

• 专题报告 •

中外新型冠状病毒感染的肺炎诊疗指南之异同

福建医科大学 (福州 350001) 张飞扬 陈 刚^{1,2}

【关键词】新型冠状病毒;肺炎;诊疗指南

【中图分类号】R563.1 【文献标识码】A 【文章编号】1002-2600(2020)02-0012-04

2019 年 12 月,中国湖北省武汉市发现新型冠状病毒(2019-nCoV)感染的肺炎。2020 年 1 月 12 日,随着中国第一版新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案的颁布,包括美国、英国、澳大利亚、加拿大、新加坡在内的世界多国也纷纷提出应对本次新型冠状病毒感染的肺炎的诊疗指南。截至 2020 年 2 月 5 日,中国版新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案已更新至试行第五版(以下简称“第五版”)。本文对最新发布的中国第五版新型冠状病毒方案^[1]和上述世界各国的关于本病的诊疗指南的异同进行比较,为奋战在一线的医生在临床实践中提供更好的借鉴。

1 流行病学

中国新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案第五版指出:目前所见传染源主要是新型冠状病毒感染的患者,并且指出无症状感染者也可能成为传染源,本病主要的传播途径是经呼吸道飞沫和接触传播,气溶胶和消化道等传播途径尚待明确,人群普遍易感本病。

美国版指南^[2]仅提出本病通过类似于流感和其他呼吸道病原体的传播,即飞沫传播的可能性;但也指出目前还不清楚人是否可以通过接触带有病毒的表面或物体,然后接触自己的嘴、鼻子或眼睛,从而感染上本病。

目前包括英国^[3]、澳大利亚^[4]、加拿大^[5]、新加坡^[6]在内的其余各国指南均未对本病的流行病学进行详细阐述。

2 临床表现

中国新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案第五版指出:新型冠状病毒肺炎潜伏期 1~14 d,多为 3~7 d。以发热、乏力、干咳为主要表现。少数患者伴有鼻塞、流涕、咽痛和腹泻等症状。重症患者多

在发病 1 周后出现呼吸困难和/或低氧血症,严重者快速进展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒症休克、难以纠正的代谢性酸中毒和出凝血功能障碍。值得注意的是重症、危重症患者病程中可为中低热,甚至无明显发热。轻型患者可以仅表现为低热、轻微乏力等,而无肺炎表现。多数患者预后良好,少数患者病情危重。老年人和有慢性基础疾病者预后较差。儿童患者症状则相对较轻。

美国版指南指出:本病潜伏期估计在 5 d 左右(95%的置信区间,4~7 d)。发病常见的症状和体征包括发热(83%~98%)、咳嗽(76%~82%)和肌肉痛或疲劳(11%~44%)。较少出现的症状较中国版方案还增加了咳痰、头痛、咯血。老年患者和慢性病患者可能面临更高的重症风险。一些报告表明在发病的第 2 周有可能出现临床恶化。美国版指南指出,在确诊的患者中,略多于一半的患者在发病后中位数 8 d(5~13 d)出现呼吸困难。在住院患者中 17%~29%的患者发生急性呼吸窘迫综合征(ARDS);10%的患者发生继发感染;有 23%~32%需要呼吸支持;4%~10%患者需要进一步的器官支持和有创机械通气;还有 3%~5%患者需要体外膜肺氧合(ECMO)。其他并发症包括急性心脏损伤(12%)和急性肾损伤(4%~7%)。美国指南还指出大约有三分之一到一半的患者有包括糖尿病、高血压和心血管疾病在内的潜在医学合并症。在一项研究中提示,在调整疾病严重程度的混杂因素后,中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)感染的幸存者中糖尿病与呼吸道中 MERS-CoV RNA 检测阳性持续时间呈正相关,即糖尿病患者呼吸道 MERS-CoV RNA 检测阳性持续时间更长^[7]。而本次爆发的 2019-nCoV 感染的肺炎患者中是否也存在糖尿病患者 2019-nCoV RNA 检测阳性

1 福建省医科大学省立临床医学院,福建省医学科学研究院,福建省医学测试重点实验室

2 通信作者, Email: chengangfj@163.com

持续时间更长,值得进一步的研究加以证实。

英国、澳大利亚、加拿大、新加坡版指南描述的临床表现与美国版指南相似,均指出该病患者可能表现的症状包括发烧、咳嗽、呼吸困难。

3 诊断

3.1 影像学表现:中国第五版指南指出本病患者胸部影像学早期呈现多发小斑片影及间质改变,以肺外带明显,进而发展为双肺多发磨玻璃影、浸润影,严重者可出现肺实变,胸腔积液少见。美国版指南指出本病患者的胸部 CT 图像显示大多数患者双侧受累,典型表现为多个部位的实变和磨玻璃样不透明病变。其余各国均未详细阐述胸部影像学表现在诊断中的作用。

3.2 实验室检查:中国第三版指南指出发病早期患者外周血白细胞总数正常或减低,淋巴细胞计数减少,部分患者出现肝酶、肌酶和肌红蛋白增高。多数患者 C 反应蛋白和血沉升高,降钙素原正常。炎症细胞因子,如白细胞介素-2 (IL-2)、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素- γ (IFN- γ) 等,水平正常或稍高,出现器官功能衰竭患者的细胞因子水平可显著增高。严重者 D-D 二聚体升高,淋巴细胞进行性减少。中国第四版指南新增了对咽拭子、痰、下呼吸道分泌物、血液等标本可检测出新型冠状病毒核酸。中国第五版指南在第四版的基础上进一步明确指出在鼻咽拭子、痰、下呼吸道分泌物、血液、粪便等标本中可检测出新型冠状病毒核酸。这也提示本病疑似患者进行粪便检查的重要性,以及关于本病是否能够通过消化道途径传播,值得通过进一步的实验来加以验证。

美国版指南指出本病住院患者中最常见的实验室异常包括白细胞减少 (9%~25%)、白细胞增多 (24%~30%)、淋巴细胞减少 (63%)、丙氨酸氨基转移酶和天冬氨酸氨基转移酶升高 (37%)。大多数患者入院时血清降钙素原水平正常。同时,美国版指南也建议收集呼吸道标本 (包括鼻咽或口咽吸出物或清洗物、鼻咽或口咽拭子、支气管肺泡灌洗物、气管吸出物或痰) 使用美国疾控中心 (CDC) 的实时 RT-PCR 方法对 2019-nCoV 感染进行确认。如果可能,还建议收集其他样本类型 (例如粪便、尿液),并应最初存储,直到 CDC 决定是否应测试其他样本来源。2019-nCoV RNA 已从上下呼吸道标本中检测出来,病毒已从支气管肺泡灌洗液中分离出来。2019-nCoV RNA 在上呼吸道和下呼吸道脱落的持续时间尚不清楚,在中东呼吸综

合征冠状病毒或严重急性呼吸综合征中发现,可能为数周或更长时间^[8]。

其余指南均未对该病患者的实验室检查进行详细阐述。

4 鉴别诊断

中国第五版指南提出主要与流感病毒、副流感病毒、腺病毒、呼吸道合胞病毒、鼻病毒、人偏肺病毒、SARS 冠状病毒等其他已知病毒性肺炎鉴别,与肺炎支原体、衣原体肺炎及细菌性肺炎等鉴别。此外,还要与非感染性疾病,如血管炎、皮炎和机化性肺炎等鉴别。

其余指南均未针对该病的鉴别诊断进行详细阐述。

5 治疗

中国第五版诊疗指南建议的针对新型冠状病毒感染的肺炎治疗方法有:首先,应对患者进行隔离。对疑似患者要单人单间隔离,对确诊患者可多人收治在同一病室。重症患者应尽早入住 ICU。对患者的一般治疗包括支持治疗、密切监测包括血常规、CRP、生化、凝血等各项指标。有条件者,可行细胞因子检测,复查胸部影像学。及时给予有效氧疗措施。目前没有确认有效的抗病毒治疗方法。可试用 α -干扰素雾化吸入、洛匹那韦/利托那韦,或可加用利巴韦林静脉注射,要注意抗病毒药物相关不良反应,以及恰当使用抗菌药物。对重型、危重型患者,应积极防治并发症,加强呼吸、循环支持,并酌情短期内 (3~5 d) 使用糖皮质激素,并对患者进行心理疏导。还可尝试中医治疗。

美国版的指南指出目前还没有针对 2019-nCoV 感染的特殊治疗方法。目前对患者的临床管理包括及时的感染预防和控制措施,并对并发症进行支持性管理,包括在有需要时提供先进的器官支持。对糖皮质激素的应用指征更加严格,除非因其他原因而有需要 (例如,可能出现慢性阻塞性肺疾病恶化或感染性休克),因为在中东呼吸综合征冠状病毒 (MERS-CoV) 患者中研究所见,皮质类固醇能延长病毒复制,从而延长病毒在体内的清除时间^[9]。医护人员在隔离室照顾患者时应采取标准预防措施、接触预防措施、空气传播预防措施和眼睛保护措施。指南建议临床表现轻微的患者最初可能不需要住院治疗。然而,由于临床症状和体征可能在发病的第 2 周恶化并进展到呼吸道,故建议对所有患者密切监测。指南还指出可能发展为严重疾病的危险因素可能包括但不限于老年和潜在的慢性疾

病,如肺部疾病、癌症、心力衰竭、脑血管疾病、肾脏疾病、肝脏疾病、糖尿病、免疫功能低下的情况以及怀孕状态。前文提到糖尿病患者呼吸道 MERS-CoV RNA 检测阳性持续时间更长,而本次爆发的 2019-nCoV 感染的肺炎患者是否也存在同样情况以及病毒 RNA 检测阳性持续时间对疾病的预后是否相关等问题,均值得进一步的研究加以证实。

英国、澳大利亚、加拿大的指南均表明目前尚无推荐用于 2019-nCoV 感染的特异性抗病毒治疗,故建议仍以支持治疗为主。

尽管许多抗病毒药物在初步实验研究中似乎有一定效果,但均未经过严格的随机对照试验证实,因此各指南均未推荐用于新型冠状病毒肺炎常规治疗的抗病毒药物。并且,尽管病毒变异的频率很高,但目前尚未发现针对本病毒的变异,并且由中国学者正在开发的针对本次新型冠状病毒的疫苗也正在紧密筹备中。

6 评述与展望

中国和世界各国关于新型冠状病毒肺炎诊疗指南尽管在本病的流行病学、临床表现、诊断和治疗方案上有细微差异,但其中仍有多点共同点,包括:1)对本次爆发性肺炎的病毒经基因测序比对均证实其他各国的患者的病毒序列与中国最初公布的相似,均为 β 属的新型冠状病毒(2019-nCoV),且证实本病可以通过“人传人”的形式传播^[10]。各地均显示 2019-nCoV 与蝙蝠 SARS 样冠状病毒同源性达 85% 以上,提示本次由 2019-nCoV 引起的爆发可能来源于蝙蝠^[11]。2)在本病的预防上,中国和上述其余各国的意见相似,均强调了“手卫生”的重要性。如勤洗手;避免用未洗的手触摸眼睛、鼻子和嘴巴;避免与患者或疑似感染者密切接触;清洁和消毒经常接触的物体和表面等。近日,在广州的确诊患者的门把手上测出了病毒核酸也再次向大众强调“手卫生”的重要性。3)关于本病的主要临床表现均为发热、乏力、干咳。并且均提出本病的重症患者主要是在发病前就伴有包括糖尿病、高血压和心血管疾病等疾病的潜在的医学合并症的患者。

细观这些差异,笔者认为其原因一方面是新型冠状病毒的感染者仍主要集中于中国,故中国学者对于本病的研究病例数多且较为深入,故对于诊疗方案的制定能够较为及时并且能在尝试中加以不断修正并进一步完善;另一方面是研究人群的异质性

(包括不同种族患者的易感性差异等)、地区的差异(包括不同的地理环境、医疗条件和经济水平)等因素所导致的研究结论的差异。然而,这些差异对临床医生对治疗方案的选择并无太大影响。临床医生应该要结合新型冠状病毒的发病特点、具体病情情况、参考现有循证医学证据进行综合评估后为患者提供最合适的治疗方案。

关于瑞德西韦(RDV, GS-5734),是一种腺苷类似物的单磷酸酯前药,通过靶向病毒依赖性 RNA 聚合酶,对一系列 RNA 病毒科包括丝状病毒科、副粘病毒科、肺病毒亚科和正冠状病毒科具有较强的抗病毒活性^[12]。在一项以小鼠为模型持续的 MERS-CoV 感染过程中,应用 RDV 治疗可以减少患者体质量下降、肺出血和病毒复制,但是临床获益的程度取决于病毒剂量和治疗开始时间。据研究,瑞德西韦(RDV)在体外具有优于洛派那韦(LPV)和利托那韦(RTV)的抗病毒活性^[13]。在 SARS-CoV 发病机理的小鼠模型中, RDV 的预防性和早期治疗性给药也显著降低了肺病毒载量,改善了疾病以及呼吸功能的临床体征^[14]。RDV 曾用于 2019 年在刚果共和国埃博拉病毒爆发的解救,并取得了一定疗效。但该药尚未通过美国食品药品监督管理局(FDA)的批准,且对于本次新型冠状病毒肺炎的治疗效果还有待进一步确认。希望随着进一步更深入研究,能有更多的实验证据证明该药对新型冠状病毒感染的有效性。

中国新型冠状病毒感染的肺炎的诊疗方案第五版,基于相对多的循证医学证据支撑,目前较具影响力并且是较详尽的方案,虽然这些推荐意见并非是最全面的。除了上述国家之外,还有包括阿根廷、德国、智利、秘鲁在内的多个国家均提出了针对新型冠状病毒(2019-nCoV)感染的肺炎的诊治指南,都体现了本次疫情的影响之大以及世界各国对本病的重视程度。

总之,鉴于各国之间在各自不同的国情、种族易感性、环境因素、患者病情轻重以及合并基础疾病的高低等方面存在差异,现有各项指南均有其亟待完善之处,不能完全涵盖或解决新型冠状病毒感染的肺炎诊治中的所有问题。当前新型冠状病毒感染的肺炎的诊疗,应本着循证医学的观点进行大量临床试验以比较不同指南之间的差异。

参考文献

- [1] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药管理局办公室.关于印发新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)的通知

- [EB/OL]. 医政医管局, (2020-02-05) [2020-02-05]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/3b09b894ac9b4204-a79db5b8912d4440.shtml>.
- [2] CDC. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection [EB/OL]. Centers for Disease Control and Prevention, (2020-01-30) [2020-02-04]. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>.
- [3] Government of UK. Guidance Coronavirus: latest information and advice [EB/OL]. Government of United Kingdom, (2020-02-03) [2020-02-04]. <https://www.gov.uk/guidance/wuhan-novel-coronavirus-information-for-the-public>.
- [4] Australian Government Department of Health. Novel coronavirus (2019-nCoV) [EB/OL]. Australian Government, (2020-02-02) [2020-02-04]. <https://www.health.gov.au/health-topics/novel-coronavirus-2019-ncov>.
- [5] Government of Canada. 2019 novel coronavirus: For health professionals [EB/OL]. Government of Canada, (2020-02-03) [2020-02-04]. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirus-infection/health-professionals.html>.
- [6] Singapore Ministry of Health. Updates on 2019 novel coronavirus (2019-NCOV) local situation [EB/OL]. Government of Singapore, (2020-02-04) [2020-02-04]. <https://www.moh.gov.sg/2019-ncov-wuhan>.
- [7] Al-Abdely H M, Midgley C M, Alkhamis A M, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus infection dynamics and antibody responses among clinically diverse patients, Saudi Arabia [J]. Emerging Infectious Diseases, 2019, 25 (4): 753.
- [8] Corman V M, Albarak A M, Omrani A S, et al. Viral shedding and antibody response in 37 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection [J]. Clinical Infectious Diseases, 2016, 62 (4): 477-483.
- [9] Arabi Y M, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome [J]. American journal of respiratory and critical care medicine, 2018, 197 (6): 757-767.
- [10] Chan J F-W, Yuan S, Kok K-H, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster [J]. The Lancet, 2020, 395 (10223): 514-523.
- [11] Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 [J]. The New England journal of medicine, 2020, 382 (8): 727-733.
- [12] Brown A J, Won J J, Graham R L, et al. Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase [J]. Antiviral research, 2019, 169: 104541.
- [13] Sheahan T P, Sims A C, Leist S R, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV [J]. Nature Communications, 2020, 11 (1): 1-14.
- [14] Sheahan T P, Sims A C, Graham R L, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses [J]. Science translational medicine, 2017, 9 (396): 3653.

《福建医药杂志》征订启事

《福建医药杂志》是福建省卫生健康委员会主管、福建省医学会主办、福建省医学科学研究院承办的综合性医药学术期刊,着重报道本省医药卫生科研成果及防治疾病经验,反映其进展与水平,并为各级医药卫生技术人员提供学术交流园地;立足本省、面向全国,深受广大医务人员欢迎。从1996年以来相继荣获全国优秀科技期刊三等奖、福建省优秀期刊一等奖及华东地区优秀期刊奖;并成为美国《化学文摘》(CA)收录期刊,中国学术期刊综合评价数据库来源期刊,中国期刊网、中国学术期刊光盘版入编期刊,万方数据资源系统数字化期刊群入网期刊,中国核心期刊(遴选)数据库收录期刊。2001年被国家新闻出版总署、国家科技部评为中国期刊方阵双效期刊。本刊主要栏目有科技创新、政策解读、继续教育、慢性非传染性疾病防控、影像学读片、学科年度进展、国外指南摘译、论著、临床研究、基础研究、综述、调查报告、医院管理、护理园地、基层医生园地等,是各级医药卫生技术人员的良师益友。

本刊为双月刊,国内外公开发行(CN 35-1071/R, ISSN 1002-2600),邮发代号 34-6,双月中旬出版。大16开本,每册定价16元,全年定价96元。欢迎广大读者到邮局订阅或直接汇款至本刊编辑部订阅。

通信地址:福建省福州市鼓楼区五四路7号《福建医药杂志》编辑部,邮编 350001

电话:0591-87516804;电子邮箱:fjyzzz@aliyun.com

投稿采编平台(官网)网址:www.fjyzzz.cn

微信公众号名称:福建医药杂志; 微信号:fujianyiyaozazhi; 微信二维码:



《福建医药杂志》编辑部