**重症新型冠状病毒肺炎诊断和治疗专家共识**

**第一部分 简介**

由新型冠状病毒导致的新冠肺炎（COVID-19）具有高度传染性和致病性 (1)，已在全世界范围内大流行。截至2021年11月25日，COVID-19波及全球200多个国家和地区，258,164,425例患者感染，5,166,192例患者死亡 (2)，对人类生命安全、公共财产及医疗卫生系统造成了严重的恶劣影响。近期德尔塔变异毒株的出现将全球疫情再次推上高峰，德尔塔变异株凭借更强的传播能力成为很多国家的主要流行毒株 (3)，给全球疫情防控工作带来了新的挑战。

本共识将重型和危重型划分为重症，这主要是考虑到重型和危重型之间并没有一个明显的“时间窗”。统一称为“重症型”分类后，有利于医护人员提高对这类人群的警惕性，在重症进展早期，集中优势力量与资源进行救治。尽管绝大多数COVID-19患者通常表现出轻症，通常预后良好；然而，一部分患有基础疾病的老年患者，COVID-19可迅速发展为重症。重症患者多在短期内出现呼吸困难和（或）低氧血症，可进展为呼吸衰竭、感染性休克、凝血功能障碍及多器官功能障碍 (4-6)。研究报道，轻型患者死亡率为2.3%，而危重型患者死亡率高达50% (7)。目前，进展为重症的原因尚不明确，除病毒载量外，机体对病毒的异常免疫应答被认为是COVID-19患者病情严重和死亡的主要原因 (8)。

COVID-19目前没有特效的抗病毒药物，呼吸和循环等器官支持治疗是重症病例的重要治疗手段。为了更好地规范和指导COVID-19重型和危重型患者的诊治，提高救治成功率，我们组织全国重症医学专家，在文献回顾的基础上结合国内抗疫期间的临床经验，经多次专家研讨，制订该共识指导临床实践。

**第二部分 本共识制定方法**

本《共识》由来自全国一线医疗专家共同完成。专家组首先明确了诊断和治疗重症COVID-19中的相关问题，按照PICO（population，interventions，comparisons，outcomes）对提出的临床问题进行规范化以指导文献检索。检索数据库包括PubMed、Web of science、EMBase、CNKI、万方、维普。检索关键词为SARS-CoV-2、novel coronavirus、nCoV、COVID-19、critically ill、severely ill、diagnosis、treatment、新型冠状病毒肺炎、COVID-19、重症、诊断、治疗等，采用自由词和关键词相结合的方式进行检索。检索时间为建库至2021年10月。纳入所有相关文献，包括系统综述、Meta分析、随机对照研究、队列研究、病例报告和指南等；排除语言为非英文或非中文的文献，无法获取全文且无法联系原作者的文献。在全面阅读新冠肺炎诊疗方案、管理共识和相关文献的基础上，结合抗疫期间诊治COVID-19重型和危重型患者的经验，进行分析、整理、总结，形成草案，经过现场专家讨论会和视频在线讨论、反复查找更新参考文献、多次修改，最终形成共识文稿。之后，采用德尔菲法进行处理。一共形成了50条推荐意见。

本共识依据的推荐强度按照GRADE（grades of recommendation，assessment，development，and evaluation）推荐评价体系进行分级，推荐强度分为强烈推荐和一般性推荐共2个级别，见表 1。

**第三部分 病原学、病理学、病理生理学**

根据现有研究结果，主要有三种病理生理机制参与了重症新冠肺炎的发生。首先，SARS-CoV-2进入宿主细胞时，可以直接引起细胞损伤。血管紧张素转换酶2（ACE 2）是病毒进入细胞的受体，其在呼吸道杯状细胞、纤毛上皮细胞、II型肺泡上皮细胞等呼吸道细胞上表达丰富。因此，当患者感染SARS-CoV-2时，呼吸系统通常是最先受累的器官。此外，ACE 2还可表达于其他各种人体组织：如小肠、血管内皮细胞、嗅觉神经元、肾脏、心脏、甲状腺、睾丸和脂肪组织等，表明病毒也可能通过其他途径进入人体，并直接损害器官功能 (9)。其次，SARS-CoV-2引起的免疫反应进一步加剧肺损伤。其过程极其复杂，包括大量促炎细胞因子和趋化因子的产生、免疫细胞（单核细胞、巨噬细胞和T细胞）的募集、进行性淋巴细胞减少和抗体依赖性增强（ADE）等 (10)。这些反应相互作用，促进全身炎症，并最终导致多器官功能障碍。第三，凝血机制异常在多器官功能障碍中起着重要作用。其中肺小动脉血管中的高凝状态和微血栓形成是严重COVID-19的典型表现 (11)。其发病机制可能与内皮损伤、中性粒细胞募集、细胞因子释放和补体激活等密切相关。最终，受损器官之间相互作用，进展为多器官衰竭的恶性循环。发病机制的探索有助于开发新的预防和治疗方法，包括疫苗的研发、抗病毒药物、抗炎药、免疫调节剂、抗凝药物等。

**第四部分 临床表现、分类及诊断标准、重症预警**

**（一）临床表现**

COVID-19患者临床表现缺乏特异性。重型COVID-19症状主要包括：发热（81.73%）、咳嗽（65.41%）和呼吸困难（51.50%），其次是乏力（38.34%）、咳痰（35.10%）等 (12)，危重病例会出现呼吸衰竭及多器官功能障碍等。COVID-19住院患者发生器官功能障碍的情况如下：急性肾损伤（9%）、肝功能障碍（19%）、凝血功能障碍（10%–25%）和感染性休克（6%） (13)。

另外，要警惕部分患者临床症状和疾病严重程度不匹配，这类患者虽然存在严重低氧血症（氧合指数＜200mmHg，甚至150mmHg），却表现为相对正常的呼吸状态，没有典型的呼吸困难、心率增快等临床表现。有学者将这种临床表现称之为“沉默性低氧血症” (14)。早期识别此类患者，早期氧疗，避免延误治疗，是改善预后的关键。

**（二）COVID-19病原学的快速诊断**

推荐意见1：实时荧光RT-PCR检测新型冠状病毒核酸应作为COVID-19诊断的首选方法。（Grade 2+，弱推荐）

RT-PCR是一种可靠和快速的RNA测定技术，可以在几小时内以高通量的方式直接检测病毒核酸并作出诊断，目前多国指南均将RT-PCR作为目前检测SARS-Cov-2的金标准。RT-PCR可用于身体不同部位样本的检测，包括口咽或鼻拭子、上呼吸道和下呼吸道分泌物、支气管肺泡灌洗液、痰和肠道。但不同部位、不同时间样本检测的阳性率差异较大 (15)，研究研究显示在病程的早期（5–6天）鼻咽和口咽部位病毒载量较高，可用于COVID-19的早期诊断和筛查 (16)。在后期阶段肺泡灌洗液中的病毒载量较鼻咽和口咽部位明显增多 (17)。Xu等研究发现直肠拭子样本阳性持续时间较长 (18)，故直肠拭子可作为潜在评估传染性和确定隔离期的采样部位。

推荐意见2：新型冠状病毒特异性IgM抗体和IgG抗体检查可作为COVID-19快速诊断的辅助方法。（Grade 2+，弱推荐）

目前常用于诊断COVID-19的抗体主要为IgM和IgG抗体，IgM抗体产生较早，大约需要5~7天产生，维持时间短，消失快，血液中检测阳性可作为早期感染的指标，IgG抗体在10~15天时产生。维持时间长，消失慢，血液中检测阳性可作为感染和既往感染的指标 (19)。但因为抗体阳性时间较核酸延迟，且IgM和IgG检测都存在一定的假阳性和假阴性率，所以不建议抗体检测作为COVID-19快速筛查诊断的首选方法，但可作为辅助诊断 (20)。

推荐意见3：目前不建议将新型冠状病毒特异性抗原检查作为快速诊断COVID-19的方法。（Grade 2-，弱推荐）

抗原试验直接检测病毒成分（即S糖蛋白、M蛋白或释放的N蛋白）或病毒，与抗体检测一样，存在抗原之间的交叉反应导致的假阳性结果。目前只有少量试剂盒被FDA批准用于临床，采用鼻咽拭子作为样本检测SARS-CoV-2的核衣壳蛋白（N蛋白），与核酸检测相比，该方法的敏感性为80%，特异性为100% (21)。但是，鉴于目前可获得的数据有限，世卫组织目前不建议使用抗原检测诊断COVID-19，但是鼓励对其进一步研究。

**（三）分类及诊断标准**

重症和危重症的新冠肺炎的诊断标准，建议采用国家卫健委发布的新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第八版） (22)以及中华医学会重症医学分会发布的重症新型冠状病毒肺炎管理专家推荐意见 (23)。

重型：

成人符合下列任何一条:1.出现气促，RR≥30 次/分；2.静息状态下，吸空气时指氧饱和度≤93%；3.动脉血氧分压（PaO2）/吸氧浓度（FiO2）≤300mmHg（1mmHg=0.133kPa）；高海拔（海拔超过1000米）地区应根据以下公式对PaO2/FiO2进行校正:PaO2/FiO2×[760/大气压（mmHg）]；4．临床症状进行性加重，肺部影像学显示24–48小时内病灶明显进展＞50%者。此外，有以下情况建议按重型病例管理：年龄＞70岁、合并严重慢性疾病包括高血压、糖尿病、冠心病、恶性肿瘤、结构性肺病、肺心病以及免疫抑制人群等。这有利于早期识别重症COVID-19高危患者。

危重型：

符合以下情况之一者:1.出现呼吸衰竭，且需要机械通气；2.出现休克；3.合并其他器官功能衰竭需ICU监护治疗。

中华医学会重症医学分会发布的诊断标准建议将“重型”、“危重型”划为重症型，这样有利于医护人员在重症进展早期进行救治，可以阻止部分“重型”病人进展为“危重型” (23)。

**（四）重症预警**

由于重症和危重症新冠肺炎患者的病死率高，因此新冠肺炎的重症预警有利于早期识别，早期治疗，具有较大临床价值和意义。

常用的重症预测因子如下：X线胸片异常、年龄、咯血、气促、低氧血症、意识状态、慢性合并症数量、糖尿病史、肿瘤病史、中性粒细胞/淋巴细胞比值、乳酸脱氢酶、D-D、CRP、直接胆红素等 (24, 25)。

另外，MEWS、APACHE II、SOFA、PSI、qSOFA、NEWS等传统的重症评分系统，也已经在新冠重症预警中被尝试应用 (26, 27)。

**第五部分 临床监测与治疗**

**一、对因治疗（抗病毒治疗）**

（1）抗病毒药物

推荐意见4：不推荐下列抗病毒药物（瑞德西韦、洛匹那韦/利托那韦、法匹拉韦、阿比多尔）用于COVID-19重症患者的治疗。（Grade 1-，强推荐）

瑞德西韦通过中止SARS-CoV-2RNA转录来抑制病毒复制。一项纳入1062例患者的随机双盲试验显示，瑞德西韦组临床症状改善时间更短（10d vs. 15d，p＜0.001），亚组分析提示瑞德西韦组29天全因死亡率更**低（11.4% vs. 15.2%），**另一项随机双盲试验显示，瑞德西韦与临床症状改善时间无关（HR 1.23[95％CI 0.87–1.75]），28天死亡率无差别（14% vs. 13%），但瑞德西韦副作用比例高（12% vs. 5%） (28)。WHO Solidarity试验显示，与安慰组相比，瑞德西韦在死亡率（RR 0.95[95％CI 0.81–1.11]）、机械通气风险（RR 0.91[95％CI 0.79–1.05]）**以及启动机械通气上并无明显获益**。之后多个荟萃分析显示瑞德西韦不能改善临床结局、降低重症患者机械通气风险、减少机械通气时间和降低死亡率，因此不推荐瑞德西韦用于重症患者治疗 (29)。

洛匹那韦/利托那韦是抗HIV药物，是抗SARS-CoV-2病毒的候选药物 (30)，一项随机、对照、开放标签试验中，1616名患者接受洛匹那韦/利托那韦治疗，3424名患者接受常规治疗，结果显示两组患者中位存活出院时间均为11d（IQR 5–28d），洛匹那韦/利托那韦组在28天死亡率（23% vs. 22%，p＝0.53）、有创机械通气和死亡的复合终点（RR 1.09，p＝0.092）上也无差别。荟萃分析显示洛匹那韦/利托那韦在病死率、机械通气风险、临床恢复时间、住院时长等结局方面均无显著临床获益 (29, 31)。

同样，不支持其他药物如法匹拉韦、阿比多尔单药或联用于COVID-19患者抗病毒治疗 (32, 33)。

因此，不推荐下列抗病毒药物（瑞德西韦、洛匹那韦/利托那韦、法匹拉韦、阿比多尔）用与治疗重症COVID-19患者 (33)。

（2）干扰素

推荐意见5：不推荐干扰素常规用于重症COVID-19患者的治疗。（Grade 2-，弱推荐）

干扰素具有免疫调节、抗病毒等作用。在一项随机、开放标签的小样本Ⅱ期临床研究中，干扰素α-2b干扰素组与标准对照组比较，第15天临床状况有改善（95% v.s 68%.p＜0.05），第7天和第14天病毒核酸转阴率高（分别是80% vs. 63%，p＜0.05；95% vs. 68%，p＜0.05） (34)。但荟萃分析显示，干扰素并不能使COVID19患者在机械通气、死亡率方面获益。因此，不推荐干扰素常规用于重症COVID-19患者的治疗。

（3）氯喹、羟氯喹

推荐意见6：不推荐氯喹、羟氯喹常规用于重症COVID-19患者的治疗。（Grade 1-，强推荐）

体外试验显示其他药理作用药物如氯喹、羟氯喹可能具有抗SARS-CoV-2作用，一项多中心、随机、开放标签对照试验结果显示，单独使用羟氯喹对第15天时病情严重程度评分没有影响（OR 1.21，p＝1.00），羟氯喹联用阿奇霉素组也无影响（OR 0.99，p＝1.00）。而单独使用羟氯喹或联用阿奇霉素的QTc间期延长和肝酶升高的频率高于对照组 (35)。一项纳入105例重症患者随机、开放标签、对照的III期试验中，氯喹或羟基氯喹与标准治疗联用5天，第14天（OR 2.45[1.17–4.93]，p＝0.016）和第28天（OR 2.47[1.15–5.30]，p＝0.020）的临床结果更差。随访28天中，干预组有创机械通气使用率高（RR2.15[1.05–4.40]，p＝0.030）和严重肾功能不全发生率高（KDIGO 3期）（RR 2.24[1.01–4.99]，p＝0.042） (36)。一项纳入28个随机对照试验共10319例患者的荟萃分析显示，羟氯喹与COVID-19患者死亡率增加有关，而氯喹也没有益处 (37)。此外，氯喹、羟氯喹可能发生心律失常等严重不良事件 (38)。因此，不推荐氯喹、羟氯喹常规用于重症COVID-19患者的治疗。

（4）中和抗体

推荐意见7：推荐中和抗体应用于早期重症COVID-19患者或进展期COVID-19患者的治疗。（Grade2+，弱推荐）

中和抗体阻断SARS-CoV-2与人ACE2结合。一项纳入275例患者研究中期分析显示，使用中和抗体（REGN-COV2，即casirivimab（REGN10933）和imdevimab（REGN10987）的1:1混合剂）病毒载量方面有降低（HR -0.56[95％CI -1.02–-0.11]），但在病情严重程度方面等无改善 (39)。在一项纳入577例患者的随机实验中，bamlanivimab单药治疗在第11天病毒载量变化上无显著差异，而bamlanivimab与etesevimab联合治疗可明显降低病毒载量（HR -0.57[95％CI -1.00–-0.14]；p＝0.01） (40)。一项纳入4057名合并重症COVID-19高危因素的门诊患者的适应性、随机、III期试验显示，REGEN-COV 2400mg和1200mg均显著减少了COVID-19相关的住院治疗或全因死亡率（分别减少71.3%[1.3% vs. 4.6%；p＜0.0001]和70.4%[1.0% vs. 3.2%；*p＝*0.0024]）。两个剂量组消除症状的中位时间均缩短了4天（10天与14天；*p*＜0.0001） (39)。在一项随机、对照、开放标签平台试验中，将9785名COVID-19住院患者随机按1:1分配到常规治疗组或REGEN-COV组（加用casirivimab 4g和imdevimab 4g），结果与常规治疗相比，REGEN-COV组中血清抗体阴性患者病情进展到使用机械通气的频率降低（28% vs. 32%； RR 0.87[95％CI 0.77–0.98]）、死亡率显著降低（24% v.s 30%；RR 0.80[95％CI 0.70–0.91]；*p＝*0.0010），但REGEN-COV组中所有患者死亡率（20% v.s 21%；RR 0.94[95％CI 10.86–1.03]；*p＝*0.17）、使用机械通气的频率（23% vs. 24%；RR 0.95[95％CI 0.87–1.04]）均无显著差别。提示中和抗体可能使血清抗体阴性COVID-19患者受益，但对所有人群可能无效 (41)。

由于试验结果一致性差，荟萃分析无法得出确定性结论 (42)，目前仍有研究在进行中 (39, 43)，尚需要进一步确定中和抗体对重症患者的有效性，但现有证据显示中和抗体可以降低病毒载量、减少入院率以及降低机械通气支持频率，因此推荐中和抗体用于早期重症COVID-19患者或进展期COVID-19患者的治疗，而且中和抗体可能令血清抗体阴性患者获益。

（5）恢复期血浆

推荐意见8：恢复期血浆不常规用于COVID-19患者的治疗，但重症COVID-19患者可能从高滴度恢复期血浆早期输注中获益。（Grade2+，弱推荐）

恢复期血浆含有中和抗体而有助于病毒清除。一项倾向评分-匹配对照研究显示，73名入院72h内接受恢复期血浆的COVID-19患者死亡率未降低（p＝0.47），但分层分析发现，治疗组小于65岁的患者死亡风险、第28天氧合恶化或死亡的风险均降低4倍。单因素分析显示恢复期血浆的刺突蛋白抗体滴度（IgG、IGM和IgA）与28天死亡率相关（p＜0.05），多因素分析显示年龄、症状发生到接受输注的间隔与28天死亡率相关 (44)。一项纳入74例患者随机双盲试验显示，恢复期血浆组90天全因死亡率低，但无统计学意义（27% vs. 33%；p＝0.63） (45)。而在14例气管插管患者中，恢复期血浆组90d全因死亡率显著降低（5（45%）vs. 3（100%），p＝0.05）。此外，接受恢复期血浆治疗的严重或危及生命的COVID-19患者第14天的缺氧加重的比例降低和生存率提高 (46)。也有研究显示高滴度恢复期血浆有助于降低COVID-19导致的严重呼吸系统疾病比例（16% vs. 31%，p＝0.03），降低转入ICU比例（14% vs. 27%），降低28天死亡率（6.9% vs. 10.4%） (47)。因此，早期（72小时内）使用高滴度恢复期血浆可能使重症患者、年龄低于65岁患者获益。

但其他研究却显示恢复期血浆无效 (48-51)。一项纳入疑似或确诊4673名COVID-19患者的随机、嵌入式、多因素、适应性平台试验（REMAP-CAP）中，实验组给予2单位高滴度恢复期血浆，结果恢复期血浆组在住院死亡率、存活天数和无器官支持天数均无改善 (48)。一项纳入113例患者的单中心前瞻性观察研究显示，41例接受恢复期血浆治疗的患者与对照组比较，28天死亡率无明显变化（49%v.s 56%），中到重度ARDS亚组分析在结局上也无改善 (51)。而且早期和延迟输注恢复期血浆的住院死亡率、机械通气比例均无显著差异 (50)。同样，一项纳入103例COVID-19重症患者的多中心、开放标签随机临床研究和一项纳入333例患者的随机对照研究均证实恢复期血浆在临床改善上和死亡率上无获益 (48)。而且实验研究显示即使给予高滴度多克隆抗体的恢复期血浆，SARS-CoV-2病毒仍可通过变异逃脱免疫应答 (52)。

综上，不推荐恢复期血浆常规用于COVID-19患者的治疗，但重症患者、年龄低于65岁患者可能从早期恢复期血浆输注中获益。恢复期血浆治疗重症COVID-19患者的效果仍需未来大型随机对照试验来证实 (53)。

综上所述，基于病因治疗在重症患者救治中具有重要的地位，针对新冠病毒的药物一度被寄予厚望，但目前临床试验的结果显示，与对照组或空白组比较，上述药物或治疗方式显示患者能从中明确获益的确定性不高，目前一些研究仍在进行，期待能有令人鼓舞的结果，另一方面目前的现实也提醒我们，当缺乏有效的病因治疗手段时，COVID-19患者尤其是重症患者的重症支持治疗就尤为重要。

**二、对症治疗**

1 免疫调节治疗

（1）糖皮质激素

推荐意见9：不建议糖皮质激素常规用于covid19患者（Grade2+，弱推荐），对于COVID-19重症患者，推荐使用短程小剂量地塞米松（Grade 1+，强推荐）

高质量的临床研究，都是在新冠流行早期和病死率高的基础上开展的，推荐意见也是根据这些研究得出的。现在中国的新冠患者重症发生率和病死率都很低，与当初的研究条件完全不同，在临床实际应用中，需要权衡利弊，结合患者的炎症状况、基础疾病等因素，谨慎考虑使用糖皮质激素。

药物选择和剂量：地塞米松的糖皮质激素活性的抗炎活性强，盐皮质激素活性导致的水钠储溜可忽略不计，理论上更有利于COVID 19抗炎治疗，而不增加水钠储溜可能导致的病情恶化；实践中，地塞米松治疗重症新冠患者的证据级别也最高。如果使用，应采用小剂量、短疗程：地塞米松6mg静脉注射或口服，每日一次，不超过10天。

RECOVERY协作组在英国进行了一项样本量多达6425人的多中心RCT研究 (54)，其结果显示：在常规治疗外，口服或静注给予低剂量地塞米松（6mg/次/d，最长持续10天）可显著降低患者住院天数、有创通气比例以及患者28天病死率。在接受有创机械通气的患者中，地塞米松组的病死率低于常规治疗组（29.3% vs. 41.4%；RR 10.64[95％CI 0.51–0.81]），在接受氧疗的患者中亦是如此（23.3% vs. 26.2%；RR 0.82[95％CI 0.72–0.94]），但在非重症COVID‑19患者中使用地塞米松有可能增加死亡风险（RR 1.719[95％CI 0.91–1.55]）。由于该研究的发表，一些正在进行的临床随机对照试验提前终止 (55, 56)。巴西一项多中心RCT研究结果显示地塞米松20mg/d IV治疗的患者（n=151）28天内无呼吸机天数（指患者28天内存活且至少连续48小时无机械通气的天数，28天内死亡患者没有无呼吸机天数）中位数高于常规治疗组（6.6d vs. 4.0d，[95% CI，0.2–4.4]；*p＝*0.04），提示其治疗优势 (57)。一项荟萃分析纳入了7个RCT研究的1703名重症COVID-19患者 (58)，其结果提示全身糖皮质激素治疗可降低重症COVID-19患者的28天全因病死率（32.7% vs. 41.5%；OR 10.66[95％CI 0.53–0.82]；*P*＜0.001）。在一项比较COVID-19多种治疗方法的网状荟萃分析研究中纳入了11项糖皮质激素对比标准治疗/安慰剂RCT研究，其结果显示与标准治疗/安慰剂相比，糖皮质激素的使用可降低COVID-19患者的死亡风险（n=2975；OR 0.83[95％CI 0.69–0.98]；中等可信度）和机械通气风险（n=2425；OR 0.76[95％CI 0.59–0.99]；中等可信度），增加机械通气患者脱机天数（n=151；均数差2.6d[95% CI：0.3–4.9d]；中等可信度） (59)。其他的META分析也得出了类似的结论 (60)。需要注意的是这些META分析虽然都认为激素有利于重症患者的预后，但是有效性的大部分数据来自RECOVERY这项研究。

有些RCT和回顾性研究并未证明激素是有效的。在巴西进行的一项双盲随机对照试验显示：静脉注射甲泼尼龙0.5mg/kg Bid的治疗组（n=194）与安慰剂组（n=199）比较，28天病死率无统计学差异（37.1% vs. 38.2%，*p＝*0.629）） (61)。中国一项纳入1514例重型和249例危重型患者的回顾性研究中，处理混杂因素后，激素使用（甲基强的松龙每日平均剂量40 mg）与重型及危重型患者院内病死率增加相关 (62)。在774名合并ARDS的COVID-19患者中，激素增加了患者28天全因病死率（44.3％ vs. 31.0％；OR 1.77[95％CI 1.32–2.38]；*P*＜0.001），Cox比例风险回归模型表明激素治疗可增加病死率（校正HR 1.45[95％CI 1.06–1.99]；*p＝*0.021）。与对照组相比，糖皮质激素治疗延迟了病毒清除（sHR 1.59[95％CI 1.17–2.15]；*p＝*0.003） (63)。在另一项纳入428例患者的回顾性研究中，处理混杂因素后激素治疗与28天病死率之间无显著关联（HR 0.80[95％CI 0.54–1.18]；*p＝*0.26），但亚组分析结果显示，对于高炎症反应组患者（D-二聚体＞2.0 mg/mL或NLR（中性粒细胞/淋巴细胞计数比例）＞6.9），激素治疗与28天病死率下降相关 (64)。武汉多中心大样本回顾分析发现（n=12,862），NLR＞6.11的重症患者对于激素治疗可能有效，而NLR＜6.11或糖尿病患者可能无效 (65)。

（2）妥珠单抗

推荐意见10：建议特定条件下使用IL-6受体单抗隆抗体。（Grade 2+，弱推荐）

对于氧疗的患者，如果在开始使用地塞米松后临床病情仍趋向于进展且CRP水平≥75mg/L，若药物供应允许，也可以视具体情况给予一剂Tocilizumab。对Tocilizumab过敏、除COVID-19外有其他未控制的严重感染、免疫功能低下患者不建议使用。

RECOVERY协作组进行了一项纳入4116名缺氧（氧饱和度＜92%或需要氧疗）并有全身炎症反应（C反应蛋白≥75mg/L）患者的大样本RCT研究 (66)，治疗组（n=2022，常规治疗外静脉注射400mg–800mg Tocilizumab）28天病死率低于常规治疗组（31% vs. 35%；RR 0.85[95％CI 0.76–0.94]；*p＝*0.0028）。参加研究的82%的患者已接受全身糖皮质激素治疗，预后改善可能是全身糖皮质激素的额外获益。与此同时，探究两种IL-6受体拮抗剂Tocilizumab及Sarilumab治疗效果的REMAP-CAP研究发现 (67)，与对照组（n=402）相比，Tocilizumab（n=353，8mg/kg实际体重，1小时内静脉输注）及Sarilumab（n=48，400mg静脉内输注一次）两种治疗均可增加重症患者21天内无器官支持天数，提高院内生存率。世界卫生组织（WHO）COVID-19疗法快速证据评估（REACT）工作组制定了一项针对IL-6受体拮抗剂与患者28天死亡率关系的前瞻性研究荟萃分析，结果显示IL-6受体拮抗剂治疗组的28天绝对死亡风险低于常规治疗/安慰剂组（22% vs. 25%，OR 0.86[95％CI 0.79–0.95]；*p＝*0.003）。但IL-6拮抗剂治疗组患者中28天后继发感染的风险可能高于常规/安慰剂治疗的患者（21.9% vs. 17.6%；OR 0.99[95％CI 0.85–1.16]） (68)。最近一项荟萃分析中纳入了10项关于Tocilizumab的RCT研究 (69)，共纳入6493名新冠患者，研究表示Tocilizumab可能改善病死率（24.4% vs. 29.0%；OR 0.87[95％CI 0.74–1.01]；*p＝*0.07），并降低了重症患者需要机械通气的比例（8.7% vs. 10.5%；OR 0.70[95％CI 0.54–0.89]；*p＝*0.004）。

然而也有研究得出了不同的结论。一项RCT研究（n=131）发现：Tocilizumab对28天病死率无影响（HR 0.92[95％CI 0.33–2.53]） (70)。同时其他数个多中心RCT研究（纳入人数分别为129，126，243和452）也并未发现Tocilizumab治疗（8 mg/kg至最大800 mg/d）与患者28天生存率改善相关 (71-73)。Sarilumab COVID-19全球研究小组在全球45家医院进行了一项为期60天的随机、双盲、安慰剂对照、多国3期试验 (74)，共有416名患者纳入研究，28天生存率中未观察到显着差异。

目前没有证据表明丙种球蛋白、胸腺肽a1和粒细胞集落刺激因子可改善重症COVID‑19患者的预后。

**2呼吸功能监测与支持治疗**

（1）经鼻高流量氧疗

推荐意见11：氧合指数（PaO2/FiO2）为200–300mmHg的患者首选经鼻高流量氧疗（HFNC）。（Grade 2+，弱推荐）

对非COVID-19的研究认为，HFNC对轻中度呼吸衰竭有较好的治疗作用。一项meta分析显示HFNC与传统氧疗（COT）相比，可以减少插管率（RR 0.46[95％CI 0.30–0.70]）和住院时间（平均减少0.98天）；HFNC与NIV比较，在死亡率（RR 1.12[95％CI 0.82–1.53]）和插管率（RR 1.16[95％CI 0.86–1.57]）上无差别 (75)。但另一项meta分析表明HFNC可以改善患者舒适度和呼吸困难评分 (76)。在中重度低氧血症（PaO2/FiO2≤200 mmHg）患者中使用HFNC时需要更加谨慎。FLORALI-2研究显示接受NIV的患者发生严重低氧血症的频率低于HFNC组（24％ vs. 35％；OR 0.56[95％CI 0.32–0.99]；p＝0.0459） (77)。Wang等报道了17例接受HFNC治疗的COVID-19患者，6例PaO2/FiO2＞200mmHg的患者均治疗成功，而11例PaO2/FiO2≤200mmHg的患者中有7例（63%）治疗失败（p＝0.04） (78)。类似的，Ma等报道的26例HNFC治疗失败的患者中，19例（73.1%）基线PaO2/FiO2＜200mmHg，而在治疗成功组这一概率降低为32.1%（p＝0.003） (79)。

推荐意见12：在HFNC治疗过程中应对患者密切监测以避免插管延时，而ROX指数（即[SPO2/FIO2]/呼吸频率）可能有助于预测HFNC的成败。（Grade 2+，弱推荐）

氧合指数、SPO2、呼吸频率等与HFNC成败密切相关，但单个指标预测HFNC成败的效能并不高。非COVID-19研究显示ROX指数对HFNC的治疗效果有更好的预测能力，在HFNC启动后的2、6和12小时，ROX指数分别＜2.85、＜3.47和＜3.85预示着HFNC失败的风险较高 (80)。Xu等的回顾性研究纳入了324例接受HFNC治疗的COVID-19患者的临床数据，结果显示HFNC启动后4小时的ROX指数小于5.31预示着HFNC治疗失败（OR 15.22[95％CI 2.96–9.20]） (81)。

（2）机械通气

推荐意见13：对于P/F≤200 mmHg的COVID-19患者，可以尝试使用无创辅助通气（NIV）支持。（Grade 2+，弱推荐）

目前已发表的指南或共识认为对于P/F≤200mmHg的COVID-19患者可以尝试NIV支持 (82-84)。一项多中心RCT（HENIVOT研究）比较了头盔CPAP与HFNC对P/F＜200mmHg的COVID-19患者（n=109）的疗效，头盔组患者48小时后P/F升至188mmHg，显著高于HFNC组（138mmHg，*P*＜0.001），气管插管率显著低于HFNC组（30％ vs. 51％，*p＝*0.03），两组患者院内死亡率无显著差异（24％ vs. 25％，*P*＞0.99） (85)。一项单中心回顾性分析COVID-19相关急性低氧性呼吸衰竭使用无创通气的研究中纳入了64例接受CPAP支持的患者 (86)，其开始CPAP的指征为：P/F≤200mmHg，呼吸频率＞30次/分，和存在呼吸窘迫。CPAP组的基线P/F均值为119mmHg，呼吸频率均值为33次/分，其中53例（83％）在28天内出院，4例患者死亡，7例转为IMV（其中5例死亡） (86)。

虽然NIV能改善COVID-19患者的氧合，但NIV在COVID-19中治疗的失败率也应受到重视。一个纳入670例ICU外接受无创呼吸支持（HFNC，CPAP，NIV）COVID-19患者的队列分析中发现，CPAP和NIV支持患者（共507例）的气管插管率25–28%，30天死亡率约为30% (87)。虽然这些研究中无创通气失败可能与COVID-19独特的病理生理改变，以及疫情期间资源不足导致气管插管时机延迟等因素有关，但高失败率和气管插管，提示NIV需要在密切监测下实施，及时把握转为IMV的指征。在传统ARDS的研究显示，NIV的失败率为37.5%（轻度ARDS为22.2%，中度为42.3%，重度为47.1%），对于P/F低于150 mmHg的患者，NIV比IMV的死亡率更高，且NIV失败后转为IMV的患者死亡率高（45.4%） (88)。

所有实施无创通气的患者必须进行密切监测，把握转为有创通气指征，具体建议请参考气管插管指征部分。

推荐意见14：P/F＜150mm或合并意识障碍，血流动力学不稳定或经无创通气或高流量氧疗后仍存在呼吸窘迫或低氧血症的患者，应进行气管插管有创机械通气。（专家意见）

目前尚无随机对照研究探讨插管时机对预后的影响。不同的观察性研究结果也存在差异，最近发表的一项纳入12个观察性研究共8944例患者的荟萃分析显示，插管时机不影响新冠患者的病死率 (89)。然而，目前研究定义的插管时机也不尽相同，临床上通常根据患者的呼吸衰竭的严重程度以及临床表现来决定是否插管。

针对重症新冠肺炎患者，P/F比值是反应呼吸衰竭严重程度的指标。一项纳入258个ICU，9990例新冠肺炎患者的队列研究显示，P/F比值是患者30天死亡的独立危险因素 (90)。研究显示当P/F小于150时，无创通气的失败率显著增加。一项针对859例新冠肺炎患者接受无创或HFNO的回顾性研究显示无创通气和HFNO的失败率分别高达75%和55% (91)。

当患者如果存在呼吸窘迫，自主吸气努力很强时，会导致肺应力显著增加，跨肺血管压力显著增高，肺水肿加重，引起通气相关性肺损伤。因此，对于进行HFNO或者无创通气治疗后，呼吸窘迫仍然没有缓解，动用辅助呼吸肌呼吸，吸气努力强的患者，需要开始有创通气治疗 (92)。

推荐意见15：COVID-19患者气管插管时，做好预充氧准备，采用快速程序化插管。（专家意见）

COVID-19患者的典型临床表现是呼吸困难和低氧血症，其中5%的危重症患者需要气管插管及机械通气治疗 (93)。气管插管前往往处于严重低氧状态，在插管过程中容易出现恶性心律失常、低血压，甚至心跳骤停、猝死等。为了降低插管中低氧风险，可通过提高吸氧流量和吸氧浓度、储气球囊面罩手动正压通气或无创呼吸机正压通气等，最大限度提高插管前预充氧水平，研究证实可改善氧合，降低插管中低氧发生率 (94-98)。快速程序化气管插管是在预充氧后，根据患者血流动力学状态选择不同的诱导药物，同时予阿片类药物抑制咽喉反射，肌松药抑制咳嗽反射，使插管操作能迅速完成。快速程序化气管插管可缩短非有效通气时间（从患者意识丧失到建立有效机械通气的时间），降低氧储备的需求 (99, 100)。研究显示重症COVID-19患者采用快速程序化插管，首次尝试的成功率为89.3%，总体插管成功率为100% (101)。

推荐意见16：如果重症COVID-19患者预计短期内不能拔除气管插管，建议及时气管切开。（Grade 2+，弱推荐）

Hernandez等回顾性纳入了1939名COVID-19患者，发现早期（＜7天）较晚期（＞7天）接受气管切开患者在28天无机械通气时间，ICU治疗天数，总住院时间等方面有改善 (102)。Nir Livneh等回顾38例COVID-19患者发现早期气管切开（＞7）具有较低的死亡率 (103)。Paul E等则发现气管切开时间与住院天数相关，早期气管切开（5.58天）组住院时间交延期气管切开组（15.83天）住院时间缩短（40天 vs. 49天） (104)。近来一项前瞻性研究显示早期（9天）较晚期（19天）经皮气管切开可以减少机械通气天数，并存在降低死亡率的倾向 (105)。目前COVID-19患者气管切开的具体时机存在争议，关于早晚期时间阈值定义在不同研究报道也不一致。但研究证据支持晚期或延长气管切开时间对患者预后可能是不利的。国际相关共识和指南推荐再次气管插管或者接受VV-ECMO治疗等预期需要接受长期机械通气的COVID-19患者需行气管切开，不建议延期气管切开 (106, 107)。

推荐意见17：建议对于COVID-19ARDS并接受有创机械通气的患者，予以小潮气量通气。（Grade 2+，弱推荐）

目前尚缺乏不同潮气量对重症新冠肺炎机械通气患者预后影响的研究。ARDS的指南推荐采用6ml/kg.PBW作为ARDS的初始治疗。Ferrando C等研究发现新冠肺炎导致的ARDS与经典ARDS的临床特征、呼吸力学等无显著性差异，潮气量设置为6.9 [IQR 6.3–7.8] ml/kg.PBW (108)。另一项来自荷兰的研究显示潮气量设置为6.3（IQR 5.7–7.1）mL/kg.PBW (109)。最近一项综述回顾了26项研究共14,075例接受有创通气的患者，不同研究设置的潮气量为5.6–7.5 mL/kg.PBW (110)。鉴于非新冠肺炎导致的ARDS的研究，以及目前针对新冠导致ARDS机械通气潮气量设置情况，建议对于新冠肺炎的机械通气患者，予以小潮气量通气。

推荐意见18：建议对于COVID-19 ARDS并接受有创机械通气的患者，需要限制平台压小于30cmH2O，驱动压小于15cmH2O。（Grade 2+，弱推荐）

目前尚无随机对照研究探讨限制平台压以及驱动压对COVID-19 ARDS患者预后的影响。根据非新冠导致的ARDS的研究结果，在小潮气量通气的情况下，限制平台压及驱动压可以减轻呼吸机相关性肺损伤。Amato等纳入9个RCT，1629例患者的荟萃分析显示将平台压限制在15cmH20以下显著降低ARDS患者病死率（RR 0.80[95％CI 0.66–0.98]） (111)。另外一项荟萃分析，纳入15个RCT显示平台压大于32cmH2O显著增加患者病死率。此外，驱动压与ARDS患者死亡显著相关，平台压超过15cmH2O的患者病死率显著增加。针对接受机械通气的COVID-19患者的观察性研究显示，临床上均将采取了限制平台压小于30cmH2O，驱动压小于15cmH2O的肺保护性通气策略。Ferrando C 等研究显示接受机械通气的COVID-19患者平台压为25（22–29）mmHg，驱动为12（10–16）mmHg (108)。Botta M的研究显示针对接受机械通气的COVID-19患者，临床医生设置的气道峰压为27（IQR 24–31）cmH2O，驱动压为14（IQR 11.2–16）cmH2O (109)。基于之前的研究解雇以及针对肺炎的临床运用情况，我们建议对于接受有创机械通气的COVID-19导致的ARDS患者，需要限制平台压小于30cmH2O，驱动压小于15cmH2O。

推荐意见19：建议COVID-19 ARDS并接受有创机械通气的患者，根据ARDS-net low PEEP/FiO2表进行PEEP水平的初始设置，之后根据患者的呼吸系统顺应性、氧合、死腔来滴定PEEP水平。（Grade 2+，弱推荐）

PEEP是ARDS患者机械通气时的重要参数，但目前尚无研究比较不同PEEP对新冠肺炎导致ARDS患者预后的影响。一项包括2299例ARDS患者进行荟萃分析显示，较高的PEEP水平显著降低中重度ARDS病死率 (112)。Grasselli回顾分析的26个研究表明新冠肺炎患者的PEEP设置水平为9–16.5cmH2O (110)。然而，部分重症新冠肺炎患者的肺可复张性差，较高的PEEP可能导致肺泡过度膨胀。Grasso S针对8例新冠肺炎导致的ARDS患者，发现较高的PEEP水平尽管可以一定程度上改善氧合，但容易造成肺泡过度膨胀并影响血流动力学。Ball等采用EIT的方式滴定PEEP水平，发现高PEEP并不能有效的促使肺泡复张，提示除非是必须为了氧合的维持，否则需要适当限制PEEP水平。Gattinoni等将新冠肺炎导致的ARDS分为H型及L型，针对L型不适合使用高PEEP (113)。Grasselli等发现与PEEP小于10cmH2O相比，PEEP水平为13cmH2O及以上与病死率显著相关 (114)。因此我们推荐采用low PEEP/FiO2表格进行PEEP初始设置。鉴于患者的肺可复张性较差，在初始设置PEEP后，根据患者的呼吸系统顺应性、氧合、死腔水平来滴定PEEP水平。

推荐意见20：对于COVID-19 ARDS并接受有创机械通气的患者，不建议常规进行肺复张。（Grade 2–，弱推荐）

目前尚无研究明确RM对新冠肺炎导致ARDS患者预后的影响。既往研究显示RM可以显著改善ARDS患者氧合。然而，高水平压力可显著增加跨肺压引起肺损伤，甚至有研究显示针对ARDS患者实施肺复张策略，会增加ARDS患者病死率 (112)。部分新冠ARDS肺可复张性较差，Mauri T等通过EIT检查发现重症新冠肺炎患者的肺可复张性异质性较大 (115)。因此我们推荐不常规进行RM，如果临床需要做RM，需要评估肺可复张性后决定。

推荐意见21：床旁支气管镜有助于加强COVID-19机械通气重症患者痰液引流。（专家意见）

COVID-19重症患者一般接受深镇静甚至肌松治疗，痰液引流成为常见问题。支气管镜检查和吸痰对COVID-19患者气道廓清，改善患者预后具有重要价值 (116)。但应考虑相关操作对其他同病室人员和医护人员带来的潜在风险。He等阐述COVID-19患者进行支气管镜操作相关的准备、预防策略和环境净化等基本原理和方法 (117)。Wang等报道经纤维支气管镜进行吸痰33例COVID-19患者，发现气道分泌物清除有效改善氧合，同时在三级防护下有利于防止院内交叉感染 (118)。有学者提出条件允许时可使用一次性纤维支气管镜吸痰治疗 (119)。目前尚缺乏关于支气管镜对于COVID-19患者治疗作用及预后的大样本临床研究。基于专家建议，认为床旁支气管镜有助于加强COVID-19机械通气重症患者痰液引流，但需要注意严格执行相关操作规范，预防潜在院内感染。

（3）俯卧位通气

推荐意见22：对于持续低氧血症暂不需要气管插管的重症COVID-19患者，建议尝试清醒俯卧位治疗。（Grade 2+，弱推荐）

一个系统综述中有3项研究显示非插管COVID-19患者对清醒俯卧位有高耐受性（63~83.9%），俯卧位可提高经皮血氧饱和度和氧合指数，促进肺复张 (120)。目前对于清醒俯卧位治疗能否降低重症COVID-19患者气管插管率及死亡率尚无定论。一个小样本研究显示每天清醒俯卧位10~12h可显著改善COVID-19患者的氧合指数，降低气管插管率 (121)。但是，一项前瞻性、多中心、队列研究纳入199例接受经鼻高流量氧疗的COVID-19急性呼吸衰竭患者，其中55例（27.6%）联合了俯卧位治疗，结果表明清醒俯卧位并不能降低气管插管率及28天死亡率 (122)。最近一个系统综述显示COVID-19合并急性呼吸衰竭的非插管患者清醒俯卧位组（870例）与常规治疗组（852例）相比，气管插管率无显著统计学差异（27% vs. 30%，p＝0.71） (123)。

清醒俯卧位能够改善COVID-19急性呼吸衰竭患者氧合，但未降低气管插管率。这可能与COVID-19患者在疾病早期阶段肺顺应性高、可复张性最小，清醒俯卧位虽暂时改善通气/灌注不匹配但不能持续获益有关 (124)。目前相关研究多为观察性研究且具有较高异质性，未来需要RCT研究进一步明确清醒俯卧位对持续低氧血症暂不需要气管插管的重症COVID-19患者预后影响。俯卧位通气是一种可以耐受并改善氧合的非侵袭性治疗手段 (125)，可能会使部分重症COVID-19患者避免插管，这在ICU床位资源明显不足的情况下具有特别重要价值 (126)。因此，对于持续低氧血症暂不需要气管插管的重症COVID-19患者，我们建议尝试清醒俯卧位治疗。

推荐意见23：对于有创通气的重症COVID-19患者，建议采用每天不低于12h俯卧位通气治疗。（Grade 2+，弱推荐）

每天至少12h的俯卧位通气可以降低中重度ARDS患者的死亡率 (127)，因此俯卧位通气已成为重症COVID-19患者的重要治疗措施之一。一个多中心、前瞻性、队列研究显示4244例重症COVID-19成人患者中70%有创通气患者接受了俯卧位治疗 (128)，俯卧位通气可以促进肺复张而改善氧合 (129, 130)。

目前关于俯卧位通气对有创通气的重症COVID-19患者的死亡率有无影响仍存在一定争议。一个意大利多中心回顾性研究纳入了1057名重症COVID-19患者，其中有61%的患者应用了俯卧位，结果显示只有俯卧位后氧合明显改善者才具有较低的ICU死亡率 (131)。美国一个多中心队列研究纳入68个医院2338例有创机械通气的重症COVID-19患者，其中702例（30%）在入院后2天内接受了俯卧位通气治疗。结果显示，在ICU入院的头2天内俯卧位通气患者其调整后死亡风险较低（HR 0.84[95％CI 0.73–0.97]），早期俯卧位的有创机械通气COVID-19患者的住院死亡率较低 (132)。

持续俯卧位通气时间可能也会影响有创通气重症COVID-19患者预后。最近一项回顾性队列研究共纳入261个有创机械通气的中重度COVID-19患者，其中62名实施每日天至少16h俯卧位，结果显示俯卧位可以改善患者氧合相关的生理学指标，并明显降低死亡率 (133)。参考中重度ARDS患者俯卧位通气受益时间，我们建议对于有创通气的重症COVID-19患者，采用每天不低于12h俯卧位通气治疗。

（4）ECMO

推荐意见24：在充分优化肺保护通气和俯卧位通气治疗后，仍存在难治性低氧血症和（或）高碳酸血症的重症COVID-19患者，建议在有经验的中心尽早使用ECMO治疗。（Grade 2+，弱推荐）

ECMO治疗是挽救重症COVID-19患者生命的重要手段，一个荟萃分析共纳入了来自17个国家45项研究的16561名重症COVID-19患者，结果显示接受ECMO治疗者占比为6.4% (134)。2021年一个在欧洲进行的多中心前瞻性队列研究共纳入4244例重症COVID-19成人患者，结果显示11%（235/2153例）的重症COVID-19患者接受了ECMO治疗 (135)。通过对体外生命支持组织（ELSO）注册的来自36个国家接受ECMO的1035名重症COVID-19患者研究显示估计90天住院死亡率为37.4% (136)。

目前已有一些队列研究证明ECMO有利于改善重症COVID-19患者的预后。在针对2020年6月30日前中国武汉进行ECMO治疗的重症COVID-19患者采用多中心回顾性队列研究发现，ECMO治疗与患者的120天死亡率降低明显相关 (137)。2021年在法国大巴黎地区进行的多中心队列研究纳入了302例ECMO治疗的重症COVID-19患者，结果显示在ECMO应用经验丰富的医疗中心进行早期ECMO治疗与90天死亡率降低明显相关 (138)。最近一个多中心临床试验采用模拟队列研究的方法分析了美国68个医疗机构5122名重症COVID-19患者，结果显示重症COVID-19患者在ICU第1周内接受ECMO治疗会明显降低60天死亡率 (139)。

V-VECMO治疗主要应用指征包括：PaO2/FiO2＜50mmHg超过3h，或PaO2/FiO2＜80mmHg超过6h，或动脉血pH值＜7.25且PaCO2＞60mmHg超过6h；当出现严重心力衰竭时可考虑行V-A ECMO治疗 (140)。虽然目前仍然缺少随机对照试验来比较ECMO与单独机械通气对于重症COVID-19患者预后的影响，但当重症COVID-19患者呼吸衰竭经过充分优化肺保护通气和俯卧位通气治疗后，仍存在难治性低氧血症和（或）高碳酸血症时，建议在相关经验丰富的单位应尽早启动ECMO治疗。

**3镇痛镇静治疗**

推荐意见25：建议对于接受HFNC氧疗、无创机械通气（NIV）的重症COVID-19患者进行严密监测和评估，对于不耐受的患者建议给予浅镇静方案。（Grade 2+，弱推荐）

俯卧位、经鼻高流量氧疗（HFNC）及无创通气（NIV）是中、重度COVID-19患者治疗的重要手段。研究发现清醒俯卧位联合HFNC治疗重型COVID-19患者安全有效，可以阻止疾病向危重型发展，并避免了插管 (141)。另一项关于未给予镇静的中、重度ARDS患者的多中心前瞻性队列研究发现，早期俯卧位联合HFNC或NIV通气避免了气管插管，且无不良并发症出现 (142)。甚至有研究显示 (143)，对于接受机械通气的患者，与浅镇静联合每日镇静中断相比，无镇静组90天的死亡率并无明显差别。由此，对于耐受性较好的接受俯卧位联合HFNC或NIV通气的患者不建议常规给予镇静；而对于耐受性不好的患者，排除了焦虑和疼痛后可以给予浅镇静治疗方案 (144)。

推荐意见26：建议对于接受有创通气的COVID-19并发中重度ARDS的早期患者，进行充分镇痛和深镇静治疗（Grade2+，弱推荐）

尽管拯救脓毒症运动专家组建议，对接受机械通气治疗的COVID-19患者应与在ICU中其他病因导致的ARDS患者具有相似的治疗 (145)，合适的镇痛和镇静可以消除疼痛和不适，减少交感神经兴奋，降低机体代谢、氧耗及全身炎症反应，但危重型COVID-19导致的重度ARDS患者，肺损伤程度更重，呼吸驱动更强，甚至出现自主呼吸诱发的肺损伤作用（P-SILI） (146)，需要更加积极的机械通气策略和深镇静方案 (147)。因此，降低新冠肺炎合并重度ARDS病人的氧耗、改善人机协调、减少P-SILI的深镇静方案应成为保护性通气策略的重要组成部分 (148)，并且进行深镇静之前给予充分的镇痛；此外，由于新冠肺炎患者病理生理的特殊性 (149)和临床表型的不同 (150)，重症及危重症新冠肺炎合并ARDS患者的镇静水平和镇静周期可能与其他患者不同，COVID-19患者在第一周出现恶化时，P-SILI的作用被认为是病情恶化的罪魁祸首 (151)，因此，对接受深镇静治疗的重度ARDS患者的早期阶段，为避免P-SILI导致的肺损伤加重，不推荐常规进行每日唤醒及镇静中断。

推荐意见27：对于COVID-19合并中重度ARDS患者（P/F≤150mmHg），在合理镇静镇痛基础上，仍然存在呼吸窘迫、潮气量≥8ml/kg PBW、人机不同步情况，建议酌情给予肌松剂治疗。（Grade 2+，弱推荐）**（徐永昊）**

目前缺乏肌松剂使用对COVID-19患者预后影响的RCT，在传统ARDS的研究方面，ACCURASY (152)和ROSE (153)研究探讨了在中重度ARDS中顺阿曲库铵的早期（48小时内）使用对预后的影响，虽然研究结果并不一致 (154)，但是目前对于COVID-19相关中重度ARDS仍条件性推荐使用肌松剂 (155, 156)。现今大型临床观察研究显示肌松剂在重症COVID-19患者中广泛使用，其比例在22–88%不等 (157)。西班牙一项多中心，前瞻性，观察性研究表明，76%（536/742）的COVID-19相关的ARDS患者在治疗中使用过肌松剂，其中重度，中度及轻度ARDS使用肌松剂的比例分别为77.7%，70%，64% (158)。欧洲的一项多中心临床观察性研究 (159)，对407位中重度ARDS的COVID-19患者进行了28天的随访观察，其中在342例患者中（84％）使用了肌松剂，最常见的指征是P/F≤150mmHg以及俯卧位通气。现有关于COVID-19的研究数据显示，肌松剂的使用较传统ARDS高（LUNG SAFE研究仅26%患者使用肌松剂），其原因有待探讨，可能与临床医生为了抑制COVID-19患者较强呼吸驱动和避免自主呼吸相关性肺损伤（P-SILI），以及较大比例患者接受俯卧位的原因相关。

推荐意见28：对于COVID-19并发中重度ARDS进行有创通气患者，进入恢复期后应该采用浅镇静策略，避免脱机延迟。（专家意见）

新冠肺炎是一种经飞沫和空气传播的疾病，需要三级防护，增加了医护人员的工作量和工作难度；针对并发ARDS的重型及危重型COVID-19患者，因更加担心意外拔管造成的环境污染及医护人员感染等的风险，可能会诱导医护人员更多的采用深镇静策略。已有诸多证据表明，深度镇静导致更长的机械通气时间、住ICU时间及较高的死亡率。而浅镇静可以缩短机械通气时间，减少气管切开率。因此，当患者进入疾病的恢复期，在确保机械通气对肺有保护的作用下，为避免延迟脱机，应及时采用浅镇静策略。

推荐意见29：建议对重症COVID-19患者常规进行谵妄筛查和评估。（专家意见）

冠状病毒的嗜神经性已在SARS和MERS流行病中被证实。SARS-CoV-2也有相似的潜在神经损伤作用，即急性脑功能障碍，症状表现为谵妄（也称为脑病） (160)，新冠患者合并神经症状者高达45% (161)。年龄、SAPS II、抽烟、酗酒等也是新冠患者谵妄发生的危险因素 (162)，而家庭探视可以降低谵望的风险。因此，COVID-19患者谵妄发生风险较高，建议对于重症新冠肺炎患者常规进行谵妄筛查。

**4血流动力学监测治疗**

推荐意见30：建议关注COVID-19患者缺氧和炎症反应所致的心肌损伤。（Grade 2+，弱推荐）

心肌损伤是COVID-19患者的一个主要的危及生命的并发症 (163)。住院的COVID-19患者的心肌损伤的发生率可达24.4%（542/2224），显著高于未出现心肌损伤的患者 (164)。而Bansal等发现，出现心肌损伤的COVID-19患者，其死亡，入住ICU，机械通气以及出现凝血障碍等风险都明显增加 (165)。然而，COVID-19患者心肌损伤的确切机制尚不明确 (164)。对于重症患者来说，长时间的缺氧和炎性反应导致的心肌损伤更应该值得我们关注。

心肌组织的氧代谢需求增加本身也会引起心肌细胞的缺氧。在全身病毒感染导致急性呼吸衰竭时，这种改变会进一步的损伤心肌的供需关系并导致急性的心肌损伤 (166)。此外，COVID-19时细胞因子分泌的增加也会导致心肌损伤 (4, 164, 166)。在这方面，Huang等人证实了辅助性T细胞1和辅助性T细胞2反应的不平衡导致了细胞因子风暴，这可能导致了COVID-19患者的心肌损伤 (4)。感染后炎性细胞因子的释放可能导致冠脉血流量减少和氧供应减少。

推荐意见31：COVID-19患者急性右心功能不全并不少见，建议优化右心室肺动脉偶联以提高心脏效率。（Grade 2+，弱推荐）

COVID-19主要影响呼吸系统，约19.6–31.0%表现为ARDS，后者是COVID–19的一种严重表现形式。另一方面，表现为心脏损伤的COVID-19患者也并不少见，其中右心功能不全最常见 (167, 168)。研究表明，并发右心功能不全的COVID-19患者死亡率明显高于无右心功能不全的患者；若合并肺动脉高压，死亡风险进一步增加 (169)。

肺循环受累是COVID-19患者急性右心功能不全的主要病因。其机制主要包括低氧/呼吸性酸中毒导致肺血管收缩、肺间质水肿压迫肺毛细血管、肺毛细血管微血栓形成以及正压通气的影响 (170, 171)。右心功能不全的诊断标准亦是基于心脏超声结果，包括右心室的扩大、三尖瓣收缩期位移下降、右室面积变化分数下降等指标 (172)。

新冠肺炎可导致右室肺动脉失偶联，因此如何优化右室肺动脉的偶联，以改善右室的功效，是新冠肺炎的重要治疗措施 (173)。具体方法可分为以下几个方面。首先，应避免正压通气进一步增加肺循环阻力，恶化右心功能，即循环保护的通气策略，包括维持平台压低于28cmH2O，驱动压在15cmH2O以下，维持二氧化碳水平在40–49mmHg之间。该策略还包括俯卧位通气治疗，可以明显改善通气血流比，进而改善氧合 (174)。再者，除了积极纠正缺氧和酸中毒，在保证组织灌注的前提下，避免容量过负荷，也是减轻肺间质水肿的重要策略。另外，由于新冠病毒导致血管内皮损伤，血管炎症，很多患者表现出高凝状态，使肺栓塞的发生率较高，积极的预防或治疗性抗凝也是防止氧合恶化，降低右心后负荷的重要方法。

推荐意见32：COVID-19患者存在肺血流分布异常，应优化机械通气策略，改善肺血流分布异导致的死腔通气。（Grade 2+，弱推荐）

COVID-19引起的低氧血症不同于以往常见的典型的急性呼吸窘迫综合征（ARDS） (175)，在部分重型、危重型患者可出现“沉默型低氧血症”，即使已经合并严重低氧血症，但患者的呼吸频率并未加快，这部分患者肺顺应性基本正常 (176)。Gattinoni等根据肺顺应性将患者分成“Type 1”（顺应性基本正常）及“Type 2”（低顺应性）两型。“Type 2”与典型ARDS相似，而“Type 1”型患者出现严重低氧血症时，其呼吸系统顺应性仍可高于50 mL/cmH2O (177, 178)。

基于COVID-19病理生理特点，应该高度重视肺血流分布异常导致的死腔通气，尽早识别“重型”或“危重型”患者，落实个体化治疗策略，以改善预后。对于“Type 1”患者的呼吸功能支持，由于肺血流分布异常引起死腔样通气，肺顺应正常，高PEEP治疗效果差，此时的治疗应以改善通气血流比为目的。俯卧位通气是目前证实比较有效的改善通气血流比的措施，有学者通过应用EIT对新冠肺炎患者俯卧位前后的通气和血流监测发现，俯卧位后背侧通气增加20%，同时血流减少11%，通气血流比例更加匹配 (179)。另外，“Type 1”型患者虽然不表现出明显呼吸频率加快，但是潮气量一般较大，自主吸气努力较强，胸腔内负压较大。此时由于肺部病变的不一致，未经控制的吸气努力会进一步加重相对正常肺组织的过度膨胀和塌陷肺组织的血管渗漏，使通气血流比例失调更加严重。鉴于目前COVID19患者自主呼吸条件下肺血流评估的困难性，控制吸气努力不失为一种较好的选择。

**5抗凝治疗**

推荐意见33：重症COVID-19患者，建议应常规筛查患者静脉血栓栓塞的风险，并动态评估其变化。（Grade 2+，弱推荐）

COVID-19住院患者中经常发生血栓栓塞事件。纽约COVID-19住院患者的回顾性队列研究，VTE发生率为2.9%，死亡率高达26.1%，主要预测因素包括高龄、心血管疾病史和D-二聚体升高（临界值至少为ULN的4倍） (180)。法国多中心前瞻性研究中发现，肺栓塞发病率高达16.7％，而COVID-19的ARDS患者与非COVID-19的ARDS患者相比，更容易发生肺栓塞（11.7 vs. 2.1％，p＝0.008） (181)。中国的回顾性研究发现重症和非重症住院COVID-19患者发生症状性VTE的优势比（OR）为5.94和2.79 (182)。**虽然缺少大样本随机对照研究，但针对COVID-19血栓事件高发病率，专家推荐常规筛查COVID-19患者静脉血栓栓塞的风险，并动态评估其变化。**

推荐意见34：在无抗凝禁忌证的前提下，建议所有重症COVID-19患者接受预防性抗凝干预，推荐应用普通肝素或低分子肝素。（Grade 2+，弱推荐）

国内的回顾性研究发现重症COVID-19患者，是否使用肝素28天死亡率并无差异，但在脓毒症诱导凝血病（SIC）评分≥4或D-二聚体＞6倍时，肝素使用者的28天死亡率较低 (183)。来自美国的队列研究发现，4297例COVID-19住院患者，84.4％入院24小时内接受预防性抗凝治疗，30天累计死亡率为14.3%，预防性抗凝治疗可降低30天死亡风险 (184)。

抗凝药物宜选择胃肠外抗凝药，推荐应用普通肝素或低分子肝素 (185)。关于抗凝剂量，目前存在一定争议。世界卫生组织建议预防性应用低分子肝素（LMWHs），每日1次依诺肝素或每日2次皮下普通肝素（UFH） (186)。伊朗的多中心开放性随机对照INSPIRATION试验，应用中等剂量（依诺肝素，每日1mg/kg）和标准预防剂量（依诺肝素，每日40mg）30天，结论为提高剂量在降低患者静脉或动脉血栓、体外膜氧合或30天内死亡风险等方面无优势 (187)。

建议对于无出血倾向的重症COVID-19住院患者，预防性抗凝建议依诺肝素40 mg/d或类似的LMWH（例如，达肝素5000 U/d） (188)。目前，尚没有足够的循证医学证据比较不同类型的抗凝剂或支持提高预防治疗的抗凝强度。

**6 感染预防和治疗**

新型冠状病毒感染后，机体免疫功能受损，易于发生继发感染，增加死亡率 (189)。既往流感疫情期间，常出现细菌，病毒或真菌的继发感染 (190)。但关于COVID-19患者继发感染发生率的资料很少。早期针对武汉金银潭医院的回顾性研究中，继发细菌和真菌感染的比例分别为1%和4% (191)。国外一项系统性分析COVID-19患者的30项临床研究，7%的住院COVID-19患者继发细菌感染。其他回顾性分析及临床研究的结果同样显示COVID-19患者继发感染的几率低于10% (190-192)。

推荐意见35：除非有确凿的继发的细菌、真菌感染依据，COVID-19患者不建议常规进行抗菌药物预防治疗。（Grade 2-，弱推荐）

一项国外单中心研究纳入了4267名患者中，3.6%确诊患者住院期间血液或呼吸道分泌物培养呈细菌培养阳性。这些患者65%入住ICU，74%接受了机械通气 (4)。另一项研究纳入了近4000名患者，7%的COVID-19住院患者继发细菌感染，ICU比非ICU病房的COVID-19患者的继发感染率更高（14% vs. 4%） (192)。总结现有的研究资料，入住ICU、留置导管和机械通气是发生继发感染的危险因素。世界卫生组织（World Health Organization，WHO）建议，对于COVID-19患者，在没有适应症的情况下，不推荐经验性广谱抗生素治疗 (193)。

**7 急性肾损伤与CRRT**

推荐意见36：对伴有AKI的COVID-19患者，存在紧急肾脏替代治疗指征时及时进行肾脏替代治疗（RRT）。（专家意见）

尽管合并AKI的危重患者启动RRT的最佳时间尚不清楚，但当AKI患者发生严重代谢紊乱（如顽固性酸中毒、高钾血症和尿毒症）及利尿剂无反应性的液体过负荷等危及生命的并发症时，应及时给予肾脏替代治疗（RRT）。然而，临床实践中重症患者何时开始RRT仍存在很大的争议。Zarbock A等的单中心随机研究发现，对于危重AKI患者，早期RRT与延迟RRT相比，能够降低其90天病死率 (194)。但Gaudry S等的AKIKI-1研究中，对于不合并危及生命的并发症的AKI危重患者，早期和延迟RRT策略之间的死亡率没有显著差异 (195)。AKIKI-2研究中则发现，延迟RRT启动时间较长并不能产生更多的益处，而且可能与患者60天病死率增加相关 (196)。因此，针对COVID-19 AKI患者应严格把握适应证，RRT的模式、治疗剂量等仍需参照非COVID-19的临床证据。

推荐意见37：不建议常规使用血液净化治疗清除COVID-19患者的炎性介质和细胞因子。（Grade 2-，弱推荐）

随着膜材及血液净化设备技术的发展，目前CRRT技术已能够在进行肾脏替代治疗的同时清除内毒素和/或细胞因子。个案报道结果显示，COVID-19患者接受CRRT治疗后，炎症细胞因子水平明显降低，且有助于稳定患者的氧合水平及血流动力学状态 (197-199)。但CYCOV研究结果表明，早期细胞因子吸附并不能降低接受VV-ECMO的重症COVID-19患者血液中IL-6浓度，而且与患者30天病死率增加相关 (200)。因此，不推荐单纯进行血液净化治疗用于COVID-19患者细胞因子的清除。

**8营养支持治疗**

推荐意见38：对重症COVID-19患者，有必要进行早期营养风险评估和治疗。（GRADE 2+，弱推荐）

营养治疗是重症COVID-19患者治疗的重要组成部分。随着人们对COVID-19患者营养治疗研究的深入，发现重症新冠患者入院时的高营养风险的发生率高，且同死亡风险和长的住院时间有明显关系。在一项纳入523名重症及危重症COVID-19患者的多中心回顾性研究中显示，NUTRIC评分可独立预测住院死亡风险（OR 1.20[95％CI 1.09–1.45]；p =0.006），而NRS评分高的患者在ICU预后不良的风险更高（OR 1.88[95％CI 1.15–3.07]；p =0.012） (201)。在另一项单中心回顾性研究中，92%的重症和危重症COVID-19患者存在营养风险（NRS评分≥3），其中16%患者存在高营养风险（NRS评分≥5）。在回归模型中，NRS评分增加1单位，死亡风险增加1.23倍 (202)。一项关于重症COVID-19患者的回顾性队列研究显示，与低风险相比，高营养风险与更高的死亡风险（OR 2.40[95％CI 1.06–5.47]；p＝0.036）和更高的28天死亡率（HR 2.05[95％CI 1.01–4.23]；p＝0.04）相关 (203)。因此对于重症新冠肺炎患者早期进行营养风险评估及治疗是有必要的。评估工具可以使用NRS2002，NUTRIC或改良NUTRIC。

推荐意见39：在ICU住院早期（第一周），热量目标值推荐为20–25kcal/kg（BMI＜30使用实际体重，肥胖患者使用矫正体重），后期根据患者情况适量增加热量供给。每日蛋白供给量1.2至1.5g/kg。血25羟基-维生素D水平低于50nmol/L者，应在一周内补充500000UI维生素D3。（专家建议）

由于重症COVID-19患者常存在明显的长时间的全身炎症反应，因此机体处于高分解代谢状态，且持续时间较其他ICU患者更长 (204)，这在一项前瞻性研究中已得到证实，该研究观察到气管插管的危重型COVID-19患者，在第一周的mREE（measured of resting energy expenditure）为15–20 kcal/kg，1周后mREE持续增加，且有广泛的变异性，第三周时达到1.5倍pREE（Prediction REE）有些个体甚至达到了2倍 (205)。因此，结合ESPEN/AEPEN指南，我们建议早期的热量目标为20–25 kcal/kg。鉴于重症COVID-19患者存在长时间高代谢状态，在疾病后期，应适当增加热量供给。

目前对于新冠肺炎患者蛋白供给量的相关研究较少。一项小样本回顾性研究表明每日蛋白供给量至少＞0.8 g/kg，可降低COVID-19患者ICU住院死亡率 (206)。另一项回顾性小样本研究认为每日蛋白供给量为1.5 g/kg能够实现氮平衡 (207)。结合现有ESPEN关于COVID-19患者营养专家共识，我们建议对于住ICU的COVID-19患者，每日蛋白供给量应在1.2–1.5 g/kg。

微量营养素中缺乏维生素D与COVID-19感染风险和严重程度的增加有关。一项前瞻性研究表明大于65岁COVID-19患者维生素D缺乏与不良预后相关，维生素D可能是一项可靠的预测因子 (208)。我们建议如COVID-19患者血清25羟基-维生素D水平低于12.5 ng/ml或50 nmol/L，应在一周内补充500000 UI大剂量的维生素D3.

推荐意见40：重症COVID-19患者在入住ICU24–48小时内开始EN，入ICU一周内不能耐受全热量管饲EN的重症患者可根据具体情况开展PN。（专家建议）

ESPEN/ASPEN指南建议在入住ICU48小时内给予肠内营养。目前尚缺乏关于COVID-19患者的肠内营养时机的研究，建议参照现有的指南，对于重症COVID-19患者在入住ICU48小时内给予肠内营养。并根据患者病情严重程度、呼吸支持方式及胃肠道功能综合判断，合理实施。如患者合并未控制的休克、严重低氧血症、严重酸中毒、上消化道出血或胃残余量＞500 ml/6h、肠缺血、肠梗阻及腹腔间隔室综合征等情况，应暂缓实施肠内营养 (209-211)。对于能够自主进食的患者，首选经口进食或口服肠内营养（oral nutrititional supplement，ONS），如经口途径不能满足能量需要则给予管饲EN。

因多种因素可以导致COVID-19患者食物摄入量大大减少，因此，建议入ICU一周内不能耐受全热量管饲EN的重症患者可根据具体情况开展PN。

（1）全肠外营养（total parenteral nutrition，TPN）：对于存在EN禁忌的患者，如果已经存在严重营养不良或高营养风险（NRS 2002≥5或NUTRIC评分≥5），应在进入ICU后尽快开展TPN；低营养风险（NRS 2002≤3或NUTRIC评分＜5），建议可在3到7天内给予TPN (209)。

（2）补充性肠外营养（supplemental parenteral nutrition，SPN）：对于存在高营养风险患者，当EN在48到72小时内无法达到目标量的60%时，推荐尽早实施SPN13，而对于低营养风险患者，若EN在7到10天不能达到目标需求量的60%，此时推荐给予SPN (211, 212)。

1. **中医药（张继承）**

中医中药治疗是我国疫情防控的措施之一。COVID‐19属于中医“疫”病，可以根据患者病情、体质，结合当地的气候特点等，在中医医师的指导下进行辨证施治，精准治疗，选择适用于重症患者的中成药、汤剂及其他中医治疗，并根据病情变化，随时调整用药。具体治疗方案可参考《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第八版）》 (22)。

中医中药对于新冠肺炎的防治，还缺乏大规模高质量的病例证据支持。血必净具有拮抗内毒素、抑制炎症反应、改善免疫功能、调节凝血平衡、保护组织器官等作用。已经在治疗重症肺炎及脓毒症的研究上显示出其疗效。文隆等做的一项单中心随机对照研究，观察比较了血必净注射液治疗重型新冠肺炎的临床疗效，结果显示，与常规治疗组比较，血必净治疗后CRP、ESR及APACHEII评分明显降低，可改善重型新冠肺炎患者的转归。Luo等做的单中心双盲随机对照试验研究，显示血必净能显著抑制新冠肺炎患者的炎性介质水平，并改善临床症状 (213)。但研究为单中心，入选病例数较少，仍需进一步的临床研究证实。重症新冠肺炎患者可在中医专家指导下根据病情尝试使用血必净治疗。

1. **重症患者的康复治疗**

推荐意见41：重症COVID-19患者早期活动是安全而有效的，在评估病情稳定且符合早期活动指征后，建议尽早开始康复治疗。（Grade 2+，弱推荐）

早期主动活动与改善肌肉力量、出院时更好的活动状态以及出院后存活天数相关，是康复治疗中最基础和最重要的手段。早期康复治疗对急性呼吸窘迫综合征患者的获益是明确的，可以有效改善呼吸功能、促进体液重新分布以及减少制动带来的并发症 (214)。但如果病情仍不稳定或进行性恶化，过早活动会进一步增加机体氧耗，可能导致病情恶化，只有评估病情相对稳定才可开始早期活动。

英国一项前瞻观察性研究中，110例重症COVID-19进行机械通气患者在进入ICU24小时内便由康复治疗师进行评估，一旦病情稳定，治疗师便协调康复治疗的启动和推进。结果表明，所有患者在ICU期间均进行了康复活动，首次活动的时间为入ICU后第14±7天，说明重症COVID-19患者尽管由于病情严重，开始康复的时间可能偏迟，但在ICU内早期康复是可以实现的，并且可以提高病人在出ICU病房时的活动能力 (215)。早期胸部物理治疗在其他呼吸系统疾病中已被证明可以改善气体交换，逆转病理进展，并减少或避免人工通气的需求。Auwal Abdullahi的研究表明，胸部物理治疗可改善COVID-19患者的呼吸功能和生活质量 (216)。

推荐意见42：建议重症COVID-19患者在住院期间及出院后接受心理康复治疗。（Grade 2+，弱推荐）

COVID-19感染患者出院后，存在一定比例的心理障碍，包括焦虑、抑郁等症状，Halpin SJ等通过随访100名新冠肺炎幸存者，46.9%的ICU患者和23.5%的普通病房患者存在心理困扰 (217)。另一项针对2020年1月7日至2020年5月29日出院的新冠肺炎患者进行的随访研究显示，急性感染COVID-19 6个月后，23%的患者有焦虑或抑郁表现 (218)。Kai Liu等的研究发现COVID-19患者在隔离治疗后抑郁和焦虑发生率增加，在进行呼吸康复项目后，生活质量和焦虑状况（SAS Score，47.4 +/-6.3 vs. 54.9 +/-7.3，p＜0.05）会有明显改善 (219)。

1. **重症患者转运**

重症COVID-19患者可能需要在院内或院际转运，转运存在疾病本身带来的风险，还存在传播的风险。应由训练有素的转运团队进行安全转运，除遵循常规重症患者转运规范外，仍存在特殊注意事项。

推荐意见43：可在床旁完成的诊断或治疗方法，尽量在床旁完成，减少不必要转运；如确需转运，转运前进行充分的风险评估、制定转运方案、针对可能出现的风险做好预案，同时转运前应尽可能纠正危及生命的疾病状态。（专家意见）

研究显示，250名重症COVID-19院际转运患者，转运前9例（3.5%）发生心脏骤停；转运期间，29例（11.6%）出现低血压，22例（8.8%）出现严重血氧饱和度降低 (220)。因此，需尽可能减少院际、院内转运。尽量选取可在床旁进行的治疗、检查方法 (221)。

推荐意见44：转运期间，应提供必要的监测治疗措施，尽可能保持原有监测、治疗措施的连续性；使用负压转运装置，如负压转运车、负压转运床等；医务人员应三级防护。（专家意见）

若确需转运，转运前应充分权衡利弊，尽可能纠正危及生命的疾病状态。并制定完善的转运方案，针对可能出现的风险做好预案。规划好转运路线、电梯、隔离的房间、床、药物、设备和人员等，尽可能保持原有监测和治疗的连续性，并提前将转运方案告知接收部门/医院的医护人员。在转运中最大限度减少无关人员接触。负压转运装置的使用，可避免病毒污染的气体的排出，可以减少环境污染的可能 (222)。

目前暂无转运引起医护感染的报道，但新冠病毒传染性高，仍建议参与转运的医护人员进行三级防护 (222)。

**第七部分 ICU医护人员防护**

推荐意见45：收治重症COVID-19患者的ICU病房须按照“三区两线三通道”布局。（专家意见）

收治重症COVID-19的ICU，必须严格按照“三区两线三通道”的标准传染病房设置进行布局 (223, 224)。三区为“清洁区、半污染区和污染区”；两线为划分三区的两条分界线；三通道为患者通道、医务人员通道和污物通道 (225, 226)。

清洁区包括医务人员的更衣室、物资储备室、淋浴室；半污染区包括医务人员的值班室、卫生间、办公室、内走廊等；污染区包括病室、治疗室、护士站、外走廊、污染端。在清洁区与半污染区，半污染区和污染区之间应分别设立缓冲间和隔离门。

推荐意见46：救治COVID-19的ICU医护应评估医疗操作风险，选择合适PPE。气管插管、气管切开、气管镜检查等高风险操作时，需使用三级防护。（专家意见）

进入患者诊疗区的医务人员应穿戴三级防护装备，包括：一次性防渗漏隔离服、一次性工作帽、N95口罩、一次性鞋套、无菌手套、防护面屏或护目镜 (227)。对于高风险操作或可能产生气溶胶的操作时，比如为患者实施非密闭式吸痰、无创呼吸机正压通气、气管插管、气管切开、纤维支气管镜检查、采集诊断性呼吸道标本、气管切口护理和心肺复苏（CPR）等时，条件允许还可使用空气净化呼吸器 (223, 228-232)。在三级防护时，应严格遵守相关流程，按规定顺序操作穿脱防护设备 (233, 234)。

**第八部分 疫苗**

推荐意见47：新冠疫苗接种可以减少突破性感染患者转为重症患者的比例。（Grade 2+，弱推荐）

迄今为止，疫苗接种是预防和控制新冠肺炎的最有效的方法。通过引入能够引起疾病的修饰或弱化的抗原（或其部分）来启动初级免疫应答，诱导宿主在发生自然感染的情况下产生免疫记忆。目前，各国开发和测试了许多不同的疫苗平台（表2），主要包括（1）减毒活疫苗和灭活疫苗；（2）基于蛋白质亚单位和载体的疫苗；（3）核酸和纳米材料疫苗。最近陆续公布的新冠疫苗三期临床试验结果，包括3种灭活疫苗（WIV04、HB02和CoronaVac）、2种mRNA疫苗（BNT162b2和mRNA-1273）和3种腺病毒载体疫苗（ChAdOx1-nCoV-19、Gam-COVID Vac[Sputnik V]，和Ad26.COV2.S） (235-238)。各种疫苗的总体有效率在62.1–95.0%之间，突破性感染率较未接种疫苗者更低（0.04–0.6%之间）。大多数突破性病例发生在疫苗完全免疫之前，症状较轻和病程更短，并且很少有重症病例出现。因此，我们认为接种疫苗可以降低突破性感染转为重症的比例。

**REFERENCES**

 1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. (2020) 382: 727-33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017

 2.  WHO coronavirus (COVID-19) dashboard | WHO coronavirus (COVID-19) dashboard with vaccination data. (2021) 2021.

 3. Kadri SS, Simpson SQ. Potential implications of SARS-CoV-2 delta variant surges for rural areas and hospitals. *JAMA*. (2021) 326: 1003-4. doi: 10.1001/jama.2021.13941

 4. 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. *Lancet*. (2020) 395: 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5

 5. 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. *Lancet Respir Med*. (2020) 8: 420-2. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X

 6. Wichmann D, Sperhake JP, Lutgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: A prospective cohort study. *Ann Intern Med*. (2020) 173: 268-77. doi: 10.7326/M20-2003

 7. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. (2020) 39: 405-7. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012

 8. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. (2020) 395: 1033-4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0

 9. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. (2021) 19: 141-54. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7

 10. Perico L, Benigni A, Casiraghi F, Ng L, Renia L, Remuzzi G. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat Rev Nephrol*. (2021) 17: 46-64. doi: 10.1038/s41581-020-00357-4

 11. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in covid-19. *N Engl J Med*. (2020) 383: 120-8. doi: 10.1056/NEJMoa2015432

 12. Barek MA, Aziz MA, Islam MS. Impact of age, sex, comorbidities and clinical symptoms on the severity of COVID-19 cases: A meta-analysis with 55 studies and 10014 cases. *Heliyon*. (2020) 6: e5684. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e05684

 13. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review. *JAMA*. (2020) 324: 782-93. doi: 10.1001/jama.2020.12839

 14. Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H, Slutsky AS. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. *Intensive Care Med*. (2020) 46: 837-40. doi: 10.1007/s00134-020-05979-7

 15. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*. (2020) 323: 1843-4. doi: 10.1001/jama.2020.3786

 16. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon L, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis*. (2020) 20: 411-2. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30113-4

 17. Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. *J Infect*. (2020) 80: e14-8. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.005

 18. Xu Y, Li X, Zhu B, Liang H, Fang C, Gong Y, et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med*. (2020) 26: 502-5. doi: 10.1038/s41591-020-0817-4

 19. Loeffelholz MJ, Tang YW. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections - the state of the art. *Emerg Microbes Infect*. (2020) 9: 747-56. doi: 10.1080/22221751.2020.1745095

 20.  Emergency use authorizations for medical devices | FDA. (2021) 2021.

 21.  For use under the Emergency Use Authorization (EUA) only for in vitro diagnostic use.

 22.  新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第八版.

 23.  重症新型冠状病毒肺炎管理专家推荐意见\_网易订阅. (2021) 2021.

 24. Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, et al. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. *Jama Intern Med*. (2020) 180: 1081-9. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.2033

 25. Gallo MB, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol*. (2021) 31: 1-10. doi: 10.1002/rmv.2146

 26. Liu J, Zhang S, Wu Z, Shang Y, Dong X, Li G, et al. Clinical outcomes of COVID-19 in Wuhan, China: A large cohort study. *Ann Intensive Care*. (2020) 10: 99. doi: 10.1186/s13613-020-00706-3

 27. Su Y, Ju MJ, Xie RC, Yu SJ, Zheng JL, Ma GG, et al. Prognostic accuracy of early warning scores for clinical deterioration in patients with COVID-19. *Front Med (Lausanne)*. (2020) 7: 624255. doi: 10.3389/fmed.2020.624255

 28. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: A randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. (2020) 395: 1569-78. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9

 29. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Kum E, et al. Drug treatments for covid-19: Living systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. (2020) 370: m2980. doi: 10.1136/bmj.m2980

 30. McKee DL, Sternberg A, Stange U, Laufer S, Naujokat C. Candidate drugs against SARS-CoV-2 and COVID-19. *Pharmacol Res*. (2020) 157: 104859. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104859

 31. Singh A. In severe COVID-19, adding lopinavir-ritonavir to usual care did not improve mortality at 28 days. *Ann Intern Med*. (2021) 174: C3. doi: 10.7326/ACPJ202101190-003

 32. Lan X, Shao C, Zeng X, Wu Z, Xu Y. Lopinavir-ritonavir alone or combined with arbidol in the treatment of 73 hospitalized patients with COVID-19: A pilot retrospective study. *Int J Clin Pharmacol Ther*. (2021) 59: 378-85. doi: 10.5414/CP203861

 33. Yadav AK, Wen S, Xu X, Yu L. Antiviral treatment in COVID-19: Which is the most promising?-a narrative review. *Ann Palliat Med*. (2021) 10: 707-20. doi: 10.21037/apm-20-1755

 34. Pandit A, Bhalani N, Bhushan B, Koradia P, Gargiya S, Bhomia V, et al. Efficacy and safety of pegylated interferon alfa-2b in moderate COVID-19: A phase II, randomized, controlled, open-label study. *Int J Infect Dis*. (2021) 105: 516-21. doi: 10.1016/j.ijid.2021.03.015

 35. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo L, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. (2020) 383: 2041-52. doi: 10.1056/NEJMoa2019014

 36. Rea-Neto A, Bernardelli RS, Camara B, Reese FB, Queiroga M, Oliveira MC. An open-label randomized controlled trial evaluating the efficacy of chloroquine/hydroxychloroquine in severe COVID-19 patients. *Sci Rep*. (2021) 11: 9023. doi: 10.1038/s41598-021-88509-9

 37. Axfors C, Schmitt AM, Janiaud P, Van'T HJ, Abd-Elsalam S, Abdo EF, et al. Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19 from an international collaborative meta-analysis of randomized trials. *Nat Commun*. (2021) 12: 2349. doi: 10.1038/s41467-021-22446-z

 38. Alanagreh L, Alzoughool F, Atoum M. Risk of using hydroxychloroquine as a treatment of COVID-19. *Int J Risk Saf Med*. (2020) 31: 111-6. doi: 10.3233/JRS-200024

 39. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with covid-19. *N Engl J Med*. (2021) 384: 238-51. doi: 10.1056/NEJMoa2035002

 40. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J, et al. Effect of bamlanivimab as monotherapy or in combination with etesevimab on viral load in patients with mild to moderate COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA*. (2021) 325: 632-44. doi: 10.1001/jama.2021.0202

 41.  Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): A randomised, controlled, open-label, platform trial | medRxiv. (2021) 2021.

 42. Kreuzberger N, Hirsch C, Chai KL, Tomlinson E, Khosravi Z, Popp M, et al. SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. (2021) 9: D13825. doi: 10.1002/14651858.CD013825.pub2

 43. Huang DT, McCreary EK, Bariola JR, Wadas RJ, Kip KE, Marroquin OC, et al. The UPMC OPTIMISE-C19 (OPtimizing Treatment and Impact of Monoclonal antIbodieS through Evaluation for COVID-19) trial: A structured summary of a study protocol for an open-label, pragmatic, comparative effectiveness platform trial with response-adaptive randomization. *Trials*. (2021) 22: 363. doi: 10.1186/s13063-021-05316-3

 44. Yoon HA, Bartash R, Gendlina I, Rivera J, Nakouzi A, Bortz RR, et al. Treatment of severe COVID-19 with convalescent plasma in the bronx, NYC. *medRxiv*. (2020). doi: 10.1101/2020.12.02.20242909

 45. Bennett-Guerrero E, Romeiser JL, Talbot LR, Ahmed T, Mamone LJ, Singh SM, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 convalescent plasma versus standard plasma in coronavirus disease 2019 infected hospitalized patients in new york: A Double-Blind randomized trial. *Crit Care Med*. (2021) 49: 1015-25. doi: 10.1097/CCM.0000000000005066

 46. Liu S, Lin HM, Baine I, Wajnberg A, Gumprecht JP, Rahman F, et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: A propensity score-matched control study. *Nat Med*. (2020) 26: 1708-13. doi: 10.1038/s41591-020-1088-9

 47. Sturek JM, Thomas TA, Gorham JD, Sheppard CA, Raymond AE, Guex KP, et al. Convalescent plasma for preventing critical illness in COVID-19: A phase 2 trial and immune profile. *medRxiv*. (2021). doi: 10.1101/2021.02.16.21251849

 48. Estcourt LJ, Turgeon AF, McQuilten ZK, McVerry BJ, Al-Beidh F, Annane D, et al. Effect of convalescent plasma on organ Support-Free days in critically ill patients with COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA*. (2021) 326: 1690-702. doi: 10.1001/jama.2021.18178

 49. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA*. (2020) 324: 460-70. doi: 10.1001/jama.2020.10044

 50. Balcells ME, Rojas L, Le Corre N, Martinez-Valdebenito C, Ceballos ME, Ferres M, et al. Early versus deferred anti-SARS-CoV-2 convalescent plasma in patients admitted for COVID-19: A randomized phase II clinical trial. *Plos Med*. (2021) 18: e1003415. doi: 10.1371/journal.pmed.1003415

 51. Kurtz P, Righy C, Gadelha M, Bozza FA, Bozza PT, Goncalves B, et al. Effect of convalescent plasma in critically ill patients with COVID-19: An observational study. *Front Med (Lausanne)*. (2021) 8: 630982. doi: 10.3389/fmed.2021.630982

 52. Wibmer CK, Ayres F, Hermanus T, Madzivhandila M, Kgagudi P, Oosthuysen B, et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. *Nat Med*. (2021) 27: 622-5. doi: 10.1038/s41591-021-01285-x

 53. Devos T, Geukens T, Schauwvlieghe A, Arien KK, Barbezange C, Cleeren M, et al. A randomized, multicentre, open-label phase II proof-of-concept trial investigating the clinical efficacy and safety of the addition of convalescent plasma to the standard of care in patients hospitalized with COVID-19: The Donated Antibodies Working against nCoV (DAWn-Plasma) trial. *Trials*. (2020) 21: 981. doi: 10.1186/s13063-020-04876-0

 54. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with covid-19. *N Engl J Med*. (2021) 384: 693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436

 55. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y, Beane A, et al. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial. *JAMA*. (2020) 324: 1317-29. doi: 10.1001/jama.2020.17022

 56. Dequin PF, Heming N, Meziani F, Plantefeve G, Voiriot G, Badie J, et al. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients with COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. (2020) 324: 1298-306. doi: 10.1001/jama.2020.16761

 57. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of dexamethasone on days alive and Ventilator-Free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: The CoDEX randomized clinical trial. *JAMA*. (2020) 324: 1307-16. doi: 10.1001/jama.2020.17021

 58. Sterne J, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: A meta-analysis. *JAMA*. (2020) 324: 1330-41. doi: 10.1001/jama.2020.17023

 59. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Kum E, et al. Drug treatments for covid-19: Living systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. (2020) 370: m2980. doi: 10.1136/bmj.m2980

 60. van Paassen J, Vos JS, Hoekstra EM, Neumann K, Boot PC, Arbous SM. Corticosteroid use in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. *Crit Care*. (2020) 24: 696. doi: 10.1186/s13054-020-03400-9

 61. Jeronimo C, Farias M, Val F, Sampaio VS, Alexandre M, Melo GC, et al. Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19; Metcovid): A randomized, double-blind, phase IIb, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. (2021) 72: e373-81. doi: 10.1093/cid/ciaa1177

 62. Wu J, Huang J, Zhu G, Liu Y, Xiao H, Zhou Q, et al. Systemic corticosteroids and mortality in severe and critical COVID-19 patients in wuhan, china. *J Clin Endocrinol Metab*. (2020) 105. doi: 10.1210/clinem/dgaa627

 63. Liu J, Zhang S, Dong X, Li Z, Xu Q, Feng H, et al. Corticosteroid treatment in severe COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*. (2020) 130: 6417-28. doi: 10.1172/JCI140617

 64. Chen H, Xie J, Su N, Wang J, Sun Q, Li S, et al. Corticosteroid therapy is associated with improved outcome in critically ill patients with COVID-19 with hyperinflammatory phenotype. *Chest*. (2021) 159: 1793-802. doi: 10.1016/j.chest.2020.11.050

 65. Cai J, Li H, Zhang C, Chen Z, Liu H, Lei F, et al. The Neutrophil-to-Lymphocyte ratio determines clinical efficacy of corticosteroid therapy in patients with COVID-19. *Cell Metab*. (2021) 33: 258-69. doi: 10.1016/j.cmet.2021.01.002

 66.  Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): A randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. (2021) 397: 1637-45. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0

 67. Brown MJ, Alazawi W, Kanoni S. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with covid-19. *N Engl J Med*. (2021) 385: 1147. doi: 10.1056/NEJMc2108482

 68. Shankar-Hari M, Vale CL, Godolphin PJ, Fisher D, Higgins J, Spiga F, et al. Association between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A meta-analysis. *JAMA*. (2021) 326: 499-518. doi: 10.1001/jama.2021.11330

 69. Snow T, Saleem N, Ambler G, Nastouli E, Singer M, Arulkumaran N. Tocilizumab in COVID-19: A meta-analysis, trial sequential analysis, and meta-regression of randomized-controlled trials. *Intensive Care Med*. (2021) 47: 641-52. doi: 10.1007/s00134-021-06416-z

 70. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized with COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *Jama Intern Med*. (2021) 181: 32-40. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6820

 71. Veiga VC, Prats J, Farias D, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: Randomised controlled trial. *BMJ*. (2021) 372: n84. doi: 10.1136/bmj.n84

 72. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized with COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *Jama Intern Med*. (2021) 181: 24-31. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6615

 73. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with covid-19. *N Engl J Med*. (2020) 383: 2333-44. doi: 10.1056/NEJMoa2028836

 74. Lescure FX, Honda H, Fowler RA, Lazar JS, Shi G, Wung P, et al. Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. (2021) 9: 522-32. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00099-0

 75. Rochwerg B, Granton D, Wang DX, Helviz Y, Einav S, Frat JP, et al. High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: A systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. (2019) 45: 563-72. doi: 10.1007/s00134-019-05590-5

 76. Monro-Somerville T, Sim M, Ruddy J, Vilas M, Gillies MA. The effect of High-Flow nasal cannula oxygen therapy on mortality and intubation rate in acute respiratory failure: A systematic review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. (2017) 45: e449-56. doi: 10.1097/CCM.0000000000002091

 77. Frat JP, Ricard JD, Quenot JP, Pichon N, Demoule A, Forel JM, et al. Non-invasive ventilation versus high-flow nasal cannula oxygen therapy with apnoeic oxygenation for preoxygenation before intubation of patients with acute hypoxaemic respiratory failure: A randomised, multicentre, open-label trial. *Lancet Respir Med*. (2019) 7: 303-12. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30048-7

 78. Wang K, Zhao W, Li J, Shu W, Duan J. The experience of high-flow nasal cannula in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in two hospitals of Chongqing, China. *Ann Intensive Care*. (2020) 10: 37. doi: 10.1186/s13613-020-00653-z

 79.  Risk factors associated with failure of high- ow nasal cannula oxygen therapy in patients with severe COVID-19 in Wuhan, China.

 80. Roca O, Caralt B, Messika J, Samper M, Sztrymf B, Hernandez G, et al. An index combining respiratory rate and oxygenation to predict outcome of nasal High-Flow therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. (2019) 199: 1368-76. doi: 10.1164/rccm.201803-0589OC

 81. Xu J, Yang X, Huang C, Zou X, Zhou T, Pan S, et al. A novel Risk-Stratification models of the High-Flow nasal cannula therapy in COVID-19 patients with hypoxemic respiratory failure. *Front Med (Lausanne)*. (2020) 7: 607821. doi: 10.3389/fmed.2020.607821

 82. Shang Y, Pan C, Yang X, Zhong M, Shang X, Wu Z, et al. Management of critically ill patients with COVID-19 in ICU: Statement from front-line intensive care experts in Wuhan, China. *Ann Intensive Care*. (2020) 10: 73. doi: 10.1186/s13613-020-00689-1

 83. Nasa P, Azoulay E, Khanna AK, Jain R, Gupta S, Javeri Y, et al. Expert consensus statements for the management of COVID-19-related acute respiratory failure using a Delphi method. *Crit Care*. (2021) 25: 106. doi: 10.1186/s13054-021-03491-y

 84. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med*. (2020) 48: e440-69. doi: 10.1097/CCM.0000000000004363

 85. Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, Rosa T, Spadaro S, Bitondo MM, et al. Effect of helmet noninvasive ventilation vs High-Flow nasal oxygen on days free of respiratory support in patients with COVID-19 and moderate to severe hypoxemic respiratory failure: The HENIVOT randomized clinical trial. *JAMA*. (2021) 325: 1731-43. doi: 10.1001/jama.2021.4682

 86. Brusasco C, Corradi F, Di Domenico A, Raggi F, Timossi G, Santori G, et al. Continuous positive airway pressure in COVID-19 patients with moderate-to-severe respiratory failure. *Eur Respir J*. (2021) 57. doi: 10.1183/13993003.02524-2020

 87. Franco C, Facciolongo N, Tonelli R, Dongilli R, Vianello A, Pisani L, et al. Feasibility and clinical impact of out-of-ICU noninvasive respiratory support in patients with COVID-19-related pneumonia. *Eur Respir J*. (2020) 56. doi: 10.1183/13993003.02130-2020

 88. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Madotto F, Fan E, Brochard L, et al. Noninvasive ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome. Insights from the LUNG SAFE study. *Am J Respir Crit Care Med*. (2017) 195: 67-77. doi: 10.1164/rccm.201606-1306OC

 89. Papoutsi E, Giannakoulis VG, Xourgia E, Routsi C, Kotanidou A, Siempos II. Effect of timing of intubation on clinical outcomes of critically ill patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of non-randomized cohort studies. *Crit Care*. (2021) 25: 121. doi: 10.1186/s13054-021-03540-6

 90. Ferrando-Vivas P, Doidge J, Thomas K, Gould DW, Mouncey P, Shankar-Hari M, et al. Prognostic factors for 30-Day mortality in critically ill patients with coronavirus disease 2019: An observational cohort study. *Crit Care Med*. (2021) 49: 102-11. doi: 10.1097/CCM.0000000000004740

 91. Liu L, Xie J, Wu W, Chen H, Li S, He H, et al. A simple nomogram for predicting failure of non-invasive respiratory strategies in adults with COVID-19: A retrospective multicentre study. *Lancet Digit Health*. (2021) 3: e166-74. doi: 10.1016/S2589-7500(20)30316-2

 92. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA*. (2020) 323: 2329-30. doi: 10.1001/jama.2020.6825

 93. Meng L, Qiu H, Wan L, Ai Y, Xue Z, Guo Q, et al. Intubation and Ventilation amid the COVID-19 Outbreak: Wuhan's Experience. *Anesthesiology*. (2020) 132: 1317-32. doi: 10.1097/ALN.0000000000003296

 94. Kovacs G, Sowers N, Campbell S, French J, Atkinson P. Just the Facts: Airway management during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *CJEM*. (2020) 22: 440-4. doi: 10.1017/cem.2020.353

 95. Montrief T, Ramzy M, Long B, Gottlieb M, Hercz D. COVID-19 respiratory support in the emergency department setting. *Am J Emerg Med*. (2020) 38: 2160-8. doi: 10.1016/j.ajem.2020.08.001

 96. Peng P, Ho PL, Hota SS. Outbreak of a new coronavirus: What anaesthetists should know. *Br J Anaesth*. (2020) 124: 497-501. doi: 10.1016/j.bja.2020.02.008

 97. Orser BA. Recommendations for endotracheal intubation of COVID-19 patients. *Anesth Analg*. (2020) 130: 1109-10. doi: 10.1213/ANE.0000000000004803

 98. Wu CN, Xia LZ, Li KH, Ma WH, Yu DN, Qu B, et al. High-flow nasal-oxygenation-assisted fibreoptic tracheal intubation in critically ill patients with COVID-19 pneumonia: A prospective randomised controlled trial. *Br J Anaesth*. (2020) 125: e166-8. doi: 10.1016/j.bja.2020.02.020

 99. Luo M, Cao S, Wei L, Tang R, Hong S, Liu R, et al. Precautions for intubating patients with COVID-19. *Anesthesiology*. (2020) 132: 1616-8. doi: 10.1097/ALN.0000000000003288

100. Brewster DJ, Chrimes N, Do TB, Fraser K, Groombridge CJ, Higgs A, et al. Consensus statement: Safe Airway Society principles of airway management and tracheal intubation specific to the COVID-19 adult patient group. *Med J Aust*. (2020) 212: 472-81. doi: 10.5694/mja2.50598

101. Yao W, Wang T, Jiang B, Gao F, Wang L, Zheng H, et al. Emergency tracheal intubation in 202 patients with COVID-19 in Wuhan, China: Lessons learnt and international expert recommendations. *Br J Anaesth*. (2020) 125: e28-37. doi: 10.1016/j.bja.2020.03.026

102. Hernandez G, Ramos FJ, Anon JM, Ortiz R, Colinas L, Masclans JR, et al. Early tracheostomy for managing ICU capacity during the COVID-19 outbreak: A Propensity-Matched cohort study. *Chest*. (2021). doi: 10.1016/j.chest.2021.06.015

103. Livneh N, Mansour J, Kassif LR, Feinmesser G, Alon E. Early vs. Late tracheostomy in ventilated COVID-19 patients - a retrospective study. *Am J Otolaryngol*. (2021) 42: 103102. doi: 10.1016/j.amjoto.2021.103102

104. Angel LF, Amoroso NE, Rafeq S, Mitzman B, Goldenberg R, Shekar SP, et al. Percutaneous dilational tracheostomy for coronavirus disease 2019 patients requiring mechanical ventilation. *Crit Care Med*. (2021) 49: 1058-67. doi: 10.1097/CCM.0000000000004969

105. Kwak PE, Connors JR, Benedict PA, Timen MR, Wang B, Zhang Y, et al. Early outcomes from early tracheostomy for patients with COVID-19. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. (2021) 147: 239-44. doi: 10.1001/jamaoto.2020.4837

106. Shah R, Priyadarshini G, Parsana M. "a systematic review on guidelines and recommendations for tracheostomy during COVID-19 pandemic". *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. (2021): 1-12. doi: 10.1007/s12070-021-02517-9

107. McGrath BA, Brenner MJ, Warrillow SJ, Pandian V, Arora A, Cameron TS, et al. Tracheostomy in the COVID-19 era: Global and multidisciplinary guidance. *Lancet Respir Med*. (2020) 8: 717-25. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30230-7

108. Ferrando C, Suarez-Sipmann F, Mellado-Artigas R, Hernandez M, Gea A, Arruti E, et al. Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. *Intensive Care Med*. (2020) 46: 2200-11. doi: 10.1007/s00134-020-06192-2

109. Botta M, Tsonas AM, Pillay J, Boers LS, Algera AG, Bos L, et al. Ventilation management and clinical outcomes in invasively ventilated patients with COVID-19 (PRoVENT-COVID): A national, multicentre, observational cohort study. *Lancet Respir Med*. (2021) 9: 139-48. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30459-8

110. Grasselli G, Cattaneo E, Florio G, Ippolito M, Zanella A, Cortegiani A, et al. Mechanical ventilation parameters in critically ill COVID-19 patients: A scoping review. *Crit Care*. (2021) 25: 115. doi: 10.1186/s13054-021-03536-2

111. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. (2015) 372: 747-55. doi: 10.1056/NEJMsa1410639

112. Cavalcanti AB, Suzumura EA, Laranjeira LN, Paisani DM, Damiani LP, Guimaraes HP, et al. Effect of lung recruitment and titrated positive End-Expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: A randomized clinical trial. *JAMA*. (2017) 318: 1335-45. doi: 10.1001/jama.2017.14171

113. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: Different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. (2020) 46: 1099-102. doi: 10.1007/s00134-020-06033-2

114. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in lombardy, italy. *Jama Intern Med*. (2020) 180: 1345-55. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.3539

115. Mauri T, Spinelli E, Scotti E, Colussi G, Basile MC, Crotti S, et al. Potential for lung recruitment and Ventilation-Perfusion mismatch in patients with the acute respiratory distress syndrome from coronavirus disease 2019. *Crit Care Med*. (2020) 48: 1129-34. doi: 10.1097/CCM.0000000000004386

116. Wahidi MM, Shojaee S, Lamb CR, Ost D, Maldonado F, Eapen G, et al. The use of bronchoscopy during the coronavirus disease 2019 pandemic: CHEST/AABIP guideline and expert panel report. *Chest*. (2020) 158: 1268-81. doi: 10.1016/j.chest.2020.04.036

117. He M, Xiong J, Huang S, Bian Y, Yan P, Redding SR. Airborne precautions recommended in Wuhan, China for bedside fiberoptic bronchoscopy examination of patients with COVID-19. *J Infect*. (2020) 81: e75-7. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.055

118. Wang J, Yang S, Chen J, Chen Z. [Painless fiberoptic bronchoscopy in patients with COVID-19: Analysis of 33 cases]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. (2021) 41: 562-6. doi: 10.12122/j.issn.1673-4254.2021.04.12

119. Mondoni M, Sferrazza PG, Rinaldo R, Faverio P, Marruchella A, D'Arcangelo F, et al. Utility and safety of bronchoscopy during the SARS-CoV-2 outbreak in Italy: A retrospective, multicentre study. *Eur Respir J*. (2020) 56. doi: 10.1183/13993003.02767-2020

120. Qadri SK, Ng P, Toh T, Loh SW, Tan HL, Lin CB, et al. Critically ill patients with COVID-19: A narrative review on prone position. *Pulm Ther*. (2020) 6: 233-46. doi: 10.1007/s41030-020-00135-4

121. Singh P, Jain P, Deewan H. Awake prone positioning in COVID-19 patients. *Indian J Crit Care Med*. (2020) 24: 914-8. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23546

122. Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, Arruti E, Aldecoa C, Adalia R, et al. Awake prone positioning does not reduce the risk of intubation in COVID-19 treated with high-flow nasal oxygen therapy: A multicenter, adjusted cohort study. *Crit Care*. (2020) 24: 597. doi: 10.1186/s13054-020-03314-6

123. Mancilla-Galindo J, Kammar-Garcia A, Zamarron-Lopez EI, Guerrero-Gutierrez MA, Escarraman-Martinez D, Perez-Nieto OR. Reply to: Awake prone positioning in non-intubated patients with acute hypoxemic respiratory failure due to COVID-19: A systematic review of proportional outcomes comparing observational studies with and without awake prone positioning in the setting of COVID-19. *Respir Care*. (2021). doi: 10.4187/respcare.09547

124. Koeckerling D, Barker J, Mudalige NL, Oyefeso O, Pan D, Pareek M, et al. Awake prone positioning in COVID-19. *Thorax*. (2020) 75: 833-4. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215133

125. Jouffroy R, Darmon M, Isnard F, Geri G, Beurton A, Fartoukh M, et al. Impact of prone position in non-intubated spontaneously breathing patients admitted to the ICU for severe acute respiratory failure due to COVID-19. *J Crit Care*. (2021) 64: 199-204. doi: 10.1016/j.jcrc.2021.04.014

126. Coppo A, Bellani G, Winterton D, Di Pierro M, Soria A, Faverio P, et al. Feasibility and physiological effects of prone positioning in non-intubated patients with acute respiratory failure due to COVID-19 (PRON-COVID): A prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. (2020) 8: 765-74. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30268-X

127. Munshi L, Del SL, Adhikari N, Hodgson CL, Wunsch H, Meade MO, et al. Prone position for acute respiratory distress syndrome. A systematic review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. (2017) 14: S280-8. doi: 10.1513/AnnalsATS.201704-343OT

128.  Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: A prospective cohort study. *Intensive Care Med*. (2021) 47: 60-73. doi: 10.1007/s00134-020-06294-x

129. Pan C, Chen L, Lu C, Zhang W, Xia JA, Sklar MC, et al. Lung recruitability in COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: A Single-Center observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. (2020) 201: 1294-7. doi: 10.1164/rccm.202003-0527LE

130. Weiss TT, Cerda F, Scott JB, Kaur R, Sungurlu S, Mirza SH, et al. Prone positioning for patients intubated for severe acute respiratory distress syndrome (ARDS) secondary to COVID-19: A retrospective observational cohort study. *Br J Anaesth*. (2021) 126: 48-55. doi: 10.1016/j.bja.2020.09.042

131. Langer T, Brioni M, Guzzardella A, Carlesso E, Cabrini L, Castelli G, et al. Prone position in intubated, mechanically ventilated patients with COVID-19: A multi-centric study of more than 1000 patients. *Crit Care*. (2021) 25: 128. doi: 10.1186/s13054-021-03552-2

132. Mathews KS, Soh H, Shaefi S, Wang W, Bose S, Coca S, et al. Prone positioning and survival in mechanically ventilated patients with coronavirus disease 2019-Related respiratory failure. *Crit Care Med*. (2021) 49: 1026-37. doi: 10.1097/CCM.0000000000004938

133. Shelhamer MC, Wesson PD, Solari IL, Jensen DL, Steele WA, Dimitrov VG, et al. Prone positioning in moderate to severe acute respiratory distress syndrome due to COVID-19: A cohort study and analysis of physiology. *J Intensive Care Med*. (2021) 36: 241-52. doi: 10.1177/0885066620980399

134. Tan E, Song J, Deane AM, Plummer MP. Global impact of coronavirus disease 2019 infection requiring admission to the ICU: A systematic review and meta-analysis. *Chest*. (2021) 159: 524-36. doi: 10.1016/j.chest.2020.10.014

135.  Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: A prospective cohort study. *Intensive Care Med*. (2021) 47: 60-73. doi: 10.1007/s00134-020-06294-x

136. Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, Iwashyna TJ, Slutsky AS, Fan E, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: An international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *Lancet*. (2020) 396: 1071-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32008-0

137. Fang J, Li R, Chen Y, Qin JJ, Hu M, Huang CL, et al. Extracorporeal membrane oxygenation therapy for critically ill coronavirus disease 2019 patients in wuhan, china: A retrospective multicenter cohort study. *Curr Med Sci*. (2021) 41: 1-13. doi: 10.1007/s11596-021-2311-8

138. Lebreton G, Schmidt M, Ponnaiah M, Folliguet T, Para M, Guihaire J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation network organisation and clinical outcomes during the COVID-19 pandemic in Greater Paris, France: A multicentre cohort study. *Lancet Respir Med*. (2021) 9: 851-62. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00096-5

139. Shaefi S, Brenner SK, Gupta S, O'Gara BP, Krajewski ML, Charytan DM, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in patients with severe respiratory failure from COVID-19. *Intensive Care Med*. (2021) 47: 208-21. doi: 10.1007/s00134-020-06331-9

140. Badulak J, Antonini MV, Stead CM, Shekerdemian L, Raman L, Paden ML, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for COVID-19: Updated 2021 Guidelines from the Extracorporeal Life Support Organization. *Asaio J*. (2021) 67: 485-95. doi: 10.1097/MAT.0000000000001422

141. Xu Q, Wang T, Qin X, Jie Y, Zha L, Lu W. Early awake prone position combined with high-flow nasal oxygen therapy in severe COVID-19: A case series. *Crit Care*. (2020) 24: 250. doi: 10.1186/s13054-020-02991-7

142. Ding L, Wang L, Ma W, He H. Efficacy and safety of early prone positioning combined with HFNC or NIV in moderate to severe ARDS: A multi-center prospective cohort study. *Crit Care*. (2020) 24: 28. doi: 10.1186/s13054-020-2738-5

143. Olsen HT, Nedergaard HK, Strom T, Oxlund J, Wian KA, Ytrebo LM, et al. Nonsedation or Light Sedation in Critically Ill, Mechanically Ventilated Patients. *N Engl J Med*. (2020) 382: 1103-11. doi: 10.1056/NEJMoa1906759

144. Taboada M, Gonzalez M, Alvarez A, Gonzalez I, Garcia J, Eiras M, et al. Effectiveness of prone positioning in nonintubated intensive care unit patients with moderate to severe acute respiratory distress syndrome by coronavirus disease 2019. *Anesth Analg*. (2021) 132: 25-30. doi: 10.1213/ANE.0000000000005239

145. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med*. (2020) 48: e440-69. doi: 10.1097/CCM.0000000000004363

146. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA*. (2020) 323: 2329-30. doi: 10.1001/jama.2020.6825

147. Payen JF, Chanques G, Futier E, Velly L, Jaber S, Constantin JM. Sedation for critically ill patients with COVID-19: Which specificities? One size does not fit all. *Anaesth Crit Care Pain Med*. (2020) 39: 341-3. doi: 10.1016/j.accpm.2020.04.010

148. Xie Y, Cao L, Qian Y, Zheng H, Liu K, Li X. Effect of deep sedation on mechanical power in moderate to severe acute respiratory distress syndrome: A prospective Self-Control study. *Biomed Res Int*. (2020) 2020: 2729354. doi: 10.1155/2020/2729354

149. Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: Is it "typical" ARDS? *Crit Care*. (2020) 24: 198. doi: 10.1186/s13054-020-02911-9

150. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: Different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. (2020) 46: 1099-102. doi: 10.1007/s00134-020-06033-2

151. Cruces P, Retamal J, Hurtado DE, Erranz B, Iturrieta P, Gonzalez C, et al. A physiological approach to understand the role of respiratory effort in the progression of lung injury in SARS-CoV-2 infection. *Crit Care*. (2020) 24: 494. doi: 10.1186/s13054-020-03197-7

152. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. (2010) 363: 1107-16. doi: 10.1056/NEJMoa1005372

153. Aquino EJ, de Haro C, Blanch L. Early neuromuscular blockade in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. (2019) 381: 785-6. doi: 10.1056/NEJMc1908874

154. Slutsky AS, Villar J. Early paralytic agents for ARDS? Yes, no, and sometimes. *N Engl J Med*. (2019) 380: 2061-3. doi: 10.1056/NEJMe1905627

155. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. (2020) 46: 854-87. doi: 10.1007/s00134-020-06022-5

156. Ammar MA, Sacha GL, Welch SC, Bass SN, Kane-Gill SL, Duggal A, et al. Sedation, analgesia, and paralysis in COVID-19 patients in the setting of drug shortages. *J Intensive Care Med*. (2021) 36: 157-74. doi: 10.1177/0885066620951426

157. Grasselli G, Cattaneo E, Florio G, Ippolito M, Zanella A, Cortegiani A, et al. Mechanical ventilation parameters in critically ill COVID-19 patients: A scoping review. *Crit Care*. (2021) 25: 115. doi: 10.1186/s13054-021-03536-2

158. Ferrando C, Suarez-Sipmann F, Mellado-Artigas R, Hernandez M, Gea A, Arruti E, et al. Correction to: Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. *Intensive Care Med*. (2021) 47: 144-6. doi: 10.1007/s00134-020-06251-8

159. Courcelle R, Gaudry S, Serck N, Blonz G, Lascarrou JB, Grimaldi D. Neuromuscular blocking agents (NMBA) for COVID-19 acute respiratory distress syndrome: A multicenter observational study. *Crit Care*. (2020) 24: 446. doi: 10.1186/s13054-020-03164-2

160. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. (2020) 92: 552-5. doi: 10.1002/jmv.25728

161. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in wuhan, china. *Jama Neurol*. (2020) 77: 683-90. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127

162. Pun BT, Badenes R, Heras LCG, Orun OM, Chen W, Raman R, et al. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): A multicentre cohort study. *Lancet Respir Med*. (2021) 9: 239-50. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30552-X

163. Labbe V, Ederhy S, Lapidus N, Salem JE, Trinh-Duc A, Cohen A, et al. Characterization and outcomes of acute myocardial injury in COVID-19 intensive care patients. *Infection*. (2021) 49: 563-6. doi: 10.1007/s15010-020-01560-y

164. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in wuhan, china. *Jama Cardiol*. (2020) 5: 802-10. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950

165. Bansal A, Kumar A, Patel D, Puri R, Kalra A, Kapadia SR, et al. Meta-analysis Comparing Outcomes in Patients with and without Cardiac Injury and Coronavirus Disease 2019 (COVID 19). *Am J Cardiol*. (2021) 141: 140-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.11.009

166. Padro T, Manfrini O, Bugiardini R, Canty J, Cenko E, De Luca G, et al. ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on 'coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease'. *Cardiovasc Res*. (2020) 116: 741-55. doi: 10.1093/cvr/cvaa003

167. Augoustides JG. Cardiovascular consequences and considerations of coronavirus infection - perspectives for the cardiothoracic anesthesiologist and intensivist during the coronavirus crisis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. (2020) 34: 1713-6. doi: 10.1053/j.jvca.2020.04.001

168. Li YL, Zheng JB, Jin Y, Tang R, Li M, Xiu CH, et al. Acute right ventricular dysfunction in severe COVID-19 pneumonia. *Rev Cardiovasc Med*. (2020) 21: 635-41. doi: 10.31083/j.rcm.2020.04.159

169. Paternoster G, Bertini P, Innelli P, Trambaiolo P, Landoni G, Franchi F, et al. Right ventricular dysfunction in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. (2021) 35: 3319-24. doi: 10.1053/j.jvca.2021.04.008

170. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: Awareness of an increased prevalence. *Circulation*. (2020) 142: 184-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430

171. Wichmann D. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. *Ann Intern Med*. (2020) 173: 1030. doi: 10.7326/L20-1206

172. Lan Y, Liu W, Zhou Y. Right ventricular damage in COVID-19: Association between myocardial injury and COVID-19. *Front Cardiovasc Med*. (2021) 8: 606318. doi: 10.3389/fcvm.2021.606318

173. D'Alto M, Marra AM, Severino S, Salzano A, Romeo E, De Rosa R, et al. Right ventricular-arterial uncoupling independently predicts survival in COVID-19 ARDS. *Crit Care*. (2020) 24: 670. doi: 10.1186/s13054-020-03385-5

174. Vieillard-Baron A, Price LC, Matthay MA. Acute cor pulmonale in ARDS. *Intensive Care Med*. (2013) 39: 1836-8. doi: 10.1007/s00134-013-3045-2

175. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 does not lead to a "typical" acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. (2020) 201: 1299-300. doi: 10.1164/rccm.202003-0817LE

176. Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H, Slutsky AS. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. *Intensive Care Med*. (2020) 46: 837-40. doi: 10.1007/s00134-020-05979-7

177. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care*. (2020) 24: 154. doi: 10.1186/s13054-020-02880-z

178. Beloncle FM, Pavlovsky B, Desprez C, Fage N, Olivier PY, Asfar P, et al. Recruitability and effect of PEEP in SARS-Cov-2-associated acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. (2020) 10: 55. doi: 10.1186/s13613-020-00675-7

179. Zarantonello F, Andreatta G, Sella N, Navalesi P. Prone position and lung ventilation and perfusion matching in acute respiratory failure due to COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. (2020) 202: 278-9. doi: 10.1164/rccm.202003-0775IM

180. Cohen SL, Gianos E, Barish MA, Chatterjee S, Kohn N, Lesser M, et al. Prevalence and predictors of venous thromboembolism or mortality in hospitalized COVID-19 patients. *Thromb Haemost*. (2021) 121: 1043-53. doi: 10.1055/a-1366-9656

181. Li JY, Wang HF, Yin P, Li D, Wang DL, Peng P, et al. Clinical characteristics and risk factors for symptomatic venous thromboembolism in hospitalized COVID-19 patients: A multicenter retrospective study. *J Thromb Haemost*. (2021) 19: 1038-48. doi: 10.1111/jth.15261

182. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: A multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. (2020) 46: 1089-98. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x

183. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. (2020) 18: 1094-9. doi: 10.1111/jth.14817

184. Rentsch CT, Beckman JA, Tomlinson L, Gellad WF, Alcorn C, Kidwai-Khan F, et al. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: Cohort study. *BMJ*. (2021) 372: n311. doi: 10.1136/bmj.n311

185. Violi F, Pastori D, Cangemi R, Pignatelli P, Loffredo L. Hypercoagulation and Antithrombotic Treatment in Coronavirus 2019: A New Challenge. *Thromb Haemost*. (2020) 120: 949-56. doi: 10.1055/s-0040-1710317

186. Tacquard C, Mansour A, Godon A, Godet J, Poissy J, Garrigue D, et al. Impact of High-Dose prophylactic anticoagulation in critically ill patients with COVID-19 pneumonia. *Chest*. (2021) 159: 2417-27. doi: 10.1016/j.chest.2021.01.017

187. Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, Farrokhpour M, et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose prophylactic anticoagulation on thrombotic events, extracorporeal membrane oxygenation treatment, or mortality among patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit: The INSPIRATION randomized clinical trial. *JAMA*. (2021) 325: 1620-30. doi: 10.1001/jama.2021.4152

188. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: Implications for prevention, antithrombotic therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art review. *J Am Coll Cardiol*. (2020) 75: 2950-73. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031

189. Kalantar-Zadeh K, Ward SA, Kalantar-Zadeh K, El-Omar EM. Considering the effects of microbiome and diet on SARS-CoV-2 infection: Nanotechnology roles. *Acs Nano*. (2020) 14: 5179-82. doi: 10.1021/acsnano.0c03402

190. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-Garcia E, Puerta-Alcalde P, Garcia-Pouton N, Chumbita M, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. (2021) 27: 83-8. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.041

191. 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. *Lancet*. (2020) 395: 507-13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7

192. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. (2020) 81: 266-75. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.046

193.  COVID-19 Clinical management: Living guidance. (2021) 2021.

194. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Pavenstadt H, et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: The ELAIN randomized clinical trial. *JAMA*. (2016) 315: 2190-9. doi: 10.1001/jama.2016.5828

195. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, Boulet E, et al. Initiation strategies for Renal-Replacement therapy in the intensive care unit. *N Engl J Med*. (2016) 375: 122-33. doi: 10.1056/NEJMoa1603017

196. Gaudry S, Hajage D, Martin-Lefevre L, Lebbah S, Louis G, Moschietto S, et al. Comparison of two delayed strategies for renal replacement therapy initiation for severe acute kidney injury (AKIKI 2): A multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. (2021) 397: 1293-300. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00350-0

197. Esmaeili VA, Ronco C, Rafiei H, Golitaleb M, Pishvaei MH, Mohammadi M. Early hemoperfusion for cytokine removal may contribute to prevention of intubation in patients infected with COVID-19. *Blood Purif*. (2021) 50: 257-60. doi: 10.1159/000509107

198. Zhang H, Zhu G, Yan L, Lu Y, Fang Q, Shao F. The absorbing filter Oxiris in severe coronavirus disease 2019 patients: A case series. *Artif Organs*. (2020) 44: 1296-302. doi: 10.1111/aor.13786

199. Alharthy A, Faqihi F, Memish ZA, Balhamar A, Nasim N, Shahzad A, et al. Continuous renal replacement therapy with the addition of CytoSorb cartridge in critically ill patients with COVID-19 plus acute kidney injury: A case-series. *Artif Organs*. (2021) 45: E101-12. doi: 10.1111/aor.13864

200. Supady A, Weber E, Rieder M, Lother A, Niklaus T, Zahn T, et al. Cytokine adsorption in patients with severe COVID-19 pneumonia requiring extracorporeal membrane oxygenation (CYCOV): A single centre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med*. (2021) 9: 755-62. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00177-6

201. Li G, Zhou CL, Ba YM, Wang YM, Song B, Cheng XB, et al. Nutritional risk and therapy for severe and critical COVID-19 patients: A multicenter retrospective observational study. *Clin Nutr*. (2021) 40: 2154-61. doi: 10.1016/j.clnu.2020.09.040

202. Zhao X, Li Y, Ge Y, Shi Y, Lv P, Zhang J, et al. Evaluation of nutrition risk and its association with mortality risk in severely and critically ill COVID-19 patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. (2021) 45: 32-42. doi: 10.1002/jpen.1953

203. Osuna-Padilla IA, Rodriguez-Moguel NC, Aguilar-Vargas A, Rodriguez-Llamazares S. High nutritional risk using NUTRIC-Score is associated with worse outcomes in COVID-19 critically ill patients. *Nutr Hosp*. (2021) 38: 540-4. doi: 10.20960/nh.03440

204. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe covid-19. *N Engl J Med*. (2020) 383: 2451-60. doi: 10.1056/NEJMcp2009575

205. Whittle J, Molinger J, MacLeod D, Haines K, Wischmeyer PE. Persistent hypermetabolism and longitudinal energy expenditure in critically ill patients with COVID-19. *Crit Care*. (2020) 24: 581. doi: 10.1186/s13054-020-03286-7

206. Silvah JH, de Lima C, Nicoletti CF, Barbosa AC, Junqueira GP, Da CS, et al. Protein provision and lower mortality in critically ill patients with COVID-19. *Clin Nutr ESPEN*. (2021) 45: 507-10. doi: 10.1016/j.clnesp.2021.07.005

207. Buckley CT, Prasanna N, Mays AL, Tinsley JM, Dickerson RN. Protein requirements for critically ill ventilator-dependent patients with COVID-19. *Nutr Clin Pract*. (2021) 36: 984-92. doi: 10.1002/ncp.10763

208. Baktash V, Hosack T, Patel N, Shah S, Kandiah P, Van den Abbeele K, et al. Vitamin D status and outcomes for hospitalised older patients with COVID-19. *Postgrad Med J*. (2021) 97: 442-7. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138712

209. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*. (2019) 38: 48-79. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.037

210. Reintam BA, Starkopf J, Alhazzani W, Berger MM, Casaer MP, Deane AM, et al. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. *Intensive Care Med*. (2017) 43: 380-98. doi: 10.1007/s00134-016-4665-0

211. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of critical care medicine (SCCM) and american society for parenteral and enteral nutrition (A.s.p.e.n.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. (2016) 40: 159-211. doi: 10.1177/0148607115621863

212. Jiang H, Sun MW, Hefright B, Chen W, Lu CD, Zeng J. Efficacy of hypocaloric parenteral nutrition for surgical patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. (2011) 30: 730-7. doi: 10.1016/j.clnu.2011.05.006

213. Luo Z, Chen W, Xiang M, Wang H, Xiao W, Xu C, et al. The preventive effect of Xuebijing injection against cytokine storm for severe patients with COVID-19: A prospective randomized controlled trial. *Eur J Integr Med*. (2021) 42: 101305. doi: 10.1016/j.eujim.2021.101305

214. Green M, Marzano V, Leditschke IA, Mitchell I, Bissett B. Mobilization of intensive care patients: A multidisciplinary practical guide for clinicians. *J Multidiscip Healthc*. (2016) 9: 247-56. doi: 10.2147/JMDH.S99811

215. McWilliams D, Weblin J, Hodson J, Veenith T, Whitehouse T, Snelson C. Rehabilitation levels in patients with COVID-19 admitted to intensive care requiring invasive ventilation. An observational study. *Ann Am Thorac Soc*. (2021) 18: 122-9. doi: 10.1513/AnnalsATS.202005-560OC

216. Abdullahi A. Safety and efficacy of chest physiotherapy in patients with COVID-19: A critical review. *Front Med (Lausanne)*. (2020) 7: 454. doi: 10.3389/fmed.2020.00454

217. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. (2021) 93: 1013-22. doi: 10.1002/jmv.26368

218. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-Month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study. *Lancet*. (2021) 397: 220-32. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8

219. Liu K, Zhang W, Yang Y, Zhang J, Li Y, Chen Y. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. *Complement Ther Clin Pract*. (2020) 39: 101166. doi: 10.1016/j.ctcp.2020.101166

220. Frakes MA, Richards JB, Cocchi MN, Cohen A, Cohen JE, Dargin J, et al. Critical care transport of patients with COVID-19. *J Intensive Care Med*. (2021) 36: 704-10. doi: 10.1177/08850666211001797

221. Munjal M, Ahmed SM, Garg R, Das S, Chatterjee N, Mittal K, et al. The transport medicine society consensus guidelines for the transport of suspected or confirmed COVID-19 patients. *Indian J Crit Care Med*. (2020) 24: 763-70. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23584

222. 奚晶晶, 马朋林. 新型冠状病毒肺炎重症患者的管理. *中华重症医学电子杂志(网络版)*. (2020) 6: 45-6.

222.中华人民共和国卫生部.医院隔离技术规范. [EB/OL]. 2009-04-01. http://www.nhc.gov.cn/wjw/s9496/200904/40116/files/3f2c129ec8d74c1ab1d40e16c1ebd321.pdf.

224. Miller SL, Mukherjee D, Wilson J, Clements N, Steiner C. Implementing a negative pressure isolation space within a skilled nursing facility to control SARS-CoV-2 transmission. *Am J Infect Control*. (2021) 49: 438-46. doi: 10.1016/j.ajic.2020.09.014

225. Al-Benna S. Negative pressure rooms and COVID-19. *J Perioper Pract*. (2021) 31: 18-23. doi: 10.1177/1750458920949453

226. Ichai P, Saliba F, Baune P, Daoud A, Coilly A, Samuel D. Impact of negative air pressure in ICU rooms on the risk of pulmonary aspergillosis in COVID-19 patients. *Crit Care*. (2020) 24: 538. doi: 10.1186/s13054-020-03221-w

227.  Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. (2020).

228. Yao W, Wang T, Jiang B, Gao F, Wang L, Zheng H, et al. Emergency tracheal intubation in 202 patients with COVID-19 in Wuhan, China: Lessons learnt and international expert recommendations. *Br J Anaesth*. (2020) 125: e28-37. doi: 10.1016/j.bja.2020.03.026

229. Kim EJ, Yoo EH, Jung CY, Kim KC. Experience of percutaneous tracheostomy in critically ill COVID-19 patients. *Acute Crit Care*. (2020) 35: 263-70. doi: 10.4266/acc.2020.00444

230. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schunemann HJ. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. (2020) 395: 1973-87. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31142-9

231.  Interim infection prevention and control recommendations to prevent SARS-CoV-2 spread in nursing homes | CDC. (2021) 2021.

232. Al-Benna S. Negative pressure rooms and COVID-19. *J Perioper Pract*. (2021) 31: 18-23. doi: 10.1177/1750458920949453

233. Zuo MZ, Huang YG, Ma WH, Xue ZG, Zhang JQ, Gong YH, et al. Expert Recommendations for Tracheal Intubation in Critically ill Patients with Noval Coronavirus Disease 2019. *Chin Med Sci J*. (2020). doi: 10.24920/003724

234. Orser BA. Recommendations for endotracheal intubation of COVID-19 patients. *Anesth Analg*. (2020) 130: 1109-10. doi: 10.1213/ANE.0000000000004803

235. Al KN, Zhang Y, Xia S, Yang Y, Al QM, Abdulrazzaq N, et al. Effect of 2 Inactivated SARS-CoV-2 Vaccines on Symptomatic COVID-19 Infection in Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. (2021) 326: 35-45. doi: 10.1001/jama.2021.8565

236. Tanriover MD, Doganay HL, Akova M, Guner HR, Azap A, Akhan S, et al. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): Interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *Lancet*. (2021) 398: 213-22. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01429-X

237. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA covid-19 vaccine. *N Engl J Med*. (2020) 383: 2603-15. doi: 10.1056/NEJMoa2034577

238. Voysey M, Clemens S, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: An interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. (2021) 397: 99-111. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1

**表1. GRADE 系统推荐意见的强度等级**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | **推荐强度** |
| 高级别证据 | 强推荐：必须使用该干预策略 | Grade 1+ |
| 中等级别证据 | 选择推荐：应该使用该干预策略 | Grade 2+ |
| 低级别证据 | 专家推荐：专家建议…… | 专家意见（Expert opinion） |
| 中等级别证据 | 选择推荐：必须不能使用该干预策略 | Grade 2- |
| 高级别证据 | 强推荐：不应使用该干预策略 | Grade 1- |

**表2. COVID-19疫苗的多国3期临床试验**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 疫苗 | 感染病例 | 重症病例 | 突破感染 (%) |
| 疫苗组 | 对照组 | 疫苗组 | 对照组 |
| WIV04/HB02  | 26/21 | 95 | 0 | 2 | 0.20/0.04 |
| CoronaVac | 9 | 32 | 0 | 3 | 0.15 |
| BNT162b2 | 8 | 162 | 1 | 9 | 0.05 |
| mRNA-1273 | 11 | 185 | 0 | 30 | 0.06 |
| Ad26.COV2.S | 117 | 351 | 14 | 60 | 0.42 |
| Gam-COVID-Vac | 16 | 62 | 0 | 20 | 0.10 |
| ChAdOx1 nCoV-19 | 30 | 101 | 0 | 2 | 0.50 |