

# 基于新冠肺炎救治探讨“四素一肽两移植” 集束化治疗的应用规律及效果

阎岩<sup>1</sup> 吕春燕<sup>1</sup> Davgadorj Chantsalmaa(蒙古国)<sup>1</sup> 黄捷晖<sup>2</sup>

<sup>1</sup>无锡市第五人民医院临床检验中心,南通大学无锡临床学院,江苏无锡 214016;<sup>2</sup>无锡市第五人民医院呼吸与危重症医学科,江苏无锡 214016

通信作者:黄捷晖,Email:huangjiehui1968@sina.com

**【摘要】目的** 探讨“四素一肽两移植”集束化治疗新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)患者的应用规律及效果,为有效治疗及预防重症发生提供科学依据。**方法** 采用回顾性比较研究方法,分析2020年1月至2022年3月无锡市第五人民医院收治的新冠肺炎患者的临床资料,包括人口学信息、基础疾病、临床分型、住院时间、治疗费用、临床症状、实验室检查等关键指标,评价“四素一肽两移植”集束化治疗新冠肺炎患者的应用规律及效果。**结果** 2020年以L型新冠病毒株为主,2021年以德尔塔变异株为主,2022年以奥密克戎变异株为主;轻型病例比例也在2022年最高,>65岁年龄组患者发展为重型和危重症的比例最高。纳入的150例患者,“四素一肽两移植”集束化治疗方案中干扰素使用率最高(100.0%);2022年维生素C、干扰素和胸腺肽联合使用率最高;>65岁年龄组75.0%存在基础疾病,也是“四素一肽两移植”使用比例最高的年龄组。与轻型患者相比,随着严重程度增加新冠肺炎患者的年龄、住院时间及人均住院费用均显著增加。轻型、普通型、重型和危重症患者均出现了淋巴细胞计数降低,有40.0%的重型患者在入院3d内出现淋巴细胞计数最低;危重症患者入院时淋巴细胞计数降低或持续降低,采用调节免疫的“四素一肽两移植”的方法可有效挽救危重症患者的生命。新冠病毒感染的所有病例中,51.3%为无症状感染者,其次以呼吸道症状(48.7%)和肺部病变(38.0%)为主。肾功能异常患者使用“四素一肽两移植”集束化治疗的比例最高,其次为凝血功能异常患者和肝功能异常患者。该集束化治疗促进各种临床分型患者CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞和B淋巴细胞明显增加;成人患者治疗后随着病毒转阴,M1型巨噬细胞比例升高,抑制免疫的调节性T细胞(Treg)和感染相关的CC趋化因子受体10<sup>+</sup>(CCR10<sup>+</sup>)Treg细胞比例减少,轻型患者变化幅度更大、下降更快。**结论** 高龄伴基础疾病是新冠肺炎重症发生的危险因素;对患者进行“四素一肽两移植”集束化精细治疗可改善其淋巴细胞构成比例和器官功能,可控制重症发生发展并延长生命;除CD4<sup>+</sup>T细胞比例,M1型巨噬细胞、总Treg细胞和CCR10<sup>+</sup>Treg细胞比例也可用于判断成人患者病情变化。

**【关键词】** 新型冠状病毒肺炎; 重症; 肺移植; 干细胞移植; 集束化治疗

**基金项目:** 无锡市“双百”中青年医疗卫生拔尖人才培养计划项目(BJ2020094);无锡市卫健委科研项目(J202110);中国公共卫生联盟项目(GWLM202005);无锡市科技发展计划项目(N2020X009)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220414-00370

## Analyze the application rules and effects of "Four Elements, One Peptide, and Two Transplantations" based on bundle treatment in coronavirus disease 2019

Yan Yan<sup>1</sup>, Lyu Chunyan<sup>1</sup>, Davgadorj Chantsalmaa (Mongolia)<sup>1</sup>, Huang Jiehui<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinical Laboratory Center, the Fifth People's Hospital of Wuxi, Wuxi Clinical College of Nantong University, Wuxi 214016, Jiangsu, China; <sup>2</sup>Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Fifth People's Hospital of Wuxi, Wuxi 214016, Jiangsu, China

Corresponding author: Huang Jiehui, Email: huangjiehui1968@sina.com

**【Abstract】 Objective** To explore the application rules and effects of "Four Elements, One Peptide, and Two Transplantations" in the bundle treatment of the patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19), so as to provide a scientific evidence for effective treatment and prevention of severe type. **Methods** A retrospective comparative study method was used to analyze the clinical data of COVID-19 patients admitted to Wuxi Fifth People's Hospital from January 2020 to March 2022, including demographic information, underlying diseases, clinical classification, length of hospital stay, treatment cost, clinical symptoms, laboratory tests and other key indicators, and evaluate the application rules and effect of "Four Elements, One Peptide, and Two Transplantations" in the bundle treatment of the patients with COVID-19. **Results** The L-type new coronavirus strain was predominant in 2020, the Delta variant in 2021, and the Omicron variant in 2022. The proportion of mild cases was highest in 2022, with the highest proportion of > 65 years old patients developing severe and critical. Among the 150 patients, the proportion of interferon use (100.0%) was the highest in the bundle treatment regimen of "Four Elements, One Peptide, and Two Transplantation". The combined use of vitamin C, interferon and thymopeptide was highest in 2022. More than 75.0% of the age > 65 years old group had underlying diseases, which was also the age group with the highest proportion of "Four Elements, One Peptide, and Two

transplantations". Compared with mild cases, the age, length of hospital stay, and hospitalization cost of patients with COVID-19 increased significantly with severity. Mild, ordinary, severe, and critically ill patients all had low lymphocyte counts, with 40.0% of severe patients having the lowest lymphocyte counts within 3 days of admission. The lymphocyte count of critically ill patients was reduced or continuously reduced after admission, and the use of the "Four Elements, One Peptide, and Two transplantations" method to regulate immunity can effectively save the lives of critically ill patients. Of all cases of COVID-19 infection, 51.3% were asymptomatic, followed by respiratory symptoms (48.7%) and lung lesions (38.0%). Patients with renal dysfunction received this bundle therapy was highest, followed abnormal coagulation and abnormal liver function. This bundle therapy promoted a significant increase in CD4<sup>+</sup> T lymphocytes and B lymphocytes in various cases. After treatment, as the virus turns negative, the proportion of M1 type macrophages increased, and the proportion of regulatory T cell (Treg cells) that suppress immunity and the infection related C-C chemokine receptor type (CCR10<sup>+</sup>) Treg cells decreased. Mild adult cases showed a great change and declined rapidly. **Conclusions** Advanced age with underlying diseases is a risk factor for severe disease of COVID-19, the "Four Elements, One Peptide, and Two transplantations" bundle fine treatment of COVID-19 can improve the proportion of lymphocyte composition and organ function, which can control the occurrence and development of severe diseases. In addition to the proportion of CD4<sup>+</sup> T cells, the changes of the M1 macrophage, total Treg cell, and CCR10<sup>+</sup> Treg cell proportions can be used to determine disease changes of adult patients.

**【Key words】** Coronavirus disease 2019; Severelycritical ill patient; lung transplantation; Stem cell transplantation; Bundle treatment

**Fund program:** Top Talent Support Program for Posing and Middle-Aged People of Wuxi Health Committee (BJ2020094); Wuxi Municipal Health Commission Precision Key Project (J202110); China Public Health Alliance (GWLM202005); Wuxi Municipal Science and Technology Bureau Novel Coronavirus Pneumonia Operation and Science and Technology Research Project (N2020X009)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220414-00370

新型冠状病毒(新冠病毒)感染会形成炎症风暴,尤其在疫情早期,重症病例的症状较为严重,外周血白细胞介素(interleukins, IL-6, IL-10)等炎症因子水平显著升高<sup>[1]</sup>,对免疫系统造成了巨大挑战;普通型、重型和危重型患者的脾脏还出现体积缩小、骨髓萎缩、脾脏骨髓T细胞区域缩小等改变<sup>[2]</sup>,CD4和CD8淋巴细胞进行性减少是重症化的重要指标<sup>[3-4]</sup>。目前,新冠病毒变异株在不断产生,2021年11月南非新发的奥密克戎变异株有更强的传染性、免疫逃逸能力和重复感染能力,短期内传播至全球170多个国家和地区<sup>[5-6]</sup>。去年年底中国大部分本土疫情均由境外输入奥密克戎变异株引起,短期内该变异株成为世界各国的主要流行株<sup>[6-8]</sup>。即使目前变异株引起的重症病例数显著减少,但变异株的首例感染者症状仍较重,有基础疾病的病例仍是发生重症的高风险人群,既往疫苗的保护力也更加有限,重症病例出现了淋巴细胞持续性减少的情况<sup>[9]</sup>。在尚无抗新冠病毒变异株感染特效药的情况下,本文总结了无锡市传染病医院近2年收治的新冠肺炎患者应用“四素一肽两移植”集束化方案的疗效。分析集束化治疗后患者临床特征和免疫学特征的变化,为更好地预防重症发生、为新冠病毒变异株感染及其他重型病毒性肺炎的治疗提供科学依据。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象:**采用回顾性研究方法,收集2020年

1月至2022年3月无锡市第五人民医院(无锡市传染病医院)收治的150例新冠肺炎患者的资料。

**1.2 病例分类及伦理学:**根据新冠肺炎诊疗方案的诊断标准<sup>[10-11]</sup>,对照标准判断轻型、普通型、重型和危重型病例,按此分类标准进行分组比较。本研究符合医学伦理学标准,并经无锡市第五人民医院医学伦理委员会批准(审批号:2022-005-1)。

**1.3 指标收集:**收集患者的病历信息及实验数据,包括人口学信息、临床分型、治疗费用、临床症状(呼吸道症状等)、实验室检查的关键指标(淋巴细胞计数、嗜酸粒细胞计数、凝血功能、C-反应蛋白定量、肝肾功能等指标),分析3年内经“四素一肽两移植”(包括激素、维生素C、肝素、干扰素、胸腺肽、间充质干细胞移植和肺移植)集束化治疗新冠肺炎病例的应用规律及效果。分析定期检测的全血免疫细胞构成比例[包括外周血CD3、CD4、CD8、自然杀伤性细胞(natural kill, NK)、B淋巴细胞比例]、外周血M1型巨噬细胞及调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)亚型(M1型细胞为CD3<sup>-</sup>CD45<sup>+</sup>CD86<sup>+</sup>CD64<sup>+</sup>细胞, Treg淋巴细胞为CD3<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>-</sup>细胞)及病毒Ct值(ORF基因的Ct值)。

**1.4 统计学分析:**采用Excel和Graph Pad Prism 8.0.1软件进行数据整理及分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用t检验;计数资料以例(率)表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1** 150例新冠肺炎患者临床分型和集束化治疗方法使用率(表1):新冠肺炎患者救治过程中,“四素一肽两移植”集束化精细治疗使用率最高的是干扰素雾化吸入法(100.0%);重型和危重型患者使用率最高的是胸腺肽(100.0%),主要用于增强免疫力及预防感染。2020年2例危重型患者分别使用了间充质干细胞移植(1例)和肺移植(2例)。除了“四素一肽”的治疗,重症和危重症患者还使用了益生菌、丙种球蛋白和白蛋白调节免疫反应。2022年新冠肺炎疫情流行株为奥密克戎变异株,该年20例患者100%使用维生素C、干扰素和胸腺肽治疗,轻型患者比例(占85.0%)高于2020年和2021年,大部分患者肺部未出现炎症病灶。

**2.2** 各年龄组新冠肺炎患者临床分型和基础疾病和集束化治疗方法使用率(表2):150例新冠肺炎患者以19~40岁为主(58.0%);0~18岁和19~40岁

年龄组以轻型占比最高(分别占71.4%和49.4%),41~64岁和>65岁年龄组以普通型占比最高(分别占51.2%和50.0%);其中>65岁年龄组发展为重型和危重型的比例最高(分别为25.0%和12.5%),该年龄组75.0%存在基础疾病,也是“四素一肽两移植”集束化治疗使用比例最高的年龄组。

**2.3** 各临床分型新冠肺炎患者的治疗费用、住院时间及淋巴细胞计数情况(表3):与轻型患者相比,随着病情严重程度的增加,新冠肺炎患者的年龄、住院时间及人均住院费用均显著增加。4种临床分型的患者均可在不同阶段出现淋巴细胞计数降低,其中轻型(95.5%)和普通型(88.7%)患者淋巴细胞计数多正常,部分患者在入院3d内有降低或升高变化;有40.0%重型患者在入院3d内出现淋巴细胞减少;危重型患者为入院时淋巴细胞计数呈降低或持续降低,采用调节免疫功能的“四素一肽两移植”的方法救治可有效挽救危重型患者的生命。

表1 2020至2022年150例新型冠状病毒肺炎患者临床分型分布及“四素一肽两移植”集束化治疗使用率

年度	临床分型	例数(例)	四素一肽两移植[例(%)]						
			激素	维生素C	肝素	干扰素	胸腺肽	干细胞移植	肺移植
2020年	轻型	22	0(0)	0(0)	0(0)	22(100.0)	0(0)	0(0)	0(0)
	普通型	46	0(0)	0(0)	0(0)	46(100.0)	1(2.2)	0(0)	0(0)
	重型	8	3(37.5)	2(25.0)	1(12.5)	8(100.0)	5(62.5)	0(0)	0(0)
	危重型	2	2(100.0)	1(50.0)	2(100.0)	2(100.0)	2(100.0)	1(50.0)	2(100.0)
2021年	轻型	28	0(0)	0(0)	0(0)	28(100.0)	0(0)	0(0)	0(0)
	普通型	23	0(0)	1(8.3)	0(0)	12(100.0)	3(13.0)	0(0)	0(0)
	重型	1	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	0(0)	0(0)
2022年	轻型	17	0(0)	17(100.0)	0(0)	17(100.0)	17(100.0)	0(0)	0(0)
	普通型	2	0(0)	2(100.0)	0(0)	2(100.0)	2(100.0)	0(0)	0(0)
	重型	1	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	0(0)	0(0)

表2 不同年龄组150例新型冠状病毒肺炎患者的临床分型和基础疾病及“四素一肽两移植”集束化治疗使用率

年龄组	例数(例)	临床分型[例(%)]				基础疾病[例(%)]	四素一肽两移植[例(%)]						
		轻型	普通型	重型	危重型		激素	维生素C	肝素	干扰素	胸腺肽	干细胞移植	肺移植
0~18岁	14	10(71.4)	3(21.4)	1(7.1)	0(0)	1(7.1)	1(7.1)	6(42.9)	0(0)	14(100.0)	6(42.9)	0(0)	0(0)
19~40岁	87	43(49.4)	43(49.4)	1(1.1)	0(0)	3(3.4)	1(1.1)	11(12.6)	1(1.1)	87(100.0)	2(2.3)	0(0)	0(0)
41~64岁	41	13(31.7)	21(51.2)	6(14.6)	1(2.4)	12(29.3)	2(4.9)	5(12.2)	3(7.3)	41(100.0)	21(51.2)	0(0)	1(2.4)
>65岁	8	1(12.5)	4(50.0)	2(25.0)	1(12.5)	6(75.0)	3(37.5)	3(37.5)	1(12.5)	8(100.0)	3(37.5)	1(12.5)	1(12.5)
合计	150	67(44.7)	71(47.3)	10(6.7)	2(1.3)	22(14.7)	7(4.7)	25(16.7)	5(3.3)	150(100.0)	32(21.3)	1(0.7)	2(1.3)

表3 150例新型冠状病毒肺炎病例治疗费用、住院天数及淋巴细胞计数比较

临床分型	例数(例)	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	住院时间(d, $\bar{x} \pm s$ )	人均住院费用(元, $\bar{x} \pm s$ )	入院时淋巴细胞计数降低情况[例(%)]			
					1	2	3	4
轻型	67	31.27 ± 3.21	16.58 ± 2.31	4 726.21 ± 1 637.16	2(3.0)	64(95.5)	1(1.5)	0(0)
普通型	71	42.13 ± 10.86 <sup>a</sup>	18.46 ± 3.20	8 512.82 ± 2 625.74	7(9.9)	63(88.7)	1(1.4)	0(0)
重型	10	50.40 ± 14.80 <sup>a</sup>	20.63 ± 2.04 <sup>b</sup>	38 123.56 ± 28 435.51 <sup>a</sup>	4(40.0)	6(60.0)	0(0)	0(0)
危重型	2	65.00 ± 14.60 <sup>a</sup>	41.00 ± 18.30 <sup>a</sup>	1 019 403.55 ± 91 279.14 <sup>a</sup>	1(50.0)	0(0)	0(0)	1(50.0)
合计	150	37.80 ± 8.33	24.17 ± 13.65	151 007.54 ± 86 983.72	14(9.3)	133(88.7)	2(1.3)	1(0.7)

注:与轻型患者比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;1代表入院首日淋巴细胞计数正常,3d内降低,差值<0;2代表淋巴细胞计数一直正常;3代表入院首日淋巴细胞计数降低,3d内升高,差值>0;4代表入院首日淋巴细胞计数降低,3d内未升高,差值<0



2.4 各临床症状新冠肺炎患者的集束化治疗使用情况(表4):150例患者中,51.3%为无症状感染者,其次以呼吸道症状(48.7%)和肺部病变(38.0%)为主。肾功能异常患者使用激素、维生素C、肝素、干扰素、胸腺肽治疗的比例最高,其次为凝血功能异常患者和肝功能异常患者,都是需要实施集束化治疗的重点病例。

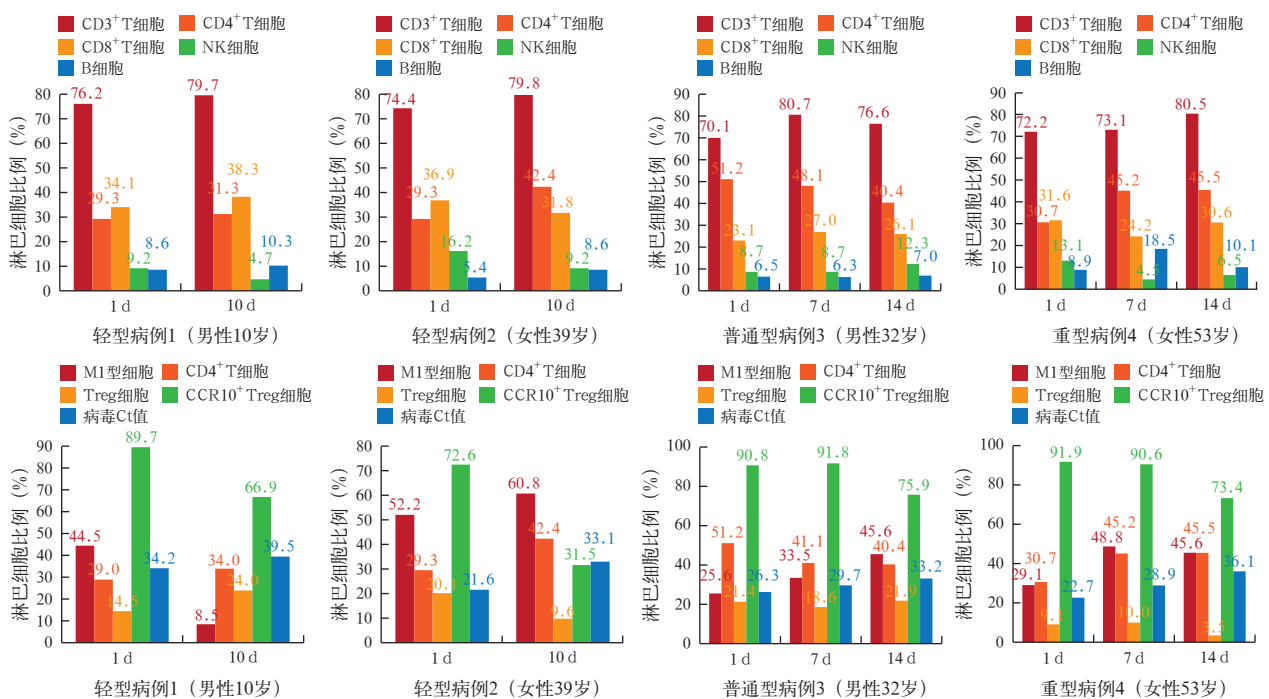
2.5 集束化治疗对典型新冠肺炎患者各淋巴细胞的调节效果(图1):选择2022年有代表性的4例病例,分析其T淋巴细胞、B淋巴细胞、NK细胞比例。轻型患者中,注射疫苗病例治疗后CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞和B淋巴细胞明显增加,另外,轻型病例2在感染早期出现CD8<sup>+</sup>T与CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞比例倒置(CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞比例较高)。因过敏未注射疫苗的

普通型患者感染奥密克戎变异株后有较轻微的临床症状,淋巴细胞比例在抗病毒过程中呈下降趋势,但仍高于正常比例,未向重症转化。重症病例治疗早期淋巴细胞计数减低,表现为CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞比例低于正常值,集束化治疗后也可见CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞有较明显的增加,CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞和B淋巴细胞在治疗期间也出现比例降低或消耗过多,最终肺部炎症有所吸收,病情有所改善。提示“四素一肽两移植”集束化疗法的及时使用有助于控制疾病发展为重型和危重型。

2.6 集束化治疗对新冠肺炎患者抗感染相关重要免疫细胞的调节效果(图1):选择2022年有代表性的4例病例,分析其抗感染免疫相关细胞比例。经集束化治疗后,随着病毒载量降低(病毒Ct值升

表4 150例新型冠状病毒肺炎患者不同临床症状及“四素一肽两移植”集束化治疗使用率

临床症状	例数 [例(%)]	“四素一肽两移植”治疗[例(%)]						
		激素	维生素C	肝素	干扰素	胸腺肽	干细胞移植	肺移植
无症状感染者	77(51.3)	0(0)	14(18.2)	0(0)	77(100.0)	14(18.2)	0(0)	0(0)
呼吸道症状	73(48.7)	6(8.2)	5(6.8)	5(6.8)	73(100.0)	23(31.5)	1(1.4)	2(2.7)
肺部病变	57(38.0)	6(10.5)	4(7.0)	5(8.8)	57(100.0)	15(26.3)	1(1.8)	2(3.5)
嗜酸粒细胞计数降低	53(35.3)	11(20.8)	4(7.5)	5(9.4)	53(100.0)	2(3.8)	1(1.9)	2(3.8)
凝血功能异常	19(12.7)	4(21.1)	4(21.1)	5(26.3)	19(100.0)	12(63.2)	1(5.3)	2(10.5)
C-反应蛋白升高	46(30.7)	6(13.0)	4(8.7)	5(10.9)	46(100.0)	14(30.4)	1(2.2)	2(4.3)
肝功能异常	30(20.0)	5(16.7)	4(13.3)	5(16.7)	30(100.0)	5(16.7)	1(3.3)	2(6.7)
肾功能异常	6(4.0)	4(66.7)	2(33.3)	5(83.3)	6(100.0)	5(83.3)	1(16.7)	2(33.3)
合计	150	7(4.7)	25(16.7)	5(3.3)	150(100.0)	32(21.3)	1(0.7)	2(1.3)



注: Treg为调节性T细胞, CCR10<sup>+</sup>为CC趋化因子受体10<sup>+</sup>

图1 4例不同年龄各临床分型典型新型冠状病毒肺炎患者治疗前后淋巴细胞分类比例及免疫细胞的调节效果变化

高)及病毒转阴(Ct值 $>40$ ),轻型病例1的M1型细胞比例降低;抗病毒感染过程中(Ct值 $\leq 40$ ),轻型病例2、普通型病例3及重型病例4的M1型细胞表现出升高;总Treg细胞(病例1除外)和CC趋化因子受体 $10^+$ (C-C chemokine receptor type, CCR10 $^+$ )Treg细胞比例减少,轻型病例变化的幅度和时间均比普通型和重型明显。

### 3 讨论

2020年本地疫情主要由早期流行的L型新冠病毒毒株引起,重症患者占12.8%<sup>[12]</sup>;2021年以境外输入的德尔塔新冠病毒感染为主;2022年则由奥密克戎变异株感染引起,纳入感染者的疫苗注射率达90.0%。经分析发现,2020年初流行的新冠病毒毒性较强,容易引起肺炎及多器官功能衰竭而死亡,危害极大,呼吸道症状、肝功能异常、肾功能异常和凝血功能异常是2020年初病例的主要临床表现;2021至2022年重症率均较低( $<5.0\%$ ),与病毒致病力、疫苗接种、收治人群年龄组成、治疗经验均有关;2022年无锡本地共收治1000余例奥密克戎变异株感染的新冠患者,全部病例给予维生素C、干扰素吸入和胸腺肽联合治疗以调节免疫,实验室检查指标表明该集束化治疗可增强体质、提高免疫力,对病情相对较重的患者使用了激素治疗,患者均得到有效的康复,从本文的免疫细胞分析中也可看到疗效,值得推广使用。本研究中, $>65$ 岁年龄组患者的激素、肝素使用率普遍较高,但胸腺肽使用率低于0~18岁年龄组,可能与2022年入组的0~18岁年龄组病例数多有关,与2022年病毒感染人群密切相关,且与此年度患者使用该集束化疗法的普及程度高有关。本研究探讨的“四素一肽两移植”集束化治疗方法是从2020年对重型和危重型治疗尝试中总结出来的治疗方法,尤其对重型和危重型患者,更值得个性化使用该集束化精细治疗策略。该集束化治疗在肝肾功能异常者中使用率高,与重型和危重型新冠肺炎患者的肝肾功能指标异常密切相关<sup>[3,13]</sup>。

在疫情早期,使用胸腺肽治疗新冠肺炎的作用机制之一被认为是此类肽类药物影响造血干细胞分化的能力,有研究显示胸腺肽治疗表现出促炎细胞因子IL-6、C-反应蛋白、D-二聚体水平降低,有助于降低血栓风险,也是将其纳入新冠病毒感染集束化治疗的理由<sup>[14-15]</sup>。2020年2月底,等待供体肺的危重型患者接受了脐带血间充质干细胞移植,使肾

功能得到明显改善,延长了生命,同时多地区也报道了间充质干细胞移植对新冠肺炎救治有效性的研究<sup>[13,15-16]</sup>。本地成功完成了国际首例新冠肺炎病例的肺移植手术,提供了宝贵的临床经验<sup>[13,17]</sup>。国外学者在肺移植实践中还发现,新冠病毒流行期间器官移植捐献率较平时显著下降,为了满足受体的需求,尽管器官存在传播传染病的风险,但可能也不得不考虑选择使用新冠病毒阳性和丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)阳性患者的器官<sup>[18]</sup>。

由于尚无特效的抗病毒药物,疫苗的研发也相对滞后,从第1版新冠肺炎诊疗方案发布以来,抗病毒药物和方法在不断变化,甚至诊疗方案更强调了中药的治疗作用<sup>[11]</sup>,第1版写入指南的抗艾滋病药物克力芝很快在临床和基础研究中被推翻,我们经过与南京、上海等地新冠救治组专家远程会诊、临床探索,积极地对本地2020至2022年新冠肺炎病例采用“一人一策”的集束化精细治疗,最终归纳总结出“四素一肽两移植”的集束化治疗方案,也是通过综合改善免疫风暴、淋巴细胞比例失调等早期临床症状的治疗方法,实现了江苏省新冠肺炎病例零死亡。

本研究显示,除使用干扰素雾化吸入抗病毒治疗外,对于淋巴细胞计数降低的病例均使用了胸腺肽治疗,甚至对出现白细胞计数降低的病例也使用了胸腺肽,注射胸腺肽后淋巴细胞计数升高比较快,尤其是T细胞和B细胞的比例。新冠肺炎重症病例在病程不同时间都会出现淋巴细胞减少,根据该特点,本研究进行了临床病例分类,包括入院首日淋巴细胞正常、减少、一直正常及持续性减少4组病例。2022年所有本地奥密克戎变异株感染患者均以维生素C、干扰素和胸腺肽作为增强免疫的常用疗法,还配合阿比多尔进行治疗,均恢复快且轻症比例高,有1例伴高血压基础疾病的重症病例表现为淋巴细胞持续减少,使用胸腺肽后,本研究采用流式细胞术进行淋巴细胞免疫细胞比例的分类分析,普通型和重型患者的检测指标异常较多、病毒清除较慢、住院时间长,治疗期间连续进行了多次淋巴细胞比例分析,最终选择治疗后1、7、14d的结果进行变化趋势的比较;而轻型患者的住院时间较短,本文仅比较治疗后1d和10d的结果。重型患者的CD4 $^+$ T淋巴细胞和B淋巴细胞比例低于正常值,集束化方法使其在短期内得到迅速恢复,CD8 $^+$ T淋巴细胞和B淋巴细胞分别在抗细胞内病毒和产生

中和病毒抗体中起重要作用<sup>[1-2]</sup>,使用该疗法后,在治疗末期均观察到其较治疗早期升高。因此,及时使用也有助于控制轻型患者转为重型或危重型,提高了患者对病毒的抵抗能力,肺部病灶有吸收表现。重型病例在 14 d 治疗期内出现 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞比例的降低,分析原因可能是抗病毒过程中产生抗体中 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞消耗过多;列举的轻型病例 2 之所以未进展为普通型,可能与感染早期 CD8<sup>+</sup> T 与 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞比例出现倒置(CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞比例较高),机体抗病毒感染能力强有关。

M1 型巨噬细胞与清除机体病原体感染直接相关<sup>[19]</sup>,CCR10<sup>+</sup>Treg 细胞作为免疫活化负调控 Treg 细胞的亚类,在抗感染免疫活化中也是重要指标<sup>[20]</sup>。本研究显示,10 岁轻型病例在治疗后 M1 型巨噬细胞比例明显低于其他病例(达 8.5%),可能与清除病原体感染时消耗过多有关,而总 Treg 细胞比例呈升高趋势,这可能是儿童抗新冠病毒免疫应答的特点,也是不易发展为重症的原因;其余成人患者治疗后均出现 M1 型巨噬细胞比例升高,原因可能是 M1 型巨噬细胞在集束化治疗后才发挥出抗病毒作用;同时,在病毒转阴时总 Treg 细胞比例均较早期减少,说明成人治疗过程中免疫活化的速度较慢,仍需降低免疫负调控作用来发挥抗病毒免疫增强作用。此外,在本研究所列举病例中,随时间延长,感染相关的 CCR10<sup>+</sup>Treg 细胞比例出现明显下降,可能是机体免疫抑制减弱、抗病毒免疫增强的主要原因,尤其是轻型患者的 CCR10<sup>+</sup>Treg 细胞比例在治疗后改变较大,且早于普通型和重型患者。因此,这些指标有作为疾病严重程度评价指标的前景。作为 T 细胞中占比较高的免疫细胞,CD4<sup>+</sup>T 细胞比例能较好地反映机体免疫活化状态,本研究也显示其变化趋势与 Treg 细胞相反(病例 1 除外)。因此,除了 CD4<sup>+</sup>T 细胞比例变化,M1 型巨噬细胞、总 Treg 细胞和 CCR10<sup>+</sup>Treg 细胞比例的变化可用于判断成人病情变化,可能作为抗病毒状态评价的敏感指标。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[ 1 ] Pedersen SF, Ho YC. SARS-CoV-2: a storm is raging [J]. J Clin Invest, 2020, 130 (5): 2202-2205. DOI: 10.1172/JCI137647.  
 [ 2 ] Xie LX, Lin YL, Deng YS, et al. The effect of SARS-CoV-2 on the spleen and T lymphocytes [J]. Viral Immunol, 2021, 34 (6): 416-420. DOI: 10.1089/vim.2020.0320.  
 [ 3 ] Chu YN, Li T, Fang Q, et al. Clinical features of critically ill

patients with confirmed COVID-19 [J]. J Infect, 2020, 81 (1): 147-178. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.023.  
 [ 4 ] Moss P. The T cell immune response against SARS-CoV-2 [J]. Nat Immunol, 2022, 23 (2): 186-193. DOI: 10.1038/s41590-021-01122-w.  
 [ 5 ] 王萍,郭陈君,刘冀珑.新冠病毒超级突变株:奥密克戎[J].科学,2022,74(1):26-31.  
 [ 6 ] 刘晓芳,陈美平,周志国,等.17例新型冠状病毒 Omicron 变异株境外输入感染者的流行病学特征[J].中南大学学报(医学版),2022,47(3):344-351. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2022.220040.  
 [ 7 ] 孙丹,杨金燕,夏婷婷,等.新型冠状病毒 Omicron 变异株的流行病学特征及防控研究进展[J].中华医院感染学杂志,2022,32(8):1266-1270. DOI: 10.11816/cn.mi.2022-213762.  
 [ 8 ] Khandia R, Singhal S, Alqahtani T, et al. Emergence of SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) variant, salient features, high global health concerns and strategies to counter it amid ongoing COVID-19 pandemic [J]. Environ Res, 2022, 209: 112816. DOI: 10.1016/j.envres.2022.112816.  
 [ 9 ] Araf Y, Akter F, Tang YD, et al. Omicron variant of SARS-CoV-2: genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines [J]. J Med Virol, 2022, 94 (5): 1825-1832. DOI: 10.1002/jmv.27588.  
 [ 10 ] 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)[2021-04-01].http://www.nhc.gov.cn/zyzygj/s7653p/202008/0a7bdf12bd4b46e5bd28ca7f9a7f5e5a.shtml.  
 [ 11 ] 国家卫生健康委员会.新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)[EB/OL].(2022-03-14)[2022-04-01].http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2022-03/15/content\_5679257.htm.  
 [ 12 ] Yan Y, Liu B, Ding H, et al. Characterizing COVID-19 severity, epidemiology and SARS-CoV-2 genotypes in a regional business hub of China [J]. J Infect, 2021, 82 (2): 282-327. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.08.031.  
 [ 13 ] 阎岩,姜秀峰,丁涤非,等.免疫疗法及间充质干细胞移植在危重型新型冠状病毒肺炎患者治疗中的效果评价[J].中华危重病急救医学,2021,33(2):139-144. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201113-00714.  
 [ 14 ] Liu YP, Pan Y, Hu ZH, et al. Thymosin alpha 1 reduces the mortality of severe coronavirus disease 2019 by restoration of lymphocytopenia and reversion of exhausted T cells [J]. Clin Infect Dis, 2020, 71 (16): 2150-2157. DOI: 10.1093/cid/ciaa630.  
 [ 15 ] Khavinson VK, Kuznik BI, Trofimova SV, et al. Results and prospects of using activator of hematopoietic stem cell differentiation in complex therapy for patients with COVID-19 [J]. Stem Cell Rev Rep, 2021, 17 (1): 285-290. DOI: 10.1007/s12015-020-10087-6.  
 [ 16 ] Choudhery MS, Harris DT. Stem cell therapy for COVID-19: possibilities and challenges [J]. Cell Biol Int, 2020, 44 (11): 2182-2191. DOI: 10.1002/cbin.11440.  
 [ 17 ] Chen JY, Qiao K, Liu F, et al. Lung transplantation as therapeutic option in acute respiratory distress syndrome for coronavirus disease 2019-related pulmonary fibrosis [J]. Chin Med J (Engl), 2020, 133 (12): 1390-1396. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000839.  
 [ 18 ] Cypel M, Keshavjee S. When to consider lung transplantation for COVID-19 [J]. Lancet Respir Med, 2020, 8 (10): 944-946. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30393-3.  
 [ 19 ] Mily A, Kalsum S, Loreti MG, et al. Polarization of M1 and M2 human monocyte-derived cells and analysis with flow cytometry upon *Mycobacterium tuberculosis* infection [J]. J Vis Exp, 2020 (163): e61807. DOI: 10.3791/61807.  
 [ 20 ] Shi RM, Bian XH, Feng S, et al. The involvement of type 2 innate lymphoid cells in airway inflammation of asthma [J]. J Interferon Cytokine Res, 2020, 40 (4): 188-194. DOI: 10.1089/jir.2019.0180.

(收稿日期:2022-04-14)