

· 病例报告 ·

中西医结合治疗 1 例新冠核酸持续阳性病例思考

孙雪鹏 杨云柯 王国骅 陆春伟 蔡定芳

新冠病毒奥密克戎 (Omicron) 变异株于 2021 年 11 月在南非被首次发现, 其毒性虽较原始毒株减弱, 但其传染性却远超后者, 并且具有传播隐匿的特点^[1]。2022 年 2 月底上海出现了新冠疫情防控常态化以来最严峻的本土疫情, 上半年总感染人数累计超 60 万, 其规模远超武汉疫情。上海市疾控中心经基因测序证实导致此轮疫情的新型冠状病毒正是奥密克戎 BA.2 型和 BA.2.2 型^[2]。笔者及所在团队在此轮疫情中参加了抗疫一线工作, 在临床诊治中发现, 部分合并有多种基础疾病、免疫力低下的患者在接受常规西医治疗后仍存在新冠病毒核酸持续阳性、难以转阴的情况, 对患者的心理及预后产生了不良影响。为促进这类患者核酸转阴, 笔者报道了 1 例合并患有多种慢性疾病, 应用了多种西医抗病毒及对症支持疗法后新冠病毒核酸仍持续阳性近 40 天, 经中医辨证论治后核酸转阴的病例, 以期临床诊治和科研提供参考。

病例简介 患者, 余某某, 女性, 46 岁, 因“发现新冠病毒核酸异常 1 天”入院。该患者知情并同意本病例报道。患者于 2022 年 4 月 27 日在社区闭环集中筛查时发现新冠病毒核酸阳性, 当时有咳嗽, 无明显咳痰, 无咯血、盗汗, 无胸闷、胸痛、气促, 无畏寒、发热, 无头晕、头痛, 无鼻塞、流涕, 无咽痛, 无肌肉、关节酸痛, 无恶心、呕吐, 无腹痛、腹泻等不适。2022 年 4 月 27 日收入新冠定点医院: 上海市老年医学中心。患者诉其所居住楼内有新冠病毒感染者。发病前 1 个月内未曾离沪, 未曾接触过境外回国及中国香港入境人员。否认活禽接触史, 未曾接触过冷链食品及冷链食品外包装。患者有滤泡性淋巴瘤病史, 2022 年 4 月 20 日行第二周期奥妥珠单抗联合苯达莫司汀治疗; 有 2 型糖尿病病史, 目前服用格列齐特降糖, 血糖控制稳定; 有慢性乙型病毒性肝炎病史, 现服用恩替卡韦抗病毒。否认结核等传染病史。

否认手术、外伤史。否认食物、药物过敏史。曾接种 3 针北京科兴新冠疫苗。否认输血史。否认家族遗传病史。入院时体温 36.1℃, 心率 88 次/分, 呼吸 20 次/分, 血压 124/78 mmHg。体格检查未见明显异常。患者入院后新冠病毒核酸情况 (图 1); 血常规情况 (表 1); 肝肾功能正常; 糖化血红蛋白 6.5%; 免疫球蛋白 G 14.43 g/L, 免疫球蛋白 A 1.81 g/L, 免疫球蛋白 M 1.05 g/L; 细胞免疫检查: 调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg) 12.76%, Th 细胞 (CD3⁺CD4⁺) 48.26%, T 细胞 (CD3⁺): 89.15%, 淋巴细胞 7.96%, CD45 pos, B 淋巴细胞 CD190.0%, T 淋巴细胞 CD3 89.2%, Ts 淋巴细胞 CD8 44.3%, Th 淋巴细胞 CD4 43%, CD4/CD8 1.0, 自然杀伤细胞 (CD56⁺16) 10.2%, 淋巴细胞数 678 cells/ μ L, B 淋巴细胞绝对计数 0 cells/ μ L, T 淋巴细胞绝对计数 604 cells/ μ L, Th 淋巴细胞绝对计数 291 cells/ μ L, Ts 淋巴细胞绝对计数 300 cells/ μ L, 自然杀伤细胞绝对计数 69 cells/ μ L; 细胞因子: 肿瘤坏死因子 11.1 pg/mL, 白细胞介素 -6 6.5 pg/mL, 白细胞介素 -2 受体 363 U/mL; 胸部 X 线: 两肺未见明显活动性病变; 2022 年 5 月 6 日复查胸部 CT: 右肺少许慢性炎症, 请随访。

诊治经过 根据《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第九版)》^[3], 西医诊断为: (1) 新型冠状病毒肺炎 (轻型); (2) 淋巴瘤; (3) 2 型糖尿病; (4) 慢性乙型病毒性肝炎。先后给予连花清瘟颗粒清瘟解

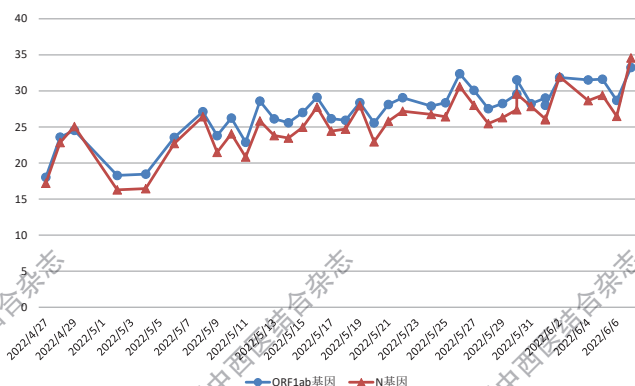


图 1 新冠病毒核酸 CT 值

作者单位: 复旦大学附属中山医院中西医结合科 (上海 200032)

通讯作者: 蔡定芳, Tel: 021-64041990 转 2413, E-mail: dingfang

cai@sina.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20230407.042

表 1 血常规情况 ($\times 10^9/L$)

时间	白细胞计数	中性粒细胞数	淋巴细胞数
2022/4/28	3.8	2.5	0.3
2022/5/1	4.4	3.1	0.4
2022/5/16	4.9	2.6	1.3
2022/5/22	4.2	2.1	1.2
2022/5/31	4.1	2.3	1.1
2022/6/8	4.0	2.0	0.9

毒,复方甘草口服液止咳化痰,肠内营养乳剂补充营养,胸腺法新提高免疫力,重组人干扰素 $\alpha 2b$ 喷雾剂、paxlovid、康复者恢复期血浆抗病毒,地塞米松抗过敏及其他对症治疗,但患者核酸仍不能转阴。2022 年 6 月 3 日请中医科会诊:患者当时已无咳嗽等呼吸系统症状,但有气短乏力、食欲欠佳、大便稀溏等症状,同时因核酸久未转阴,感烦闷不舒、失眠多梦。舌质淡胖、舌苔白腻,脉濡。会诊后中医诊断为疫病(肺脾气虚,湿毒留恋,肝郁不舒证)。予以健脾益气,化湿解毒,疏肝解郁。处方予黄芪 30 g 党参 20 g 蜜麸炒白术 12 g 白茯苓 20 g 甘草 6 g 制半夏 6 g 陈皮 10 g 藿香 9 g 去壳砂仁 6 g (后下) 马鞭草 30 g 连翘 10 g 柴胡 12 g 郁金 10 g 酸枣仁 18 g。共 3 剂,每天 1 剂,分 2 次口服。同时对患者进行心理疏导。二诊(2022 年 6 月 6 日),患者自觉上述症状有所改善,效不更方,守方续服。2022 年 6 月 9 日及 6 月 10 日患者两次鼻咽拭子核酸均为阴性,体温正常,上述症状较前明显改善,准予出院。出院时考虑患者核酸转阴,前方去马鞭草及连翘,带中药 7 剂至观察点继续巩固治疗。期间笔者予以电话随访,患者无不适,监测新冠核酸均阴性,7 日后解除隔离返家。

讨 论 《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)》^[3] 中指出 Omicron 株已取代德尔塔(Delta)株成为当前主要流行株,其致病力有所减弱,但传播力增强。虽然患者病情相对较轻,但由于病例数量会在短期内迅速增加,仍会给医疗系统带来巨大压力^[4]。

2022 年 2 月底上海新冠疫情暴发,笔者及所在团队也参加了定点医院的医疗救治工作。在临床中发现,虽然大部分患者属无症状或轻型,但仍有部分合并有各种基础疾病、免疫力低下的患者在给予西医治疗后,存在新冠病毒核酸难以转阴的情况。少部分患者还可因各种并发症进入重症状态,严重影响其心理及预后。最近发表在 *Cell* 上的 1 篇文章就曾报道过 1 例患有白血病、免疫功能低下的女性患者,感染新冠病毒长达 105 天,虽然其无明显临床症状,但因

其体内仍有病毒排出而具有潜在传染性。这名患者尽管也接受了恢复期血浆疗法,但新冠核酸检测仍持续阳性。对患者病毒样本基因测序还发现 SARS-CoV-2 在该患者体内基因组明显进化及变异^[5]。另有研究发现新冠患者因基础疾病使用了某种形式的免疫抑制治疗(如长期的化疗、糖皮质激素、CAR-T 等治疗)会导致病毒逃逸、突变的可能性增大,可能也是核酸难以转阴的原因之一^[6]。除恶性肿瘤外,合并糖尿病的新冠患者核酸阳性持续时间更长,可能也与其存在免疫缺陷相关^[7]。另有报道还指出当 HBV 合并 SARS-CoV-2 感染时,会进一步损害乙肝患者的免疫功能和肝功能^[8]。而从中医学角度分析,新冠肺炎属中医学“疫”病范畴,病因为感受疫戾之气,湿毒郁肺为核心病机^[9]。陈博武等^[10] 总结 2 739 例上海地区新冠 Omicron 变异株感染轻症患者的中医证候发现:其病位在脾、肺;病因为风热、湿热兼有气虚;中医证型以风热犯肺、肺脾气虚、湿热蕴肺为主。中老年患者因基础疾病较多,正气不足,脏腑虚损,感受疫戾之邪易致湿热内蕴,壅遏不解,故当以虚人新感疫毒为辨证要点,治以益气扶正,清热化湿。丛晓东等^[11] 通过分析新冠核酸持续阳性超过 4 周患者的临床特征发现该类患者多为高龄、基础疾病较多者,大部分患者虽经治疗后症状明显改善,但多留有腻苔,符合湿毒的特点,提示核酸持续阳性患者可能存在余邪未尽的情况。而从中医体质角度分析,核酸持续阳性的患者中,除痰湿体质较多外,还有很多存在气郁、气虚体质,这与湿毒留恋机体耗伤正气、阻滞气机,导致肺脾两虚、肝气郁滞有一定关系。另外有心理学者还发现在新冠疫情暴发期间,患者的心理健康问题也十分严重。恐惧、抑郁、强迫、焦虑症状多见。年龄小、受教育程度高、女性、有躯体疾病、既往存在精神心理问题、对新冠肺炎认知程度低的患者,心理症状更加严重^[12]。因此制定个体化的中西医结合治疗方案和积极心理干预十分重要^[13]。

本例患者虽然诊断为新型冠状病毒肺炎(轻型),但在西医先后给予抗病毒、提高免疫力、补充营养、中成药清瘟解毒及止咳化痰等治疗后,其新冠核酸仍不能转阴,需引起关注和思考。结合该患者病史及入院后多次血淋巴细胞计数偏低的情况,考虑其核酸持续阳性主要还是与其患有淋巴瘤、2 型糖尿病、慢性乙型病毒性肝炎等多种慢性疾病,导致免疫功能低下,病毒难以快速清除有关。另外该患者在入院前还曾应用过化疗联合靶向治疗淋巴瘤,新冠治疗过程中又因对恢复期血浆过敏而使用过激素,也是导致其体

内新冠病毒逃逸,核酸难以转阴的原因之一。该患者经前述西医规范化的治疗及中成药清瘟解毒治疗后新冠核酸仍难以转阴,提示应给予个体化中西医结合治疗。经中医辨证后发现该患者当时出现的气短乏力、食欲欠佳、大便稀溏、烦闷不舒、失眠多梦、舌质淡胖、舌苔白腻,脉细弱的表现,应属肺脾气虚,湿毒留恋,肝郁不舒证,治疗应以健脾益气,化湿解毒,疏肝解郁为主。方中黄芪、党参、白术、茯苓、甘草、半夏、陈皮、藿香、砂仁健脾益气、理气化湿,马鞭草、连翘清瘟解毒,柴胡、郁金疏肝解郁,酸枣仁安神。同时笔者又针对她出现的心理问题对其进行了心理疏导,以缓解其心理压力。经上述治疗后该患者机体正气渐复,故能祛邪外出,因而核酸能很快转阴。出院时考虑其素体虚弱,为防瘥后复发,将前方去马鞭草及连翘,带药出院继续巩固治疗。

目前新冠肺炎患者出现核酸难以转阴是临床治疗的难点,经研究发现该类患者多为合并多种基础疾病或使用过激素等药物导致免疫状态抑制的人群。目前西医对加快这类患者核酸转阴尚无很好的办法,而联合中医辨证论治及心理疏导的个体化疗法可为成功治疗该类患者提供新的解决思路。

利益冲突: 本病例报道不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 孙泽宇,柴佳彤,许建成.新冠病毒变异株“奥密克戎”的研究进展[J].病毒学报,2022,39(2):517-527.
- [2] Zhang XX, Zhang WH, Chen SJ. Shanghai's life-saving efforts against the current omicron wave of the COVID-19 pandemic[J]. Lancet, 2022, 399(10340): 2011-2012.
- [3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会,中华人民共和国国家中医药管理局.新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)[J].中华临床感染病杂志,2022,15(2):81-89.
- [4] Luliano AD, Brunkard JM, Boehmer TK, et al.

Trends in disease severity and health care utilization during the early Omicron variant period compared with previous SARS-CoV-2 high transmission periods-United States, December 2020-January 2022[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2022, 71(4): 146-152.

- [5] Avanzato VA, Matson MJ, Seifert SN, et al. Case study: prolonged infectious SARS-COV-2 shedding from an asymptomatic immunocompromised cancer patient[J]. Cell, 2020, 183(7): 1901-1912.
- [6] Corey L, Beyrer C, Cohen MS, et al. SARS-CoV-2 variants in patients with immunosuppression[J]. N Engl J Med, 2021, 385(6): 562-566.
- [7] 关欣,关海霞,谷野,等.新型冠状病毒肺炎患者核酸阳性持续时间延长可能与合并糖尿病相关[J].中华内分泌代谢杂志,2020,36(8):661-666.
- [8] 王欢,刘勇,高晓岚,等.重症新冠肺炎合并乙型肝炎病毒感染一例报告并文献复习[J].社区医学杂志,2021,19(9):588-590.
- [9] 中国中西医结合学会.新型冠状病毒肺炎中西医结合防治专家共识[J].中国中西医结合杂志,2020,40(12):1413-1423.
- [10] 陈博武,杨梦琪,温宗麟,等.上海地区新型冠状病毒Omicron变异株感染轻症患者中医证候特征研究[J].中医杂志,2022,63(15):1436-1441.
- [11] 丛晓东,杨金亮,李斌,等.30例新型冠状病毒肺炎核酸持续阳性患者临特征回顾性分析[J].中医杂志,2020,61(24):2121-2125.
- [12] 傅燚,孙跃喜,张宸韬,等.上海市方舱医院新型冠状病毒肺炎患者心理健康状况调查及影响因素研究[J].同济大学学报(医学版),2022,43(3):303-309.
- [13] 顾超,陶峰,刘超,等.新型冠状病毒肺炎患者焦虑与抑郁状态和临床特征与转归的关系[J].中华急诊医学杂志,2022,31(2):257-259.

(收稿:2022-09-11 在线:2023-06-04)

责任编辑:白霞