

危重型新型冠状病毒肺炎患者的远期预后与抗体水平变化

—— 1 例持续 6 个月的系统性观察

郑祥德¹ 周睿¹ 卢自文² 曾凡伟¹

¹达州市中心医院重症医学科, 四川达州 635000; ²川北医学院麻醉系, 四川南充 637000

通信作者: 曾凡伟, Email: 519149143@qq.com

【摘要】 达州市中心医院对 1 例危重型新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)出院患者进行了为期 6 个月的随访, 系统性观察患者出院后的呼吸功能、肺部影像学表现以及新型冠状病毒(2019-nCoV)抗体水平。随访结果显示, 患者出院 15 周后肺部纤维索影基本吸收, 24 周后呼吸功能完全恢复正常; 免疫球蛋白 M(IgM)水平在患者出院 2 周后下降, 16 周后转阴; 免疫球蛋白 G(IgG)水平在患者出院后持续升高, 24 周后开始有下降趋势。出院 6 个月后, 患者呼吸功能恢复良好, IgG 测定仍呈阳性, 但抗体水平有下降趋势。该随访结果可为评估危重型新冠肺炎患者的远期预后和免疫保护状况提供参考。

【关键词】 新型冠状病毒; 新型冠状病毒肺炎; 危重型; 远期预后; 抗体

基金项目: 四川省达州市科技计划项目(20ZDYF0001)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.02.023

Long-term systematical follow-up of a critically ill patient with coronavirus disease 2019 especially on prognosis and antibody level changes Zheng Xiangde¹, Zhou Rui¹, Lu Ziwen², Zeng Fanwei¹

¹Department of Critical Care Medicine, Dazhou Central Hospital, Dazhou 635000, Sichuan, China; ²Department of Anesthesiology, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China

Corresponding author: Zeng Fanwei, Email: 519149143@qq.com

【Abstract】 This study conducted a 6-month follow-up on a patient with critical coronavirus disease 2019 (COVID-19) discharged from Dazhou Central Hospital, and systematically observed the patient's respiratory function, pulmonary imaging and 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) antibody level after discharge. After discharge, the follow-up results showed the lung fiber shadow was basically absorbed in 15 weeks, and the respiratory function returned to normal at 24 weeks; the level of immunoglobulin M (IgM) decreased 2 weeks after discharge and turned negative after 16 weeks; the level of immunoglobulin G (IgG) continued to increase after discharge and began to have a decreasing trend after 24 weeks. The patient's respiratory function recovered well and IgG test was still positive, but the antibody level had a downward trend after 6 months of discharge. To provide the follow-up results of this patient is aiming to show a reference for the evaluation of long-term prognosis and immune protection status of critical ill patients with COVID-19.

【Key words】 2019 Novel coronavirus; Coronavirus disease 2019 Critical type; Long-term prognosis; Antibody

Fund program: Science and Technology Project of Dazhou City, Sichuan Province (20ZDYF0001)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.02.023

虽然目前对新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)临床诊治已有较多的认识和经验,但是有关远期预后及自身抗体水平方面的研究报道十分有限,其中危重型患者出院后呼吸功能恢复、活动耐量、肺纤维化、恢复后期新型冠状病毒(2019-nCoV)抗体水平及变化规律等问题值得深入研究。达州市中心医院对 1 例危重型新冠肺炎患者进行了长达半年的出院后系统性随访,旨在深入认识新冠肺炎对患者康复和免疫方面的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 患者发病及诊治经过: 患者男性,45 岁,武汉某公司职员,居于武汉。患者于 2020 年 1 月 22 日自驾车从湖北省武汉市至四川省达州市宣化县家中居住。既往身体健康,肺部影像学表现无异常。患者于 2020 年 1 月 25 日自觉胸闷、下肢乏力,体温 37.8℃,胸部 CT 未见异常。1 月 27 日上述症状加重,伴咳嗽、发热,胸部 CT 显示左肺上叶尖后段胸膜下磨玻璃影改变,以“新冠肺炎疑似病例”收入本地县

人民医院隔离治疗。入院时体温 36.5℃,脉搏血氧饱和度(SpO₂)0.97,动脉血氧分压(PaO₂)78.5 mmHg(吸空气条件下,1 mmHg≈0.133 kPa),氧合指数(PaO₂/FiO₂)373 mmHg;血常规:白细胞计数(WBC)6.30×10⁹/L,中性粒细胞比例(NEUT)71.1%,淋巴细胞计数(LYM)1.25×10⁹/L;甲型、乙型流感病毒抗原和肺炎支原体抗体均呈阴性,2019-nCoV 核酸检测呈阳性。给予氧疗、抗病毒、对症支持等治疗 10 d 后,患者因活动后明显气促,乏力、纳差等症状进一步加重,于 2 月 6 日转入达州市中心医院西院重症监护病房(ICU)治疗。入院时体温 36.7℃,动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)34.2 mmHg,PaO₂53.0 mmHg,PaO₂/FiO₂118 mmHg(面罩吸氧 6 L/min 条件下);血常规:WBC 12.91×10⁹/L,NEUT 95.1%,LYM 0.40×10⁹/L;胸部 CT 显示双肺大面积斑片、条索、实变影。诊断:新冠肺炎(危重型)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS,中重度)。经无创正压机械通气联合俯卧位通气、抗感染、抗病毒、中药、营养、心理治疗、肺部康复和对症支持治疗,患者于 2 月 12 日

脱离呼吸机。在鼻导管吸氧(2 L/min)条件下,患者 SpO_2 0.97, PaCO_2 42.8 mmHg, PaO_2 87.7 mmHg, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 302 mmHg; 血常规: WBC $7.56 \times 10^9/\text{L}$, NEUT 74.2%, LYM $1.32 \times 10^9/\text{L}$; 多次复查胸部 CT 显示,双肺斑片影和纤维化改变(图 1)。患者住院治疗 30 d 后仍感活动后气促,但食欲明显好转,无发热、咳嗽等症状,体温 36.8 °C,于 2 月 28 日出院。

1.2 随访:对危重型新冠肺炎合并中重度 ARDS 患者进行长期随访的重点为出院后肺功能恢复情况、肺部病灶吸收情况及 2019-nCoV 抗体水平的变化规律。随访由专人负责,随访时间为出院后 6 个月(即 2020 年 2 月 28 日至 8 月 28 日)。

随访内容:①呼吸功能评估:监测 PaO_2 和 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, 采用改良版英国医学研究委员会呼吸困难量表(mMRC)量化评估呼吸困难程度^[1],分值为 0~4 分,分值越高表示呼吸困难程度越严重。0 分表示剧烈活动时出现呼吸困难;1 分表示快速平路活动或爬小山坡时有气促;2 分表示平路行走时比同龄人速度慢或需要停下来休息;3 分表示平路行走大约 100 m 或数分钟后便喘息,需停下来休息;4 分表示离开病房或穿脱衣服等轻微活动时便出现呼吸困难症状。②肺部影像学改变。③ 2019-nCoV 抗体免疫球蛋白(IgM、IgG)水平变化。

2 随访结果

2.1 呼吸功能评估(表 1):出院时患者活动后明显气促, mMRC 评分 3 分,轻度低氧血症($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 295.7 mmHg)。出院 16 周后气促症状明显缓解,24 周后全部消失, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 恢复正常(达 406.2 mmHg)。

表 1 1 例 45 岁男性危重型新型冠状病毒肺炎出院患者随访 6 个月的呼吸功能指标及 IgM、IgG 抗体浓度变化

日期	活动后气促	mMRC 评分(分)	PaO_2 (mmHg)	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mmHg)
2 月 28 日	明显	3	62.1	295.7
3 月 13 日	明显	3	68.0	323.8
3 月 27 日	较明显	2	70.5	335.7
4 月 17 日	较明显	2		
5 月 17 日	稍有	1		
6 月 24 日	无	1	82.2	377.1
8 月 28 日	无	0	85.3	406.2

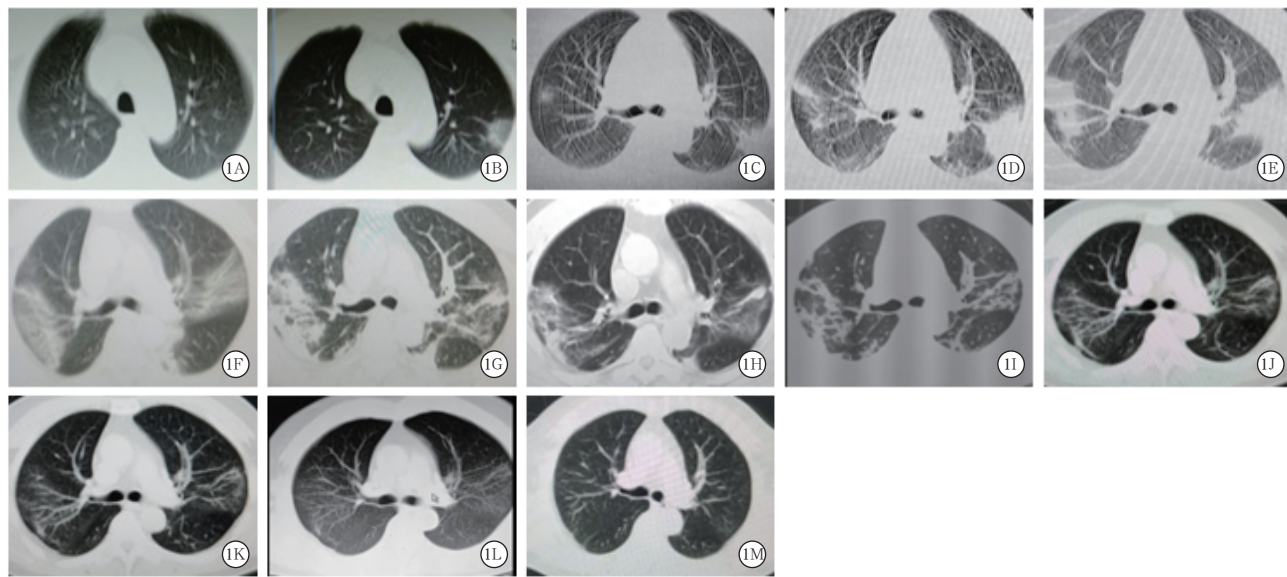
注:IgM 为免疫球蛋白 M, IgG 为免疫球蛋白 G, mMRC 为改良版英国医学研究委员会呼吸困难量表, PaO_2 为动脉血氧分压, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 为氧合指数; 1 mmHg $\approx$ 0.133 kPa; 空白代表无此项

2.2 肺部影像学改变(图 1):出院时患者胸部 CT 显示双肺呈斑片及纤维条索影,出院 6 周后病灶大部分吸收,15 周后基本完全吸收。

2.3 2019-nCoV 抗体 IgM 和 IgG 水平变化(图 2):患者 IgM 水平在出院 2 周后下降,16 周后测定为阴性,其绝对值降幅为 91.7%; IgG 水平在出院后持续升高,24 周后仍为阳性,但抗体水平有下降趋势。

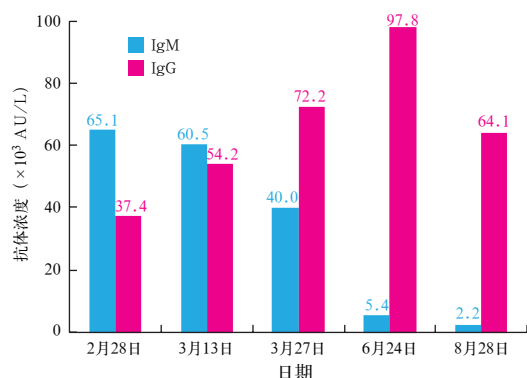
3 讨论

目前,危重型新冠肺炎患者出院后肺功能评估、生活质量、工作情况以及康复期 2019-nCoV 抗体变化规律等的相关报道有限。本院对该例危重型新冠肺炎患者进行了超过半年的出院后随访,为评估危重型新冠肺炎患者的远期预后和免疫保护状况提供参考。



注:2020 年 1 月 25 日胸部 CT(1A)可见双肺正常;1 月 27 日胸部 CT(1B)可见仅左上肺上叶尖后段近胸膜下磨玻璃影;1 月 29 日胸部 CT(1C)可见左上肺上叶尖后段近胸膜下片状磨玻璃密度影,右肺上叶散在斑片状磨玻璃密度影,双肺下叶少许条索影;1 月 31 日胸部 CT(1D)可见左上肺上叶尖后段近胸膜下磨玻璃密度影,部分实变,右肺上叶及双肺下叶条片状、条带状密度增高影,边界模糊;2 月 3 日胸部 CT(1E)可见双肺病灶继续进展,部分实变,右肺上叶及双肺下叶条片状、条带状密度增高影,边界模糊;2 月 6 日胸部 CT(1F)可见双肺实变密度影变浅;2 月 13 日胸部 CT(1G)可见双肺逐渐吸收后条片影,呈纤维化改变;2 月 20 日胸部 CT(1H)可见片状渗出明显吸收,纤维条索影明显;2 月 28 日胸部 CT(1I)可见纤维条索影明显;3 月 13 日胸部 CT(1J)可见双肺明显吸收,少量条片影;3 月 27 日胸部 CT(1K)可见双肺条片影,较 3 月 13 日有所吸收;4 月 17 日胸部 CT(1L)可见双肺病灶明显吸收,未见肺动脉增宽影;6 月 24 日胸部 CT(1M)可见双肺病灶基本完全吸收

图 1 1 例 45 岁男性危重型新型冠状病毒肺炎患者住院期间及随访 6 个月的胸部 CT 影像学改变



注: IgM 为免疫球蛋白 M, IgG 为免疫球蛋白 G;
AU 为自定义单位

图2 1例45岁男性危重型新型冠状病毒肺炎出院患者随访6个月的IgM和IgG水平变化

该患者入院时为普通型新冠肺炎,在隔离治疗10 d后,演变为危重型新冠肺炎合并严重低氧血症,转入ICU进行机械通气治疗,其ICU住院时间与Huang等^[2]报道的中位ICU住院时间10.5(8.0, 17.0)d基本一致,符合危重型新冠肺炎的进展速度。由于机体感染病毒后便启动“炎症风暴”,免疫系统在杀灭病毒的同时也杀灭正常肺组织细胞,大量免疫细胞和组织液聚集在肺内,阻隔肺泡与毛细血管间的气体交换,导致患者出现呼吸衰竭,演变为危重型^[3]。有报道指出,危重型患者胸部CT可表现为双肺弥漫性实变伴多发斑片状高密度影,或双肺多叶多段大片渗出和胸膜下多发纤维索影等^[4-5],本例危重型患者的胸部CT影像也具有同样的特征。同时,国内首例危重型新冠肺炎死亡患者病理解剖报告也证实,患者肺组织为弥漫性肺泡损伤伴细胞纤维黏液渗出,肺泡上皮细胞脱落、肺水肿和肺透明膜形成,并有纤维索条物形成等^[6],引发了人们对危重型患者预后的关注。新冠肺炎疫情暴发以来,有关危重型患者肺部纤维化病灶是否吸收以及吸收速度等问题的报道十分有限。虽然该病例在住院30 d后已达到出院标准,但出院时仍感明显气促、活动受限,胸部CT显示双肺纤维化改变,因此成为本研究持续关注重点。本课题组连续半年动态观察该患者肺部影像学改变,结果显示,患者双肺纤维化病灶可在出院15周(即发病19周)后基本完全吸收,症状全部消失,活动耐量和PaO₂等指标恢复正常,该过程可能需要半年时间。

新冠肺炎康复者体内IgM、IgG抗体水平及变化规律尚不清楚,这成为本研究关注的另一重点。由于新冠肺炎疫情暴发早期未开展抗体检测,本例患者在康复阶段进行了IgM和IgG水平监测,观察到患者IgM水平在出院2周后下降,至出院4个月后转阴;而IgG水平在出院后持续升高6个月,之后测定仍呈阳性,但其水平有所下降,这是目前得到的观察时间最长的观察结果和变化趋势。冰岛Gudbjartsson等^[7]报道,2019-nCoV抗体水平在确诊后4个月内未下降,是规模最大、检测手段最多、观察时间较长的一项研究。另外,国内张兵华等^[8]报道,新冠肺炎康复者IgM抗体水平在发病4周后下降,并随时间延长呈下降趋势,IgG抗体水平随发病时间延长呈上升趋势,发病50 d后检测仍处于较高水

平,但研究未说明下降的时间拐点。虽然上述两项研究的观察时间不同,但与本研究的观察结果和趋势基本一致。另有一项研究显示,在新冠肺炎患者恢复早期,超过90%患者的IgG抗体水平下降,出院2个月后有40.0%无症状感染者和12.9%有症状感染者的IgG检测呈阴性^[9]。这一研究结果是否提示机体免疫力在感染后数月内即降低或消失,还有待今后持续观察。

总之,从新冠肺炎疫情暴发至今时间尚短,病毒感染产生的免疫应答维持时间尚不确定,欲获得确定性结论,至少需要数年时间进行大量的观察。因此,目前疫情防控的关键仍是有效的公共卫生干预和分层隔离治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 杜晓秋,周军,张秋娣.不同评价指标在慢性阻塞性肺病患者综合评估中的应用[J].中国全科医学,2016,19(5):511-516. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2016.05.004.
- [2] Du XQ, Zhou J, Zhang QD. Application of different evaluation indexes in the comprehensive assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Chin Gen Pract, 2016, 19 (5): 511-516. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2016.05.004.
- [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. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [4] 裴茂华,王瑶,陈倩,等.重型新型冠状病毒肺炎的发病机制与血液净化治疗的应用[J].中国中西医结合急救杂志,2020,27(4):499-501. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.04.031.
- [5] Pei MH, Wang Y, Chen Q, et al. Pathogenesis of severe coronavirus disease 2019 and application of blood purification therapy [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2020, 27 (4): 499-501. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.04.031.
- [6] 刘昶权,邓西龙,潘越峻,等.不同临床分型新型冠状病毒肺炎患者临床特征及肺部CT影像学特征分析[J].中华危重病急救医学,2020,32(5):548-553. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200323-00203.
- [7] Liu CQ, Deng XL, Pan YJ, et al. Clinical characteristics and CT imaging features of patients with different clinical types of coronavirus disease 2019 [J]. Chin Crit Care Med, 2020, 32 (5): 548-553. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200323-00203.
- [8] 郎明健,张智,付国齐,等.新型冠状病毒肺炎向重型发展的临床特征及实验室指标[J].中国中西医结合急救杂志,2020,27(1):23-26. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.01.007.
- [9] Lang MJ, Zhang Z, Fu GQ, et al. Clinical features and laboratory indicators in progression of corona virus disease 2019 to severe type [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2020, 27 (1): 23-26. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.01.007.
- [6] 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. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- [7] Gudbjartsson DF, Norddahl GL, Melsted P, et al. Humoral immune response to SARS-CoV-2 in iceland [J]. N Engl J Med, 2020, 383 (18): 1724-1734. DOI: 10.1056/NEJMoa2026116.
- [8] 张兵华,许朝晖,王娟,等.火神山医院146例新型冠状病毒肺炎康复者特异性IgM、IgG抗体定量检测与分析[J].解放军医药杂志,2020,32(7):1-4. DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2020.07.001.
- [9] Zhang BH, Xu ZH, Wang J, et al. Quantitative assay and analysis of specific IgM and IgG antibodies in 146 convalescent patients with COVID-19 in Huoshenshan Hospital in Wuhan [J]. Med Pharm J Chin PLA, 2020, 32 (7): 1-4. DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2020.07.001.
- [9] Long QX, Tang XJ, Shi QL, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections [J]. Nat Med, 2020, 26 (8): 1200-1204. DOI: 10.1038/s41591-020-0965-6.

(收稿日期:2020-12-03)