

ECMO联合西维来司他纳治疗甲型流感病毒相关急性呼吸窘迫综合征的临床综述

车倩, 董方*

济宁医学院附属医院重症医学科, 山东 济宁

收稿日期: 2025年7月1日; 录用日期: 2025年7月24日; 发布日期: 2025年8月5日

摘要

甲型流感病毒常侵犯呼吸系统, 出现呼吸道感染症状, 可进展为急性呼吸窘迫综合征(Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS), 患者出现呼吸窘迫及顽固性低氧血症, 加重患者死亡风险。目前可给予ECMO支持治疗作为呼吸衰竭的最终治疗手段; 给予西维来司他纳抗炎、改善患者氧合指数。本综述将系统地探讨两者联合的治疗方案, 并阐述一例经ECMO联合西维来司他纳治疗甲型流感病毒相关ARDS的成功临床病例。

关键词

ECMO, 西维来司他纳, 甲型流感病毒, 急性呼吸窘迫综合征

Clinical Review of ECMO Combined with Sodium Sivelestat in the Treatment of Acute Respiratory Distress Syndrome Associated with Influenza A Virus

Qian Che, Fang Dong*

Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Jul. 1st, 2025; accepted: Jul. 24th, 2025; published: Aug. 5th, 2025

Abstract

Influenza A virus often invades the respiratory system, causing respiratory tract infection symptoms,

*通讯作者。

文章引用: 车倩, 董方. ECMO 联合西维来司他纳治疗甲型流感病毒相关急性呼吸窘迫综合征的临床综述[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(4): 132-136. DOI: 10.12677/jcpm.2025.44426

which can progress to acute respiratory distress syndrome (ARDS). Patients may experience respiratory distress and persistent hypoxemia, increasing the risk of death. Currently, ECMO support therapy can be provided as the ultimate treatment for respiratory failure; sodium Sivelestat sodium can be given to reduce inflammation and improve the patient's oxygenation index. This review will systematically explore the combined treatment plan of the two and describe a successful clinical case of treating ARDS related to influenza A virus with ECMO combined with sodium Sivelestat.

Keywords

ECMO, Sodium Sivelestat, Influenza A Virus, ARDS

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

甲型流感病毒感染是一种多系统疾病,肺部是最常受影响的器官。随着疾病进展,患者可发展为病毒性肺炎,甚至出现 ARDS [1]。ARDS 是一种严重的呼吸功能障碍,以低氧血症、弥漫性肺浸润和非心源性肺水肿为特征。它也是甲型流感患者死亡的主要原因。ARDS 的发病机制主要包括持续的炎症反应、肺泡上皮和内皮屏障的破坏以及中性粒细胞和血小板的广泛激活[2]。中性粒细胞弹性蛋白酶已被确定为引起血管内皮细胞损伤和增加血管通透性的关键因素,在 ARDS 的发生中起着重要作用。

ECMO 是一种新型的体外生命支持方式,使机体在完全或部分脱离自身肺的情况下进行气体交换,暂时替代部分肺功能、减少自身肺做功,让病变的肺组织获得休息,同时保证氧供并清除二氧化碳,从而使病变肺组织得到改善和修复[3]。目前成为临床上治疗可逆性呼吸衰竭的主要治疗手段。

西维来司他纳是一种经过验证的选择性中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂,已用于临床环境,特别是用于 ARDS 或急性肺损伤(ALI)患者。一些研究表明,西维来司他纳可以减少炎症细胞的浸润和活化,有效抑制炎症因子的产生,减少肺损伤,延长 ALI 患者的生存时间,降低死亡率。最近的一项研究表明,使用西维来司他纳可降低 ARDS 患者的死亡率,氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)比值高于 200 mmHg 的患者死亡率可显著改善[4]。

对于 ARDS 的治疗,目前 ECMO 联合西维来司他纳的治疗策略展现出独特的优势,本综述将系统地探讨此治疗方案,并阐述一例经 ECMO 联合西维来司他纳治疗甲型流感病毒相关 ARDS 的成功临床病例。

2. 甲型流感病毒相关 ARDS 的发病机制

甲型流感病毒导致 ARDS 的发病机制主要包括病毒直接损伤、免疫介导损伤、凝血功能紊乱等方面 [5]。

1) 病毒直接损伤

细胞吸附与入侵:甲型流感病毒通过血凝素(HA)与宿主呼吸道黏膜细胞表面的唾液酸受体结合,进而侵入细胞并进行复制,导致上皮细胞坏死脱落、气道炎症反应。

细胞结构破坏:病毒在肺泡上皮细胞的广泛复制可直接损伤肺组织,使肺泡上皮细胞变性坏死,破坏肺泡上皮细胞间的紧密连接,大量液体进入肺泡腔;同时细胞表面的钠离子通道被抑制,导致液体吸

收障碍。

2) 免疫介导损伤

炎症因子风暴：病毒感染后激活巨噬细胞、中性粒细胞等免疫细胞，使其释放大量炎症因子，如白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等，引发“细胞因子风暴”，进一步加重肺损伤。

免疫细胞浸润：在炎症因子的趋化作用下，大量免疫细胞(如中性粒细胞、淋巴细胞和单核细胞等)浸润到肺组织，释放各种炎症介质和活性氧等，对肺组织造成损伤，导致肺泡腔内纤维索性渗出及出血。

免疫抑制与继发感染：甲型流感病毒感染可导致机体免疫抑制，使患者易合并细菌(如肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌)或真菌感染，出现混合性肺炎，加重肺部炎症反应，增加 ARDS 的发生风险。

3) 凝血功能紊乱

凝血系统激活：甲型流感病毒感染可激活凝血系统，使凝血因子大量释放，导致肺内微血栓形成，加重肺部微循环障碍，影响肺泡-毛细血管屏障功能，使肺泡腔内液体增多，加重肺水肿。

纤溶系统抑制：甲型流感病毒可使纤溶系统受到抑制，无法有效溶解形成的微血栓，进一步加重肺部的凝血-纤溶失衡，促进 ARDS 的发生发展。

肺表面活性物质减少：肺泡上皮细胞受损后，肺表面活性物质的合成和分泌减少，活性降低，导致肺泡表面张力增加，肺泡萎陷，肺顺应性降低，加重通气/血流比例失调，引起低氧血症，促使 ARDS 的发生。

3. ECMO 治疗 ARDS 的原理

在 ARDS 的治疗中，主要通过静脉-静脉体外膜肺氧合(VV-ECMO)模式[6]，将血液从静脉引出，经过氧合器进行气体交换，去除二氧化碳并给予氧气，再将氧合后的血液泵回静脉，从而在肺部休息和愈合期间，代替肺部进行气体交换，为肺部提供足够的时间恢复。

4. ECMO 治疗甲型流感病毒相关的 ARDS 的适应症与禁忌症[7]

适应症：1) 在最优的机械通气条件下吸入氧浓度(FiO_2) $\geq 80\%$ ，潮气量(VT) 6 ml/kg 预期体质量(PBW)，呼气末正压(PEEP) ≥ 10 cmH₂O，联合其他治疗手段(如保护性肺通气策略、肺复张、俯卧位通气等)效果不佳， $PaO_2/FiO_2 < 80$ mmHg；2) $PaO_2/FiO_2 < 50$ mmHg 持续 > 3 小时；或 $PaO_2/FiO_2 < 80$ mmHg 持续 > 6 小时；3) pH < 7.25 ， $pCO_2 \geq 60$ mmHg 伴呼吸频率 > 35 次/分钟，持续 > 6 小时。

禁忌症：1) 严重的不可逆的器官衰竭：如严重的缺血缺氧性脑病、转移性肿瘤患者；2) 存在活动性出血、有抗凝禁忌的患者：脑出血等；3) 血管病变或血管畸形无法建立通路；4) 免疫抑制、免疫缺陷；5) 高龄。

5. 模式选择

对于甲型流感病毒相关的 ARDS 患者主要采用 VV-ECMO 支持治疗，如重度 ARDS 合并右心功能衰竭者，经利尿、强心及俯卧位通气等措施治疗无效，可考虑转为 VA-ECMO 或增加动脉管路转为选择静脉-动脉静脉通路(VAV-ECMO)提供血流动力学支持。

6. ECMO 管理[3]

6.1. 流量管理

根据血气分析结果调整 ECMO 流量，直至达到目标氧合；根据血气结果调整膜肺气流量及氧浓度，目标 PaO_2 至少为 60 mmHg。

6.2. 气道管理

在 V-V ECMO 支持下, 可考虑行俯卧位通气促进肺复张, 由俯卧位转为平卧位后, 立即行纤支镜吸痰促进深部痰液排出, 加强翻身拍背, 行机械辅助排痰或三维振动排痰仪促进排痰; 避免液体过负荷加重气道黏膜水肿。

6.3. 呼吸机管理

初期给予镇痛镇静, 呼吸机辅助呼吸, 根据 ARDS 超保护性机械通气策略, 给予小潮气量、高 PEEP、高频的呼吸机支持条件。

6.4. 抗凝管理

ECMO 转机过程中, 根据指南中标准肝素抗凝, 维持 APTT 60 s~80 s, 但也应根据年龄、出血风险选择个体化的抗凝策略。

6.5. 镇痛镇静管理

对于接受呼吸机辅助呼吸、ECMO 治疗、俯卧位通气的患者, 需要深度镇静, 以避免管路移位, 消除自主呼吸的做功, 减少氧气消耗, 减少患者痛苦, 提高俯卧位耐受性。维持 RASS 评分-3~-1 分, 疼痛评分 0 分。

7. 西维来司他纳治疗 ARDS 的作用机制

西维来司他纳是选择性中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂[8], 主要通过抑制中性粒细胞弹性蛋白酶的活性, 阻断中性粒细胞弹性蛋白酶对肺组织的损伤及对肺泡上皮细胞和毛细血管内皮细胞的损害, 减少炎症因子的释放。从而减轻肺水肿, 改善肺的交换功能。从而发挥对 ARDS 的治疗作用。

8. ECMO 联合西维来司他纳治疗甲型流感病毒相关 ARDS 的临床病例分析

该患者为 58 岁女性, 既往高血压病、冠心病病史。此次因发热伴憋喘 3 天, 加重 1 天入院。入院时体温高达 38.9℃, 胸部正位片提示重症肺炎, 双肺弥漫性渗出性改变, 以右肺为主, RALE 评分 42 分。入院后经验性给予哌拉西林他唑巴坦抗感染, 奥司他韦抗病毒治疗。患者病情进展迅速, 出现呼吸衰竭, 行气管插管接呼吸机辅助呼吸仍难以维持, 吸氧浓度 100%, 指尖血氧饱和度 80%左右, 血气分析提示氧分压 54 mmHg, 氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) 54 mmHg, 考虑合并 ARDS。给予 V-V ECMO 支持治疗。给予肝素钠注射液抗凝, 维持 APTT 60 s~80 s。

复查血气分析提示: PH 7.45, 二氧化碳分压 32 mmHg, 氧分压 90 mmHg; 吸氧浓度 50%, 氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) 180 mmHg。继续给予 V-V ECMO 支持治疗, 行俯卧位通气促进肺复张。完善血常规: 白细胞计数 $20.09 \times 10^9/\text{L}$, 血红蛋白 74 g/L, 中性粒细胞百分比 27.10%, 淋巴细胞百分比 16.6%, 单核细胞百分比 56.2%, C-反应蛋白 88.95 mg/L。患者考虑为 ARDS, 给予西维来司他纳 0.3 g qd 减少炎症因子释放。行纤支镜吸痰留取肺泡灌洗液送检宏基因检测, 结果提示存在甲型流感病毒、肺炎克雷伯杆菌, 继续给予目前抗病毒、抗感染治疗。

经治疗 8 天后, 患者感染指标较前下降: 白细胞计数 $12.58 \times 10^9/\text{L}$, 中性粒细胞百分比 87.7%, 淋巴细胞百分比 15.6%, 单核细胞百分比 47.3%, C-反应蛋白 33.59 mg/L。最终经治疗 13 天后, 患者所需呼吸机支持条件较前下降, 氧分压、氧饱和度较前好转, 复查血气: 氧分压 90 mmHg, 二氧化碳分压 46 mmHg, 指尖血氧饱和度 97%, 给予下调 V-V ECMO 支持条件, 复查胸部正位片较前好转, RALE 评分

19 分, 行 ECMO 撤机。病情稳定后转呼吸科病房诊治, 最终好转出院。

9. 总结及展望

目前诸多研究表明西维来司他纳用于 ARDS 治疗中, 可使患者的氧合指数显著改善; ECMO 治疗作为可逆性肺疾病的治疗手段。尽管上述病例中两者协同治疗, 可显著改善 ARDS 的预后, 降低死亡率。但缺乏高级别的研究证据, 下一步可开展多中心的随时对照试验研究, 为患者提供最优的治疗方案, 改善患者的预后。

基金项目

济宁市科学技术局, 济宁市重点研发计划项目, HFT 在 AECOPD 患者撤离呼吸机后应用(项目编号 2022YXNS084)。

参考文献

- [1] 李宏亮, 李保顺, 杜红艳, 等. 体外膜肺氧合治疗甲型 H1N1 流感病毒感染所致急性呼吸窘迫综合征[J]. 北京大学学报(医学版), 2010, 42(6): 654-656.
- [2] Grasselli, G., Calfee, C.S., Camporota, L., *et al.* (2023) ESICM Guidelines on Acute Respiratory Distress Syndrome: Definition, Phenotyping and Respiratory Support Strategies. *Intensive Care Medicine*, **49**, 727-759.
- [3] Tonna, J.E., Abrams, D., Brodie, D., Greenwood, J.C., Rubio Mateo-Sidron, J.A., Usman, A., *et al.* (2021) Management of Adult Patients Supported with Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation (VV ECMO): Guideline from the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). *ASAIO Journal*, **67**, 601-610. <https://doi.org/10.1097/mat.0000000000001432>
- [4] Che, X., Hu, W., Zhang, Z., Wang, L., Xu, Z. and Wang, F. (2024) Efficacy Analysis and Prognostic Impact of Sivelestat Sodium in Coronavirus Disease 2019-Related Acute Respiratory Distress Syndrome. *Pharmaceuticals*, **17**, Article 368. <https://doi.org/10.3390/ph17030368>
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会, 国家中医药管理局. 流行性感冒诊疗方案(2025 年版) [J]. 中国感染控制杂志, 2025(1): 1-7.
- [6] Badulak, J., Antonini, M.V., Stead, C.M., Shekerdemian, L., Raman, L., Paden, M.L., *et al.* (2021) Extracorporeal Membrane Oxygenation for COVID-19: Updated 2021 Guidelines from the Extracorporeal Life Support Organization. *ASAIO Journal*, **67**, 485-495. <https://doi.org/10.1097/mat.0000000000001422>
- [7] 刘刚, 李绪言, 顾思超. 《成人体外膜肺氧合技术操作规范(2024 年版)》解读: ECMO 适应证及禁忌证的把握[J]. 中华重症医学电子杂志, 2025, 11(1): 46-50.
- [8] Wu, T., Wang, T., Jiang, J., Tang, Y., Zhang, L., Jiang, Z., *et al.* (2025) Effect of Neutrophil Elastase Inhibitor (Sivelestat Sodium) on Oxygenation in Patients with Sepsis-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome. *Journal of Inflammation Research*, **18**, 4449-4458. <https://doi.org/10.2147/jir.s506549>