脓毒症患者的临床特点,探讨相关病理生理机制并总结救治经验,以期临床提供参考。

一、新冠肺炎合并脓毒症患者的临床特征

根据脓毒症 3.0 的定义^[1],脓毒症是宿主对感染反应失调而引起的危及生命的器官功能障碍,是导致危重症患者死亡的主要原因之一。脓毒性休克属于脓毒症的一种,是指经液体复苏后仍需要使用血管升压药维持平均动脉压(MAP)至 ≥ 65 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),且血清乳酸水平 > 2 mmol/L (> 18 mg/dl)。脓毒症及脓毒性休克具有高发病率和病死率的特点^[2],部分幸存者在转出重症监护病房(ICU)后仍存在不同程度的生理、心理及认知等功能障碍,严重影响患者的生存质量,同时也加重了家庭和社会的经济负担。经过数十年的努力,虽然人们对脓毒症的病理生理有了更加深入的认识,但目前尚未发现治疗脓毒症的特效药物,脓毒症患者的整体预后并无显著改善。鉴于此,应将脓毒症列为全球卫生优先事项^[3],加强脓毒症的预防、诊断和管理。

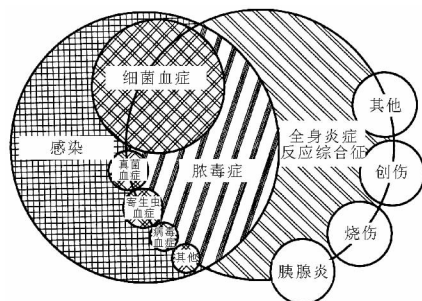
据中国疾病预防控制中心(CDC)报道,多数(81%)新冠肺炎患者为轻型及普通型^[4],临床表现为发热、咳嗽、乏力、肌痛、腹泻等,大部分患者预后良好,重症患者多在 1 周后出现呼吸衰竭、脓毒症、脓毒性休克、多器官功能障碍。一项回顾性队列研究显示,脓毒症是重型及危重型新冠肺炎患者最常见的并发症,在幸存组和非幸存组的发生率分别为 42% 和 100%^[5]。在此次抗疫过程中我们也发现,许多重型及危重型患者出现了脓毒症或脓毒性休克的临床表现,包括发热、顽固性低血压、微循环功能障碍、严重的代谢性酸中毒及不同程度的多器官功能障碍。也有患者表现为中低热甚至无明显发热,考虑存在免疫

抑制。新冠肺炎并发脓毒症无疑增加了治疗的难度,严重影响患者的预后。

二、新冠肺炎合并脓毒症的发病机制

前期临床研究提示,约 31% ICU 的新冠肺炎患者继发细菌感染^[6]。引起脓毒症的病原体主要是细菌,其次还有真菌、寄生虫、病毒等^[7],见图 1。继发细菌感染是重型及危重型新冠肺炎合并脓毒症的重要发病机制之一。然而有研究发现,高达 42% 的脓症患者血液细菌培养结果为阴性,提示为非细菌性原因所致^[8]。而最近一项新冠肺炎队列研究结果显示,76% 脓毒症患者的血液和下呼吸道标本细菌及真菌培养结果呈阴性^[5]。病毒作为病原体之一,其本身也可导致脓毒症,研究显示流感病毒、单纯疱疹病毒、肠病毒等均可导致脓毒症^[9]。

与细菌性脓毒症相比,病毒性脓毒症因报道较少而未引起广泛关注,了解新型冠状病毒感染导致脓毒症的机制有利于我们更好地管理此类患者,从而提高其治愈率和存活率。近期曹彬等^[10]提出新型冠状病毒导致脓毒症的机制假说,并在此基础上提出潜在治疗方案。新型冠状病毒攻击肺泡上皮细胞及肺毛细血管内皮细胞,导致严重的肺损伤;此外,病毒也可直接攻击其他器官,引起多器官功能障碍;失调的免疫反应导致系统性的炎症因子风暴。以上因素共同作用最终引发病毒性脓毒症。

图1 引发脓毒症的病原体种类^[7]

三、新冠肺炎合并脓毒症患者的治疗

1. 抗感染治疗

脓毒症是紧急医疗事件,根据 2016 拯救脓毒症运动国际指南,在识别脓毒症或脓毒性休克后,推荐在 1 小时内尽快静脉给予抗生素治疗(强推荐,中等证据质量);推荐使用 1 种或多种抗生素进行经验性的广谱治疗,以期覆盖所有可能的病原

基金项目:新疆维吾尔自治区高校科研计划自然科学重点项目(XJEDU20181011)

作者单位:830054 乌鲁木齐,新疆医科大学第一附属医院重症医学科

通讯作者:于湘友, E-mail:yu2796@163.com

体,包括细菌及可能的真菌或病毒(强推荐,中等证据质量)^[11]。目前尚无特效抗新型冠状病毒药物^[12],《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》指出,可试用 α -干扰素、洛匹那韦/利托那韦、利巴韦林等^[13],治疗过程中应密切关注药物不良反应及相互作用。抗病毒药物瑞德西韦曾被认为是极具潜力的抗新冠病毒特效药,但其安全性及有效性还需要随机对照临床试验验证。近期《新英格兰医学杂志》在线发表瑞德西韦同情用药的回顾性分析结果,发现 68% 的重症新冠肺炎患者在氧气支持类型方面得到改善^[14],但该研究为回顾性研究且缺乏对照组,因此对结论的解读应谨慎。

对于继发细菌感染导致脓毒症的重型及危重型新冠肺炎患者,除了抗病毒治疗,还应及时给予抗细菌治疗。脓毒症为时间敏感性疾病,早期识别和及时干预十分重要。研究表明,对于存在低血压的脓毒症患者,抗菌药物的使用每延迟 1 小时,病死率将增加 7.6%^[15]。但应避免盲目或不恰当地使用抗菌药物,尤其是联合使用广谱抗菌药物。此外,还应动态观察患者临床表现和检验指标,积极行呼吸道病原体检测,及时调整用药方案。

2. 呼吸与循环支持

新冠肺炎合并脓毒症患者多存在呼吸衰竭、急性呼吸窘迫综合征(ARDS),常常需要呼吸支持治疗,包括经鼻高流量氧疗(HFNC)、无创机械通气(NIV)、有创机械通气、体外膜肺氧合(ECMO)等。对于 HFNC 或 NIV 治疗无效的患者应及时改为气管插管机械通气,尽量避免插管延迟导致的不良后果。除疗效外,不同呼吸支持方式导致病原体在空气传播的风险也引起人们的广泛关注。研究表明,尚无证据证实 HFNC 的空气传播风险高于普通面罩吸氧;NIV 时选择密闭性好的头盔面罩及建立双回路呼吸密闭管路可能有利于减少新型冠状病毒传播;此外,有创机械通气本身并不增加病毒经空气传播的风险,但在建立人工气道的过程中应加强医护人员的防护^[16]。机械通气时采用“肺保护性通气策略”及俯卧位通气治疗,若低氧状态仍不能改善,可在缺氧造成器官不可逆损伤之前进行静脉-静脉体外膜肺氧合(V-V ECMO)治疗。

对于脓毒性休克患者,根据 2016 年脓毒症国际指南可给予 30 ml/kg 晶体液进行液体复苏,动态评估患者的容量反应性,同时早期使用去甲肾上腺素等血管活性药物维持患者的 MAP ≥ 65 mmHg。研究结果显示,早期(而不是在充分的液体复苏以后)使用去甲肾上腺素有利于提高脓毒性休克逆转率,并能减少用药剂量及不良反应的发生^[17]。此外,有病例报告发现新冠肺炎合并 ARDS 及脓毒性休克的患者对血管紧张素 II 具有较高的敏感性^[18]。另一方面,新型冠状病毒直接攻击心肌细胞、持续性低氧血症造成的氧供需失衡^[19]及脓毒性心肌病等均可导致心脏功能障碍,除监测心脏损伤相关生物标志物外,可利用床旁重症心脏超声对患者心脏功能及容量状态进行评估。床旁重症超声具有无创、便携、可重复的优点,可实时监测患者心脏功能、及时给予治疗并动态评估治疗效果。

3. 血液净化治疗

前期临床研究发现,重型及危重型新冠肺炎患者多有细胞因子升高^[20],失调的免疫反应及难以控制的细胞因子风暴被认

为是患者病情迅速进展的原因之一,当合并脓毒症时,这种情况会更加严重,甚至导致患者死亡。因此,除了对患者的炎症因子水平进行监测外,对于炎症因子较高的患者进行血液净化治疗可清除炎症因子,阻断细胞因子风暴,从而改善患者的预后。连续性肾脏替代治疗(CRRT)是重症患者常用的体外血液净化技术之一,可清除细胞因子,改善炎症状态,维持内环境稳定,提供生命支持^[21]。但是目前 CRRT 启动的时机、抗凝方式的选择尚存在争议,同时上机后带来的血栓及导管相关性感染问题也不容忽视,临床医师应充分权衡风险及获益后决定治疗方案。

4. 免疫调理

宿主免疫反应失调是新冠肺炎合并脓毒症患者的重要特征,免疫反应较弱或免疫抑制不利于病毒的清除,而过度的免疫反应又会造成患者自身免疫损伤,因此,免疫调理是治疗新冠肺炎合并脓毒症患者的重要环节^[22]。白细胞介素(IL)-6 显著升高是新冠肺炎合并脓毒症患者的特征之一,IL-6 受体靶向单克隆抗体托珠单抗有望改善患者的临床症状。恢复期血浆治疗作为一种被动免疫疗法在此次疫情中也受到广泛关注,由于存在输血相关循环超负荷、输血相关急性肺损伤、过敏反应、窗口期病原体传播等不良反应发生的风险,应严格按照规范进行血浆采集并严格把握其适应证。近年来,间充质干细胞疗法成为脓毒症领域的热点话题,研究表明间充质干细胞可调节炎症反应,促进组织修复和病原体清除,降低病死率^[23-24]。在这些研究的启发下,干细胞疗法被用于新冠肺炎合并脓毒症患者的治疗中,治疗后患者的炎症指标和器官功能较前改善。但是免疫治疗目前还存在一些问题,其有效性和安全性还需随机对照临床试验证实。

5. 关注 ICU 内及 ICU 后并发症

在重症医学临床实践中,局限于某一病症的治疗往往事倍功半,将患者视为一个整体进行管理才有望取得理想的救治效果。对于新冠肺炎合并脓毒症患者,除了对症、支持治疗,医护人员还应具有预防各种并发症发生的意识。从短期来看,预防 ICU 内及 ICU 后并发症有利于患者的恢复,可降低其病死率;从长期来看,可提高患者的生存质量,减轻家庭及社会负担。镇痛镇静是 ICU 人性化的基石,对于气管插管机械通气的患者及接受各种可能导致疼痛的有创操作的患者,应予以充分镇痛,必要时辅以镇静。镇痛、镇静可提高患者的舒适度,避免疼痛、恐惧等不良体验,降低 ICU 后综合征的发生率;此外,适度的镇痛、镇静有利于减轻应激、改善氧供需失衡。应根据不同疾病及严重程度选择不同的镇痛、镇静目标,最终实现对心脏、肺、脑等器官的保护作用。对于血流动力学稳定的机械通气患者可尽早给予肠内营养,新冠肺炎合并脓毒症患者多为老年人,基础营养状况差,在疾病的打击下机体处于高代谢状态,及时给予营养治疗不仅可减少患者发生营养不良的风险,利于恢复,还可促进肠道蠕动,维持肠道免疫,减少肠衰竭、肠道菌群紊乱、细菌易位加重脓毒症的风险。对无法进行肠内营养的患者可予肠外营养。另外,还应使患者早期活动,可改善患者的心肺功能,促进肠道蠕动,降低谵妄、深静脉血栓形成、肌肉萎缩、ICU 获得性虚弱等并发症的发生率。

6. 基于远程医疗实现优质医疗资源共享

随着人工智能、大数据、移动互联网等科技领域的进步,远程医疗飞速发展,在此次疫情中更凸显其独特优势。通过远程医疗,全国各地的医护人员可线上“面对面”进行实时信息交互、经验共享、疑难病例讨论及远程会诊等。以新疆地区为例,新疆维吾尔自治区位于祖国西北边陲,地域辽阔,新疆与内地各省之间、疆内各地、州、市之间均距离遥远,通过远程医疗,可实现优质医疗资源远程共享,可有效地缓解医疗资源匮乏、分布不均衡等问题,使不同地区的患者得到同质化的医疗服务。此次疫情期间,我们团队不仅通过远程视频会议与湖北前线医护人员交流、分享经验,还通过远程医疗为新疆基层医院的疑难危重患者会诊,并定期对基层医院医生进行新冠肺炎疫情防控知识培训。远程医疗使医疗更及时、交流更便利,使医疗资源得到了更充分的利用。

7. 以重症医学科为平台搭建多学科协作体系

重症医学在危重患者的抢救、内环境调理及生命支持方面具有不可替代的优势,但是现代医学的发展已步入百花齐放、融合贯通的时代,重症医学科离不开各兄弟科室的协助。重型及危重型新冠肺炎患者多为高龄和(或)合并有基础疾病,除了肺部病变外,心血管系统、消化系统、泌尿系统、神经系统等也可能会出现不同程度的功能障碍,多学科诊疗团队通力协作是提高综合救治水平的重要保障。驰援湖北的医护人员来自全国各地不同专业,在救治重症患者时,应充分发挥每位医护人员的专长,以重症医学科为平台搭建多学科协作体系,不仅有利于学科之间的交流与进步,更能使新冠肺炎合并脓毒症患者的获益最大化。

四、总结

新型冠状病毒肺炎合并脓毒症严重影响患者的预后,应引起广大临床医师与科研工作者的关注。目前,新型冠状病毒导致脓毒症的机制尚不明确,未来还需要体外细胞实验、动物模型及病理研究等予以证实。在治疗上,除了抗微生物治疗,主要以对症支持治疗为主,并注重并发症的防治,以期改善患者的生存质量。此外,医护人员还应加强多学科交流与合作,为患者制定最佳的诊疗方案。

参 考 文 献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315(8):801-810.
- [2] Xie J, Wang H, Kang Y, et al. The Epidemiology of Sepsis in Chinese ICUs: A National Cross-Sectional Survey [J]. Crit Care Med, 2020, 48(3):e209-e218.
- [3] Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, et al. Recognizing Sepsis as a Global Health Priority-A WHO Resolution [J]. N Engl J Med, 2017, 377(5):414-417.
- [4] Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control

- and Prevention [J]. JAMA, 2020. [Epub ahead of print]
- [5] Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [J]. The Lancet, 2020, 395(10229):1054-1062.
- [6] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. The Lancet, 2020, 395(10223):497-506.
- [7] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine [J]. Chest, 1992, 101(6):1644-1655.
- [8] Lin GL, McGinley JP, Drysdale SB, et al. Epidemiology and Immune Pathogenesis of Viral Sepsis [J]. Front Immunol, 2018, 9:2147.
- [9] 宁永忠, 王辉. 病毒性脓毒症的流行病学和处置 [J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(10):1446-1449.
- [10] Li H, Liu L, Zhang D, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses [J]. The Lancet, 2020. [Epub ahead of print]
- [11] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 [J]. Intensive Care Med, 2017, 43(3):304-377.
- [12] 王妍妮, 陈国忠. 抗病毒药物在冠状病毒感染中的研究进展 [J]. 武汉大学学报(医学版), 2020, 41(3):373-377.
- [13] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版) [S]. 国卫办医函[2020]184号.
- [14] Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19 [J]. N Engl J Med, 2020. [Epub ahead of print]
- [15] Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock [J]. Crit Care Med, 2006, 34(6):1589-1596.
- [16] 王春耀, 江伟, 夏莹, 等. 不同氧疗方式对新型冠状病毒肺炎危重症患者感染扩散的影响 [J/OL]. 中华内科杂志, 2020. (2020-04-20). [2020-04-22]. <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1190243.htm>.
- [17] Permpikul C, Tongyoo S, Viarasilpa T, et al. Early Use of Norepinephrine in Septic Shock Resuscitation (CENSER): A Randomized Trial [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 199(9):1097-1105.
- [18] Wang H, Das S, Wieruszewski PM, et al. Unexpected Blood Pressure Sensitivity to Angiotensin II in a COVID-19 Patient with ARDS and Septic Shock, CHEST(2020). [Epub ahead of print]
- [19] 李俊媛, 易建华, 彭程. 新型冠状病毒肺炎相关心脏损伤的研究进展 [J]. 临床内科杂志, 2020, 37(3):220-222.
- [20] 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, 323(11):1061-1069.
- [21] 孟婷, 周巧玲. 感染性休克的血液净化治疗 [J]. 临床内科杂志, 2015, 32(6):374-376.
- [22] Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy [J]. Nat Rev Immunol, 2020. [Epub ahead of print]
- [23] McIntyre LA, Stewart DJ, Mei SHJ, et al. Cellular Immunotherapy for Septic Shock. A Phase I Clinical Trial [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 197(3):337-347.
- [24] Schlosser K, Wang JP, Dos Santos C, et al. Effects of Mesenchymal Stem Cell Treatment on Systemic Cytokine Levels in a Phase I Dose Escalation Safety Trial of Septic Shock Patients [J]. Crit Care Med, 2019, 47(7):918-925.

(收稿日期:2020-03-23)

(本文编辑:余晓曼)