

论 著

(临床研究)

新型冠状病毒肺炎恢复期血浆治疗对重型患者活动耐力的影响

郑翠霞, 崔绘丽, 吴栋云, 吴媛媛, 冯安妮, 黄芸芸, 倪娟

【摘要】 目的 探讨新型冠状病毒肺炎恢复期血浆治疗对重型患者活动耐力的影响。**方法** 选取 2020 年 3 月 2 日至 3 月 27 日在武汉火神山医院感染四科一病区住院的新型冠状病毒肺炎重型患者 57 例为研究对象, 年龄 27~91 (65.8±4.3) 岁。患者采取一般治疗、抗病毒治疗及中药汤剂治疗等, 同时使用新型冠状病毒肺炎恢复期患者检测具有高倍抗体的血浆治疗。观察患者血浆治疗前后心率 (HR)、呼吸 (R)、血氧饱和度 (SpO₂)、红细胞 (RBC)、白细胞 (WBC)、血小板 (PLT)、凝血酶原时间 (PT) 及乳酸脱氢酶 (LDH) 情况, 同时观察患者活动耐量及 6 min 步行试验情况。**结果** 患者输注血浆后 HR、R、PT 及 LDH 均低于输血浆前, 但 SpO₂、WBC、RBC、PLT 均高于输血浆前, 差异均有统计学意义 ($P<0.01$)。治疗前患者活动耐量轻微影响 15 例 (占 26.3%), 严重影响 14 例 (占 24.6%), 非常严重影响 6 例 (占 10.5%); 输注血浆后 3 d 患者活动耐量轻微影响 24 例 (占 42.1%), 严重影响 7 例 (占 12.3%), 非常严重影响 2 例 (占 3.5%), 与输注血浆前比较活动耐量明显增加 ($P<0.01$)。治疗前 6 min 步行试验, <300 m 的患者 28 例 (占 49.1%), >500 m 的患者只有 1 例 (占 1.8%); 输注血浆后 <300 m 的患者 17 例 (占 29.8%), >500 m 增至 8 例 (占 14.0%), 治疗前后比较差异有统计学意义 ($P<0.01$)。**结论** 新型冠状病毒肺炎重型患者输注康复者血浆后能增强机体抵抗力及活动耐力, 增加凝血因子及促进肝功能修复。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎; 恢复期血浆; 活动耐力; 血氧饱和度; 心率

【中图分类号】 R473; R56

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-271X(2020)05-0487-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2020.05.008

Novel coronavirus pneumonia recovery plasma treatment on heavy patient's activity endurance influence

ZHENG Cui-xia^{1,7}, CUI Hui-li¹, WU Dong-yun^{2,7}, WU Yuan-yuan^{3,7}, FENG An-ni^{4,7}, HUANG Yun-yun^{5,7}, NI Juan^{6,7}

(1. Department of Gastroenterology, 2. Department of Obstetrics, 3. Department of Thoracic Surgery, 4. Department of Radiotherapy, 5. Department of General Surgery, 6. Department of Nursing, Qinhuai Medical Area, General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China; 7. 1st Ward, Four Departments of Infection, Wuhan Huoshenshan Hospital, Wuhan 430100, Hubei, China)

【Abstract】 Objective To investigate the novel coronavirus pneumonia recovery period plasma treatment on the heavy patient's activity endurance. **Methods** A total of 57 novel coronavirus pneumonia patients with severe pneumonia were selected from four to one ward in Wuhan, March 2, 2020 to March 27th. The age of the patients was 27-91 (65.8±4.3) years. Patients were treated with general treatment, antiviral treatment and TCM decoction, while patients in the convalescent stage of COVID-19 were tested for plasma treatment with high-power antibodies. Heart rate (HR), respiration (R), oxygen saturation (SpO₂), red blood cell (RBC),

作者单位: 210002 南京, 东部战区总医院秦淮医疗区消化科 (郑翠霞、崔绘丽), 产科 (吴栋云), 胸外科 (吴媛媛), 放疗科 (冯安妮), 普外科 (黄芸芸), 护理部 (倪娟); 430100 武汉, 武汉火神山医院感染四科一病区 (郑翠霞、吴栋云、吴媛媛、冯安妮、黄芸芸、倪娟)

通信作者: 倪娟, E-mail: nijuanNJ@163.com

white blood cell (WBC), platelet (PLT), prothrombin time (PT) and lactate dehydrogenase (LDH) were observed before and after plasma treatment. Meanwhile, activity tolerance and 6 min walking test were observed. **Results** The HR, R, PT and LDH after plasma transfusion were all lower than those be-

fore plasma transfusion, However, the SpO_2 , WBC, RBC and PLT were all higher than those before plasma transfusion, with statistically significant differences ($P < 0.01$). Before treatment, activity tolerance was slightly affected in 15 cases (26.3%), severely affected in 14 cases (24.6%), and seriously affected in 6 cases (10.5%). After plasma infusion, activity tolerance of 24 patients (42.1%) was slightly affected, 7 patients (12.3%) were seriously affected, and 2 patients (3.5%) were seriously affected. The difference before and after treatment was statistically significant ($P < 0.05$), and activity tolerance was significantly increased compared with that before plasma infusion. In the 6 min walking test before treatment, there were 28 patients (49.1%) with < 300 m and only 1 patient (1.8%) with > 500 m. In the 6 min walking test after plasma infusion, there were only 17 patients (29.8%) with < 300 m, and 8 patients (14.0%) with > 500 m. The difference was statistically significant before and after treatment ($P < 0.05$).

Conclusion In severe patients with COVID-19, plasma infusion can enhance the body's resistance and activity endurance, increase coagulation factors and promote liver function repair.

[Key words] COVID-19; convalescent plasma therapy; activity endurance; oxygen saturation; heart rate

0 引言

2019 年 12 月以来,湖北省武汉市出现了新型冠状病毒肺炎疫情,随着疫情蔓延,我国其他地区及境外多个国家也相继发现此类病例。该病作为急性呼吸道传染病已被纳入《中华人民共和国传染病防治法》规定的乙类传染病,按甲类传染病管理^[1]。我国随着对该病的临床表现、病理认识的深入及诊疗经验的积累,通过采取一系列预防控制和医疗救治措施,使我国疫情得到了一定程度的遏制。20 世纪初,人们就尝试在动物模型中研究从传染病幸存者体内获得血浆的保护和治疗作用^[2]。随着恢复期血浆被成功的用于治疗多种急性病毒性传染病,如在埃博拉、严重急性呼吸综合征(SARS)病毒和中东呼吸综合征(MERS)病毒流行时均曾制备恢复者的血浆用于治疗或医学研究^[3-4],其独到的治疗技术优势越来越受到肯定和认同,目前暂无特异性药物治疗,但发现新型冠状病毒肺炎康复者体内有高滴度抗体,能对抗新冠病毒,可以降低患者体内的病毒含量,其中有些可能会中和病毒并防止新一轮感染^[2]。武汉火神山医院感染四科一病区自 2020 年 3 月 1 日开始利用新型冠状病毒肺炎康复者血浆治疗重型患者,同时观察患者治疗前后的活动耐力,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 3 月 2 日至 3 月 27 日在武汉火神山医院感染四科一病区住院的新型冠状病毒肺炎重型患者 57 例为研究对象,其中男

26 例,女 31 例,年龄 27~91(65.8 ± 4.3) 岁。按照新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版)诊断标准^[1]确诊为新型冠状病毒感染患者。纳入标准:①新型冠状病毒肺炎重型患者,自愿参加本次研究,并能积极配合者;②经临床专家综合评估需要进行血浆治疗的重型患者;③病情进展快的重型患者。排除标准:①有血浆输注过敏史或者人体血浆蛋白类制品过敏;②有枸橼酸钠过敏史;③有亚甲蓝过敏史的严谨使用经甲蓝病毒灭活血浆;④体内病毒抗体 IgG 检测高于 160 者;下肢骨折及瘫痪卧床,不能下床活动者。本研究经东部战区总医院秦淮医疗区伦理委员会批准(批准号:81YY-KYLL-20-03),所有患者均获得知情同意。

1.2 方法

1.2.1 一般治疗 卧床休息,进行隔离,加强支持治疗,保证充分热量,注意水、电解质平衡;密切监测生命体征及血氧饱和度;心理疏导,缓解患者的焦虑及恐惧情绪,以良好的心态积极配合治疗;重症患者入院后根据患者的氧合指数、血氧饱和度及血气分析结果采取不同的氧疗方式,提高血氧含量,缓解呼吸困难。

1.2.2 药物治疗 使用阿比多尔片口服抗病毒治疗,每次 0.2 g,3 次/日,服用 5~7 d,注意观察有无恶心、腹泻及头晕等症状;清肺排毒汤剂中药治疗,主要成分有麻黄、炙甘草、杏仁、生石膏、桂枝、泽泻、白术、生姜及山药等,每日一付,分早晚 2 次,于餐后 40 min 服用,直至症状消失,医师根据患者的症状增减处方内材料及剂量;痰液不易咳出者,

使用氨溴索雾化吸入^[5],每次 15 mg,2 次/d。

1.2.3 血浆治疗 本研究中患者所输注的血浆,均为新型冠状病毒肺炎康复期患者检测有高倍抗体的全血制备的血浆,且新鲜冰冻血浆的蛋白含量基本不变^[6]。根据中华人民共和国国家标准《全血及成分血质量要求》规定进行采集与储存,24 h 内输注至患者体内。血浆申请与领取:完成患者血型、抗体、传染病、病毒抗体 IgM、IgG 及新冠病毒核酸检测等相关检查准备。告知患者及家属血浆使用目的及风险等,签署《新型冠状病毒肺炎康复者恢复期血浆治疗知情同意书》。医师根据患者体重、年龄、临床症状等制定输注剂量,一般为 4~5 mL/kg,经科室专家组研讨后,医师填写《新型冠状病毒肺炎康复者恢复期血浆申请表》,逐级上报审批。血浆领取过程中,严格按照血液发放管理制度进行领取与核对。血浆输注与观察:医师根据患者实际情况下达医嘱。在输注血浆前,向患者讲解血浆输注的目的及注意事项,严格执行输血查对制度,确保无误后方可输入;血浆开始输注 15 min 内速度缓慢,以不超过 20 滴/min 为宜,床边观察无不良反应后,根据患者年龄及病情进行调节滴速,一般为 40~60 滴/min。两袋血浆之间使用 0.9%氯化钠注射液冲管,输注血浆前 30 min 至结束后 30 min,监测患者体温、血压、心率、血氧饱和度,倾听患者主诉,观察治疗效果;输注血浆过程中如出现输血相关循环超负荷、输血相关急性肺损伤、输血相关呼吸困难、过敏反应、输血相关低血压反应、非溶血性发热反应、感染性输血反应等,应立即停止输注,并对症处理。

1.3 评价指标

1.3.1 临床观察指标 每天 6:00、10:00、16:00 及 20:00 观察患者静息状态下及输注血浆前后的心率(HR)、呼吸(R)、血氧饱和度(SpO₂)情况,取这 4 个时间点的平均值。

1.3.2 实验室检查 在输注血浆前及输注血浆后 3 d 抽取静脉血液送检验科化验红细胞(RBC)、白细胞(WBC)、血小板(PLT)、凝血酶原时间(PT)及乳酸脱氢酶(LDH)的数值。

1.3.3 活动耐量评估 采用改良 COPD 评估测试(COPD assessment test, CAT)问卷^[7];共包括

7 个问题(咳嗽、咳痰、胸闷、气喘、日常生活自理、睡眠和精力)。每个问题从轻到重依次为 0~5 分, CAT 分值范围是 0~35 分。根据得分划分为“轻微影响”,“中等影响”,“严重影响”及“非常严重影响”。研究者讲述问卷评分方法后,由患者独立完成问卷。

1.3.4 6 min 步行试验 按文献[8]的方法进行,试验为患者在安静的长 30 m 的走廊上来回行走。试验前先让受试者熟悉测试方法和环境,并告知体力允许情况下尽可能快速行走,必要时可自行调整速度(减速或稍作停歇),测量 6 min 内步行的距离。由同 1 名护士在患者输血浆前及输注血浆后 3 d,于餐后固定时段进行 6 min 步行试验。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述,输注前后比较采用配对 *t* 检验;等级资料采用秩和检验;计数资料采用百分比描述,输注前后比较采用 χ^2 检验。均为双侧检验,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 输注血浆前后患者生命体征及血液化验指标的比较 患者在静息状态、未吸氧情况下,输注血浆后的 HR、R、PT 及 LDH 均低于输血浆前,SpO₂、WBC、RBC、PLT 均高于输血浆前,差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

表 1 新型冠状病毒肺炎重型患者输注康复者血浆前后患者生命体征及血液化验指标的比较($\bar{x} \pm s$)

项目	输注前	输注后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
HR(次/min)	91.0±14.0	83.0±10.0	4.737	0.000
R(次/min)	22.0±3.2	18.0±2.1	8.125	0.000
SpO ₂ (%)	92.0±2.9	96.0±2.5	-9.340	0.000
WBC(×10 ⁹ /L)	4.6±3.2	4.7±3.2	-3.034	0.004
RBC(×10 ¹² /L)	3.9±0.5	4.2±0.5	-7.180	0.000
PLT(×10 ⁹ /L)	182.6±42.6	197.7±44.5	-8.550	0.000
PT(s)	12.8±1.0	12.0±0.9	7.245	0.000
LDH(U/L)	208.0±46.8	192.0±43.4	7.360	0.000

2.2 输注血浆前后患者活动耐量比较 与输注血浆前比较,输注血浆后患者活动耐量明显增加($P <$

0.01),见表 2。

表 2 新型冠状病毒肺炎重型患者输注康复者血浆前后活动耐量比较[$n=57, n(\%)$]

组别	轻微影响	中等影响	严重影响	非常严重影响
输注前	15(26.3)	22(28.6)	14(24.6)	6(10.5)
输注后	24(42.1)	24(42.1)	7(12.3)	2(3.5)

2.3 输注血浆前后患者 6 min 步行试验比较 治疗前后患者 6 min 步行距离差异有统计学意义($P<0.01$),见表 3。

表 3 新型冠状病毒肺炎重型患者输注康复者血浆前后步行试验比较[$n=57, n(\%)$]

项目	步行距离		
	<300 m	300~500 m	>500 m
输注前	28(49.1)	28(49.1)	1(1.8)
输注后	17(29.8)	32(56.2)	8(14.0)

3 讨 论

3.1 输注新型冠状病毒肺炎康复期血浆能增强机体的耐受力 本研究结果显示,患者输注康复血浆后,红细胞升高,可改善患者的缺氧症状,缓解头晕等不适。输注新型冠状病毒肺炎康复期血浆后,患者的 HR 和 R 下降,与莫介程等^[9]研究的结果一致。SpO₂上升,患者的咳嗽、咳痰、胸闷及气喘症状改善,与李营等^[10]研究的结果一致,睡眠质量提升,日常自理能力提高。本组患者输注血浆后活动耐量轻微影响例数明显增加;严重影响及非常严重影响例数明显下降,治疗前后差异有统计学意义($P<0.05$)。输血浆后 6 min 步行<300 m 的患者明显下降,>500 m 的患者由治疗前 1 例升至 8 例,治疗前后差异有统计学意义($P<0.05$)。说明重型患者输注恢复期血浆后,患者的肺功能逐渐恢复,肺炎症状有所控制,肺通气增加,气体交换明显改善,患者的活动耐量增加。

3.2 输注新型冠状病毒肺炎康复期血浆能增强机体的抵抗力 血浆中的白蛋白和球蛋白分别具有不同的功能。其中血浆球蛋白是人体主要的抗体,包括五种类型,它在人体的体液免疫反应中发挥重要的作用,尤其是血浆球蛋白 IgG 型,是人体含量最多的免疫球蛋白^[11],在人体的次级免疫应答中发挥

着重要作用。血浆白蛋白是一种小分子量蛋白质,对维持人体的胶体渗透压和营养状态有重要作用,减轻水肿及增强机体抵抗力。

3.3 输注新型冠状病毒肺炎康复期血浆能增加凝血因子及促进肝功能修复 在全国确诊的新冠患者中,中医药治疗病例达到 92.58%,临床初步证实清肺排毒汤、化湿败毒方、连花清瘟胶囊等中药对新型冠状病毒肺炎具有疗效^[12],我科住院的新型冠状病毒肺炎患者大部分均联合中药治疗,但朱春雾等^[13]研究表明,中药可导致肝损伤,以肝细胞损伤型为主,由此可见,重型新冠患者利用中药治疗,是导致肝细胞损伤和凝血因子合成功能下降的重要原因。冰冻血浆,融化后与新鲜液体血浆基本相似,不仅富含血小板,还包括其他凝血因子,输注后可有效纠正凝血因子紊乱,血浆中含有的免疫球蛋白 IgG, IgG 通过保护血小板,避免血小板被单核巨噬细胞系统清除^[14];同时 IgG 含有抗同种抗体,通过抑制血小板抗体的产生,防止血小板被破坏。而且新鲜冰冻血浆内的血小板生成素及白细胞介素-11 可以促进血小板合成,有利于凝血功能的恢复。本组患者输注血浆后,PT 及 LDH 较输血浆前比较均有所下降,治疗前后差异有统计学意义($P<0.05$),说明肝功能损伤有所控制及恢复。

本研究没有将未使用血浆治疗的重型患者设为对照组,主要因为后期康复期血浆量比较充足,其治疗重型、危重型患者疗效已被列为主要治疗方案,患者拒绝输注的例数比较少,无法设为对照组与输注血浆患者作比较。

综上所述,新型冠状病毒肺炎康复者血浆治疗的目的是使新型冠状病毒感染者,在当前没有特效药物治疗的情况下,达到对症和支持疗法,尤其是重型和危重型患者能减轻症状,提高患者的活动耐力。血浆均是康复者自愿捐献,均已达到出院标准,且行血浆病毒灭活工艺处理,输注比较安全^[15],康复血浆能阻止疾病恶化,产生抗体,缩短住院时间,促进早日治愈出院,减少病死率^[16]。

【参考文献】

[1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版)[EB/OL]. (2020-01-27) [2020-

- 01-30]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202001/4294563ed35b43209b31739bd0785e67.shtml>.
- [2] 杨晓明,侯继峰.康复期血浆应用于急性病毒性传染病现状及其治疗新型冠状病毒肺炎前景[J].中国生物制品学杂志, 2020,33(3):241-245.
- [3] Leider JP, Brunker PA, Ness PM. Convalescent transfusion for pandemic influenza: preparing blood banks for a new plasma product[J]. *Transfusion*, 2010, 50(6):1384-1398.
- [4] Arabi Y, Balkhy H, Hajeer AH, *et al.* Feasibility, safety, clinical, and laboratory effects of convalescent plasma therapy for patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a study protocol[J]. *Springerplus*, 2015, 4:709.
- [5] 黄利民,张 炜,孙兆瑞,等.氨溴索雾化吸入治疗老年慢性支气管炎疗效及安全性的系统评价[J].东南国防医药, 2020,22(2):165-171.
- [6] 王婷婷,韩 影,高芳芳,等.不同保存时间的血浆及血清中外泌体生物学特性的对比[J].医学研究生学报, 2019, 32(7):705-709.
- [7] Gupta N, Pinto LM, Morogan A, *et al.* The COPD assessment test: a systematic review[J]. *Eur Respir J*, 2014, 44(4):873-884.
- [8] 阎 炜,余 静.6 分钟步行试验:评估慢性心衰患者心功能的一种简单客观方法[J].心血管病学进展, 2002, 23(2):86-88.
- [9] 莫介程,叶桂成,孙振永.输血浆治疗对纠正重症恙虫病患者内环境失衡的效果[J].深圳中西医结合杂志, 2019, 29(17):148-149.
- [10] 李 营,张树超,张少强,等.康复者血浆治疗新型冠状病毒肺炎疗效分析 1 例[J/OL].临床输血与检验. (2020-04-16). <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1239.R.20200415.1851.002.html>.
- [11] 姚亚淑,新 越.新鲜血浆治疗小儿肺炎的疗效分析[J].生物技术世界, 2015, 22(8):69.
- [12] 赵军宁,戴 瑛,华 桦,等.治疗新冠病毒肺炎(COVID-19)中药“药理谱-云”特点与有效性评价要素[J/OL].中药药理与临床.DOI:10.13412/j.cnki.zyyl.20200313.002.
- [13] 朱春雾,王海南,张亚蕾,等.140 例中药肝损伤病例的临床特征分析[J].肝脏, 2019, 4(10):362-364.
- [14] 王志伟,李文静,孙永利,等.小剂量美罗华联合冰冻血浆治疗肺炎性血小板减少症的临床价值分析[J].现代中西医结合杂志, 2017, 26(8):872-873.
- [15] 杨晓明,侯继峰.康复期血浆应用于急性病毒性传染病现状及其治疗新型冠状病毒肺炎前景[J].中国生物制品学杂志, 2020, 33(3):241-245.
- [16] 白文娣,蔡 微,陈仕锋,等.以新型冠状病毒肺炎为例浅析血浆疗法的现况及发展[J/OL].病毒学报. (2020-03-27). DOI:10.13242/j.cnki.bingduxuebao.003672.

(收稿日期:2020-04-18; 修回日期:2020-04-26)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:吕铿烽)