

新型冠状病毒肺炎 11 例临床特征及治疗方法

陈颖, 李先鹏, 姜玉华, 汪一萍, 俞万钧

【摘要】目的 总结新型冠状病毒肺炎(NCP)患者的临床特征及治疗方法。**方法** 对2020年1月20日至2月7日宁波市鄞州人民医院收治的11例NCP患者的临床特征、实验室检查、影像学检查及治疗方案进行分析。**结果** 11例患者中,1例为武汉当地人,6例直接与武汉当地人接触,其余4例为上述病例的密切接触者。主要临床症状为发热、咳嗽、咳痰及咽痛,可伴有纳差、恶心呕吐、头痛及腹泻。病程中有白细胞下降,淋巴细胞比例下降,转氨酶升高,白蛋白及前白蛋白水平降低,CD8阳性的T细胞比例轻度升高等。经 α -干扰素注射液雾化、洛匹那韦利托那韦片联合盐酸阿比多尔片、中药抗病毒治疗,以及抗炎、营养支持等治疗,所有患者症状均缓解,未进展为重症病例。**结论** 加强对NCP临床特征及诊疗方案的认识,正确评估患者,尽早隔离及治疗,严密观察各项症状及并发症,对危重症患者早期识别,早期干预,有利于改善患者的症状及预后。

【关键词】 肺炎;新型冠状病毒肺炎;COVID-19;临床特征;治疗

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2020.02.003

【中图分类号】 R563.1⁹ **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2020)02-0149-05

Clinical features and treatment of 11 cases of COVID-19

CHEN Ying, LI Xianpeng, Jiang Yuhua, WANG Yiping, YU Wanjun. (Ningbo Yinzhou People's Hospital, Ningbo 315040, Zhejiang, China)

Corresponding author: YU Wanjun, Email: nbywj2008@aliyun.com

【Abstract】Objective To summarize the clinical features and therapy methods on patients with COVID-19 in Ningbo Yinzhou People's Hospital. **Methods** To analyze the clinical characteristics, laboratory examination, imaging examination and treatment methods of 11 patients with COVID-19. **Results** Among 11 cases, one case was a local person of Wuhan city, and six cases had been to Wuhan or closely contacted with Wuhan citizen, while 4 cases were family members of the patients diagnosed. The patients had several main clinical symptoms, including fever, cough, expectoration, pharyngalgia, inappetence, nausea and vomiting, headache and diarrhea. White blood cell count, ratio of lymphocyte, albumin and proalbumin decreased, while the aminophosphatase and CD8⁺ cell count increased. The clinical symptoms and related laboratory features both improved by using interferon, lopina-velitonavir, Chinese traditional medicine and nutrient therapy. **Conclusions** It is important to strengthen the understanding of the clinical features and diagnosis and treatment methods of COVID-19. For the potential infectious patients, it is important to detect, isolate as soon as possible and to closely observe various symptoms and complications. The earlier detection and evaluation play a crucial role in the severe cases. The mortality and prognosis would be improved by timely medical care.

【Key words】 Pneumonia; Novel coronavirus pneumonia; COVID-19; Clinical feature; Treatment

[*Modern Practical Medicine*, 2020,32(2):149-153]

自2019年12月起,湖北省武汉市发现多起病毒性肺炎病例,经相关病毒分型检测,2月11日国际病毒分类委员会将新型冠状病毒命名为“SARS-CoV-2”。随着春节期间湖北省人口的流动返乡,全国确诊新型冠状病毒肺炎(NCP)的患者逐渐增加。宁波市鄞州

人民医院作为NCP的定点收治医院,截止到投稿前共收治确诊NCP患者11例,现将其临床特征及治疗方法报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2020年1月20日至2月7日宁波市鄞州人民医院隔离病房收治的11例NCP患者。诊断标准:入选患者均符合《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第5版 修正版)》的标准,符合流行病

作者单位: 315040 宁波,宁波市鄞州人民医院

通信作者: 俞万钧,主任医师,博士学位,博士生导师,浙江省医学会呼吸病学分会委员,宁波市医学会呼吸病学分会副主任委员。
Email nbywj2008@aliyun.com

学史,有发热和/或上呼吸道感染的症状,痰或咽拭子新型冠状病毒核酸检测阳性,采用反转录聚合酶链反应(RT-PCR)方法,先由本院PCR实验室初筛新型冠状病毒核酸阳性,再由宁波市疾病预防控制中心复核新型冠状病毒核酸阳性。

1.2 方法 采用综合治疗方法对患者进行治疗。(1)所有患者都给予单间隔离,飞沫隔离,辅以空气隔离及接触隔离。(2)氧疗。(3)抗病毒:重组人干扰素 α -2b注射液 500万IU雾化吸入,2次/d;洛匹那韦利托那韦片2粒口服,2次/d;盐酸阿比多尔片2粒口服,3次/d;中药或中成药治疗。(4)抗炎。(5)化痰:氨溴索注射液30mg,2次/d,静脉滴注;或氨溴索口服液10ml口服,3次/d。(6)肠道生态制剂。(7)营养支持。(8)2例高热不退症状较重的患者及1例肺部炎症较重的患者使用甲强龙针40mg,静脉滴注,1d/次,治疗3~5d,丙种球蛋白20g,静脉滴注,1d/次,治疗5d。

1.3 观察指标 (1)患者一般情况:年龄、性别、流行病学资料等;(2)症状及临床特点:体温、上呼吸道感染症状、咳嗽咳痰及消化道症状等;(3)实验室检查:血常规、超敏C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、细胞免疫功能、血清生化指标及血气分析数据等。(4)影像学检查:X线胸片或肺部CT;(5)治愈标准:两次咽拭子或痰标本(两次间隔不小于24h)查新型冠状病毒核酸检测阴性,1次大便新型冠状病毒核酸检测阴性,胸部CT提示肺部炎症吸收,临床症状消失。

2 结果

2.1 一般情况及流行病学资料 11例患者中,男6例,女5例,其中1例为儿童,年龄12岁;其余患者年龄30~70岁;1例伴有脂肪肝基础,1例伴有自身免疫性肝病基础,1例伴有慢性乙型肝炎基础,1例伴有糖尿病基础。其中1例为武汉当地人,6例直接与武汉当地人接触(出差去武汉或与武汉过来的人接触),其余4例为上述病例的密切接触者。11例患者中有3对患者为夫妻关系,1例儿童为其中1对夫妻的孩子。11例患者中从接触疫区人群或确诊患者到发病的时间为2~10d,平均5.5d。

2.2 主要临床症状及临床特点

2.2.1 主要临床症状 11例患者中,发热8例,其中4例体温 $>38.5^{\circ}\text{C}$,咳嗽咳痰7例,咽痛或咽部不适

3例,胸闷2例(轻度),纳差3例,恶心呕吐4例,头痛1例,腹泻3例,眼部分泌物增多2例,无明显症状的2例。

2.2.2 起病至就诊、使用抗病毒药物的时间 11例患者中,起病至就诊时间为1~4d,平均1.7d;除1例儿童患者未使用抗病毒药物,其余患者起病至使用抗病毒药物的时间为1~4d,平均2.6d。

2.2.3 起病至体温正常时间 除3例没有发热症状的患者外,其余患者起病至体温正常时间为5~15d,平均9.5d。

2.2.4 起病至出院时间 截止到2月12日,有5例患者达到出院标准出院,起病到出院时间为13~24d,平均16.5d。

2.3 实验室检查特点

2.3.1 起病早期(1~3d) (1)血常规:1例白细胞升高($9.9\times 10^9/\text{L}$),2例减少[($2.5\sim 3.1$) $\times 10^9/\text{L}$],8例正常;5例淋巴细胞百分比减少(13.7%~17.4%),1例血小板计数减少($100\times 10^9/\text{L}$)。 (2)1例CRP升高(55.5mg/L),10例正常。 (3)4例PCT升高(轻度, $<0.5\mu\text{g/L}$),正常5例。 (4)血清生化指标:1例肝功能异常[丙氨酸氨基转移酶(ALT)为56~74U/L],5例白蛋白下降($34\sim 38.5\text{g/L}$),4例前白蛋白下降($101\sim 214.2\text{mg/L}$)。 (5)1例CD8阳性T细胞比例升高(38.94%);(6)血气分析:2例氧分压(PaO_2)下降,分别为62和74mmHg($1\text{mmHg}\approx 0.133\text{kPa}$);无 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2\leq 300\text{mmHg}$ 病例。

2.3.2 起病中期(4~10d) (1)血常规:白细胞水平均为正常水平,2例淋巴细胞百分比减少(12.3%~18.6%),无血小板计数减少病例。 (2)2例CRP升高(8.84~114.73mg/L)。 (3)1例PCT升高(0.09 $\mu\text{g/L}$)。 (4)血清生化指标:3例肝功能异常(ALT52~282U/L),4例白蛋白下降(28.7~38.6g/L),7例前白蛋白下降(63~161g/L)。 (5)2例CD8阳性T细胞比例升高(39.25%~40.04%)。 (6)粪便冠状病毒核酸检测有4例可在粪便中检测到新型冠状病毒核酸。

2.3.3 起病后期($>10\text{d}$) (1)血常规:3例白细胞减少[($2.4\sim 3.1$) $\times 10^9/\text{L}$],8例正常;1例淋巴细胞百分比减少(22.2%),1例血小板计数减少($115\times 10^9/\text{L}$)。 (2)4例CRP升高(轻度,11.6~20.4mg/L)。 (3)6例PCT升高(轻度, $<0.5\mu\text{g/L}$)。 (4)血清生化指标:1例肝功能异常(ALT102U/L),6例白蛋白下降(27.2

~39.9g/L),7例前白蛋白下降(107.5~200.4mg/L)。(5) 1例CD8阳性T细胞比例升高(39.75%),1例CD4阳性T细胞比例下降(27.08%)。

2.4 胸部影像学表现

2.4.1 起病早期(1~3d) 11例患者中,7例行胸部CT或胸片检查,提示单侧或双侧肺炎,磨玻璃样或多发小斑片影,以两下肺为主,胸腔积液未见。4例胸部CT或胸片无明显改变。

2.4.2 起病中期(3~10d) 7例胸部影像学有变化的患者起病中期行胸部CT复查均未见病灶进展。

2.4.3 起病后期(>10d) 所有胸部影像学有变化的患者均提示肺炎吸收。

2.5 转归 11例患者临床症状均好转,未发展为重症病例。截止到2月12日,有5例患者临床症状消失,两次痰标本查新型冠状病毒核酸检测阴性,1次大便标本新型冠状病毒核酸检测阴性,肺部CT提示病灶明显吸收,达到解除隔离和出院标准。

3 讨论

3.1 NCP的传播方式 目前已知感染人的冠状病毒除了本次发现的新型冠状病毒之外还有6种。其中4种在人群中较为常见,致病性较低,一般仅引起类似普通感冒的轻微呼吸道症状;另外两种是引起SARS的冠状病毒和MERS的冠状病毒。SARS-CoV主要通过密切接触和呼吸道传播两种方式,且人传人的能力较强;MERS-CoV亦主要表现为人传人的方式传播^[1],且传播速度快、范围广;新型冠状病毒与上述两种病毒表现为类似的传播方式,主要传染源是新型冠状病毒感染的患者和无症状携带者,传播途径为呼吸道传播及密切接触传播^[2]。本文有3例患者发病过程中出现腹泻,4例患者大便中新型冠状病毒核酸检测阳性,提示新型冠状病毒可能通过消化道传播。在疾病的治疗后期,部分患者痰多次核酸检测阴性,提示新型冠状病毒可能侵袭消化道上皮细胞尤其是小肠和结肠的上皮细胞,导致消化道中的病毒清除缓慢,但这需要进一步证据如粪便中新型冠状病毒的分离或消化道上皮细胞的活检证实。依赖于早期发现和检测,11例患者中有2例为无症状的阳性检测病例,近期亦有多数新闻报道发现无症状阳性检测患者传染

密切接触者的案例,可能与大部分患者为轻症有关。目前对于无症状的阳性检测病例的传播能力仍在持续观察中,需要大规模的流行病学调查证实。

3.2 NCP的临床特点 发热为常见的症状,也有部分患者无发热及其他明显的临床症状,仅在作为高危人群筛查中检测出痰或咽拭子新型冠状病毒核酸阳性。除了发热、咳嗽及咳痰等,上呼吸道感染的症状也常见,但一般以干咳为主,咳痰量不多;另外,部分患者出现纳差、恶心呕吐及腹泻等消化道症状,提示新型冠状病毒可能侵袭消化道上皮细胞,也可能与急性病毒感染引起的全身炎症反应有关。普通型患者经过治疗后上述症状会逐渐减轻至消失,如病情进一步加重,可出现体温持续升高,胸闷气促、咳嗽咳痰加重,甚至出现咯血、呼吸困难、氧饱和度及动脉血PaO₂下降^[3]。

3.3 NCP的实验室检查和影像学检查 新型冠状病毒主要侵犯下呼吸道腺泡细胞,故取到合格的下呼吸道分泌物标本行病毒核酸检测是诊断新型冠状病毒感染的关键。但是大部分患者早期干咳无痰,这可能造成鼻咽拭子的阳性检测率低下。笔者早期收治的1例高度疑似患者曾经出现了3次咽拭子和痰核酸检测阴性,在改进了标本采取方式,建议患者持续咳嗽2~3min,以深部痰为主进行检测后,患者痰核酸检测又呈现阳性。因此,建议针对此类患者进行深部痰核酸检测联合肺部CT可能提高诊断的准确度、减少漏诊。同样,在判断患者是否达到出院标准的评估上,正确留取痰标本,保证检测结果的准确性显的更为重要。

在疾病早期,笔者观察到患者明显下降的血清和生化指标有血白细胞总数、淋巴细胞总数和比值、白蛋白、前白蛋白水平及PaO₂。白蛋白及前白蛋白会有一个进行性下降的过程,并且随着恢复期的到来,上述指标能逐渐恢复到正常水平。在疾病的中后期,部分患者的肝功能会有轻至中度改变,这可能与药物、患者本身的基础肝病史有关。洛匹那韦利托那韦片有导致肝功能损伤的不良反应,停药后患者肝功能好转。

合并肺炎的患者,早期的影像学表现为多发小斑片影,肺外带为主,如疾病进展,可能进展为多发大片磨玻璃影及合并间质改变,吸收期表现为间质改变合并磨玻璃影^[4]。

3.4 NCP的治疗体会 对于新型冠状病毒感染,至今无特效的抗病毒药物与疫苗^[5]。主要是对症治疗

及应用可能有效的调节免疫及抗病毒药物。笔者在疾病的早期,应用了抗艾滋病药物洛匹那韦利托那韦片,并且发现大部分发热的患者用药后体温均得到了控制,这说明早期应用抗病毒药物对控制疾病进展、减少住院时间是有利的。洛匹那韦是一种新型的蛋白酶抑制剂,通过阻断 Gag-Pol 聚蛋白的分裂达到抗病毒作用,洛匹那韦主要通过细胞色素 P450 3A 代谢,利托那韦是 CYP3A 抑制剂,竞争性抑制洛匹那韦的代谢,可以增强洛匹那韦的吸收利用,增强药物治疗效果^[6]。目前的体外研究表明,洛匹那韦利托那韦能够抑制 MERS-CoV 及 SARS-CoV 的复制而发挥抗病毒作用^[7],但因新型冠状病毒与上述冠状病毒有区别^[2],故药物的治疗效果还需要通过更多的临床病例观察来验证。但是,在洛匹那韦利托那韦的治疗过程中,笔者观察到有 2 例患者出现了恶心及呕吐,1 例出现腹泻,1 例出现头痛及肝功能异常,并且出现上述症状的患者起病早期无类似的症状及既往病史,这符合洛匹那韦利托那韦片的不良反应说明,在停药后患者的不良反应症状均缓解,肝功能异常好转。因此,在用药时需充分考虑到药物可能出现的不良反应,某些严重的不良反应可能导致患者的依从性变差,或者引发其他影响或终止治疗方案的不良反应,从而对疾病的治疗带来不利影响。

随着全国对新型冠状病毒研究的深入,有学者发现另一抗病毒药物阿比多尔片对 NCP 可能有效。阿比多尔是一种具有免疫增强作用的非核苷类广谱抗病毒药物,2006 年在中国获准上市,用于治疗甲、乙型流感病毒引起的上呼吸道感染。但是体内和体外实验证实,阿比多尔片对其他多种呼吸道病毒均有抑制作用,其中包括冠状病毒。2004 年一项针对阿比多尔片抗 SARS-CoV 的体外研究表明,阿比多尔对于 SARS-CoV 有明显的抑制作用,并且阿比多尔能够产生类似干扰素的免疫调节作用,通过激活巨噬细胞及调节炎症因子水平,达到抗病毒作用^[8,9]。本研究对大部分具有临床症状的患者联合使用了洛匹那韦利托那韦片和阿比多尔片,发现体温、呼吸道症状和影像学均有改善,减少了治疗及住院时间。

有研究表明,在病毒性肺炎的治疗过程中,对于进展为重症肺炎的患者,早期应用激素、丙种球蛋白及无创呼吸机可以降低病死率,提高治愈率^[3],但需注意权衡利弊,注意激素不良反应的发生。早在 2003

年 SARS 疫情发生之时,在全无经验的情况下,糖皮质激素被大量用于 SARS 的紧急治疗,诸多患者治愈后出现股骨头坏死症状,以及肺功能障碍及其他药物不良作用^[8],这些药物不良反应对于患者长期生活质量有极大的影响。并且,大量应用糖皮质激素会抑制机体的免疫反应,从而延缓病毒清除的速度。因此,对于 NCP 患者,早期不建议应用激素治疗;对于重症患者,可考虑早期应用小剂量糖皮质激素,如甲泼尼龙 40~80 mg/d,疗程 5 d^[10]。另有研究表明,在治疗成人急性病毒性肺炎患者中采用大剂量丙种球蛋白冲击疗法能够有效缓解炎症反应,以改善患者临床症状及肺功能^[11]。对重症患者可酌情早期静脉输注免疫球蛋白 0.25~0.50 g·kg⁻¹·d⁻¹,疗程 3~5 d^[10]。

本研究 11 例患者中,其中 2 例体温持续升高,乏力纳差等全身症状较重,1 例 70 岁合并糖尿病患者虽体温不高,但肺部病变较重,均予丙种球蛋白 20 g 连续治疗,共 5 d,同时辅以小剂量激素 3~5 d,体温明显下降,临床症状好转,肺部炎症未进展;可见丙种球蛋白对于减轻症状、缩短病程有明显的效果。

对于所有肺部影像学改变的患者,笔者均给予了吸氧疗法。对于肺部炎症较重,血气分析提示低氧血症的患者,给予高流量湿化氧疗,以纠正患者的缺氧状态,缓解呼吸困难等症状,保护人体的重要器官,减少并发症的发生。因高流量氧疗持续冲刷患者鼻咽部解剖死腔,能减少呼吸做功,降低氧耗;而经充分加温、湿化后的气体能保护气道黏膜分泌功能,减少肺不张的风险,促进气体交换,改善氧合^[12];并且增加患者的舒适度,以提高患者的依从性^[13]。

在抗炎方面,NCP 患者一般不推荐常规应用抗生素,仅在出现继发细菌感染的依据时酌情使用抗菌药物,并且注意抗菌药物的不良反应,如药物热。本研究收治的患者中有 1 例在体温正常数日后再次发热,但无明显的感染征象,在停用抗菌药物后患者体温恢复正常。SARS 患者早期即发生大片肺实变,而这种实变很难与细菌性肺炎明显区分,并且其治疗中往往应用了长期、大量的糖皮质激素,故在 SARS 患者中倾向于预防性使用抗生素^[14]。但在 NCP 的治疗中,患者早期的肺部影像学表现为小片磨玻璃影,渗出改变不明显,无细菌感染的证据,故不需要常规预防性应用抗生素。而肠道生态制剂如肠道益生菌的使

用能有效减轻患者的炎症反应,改善患者肺功能及细胞免疫功能,且成分安全^[15],从而对患者的治疗及恢复有促进作用。另外,在中医看来,NCP属于“湿毒疫”范畴,病位在肺脾,早期应用中药分消湿热、宣畅气机,可促进疾病恢复,减少危重症,降低病死率^[16]。同时,加强患者的营养支持,制定个性化的饮食方案,也是维持免疫功能,保证治疗效果必不可少的因素。

综上所述,对于NCP患者,要做到早发现、早隔离及早治疗,合理选择抗病毒药物,加强对疾病的临床特征及诊疗方案的认识,正确评估患者,严密观察各项症状及并发症,对危重症患者早期识别,早期干预,有利于改善患者症状及预后。

参考文献

[1] 代嫣嫣,夏帅,王茜,等.人类高致病性冠状病毒 SARS-CoV 和 MERS-CoV 的流行与突变—共性与个性特征的启示[J].生命科学,2016,28(3):357-365.

[2] 国家卫生健康委员会办公厅.新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第五版 修正版)[EB/OL].<http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/d4b895337e19445f8d728fcdf1e3e13a.shtml>,2020-02-08.

[3] 徐小元,王广发,陆海英,等.SARS 临床分期及各期治疗要点的经验总结[J].北京大学学报:医学版,2003,5(35):5-6.

[4] 苏冠琴,于铁链,张云亭.SARS 与细菌性肺炎不同病期的 CT 表现及动态分析[J].临床放射学杂志,2005,24(3):221-224.

[5] 高海女,姚航平,杨仕贵,等.从 SARS 到 MERS 证据与展望[J].中

华临床感染病杂志,2015,8(4):292-296.

[6] 姚亚敏,沐俊,孙骥,等.洛匹那韦药代动力学的研究进展[J].药学实践杂志,2012,30(5):336-339.

[7] 江华,邓洪飞,王宇,等.洛匹那韦/利托那韦(LPV/r)用于 2019 新型冠状病毒肺炎的治疗可能性:基于既往冠状病毒肺炎研究的快速系统评价[J].中华急诊医学杂志,2020,29(2):182-182.

[8] 李洋,赵立.阿比多尔抗呼吸道病毒的药理作用与体外和体内疗效研究现状[J].中国临床药理学杂志,2019,17(35):1964-1967.

[9] 纪晓光,张敏,王京燕.阿比多尔抗 SARS 病毒的体外实验研究[J].解放军药学报,2004,20(4):274-276.

[10] 李大生,曹玮,翁利,等.北京协和医院关于“新型冠状病毒感染的肺炎”诊疗建议方案(V2.0)[J].协和医学杂志,2020,2(1):12-15

[11] 司马芳.大剂量丙种球蛋白冲击疗法对成人急性重症病毒性肺炎患者治疗效果分析[J].药品评价,2019,16(5):34-43.

[12] Papazian L, Corley A, Hess D, et al. Use of high-flow nasal cannula oxygenation in ICU adults: a narrative review[J]. Intensive Care Medicine,2016,42(9):1336-1349.

[13] 张林娜,耿晓娟.高流量湿化吸氧治疗对重症肺炎患者临床体征及血气指标影响[J].中国处方药,2018,16(9):111-112.

[14] 刘正印,李大生.106 例 SARS 病人的临床特征与治疗[J].中国社区医师,2003,19(12):15-17.

[15] 胡明,李晓莉,甄鹏,等.益生菌治疗老年肺炎的临床疗效及其对炎症反应、细胞免疫功能的影响[J].实用心脑血管病杂志,2019,27(4):99-102.

[16] 王玉光,齐文升,马家驹,等.新型冠状病毒(2019-nCoV)肺炎中医临床特征与辨证治疗初探[J].中医杂志,2020,61(4):25-28.

收稿日期 2020-02-13
(本文编辑 陈志翔、姜晓庆)