

2019 新型冠状病毒肺炎疫情期湖北风湿免疫病患者随访和感染防治的专家建议 (试行第一版)

湖北省医学会风湿免疫病分会、湖北省风湿免疫科质量控制中心专家委员会

2019 新型冠状病毒肺炎(世界卫生组织命名为 2019 Corona Virus Disease, COVID-19)是由严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)感染所导致的疾病。风湿免疫病患者有别普通人群,不少患者长期应用糖皮质激素、免疫抑制剂和生物制剂等,属于易感人群,因此,湖北省医学会风湿免疫分会和湖北省风湿免疫科质量控制中心专家委员会专家们参考国家卫健委《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版)》和华中科技大学同济医学院附属同济医院等多家医院联合发布的《重症新型冠状病毒感染的肺炎诊疗与管理共识》^[1],结合风湿免疫病患者的临床特点,提出以下建议,旨在协助风湿免疫病患者和风湿专业医务人员积极应对此次疫情。

风湿免疫病患者 COVID-19 的诊断要点及鉴别诊断

(一) 国家卫健委《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版)》的诊断要点

风湿免疫病患者 COVID-19 的诊断以国家卫健委《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版)》为依据。需要注意的是,不少风湿免疫病患者长期服用糖皮质激素或非甾体抗炎药,可能掩盖发热等症状。因此,医务人员在此特殊时期对上述情况需要提高警惕,结合患者的流行病学、临床表现和检查结果等综合分析。

1. 疑似病例:有流行病学史中的任何一条,且符合临床表现中任意 2 条。无明确流行病学史的,符合临床表现中的 3 条。

(1) 流行病学史

①发病前 14 天内有武汉市及周边地区,或其他有病例报告社区的旅行史或居住史;

②发病前 14 天内与新型冠状病毒感染者(核酸检测阳性者)有接触史;

③发病前 14 天内曾接触来自武汉市及周边地区,或来自有病例报告社区的发热或有呼吸道症状的患者;

④聚集性发病。

(2) 临床表现

①发热和/或呼吸道症状;

②具有下述肺炎影像学特征:早期呈现多发小斑片影及间质改变,以肺外带明显。进而发展为双肺多发磨玻璃影、浸润影,严重者可出现肺实变,胸

腔积液少见;

③发病早期白细胞总数正常或降低,或淋巴细胞计数减少。

2. 确诊病例:定义为疑似病例,且具备以下病原学证据之一者:

①实时荧光 RT-PCR 检测新型冠状病毒核酸阳性;

②病毒基因测序,与已知的新型冠状病毒高度同源。

(二) 风湿免疫性疾病患者 COVID-19 的鉴别诊断

与普通人群不同,由于风湿免疫性疾病本身的特点,许多风湿免疫病活动的症状以及常见的合并症往往和 COVID-19 的临床表现、实验室检查存在相似性,使得鉴别诊断在这一特殊人群中尤为重要。

1. 临床症状:发热、乏力是系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)等风湿免疫病患者常见的临床症状,可出现在患者疾病复发或合并感染时。此时需要临床医生详细了解患者的病史,有无其他提示风湿免疫病活动的症状(例如 SLE 患者有无新发皮疹、关节肿痛、口腔溃疡等),除了 COVID-19 相关检查以外,还需完善风湿免疫病活动的相关指标如抗核抗体、双链 DNA、补体 C₃、C₄ 等以协助鉴别。同时,接诊医生还需特别关注患者的风湿免疫病相关用药史,了解患者近期有无调整药物或擅自停药。

2. 肺部影像学:风湿免疫病患者作为免疫力相对较低下的人群,容易合并多种呼吸系统感染。其中巨细胞病毒肺炎(cytomegalovirus pneumonia, CMV-

P)和肺孢子菌肺炎(pneumocystis pneumonia, PCP)在高分辨率 CT(high resolution CT, HRCT)上均可表现为磨玻璃影^[2], 尤需注意与 COVID-19 鉴别。PCP 典型表现为两侧肺门周围对称性的磨玻璃影, 有由肺门向外周肺野发展并融合的趋势^[3]。而双肺弥漫磨玻璃影背景上可见多发小叶中心结节时, 则需高度警惕 CMV-P^[4]。因此, 对于 HRCT 存在上述表现的风湿免疫病患者, 行痰液找肺孢子菌及其核酸、血清 S-腺苷甲硫氨酸和 1,3-β-D-葡聚糖检查和血浆 CMV-DNA 等检测是极为必要的。

除此之外, 很多风湿免疫病易合并间质性肺病, 如皮炎、血管炎、系统性硬化病等。因此, 临床医生对上述患者的诊治更需要充分结合病史和既往影像学资料等予以鉴别。

3. 实验室检查: 白细胞和淋巴细胞减少是 COVID-19 患者早期的实验室检查特点之一, 也是活动性 SLE 常见的实验室表现; 肝酶、LDH、肌酶和肌红蛋白增高可以出现在部分 COVID-19 患者, 但这也是皮炎等炎症性肌病患者的常见实验室检查异常表现。因此, 当风湿免疫病患者出现上述异常检查结果时, 必须充分结合其他临床表现(例如皮炎患者有无皮疹面积增大、瘙痒、皮肤溃疡、肌痛、肌无力加重、吞咽困难等)以及放射学检查、用药史等综合判断。

风湿免疫病患者在疫情期间用药注意事项

SARS-CoV-2 属于 β 属的新型冠状病毒, 主要经呼吸道飞沫和接触传播。病毒对紫外线和热敏感, 56℃, 30 min、乙醚、75% 乙醇、含氯消毒剂、过氧乙酸和氯仿等脂溶剂均可有效灭活病毒。因此, 疫情期间, 风湿免疫病患者要避免恐慌、根据病毒的特点做好合理防护、预防感染, 树立平稳度过疫情的信心。无症状的感染者也可能成为传染源, 为了避免交叉感染, 建议病情稳定的患者可酌情减少复诊次数, 并可利用各大平台的线上问诊方式进行随访, 强调不可随意停药; 必要时就近选择医院复查血常规、肝肾功能电解质、血沉、超敏 C 反应蛋白、凝血功能等指标, 尽量避免到客流量大的医院就诊; 去时做好防护, 回家后立即洗手、洗脸, 更换外衣, 做好个人卫生。但如患者出现严重风湿免疫病并发症, 例如 SLE 患者出现新发癫痫抽搐、精神异常等神经精神狼疮的征象、或/和重要脏器损害时, 需及时到当地风湿免疫专科就诊。如出现任何疑似 COVID-19 症状, 则需及时按政府指定流程到当地指定医院就

诊。

1. 糖皮质激素: 糖皮质激素是不少风湿免疫性疾病的基础用药之一, 对于病毒是把“双刃剑”, 一方面可以减轻肺部炎症反应, 有利于改善缺氧、呼吸窘迫症状, 另一方面其会抑制机体免疫功能, 不利于机体对病毒的清除。对于糖皮质激素是否应用于 COVID-19 患者, 临床上应结合患者各方面因素予以综合考虑。

(1) 未罹患 COVID-19 且正在长期使用糖皮质激素的患者: 如近 3 个月风湿免疫病病情稳定, 血常规、肝肾功能、尿常规等相关检查基本正常, 口服激素剂量在强的松 10 mg/d 或以下者, 无药物相关不良反应, 可建议患者至疫情控制后复诊, 期间不要减停药; 如近 3 个月病情稳定, 上述检查基本正常, 口服激素剂量在强的松 10 mg/d 以上, 无药物相关不良反应, 建议患者通过官方线上问诊平台咨询风湿免疫专科医生, 按先快后慢原则逐渐减激素剂量; 其他药物如免疫抑制剂不要减停。如出现风湿免疫疾病活动, 建议患者通过各种官方线上问诊平台与专科医生取得联系, 根据病情制订诊疗措施。必要时及时到当地风湿免疫专科就诊。

(2) 罹患 COVID-19 的风湿免疫病患者: 长期应用糖皮质激素的风湿免疫病患者, 不建议突然停用激素, 轻症者可酌情将激素调整以减轻免疫抑制状态。根据《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版)》的指南, 对于氧合指标进行性恶化、影像学进展迅速、机体炎症反应过度激活状态的患者, 酌情短期内加大激素用量(一般不超过相当于甲泼尼龙 1~2 mg/(kg·d))。

2. 免疫抑制剂及传统改善病情抗风湿药: 常用的有羟氯喹、甲氨蝶呤、来氟米特、霉酚酸酯、他克莫司、环孢素、环磷酰胺、雷公藤、柳氮磺胺嘧啶等。应用原则为: ①未罹患 COVID-19 且长期规律应用免疫抑制剂或传统改善病情抗风湿药的风湿免疫病患者, 可按原方案继续应用; 近期刚开始服用此类药物的患者, 需监测血常规、肝肾功能、药物浓度(如他克莫司、环孢素)等明确有无药物相关副作用。②罹患 COVID-19 的风湿免疫病患者: 轻症者应考虑减停免疫抑制剂, 重症、危重症患者建议停用。结合目前的资料, 对以下 2 种免疫抑制剂具体推荐如下。

羟氯喹: 是一种临床应用成熟的免疫抑制剂, 同时还有抗炎、抗感染、抗病毒、光敏、抗凝等作用, 是很多风湿免疫病如 SLE、干燥综合征等的基础用药。

早在 2004 年就有体外实验研究发现氯喹可有效抑制严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)在细胞中的复制^[5]。近期武汉病毒所发表在《细胞研究》(Cell Research)的一项研究也提示,氯喹对新型冠状病毒 SARS-CoV-2 有体外抑制的作用^[6]。国家卫健委《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版)》也将磷酸氯喹列入治疗药物之一。并且,已有“羟氯喹对新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的治疗疗效研究”注册登记在我国临床试验平台(注册号:ChiCTR2000029559),正在进行随机双盲临床研究。据此,我们建议正在口服羟氯喹的患者可依据病情考虑暂不停用,但由于目前还没有羟氯喹的高证据级别的研究数据,所以,此建议供临床参考。

沙利度胺(反应停, Thalidomide):是一个最早用于治疗早孕止吐,后因导致“海豹胎”被禁用的老药。最近发现沙利度胺不仅有抗血管生成作用,还有抗炎、免疫调节、抗纤维化作用,目前临床上用于治疗 SLE、白塞病、RA 等风湿免疫病。基于该药可能在“炎症风暴”中抑制炎症因子释放作用,已有沙利度胺治疗普通型和重症 COVID-19 的临床研究在国际临床试验网站注册(ClinicalTrials.gov)(注册批号:普通型 NCT04273529;重症 NCT04273581)。因此,我们建议正在口服沙利度胺的罹患 COVID-19 的风湿免疫病患者,需要结合 COVID-19 和风湿免疫科病基础病病情以及患者的免疫和炎症状态后再调整沙利度胺用药。

3. 生物类改善病情抗风湿药和小分子靶向药物:正在规律使用肿瘤坏死因子拮抗剂、托珠单抗等生物类改善病情抗风湿药或小分子靶向药物(托法替布、巴瑞替尼等)治疗的风湿免疫病患者,如未罹患 COVID-19 且无上呼吸道感染症状,可继续使用原治疗方案。如出现上呼吸道感染症状或合并 COVID-19 以及任何疑似症状,建议暂停止使用。

值得注意的是,过强免疫反应/细胞因子风暴所致的肺组织损伤和呼吸衰竭是 COVID-19 导致死亡的主要原因^[7]。与健康对照相比,ICU 和非 ICU 新冠肺炎患者血浆 IL-1 β 、IL-1RA、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、FGF、G-CSF、GM-CSF、IFN γ 、IP-10、MCP-1、MIP-1 α 、MIP-1 β 、PDGF、TNF α 和 VEGF 水平均显著升高,而血浆 IL-5、IL-12p70、IL-15、Eotaxin 和 RANTES 无显著变化。相较于非 ICU 患者,ICU 重症患者血浆 IL-2、IL-7、IL-10、G-CSF、IP-10、MCP-1、MIP-1 α 和 TNF α 等炎症因子水平显著上升^[8]。从 2020

年 1 月 1 日至 1 月 20 日金银潭医院收治确诊的 99 例 COVID-19 患者中,亦有超过一半患者 IL-6 有升高^[9]。因此,IL-6 和 GM-CSF 是引发 COVID-19 患者炎症风暴中的两个关键炎症因子。国家卫生与健康委员会办公厅和国家中医药管理局办公室 2 月 14 日联合发布的“关于印发新型冠状病毒肺炎重型、危重型病例诊疗方案(试行第二版)的通知”,已经明确将 IL-6 进行性上升作为病情恶化的临床警示指标。目前已有托珠单抗用于 COVID-19 的临床注册研究(注册号 ChiCTR2000029765),因此,在细胞因子风暴级联加重前加用靶向药物阻断这种过强的免疫反应,从而协同挽救重症患者是否可行,仍在进一步探索中。除此之外,可广泛抑制炎症因子的 JAK 抑制剂如巴瑞替尼等在 COVID-19 患者中的应用也在讨论当中^[10]。但目前由于没有正在使用托珠单抗、巴瑞替尼、托法替布 RA 患者罹患 COVID-19 的数据和经验,对这类患者如何使用上述药物,我们建议结合 COVID-19 和 RA 病情,以及患者免疫和炎症状态综合考虑是否继续使用。

4. 静脉免疫球蛋白:由于免疫球蛋白具有调节免疫、协助抗病毒的效果,对于风湿免疫病合并 COVID-19 的重症患者,必要时可根据病情加用免疫球蛋白治疗。

5. 中医药:COVID-19 属于祖国医学“疫”病范畴,风湿免疫病患者如罹患 COVID-19 可按照《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版)》推荐,结合患者病情、湖北气候特点以及不同体质等情况进行辨证论治。

6. 隔离期用药注意事项:风湿免疫病患者如果因密切接触确诊 COVID-19 患者而处于 14 天隔离期,建议隔离期间暂停免疫抑制剂、生物制剂或小分子靶向药物治疗。结合目前的资料,我们建议羟氯喹可以继续服用。而糖皮质激素和非甾体抗炎止痛药物由于有退热作用,隔离期间可能会掩盖发热病情,服用时需引起注意。

风湿免疫病患者在疫情期间生活注意事项

由于妊娠可导致 SLE 疾病复发或加重,患有 SLE 的育龄期女性需注意严格避孕。病情稳定未用免疫抑制剂半年以上、激素用量小于强的松 10 mg/d,且有迫切生育要求的女性,需通过官方在线平台详细咨询风湿科医师,获得专业建议后方可考虑备孕。

作为感染高危人群,风湿免疫病患者在疫情期

间常可出现焦虑、恐慌等负面情绪,进一步削弱机体免疫力,因此风湿科医师需加强对患者的心理安慰和疏导。必要时建议患者通过官方 在线平台咨询专业心理咨询师。

饮食方面应注意荤素、粗细搭配、均衡营养,清淡饮食基础上适量高蛋白饮食,食物要充分熟透后食用,避免进食辛辣刺激性及油腻食物。有基础疾病(如高血压、糖尿病、高脂血症、高尿酸血症)的患者需注意基础疾病的饮食限制。

专家委员会(按姓氏笔画排序)

马志毅 王 丹 邓志军 邓国民 叶 丛 李 刚
李守新 李传静 李惠玲 伍 军 向 阳 向诗非
刘 勇 刘志勇 刘岐煊 安世兴 杜 戎 杨惠琴
杨德才 苏林冲 吴 斌 何东初 何培根 邹 亮
余立凯 余伍中 余向东 余毅恺 沈凌汛 沈桂芬
宋书林 陈 敏 陈 锋 陈小奇 陈文平 陈文莉
陈利锋 张安兵 张胜桃 尚桂莲 罗小芳 钟继新
周 涛 周文煜 周厚智 胡 清 胡绍先 彭 娜
侯晓强 涂 巍 涂胜豪 陶 洪 黄 浩 黄 勤
黄安斌 黄钢红 崔向军 董 莉 董凌莉 褚爱春
镇水清 熊丽桂

执 笔:叶 丛 通信作者:董凌莉

参 考 文 献

- 1 武汉同济医院新型冠状病毒肺炎救治协作组.重症新型冠状病毒肺炎诊疗与管理共识[J].内科急危重症杂志,2020,26(1):1-5
- 2 Kunihiro Y,Tanaka N,Kawano R,et al. Differential diagnosis of pulmonary infections in immunocompromised patients using high-resolution computed tomography[J]. Eur Radiol,2019,29(11): 6089-6099.
- 3 余纪会,敖敏,郭述良.82 例弥漫性肺浸润病例的临床分析[J].第三军医大学学报,2012,34(3): 257-260.
- 4 路明,李昂,张静.非人免疫缺陷病毒免疫抑制患者肺孢子菌肺炎合并巨细胞病毒肺炎的临床特征[J].中国老年学杂志,2020,40(2): 313-315.
- 5 Keyaerts E,Vijgen L,Maes P,et al. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine[J]. Biochem Biophys Res Commun,2004,323(1): 264-268.
- 6 Wang M,Cao R,Zhang L,et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro[J]. Cell Res,2020,Epub ahead of print.
- 7 Zumla A,Hui DS,Azhar EI,et al. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option[J]. Lancet,2020,Epub ahead of print.
- 8 Huang C,Wang Y, Li XW,et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan,China[J]. Lancet,2020,395 (10223): 497-506.
- 9 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]. The Lancet,2020,395(10223): 507-513.
- 10 Richardson P,Griffin I,Tucker C,et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease [J]. The Lancet, 2020, 395 (10223): e30-e31.

(2020-02-21 收稿)

医学名词规范使用的注意事项

1. 严格运用全国科学技术名词审定委员会审定公布的名词,不应一义多词或一词多义。
2. 未经审定公布的词语,可选用中国医学科学院医学情报研究所最新版《中文医学主题词表(CMeSH)》、《医学主题词注释字顺表》及中医古籍出版社的《中国中医药学主题词表》中的主题词。
3. 尚无统一译名的名词术语,于文内第 1 次出现时注明原词或注释。
4. 中西药名以最新版《中华人民共和国药典》和中国药典委员会编写的《中国药品通用名称》为准,不得使用商品名。
5. 中药药典未收录者附注拉丁文。
6. 冠以外国人名体的征、病名等人名后不加“氏”或“s”,如帕金森病;若为单字名,则保留“氏”字,如福氏杆菌、尼氏染色(Nissl's staining)。
7. 名词术语一般应用全称,若全称较长且反复使用,可用缩略语或简称,第 1 次出现时写出全称,并加括号写出简称,后文用简称。已通用的中文简称可用于文题,但在文内仍应写出全称,并注简称。
8. 中国地名以最新公布的行政区划名称为准,外国地名的译名以新华社公开使用的译名为准。
9. 复合名词用半字线连接,如下丘脑-垂体-肾上腺轴。
10. 英文名词除专有名词(国名、地名、姓氏、协作组、公司、会议等)首字母大写外,其余均小写。德文名词首字母大写。

本刊编辑部