

# 拯救脓毒症运动：

## 成人危重型 COVID-19 患者 ICU 管理指南

### 第一次更新

#### 重症行者翻译组出品

单可记 刘岗 杨梅 康德 惠夏 邓彪  
梁宇鹏 王金荣 隆毅 程抗 边毓尧 闫伟敏 翻译

### 摘要

**背景：**冠状病毒病-2019 (COVID-19) 的大流行仍在全球继续影响着数百万人。鉴于证据基础的快速增长，我们制定了一个与时俱进的指南，为入住 ICU 的重型或危重型 COVID-19 患者的管理提供指导。

**方法：**关于成人冠状病毒病-2019 的拯救脓毒症运动 (The Surviving Sepsis Campaign Coronavirus Disease 2019, SSC COVID-19) 指南专家组成员已经扩大到包括来自 14 个国家的 43 名专家；该组的所有成员都填写了一份电子版的利益冲突披露表。在本次更新中，专家组阐述了有关重型或危重型 COVID-19 患者在 ICU 中管理的 9 个问题。我们使用了世界卫生组织 (WHO) 对重型或危重型 COVID-19 的定义。系统评价小组在文献中搜索相关证据，旨在确定系统评价和临床试验。在合适的时机，我们进行了随机效应荟萃分析来总结治疗效果。我们使用推荐分级 (Grading of Recommendations)、评估 (Assessment)、发展 (Development) 和评估方法 (Evaluation Approach) 进行证据质量的评估，然后基于获益和危害、资源和成本影响、公平性和可行性之间的平衡，使用证据-决策框架生成推荐或建议。

**结果：**SSC COVID-19 专家组一共发布了 9 条关于重型或危重型 COVID-19 患者在 ICU 管理的建议 (3 条新的和 6 条更新的)。对于重型或危重型 COVID-19，专家小组强烈推荐使用全身皮质类固醇和静脉血栓预防，但强烈不建议使用羟氯喹。此外，专家组建议使用地塞米松 (与其他皮质类固醇相比)，并建议不要在临床试验之外使用恢复期血浆和治疗性抗凝。SSC COVID-19 专家组建议，在没有接受机械通气的重型 COVID-19 患者中使用瑞德西韦，并建议不要在临床试验之外的危重型患者中使用瑞德西韦。由于证据不足，专家组没有就清醒俯卧位的使用提出建议。

**结论：**SSC COVID-19 专家组发布了几条推荐或建议，以指导 ICU 医疗专业人员对成年重型或危重型 COVID-19 患者的治疗和护理。基于一个与时俱进的指南模型，这些推荐或建议将随着新证据的出现而更新。

### 正文

在应对 COVID-19 大流行的过程中，拯救脓毒症运动(SSC)的专家组曾经发布了关于危重型 COVID-19 患者管理的指南。鉴于证据的不断变化，SSC COVID-19 专家组召开会议发布了最新的指南建议。

#### 方法

我们使用了 WHO 对重型和危重型 COVID-19 的定义 (表 1)，也使用了与第一版 SSC COVID-19 指南相似的方法，我们正式使用了决策证据 (EtD) 框架来生成推荐。关于方法的更多详细信息见附录和图 S1-S3 (<http://links.lww.com/CCM/G188>)。详细的证据概况和决策表证据见表 S1-S23

(<http://links.lww.com/CCM/G188>)。我们在表 2 中列出了更新的指南声明和推荐，在表 3 中列出了完整的推荐列表。

**表 1. 重型和危重型 COVID-19 的定义**

分类	定义
重型	肺炎临床体征（发热、咳嗽、呼吸困难、呼吸急促）及以下之一： <ul style="list-style-type: none"> <li>● 呼吸频率 &gt; 30 次/分钟；</li> <li>● 严重呼吸窘迫；或</li> <li>● 吸入室内空气下，氧饱和度 &lt; 90%</li> </ul>
危重型	出现急性呼吸窘迫综合征或需要机械通气的呼吸衰竭、脓毒症或脓毒症休克

**表 2. 建议和声明**

SSC 先前的 COVID-19 指南	SSC 的 COVID-19 新指南	理由
<b>建议和声明</b>	<b>建议和声明</b>	
<b>通气</b> 不适用	1、对未插管的 COVID-19 成人重症患者，尚无足够的证据建议使用清醒俯卧位。	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 权衡利弊，存在不确定性</li> <li>• 正在等待 RCTs 的结果</li> </ul>
<b>治疗</b> 不推荐	2、对于成人重型或危重型 COVID-19 患者，不建议使用羟氯喹（强推荐）	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 中等质量证据表明，其对死亡率和机械通气的需求没有影响</li> </ul>
<b>对于机械通气的非 ARDS 成人 COVID-19 呼吸衰竭患者，不建议使用全身性糖皮质激素</b> <b>对于机械通气的 ARDS 成人 COVID-19 患者，建议使用全身性糖皮质激素，而不是不用</b>	3、对于成人重型或危重型 COVID-19 患者，建议短期使用全身性糖皮质激素，而不是不用（强推荐）	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 高质量证据表明，使用糖皮质激素可减少死亡率</li> <li>• 短期使用糖皮质激素副作用最小</li> <li>• 糖皮质激素价格低廉，且应用广泛</li> </ul>
<b>不适用</b>	4、对于考虑使用全身性糖皮质激素的成人重型或危重型 COVID-19 患者，建议使用地塞米松，而不是其它糖皮质激素（弱推荐） <b>备注：</b> 若无地塞米松，可使用相当于 6mg 地塞米松的其它糖皮质激素，连用 10 天	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 目前尚无实验对各种糖皮质激素进行比较</li> <li>• 与不使用糖皮质激素相比，地塞米松的效果最好</li> <li>• 地塞米松较易获得</li> <li>• 还不清楚这是此类药物的作用还是地塞米松特有的作用</li> </ul>
<b>对于危重型 COVID-19 患者，不建议常规使用恢复期血浆</b>	5、对于成人重型或危重型 COVID-19，除临床试验外不建议使用恢复期血浆（弱推荐）	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 来自 RCTs 的低质量证据表明，使用恢复期血浆不能改善预后</li> <li>• 正在等待大型 RCTs 的结果</li> </ul>
<b>无建议</b>	6、对于不需要机械通气的重症 COVID-19 的成年患者	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 安慰剂对照试验结果显</li> </ul>

	者, 我们建议静脉注射使用瑞德西韦尔 (Remdesivir) 优于不使用它 (弱推荐)。 <b>备注:</b> 对于新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 聚合酶链反应或抗原检测结果呈阳性者, 我们建议 72 小时内即开始使用瑞德西韦尔。	示, 瑞德西韦组恢复时间和住院时间大大缩短 • 三项试验的亚组分析显示对死亡率有不一致的影响, 表明可能会降低未接受有创通气患者的死亡率 尽管由于成本和有效病例有限, 但我们认为, 许多患者, 如果提供数据, 将更愿意接受瑞德西韦尔
<b>无建议</b>	7. 对于正在进行机械通气的成人患者, 对于危重型 COVID-19 患者, 我们不建议使用静脉注射瑞德西韦尔 (弱推荐)。	• 关于瑞德西韦尔对机械通气患者的预后影响数据有限 在获得更多数据之前, 由于目前的成本和有限的药物供应的原因, 对此类患者使用该药物的为弱推荐
<b>不适用</b>	8. 对于重型或危重型 COVID-19 成人患者, 我们建议使用药物预防静脉血栓栓塞 (VTE) 优于无预防 (强烈推荐)。	• 来自非 COVID-19 人群的高质量间接证据表明, 静脉血栓栓塞 (VTE) 预防优于无预防。 在 COVID-19 人群中, VTE 发生率较高
<b>不适用</b>	9. 对于重型或危重型的 COVID-19 而没有深静脉血栓 (VTE) 证据的患者, 我们反对常规使用非临床试验的治疗性抗凝治疗 (弱推荐, 非常低质量的证据)。	正在等待尚未发表的 RCT 系列研究结果的公布

表 3  
SSC COVID-19 推荐意见更新列表

推荐意见	证据级别
<b>感控与检测</b>	
医务人员对 ICU 内 COVID-19 患者实施产生气溶胶的操作时, 除其他个人防护用品外 (如手套, 防护服及面屏、护目镜等眼部保护装备), 推荐使用合适的防护面具 (N95、FFP2 口罩, 或其他等效用具)。不应使用外科口罩或医用口罩。	<b>最佳实践声明</b>
推荐在负压病房内对 ICU 患者实施产生气溶胶的操作。	<b>最佳实践声明</b>
医务人员对非机械通气的 COVID-19 患者实施一般操作时, 除其他个人防护用品外 (如手套, 防护服及面屏、护目镜等眼部保护装备), 建议使用外科口罩或医用口罩, 而非防护面具。	<b>弱</b>
医务人员对机械通气 (密闭环路) 的 COVID-19 患者实施不产生气溶胶的操作时, 除其他个人防护用品外 (如手套, 防护服及面屏、护目镜等眼部保护装备), 建议使用外科口罩或医用口罩, 而非防护面具。	<b>弱</b>
医务人员对 COVID-19 患者实施气管插管时, 建议在可行的情况下使用可视喉镜	<b>弱</b>

而非直接喉镜。	
当 COVID-19 患者需要气管插管时，推荐应由最有经验的气道管理人员来实施操作，以使尝试次数和传播风险最小化。	<b>最佳实践声明</b>
对已行气管插管及机械通气的成人患者，疑患 COVID-19 时：建议获取下呼吸道样本用于诊断检测，而非上呼吸道样本（鼻咽或口咽）。	<b>弱</b>
对已行气管插管及机械通气的成人患者，疑患 COVID-19 时：对下呼吸道样本，建议使用气道内吸出物，而非支气管冲洗液或支气管肺泡灌洗样本。	<b>弱</b>
<b>血流动力学</b>	
对成人罹患 COVID-19 伴休克者，相对于静态参数，建议使用动态参数，皮肤温度，毛细血管再灌注时间，和/或血清乳酸测量来评估液体反应性。	<b>弱</b>
对成人罹患 COVID-19 伴休克者行紧急复苏，建议使用保守性液体复苏策略，而非开放性液体策略。	<b>弱</b>
对成人罹患 COVID-19 伴休克者行紧急复苏，推荐使用晶体液而非胶体液。	<b>弱</b>
对成人罹患 COVID-19 伴休克者行紧急复苏，建议使用缓冲/平衡晶体液，而不是非平衡晶体液。	<b>弱</b>
对成人罹患 COVID-19 伴休克者行紧急复苏，反对使用羟乙基淀粉。	<b>强</b>
对成人罹患 COVID-19 伴休克者行紧急复苏，反对使用明胶。	<b>弱</b>
对于 COVID-19 合并休克的成人急性液体复苏，我们建议不要使用右旋糖酐。	<b>弱</b>
对于 COVID-19 合并休克的成人急性液体复苏，我们不建议常规使用白蛋白进行初始复苏。	<b>弱</b>
对于 COVID-19 合并休克的成人，我们建议使用去甲肾上腺素作为一线血管活性剂而不是其他药物。	<b>弱</b>
对于 COVID-19 合并休克的成人，如果没有去甲肾上腺素，我们建议使用加压素或肾上腺素作为一线血管活性剂，而不是其他血管活性剂。	<b>弱</b>
对于 COVID-19 合并休克的成人，我们建议如果有去甲肾上腺素的话，不推荐使用多巴胺。	<b>强</b>
对于 COVID-19 合并休克的成人，如果单用去甲肾上腺素不能达到目标 MAP，我们建议在滴定去甲肾上腺素剂量的基础上加入血管加压素作为二线药物。	<b>弱</b>
对于 COVID-19 合并休克的成人，我们建议将血管活性药物的 MAP 目标滴定在 60-65mmHg，而不是更高。	<b>弱</b>
对于 COVID-19 合并休克的成人，液体复苏和使用去甲肾上腺素后仍有证据表明心脏功能障碍和持续低灌注，我们建议添加多巴酚丁胺而不是增加去甲肾上腺素剂量。	<b>弱</b>
<b>机械通气</b>	
对于 COVID-19 的成人，如果外周 Spo2<92%，我们建议开始氧疗，如果 Spo2<90%，强烈推荐开始氧疗。	<b>强</b>
在患有 COVID-19 和急性低氧性呼吸衰竭的成年人中，我们建议 Spo2 保持不高于 96%。	<b>强</b>
对于患有 COVID-19 和急性低氧性呼吸衰竭的成年人常规氧疗中，我们建议使用 HFNC 而不是常规氧疗工具。	<b>弱</b>
在患有 COVID-19 和急性低氧性呼吸衰竭的成人中，我们建议使用 HFNC 而不是 NIPPV。	<b>弱</b>
对于 COVID-19 和急性低氧性呼吸衰竭的成人，如果 HFNC 不能使用，且没有气	<b>弱</b>

管内插管的紧急指征，我们建议试用 NIPPV，并进行密切监测和短间隔评估，以防止呼吸衰竭的恶化。	
与面罩 NIPPV 相比，我们无法就头盔 NIPPV 的使用提出建议。这是一种选择，但我们不确定它在 COVID-19 中的安全性或有效性。	<b>没有推荐</b>
对于接受 NIPPV 或 HFNC 治疗的 COVID-19 成人，我们建议密切监测呼吸状态变化，如果情况恶化，应在可控环境下尽早插管。	<b>最佳实践声明</b>
目前还没有足够的证据来发布关于在患有严重 COVID-19 的非插管成人中使用清醒俯卧位的建议。	<b>没有推荐</b>
在 COVID-19 和 ARDS 的机械通气成人中，我们建议使用低 Vt 通气 (Vt 4-8mL/kg 理想体重)，而不是较高的潮气量 (Vt > 8mL/kg)。	<b>强</b>
对于机械通气的 COVID-19 和 ARDS 成人，我们建议平台压 < 30cmH <sub>2</sub> O。	<b>强</b>
对于接受机械通气的，发生中重度 ARDS 的成人 COVID-19 患者，相较于低 PEEP，我们建议应用高 PEEP 策略。 <b>备注：</b> 如果应用高 PEEP 策略 (亦即 PEEP > 10cmH <sub>2</sub> O)，临床医师应对患者气压伤的发生进行监测	<b>强</b>
对于接受机械通气的，发生 ARDS 的成人 COVID-19 患者，相较于自由的，我们建议应用限制性液体策略	<b>弱</b>
对于接受机械通气的，发生中重度 ARDS 的成人 COVID-19 患者，相较于不进行，我们建议进行 12-16 小时的俯卧位通气	<b>弱</b>
对于接受机械通气的，发生中重度 ARDS 的成人 COVID-19 患者，相较于持续输注，我们建议间断、按需应用 NMBA 以利于保护性肺通气	<b>弱</b>
对于持续出现人机不同步或需要持续的深镇静、俯卧位通气或持续的高平台压的患者，我们建议持续的，不超过 48 小时的 NMBA 输注。	<b>弱</b>
对于成人 COVID-19 ARDS 患者，我们推荐反对常规应用 NO 吸入	<b>弱</b>
对于接受机械通气的，发生重度 ARDS 的，在接受了呼吸机参数调整和其他挽救策略后仍存在低氧血症的成人 COVID-19 患者，我们推荐试验性应用肺血管扩张剂吸入。	<b>弱</b>
对于接受机械通气的，发生 ARDS 的，在接受了呼吸机参数调整后仍存在低氧血症的 COVID-19 患者，相较于不进行，我们建议进行肺复张。	<b>弱</b>
如果进行肺复张，我们推荐应用梯度 (PEEP 递增) 法进行 (肺复张)。	<b>强</b>
对于接受机械通气的，发生重度 ARDS 的，在接受了呼吸机参数调整、应用挽救策略、俯卧位通气后仍存在难治性低氧血症的成人 COVID-19 患者，如果可行，我们建议应用静脉-静脉 ECMO，或者将患者转运至 ECMO 中心。	<b>弱</b>
<b>治疗</b>	
对于重型或危重型 COVID-19 患者，我们反对应用羟氯喹	<b>强</b>
对于重型或危重型 COVID-19 患者，相较于不应用，我们建议短程应用全身激素	<b>强</b>
对于重型或危重型 COVID-19 患者，相较于其他激素，我们建议应用地塞米松。	<b>弱</b>
对于不需要机械通气的重症 COVID-19 成人患者，建议静脉使用瑞德西韦，而不是不用。 <b>备注：</b> 瑞德西韦最好在严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 聚合酶链反应或抗原检测阳性 72 小时内开始使用。	<b>弱</b>
对于重症 COVID-19 进行机械通气的成人患者，建议不要静脉使用瑞德西韦。	<b>弱</b>
对于发热的 COVID-19 重症成人患者，建议使用对乙酰氨基酚/扑热息痛控制体	<b>弱</b>

温，而非不干预。	
对于 COVID-19 重症成人患者，建议不要常规使用标准免疫球蛋白	弱
对于 COVID-19 重症或危重症的成人患者，建议临床研究之外不要使用恢复期血浆	弱
对于 COVID-19 重症或危重症的成人患者，建议使用药物预防 VTE，而非不预防	强
对于患有 COVID-19 重症或危重症且无 VTE 证据的成人，建议在临床试验之外不要常规使用治疗性抗凝药物。	弱

ARDS = 急性呼吸窘迫综合征；ECMO = 体外膜肺氧合；HFNC = 经鼻高流量氧疗；MAP = 平均动脉压；NIPPV = 无创正压通气；NMBA = 神经肌肉阻滞剂；PEEP = 呼气末正压通气；PPE = 个人防护设备；SPO2 = 血氧饱和度；VTE = 静脉血栓栓塞。

## I 非插管患者呼吸衰竭的管理

### 清醒俯卧位

#### 声明：

1. 没有足够的证据推荐在未插管的重症 COVID-19 成人患者中使用清醒俯卧位。

**理由：**清醒俯卧位的概念来源于机械通气患者的文献，在这些文献中俯卧位通气改善了机械通气患者的分泌物引流，增加了肺不张肺底的通气，减轻了心脏重量对左右肺下叶的压迫。此外，它使跨肺压均质化，减少肺应变，并减少通气-血流失调。但尚不清楚在清醒、未镇静、未接受机械通气的患者中是否有相似的效应，以及这些效应是否影响患者重要的预后。

我们最新检索发现了一项总结了关于清醒俯卧位的证据的系统性综述，此综述包括了 ICU 和非 ICU 环境中的 35 项观察性研究（n = 414 例患者，12 项前瞻性队列、18 项回顾性队列和 5 项病例报告），其中 29 项研究包括了 COVID-19 患者。在 15 项研究中对俯卧位形成了一套方案，不同研究在俯卧位的持续时间差异很大。所有报告均显示俯卧位时氧合改善，然而改善的幅度不能准确评估。此外，一旦患者恢复至仰卧位，氧合改善随着消失。鉴于缺乏随机分组和对照组、氧合改善短暂、以及这种干预的安全性及其对患者重要预后（例如气管插管和死亡率）影响的不确定性，我们无法推荐使用清醒俯卧位。有一些正在进行的试验（ClinicalTrials.gov 标识编号：NCT04350723、NCT04407468、NCT04477655、NCT04395144、NCT04347941、NCT04547283、NCT04344587），当其完成后将提出其推荐意见。我们确实注意到，俯卧位治疗的益处是患者主动参与自我治疗，这是一个在临床试验中可能无法观察的指标，而这些临床试验侧重于更常见的结果指标，如治疗时间、氧合状况和住院并发症。

## II COVID-19 的药物治疗

在本节中，我们讨论了 ICU 中重型或危重型 COVID-19 成人患者的可能的治疗选择，包括抗病毒药物、免疫抑制剂、抗凝药物和免疫调节剂。

### 糖皮质激素

#### 推荐意见：

2. 对于重型或危重型的 COVID-19 成人患者，我们推荐短期使用全身糖皮质激素，而不是不用（强烈推荐，中等质量的证据）。

3. 对于考虑使用全身性糖皮质激素的重型或危重型 COVID-19 成人患者，我们推荐使用地塞米松而不是其它皮质激素（弱推荐，极低质量证据）。

**备注：**如果没有地塞米松，临床医生可以使用其他糖皮质激素，剂量相当于每天 6mg 地塞米松，持续治疗 10 天。

**理由：**在本指南的前一个版本中，专家小组参照糖皮质激素应用于治疗 SARS-CoV-2 引起的 ARDS，基于间接证据，对 COVID-19 提出了同样适用的弱推荐意见。此后，关于 COVID-19 患者使用糖皮质激素的多项随机对照试验(RCTs)已经发表，包括恢复试验。这些 RCTs 是在一个系统的回顾性分析和 meta 分析中总结出来的，其中包括总共 7 项基于 1703 名 COVID-19 患者的 RCTs。其中，3 项试验使用地塞米松，3 项使用氢化可的松，1 项使用甲泼尼龙。总的来说，与未使用糖皮质激素或安慰剂相比，使用糖皮质激素降低了 28 天死亡风险(OR 值 0.69, 95% 可信区间 0.55 - 0.86, 高质量)。当只纳入机械通气患者时，结果相似(OR 0.66, 95% 可信区间 0.53 - 0.82, 中等质量)。这意味着每 1000 名接受糖皮质激素治疗的患者，死亡减少 96 例 (95%可信区间 142-47)(补充资料，<http://links.lww.com/CCM/G188>)。在使用地塞米松长达 10 天的试验亚组中，28 天死亡率的效应值最大(OR 0.64;95% CI 0.50 - 0.82;中等质量)，其次是氢化可的松(374 例，OR 0.69;95% CI 0.43 - 1.12, 低质量)和甲泼尼龙(47 例患者，OR 0.97;95% CI 0.77 - 1.22, 极低质量)。这些效应值的差异可能与研究间样本量和设计不同有关。因此，对于不同糖皮质激素的疗效比较并不能得出明确结论。虽然大多数研究侧重于早期使用糖皮质激素，但 COVID-19 机械通气患者晚期使用糖皮质激素的效果尚不清楚。此外，糖皮质激素治疗的最佳剂量和持续时间还不清楚。在获得更多的证据之前，我们倾向于使用 RECOVERY 试验中的给药方案(即地塞米松 6 mg/d，连续 10 天或同等剂量)。在不同的试验报告的严重不良事件各不相同。人们普遍认为糖皮质激素有一系列的副作用。几项研究显示，对于 ICU 病毒性肺炎患者，使用糖皮质激素可增加或延长冠状病毒 RNA 脱落，这表明病毒可能复制活跃。然而，病毒脱落增加的临床后果是不确定的，因为尚无对机械通气时间、住院和住 ICU 时间有影响的报道。此外，来自非 COVID -19 ARDS 人群的间接证据(7 项随机对照试验，n = 851)表明，糖皮质激素既降低了死亡率(RR 0.75;95% CI 0.59 ~ 0.95)，又缩短机械通气时间(MD - 4.93 天; 95% CI -7.81 ~ -2.06)。糖皮质激素随处可得，WHO 的基本药物清单上就有地塞米松。尽管还没有正式的成本-效益研究，但短期使用皮质类固醇的成本影响很小，可能会节省成本。

鉴于上述理由，专家小组强烈建议：对重症或危重症 COVID-19 成人使用短期（最多 10 天）糖皮质激素治疗，并建议使用地塞米松而不是其他糖皮质激素。

## 抗病毒治疗

### 羟氯喹

#### 推荐意见：

**4. 对重症或危重症 COVID-19 成年患者，我们建议不要使用羟氯喹（强推荐，中等质量证据）。**

**理由：**由于缺乏数据，在第一个 SSC COVID-19 指南中我们无法就是否使用羟氯喹做出建议。虽然体外研究表明氯喹和羟氯喹能抑制 SARS-CoV 和 SARS-CoV-2 的复制，但临床试验未能证明 COVID-19 住院患者能得到临床获益。我们检索了第一个 SSC COVID-19 指南发布以来的文献，发现了五个新的 RCTs。总体而言，羟氯喹没有降低 COVID-19 住院成人 28 天死亡率(RR 1.07;95%CI 0.97-1.19;中等质量)或有创通气需求(RR 1.11;95%CI 0.90-1.36; 中等质量)，反而增加了不良事件(RR 2.63; 95%CI 1.36-5.09; 低质量)(补充文件，<http://links.lww.com/CCM/G188>)。同样，一项系统评价表明使用羟氯喹可能与死亡风险增加有关(OR 1.11; 95%CI 1.02-1.20)，该系统评价包括了 26 个已发表和未发表数据的 RCTs，纳入了 10012 名患者。按照羟氯喹的剂量（高剂量与低剂量）进行了亚组分析，没有发现亚组效应。

目前的证据表明，羟氯喹不会降低 COVID-19 住院患者的死亡风险，实际还可能产生危害。此外，在这一大流行病期间常规使用羟基氯喹会增加成本，且可能损害公平性(补充文件 <http://links.lww.com/CCM/G188>)。有鉴于此，小组强烈建议不要使用羟氯喹治疗重症或危重症 COVID-19 患者。

## 恢复期血浆

### 推荐意见：

## 5. 对患重症或危重症 COVID-19 成人，我们建议除临床试验外不要使用恢复期血浆（弱推荐，低质量证据）。

**理由：**研究人员假设，由于输注了 SARS-CoV-2 特异性抗体，恢复期血浆(从 COVID-19 康复患者获得)可能提供被动免疫。恢复期血浆已被用于治疗其他几种病毒感染，包括由 SARS 冠状病毒、甲型流感(H5N1)病毒和甲型流感(H1N1)pdm09 病毒引起的感染。一项关于被动免疫治疗 SARS 病毒病因的观察性研究的 Meta 分析显示，恢复期血浆治疗与死亡率降低有关(OR 0.25; 95%CI 0.14-0.45)。尽管没有一个 RCT 确认其获益，但大量 COVID-19 患者在这次大流行期间接受了恢复期血浆。由于缺乏数据，在上一版指南中我们没有给出建议。此后，我们检索发现了四个新的在 COVID-19 中使用恢复期血浆的 RCTs。

最大的 RCT，即 PLACID 试验，在印度的 39 个中心招募了 464 名非重症成年 COVID-19 住院患者。干预组患者接受两剂 200mL 的恢复期血浆，间隔时间为 24 小时，而对照组接受常规治疗。两组的其他干预措施（即糖皮质激素、羟氯喹和抗凝）相似。在 28 天时，两组在疾病进展或死亡率方面没有差异(RR 1.04; 95%CI 0.71-1.54)。另一项 RCT 随机纳入了 103 例重症和危重症 COVID-19 患者（25.8%接受了有创通气），分布接受恢复期血浆或常规治疗。在 28 天时，两组死亡风险没有显著性差异(OR 0.65; 95%CI 0.29-1.46)。其他两项研究的结果也已作为预印本共享。为总结证据，我们对 4 个 RCT（732 例患者）进行了 Meta 分析，发现恢复期血浆与常规治疗相比没有降低住院死亡率(RR 0.77; 95%CI 0.48-1.24; 低质量)。但在我们总结了证据后，又发表了另一项试验，该研究将 228 例重症 COVID-19 患者随机分为恢复期血浆或常规治疗组。两组在死亡风险和其他患者重要结果方面没有差异，这与先前的 RCT 结果一致。

虽然没有报道不良事件，但输注恢复期血浆的不良事件发生率低(如输血反应、容量过负荷、急性肺损伤)，大体上接近输血浆。值得注意的是，疾病的严重程度与更高水平的抗体反应有关，从而质疑对可能已有高抗体水平的重症 COVID-19 患者使用恢复期血浆的疗效。

恢复期血浆需要从捐赠者处采用单采/血浆分离法来收集样本，费用昂贵且不能广泛使用。此外，SARS-CoV-2 的最佳中和抗体效价尚不清楚。在大流行期间，常规使用恢复期血浆可能需要中等到大量的资源(补充资料，<http://links.lww.com/CCM/G188>)。目前正在进行的大型试验将为 COVID-19 患者恢复期血浆的有效性和安全性提供更高质量的证据。考虑到迄今已发表的随机对照试验缺乏获益、证据质量较低、某些结果的不确定性、相关成本和可行性问题，专家组提出了不建议在临床试验背景外对重症 COVID-19 或危重患者使用恢复期血浆的弱建议。

## 瑞德西韦

### 推荐意见：

**6. 对于不需要机械通气的 COVID-19 重症成人患者，我们建议静脉注射瑞德西韦，而非不使用(弱推荐，中等质量证据)。**

**备注：**理想情况下应该在 SARS-CoV-2 聚合酶链反应或抗原测试阳性 72 小时内开始使用瑞德西韦。

**7. 对于那些需要机械通气的 COVID-19 危重成人患者，我们建议不要开始静脉注射瑞德西韦(弱建议,低质量的证据)。**

**理由：**瑞德西韦是一种腺苷类似物的前体药物，它掺入到病毒新合成的 RNA 链中，进而中断病毒的转录。瑞德西韦在体外研究中可抑制冠状病毒的复制，在非人类灵长类动物 SARS-CoV-2 模型中也可在一定程度上抑制冠状病毒的复制。在第一个 SSC COVID-19 指南中，由于缺乏数据，我们无法就瑞德西韦的使用提出建议。自那时以来，发表了 4 项检验瑞德西韦治疗 COVID-19 有效性和安全性的随机对照试验。ACTT-1 试验将 1062 名 COVID-19 成人住院患者随机分为两组，一组接受静脉注射瑞德西韦(第 1 天 200 mg，之后每天 100 mg，最长 9 天)，另一组接受安慰剂，最长 10 天。虽然瑞德西韦组的 28 天死亡率较低，但不能排除 95%的可信区间的相关影响(风险比 0.73; 95%的可信区间 0.52-1.03)。本研究的主要结果是恢复时间，瑞德西韦的使用改善了这一结果(率比 1.29; 95%的可信区间 1.12-1.49)，从而缩短住院时间(均数加权均数差值-5.0 天; 95%的可信区间-7.7-2.3)、降低有创机械通气的使用。然而，亚组分析表明瑞德西韦降低了吸氧患者的死亡风险，但对那些接受经鼻高流量吸氧(HFNC)、

无创正压通气(NIPPV)或有创机械通气的患者则没有降低死亡率。此外，瑞德西韦并不能降低 NIPPV 或有创机械通气的持续时间。

近期，SOLIDARITY 试验结果以预印本的形式公开。在这项试验里，研究者随机分配 11266 名 COVID-19 成人住院患者为几组，其中 2750 名患者接受瑞德西韦（剂量与 ACTT-1 试验相同）、4088 名患者无干预。瑞德西韦未降低 28 天死亡风险（相对危险度 0.95，95%的可信区间 0.81-1.11）。作者又做了一项荟萃分析，共包括 3 项试验，总病例数达 7600。总而言之，使用瑞德西韦并不能降低 28 天死亡率（相对危险度 0.91，95%的可信区间 0.79-1.05）。然而，一项对重症 COVID-19（机械通气组，非机械通气组）的亚组分析显示出瑞德西韦可能会降低接受吸氧治疗（相对危险度 0.80，95%的可信区间 0.63-1.01）的低氧血症患者的死亡率，但并不能降低机械通气亚组患者（相对危险度 1.16，95%的可信区间 0.85-1.60）的死亡率。

我们的荟萃分析包括两项安慰剂对照试验，表明瑞德西韦与常规治疗相比可以缩短所有 COVID-19 住院患者的临床改善时间（MD-3.8 天；95% CI -5.7 至 -1.9，中等质量），并减少严重的不良事件（补编，<http://links.lww.com/CCM/G188>）。只有一项安慰剂对照试验（ACTT-1）报告了临床恢复结果，在该试验中瑞德西韦将临床恢复时间缩短了 4 天（95%CI 从-7.15 降低至-0.85，低质量）。

这些发现表明，COVID-19 危重患者不太可能受益于瑞德西韦，其应用应在患有严重疾病的住院患者和未接受机械通气的患者。此外，ACTT-1 试验在 SARS-CoV-2 检测阳性 72 小时内对患者进行随机分组；因此，鼓励 ICU 中的严重 COVID-19 患者尽早开始治疗似乎是合理的（在 SARS-CoV-2 检测阳性 72 小时内）。

最近，世界卫生组织发布了一项弱推荐，反对不论病情轻重在住院的 COVID-19 患者中均使用瑞德西韦，该建议似乎优先考虑的是资源和公平性，而不是根据病情的严重程度使用瑞德西韦进行治疗。但是由于它推荐等级比较弱，这意味着某些患者和临床医生可能仍倾向于使用包括瑞德西韦的治疗方法。

考虑到没有在死亡率方面存在获益（中等质量证据），对患者其他重要结局影响的不确定性，相关费用以及可行性问题的不确定性（不广泛可用，仅静脉用药），专家组不建议对 COVID-19 接受机械通气的患者使用瑞德西韦（弱推荐）（补充，<http://links.lww.com/CCM/G188>）。然而，由于瑞德西韦在降低 COVID-19 患者死亡率和疾病持续时间的可能效果以及较少的不良事件，专家组发布了一项支持在非机械通气重型 COVID-19 患者中使用瑞德西韦的弱推荐。

## 抗凝

### 推荐意见：

**8.对于患有严重或严重 COVID-19 的成年人，我们建议使用药物性静脉血栓栓塞（VTE）预防而不是不预防（强烈推荐，中等质量证据）。**

**9.对于患有严重或严重 COVID-19 且无 VTE 证据的成人，我们建议在临床试验之外不建议常规使用治疗性抗凝药物（弱推荐，低证据质量）。**

**理由：**虽然在严重 COVID-19 中的肺组织病理学发现可能与病毒性 ARDS 相似，但最近的研究描述了一些独特的发现。多个病例系列显示出严重的内皮损伤和微血管血栓形成（肺泡毛细血管微血栓形成）的证据。临床研究表明，在住院的 COVID-19 成人中 VTE 发生率很高。对观察性研究的系统回顾和荟萃分析发现，住院的 COVID-19 患者合并 VTE 的患病率为 26%（95%CI 0.20-0.32）。

尽管尚无随机对照试验评估 COVID-19 人群中 VTE 药物预防的有效性，但危重患者人群的证据表明药物预防可能是适用的。对四个比较危重病人药物预防和不预防的随机对照试验的系统回顾和荟萃分析发现，与不预防相比，药物预防可降低深静脉血栓形成（RR 0.51；95%CI 0.41-0.63；中等质量）和肺栓塞（RR 0.52；95%CI 0.28-0.97，中等质量），不增加大出血风险（RR 0.82；95%CI 0.56 至 1.21；中等质量）。几项国际指南建议对重

症患者使用药物性 VTE 预防。专家组认为这些证据适用于 COVID-19 患者，这种方法是可行和可接受的，可能会节省医疗成本（补编，<http://links.lww.com/CCM/G188>）。因此，我们强烈建议使用药物 VTE 预防措施。临床试验表明对于危重型患者，低分子量肝素（LMWH）比普通肝素（UFH）在预防 VTE 上具有更大益处。对三个 RCT（n = 5188）的荟萃分析发现，LMWH 可能会降低 VTE 而不会增加出血的风险。对 8 个 RCT（包括创伤人群的 RCT）进行的另一项系统评价和荟萃分析发现，与 UFH 相比，LMWH 在不增加大出血的情况下降低了 VTE 的风险。因此，如果可用的话，LMWH 比 UFH 更适合用于静脉血栓栓塞的预防。一些临床医生提倡，对重症或危重症的 COVID-19 成人患者使用中等剂量的低分子肝素或依诺肝素。然而，目前还没有发表过比较常规剂量和中等剂量预防的随机对照试验。

目前尚不清楚，对于无 VTE 的 COVID-19 患者，是否应该给予治疗性的抗凝。尽管微血管和大血管血栓普遍存在，对于这些人群（无 VTE 的 COVID-19 患者），尚无严谨的 RCT 研究调查过治疗性抗凝的有效性和安全性。在一些研究和局部实践中，D-二聚体的浓度已被提出作为阈值来启动治疗性抗凝，但没有可靠的数据支持这一做法。一项试验性 RCT 研究，随机选取了 20 例机械通气且 D-二聚体水平升高的 COVID-19 住院患者，接受足量依诺肝素抗凝或预防性剂量普通肝素或依诺肝素；然而，该试验在检测有意义的临床差异方面的能力不足。虽然一些观察性研究表明抗凝治疗有益，但这些研究存在较高的偏倚风险，应仅作为假设产生的考虑。

此外，目前还不清楚哪些变量可能增加 ICU 住院期间静脉血栓栓塞诊断的可能性。一项来自美国的队列研究，纳入 3334 名住院的 COVID-19 患者，其中 829 人住进了 ICU。在本研究中，男性和 D-二聚体升高是唯一与静脉血栓栓塞显著相关的变量。此外，较高的 D-二聚体水平与 VTE 的相关性更强。例如，D-二聚体水平大于 10000ng/mL 与 VTE 密切相关，风险比（HR）为 32（95% CI 17.2 - 61.9）。虽然在有和无 VTE 的患者 D-二聚体水平均升高，但肺栓塞患者的中位水平更高（1,748 ng/mL；四分位间距为 398-10000），而没有 VTE 的患者（414 ng/mL；四分位间距为 268-768）。然而，测量 D-二聚体水平的检测方法不同，诊断效用也不同。虽然临床医生根据已经升高或快速升高的 D-二聚体来评估新冠患者的 VTE 貌似是合理的，在临床医生实施经验性抗凝前，基于 D-二聚体水平的决策，仍需要慎重考虑，因为 D-二聚体水平升高也可能表明在出血，在基于实验室值做出决策前，临床评价至关重要。

考虑到在无静脉血栓栓塞的情况下使用抗凝治疗的有效性和安全性存在不确定性，关于反对临床试验以外抗凝治疗的使用，专家组给出了弱推荐。

## 总结

在 SSC COVID-19 指南的循证更新中，专家组发布了 9 项与重症或危重症的 COVID-19 ICU 患者相关的声明。对于 COVID-19 的重症或危重症患者，专家组强烈建议全身糖皮质激素和预防静脉血栓，并强烈建议不要使用羟氯喹。此外，专家组建议使用地塞米松（与其他糖皮质激素），并建议不要在临床试验之外使用恢复期血浆。SSC COVID-19 专家组建议在非机械通气的重症 COVID-19 患者中使用瑞德西韦，并建议在临床试验之外，不要在危重症 COVID-19 患者中使用瑞德西韦。由于证据不足，专家小组不能对使用清醒俯卧位或经验性治疗抗凝提出推荐。