

重症新冠肺炎患者诊疗的研究进展

袁婷婷¹ 王荣福^{1, 2*}

1. 北京大学国际医院核医学科, 北京 102206

2. 北京大学第一医院核医学科, 北京 100034

摘要: 新型冠状病毒传播性强, 总体死亡率偏低, 但重症患者死亡率较高, 与轻症患者对比, 其病情进展迅速, 影像表现典型, 多项实验室指标异常更为显著, 部分患者需重症监护室治疗、机械通气, 早期诊断、密切关注病情变化和综合治疗非常重要。

关键词: 新型冠状病毒肺炎; 重症患者; 临床特征

Research Progress of Diagnosis and Treatment of Severe Patients of Novel Coronavirus Pneumonia

Ting-Ting Yuan¹, Rong-Fu Wang^{1,2*}

1. Department of Nuclear Medicine, Peking University International Hospital, Beijing 102206, China

2. Department of Nuclear Medicine, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Abstract: Novel Coronavirus Pneumonia is highly infectious and the overall mortality rate is low, but the mortality rate of severe patients is high. Compared with mild patients, the disease is progressing rapidly, imaging features are typical, and many laboratory indexes are more remarkable. Some patients need intensive care unit treatment and mechanical ventilation. Early diagnosis, close attention to the changes of the condition and comprehensive treatment are very important.

Keywords: Novel Coronavirus Pneumonia; severe patients; clinical features

一、前言

2019年12月, 我国新型冠状病毒肺炎 (novel coronavirus pneumonia, COVID-19) 病例首例确诊, 疫情先后在我国武汉市、意大利、伊朗爆发, 国内防控初见成效, 但境外疫情形势严峻, 截至北京时间2020年3月11日17时期间, 接连2日, 境外单日新增患者4000例, 国外确诊37371例, 其中有1130例已经死亡。经研究, COVID-19重症患者的致死率, 不低于50%, 死亡风险在老年患者 (> 65岁) 伴合并症的患者中升高^[1], 本文拟综述重症患者的诊疗特点, 旨在降低死亡率。

二、新型冠状病毒肺炎患者的流行病学特点

COVID-19的传染源是确诊患者和无症状感染者, 传播途径主要包括呼吸道飞沫和密切接触传播, 气溶胶、粪便等途径的传播仍有待研究确认。人群普遍易感, 平均潜伏期4~5天^[2,3], 老年人、既往患有基础疾病的患者感染后往往病情较严重, 儿童及婴幼儿也有发病报道^[4]。

三、重症新型冠状病毒肺炎的临床特点

(一) COVID-19表征

*通讯作者: 王荣福, 1955年9月, 男, 汉族, 福建南平人, 现任北京大学第一医院教授, 主任医师, 博士生导师; 北京大学国际医院核医学科主任, 医学和药学博士。研究方向: 临床与分子核医学、放射性药学。

基金项目: 北京市科技计划项目 (首都健康保障培育研究专项课题: Z181100001618017); 北京大学医-信交叉项目 (BMU2018MI009, BMU2018MI010); 国家重大科学仪器设备开发专项 (2011YQ03011409); 十二五国家支撑项目基金 (2014BAA03B03)。

咳嗽、发烧,有些患者可能合并头疼、呼吸障碍、乏力或是腹泻等^[5-7]。感染7天后,危重症还将可能合并呼吸障碍、低氧血症。严重时,病情逐渐恶化,患者还会同时出现急性呼吸窘迫综合征甚至是凝血功能障碍。在一些年纪大,身体原本就有慢性基础疾病的群体中,更容易出现死亡^[7]。相比普通型或是轻型,重型患者的死亡率明显高出很多;诊断越晚(从发病到确诊>5天),则患者的死亡率也将更高^[8]。

(二) 重症

包括重型和危重型患者,《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》对于重型、危重型也有详细的表述。

1. 重型患者

即满足下列条件中的任意一条:

(1) 气促, RR \geq 30次/min。

(2) 静息条件下,血氧饱和度 \leq 93%。

(3) 动脉血氧分压(PaO₂)/吸氧浓度(FiO₂) \leq 300 mmHg,且肺部CT:24~48h,病灶发展的非常快,且程度 > 50%。

2. 危重型者

需符合如下标准:

(1) 呼吸衰竭。

(2) 已休克。

(3) 器官功能衰竭,接受ICU监护^[9]。

从重型及危重型COVID-19患者的定义上就能提示其多种临床表现。如果COVID-19患者身上没有合并其他疾病,其粗病死率大概0.9%;同时伴有基础疾病者,其粗病死率相对要高很多:若同时出现心血管疾病,则粗病死率约为10.5%,同时伴有糖尿病、慢性呼吸系统疾病、高尿酸以及癌症的患者,其粗死亡率分别是7.3%、6.3%、6.0和5.6%。另外,49%比例的危重症患者最终会死亡^[10]。

国内的研究中报道关于重型患者的比例分布于13.9%~17.6%^[5,6,11]。袁婧等^[6]报道的(危)重症组中有48.4%出现呼吸困难,从起病到出现呼吸困难时间平均为(9.5±3.4)天。老年人血清抗体浓度降低,对疾病的免疫抗体反应比年轻人差,免疫力低下、免疫退化使得老年COVID-19患者感染后病情较重,疾病进展相对年轻人较快,容易发展为重型或危重型患者,占重型肺炎患者的比例较高,导致病死率的增加^[12]。29.3%~45.7% COVID-19患者合并心血管疾病,其危重占比与死亡率显著地提升^[1,7,11,13], COVID-19患者合并心血管疾病的死亡的主要是呼吸衰竭所致,其次才是心肌梗死,这类心肌梗死有可能因严重的呼吸衰竭所诱发。COVID-19推测会损伤人体的心肌细胞, Xu等^[14]最近的尸检结果发现, COVID-19患者体内的心肌结构比较完整,细胞间质可见单核细胞炎性浸润,程度偏低。但呼吸衰竭引起的乳酸堆积和缺氧使得冠状动脉舒缩功能异常,休克后期心肌灌注不足和血液高凝状态进一步加速了心肌梗死的发生。

四、重症新型冠状病毒肺炎作用机制

肺部表现:2019-nCoV感染者,可观察到弥漫性肺泡损伤,并显示出肺透明膜,与ARDS症状相符^[14],与严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)以及中东呼吸综合征感染者接近。SARS-CoV小鼠模型, SARS-CoV蛋白能可以完全地结合于血管紧张素转化酶2(angiotensin converting enzyme2, ACE2),下调水平,增加血管紧张素II(AngiotensinII, AngII),使肺血管上皮的通透性增加,进一步诱导急性肺损伤^[15]。Zhou等^[16]研究发现ACE2也是COVID-19的细胞受体。刘映霞等^[17]报道, COVID-19感染还会扰乱肾素-血管紧张素系统(Renin-angiotensin system, RAS),上调血液AngII水平,和肺损伤呈直接关联。血管紧张素转换酶抑制剂(Angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI),有助于抑制冠状病毒感染诱发的细胞因子释放,减轻炎症反应。

除肺组织受损外,冠状病毒引发的细胞因子风暴会进一步加重炎症反应。COVID-19危重病人身上,还会出现细胞因子风暴(炎症风暴)^[7,18],肺内活化、集聚的细胞因子能够与免疫细胞结合,损伤内皮、肺泡上皮细胞,出现大量渗出液阻塞气道引起肺功能急剧恶化,导致ARDS和呼吸-循环衰竭,部分病例出现无法控制的全身性炎症反应、弥散性血管内凝血和多器官功能衰竭,这是导致COVID-19重症病人死亡的重要因素^[11,13]。在调节体内盐、血压以及体液平衡中,RAS极其重要^[19],而ACE2是系统的负反馈调节剂,降低血管紧张素II的水平^[20]。ACE2过表达还将与外界肺

部相接触,这也是COVID-19受侵对象。一旦免疫细胞已经激活,会分泌出频繁的炎症因子。借助正反馈机制,形成一种炎症风暴。与严重急性呼吸综合征相比,新冠肺炎多数不是死于呼吸衰竭,而是多器官功能障碍综合征^[21]。这可能是由于ACE2在心肌细胞、肾近曲小管上皮细胞和膀胱上皮细胞,以及食道、回肠都有高表达^[22,23],COVID-19并不是只会感染人体的呼吸系统,也可能会影响循环、泌尿、消化系统,危重症患者会出现等多脏器损害,甚至引起功能衰竭。

五、重症新型冠状病毒肺炎影像学特点和实验室检查

胸部CT是以肺部磨玻璃影和实变影为主要特征,早期症状:肺中外带肺野以及胸膜下可见明显的磨玻璃密度影,形状类似斑片,中下肺叶更为显著;进展期可观察到双肺受累,片状磨玻璃影或是实变影,有些还会出现网格样变化,类似“铺路石”^[24,25]。而重症组基本均可见双肺病灶^[6],病情严重还将看到“白肺”,双侧胸膜有一定的增厚。不过,胸腔积液以及纵隔淋巴结肿大并不多见。

由于COVID-19消耗大量CD4⁺和CD8⁺T淋巴细胞^[13],入院时,淋巴细胞数量在减少,而白细胞计数部分正常。有些病人,其C-反应蛋白(C-Reactive Protein, CRP)会上涨,但是肌酸激酶和D-二聚体没有太大的增加。与普通型相比,重症组体温 $\geq 39^{\circ}\text{C}$ 的比例较高(49.17%vs 30.14%);重症组淋巴细胞计数、血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、CRP、降钙素原、血清淀粉样蛋白A、CD4⁺T淋巴细胞等指标异常明显高于轻症对照组($P < 0.01$)^[2,6,26],提示前者细菌感染发生率较高,病情较重。重症组白细胞计数升高率明显高于普通covid-19组,可能与前一组糖皮质激素使用率高、细菌感染有关。电解质紊乱中的钙代谢异常是严重感染患者中最常见的,其中低钙血症最为常见。感染越严重,血钙浓度越低。病毒感染可触发降钙素活性,导致低钙血症^[27]。发现白蛋白在新型冠状病毒患者中高于30 g/L,占27%,40.18%的患者空腹血糖高于6.1 mmol/L^[26],这表明低蛋白血症和高血糖也可能是该病的高危因素。这些患者易感染新的冠状病毒,感染后很可能发展成重症。

在临床研究的早期,重症患者的诊断主要是通过临床表现和RT-PCR检测相结合。针对早期核酸检测的不足,国内许多公司开发了出血性血清免疫检测试剂盒。研制了一种新型冠状病毒检测试剂盒,可以检测出新型冠状病毒IgM、IgG抗体。只需要从病人身上采集血液,它操作简单,可以很快得到结果^[28]。《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》还新增一条诊断标准:病毒特异性IgM、IgG抗体阳性、特异性IgG抗体由原来的阴性转为阳性或恢复期比急性期高出4倍及以上^[9]。

六、重症新型冠状病毒肺炎的治疗

针对COVID-19患者,最重要的是卧床休息。一些患者需要接受吸氧、机械通气、静脉注射抗生素、奥司他韦和糖皮质激素治疗。Tian等人^[5]报告,重症患者的平均血氧饱和度(SpO₂)为92.6%,大多数重症患者需要氧气支持^[5,26]。通过对1099例新冠肺炎患者实施回顾分析^[2],重症患者有必要进行机械通气。5例患者选择体外膜氧合疗法。24.9%的危重病人预后不良,如重症监护、机械通气以及死亡。

新冠危重症患者常存在全身的炎症反应,机体处于代谢过度活跃状态,或将出现营养不良。此时,呼吸肌功能严重地损伤,同时还将出现呼吸肌无力,还会加重免疫功能障碍,使病情进一步恶化养评估和支持。临床中注意预防营养不良的发生,可作为新冠危重症病例的科学方案。

此外从恢复期患者获得的血浆和抗体已被建议用于治疗,但血清成分复杂,容易造成免疫排斥反应,提取过程中的损耗,制作周期长,费用高昂等问题限制了大规模的使用^[29]。还有各种疫苗策略,如使用灭活病毒、减毒活病毒、病毒载体等,都被提出用于治疗部分,虽已进行初步人体试验,但冠状病毒作为容易变异的单链RNA病毒疫苗很难制作,开发周期长,足以安全有效地应用还需时间。

在找到特效治疗药物前,中医药通过辨证施治可缓解COVID-19患者的临床症状、缩短病程^[30,31]。孙惠敏等^[31]研究提示在常规治疗基础上加用连花清咳可以显著改善新冠肺炎患者呼吸系统症状,且CT上肺部病变的好转率也明显高于对照组。刘明杰等^[32]对36例核酸转阴困难的COVID-19患者在西药的基础上进一步联用薛氏扶阳逐湿汤化裁治疗后,61.1%症状完全消失,余下38.9%仅表现轻微症状。以上可以提示:中药疗法可以辅助治疗COVID-19,在治疗过程应注意中西医结合治疗的综合应用。

七、结束语

新型冠状病毒肺炎重型及危重型患者死亡率明显高于轻症患者,早期诊断尤为重要,对老年人同时合并基础疾病

者的患者提供科学防护,避免被传染。而重症患者,诊断时有多项预测指标,但诊断有效性仍待检验。对COVID-19患者的治疗无特效治疗方法,密切监测,及时对症处理尤为关键。对于老年人及既往患有基础疾病的患者可早期尝试应用中西医综合治疗来控制临床症状、缩短病程,防止病情从轻型恶化为重型甚至危重型。

参考文献:

[1] Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study[J]. *Lancet Respir Med*,2020,8(5):475-481.

[2] Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China[J]. *N Engl J Med*,2020,382(18):1708-1720.

[3] Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia[J]. *N Engl J Med*,2020,382(13):1199-1207.

[4]曹丰,刘传斌,李天志.老年人新型冠状病毒肺炎防控的权威指南荟萃[J].*中华老年多器官疾病杂志*,2020,19(02):81-84.

[5] Tian S, Hu N, Lou J, et al. Characteristics of COVID-19 infection in Beijing[J]. *J Infect*,2020,80(4):401-406.

[6] 袁婧,孙艳雨,左玉洁,等.重庆市223例新型冠状病毒肺炎患者的临床特征分析[J].*西南大学学报(自然科学版)*,2020,42(3):1-7.

[7] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet (London, England)*, 2020,395(10223): 497-506.

[8]中华预防医学会新型冠状病毒肺炎防控专家组.新型冠状病毒肺炎流行病学特征的最新认识[J].*中国病毒病杂志*:1-7.

[9]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(试行第七版)的通知[EB/OL]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>, 2020-03-03.

[10]中国疾病预防控制中心新型冠状病毒肺炎应急响应机制流行病学组.新型冠状病毒肺炎流行病学特征分析[J].*中华流行病学杂志*, 2020,41(2):145-151.

[11] Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China[J]. *JAMA*,2020,382(18):1708-1720.

[12]曹佳,周军,廖星男,等.老年新型冠状病毒肺炎患者的临床特点与CT征象[J].*武汉大学学报(医学版)*, 2020(03):1-4.

[13] 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 (London, England)*,2020,395(10223):507-513.

[14] Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome[J]. *Lancet Respir Med*,2020,8(4):420-422.

[15] Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury[J]. *Nat Med*, 2005, 11(8):875-879.

[16] Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. *Nature*,2020,579(7798):270-273.

[17]刘映霞,杨扬,张聪.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*, 2020,50(03):258-269.

[18] Zumla A, Hui DS, Azhar EI, et al. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option[J]. *Lancet*,2020,395(10224): e35-e36.

[19] Lin YC, Jheng-Wei L, Mai-Szu W, et al. Effects of calcium channel blockers comparing to angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with hypertension and chronic kidney disease stage 3 to 5 and dialysis: A systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*,2017,12(12): e0188975-.

[20] Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function[J]. *Nature*, 2002,417(6891):822-828.

[21] Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS

coronavirus[J]. Nature, 2003,426(6965):450-454.

[22] Zou X, Chen K, Zou J, et al. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection[J]. Front Med, 2020,14(2):185-192.

[23] 陈碧珊,陈吉生.托珠单抗在新型冠状病毒肺炎的应用研究探讨[J].今日药学 2020,30(04):225-228.

[24] Chung M, Bernheim A, Mei X, et al. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV)[J]. Radiology, 295(1):202-207.

[25] Xiong Y, Sun D, Liu Y, et al. Clinical and High-Resolution CT Features of the COVID-19 Infection: Comparison of the Initial and Follow-up Changes[J]. Invest Radiol, 2020,55(6):332-339.

[26] 程克斌,魏明,沈虹,等.普通型和重型新型冠状病毒肺炎康复患者463例临床特征分析[J/OL].上海医学:1-15[2020-06-05].<http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1366.r.20200312.1254.004.html>.

[27] Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area[J]. JAMA, 2003,289(21):2801-2809.

[28] 何超,江虹,谢轶.新型冠状病毒肺炎诊治的实验室检验路径探讨[J].中国呼吸与危重监护杂志, 2020,19(02):125-127.

[29] 闵瑞,刘洁,代喆,等.新型冠状病毒肺炎发病机制及临床研究进展[J].中华医院感染学杂志, 2020,30(08):1171-1176.

[30] 王玉光,齐文升,马家驹.新型冠状病毒肺炎中医临床特征与辨证治疗初探[J].中医杂志, 2020,61(04):281-285.

[31] 孙惠敏,徐锋,张玲,等.连花清咳颗粒治疗轻型、普通型新型冠状病毒肺炎临床疗效研究[J/OL].中国实验方剂学杂志:1-8[2020-06-05].<https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20201438>.

[32] 刘明杰,陶杨,万鹏,等.薛氏扶阳逐湿汤化裁治疗36例核酸转阴困难新型冠状病毒肺炎患者的临床观察[J].西南大学学报(自然科学版), 2020,42(05):31-35.