

• 论著 •

德尔塔变异株新型冠状病毒感染危重型病例报告并文献复习

刘或展¹ 谢伟峰² 李会² 卢孔渺¹ 滕佩坤¹ 刘学东¹ 曲彦²¹ 青岛市市立医院呼吸与危重症医学科, 山东青岛 266011; ² 青岛市市立医院重症医学科, 山东青岛 266071

通信作者: 刘学东, Email: xuedongliu@263.net

【摘要】 目的 探讨德尔塔变异株新型冠状病毒(新冠病毒)感染康复者恢复期血浆(CP)在治疗重型、危重型患者中的疗效和应用价值。**方法** 报道 1 例应用 CP 成功治疗德尔塔变异株新冠病毒感染所致危重型患者的治疗经过及结果, 结合文献分析 CP 治疗德尔塔变异株新冠病毒感染的临床应用价值。**结果** 该例患者为男性, 50 岁, 由境外输入, 未接种新冠疫苗, 入境前新冠病毒核酸检测阴性。入境后次日出现发热症状, 新冠病毒核酸检测阳性, 胸部 CT 检查示双肺多发小片状磨玻璃影, 并伴有恶心、头痛、食欲减退、腹泻, 无流涕、鼻塞、呼吸困难, 无嗅觉和味觉异常, 感染后迅速由普通型进展为危重型。在综合救治基础上, 于入院第 10 天(转为重型的第 6 天)给予输注德尔塔新冠肺炎康复者 CP 治疗, 该例患者的病情快速好转。**结论** 通过对该患者进行疗效评估, 认为 CP 治疗在重型及危重型新冠肺炎患者的治疗方面有重要价值。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎; 恢复期血浆; 德尔塔变异株

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220418-00382

Critical coronavirus disease 2019 caused by Delta variant: a case report with literature review

Liu Yuzhan¹, Xie Weifeng², Li Hui², Lu Kongmiao¹, Teng Peikun¹, Liu Xuedong¹, Qu Yan²¹Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, Shandong, China; ²Department of Critical Care Medicine, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266071, Shandong, China

Corresponding author: Liu Xuedong, Email: xuedongliu@263.net

【Abstract】 Objective To investigate the curative efficacy and application value of convalescent plasma (CP) in severe and critical coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by Delta variant. **Methods** The treatment process and results of CP therapy for a patient with critical COVID-19 caused by Delta variant were reported. The clinical application value of CP for COVID-19 caused by Delta variant was analyzed along with the literature review. **Results** Our case was a 50-year-old male, who was imported from abroad and had not been vaccinated against COVID-19. The novel coronavirus nucleic acid test was negative before entry. On the second day after entry, fever occurred, novel coronavirus nucleic acid test was positive. Chest CT images showed bilateral multiple mottling and ground-glass opacity with symptoms of nausea, headache, loss of appetite, diarrhea, but no running nose, nasal obstruction, dyspnea, abnormal smell and taste. The infection rapidly developed from medium to critical. On the basis of standard treatment, Delta variant CP was intravenous dripped on the 10th day of hospital admission (the 6th day after becoming severe). The patient's condition improved rapidly. **Conclusion** The curative efficacy evaluation of this patient proved that CP therapy is of great value in the treatment of severe and critical COVID-19.

【Key words】 Coronavirus disease 2019; Convalescent plasma; Delta variant

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220418-00382

既往的经验和指南都认为恢复期患者血清治疗重型新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)患者有效。现报道 1 例输入性德尔塔新型冠状病毒(新冠病毒)感染危重型患者应用康复者恢复期血浆(convalescent plasma, CP)治疗的成功病例。

1 病例资料

患者男性, 年龄 50 岁, 中国籍, 于境外从事木材加工工作, 未接种新冠疫苗。返回中国前于境外行新冠病毒核酸及新冠抗体检测, 结果均为阴性。入境抵达中国山东省青岛市的次日出现发热症状, 新冠病毒核酸检测为阳性(德尔塔变异株), 胸部 CT

示双肺多发小片状磨玻璃影。患者主因发热 1 d 于入境第 3 天诊断为德尔塔变异株新冠肺炎(普通型), 收入定点医院隔离病房治疗。患者伴有恶心、头痛, 存在食欲减退、腹泻, 无咳嗽、咳痰, 无流涕、鼻塞, 无嗅觉、味觉异常, 无呼吸困难。既往体健, 无输血史。入院时测体温 37.7℃, 脉搏血氧饱和度(percutaneous oxygen saturation, SpO₂) 0.99(未吸氧)。入院后给予抗病毒治疗, 患者反复发热, 出现进行性呼吸困难, 短期内肺部影像学显示病灶进展超过 50%, 符合新冠肺炎重型诊断标准^[1], 于入院第 5 天诊断修订为新冠肺炎(重型)。给予患者经鼻高流量

氧疗〔吸入氧浓度(fraction of inspired oxygen, FiO_2) 0.50, 氧流量 30 L/min〕, 每日俯卧位氧疗超过 12 h, 静脉给予甲泼尼龙每日 40 mg 及低分子肝素抗凝治疗。

患者病情仍进行性恶化, 入院第 7 天氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) 降为 96.7 mmHg (1 mmHg $\approx$ 0.133 kPa)。床旁胸部 X 线提示双肺多发片状高密度影, 较前继续进展; 实验室检查提示出现肝肾功能衰竭, 依据新冠肺炎危重型诊断标准^[1], 将诊断修订为新冠肺炎(危重型), 并转入重症监护病房(intensive care unit, ICU), 给予无创机械通气治疗, 并延长俯卧位通气至每日 20 h; 增加甲泼尼龙剂量至每日 80 mg; 于入院第 10 天开始输注近 3 个月内德尔塔变异株新冠病毒感染康复者 CP 共 910 mL, 患者临床症状逐渐稳定, 新冠病毒免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG) 抗体进行性升高, 核酸检测 Ct 值逐步升高, 并于 CP 治疗后 10 d 转阴。胸部 CT 于 CP 治疗 4 d 后呈现局部好转征象, 治疗 10 d 呈整体好转表现,

35 d 病灶明显吸收好转。

2 疗效评估

2.1 临床症状评估(图 1): 从体温、呼吸频率(respiratory rate, RR)、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 3 个方面的临床表现评估 CP 治疗效果。CP 治疗开始前患者仍存在反复发热, 于 CP 治疗后 48 h 体温降至正常; RR 由最高 31 次/min 逐渐下降, 并于 CP 治疗后 96 h 降至正常; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 于输注期间也明显升高。

2.2 实验室检查评估(图 1): 患者核酸 Ct 值在 CP 治疗后 24 h 开始快速升高, 至 CP 治疗后 10 d 转阴。患者中和抗体检测 IgG 亦在 CP 治疗后开始快速升高。患者同期淋巴细胞计数(lymphocyte count, LYM)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)均明显好转。

2.3 安全性评估(图 1): 患者在 CP 治疗期间未发生明显的不良反应, 无“细胞因子风暴”相关表现。患者在 CP 治疗前已出现肝功能衰竭表现, 在 CP 治疗后出现一过性加重, 随病情好转逐渐恢复正常。

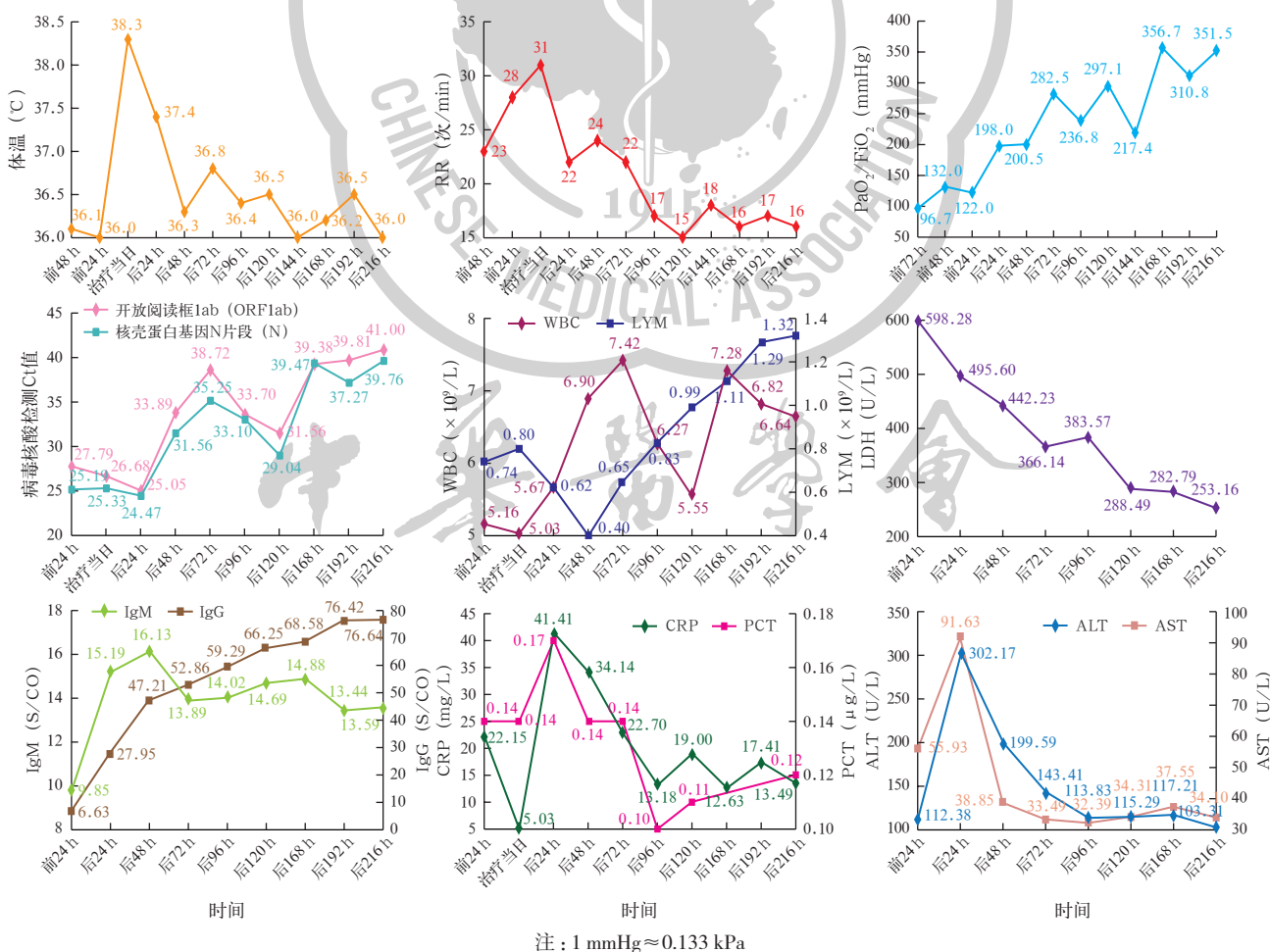


图 1 例 50 岁男性输入性德尔塔变异株新冠肺炎患者体温、呼吸频率(RR)、氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)、病毒核酸检测 Ct 值、白细胞计数(WBC)、淋巴细胞计数(LYM)、乳酸脱氢酶(LDH)、新冠病毒抗体免疫球蛋白(IgG、IgM)、C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)曲线变化

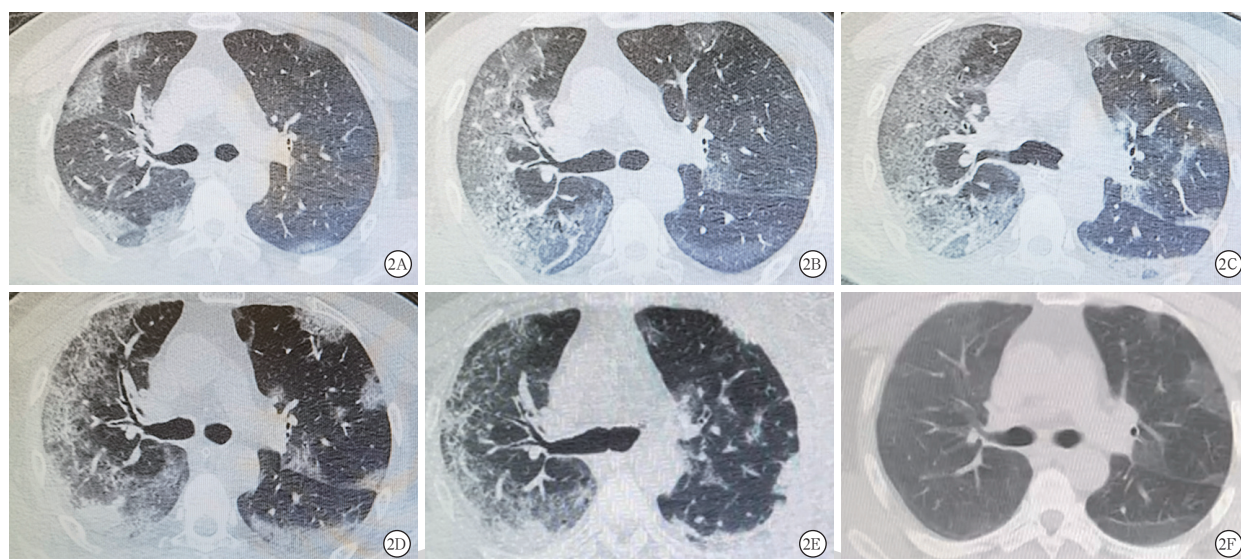


图2 1例50岁男性输入性德尔塔变异株新冠肺炎患者胸部CT影像学变化 A为恢复期血浆(CP)治疗前5 d,胸部CT示双肺散布大小不等片状磨玻璃影,以肺外带为著;B为CP治疗前48 h,胸部CT示双肺弥漫分布磨玻璃影,较前明显进展;C为CP治疗后24 h,胸部CT示双肺弥漫分布磨玻璃影,局部趋于实变,左肺病变较前增多;D为CP治疗后4 d,胸部CT示双肺多发片状、斑片状密度增高影及磨玻璃影,右肺磨玻璃影较前有所吸收;E为CP治疗后7 d,胸部CT示双肺多发片状、斑片状、索条状密度增高影,各肺叶病变均有不同程度吸收;F为CP治疗后35 d,胸部CT示双肺病变较前明显吸收,局部残留淡片状密度增高影

2.4 肺部影像学评估(图2):从发病到CP治疗后24 h,患者胸部CT示多发斑片状高密度影及磨玻璃影且持续进展;治疗后4 d胸部CT表现呈现局部好转,35 d病灶几乎完全吸收。

3 讨论

冠状病毒在21世纪已引发两次世界范围的大流行,给人类健康带来了重大危害,目前新冠肺炎疫情的暴发流行仍是对全球医疗卫生领域的巨大挑战^[2],探讨有效的治疗方案成为抗疫工作的重中之重。CP治疗作为一种被动免疫治疗策略,可以为患者补充针对特定病原体的中和抗体,治疗前提是患者体内仍存在大量的病毒,适用于病情进展较快、重型或危重型患者。有研究显示,新冠肺炎患者接受CP治疗后临床症状有所改善,病毒载量降低,病情恶化及死亡风险降低^[3-5]。中国得益于高效的防控体系以及疫苗的广泛接种,较少出现危重型病例,我们报道的此例境外输入德尔塔变异株感染的危重型新冠肺炎患者,未接种任何新冠疫苗,感染后迅速由普通型进展为危重型,在综合救治基础上,我们及时应用同种变异株感染康复者CP,患者的病情迅速好转。通过对该患者进行疗效评估,比较输注前后临床表现、实验室检查、肺部影像学改变及病毒核酸检测结果的变化,我们认为CP是重型及危重型新冠肺炎的有效治疗选择。

CP疗法的主要抗病毒作用与新冠病毒膜表面S蛋白的中和抗体有关,S蛋白介导病毒吸附

宿主细胞膜表面血管紧张素转换酶2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)受体,促进病毒进入宿主细胞^[6-7]。新冠肺炎康复者血浆包含新冠病毒中和抗体,输注后24 h就能明显提升患者体内抗体水平^[8-9]。此前全球范围内CP治疗的相关研究大部分未对感染病毒变异株进行匹配性应用。而此例患者感染新冠病毒为德尔塔变异株,与2019新冠病毒野生株相比,其S蛋白发生了3个关键突变(L452R、T478K和P681R),可能会改变中和抗体表位的氨基酸序列,继而降低其对中和抗体的敏感性。故我们采集了近3个月内德尔塔变异株感染康复者的CP,进行同种病毒株针对性CP治疗,取得了较好的临床疗效。这也提示我们面对重型、危重型患者,使用同种变异株CP可能具有更好的治疗价值。

在CP治疗的应用时机方面,Perotti等^[10]观察了46例重型新冠肺炎患者接受CP治疗7 d内的效果,患者的临床症状和胸部X线表现严重程度、实验室检查(CRP、铁蛋白和LDH)和PaO₂/FiO₂均得到改善,同时治疗组的病死率较对照组显著降低(6.5%比15.0%)。Libster等^[9]研究显示,老年新冠肺炎患者出现轻微症状3 d内使用CP治疗,患者病情进展至重型的风险明显降低,病情进展时间明显推迟,死亡风险亦有所下降。我国的CP治疗方案^[11]也建议:原则上在病程早期使用,特别是距离首次出现临床症状7 d以内或转为重型3 d以内。此例患者因前期联系沟通近3个月内的异地康复者及临

时采集、制备血浆等原因,于入院第 10 天(转为重型的第 6 天)给予输注 CP 治疗,仍然取得了较好的治疗效果,提示我们对部分逐渐转为重型、危重型的患者,即使未能早期应用 CP,尽快输注 CP 治疗仍有较好的临床治疗作用。

德尔塔变异株最初于 2020 年 10 月在印度发现,其传播性较之前的野生株显著增加,且其 S 蛋白的部分突变降低了疫苗的有效性。虽有多项研究显示接种现有新冠疫苗后对德尔塔变异株的血清中和滴度较低,但并未证明中和作用的降低会导致疫苗对疾病效力的丧失,且接种现有疫苗能够减少严重病例的发生^[12-13]。该患者既往无基础疾病且免疫力正常,在感染新冠病毒德尔塔变异株后短期内进展为危重型患者,未接种新冠疫苗是其病情迅速恶化的重要因素;同时也提醒我们疫苗接种对健康人群亦有重要的保护作用。

该患者为隔离治疗,不存在耐药菌交叉感染的风险,故病程中几乎未应用抗菌药物。虽病情快速进展且应用甲泼尼龙,却始终未发生细菌及真菌感染,再次提示新冠肺炎患者在感染病毒后并非一定要继发其他病原微生物感染,在抗菌药物使用方面应严格掌握适应证,不可盲目使用。另外,对于新冠肺炎患者的病情监控和预警非常重要。国内多项研究表明,早期外周血 LYM 进行性降低,中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)、hs-CRP、LDH 等水平进行性升高,可能是预测新冠肺炎发展为重症的实验室指标^[14-15]。而此患者除病程早期出现体温反复波动、血氧饱和度(SO₂)持续下降之外,同时还存在 LYM 持续减少和 LDH 进行性升高,继而进展为重型、危重型病例,与前期研究结果相符合,进一步佐证前述实验室指标作为临床预警因素的重要价值,可指导对相关患者进行早期干预,以争取阻断病情恶化。而以 D-二聚体升高为主要特征的凝血功能异常则是导致重症患者死亡的重要原因之一^[16]。此患者在病程中也曾出现 D-二聚体反复升高,存在静脉血栓危险因素,应用低分子肝素抗凝治疗后好转,提示对重症、危重型患者应持续关注血栓问题并早期预防。在安全性方面,此患者在 CP 输注过程中及输注后均无输血相关不良事件发生,与前期研究相符合。

总之,CP 疗法在重型、危重型新冠肺炎患者治疗中显现出重要作用,但部分临床研究也存在一些问题需要注意,如 CP 治疗新冠肺炎的临床研究存

在样本量偏少、缺乏有效的随机对照试验等问题。CP 治疗时机、最佳剂量及频次也需要进一步的深入研究。CP 治疗时患者也可能发生特殊不良反应,如急性肺损伤、抗体依赖性增强、诱发“细胞因子风暴”等,需要更多的临床研究进一步完善。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版)[EB/OL]. (2020-08-19) [2020-02-19]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202008/0a7bdf12bd4b46e5bd28ca7f9a7f5e5a.shtml>.
- [2] 杨欣颖, 缪从良, 晋梦迪, 等. 2019 年新型冠状病毒肺炎的临床研究现状与进展[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2020, 27 (2): 247-249. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.02.033.
- [3] Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, et al. Safety update: COVID-19 convalescent plasma in 20 000 hospitalized patients [J]. Mayo Clin Proc, 2020, 95 (9): 1888-1897. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.06.028.
- [4] Duan K, Liu BD, Li CS, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117 (17): 9490-9496. DOI: 10.1073/pnas.2004168117.
- [5] Abolghasemi H, Eshghi P, Cheraghali AM, et al. Clinical efficacy of convalescent plasma for treatment of COVID-19 infections: results of a multicenter clinical study [J]. Transfus Apher Sci, 2020, 59 (5): 102875. DOI: 10.1016/j.transci.2020.102875..
- [6] Allahyari A, Seddigh-Shamsi M, Mahmoudi M, et al. Efficacy and safety of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome [J]. Int Immunopharmacol, 2021, 93: 107239. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107239.
- [7] Chen Y, Liu QY, Guo DY. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis [J]. J Med Virol, 2020, 92 (4): 418-423. DOI: 10.1002/jmv.25681.
- [8] Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, et al. A randomized trial of convalescent plasma in Covid-19 severe pneumonia [J]. N Engl J Med, 2021, 384 (7): 619-629. DOI: 10.1056/NEJMoa2031304.
- [9] Libster R, Pérez Mare G, Wappner D, et al. Early high-titer plasma therapy to prevent severe Covid-19 in older adults [J]. N Engl J Med, 2021, 384 (7): 610-618. DOI: 10.1056/NEJMoa2033700.
- [10] Perotti C, Baldanti F, Bruno R, et al. Mortality reduction in 46 severe Covid-19 patients treated with hyperimmune plasma: a proof of concept single arm multicenter trial [J]. Haematologica, 2020, 105 (12): 2834-2840. DOI: 10.3324/haematol.2020.261784.
- [11] 国家卫生健康委员会. 新冠肺炎康复者恢复期血浆临床治疗方案(试行第三版)[EB/OL]. (2021-10-29) [2021-02-19]. <http://www.gov.cn/xinwen/2021-10/29/5647545/files/51379760923744cf a44132e9e0c54aa7.pdf>.
- [12] Liu JY, Liu Y, Xia HJ, et al. BNT162b2-elicited neutralization of B.1.617 and other SARS-CoV-2 variants [J]. Nature, 2021, 596 (7871): 273-275. DOI: 10.1038/s41586-021-03693-y.
- [13] Wall EC, Wu M, Harvey R, et al. Neutralising antibody activity against SARS-CoV-2 VOCs B.1.617.2 and B.1.351 by BNT162b2 vaccination [J]. Lancet, 2021, 397 (10292): 2331-2333. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01290-3.
- [14] 周觉, 周月影, 蔡静, 等. 早期淋巴细胞动态变化与新型冠状病毒肺炎患者病情严重程度的相关性[J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33 (8): 922-926. DOI: 10.3760/ema.j.cn121430-20201231-00788.
- [15] 郎明健, 张智, 付国齐, 等. 新型冠状病毒肺炎向重型发展的临床特征及实验室指标[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2020, 27 (1): 23-26. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.01.007.
- [16] 钟声健, 吴风富, 彭娜, 等. 新型冠状病毒肺炎凝血功能障碍相关研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32 (9): 1135-1138. DOI: 10.3760/ema.j.cn121430-20200426-00593.

(收稿日期: 2022-04-18)