

文章编号 1006-8147(2021)04-0423-04

综述

新型冠状病毒肺炎重症患者高氧血症的危害及精准氧气治疗

冯雪,李伯君,赵芳,裴祥,李月川 综述,赵晓赞 审校
(天津市胸科医院呼吸与危重症医学科,天津 300222)

摘要 新型冠状病毒肺炎近期在全球范围内流行,并造成部分患者发生低氧血症、呼吸衰竭、感染性休克、多脏器功能衰竭甚至死亡。氧气治疗是治疗各种原因引起的低氧血症最常用的方法,然而,氧气治疗是把双刃剑,不规范的长时间高浓度氧气治疗,可引起高氧血症,进而导致细胞功能紊乱、脏器损伤,造成医源性损害。在新型冠状病毒肺炎危重症患者的救治中,多种呼吸支持手段广泛应用的同时,高氧血症也是随之而来并极易被忽略的一个问题。因此,规范氧气治疗、精准氧气治疗在新型冠状病毒肺炎尤其是危重症患者的救治中,应引起足够重视。

关键词 新型冠状病毒肺炎;氧疗;高氧血症;精准医学

中图分类号 R459.6+373.1

文献标志码 A

氧气治疗是低氧血症患者最常用的治疗方法,而近年越来越多的观点认为氧气治疗是把双刃剑,过度治疗将对患者造成不可避免的伤害。新型冠状病毒肺炎(COVID-19)重症患者的典型病理生理学特征之一就是低氧血症,19%的 COVID-19 患者存在低氧性呼吸衰竭,14%进展为重症而需要氧气治疗,5%需要入 ICU 行机械通气^[1]。4%~13% 的 COVID-19 患者接受了无创正压通气(NPPV),而 2.3%~12% 的患者需要行有创机械通气^[2]。这些手段对新型冠状病毒感染引起的急性肺损伤(ALI)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)等的治疗均有重要意义,但由此带来的高氧危害亦不容忽视。现就近年来有关高氧血症的危害及规范氧气治疗的临床意义、基础研究及一些新观点作一综述。

1 高氧血症的危害

高氧血症是指患者在进行氧气治疗时,经鼻导管或经面罩吸入高浓度氧气,或进行经鼻高流量湿化氧疗(HFNC)、NPPV、有创机械通气(IMV)或体外膜氧合(ECMO)时给予高浓度氧气,使动脉血氧分压(PaO₂)明显升高的临床状态。较为普遍的观点认为,PaO₂≥15.96 kPa(120 mmHg,1 mmHg=0.133 kPa)为高氧血症,将吸入氧浓度(FiO₂)≥50%定义为高氧治疗。中重度 COVID-19 患者由于肺弥散功能受损,甚至出现 ALI 或 ARDS,通常需提高 FiO₂ 治疗。研究发现,89% 的 COVID-19 机械通气患者接受了至少

50% 的 FiO₂,12% 接受了 100% 的 FiO₂^[3]。尽管氧气治疗在 COVID-19 和相关肺炎中起关键作用,但其危害也被越来越多的研究证实。

高氧血症最严重的危害是危及生命,多项研究证实患者病死率与高氧血症相关。Aggarwal 等^[4]通过对 10 项 ARDS 随机试验的回顾性分析,发现 PaO₂>80 mmHg 与病死率增加相关。Palmer 等^[5]评估了英国 5 所大学医院等暴露于不同时高氧血症的 ICU 患者,证实在 ICU 入院后长达 7 d 内任何时间的高氧暴露均与病死率增加相关。Page 等^[6]评估了在急诊科早期高氧暴露对机械通气患者临床结果的影响,提示与正常血氧组(19.4%,PaO₂ 60~120 mmHg)和低氧血症组(13.2%,PaO₂<60 mmHg)相比,高氧血症组(PaO₂≥120 mmHg)有更高的住院病死率(29.7%),急诊科高氧血症是住院病死率的独立预测因子。de Jonge 等^[7]研究发现,入住 ICU 的机械通气患者病死率与 PaO₂ 呈“U”型曲线相关,即低氧血症和高氧血症的病死率均高,只有适度的氧分压时病死率最低,这个“U”型曲线更像一个“√”状,病死率最高的点不是低 PaO₂ 部分,而是 PaO₂ 过高的部分。过低或过高的 PaO₂ 都是院内死亡的独立危险因素。

1.1 高氧血症对心肺复苏的影响 COVID-19 重症患者可发生心脏骤停,其中低氧血症是最常见的原因。心肺复苏过程中给予患者充足的氧气,对其心脑血管系统的保护、减少低灌注组织缺氧损伤及提高生存率等具有重要意义。Pankaj 等^[8]在 COVID-19 心肺复苏指南中指出,心肺复苏过程中患者对氧气的需求很高,接受高浓度氧气的患者反应良好。而在复苏成功后的治疗中,高氧血症造成细胞损伤、组织及器官损害最终增加病死率也已被证实,如

基金项目 国家重点研发计划(2019YFC0119404);天津市科技计划项目(20ZXGBSY00070);天津市卫生健康科技项目(KJ20015);天津市津南区科技计划项目(20200116)

作者简介 冯雪(1988-),女,主治医师,硕士,研究方向:呼吸危重症、呼吸中枢调控;通信作者:赵晓赞,E-mail:zxxydoctor@163.com。

Kilgannon 等^[9]研究显示,与常氧和低氧血症相比,高氧血症与更高的住院病死率独立相关。

1.2 高氧血症对脓毒症和感染性休克的影响 与心搏骤停相比,COVID-19 合并脓毒症患者更难优化细胞供氧,其特征是血液循环中细胞供氧减少,被称为“细胞病理性缺氧”现象。这是由于与动脉氧分压水平相比,静脉氧分压水平(PvO_2)相对更高,且可能与线粒体功能障碍相关。线粒体功能障碍的进展可能导致细胞内稳态丧失,器官衰竭,最终导致患者死亡。研究显示,脓毒症患者的死亡风险增加与高氧饱和度目标($SpO_2 > 96\%$)、高中心静脉血氧水平($ScvO_2 90\% \sim 100\%$)呈线性相关^[2,10]。但关于高氧血症对脓毒症患者临床结局的影响,目前的证据大多是低水平的,且这些研究中关于高氧的测量方法、高氧的定义和高氧暴露评估的时间具有高度异质性,有待更多的研究结果证实。

1.3 高氧血症与呼吸机相关肺炎(VAP) COVID-19 患者由于气道防御屏障受损和机体免疫功能受损,在进行机械通气时容易发生 VAP。研究表明,高氧血症与 VAP 存在一定关系。高氧血症可引起机械通气患者的脱氮现象、抑制表面活性物质的产生、导致肺不张。此外,高氧血症影响肺泡巨噬细胞的迁移、吞噬和清除微生物的能力。高氧还可引起肺特异性毒性效应,称为高氧性急性肺损伤,可导致机械通气持续时间延长。所有这些高氧效应都是 VAP 的危险因素。Jaffal 等^[11]研究发现,高氧血症是 VAP 发生的独立危险因素,与无 VAP 患者相比,VAP 患者入院时的高氧血症和伴高氧血症的天数明显增多,认为高氧血症与 VAP 独立相关。Lellouche 等^[12]进一步证实这种损害的严重程度与吸入氧浓度和剂量相关。

1.4 与 ECMO 相关的高氧血症 高级生命支持技术 ECMO 可快速逆转低氧血症和休克,在 COVID-19 危重患者救治中发挥了巨大作用,但 ECMO 也可导致不同程度的高氧血症。根据连接方式不同,ECMO 又分为静脉-静脉(VV-ECMO)和静脉-动脉(VA-ECMO),后者在改善氧合的同时具有左心辅助的功能。研究表明,高氧血症与使用 ECMO 患者的病死率之间存在关联。Munshi 等^[13]评估了启动 ECMO 后 24 h 测量的 PaO_2 与病死率的关系,在 3 组体外生命支持的患者中,使用 VV-ECMO 的呼吸衰竭患者,与 PaO_2 正常者相比,低氧血症和中度高氧血症均与病死率增加相关;使用 VA-ECMO 的心源性休克患者,未发现其 PaO_2 与病死率的关联;行体外心肺复苏的患者,与 PaO_2 正常者相比,中度高氧

血症者的病死率增加。Winiszewski 等^[14]指出,ECMO 期间的高氧血症与继发性高氧损伤可能会加重缺血性小肠损伤,并与多器官功能衰竭的发生有关。

2 高氧引起机体损害的机制

高浓度氧的损伤机制主要是氧化应激和炎症反应。暴露于高氧会导致活性氧簇增加,引起氧化应激、炎症反应激活以及肺泡毛细血管收缩、微血管血流量不均等多种变化。已知高氧引起的肺损伤包括改变肺泡表面活性物质的蛋白组成,减少黏液纤毛清除和组织学损伤,如内皮细胞破坏、间质水肿和 I 型细胞损伤,从而导致肺不张、肺顺应性降低、增加感染的风险,严重者会发生 ALI 或 ARDS。在免疫调节方面,长时间暴露在高氧环境下,会造成肺内免疫调节细胞群(如髓系调节细胞、调节 B 细胞)的消耗和 NKT 细胞等的促炎白细胞群的增加,同时肺泡巨噬细胞表型也会因缺氧而改变,在高氧损伤实验的最后阶段,观察到血管周围免疫细胞浸润和正常肺泡结构的坍塌^[15]。

鉴于氧气治疗在 COVID-19 患者中的关键作用,高氧血症的这些潜在血管效应和免疫调节效应可能是病毒诱导的肺损伤的附加因素。Hanidziar 等^[16]发现,高氧血症引起肺损伤的特征,与 COVID-19 有许多共同之处(图1)。对 COVID-19 患者尸检发现,肺泡间隔破坏导致肺泡腔变大、毛细血管显著充血、毛细血管血栓形成、肺泡水肿、肺泡出血、血管周围浸润和散在纤维化^[17]。高氧血症和 COVID-19 患者在显微镜下^[18]甚至影像学上^[19]都能看到明显的血管扩张,这在其他类型的肺损伤中并不常见。因此有理由认为,这些病理性血管变化需要较长的时间才能形成,这与严重 COVID-19 和高氧肺损伤的典型延长临床病程一致。而肺内非常规 T 细胞的增加和激活,则是高氧诱导和 COVID-19 免疫相关肺损伤的另一共同特征^[20]。

除对呼吸系统的局部损害,高氧血症还可造成心、脑血管和肝、肾等多系统损伤。可引起全身血管收缩,减少心输出量,以及减少大脑、心脏、骨骼肌和皮肤等大多数血管床的灌注。灌注减少与 PaO_2 呈负相关,当 $PaO_2 > 150$ mmHg 时,全身灌注减少可达 20%^[21]。这主要是高氧状态下产生的活性氧簇超氧阴离子通过多种方式使一氧化氮失活,引起血管收缩,但这种血管收缩作用可能是暂时的,因为高氧还矛盾地增加了 L 精氨酸和一氧化氮合成酶。因此,高氧血症的有害影响,特别是在缺血损伤后的再灌注期间,可能需要考虑缺血或损伤的性质和持续时间。

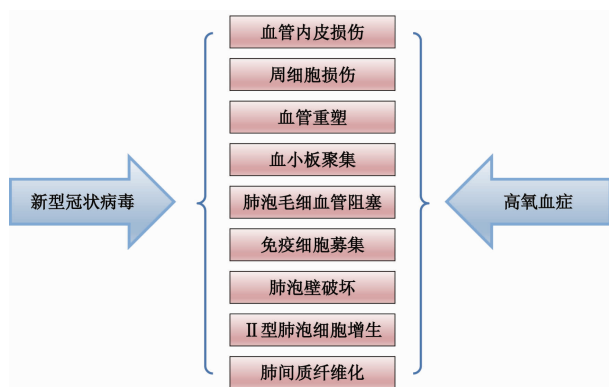


图1 COVID-19和高氧血症引起肺损伤的共同机制(仿 Hanidziar 等^[16])

缺血-再灌注损伤是氧矛盾的典型例子,引起损伤的机制是活性氧簇的产生。简而言之,缺血通过诱导烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸酯和黄嘌呤氧化酶的释放来触发氧化爆发,这反过来又抑制了氧转化成破坏细胞膜的超氧阴离子,从而导致更多活性氧簇的产生。当用含氧血再灌注时,由于氧的存在和组织损伤引起的正常炎症级联反应,活性氧簇的产生进一步受到刺激。活性氧簇的产生与局部组织氧分压呈正比,因此,在抗氧化防御降低的情况下,高氧会进一步增加活性氧簇的产生并放大炎症,引发的级联反应会对其他器官系统造成远距离损伤^[22],这在危重症患者中常是致命的。

此外,慢性阻塞性肺疾病、肥胖低通气综合征、神经肌肉疾病等基础疾病是 COVID-19 的易患因素。高浓度氧气治疗会引起并加重这类患者的高碳酸血症和呼吸性酸中毒,进而加重通气血流比例失调、反应性肺不张,并导致低氧呼吸驱动的减弱。对于其他有潜在高碳酸血症风险的疾病,在高 FiO_2 时也可引发高碳酸血症,这与高氧对外周化学感受器颈动脉体敏感性的钝化以及对中枢呼吸驱动的抑制等有关。

3 规范氧气治疗

COVID-19 危重症患者多伴有中重度低氧血症和 I 型呼吸衰竭,且易合并心血管损害和多脏器功能衰竭,氧气治疗是重要的呼吸支持手段。近年来,各国相继制订了不同疾病情况和特定人群的氧气治疗规范,其中以英国胸科协会发布的急诊氧气治疗指南最为权威。该指南推荐:氧气治疗仅推荐用于低氧血症、有低氧血症风险以及氧气治疗可能受益的非低氧血症患者。重症患者推荐目标 SaO_2 94%~98%。对于有高碳酸血症呼吸衰竭风险的患者,推荐目标 SaO_2 88%~92%。氧气治疗对心肺复苏的成败和复苏后的治疗至关重要^[23]。2020 年最新版的《拯救脓

毒症运动:COVID-19 危重症患者管理指南》^[24],强烈反对将氧气治疗目标定为 $\text{SpO}_2 > 96\%$,推荐 COVID-19 患者的氧气治疗 SpO_2 合理目标为 92%~96%。

规范的氧气治疗还包括如何控制吸氧浓度。临床上除心肺复苏和一氧化碳中毒患者可使用纯氧外,在保证目标氧饱和度的前提下吸氧浓度应越低越好,尽量避免吸氧浓度高于 50%。为了避免高氧血症的危害,一些医生提出了“保守氧气治疗”和“容许性低氧血症”的观点。保守氧气治疗将目标 SaO_2 设定为 90%~92%,并进行了临床观察^[25]。容许性低氧血症主张首要关注患者组织氧供而非动脉氧合情况,通过优化心排出量及血红蛋白含量来代偿较低的动脉氧合,从而维持组织氧供。但这些观点在临床实践中尚存在问题,需更多的探索性研究结果支持。另外,在患者低氧阶段,采取吸氧浓度升阶梯式氧气治疗;在患者经治疗达到目标氧饱和度,或导致低氧的疾病恢复阶段,采用降阶梯式氧气治疗;亦可称之为吸氧浓度滴定法进行氧气治疗,从而尽可能减少高浓度氧对机体的损害。另外,给氧预警系统的设置以及医务团队之间的相互提醒等方案都是管理高氧血症的有效措施^[26]。为了提高氧气治疗的效率,一些非直接提高给氧流量的措施也十分必要,如合适的面罩、支气管舒张剂、气道清理、心功能纠正以及合理应用呼气末正压,保持呼吸机与患者的同步性等。 SaO_2 的监测和吸氧浓度调整是氧气治疗过程中必不可少的环节。近年来一些根据患者 SaO_2 自动调节给氧浓度的装置问世,对实现精准氧气治疗提供了有力的支持和帮助,有必要在临床上推广^[27]。

COVID-19 是一种新发传染病,其病理生理机制与 SARS、MERS 等相似,都涉及炎症、发热、缺氧、水、电解质、酸碱平衡紊乱、休克等多个基本病理过程。免疫细胞过度活化、细胞因子风暴、过度氧化应激可能是 COVID-19 引起 ARDS、脓毒症休克及多器官衰竭,导致死亡的共同病理生理基础^[28]。因此,对于 COVID-19 患者低氧血症的治疗与其他原因低氧治疗并无区别,氧气治疗仍是极为重要的手段。经鼻导管或面罩吸氧、经鼻高流量氧气治疗、无创正压通气、有创机械通气以及体外膜肺氧合等呼吸支持手段发挥了巨大作用。各版国家指南皆从战略层面提出指导意见,但涉及实际应用和评估的内容却较少。国内专家共识推荐以重症患者的氧合指数 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$,OI) 选择不同的呼吸支持手段^[29]。笔者认为制定从普通氧气治疗开始的阶梯性治疗方案和阶段性评价方案,对氧气治疗中是否发生高氧血症

及时监测评估,病情好转后及早降低支持强度,尽可能减少高氧血症所导致的医源性损害尤为重要。

总之,及时有效的氧气治疗可改善组织供氧与氧耗之间的矛盾,从而挽救患者生命。然而在氧气治疗的过程中,高氧的危害是客观存在和无法回避的,过度氧气治疗导致高氧血症发生率高,对于不同人群均可能会造成病死率增加等不良预后,需要医务人员给予足够的重视。在 COVID-19 全球大流行的今天,如何为患者提供有效的氧气治疗和通气支持,避免高氧损害,是全球医生正在面临的史无前例的挑战。高氧血症是可以避免的医源性并发症,应制定可行的氧气治疗指南和临床路径,建立适合于临床具体情况的氧气治疗方案,加强对医务人员培训监督,结合精准氧气治疗措施,预防高氧血症,改善患者预后。

参考文献:

- [1] Wu Z,McGoogan J M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019(COVID-19) outbreak in China:summary of a report of 72314 cases from the chinese center for disease control and prevention[J]. JAMA,2020,323(13):1239
- [2] Alhazzani W,Møller M H,Arabi Y M,et al. Surviving sepsis campaign:guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019(COVID-19)[J]. Intensive Care Med,2020,46(5):854
- [3] Grasselli G,Zangrillo A,Zanella A,et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy [J]. JAMA,2020,323(16):1574
- [4] Aggarwal N R,Brower R G,Hager D N,et al. Oxygen exposure resulting in arterial oxygen tensions above the protocol goal was associated with worse clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome[J]. Crit Care Med,2018,46(4):517
- [5] Palmer E,Post B,Klapaukh R,et al. The association between supra-physiologic arterial oxygen levels and mortality in critically ill patients:a multicenter observational cohort study[J]. Am J Respir Crit Care Med,2019,200(11):1373
- [6] Page D,Ablordepey E,Wessman B T,et al. Emergency department hyperoxia is associated with increased mortality in mechanically ventilated patients:a cohort study[J]. Crit Care,2018,22(1):9
- [7] de Jonge E,Peelen L,Keijzers P J,et al. Association between administered oxygen,arterial partial oxygen pressure and mortality in mechanically ventilated intensive care unit patients[J]. Crit Care,2008,12(6):R156
- [8] Pankaj K,Stalin V.COVID-19 cardiopulmonary resuscitation:Guidelines and modifications [J]. J Anaesthesiol Clin Pharmacol,2020,36(Suppl 1):S39
- [9] Kilgannon J H,Jones A E,Shapiro N I,et al. Association between arterial hyperoxia following resuscitation from cardiac arrest and in-hospital mortality[J]. JAMA,2010,303(21):2165
- [10] Chu D K, Kim L H, Young P J, et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta analysis[J]. Lancet, 2018,391:1693
- [11] Six S,Jaffal K,Ledoux G,et al. Hyperoxemia as a risk factor for ventilator-associated pneumonia [J]. Crit Care,2016,20(1):195
- [12] Lellouche F,L'Her E. Hyperoxemia:the poison is in the dose[J]. Am J Respir Crit Care Med,2020,201(4):498
- [13] Munshi L,Kiss A,Cypel M,et al. Oxygen thresholds and mortality during extracorporeal life support in adult patients[J]. Crit Care Med,2017,45(12):1997
- [14] Winiszewski H,Piton G,Perrotti A,et al. Hyperoxemia and veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation:do not forget the gut[J]. Crit Care Med,2018,46(1):e98
- [15] Hanidziar D,Nakahori Y,Cahill L A,et al. Characterization of pulmonary immune responses to hyperoxia by high-dimensional mass cytometry analyses[J]. Sci Rep,2020,10(1):4677
- [16] Hanidziar D,Robson S C. Hyperoxia and modulation of pulmonary vascular and immune responses in COVID-19[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol,2020,[Epub ahead of print]
- [17] Ackermann M,Verleden S E,Kuehnel M,et al. Pulmonary vascular endothelialitis,thrombosis,and angiogenesis in Covid-19[J]. N Engl J Med,2020,383(2):120
- [18] Menter T,Haslbauer J D,Nienhold R,et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction[J]. Histopathology,2020,77(2):198
- [19] Patel B V,Arachchilage D J,Ridge C A,et al. Pulmonary angiopathy in severe COVID-19: physiologic,imaging,and hematologic observations [J]. Am J Respir Crit Care Med,2020,202(5):690
- [20] Nowak M M,Schmelzle M,Hanidziar D,et al. Pulmonary natural killer T cells play an essential role in mediating hyperoxic acute lung injury [J]. Am J Respir Cell Mol Biol,2013,48(5):601
- [21] Asfar P,Singer M,Radermacher P. Understanding the benefits and harms of oxygen therapy [J]. Intensive Care Med,2015,41(6):1118
- [22] Nastos C,Kalimeris K,Papoutsidakis N,et al. Global consequences of liver ischemia reperfusion injury[J]. Oxid Med Cell Longev,2014,2014(1):906965
- [23] O'Driscoll B R,Howard L S,Davison A G,et al. BTS guideline for emergency oxygen use in adult patients[J]. Thorax,2008,63(Suppl 6):vi1
- [24] Alhazzani W,Møller M H,Arabi Y M,et al. Surviving sepsis campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019(COVID-19)[J]. Intensive Care Med,2020,46(5):854
- [25] Eastwood G M,Peck L,Young H,et al. Intensive care clinicians' opinion of conservative oxygen therapy(SpO₂ 90-92%) for mechanically ventilated patients[J]. Aust Crit Care,2014,27(3):120
- [26] Pannu S R. Too much oxygen: hyperoxia and oxygen management in mechanically ventilated patients[J]. Semin Respir Crit Care Med,2016,37(1):16
- [27] 曹洁,董丽霞,陈宝元.规避高氧危害规范目标氧疗[J].中华结核和呼吸杂志,2015,38(8):629
- [28] 高钰琪.基于新冠肺炎病理生理机制的治疗策略[J].中国病理生理杂志,2020,36(3):568
- [29] 中华医学会呼吸病学分会,中国医师协会呼吸医师分会.新型冠状病毒肺炎防治专家意见[J].中华结核和呼吸杂志,2020,43(6):473

(2020-10-17 收稿)