

# 血浆置换和托珠单抗治疗六例 2019 冠状病毒病 (COVID-19) 重型患者临床分析

骆 嵩<sup>1</sup>, 杨丽娟<sup>2</sup>, 王 春<sup>1</sup>, 刘传苗<sup>3</sup>, 李殿明<sup>4</sup>

1. 蚌埠医学院第一附属医院神经内科, 安徽 蚌埠 233004

2. 蚌埠医学院第一附属医院儿科, 安徽 蚌埠 233004

3. 蚌埠医学院第一附属医院感染科, 安徽 蚌埠 233004

4. 蚌埠医学院第一附属医院呼吸科, 安徽 蚌埠 233004

**[摘要]** **目的:**分析血浆置换和托珠单抗治疗 2019 冠状病毒病 (COVID-19) 重型患者的疗效。**方法:**回顾性分析 2020 年 1 月 25 日至 2 月 25 日在蚌埠医学院第一附属医院感染应急病区接受治疗的 6 例 COVID-19 重型患者的临床资料(3 例采用血浆置换治疗, 3 例采用托珠单抗治疗)。观察血浆置换和托珠单抗治疗对患者体内过度炎症反应的抑制作用。**结果:**血浆置换治疗后, 3 例患者炎症水平下降明显(C 反应蛋白和 IL-6 下降), 淋巴细胞和凝血酶原时间均有改善;托珠单抗治疗后, 3 例患者炎症水平未见明显下降, 淋巴细胞计数和凝血酶原时间也无明显改善。**结论:**重型 COVID-19 患者采用血浆置换治疗后炎症因子水平明显降低或恢复正常, 而托珠单抗治疗患者炎症因子下降不明显。因此对于炎症反应强烈的重型 COVID-19 患者, 血浆置换可能是首选。

**[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; 血浆置换; 托珠单抗

**[中图分类号]** R512.99 **[文献标志码]** A

## Clinical observation of 6 severe COVID-19 patients treated with plasma exchange or tocilizumab

LUO Song<sup>1</sup>, YANG Lijuan<sup>2</sup>, WANG Chun<sup>1</sup>, LIU Chuanmiao<sup>3</sup>, LI Dianming<sup>4</sup>  
(1. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233004, Anhui Province, China; 2. Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233004, Anhui Province, China; 3. Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233004, Anhui Province, China; 4. Department of Respiratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233004, Anhui Province, China)

收稿日期:2020-03-06 接受日期:2020-03-09

基金项目:蚌埠医学院第一附属医院领先新技术项目(2019091);蚌埠医学院自然科学基金(BYKY1673,1790);安徽省高校自然科学研究重点项目(KJ2019A0364);中匈科学合作基金-青年学者计划(2019)

作者简介:骆 嵩(1986—),男,硕士,主治医师,主要从事脑血管病及危重症研究;E-mail: 542462407@qq.com; <https://orcid.org/0000-0002-0939-7249>

Corresponding author: LUO Song, E-mail: 542462407@qq.com, <https://orcid.org/0000-0002-0939-7249>

**[Abstract]** **Objective:** To observe the clinical effect of plasma exchange and tocilizumab in treatment of patients with severe corona virus disease 2019 (COVID-19). **Methods:** Six patients with severe COVID-19 admitted in First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College from January 25 to February 25, 2020, 3 patients were treated with plasma exchange and 3 patients were treated with tocilizumab. The effect on excessive inflammatory reaction of plasma exchange and tocilizumab in severe COVID-19 patients was observed. **Results:** The C-reactive protein (CRP) and IL-6 levels were significantly decreased and the lymphocyte and prothrombin time were improved in 3 patients after treatment with plasma exchange; while inflammation level was not significantly decreased, and lymphocyte and prothrombin time did not improve significantly in 3 patients treated with tocilizumab. **Conclusion:** For severe COVID-19 patients with strong inflammatory reaction, plasma exchange may be preferred.

**[Key words]** Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; Corona virus disease-19; Novel coronavirus pneumonia; Plasma exchange; Tocilizumab

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2020,49(1):45-50.]

2019 冠状病毒病 (corona virus disease-19, COVID-19) 患者中炎症反应是主要的病理过程, 炎症细胞因子风暴更是 COVID-19 患者向重型或危重型发展的重要因素<sup>[1]</sup>。临床上针对 COVID-19 诱发炎症细胞因子风暴的关键细胞因子, 阻断其信号传导, 可能可以降低炎症反应对 COVID-19 患者靶器官的损伤。Huang 等<sup>[2]</sup> 研究指出, COVID-19 危重型患者的免疫系统均发生了致命的炎症细胞因子风暴现象。Chen 等<sup>[3]</sup> 在对 COVID-19 患者进行分析发现, 99 例 COVID-19 患者中, 超过半数 (52%) 的患者外周血 IL-6 升高。因此, 有学者指出外周血 IL-6 可以作为独立预测 COVID-19 进程的关键因子<sup>[1]</sup>。基于此, 我们推测以 IL-6 作为阻断靶点, 可能具有潜在的抑制炎症反应的临床价值。目前证明抑制炎症反应有效的治疗方法有血浆置换和激素治疗<sup>[2]</sup>。由于激素治疗的不良反应较大, 我们试图用托珠单抗, 即人源性抗人白介素 6 受体单克隆抗体, 降低外周血 IL-6 活性, 达到阻断或减轻炎症反应的目的。本文通过回顾性分析蚌埠医学院第一附属医院感染应急病区使用托珠单抗和血浆置换抑制 COVID-19 重型患者炎症反应的临床资料, 为 COVID-19 重型患者的治疗提供参考。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

回顾性分析 2020 年 1 月 25 日至 2 月 25 日在蚌埠医学院第一附属医院感染应急病区接受治疗的 6 例 COVID-19 重型患者的临床资料。COVID-19 患者诊断和临床分型参照《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案 (试行第七版)》<sup>[4]</sup>, 所有患者核酸检测均为阳性。6 例患者中, 男性 4 例, 女性 2 例, 年龄 44 ~ 66 岁; 1 例农民, 1 例自由职业, 2 例企业职工, 2 例退休人员; 2 起家庭聚集性发病; 3 例合并有基础疾病。临床表现为发热 5 例, 咳嗽 5 例, 气喘 5 例, 咽痛 1 例, 恶心、呕吐 1 例, 头晕 1 例, 腹泻 1 例, 流鼻涕 1 例, 均有 1 个以上临床症状。6 例患者氧合指数均提示存在肺呼吸功能障碍。

本研究获得安徽省蚌埠医学院第一附属医院伦理委员会批准, 同时符合赫尔辛基宣言的原则。

### 1.2 设备和药剂

持续徐缓式血液净化装置 ACH-10 (日本旭化成株式会社); 托珠单抗 (雅美罗, 批号 S20171026, 瑞士 Roche Pharma Ltd 公司)。

### 1.3 血浆置换

首次治疗前行单针双腔导管股静脉置管, 术

前常规予地塞米松,以肝素化等渗氯化钠溶液 1000~1500 mL 预冲管路,血液流速为 80~120 mL/min,血浆分离和输入血浆的速度为 25~30 mL/min,每次血浆置换量 2600~3000 mL。

### 1.4 静脉注射托珠单抗

托珠单抗成人剂量 8 mg/kg,每次注射(静脉滴注)最大剂量不超过 800 mg。由医疗专业人员以无菌操作方法将托珠单抗用 0.9% 无菌等渗氯化钠溶液稀释至 100 mL,静脉滴注 1 h 以上。

### 1.5 观察指标

入院后清晨空腹采集静脉血检测血常规、生化常规、凝血功能、C 反应蛋白、IL-6 等,并于血浆置换后当日、注射托珠单抗后 3~5 d 以及出院前复查上述指标。

## 2 结果

### 2.1 血浆置换可以降低 COVID-19 重型患者的炎症因子水平

3 例患者给予血浆置换治疗。血浆置换前,3 例患者白细胞计数正常或升高,血小板计数、血红蛋白、肝功能、肾功能均正常,淋巴细胞计数下降,凝血酶原时间延长,C 反应蛋白和 IL-6 显著增加;血浆置换后,患者炎症因子水平下降明显,淋巴细胞和凝血酶原时间均有改善,见表 1。结果提示,血浆置换可以降低 COVID-19 重型患者的炎症水平。

### 2.2 托珠单抗对 COVID-19 重型患者的炎症因子水平影响不明显

3 例患者给予托珠单抗治疗。托珠单抗治疗前,3 例患者白细胞正常或升高,血小板计数、血

红蛋白、肝功能、肾功能均正常,2 例患者淋巴细胞计数下降,1 例凝血酶原时间延长,3 例 C 反应蛋白、IL-6 增加;托珠单抗治疗后,3 例患者炎症因子水平未见明显下降,淋巴细胞计数和凝血酶原时间也无明显改善,见表 2。结果提示,托珠单抗对 COVID-19 重型患者的炎症因子水平影响不明显。

## 3 讨论

研究显示,COVID-19 患者,尤其是重型和危重型患者体内存在较为严重的炎症反应<sup>[1,3]</sup>。本文资料显示,在 6 例 COVID-19 重型患者 C 反应蛋白和外周血 IL-6 水平均很高,与相关报道一致。炎症反应在 COVID-19 患者疾病转归方面起着双刃剑的作用。炎症反应可以促进机体对病毒的清除和自身组织的修复,但过度的炎症反应,尤其是炎症细胞因子风暴可能导致患者病情急剧恶化,甚至死亡<sup>[3]</sup>。IL-6 是经典的炎症因子,具有很强的促炎作用以及多种生物学功能,在抗感染、肿瘤免疫性疾病及调节等诸多方面发挥重要作用。纵观整个炎症阶段,其在促进全身过度性炎症反应中起着重要的作用<sup>[5]</sup>。作为炎症反应链条中起关键作用的炎症因子,IL-6 可能是抑制炎症因子风暴的潜在治疗靶点。

以往的研究证实,血浆置换对常规病变中的炎症因子风暴有效,其通过血浆分离的相关装置,对含有大量毒性物质的血浆进行有效分离并弃去,同时补充等量异体新鲜血浆,从而达到清除有害代谢产物、保持内环境稳定的目的<sup>[2,6-7]</sup>。本文资料中有 3 例患者在沟通和权衡之后采用血浆置

表 1 采用血浆置换治疗的 3 例 COVID-19 重型患者治疗前后实验室检查结果对照

Table 1 Results of laboratory examination of COVID-19 patients before and after plasma exchange

例序	白细胞计数 ( $\times 10^9/L$ )	淋巴细胞计数 ( $\times 10^9/L$ )	血小板计数 ( $\times 10^9/L$ )	血红蛋白 (g/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	总胆红素 ( $\mu\text{mol/L}$ )	肌酐 ( $\mu\text{mol/L}$ )	PT(s)	C 反应蛋白 (mg/L)	IL-6 (pg/mL)
病例 1											
治疗前	4.36	0.56	158	142	33	47	14.8	70	12.4	84.81	12.14
治疗后	9.31	1.26	260	139	12	18	5.8	62	11.3	9.20	4.33
病例 2											
治疗前	10.59	1.07	205	134	30	41	10.6	66	12.8	123.1	12.20
治疗后	11.22	2.72	209	139	26	37	10.5	66	11.7	20.1	2.55
病例 3											
治疗前	8.84	0.52	203	136	17	34	29.1	59	13.9	196.3	142.90
治疗后	8.05	0.79	142	116	49	40	16.0	58	12.5	84.2	6.48

COVID-19:2019 冠状病毒病;ALT:丙氨酸转氨酶;AST:天冬氨酸转氨酶;PT:凝血酶原时间。

表 2 采用托珠单抗治疗的 3 例 COVID-19 重型患者治疗前后实验室检查结果对照

Table 2 Results of laboratory examination of COVID-19 patients before and after tocilizumab treatment

例 序	白细胞计数 ( $\times 10^9/L$ )	淋巴细胞计数 ( $\times 10^9/L$ )	血小板计数 ( $\times 10^9/L$ )	血红蛋白 (g/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	总胆红素 ( $\mu\text{mol/L}$ )	肌酐 ( $\mu\text{mol/L}$ )	PT(s)	C 反应蛋白 (mg/L)	IL-6 (pg/mL)
病例 4											
治疗前	5.25	0.84	181	113	30	50	16.8	59	10.3	35.35	75.52
治疗后	8.74	1.80	294	122	51	26	8.6	67	10.9	7.63	62.43
病例 5											
治疗前	8.36	1.99	246	127	17	33	11.7	77	14.0	74.3	15.67
治疗后	6.67	1.74	265	120	22	26	8.5	87	15.0	15.9	16.34
病例 6											
治疗前	14.23	0.62	235	124	16	20	4	60	10.3	24.6	13.39
治疗后	6.35	0.61	232	118	15	17	7.1	61	11.1	8.8	17.98

COVID-19; 2019 冠状病毒病; ALT; 丙氨酸转氨酶; AST; 天冬氨酸转氨酶; PT; 凝血酶原时间。

换治疗。治疗前, 3 例患者的淋巴细胞计数均较正常低, 血浆置换后, 2 例患者淋巴细胞计数正常, 1 例患者淋巴细胞计数由之前的  $0.52 \times 10^9/L$  升高到  $0.79 \times 10^9/L$ ; 治疗前凝血酶原时间时间延长, 血浆置换后 2 例恢复正常, 1 例也较之前有所改善; 治疗前患者 C 反应蛋白明显增高, 治疗后 2 例恢复正常, 1 例明显下降; 治疗前患者 IL-6 明显增高, 治疗后均恢复正常。本文资料证实, 血浆置换对于治疗过度炎症细胞因子风暴有立竿见影的效果, 与之前的研究结果一致<sup>[8-10]</sup>。对于 COVID-19 重型患者, 通过血浆置换清除患者血浆中异常升高的炎症因子, 同时补充白蛋白、凝血因子等, 可以迅速改善患者过度炎症反应状态<sup>[11-13]</sup>。

托珠单抗是一种免疫球蛋白 IgG1 ( $\gamma 1, \kappa$ ) 子类重组人源化抗 IL-6 受体单抗, 具有特异性阻断 IL-6 功能。我们试图利用托珠单抗的靶点阻断机制, 观察其对炎症反应抑制效果。本文资料中 3 例采用托珠单抗治疗的患者, 仅有 1 例 IL-6 有所下降, 且其对于淋巴细胞计数、凝血酶原时间的改善变化不明显。由于此前托珠单抗主要用于类风湿性关节炎等治疗<sup>[14-15]</sup>, 并未应用于病毒性炎症反应患者, 类风湿性关节炎与病毒性炎症反应两者的病理生理机制不同, 可能也是影响治疗因素。此外可能与样本量太小有关系。这提示机体是个复杂的统一整体, 炎症反应更是一个复杂的病理生理过程, 单纯抑制 IL-6 是否能达到理想效果, 还需要进一步扩大样本多中心研究。

综上所述, 对于炎症反应强烈的 COVID-19 重型患者, 可能血浆置换仍应该作为首选的方式, 而对于托珠单抗治疗炎症因子风暴的作用, 还需

进一步观察, 尤其需要积累多中心和大样本资料进行分析。

## 参考文献

- [1] YANG P H, ING Y B, XU Z, et al. Epidemiological and clinical features of COVID-19 patients with and without pneumonia in Beijing, China [J]. **Medrxiv**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.02.28.20028068>.
- [2] HUANG C, WANG Y, LI X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. **Lancet**, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [3] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- [4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版) [S/OL]. 国卫办医函[2020]184号. (2020-03-03) [2020-03-04]. [http://ivdc.chinacdc.cn/kyjz/202001/t20200121\\_211337.html](http://ivdc.chinacdc.cn/kyjz/202001/t20200121_211337.html). National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment of novel coronavirus pneumonia (Trial version 7) [S/OL]. No. 184 [2020] of the General Office of the National Health Commission, (2020-03-03) [2020-03-04]. [http://ivdc.chinacdc.cn/kyjz/202001/t20200121\\_211337.html](http://ivdc.chinacdc.cn/kyjz/202001/t20200121_211337.html). (in Chinese)
- [5] LAI H S, LIN W H, LAI S L, et al. Interleukin-6 mediates angiotensinogen gene expression during liver regeneration [J/OL]. **PLoS One**, 2013, 8 (7): e67868. DOI: 10.1371/journal.pone.0067868.

- [6] TISONCIK J R, KORTHM J, SIMMONS C P, et al. Into the eye of the cytokine storm[J]. **Microbiol Mol Biol Rev**, 2012, 76 ( 1 ): 16-32. DOI: 10. 1128/MMBR. 05015-11.
- [7] D'ELIA R V, HARRISON K, OYSTON P C, et al. Targeting the “cytokine storm” for therapeutic benefit [J]. **Clin Vaccine Immunol**, 2013, 20(3) :319-327. DOI:10. 1128/CVI. 00636-12.
- [8] HE L, DING Y, ZHANG Q, et al. Expression of elevated levels of pro-inflammatory cytokines in SARS-CoV-infected ACE2 + cells in SARS patients; relation to the acute lung injury and pathogenesis of SARS[J]. **J Pathol**, 2006, 210 ( 3 ): 288-297. DOI: 10. 1002/path. 2067.
- [9] RUFINO HERNÁNDEZ M, ESCAMILLA CABRERA B, ALVAREZ SOSA D, et al. Patients treated with plasmapheresis : a case review from University Hospital of the Canary Islands [J]. **Nefrologia**, 2011, 31 ( 4 ): 415-434. DOI: 10. 3265/Nefrologia. pre2011. Apr. 10640.
- [10] HARM S, FALKENHAGEN D, HARTMANN J. Endotoxin adsorbents in extracorporeal blood purification: do they fulfill expectations? [J]. **Int J Artif Organs**, 2014, 37 ( 3 ): 222-232. DOI: 10. 5301/ijao. 5000304.
- [11] RUFINO HERNÁNDEZ J M, CABELLO MOYA E, GONZÁLEZ-POSADA J M, et al. Induction treatment by combining immunoglobulins, plasmapheresis and rituximab in hypersensitive patients receiving cadaveric renal allograft [J]. **Nefrologia**, 2010, 30 ( 2 ): 252-257. DOI:10. 3265/Nefrologia. pre2010. Jan. 10233.
- [12] LU L, LUO G, XIAO F. A retrospective survey of the quality of reports and their correlates among randomized controlled trials of immunotherapy for Guillain-Barré syndrome [J]. **Immunotherapy**, 2013, 5(8) :829-836. DOI:10. 2217/int. 13. 75.
- [13] LEHMANN H C, HARTUNG H P. Plasma exchange and intravenous immunoglobulins: mechanism of action in immune-mediated neuropathies [J]. **J Neuroimmunol**, 2011, 231 ( 1-2 ): 61-69. DOI: 10. 1016/j. jneuroim. 2010. 09. 015.
- [14] NAM J L, TAKASE-MINEGISHI K , RAMIRO S, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis[J]. **Ann Rheum Dis J**, 2017, 76(6) :1113-1136. DOI:10. 1136/annrheumdis-2016-210713.
- [15] KONDO Y, KANEKO Y, SUGIURA H, et al. Pre-treatment interleukin-6 levels strongly affect bone erosion progression and repair detected by magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis patients [J]. **Rheumatology ( Oxford)**, 2017, 56(7) :1089-1094. DOI:10. 1093/rheumatology/kex046.

[ 本文审编 徐凯进 余 方 ]