

新型冠状病毒肺炎诊断和抗病毒治疗现状

秦志强， 马 刚， 钟晓刚

基金项目：广西科技厅重点研发计划项目(编号:桂 AB16380218)；广西医疗卫生适宜技术与开发课题(编号:S201315-05)

作者单位：530021 南宁,广西壮族自治区人民医院呼吸与危重症医学科、感染性疾病科(秦志强),广西壮族自治区人民医院新冠肺炎防控指挥部(马 刚,钟晓刚)

作者简介：秦志强(1962-),男,医学博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:肺栓塞及呼吸危重症的诊治。E-mail:qinzhiquang148@sina.com

通讯作者：马 刚(1962-),男,研究生学历,学士学位,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:妇科肿瘤和医院管理。E-mail:ma-gang133@126.com



秦志强,医学博士,主任医师,硕士研究生导师,广西壮族自治区人民医院大内科、呼吸与危重症医学科主任,广西壮族自治区新冠肺炎疫情防控工作指挥部医疗救治专家组成员,广西壮族自治区人民医院新冠肺炎防控指挥部医疗救治组组长。广西预防医学会呼吸病预防与控制专业委员会主任委员,广西医学会呼吸病学会副主任委员,广西医师协会呼吸医师分会副会长,中国医师协会呼吸医师分会及危重症医学工作委员会第一届委员。《重庆医学》《国际呼吸医学》《中国临床新医学》等杂志编委。主要研究方向为肺栓塞和呼吸危重症诊治,具有丰富临床经验,擅长肺栓塞和呼吸危重症诊疗。主持广西壮族自治区科技厅和卫健委

科研项目 6 项,在国家和省级医学杂志发表论文 80 多篇,参编参译医学专著 5 部。主持课题获广西科技进步奖三等奖和广西医药卫生适宜技术推广奖二等奖各 1 项,广西医药卫生适宜技术推广奖三等奖 2 项。

【摘要】 2019 年 12 月以来,新型冠状病毒肺炎疫情快速影响全球。新型冠状病毒肺炎患者是最主要传染源,人际间传播性强,飞沫传播是最主要传播途径。潜伏期多数在 7 d 内。常见临床表现有发热、呼吸道症状、乏力,外周血淋巴细胞计数正常或减少,胸部影像学检查以两肺外周多发磨玻璃影常见。诊断依赖于流行病学史和临床表现,确诊病例需要呼吸道或血液样本新型冠状病毒核酸检测阳性。尽管有研究报道多种药物抗病毒有效,但仍缺少随机对照研究证实其有效性。中西医结合治疗可能是有效的中国特色治疗方法。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎; 发热; 呼吸道症状; 淋巴细胞; 诊断

【中图分类号】 R 563.1 【文献标识码】 A 【文章编号】 1674-3806(2020)05-0429-07

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2020.05.01

Current situation of diagnosis and antiviral therapy for coronavirus disease 2019 QIN Zhi-qiang, MA Gang, ZHONG Xiao-gang. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Infectious Diseases, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

【Abstract】 Since December 2019, coronavirus disease 2019(COVID-19) has rapidly affected the whole world. The patients with COVID-19 is the most important source of the novel coronavirus(named severe acute respiratory syndrome coronavirus 2,SARS-CoV-2), which predominantly transmits from person to person via droplets. The interpersonal transmission is strong. Most of the patients' incubation period is within 7 days. The common clinical manifestations include fever, respiratory symptoms, fatigue, normal or reduced peripheral blood lymphocyte count, and multiple bilateral patchy ground-glass opacity in the periphery of the two lungs in computed tomography(CT) findings. Diagnosis depends on epidemiological history and clinical manifestations, and a confirmed case requires a respiratory or blood sample that tests positive for novel coronavirus nucleic acid. Although the effects of several drugs on novel coronavirus have been reported, there is still a lack of randomized controlled clinical trials to confirm their effectiveness. Combination of Traditional Chinese Medicine and Western Medicine may be an effective treatment with Chinese characteristics.

【Key words】 Coronavirus disease 2019(COVID-19); Fever; Respiratory symptoms; Lymphocytes; Diagnosis

新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎),世界卫生组织命名为 coronavirus disease 2019(COVID-19),自2019年12月以来,已经在全球范围内广泛传播。我国自2020年1月15日发布相关诊疗方案之后,至3月3日不足2个月的时间内,诊疗方案就进行了6次更新,一方面说明我们对新冠肺炎的认识尚处于探索阶段,另一方面也说明新冠肺炎的诊疗措施需要随着对新冠肺炎认识的提高不断更新。为此,本文对新冠肺炎及新冠病毒感染疾病的诊断和抗病毒治疗现状作一综述。

1 流行病学

传染源是传染病病原体的来源,确定传染源对控制传染病的传播具有重要意义。新冠病毒基因序列与蝙蝠的冠状病毒基因序列符合度达到了96%^[1],提示新冠病毒可能来自蝙蝠。但是至今为止,新冠病毒是通过什么中间宿主从蝙蝠传播人类尚不明确,这给新冠肺炎疫情防控增加了困难。由于疫情初期的较多患者有武汉市华南海鲜批发市场直接暴露史^[2,3],所以认为传染源是市场内的某种动物,但未得到直接证据。早期报道^[2]武汉市41例新冠肺炎病例中,2019年12月1~2日,就有3例新冠肺炎患者无华南海鲜批发市场直接暴露史,12月21日之后,无华南海鲜批发市场暴露史的患者增多。另一研究^[3]报道,早在2019年12月8日起就存在无武汉市华南海鲜批发市场暴露史的零星病例,1月1日之后,无华南海鲜批发市场暴露史的病例显著增多,呈爆发式增长,显示新冠肺炎在疫情早期即存在人传人现象。韩国一个6人家庭成员于2019年12月29日至2020年1月4日从深圳到武汉旅游之后罹患新冠肺炎^[4]。越南一对夫妇2020年1月中旬到武汉旅游,无华南海鲜市场接触史,回国后丈夫与其儿子在宾馆共住一间房间,父子先后发病确诊新冠肺炎^[5]。武汉大学中南医院报道了138例病例,57例(41.3%)考虑是在医院内感染新冠病毒,其中17例(12.3%)是因为其他原因已经住院的患者,40例(29%)是医务人员^[6]。总结全国31个省市552所医疗机构1099例大样本新冠肺炎病例报道,2.09%为医务人员,这更加证实新冠肺炎人际间传播^[7]。因此,新冠肺炎患者是目前为止可以肯定的最主要的传染源。无症状感染者也可能是新冠肺炎的传染源。广义的无症状感染者是指新冠病毒核酸检测阳性但没有症状的人群,部分感染者可能在病毒核酸检测时处于潜伏期,继续观察会发展成新冠肺炎病例;部分感染者胸部CT有肺炎表现但缺少症状;部分感染

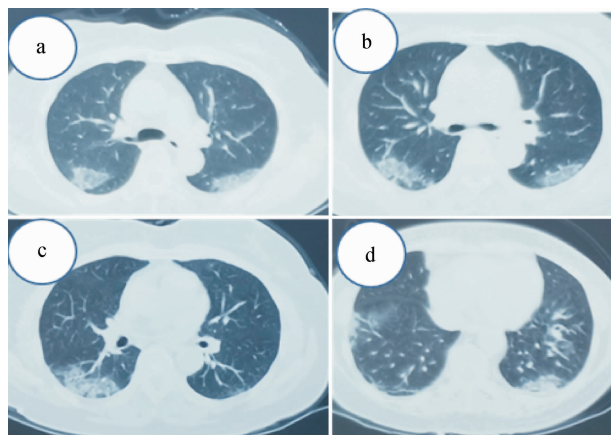
者自始至终不会发病^[8,9]。仅有新冠病毒核酸阳性者,是狭义、也是真正意义上的无症状感染者。因为无症状感染者携带病毒,也是新冠病毒的传染源。详细采集流行病学史是诊断和防止传染病进一步扩散的非常重要工作。新冠肺炎主要经飞沫传播,气溶胶传播也可能是传播途径之一。因此,流行病学史需要关注调查对象与传染源的接触史。国家卫生健康委员会发布的新冠肺炎诊疗方案^[10]除了强调发病前14 d内武汉市和周边地区旅居史和曾接触来自武汉市和周边地区的发热或有呼吸道症状患者之外,还将曾经旅居有病例报告的社区或接触有病例报告的社区发热或呼吸道症状患者也列入流行病学史。强调“社区”,使新冠肺炎非高发地区的新冠肺炎排查时更容易掌握诊断标准,避免过度排查新冠肺炎疑似病例,节约医疗资源。随着境外地区新冠肺炎的流行,来自疫情国家和地区也是应该考虑的流行病学史。

2 临床表现

感染性疾病都有潜伏期。最初425例新冠肺炎研究报道,平均潜伏期为5.2 d,95%可信区间为4.1~7.0 d,第95%百分位数为12.5 d^[3],说明绝大部分新冠肺炎潜伏期在2周以内。全国性病例统计显示,潜伏期最短0 d,最长24 d,中位潜伏期3 d^[7],提示新冠肺炎潜伏期较短,大部分短于1周,但个别病例潜伏期超长,临床采集病史和诊断时需注意潜伏期超过14 d的个例。新冠肺炎是急性呼吸系统传染病,临床表现以发热和呼吸道症状为主。目前大样本量病例报道新冠肺炎都是以发热和呼吸道症状为最常见症状。较早期报道武汉市金银潭医院2020年1月2日前收治的41例新冠肺炎患者,病情危重者所占比例较高,13例(31.7%)住ICU,98%患者有发热, $\geq 38.1^{\circ}\text{C}$ 者占78%,咳嗽、呼吸困难和乏力发生率分别为76%、55%和44%,发生率低于10%的较少见症状包括头痛、咯血和腹泻^[2]。武汉市金银潭医院2020年1月1~20日99例新冠肺炎病例入院时临床症状,发热(83%)、咳嗽(82%)、气短(32%)和肌痛(11%)为前4位症状,同时具有发热、咳嗽和气短病例占15%^[11]。2020年1月1~28日138例武汉大学中南医院收治病例临床资料显示,住ICU患者比例26.1%,发热仍是最常见症状(98.6%),乏力(69.6%)、干咳(59.4%)、厌食(39.9%)、肌痛(34.8%)和呼吸困难(31.2%)是较常见症状^[6]。国外的新冠肺炎临床表现与我国的病例相似。美国疫情早期的16例新冠肺炎患者中,发热(94%)、干

咳(88%)、呼吸困难(81%)、乏力(50%)是常见症状^[12]。英国的 95 例新冠肺炎患者则以咳嗽(74%)为最常见症状,次之为发热(72%)和呼吸困难(43%)^[13]。值得注意的是,有报道^[7]1 099 例新冠肺炎患者入院时发热病例仅占 43.1%,住院期间发热者 87.9%,30.9% 的病例体温 37.5~38.0℃,其他较为常见症状为咳嗽(67.7%)、乏力(38.1%)、气短(18.6%)、肌痛或关节痛(14.8%)。这提醒临床医师,不能以就诊时一次体温判断患者是否有发热症状,新冠肺炎患者不同病程时期临床症状有所不同。同时需要注意,冬春季是流感流行季节,发热、头痛、咽痛、咳嗽也是流感的常见表现^[14],与新冠肺炎症状相似,临床上需要仔细鉴别,防止两者相互误诊。新冠肺炎患者病情严重程度多数在 2 周内达到极期。Huang 等^[2]报道新冠肺炎患者出现呼吸困难、急性呼吸窘迫综合征和进入 ICU 的中位时间分别是自发病后第 8 天、第 9 天和第 10.5 天。另一项研究也发现,发病至发生呼吸困难的中位时间是 5 d,入住 ICU 的中位时间为 8 d^[6]。英国的 21 例死亡病例中,20 例死亡时间在发病后 2 周以内^[13]。这提示临床医师,新冠肺炎发病 2 周内必须严密观察病情变化,及时给予相应治疗措施。与大多数病毒性肺炎一样,新冠肺炎外周血白细胞总数往往正常或降低,淋巴细胞计数正常或减少是常见实验室检查表现。疫情早期的武汉市金银潭医院 41 例新冠肺炎患者中,外周血白细胞总数降低、正常和升高者分别为 25%、45% 和 30%,血淋巴细胞计数 $<1.0 \times 10^9/L$ 者占 63%,而且住 ICU 患者淋巴细胞计数显著低于住普通病房患者^[2]。另一项来自武汉市金银潭医院的 99 例新冠肺炎描述性研究^[11]也发现,分别有 38% 和 35% 患者淋巴细胞计数升高和降低。新冠肺炎患者外周血淋巴细胞计数与病情严重程度相关,病情越严重,淋巴细胞计数越少,住 ICU 组低于住普通病房组^[6],病情严重组低于普通病例组^[7]。肺部影像学特点是诊断各种肺部疾病的线索之一,也是临床医师的关注点。国内的新冠肺炎病例 CT 表现以两肺多发、胸膜下分布为主的磨玻璃影常见,部分病例磨玻璃影合并实变影、网格影,但各种表现的构成比在各研究报道中有所不同。Wang 等^[15]报道 93 例 CT 有异常表现的连续性新冠肺炎病例中 97.8% 患者的病灶位于胸膜下区域,74.2% 和 60.2% 患者分别表现磨玻璃影和实变影,磨玻璃影查出情况轻型/普通型患者(79.5%)高于重型/危重型患者(55%),而实变影查出情况则重型/危重型患者(90%)高于轻型/普通型患者(52.1%)。

Guan 等^[7]报道,840 例入院时有 CT 检查的患者中,只有 76.4% 有肺炎表现,50.0% 和 46.0% 患者分别表现为磨玻璃影和两肺斑片样阴影,37.2% 表现为局部斑片影。Bernheim 等^[16]报道 121 例新冠肺炎 CT 表现,17% 患者累及单侧肺,磨玻璃影为最常见表现,磨玻璃影既可以是惟一表现,也可以与实变影共存,只有 2% 表现单纯实变影。各研究报道的新冠肺炎不同影像学特点构成比差异性可能与各研究中病例的病程构成差异有关。新冠肺炎发病早期(0~2 d),累及单侧肺脏为主,56% 患者 CT 表现正常,44% 表现磨玻璃影,仅 17% 表现实变影;发病 3~5 d 组和发病 6~12 d 组中分别有 76% 和 88% 患者两肺受累,两组中 88% 表现磨玻璃影,超过半数患者有实变影^[16]。Pan 等^[17]研究发现,胸部 CT 上病灶数目与病程呈正相关,CT 表现评分最严重的中位时点为发病后 10 d。广西 2 例典型新冠肺炎患者的 CT 表现见图 1、2。新冠肺炎 CT 表现对于排除细菌性肺炎有一定提示意义。细菌性肺炎 CT 检查以肺部实变影为主要表现^[18],与新冠肺炎磨玻璃影为常见表现不同,可供鉴别诊断时参考。但是两肺分布、



广西输入性病例,武汉籍女性,66 岁,发热 1 d,无咳嗽。发病当日 CT 表现:①右肺上叶后段和左肺下叶背段磨玻璃影。②两肺背段磨玻璃影。③右肺下叶后基底段磨玻璃影。④右肺中叶外侧段、左肺下叶后基底段磨玻璃影。所有病灶都位于肺脏胸膜下,与胸膜紧贴。

图 1 典型病例 1 的 CT 影像学表现



广西籍男性,33 岁,2020 年 1 月 20 日离开武汉,24 日发热, T_{max} 37.6℃,咳嗽。①2020 年 1 月 25 日,右肺中叶内侧段极小斑片状分布磨玻璃影。②2020 年 1 月 27 日,原有磨玻璃影范围增大,性质不变。③2020 年 1 月 30 日,阴影范围继续增大,部分实变。此病例为单侧肺分布,病灶紧贴胸膜。

图 2 典型病例 2 的 CT 影像学表现

磨玻璃影表现为主并不是新冠肺炎的特有影像学特征,流感病毒肺炎也是以磨玻璃影为肺部 CT 的主要表现^[19]。动态观察新冠肺炎 CT 表现对于判断病情转归具有一定的参考意义。治疗反应良好的病例,CT 表现呈现逐渐改善;相反,治疗反应不良的病例,CT 表现进展^[20]。

3 诊断

具有流行病学史是传染性疾病的重要临床特点,流行病学史结合临床表现是诊断传染病的重要依据,新冠肺炎的诊断也不例外。我国最新版新冠肺炎诊疗方案将新冠肺炎诊断分成两个级别,即疑似病例和确诊病例。疑似病例诊断标准为具有流行病学史,同时具有以下 3 项临床表现中的任意 2 项者:(1)发热和(或)呼吸道症状;(2)具有新冠肺炎影像学特征;(3)发病早期白细胞总数正常或降低,淋巴细胞计数正常或减少。如果无明确流行病学史,符合临床表现中的 3 项,也可以诊断为新冠肺炎疑似病例^[10]。因为新冠肺炎临床表现无特异性,所以确诊病例需要在诊断疑似病例基础上符合新冠病毒核酸检测阳性或基因测序符合新冠肺炎或血清新冠病毒抗体阳性。呼吸道标本、血液、粪便等都可以作为新冠病毒核酸检测的标本^[10],但是各种标本的核酸检出率不同。一项 132 例鼻咽拭子新冠病毒核酸阳性病例研究中,治疗过程采集各种标本多次检测病毒核酸,鼻咽拭子、痰液、血液、粪便和肛拭子阳性率分别为 38.13%、48.68%、3.03%、9.83% 和 10.00%^[21]。可见,血液、粪便和肛拭子病毒核酸阳性率很低。但该项研究^[21]所有患者入院时鼻咽拭子病毒核酸检测均为阳性,难以反映鼻咽拭子真正的阳性率。52 例新冠肺炎患者同时检查咽拭子和痰液样本的病毒核酸,阳性率分别为 44.2% 和 76.9%^[22]。说明下呼吸道标本病毒核酸阳性率高于咽拭子。个案性文献报道新冠肺炎病例咽拭子病毒核酸阴性,诱导痰^[23]或支气管肺泡灌洗液病毒核酸检测呈现阳性^[24]。上述研究提示,新冠病毒核酸检测标本以下呼吸道分泌物较好,对于临床高度疑似新冠肺炎患者,咽拭子病毒核酸检测阴性时,应尽可能采集下呼吸道分泌物检测。血液新冠病毒抗体检测具有敏感性和特异性高的特点。397 例新冠肺炎患者和 128 名健康对照者血液标本检测新冠病毒抗体,敏感性和特异性分别高达 88.66% 和 90.63%,94.83% 患者同时 IgM 和 IgG 阳性,指尖血、血清和血浆均可作为检测标本^[25]。采集血液标本便捷性好,而且采集标本人员受新冠病毒感染的风险小于采集咽拭子和痰液。由

于感染新冠病毒后体内抗体存在时间长,即使是 IgM 阳性也无法肯定患者体内当时是否仍存在病毒。因此,血液病毒抗体阳性一定需要结合临床表现综合判断临床意义。根据病情严重程度将疾病分型有助于疾病分类管理和预测预后。我国新冠肺炎分型包括轻型、普通型、重型和危重型^[10]。轻型患者只有轻微临床症状,肺部影像学没有肺炎表现。根据我国肺炎诊疗指南,肺部阴影是诊断肺炎的必备条件^[26],意即“肺炎”必须具备肺部影像学异常。因此,将新冠肺炎诊疗方案中的“轻型”新冠肺炎改称为“新冠病毒呼吸道感染”似乎更加确切。

4 治疗

所有传染病的治疗原则是控制传染源、阻断传播途径和治疗感染人群,新冠肺炎也不例外。新冠肺炎患者是最主要传染源,隔离患者尤其重要。隔离患者既是控制传染源的措施,也是阻断传播途径的措施。我国诊疗方案规定,新冠肺炎患者必须在定点医院隔离治疗。为了解决短期内大量新冠肺炎病例的隔离治疗问题,王辰院士等专家提出用大型公共建筑改建成方舱医院,集中收治轻型或者病情较轻的普通型新冠肺炎患者,解决了医疗机构病床数量不足和减少新冠肺炎患者居家隔离或者外出等行为导致更多人群感染的问题。

4.1 抗病毒治疗 病因治疗是感染性疾病最有效的治疗措施,因此,抗病毒治疗是治疗新冠肺炎最有效手段。我国的诊疗方案中推荐的新冠肺炎抗病毒治疗药物都是基于发病机制和抗病毒药物的作用机制,推荐药物变化较大,说明目前尚无确切有效的新冠病毒治疗药物。目前抗病毒治疗药物主要有以下几种。

4.1.1 洛匹那韦 (lopinavir) 和利托那韦 (ritonavir) 复合制剂 (商品名克力芝) 这是治疗艾滋病药物,抑制 RNA 病毒(如 HIV)的合成酶。回顾性研究报道,洛匹那韦/利托那韦口服液(每天 800/200 mg 一次或分两次口服)联合干扰素雾化吸入和阿比多尔口服(治疗组 42 例),与干扰素雾化吸入联合阿比多尔治疗对照(5 例),治疗组体温降至正常的时间和病毒核酸转阴时间比对照组缩短^[27]。该项研究样本量小,尤其是对照组只有 5 例,而且是回顾性研究,难以肯定洛匹那韦/利托那韦的治疗效果。国内的一项洛匹那韦/利托那韦治疗严重新冠肺炎随机对照研究结果表明,洛匹那韦/利托那韦并不能降低患者病死率(19.2% vs 25.0%),也不能更快改善患者临床症状^[28]。因此,目前研究尚不能肯定洛匹那韦/利托那韦治疗效果。

4.1.2 广谱抗病毒药物瑞德西韦 (remdesivir) 这是一种新的核苷类似物,也是一种广谱抗 RNA 病毒药物。美国首例新冠肺炎患者住院次日起持续高热,复查影像学进展,住院第 7 天晚上静滴瑞德西韦,住院第 8 天体温正常,氧合改善,症状快速缓解^[29]。瑞德西韦良好的治疗效果个案引起了医学界的重视。无对照研究的瑞德西韦同情性治疗 61 例严重新冠肺炎患者,中位随访时间为 18 d,47% 患者出院,13% 患者死亡,其中有创机械通气治疗的患者病死率为 18%^[30]。Grein 等^[30]认为,这项研究结果显示了瑞德西韦的潜在治疗意义。美国国家卫生研究院(National Institutes of Health,NIH)网站 2020 年 4 月 29 日发布消息,称始于 2020 年 2 月 21 日的双盲随机安慰剂对照临床研究初步结果显示,瑞德西韦恢复时间较安慰剂对照组快 31%,病死率也略低于安慰剂对照组(8.0% vs 11.6%, $P=0.059$)^[31]。但我国的瑞德西韦治疗新冠肺炎安慰剂随机对照研究结果未发现瑞德西韦效果更好,对于病程 ≤ 12 d、年龄 ≥ 18 岁、呼吸空气时氧饱和度 $\leq 94\%$ 或氧合指数 ≤ 300 mmHg 的新冠肺炎患者,两组均允许洛匹那韦/利托那韦和吸入干扰素治疗,两组病死率和临床改善率差异均无统计学意义^[32]。由于美国的瑞德西韦研究结果尚未正式以论文形式发表,无法了解美国的这项研究对象纳入标准和具体研究方法,所以也就无法评估分析中美研究结果差异的原因。尽管基础研究显示瑞德西韦能够干扰新冠病毒 RNA 聚合酶合成^[33],临床治疗效果还有待更多的研究评估。

4.1.3 氯喹和羟氯喹 这是我国诊疗方案中推荐的抗新冠病毒治疗药物^[10]。体外实验发现氯喹可以抑制新冠病毒活性^[34],早期的一些观察认为氯喹治疗新冠肺炎有一定的临床效果^[35]。一项前瞻性非随机性研究^[36]中,26 例服用羟氯喹 10 d(其中 6 例患者同时联合阿奇霉素治疗),以 16 例拒绝或羟氯喹禁忌证没有服用羟氯喹患者对照,每天采鼻咽拭子检测病毒核酸,结果发现在治疗后 3 d 单纯服用羟氯喹组病毒核酸转阴性率显著高于对照组(50.0% vs 6.3%),治疗 6 d 羟氯喹治疗组病毒核酸转阴率达到 70.0%,而对照组仅为 12.5%;此外,羟氯喹联合阿奇霉素治疗组(6 例)在治疗后 3 d 即有 83.3% 患者病毒核酸转阴,治疗后 5 d 全部转阴,优于单纯羟氯喹治疗组。鉴于该项研究^[36]的显著效果,研究者进一步扩大样本量观察研究羟氯喹联合阿奇霉素治疗新冠肺炎病毒核酸转阴效果,发现 80 例纳入研究的患者中治疗 7 d 和 8 d 病毒核酸转阴率分别达到

83% 和 93%,治疗 5 d 后呼吸道标本新冠病毒培养阴性率为 97.5%^[37]。研究结果十分令人鼓舞。然而,按照 Gautret 等^[37]治疗方案的一项小样本观察,10 例患者治疗后 5~6 d,仍有 8 例(80%)患者病毒核酸阳性^[38]。由于 Gautret 等^[36]研究剔除了治疗过程中转院或者转入 ICU 的病例等严重研究设计缺陷,而且羟氯喹联合阿奇霉素显著增加心电图 QT 间期,存在较大安全风险^[39],因此羟氯喹联合阿奇霉素治疗新冠肺炎仍受到质疑。

4.1.4 阿比多尔 尽管有报道阿比多尔治疗新冠肺炎 14 d 时病毒核酸转阴率(100%)高于洛匹那韦/利托那韦(55.9%)^[40],但回顾性研究比较对症治疗组、阿比多尔组、洛匹那韦/利托那韦组、阿比多尔+洛匹那韦/利托那韦组、干扰素组、干扰素+洛匹那韦/利托那韦组、感染素+达芦那韦组的疗效,影像学改善、住院时间以及临床表现改善率在各组间无差异性^[41]。总的来说,我国最新的试行第七版新冠肺炎诊疗方案^[10]中推荐的抗病毒药物治疗新冠肺炎效果都暂时没有良好的循证医学证据支持。国外的新冠疫情尚未得到控制,一些药物的随机对照试验仍在进行,今后的研究结果是否会获得阳性结果尚不得而知。

4.2 恢复期血浆 理论上来说,新冠肺炎患者恢复期血浆含有病毒抗体,对治疗新冠肺炎有一定的意义。10 例重症新冠肺炎患者接受恢复期血浆输注后临床表现改善,其中 7 例患者原有的病毒血症转阴^[42]。Zeng 等^[43]报道 21 例危重型新冠肺炎患者,6 例输注恢复期血浆,另 15 例由于血型不符或无法获得恢复期血浆作为非恢复期血浆治疗对照组,输注血浆组(100%)病毒核酸转阴率显著高于对照组(26.7%),但两组均只有 1 例患者存活,病死率无差异性。可见,恢复期血浆治疗效果还需要更多的研究证实。

4.3 中医中药治疗 中医中药和中西医结合治疗是我国的特色,这次疫情期间我国各个时期版本的诊疗方案都推荐按照辨证施治原则给予中药治疗。因此,各地新冠肺炎定点医院积极采用中西医结合治疗,全国中医药参与救治的确诊病例占比为 85.20%,湖北以外地区中医药参与治疗确诊病例的治愈出院和症状改善占 87%^[44]。回顾性分析中西医结合治疗新冠肺炎,临床症状消失时间、体温复常时间、平均住院天数、临床治愈率及防止普通型转重型发生率均明显优于西药组^[45]。尽管中医广泛应用于新冠肺炎,但仍缺少证据强度更高的随机对照临床试验证实其疗效。

5 结语

新冠肺炎疫情还在继续,防控形势依然严峻。新冠肺炎的诊断标准有可能继续修正,新的治疗方法不断探索和更新。国家加大科研支持力度,启动紧急科技攻关研究项目,相信在不久的将来会得到更多的循证医学证据。

参考文献

- Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. *Nature*, 2020, 579(7798):271–273.
- 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.
- Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(13):1199–1207.
- Chan JF, Yuan S, Kok KH, 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]. *Lancet*, 2020, 395(10223):514–523.
- Phan LT, Nguyen TV, Luong QC, et al. Importation and Human-to-Human Transmission of a Novel Coronavirus in Vietnam[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(9):872–874.
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China[J]. *JAMA*, 2020. [Epub ahead of print]
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(18):1708–1720.
- Hu Z, Song C, Xu C, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China[J]. *Sci China Life Sci*, 2020, 63(5):706–711.
- Xu T, Huang R, Zhu L, et al. Epidemiological and clinical features of asymptomatic patients with SARS-CoV-2 infection[J]. *J Med Virol*, 2020. [Epub ahead of print]
- 国家卫生健康委员会办公厅,国家中医药管理局办公室. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)的通知[EB/OL]. 2020年3月4日. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223):507–513.
- Aggarwal S, Garcia-Telles N, Aggarwal G, et al. Clinical features, laboratory characteristics, and outcomes of patients hospitalized with coronavirus disease 2019(COVID-19): Early report from the United States[J]. *Diagnosis (Berl)*, 2020, 7(2):91–96.
- Tomlins J, Hamilton F, Gunning S, et al. Clinical features of 95 sequential hospitalised patients with novel coronavirus 2019 disease(COVID-19), the first UK cohort[J]. *J Infect*, 2020. [Epub ahead of print]
- Zambon M, Hays J, Webster A, et al. Diagnosis of influenza in the community: relationship of clinical diagnosis to confirmed virological, serologic, or molecular detection of influenza[J]. *Arch Intern Med*, 2001, 161(17):2116–2122.
- Wang J, Xu Z, Wang J, et al. CT characteristics of patients infected with 2019 novel coronavirus: association with clinical type[J]. *Clin Radiol*, 2020, 75(6):408–414.
- Bernheim A, Mei X, Huang M, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19(COVID-19): Relationship to Duration of Infection[J]. *Radiology*, 2020. [Epub ahead of print]
- Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia[J]. *Radiology*, 2020. [Epub ahead of print]
- Ito I, Ishida T, Togashi K, et al. Differentiation of bacterial and non-bacterial community-acquired pneumonia by thin-section computed tomography[J]. *Eur J Radiol*, 2009, 72(3):388–395.
- Ono A, Okada F, Takata S, et al. A comparative study of thin-section CT findings between seasonal influenza virus pneumonia and streptococcus pneumoniae pneumonia[J]. *Br J Radiol*, 2014, 87(1039):20140051.
- Zhao W, Zhong Z, Xie X, et al. CT Scans of Patients with 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia[J]. *Theranostics*, 2020, 10(10):4606–4613.
- Wu J, Liu J, Li S, et al. Detection and analysis of nucleic acid in various biological samples of COVID-19 patients[J]. *Travel Med Infect Dis*, 2020. [Epub ahead of print]
- Lin C, Xiang J, Yan M, et al. Comparison of throat swabs and sputum specimens for viral nucleic acid detection in 52 cases of novel coronavirus(SARS-Cov-2)-infected pneumonia (COVID-19)[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2020. [Epub ahead of print]
- 杨鹏,邵发林,王贵洁. 通过雾化诱导排痰提高新型冠状病毒核酸检测阳性二例[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43(4):335–336.
- 谈芙蓉,仇亚莉,许楨. 支气管肺泡灌洗液诊断新型冠状病毒肺炎二例[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43(4):337–339.
- Li Z, Yi Y, Luo X, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis[J]. *J Med Virol*, 2020. [Epub ahead of print]
- 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(4):253–279.
- Ye XT, Luo YL, Xia SC, et al. Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of Coronavirus disease 2019[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(6):3390–3396.
- Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(19):1787–1799.
- Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(10):929–936.
- Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19[J]. *N Engl J Med*, 2020. [Epub ahead of print]

- 31 NIH Clinical Trial Shows Remdesivir Accelerates Recovery from Advanced COVID-19 [EB/OL]. <https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19>. accessed May 1, 2020.
- 32 Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-centre trial[J]. *Lancet*, 2020. [Epub ahead of print]
- 33 Yin W, Mao C, Luan X, et al. Structural basis for inhibition of the RNA-dependent RNA polymerase from SARS-CoV-2 by remdesivir [J]. *Science*, 2020. [Epub ahead of print]
- 34 Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus(2019-nCoV) in vitro[J]. *Cell Res*, 2020, 30(3): 269–271.
- 35 Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies[J]. *Biosci Trends*, 2020, 14(1): 72–73.
- 36 Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2020. [Epub ahead of print]
- 37 Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study [J]. *Travel Med Infect Dis*, 2020. [Epub ahead of print]
- 38 Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection[J]. *Med Mal Infect*, 2020. [Epub ahead of print]
- 39 Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, et al. Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019(COVID-19) [J]. *JAMA Cardiol*, 2020. [Epub ahead of print]
- 40 Zhu Z, Lu Z, Xu T, et al. Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19 [J]. *J Infect*, 2020. [Epub ahead of print]
- 41 Shi X, Lu Y, Li R, et al. Evaluation of Antiviral Therapies for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia in Shanghai, China [J]. *J Med Virol*, 2020. [Epub ahead of print]
- 42 Duan K, Liu B, Li C, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(17): 9490–9496.
- 43 Zeng QL, Yu ZJ, Gou JJ, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Viral Shedding and Survival in COVID-19 Patients [J]. *J Infect Dis*, 2020. [Epub ahead of print]
- 44 2020 年 2 月 17 日国务院联防联控机制新闻发布会 [EB/OL]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/fkdt/202002/f12a62d10c2a48c6895-cedf2faea6e1f.shtml>, accessed May 10, 2020.
- 45 夏文广, 安长青, 郑婵娟, 等. 中西医结合治疗新型冠状病毒肺炎 34 例临床研究 [J]. *中医杂志*, 2020, 61(5): 375–382.
- [收稿日期 2020-05-10] [本文编辑 吕文娟 余 军]

本文引用格式

秦志强, 马 刚, 钟晓刚. 新型冠状病毒肺炎诊断和抗病毒治疗现状 [J]. *中国临床新医学*, 2020, 13(5): 429–435.