

# 1 例合并急性脑梗死和下肢静脉血栓的危重型 新型冠状病毒肺炎病例报告

刘志军, 陈平, 李慧, 贺新良, 张建初<sup>△</sup>

华中科技大学同济医学院附属协和医院西院呼吸与危重症医学科, 武汉 430056

**关键词:**新型冠状病毒肺炎; 脑梗死; 静脉血栓; 治疗

**中图分类号:**R512.99 **DOI:**10.3870/j.issn.1672-0741.2020.02.001

2019 年 12 月以来,湖北省武汉市发现多例新型冠状病毒肺炎(novel coronavirus pneumonia, NCP)患者,随着疫情的不断蔓延,世界各地相继确诊该类病例<sup>[1-2]</sup>。世界卫生组织将新型冠状病毒肺炎命名为冠状病毒性肺炎-19(COVID-19),并指出当患者高龄或合并基础疾病时,其病情严重、死亡率高<sup>[3]</sup>。现报告 1 例同时合并急性脑梗死和下肢静脉血栓的危重型 COVID-19 患者,经过抗病毒、抗感染、呼吸支持、抗凝等综合性治疗后,患者脑梗死病情稳定,达到 COVID-19 出院标准治愈出院。

## 1 病例资料

患者,女,44 岁,公司会计,长期居住武汉,2020 年 1 月 28 日因“干咳 11 d,发热伴呼吸困难 7 d”收入我院。患者自诉入院 11 d 前出现咳嗽,以干咳为主,未予治疗;7 d 前开始出现发热,测体温最高 38.9℃,伴呼吸困难、气促及胸闷,于武汉市武昌医院及湖北省人民医院就诊,给予治疗(具体不详)后无好转,呼吸困难、胸闷进行性加重。于我院急诊行肺部 CT 检查示“双肺弥漫性磨玻璃样病变”,予以抗病毒及抗感染等治疗后由急诊收入病房。

患者既往无高血压、糖尿病、冠心病等病史。入院后体格检查:体温 37.8℃,脉搏 59 次/min,呼吸 25 次/min,血压 121/68 mmHg,神志清楚,精神差,咽部充血,呼吸急促,双肺呼吸音粗糙,未闻及明显干湿罗音,心脏和腹部检查未发现明显异常,双下肢无水肿,神经系统检查未见明显异常。入院后完善相关检查,1 月 28 日查血常规:白细胞  $9.43 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞  $8.71 \times 10^9/L$ (92.4%)(↑),淋巴细胞

$0.47 \times 10^9/L$ (5.0%)(↓);C 反应蛋白(CRP)108.95 mg/L(↑);降钙素原(PCT)0.14 ng/mL(↑);红细胞沉降率(ESR)117 mm/h(↑),铁蛋白 545 mg/mL(↑);D-二聚体  $> 8$  ng/mL(↑);肝功能:白蛋白 29.6 g/L(↓),天门冬氨酸氨基转移酶(AST)70 U/L(↑),丙氨酸氨基转移酶(ALT)127 U/L(↑);血气分析(经鼻高流量吸氧:流速 40 L/min,氧浓度 60%):pH 7.46,氧分压 117 mmHg,二氧化碳分压 44 mmHg,乳酸 1.2 mmol/L;血脂、肾功能、心肌梗死三项、BNP 等指标正常。痰培养及血培养、肺炎支原体和衣原体 IgM、结核分枝杆菌 IgM 及 IgG 抗体、甲乙型流感及呼吸道合胞病毒 RNA 均为阴性。入院诊断为新型冠状病毒肺炎危重型,予以呼吸支持[1 月 28 日经鼻高流量吸氧(流速 40 L/min,氧浓度 60%),1 月 30 日改为无创呼吸机辅助呼吸(S/T 模式),2 月 16 日成功脱机改为鼻导管 4 L/min 吸氧],小剂量激素(甲强龙 40 mg/12 h 静滴,3 d 后减半至 40 mg/d,3 d 后改为 20 mg/d,直至 3 d 后停用),人血丙种球蛋白(15 g/d 静滴,3 d 后改为 5 g/d 静滴 3 d),阿比多尔联合洛匹那韦/利脱那韦(克立芝)抗病毒,百令胶囊、胸腺五肽及乙酰半胱氨酸泡腾片提升免疫力和抗肺纤维化,同时予以美罗培南(1 g/8 h 静滴)、利奈唑胺葡萄糖注射液(0.6 g/12 h 静滴)联合抗感染。2 月 6 日抗生素调整为舒普深(3.0 g/12 h 静滴)。

治疗过程中,患者于 1 月 29 日早晨醒来后出现右侧肢体无力伴有言语障碍。神经系统检查:神志清楚,混合性失语,双瞳孔等大等圆,直径约 3 mm,对光反射灵敏,右侧中枢性面舌瘫,颈软,右侧肢体肌力 0 级,左侧肢体可见自主活动,右侧面部及肢体浅感觉减退,右侧病理征(+),右侧指鼻和跟膝胫试验无法完成,kernig 征(-)。因患者生命体征不稳

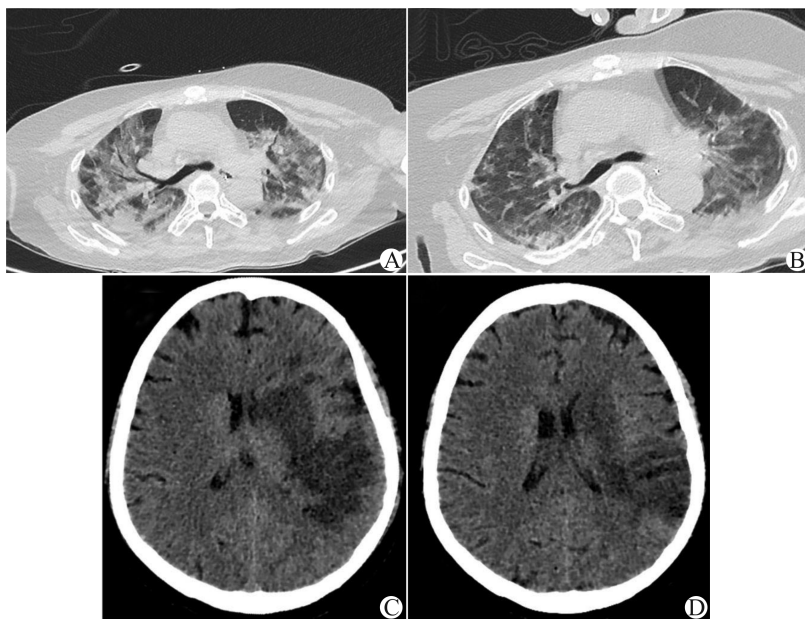
刘志军,男,1987 年生,主治医师,医学博士,E-mail:liuzhijunhubei@163.com

<sup>△</sup>通讯作者,Corresponding author, E-mail: zsn0928@163.com

且呼吸参数较高,无法进行头部CT检查,治疗上暂给予调脂稳斑、脱水、护脑、护胃及营养神经等对症治疗。2月4日床旁下肢彩超示“右下肢静脉系统(右侧股浅静脉、腘静脉、腓静脉及腓肠肌静脉)广泛血栓形成”,给予低分子肝素(4000 U/12 h皮下注射)抗凝。2月6日行头颅CT检查示:左侧额顶颞及基底节见大片低密度影,多考虑缺血性改变,左侧侧脑室受压,中线结构局部右偏约3 mm(图1)。当即调整脱水降颅压方案,并请介入科会诊后急诊行右下肢静脉滤器植入术。2月18日复查血常规:白细胞  $14.85 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞  $7.59 \times 10^9/L$

(82.10%),淋巴细胞  $0.80 \times 10^9/L$  (8.7%);CRP  $0.52 \text{ mg/L}$ ;PCT  $0.10 \text{ ng/mL}$ ;ESR  $15 \text{ mm/h}$ ;D-二聚体  $> 2.14 \text{ ng/mL}$ 。2月19日复查头肺部CT示:①左侧额顶颞及基底节见大片低密度影,左侧侧脑室受压程度减轻,中线结构大致居中;②双肺多发弥漫分布的片状实变影和斑片状磨玻璃影,较前病灶明显吸收(图1)。

2月3日患者咽拭子新型冠状病毒核酸检测为阳性,2月7日、12日、18日、19日共4次复查病毒核酸为阴性,且患者体温正常,无咳嗽气促等不适,脑梗死病情稳定,达到COVID-19出院标准,治愈出院。



A:肺部CT(2月6日);B:肺部CT(2月19日);C:颅脑CT(2月6日);D:颅脑CT(2月19日)

图1 患者住院期间肺部和头颅CT图像的变化

Fig. 1 Changes of CT images in lung and brain during hospitalization

## 2 讨论

新型冠状病毒是过去20年里人群中出现的第3种冠状病毒,它的出现引起了全球公共卫生危机。相比于2003年的SARS(Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS)和2012年的MERS(Middle East Respiratory Syndrome, MERS)病毒,新型冠状病毒在人群中具有更强的传播力<sup>[4]</sup>。新型冠状病毒的传播途径主要通过呼吸道飞沫和密切接触传播,在相对封闭的环境中长时间暴露于高浓度气溶胶情况下还存在经气溶胶传播的可能,而粪-口等传播途径尚待进一步明确。目前COVID-19发病机制仍不明确,亦无特效治疗方法。老龄以及合并有慢性基础疾病的COVID-19患者病情较为严重,死亡率较高<sup>[5]</sup>。

本病例没有明确的COVID-19接触史,考虑到患者入院前在外院行输液治疗,发生交叉感染的可能性较大。根据国家卫生健康委员会印发的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》(试行第六版)提到的危重型标准,该患者入院时有明显呼吸困难,血气分析提示I型呼吸衰竭,且需要机械通气,故诊断为COVID-19危重型。对于本病例的治疗,除了呼吸支持外,主要采用了口服阿比多尔和克力芝抗病毒,并在出现氧合指数下降的情况下短期使用小剂量激素和丙种球蛋白治疗。

D-二聚体是反映机体炎症反应和凝血系统激活的重要指标。Tang等<sup>[6]</sup>研究提示COVID-19可出现与血栓形成有关的病理过程,患者可能发生静脉和动脉血栓栓塞以及D-二聚体水平异常升高。本病例病程中也出现D-二聚体明显升高,表明患者体

内血液处于高凝状态。Klok 等<sup>[7]</sup>对 184 例来自荷兰多家医院 ICU 的 COVID-19 重症患者进行临床分析发现:在所有患者均接受标准预防血栓的措施下,血栓事件的总体发生率为 31.0%,其中肺栓塞和下肢深静脉血栓为 27.0%,而缺血性卒中中发生率为 3.7%。此外研究者也发现凝血酶原时间(PT) $> 3$  s 或 APTT $> 5$  s 是血栓并发症的独立预测因子<sup>[7]</sup>。因此凝血异常可能是 COVID-19 导致缺血性卒中和血栓栓塞症的始动因子。

尽管目前对于 COVID-19 引起血栓形成的具体机制仍不清楚。它可能与感染本身或免疫系统对病毒的反应有关。多数研究认为 COVID-19 可能与促炎细胞因子有关,促炎细胞因子诱导内皮细胞和单核细胞活化,并表达组织因子,从而导致凝血活化和凝血酶的产生,循环中游离的凝血酶可激活血小板并导致血栓形成。除了体内持续的炎症反应,COVID-19 患者出现的高凝状态还可能与以下几种因素有关:① COVID-19 病毒直接攻击肺组织和外周血管导致血管内皮损伤;② 凝血功能障碍可增强免疫反应,两者形成反馈机制;③ 抗磷脂抗体(aPL)等物质的产生<sup>[8-9]</sup>。可见 COVID-19 相关的缺血性卒中可能发生在机体高凝状态下,建议尽早启动抗凝治疗。早期启动抗凝治疗可能有助于减少患者的血栓栓塞与 COVID-19 相关的缺血性卒中发生,但同时必须与颅内出血的风险保持平衡。

COVID-19 相关的缺血性卒中在中国的发生率约为 5%<sup>[10]</sup>。来自美国纽约的一篇报道中,COVID-19 相关的缺血性卒中病例多为年轻患者且多为大血管堵塞所致<sup>[11]</sup>。2004 年一项来自新加坡的研究发现 SARS 相关的缺血性卒中也会引起颅内大血管堵塞<sup>[12]</sup>。本例患者住院期间发生急性大面积脑梗死,虽然受制于条件限制无法对颅内血管进行评估,无法做出准确的 TOAST 分型,但后续检查表明梗死面积大,可能也与大血管堵塞有关。

通过对本病例分析,说明对于 COVID-19 患者,尤其是重型和危重型患者,应积极进行静脉血栓栓塞症(VTE)风险评估,若经评估为 VTE 高危患者,需常规应用抗凝药物预防血栓形成,并指导患者卧床期间多活动下肢,鼓励患者下床活动,减少或避免

深静脉血栓形成。此外,当患者出现神经系统症状时应尽快完善神经系统检查和颅脑 CT 等相关检查,请神经内科专科会诊后予以溶栓或取栓及药物保守治疗,若条件允许可请神经康复医师指导患者进行恢复期的康复训练。总的来说,新型冠状病毒感染会累及全身多个脏器和系统,这给 COVID-19 的预防和控制带来了相当大的挑战,它的治疗应是多学科的联合治疗。

## 参 考 文 献

- [1] Yoo J H, Hong S T. The outbreak cases with the novel coronavirus suggest upgraded quarantine and isolation in Korea [J]. *J Korean Med Sci*, 2020, 35(5): e62.
- [2] Anita P, Jernigan D B, Abdirizak F, et al. Initial public health response and interim clinical guidance for the 2019 novel coronavirus outbreak-United States, December 31, 2019-February 4, 2020 [J]. *Am J Transplant*, 2020, 20(3): 889-895.
- [3] World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected; interim guidance [EB/OL]. (2020-01-28) [2020-03-15]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330893>.
- [4] Yi Y, Lagniton P N P, Ye S, et al. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease [J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(10): 1753-1766.
- [5] Eurosurveillance Editorial Team. Updated rapid risk assessment from ECDC on the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic; increased transmission in the EU/EEA and the UK [J/OL]. *Euro Surveill*, 2020, 25(10): pii = 2003121. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2003121>.
- [6] Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia [J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(4): 844-847.
- [7] Klok F A, Kruip M, van der Meer N J M, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 [J]. *Thromb Res*, 2020 Apr 10. pii: S0049-3848(20)30120-1.
- [8] Cao W, Li T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis [J]. *Cell Res*, 2020, 30(5): 367-369.
- [9] Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with covid-19 [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(17): e38.
- [10] Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China [J/OL]. *JAMA Neurol*, 2020 Apr 10. doi: 10.1001/jama-neurol.2020.1127.
- [11] Oxley T J, Mocco J, Majidi S, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of covid-19 in the young [J/OL]. *N Engl J Med*, 2020 Apr 28. doi: 10.1056/NEJMc2009787.
- [12] Umaphathi T, Kor AC, Venketasubramanian N, et al. Large artery ischaemic stroke in severe acute respiratory syndrome (SARS) [J]. *J Neurol*, 2004, 251(10): 1227-1231.

(2020-03-30 收稿)

## 声 明

本文内容已经过同行评议,以优先出版方式在线发表,可作为有效引用数据。由于优先发表的内容尚未完成规范的编校流程,故本文最终以印刷版及基于印刷版的网络版为准。

特此声明。

《华中科技大学学报(医学版)》编辑部