

老年新型冠状病毒感染性肺炎患者诊治的思考*

林楠 马娇艳 孙连坤**

吉林大学基础医学院病理生理学系, 长春 130021 中国

[摘要] 新型冠状病毒感染性肺炎 (COVID-19) 致病机制与重症急性呼吸综合征 (SARS) 相似。研究发现 COVID-19 患者中老年患者的患病率和病死率都相对较高, 这提示我们应该加强对老年患者的关注。为此, 我们参考 2003 年 SARS 老年患者的发病机制、诊治经验等, 引入老年 COVID-19 患者临床表现、病理尸体解剖结果等最新文献资料, 从老年医学专业角度, 分析影响老年 COVID-19 患者诊断、治疗及预后的相关因素, 探讨老年 COVID-19 患者的病理生理学发病机制, 为防控 COVID-19 疫情尤其是降低老年患者的死亡率提供一些理论基础。

[关键词] 新型冠状病毒; 肺炎; 老年医学

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2020.02.001

Thinking about the Diagnosis and Treatment of Coronavirus Disease 2019 in Older Patients

Lin Nan, Ma Jiaoyan, Sun Liankun**

Department of Pathophysiology, School of Basic Medical Sciences, Jilin University, Changchun 130021, China

** Corresponding author: Sun Liankun, E-mail: sunlk@jlu.edu.cn

[Abstract] The pathogenesis of coronavirus disease 2019 (COVID-19) is similar to severe acute respiratory syndrome (SARS). The investigations find that the prevalence and mortality of older persons with COVID-19 are relatively high, which suggests that we should pay more attention to older patients. In this article, we analyze the relevant factors affecting the diagnosis, treatment and prognosis of older patients with COVID-19 from the perspective of geriatric medicine based on the knowledge of SARS outbreaking in 2003 and the latest literature about the clinical manifestations and pathological features from autopsy of older patients with COVID-19. We try to summarize the pathophysiological pathogenesis of COVID-19 in older patients so as to provide the theoretical basis for the prevention and control of COVID-19, especially for the reduction of mortality in older persons.

[Key words] Novel coronavirus, Pneumonia, Geriatrics

2019年12月在湖北省武汉市爆发的新型冠状病毒感染性肺炎, 简称新冠肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 传染性强, 波及范围广, 已经严重影响了人们的日常生活和工作。据目前的数据显示来看, 新冠肺炎感染的患者中, 年龄是影响病情进展的主要因素之一。早期, 在对 99 例确诊为新冠肺炎患者的流行病学和临床特征的描述中, 我们可以看到 99 例患者的平均年龄为 55.5 岁, 50% 的患者患有慢性疾病, 而且更可能影响患有合并症的老年男性, 导致严重甚至致命的呼吸系统疾病, 如急性呼吸窘迫综合征^[1]。同时据报道^[2], 在 425 例患者中有 50% 为 60 岁以上的老年人。近日, 中国疾病预防控制中心发表了一个关于新冠肺炎感染的疫情结果, 对 2019 年 12 月 31 日~2020 年 2 月

11 日之间的 72 314 例患者进行了汇总分析。在确诊病例中, 50 岁以上的患者占比 50%, 但在死亡病例中其占比高达 93.7%。在我们所熟知的中东呼吸综合征 (Middle East respiratory syndromes, MERS) 冠状病毒与重症急性呼吸综合征 (severe acute respiratory syndromes, SARS) 冠状病毒感染中, 年龄与病死率也有着密切关系。综上所述, 在冠状病毒感染性肺炎中, 老年人是易感染且病死率较高的人群。

1 冠状病毒及致病机制

冠状病毒 (coronavirus, CoV) 归类于套式病毒目 (nidovirales) 冠状病毒科 (cirnaviridae), 为单股正链 RNA 病毒 (+ssRNA), 外膜有蘑菇状蛋白刺突 (spike), 使病毒形如王冠状。2003 年我

* 吉林省科技厅“新型冠状病毒感染肺炎疫情防控应急科研攻关专项”项目资助

** 通讯作者: 孙连坤, 电子邮箱 sunlk@jlu.edu.cn

国香港、广东等地区首次出现的 SARS 暴发流行,最后确认是由 SARS-CoV 感染所引起。多数 SARS 患者入院后临床表现为成人呼吸窘迫综合征 (adult respiratory distress syndrome, ARDS),部分患者出现呼吸困难、喘憋、过度换气,并由此引起呼吸性碱中毒。患者有明显的难以纠正的低氧血症,且病情轻重、低氧血症的严重程度与肺部影像学的病变范围成正比关系。有研究表明重症 SARS 患者可发展成急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 和 ARDS。在死亡病例尸检中发现肺部呈现广泛实变,肺组织早期炎性损伤表现为炎性渗出、肺水肿、进而透明膜形成,提示死亡原因与 ARDS 有关^[3]。

SARS 致 ARDS 的发病机制尚不甚清楚,目前认为除 SARS 病毒直接作用于肺组织,导致血管内皮细胞和肺泡上皮细胞的损伤,进而出现间质和肺泡水肿,纤维蛋白液渗出,最终致肺损伤外,更重要的是免疫细胞及其释放的炎性介质和细胞因子的作用。肺毛细血管损伤,通透性增加和微血栓形成,肺泡上皮细胞损伤,表面活性物质减少或消失,导致肺水肿,肺泡内透明膜形成和肺不张,可能是肺损伤的主要原因。上述过程可引起肺的氧合功能障碍,导致不可纠正的低氧血症,最终诱发多脏器功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS)^[4-5]。这是无基础病 SARS 死亡病例的主要死亡原因^[3]。

目前,对冠状病毒感染肺炎机制,我们大概归纳为 SARS-CoV、2019-nCoV 等冠状病毒通过密切接触、飞沫等由某种动物或者病人传播给其他人,冠状病毒棘蛋白 S 在细支气管或肺泡等下呼吸道与 II 型肺泡上皮细胞上的血管紧张素转化酶 2 (angiotensin converting enzyme, ACE2) 为受体结合,病毒通过内吞途径进入细胞。在溶酶体内借助组织蛋白酶,病毒的蛋白外壳被消化,误导了宿主细胞的蛋白质翻译系统以病毒基因组 RNA 为模板,直接翻译病毒需要复制基因组的酶和结构如包膜和棘需要的蛋白质,并组装成新的病毒颗粒。病毒完成了黏附、穿膜、脱壳、复制、组装和释放等步骤即 1 个复制周期。由此产生的大量病毒破坏上皮细胞,释放出病毒,损害的上皮细胞等可释放内容物,引起炎症细胞外渗等急性炎症反应。病毒感染和/或机体免疫功能异常时,机体的抗炎与促炎反应失衡,促炎性细胞因子持续大量的产生,导致被称为细胞因子风暴 (cytokine storm) 的现象发生。大量的细胞因子产生使氧化应激增强,进而产生过量的自由基。过量的自由基加快了巨噬细胞的迁移,引起细胞因子释放,进一步增加了氧化应激的强度,从而形成了一个恶性循环^[6]。促炎性细胞因子不断活化更多的免疫细胞聚集到炎症部位,过多

的免疫细胞及多种促炎性细胞因子引起组织充血、水肿、发热、损伤,还可能引起其他继发性感染甚至导致全身炎症反应综合征 (脓毒败血症),最终患者因多器官衰竭而死亡。可见新冠肺炎的发生和发展是病毒与个体免疫系统相互作用的结果。

到目前为止新冠肺炎的临床研究发现,新冠肺炎是一种急性疾病,甚至可能致命,病死率为 2%,这可能是由大量的肺泡损伤和进行性呼吸衰竭引起。组织学检查显示双侧弥漫性肺泡损伤伴细胞纤维黏液样渗出物,肺组织透明膜形成,在两个肺中均可见到以淋巴细胞为主的间质单核炎性浸润。新冠肺炎的病理特征与 SARS 和 MERS 冠状病毒感染的病理特征非常相似^[7-8]。在冠状病毒肺炎感染中,患者造成了严重的免疫损伤,因为 Th17 和 CD8 T 细胞表现出来的 T 细胞过度活化,使患者处于严重的免疫损害状态^[9]。所以,建议使用免疫抑制药物治疗感染性较强的病毒携带患者,这至少能够延缓病情留出时间使抗病毒药物产生影响,但是产生不良反应的可能性似乎很高,因此我们要对临床治疗药物的应用保持谨慎的态度^[10]。理想的抗病毒治疗应包括有效的抗病毒药物和抗感染药物的联合应用。

2 老年新冠肺炎发生与发展机制

老年人病毒感染性疾病机制不清,可能与免疫功能的老化有关。我们知道神经-内分泌-免疫系统可以保持体内稳态,从而使机体保持健康^[11-12]。免疫细胞的功能随着免疫系统的衰老而发生改变。免疫细胞的功能随着年龄的增长而降低^[13],例如,吞噬细胞的免疫功能 (趋化、吞噬) 和淋巴细胞的免疫功能 (迁移、对有丝分裂原的增殖反应和 IL-2 释放)。但是,与氧化应激密切相关的免疫功能,则随着年龄的增长而增强,例如促炎性细胞因子的产生。有研究^[10]表明促炎因子 TNF- α 是流感病毒造成肺部损伤的关键因子。当机体内氧化剂 (如 ROS) 含量较高,而抗氧化剂的防御能力变低时,会造成氧化剂/抗氧化剂的失衡^[14]。过量的活性氧会导致氧化应激,我们认为衰老是一种慢性氧化应激过程。

生物体中的所有细胞都随着年龄的增长而暴露于慢性氧化应激,所以老年人中,调节系统 (神经系统、内分泌系统和免疫系统) 的细胞将表现出最大程度的氧化损伤,并且无法保持其氧化还原平衡,致其功能丧失,进而不能充分保持体内的稳态,这直接增加了老年人的患病概率^[15]。免疫细胞需要产生自由基及其他氧化剂和炎性物质,才能发挥其防御功能,这样,免疫细胞自身就非常容易受到氧化损伤^[15],提示氧化与炎症反应密切相关。病毒感染的有效免疫反应伴随着较强的炎症反

应^[10]。人体免疫系统由于需要持续生成氧化剂和炎性物质,进一步激活有毒物质的产生。老年人由于免疫老化,这个有害循环没有得到很好的控制,再加上病毒感染,有害物质不仅会破坏免疫细胞,还会破坏机体的其他细胞,甚至对器官和组织造成伤害^[10,14]。

老年人各项生理机能减弱,抵御疾病的能力下降,免疫老化是老年人易受感染的主要原因。随年龄的增长,老年人的胸腺及骨髓干细胞功能下降,淋巴结逐渐萎缩,可导致T淋巴细胞、B淋巴细胞、NK细胞等免疫细胞减少^[16]。衰老从某些方面影响了这些免疫细胞的功能,因此无论是固有免疫还是获得性免疫,都发生了不可逆的退化从而导致机体抵抗疾病的能力下降^[17]。相关基础疾病也是造成老年人易感染的原因之一,如此次新冠肺炎感染者中,患慢性呼吸道疾病的老年人占比较大。此外,老年人虚弱也是增加患病风险的原因。虚弱是指随年龄的增加,多系统、多器官组织储备功能下降到接近阈值时的一种状态或一组综合征,外界较小的刺激即可引起临床事件的发生,其特点是储备功能降低和对疾病的易感性增加^[18]。在治疗中,我们要做好长期治疗的准备,因为老年患者呼吸系统功能较弱或大多数老年患者本身就患有呼吸系统功能方面的疾病,且很有可能伴随MODS,所以在进行治疗的同时,也要积极控制相关基础疾病,我们要针对不同的患者,制定不同的治疗方案。在对患有多种疾病的老年患者用药时,我们要注意个体化用药,充分考虑每位老年患者的自身情况和所用药物之间的相互作用,在治疗主要病症的同时对其相关基础疾病进行抑制,从而提高治疗效果。在治疗过程中,老年人也容易出现耐药现象,合理使用抗生素也是我们需要注意的。但是,老年冠状病毒感染性肺炎的发病机制还有大量的问题需要研究。

3 影响老年新冠肺炎的其他因素

3.1 心理因素

我国人口老龄化严重,而这一代老年人学历水平不高,偏听偏信比较严重,在面对大型突发疫情时,老年人更易表现出恐慌、害怕、担心、忧虑等消极情绪。当这种消极情绪出现后,患者无法达到最佳治疗的心理状态,反而会抗拒治疗,严重影响治疗效果及预后。同时,老年患者普遍病情较为严重,住院时间较长,长期住院也会导致负面情绪的增加。我们要及时沟通,及时开导,减轻老年患者的心理负担。

3.2 环境因素

冬天气温寒冷干燥,病毒易于生长和传播,加上老年人的生活环境相对封闭,空气流通不好,致患病率增加。另外,老年人肠道菌群的失调也增

加了患病概率。据报道^[19-20]肠道菌群失调可影响机体对流感病毒产生的免疫应答,尤其是适应性免疫应答。

3.3 社会因素

随着我国经济的发展,人们的生活水平与质量大幅度提高,人均寿命明显延长。中国60岁以上的人口正在逐步增多,老年人中的高传染率将对中国的公共卫生和社会构成巨大威胁。当前,全球人口老龄化日益加剧,老年人口数量庞大,而老年人机体免疫功能退化,多种慢性疾病并存、营养不良、体质虚弱以及医源性干预措施等诸多因素,使得老年人成为感染性疾病的高危、高发人群^[16]。这些都提示我们,要格外重视在大型急性感染病中的老年患者。

3.4 医疗因素

随着老龄化人口的不断增加,老年医学的重要性正在不断的显现出来。老年医学的服务重点人群是高龄、失能、共病的老年人群,其宗旨是为老年患者提供全面合理的医疗与预防保健服务,最大限度地维持老年人的功能状态和生活质量^[21]。老年医学的发展至今已有百年历史,但在国内仍属于新兴学科^[22]。

4 建议与对策

4.1 更新理念

建设高质量老年医学体制是确保我国实现全民小康的必要条件。现代医学已从传统亚专科“以疾病为中心”的单病诊疗模式转向以“患者为中心”的个体化医疗^[21]。老年医学不单单是一门新兴学科,也是各个医学学科的交汇点。建立多学科整合团队管理模式,多个部门共同合作,对老年人进行全面、系统的诊断和治疗。我们还要重视老年医学在医院中的重要地位,加强对老年病房及科室的管理,出台相关政策,确保老年病房数量,要制定与老年病房和科室相适应的管理制度。如何充分调动与发挥全社会各方面的力量,关心、爱护老年人是摆在我们面前的现实问题。

4.2 加强研究

由于老年人身体机能衰退,各项功能和指标都容易出现异常,另外常合并有多种疾病,这些都在一定程度上增加了对老年新冠肺炎患者的治疗难度,所以要从根本上治疗老年新冠肺炎患者,就必须要加强基础的科学研究,找到其致病机制。目前,我们对新冠病毒的来源及其损伤呼吸系统的确切机制仍不清楚。病毒的快速变异又加大了相关研究工作的难度,只有彻底研究清楚其机制,才能有效地防止病毒再次来袭时医患所面临的有效防治的难题。在未来,我们也要完善相关基础研究成果及时向临床诊治应用的转化渠道。加强临床研究数

据的共享,将临床、基础及公卫数据共享整合,以建立合作共享机制^[23]。

4.3 完善医护

目前老年医学相关人员的缺乏和对老年患者治疗经验的缺乏,值得引起我们大家的关注。未来我们要把重点放在加强老年医学相关人员的培养和和相关医护人员的培训上,从各个方面共同努力,培养跨学科人才。从我国老龄化的速度来看,我们对老年医学相关人才的要求也会越来越高,老年科医生不仅需要实时更新多学科知识,还需要具备良好的沟通能力、团队协作能力、人文关怀能力,以应对老年人全人照护服务需求的长期性、多样性和复杂性^[22]。老年科医生既要有丰富的医学知识储备,又要与患者保持良好的关系,这才能更好地从预防、治疗到保健进行全面照护,进而提高老年人的生活质量。此外,我们还需注意加强对老年患者的临床护理,随时监控其病情发展和走向。与普通患者不同,老年患者常合并有其他疾病,所以在身体和心理上都需要医护人员的特别注意。在培养优秀的老年科医生的同时,也要重点培养护理人员的专业护理技能。

4.4 教育引导

加强社区的宣传科普工作,使老年人面对疾病有一个正确的、科学的认识。科学养老,保持营养均衡,戒烟戒酒,每天适当锻炼,有一个健康积极的心态。让老年人理性面对衰老,相信科学,并通过科学的途径来弥补机体能力的不足与衰退。

4.5 关心关怀

重视老年患者的心理状态,这是降低病死率,提高治愈率的前提。及时关注突发疫情时感染患者(尤其是老年患者)的心理状态,及时安抚、及时疏导,多与患者交流,为治疗创造一个良好的环境。建设适合老年人的医疗环境和生活环境。对感染的患者要及时做好隔离工作,并提高医护人员对传染性疾病的防控能力和防控意识,相关医护人员做好防护。患者在院期间要做好隔离工作,减少与其他患者或过多医务人员接触,避免出现医源性交叉传染。做好隔离和防控,以及消毒灭菌等工作,定时通风换气,保持好患者的个人卫生和环境卫生。

4.6 上下联动

由于老年人口较多,发生突发疫情时,基层医疗是缓解医院压力的重要途径,所以我们要加强基层医疗对老年医学的重视。基层医疗卫生服务与现阶段我国老龄化社会老年人医疗卫生服务需求高度契合,基层医疗服务能够维护老年人健康,深入社区、深入家庭,主动上门出诊,主动随访,并开展形式多样的健康教育,关注老年人的心理需求^[24]。老年医学不仅是一门学科,也是连接医院与基层医

疗的桥梁,两者相互合作,才能在重大突发疫情到来时,最大程度地保护老年人。

综上所述,老年人因机体功能衰退,易罹患新冠肺炎,医护人员应结合老年新冠肺炎的特点,个性化治疗,提高临床疗效,降低死亡率。面对这次疫情,既是挑战,又是思考,需要进一步重视和培养老年医学各个领域的人才,共同努力,实现包括健康老龄化在内的全民健康的宏伟目标。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus - infected pneumonia [J]. *N Engl J Med*, 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
- [3] 张丽霞,蒋荣猛,潘世芬,等. 38例健康人感染SARS死亡原因分析[C]. 全国危重病急救医学学术会议论文集,杭州,2003.
- [4] Drosten C, Günther S, Preiser W, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348 (20): 1967 - 1976.
- [5] Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348 (20): 1953 - 1966.
- [6] Liang JH, Li YN, Qi JS, et al. Peroxynitrite - induced protein nitration is responsible for renal mitochondrial damage in diabetic rat [J]. *J Endocrinol Invest*, 2010, 33 (3): 140 - 146.
- [7] Ding Y, Wang H, Shen H, et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China [J]. *J Pathol*, 2003, 200 (3): 282 - 289.
- [8] Ng DL, Al Hosani F, Keating MK, et al. Clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural findings of a fatal case of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in the United Arab Emirates [J]. *Am J Pathol*, 2016, 186: 652 - 658.
- [9] 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
- [10] Bruder D, Srikiatkachorn A, Enelow RI. Cellular immunity and lung injury in respiratory virus infection [J]. *Viral Immunol*, 2006, 19 (2): 147 - 155.
- [11] Besedovsky HO, del Rey A. Physiology of psychoneu-

- roimmunology: a personal view [J]. *Brain Behav Immun*, 2007, 21: 34-44.
- [12] Wrona D. Neural-immune interactions: an integrative view of the bidirectional relationship between the brain and immune systems [J]. *J Neuroimmunol*, 2006, 172 (1-2): 38-58.
- [13] De la Fuente M. Effects of antioxidants on immune system ageing [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2002, 56 Suppl 3: S5-8.
- [14] De la Fuente M. Role of neuroimmunomodulation in aging [J]. *Neuroimmunomodulation*, 2008, 15 (4-6): 213-223.
- [15] De la Fuente M, Hernanz A, Vallejo MC. The immune system in the oxidative stress conditions of aging and hypertension: favorable effects of antioxidants and physical exercise [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2005, 7 (9-10): 1356-1366.
- [16] 韩韩, 郑松柏. 老年人感染研究进展 [J]. *中华老年病研究电子杂志*, 2014, 1 (1): 39-42.
- [17] Solana R, Tarazona R, Gayoso I, et al. Innate immunosenescence: effect of aging on cells and receptors of the innate immune system in humans [J]. *Semin Immunol*, 2012, 24 (5): 331-341.
- [18] Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2001, 56 (3): M146-156.
- [19] Bringiotti R, Ierardi E, Lovero R, et al. Intestinal microbiota: the explosive mixture at the origin of inflammatory bowel disease [J]. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2014, 5 (4): 550-559.
- [20] Mandal RS, Saha S, Das S. Metagenomic surveys of gut microbiota [J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2015, 13 (3): 148-158.
- [21] 刘晓红, 朱鸣雷. 老年人疾病特点与老年医学的干预策略 [J]. *中华临床医师杂志 (电子版)*, 2013, 7 (2): 458-459.
- [22] 曲璇, 刘晓红. 领悟老年医学内涵增强老年科医师职业信心 [J]. *中国临床保健杂志*, 2019, 22 (2): 145-147.
- [23] Ding L, Cai W, Ding JQ, et al. An interim review of lessons from the Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) outbreak in China (in Chinese) [J]. *Sci Sin Vitae*, 2020, doi: 10.1360/SSV-2020-0044
- [24] 左群, 李希良, 刘素平, 等. 以加强老年人群基层医疗卫生服务为重点的基层就医引导策略研究 [J]. *中国卫生事业管理*, 2013, 30 (3): 192-194.

(2020-02-26 收稿)