· 病例报告 ·

中西医结合治疗对 2 例重型新型冠状病毒肺炎患者免疫功能的影响

王海峰^{1,2} 张亚青³ 李 彬¹ 朱明军¹ 李素云^{1,2} 任伟宏¹ 王道清¹

2019 年 12 月以来,新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)疫情在全球范围内不断蔓延^[1,2]。该病潜伏期一般为 3~7 天,个别案例长达 24 天,临床表现为发热、干咳、乏力等^[3],传染源主要是 COVID-19 患者,主要传播途径是呼吸道飞沫和接触传播,人群普遍易感^[4]。其发病机制尚未明确。本院 2020 年 1 月 31 日—2 月 17 日收治 2 例重型 COVID-19 患者,采用中西医结合治疗方法,临床疗效明显,尤其是能较快提高患者 T 淋巴细胞水平,改善临床症状,现报告如下。本研究获河南中医药大学第一附属医院伦理委员会审批(No. AF/SC-09/03. 1)。

案例 1 患者女,45 岁,已婚,汉族,主因“发热 7 天”于 2020 年 1 月 31 日由发热门诊收治于河南中医药大学第一附属医院隔离病区。入院症见:发热,活动后胸闷气喘,咳嗽,黄黏痰,量少,饮食差,睡眠欠佳,大便 3 日未排,小便基本正常;舌质淡红,苔黄厚腻,脉滑数。查体听诊双肺呼吸音粗,双肺可闻及散在湿啰音。患者既往体健,无基础疾病。辅助检查:胸部 CT 示:双肺间质性炎症,双侧胸膜增厚。血常规:白细胞计数 $2.6 \times 10^9/L$ 、红细胞计数 $3.63 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 $10^4 g/L$ 、淋巴细胞计数 $0.65 \times 10^9/L$ 、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)42.8 mg/L,流感病毒抗原测定(甲型、乙型)阴性。血气分析示:T 38.6 °C、pH 7.456、血氧饱和度(pulse blood oxygen saturation, SpO₂) 95%、血二氧化碳分压(partial pressure carbon dioxide, PaCO₂) 32 mmHg、血氧分压(partial pressure oxygen, PaO₂) 96 mmHg、吸氧浓度(fraction of inspired oxygen,

FiO₂) 45%、PaO₂/FiO₂ 218 mmHg。降钙素原(procalcitonin, PCT) <0.05 ng/mL。呼吸道感染相关项目检查阴性,送检 COVID-19 核酸检测提示(样本类型:咽拭子标本)阳性。根据《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第五版)》^[4],本病例符合重型诊断标准(呼吸窘迫,呼吸次数 ≥ 30 次/min;静息状态下, SpO₂ $\leq 93\%$; PaO₂/FiO₂ ≤ 300 mmHg),西医诊断:COVID-19(重型)、贫血、电解质紊乱;中医诊断:疫病(湿热蕴肺证)。

治疗经过 入院后立即给予吸氧,氧流量 6 L/min,洛匹那韦/力托那韦(200/50 mg,英国 Aluvia 公司,批号:1115688)2 片,2 次/天抗病毒;盐酸莫西沙星注射液(0.4 g,南京优科制药有限公司,批号:20190727)0.4 g/d 抗感染;干扰素(500 万 IU,安徽安科生物工程(集团)股份有限公司,批号:20191218)雾化;静脉输注化痰药物氨溴索注射液(15 mg,上海勃林格殷格翰药业有限公司,批号:B82822)30 mg,2 次/天;维生素 C 注射液(1 g,国药集团荣生制药有限公司,批号:1910108)3 g/d,维生素 B6 注射液(0.1 g,山东方明药业集团股份有限公司,批号:19102943)2 g/d;口服双歧杆菌四联活菌片(0.5 g,杭州远大生物制药有限公司,批号:201911615)1.5 g,3 次/天;调节肠道菌群。血必净注射液(10 mL,天津红日药业股份有限公司,批号:1905141)50 mL/d,化瘀解毒。服以清热化湿解毒、益气养阴中药(处方:薏苡仁 30 g 苦杏仁 10 g 豆蔻 6 g 滑石粉 15 g 淡竹叶 30 g 瓜蒌 10 g 僵蚕 10 g 蝉蜕 10 g 大黄 5 g 紫苏子 10 g 前胡 18 g 白前 10 g 射干 10 g 玄参 18 g 麦冬 15 g 水牛角粉 30 g 北柴胡 20 g 麦芽 30 g 神曲 20 g 黄芩 10 g 浙贝母 15 g)。次日,患者有由湿热向痰瘀转化现象,舌质变暗,故以清热利湿、化痰止咳、活血化瘀治疗,调整处方(前胡 12 g 紫苏子 10 g 黄芩 12 g 桑白皮 15 g 金银花 10 g 连翘 18 g 法半夏 9 g 射干 10 g 槟榔 12 g 枳实 10 g 浙贝母 15 g 郁金 12 g 石菖蒲 6 g 陈皮 12 g 神

基金项目:河南省新型冠状病毒防控应急攻关专项(No. 201100310400; No. 201100310500)

作者单位:1. 河南中医药大学第一附属医院(郑州 450000); 2. 河南中医药大学呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心/河南省中医药防治呼吸病重点实验室(郑州 450046); 3. 河南中医药大学研究生院(郑州 450046)

通讯作者:朱明军, Tel: 0371-66220903, E-mail: zhumingjun317@163.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20200323. 145

曲 10 g 红景天 20 g 麦芽 30 g 鸡内金 20 g 羌活 10 g 藁本 10 g 薄荷 6 g 延胡索 12 g 川楝子 6 g 苍术 9 g 知母 15 g)。2 月 2 日患者入厕后出现症状加重, SpO₂ 下降至 81%。查体:听诊双肺呼吸音粗,双肺可闻及散在湿啰音。辅助检查:血常规:白细胞计数 3.8×10⁹/L、淋巴细胞计数 0.40×10⁹/L、中性粒细胞计数 3.21×10⁹/L、红细胞 3.46×10¹²/L、血红蛋白 97 g/L、血小板 189×10⁹/L,CRP 46.9 mg/L,电解质正常。肝、肾功能:白蛋白 34.9 g/L,余无异常。查血气分析:pH 7.47、PaCO₂ 33.2 mmHg、PaO₂ 94 mmHg、PaO₂/FiO₂ 140 mmHg、SpO₂96%。考虑该病极期为发病 9~12 天,复查胸片提示:双肺炎症未见明显改变,为防止病情向 COVID-19 危重型发展,继续抗病毒治疗,并加用甲泼尼龙针(40 mg,辉瑞制药有限公司,批号:AK9495)40 mg,12 h 1 次;注射用重组人干扰素 α-2b(500 万 IU,安徽安科生物工程(集团)股份有限公司,批号:20191218)500 万 IU,雾化,12 h 1 次;联合注射胸腺肽 α1(1.6 mg,美国赛生药业公司,批号:PC1008)1.6 mg 皮下注射,2 次/周;调节自身免疫功能。静脉注射人免疫球蛋白(2.5 g,华兰生物工程股份有限公司,批号:201905011)20 g/d,静脉滴注;莫西沙星联合利奈唑胺注射液(0.6 g,美国辉瑞制药有限公司,批号:18J16U21)0.6 g/d,12 h 1 次;抗感染等。中医治疗亦调整方案,以清热祛湿、宣肺止咳、益气养阴活血为主,处方:人参 15 g 荆芥 12 g 金银花 15 g 连翘 15 g 玄参 18 g 皂角刺 12 g 苦杏仁 10 g 蜂房 10 g 瓜蒌 15 g 姜半夏 6 g 黄连 10 g 甘草 6 g 红景天 30 g 赤芍 20 g 郁金 12 g 桑白皮 30 g 神曲 20 g 麦芽 30 g 薏苡仁 30 g。2 月 3 日查 T 细胞(CD3⁺ 186.28/μL、CD4⁺ 74.33/μL、CD8⁺ 106.9/μL)提示该患者细胞免疫功能低下。且患者舌质变淡,苔变为白腻,考虑患者不仅存在湿热痰瘀,已出现气虚证候,即更换处方(原方去瓜蒌、人参减量至 10 g,加知母 15 g、远志 18 g、北柴胡 10 g、茵陈

15 g)以清热利湿、化痰止咳、益气养阴、活血化瘀。2 月 4 日患者胸闷、咳嗽症状较前好转。在上方的基础上去北柴胡、茵陈、桑白皮减量至 20 g,加瓜蒌 15 g、郁金 12 g、麦冬 20 g、葶苈子 30 g、白术 12 g。2 月 5 日患者仍乏力明显,在上方中药基础上每剂加用黄芪 30 g、人参 15 g。服药后患者活动后胸闷、气喘较前好转,但间断咳嗽、咯黄黏痰,体温恢复正常,饮食差,睡眠欠佳,大便溏,小便正常,舌红苔厚腻,脉细。查体:听诊双肺呼吸音粗,双肺可闻及散在湿啰音。胸部 DR 提示:双肺炎症较前(2020-02-04)有所好转。2 月 9 日患者神志清,精神可,胸闷、气喘、咳嗽症状明显好转,纳、眠可,二便基本正常,生命体征平稳。查体:双肺呼吸音稍粗,未闻及明显干、湿啰音。实验室检验结果提示 T 细胞亚群数值明显升高(表 1)。患者检查第 1 次新冠肺炎基因检测结果阴性。此时中医治疗以化湿清热止咳、益气养阴为主,在上方的基础上去苍术,人参、赤芍各减量至 10 g,加前胡 18 g、麦冬 15 g。患者实验室检查:T 细胞亚群检测数值明显升高,胸部 CT 炎症减轻,复查第 2、3 次核酸检测阴性,符合出院标准^[4]于 2 月 12 日出院,共住院 12 天。

案例 2 患者男,32 岁,常住湖北省武汉市,2020 年 1 月 15 日—29 日期间患者无明显诱因出现发热(最高体温 38.5℃)就诊于河南省焦作市温县人民医院发热门诊,查胸部 CT 提示:双肺炎症。予左氧氟沙星注射液(不详)静脉滴注,抗感染治疗 1 天,于 2020 年 1 月 30 日凌晨转至河南省焦作市武陟县人民医院住院治疗,1 月 31 日检测 COVID-19 核酸报告示阳性(样本类型:咽拭子),西医治疗予无创呼吸机辅助呼吸,吸氧流量 5L/min,当 SpO₂(带机时)91%~94%,予注射用甲泼尼龙针(40 mg,重庆华邦制药有限公司,批号:20191131)80 mg/d;洛匹那韦/力托那韦(不详)2 片,2 次/日;注射用重组人干扰素 α-2b(300 万 IU,安徽安科生物工程(集团)股份有限公司,批号:20200118)雾化;静脉注射用人免疫球蛋白(不详)20 g/d;莫西沙星注射液(0.4 g,南京优科制药有限公

表 1 患者 1 白细胞、淋巴细胞、CRP 及 T 细胞亚群检测结果

时间	白细胞 (×10 ⁹ /L)	淋巴细胞	CRP (mg/L)	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺ (μL)	NK 细胞	B 细胞
2 月 1 日	3.8	0.40	46.9	—	—	—	—	—
2 月 3 日	7.3	0.39	114.1	186.28	74.33	106.90	61.94	114.70
2 月 5 日	7.7	0.37	25.0	153.84	71.92	75.34	38.13	127.94
2 月 7 日	4.0	0.62	8.0	342.99	186.63	149.37	20.96	193.95
2 月 8 日	3.5	1.07	5.1	640.10	412.26	223.66	—	—
2 月 9 日	—	—	4.6	686.10	440.81	233.34	—	—
2 月 10 日	3.5	0.96	3.6	690.57	412.60	260.85	35.69	380.97

司,批号:20190905)0.4 g/d;美罗培南粉针(0.5 g, 深圳市海滨制药有限公司,批号:9190731149)1 g, 8 h 1 次;血必净(10 mL,天津红日药业股份有限公司,批号:1910311)50 mL/d;乌司他丁针(10 万 IU, 广东天普生化医药股份有限公司,批号:031908073)30 万 IU, 8 h 1 次治疗,患者低氧血症无改善,病情进行性加重,于 2 月 4 日由武陟县人民医院转入河南中医药大学第一附属医院隔离病房住院治疗。入院症见:胸闷、咳嗽、少量白痰,被动卧位,纳、眠差;面色皑白,神疲倦,舌质淡红,苔厚略黄,脉滑。听诊双肺呼吸音清,双肺可闻及湿啰音。辅助检查:血常规:白细胞计数 $16.8 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞计数 $15.9 \times 10^9/L$ 、淋巴细胞计数 $0.35 \times 10^9/L$ 、红细胞计数 $4.98 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 146 g/L、血小板 $187 \times 10^9/L$ 、CRP45.9 mg/L,血气分析:pH 7.49、PaCO₂ 28 mmHg、PaO₂ 64 mmHg、SpO₂ 89%,脑钠肽:84 qg/mL,尿常规示:尿蛋白 1+、尿葡萄糖 3+,血沉 53 mm/h。西医诊断为:COVID-19 (重型)、呼吸窘迫综合征、呼吸衰竭 I 型、电解质紊乱。中医诊断:疫病(湿热蕴肺证)。

治疗经过 入院后立即给予吸氧,高流量湿化吸氧(氧浓度 51%),注射甲泼尼龙针(同前)40 mg/d;洛匹那韦/力托那韦(同前)2 片,2 次/日;注射用重组人干扰素 $\alpha-2b$ (同前)雾化,静注人免疫球蛋白(同前)20 g/d;莫西沙星注射液(同前)0.4 g/d;美罗培南粉针(0.5 g,石药集团欧意药业有限公司,批号:401190912)1 g, 8 h 1 次;血必净(同前)50 mL/d;乌司他丁针(10 万 IU,广东天普生化医药股份有限公司,批号:031907054)30 万 IU,8 h 1 次及清热解毒、降气化湿中药汤剂(处方:薏苡仁 30 g 苦杏仁 10 g 滑石粉 15 g 连翘 15 g 金银花 15 g 黄连 5 g 槟榔 10 g 枳实 10 g 人参 15 g 黄芪 30 g 麻黄 6 g 黄芩 12 g 桑白皮 15 g 虎杖 10 g 法半夏 9 g 瓜蒌 20 g 射干 10 g 紫苏子 10 g 浙贝母

15 g 陈皮 12 g 葶苈子 30 g 神曲 15 g 麦芽 30 g),2 剂,水煎服,每天分 3 次服用。2 月 5 日患者活动后胸闷气喘,间断咳嗽,黄黏痰量少,体温恢复正常,纳食差,睡眠欠佳,二便正常。查体:神清,听诊双肺呼吸音清,双肺可闻及湿啰音。检查结果回示:T 细胞亚群:CD3⁺ 309.19/ μ L、CD4⁺ 183.27/ μ L、CD8⁺ 118.92/ μ L,ESR 53 mm/h、PCT<0.08 ng/mL,血气分析:pH 7.488、PaO₂ 50 mmHg、PaCO₂ 36.7 mmHg、FiO₂ 21%,胸部 DR 示:双肺纹理清晰,右肺下野及左肺中下野外带可见多发斑片状高密度影。治疗 2 天后患者精神可,胸闷、咳嗽症状较前好转,黄黏痰量少,体温正常,饮食尚可,睡眠差,大小便正常。查体:双肺可闻及少量湿啰音。检查结果示:血常规提示白细胞及 CRP 下降(表 2),T 细胞明显升高。根据复查结果及患者临床症状调整治疗方案:给予谷胱甘肽(0.1 g,重庆药友制药有限责任公司,批号:19041720)保肝降酶,乙酰半胱氨酸泡腾片(0.6 g,意大利赞邦集团,批号:28004531)化痰止咳,肠内营养乳剂补充营养等支持对症治疗。患者舌绛苔黄脉弦,中药给予清热凉血,化痰止咳之剂(处方:薏苡仁 30 g 苦杏仁 10 g 苍术 9 g 荆芥 12 g 金银花 15 g 连翘 15 g 党参 10 g 玄参 18 g 皂角刺 18 g 蜂房 10 g 甘草 6 g 红景天 30 g 赤芍 20 g 麻黄 6 g 前胡 12 g 浙贝母 15 g 桑白皮 18 g 紫苏子 6 g 葶苈子 30 g 神曲 20 g 麦芽 30 g)。2 月 7 日患者 T 细胞亚群正常,2 月 9 日患者神志清,精神可,胸闷、咳嗽症状较前好转,黄黏痰,量少,体温正常,纳食可,睡眠差,大小便正常。查体:双肺可闻及湿啰音。血常规;白细胞正常。2 月 10 日肝、肾功能好转,胸部 DR 较前好转。患者病情明显好转,CD4⁺细胞明显提高,停病危,停用糖皮质激素及抗菌药物,西医以预防感染、保肝、提高免疫力为主,中医治疗继续化湿清热,益气养阴。患者 2 次新冠肺炎基因检测结果阴性后于 2 月 17 日出院。

表 2 患者 2 白细胞、淋巴细胞、CRP、T 细胞亚群结果

时间	白细胞 ($\times 10^9/L$)	淋巴细胞	CRP (mg/L)	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺ (/ μ L)	NK 细胞	B 细胞
2 月 4 日	16.8	0.35	45.90	—	—	—	—	—
2 月 5 日	—	—	—	309.19	183.27	118.92	174.88	261.62
2 月 6 日	11.5	0.69	12.60	—	—	—	—	—
2 月 7 日	—	—	—	1 323.78	842.46	486.43	102.05	429.17
2 月 8 日	8.9	2.17	2.60	1 509.29	1 009.55	481.14	—	—
2 月 9 日	—	—	2.20	1 120.23	716.61	379.38	—	—
2 月 10 日	11.6	2.33	0.90	1 399.74	925.16	470.71	106.06	431.23
2 月 11 日	9.8	2.11	1.90	1 507.23	964.46	518.91	264.23	481.93
2 月 12 日	—	—	—	1 195.62	741.02	432.53	213.90	394.16
2 月 13 日	6.6	1.84	1.70	1 335.75	786.30	508.04	468.52	304.02

讨 论

COVID-19 具有流行性、传染性,属于急性传染病,其致病因素为“疫毒”^[5,6]。虽以肺部病变为主,但随着病情发展,易合并心、肝、肾等多脏器损伤。治疗初、中期以祛邪为主;后期虽仍祛邪为主,适当给予扶正药物^[7]。

本院收治的 2 例重型 COVID-19 患者具有 T 淋巴细胞 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 细胞计数显著下降的特点。与 2003 年严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)的发病特点相似^[8],但 COVID-19 患者外周血 T 淋巴细胞亚群的特异性变化是否可作为病情严重程度评估以及疗效评价的重要指标目前尚无相关研究^[9],2 例 COVID-19 患者均见湿热蕴肺之证,日久耗伤正气,导致脏腑功能失调。故笔者在西医治疗基础上给予中医辨证治疗,以扶正祛邪。2 例重型患者均给予具有宣畅气机,清利湿热之功效之三仁汤加减,方中杏仁宣通上焦肺气,白蔻仁化湿行气宽中,薏苡仁导下焦湿热从小便出;辅以半夏、厚朴行气化湿,散结除满;佐以通草、滑石、竹叶清利湿热。诸药相伍,宣上、畅中、渗下,宣畅三焦气机,使湿热从上、中、下三焦分消。并根据患者不同病症进行随症加减,使机体正气得复,机体免疫力提高,驱邪外出。有研究表明,中药能调节机体的 T 淋巴细胞亚群水平,提高机体免疫力,有良好的远期效应^[10]。

由于 COVID-19 是一种新发、突发的传染病,到目前为止,尚无针对 COVID-19 的有效药物和疫苗,尽早联合中医药治疗非常必要,SARS 治疗经验得到证明^[11],现阶段中医药治疗 COVID-19 有效性亦有报道:初起患者可快速缓解症状,亦可防止轻型向重型转化,降低危重型患者的病死率;可用于恢复期治疗^[12]。

总之,本病应早发现、早隔离、早诊断、早治疗,对于重型或危重型患者,应密切观察淋巴细胞亚群变化,尤其是 CD4⁺ 细胞的数值,它可能与疾病的严重程度密切相关,在西医抗病毒、抗感染基础上及时给予中医辨证治疗,对提高患者的淋巴细胞,减少机会性感染几率,改善症状,提升疗效均有很好的临床价值。

(致谢:本文在撰写过程中得到张伯礼院士的悉心指导,特此致谢!)

参 考 文 献

- [1] 陈大明,赵晓勤,缪有刚,等.全球冠状病毒研究态势分析及其启示[J].中国临床医学,2020,27(1):1-12.
- [2] Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 [J]. N Engl J Med, 2020, 382(8): 727-733.
- [3] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. Lancet, 2020, 395(10223): 497-506.
- [4] 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)[S]. [J/OL]. 中国中西医结合杂志, <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2787.R.20200208.1034.002.html>
- [5] 苗青,丛晓东,王冰,等.新型冠状病毒肺炎的中医认识与思考[J].中医杂志,2020,61(4):286-288.
- [6] 刘清泉,夏文广,安长青,等.中西医结合治疗新型冠状病毒肺炎作用的思考[J/OL].中医杂志, <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2166.R.20200215.1057.002.html>
- [7] 李建生,李素云,谢洋.河南省新型冠状病毒肺炎中医辨证治疗思路与方法[J/OL].中医学报, <http://kns.cnki.net/kcms/detail/41.1411.r.20200224.1332.004.html>
- [8] 刘顺爱,戴旺苏,张剑平,等.SARS 病人外周血 T 淋巴细胞的动态变化及其在发病进程和发病机理中的意义[J].中国免疫学杂志,2003,19(6):375-377.
- [9] 李新民.T 淋巴细胞对传染性非典型肺炎早期的诊断意义[J].中国卫生标准管理,2017,8(16):115-116.
- [10] 姜素丽,李亚,田燕歌,等.调补肺肾三法对 COPD 大鼠 T 淋巴细胞亚群及 CD4⁺CD25⁺ 的影响及远后效应[J].中国中西医结合杂志,2013,33(11):1538-1544.
- [11] 刘保延,翁维良,谢雁鸣,等.中西医结合治疗严重急性呼吸综合征临床有效性分析[A].524 例多中心对照试验——中医药优秀论文选(下)[C].北京:中华中医药学会,2009.
- [12] 夏文广,安长青,郑婵娟,等.中西医结合治疗新型冠状病毒肺炎 34 例临床研究[J].中医杂志,2020,61(5):375-382.

(收稿:2020-03-05 在线:2020-06-12)

责任编辑:段碧芳

英文责编:张晶晶