

糖皮质激素治疗一例危重型 COVID-19 患者炎症反应动态观察

张 胜¹, 李丹萍², 陈华忠³, 郑丹¹, 周益萍¹, 陈葆国⁴, 石卫武⁴, 林荣海¹

1. 浙江大学台州医院重症医学科, 浙江 台州 317000

2. 浙江大学台州医院科教部, 浙江 台州 317000

3. 浙江大学台州医院感染科, 浙江 台州 317000

4. 浙江大学台州医院中心实验室, 浙江 台州 317000

[摘要] **目的:**探讨糖皮质激素治疗对危重型 2019 冠状病毒病(COVID-19)患者炎症反应和临床预后的影响。**方法:**回顾性分析浙江省首例危重型 COVID-19 患者的流行病学史、诊疗经过和患者预后。患者于入院第 2 天开始采用甲泼尼龙 80 mg 治疗,其后适时调整剂量,累计使用 13 d。动态监测激素治疗前后患者 T 淋巴细胞亚群(CD4⁺T、CD8⁺T、NK、B 细胞)和淋巴细胞因子(IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、TNF- α 、 γ 干扰素)变化情况。**结果:**入院第 1 天,患者外周血 CD3⁺T、CD4⁺T、CD8⁺T、NK 细胞数较正常值范围明显降低;随着病情改善,CD3⁺T、CD8⁺T 和 CD4⁺T 细胞数量逐渐恢复,呈线性增长趋势(线性拟合方程: $Y = 18.59X + 109.4$, $P < 0.05$)。入院第 2 天,患者 IL-6、IL-10 显著高于正常值, γ 干扰素处于正常高值,随后迅速降低;IL-2、IL-4、TNF- α 均在正常值范围。入院第 6、7 天,患者 IL-6、IL-10 首次降至正常值范围。入院第 18 天,患者痰液病毒核酸检测首次阴性,粪便病毒核酸检测仍为阳性;入院第 20 天,患者痰液和粪便病毒核酸检测均为阴性。入院第 34 天,患者痊愈出院,出院时肌力评分 44 分,日常生活能力评定 90 分。**结论:**缺少有效抗病毒药物的情况下,危重型 COVID-19 患者早期使用合适剂量的糖皮质激素能够迅速降低炎症反应程度、改善临床症状,但这在一定程度上会降低 T 细胞数量,须及时调整剂量。

[关键词] 严重急性呼吸综合征冠状病毒 2; 2019 冠状病毒病; 新型冠状病毒肺炎; 糖皮质激素类; 危重症; 治疗; 炎症因子

[中图分类号] R563.8 **[文献标志码]** A

Dynamic inflammatory response in a critically ill COVID-19 patient treated with corticosteroids

ZHAGN Sheng¹, LI Danping², CHEN Huazhong³, ZHENG Dan¹, ZHOU Yiping¹,

收稿日期:2020-03-09 接受日期:2020-03-12

基金项目:浙江省医药卫生科技计划(KY201702040031)

第一作者:张 胜(1980—),男,硕士,副主任医师,主要从事危重病体外生命支持以及氧代谢研究;E-mail: zhangs@enzemed.com; <https://orcid.org/0000-0002-0164-7186>

通信作者:林荣海(1973—),男,硕士,主任医师,主要从事脓毒症/ARDS/早期肠内营养研究;E-mail: linrh@enzemed.com; <https://orcid.org/0000-0003-4354-0122>

CHEN Baoguo⁴, SHI Weiwu⁴, LIN Ronghai¹ (1. Department of Critical Care Medicine, Taizhou Hospital of Zhejiang University, Taizhou 317000, Zhejiang Province, China; 2. Department of Science and Education, Zhejiang University Taizhou Hospital, Taizhou 317000, Zhejiang Province, China; 3. Department of Infectious Diseases, Taizhou Hospital of Zhejiang University, Taizhou 317000, Zhejiang Province, China; 4. Central Laboratory of Taizhou Hospital, Zhejiang University, Taizhou 317000, Zhejiang Province, China)

Corresponding author: LIN Ronghai, E-mail: linrh@enzemed.com, <https://orcid.org/0000-0003-4354-0122>

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of corticosteroids therapy on the inflammatory response in a critically ill corona virus disease-19 (COVID-19) patient. **Methods:** A 55-year female patient with severe COVID-19 was admitted in Taizhou Hospital on January 19, 2020. The patient was treated with methylprednisolone 80 mg on the 2nd day after admission. Thereafter, the dose was adjusted in a timely manner and the therapy lasted for 13 days. The peripheral T lymphocyte subsets (CD3⁺ T, CD4⁺ T, CD8⁺ T, NK cells) and B cells as well as serum levels of lymphocyte factors (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ) were dynamically monitored. **Results:** On D1 of admission, the numbers of peripheral blood CD3⁺ T, CD4⁺ T, CD8⁺ T, and NK cells were significantly lower than the normal range. With the improvement of the disease, the numbers of CD3⁺ T, CD8⁺ T and CD4⁺ T cells gradually recovered and showed a linear growth trend (linear fitting equation: $Y = 18.59X + 109.4$, $P < 0.05$). On D2 of admission, the patient's IL-6 and IL-10 were significantly higher than normal values, IFN- γ was at a normal high value, and then rapidly decreased; IL-2, IL-4, and TNF- α were all in the normal range. On the D6 and D7, the IL-6 and IL-10 decreased to the normal range for the first time. On the D18, the sputum virus nucleic acid test was negative for the first time, and the fecal virus nucleic acid test was still positive; on the D20 the sputum and fecal virus nucleic acid test were both negative. On D34, the patient recovered and was discharged. At the discharge the muscle strength score of the patient was 44 and the daily life ability evaluation was 90. **Conclusion:** In the absence of effective antiviral drugs, early use of appropriate doses of corticosteroids in critically ill patient with COVID-19 can quickly alleviate inflammatory response and improve clinical symptoms, however, it may reduce the number of T cells to a certain extent, and to adjust the dose in time is necessary.

[Key words] Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; Corona virus disease-19; Novel coronavirus pneumonia; Glucocorticoids; Critical illness; Inflammatory factor

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2020,49(2):1-7.]

严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 是 2019 冠状病毒病 (corona virus disease-19, COVID-19) 的致病病毒。截至 2020 年 2 月 22 日, 中国 COVID-19 患者实验室确诊 76 392 例, 死亡 2348 例, 病死率达 3.07%, 其中危重型患

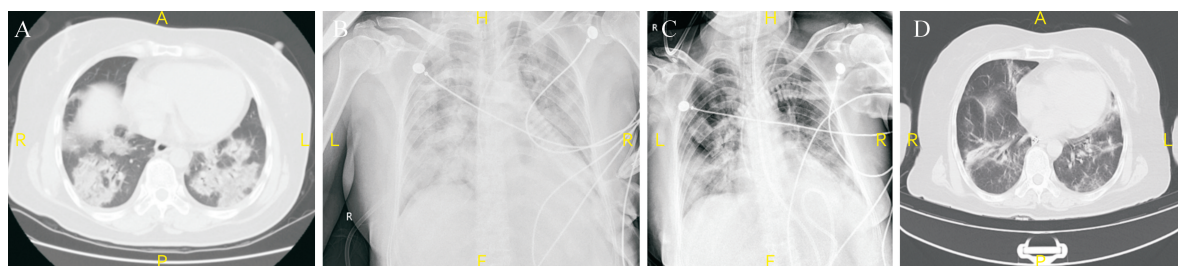
者的病死率达 61.5%^[1-2]。目前, COVID-19 还没有特效的治疗方法, 基本上以支持治疗为主, 糖皮质激素是否有效仍有很大争议^[3-4]。2020 年 1 月 19 日, 浙江省台州医院在诊治浙江省首例危重型 COVID-19 患者中采用了糖皮质激素治疗, 患者最终痊愈出院。本文回顾性分析其诊疗经过, 重点

分析糖皮质激素对患者炎症反应的影响。

1 诊治经过

患者,女性,55岁,从事家政行业。身高155 cm,体质量65 kg,既往有2型糖尿病病史。发病前2周内患者本人无湖北旅游史和野生动物接触史,有疑似“感冒”患者接触史;与患者密切接触者中有5人最终确诊为COVID-19。2020年1月9日,患者出现阵发性干咳,伴发热,体温波动在38.0℃左右,温州当地诊所诊断为上呼吸道感染,给予“感冒灵”对症治疗。2020年1月16日症状加重,体温39.6℃,同时出现痰中带血,伴腹泻,当地卫生院就诊,肺部CT提示“两肺感染”,诊断“肺部感染”,给予头孢噻肟抗感染,症状未见明显好转。2020年1月19日以“重症病毒性肺炎”收入台州医院ICU负压病房。入院后测体温36.8℃,脉搏95次/min,呼吸20次/min,血压143/94 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),血氧饱和度(SPO₂)93%(吸氧浓度60%),意识清,精神软,双肺呼吸音粗,两肺可及广泛湿性啰音。血常规检查:白细胞计数 $6.9 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比92.5%,淋巴细胞百分比5.4%,淋巴细胞绝对值 $0.4 \times 10^9/L$ 。胸部CT示两肺多发磨玻璃样改变,病灶靠近胸膜(图1A)。给予高流量氧疗,予奥司他韦胶囊口服,哌拉西林/他唑巴坦抗感染治疗,并送呼吸道样本检测:呼吸道合胞病毒、副流感病毒、腺病毒、H1N1/H3N2、H7N9、肺炎支原体、肺炎衣原体均阴性。1月20日(入院第2天)患者体温38.5℃,呼吸急促,38次/min,吸氧浓度上调至90%,血气分析提示动脉血氧饱和度和(SaO₂)94%,血氧分压(PaO₂)62 mmHg,氧合指数(PaO₂/FiO₂)69 mmHg,立即行气管插管、机

械通气,压力控制(PC)模式:PC 20 cmH₂O(1 cmH₂O=0.098 kPa)、呼气末正压(PEEP)14 cmH₂O、吸入气中氧浓度分数(FiO₂)90%。插管后予甲泼尼龙40 mg,1次/12 h静脉滴注,肺保护性通气、去甲肾上腺素针维持血压及限制性补液等治疗,并动态监测外周血T细胞亚群、IL-6、IL-10等炎症细胞因子。具体用药见表1。1月21日胸片示两肺弥漫性渗出(图1B)。1月22日(入院第4天)患者体温降至37℃,C反应蛋白由入院时的188.6 ng/mL降至66.3 ng/mL,下呼吸道分泌物SARS-COV-2核酸阳性,诊断为“COVID-19危重型、急性呼吸窘迫综合征、脓毒症休克、2型糖尿病”。实验室检查结果见表2。1月24日(入院第6天)早上暂停激素,体温升至38.3℃,当天下午临时加用40 mg甲泼尼龙一次。1月25日复查C反应蛋白升高至208 ng/mL,下午临时加用40 mg甲泼尼龙一次。1月25日胸片渗出减少(图1C)。1月26日(入院第8天)重新给予甲泼尼龙40 mg,1次/d,氧合指数逐渐改善,乳酸趋于正常,之后激素用量逐渐减少。2月2日(入院第15天)停用甲泼尼龙,疗程13 d,累计480 mg。2月3日(入院第16天)拔除气管插管,改高流量吸氧。2月5日(入院第18天)患者痰液病毒核酸首次阴性,粪便病毒核酸仍为阳性;2月7日(入院第20天,病程第29天)患者痰液和粪便病毒核酸为阴性。患者住院期间咽拭子、血液、尿液、球结膜分泌物SARS-CoV-2核酸检测均阴性。2月7日(入院第20天)复查胸部CT提示:两肺纤维化病灶,渗出明显减少(图1D)。2月21日(入院第34天),患者痊愈出院,出院时肌力评分(Medical Research Council Score)44分,日常生活能力评定(Barthel Index)90分。



A:1月19日两肺多发靠近胸膜的磨玻璃样改变;B:1月21日两肺弥漫性渗出;C:1月25日两肺渗出明显减轻;D:2月7日两肺渗出病灶基本消失,可见纤维化病灶。

图1 本文病例危重型 COVID-19 患者胸部 CT 影像学表现

Figure 1 Chest imaging picture of the critical ill COVID-19 patient

表1 本文病例危重型 COVID-19 患者用药情况(2020 年 1 月 19 日至 2 月 2 日)

Table 1 Clinical drug use of the critical ill COVID-19 patient (January 19 to February 2, 2020)

项 目	1 月	1 月	1 月	1 月	1 月	1 月	1 月	1 月	1 月	1 月	1 月	1 月	1 月	2 月	2 月
	19 日	20 日	21 日	22 日	23 日	24 日	25 日	26 日	27 日	28 日	29 日	30 日	31 日	1 日	2 日
	(D1)	(D2)	(D3)	(D4)	(D5)	(D6)	(D7)	(D8)	(D9)	(D10)	(D11)	(D12)	(D13)	(D14)	(D15)
体温(℃)	39.6	38.5	37.5	37	37.5	38.3	36.5	36.5	36.8	37.2	37.2	37.1	37.0	37.1	37.3
液体平衡 (mL/24 h)	—	530	1370	180	545	-450	-565	-60	-500	110	70	30	70	10	15
抗菌药物	哌拉西林/他唑巴坦 4.5 g, 1 次/8 h										头孢哌酮/舒巴坦 2.0 g, 1 次/12 h				
抗病毒药物	奥司他韦 75 mg, 2 次/d					洛匹那韦/利托那韦 400 mg/100 mg, 2 次/d α 干扰素 500 万 U 雾化吸入, 2 次/d									
免疫调节剂	人免疫丙种球蛋白 15 g, 1 次/d						胸腺肽 α 1.6 mg, 隔日 1 次								
	甲泼尼龙 80 mg, 1 次/d			甲泼尼龙 40 mg, 1 次/d						甲泼尼龙 20 mg, 1 次/d			甲泼尼龙 10 mg, 1 次/d		
血管活性药物	盐酸去甲肾上腺素 0.02 ~ 0.08 μg · kg ⁻¹ · min ⁻¹														

D: 用药天数.

表2 本文病例危重型 COVID-19 患者实验室检查结果(2020 年 1 月 19 日至 2 月 2 日)

Table 2 Laboratory examination of the critical ill COVID-19 patient (January 19 to February 2, 2020)

检测指标	参考范围	1 月	1 月	1 月	1 月	1 月	1 月	1 月	1 月	1 月	1 月	1 月	2 月	2 月
		19 日	20 日	22 日	23 日	24 日	25 日	26 日	27 日	29 日	31 日	1 日	2 日	
		(D1)	(D2)	(D4)	(D5)	(D6)	(D7)	(D8)	(D9)	(D11)	(D13)	(D14)	(D15)	
白细胞计数(×10 ⁹ /L)	3.5 ~ 9.5	6.9	8.4	7.1	9.2	5.6	2.4	5.2	6.6	14.9	16.3	17.1	17.2	
中性粒细胞比例(%)	40.0 ~ 75.0	92.5	92.3	87.2	89.2	85.7	82.3	89.4	87.5	86.9	91.2	87.0	83.8	
淋巴细胞比例(%)	20.0 ~ 50.0	5.4	6.3	8.5	8.0	11.0	12.6	5.7	5.0	6.0	5.0	3.6	6.2	
淋巴细胞绝对值(×10 ⁹ /L)	1.1 ~ 3.2	0.4	0.5	0.6	0.7	0.6	0.3	0.3	0.3	0.9	0.8	0.6	1.1	
血红蛋白(g/L)	115 ~ 156	123	129	111	107	102	99	92	99	102	105	104	110	
血小板计数(×10 ⁹ /L)	125 ~ 350	125	156	157	177	149	150	189	242	340	363	356	351	
肌酐(μmol/L)	45 ~ 84	58	62	—	57	63	54	43	47	44	46	50	45	
天冬氨酸转氨酶(U/L)	15 ~ 40	56	64	—	31	—	50	31	21	29	37	36	20	
总胆红素(mmol/L)	3.4 ~ 20.5	6.1	5.9	—	6.1	—	9.3	10.6	11.5	11.3	15.7	—	17.9	
乳酸脱氢酶 e(U/L)	100 ~ 198	529	794	—	653	—	452	398	320	202	121	—	—	
血糖(mmol/L)	3.89 ~ 5.83	10.7	7.4	8.9	12.5	10.0	13.7	12.0	11.7	10.5	9.7	9.4	8.4	
肌红蛋白(U/L)	< 106	29.5	—	—	138.5	—	123.0	125.6	102.0	76.0	—	—	—	
D-二聚体(mg/L)	0.00 ~ 0.50	2.05	2.98	—	2.63	2.61	2.61	2.88	2.15	2.01	1.88	—	2.47	
凝血酶原时间(s)	11.0 ~ 14.5	13.6	13.0	—	13.6	14.0	12.0	13.9	12.0	13.7	13.0	13.0	13.0	
活化部分凝血活酶时间(s)	28.0 ~ 42.0	45.3	39.8	—	28.8	32.0	29.2	29.0	28.3	31.2	28.9	26.0	25.8	
降钙素原(ng/mL)	< 0.05	0.39	0.39	—	0.19	0.33	0.23	0.11	0.07	0.06	0.09	0.05	0.06	
C 反应蛋白(mg/L)	< 8.0	188.6	185.0	66.3	23.7	89.2	208.0	76.8	32.8	3.4	11.3	10.9	8.2	
酸碱度	7.35 ~ 7.45	7.44	7.45	7.43	7.46	7.47	7.43	7.44	7.47	7.44	7.48	7.43	7.49	
二氧化碳分压(mmHg)	35 ~ 45	33	32	38	43	42	54	47	46	42	42	48	46	
氧分压(mmHg)	83 ~ 108	80	62	91	57	82	78	123	81	97	111	114	142	
血氧饱和度(%)	93 ~ 98	97	94	98	93	97	97	99	98	98	99	99	99	
碳酸氢根浓度(mmol/L)	22.0 ~ 26.0	23.5	26.0	25.6	29.8	29.9	33.9	30.7	32.6	27.5	30.9	30.2	33.7	
碱剩余(mmol/L)	-3.0 ~ +3.0	-1.6	-3.2	-3.2	6.2	6.1	10.5	7.1	8.8	3.5	7.1	6.8	10.4	
乳酸(mmol/L)	0.5 ~ 1.6	1.0	3.2	1.8	2.9	2.5	1.6	2.1	1.8	1.2	1.3	2.2	1.3	
吸氧浓度	—	0.60	0.90	0.55	0.60	0.55	0.55	0.60	0.45	0.40	0.40	0.40	0.40	
氧合指数	—	133	69	165	95	149	142	205	180	243	278	285	355	

D: 用药天数; “—” 无数据.

激素使用过程中,患者血糖出现一定波动,1月20日激素使用前血糖(均值)7.39 mmol/L,1月21日升高至11.8 mmol/L,1月25日最高值达13.7 mmol/L,激素减量后降至8.4 mmol/L。

2 患者炎症指标动态检测及结果

2.1 患者 T 淋巴细胞亚群动态检测及结果

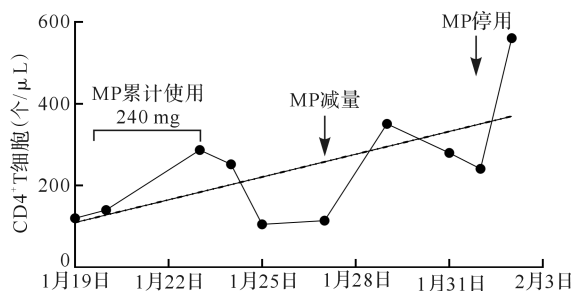
将采集到的外周静脉血(早上10:00,糖皮质激素使用后)用流式细胞仪(BDFACSCanto™,美国)按照说明书进行荧光抗体标记检测,采用美国BD MultiTEST IMK 试剂盒检测。

1月19日(入院第1天)患者外周血CD3⁺T、CD4⁺T、CD8⁺T、NK细胞数较正常值范围明显降低;随着病情改善,CD3⁺T、CD8⁺T和CD4⁺T细胞数量逐渐恢复,呈线性增长趋势(线性拟合方程: $Y = 18.59X + 109.4, P < 0.05$),激素的使用情况导致曲线出现上下波动(表2、图2)。

2.2 患者淋巴细胞因子动态检测及结果

将采集到的外周静脉血(早上10:00,糖皮质激素使用后)分离血浆,采用人Th1/Th2亚群检测试剂盒(杭州塞基生物科技有限公司)进行检测。

1月20日(入院第2天),患者IL-6、IL-10显著高于正常值, γ 干扰素处于正常高值,随后迅速降低;IL-2、IL-4、TNF- α 均在正常值范围。1月24、25日(入院第6、7天),患者IL-6、IL-10首次降至正常值范围(图3,表3)。



GraphPad Prism8 统计软件线性拟合分析, $Y = 18.59X + 109.4, P < 0.05$;MP:甲泼尼龙。

图2 本文病例危重型 COVID-19 患者外周血 CD4⁺ T 细胞数量动态变化

Figure 2 Dynamic changes in the number of CD4⁺ T cells of the critical ill COVID-19 patient

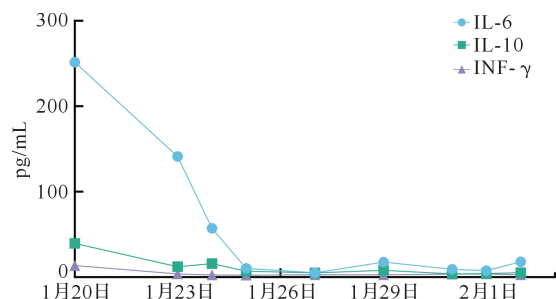


图3 本文病例危重型 COVID-19 患者外周血 IL-6、IL-10、 γ 干扰素水平动态变化

Figure 3 Dynamic changes of IL-6, IL-10, and INF- γ levels of the critical ill COVID-19 patient

表3 本文病例危重型患者 T 淋巴细胞亚群和淋巴细胞因子动态检测结果(2020年1月19日至2月2日)

Table 3 Dynamic changes of T lymphocyte subsets and lymphokines of the critical ill COVID-19 patient (January 19 to February 2, 2020)

检测指标	正常值范围	1月19日 (D1)	1月20日 (D2)	1月23日 (D5)	1月24日 (D6)	1月25日 (D7)	1月27日 (D9)	1月29日 (D11)	1月31日 (D13)	2月1日 (D14)	2月2日 (D15)
CD3 ⁺ T(/ μ L)	770 ~ 2041	192	230	476	324	192	210	585	512	486	869
CD4 ⁺ T(/ μ L)	414 ~ 1123	120	140	287	252	105	114	351	280	246	561
CD8 ⁺ T(/ μ L)	238 ~ 874	68	70	210	78	90	96	207	208	234	308
CD4/CD8	0.7 ~ 2.5	1.76	2.00	1.37	3.23	1.17	1.19	1.70	1.76	1.05	1.82
B 细胞(/ μ L)	90 ~ 560	100	—	81	—	81	51	180	112	187	165
NK 细胞(/ μ L)	150 ~ 1100	80	—	18	—	24	27	126	40	66	44
IL-2 (pg/mL)	1.1 ~ 9.8	—	2.34	1.94	2.34	1.80	1.99	2.05	2.28	2.25	2.25
IL-4 (pg/mL)	0.1 ~ 3.0	—	2.36	2.24	2.17	1.99	2.05	1.81	2.24	2.05	2.24
IL-6 (pg/mL)	1.7 ~ 16.6	—	251.80	141.26	57.06	10.20	5.15	17.58	9.04	7.49	18.00
IL-10 (pg/mL)	2.6 ~ 4.9	—	39.53	12.20	15.84	6.90	4.87	7.84	3.66	4.06	5.04
TNF- α (pg/mL)	0.1 ~ 5.2	—	2.27	1.34	2.54	1.98	1.69	2.12	1.69	1.98	2.02
γ 干扰素 (pg/mL)	1.6 ~ 17.3	—	13.55	3.77	2.61	2.38	2.66	2.66	3.43	3.77	2.66

D:用药天数;“—”无数据。

3 讨论

COVID-19 患者尸体解剖以及外周血流式细胞检测发现肺部存在弥漫性肺泡损伤,肺组织有透明膜形成以及 T 细胞过度激活^[5], IL-6、IL-10 等细胞因子的升高已经被证实^[6]。因此, SARS-CoV-2 的致病机制可能与 MERS-CoV 和 SARS-CoV 一样,除了与病毒快速复制有关,还与大量炎性细胞浸润和促炎性细胞因子/趋化因子应答升高引起的细胞因子风暴有关^[7-9]。有效抗病毒和降低炎症因子风暴带来损害是治疗的目标。尽管洛匹那韦/利托那韦、 α 干扰素目前被用于 COVID-19 患者的抗病毒治疗,但是目前没有来自随机对照研究的证据支持其有效性。糖皮质激素可抑制多种免疫细胞,因此能非常有效地控制炎症和自身免疫性疾病的许多急性表现。动物实验发现,糖皮质激素可降低血清及支气管肺泡灌洗液中 IL-6、IL-10、TGF- β 1 水平从而有效地减轻 SARS-CoV N 蛋白所致的肺部炎症反应^[10]。早期使用激素能够减少急性呼吸窘迫综合征患者中性粒细胞、单核细胞,淋巴细胞的肺内迁移从而降低炎症反应^[11]。上述作用主要与糖皮质激素-反应元件有关。本例患者入院 IL-6、IL-10 水平超过正常上限数倍, γ 干扰素虽然在正常范围但是明显升高,其后随着病情改善,胸片渗出减少,C 反应蛋白、IL-6、IL-10 水平快速下降。除予氧疗、保护性肺通气治疗有关外,很可能与糖皮质激素有关。首先,我们观察到糖皮质激素使用后体温、C 反应蛋白、IL-6、IL-10 水平快速降低;1 月 24 号暂停使用糖皮质激素后 C 反应蛋白由 23.7 mg/L 重新升高至 208 mg/L,重新使用糖皮质激素后又降低。其次,患者外周血 CD4⁺T 细胞数和白细胞数在治疗过程中的波动,也提示与糖皮质激素相关。此外,在洛匹那韦/利托那韦和 α 干扰素等抗病毒药物使用前,患者 CD4⁺T 细胞数已经开始升高且炎症指标已经下降,可能与糖皮质激素的使用有关。

尽管如此,糖皮质激素仍是把双刃剑。Russell 等^[12]认为,糖皮质激素虽然可以抑制肺部炎症,但也会抑制免疫反应和免疫系统对于病毒的清除作用。本例患者入院时淋巴细胞绝对值明显降低,CD4⁺T、CD8⁺T 细胞数量降低明显,考虑与 SARS-CoV-2 感染有关。随着病情好转,患者外周血 CD4⁺T 和 CD8⁺T 数都有升高趋势,糖皮

质激素在减轻炎症的同时,随后几日一定程度上降低 CD4⁺T 细胞数量,随着剂量的调整 CD4⁺T 数量随之波动。CD8⁺T 细胞有类似的表现。糖皮质激素可能是通过促使 T 淋巴细胞迁出循环系统、淋巴组织释放 T 细胞的能力下降、诱导细胞凋亡等降低 CD4⁺T、CD8⁺T 细胞数量。我们也观察到停用激素后,CD4⁺T 数量快速上升,而且激素的使用也没有抑制 CD4⁺T 数量持续升高的趋势。IL-6、IL-10 并没有出现与 CD4⁺T、CD8⁺T 类似的波动,可能由于 IL-6、IL-10 并非单纯由 T 细胞分泌有关。我们观察到过早停用糖皮质激素可能引起 C 反应蛋白等炎症指标升高,也有研究表明过早停用糖皮质激素与不良的临床预后相关^[13]。本例患者使用甲泼尼龙 80 mg/d,2 d,然后逐级降至 40、20、10 mg 能够快速控制炎症,但是存在 T 淋巴细胞数量降低导致感染的风险,及时停用激素有助于 T 淋巴细胞数量恢复。我们通过监测患者治疗过程中血糖的变化发现随着激素减量后似乎血糖更加平稳。出院时 MRC 评分 44 分,ADL 评分 90 分,表明日常生活能够基本自理。本例患者下呼吸道 SARS-CoV-2 RNA 清除了 18 d,粪便 SARS-CoV-2 RNA 清除用了 20 d,因为缺少必要的危重 COVID-19 患者数据作为对照,并不能得出激素的使用会延长 SARS-CoV-2 RNA 排出时间的结论。

综上所述,在缺少有效抗病毒药物的情况下,危重型 COVID-19 患者早期使用合适剂量的糖皮质激素能够迅速降低炎症反应程度、改善临床症状,但须警惕糖皮质激素导致的 T 细胞数量降低,一旦发现及时激素减量或停用。

参考文献

- [1] World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports [EB/OL]. [2020-02-22]. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>.
- [2] 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. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
- [3] 中华人民共和国卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)[S/OL]. 国卫办医函[2020]103号,(2020-02-19)[2020-2-28]. <http://www.nhc.gov.cn/zygj/s7653p/202002/>

- 8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2. shtml.
- National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment of novel coronavirus pneumonia (Trial version 6) [S/OL]. No. 103[2020] of the General Office of the National Health Commission, (2020-02-19) [2020-2-28]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>. (in Chinese)
- [4] RUSSELL C D, MILLAR J E, BAILLIE J K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury [J]. **Lancet**, 2020, 395 (10223):473-475. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30317-2.
- [5] XU Z, SHI L, WANG Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome[J]. **Lancet Respir Med**, 2020. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- [6] 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. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [7] CHANNAPPANAVAR R, PERLMAN S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology [J]. **Semin Immunopathol**, 2017, 39 (5):529-539. DOI:10.1007/s00281-017-0629-x.
- [8] WONG C K, LAM C W, WU A K, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome [J]. **Clin Exp Immunol**, 2004, 136 (1):95-103. DOI:10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x.
- [9] MAHALLAWI W H, KHABOUR O F, ZHANG Q, et al. MERS-CoV infection in humans is associated with a pro-inflammatory Th1 and Th17 cytokine profile[J]. **Cytokine**, 2018, 104:8-13. DOI:10.1016/j.cyt.2018.01.025.
- [10] 郝东,何礼贤,瞿介明,等. SARS 冠状病毒 N 蛋白致大鼠肺部炎症及糖皮质激素对其的作用[J]. **中华内科杂志**, 2005, 44 (12):890-893.
- HAO Dong, HE Lixian, QU Jieming, et al. A study of pulmonary inflammatory reaction induced by N-protein of SARS-CoV in rat models and effects of glucocorticoids on it [J]. **Chinese Journal of Internal Medicine**, 2005, 44 (12):890-893. (in Chinese)
- [11] BURNHAM E L, JANSSEN W J, RICHES D W, et al. The fibroproliferative response in acute respiratory distress syndrome: mechanisms and clinical significance[J]. **Eur Respir J**, 2014, 43 (1):276-285. DOI:10.1183/09031936.00196412.
- [12] RUSSELL C D, MILLAR J E, BAILLIE J K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury [J]. **Lancet**, 2020, 395 (10223):473-475. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30317-2.
- [13] MEDURI G U, BRIDGES L, SHIH M C, et al. Prolonged glucocorticoid treatment is associated with improved ARDS outcomes: analysis of individual patients' data from four randomized trials and trial-level meta-analysis of the updated literature [J]. **Intensive Care Med**, 2016, 42 (5):829-840. DOI:10.1007/s00134-015-4095-4.

[本文编审 徐凯进 余方]