

洛匹那韦/利托那韦片联合干扰素 α -2b雾化、胸腺素 α 1治疗新型冠状病毒肺炎13例

郑宏波, 苏海生, 王山军, 刘小莹, 赵文轩, 张瑞娟, 王一龙*, 刘喆, 刘海玲
(咸阳市中心医院, 陕西 咸阳, 712000)

摘要:目的 研究洛匹那韦/利托那韦片联合干扰素 α -2b雾化、胸腺素 α 1治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)临床效果。方法 选择2020年1月至2020年2月我科室收治的13例COVID-19确诊患者,给予洛匹那韦/利托那韦片口服、干扰素 α -2b雾化、胸腺素 α 1皮下注射。观察患者的治疗结果、临床症状改善情况、治疗前后实验室指标及HRCT评分变化情况。结果 13例确诊患者均全部治愈出院,无一例重症发生,平均住院时间为15 d,平均退热时间为3 d,平均咳嗽明显减轻时间为5 d。患者LY、CRP、SAA、HRCT治疗前均明显异常;治疗后,患者的LY、CRP、SAA水平及HRCT评分均优于治疗前,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论 对于COVID-19确诊患者,在常规对症支持基础上给予洛匹那韦/利托那韦片联合干扰素 α -2b雾化、胸腺素 α 1治疗,可快速改善临床症状,疗效显著。

关键词:新型冠状病毒肺炎;洛匹那韦/利托那韦片;干扰素 α -2b;雾化治疗;胸腺素 α 1

Thirteencases of COVID patients treated by the combination of lopinavir/ritonavir tablets, atomized interferon α -2b and thymosin α 1

ZHENG Hong-bo, SU Hai-sheng, WANG Shan-jun, LIU Xiao-ying, ZHAO Wen-xuan, ZHANG Rui-juan, WANG Yi-long*, LIU Zhe, LIU Hai-ling
(Xianyang Central Hospital, Xianyang712000, China)

ABSTRACT: Objective To study the clinical effect of the combination of lopinavir/ritonavir tablets, atomized interferon α -2b and thymosin α 1 in the treatment of Corona virus disease 2019 (COVID-19). Methods Thirteendiagnosed patients affected by COVID-19 enrolled in infectious diseases department of our hospital from January 2020 to February 2020 were selected. The treatment supplied the oral lopinavir/ritonavir tablets, atomized interferon α -2b and hypodermic injection of thymosin α 1. The treatment results, the improvement of clinical symptoms, the changes of laboratory indexes and HRCT scores before and after treatment were observed. Results The 13 diagnosed patients were all cured and discharged from hospital finally without any serious case occurred. The mean hospitalization days and defervescence time were 15 and 3 days, respectively, and a significant reduction in cough lasted an average of 5 days. Before treatment, the LY、CRP、SAA、HRCT results of 13 diagnosed patients were obviously abnormal; after treatment, the levels of LY, CRP, SAA and HRCT scores of the patients were significantly better than those before treatment, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Conclusion For the diagnosed patients affected by COVID-19, except the basis of routine symptomatic support, the combination of lopinavir/ritonavir tablets, atomized interferon α -2b and thymosin α 1 can rapidly improve the clinical symptoms and reveal significantly curative effect.

KEYWORDS: Corona Virus Disease 2019; lopinavir/ritonavir tablets; interferon α -2b; atomization therapy; thymosin α 1

自2019年12月以来,湖北省武汉市发现了新型冠状病毒肺炎(Corona virus disease 2019, COVID-19)患者,随后疫情蔓延,截止至2020年2月3日24时,全国确诊病例20438例,疑似病例23214例,治愈632例,死亡425例,病死率达2.07%^[1]。该疾病自爆发以来,确诊及疑似病例人数不断攀升,目前已被国家卫健委纳入《中华人民共和国传染病防治法》规定的乙类传染病,并采取甲类传染病的预防、控制措施。2020年1月31日被世界卫生组织列为国际关注的突发公共卫生事件,成为继2003年严重急性呼吸综合征(SARS)之后,严重危害人民健康和公共安全的重大疫情之一。目前尚无针对COVID-19确认有效的抗病毒治疗药物,临床采用对症支持治疗、综合干预为主^[2]。最新研究表

明,该冠状病毒属于包膜单股正链RNA病毒^[3],病原体新型冠状病毒(2019-nCoV)及其基因组序列已被明确^[4],为防疫工作奠定了重要基础。COVID-19患者临床表现主要为发热、乏力、干咳,少数患者伴有鼻塞、流涕、咽痛和腹泻等症状,重症发展为呼吸困难并危及生命^[5]。目前针对COVID-19的治疗没有特效的治疗方案。给予COVID-19患者洛匹那韦/利托那韦片口服,干扰素 α -2b雾化、胸腺素 α 1皮下注射联合治疗,取得了较好的临床疗效,具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院2020年1月至2020年2月收治的13例

作者简介:郑宏波(1980-),男,汉族,陕西咸阳人,主治医师,硕士。研究方向:传染病的临床研究。

* 通讯作者:王一龙, E-mail: 285673978@qq.com.

COVID-19 确诊患者的临床资料进行分析, 男性 7 例, 女性 6 例; 年龄 23~62 岁, 平均(34.6±12.02)岁; 病程 2~5 d, 平均(3.5±1.5)d; 轻型 2 例, 普通型 11 例。患者均知情同意, 自愿受试。

1.2 选例标准

1.2.1 诊断标准。参考《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第四版)》^[2]方案执行, 具体如下。①流行病学史: 发病前 14 d 内有武汉市及周边地区, 或其他有病例报告社区的旅行史或居住史; 或发病前 14 d 内曾接触过来自武汉市及周边地区, 或来自有病例报告社区的发热或有呼吸道症状的患者; 或有聚集性发病或与 COVID-19 感染者有流行病学关联。②临床表现: 以发热、乏力、干咳为主要表现, 少数患者伴有鼻塞、流涕、咽痛和腹泻等症状; 具有肺炎 CT 影像学特征: 发病早期白细胞总数正常或降低, 或淋巴细胞计数减少。③呼吸道标本或血液标本实时荧光 RT-PCR 检测 2019-nCoV 核酸阳性。

1.2.2 纳入及排除标准。纳入标准: 符合《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第四版)》^[2]诊断标准的确诊患者; 年龄在 18 周岁以上, 符合 COVID-19 诊断标准的住院患者。排除标准: ①其他类似疾病, 如普通感冒, 流感病毒、副流感病毒、腺病毒、呼吸道合胞病毒、鼻病毒、人偏肺病毒、SARS 冠状病毒等其他已知病毒性肺炎, 肺炎支原体、衣原体肺炎及细菌性肺炎等, 非感染性疾病, 如血管炎、皮炎和机化性肺炎等; ②任何其他慢性呼吸道疾病、呼吸系统细菌感染, 如化脓性扁桃体炎、急性气管-支气管炎、鼻窦炎、中耳炎等其他影响临床试验评估的呼吸道疾病; ③需每日治疗的哮喘患者, 胸部 X 射线计算机断层摄影装置(CT)证实存在严重的肺间质病变、支气管扩张等基础性肺部疾病; ④伴有严重的原发性免疫缺陷病、获得性免疫缺陷综合征、先天性呼吸道畸形、先天性心脏病、肺发育异常等基础疾病。

1.3 方法

按照《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第四版)》^[2]进行治疗: ①卧床休息, 加强支持治疗, 保证充分热量; ②及时有效氧疗; ③洛匹那韦/利托那韦片(200 mg/50 mg, 每片)2 片/次, 2 次/d(连用 5 d 后停药), 用干扰素 α -2b 雾化吸入(成人每次 500 万 U 或相当剂量, 加入灭菌注射用水 2 mL, 2 次/d), 胸腺素 α 1(1.6 mg, 皮下注射, 1 次/d); ④必要时抗菌药物治疗。

1.4 观察指标

(1) 每日记录体温, 询问患者咳嗽、咳痰情况。

(2) 治疗前、后化验患者血淋巴细胞计数(LY)、C 反应蛋白(CRP)、血清淀粉样蛋白 A(SAA), 患者治疗前、后行胸部 CT, 采用高分辨率 CT(HRCT)对 COVID-19 患者病情进行评估, 计算 HRCT 评分^[5-7]。HRCT 检查方法: 应用 128 PIUS 螺旋 CT 对患者胸部进行扫描。患者取仰卧位, 双手上举, 于深吸气后屏气进行扫描, 扫描范围自肺尖至肺底肋膈角水平, 一次屏气后连续扫描。扫描参数为: 140kV, 200 mA, 层厚 1 mm, 间隔 3 mm, 矩阵为 512×512,

采用骨算法重建图像, 选择窗宽为 1800 Hu, 窗位为 400 Hu, 以提高诊断准确性。参照改良后的视觉评分量化情况, 由两位高年资医师采用双盲法进行阅片、分析和评分。评分标准: 从隆突嵴、下肺静脉层面将双肺分为 6 个区, 分别在每个区评估磨玻璃影、网格影(包括小叶间隔增厚、小叶间质增厚、胸膜下线、小结节影)和蜂窝影的典型表现和累及范围。根据上述每种病变所累及的范围计分: 0 分为不存在, 1 分为 1%~5%, 2 分为 6%~25%, 3 分为 26%~50%, 4 分为 51%~75%, 5 分为 76%~100%, 各区各病变评分之和为总体评分)。

1.5 治愈标准

体温恢复正常 3 d 以上、呼吸道症状明显好转, 连续两次呼吸道病原核酸检测阴性(采样时间间隔至少 1 d), 可以出院^[2]。

1.6 统计学方法

采用统计学软件 SPSS21.0 处理数据, 计数资料用 n/% 表示, 用 χ^2 检验, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 用 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的临床疗效分析

13 例确诊患者全部治愈出院, 无一例重症发生, 平均住院时间为 15 d, 平均退热时间为 3 d, 平均咳嗽明显减轻时间为 5 d。

2.2 患者治疗前、后实验室指标及 HRCT 评分比较

患者 LY、CRP、SAA、HRCT 治疗前均明显异常; 治疗后, 患者的 LY、CRP、SAA 水平及 HRCT 评分均优于治疗前, 差异具有统计学意义($P < 0.05$, 表 1)。

表 1 患者治疗前、后实验室指标及 HRCT 评分比较
(n=13, $\bar{x} \pm s$)

时间	LY (%)	CRP (mg/dl)	SAA (mg/L)	HRCT 评分(分)
治疗前	1.34±0.52	16.44±15.24	81.82±66.03	2.38±1.05
治疗后	1.56±0.6 [*]	4.61±1.95 [*]	5.61±1.95 [*]	1.01±0.51 [*]

注: 与治疗前比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

2019-nCoV 是一种新发现的 β 冠状病毒, 具有很高的传染性及致病性, 主要通过呼吸道传播, 也可通过接触传播^[8-9]。该病毒具有很强的社会危害性, 严重影响了公共健康安全及社会经济效益^[10]。目前针对于 2019-nCoV 感染仍没有有效治疗药物。

洛匹那韦/利托那韦片是一种 ACE2 抑制剂, 其原应用于抗艾滋病的治疗中, 但在此次 2019-nCoV 感染中, 发现其对部分 2019-nCoV 感染患者具有良好的治疗效果; 故在《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第四版)》^[2]方案中将洛匹那韦/利托那韦片作为主要抗病毒药物。干扰素 α -2b 被公认为广谱抗病毒药物, 在病毒感染方面得到了广泛应用, 干扰素 α -2b 雾化治疗对于病毒性呼吸道感染有良好的临床效果; 其能与细胞表面受体结合, 诱导

细胞产生多种抗病毒蛋白,抑制病毒在细胞内复制;增强巨噬细胞的吞噬功能,增强 T 细胞功能^[11]。临床多采用肌肉注射或皮下注射给药,不良反应多见,常表现有高热、寒战、肌肉及关节疼痛,少数有严重血小板减低、骨髓抑制等严重不良反应,限制了 2019-nCoV 在临床急性病毒感染中的应用;但雾化吸入干扰素 α -2b 治疗呼吸道病毒性感染性疾病,临床应用比较广泛,药物能直接作用于呼吸道黏膜,可以有效控制病毒合成,减少病毒对上皮细胞的侵袭^[12]。该疗法靶向性较强,安全性高,起效快,疗效好,整个过程不易引发患者不适,而且易于操作,便于患者接受治疗^[13]。胸腺素 α 1 有较好的免疫调节作用,联合其他抗病毒药物广泛应用于病毒感染^[14-15]。2019-nCoV 患者免疫功能紊乱,导致各种免疫损伤,造成肺部损伤严重,出现呼吸衰竭,而胸腺素 α 1 有较好的免疫调节作用,可调节患者的免疫功能,减轻免疫损伤,减少重症肺炎的发生。大量临床实践表明,胸腺素 α 1 具备较强的调节 Th1/Th2 平衡效应,可以较好地抑制气道炎症^[16]。与此同时,提高患者的机体免疫功能,也能进一步提高机体抗病毒能力。

综上所述,洛匹那韦/利托那韦片联合干扰素 α -2b 雾化、胸腺素 α 1,提高了抗病毒药物的效果,采用此方法治疗的 13 例确诊患者全部治愈出院,无一例重症发生,且患者临床症状(如发热、咳嗽)可快速改善,疗效显著,值得推荐使用。但本次 13 例患者均为轻症和普通型,观察病例较少,不能全面反映疗效,需进一步扩大病例数,长时间观察,最终确定临床有效性。

参考文献:

- [1] 国家卫生健康委员会. 截至 2 月 3 日 24 时新型冠状病毒感染的肺炎疫情最新情况[EB/OL].(2020-02-04)[2020-02-23].<http://www.nhc.gov.cn/yjb/s7860/202002/bfebf84fb88248e4a4eba61295e5882b.shtml>.
- [2] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药管理局办公室.新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第四版)[EB/OL].(2020-01-27)[2020-02-10].<http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202001/4294563ed35b43209b31739bd0785e67.shtml>.
- [3] HUANG C,WANG Y,LI X,et al.Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J].Lancet,2020,395(10223):497-506.
- [4] 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.
- [5] JANKOWICH MD,ROUNDS SIS.Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: a review[J].Chest,2012,141(1):222-231.
- [6] ODA K,ISHIMOTO H,YATERA K,et al.High-resolution CT scoring system-based grading scale predicts the clinical outcomes in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J].Respir Res,2014,15:10.
- [7] 胡凤英,涂静,张燕,等.非活动性肺结核对肺纤维化合并肺气肿患者的影响[J].上海交通大学学报(医学版),2015,35(3):380-385,390.
- [8] GRALINSKI LE,MENACHERY VD.Return of the coronavirus: 2019-nCoV[J].Viruses,2020,12(2):pii:E135.
- [9] 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.
- [10] CHAN JF,YUAN S,KOK KH,et al.A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster[J].Lancet,2020,395(10223):514-523.
- [11] 叶永灿,黄少彬,吴童.干扰素联合高渗盐水对呼吸道合胞病毒肺炎患者临床症状及生化指标的影响[J].临床肺科杂志,2017,22(6):1098-1100.
- [12] SPESHOCK JL,DOYON -REALE N,RABAH R,etal.Filamentous influenza A virus infection predisposes mice to fatal septicemia following superinfection with Streptococcus pneumoniae serotype 3 [J].Infect Immun,2007,75(6):3102-3111.
- [13] DAVIS IC,LAZAROWSKI ER,HICKMAN -DAVIS JM,et al.Leflunomide prevents alveolar fluid clearance inhibition by respiratory syncytial virus[J].Am J Respir Crit Care Med,2006,173(6):673-682.
- [14] HADDEN JW.Immunodeficiency and cancer: prospects for correction[J].Int Immunopharmacol,2003,3(8):1061-1071.
- [15] 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.
- [16] 刘拉羊,党双锁,贾晓黎,等.胸腺素 α 1 对重症肝炎合并感染及预后的影响[J].中华临床医师杂志(电子版),2010,4(10):2024-2026.