

清醒俯卧位治疗用于奥密克戎变异株所致普通型新冠肺炎的临床研究

王志勇¹ 冯全胜¹ 于洪志² 史丽霞² 徐磊¹

¹天津市第三中心医院重症医学科,天津市人工细胞重点实验室,卫生部人工细胞工程技术研究中心,天津 300170; ²天津市海河医院呼吸与危重症医学科,天津 300350

通信作者:徐磊, Email: nokia007008@163.com

【摘要】 目的 评价清醒俯卧位(APP)用于奥密克戎变异株所致普通型新冠肺炎的临床效果。**方法** 回顾分析2022年1月8日至2月20日天津市第三中心医院医疗队支援天津市新冠肺炎定点医院期间收治的奥密克戎变异株所致新冠肺炎患者的临床资料,选择符合普通型新冠肺炎诊断标准,且具有重症高危因素或不吸氧情况下活动后脉搏血氧饱和度(SpO_2) ≤ 0.93 的患者作为研究对象。根据患者入组后的前3 d是否完成每日12 h的APP,将患者分为APP组和对照组。评价两组患者的人口学特征、临床症状、新冠疫苗接种情况、实验室检查、疾病进展情况(进展为重症)、核酸转阴时间、住院时间以及APP期间的不良反应和耐受性[视觉模拟量表(VAS)评分(评分越高,耐受性越差)];比较两组患者入组时、入组3 d、7 d的白细胞介素-6(IL-6)、C-反应蛋白(CRP)、 $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ 吸入氧浓度(FiO_2)比值、ROX指数(ROXI)。**结果** 研究期间,APP组及对照组分别纳入95例和102例患者。两组患者的人口学特征、临床症状、新冠疫苗接种率、实验室检查比较差异均无统计学意义;两组患者入组时IL-6、CRP、 $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ 比值和ROXI比较差异均无统计学意义。与本组入组时相比,入组3 d时APP组 $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ 比值和ROXI均明显升高[$\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ 比值:461.90(457.10, 466.70)比446.67(437.14, 457.10), ROXI:25.40(23.33, 25.93)比22.57(21.86, 24.40),均 $P<0.05$],对照组IL-6和CRP水平均明显升高[IL-6(ng/L):18.30(6.50, 37.75)比7.40(5.10, 11.15), CRP(mg/L):11.46(2.11, 17.96)比4.11(1.72, 9.05),均 $P<0.05$]。入组3 d时,APP组IL-6和CRP水平均明显低于对照组[IL-6(ng/L):7.35(4.35, 12.80)比18.30(6.50, 37.75), CRP(mg/L):4.52(1.98, 9.66)比11.46(2.11, 17.96),均 $P<0.05$],而 $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ 比值和ROXI均明显高于对照组[$\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ 比值:461.90(457.10, 466.70)比446.67(441.90, 459.52), ROXI:25.40(23.33, 25.93)比23.31(22.10, 24.66),均 $P<0.05$]。入组7 d时,两组患者的IL-6、CRP、 $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ 比值和ROXI比较差异均无统计学意义。两组患者均无进展为重症的病例。APP组患者的核酸转阴时间及住院时间均明显短于对照组[分别为10.0(8.0, 12.0)d比11.0(9.0, 13.0)d, 12.0(10.0, 14.0)d比14.0(12.0, 16.0)d,均 $P<0.05$]。患者APP期间主要的不良反应为背痛,APP组发生率略低于对照组,但比较差异无统计学意义[17.9%(17/95)比26.5%(27/102), $P=0.149$];对照组VAS评分明显高于APP组[分:2.5(2.0, 4.0)比2.0(1.0, 3.0), $P=0.004$]。**结论** 在有重症高危因素或氧储备能力下降的奥密克戎变异株所致普通型新冠肺炎患者中,早期APP可缩短核酸转阴时间和住院时间,但不能确定对预防病情进展的作用。

【关键词】 清醒俯卧位; 奥密克戎变异株; 普通型新冠肺炎

基金项目:天津市科技计划项目(18ZXDBSY00100);天津市医学重点学科(专科)建设项目(2021-12)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220418-00384

Clinical study of awake prone positioning treatment in patients with common coronavirus disease 2019 caused by Omicron variant

Wang Zhiyong¹, Feng Quansheng¹, Yu Hongzhi², Shi Lixia², Xu Lei¹

¹Department of Critical Care Medicine, Tianjin Third Central Hospital, Tianjin Key Laboratory of Artificial Cell, Artificial Cell Engineering Technology Research Center of Public Health Ministry, Tianjin 300170, China; ²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Tianjin Haihe Hospital, Tianjin 300350, China

Corresponding author: Xu Lei, Email: nokia007008@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical effect of awake prone positioning (APP) for common coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by Omicron variant. **Methods** Retrospectively analyze the clinical data of patients with COVID-19 caused by Omicron variant admitted by medical team of Tianjin Third Central Hospital during the period of supporting Tianjin COVID-19 designated hospital from January 8 to February 20, 2022. Patients who met the diagnostic criteria for common COVID-19 and had risk factors for developing severe disease or had pulse oxygen saturation (SpO_2) ≤ 0.93 after exercise without supplementary oxygen were enrolled. Patients were divided into APP group and control group according to whether they completed the daily 12-hours APP in the first three days after enrollment. Demographic characteristics, clinical symptoms, COVID-19 vaccination status, laboratory examination, disease progression (progression to severe), time to nucleic acid negative conversion, length of hospital stay, and adverse reactions and tolerability [visual analog scale (VAS) score (the higher the score, the worse the tolerability)]

during APP were evaluated in two groups. Interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), SpO₂/inhaled oxygen concentration (FiO₂) ratio and ROX index (ROXI) were compared between two groups at enrollment, 3rd and 7th day after enrollment. **Results** There were no significant differences in demographic characteristics, clinical symptoms, vaccination rates of COVID-19 and laboratory tests between the two groups. There were no statistically significant differences in IL-6, CRP, SpO₂/FiO₂ ratio and ROXI between two groups at the time of enrollment. Compared with the group at the time of enrollment, SpO₂/FiO₂ ratio and ROXI in APP group increased significantly at the 3rd day after enrollment [SpO₂/FiO₂ ratio: 461.90 (457.10, 466.70) vs. 446.67 (437.14, 457.10), ROXI: 25.40 (23.33, 25.93) vs. 22.57 (21.86, 24.40), all $P < 0.05$], and the levels of IL-6 and CRP in control group were significantly increased [IL-6 (ng/L): 18.30 (6.50, 37.75) vs. 7.40 (5.10, 11.15), CRP (mg/L): 11.46 (2.11, 17.96) vs. 4.11 (1.72, 9.05), all $P < 0.05$]. At the 3rd day of enrollment, the levels of IL-6 and CRP in APP group were significantly lower than those in control group [IL-6 (ng/L): 7.35 (4.35, 12.80) vs. 18.30 (6.50, 37.75), CRP (mg/L): 4.52 (1.98, 9.66) vs. 11.46 (2.11, 17.96), all $P < 0.05$], while SpO₂/FiO₂ ratio and ROXI were significantly higher than those in control group [SpO₂/FiO₂ ratio: 461.90 (457.10, 466.70) vs. 446.67 (441.90, 459.52), ROXI: 25.40 (23.33, 25.93) vs. 23.31 (22.10, 24.66), all $P < 0.05$]. At the 7th day of enrollment, there were no significant differences in IL-6, CRP, SpO₂/FiO₂ ratio and ROXI between two groups. There were no severe cases in both groups. The time of nucleic acid negative conversion and length of hospital stay in APP group were significantly shorter than those in control group [10.0 (8.0, 12.0) days vs. 11.0 (9.0, 13.0) days, 12.0 (10.0, 14.0) days vs. 14.0 (12.0, 16.0) days, respectively, all $P < 0.05$]. The main adverse reaction during APP was back pain, and the incidence in APP group was slightly lower than that in control group, but the difference was not statistically significant [17.9% (17/95) vs. 26.5% (27/102), $P = 0.149$]. VAS score in control group was significantly higher than that in APP group [score: 2.5 (2.0, 4.0) vs. 2.0 (1.0, 3.0), $P = 0.004$]. **Conclusions** In common COVID-19 patients caused by Omicron variant with high risk factors for progression to severe disease or decreased oxygen reserve capacity, early APP can shorten the time of nucleic acid negative conversion and the length of hospital stay, but its effect on preventing disease progression cannot be determined.

[Key words] Awake prone positioning; Omicron variant; Common coronavirus disease 2019

Fund program: Tianjin Science and Technology Plan Project (18ZXDBSY00100); Tianjin Key Medical Discipline (Specialty) Construction Project (2021-12)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220418-00384

目前新冠肺炎已成为全球流行性疾病,随着奥密克戎变异株成为主要流行毒株,重症患者比例显著下降^[1-2],但由于重症患者死亡风险高,对资源消耗大,治疗也更具有挑战性,如何避免新冠肺炎患者由轻症进展为重症仍然是值得关注的重要问题。

在新冠肺炎疫情早期,有学者将清醒俯卧位(awake prone positioning, APP)作为集束化管理的一部分用于治疗非插管新冠肺炎患者,结果显示早期 APP 可明显改善氧合,减少患者对有创机械通气的需求^[3]。此后,世界各地进行了大量研究来评估 APP 对新冠肺炎患者氧合及临床结局的影响^[4-6]。然而,这些研究均以有氧合障碍(即重症)的患者作为研究人群,迄今尚无研究将 APP 的应用时机进一步提前到尚未出现氧合障碍的患者中评估 APP 的效果。

本次天津奥密克戎变异株新冠肺炎疫情中,我们首次尝试治疗患者时将应用 APP 的关口前移,在普通型新冠肺炎患者中启动 APP。本研究分析相关临床资料,以评估在奥密克戎变异株所致普通型新冠肺炎患者中开始应用 APP 的临床效果,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象:采用回顾性队列研究方法,选择 2022 年 1 月 8 日至 2 月 20 日天津市第三中心医院医疗队支援新冠肺炎定点医院天津市海河医院期间收治的奥密克戎变异株新冠肺炎患者为研究对象,

诊断标准及临床分型均符合《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版)》^[7]。所有患者年龄 ≥ 18 岁;符合新冠肺炎诊疗方案试行第八版的普通型诊断标准,且具有重症高危因素[年龄 ≥ 60 岁;有慢性肺部疾病、慢性肝脏、肾脏疾病、糖尿病、心脑血管疾病(包括高血压)、肿瘤等基础疾病;免疫功能缺陷(如艾滋病、长期使用皮质类固醇或其他免疫抑制药物导致的免疫功能减退状态);肥胖,即体质指数(body mass index, BMI) $> 30 \text{ kg/m}^2$;晚期妊娠和围产期女性;重度吸烟者;未接种新冠疫苗者]或氧储备能力下降[不吸氧情况下,活动后脉搏血氧饱和度(pulse oxygen saturation, SpO₂) ≤ 0.93]的患者。

1.2 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并获得天津市第三中心医院伦理委员会审查批准(审批号:2022-04-15),患者或其代理人知情同意。

1.3 患者管理及分组:患者入院后,均按照试行第八版新冠肺炎诊疗方案治疗,同时治疗基础疾病。入院 12 h 内,对符合入组条件的患者开始 APP,鼓励患者在完成下床活动、进食及个人卫生的剩余时间内尽可能坚持 APP。记录每日累计 APP 时间,监测俯卧位期间的呼吸频率(respiratory rate, RR)和 SpO₂。制定专门表单,记录患者 APP 期间的不良反应和耐受性。采用视觉模拟量表(visual analog scale, VAS)评分评估患者对 APP 的耐受性^[8],共 0~10 分,0 分

为无不适,10分为极度不适,评分越高耐受性越差。

借鉴指南对重度急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)患者要求每日APP时间 $>12\text{ h}$ 的建议^[9],选择每日12 h为目标APP时间。根据患者入组后的前3 d APP完成情况,将患者分为APP组(每日累计APP时间 $\geq 12\text{ h}$)和对照组(每日累计APP时间 $<12\text{ h}$)。

1.4 数据收集:收集两组患者的性别、年龄、BMI、出现症状至住院时间、临床症状、基础疾病、疫苗接种情况;入组时白细胞计数(white blood cell count, WBC)、淋巴细胞计数(lymphocyte count, LYM)、中性粒细胞计数(neutrophil count, NEU)、丙氨酸转氨酶(glutamic pyruvic transaminase, ALT)、血肌酐(serum creatinine, SCr)、D-二聚体;入组时、入组3 d、7 d的白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、 $\text{SpO}_2/\text{吸入氧浓度}$ (fraction of inspired oxygen, FiO_2)比值、ROX指数[ROX index, $\text{ROXI}=\text{SpO}_2/(\text{FiO}_2\times\text{RR})$]及治疗结局(核酸转阴时间和住院时间)。通过专门表单,收集两组患者APP期间的不良反应情况和VAS评分。

1.5 统计学分析:采用SPSS 17.0软件进行数据分析。所有计量资料进行正态性检验和方差齐性检验,呈正态分布以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用Student's t 检验;非正态分布以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数(百分数)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者纳入情况:共收治431例患者,最终197例纳入本研究,其中APP组95例,对照组102例。经重症医生指导后,对照组患者入组第4天均能完成每日12 h的APP。病例纳入流程见图1。

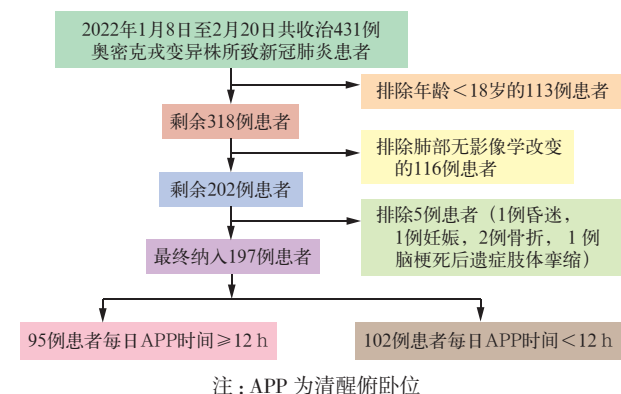


图1 奥密克戎变异株所致普通型新冠肺炎病例纳入流程图

2.2 两组患者临床特征比较(表1):APP组与对照组患者的年龄、性别、BMI、基础疾病、出现症状至住院时间、临床症状、实验室检查 and 新冠疫苗接种率比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

表1 入组后的前3 d是否完成每日12 h APP 两组奥密克戎变异株所致普通型新冠肺炎患者的临床特征

指标	APP组 (n=95)	对照组 (n=102)	$t/\chi^2/U$ 值	P值
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	50.4 $\pm$ 15.1	50.3 $\pm$ 16.0	0.056	0.956
女性[例(%)]	54(56.8)	61(59.8)	0.178	0.673
BMI(kg/m^2 , $\bar{x}\pm s$)	26.44 $\pm$ 4.19	25.65 $\pm$ 3.75	1.339	0.182
出现症状至住院时间 [d, $M(Q_L, Q_U)$]	1(1, 3)	1(1, 2)	-1.636	0.102
临床症状[例(%)]				
发热	28(29.5)	33(32.4)	0.191	0.662
咳嗽	42(44.2)	53(52.0)	1.183	0.277
咳痰	7(7.4)	5(4.9)	0.523	0.470
咽部不适	54(56.8)	49(48.0)	1.528	0.216
鼻塞	6(6.3)	8(7.8)	0.174	0.677
流涕	9(9.5)	6(5.9)	0.902	0.342
乏力	13(13.7)	9(8.8)	1.171	0.279
肌痛	7(7.4)	6(5.9)	0.176	0.675
厌食	3(3.2)	1(1.0)	0.333	0.564
腹泻	1(1.1)	2(2.0)	0.000	1.000
头痛	3(3.2)	2(2.0)	0.009	0.926
味觉、嗅觉减退	2(2.1)	1(1.0)	0.004	0.951
实验室检查				
WBC($\times 10^9/\text{L}$, $\bar{x}\pm s$)	5.72 $\pm$ 1.73	5.29 $\pm$ 1.69	1.740	0.083
LYM($\times 10^9/\text{L}$, $\bar{x}\pm s$)	1.52 $\pm$ 0.24	1.38 $\pm$ 0.60	1.473	0.142
NEU($\times 10^9/\text{L}$, $\bar{x}\pm s$)	3.45 $\pm$ 1.45	3.18 $\pm$ 1.43	1.321	0.188
ALT(U/L, $\bar{x}\pm s$)	27.72 $\pm$ 21.73	26.52 $\pm$ 15.14	0.451	0.653
SCr($\mu\text{mol}/\text{L}$, $\bar{x}\pm s$)	59.49 $\pm$ 16.82	61.17 $\pm$ 16.4	-0.699	0.485
D-二聚体[mg/L, $M(Q_L, Q_U)$]	0.35(0.22, 0.61)	0.29(0.19, 0.46)	-1.751	0.080
基础疾病[例(%)]				
高血压	28(29.5)	29(28.4)	0.026	0.872
糖尿病	11(11.6)	14(13.4)	0.205	0.651
心脏疾病	9(9.5)	11(10.8)	0.093	0.761
脑血管疾病	5(5.3)	4(3.9)	0.012	0.913
肿瘤	1(1.1)	1(1.0)	0.000	1.000
接种新冠疫苗[例(%)]	85(89.5)	95(93.1)	0.837	0.360

注: APP组为入组后的前3 d每日累计清醒俯卧位(APP)时间 $\geq 12\text{ h}$ 组,对照组为入组后的前3 d每日累计APP时间 $<12\text{ h}$ 组; BMI为体质量指数, WBC为白细胞计数, LYM为淋巴细胞计数, NEU为中性粒细胞计数, ALT为丙氨酸转氨酶, SCr为血肌酐

2.3 两组患者入组各时间点IL-6、CRP、 $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ 比值和ROXI比较(表2):两组患者入组时IL-6、CRP、 $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ 比值和ROXI比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。与本组入组时相比,入组3 d时APP组患者 $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ 比值和ROXI均明显升高,对照组患者IL-6和CRP水平均明显升高(均 $P<0.05$);入组3 d时,APP组患者IL-6和CRP水平均明显低于对照组,而 $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ 比值和ROXI均明显高于对

照组(均 $P < 0.05$)。入组 7 d 时,两组患者的 IL-6、CRP、 $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ 比值和 ROXI 比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表 2 入组后的前 3 d 是否完成每日 12 h APP 两组奥密克戎变异株所致普通型新冠肺炎患者入组各时间点 IL-6、CRP、 $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ 比值和 ROXI 比较 [$M(Q_L, Q_U)$]

组别	例数 (例)	入组时			
		IL-6 (ng/L)	CRP (mg/L)	$\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ 比值	ROXI
APP 组	95	7.50 (4.18, 10.98)	4.69 (2.00, 9.19)	446.67 (437.14, 457.10)	22.57 (21.86, 24.40)
对照组	102	7.40 (5.10, 11.15)	4.11 (1.72, 9.05)	446.67 (441.90, 455.24)	22.81 (21.86, 24.73)
U 值		-0.570	-0.770	-0.867	-0.757
P 值		0.569	0.441	0.386	0.449

组别	例数 (例)	入组 3 d			
		IL-6 (ng/L)	CRP (mg/L)	$\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ 比值	ROXI
APP 组	95	7.35 (4.35, 12.80)	4.52 (1.98, 9.66)	461.90 (457.10, 466.70) ^a	25.40 (23.33, 25.93) ^a
对照组	102	18.30 (6.50, 37.75) ^a	11.46 (2.11, 17.96) ^a	446.67 (441.90, 459.52)	23.31 (22.10, 24.66)
U 值		-3.915	-2.108	-7.580	-5.000
P 值		0.000	0.035	0.000	0.000

组别	例数 (例)	入组 7 d			
		IL-6 (ng/L)	CRP (mg/L)	$\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ 比值	ROXI
APP 组	95	4.50 (2.80, 9.50)	1.78 (0.60, 14.14)	466.70 (461.90, 466.70)	24.66 (23.10, 25.66)
对照组	102	5.10 (3.60, 10.93)	1.55 (0.62, 6.77)	461.90 (457.14, 466.67)	24.56 (23.10, 26.19)
U 值		-1.500	-0.577	-1.822	-0.892
P 值		0.134	0.564	0.069	0.373

注: APP 组为入组后的前 3 d 每日累计清醒俯卧位(APP)时间 ≥ 12 h 组,对照组为入组后的前 3 d 每日累计 APP 时间 < 12 h 组; IL-6 为白细胞介素-6, CRP 为 C-反应蛋白, SpO_2 为脉搏血氧饱和度, FiO_2 为吸入氧浓度, ROXI 为 ROX 指数;与本组入组时比较, ^a $P < 0.05$

2.4 两组患者临床结局及 APP 期间不良反应和耐受性比较(表 3): 两组患者均无病情进展为重症的病例。APP 组患者的核酸转阴时间和住院时间均明显短于对照组(均 $P < 0.05$)。患者 APP 期间的主要不良反应为背痛, APP 组背痛发生率略低于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$);对照组 VAS 评分明显高于 APP 组($P < 0.05$)。

表 3 入组后的前 3 d 是否完成每日 12 h APP 两组奥密克戎变异株所致普通型新冠肺炎患者临床结局及 APP 期间不良反应和耐受性比较

组别	例数 (例)	核酸转阴时间 [d, $M(Q_L, Q_U)$]	住院时间 [d, $M(Q_L, Q_U)$]	背痛发生率 [% (例)]	VAS 评分 [分, $M(Q_L, Q_U)$]
APP 组	95	10.0 (8.0, 12.0) ^a	12.0 (10.0, 14.0) ^a	17.9 (17)	2.0 (1.0, 3.0) ^a
对照组	102	11.0 (9.0, 13.0)	14.0 (12.0, 16.0)	26.5 (27)	2.5 (2.0, 4.0)

注: APP 组为入组后的前 3 d 每日累计清醒俯卧位(APP)时间 ≥ 12 h 组,对照组为入组后的前 3 d 每日累计 APP 时间 < 12 h 组; VAS 为视觉模拟量表评分;与对照组比较, ^a $P < 0.05$

3 讨论

俯卧位在临床中的使用已经超过 40 年,主要用于需要有创通气的中重度 ARDS 患者,甚至作为严重 ARDS 患者的挽救性治疗措施^[4, 10-11]。俯卧位用于治疗中重度 ARDS 患者不仅可明显改善氧合,还是改善 ARDS 患者预后的重要手段^[12-13]。基于俯卧位用于治疗中重度 ARDS 患者的良好效果,有学者尝试在未插管的急性呼吸衰竭患者中应用 APP^[14]。重症新冠肺炎患者需要呼吸支持数量剧增, APP 更早、更广泛的使用可减少患者对有创通气的需求。有研究结果显示,早期俯卧位可改善新冠肺炎患者的氧合,降低气管插管率,甚至降低病死率^[8, 15-17]。新近发表的系统综述和 Meta 分析显示,在接受高级呼吸支持(即高流量氧疗或无创通气)及重症监护病房(intensive care unit, ICU)患者中, APP 降低了患者对插管的需求[相对危险度(relative risk, RR)均为 0.83 (0.71 ~ 0.97)]^[18]。在这些公开发表的文献中,早期应用 APP 的人群均为需要常规氧疗或经鼻高流量氧疗、无创通气的患者,均有不同程度的氧合障碍。随着新冠肺炎救治经验的积累,促使我们提出更早应用 APP 的理念,即在尚未发生氧合障碍的普通型新冠肺炎患者中应用 APP,以确定更早应用 APP 对预防患者疾病进展及最终预后的影响。

本研究选择奥密克戎变异株所致普通型新冠肺炎中易发展为重症的患者(有重症高危因素或氧储备能力下降,即不吸氧情况下,活动后 $\text{SpO}_2 \leq 0.93$)作为研究对象,虽然不能确定早期 APP 对病情进展为重症的作用,但可发现早期 APP 缩短了核酸转阴时间和住院时间。本研究未能验证最初的假设,可能原因有: 本研究根据入组后的前 3 d APP 完成时间进行分组,对照组并非完全未进行俯卧位,因此有可能抵消 APP 组中俯卧位的作用;由于奥密克戎变异株致病力下降导致重症患者比例下降,本研究的小样本量可能不足以发现预后的差异。本研究为早期 APP 增加了新的内涵,早期 APP 可缩短核酸转阴时间和住院时间,有利于减轻医疗系统的压力,节约医疗资源。由于对人力和资源的需求较少,更早的 APP 可为资源有限的地区或单位对于新冠肺炎患者的管理提供借鉴。

基于对机械通气患者俯卧位病理生理机制的理解^[4], APP 可能具有相似的生理效应,包括改善通气与血流灌注比值失调、促进肺复张、减轻患者自身造成的肺损伤。虽然本研究中 APP 组患者入组 3 d

时的 $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ 比值较入组时明显升高,但由于患者本来无氧合障碍,可能氧合改善并非是使患者获益的原因。因此,本研究中 APP 使患者获益的机制可能主要是减轻了由于较高的呼吸努力导致的对肺泡上皮细胞和毛细血管内皮细胞的继发损伤,避免了重力依赖性肺区域的肺塌陷导致的通气与血流灌注比值失调。由于俯卧位可能减轻肺的继发损伤,继而推测可能减轻新冠病毒在肺内的蔓延和传播,这可能是本研究中入组后前 3 d 长时间 APP(每日 ≥ 12 h)患者核酸转阴时间和住院时间缩短的一个解释。另外,在机械通气患者中,不恰当的通气方式可引起炎症介质释放,导致肺和远隔器官损伤,称为“生物伤”,研究显示俯卧位可减轻这种损伤^[19]。在本研究中,与入组时相比,入组 3 d 时对照组患者 IL-6 和 CRP 水平均明显升高,而 APP 组无变化,提示 APP 也有可能减轻“生物伤”从而使患者获益。

虽然既往研究^[20]及本研究都证实了长时间俯卧位的益处,但完成长时间俯卧位仍然面临诸多挑战,如患者身体不适、疼痛、焦虑等。对于肥胖、既往有背痛病史的患者,俯卧位缺乏依从性的问题更为突出^[21]。因此,保证 APP 期间舒适性是提高患者耐受性和依从性,也是 APP 成功的关键。本研究中,APP 组背痛发生率略低于对照组,可能是患者耐受性和依从性更好的原因。为了改善患者 APP 依从性,本研究采取目标分解(能耐受的情况下尽可能延长俯卧位时间,每日进行多次俯卧位来提高累计俯卧位时间)、变换体位(俯卧位、侧卧位、坐位、下地活动)、药物辅助(个别患者适当镇静、对症止痛)等措施。此外,有经验的团队参与管理也是保证 APP 实施的重要因素。

本研究也存在局限性。首先,本研究为单中心回顾性研究,不能排除存在病例选择偏倚及存在其他混杂因素对结果的影响。第二,本研究选择每日 12 h 的 APP 时间是基于指南^[9]对 ARDS 患者的推荐,使患者获益的每日 APP 最佳持续时间还需要进一步研究。第三,由于本研究为小样本研究,相关研究结论需要更大样本量研究进一步证实。

总之,在本组奥密克戎变异株所致的有重症高危因素或氧储备能力下降的普通型新冠肺炎患者中,早期 APP 可以缩短患者的核酸转阴时间和住院时间,但是还不能确定早期 APP 对预防病情进展的作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Long B, Carius BM, Chavez S, et al. Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician: presentation and evaluation [J]. *Am J Emerg Med*, 2022, 54: 46–57. DOI: 10.1016/j.ajem.2022.01.028.
- [2] Abdullah F, Myers J, Basu D, et al. Decreased severity of disease during the first global omicron variant covid-19 outbreak in a large hospital in Tshwane, South Africa [J]. *Int J Infect Dis*, 2022, 116: 38–42. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.12.357.
- [3] Sun Q, Qiu HB, Huang M, et al. Lower mortality of COVID-19 by early recognition and intervention: experience from Jiangsu Province [J]. *Ann Intensive Care*, 2020, 10 (1): 33. DOI: 10.1186/s13613-020-00650-2.
- [4] Touchon F, Trigui Y, Prud'homme E, et al. Awake prone positioning for hypoxaemic respiratory failure: past, COVID-19 and perspectives [J]. *Eur Respir Rev*, 2021, 30 (160): 210022. DOI: 10.1183/16000617.0022-2021.
- [5] 王涛,徐前程,秦雪梅,等.高流量氧疗联合俯卧位治疗 4 例重型新型冠状病毒肺炎患者的经验总结 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2020, 27 (2): 186–189. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.02.013.
- [6] 陈道南,田锐,王瑞兰.清醒俯卧位通气和新型冠状病毒肺炎 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2022, 29 (1): 104–106. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.01.024.
- [7] 国家卫生健康委员会.新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版) [EB/OL]. (2020-08-19) [2022-02-23]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/downloadFiles/a449a3e2e2c94d9a856d5faea2ff0f94.pdf>.
- [8] Elharrar X, Trigui Y, Dols AM, et al. Use of prone positioning in nonintubated patients with COVID-19 and hypoxemic acute respiratory failure [J]. *JAMA*, 2020, 323 (22): 2336–2338. DOI: 10.1001/jama.2020.8255.
- [9] American Thoracic Society, European Society of Intensive Care Medicine, and Society of Critical Care Medicine. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195 (9): 1253–1263. DOI: 10.1164/rccm.201703-0548ST.
- [10] 徐燕,孟玫,刘娇,等.危重型新型冠状病毒肺炎患者俯卧位通气实操流程 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33 (4): 393–398. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210224-00112.
- [11] 杜玉明,李岩,孙荣青,等.俯卧位通气对重症肺炎患者氧合影响的 Meta 分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30 (4): 327–331. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.04.008.
- [12] Munshi L, Del Sorbo L, Adhikari NKJ, et al. Prone position for acute respiratory distress syndrome. A systematic review and Meta-analysis [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2017, 14 (Supplement_4): S280–S288. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201704-343OT.
- [13] PROSEVA Study Group. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368 (23): 2159–2168. DOI: 10.1056/NEJMoA1214103.
- [14] Ding L, Wang L, Ma WH, et al. Efficacy and safety of early prone positioning combined with HFNC or NIV in moderate to severe ARDS: a multi-center prospective cohort study [J]. *Crit Care*, 2020, 24 (1): 28. DOI: 10.1186/s13054-020-2738-5.
- [15] Xu QC, Wang T, Qin XM, et al. Early awake prone position combined with high-flow nasal oxygen therapy in severe COVID-19: a case series [J]. *Crit Care*, 2020, 24 (1): 250. DOI: 10.1186/s13054-020-02991-7.
- [16] Despres C, Brunin Y, Berthier F, et al. Prone positioning combined with high-flow nasal or conventional oxygen therapy in severe Covid-19 patients [J]. *Crit Care*, 2020, 24 (1): 256. DOI: 10.1186/s13054-020-03001-6.
- [17] Oxford Respiratory Group. Successful awake proning is associated with improved clinical outcomes in patients with COVID-19: single-centre high-dependency unit experience [J]. *BMJ Open Respir Res*, 2020, 7 (1): e000678. DOI: 10.1136/bmjresp-2020-000678.
- [18] Awake Prone Positioning Meta-Analysis Group. Awake prone positioning for non-intubated patients with COVID-19-related acute hypoxaemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Respir Med*, 2022, 10 (6): 573–583. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00043-1.
- [19] Curley GF, Laffey JG, Zhang HB, et al. Biotrauma and ventilator-induced lung injury: clinical implications [J]. *Chest*, 2016, 150 (5): 1109–1117. DOI: 10.1016/j.chest.2016.07.019.
- [20] Argentine Collaborative Group on High Flow and Prone Positioning. Impact of exposure time in awake prone positioning on clinical outcomes of patients with COVID-19-related acute respiratory failure treated with high-flow nasal oxygen: a multicenter cohort study [J]. *Crit Care*, 2022, 26 (1): 16. DOI: 10.1186/s13054-021-03881-2.
- [21] Raouf S, Nava S, Carpati C, et al. High-Flow, noninvasive ventilation and awake (nonintubation) proning in patients with coronavirus disease 2019 with respiratory failure [J]. *Chest*, 2020, 158 (5): 1992–2002. DOI: 10.1016/j.chest.2020.07.013.

(收稿日期: 2022-04-18)