

13 例中老年重症新型冠状病毒肺炎患者 临床资料分析

曹勇¹, 郭威², 陈广², 章晓云², 汪涛¹, 谢敏¹, 赵建平¹, 谢俊刚^{1△}

华中科技大学同济医学院附属同济医院¹呼吸与危重症医学科²感染科, 武汉 430030

摘要:目的 通过观察及分析新型冠状病毒肺炎中老年重症患者的临床资料,总结该疾病的部分特点,为下一步工作提供借鉴。方法 回顾性分析 13 例于 2020 年 1 月 18 日至 2020 年 1 月 27 日在华中科技大学同济医学院附属同济医院发热隔离病房住院的重症新型冠状病毒肺炎患者的临床资料,并依据目前病情转归,将患者分为死亡+加重组、无变化组及好转组进行对比分析。结果 纳入的 13 例患者从发病到病重住院平均(7.9 ± 4.2)d,平均年龄(60.2 ± 7.2)岁。3 例患者死亡,2 例加重,4 例无变化,4 例好转。9 例患者除呼吸道症状,还表现有腹泻。13 例患者外周血淋巴细胞总数及比例均有不同程度下降。通过流式细胞学分析,死亡+加重组患者外周血总 B 淋巴细胞均明显减少,而其他两组多数患者基本正常($P < 0.05$)。所有患者血清铁蛋白和超敏 C 反应蛋白均升高,部分患者红细胞沉降率升高。所有患者白细胞介素-2 受体、白细胞介素-6、白细胞介素-10 以及肿瘤坏死因子 α 均有不同程度增高,但组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 血清铁蛋白、超敏 C 反应蛋白、白细胞介素-2 受体、白细胞介素-6、白细胞介素-10 以及肿瘤坏死因子 α 水平能敏感反映患者炎症程度;外周血 T 淋巴细胞(CD4+ 和 CD8+)、NK 细胞以及 B 淋巴细胞水平下降的患者预后多不佳;及时足量使用糖皮质激素可帮助部分患者度过炎症期。

关键词:新型冠状病毒; 肺炎; 呼吸衰竭; 气道炎症

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

Clinical Data of 13 Middle-aged and Old Patients with Severe 2019 Novel Coronavirus Pneumonia

Cao Yong¹, Guo Wei², Chen Guang² et al

¹Department of Respiratory and Critical Care Medicine, ²Department of Infectious Diseases, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract Objective By analyzing the clinical data of the middle-aged and old patients with severe 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infection, to summarize some characteristics of the disease, and to provide reference for the following work. **Methods** The clinical data of 13 patients with severe 2019-nCoV pneumonia who were hospitalized in Tongji Hospital from January 18, 2020 to January 27, 2020 were analyzed retrospectively. According to the current outcome, the patients were divided into 3 groups: death + exacerbation group, no change group and improvement group. The data of the three groups were analyzed. **Results** The average time length from onset to hospitalization was (7.9 ± 4.2) days. The average age of the patients was 60.2 ± 7.2 years old. Three patients died in the hospital, 2 patients were aggravated, 4 patients were unchanged and 4 patients were improved. In addition to respiratory symptoms, 9 patients had diarrhea. The number of peripheral blood lymphocytes in 13 patients decreased. Flow cytometry revealed that B lymphocytes in the death + exacerbation group were significantly reduced as compared with those in the rest two groups ($P < 0.05$). Serum ferritin and high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) were increased in all the patients, while erythrocyte sedimentation rate (ESR) was increased in some patients. The levels of interleukin-2 receptor (IL-2R), IL-6, IL-10 and TNF- α increased in all patients, but there were no significant differences among the three groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Ferritin, hsCRP, IL-2R, IL-6, IL-10 and TNF- α can sensitively reflect the inflammatory degree of patients. The prognosis of patients with the decrease of T-lymphocytes (CD4+ and CD8+), NK cells and B-lymphocytes is poor. Timely and sufficient use of glucocorticoids might help some patients get through inflammatory period.

Key words 2019 novel coronavirus; pneumonia; respiratory failure; airway inflammation

目前新型冠状病毒(2019 novel coronavirus, 2019-nCoV)在武汉迅速蔓延,成为危害人民生命安全的重大公共卫生事件。2019 年 12 月华中科技大学同济医学院附属同济医院赵建平教授发现一家人均患有 2019-nCoV 肺炎,并上报中国疾病预防控制中心(Centers for Disease Control, CDC)^[1-3]。随后

的 1 个月里,我院组建发热门诊对疑似 2019-nCoV 感染的患者进行诊治,2020 年 1 月 17 日我院设立发热隔离病房,集中收治高度疑似 2019-nCoV 感染的重症肺炎患者。至 1 月 27 日本文研究节点,已收治患者 62 例,其中经中国 CDC 确诊患者 20 例。就目前治疗情况来看,对于中老年重症患者的治疗仍相当棘手。本文分析了 13 例中老年重症 2019-nCoV 肺炎患者的临床资料,希望为临床医务人员及科研人员提供切入点,以使更多患者获益。

曹勇,男,1977 年生,医学博士,副主任医师,副教授, E-mail: george5900@sina.com

△通讯作者, Corresponding author, E-mail: xiejigg@hotmail.com

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2020年1月18日至2020年1月27日在我院发热隔离病房住院,经中国CDC确诊的2019-nCoV肺炎的中老年患者(年龄大于50岁)病历资料,共13例。其中男性11例,女性2例。年龄53-79岁,平均年龄(60.2±7.2)岁。纳入标准:①发热;②影像学提示双肺多发病变;③门诊实验室检查显示甲型流感病毒、乙型流感病毒、腺病毒、合胞病毒、支原体衣原体检测阴性;④患者静息状态下,不吸氧,SpO₂<90%;⑤患者入院后咽拭标本送中国CDC检测,由中国CDC确诊为2019-nCoV感染。

1.2 实验室数据

所有患者住院期间均进行咽拭取样,样本送中国CDC检测,阳性判读由该中心独立完成,并回馈我科。所有血液标本在患者入院当日用药前空腹采样,检测血常规、肝肾功能、血电解质、动脉血气分析、红细胞沉降率(简称血沉,erythrocyte sedimentation rate,ESR)、超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein,hsCRP)、铁蛋白、降钙素原、免疫全套(免疫球蛋白A、G、M以及补体C3、C4)、细胞因子[白细胞介素-2受体(IL-2R)、IL-1β、IL-6、IL-8、IL-10以及肿瘤坏死因子α(TNF-α)],以及流式细胞技术检测淋巴细胞亚群。以上检测均由华中科技大学同济医学院附属同济医院检验科完成。

1.3 患者分组

本次研究时限以1月27日为观察节点。依据患者转归分为死亡、加重、无变化、好转。其中加重标准:患者临床症状加重,复查肺部CT影像学表现加重;无变化标准:患者临床症状无明显变化,复查

CT影像学表现无明显变化;好转标准:临床症状好转,复查肺部CT影像学病变范围减小。

根据患者入院时及治疗5~6d后复查的肺部CT影像学结果,同时结合患者治疗前后临床症状和体征,患者血气分析指标,由2位副主任及以上医生共同判断患者治疗情况。

1.4 统计学处理

所有计数资料以百分比(%)形式描述,计量资料以平均值±标准差形式描述。本研究数据均采用SPSS 18.0统计软件进行分析,多组间差异比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),两组间均数比较采用独立样本近似t检验(t'检验),以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床资料

在本次统计的13例确诊患者中(见表1),所有患者既往均无基础肺部疾病。患者从发病到病重住院平均(7.9±4.2)d。13例患者均有发热,12例患者出现胸闷,11例患者出现咳嗽,9例患者出现腹泻,7例患者出现呼吸困难,2例患者出现咯血(少量),1例患者出现少量胸腔积液。4例患者病情好转,4例患者暂时病情无明显变化,2例患者病情加重,3例患者死亡。

依据目前患者病情,将患者分为死亡+(病情)加重组(5例),(病情)无变化组(4例),好转组(4例)。通过比较各组患者用药情况发现(图1):激素使用比例均为100%,丙种球蛋白使用比例好转组略低为75%。在本次观察中,激素和丙种球蛋白使用并未使患者明显获益。依据患者病情加强抗菌药物使用亦未能使患者明显获益。

表1 13例确诊新型冠状病毒肺炎患者临床资料

Table 1 Clinical data of 13 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia

病例	性别	年龄(岁)	发热时间(d)	咳嗽	胸闷	咯血	腹泻	激素使用	丙种球蛋白使用	抗感染药物	无创机械通气	转归
1	男	67	11	有	有	无	无	是	是	美罗培南+利奈唑胺	是	死亡
2	男	53	15	有	有	有	有	是	是	美罗培南+利奈唑胺	是	死亡
3	男	63	5	有	有	无	无	是	是	美罗培南+替考拉宁	否	死亡
4	男	67	3	有	有	无	有	是	是	比阿培南+莫西沙星	有	加重
5	男	61	14	有	有	无	有	是	是	头孢哌酮钠舒巴坦钠+莫西沙星	是	加重
6	男	56	7	有	有	无	无	是	是	比阿培南+替考拉宁	否	无变化
7	男	79	2	无	有	无	无	是	是	比阿培南	否	无变化
8	男	56	4	有	无	无	有	是	是	比阿培南	否	无变化
9	男	55	8	有	有	无	有	是	是	头孢哌酮钠舒巴坦钠+莫西沙星	是	无变化
10	女	62	7	有	有	有	有	是	是	美罗培南+莫西沙星	是	好转
11	男	58	7	有	有	无	有	是	是	头孢哌酮钠舒巴坦钠+莫西沙星	有	好转
12	女	56	7	有	有	无	有	是	是	头孢哌酮钠舒巴坦钠+莫西沙星	否	好转
13	男	55	13	无	有	无	有	是	否	头孢哌酮钠舒巴坦钠	否	好转

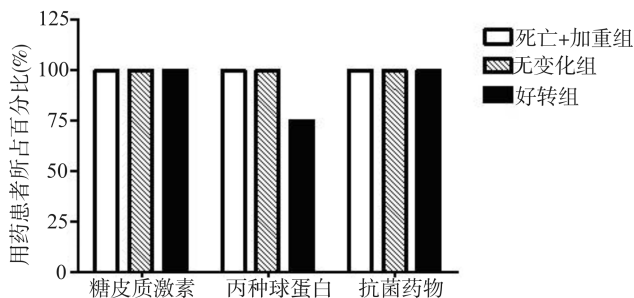


图 1 各组患者药物治疗情况

Fig. 1 Treatment of patients with 2019-nCoV pneumonia in three groups

2.2 患者实验室资料

13 例患者外周血淋巴细胞总数及比例均有不同程度下降。流式细胞学分析进一步表明:死亡+加重组中患者外周血总 T 淋巴细胞(CD3+CD19⁻)、NK 细胞(CD3⁻/CD16+CD56⁺)均低于正常参考值;T 淋巴细胞分类中,辅助/诱导性 T 淋巴细胞(CD3+CD4⁺)和抑制/细胞毒性 T 淋巴细胞(CD3+CD8⁺)均明显减少。但以上数值均只有变化趋势,与其他两组相应数值比较差异并无统计学意义($P>0.05$)。死亡+加重组患者外周血总 B 淋

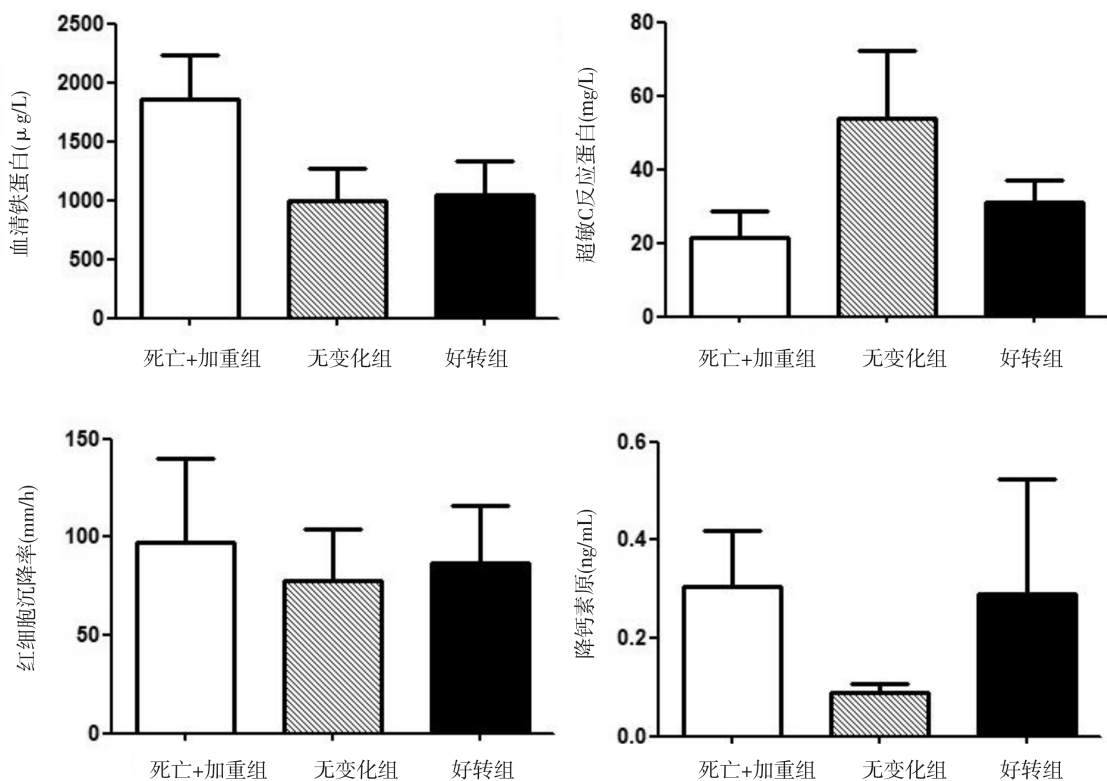
巴细胞均明显减少,而其他两组多数患者基本正常($P<0.05$)。

13 例患者血清铁蛋白水平均不同程度升高,死亡+加重组血清铁蛋白水平为(1859.0 ± 369.9) $\mu\text{g/L}$,略高于无变化组(994.1 ± 272.6) $\mu\text{g/L}$ 及好转组(1048.0 ± 285.2) $\mu\text{g/L}$,但差异无统计学意义($P>0.05$)。每组有部分患者血沉正常,3 组间血沉比较差异无统计学意义($P>0.05$)。所有患者 hsCRP 均升高,但是 3 组患者间 hsCRP 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。3 组患者血降钙素原小于 1.0 ng/mL,仅轻微升高,3 组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

13 例患者中,仅 1 位 79 岁男性患者(无变化组)血免疫球蛋白 IgM 略有下降,为 0.32 g/L(正常参考值 0.46~3.04 g/L),其余患者 IgA、IgG、IgM,及补体 C3、C4 水平均在正常值范围。

13 例患者血清 IL-1 β 和 IL-8 基本正常,IL-2R、IL-6、IL-10 以及 TNF- α 均有不同程度增高,但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

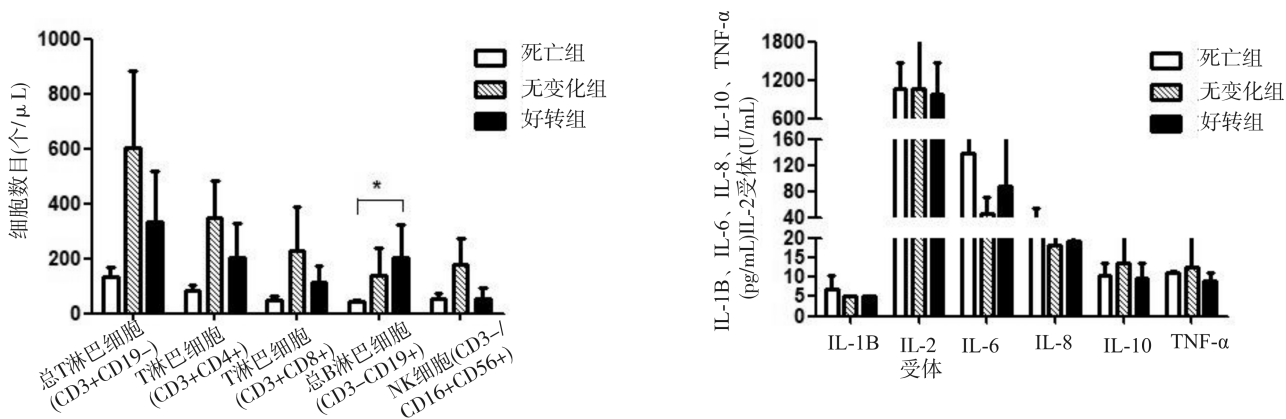
以上详见图 2、3。



血清铁蛋白参考值:15~150 $\mu\text{g/L}$;超敏 C 反应蛋白参考值:0~10 mg/L;红细胞沉降率参考值:0~20 mm/h;降钙素原参考值:0.02~0.05 ng/mL

图 2 各组患者炎症指标比较

Fig. 2 Comparison of inflammatory indicators from patients with 2019-nCoV pneumonia in the three groups



总 T 淋巴细胞(CD3+CD19-)参考值:955~2860 个/ μ L;T 淋巴细胞(CD3+CD4+)参考值:550~1440 个/ μ L;T 淋巴细胞(CD3+CD8+)参考值:320~1250 个/ μ L;总 B 淋巴细胞(CD3-CD19+)参考值:90~560 个/ μ L;NK 细胞(CD3-/CD16+CD56+)参考值:150~1100 个/ μ L;IL-1 β 参考值:<5 pg/mL;IL-2 受体参考值:223~710 U/mL;IL-6 参考值:<7.0 pg/mL;IL-8 参考值:<62 pg/mL;IL-10 参考值:<9.1 pg/mL;肿瘤坏死因子 α 参考值:<8.1 pg/mL; * $P < 0.05$

图 3 各组患者外周血淋巴细胞分类及细胞因子水平比较

Fig. 3 Comparison of classification of peripheral blood lymphocytes and levels of cytokines from the patients with 2019-nCoV pneumonia in the three groups

3 讨论

通过观察 2019-nCoV 感染的门诊患者,我们发现大量患者起初有干咳、发热、乏力,血常规提示白细胞正常和淋巴细胞减少,肺部存在少许散在磨玻璃阴影。给予相应对症治疗,居家隔离,部分患者症状可好转。但仍有较多患者,在随后的 4~12 d 出现胸闷、呼吸困难,病情加重。病情加重患者 CT 影像学表现为双肺大面积阴影,此时患者需要住院治疗^[4-5]。在我们观察的 13 例中老年重症患者中,9 例患者(69.23%)出现腹泻,部分重症患者需联合使用盐酸小檗碱片、蒙脱石散及地衣芽孢杆菌活菌胶囊方有效。对比文献,我们观察到在中老年患者中出现腹泻的比例明显较高。这一现象值得警惕,是否 2019-nCoV 影响肠上皮细胞,抑或致肠道免疫功能紊乱(本研究观察到患者外周血 T 淋巴细胞等数量减少),从而导致患者腹泻,值得进一步研究。咯血患者(15.38%)虽少见,可能是病毒破坏气道或肺泡上皮细胞所致,但提示该类患者可能具有强传染性。我们首次报道有患者合并少量胸腔积液。

铁蛋白、血沉、hsCRP 以及降钙素原是目前临床上常用的反映患者炎症程度的指标。在本研究观察对象中,患者均为重症感染患者,4 例患者降钙素原正常,其余患者仅轻度升高。依据降钙素原数值及临床表现给予相应的抗细菌治疗并未对患者预后产生明显影响。这些提示本次 2019-nCoV 所致的肺部病变,即使重症,合并细菌感染程度有限(尚需更多病例证实)。13 例患者中有 3 例患者血沉正

常,所有患者 hsCRP 及铁蛋白均升高。这提示 hsCRP 及铁蛋白较血沉可更敏感地反映患者病情严重程度。

本研究中所有患者的免疫球蛋白 IgA、IgM 及 IgG 均正常。本研究针对患者外周血淋巴细胞的流式细胞学检查发现:中老年重症患者外周血 T 淋巴细胞(CD4+和 CD8+)和 NK 细胞均不同程度下降,部分患者外周血 B 淋巴细胞亦有所下降,B 淋巴细胞明显下降患者预后更差。B 淋巴细胞下降的患者或可适当补充丙种球蛋白来辅助患者维持体液免疫功能,但是在我们有限的数据库中,丙种球蛋白的使用并未改变患者预后。该项治疗有待更多的临床病例评估。

我们同时观测了患者几种细胞因子的血清数值。IL-2R、IL-6、IL-10 以及 TNF- α 均有不同程度增高。这些细胞因子除淋巴细胞合成外,上皮细胞及纤维母细胞亦可产生分泌。这也许可以解释重症患者外周血淋巴细胞和 NK 细胞总数减少,但因为 2019-nCoV 对气道上皮细胞的破坏,致使上皮细胞及纤维母细胞产生大量细胞因子,导致患者肺组织急性的“炎症风暴”,进而肺组织局部渗出明显,甚至出现“白肺”。及时的糖皮质激素治疗,如甲基强的松龙,可帮助患者度过这段炎症期(inflammation period)。可惜在我们的治疗中,仍有 5 例患者(死亡+加重组)治疗效果不佳。他们从发热至入院使用糖皮质激素治疗的间隔平均是 9.6 d,高于平均 7.9 d。因某些情况致糖皮质激素的延迟使用,或患者对糖皮质激素不敏感(2 例患者较早即使用)导致

预后不佳。

截止论文完结,湖北地区 2019-nCoV 感染人数仍在增加,重症及危重症患者仍在增加。我们希望通过此文为临床医护人员及科研人员提供以下几点关于中老年重症感染患者的初步信息:①部分患者除呼吸道症状,还表现有腹泻;②部分患者有咯血,这部分患者可能较其他患者更具有传染性;③铁蛋白、hsCRP、IL-2R、IL-6、IL-10 以及 TNF- α 能敏感反映患者炎症;④虽然目前有文献建议使用洛匹那韦/利托那韦药物^[6],但尚缺乏大数据证实,对于湖北农村地区仍难以获得,而及时足量使用糖皮质激素或可帮助患者度过炎症期;⑤患者继发的细菌性感染应依据个体具体情况判断;⑥患者外周血 T 淋巴细胞(CD4⁺和 CD8⁺)、NK 细胞以及 B 淋巴细胞的下降提示患者或需要新的干预措施,否则预后多不佳。以上因数据有限,尚需更大规模的病例观察。

致谢:感谢华中科技大学同济医学院附属同济医院发热病房全体医护人员在本研究中所做的临床

工作;感谢华中科技大学同济医学院附属同济医院检验科在本研究中给予的检验支持。

参 考 文 献

- [1] Lu H, Stratton C W, Tang Y W. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan China; the mystery and the miracle[J]. J Med Virol. 2020 Jan 16. (Epub ahead of print)
- [2] Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. a novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019[J]. N Engl J Med. 2020 Jan 24. (Epub ahead of print)
- [3] Nishiura H, Jung S M, Linton N M, et al. The extent of transmission of novel coronavirus in Wuhan, China, 2020[J]. J Clin Med. 2020,9(2). (Epub ahead of print)
- [4] Lei J, Li J, Li X, et al. CT imaging of the 2019 novel coronavirus(2019-nCoV) pneumonia [J]. Radiology. 2020 Jan 31. (Epub ahead of print)
- [5] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. Lancet. 2020 Jan 24. (Epub ahead of print)
- [6] Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV)[J]. Biosci Trends. 2020 Jan 28. (Epub ahead of print)

(2020-02-08 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