

· 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)