

# 1例危重型新型冠状病毒肺炎患者抑制“炎症风暴”的救治体会

郭俊 马敏 呼转转 黄雷

华中科技大学协和江北医院重症医学科, 湖北武汉 430100

通信作者: 郭俊, Email: 625246269@qq.com

**【摘要】** 目的 报告1例危重型新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)患者的诊治经过,探讨抑制炎症反应在治疗危重型新冠肺炎中的作用。**方法** 华中科技大学协和江北医院收治1例危重型新冠肺炎患者,通过抑制“炎症风暴”并给予综合支持治疗后,最终救治成功,介绍临床诊治过程,分享救治体会。**结果** 患者为53岁女性,因“发热、咳嗽4d”考虑病毒性肺炎,于2020年1月14日入院。患者反复出现高热、胸闷、喘息,低氧血症,入院初期胸部CT可见双肺多处斑片状或大片状稍高密度影,部分呈磨玻璃样改变;新型冠状病毒(2019-nCoV)核酸检测阳性,确诊为新冠肺炎。患者入院后给予持续经鼻高流量氧疗,血氧饱和度0.80,紧急行气管插管呼吸机辅助呼吸;同时给予小剂量去甲肾上腺素( $0.3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ )维持血压,利巴韦林抗病毒(初始每次0.3g、每日2次,3d后减量为0.3g、每日1次,4d后停用),甲泼尼龙(40mg、每日1次,3d后减量为20mg、每日1次,2d后停用)减轻炎症反应,血必净注射液(100mL、每日2次、连用7d)抑制“炎症介质风暴”;同时给予护肝、抗凝、肠内营养等对症支持治疗,并行俯卧位通气16h/d、共5d。经治疗,患者“炎症风暴”得到控制,症状改善。1月24日患者拔除气管导管,胸部CT显示病灶逐渐吸收,于2月8日出院。**结论** 本例患者经抑制“炎症风暴”并给予综合支持治疗后成功治愈出院,其救治经验为新冠肺炎的诊治提供参考。

**【关键词】** 新型冠状病毒肺炎; 危重型; 炎症风暴

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.04.007

## Treatment experience of 1 case of severe corona virus disease 2019 by inhibiting "inflammatory storm"

Guo Jun, Ma Min, Hu Zhuanzhuan, Huang Lei

Department of Critical Medicine, Union Jiangbei Hospital, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430100, Hubei, China

Corresponding author: Guo Jun, Email: 625246269@qq.com

**【Abstract】 Objective** To report the diagnosis and treatment of 1 critical case of corona virus disease 2019 (COVID-19) and to discuss the role of inhibiting inflammatory reaction in COVID-19 treatment. **Methods** Union Jiangbei Hospital, Huazhong University of Science and Technology admitted 1 case of severe COVID-19. By inhibiting "inflammatory storm" and comprehensive support, the final treatment was successful. This article introduced the clinical diagnosis and treatment process, and shared the experience. **Results** A 53-year-old female patient was admitted on January 14, 2020 due to "fever and cough for 4 days" considering viral pneumonia. She had repeated high fever, chest tightness, wheezing and hypoxemia. At the early stage, the lung CT showed multiple patchy or large high-density shadows in both lungs and ground glass like changes. The patient had positive novel coronavirus (2019-nCoV) nucleic acid test and confirmed with COVID-19. After admission, the patient was given continuous high-flow nasal cannula oxygen therapy, with oxygen saturation of 0.80, and emergency intubation ventilator was used to assist respiration. Low-dose noradrenaline ( $0.3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) was given to maintain blood pressure. Antiviral (ribavirin 0.3 g, twice a day at first, reduced to 0.3 g, once a day, 4 days later) and anti-inflammation (methylprednisolone 40 mg once daily, after 3 days 20 mg once daily, stopped after 2 days) treatment was given. Xuebijing (100 mL, twice a day, for 7 days) was given to inhibit "inflammatory mediator storm". Liver protecting, anticoagulant, enteral nutrition and other supportive treatment (ventilation in parallel prone position 16 hours per day for 5 days) was given. After treatment, the "inflammatory storm" was controlled and symptoms were improved. On January 24, the tracheal tube was removed and CT showed that the focus was gradually absorbed and the patient was discharged on February 8. **Conclusions** This patient was cured and discharged after inhibiting "inflammatory storm" and comprehensive support treatment. The experience provides a reference for the diagnosis and treatment of COVID-19.

**【Key words】** Corona virus disease 2019; Critical type; Inflammatory storm

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.04.007

2019年12月以来,新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)在世界范围内暴发流行。新冠肺炎患者以发热、乏力、干咳等呼吸道症状为主,也可出现腹泻、恶心、呕吐等消化系统症状;部分患者会在发病1周后进展为重症,出现严重呼吸困难、低氧血症,甚至出现急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、脓毒性休克、难

以纠正的代谢性酸中毒、凝血功能障碍、心肌损伤、肝肾功能障碍等<sup>[1]</sup>。本院最近收治1例新冠肺炎危重型患者,现将救治体会报告如下。

## 1 临床资料

患者女性,53岁,因“发热、咳嗽4d”考虑病毒性肺炎,于2020年1月14日收入本院呼吸内科。

患者4 d前无明显诱因出现发热,初始体温38.0℃,后逐渐升至39.0℃,伴干咳、呼吸困难,无咽痛、肌肉酸痛、胸痛、腹痛、咯血、腹泻等,在诊所静脉滴注(静滴)哌拉西林他唑巴坦3 d未见好转;2020年1月14日至同济中法新城医院就诊,查胸部CT提示双肺感染,不排除病毒性肺炎可能。同日来本院就诊,以肺部感染收入院。否认既往高血压、糖尿病史,否认华南海鲜市场接触史,有肝内胆管结石。

入院查体:体温38.8℃,脉搏98次/min,呼吸频率(RR)18次/min,血压105/75 mmHg(1 mmHg≈0.133 kPa);意识清楚,颈软,双肺呼吸音粗,可闻及少许湿啰音;心率(HR)98次/min,律齐,未闻及杂音;腹部平软,无压痛及反跳痛,肝脾肋下未触及。四肢肌力正常,双下肢无水肿。

入院诊断:①社区获得性肺炎;②病毒性肺炎?入院后完善相关检查,给予抗感染(头孢哌酮他唑巴坦)、抗病毒(更昔洛韦)、退热等对症支持治疗。患者反复高热、胸闷、喘息不能平卧,低氧血症。1月18日体温38.4℃,脉搏120次/min,RR 40次/min,血压89/65 mmHg,在持续经鼻高流量氧疗下脉搏血氧饱和度(SpO<sub>2</sub>)0.80,转入重症监护病房(ICU)紧急行气管插管呼吸机辅助呼吸[压力控制通气(PCV),吸入氧浓度(FiO<sub>2</sub>)1.00,压力支持15 cmH<sub>2</sub>O(1 cmH<sub>2</sub>O≈0.098 kPa),呼气末正压(PEEP)10 cmH<sub>2</sub>O,通气频率15次/min,吸气时间1 s]。根据氧合逐渐降低FiO<sub>2</sub>、压力支持及PEEP。给予小剂量去甲肾上腺素

(0.3 μg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>)维持血压后逐渐停用,并行抗病毒(利巴韦林初始每次0.3 g、每日2次,3 d后减量为0.3 g、每日1次,4 d后停用)、减轻炎症反应(甲泼尼龙40 mg、每日1次,3 d后减量为20 mg每日1次,2 d后停用,血必净注射液100 mL、每日2次,连用7 d)、增强体液免疫(免疫球蛋白10 g/d,连用5 d)、抗感染(头孢哌酮他唑巴坦2.0 g、q8 h,连用7 d)、护肝(异甘草酸镁20 mL,连用7 d)、抗凝(低分子肝素2 500 U、q12 h,连用7 d)、肠内营养(瑞代1 000 mL/d,连用7 d)等对症支持治疗;俯卧位通气16 h/d、共5 d。1月24日患者自主呼吸试验及气囊漏气试验均成功,且血流动力学稳定,成功拔除气管导管,给予序贯经鼻高流量氧疗,且新型冠状病毒(2019-nCoV)核酸检测阳性,参照国家卫健委发布的诊疗方案确诊为新冠肺炎。1月26日患者顺利转出ICU。2月4日及2月6日患者2019-nCoV核酸检测均为阴性,于2月8日出院。本例患者影像学资料见图1,辅助检查结果见表1。

## 2 讨论

本例患者符合《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》<sup>[2]</sup>中新冠肺炎危重型诊断标准。有专家认为,新冠肺炎患者外周血LYM下降,血清炎症细胞因子水平升高,“炎症风暴”是非常关键的环节<sup>[3]</sup>。研究显示,2019-nCoV感染后会迅速激活病原性T细胞,产生粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和白细胞介素-6(IL-6)等。GM-CSF会



注:1月15日(第2天,A)CT可见双肺多处斑片状或大片状稍高密度影,部分呈磨玻璃样改变;1月17日(第4天,B)CT显示双肺大片磨玻璃影,病灶进展;1月21日(第8天,C)CT显示双肺大片高密度影,病灶有所吸收;1月26日(第13天,D)CT显示双肺可见多处斑片状、条片状高密度影及磨玻璃影,病灶明显吸收;3月30日(E)随访CT可见双肺淡薄斑片状、网格状影

图1 1例53岁女性危重型新冠肺炎患者2020年1月15日(A)、1月17日(B)、1月21日(C)、1月26日(D)、3月30日(E)胸部CT

表1 1例53岁女性危重型新冠肺炎患者的辅助检查结果

| 时间          | WBC<br>(×10 <sup>9</sup> /L) | LYM<br>(×10 <sup>9</sup> /L) | ALT<br>(U/L) | AST<br>(U/L) | Alb<br>(g/L) | Cr<br>(μmol/L) | D-二聚体<br>(mg/L) | CK-MB<br>(μg/L) | TnI<br>(μg/L) | NT-proBNP<br>(ng/L) | pH值   | PaO <sub>2</sub><br>(mmHg) | PaCO <sub>2</sub><br>(mmHg) | 氧合指数<br>(mmHg) | Lac<br>(mmol/L) |
|-------------|------------------------------|------------------------------|--------------|--------------|--------------|----------------|-----------------|-----------------|---------------|---------------------|-------|----------------------------|-----------------------------|----------------|-----------------|
| 1月14日(第1天)  | 5.79                         | 0.46                         | 38           | 38           | 41           | 56             | 0.361           | 0.437           | 0.002         | 465.00              | 7.483 | 64.7                       | 32.1                        | 308.03         | 1.6             |
| 1月18日(第5天)  | 4.61                         | 0.37                         | 79           | 42           | 35           | 35             | 0.365           | 0.316           | 0.002         | 334.00              | 7.427 | 62.2                       | 35.6                        | 103.70         | 3.5             |
| 1月19日(第6天)  | 7.08                         | 0.33                         | 201          | 228          | 38           | 51             | 0.310           | 1.000           | 0.100         | 117.76              | 7.461 | 103.8                      | 33.0                        | 148.28         | 2.6             |
| 1月24日(第11天) | 6.63                         | 0.43                         | 111          | 94           | 34           | 56             | 0.490           | 0.079           | 0.046         | 40.00               | 7.445 | 123.3                      | 44.7                        | 274.00         | 1.7             |
| 1月26日(第13天) | 8.84                         | 0.67                         | 96           | 53           | 36           | 36             | 0.380           | 0.023           | 0.012         | 32.00               | 7.435 | 120.0                      | 41.4                        | 300.00         | 1.8             |

注:WBC为白细胞计数,LYM为淋巴细胞计数,ALT为丙氨酸转氨酶,AST为天冬氨酸转氨酶,Alb为白蛋白,Cr为肌酐,CK-MB为肌酸激酶同工酶,TnI为肌钙蛋白I,NT-proBNP为N末端脑钠肽前体,PaO<sub>2</sub>为动脉血氧分压,PaCO<sub>2</sub>为动脉血二氧化碳分压,Lac为血乳酸;1 mmHg≈0.133 kPa

进一步激活 CD14<sup>+</sup>、CD16<sup>+</sup> 等单核细胞,产生大量 IL-6 和其他炎症因子,从而形成“炎症风暴”,导致肺部及其他器官严重免疫损伤。

**2.1 糖皮质激素的使用:**对新冠肺炎危重型患者是否使用糖皮质激素有争议。本例患者持续高热、呼吸困难,高流量氧疗条件下 SpO<sub>2</sub> 仍<0.90, CT 显示肺部损伤进展迅速,给予小剂量甲泼尼龙后患者症状明显好转,考虑可能与“炎症风暴”有关。小剂量甲泼尼龙能抑制炎症反应并减缓纤维化进程<sup>[4]</sup>。

**2.2 异甘草酸镁的使用:**本例患者出现肝功能异常,可能与2019-nCoV造成肝损伤有关,也不排除与肝内胆管结石有关。《肝脏炎症及其防治专家共识》指出:甘草酸类制剂有类似肾上腺皮质激素的非特异性抗炎作用,而无抑制免疫功能的不良反应<sup>[5]</sup>。本例患者亦从中获益。

**2.3 血必净注射液的使用:**血必净的主要成分有羟基红花黄色素 A、氧化芍药苷、洋川芎内酯 I 和芍药内苷酯等<sup>[6]</sup>。有研究表明,血必净注射液可调节细胞因子产生,特别是对已知参与炎症反应的肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )和 IL-6 表达水平的调节<sup>[7]</sup>。同时血必净注射液还能改善脓毒症引起的肝组织病理学改变,降低血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)水平;显著下调 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平,上调 IL-10 水平。更重要的是,血必净注射液还可促进脓毒症调节性 T 细胞(Treg)凋亡,减轻 T 淋巴细胞的抑制,介导 Treg 由辅助性 T 细胞 2(Th2)向 Th1 漂移,从而提高机体免疫功能<sup>[8]</sup>。本例患者 LYM 进行性升高是否与免疫调理有关需进一步探讨。

**2.4 综合治疗:**根据指南推荐,在支持治疗的基础上根据患者呼吸功能给予氧疗、无创或有创机械通气、俯卧位通气、体外膜肺氧合(ECMO)等。本例患者 RR>30 次/min,潮气量在 800 mL 甚至 1 000 mL 以上,经鼻高流量氧疗后氧合指数<150 mmHg,而且患者的呼吸驱动非常强,跨肺压大,肺损伤严重。因此选择了早期气管插管有创机械通气治疗,肺静态顺应性 20 mL/cmH<sub>2</sub>O;同时使用 PEEP 递增法判断肺有可复张性,然后用定压控制通气(PCV)进行肺复张,最后用 PEEP 递减法确定最佳 PEEP。本例患者最佳 PEEP 为 12 cmH<sub>2</sub>O,未出现肺过度膨胀,引起二氧化碳(CO<sub>2</sub>)潴留。俯卧位通气 16 h/d 以上,第 3 天时患者氧合及影像学表现即有明显改善。拔除气管导管前肺静态顺应性达到 40 mL/cmH<sub>2</sub>O,拔管后给予序贯经鼻高流量氧疗。

本例患者出现了一过性心肌酶增高,考虑与缺

氧对心肌的损伤有关,亦不可排除病毒对心肌的作用。患者处于高凝状态,给予低分子肝素减少血栓形成,预防深静脉血栓形成以及发生肺动脉高压、急性肺心病的概率<sup>[9]</sup>。通过改善机体氧供,平衡氧代谢等综合治疗后患者最终顺利出院。

综上,在危重型新冠肺炎的治疗过程中,应按照重度 ARDS 机械通气指征适时采用有创机械通气治疗。采用小剂量肾上腺皮质激素治疗,是否使患者获益,有待更多研究验证。同时本研究提示血必净可抑制“炎症风暴”、调节免疫,改善患者预后。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Yang XB, Yu Y, Xu JQ, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8 (5):475-481. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版)[EB/OL]. (2020-02-19) [2020-04-04]. <http://www.nhc.gov.cn/zwyqj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>. National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment of pneumonia caused by novel coronavirus (trial version 6) [EB/OL]. (2020-02-19) [2020-04-04]. <http://www.nhc.gov.cn/zwyqj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>.
- [3] Wang DW, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China [J]. *JAMA*, 2020, 323 (11): 1061-1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
- [4] Chen NS, 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]. *Lancet*, 2020, 395 (10223): 507-513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- [5] 中华医学会感染病学分会, 肝脏炎症及其防治专家共识专家委员会. 肝脏炎症及其防治专家共识 [J]. *中国实用内科杂志*, 2014, 34 (2): 152-162. Infectious Diseases Branch of Chinese Medical Association, Expert Consensus Committee on Liver Inflammation and Prevention and Treatment. Experts' consensus on liver inflammation and prevention and treatment [J]. *Chin J Pract Intern Med*, 2014, 34 (2): 152-162.
- [6] Song YL, Yao C, Yao YM, et al. XueBiJing Injection versus placebo for critically ill patients with severe community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial [J]. *Crit Care Med*, 2019, 47 (9): e735-743. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003842.
- [7] 王静, 高燕, 赵雪生, 等. 血必净注射液对重症创伤患者炎症反应的抑制作用 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2011, 18 (4): 203-205. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2011.04.005. Wang J, Gao Y, Zhao XS, et al. Suppression of Xuebijing injection (血必净注射液) on inflammatory response in patients with severe trauma [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2011, 18 (4): 203-205. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2011.04.005.
- [8] 戴新贵, 姚咏明, 艾宇航. 脓毒症大鼠调节性 T 细胞凋亡对辅助性 T 细胞漂移的影响及血必净注射液的干预作用 [J]. *中华危重病急救医学*, 2009, 21 (3): 135-138. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.03.003. Dai XG, Yao YM, Ai YH. Effect of apoptosis of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T lymphocytes on polarization of helper T lymphocytes and potential interventional influence of Xuebijing injection (血必净注射液) in septic rats [J]. *Chin Crit Care Med*, 2009, 21 (3): 135-138. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.03.003.
- [9] 中国重症超声研究组, 中华医学会重症医学分会重症血流动力学治疗协作组. 基于重症超声的重症新型冠状病毒肺炎救治建议(第一版)[EB/OL]. (2020-02-20) [2020-04-04]. <http://commercial.dxy.cn/article/679437>. China Critical Ultrasound Group, Cooperation Group of Critical Hemodynamics Treatment, Critical Medicine Branch, Chinese Medical Association. Treatment of severe novel coronavirus pneumonia based on critical ultrasound (first edition) [EB/OL]. (2020-02-20) [2020-04-04]. <http://commercial.dxy.cn/article/679437>. (收稿日期: 2020-04-06)