

中国首例输入性中东呼吸综合征患者经鼻高流量氧疗的效果观察

罗裕锋 瞿嵘 凌云 覃铁和

【摘要】 目的 探讨经鼻高流量氧疗(HFNC)治疗中东呼吸综合征(MERS)患者的应用价值。方法 2015年5月28日广东省惠州市中心人民医院重症医学科收治中国首例输入性MERS并急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者,通过观察应用HFNC的临床疗效,分析各项临床参数的变化及意义。结果 患者男性,43岁,因背部酸痛7d、发热2d入院。患者入院后住负压隔离监护病房,持续监测生命体征和脉搏血氧饱和度(SpO₂)等。入院后给予口服利巴韦林共12d;入院第1天曾应用 α -干扰素1次;但抗病毒治疗2周后病毒相关检测仍为阳性。入院第4天予头孢曲松钠治疗,3d后改为美罗培南治疗,2周后停用;入院第4天开始应用免疫球蛋白1周,入院第8天开始应用胸腺肽 α_1 共2周。根据既往史,继续使用甲巯咪唑治疗甲状腺功能亢进(甲亢);同时给予其他对症支持治疗等。入院后即予鼻导管氧疗(6 L/min),但患者病情逐渐加重,频繁咳嗽,伴有明显气促,X线胸片示肺部渗出逐渐增加。SpO₂仅可维持在0.91左右,氧合指数(PaO₂/FiO₂)降至144 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。遂于鼻导管氧疗2d后改用HFNC,参数设定为:温度34℃,流量20 L/min,吸入氧浓度(FiO₂)0.50,每10 min上调流量5 L/min,重复操作直至目标值60 L/min;根据SpO₂、PaO₂/FiO₂等调整FiO₂,入院第5天FiO₂调整至0.80。经积极应用HFNC后,入院第7天患者气促症状好转,PaO₂/FiO₂上升,逐渐调低FiO₂至0.58;随后流量缓慢下调至30 L/min。PaO₂/FiO₂持续改善,继续降低HFNC参数,于入院第20天停用HFNC,改为鼻导管低流量氧疗(2~3 L/min)。入院第23天停用氧疗,SpO₂维持在0.98~1.00,床旁活动量逐渐增加。6月26日患者治愈出院。患者应用HFNC的耐受性好、依从性高;治疗期间未发生院内传播。结论 HFNC可明显改善MERS患者的呼吸功能并纠正伴发的ARDS,或能减少院内传播。

【关键词】 中东呼吸综合征; 急性呼吸窘迫综合征; 经鼻高流量氧疗

The therapeutic effect of high flow nasal cannula oxygen therapy for the first imported case of Middle East respiratory syndrome to China Luo Yufeng*, Qu Rong, Ling Yun, Qin Tiehe. *Department of Critical Care Medicine, Huizhou Municipal Central Hospital, Huizhou 516001, Guangdong, China

Corresponding author: Qin Tiehe, Department of Intensive Care Unit, Guangdong Institute of Geriatric, Guangzhou 510080, Guangdong, China, Email: Dr.qin@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the value of high flow nasal cannula (HFNC) in treating a patient with Middle East respiratory syndrome (MERS). **Methods** The effect of HFNC applied in the first imported MERS patient with complication of acute respiratory distress syndrome (ARDS) to China was observed. The patient was admitted to Department of Critical Care Medicine of Huizhou Municipal Central Hospital on May 28th, 2015, and the changes in various clinical parameters and their significance were analyzed. **Results** A 43-year old male was admitted to negative pressure isolation intensive care unit with the complaint of back ache for 7 days and fever for 2 days. Vital signs and saturation of pulse oximetry (SpO₂) were monitored continuously. After admission, ribavirin was given orally for 12 days and α -interferon was administered once on the first day. However, after 2-week anti-virus therapy, the virus test was positive. Ceftriaxone was given on the 4th day, and it was changed to meropenem on the 3rd day for 2 weeks. Immune globulin was given on the 4th day and continued for 1 week. Thymosin- α_1 was given on the 8th day and continued for 2 weeks. According to his past history, methimazole had been given continuously for hyperthyroidism and other symptomatic treatment. Oxygen inhalation (6 L/min) was given immediately after admission, but the condition of patient worsened with the following symptoms: frequent cough and obvious shortness of breath. Moreover pleural effusion gradually increased as shown by X-ray. SpO₂ was maintained only at about 0.91.

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.10.012

基金项目:广东省临床重点专科建设项目(2011-144)

作者单位:516001 广东惠州,广东省惠州市中心人民医院重症医学科(罗裕锋、瞿嵘、凌云);510080 广东广州,广东省老年医学研究所ICU(覃铁和)

通讯作者:覃铁和, Email: Dr.qin@126.com

Oxygenation index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) decreased to 144 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa). So oxygen inhalation via nasal cannula was changed to HFNC after 2 days. The parameters were set as follows: temperature 34 °C, flow rate 20 L/min, fraction of inspired oxygen (FiO_2) 0.50. The flow was raised 5 L/min every 10 minutes, and was continued till the target value reached 60 L/min. FiO_2 was modified according to SpO_2 and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. FiO_2 was set to 0.80 on the 5th day of admission. Shortness of breath of the patient was improved on the 7th day of admission after the application of HFNC. FiO_2 was then decreased to 0.58 as $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ rose. Then the flow was gradually decreased to 30 L/min. HFNC was reduced with continuous improvement in $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. HFNC was changed to low flow oxygen inhalation nasal cannula (2–3 L/min) on the 20th day. Oxygen treatment was stopped on the 23rd day, and SpO_2 was maintained at 0.98–1.00. Activities on bed were gradually increased. The patient was cured and discharged from hospital on June 26th. The patient showed good tolerance and high compliance during the treatment with HFNC. No nosocomial spread occurred during the treatment. **Conclusions** HFNC could improve respiratory function of the patient with MERS obviously, and complication ARDS was prevented. HFNC might reduce nosocomial spread.

【Key words】 Middle East respiratory syndrome; Acute respiratory distress syndrome; High-flow nasal cannula

中东呼吸综合征 (MERS) 是由中东呼吸综合征冠状病毒 (MERS-CoV) 引起的急性呼吸系统疾病, 以非典型性肺炎为主要临床表现, 可发展至急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、急性肾衰竭 (ARF), 甚至多器官功能衰竭 (MOF) 而死亡^[1-2]。自 2012 年 9 月沙特首次报告 MERS 病例以来, 已有 25 个国家发现 MERS-CoV 感染病例, 且家庭成员及医务人员密切接触时也可能染病, 提示该病已具备一定的人传人能力^[3-5]。据统计, MERS 病死率达 34.8%^[6], 比严重急性呼吸综合征 (SARS) 病死率高。纠正缺氧是治疗重症 MERS 最重要的环节之一, 常规治疗措施包括普通经鼻氧疗、无创机械通气甚至气管插管机械通气等, 而应用经鼻高流量氧疗 (HFNC) 治疗 MERS 目前国内外尚无文献报道。本院应用 HFNC 救治中国首例输入性 MERS 合并 ARDS 患者取得了良好的临床效果^[7], 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料: 患者男性, 43 岁, 韩国人, 因“背部酸痛 7 d、发热 2 d”于 2015 年 5 月 28 日入院。患者于 5 月 21 日开始感觉不适并有发热, 曾于当地就诊 (诊疗情况不详), 自服“感冒药”治疗无效, 偶发咳嗽, 无胸痛、气促、头痛等不适。入院查体: 体温 39.0 °C, 心率 98 次/min, 呼吸频率 21 次/min, 血压 126/78 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 脉搏血氧饱和度 (SpO_2) 0.96; 患者意识清楚, 精神萎靡, 急性病面容, 鼻翼无明显扇动, 咽无充血, “三凹征”阴性, 双肺呼吸音稍粗, 未闻及干湿啰音; 窦性心律, 未闻及杂音; 腹部检查无异常, 四肢肌力正常, 无病理神经体征。

患者的父亲、妹妹在韩国确诊为 MERS, 患者曾到医院探望, 发病前未到过中东地区; 既往有甲状腺

功能亢进 (甲亢) 病史, 长期服用甲巯咪唑治疗。

入院后经取样检测, 依据《中东呼吸综合征病例诊疗方案》(2014 年版) 的诊断标准^[6], 确诊为中国首例输入性 MERS 病例。动脉血气分析结果符合 ARDS 诊断标准^[8]。

1.2 治疗经过

1.2.1 常规处理: 依据《中东呼吸综合征疫情防控方案》, 患者入院后住负压隔离监护病房, 严格执行隔离制度; 持续监测生命体征和 SpO_2 等。

1.2.2 抗病毒治疗: 入院后予口服利巴韦林共 12 d; 入院第 1 天曾应用 α -干扰素 1 次; 但抗病毒治疗 2 周后病毒相关检测仍为阳性。

1.2.3 其他治疗措施: 入院第 4 天予头孢曲松钠治疗, 3 d 后改为美罗培南治疗, 2 周后停用。入院第 4 天开始应用免疫球蛋白 1 周, 入院第 8 天开始应用胸腺肽 α_1 共 2 周。根据既往史, 继续使用甲巯咪唑治疗甲亢; 同时给予其他对症支持治疗等。

1.2.4 氧疗: 入院后即给予鼻导管氧疗 (6 L/min), 但患者病情逐渐加重, 频繁咳嗽, 并伴有明显气促 (轻微活动即明显加重), X 线胸片显示肺部渗出逐渐增加。 SpO_2 仅可维持在 0.91 左右, 监测氧合指数 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) 降至 144 mmHg。遂于鼻导管氧疗 2 d 后 (5 月 30 日) 改用 HFNC (AirvO₂ 呼吸湿化治疗仪, 新西兰 Fisher Paykel 公司生产, 型号 PT101), 参数设定与调节: 温度 34 °C, 流量为 20 L/min, 吸入氧浓度 (FiO_2) 0.50, 每 10 min 上调流量 5 L/min, 重复操作直至目标值 60 L/min; 根据 SpO_2 、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 等调整 FiO_2 , 入院第 5 天 FiO_2 调整至 0.80。经积极应用 HFNC 后, 患者于入院第 7 天气促症状好转, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 上升, 逐渐调低 FiO_2 至 0.58; 随后流量缓慢下调至 30 L/min。监测 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 持续改善, 予继

续降低 HFNC 参数,入院第 20 天停用 HFNC,改为鼻导管低流量氧疗(2~3 L/min)。入院第 23 天停用氧疗,SpO₂ 维持在 0.98~1.00,床旁活动量逐渐增加。6 月 26 日患者治愈出院。

2 结果

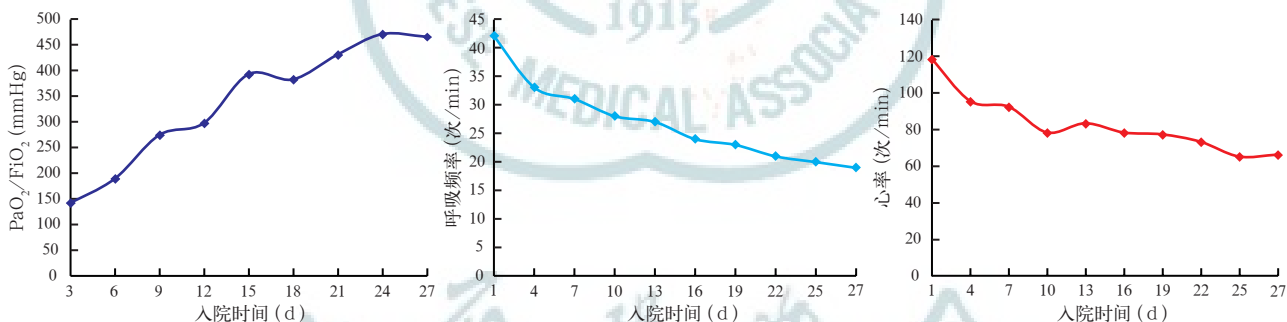
2.1 病情变化:应用 HFNC 后,患者耐受性、依从性良好,配合度高,降低了护理强度;PaO₂/FiO₂ 逐渐好转,第 23 天基本恢复至正常范围;呼吸频率和心率也有明显改善。治疗期间 PaO₂/FiO₂、呼吸频率和心率的变化趋势见图 1。综合治疗 24 d 后,病毒相关检测全部转阴。治疗期间未发生院内传播。

2.2 影像学改变(图 2):入院第 1 天 X 线胸片显示双下肺野可见絮状、团片状密度增高影;复查提示肺部病灶逐渐增多。入院第 7 天为病变最高峰时期,病灶增多,右肺中下野及左下肺可见团片状、片块状阴影;此时 HFNC 的 FiO₂ 已调至本例患者治疗的最高值 0.80。其后病情逐渐得到控制,病灶逐渐吸收,入院第 17 天双下肺可见斑片状、片状密度增高影,边缘模糊,密度不均,渗出灶较前明显吸收;入院第 29 天复查胸片示双下肺野见少量渗出。影像学的变化符合病情的变化趋势。

3 讨论

MERS 是由冠状病毒科 β 冠状病毒属的 2c 亚群 MERS-CoV 引起的一种急性呼吸系统疾病,常表现为非典型性肺炎,严重时可并发 ARDS、ARF,甚至 MOF 等。目前尚无针对 MERS-CoV 感染的特效抗病毒药物。据报道,干扰素、利巴韦林、环孢菌素 A、洛匹那韦及 MERS 患者恢复期血清可能对 MERS 有一定的疗效^[9-10]。有研究显示,应用利巴韦林和 α-干扰素联合治疗感染 MERS-CoV 的恒河猴,其体内冠状病毒复制减少,免疫反应减轻^[11]。本例患者亦给予了利巴韦林、α-干扰素联合抗病毒治疗,但 2 周后病毒相关检测仍为阳性,故其疗效仍有待观察。除抗病毒外,该病的治疗仍以对症处理、器官功能支持及预防并发症为主。

MERS 可发展为 ARDS,而纠正 ARDS 的严重低氧状态是救治成功的关键。本例患者入院确诊时即已并发 ARDS,经普通经鼻氧疗 2 d,低氧血症无明显改善并出现逐渐加重恶化的趋势;X 线胸片显示肺部渗出逐日增加;呼吸频率 40 次/min 以上;心率 90 次/min 以上。改用 HFNC 后,氧合状况改善、呼吸频率下降,心率也下降至 80 次/min 以下。显然,



注: MERS 为中东呼吸综合征, PaO₂/FiO₂ 为氧合指数; 1 mmHg=0.133 kPa

图 1 中国首例输入性 MERS 患者病程中 PaO₂/FiO₂、呼吸频率、心率的变化

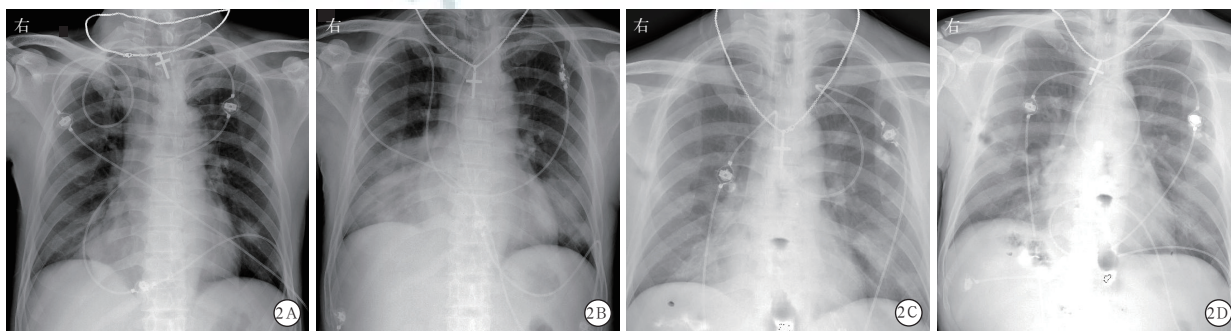


图 2 中国首例输入性中东呼吸综合征(MERS)患者病程中胸部影像学变化 入院第 1 天双下肺野可见絮状、团片状密度增高影,肺门、纵隔未见增宽,心脏大小、形态正常(A);入院第 7 天右肺中下野及左下肺可见团片状、片块状阴影,边界模糊不清,肺门、纵隔未见增宽(B);入院第 17 天,双肺纹理增粗、紊乱,双下肺可见斑片状密度增高影,边缘模糊,余肺野未见实质性病变,肺门、纵隔未见增宽(C);入院第 29 天双下肺野见少量片状阴影,肺门、纵隔未见增宽,心脏大小、形态正常,双膈平滑,肋膈角锐利(D)

呼吸频率和心率的下降是由于使用 HFNC 后,患者低氧状态得到纠正的必然结果,提示临床效果良好。尽管抗病毒治疗 2 周后,病毒相关检测仍为阳性,但患者的整体临床症状逐渐改善、直至最后病毒相关检测全部转为阴性,我们推测低氧血症纠正后,器官功能逐步改善,对病毒的清除也起到了积极的作用。

HFNC 近年在国外的应用已比较广泛^[12-13],但尚未见应用于 MERS 的报道。HFNC 是一种新型的无创通气氧疗方式,其原理主要包括:① 治疗过程中 FiO_2 稳定且可调整到远高于普通鼻导管吸氧的水平(最高可达 1.00),不随患者呼吸状态的改变而改变,可满足患者自主呼吸的需要。② 输送的高流量气体可达到主动吸气的最大吸气流速,减少了吸气阻力和呼吸做功,从而降低了氧耗。③ 将外界气体有效温化湿化到最佳的 37°C 、 44 mg/L ,减少了热量及水分的损耗,使气道黏膜纤毛保持最佳功能状态,有利于气道分泌物的清除。④ 减少解剖学死腔,改善通气功能。⑤ 提供低水平气道正压,具有开放肺泡、改善通气功能等作用^[14]。此外,HFNC 不需要完全密闭的回路,无面部压迫感,方便进食及交流,更为简便、舒适,患者的依从性更高。Roca 等^[15]的研究表明,HFNC 较普通面罩更易于被患者接受,且改善呼吸困难更为明显。我们认为,HFNC 的上述特征均是本例 MERS 患者使用后低氧血症得到满意纠正的重要因素。

临床上其他改善氧合的无创机械通气方式如持续气道正压(CPAP)等,需通过密闭回路产生气道内正压,易受饮水、进食等因素干扰中断,且面罩需紧贴面部,可导致局部压迫和不适感,患者的耐受性较差。此外,HFNC 无需面罩或鼻罩,患者呼出的气流近似正常呼吸,没有面罩或鼻罩呼气孔高流量气流的喷射,故呼出气中可能存在的病毒在室内移动的速度不高、扩散半径有限,或许对控制院内传播可起到积极的作用。因此,HFNC 相比其他传统的无创机械通气方式有其独特的优势,我们认为可将其应用于 MERS 或其他病毒(如禽流感病毒等)感染的低氧血症患者,尽早使用效果可能更佳。根据本例患者以及既往其他病例的使用经验,应用 HFNC 时宜从 $10\sim 20\text{ L/min}$ 较低流量开始,每 10 min 上调 $5\sim 10\text{ L/min}$,一般目标值为 60 L/min 左右;根据 SpO_2 、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 等调整 FiO_2 至目标值;待肺部渗出明显吸收、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 稳定、整体病情明显改善时,先逐步降低 FiO_2 至 0.40 左右,再逐渐降低流量直至停

止氧疗为佳。

总之,目前尚无针对 MERS-CoV 病毒的特效药物,MERS 患者的治疗仍以对症及器官功能支持为主,而纠正低氧血症是其中最主要的治疗环节之一。本例患者的治疗过程显示,HFNC 简单舒适、依从性高,可显著改善 MERS 患者的呼吸功能及 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$,有利于控制院内病毒传播,对包括 MERS 在内的病毒性肺炎具有广阔的临床应用前景。

参考文献

- [1] Zaki AM, Van Boheemen S, Bestebroer TM, et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367 (19): 1814-1820.
- [2] Bermingham A, Chand MA, Brown CS, et al. Severe respiratory illness caused by a novel coronavirus, in a patient transferred to the United Kingdom from the Middle East, September 2012 [J]. *Euro Surveill*, 2012, 17 (40): 20290.
- [3] Guery B, Poissy J, El Mansouf L, et al. Clinical features and viral diagnosis of two cases of infection with Middle East Respiratory Syndrome coronavirus: a report of nosocomial transmission [J]. *Lancet*, 2013, 381 (9885): 2265-2272.
- [4] Memish ZA, Zumla AI, Al-Hakeem RF, et al. Family cluster of Middle East respiratory syndrome coronavirus infections [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368 (26): 2487-2494.
- [5] Al-Abdallat MM, Payne DC, Alqasrawi S, et al. Hospital-associated outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus: a serologic, epidemiologic, and clinical description [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 59 (9): 1225-1233.
- [6] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 中东呼吸综合征病例诊疗方案(2014年版)[EB/OL]. (2015-05-29) [2015-08-15]. <http://www.nhpc.gov.cn/zyygj/s3593g/201409/6157f9dce116463b839fa2643aa02e56.shtml>.
- [7] 凌云, 瞿嵘, 罗裕锋. 中国首例输入性中东呼吸综合征患者临床救治分析[J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27 (8): 630-634.
- [8] ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition [J]. *JAMA*, 2012, 307 (23): 2526-2533.
- [9] Falzarano D, De Wit E, Martellaro C, et al. Inhibition of novel β coronavirus replication by a combination of interferon- α 2b and ribavirin [J]. *Sci Rep*, 2013, 3: 1686.
- [10] De Wilde AH, Raj VS, Oudshoorn D, et al. MERS-coronavirus replication induces severe in vitro cytopathology and is strongly inhibited by cyclosporin A or interferon- α treatment [J]. *J Gen Virol*, 2013, 94 (Pt 8): 1749-1760.
- [11] Falzarano D, De Wit E, Rasmussen AL, et al. Treatment with interferon- α 2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques [J]. *Nat Med*, 2013, 19 (10): 1313-1317.
- [12] Frat JP, Brugiere B, Ragot S, et al. Sequential application of oxygen therapy via high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in acute respiratory failure: an observational pilot study [J]. *Respir Care*, 2015, 60 (2): 170-178.
- [13] Maggiore SM, Idone FA, Vaschetto R, et al. Nasal high-flow versus Venturi mask oxygen therapy after extubation. Effects on oxygenation, comfort, and clinical outcome [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190 (3): 282-288.
- [14] Dysart K, Miller TL, Wolfson MR, et al. Research in high flow therapy: mechanisms of action [J]. *Respir Med*, 2009, 103 (10): 1400-1405.
- [15] Roca O, Riera J, Torres F, et al. High-flow oxygen therapy in acute respiratory failure [J]. *Respir Care*, 2010, 55 (4): 408-413.

(收稿日期: 2015-09-11)

(本文编辑:李银平)