

台州市 COVID-19 患者临床及随访情况分析

葛政明 洪卢晓 何泽宝

[摘要] **目的** 分析台州市 COVID-19 患者的临床特征及出院后随访情况。**方法** 回顾性分析 101 例 COVID-19 确诊患者的一般情况、实验室检查指标、胸部 CT 等,并比较重型和普通型 COVID-19 患者间的临床指标。追踪出院后患者 2 周、4 周复诊情况。**结果** 101 例 COVID-19 确诊病例中重型 28 例(27.72%)、普通型 73 例(72.28%);39 例(38.61%)有湖北疫区接触史,55 例有家属患病,平均潜伏期 6.90 d,平均确诊时间 4.51 d,平均年龄(48.28±13.88)岁,男性多于女性(3:2)。重型患者更多的出现发热、咳嗽、咳痰、肌肉酸痛、气促,差异有统计学意义(χ^2 分别=10.61、10.61、4.63、7.25、15.30, P 均<0.05),重型患者 CD⁴⁺、CD⁸⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺、CD³⁺T 细胞均低于普通型,差异有统计学意义(Z 分别=-3.33、-1.99、-2.87、-3.79, P 均<0.05),IL-6、IL-10 则高于普通型患者,差异有统计学意义(Z 分别=3.22、3.09, P 均<0.05)。核酸平均转阴时间 25 d,随访 2 周发现 20 例(19.80%)患者新冠核酸再次阳性,均无症状,胸部 CT 病灶均明显吸收,随访 4 周仍有 3 例(2.97%)患者核酸阳性。**结论** 重型患者临床症状重,免疫细胞下降程度大,机体免疫损伤程度重。出院患者仍有一定的新冠核酸复阳率,因此出院后需要继续隔离观察,同时复查新冠核酸。

[关键词] COVID-19; 临床特征; 随访

Analysis of the clinical characteristics and follow-up of COVID-19 patients in Taizhou GE Zhengming, HONG Luxiao, HE Zebao. Department of Infection, Taizhou Hospital, Taizhou 318050, China.

[Abstract] **Objective** To analyze the clinical characteristics and follow-up of COVID-19 patients in Taizhou. **Methods** Retrospectively analyze the general conditions, laboratory examination indicators, chest CT, etc. of 101 patients diagnosed with COVID-19, track the patient's follow-up after 2 and 4 weeks after discharge. **Results** Among the 101 confirmed cases with COVID-19, 28 cases (27.72%) were severe, 73 cases (72.28%) were common, 39 cases (38.61%) had a history of contact in Hubei epidemic areas, 55 of them were affected by family members. The average incubation period was 6.90 days, the average diagnosis time was 4.51 days, the average age was (48.28±13.88) years, and the male was more than the female (3:2). Severe patients occurred fever, cough, expectoration, muscle aches, shortness of breath more frequently ($\chi^2=10.61, 10.61, 4.63, 7.25, 15.30, P<0.05$). The CD⁴⁺, CD⁸⁺, CD⁴⁺/CD⁸⁺, CD³⁺ T cells of severe patients were all lower than those of the common patients ($Z=-3.33, -1.99, -2.87, -3.79, P<0.05$), while the IL-6 and IL-10 were higher than that of common patients ($Z=3.22, 3.09, P<0.05$). The nucleic acid turned negative for an average of 25 days, and 20 patients (19.80%) were followed up for 2 weeks to be found that whose new crown nucleic acid return positive again, all of those were asymptomatic, and the chest CT lesions were obviously absorbed. After 4 weeks of follow-up, 3 patients (2.97%) still had positive nucleic acid. **Conclusion** Severe patients have severe clinical symptoms, a large degree of immune cell decline, and a severe degree of immune damage to the body. The discharged patients had a certain degree of nucleic acid recovery rate. Therefore, after discharge, it is necessary to continue isolation and observation, and review the nucleic acid at the same time.

[Key words] COVID-19; clinical characteristics; follow up

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2022.010.016

基金项目:浙江省卫生健康科技计划项目(2021KY1223);台州市社会发展科技计划项目(20ywb38)

作者单位:318050 浙江台州,浙江省台州医院感染科(葛政明、何泽宝);台州市公共卫生医学中心(洪卢晓)

通讯作者:何泽宝, Email: hezb@enzemed.com

根据中国疾病预防控制中心官方数据显示,

新型冠状病毒肺炎 (corona virus disease 2019, COVID-19) 感染者的主要临床表现有发热、乏力、咳嗽等流感样症状, 严重者可快速进展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒性休克、凝血功能障碍、难以纠正的代谢性酸中毒等, 临床诊疗难度大^[1]。目前以 α -干扰素、洛匹那韦/利托那韦、阿比多尔、利巴韦林、磷酸氯喹等抗病毒治疗、中药治疗及对症支持治疗为主, 危重患者需机械通气、循环支持、体外膜肺氧合、康复患者的血清治疗等^[2]。作为一种新型传染病, COVID-19已成为全球性公共卫生问题。本次研究对台州市101例COVID-19确诊病例的临床资料进行回顾性分析, 并对患者进行随访, 以总结其临床特征及康复情况。

1 对象与方法

1.1 研究对象 根据《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)》中的病例诊断标准, 选取2020年1月至3月台州恩泽医疗中心(集团)恩泽医院收治的101例COVID-19确诊病例为研究对象, 因轻型、危重型患者样本量过少, 排除轻型、危重型患者, 仅纳入普通型、重型患者。

1.2 诊断标准

1.2.1 普通型: 具有发热、呼吸道等症状, 影像学可见肺炎表现。

1.2.2 重型: 符合下列情况之一者: ①呼吸窘迫, 呼吸频率 ≥ 30 次/分; ②静息状态下, 指氧饱和度 $\leq 93\%$; ③动脉血氧分压/吸氧浓度 ≤ 300 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。

1.3 方法 收集COVID-19确诊患者入院时年龄、性别、症状、基础疾病、血常规、生化、血气分析、淋巴细胞因子、淋巴细胞因子亚群、影像学等指标, 追踪住院患者出院后2周、4周复诊情况, 收集患者复诊时症状、实验室检测指标、肺部CT等。

1.4 统计学方法 将数据从Epidata中导入SPSS22.0中进行数据描述和统计, 计数资料使用频数(百分比)表示, 组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法。正态分布计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 组间比较采用 t 检验; 非正态分布计量资料采用中位数(四分位数)表示, 组间比较采用非参数检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 纳入的109例COVID-19确诊患者中, 重型28例(27.72%)、普通型73例(72.28%); 男性56例(55.45%)、女性45例(44.55%); 年龄10

~86岁, 中位年龄48.28岁。39例(38.61%)有湖北疫区接触史, 55例有家属患病, 平均潜伏期6.90 d, 平均确诊时间4.51 d, 核酸平均转阴时间25 d。重型和普通型COVID-19确诊患者一般资料比较见表1。

表1 重型和普通型COVID-19确诊患者基本特征比较

特征	普通型(n=73)	重型(n=28)
年龄	46.63 \pm 14.01	52.57 \pm 12.78
性别/例(%)		
女	35(47.95)	10(35.71)
男	38(52.05)	18(64.29)
吸烟史/例(%)	9(12.33)	2(7.14)
病人接触史/例(%)	55(77.46)	22(81.48)
有家属发病/例(%)	41(56.16)	14(50.00)
家属发病人数/人	1(0.2)	1(0.2)
疫区接触史/例(%)	46(63.01)	16(57.14)

由表1可见, 普通型和重型COVID-19确诊患者两组间年龄、性别、吸烟史、病人接触史、有家属发病、疫区接触史、家属发病人数比较, 差异无统计学意义($t=-1.95$, χ^2 分别=1.22、0.15、0.18、0.31、0.29, $Z=-0.91$, P 均 >0.05)。

2.2 临床特征

2.2.1 症状及基础疾病: 74例(73.25%)有发热, 入院平均体温38.10℃, 74例(73.25%)有咳嗽, 44例(43.56%)有咳痰, 17例(16.83%)有咽痛, 6例(5.94%)有鼻塞, 19例(18.81%)有肌肉酸痛, 38例(37.62%)有乏力, 13例(12.87%)有气促, 18例(17.82%)有腹泻, 7例(6.93%)有恶心, 1例(0.99%)有呕吐, 5例(4.95%)有头痛, 15例(14.85%)有高血压病, 2例(1.98%)有心脏病, 10例(9.9%)有2型糖尿病, 1例(0.99%)有慢性阻塞性肺疾病, 1例(0.99%)有哮喘, 1例(0.99%)有恶性肿瘤病史, 8例(7.92%)有慢性肝炎病史, 1例(0.99%)有慢性肾病史, 99例(98.02%)有肺部炎症, 81例(80.2%)累及两肺。所有患者行干扰素雾化、洛匹那韦/利托那韦抗病毒治疗, 30例(29.70%)糖皮质激素治疗, 21例(20.79%)经丙种球蛋白治疗, 35例(34.65%)联合抗生素治疗, 无死亡病例。重型和普通型COVID-19确诊患者症状比较见表2。

由表2可见, 普通型和重型COVID-19患者发热、咳嗽、咳痰、肌肉酸痛、气促例数比较, 差异有统计学意义(χ^2 分别=10.61、10.61、4.63、7.25、15.30, P

均 <0.05),重型患者更易发生继发感染($\chi^2=7.43, P<0.05$),且肺部病灶更易累及两肺($\chi^2=6.56, P<0.05$),但两组咽痛、乏力例数比较,差异无统计学意义(χ^2 分别=0.22、0.45, P 均 >0.05)。

表2 重型和普通型 COVID-19 确诊患者症状比较/例(%)

症状	普通型(n=73)	重型(n=28)
发热	47(64.38)	27(96.43)*
咳嗽	47(64.38)	27(96.43)*
咳痰	27(36.99)	17(60.71)*
咽痛	11(15.07)	6(21.43)
肌肉酸痛	9(12.33)	10(35.71)*
乏力	26(35.62)	12(42.86)
气促	3(4.11)	10(35.71)*
继发感染	0	4(14.29)*
累及双肺	53(73.61)	27(96.43)*

注: *: 与普通型比较, $P<0.05$ 。

2.2.2 实验室检查: 9例(8.91%)患者出现白细胞下降, 47例(46.53%)患者出现淋巴细胞绝对值下降, 12例(11.88%)患者出现血小板下降, 13例(12.87%)患者出现肝功能异常。重型和普通型 COVID-19 确诊患者实验室指标比较见表3。

由表3可见,重型患者淋巴细胞绝对值、血小板较普通型低,差异有统计学意义($Z=-6.22, t=2.51, P$ 均 <0.05)。重型患者中性粒细胞绝对值、血沉、淀粉样蛋白、C反应蛋白、降钙素原、谷草转氨酶、谷氨酰转氨酶、肌酐、肌酸激酶、乳酸脱氢酶、肌红蛋白、葡萄糖均高于普通型患者,而白蛋白、前白蛋白均低于普通型患者,差异有统计学意义(Z 分别=3.21、2.51、4.49、3.83、3.26、2.26、2.10、1.99、3.91、5.32、4.26、1.90、-3.19、-2.34, P 均 <0.05)。重型患者 CD^{4+} 、 CD^{8+} 、 CD^{4+}/CD^{8+} 、 CD^{3+} 均低于普通型患者, $IL-6$ 、 $IL-10$ 则高于普通型患者,差异有统计学意义(Z 分别=-3.33、-1.99、-2.87、-3.79、3.22、3.10, P 均 <0.05)。

表3 重型和普通型 COVID-19 确诊患者实验室指标比较

指标	普通型(n=73)	重型(n=28)
白细胞	5.00(4.00, 6.30)	6.05(4.45, 7.70)
中性粒细胞绝对值	2.90(2.30, 4.01)	4.75(3.30, 7.05)*
淋巴细胞绝对值	1.40(1.00, 1.80)	0.70(0.60, 0.90)*
血红蛋白	141.36 ± 15.69	139.50 ± 17.17
血小板	221.10 ± 68.26	184.32 ± 59.32*
血沉	30.00(16.00, 50.00)	42.00(32.00, 51.00)*
淀粉样蛋白	40.65(8.60, 139.30)	400.30(125.80, 606.00)*
C反应蛋白	4.89(1.71, 19.70)	20.70(9.05, 45.42)*
降钙素原	0.03(0.02, 0.04)	0.05(0.04, 0.07)*
谷丙转氨酶	21.00(14.00, 34.00)	24.00(18.00, 45.00)
谷草转氨酶	23.00(19.00, 30.00)	28.50(23.00, 44.00)*
碱性磷酸酶	72.00(61.00, 87.00)	66.00(56.50, 76.50)
谷氨酰转氨酶	25.00(16.00, 37.00)	32.50(21.00, 56.50)*
总胆红素	12.80(8.20, 17.30)	13.05(11.25, 19.30)
白蛋白	39.90(37.95, 42.15)	37.65(34.10, 40.15)*
前白蛋白	17.40(14.40, 21.90)	14.40(11.85, 17.50)*
钾离子	3.78 ± 0.39	3.80 ± 0.54
钠离子	138.05 ± 2.77	136.76 ± 3.13
磷离子	1.01 ± 0.27	0.99 ± 0.27
肌酐	72.00(65.00, 87.00)	80.50(70.00, 93.00)*
肌酸激酶	65.00(42.00, 80.00)	108.00(71.50, 179.50)*
乳酸脱氢酶	185.00(162.50, 214.50)	267.50(213.50, 310.00)*
肌红蛋白	19.90(14.60, 29.65)	37.10(28.10, 82.90)*

续 表3 重型和普通型 COVID-19 确诊患者实验室指标比较

指标	普通型(n=73)	重型(n=28)
葡萄糖	6.18(5.26, 7.82)	7.65(5.74, 9.48)*
CD ⁴⁺	603.91(377.16, 937.14)	310.36(214.16, 589.73)*
CD ⁸⁺	424.32(220.30, 579.63)	228.25(161.32, 483.55)*
CD ⁴⁺ / CD ⁸⁺	1.63(1.45, 1.89)	1.31(0.95, 1.66)*
CD ³⁺	710.79(509.72, 978.92)	473.14(277.30, 616.91)*
IL-2	1.26(0.85, 1.68)	1.07(0.80, 1.84)
IL-4	1.48(1.02, 2.28)	1.48(1.00, 1.92)
IL-6	5.88(2.81, 14.11)	15.00(5.87, 35.41)*
IL-10	2.96(1.91, 5.66)	4.44(3.45, 8.18)*
TNF	0.98(0.57, 1.56)	1.30(0.71, 1.68)
IFN	1.71(1.09, 2.83)	1.94(1.11, 3.54)

注: *:与普通型比较, $P < 0.05$ 。IL-2: 白细胞介素 2; IL-4: 白细胞介素 4; IL-6: 白细胞介素 6; IL-10: 白细胞介素 10; TNF: 肿瘤坏死因子; IFN: 干扰素。

2.3 随访情况 患者出院后 2 周随访发现, 20 例患者新冠核酸再次出现阳性, 均无发热咳嗽、咳痰、胸闷、气促, 复查胸部 CT 病灶均明显吸收, 无进展情况。检测新冠核酸阳性者均再次住院隔离观察, 予吸氧监测血氧饱和度, 未抗病毒治疗, 其中 17 例患者约 1 周左右核酸转阴, 后继续隔离观察 14 d, 复查新冠核酸均阴性, 予解除隔离。随访 4 周仍有 3 例患者再次隔离观察时出现反复核酸阳性, 予痰液及咽拭子标本送至省疾控中心检查, 结果显示未发现完整新型冠状病毒, 只检测到新型冠状病毒片段, 因此考虑反复核酸阳性为患者体内残留病毒片段所致。

3 讨论

已知以往感染人类且致病的 CoVs 共 6 种, 其中 SARS-CoV、MERS-CoV 两种可引起重症呼吸道综合征。2019-nCoV 属于 β 属的新型冠状病毒, 早期病例表明 COVID-19 可能不如 SARS-CoV、MERS-CoV 严重, 但发病数迅速增加及越来越多的人际传播证据表明, 该病比 SARS-CoV 和 MERS-CoV 更具传染性^[3]。本研究纳入的 101 例 COVID-19 确诊患者中, 61.39% 患者无武汉接触史, 与钟南山院士团队关于 1 月 29 日前 1 092 例的调查发现, 高达 26% 的患者无武汉接触史相符合^[4], 表明二三代病例逐渐增多, 说明新型冠状病毒传染链条长, 早发现, 早隔离至关重要。

本次研究重型患者临床症状明显, 且较普通型症状重, 与国内外多数研究结果一致, 实验室检查

发现有 12.87% 的患者出现肝功能异常, 重型患者谷草转氨酶、谷氨酰转肽酶均高于普通型 ($P < 0.05$), 考虑与重型与普通型患者心肌细胞、骨骼肌细胞损伤程度差异明显有关, 但两组间谷丙转氨酶差异无统计学意义, 与 Chen 等^[5]的研究指出入院时肝脏检查结果异常或损伤与 COVID-19 的严重程度无结论相一致。本次研究中, 出现肝损伤的患者均使用甘草酸制剂, 甘草酸制剂可广泛抑制各种病因介导的相关炎症反应, 减轻肝脏损害, 改善肝功能, 同时抑制炎症通路相关炎症反应信号的活性, COVID-19 确诊重型患者的外周血炎症因子如 IL-6、IL-8 等是上升的, 所以异甘草酸镁是否在保护肝细胞同时也减轻肺脏的炎症作用, 需要进一步研究^[6]。

本次研究中重型患者 IL-6、IL-10 高于普通型患者 ($P < 0.05$)。与最早报道的 41 例 COVID-19 确诊患者中, 3 例 (32%) 收住 ICU 治疗, 6 例 (15%) 死亡, 收住 ICU 患者 IL-2、IL-7、IL-10、GSCF、IP10 等高于非 ICU 患者^[7]的研究相符合, 提示淋巴细胞因子、肿瘤坏死因子等可能与患者预后有关。“细胞因子风暴”是指机体感染微生物后引起体液中多种细胞因子大量产生的现象, 目前认为“细胞因子风暴”可能是导致重症新冠肺炎循环衰竭的主要原因。本次疫情中, 有一部分 COVID-19 患者早期病情较轻, 后期突然加重。“细胞因子风暴”在 SARS、MERS 和流感中都是导致患者死亡的重要原因。因此, 早期对 COVID-19 患者细胞因子的动态观察及干预需进一步研究明确^[8]。本次研究重型患者 CD⁴⁺、CD⁸⁺、

CD⁴⁺/CD⁸⁺、CD³⁺均低于普通型,与 Xu 等^[9]研究结果一致, Xu 等^[9]研究发现 COVID-19 患者外周血中 CD⁴⁺及 CD⁸⁺细胞数量明显减少,但免疫细胞状态却被高度激活,主要表现为炎性细胞 Th17 增加和 CD⁸⁺细胞的高细胞毒性,说明患者存在一定程度的免疫损伤,提示 COVID-19 患者病情越重免疫损伤程度可能越重。

一项研究表明, COVID-19 与 SARS-CoV 的传染性相当,病死率更低,结果显示,新冠肺炎病死率约为 3.06%,但患者性别为男性、年龄≥60 岁、临床表现存在重型肺炎、延迟确诊这几个因素与病死率升高相关,此外,对老年男性患者早期诊断、治疗对于改善患者预后具有重要意义^[10]。王昆等^[11]报道了对 SARS 病例恢复期(出院后 1 周)电话随访调查的结果,显示恢复期患者的密切接触者中被感染人数为 0。本次研究中 101 例患者出院后隔离 14 d,患者出院后 2 周复查,均无症状,复查胸部 CT 病灶均明显吸收。但有 20 例患者出现再次新冠核酸阳性,检测新冠核酸阳性者均再次住院隔离观察,17 例患者约 1 周左右核酸转阴,后继续隔离观察 14 d,复查新冠核酸阴性,解除隔离。随访 4 周仍有 3 例患者反复核酸阳性,痰液及咽拭子标本送检至省疾控中心检测,发现新冠病毒片段而未发现完整病毒,考虑核酸阳性为患者体内残留病毒片段。

目前尚未发现出院后患者有传染性。但 COVID-19 为新发传染性疾病,出院后恢复期患者远期是否具有传染性尚不清楚,本次研究将对本中心患者继续随访,追踪患者康复情况。在充分了解患者临床特征基础上,对患者远期康复、预后、残留损害情况的研究也尤为重要,需要进一步探索。

参考文献

- 1 赵瑞红,王浩,徐凯进,等.妊娠合并新型冠状病毒肺炎 1 例[J].浙江医学,2020,42(4):303-304.
- 2 中国疾病预防控制中心,COVID-19 应急响应机制流行病学组.COVID-19 流行病学特征分析[J].中华流行病学杂志,2020,41(2):145-151.
- 3 中国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)[J].国际流行病学传染病学杂志,2022,49(2):73-80.
- 4 Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China[J]. MedRxiv [2020-02-09]. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.02.06.20020974>.
- 5 Chen P, Zhou BH. Clinical characteristics of COVID-19 patients with abnormal liver tests[J]. J Hepatol, 2020, 73(3):712-713.
- 6 张所香,贡丽,窦勇进.新型冠状病毒肺炎(COVID-19)合并肝功能损伤 1 例[J].医药界,2020,1(4):162.
- 7 Huang C, Wang Y, X Li, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. The Lancet, 2020, 395(10223):497-506.
- 8 陈韵岱,薛浩.新型冠状病毒肺炎合并心血管疾病的临床问题探讨[J].中国介入心脏病学杂志,2020,28(2):107-109.
- 9 Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome[J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(4):420-422.
- 10 Yang Y, Lu QB, Liu MJ, et al. Epidemiological and clinical features of the 2019 novel coronavirus outbreak in China[J/OL]. Med Rxiv, [2022-05-27].
- 11 王昆,王波,门可,等.SARS 患者恢复期传染性的随访调查[J].第四军医大学,2004,25(24):2287-2289.

(收稿日期 2022-03-23)

(本文编辑 葛芳君)