

个 案

1 例新型冠状病毒肺炎治愈患者严重肺纤维化
病例分析*

中部战区总医院 刘靛 王荣 屈磊 杜晓晖 黄炜*, 武汉 430010

关键词 新型冠状病毒肺炎; 肺纤维化

中图分类号 R563.1

文献标识码 D

DOI 10.11768/nkjwzzzz20200220

2019 年 12 月在中国武汉爆发新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)疫情,病情迅速蔓延,目前临床观察发现大部分重症、危重症患者均出现不同程度的急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)。既往研究认为,SARS-COV 和 MERS-COV 重症感染患者,由于急性期的大量肺间质炎性渗出,会造成严重的肺部纤维化^[1,2]。而目前对 COVID-19 的研究认为,新冠肺炎肺部病变的突出特点包括小气道中黏液非常多,粘稠度很高,易形成痰栓,阻碍气道通畅,而并非肺间质纤维化,可能相对预后较好^[3]。我们对武汉定点收治医院的 1 例临床病例随访研究发现,该例 COVID-19 感染患者肺部影像学提示了明显的肺间质纤维化表现,说明 COVID-19 感染亦可能引起肺纤维化改变,造成不可逆损伤。

病例资料

患者男,51 岁,因“发热伴全身肌肉酸痛 10d”于 2020 年 1 月 24 日入住中部战区总医院。入院前 10d(2020 年 1 月 14 日)患者出现发热,体温最高达 38.5℃,肌肉酸痛,无鼻塞、流涕,无咳嗽、咳痰,无心悸、气促,无腹痛、腹泻,精神欠佳,睡眠一般,体力明显下降。于入院前 5 d 在我院汉口院区住院,行胸部 CT 提示双肺炎症(疑似 COVID-19),给予“氧氟沙星、头孢唑啉、激素、静脉用免疫球蛋白”治疗 3 d,症状无明显好转,且开始出现咳嗽、咳痰、胸闷、气促症状,昨日(2020 年 1 月 23 日)行新型冠状病毒核酸检测阳性,遂转入我院武昌院区进一步治疗。流行病学调查:患者及其密切接触家属均否认华南海鲜市场接触史。既往:患者平素体健,无吸烟等嗜

好,否认“高血压、冠心病、糖尿病、肾炎”等慢性疾病。入院体格检查:T 36.6℃,R 18 次/min,P 90 次/min,BP 130/74 mmHg,双肺呼吸音粗,双下肺可闻及湿性啰音,HR 90 次/min,律齐,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音,腹平软,无压痛、反跳痛,余无明显异常。入院实验室检查:血常规白细胞计数(WBC) $15 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比(N%) 90.8%、中性粒细胞绝对值(N) $13.6 \times 10^9/L$ 、淋巴细胞绝对值(L) $0.45 \times 10^9/L \downarrow$ 。超敏 C 反应蛋白(hsCRP) 89.1 mg/L;血沉(ESR) 51 mm/h。肝肾功能、心肌标志物、脑钠肽(BNP)、巨细胞病毒监测、凝血功能均正常。血白蛋白 32.2 g/L,血糖 10.49 mmol/L,乳酸脱氢酶(LDH) 268 U/L, α -羟丁酸脱氢酶(α -HBDH) 217 U/L。抗链球菌溶血素 O(ASO) 237 IU/mL。肺炎支原体、衣原体阳性。呼吸道感染病原体 IgM 阴性;EBV-IgM(-);柯萨奇病毒 IgM 抗体阴性。血气分析:PaO₂ 10.2 kPa,乳酸 3.4 mmol/L,葡萄糖 17.8 mmol/L。复查胸部 CT(2020 年 1 月 25 日)提示双肺炎症较前进展。予以激素(甲泼尼龙 240 mg/d 静脉滴注) + 静脉免疫球蛋白(20 g/d 静脉滴注) + 胸腺法辛(1.6 mg/d 皮下注射) + 重组人干扰素(α -1b 300 万 U/d 雾化吸入)提升免疫,利巴韦林(0.5 g/d 静脉滴注) + 奥司他韦抗病毒,美罗培南 + 莫西沙星抗感染。

发病第 14 天(2020 年 1 月 27 日)患者感胸闷、气促较前加重,复查血气分析:PaO₂ 7.25 kPa,氧饱和度 87.2%。计算氧合指数 < 200 mmHg,结合血气分析结果,诊断“COVID-19(危重症型)伴呼吸衰竭 ARDS”,立即予以加大氧流量至 9 L/min,患者指脉氧饱和度维持在 92% ~ 93%,并给予无创呼吸机辅助通气。再次复查胸部 CT,提示双肺散在磨玻璃样影范围增大,部分病灶密度增高。复查血常规淋巴细胞计数下降至 $0.18 \times 10^9/L$,停用莫西沙星,改为

*基金项目:国家自然科学基金青年项目(No.81800261)

*通信作者:黄炜,E-mail:huangwei0521@126.com

利奈唑胺,调整静脉免疫球蛋白至 30 g/d,甲泼尼龙减量至 160 mg/d。发病第 17 天开始,白天给予高流量氧疗治疗仪,夜间行无创呼吸机辅助通气,此后患者气促症状逐渐好转。在此期间将激素逐渐减量,后过渡至口服甲泼尼龙 20 mg/d,并联用卡泊芬净抗真菌治疗,发病第 18 天开始加用克力芝(Lopinavir and Ritonavir Tablets)抗病毒治疗,患者出现轻度恶心、腹泻等胃肠道反应,可耐受,遂继续使用。发病第 29 天(2020 年 2 月 11 日),根据血气分析结果计算氧合指数 249 mmHg(此前均 <200 mmHg)。复查胸部 CT 提示双肺散在磨玻璃样影较前稍吸收,部分实变,治疗上加用吡非尼酮抗肺纤维化。发病第 30 天(2020 年 2 月 12 日)停用所有抗病毒药物(奥司他韦、利巴韦林、克力芝),复查淋巴细胞计数逐渐呈恢复趋势(淋巴细胞绝对值 $0.65 \times 10^9/L$)。此后将抗生素逐渐降级至三代头孢,甲泼尼龙逐渐减量至 4 mg/d 口服。发病第 38 天(2020

年 2 月 20 日)开始停用无创呼吸机辅助通气,将氧疗方案调整为高流量呼吸湿化治疗仪辅助通气,联合鼻导管吸氧,患者气促症状逐渐改善。发病第 46 天(2020 年 2 月 28 日)患者可下床活动 20 min,无胸闷气促症状,氧合指数上升至 362 mmHg。于发病第 32 天(2020 年 2 月 14 日)及第 42 天(2020 年 2 月 24 日)2 次复查核酸检测均为阴性,发病第 47 天(2020 年 2 月 29 日)复查胸部 CT 提示炎症渗出吸收,遗留纤维化病灶。发病第 48 天(2020 年 3 月 1 日)患者康复出院至定点隔离观察。由于检查手段限制,患者在院期间未行肺纤维化相关实验室检查,截至病例采集时,康复后肺功能尚未复查。患者病史及治疗过程示意图,见图 1。

讨 论

COVID-19 患者肺部损伤的特点及病理生理机制 大部分重症 COVID-19 患者都会出现 ARDS。



图 1 病史及治疗过程示意图

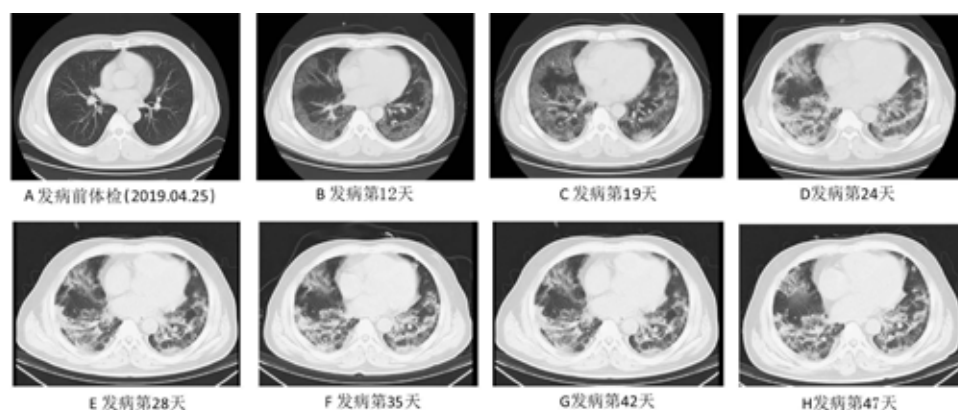


图 2 病程中各阶段胸部 CT 的典型图像

从临床病例观察看,COVID-19 引起的器官水肿比其他病毒引起的器官水肿更为严重。研究认为,严重肺水肿机制为:血管内皮细胞上 ACE2 可能介导了组织器官的二次感染和血管内皮细胞损伤,除了增加肺部的病毒载量外,宿主免疫系统同时会识别和攻击与病毒结合的高表达 ACE2 的内皮细胞^[4]。2020 年 2 月法医学杂志报道 1 例新冠肺炎死亡患者尸体解剖报告,发现死者肺部损伤明显,主要表现为炎性病变,肺肉眼观呈斑片状。切面可见大量黏稠的分泌物从肺泡内溢出,并可见纤维条索^[3]。提示 COVID-19 主要引起深部气道和肺泡损伤为特征的炎性反应。另外,此前另一肺组织细针穿刺报告显示:COVID-19 病理特征与 SARS 和 MERS 冠状病毒引起的病理特征非常类似,但解剖大体观察,肺部纤维化及实变没有 SARS 导致的病变严重,而渗出性反应较 SARS 明显^[5]。回顾前期死亡病例尸体解剖结果,我们发现大部分从确诊到死亡时间都不超过 15 d,病程较短,或许尚未发生纤维化改变。本例患者是发病 23d 胸部 CT 报告才提示明显的肺纤维化病变,那么由此推测 15 ~ 23 d 这一周可能是 COVID-19 患者肺部开始出现纤维化病变的高峰期,是否应考虑抗纤维治疗节点提前,有待观察更多病例来证实。

糖皮质激素使用的时间窗和使用量对肺纤维化的影响 早年对 SARS 的研究发现,SARS 早期肺部急性炎症,大量炎症介质释放,如病情不能控制,5 ~ 7 d 后进入亚急性期,肺部持续炎症导致成纤维细胞增生,病理上表现为肺间质及肺泡纤维化。肺泡纤维化占 ARDS 患者死因的 40% ~ 70%。糖皮质激素治疗可以明显改善患者的这种抵抗现象,增强 GC-GR α 介导的 NF- κ B 的转录水平,降低机体炎症反应,明显改善患者肺泡容积,缓解肺纤维化程度,同时在纤维化终末期之前给予糖皮质激素治疗可终止成纤维细胞的增殖。

现 COVID-19 一线诊疗经验发现,大部分患者多会在起病 7 ~ 10 d 左右迎来病情发展的“分界点”,部分患者肺部病灶缓慢吸收,转为轻症;部分患者肺部渗出明显增加,迅速恶化转为重症。《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》认为,对于氧合指标进行性恶化、影像学进展迅速和机体炎症反应过度激活状态的患者,可酌情短期内(3 ~ 5 d)、小剂量[相当于甲泼尼龙 1 ~ 2 mg/(kg · d)]使用糖皮质激素。指南推荐早期轻症患者不推荐激素治疗,一线医生考虑到 COVID-19 病情恶化难以

预见,临床医师往往倾向于早期预防性地使用小剂量的糖皮质激素,试图降低患者在“分界点”时转危的概率,但在临床观察中发现无明显临床获益,这与我们对轻症患者的观察结果相一致。但通过评估具有进展为重症肺炎的高危因素或重症及危重症肺炎患者,应准确把握激素使用的时间窗,早期、足量的使用激素治疗,能够有效的阻止炎症瀑布的暴发。该患者早期评估后激素使用较保守(40 mg/d),后期回顾认为,根据患者体重及危重程度,按指南推荐,激素用量最大可达(120 mg/d),若早期根据胸部 CT 迅速进展、氧合指数低等多项因素,准确评估其转危风险,是否可更有效控制炎症风暴,从而从一定程度减轻对后期肺纤维化的遗留,仍需进一步通过更多临床病例的随访观察来明确。

早期生命支持对肺纤维化的产生是否有一定的预防作用 《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第 7 版)》指出,危重症患者需要尽早启动呼吸、循环支持。指南认为呼吸支持,将指脉氧维持在 88% ~ 93% 之间,具体包括:①氧疗;②高流量鼻导管氧疗或无创机械通气;③有创机械通气;④挽救治疗,如条件允许,应尽快考虑体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)。但大量临床猝死病例带来教训,很多还未给予有创呼吸机患者,在无创呼吸机支持下氧饱和度可达到 88% ~ 93%,突然出现呼吸循环衰竭。本例患者也曾出现严重的呼吸窘迫,1 型呼吸衰竭,ARDS,但氧合指数未达到指南中有创呼吸机的使用标准。临床观察中有些相似情况的患者可能出现猝死,本例患者虽恢复,但遗留了严重的肺纤维化。因此,近期多位重症感染专家共识认为,生命支持关口前移尤为重要,如果患者发热不退,活动后气促,平静时呼吸频率增快 > 24 次/min,氧饱和度 < 95% 等转危因素时,抢救性气管插管可能会错过最佳的生命支持时机,一旦发生急性肺水肿,其肺部已经被透明膜和炎性细胞填满,只有早干预才能赢得抢救时间。

与 SARS-Cov 类似, COVID-19 病毒侵袭人体后,免疫细胞分泌大量的细胞因子,致使毛细血管通透性增高,炎细胞及血浆渗出至肺泡腔内。中性粒细胞来源的活性氧化物和中性粒细胞崩解后释放的蛋白水解酶既对肺组织有直接损伤作用,又能促进巨噬细胞释放细胞因子,此时 T 细胞平衡被打破,当 Th2 型细胞因子反应占优势,产生大量白细胞介素 4(IL-4) 促进成纤维细胞增生、胶原基因表达以及胶原合成而发生纤维化。在体外 IL-13 和

MCP-1 也增加 I 型前胶原的合成。基于上述机制,我们考虑患者肺纤维化的发生是否与呼吸支持相对滞后有关。有研究发现,在 ARDS 的机械通气治疗中,促进肺泡复张和防止呼气末肺泡萎陷是治疗的重要手段之一,因子的产生和释放、减少肺间质水肿具有良好的作用^[6]。因此,早期应用机械通气,调节合适的呼气末正压水平,无论是从促进肺泡复张和防止呼气末肺泡萎陷还是抑制炎症因子的产生和释放、减少肺间质水肿均意义重大,无论是对降低病死率争取抢救时间,还是改善预后,从机制上减轻肺纤维化严重程度都至关重要。

前期研究表明,俯卧位通气可显著改善 ARDS 患者预后,降低病死率。俯卧位通气在此次 COVID-19 重症患者治疗中疗效显著,俯卧位通气通过改变重力依赖区,复张未通气肺组织,改善气体在肺组织的不均一分布,改善需要机械通气患者的氧合。可作为本病例生命支持的一个选择,但是否能有效改善晚期肺纤维化的发生,仍需观察更多例俯卧通气患者的预后才能明确。

早期的血液透析治疗是否对于预防肺纤维化具有重要意义。最新关于肺渗透炎症机制的文章提到了血液透析治疗,鉴于炎症风暴时毛细血管损害和通透性升高涉及众多类别的炎症介质和非特异细胞毒性物质,当病毒感染、免疫反应和非免疫炎症引起的损伤高峰同时出现时,针对其中一类或几种类别的治疗措施可能不足以挽救患者的生命^[4]。唯一能够清除所有类别的毒性物质的治疗措施是血液净化。血液净化可以消除引起血管壁通透性升高的大多数炎症介质和细胞毒性物质,如:趋化性细胞因子、白三烯、前列腺素、血小板激活因子、补体、组胺、缓激肽、活性氧簇和一氧化氮等血管损伤因子及促炎细胞因子(如肿瘤坏死因子 α 、IL-1 β 和 IL-6 等)。因此,血液净化可作为 COVID-19 炎症暴发所致的致命性肺渗漏的救命手段。对于重症 COVID-19 患者,血液透析应做到能用即用^[7]。通过胸部 CT 及血液生化、免疫指标观察本病例发现,患者炎症因子风暴出现的时间大约是在发病第 14~25 天,若在早

期使用血液净化治疗,可降低炎症风暴的级联反应,阻断纤维化的中间环节,无论是对于预防肺纤维化还是晚期不可逆的多器官功能衰竭均有重要意义。

其他肺纤维化相关因素分析 前期关于 SARS 后遗留肺纤维化相关因素研究结果显示,急性期的肺部病灶累及肺叶数量多、氧合指数低,发生肺纤维化的比例越高^[8],与无肺纤维化遗留组比较差异均有统计学意义。结合本病例来看,患者早期胸部 CT 影像学表现累及多个肺叶,病程中一度氧合指数长期 <200 mmHg。这也从另一个角度证明了生命支持关口前移的重大意义。低氧合指数的长时间维持^[9],缺氧引起的活性氧簇产生增多,引起过度氧化应激,缺氧情况下 HIF-1 α 的活化导致下游的 NF- κ B 激活,启动致炎因子大量分泌,活化上述纤维化共同通路,加重肺纤维化的进展。另外,患者的吸烟史、焦虑导致的过度应激等方面的因素是否与肺纤维化的发生有关,也有待进一步探讨和研究。

参考文献

- 1 Yuan X, Mu JS, Mo GX, et al. Respiratory support for severe 2019-nCoV pneumonia suffering from acute respiratory failure: time and strategy[J]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi, 2020, 43(3): E10.
- 2 陈咏仪, 郑坚, 王瑞琳, 等. 严重急性呼吸综合征的病理改变[J]. 中华病理学杂志, 2003(03): 92-94.
- 3 屈国强, 刘茜, 王荣帅. 新型冠状病毒肺炎死亡尸体系统解剖大体观察报告[J]. 法医学杂志, 2020, 36(1): 1-2.
- 4 陈思锋. 2019 新型冠状病毒导致的致命肺渗漏的病理生理学机制和防治策略兼论血透的应用与依据[J]. 中国病理生理杂志, 2020. Epub ahead of print.
- 5 Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome[J]. Lancet Respir Med, 2020. Online ahead of print.
- 6 邱海波. 急性呼吸窘迫综合征呼气末正压的选择及其价值[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(10): 733-737.
- 7 何虹, 廖聪, 王睿, 等. 维持性血液透析患者合并新型冠状病毒肺炎 2 例报告[J]. 武汉大学学报(医学版), 1-4.
- 8 王佳平. 肺纤维化的免疫发病学机制[D]. 北京协和医学院, 2010.
- 9 刘瑞. ROS 介导的以 Nrf2 为核心的抗氧化防御体系对肺纤维化的调控机制研究[D]. 第四军医大学, 2008.

(2020-03-10 收稿 2020-03-14 修回)