



第二军医大学学报

Academic Journal of Second Military Medical University

ISSN 0258-879X, CN 31-1001/R

## 《第二军医大学学报》网络首发论文

题目： 高压氧治疗重症新型冠状病毒肺炎患者救治中的疗效分析  
作者： 陈锐勇，唐艳超，仲小玲，梁奕，李卜军，陶晓岚，廖昌波  
收稿日期： 2020-04-06  
网络首发日期： 2020-04-29  
引用格式： 陈锐勇，唐艳超，仲小玲，梁奕，李卜军，陶晓岚，廖昌波. 高压氧治疗重症新型冠状病毒肺炎患者救治中的疗效分析. 第二军医大学学报.  
<http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1001.R.20200429.1212.002.html>



**网络首发：**在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

**出版确认：**纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

## 高压氧治疗重症新型冠状病毒肺炎患者救治中的疗效分析

陈锐勇<sup>1Δ</sup>, 唐艳超<sup>2Δ</sup>, 仲小玲<sup>3✉</sup>, 梁奕<sup>4</sup>, 李卜军<sup>5</sup>, 陶晓岚<sup>3</sup>, 廖昌波<sup>6</sup>

1. 海军军医大学(第二军医大学)海军特色医学中心潜水与高压医学研究室, 上海 200433

2. 空军杭州特勤疗养中心疗养三区, 杭州 310002

3. 武汉长江航运总医院高压氧科, 武汉 430010

4. 武汉长江航运总医院 CT 室, 武汉 430010

5. 武汉长江航运总医院重症监护室, 武汉 430010

6. 海军军医大学(第二军医大学)海军特色医学中心援潜救生医学与装备技术训练队, 上海 200433

✉通信作者 Tel: 027-82451800, E-mail: 18971556652@189.cn

**摘要** 目的 分析重症新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者高压氧治疗(HBOT)显著疗效的潜在机制。方法 武汉长江航运总医院5例COVID-19患者, 年龄为24~69岁, 因常规治疗不能控制病情恶化且存在进行性低氧血症而接受HBOT。每天1次HBOT, 15 min 匀速加压至2.0 ata(患者1)或1.6 ata(患者2~5), 停留90 min(首次治疗)或60 min(随后治疗), 然后20 min 减压至常压, HBOT全程无间歇面罩吸氧。病房脉搏血氧饱和度(SpO<sub>2</sub>)日均值连续2 d 超过95%结束HBOT治疗。采集患者症状、呼吸频率、SpO<sub>2</sub>、动脉血气分析结果、血常规、凝血功能、高敏C-反应蛋白(hs-CRP)和胸部CT检查结果。采用配对t检验比较治疗前后各指标的差异。结果 首次HBOT治疗后所有患者症状体征均开始好转。开始HBOT治疗第4天平卧位呼吸急促消失, 第5天后消化道症状完全消失, 仅胸痛、静息和活动状态下的呼吸急促残存轻微症状。结束HBOT疗程后, 患者呼吸频率较HBOT前下降[ (27.20±5.40)/min vs (20.80±2.28)/min, P<0.05 ]。病房监测SpO<sub>2</sub>均在引入HBOT后逐日回升, 日平均SpO<sub>2</sub>分别在第1、2、3、3、6次HBOT治疗(平均3次)后恢复至95%以上。首次HBOT减压后SpO<sub>2</sub>为(93.60±0.07)%, 高于加压前的(73.20±6.42)% (P<0.05), 第3次HBOT前后即刻相比差异无统计学意义(P>0.05)。第2、3次HBOT加压前即刻SpO<sub>2</sub>较首次加压前即刻相比均升高(p均<0.05)。引入HBOT前, 患者的动脉血二氧化碳分压(PaCO<sub>2</sub>)为(31.48±3.40) mmHg 低于正常值范围[ (35~45) mmHg ]。HBOT后PaO<sub>2</sub> [ (130.20±18.58) mmHg ]、SaO<sub>2</sub> [ (98.40±0.55) % ]、淋巴细胞百分比 [ (20.78±7.42) % ]和淋巴细胞计数 [ (1.09±0.24) ×10<sup>9</sup>/L ]较HBOT前 [ (61.60±15.24) mmHg、(73.20±6.43) %、(9.46±6.21) %、(0.61±0.35) ×10<sup>9</sup>/L ]均升高, FIB水平 [ (2.97±0.27) g/L ]和hs-CRP水平 [ (7.76±6.95) mg/L ]较HBOT前 [ (4.45±0.94) g/L、(30.36±1.27) mg/L ]均降低, 差异均有统计学意义(p均<0.05)。血乳酸和D-二聚体水平均回降 [ (2.16±1.71) vs (1.13±0.10) mmol/L、(1.84±1.29) vs (0.42±0.13) mg/L ], 但差异均无统计学意义(p均>0.05)。患者HBOT前均有重症COVID-19典型肺部CT影像学改变, HBOT后均有所改善。结论 持续性低氧血症诱发的全身性系统性缺氧或许是重症COVID-19患者病情恶化的主要原因。COVID-19的呼吸功能障碍以肺泡换气功能障碍为主, HBOT可能是纠

收稿日期: 2020-04-06

基金项目: 海军特色医学中心科学战“疫”快速响应专项(20M0201)。

作者简介: 陈锐勇, 博士, 副研究员. E-mail: chenruiyong\_nmri@163.com; 唐艳超, 博士, 主任护师. E-mail: tycent@163.com

英文基金项目: Supported by Special Scientific Item for Quick Response to Epidemic of Naval Medical Center (20M0201).

网络首发时间: 2020-04-29 12:17:30 网络首发地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1001.R.20200429.1212.002.html>

治重症 COVID-19 患者常压给氧无法控制的进行性低氧血症的最佳手段。HBOT 为处于持续缺氧的机体组织提供了充足氧供的有氧代谢间歇，有利于机体免疫功能、循环功能、应激水平的恢复，从而促进病情好转。

关键词 新型冠状病毒感染性疾病 ( COVID-19 ) ; 高压氧治疗 ( HBOT ) ; 低氧血症 ; 缺氧

## Effects of Hyperbaric Oxygen Therapy in treatment of Severe Patients with COVID-19 Pneumonia

Chen Rui-yong<sup>1 Δ</sup>, Tang Yan-chao<sup>2 Δ</sup>, Zhong Xiao-ling<sup>3 ☒</sup>, Liang Yi<sup>4</sup>, Li Bu-jun<sup>5</sup>, Tao Xiao-lan<sup>3</sup>, Liao Chang-bo<sup>6</sup>

1. Department of Diving Medical Research, Naval Special Medical Center, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

2. The Third District of Airforce Special Service Sanatorium, Hangzhou 310002, Zhejiang, China

3. Department of Hyperbaric Oxygen Therapy, General Hospital of the Yangtze River Shipping, Wuhan 430010, Hubei, China

4. CT Office, General Hospital of the Yangtze River Shipping, Wuhan 430010, Hubei, China

5. Intensive Care Unit, General Hospital of the Yangtze River Shipping, Wuhan 430010, Hubei, China

6. Military Diving Technique Training Center, Naval Special Medical Center, Naval Medical University (Secondary Military Medical University), Shanghai 200433, China

☒Tel: 027-82451800, E-mail: 18971556652@189.cn

**Abstract** Objective This retrospective study of clinical data was to explore the efficiency of HBOT in the treatment of severe patients with COVID-19 pneumonia. Methods Five patients, aged 24-69 years old, COVID-19 positive, HBOT were introduced after routine therapies failed to stop deterioration and presentation of progressive hypoxia in the General Hospital of the Yangtze River Shipping in Wuhan, China. Daily once HBO treatment is compressing to bottom depth 2.0 ATA (Patient 1) or 1.6 ATA (Patient 2-5) in 15min, bottom time was first 90 min in first treatment and 60 min followed, then decompressing in 20 min. Patients inhaled oxygen with the mask of BIBS continuously without air-break under pressure. Treatment stopped 2 days after the mean of daily finger pulse oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>) above 95%. Data collection included symptoms, respiratory rate (RR), SpO<sub>2</sub>, arterial blood gas analysis, blood cell count, coagulation function test, high-sensitivity C-reactive protein (CRP) and chest computed tomography (CT). The data were analyzed by paired t-test (two-tail). Results The symptomatic improvement of each patient was occurred after the first HBOT. Supine shortness of breath disappeared on the 4th day after initiation of HBOT, and digestive tract symptoms after the 5th day. After HBOT, RR decreased than before ((27.20±5.40)/min vs (20.80±2.28)/min, P<0.05). After introducing HBOT, daily SpO<sub>2</sub> in the ward was increased day by day. Mean values of daily SpO<sub>2</sub> of 5 patients recovered above 95% in 1 to 6 days (mean 3 days). SpO<sub>2</sub> alongside of chamber after decompression was higher than that before compression in the first and second HBOT (all P<0.05), but not the third (P>0.05). SpO<sub>2</sub> before compression of the second and third HBOT were higher than that of the first HBOT (all P<0.05). Before introducing HBOT, patients presented PaCO<sub>2</sub> ((31.48±3.40) mmHg) lower than normal ranges (35-45 mmHg). After finishing HBOT course, PaO<sub>2</sub> ((130.20±18.58) mmHg), SaO<sub>2</sub> ((98.40±0.55)%), lymphocyte% ((20.78±7.42)%) and lymphocyte count ((1.09±0.24)×10<sup>9</sup>/L) were significantly higher than that before introducing HBOT ((61.60±15.24) mmHg, (73.20±6.43)%, (9.46±6.21)%, (0.61±0.35)×10<sup>9</sup>/L), while blood levels of FIB ((2.97±0.27) g/L) and CRP ((7.76±6.95) mg/L) were significantly declined (all P<0.05). Blood levels of lactate and D-dimer after finishing HBOT were obviously but not statistically significantly decreased than that before HBOT (p>0.05). CT showed obvious improvement of pulmonary lesions after HBOT. Conclusion Our results suggested that the very consistent clinical response of all patients can't be explained by the occasionality. Systemic hypoxia caused by progressive hypoxemia may be the main cause for the deterioration. HBOT is responded to the overall clinical outcome by provide intermittent sufficient oxygen supplement to reboot tissues and cells under continuous hypoxia injury, then to the improvement of immune function, peripheral circulation and lung pathology. The underlying mechanism is discussed, and suggests that HBOT reduce the mortality of severe patients with COVID-19 pneumonia.

**Key words** COVID-19 pneumonia; hyperbaric oxygen therapy; hypoxemia; hypoxia

新型冠状病毒肺炎 ( coronavirus disease 2019, COVID-19 ) 已经成为一种全球大流行的传染性疾病。由于缺乏特异性抗病毒药物，支持治疗是其主要治疗方法<sup>[1]</sup>。临床研究证明，COVID-19 死亡患者以肺实质的典型病理变化为特征，最终发生进行性低氧血症、乳酸血症、呼吸窘迫综合征 ( respiratory distress syndrome, ARDS ) 和急性呼吸衰竭等<sup>[2-5]</sup>。鼻导管和面罩吸氧、无创和有创通

气、人工膜肺 (Extracorporeal Membrane Oxygenation, ECMO) 等常压氧疗方法被广泛用于 COVID-19 治疗, 但重症患者死亡率依然居高不下<sup>[4,5]</sup>, 甚至有报道称超过 60%<sup>[3]</sup>。这提示缺氧可能不是 COVID-19 主要问题, 也可能是因为现有氧疗对 COVID-19 的缺氧纠治效果不理想。

高压氧治疗 (hyperbaric oxygen therapy, HBOT) 是目前最强的无创氧疗方法, 设备性能稳定, 治疗程序技术成熟, 并且可以一次性多例患者同时治疗, 已在临床被广泛用于各种疾病所致难治性缺氧的治疗。自 2020 年 2 月 11 日起, 我们在武汉长江航运总医院高压氧科对 5 例因常压氧疗无法遏制进行性低氧血症的重症 COVID-19 患者施行 HBOT, 患者均症状缓解、病情改善。现分析该 5 例患者的临床数据, 试图探讨一致性疗效的潜在机制。

## 1 资料和方法

### 1.1 病例资料简述

5 例患者均严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 型 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 核酸检测阳性, 胸部 CT 检查均存在典型肺部影像学改变。

患者 1: 男, 69 岁, 因“发热 1 d”入院, 既往高血压、冠状动脉性心脏病、急性心肌梗死、冠状动脉植入术后。药物治疗包括甲基强的松龙 40 mg 每天 2 次)、免疫球蛋白 (20 g/d)、头孢曲松钠 (3 g/d)、阿比多尔 (0.2 g 每天 3 次), 1 个疗程 5 d, 2 个疗程。鼻导管吸氧 (3~5 L/min) 2 d、面罩吸氧 (5~8 L/min) 14 d 无法控制低氧血症进行性发展。入院 21 d 患者拒绝执行机械通气医嘱, 给予 HBOT 共 8 次。首次 HBOT 返回病房后改鼻导管吸氧 3 d, 后继续面罩吸氧 15 d。

患者 2: 男, 64 岁, 因“咳嗽发热 5 d”入院。既往高血压、冠状动脉性心脏病、糖尿病。药物治疗包括甲基强的松龙 (40 mg 每天 2 次)、免疫球蛋白 (20 g/d)、头孢曲松钠 (3 g/d)、阿比多尔 (0.2 g 每天 3 次)、利巴韦林 (0.5 g/d)、白蛋白 (10 g/d) (40 mg/d)、(20 g/d)、头孢曲松 (3 g/d) 1 个疗程。鼻导管吸氧 (3~5 L/min) 1 d、面罩吸氧 (5~8 L/min) 6 d, 低氧血症仍进行性恶化, 于入院 12 d 开始 HBOT 共 5 次。首次 HBOT 返回病房后改鼻导管吸氧 4 d, 后继续面罩吸氧 5 d。

患者 3: 男, 28 岁, 因“咳嗽咳痰 12 d、发热咽痛和胸痛 10 d”入院。药物治疗包括甲基强的松龙 (40 mg 每天 2 次)、免疫球蛋白 (20 g/d)、头孢曲松钠 (3 g/d)、阿比多尔 (0.2 g 每天 3 次)、利巴韦林 (0.5 g/d) 1 个疗程, 鼻导管吸氧 (3~5 L/min) 2 d、面罩吸氧 (5~8 L/min) 12 d、无创机械通气 2 d, 但患者肺部影像学发展迅速伴随低氧血症恶化, 于入院第 17 天接受无创机械通气, 低氧血症不见好转。入院 19 d 给予 HBOT 共 4 次。首次 HBOT 返回病房后, 继续面罩吸氧 2 d。

患者 4: 男, 53 岁, 因“咳嗽 1 周和发热 3 d”入院。药物治疗包括甲基强的松龙 (40 mg 每天 2 次)、免疫球蛋白 (20 g/d)、头孢曲松钠 (3 g/d)、阿比多尔 (0.2 g 每天 3 次)、利巴韦林 (0.5 g/d) 1 个疗程, 鼻导管吸氧 (3~5 L/min) 1 d、面罩吸氧 (5~8 L/min) 12 d, 患者病情继续恶化, 于入院 18 d 行 HBOT 共 3 次。首次 HBOT 返回病房后, 继续面罩吸氧 7 d。

患者 5: 女, 24 岁, 因“发热 3 d”入院。药物治疗包括甲基强的松龙 (40 mg 每天 2 次)、免疫球蛋白 (20 g/d)、头孢曲松钠 (3 g/d)、阿比多尔 (0.2 g 每天 3 次)、利巴韦林 (0.5 g/d), 鼻导管吸氧 (3~5 L/min) 1 d、面罩吸氧 (5~8 L/min) 12 d。入院第 14 天并发心肌炎, 于入院 19 d 予 HBOT 共 3 次。首次 HBOT 返回病房后, 继续面罩吸氧 9 d。

### 1.2 HBOT 治疗过程

采用高压氧舱系统 (GY2800D-A 型, 烟台宏远氧业股份有限公司) 每天 9: 00—10: 30 进行 1 次 HBOT。患者通过指定通道进入治疗舱, 换内置式呼吸系统面罩呼吸纯氧, 整个治疗过程持续吸氧, 无空气呼吸间歇。15 min 匀速加压至 2.0 ata (绝对大气压, 表压为 0.1 MPa) (患者 1)、1.6 ata (患者 2~5), 停留 90 min (首次治疗) 或 60 min (随后治疗), 然后 20 min 减压至常压。减压结束后, 患者经指定通道出舱离开返回病房。高压氧暴露过程舱内保持通风。

### 1.3 数据收集

回顾电子病历、护士记录、临床检查并询问患者，收集胸痛、呼吸急促（活动/静息/平卧）等呼吸道症状，恶心、腹泻、纳差等消化道症状，病房连续监测数据中每 4 h、舱旁加压前和减压后监测的氧分压（Part pressure of oxygen monitored by Pulse Oximeter, SpO<sub>2</sub>），动脉血气分析结果，血常规，凝血功能，高敏 C-反应蛋白（high-sensitivity C-reaction protein, hs-CRP），以及胸部 CT 数据。根据患者自评结果将症状分为轻度、中度、重度，分别赋值 1~3，并对其总和进行分析。

### 1.4 统计学处理

应用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。数据以  $\bar{x} \pm s$  表示，治疗前后比较采用配对 t 检验。双侧检验，检验水准（ $\alpha$ ）为 0.05。

## 2 结果

### 2.1 HBOT 前后临床表现

5 例患者均有轻微发热和咳嗽症状，但不严重且不持续存在。分析患者症状评分显示，HBOT 治疗前有明显的呼吸急促，且有一定程度的胸痛和消化道症状（图 1）。首次 HBOT 治疗后，上述症状均开始缓解。4 次 HBOT 后，平卧位呼吸急促消失，5 次后消化道症状完全消失，仅胸痛、静息和活动状态下的呼吸急促残存轻微症状。虽然 2 例患者只进行了 3 次 HBOT，1 例患者 4 次，但逐日改善持续存在。完成 HBOT 疗程后，患者呼吸频率较 HBOT 前下降 [ (27.20±5.40) /min vs (20.80±2.28) /min ]，差异有统计学意义 (t=4.355, P=0.012)。

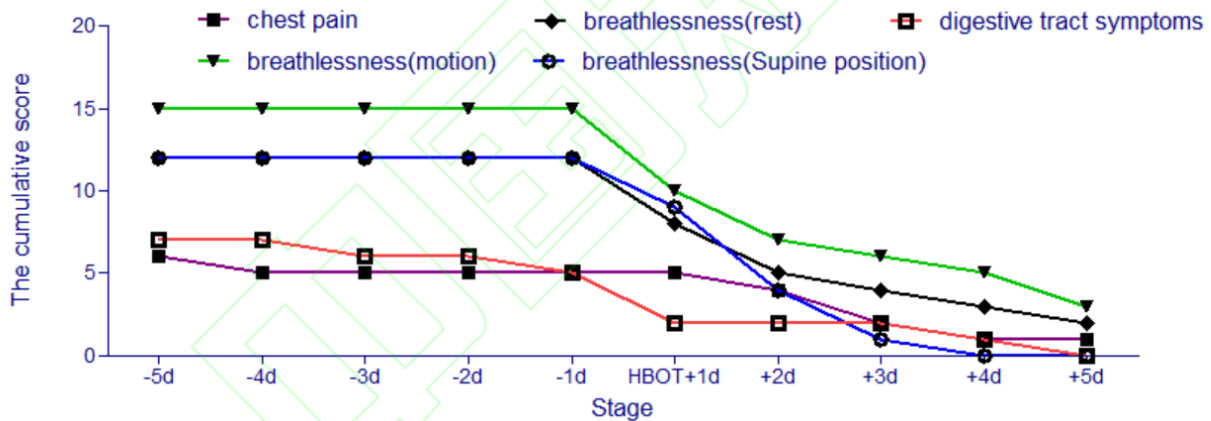


图 1 高压氧治疗前后 5 例新型冠状病毒肺炎患者症状评分变化  
Fig. 1 Symptom score changes of five coronavirus disease 2019 patients before and after hyperbaric oxygen therapy

### 2.2 无创血氧饱和度监测结果

如图 2 所示，病房监测 5 例患者的 SpO<sub>2</sub> 均为晨起时最低，随后逐步升高，夜间最高，随着 HBOT 次数增加相同时间点的 SpO<sub>2</sub> 均逐日升高，日平均 SpO<sub>2</sub> 分别在第 1（患者 5，100%）、2（患者 2，95.40%）、3（患者 3，96.40%；患者 4，97.00%）、6 次（患者 1，96.80%）HBOT 后恢复至 95% 以上。

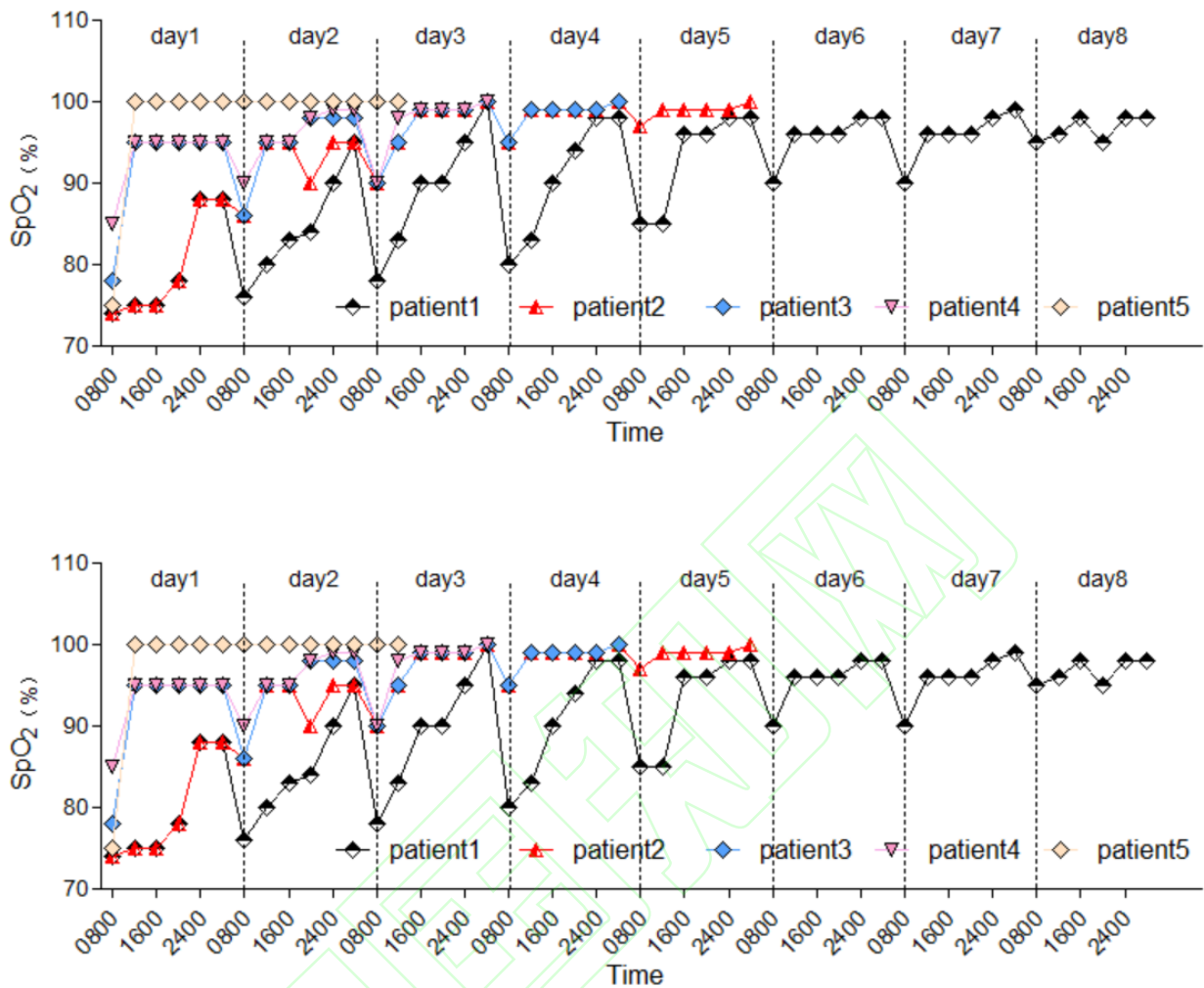


Fig. 2 Daily SpO<sub>2</sub> of 5 coronavirus disease 2019 patients after hyperbaric oxygen therapy

见图 3 所示, 在每次 HBOT 治疗加压前和减压后即刻监测患者的 SpO<sub>2</sub> 发现, 首次 HBOT 加压前即 9:00 的 SpO<sub>2</sub> 为  $(73.20 \pm 6.42)\%$ , 较晨起时即 8:00 的  $(77.20 \pm 4.66)\%$  更低。虽然 5 例患者在 HBOT 过程中 SpO<sub>2</sub> 均达到 99% 以上, 但首次 HBOT 治疗减压后的 SpO<sub>2</sub> 立即降至  $(93.60 \pm 0.07)\%$ , 虽然与加压前即刻比较升高 ( $t=8.427$ ,  $P=0.001$ ), 但仍未达到正常值水平。回到病房后 12:00 已经恢复到基础水平, 提示 HBOT 治疗并没有在体内储存大量的氧。第 2、3 次 HBOT 治疗加压前即刻 SpO<sub>2</sub> 较首次加压前即刻相比均升高 ( $t=7.333$ ,  $p=0.002$ ;  $t=5.489$ ,  $p=0.005$ ), 第 3 次 HBOT 前后即刻相比差异无统计学意义 ( $t=4.083$ ,  $p=0.055$ )。由于恢复良好, 日间 SpO<sub>2</sub> 连续 2 d 最低值均  $>95\%$ , 2 例患者仅接受了 3 次 HBOT, 1 例 4 次治疗。第 4 天起数据样本量相应减少, 未再进行前后比较。

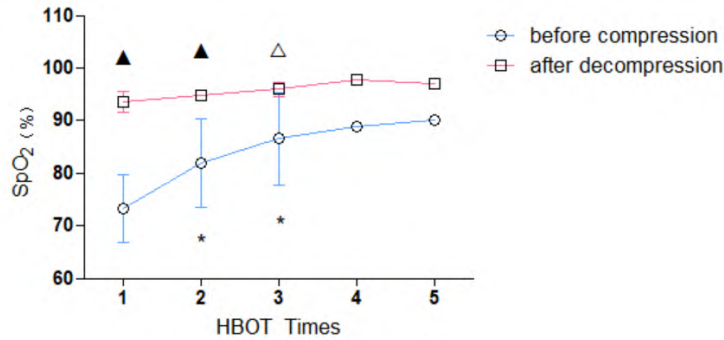


图3 5例新型冠状病毒肺炎患者每次高压氧治疗加压前和减压后即刻 SpO<sub>2</sub> 变化  
Fig. 3 SpO<sub>2</sub> of 5 coronavirus disease 2019 patients before and after hyperbaric oxygen therapy

\*p vs first day before compression; ^p vs first day after decompression; ▲ p vs same day before compression. 1-3<sup>th</sup> HBOT n=5, 4<sup>th</sup> n=3, 5<sup>th</sup> n=2, x±s

### 2.3 动脉血气分析结果

开始每天 1 次的 HBOT 前, 5 例患者在面罩吸氧条件下 [吸入气氧浓度分数 (FiO<sub>2</sub>) 为 0.4~0.6], PaO<sub>2</sub> 分别为 37、65、60、78 和 68 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 均处于中至重度呼吸衰竭状态。动脉血二氧化碳分压 (PaCO<sub>2</sub>) 分别为 30.4、37.0、30.0、32.0、28.0 mmHg, 除患者 2 其余均低于正常值 (正常参考值为 35~45 mmHg)。如表 1 所示, 动脉血氧饱和度 (SaO<sub>2</sub>) 在开始每天 1 次的 HBOT 治疗前明显降低, 而治疗后显著上升, 恢复到正常值范围, 同时血乳酸也明显回降。提示机体由于低氧血症存在一定程度的系统性无氧代谢。

表1 新型冠状病毒肺炎患者开始HBOT前和停止后的动脉血气分析结果 n=5, x±s  
Tab. 1 Arterial blood gas analysis of coronavirus disease 2019 patients before and after HBOT

Parameter	Before HBOT	After HBOT	t value	p value
pH	7.43 ± 0.05	7.48 ± 0.05	-4.38	0.005
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	61.60 ± 15.24	130.20 ± 18.58	-0.969	0.370
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	31.48 ± 3.40	34.86 ± 3.66	-0.126	0.904
Hematocrit (%)	27.00 ± 6.82	26.20 ± 2.28	-0.391	0.710
SaO <sub>2</sub> (%)	77.60 ± 3.85	98.40 ± 0.55	-1.338	0.229
Na <sup>+</sup> (mmol·L <sup>-1</sup> )	139.60 ± 3.58	138.20 ± 2.05	1.53	0.177
K <sup>+</sup> (mmol·L <sup>-1</sup> )	3.20 ± 0.07	3.42 ± 0.28	-1.732	0.134
Glucose (mmol·L <sup>-1</sup> )	6.42 ± 2.04	7.14 ± 2.17	-0.043	0.967
Lactic acid (mmol·L <sup>-1</sup> )	2.17 ± 1.71	1.13 ± 0.10	1.121	0.313

HBOT: Hyperbaric oxygen therapy

### 2.4 实验室检查结果

如表 2 所示, 开始 HBOT 前淋巴细胞计数和淋巴细胞百分比降低, 结束全部 HBOT 治疗后两者均回升 (p 均<0.05), 提示增加 HBOT 的整体疗效或与细胞免疫功能的改善有关。中性粒细胞百分比与 HBOT 前相比显著下降 (P<0.05), 但中性粒细胞计数在 HBOT 前后差异无统计学意义。

表2 新型冠状病毒肺炎患者开始HBOT前和停止后白细胞检测结果 n=5,  $\bar{x} \pm s$   
 Tab. 2 Results of white blood cell of coronavirus disease 2019 patients before and after HBOT

Parameter	Before HBOT	After HBOT	t value	p value
WBC ( $\times 10^9, L^{-1}$ )	6.61 $\pm$ 0.51	5.61 $\pm$ 1.41	1.482	0.177
NEU%	83.62 $\pm$ 10.39	67.98 $\pm$ 10.72	2.343	0.047
LYM%	9.46 $\pm$ 6.21	20.78 $\pm$ 7.42	-2.617	0.031
MON%	6.36 $\pm$ 3.35	9.80 $\pm$ 4.22	-1.428	0.191
EOS%	0.50 $\pm$ 0.95	1.36 $\pm$ 2.12	-0.826	0.433
BAS%	0.06 $\pm$ 0.09	0.08 $\pm$ 0.11	-0.316	0.760
NEU ( $\times 10^9, L^{-1}$ )	5.56 $\pm$ 0.97	3.92 $\pm$ 1.64	1.919	0.091
LYM ( $\times 10^9, L^{-1}$ )	0.61 $\pm$ 0.35	1.09 $\pm$ 0.24	-2.478	0.038
MON ( $\times 10^9, L^{-1}$ )	0.41 $\pm$ 0.18	0.53 $\pm$ 0.24	-0.918	0.385
EOS ( $\times 10^9, L^{-1}$ )	0.03 $\pm$ 0.06	0.07 $\pm$ 0.12	-0.72	0.492

HBOT: Hyperbaric oxygen therapy

如表 3 所示, 开始 HBOT 治疗前血纤溶酶原 (FIB) 和 D-二聚体升高, 而 APTT 降低, 提示血液处于相对高凝状态, 是末梢循环障碍的表现。结束 HBOT 后 FIB 降低 ( $P < 0.05$ ), 同时 D-二聚体回降、APTT 升高但差异均无统计学意义。

表3 新型冠状病毒肺炎患者开始HBOT前和停止后凝血功能检查结果 n=5,  $\bar{x} \pm s$   
 Tab. 3 Results of coagulation function of coronavirus disease 2019 patients before and after HBOT

Parameter	Before HBOT	After HBOT	t value	p value
PT (s)	11.78 $\pm$ 0.69	11.18 $\pm$ 0.88	1.078	0.322
APTT (s)	23.25 $\pm$ 2.93	26.70 $\pm$ 2.63	-1.752	0.13
FIB ( $g \cdot L^{-1}$ )	4.45 $\pm$ 0.94	2.97 $\pm$ 0.27	3.012	0.024
TT (s)	15.53 $\pm$ 0.78	16.65 $\pm$ 1.61	-1.258	0.255
D-dimer ( $mg \cdot L^{-1}$ )	1.84 $\pm$ 1.29	0.42 $\pm$ 0.13	2.18	0.072
PT-INR	1.03 $\pm$ 0.06	0.96 $\pm$ 0.10	1.18	0.283

HBOT: Hyperbaric oxygen therapy

开始 HBOT 治疗前血液 CRP 水平升高 [ $(30.36 \pm 1.27) mg/L$ ], 结束全部 HBOT 后血液 hs-CRP 水平较 HBOT 前 [ $(7.76 \pm 6.95) mg/L$ ] 降低, 差异有统计学意义 ( $t=7.148, P < 0.01$ )。

## 2.5 影像学结果

胸部 CT 检查显示, 5 例患者 HBOT 前均有重症 COVID-19 典型肺部影像学改变, 双肺多发斑点状软组织密度影, 气管通畅, 双肺血管纹理增粗, 双肺见多发片状高密度影; 完成全部 HBOT 后, 肺部病灶明显改善, 双肺多发软组织密度影和片状高密度影减少。典型图像见图 4。



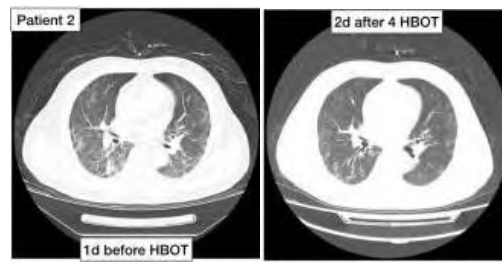


图4 HBOT前后新型冠状病毒肺炎患者胸部计算机断层扫描检查结果  
Fig. 4 Chest computed tomography imaging of coronavirus disease 2019 patients before and after HBOT

HBOT: hyperbaric oxygen therapy

### 3 讨论

HBOT 是一种在高气压 (hyperbaric) 环境下实施的氧疗 (oxygen therapy) 技术, 是临床氧疗方法的一种。虽然国内外临床 HBOT 共识推荐了多种疾病作为 HBOT 适应证<sup>[6-7]</sup>, 但除了气泡栓塞性疾病外, HBOT 对多种疾病的治疗作用是通过高分压氧对症治疗局部或全身、急性或慢性、炎症性或缺血性缺氧发挥的。而在气泡栓塞性疾病中, 压强升高压缩气泡的作用更为重要。常压氧疗技术, 如鼻导管给氧、面罩吸氧、高流量吸氧, 甚至机械通气和 ECMO, 均以缺氧症或呼吸功能障碍为适应证, 并不是采用疾病病种罗列适应证。HBOT 作为临床氧疗技术之一亦不例外, 缺氧症是其唯一适应证。

氧疗的目的是为机体全身组织提供充足的氧气。氧从环境大气中运输到机体组织细胞需要经过肺通气、肺泡气体交换、血浆和血红蛋白运载和血流运输、微循环和组织气体交换等环节。任何一个环节功能障碍均可引起氧输送异常。相比常压氧疗, HBOT 大幅度提高了吸入气氧分压, 增加了氧的弥散距离、扩散速率和体液内的物理溶解量, 与常压氧疗比较, 在克服氧输送的各个环节功能障碍方面有明显优势<sup>[8-9]</sup>, 既往也有 HBOT 被成功用于 ARDS 和胸肺部损伤治疗的经验<sup>[10-11]</sup>, 因此 HBOT 可能是解决重症 COVID-19 患者进行性低氧血症的最佳氧疗方法。本组 5 例患者均在常压给氧无法控制进行性低氧血症的情况下开始 HBOT, 并且均在首次 HBOT 后症状改善, 低氧血症逆转, 整体病情也逐日好转。

近期研究显示, COVID-19 的主要病理变化是肺泡的炎症反应<sup>[12]</sup>, 提示患者的肺泡换气功能障碍可能比肺通气功能障碍更为突出。本组 5 例患者的数据也证明了这一观点, HBOT 前 PaO<sub>2</sub> 和 SaO<sub>2</sub> 均降低, 但 PaCO<sub>2</sub> 未升高, 均值甚至稍低于正常参考值 (35~40 mmHg), 提示类似过度通气的状态。这说明仅仅增加通气功能, 如机械通气, 不会改善缺氧症状, 甚至可能会加重呼吸性碱中毒。Girard 和 Bernard<sup>[13]</sup> 综述发现机械通气对呼吸道损伤和继发感染有促进作用。而接受 HBOT 的患者在自然呼吸状态不存在明显的呼吸道损伤。HBOT 时高分压氧的弥散距离和扩散速率增加, 克服了病毒感染导致肺泡炎症的气血屏障增厚而造成的肺泡换气功能障碍。本组 5 例患者 HBOT 后即刻平均 SpO<sub>2</sub> 为 93.60%, 高于 90%, 也证实了 HBOT 的这一优势, 尤其是患者 3, 无创机械通气 2 d 并没有改善低氧血症, 而首次 HBOT 出舱后 SpO<sub>2</sub> 显著上升。氧合指数 (oxygenation index, OI) 等于 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, 是机械通气给氧效率的评价指标。环境气体压强不同时, 采用“FiO<sub>2</sub>×环境气体压强/760”进行校正, 其中环境气体压强与常压 (760 mmHg) 的比值即高压医学采用 ATA 计量的绝对压强, 常压为 1 ATA。PaO<sub>2</sub> 是氧疗的目标, 上述公式可转换为 PaO<sub>2</sub>=OI×FiO<sub>2</sub>×绝对压强。机械通气通过提高 OI 升高 PaO<sub>2</sub>, 常压给氧通过提高 FiO<sub>2</sub>, 而 HBOT 通过提高绝对压强 (ATA)。根据 HBOT 暴露压强不同, 绝对压强介于 1.6~2.8 ata。表明在吸入气氧百分比相同的条件下, HBOT 的 PaO<sub>2</sub> 提升效能与机械通气下 OI 增加 1.6~2.8 倍相同。因此, 就给氧效率, 如果机械通气 OI 不能超过自然呼吸的 1.5 倍时, 适合进一步采用 HBOT。这一理论或许解释了临床报道中机械通气对重症 COVID-19 患者疗效不佳<sup>[2-5]</sup>, 而本组 5 例患者 HBOT 纠正缺氧效果显著的内在原因。

每天 1 次 HBOT 短时间纠正缺氧, 不能解释整体病情的持续改善。运动医学文献报道, 存在心肺疾患的个体, 运动更容易导致“氧债”累积<sup>[14]</sup>。本组病例 HBOT 加压前即刻 SpO<sub>2</sub> 低于之前病房监测结果的现象表明, 从病房转移到高压氧舱的轻微活动加重了 COVID-19 患者心肺功能的失代偿程度, 而患者严重的心肺功能障碍的低氧供不能满足机体疾病状态下高代谢所需的氧耗, 导致机体处于以无氧代谢为主的持续“氧债”累积状态。减压后即刻 SpO<sub>2</sub> 监测结果显示, 多数患者 1 次 HBOT 后“氧债”并没有完全还清。但随着治疗次数增加, 加压前与减压后 SpO<sub>2</sub> 的差距越来越小, 提示患者“氧债”累积逐渐减小。这或许与运动医学中高强度间歇训练 (high-intensity interval training) 能有效提高机体无氧运动耐受能力类似<sup>[15]</sup>。重症 COVID-19 患者遭受的持续性低氧血症, 导致机体处于氧供和氧需相对失衡的持续无氧代谢状态, HBOT 提供了充分的有氧代谢间歇, 使机体获得了对持续无氧代谢状态更高的耐受能力。这或许能解释短时间的高压氧能够起到持续改善作用的潜在机制。

临床研究表明, 淋巴细胞、CRP 等异常是重症 COVID-19 患者的临床特征<sup>[4-5]</sup>。早期重症甲型 H1N1 流感病毒感染性肺炎患者也存在 CRP 显著升高<sup>[16]</sup>。但这些临床指标并不是病毒性肺炎特有的。在以单纯缺氧为主要表现的疾病如阻塞性睡眠呼吸暂停 (obstructive sleep apnea, OSA) 和急性高原肺水肿 (high altitude pulmonary edema, HAPE) 等也同样存在。OSA 患者 CRP 和 IL-6 水平与对照组 (单纯肥胖者) 相比显著升高<sup>[17]</sup>。刘治娟等<sup>[18]</sup> 在 161 例 HAPE 患者中发现, 急性期 CRP 升高, 恢复期回降, 并且伴随白细胞的变化。本组资料也提示, 开始 HBOT 治疗前 COVID-19 患者同时存在 hs-CRP 水平升高与淋巴细胞变化, 而完成全部 HBOT 后 hs-CRP 水平降低、淋巴细胞回升。并且完成全部 HBOT 后 CT 检查显示, 肺部病变虽然有所改善, 但仍存在。这与症状在首次 HBOT 就缓解并随后治疗中迅速消失, 以及 CRP、凝血功能等检查结果不完全一致。提示重症 COVID-19 患者病情发展, 不能完全归因于病毒感染导致的肺组织炎症。机体的过度应激水平、末梢循环障碍、细胞免疫功能下降等变化更可能类似 HAPE 的病理过程, 继发于低氧血症导致的系统性缺氧损伤。系统性缺氧损伤或许是重症 COVID-19 患者病情恶化的主要原因。阻遏系统性缺氧的发展有利于降低机体应激水平和恢复机体免疫系统功能, 从而提高病毒清除能力。这或是 HBOT 虽然仅仅纠正了缺氧, 患者却获得了全面疗效的潜在原因。

本组病例淋巴细胞计数与最近临床报道重症 COVID-19 患者淋巴细胞 [ (0.62±0.37) ×10<sup>9</sup>/L ] 水平一致<sup>[3]</sup>, 该文献报道淋巴细胞计数降低与重症患者死亡率 (61.5%) 相关。有研究认为, D-二聚体高于 1.0 μg/L 提示预后不良<sup>[19]</sup>, 本组病例 D-二聚体在 HBOT 前高达 (1.84±1.29) μg/L。血液 CRP 增高也是重症 COVID-19 患者预后的灵敏指标<sup>[4-5]</sup>。本组病例没有检测其他细胞因子, 但 CRP 的显著变化提示常规治疗基础上增加 HBOT 或许能对降低机体应激水平, 阻止细胞因子风暴有益。在重症 COVID-19 死亡率居高不下的背景下, 上述与预后相关的指标均提示, 本组病例如果依然只按照常规治疗临床结局不可能如此一致、快速地好转。在常规治疗的基础上引入每天 1 次的 HBOT 或许可降低重症患者的死亡率。

虽然 HBOT 治疗 COVID-19 患者的传染性疾病预防与控制措施受到高度关注, 但并无技术性障碍。按照对室内空间疾病预防与控制的供暖和通风要求, 氧舱空气系统及其内置式呼吸系统 (bulding in breathing system, BIBS) 具备密闭的气体系统、单向气流控制系统、全新风通风系统、医患呼吸气路分离独立管理系统等特性, 优于传染病病房的通风系统。这些特性决定了氧舱内医护人员交叉感染的概率不会高于传染病病房。整体疾病预防与控制措施包括: 氧舱内消毒和防护要求遵照传染病病房要求执行, 进舱医护人员副舱独立加压, 患者进舱后持续面罩呼吸; 舱外遵照传染病科的疾控要求, 医用废气排气口采用消毒液过滤后排放, 并对周围 10 m 区域进行管控。本组 5 例危重症 COVID-19 患者的 HBOT 共超过 20 舱次, 医护人员均全程陪舱且零感染。

综上所述, 持续性低氧血症诱发的全身性系统性缺氧或许是重症 COVID-19 患者病情恶化的主要原因。COVID-19 的呼吸功能障碍以肺泡换气功能障碍为主, HBOT 可能是纠正重症 COVID-19 患者常压给氧无法控制的进行性低氧血症的最佳手段, 疗效优于机械通气。HBOT 为处于持续缺氧的机体组织提供了充足氧供的有氧代谢间歇, 有利于机体免疫功能、循环功能、应激水平的恢复, 从而促进

病情好转。

**致谢** 衷心感谢参与本研究的 5 例患者；感谢武汉长江航运总医院医护人员在 HBOT 治疗和数据采集集中给予的帮助；感谢解放军总医院第六医学中心孟激光副主任在呼吸系统疾病方面提供的专业指导和帮助；感谢海军特色医学中心陈双红教授、李卫鹏主任和上海市疾控中心田靓副主任医师在传染性疾病预防与控制方面提供的指导和帮助；感谢美国路易斯安那州立大学健康科学中心高压医学系 Paul G. Harch 博士提供的修改意见。

### [ 参 考 文 献 ]

- [1] World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected [EB/OL]. [2020-03-13]. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf>.
- [2] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020, 395: 497-506.
- [3] Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study [J/OL]. *Lancet Respir Med*, 2020. pii: S2213-2600(20)30079-5. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
- [4] Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China [J/OL]. *JAMA*, 2020 [2020-02-07]. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- [5] Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study [J]. *Lancet*, 2020, 395: 507-513.
- [6] 中国人民解放军总医院第六医学中心. 中华医学会高压氧分会关于“高压氧治疗适应证与禁忌证”的共识(2018版) [J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2019, 26: 1-5.
- [7] Mathieu D, Marroni A, Kot J. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment [J]. *Diving Hyperb Med*, 2017, 47: 24-32.
- [8] Choudhury R. Hypoxia and hyperbaric oxygen therapy: a review [J]. *Int J Gen Med*, 2018, 11: 431-442.
- [9] 仲小玲, 陶晓岚, 唐艳超, 陈锐勇. 高压氧治疗对重症新型冠状病毒肺炎患者缺氧的纠正作用: 首例报道 [J/OL]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2020 [2020-02-24]. doi: 10.3760/cma.j.issn.1009-6906.2020.0001.
- [10] Rogatsky G G, Shifrin E G. Role of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) in recovery of cardiopulmonary function: survival of patients developing ARDS following closed chest trauma (CCT) [J/OL]. *Crit Care*, 2000, 4(Suppl 1): 129. doi: 10.1186/cc849.
- [11] Rogatsky G G, Stambler I. Hyperbaric oxygenation for resuscitation and therapy of elderly patients with cerebral and cardio-respiratory dysfunction [J]. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2017, 9: 230-243.
- [12] Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, 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.
- [13] Girard T D, Bernard G R. Mechanical ventilation in ARDS: a state-of-the-art review [J]. *Chest*, 2007, 131: 921-929.
- [14] Hopkins S R. Exercise induced arterial hypoxemia: the role of ventilation-perfusion inequality and pulmonary diffusion limitation [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2006, 588: 17-30.
- [15] Matsuo T, Ohkawara K, Seino S, Shimojo N, Yamada S, Ohshima H, et al. Cardiorespiratory fitness level correlates inversely with excess post-exercise oxygen consumption after aerobic-type interval training [J/OL]. *BMC Res Notes*, 2012, 5: 646. doi: 10.1186/1756-0500-5-646.
- [16] Vasileva D, Badawi A. C-reactive protein as a biomarker of severe H1N1 influenza [J]. *Inflamm Res*, 2019, 68: 39-46.
- [17] Latina J M, Estes N A 3<sup>rd</sup>, Garlitski A C. The relationship between obstructive sleep apnea and atrial fibrillation: a complex interplay [J/OL]. *Pulm Med*, 2013, 2013: 621736. doi: 10.1155/2013/621736.
- [18] 刘治娟, 巴桑央吉, 庞金荣, 颜中. 急性高原肺水肿患者 C-反应蛋白和白细胞计数的含量变化及临床意义 [J]. *中国实用医药*, 2014, 9: 7-8.
- [19] Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [J]. *Lancet*, 2020, 395: 1054-1062.

[ 本 文 编 辑 ] 杨亚红