

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2020.05.0498

· 专题报道 ·

支气管镜技术在新型冠状病毒肺炎诊断中的应用及相关职业防护

宁允叶, 黄海东, 白冲*

海军军医大学(第二军医大学)长海医院呼吸与危重症医学科, 上海 200433

[摘要] 由严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)引起的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)已发展为全球大流行,对民众健康和经济发展造成严重影响。本文总结了SARS-CoV-2首次分离、鉴定样本的来源及病毒RNA病原学检测过程中存在的问题,探讨了支气管镜技术应用于COVID-19诊断的必要性和局限性,阐述了在对COVID-19患者进行支气管镜操作中的职业防护措施,提出加快研发支气管镜操作相关的一次性防护装置的重要性。

[关键词] 支气管镜检查; 新型冠状病毒肺炎; 诊断; 职业防护

[中图分类号] R 511 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2020)05-0498-04

Application of bronchoscopy in diagnosis of coronavirus disease 2019 and related occupation protection

NING Yun-ye, HUANG Hai-dong, BAI Chong*

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Changhai Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] Coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has become a global pandemic and led to a serious impact on public health and economic development. This paper summarizes the source of the first isolated and identified SARS-CoV-2 samples and the problems present in the etiology detection of virus RNA. The necessity and limitation of bronchoscopy use in the diagnosis of COVID-19 were discussed and the occupation protection measures for bronchoscopy in COVID-19 were emphasized. It is important to accelerate the development of new disposable protective devices for the bronchoscopic examination.

[Key words] bronchoscopy; coronavirus disease 2019; diagnosis; occupation protection

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2020, 41(5): 498-501]

新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)是由严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)感染引起的传染病,已发展为全球大流行。截至2020年3月1日,我国COVID-19累计确诊80 026例,累计死亡2 912例^[1],严重威胁着人民群众的健康和生命安全,给经济和社会稳定发展造成了巨大损失。

1 SARS-CoV-2的发现——支气管镜提供了SARS-CoV-2分离、鉴定样本

在COVID-19暴发早期,Wu等^[2]对1例肺炎患者的支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)样本进行了基因组RNA测序,鉴定出一种新型RNA冠状病毒;武汉金银潭医院在

不明原因肺炎患者上呼吸道采集的标本中没有找到病原体,随即通过支气管镜在右下叶行肺泡灌洗,Zhu等^[3]以从3例患者BALF样本中提取的RNA为模板进行克隆、测序,筛查出 β 属冠状病毒,通过qRT-PCR进行特异片段扩增鉴定,并利用BALF感染体外培养的人气道上皮细胞,在培养上清中观察到并分离出病毒毒株,然后经全基因组测序加以验证。Chen等^[4]采用宏基因组二代测序技术(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)对从2例患者BALF样本中提取的RNA进行测序,证实SARS-CoV-2是导致COVID-19的病原体。

2 SARS-CoV-2病原学诊断现状及存在问题

COVID-19的潜伏期长,Huang等^[5]报道的

[收稿日期] 2020-03-02 [接受日期] 2020-04-15

[基金项目] 卫生行业科研专项(201302017). Supported by Special Project for Healthcare Scientific Research (201302017).

[作者简介] 宁允叶,博士,副研究员. E-mail: happyfoliage@126.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31161312, E-mail: bc7878@sohu.com

COVID-19 患者流行病学、临床、实验室和影像学特征结果显示, SARS-CoV-2 感染者从发病到出现呼吸困难症状的中位时间为 8 d。Guan 等^[6]对 1 099 例 COVID-19 患者的分析发现, SARS-CoV-2 感染中位潜伏期为 3 (0~24) d。2020 年 2 月 21 日报道湖北神农架林区 1 例 COVID-19 患者的潜伏期长达 27 d^[7], 之后还发现个别有超长潜伏期的无症状患者。据中国疾病预防控制中心统计, 无症状 SARS-CoV-2 感染者比例达 1.2%^[8]。

SARS-CoV-2 的人际传播性强^[6,9-10], 人与人之间的传播率 (R_0) 为 2~3^[11], 家庭、社区聚集性病例多有发生。除确诊病例外, 无症状病毒携带者 (胸部 CT 表现正常) 也具有传染性, 可以传播 COVID-19, 易于引发家庭聚集性感染^[12]。截至 2020 年 3 月 1 日, 全国尚有疑似病例 715 例, 4 万余人仍在接受医学观察^[1]。目前临床上尚没有针对 SARS-CoV-2 的疫苗或特异性抗病毒药物, 因此, 早诊断、早隔离、早治疗对 COVID-19 的有效防控具有重大意义。

目前核酸检测仍是确诊 SARS-CoV-2 感染病原学检测手段, 即依赖于 qRT-PCR 检测, 其准确率取决于样本的可靠性。国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒感染的肺炎实验室检测技术指南 (第四版)》^[13]明确规定, 每例患者必须采集急性期呼吸道标本, 包括上呼吸道标本 (咽拭子、鼻拭子、鼻咽抽取物等) 和下呼吸道标本 (深咳痰液、呼吸道抽取物、支气管灌洗液、肺泡灌洗液、肺活组织检查标本等)。目前临床大多采用上呼吸道标本及痰液。然而早期、症状轻微或无症状、无影像学表现的潜伏期或潜在高风险患者 (有密切接触史) 的病毒载量低, 上呼吸道样本存在无法提取有效核酸量、PCR 扩增失败而导致假阴性的风险。Xie 等^[14]报道多例 CT 显示典型双肺片状磨玻璃影, 伴有病毒感染症状但连续多次拭子核酸阴性直至 1 周后病毒核酸检测才呈阳性的病例。因此临床采用上呼吸道标本进行病原学检测时漏诊率高, 这为 COVID-19 的防控带来巨大风险与挑战。

3 支气管镜技术用于 COVID-19 诊断的必要性

部分 COVID-19 患者病情进展快, 且危重型患者的血浆会出现致命的细胞因子风暴, 死亡风险高^[5,15]。有效获取可靠的临床检测标本、提高有接触史的无症

状感染者及疑似患者的筛查准确率, 对于及早隔离病毒携带者、切断传播源、减少新增感染风险、有效降低危重型的发生率至关重要。与已知人冠状病毒感染不同, SARS-CoV-2 感染上呼吸道症状很少见^[16]。现有病理研究结果中, Tian 等^[17]报道 COVID-19 患者早期病变为间质少许淋巴细胞浸润、肺泡 II 型上皮细胞损伤; Xu 等^[18]报道 COVID-19 患者存在弥漫性肺泡损伤、肺泡上皮细胞脱落。临床上发现 SARS-CoV-2 多侵犯肺实质, CT 检查可见多发磨玻璃影、斑片影、实变影, 而支气管镜下气管支气管黏膜未见明显异常, 也未见明显的分泌物, COVID-19 患者痰少或无痰。尸体解剖结果提示 SARS-CoV-2 主要引起深部气道、肺泡损伤为特征的炎症反应^[19], 这些基础研究结果和临床观察到的现象进一步证实了 SARS-CoV-2 主要攻击肺实质, 提示支气管镜对于获取有效检测 SARS-CoV-2 的标本极为重要。北京中日友好医院 1 例 COVID-19 患者入院前 3 次咽拭子 SARS-CoV-2 核酸检测均为阴性, 入院后通过 BALF 样本 SARS-CoV-2 核酸检测才得以确诊^[20]。Liu 等^[21]在进行 10 例患者的咽拭子和 BALF 样本的 SARS-CoV-2 RNA qRT-PCR 检测时发现, SARS-CoV-2 RNA 除仅在 1 例患者咽拭子中呈弱阳性表达 (Ct 值为 32.5, 该患者 1 周治愈出院) 外, 有 3 例在 BALF 样本中呈强阳性而在咽拭子中呈阴性, 另有 1 例在 BALF 样本中呈强阳性 (Ct 值为 19.2), 而在咽拭子中呈弱阳性 (Ct 值为 33.5)。这些结果表明 BALF 在 COVID-19 病原体核酸筛查中优于咽拭子, 提示支气管镜肺泡灌洗对 COVID-19 排除或确诊样本的采集十分必要。

4 COVID-19 临床诊断样本需求与支气管镜技术实际操作风险

COVID-19 是一种新的突发呼吸道传染病, 人群没有免疫力, 普遍易感。目前湖北省已有超过 3 000 名医护人员感染^[22]。SARS-CoV-2 传播途径目前已经明确, 主要通过接触传播和飞沫传播^[23], 也存在气溶胶传播的可能性。飞沫是指唾液小滴, 粒径通常 >100 μm , 多为 1~5 mm^[24], 但在空气悬浮过程中易于失去水分而形成 <10 μm 的飞沫核; 气溶胶是指直径为 0.001~100 μm 的悬浮颗粒, 说话、咳嗽、打喷嚏等均会大量产生, 其疾病传播风险与生物因素 (病原微生物) 和环境因素 (通风设

备、温度、相对湿度等)有关,是呼吸系统传染病病原体重要的传播途径^[25]。对于与患者近距离接触的医务工作者,感染风险便大大增加。

在支气管镜操作过程中,医务人员须与患者近距离接触,患者咳嗽、用力呼吸等可产生大量飞沫或气溶胶,污染室内环境、设备,甚至喷射或飞溅至操作人员的角膜、皮肤、衣物等,极大增加了患者与医护之间和患者之间交叉感染风险,鉴于此,《2019新型冠状病毒感染疫情防控期间开展支气管镜诊疗指引(试行)》不推荐将支气管镜检查作为诊断 SARS-CoV-2 感染采样的常规手段^[26]。但是,如果患者被高度怀疑为 COVID-19,而之前其他检测方法未能获得病原学依据的,应该在患者恰当镇静、医患均做好充分防护条件下行支气管镜灌洗并获得 BALF 以明确诊断,这对气管镜操作相关职业防护提出了更高要求。

5 支气管镜技术用于 COVID-19 诊断的职业防护措施

随着支气管镜技术的广泛应用,相关医护人员的职业防护日益受到重视^[27-28]。针对 SARS-CoV-2 的高传染风险,探索有效的支气管镜操作防护措施、制订当前疫情下支气管镜诊疗操作的规范流程,确保支气管镜操作的职业安全,有效获取下呼吸道标本充分且安全地发挥气管镜技术在 COVID-19 诊治中的作用迫在眉睫。

传染性疾病相关飞沫、气溶胶可通过隔离感染源、使用负压通风系统、个人穿戴防护服进行防护^[25]。常规性支气管镜室对飞沫或气溶胶的防护措施一般采用管理传染源、预防接种、安置排风机及高效空气过滤器、物理防护和紫外线空气消毒等^[27]。目前临床上针对 SARS-CoV-2 的防护主要依靠操作人员使用个人物理防护、采取尽量避免或减少患者飞沫或气溶胶产生的措施、负压操作间及紫外线或消毒剂消毒环境等。

行支气管镜下诊疗操作时必须在单独房间内,如果条件允许应在特定的负压病房进行。所有的操作相关物品、防护用品做到专人专用,尽量使用一次性物品(包括支气管镜)。操作相关医务人员须按照《医院隔离技术规范》进行三级防护,包括穿戴防护服、医用防护口罩(N95)、防护眼镜或面罩、双层以上手套,如有条件可以用负压吸

引头罩。

推荐静脉诱导及表面麻醉相结合的方式,采用喉罩或气管插管建立人工气道,并给予充分镇静,使患者在整个操作过程中无咳嗽,以最大限度地降低飞沫和气溶胶传播风险。在患者氧合允许的情况下,在可弯曲支气管镜操作过程中,暂停麻醉机辅助通气,待气管镜退出气道后再予辅助通气。所取得的 BALF 等样本要严格按照传染标本、防污染流程送检。

每例操作结束,相关器械必须就地洗消,避免远距离运输造成二次污染。支气管镜要用全自动清洗机清洗。要严格按照《医疗机构消毒技术规范》,做好支气管镜主机及其他相关设备、诊疗床、地面等的清洁与消毒,可用 500 mg/L 的含氯消毒液擦拭消毒。按照《医院空气净化管理规范》要求进行空气消毒,室间用紫外线照射消毒,每次照射时间 ≥ 30 min。在支气管镜检查过程中产生的所有医疗废物应根据《医疗废物管理条例》和《医疗卫生机构医疗废物管理办法》有关规定进行处置和管理。

6 小结

支气管镜技术在 COVID-19 临床诊疗中的价值很大,但鉴于当前疫情形势,COVID-19 相关气管镜操作职业风险极大,对此,我们需要有清醒的认识和科学的防护措施。同时,加快研发气管镜操作相关、能有效隔绝患者飞沫和呼吸道气溶胶的一次性防护装置,对于有效扩大气管镜在 SARS-CoV-2 检测样本获取方面的安全应用范围和指征均具有积极的意义,也可为日后常规气管镜操作时医护人员的有效防护提供保障。

[参考文献]

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会卫生应急办公室. 截至3月1日24时新型冠状病毒肺炎疫情最新情况[EB/OL]. (2020-03-02)[2020-03-02]. <http://www.nhc.gov.cn/yjb/s7860/202003/5819f3e13ff6413ba05fdb45b55b66ba.shtml>.
- [2] WU F, ZHAO S, YU B, CHEN Y M, WANG W, SONG Z G, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China[J]. *Nature*, 2020, 579: 265-269.
- [3] ZHU N, ZHANG D Y, WANG W L, LI X W, YANG B, SONG J D, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019[J]. *New Engl J Med*, 2020, 382: 727-733.

- [4] CHEN L J, LIU W Y, ZHANG Q, XU K, YE G M, WU W C, et al. RNA based mNGS approach identifies a novel human coronavirus from two individual pneumonia cases in 2019 Wuhan outbreak[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9: 313-319.
- [5] HUANG C L, WANG Y M, LI X W, REN L L, ZHAO J P, HU Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet*, 2020, 395: 497-506.
- [6] GUAN W J, NI Z Y, HU Y, LIANG W H, OU C Q, HE J X, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China[J/OL]. *medRxiv*, 2020. doi: 10.1101/2020.02.06.20020974.
- [7] 神农架新闻网. 我区新增一例新冠肺炎确诊病例[EB/OL]. (2020-02-21)[2020-03-02]. http://www.snj.gov.cn/ztl/2020zt/jzfp/202002/t20200221_2144877.html.
- [8] 中国疾病预防控制中心新型冠状病毒肺炎应急响应机制流行病学组. 新型冠状病毒肺炎流行病学特征分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2020, 41: 145-151.
- [9] CHAN J F, YUAN S F, KOK K H, TO K K, CHU H, YANG J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster[J]. *The Lancet*, 2020, 395: 514-523.
- [10] LI Q, GUAN X H, WU P, WANG X Y, ZHOU L, TONG Y Q, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia[J]. *New Engl J Med*, 2020, 382: 1199-1207.
- [11] LIU Y, GAYLE A A, WILDER-SMITH A, ROCKLÖV J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus[J/OL]. *J Travel Med*, 2020, 27: taaa021. doi: 10.1093/jtm/taaa021.
- [12] BAI Y, YAO L, WEI T, TIAN F, JIN DY, CHEN L, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19[J/OL]. *JAMA*, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.2565.
- [13] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎实验室检测技术指南(第四版)[EB/OL]. (2020-02-07)[2020-03-02]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/573340613ab243b3a7f61df260551dd4.shtml>.
- [14] XIE X, ZHONG Z, ZHAO W, ZHENG C, WANG F, LIU J. Chest CT for typical 2019-nCoV pneumonia: relationship to negative RT-PCR testing[J/OL]. *Radiology*, 2020. doi: 10.1148/radiol.202000343.
- [15] WANG D, HU B, HU C, ZHU F F, LIU X, ZHANG J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus—infected pneumonia in Wuhan, China[J]. *JAMA*, 2020, 323: 1061-1069.
- [16] WANG C, HORBY P W, HAYDEN F G, GAO G F. A novel coronavirus outbreak of global health concern[J]. *Lancet*, 2020, 395: 470-473.
- [17] TIAN S F, HU W D, NIU L, LIU H, XU H B, XIAO S Y. Pulmonary pathology of early phase SARS-COV-2 pneumonia[J/OL]. *Preprints*, 2020. doi: 10.20944/preprints202002.0220.v1.
- [18] XU Z, SHI L, WANG Y J, ZHANG J Y, HUANG L, ZHANG C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8: 420-422.
- [19] 刘茜, 王荣帅, 屈国强, 王云云, 刘盼, 朱英芝, 等. 新型冠状病毒肺炎死亡尸体系统解剖大体观察报告[J]. *法医学杂志*, 2020, 36: 21-23.
- [20] 北晚微健康. 中日友好医院—感染者三次咽拭子核酸检测均为阴性[EB/OL]. (2020-02-09)[2020-03-02]. https://www.sohu.com/a/371752571_374903.
- [21] LIU Y X, YANG Y, ZHANG C, HUANG F M, WANG F X, YUAN J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury[J]. *Sci China Life Sci*, 2020, 63: 364-374.
- [22] 央视网. 中央指导组: 疫情早期湖北超3 000名医护人员感染 驰援医护人员目前无感染报告[EB/OL]. (2020-03-06)[2020-03-06]. <http://m.news.cctv.com/2020/03/06/ARTIIVm8Jg7M16LlqxWtNCeM0200306.shtml>.
- [23] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第五版)的通知[EB/OL]. (2020-02-05)[2020-03-02]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440.shtml>.
- [24] WANG J, DU G. COVID-19 may transmit through aerosol[J/OL]. *Irish J Med Sci (1971-)*, 2020. doi: 10.1007/s11845-020-02218-2.
- [25] TANG J W, LI Y, EAMES I, CHAN P K, RIDGWAY G L. Factors involved in the aerosol transmission of infection and control of ventilation in healthcare premises[J]. *J Hosp Infect*, 2006, 64: 100-114.
- [26] 中华医学会呼吸病学分会介入呼吸病学学组. 2019新型冠状病毒肺炎疫情防控期间开展支气管镜诊疗指引(试行)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43: 199-202.
- [27] CHEN K, BAI C. Occupational adverse effects and protective factors in bronchoscopy[J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11: 1651-1661.
- [28] 中华医学会呼吸病学分会呼吸治疗学组. 新型冠状病毒肺炎感染重型及危重型患者呼吸治疗相关操作防护措施专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43: 288-296.