

## · 论著 ·

## SARS 患者 2 年康复的临床研究

阴赓宏 王超 文艳 姜利 路琴 李晶铃 王婧 贺正一 张淑文 王宝恩

**【摘要】目的** 通过对 20 例严重急性呼吸综合征(SARS)-IgG 阳性患者 2 年康复的前瞻性临床研究,探讨 SARS 发展规律。**方法** 选择 20 例临床确诊 SARS 的患者,分别于患者出院后 1 个月、3 个月、半年和 2 年观察 SARS-IgG、T 细胞亚群、肺功能、胸部 CT 等的动态变化。**结果** 20 例患者出院后 2 年内,SARS-IgG 水平随着时间的延长逐渐下降,但下降趋势较缓;至第 2 次复查时绝大部分患者的 T 细胞亚群恢复至正常水平;首次复查时,胸部 CT 异常率为 65%,主要有磨玻璃样密度病灶、小叶内间质增厚或小叶间隔增厚、不规则的纤维索条影、胸膜下弧线影、牵拉性细支气管扩张、蜂窝状阴影等,至第 4 次复查时,胸部 CT 的异常率仍为 30%;首次复查时,肺功能以弥散常数( $K_{CO}$ )异常发生率最高,伴有第 1 秒用力肺活量( $FEV_1$ )、一氧化碳弥散量( $D_{LCO}$ )的异常,至第 3 次复查时逐渐恢复。**结论** SARS 患者 SARS-IgG 水平下降缓慢,可能持续较长时间;胸部 CT 恢复需较长时间;肺功能以弥散功能障碍为主,恢复较快。进一步进行 SARS 相关指标的研究很有必要。

**【关键词】** 严重急性呼吸综合征; IgG 阳性; 康复期; CT; 肺功能

**Prospective 2-year clinical study of patients with positive IgG-antibodies after recovering from severe acute respiratory syndrome** YIN Cheng-hong\*, WANG Chao, WEN Yan, JIANG Li, LU Qin, LI Jing-ling, WANG Jing, HE Zheng-yi, ZHANG Shu-wen, WANG Bao-en. \* Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital University of Medical Sciences, Beijing 100050, China

**【Abstract】Objective** To investigate the characteristics of patients recovering from severe acute respiratory syndrome (SARS) during 2 years after the infection. **Methods** The antibody of SARS-IgG, T cell subsets, chest CT, and the pulmonary function were observed in patients 1 month, 3 months, 6 months, and 2 years after convalescence from SARS. **Results** In the 20 SARS cases, the level of antibodies was found to descend gradually and slowly during 2 years after convalescence. In the majority of patients T cell subsets recovered completely to normal range at the second examination. At the first re-examination, the rate of abnormal chest CT was 65%, and the main abnormal images included ground glass opacities, thickening of inter-lobular and intra-lobular septa, distorted lobular structure, thickened bronchovascular bundles, thickened pleura, arc shadow under the pleura, bronchiolar dilation, and honey comb like shadows. The rate of abnormal chest CT was 30% at the fourth examination. At the first re-examination, the abnormal rate of  $K_{CO}$  was highest, accompanied by abnormalities of forced expiratory volume in 1 second ( $FEV_1$ ) and the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide ( $D_{LCO}$ ), and it began to recover since the third examination. **Conclusion** The level of SARS-IgG descends slowly, and it may last for a long time. The recovery of chest CT to normal may take a long time. The abnormality in pulmonary functions manifests mainly as impairment of diffusion function. Further research on SARS is necessary.

**【Key words】** severe acute respiratory syndrome; positive IgG; recovery phase; CT; pulmonary function

严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)是一种由新型冠状病毒引起的急性呼吸道传染病<sup>[1]</sup>,部分患者可并发多器官功能障碍<sup>[2]</sup>。已有不少学者进行了 SARS 康复期的研究,对其胸部影像学、肺功能、免疫学指标等进行了动态分析<sup>[3-10]</sup>,对系统观察 SARS 这一新型传染病的发展

基金项目:北京市科技计划重大项目(H020920050230)

作者单位:100050 首都医科大学附属北京友谊医院(阴赓宏,王超,文艳,路琴,李晶铃,王婧,贺正一,张淑文,王宝恩);首都医科大学附属复兴医院(姜利)

作者简介:阴赓宏(1965-),男(汉族),山西省黄城县人,医学博士,副研究员,主要从事感染与危重病医学的临床与实验研究,发表论文 40 余篇(Email:modscn@Yahoo.com.cn)。

规律具有重要意义。目前有关康复期的长期随访研究尚少见报道。我们进行了 SARS 患者 2 年康复的临床随访研究,报告如下。

### 1 资料与方法

**1.1 研究对象:**北京市 SARS 定点医院 2003 年 3—5 月收治临床诊断为 SARS 患者 20 例,SARS-IgG 均为阳性,出院后 1 个月陆续进入本研究。

**1.2 研究方法:**应用统一设计的调查表,分别于患者出院后 1 个月、3 个月、半年和 2 年进行复查,复查项目主要有 SARS 抗体、T 细胞亚群、肺功能、胸部 CT 等。上次复查异常的检查项目,须进行下一次复查,共复查 4 次。上次检查结果正常的项目不再进

行该项目的下一次复查。

SARS 抗体应用酶联免疫吸附法(ELISA 法)检测<sup>[2]</sup>,结果以 A 值表示;T 细胞亚群应用 BD 公司 FACS Calibur 检测;血常规应用全自动血细胞分析仪检测;血生化检查应用全自动血生化分析仪进行;胸部 CT 采用高分辨螺旋 CT 进行。肺功能测定使用 JAEGER master screen body diffusion 肺功能仪,检测肺容量:肺总量(TLC)、肺活量(VC)、用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力肺活量(FEV<sub>1</sub>);检测肺弥散功能:一氧化碳弥散量(D<sub>LCO</sub>)、弥散常数(K<sub>CO</sub>,即 D<sub>LCO</sub>/VA,VA 为每分钟肺泡通气量)。TLC 实测值<80%预计值表示限制性通气功能障碍,D<sub>LCO</sub>实测值<80%预计值表示弥散功能障碍。

**1.3 统计学方法:**计量资料用均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用 SPSS11.0 统计软件包进行统计分析,用 Descriptives 模块中的 Frequencies 计算频数;用 Descriptives 计算均数。两组间多个指标比较用单因素方差分析。 $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般情况:**20 例 SARS-IgG 阳性患者中男 4 例,女 16 例;青年(15~44 岁)10 例,中年(45~65 岁)9 例,老年(66~70 岁)1 例;累计住院时间为 26~61 d,平均(42.8±9.1)d。首次复查时间在病程第 60~109 d,平均(82.0±13.4)d;距其出院时间 21~42 d,平均(40.0±11.8)d。13 例患者有明确流行病学接触史。4 例为重症患者,年龄 16~70 岁,平均(42.3±14.9)岁。19 例既往健康,1 例患有妇科疾病。在治疗过程中,17 例患者使用了激素,6 例患者使用了无创呼吸机。

**2.2 SARS-IgG 水平:**20 例 SARS 患者 SARS-

IgG 水平随时间延长而呈逐渐下降趋势,经单因素方差分析,首次复查的抗体水平(1.17±0.36)与第 2 次(0.73±0.43)、第 3 次(0.61±0.36)和第 4 次(0.56±0.26)复查的抗体水平间差异均具有显著性( $F=11.58, P=0.00$ ),其余各次复查抗体水平之间差异无显著性。

**2.3 T 细胞亚群(表 1):**康复期首次复查时,CD<sub>4</sub><sup>+</sup>异常率 50%,CD<sub>4</sub><sup>+</sup>异常率为 65%,CD<sub>8</sub><sup>+</sup>异常率为 30%;以后逐渐恢复至正常水平。

**2.4 胸部 CT:**20 例 SARS 患者首次复查胸部 CT 时,表现基本正常 3 例(占 15%),余 17 例(占 85%)胸部 CT 异常影像主要有磨玻璃样密度病灶、小叶内间质增厚或小叶间隔增厚、不规则纤维索条影、胸膜下弧线影、牵拉性细支气管扩张、蜂窝状阴影。

随着康复期的延长,SARS 患者肺内病灶逐渐吸收,胸部 CT 异常率明显下降,由首次复查时的 65%下降至第 2 次、第 3 次和第 4 次复查时的 50%(10 例)、45%(9 例)、30%(6 例),差异具有显著性( $\chi^2=4.791, P=0.029$ )。

**2.5 肺功能(表 2):**20 例 SARS 患者在首次复查时,以 K<sub>CO</sub>的异常率最高,伴有 FEV<sub>1</sub>、D<sub>LCO</sub>的异常。除 1 例患者 FEV<sub>1</sub> 在第 4 次复查时才恢复正常外,其余患者均随着康复期时间的延长,肺功能各项指标异常率明显下降,在第 3 次复查时均恢复至正常水平。20 例患者复查时均未发现 FEV<sub>1</sub>/FVC、TLC 和 FVC 下降。

## 3 讨论

SARS 患者血清特异性抗体可作为 SARS 的确诊依据。研究发现,SARS 患者 IgG 在感染后第 2 周就可检测到,第 4 周达到高水平并维持至 12 周,IgG

表 1 20 例 SARS 患者康复期 T 细胞亚群异常情况

Table 1 Abnormality of T cell subpopulations in 20 cases with SARS in recovery phase

T 细胞亚群	首次复查		第 2 次复查		第 3 次复查		第 4 次复查	
	异常例数 〔例(%)〕	实测值 (个/ $\mu$ l, $\bar{x}\pm s$ )	异常例数 〔例(%)〕	实测值 (个/ $\mu$ l)	异常例数 〔例(%)〕	实测值 (个/ $\mu$ l)	异常例数 〔例(%)〕	实测值 (个/ $\mu$ l)
CD <sub>4</sub> <sup>+</sup>	10(50)	693.0±188.2	1(5)	276	1(5)	424	0(0)	0
CD <sub>4</sub> <sup>+</sup>	13(65)	362.4±93.6	1(5)	174	1(5)	272	0(0)	0
CD <sub>8</sub> <sup>+</sup>	6(30)	302.2±188.2	1(5)	102	1(5)	120	0(0)	0

表 2 20 例 SARS 患者康复期肺功能异常情况

Table 2 Abnormal lung function in 20 cases with SARS in recovery phase

指标	首次复查		第 2 次复查		第 3 次复查		第 4 次复查	
	异常例数 〔例(%)〕	实测值 (个/ $\mu$ l, $\bar{x}\pm s$ )	异常例数 〔例(%)〕	实测值 (个/ $\mu$ l, $\bar{x}\pm s$ )	异常例数 〔例(%)〕	实测值 (个/ $\mu$ l)	异常例数 〔例(%)〕	实测值 (个/ $\mu$ l)
K <sub>CO</sub>	13(65)	63.6±10.0	2(10)	60.5±0.5	0(0)	0	0(0)	0
FEV <sub>1</sub>	3(15)	61.3±4.1	1(5)	67.0±0	1(5)	72.0	0(0)	0
D <sub>LCO</sub>	1(5)	83.9±0	0(0)	0	0(0)	0	0(0)	0

的持续存在可能是获得病后免疫力的标志<sup>[11]</sup>；根据半年恢复期 SARS 患者血清中 SARS 抗体对 SARS 病毒介导细胞病变的抑制作用，推测 SARS - IgG 是一种保护性抗体<sup>[8]</sup>。本研究结果表明，在出院后半个月内，SARS 患者血清 IgG 均呈较高水平，但随着时间的延长，IgG 水平呈下降趋势<sup>[3]</sup>。本研究进一步表明，在出院后 2 年内，SARS 患者的 SARS - IgG 水平随着时间的延长呈逐渐下降趋势，但下降趋势较缓，提示 SARS - IgG 水平可能持续较长时间。因此，继续观察 SARS 患者 SARS - IgG 水平变化是必要的。在首次复查时，65% 的患者 CD4<sup>+</sup> 低于正常，50 的患者 CD4<sup>+</sup> 低于正常，30% 的患者 CD4<sup>+</sup> 低于正常，表明 SARS 病毒对免疫系统的损伤仍然存在。除 1 例患者异常 T 细胞亚群于康复期第 4 次复查时恢复正常外，其余患者均于第 2 次复查时恢复至正常水平。

Antonio 等<sup>[12]</sup> 随访 24 例 SARS 患者，有 62% 的患者平均在病程的 36.5 d 发生了肺间质纤维化。本研究表明，在 SARS 患者康复期，胸部 CT 异常影像主要有磨玻璃样密度病灶、小叶内间质增厚或小叶间隔增厚、不规则的纤维索条影、胸膜下弧线影、牵拉性细支气管扩张、蜂窝状阴影等，但未见明显纤维化发生，且随着恢复期时间的延长，SARS 患者肺组织虽逐渐恢复，但胸部 CT 能否完全恢复尚需进一步观察。

SARS 对肺功能有一定影响，主要表现为弥散功能障碍，表明 SARS 冠状病毒导致肺间质病变。本研究结果显示，患者肺功能在出院后 3 个月左右恢复，说明随着时间的推移，肺功能恢复较快。

综上所述，SARS 患者 SARS - IgG 水平下降缓

慢，可能持续较长时间；T 细胞亚群在康复期后 2 个月即可恢复；胸部 CT 恢复需较长时间；肺功能以弥散功能障碍为主，且恢复较快。因此，进一步进行 SARS 相关指标的研究是必要的。

#### 参考文献：

- 1 Lee N, Hui D, Wu A, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348:1986 - 1994.
- 2 阴赓宏, 王超, 汤哲, 等. SARS 患者并发多器官功能障碍的临床分析 [J]. *中国危重病急救医学*, 2004, 16:646 - 650.
- 3 阴赓宏, 王超, 文艳, 等. 对 IgG 阳性 SARS 患者康复期血清免疫学指标的研究 [J]. *中国危重病急救医学*, 2005, 17:335 - 337.
- 4 Yin Chenghong, Wang Chao, Wen Yan, et al. Clinical study on high - resolution CT and pulmonary function in severe acute respiratory syndrome patients during recovery phase [J]. *Chin Med J*, 2005, 118:512 - 515.
- 5 Ng C K, Chan J W, Kwan T L, et al. Six month radiological and physiological outcomes in severe acute respiratory syndrome (SARS) survivors [J]. *Thorax*, 2004, 59:889 - 891.
- 6 Hsu H H, Tzao C, Wu C P, et al. Correlation of high - resolution CT, symptoms, and pulmonary function in patients during recovery from severe acute respiratory syndrome [J]. *Chest*, 2004, 126:149 - 158.
- 7 郑则广, 陈荣昌, 吴华, 等. SARS 患者康复期肺功能的变化 [J]. *中国危重病急救医学*, 2005, 17:329 - 331.
- 8 李勇, 徐军, 莫红缨, 等. SARS 患者恢复期血清中特异性抗体保护作用的研究 [J]. *中国危重病急救医学*, 2004, 16:409 - 411.
- 9 解立新, 刘又宁, 郝凤英, 等. 258 例严重急性呼吸综合征恢复期患者肺功能与影像学动态随访与分析 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2004, 27:10 - 12.
- 10 北京地区严重急性呼吸综合征感染医务人员呼吸医疗组. 北京地区严重急性呼吸综合征感染医务人员的胸部高分辨率 CT 与肺功能随访分析 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2005, 28:147 - 150.
- 11 李刚, 陈雪娟, 陈文思, 等. 20 例 SARS 患者特异性抗体的变化规律 [J]. *中国免疫学杂志*, 2003, 19:372 - 374.
- 12 Antonio G E, Wong K T, Hui D S, et al. Thin - section CT in patients with severe acute respiratory syndrome following hospital discharge: preliminary experience [J]. *Radiology*, 2003, 228:810 - 815.

(收稿日期:2005-06-13 修回日期:2005-11-10)

(本文编辑:郭方)

#### • 启事 •

### 第十三届中国科技论文统计结果

#### 2004 年中国科技期刊影响因子前 100 位中的医药学类期刊

排序	期刊名称	排序	期刊名称	排序	期刊名称	排序	期刊名称
4	WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY	41	中华内科杂志	58	中国实用护理杂志	85	中华精神科杂志
8	中华结核和呼吸杂志	43	中华放射学杂志	59	中华心血管病杂志	86	中国实用外科杂志
14	世界华人消化杂志	44	中华医院管理杂志	63	中华内分泌代谢杂志	89	中国肾脏病杂志
21	中华创伤骨科杂志	49	中华烧伤杂志	66	中华病理学杂志	90	中华医学杂志
25	中华护理杂志	50	中华妇产科杂志	67	中国危重病急救医学	91	中华糖尿病杂志
32	中华医院感染学杂志	51	中华检验医学杂志	68	中华肿瘤杂志	93	中国动脉硬化杂志
38	中华消化杂志	53	中华传染病杂志	69	遗传学报	94	中华外科杂志
39	中华儿科杂志	55	中华骨科杂志	80	中华神经外科疾病研究杂志	95	中国脊柱脊髓杂志
40	中华肝病杂志	56	中国呼吸与危重监护杂志	83	中华流行病学杂志		
		57	中华神经科杂志	84	中华耳鼻咽喉科杂志		