

个案报道

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002539

乐山地区 1 例重型新型冠状病毒肺炎转归普通型病例的临床分析

马 闻¹, 张 笑¹, 范 华¹, 杨 阳¹, 陈 茜²

(1. 乐山市人民医院肿瘤科, 乐山 614000; 2. 武警四川总队医院肿瘤科, 乐山 614000)

Clinical analysis on outcome of a patient with severe coronavirus disease 2019 to common type

Ma Wen¹, Zhang Xiao¹, Fan Hua¹, Yang Yang¹, Chen Xi²

(1. Department of Tumor, People's Hospital of Leshan;

2. Department of Tumor, Armed Police Corps Hospital in Sichuan Province)

【中图分类号】R459.4

【文献标志码】B

【收稿日期】2020-03-12

新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 是一种由新型冠状病毒 (2019 novel coronavirus, 2019-nCoV) 引起的急性传染病, 主要经飞沫和接触传播^[1], 可能存在粪口传播^[2-3]。截至 2020 年 2 月 25 日 24 时, 全国累计报告确诊病例 78 064 例, 现有疑似病例 2 491 例, 累计死亡病例 2 715 例^[4]。乐山市人民医院是乐山地区 COVID-19 定点救治医院, 于 1 月 23 日收治 1 例重型患者, 经 22 d 住院治疗, 由重型转归为普通型, 成功出院于安置点继续隔离^[5]。为了进一步了解重型 COVID-19 患者临床表现、病程演变特点及总结治疗心得与经验, 本研究对此病例开展了临床分析, 现报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象

选取本院收治的 1 例重型 COVID-19 确诊病例, 有武汉居住史, 于 2020 年 1 月 23 日入院。根据《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案 (试行第六版)》^[6] 确认为重型, 具有发热、干咳、乏力等临床表现^[6-7], 2020 年 2 月 13 日好转出院。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 记录患者全病程中体温、血压、血糖、血氧饱和度, 询问并记录有无疲劳等症状、有无咳嗽咯痰等呼吸道症状、有无腹泻等消化道症状。

1.2.2 实验室数据收集 根据乐山市 COVID-19 专家组指示, 定期复诊血常规、C 反应蛋白、肝功能、肾功能、电解质。痰液、咽拭子及粪便 2019-nCoV 核酸由乐山市疾控中心检测并确认。

1.2.3 影像学资料收集 根据乐山市 COVID-19 专家组指示, 定期复查胸部 CT, 选取右肺下叶内侧底端支气管开口水平, 可测量炎性病灶 (窗位: -400, 窗宽: 1500), 计算固定面积内的平均 CT 值并记录, 图像资料由 RadiAnt Ver5.5.0 软件阅片并测值计算。

1.2.4 治疗行为记录 每日记录吸氧情况, 用药情况 (名称、厂家、用法、剂量), 减药及停药情况。

1.3 统计学处理

记录的各数据绘制散点图, 添加趋势线, 分析其变化规律。

2 结 果

2.1 现病史

患者男性, 43 岁。发病前在武汉市从事个人经营工作 (工作地点未在华南海鲜市场)。2020 年 1 月 20 日单独自驾车从武汉返回乐山市中区一小区居住, 随即出现发热症状。居家隔离 3 d, 持续发热并发咳嗽, 于 2020 年 1 月 23 日就诊于乐山市人民医院发热门诊。查体体温 38.8 ℃, 急查血常规示白细胞总数、淋巴细胞绝对值、胸部 CT 平扫双肺异常, 考虑病毒性肺炎征象, 立即救护车送入隔离病房住院治疗。当日乐山市疾控中心报告其咽拭子 2019-nCoV 核酸检测阳性, 根据国家卫健委《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案 (试行第六版)》^[6] 的要求, 确诊为 COVID-19。

2.2 既往史

5 年 2 型糖尿病病史, 10 年原发性高血压病史, 10 年乙型肝炎病毒携带病史。

2.3 主要诊疗经过

入院后密切检测生命体征, 充分营养支持。给予注射用头孢呋辛钠 1.5 g ivgtt Q12h 抗细菌感染, 利巴韦林注射液 0.5 g ivgtt Qd 抗病毒。此方案使用 3 d, 患者体温高峰上升 (最

作者介绍: 马 闻, Email: 179222121@qq.com,

研究方向: 肿瘤内科。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200610.1706.046.html>
(2020-06-12)

高为 1 月 25 日, 39.4 ℃), 咳嗽症状加重, 呼吸频率升高至 30 次/min, 连续血氧饱和度监测示其波动于 85% 左右, 并出现疲劳症状。根据国家卫健委《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》^[1]要求, 诊断为重型 COVID-19。根据指南要求停用头孢呋辛及利巴韦林, 给予持续低流量氧气(1 L/min)吸入, 按照指南调整治疗方案为: ①重组人干扰素 $\alpha 2b$ 500 万 U 雾化吸入 Bid(共用 19 d), 洛匹拉韦/利托拉韦片 500 mg po Bid 抗病毒(共用 15 d); ②注射用人丙种球蛋白 20 g ivgtt Qd(共用 5 d), 注射用胸腺法新(日达仙)1.6 mg ih Qd(共用 16 d)增强免疫; ③甲泼尼龙注射液 40 mg ivgtt Bid(共用 9 d)对抗炎症反应; ④莫西沙星片 0.4 g po Qd(共用 8 d)预防继发肺部细菌感染。患者体温高峰逐步下移, 呼吸情况逐步改善, 血氧饱和度逐步上升。于 2020 年 2 月 9 日脱离吸氧下血氧饱和度达 95%, 体温 36.8 ℃。复查咽拭子示 2019-nCoV 核酸检测阴性。复查胸部 CT 示肺部炎症较前吸收。根据指南, 诊断为普通型 COVID-19。分别于 2020 年 2 月 9 日、10 日、13 日检测咽拭子示 2019-nCoV 核酸检测阴性, 于 2 月 13 日出院, 转送至乐山市疾控中心隔离点继续隔离。

2.4 患者体温变化趋势

患者入院前已有发热症状, 入院后第 3 天(2020 年 1 月 25 日)体温达高峰, 2020 年 1 月 26 日更换抗病毒方案并使用甲泼尼龙注射用抗炎反应后, 体温高峰逐步下移, 2020 年 2 月 4 日停止甲泼尼龙注射液后体温恢复正常并保持到出院。

2.5 患者血常规中白细胞计数及淋巴细胞计数变化趋势

患者血液白细胞计数自入院后呈下降趋势, 于 2020 年 1 月 26 日降至最低, 更换抗病毒方案及使用甲泼尼龙抗炎反应后逐步回升。与之相似, 患者血液淋巴细胞计数随着病情加重逐步下降, 于 2020 年 1 月 28 日下降至最低。随着病情好转, 淋巴细胞计数逐步上升, 于出院恢复至正常。

2.6 患者血清 C 反应蛋白变化趋势

患者入院虽有发热咳嗽症状, 胸部 CT 也有炎症影像, 但 C 反应蛋白测定值仍在正常范围之内。随着肺部炎症反应迅速增加, C 反应蛋白激增, 调整治疗方案控制病情后, 逐步下降至正常。

2.7 患者胸部 CT 变化趋势

随着病情进展, 患者双肺广泛散在磨玻璃结节影及实变影逐步增多增大, 于 2020 年 1 月 29 日最为严重。随后, 双侧

肺部炎症病灶逐步吸收, 2020 年 2 月 13 日出院, 2020 年 2 月 28 日再次复查胸部 CT 示炎症病灶完全吸收, 达到影像学缓解。CT 图片情况具体如图 1 所示。

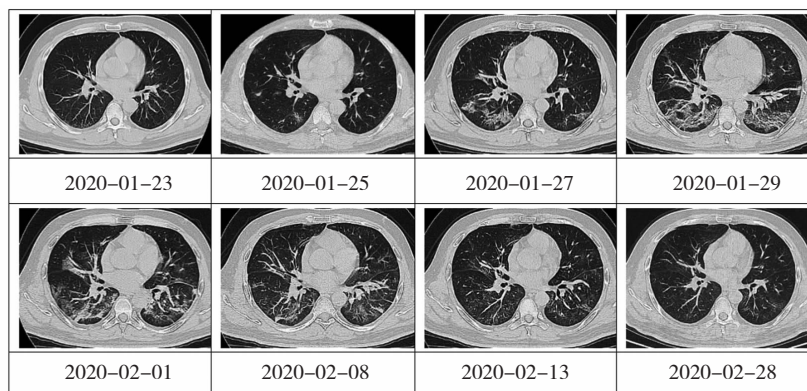
3 讨论

2019-nCoV 系冠状病毒家族一员, 通过 S 蛋白结合宿主受体 ACE2 入侵, 其亲和力比 SARS 强 10~20 倍, 故更容易发生人传人^[8]。最新数据表明, 其人-人传播感染力极强^[9]。目前全球感染人数呈上升趋势, 世界卫生组织已将全球风险上调至最高等级^[10]。

根据临床表现, COVID-19 分为三型: 普通型、轻型和重型^[1], 大部分患者为轻型(81%), 重型病例死亡率高, 达 49.0%^[11]。2019-nCoV 主要攻击靶器官为肺部, 造成严重肺部损伤导致宿主死亡^[12]。目前除瑞德西韦显示初步疗效外, 尚无明显有效药物^[1]。

本文所示为 1 例成功医治的重型病例。患者为中年男性, 伴随 2 型糖尿病、原发性高血压、乙型病毒性肝炎病毒携带等基础疾病。住院确诊后使用利巴韦林抗病毒^[14], 病情迅速进展, 诊断为重型病例, 根据国家卫健委《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》^[1]要求, 调整治疗方案为洛匹那韦/利托那韦+重组人干扰素 $\alpha 2b$ 抗病毒。辅以胸腺法新+人丙种球蛋白免疫增强。同时给予甲泼尼龙缓解病毒攻击肺部所致的严重炎症反应^[15]。患者病情逐步好转, 更改方案后 16 d 转为普通型。因此, 此种用药组合可能对 COVID-19 有较好的效果。可能原因为: 第一, 洛匹那韦/利托那韦在体外研究中显示极强的抗病毒活性^[16-17], 可能对 2019-nCoV 有直接抑制^[13], 联合干扰素 $\alpha 2b$ 已在病毒性感染性疾病中显示有效性^[18], 在此病例中可能发挥主要抗病毒作用。第二, 免疫调节药物的使用上调了免疫水平, 加速了机体对病毒的清除。胸腺法新作为一种免疫增强佐剂, 可降低血清细胞因子水平(尤其是白三烯 B4), 从而抑制炎症反应^[19], 联合抗感染治疗可上调患者免疫水平^[20], 在重症感染情况下对比对照组可显著降低死亡率^[21]。在本病例中大剂量的使用, 对病情转归起了积极作用。第三, 前期研究表明, 干扰素仅在病毒感染早中期或症状较轻的病例中有效^[22-23], 对重症患者收效甚微^[24], 此病例中全程使用干扰素可能仅起到辅助作用。

纵观此病例整个病程, 病情进展至重型时, 外周血中白



注: 右肺下叶内侧底端支气管开口水平

图 1 患者胸部 CT 情况

细胞计数、淋巴细胞计数迅速降低,随着病情好转上升恢复正常。当其下降至最低值时,胸部 CT 提示肺部炎症最为广泛,因此这 2 项指标可能为与病情同向平行变化。密切监测此 2 项指标,可初步判断病情严重程度及病情发展趋势^[12]。血清 C 反应蛋白作为炎症反应重要指标,在细菌性感染和病毒性感染患者中均显著升高,总体细菌性感染升高幅度大于病毒性感染升高幅度^[25],在患者诊断为重型时上升超过正常阈值 8 倍,提示炎症反应活跃,故使用糖皮质激素。目前的研究表明,没有证据显示糖皮质激素有益于 COVID-19 患者肺损伤,并且还会增加死亡率和次级感染^[26],故此病例中使用该药不尽合理。

总而言之,该 COVID-19 病例由重型转归普通型,洛匹那韦/利托那韦可能发挥了抗病毒主要功效,干扰素 $\alpha 2b$ 和胸腺法司贡献了辅助作用,甲泼尼龙在此病例中为不合理使用。随着病情加重到缓解,白细胞及淋巴细胞计数先降后升,C 反应蛋白先升后降,可作为病情变化的指标进行评估和预判。得益于标准化的防护措施,参与该患者全病程医治的医护及相关医学工作人员、后勤人员均无感染。

参 考 文 献

- [1] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药管理局办公室. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)的通知[EB/OL]. (2020-02-19)[2020-03-01]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>.
- [2] 国家卫生健康委员会. 中国-世界卫生组织新型冠状病毒肺炎联合专家考察组新闻发布会文字实录[EB/OL]. (2020-02-24)[2020-02-26]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqfkdt/202002/1fa99f55972740f681d47cde0d1b2522.shtml>.
- [3] Zhu N,Zhang D,Wang W,et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China,2019[J]. *N Engl J Med*,2020,382(8):727-733.
- [4] 卫生应急办公室. 截至 2 月 25 日 24 时新型冠状病毒肺炎疫情最新情况[EB/OL]. (2020-02-24)[2020-02-26]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqtb/202002/741ce06130284a77bfbf699483c0fb60.shtml>.
- [5] 医政医管局. 关于印发新型冠状病毒感染的肺炎疑似病例轻症患者首诊隔离点观察工作方案的通知[EB/OL]. (2020-02-04)[2020-02-21]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202002/74dff05d25024bd49eea5494461ef520.shtml>.
- [6] Li Q. The 2019-nCoV outbreak joint field epidemiology investigation team,notes from the field:an outbreak of NCIP(2019-nCoV) infection in China-Wuhan,Hubei Province,2019-2020[J]. *China CDC Weekly*,2020,2:79-80.
- [7] Chen N,Zhou M,Dong X,et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China;a descriptive study[J]. *Lancet*,2020,395(10223):507-513.
- [8] Wrapp D,Wang N,Corbett KS,et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation[J]. *Science*,2020,367(6483):1260-1263.
- [9] Phan LT,Nguyen TV,Luong QC,et al. Importation and human to human transmission of a novel coronavirus in Vietnam[J]. *N Engl J Med*,2020,382(9):872-874.
- [10] 世界卫生组织. 世卫组织总干事 2020 年 2 月 28 日在 2019 冠状病毒病疫情媒体通报会上的讲话[EB/OL]. (2020-02-28)[2020-03-01]. <https://www.who.int/zh/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-28-february-2020>.
- [11] Wu Z,McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019(COVID-19) outbreak in China[J]. *JAMA*,2020[Epub ahead of print]. DOI: 10.1001/jama.2020.2648.
- [12] 刘映霞,杨 扬,张 聪,等. 新型冠状病毒(2019-nCoV)感染患者肺损伤相关的临床及生化指标研究[J]. *中国科学:生命科学*,2020[Epub ahead of print]. DOI:10.1360/SSV-2020-0037.
- [13] Morse JS,Lalonde T,Xu S,et al. Learning from the past: possible urgent prevention and treatment options for severe acute respiratory infections caused by 2019-nCoV[J]. *Chembiochem*,2020,21(5):730-738.
- [14] 熊 靖,蒋 敏,边 原,等. 探索利巴韦林治疗新型冠状病毒肺炎的有效性和安全性:基于既往冠状病毒治疗的总结[J]. *医药导报*,2020[Epub ahead of print]. DOI:10.3870/j.issn.1004-071.2020.04.0.
- [15] 杨加伟,徐金富. 糖皮质激素治疗病毒性肺炎利与弊[J]. *中国实用内科杂志*,2016,2(36):133-136.
- [16] Brown AJ,Won JJ,Graham RL,et al. Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase[J]. *Antiviral Res*,2019,169:104541.
- [17] Jordan PC,Stevens SK,Deval J. Nucleosides for the treatment of respiratory RNA virus infections[J]. *Antivir Chem Chemother*,2018,26:2040206618764483.
- [18] 刘 颖,苏 娜,沈 超,等. 洛匹那韦/利托那韦用于病毒感染性疾病的有效性和安全性文献分析[J]. *医药导报*,2020[Epub ahead of print]. DOI:10.3870/j.issn.1004-0781.2020.05.008.
- [19] Chang C,Yao W. Time course of inflammation resolution in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Med Sci Monit*,2014,20:311-320.
- [20] Jia Z,Feng Z,Tian R,et al. Thymosin $\alpha 1$ plus routine treatment inhibit inflammatory reaction and improve the quality of life in AE-COPD patients[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*,2015,37(4):388-392.
- [21] Wu J,Zhou L,Liu J,et al. The efficacy of thymosin alpha 1 for severe sepsis(ETASS):a multicenter,single-blind,randomized and controlled trial[J]. *Crit Care*,2013,17(1):R8.
- [22] Zhao Z,Zhang F,Xu M,et al. Description and clinical treatment of an early outbreak of severe acute respirator syndrome(SARS) in Guangzhou,PR China[J]. *J Med Microbiol*,2003,52(8):715-720.
- [23] Loutfy MR,Blatt LM,Siminovitch KA,et al. Interferon alfacon-1 plus corticosteroids in severe acute respiratory syndrome:a preliminary study[J]. *JAMA*,2003,290(24):3222-3228.
- [24] Al-Tawfiq JA,Momattin H,Dib J,et al. Ribavirin and interferon therapy in patients infected with the Middle East respiratory syndrome coronavirus:an observational study[J]. *Int J Infect Dis*,2014,20:42-46.
- [25] 王 燕,付雪莹,胡 岚,等. 血清铁蛋白、降钙素原和 C 反应蛋白在感染性疾病诊断中的临床意义[J]. *中国医师杂志*,2018,20(5):661-663.
- [26] Russell CD,Millar JE,Baillie K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury[J]. *Lancet*,2020,395(10223):473-475.

(责任编辑:唐秋姗)