

网络出版时间: 2021-04-02 16:48 网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20210514.0835.001.html>

糖皮质激素治疗新型冠状病毒肺炎的疗效观察

何 芮^{1,2}, 刘 磊^{3*}, 徐海霞^{1,2}, 倪文旭³, 寇国梅³, 李 玲^{1,2}, 郑山根⁴, 刘 忠^{1,2}

摘要 目的 探讨糖皮质激素治疗普通型、重症和危重症新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的临床效果。方法 回顾性分析248例COVID-19确诊患者。评估患者严重程度为普通型、重症和危重症。根据患者住院期间是否接受糖皮质激素治疗将患者分为非激素治疗组和激素治疗组。非激素组予以吸氧、抗病毒等治疗,激素组加用甲泼尼龙短期治疗。统计各组患者出院病死率、住院时间、首发症状至出院时间,评估COVID-19患者经激素治疗后的临床改善情况;采用ELISA法检测S-IgG、S-IgM、S-RBD-IgG、N-IgG和N-IgM抗体动态变化评估激素治疗对免疫功能的影响。结果 非激素治疗组与激素治疗组相比,普通型和重症患者出院病死率差异无统计学意义;与非激素治疗组相比,激素治疗组的危重症患者出院病死率升高(68% vs 40% $P < 0.05$)。与非激素治疗组相比,激素治疗组普通型患者住院时间较长[22(17-28) d vs 16(12-22) d],差异有统计学意义($P < 0.001$)。激素治疗组和非激素治疗组患者的S-IgG、S-RBD和N-IgG抗体水平呈逐渐上升趋势,S-IgM和N-IgM抗体呈逐渐下降趋势,两组间比较,差异无统计学意义。结论 短期糖皮质激素治疗并不能改善COVID-19患者的病死率和住院时间,对患者免疫功能无显著影响。

关键词 糖皮质激素;新型冠状病毒肺炎;抗体

中图分类号 R 563.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2021)06-0991-04

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.06.031

新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)的暴发流行,对世界各国卫生系统构成

严重挑战,迄今尚未建立有效的治疗手段。其病原体新型冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)以血管紧张素转化酶2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)为靶点感染人体细胞,可引起肺部炎症细胞浸润和细胞因子风暴等改变,导致呼吸衰竭等严重症状^[1]。目前,COVID-19的治疗策略仍处于探索阶段,治疗措施以抗病毒、抗生素、呼吸支持等对症治疗为主。根据我国《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版)》^[2],对于病情进展迅速、机体炎症反应过度激活的患者,可酌情予以糖皮质激素短期(3~5 d)治疗^[2]。然而,关于糖皮质激素治疗COVID-19的临床研究较少,由于其较强的免疫抑制效应和副作用,其抗炎治疗的有效性也一直存在争议。该研究旨在评估短期糖皮质激素治疗COVID-19的临床疗效,以及对免疫功能和抗体动态变化的影响,以帮助临床制定合理的治疗策略。

1 材料与方法

1.1 研究方案 收集2020年1月3日—4月27日中国人民解放军中部战区总医院的COVID-19患者248例。患者符合如下纳入标准:①年龄>18岁;②实时荧光RT-PCR检测新型冠状病毒核酸阳性;③符合国家卫生健康委员会颁发的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(第六版)》的诊断标准^[3]。根据患者发热症状、影像学表现和呼吸状态,评估严重程度为普通型、重症和危重症。根据患者住院期间是否接受糖皮质激素治疗将患者分为非激素组和激素组。非激素治疗组予以抗病毒、呼吸支持、维持水电解质平衡等标准治疗;激素治疗组加用甲泼尼龙短期治疗[静脉注射2 mg/(kg·d) 3 d]。收集患者姓名、年龄、性别、影像学特征、首发症状、合并症、入院和出院时间等资料,所有纳入患者均签署知情同意,授权使用其临床数据。

1.2 抗体检测 新型冠状病毒N蛋白IgG、IgM(N-IgG、N-IgM)抗体检测试剂盒购自北京热景生物技术股份有限公司,批号为20200202m、20200201g;S蛋白IgG、IgM(S-IgG、S-IgM)抗体检测试剂盒购自

2021-03-05 接收

基金项目:中国医学科学院创新工程项目(编号:2020-I2M-CoV19-006);四川省科技厅项目(编号:2020YFS0583)

作者单位:¹中国医学科学院北京协和医学院输血研究所,成都 610052

²中国医学科学院输血不良反应研究重点实验室,成都 610052

³中国人民解放军中部战区总医院输血科,武汉 430070

⁴南方医科大学第二临床医学院,广州 510280

作者简介:何 芮,女,博士;

李 玲,女,博士,责任作者,E-mail: lling@ibt.pumc.edu.cn;

郑山根,男,主任医师,责任作者,E-mail: sxkzsg@sina.com

* 对本文具有同等贡献

珠海丽珠试剂股份有限公司,批号为 2020020308。S 蛋白 RBD 区域特异性抗体(S-RBD IgG) ELISA 试剂盒由中国医学科学院输血研究所自制^[4]。所有实验步骤按照说明书执行。ELISA 试验结果以 S/CO 值(吸光度/校准临界值)表示。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 20.0 进行统计分析,非正态分布的计量资料用中位数(median)、四分位间距(IQR)表示,计数资料以率(%)表示。采用单因素方差分析和 Newman-Keuls 检验进行组间比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的流行病学和临床特征 本研究共纳入符合诊断标准的 248 例患者,普通型 162 例、重症 51 例和危重症 35 例,其年龄分别为 17 ~ 85(52 ± 17)、31 ~ 87(64 ± 15)、68 ~ 90(71 ± 14) 岁。危重症患者的年龄、出院病死率、住院时间和首发症状至出院时间显著高于普通型和重症患者($P < 0.05$) (表

1)。高血压和糖尿病是 COVID-19 患者最常见的合并症之一,分别为 31% 和 14%。13% 的危重症和重症 COVID-19 患者合并肿瘤,显著高于普通型患者(13% vs 1% $P = 0.0002$)。入院首次胸部 CT 的影像学资料显示,91% 的患者具有典型的病理学改变,包括肺部毛玻璃样影、局部实变或纤维化。

2.2 两组患者临床表现情况比较 248 例 COVID-19 患者中,103 例接受激素治疗,145 例未接受激素治疗。激素治疗和非激素治疗组的性别构成、年龄、临床症状和合并基础疾病无统计学差异。普通型和重症患者中,激素治疗组与非激素治疗组的出院病死率无差异,而危重症患者接受糖皮质激素治疗者病死率较高(68% vs 40% $P < 0.05$) (表 1)。接受糖皮质激素治疗的普通型患者住院时间高于非激素治疗者,差异有统计学意义($P < 0.001$)。然而,两组患者的首发症状至出院时间并无显著的统计学差异。见图 1。

表 1 COVID-19 患者的流行病学和临床特征 [n(%)]

项目	总例数 (n=248)	普通型 (n=162)		重症 (n=51)		危重症 (n=35)	
		非激素治疗组 (n=124)	激素治疗组 (n=38)	非激素治疗组 (n=11)	激素治疗组 (n=40)	非激素治疗组 (n=10)	激素治疗组 (n=25)
年龄[岁 median (IQR)]	59(46-69)	50(33-61)	56(39-67)	64(56-74)	67(59-76)	70(61-80)	75(69-86)
性别							
男性	146(59)	66(53)	21(55)	6(54)	23(57)	7(70)	17(68)
女性	102(41)	58(47)	17(45)	5(46)	17(43)	3(30)	8(32)
并发症							
呼吸系统疾病	23(9)	9(7)	2(5)	2(18)	6(15)	2(20)	2(8)
心血管系统疾病	29(11)	13(11)	3(8)	2(18)	3(8)	3(30)	5(20)
高血压	77(31)	29(23)	7(18)	10(91)	16(40)	5(50)	10(40)
糖尿病	34(14)	17(14)	1(3)	2(18)	6(15)	5(50)	3(12)
肿瘤	13(5)	1(1)	1(3)	1(9)	4(10)	3(30)	3(12)
典型的肺部影像学特征	226(91)	110(89)	38(100)	9(82)	39(98)	7(70)	23(92)
住院时间[d median (IQR)]	21(15-29)	16(12-22)	22(17-28)	28(26-37)	30(25-38)	32(24-38)	41(32-50)
首发症状至出院时间[d median (IQR)]	31(25-40)	28(23-35)	30(23-35)	38(34-55)	40(34-49)	43(34-56)	49(47-54)
病死率	22(9)	0(0)	0(0)	0(0)	1(3)	4(40)	17(68)

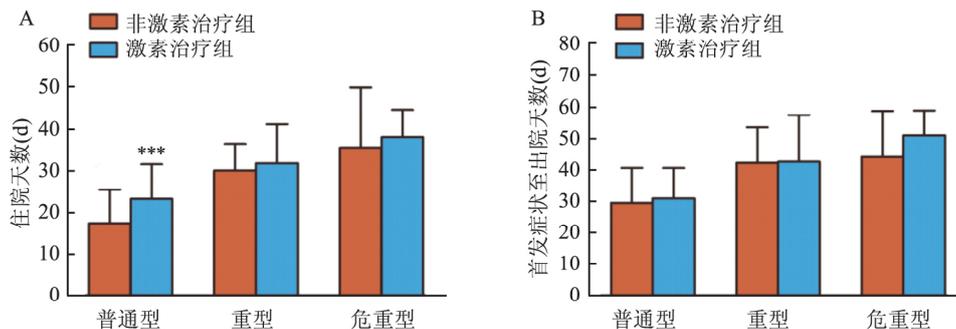


图 1 两组患者住院天数和首发症状至出院天数比较

A: 住院天数; B: 首发症状至出院天数; 与非激素治疗组比较: *** $P < 0.001$

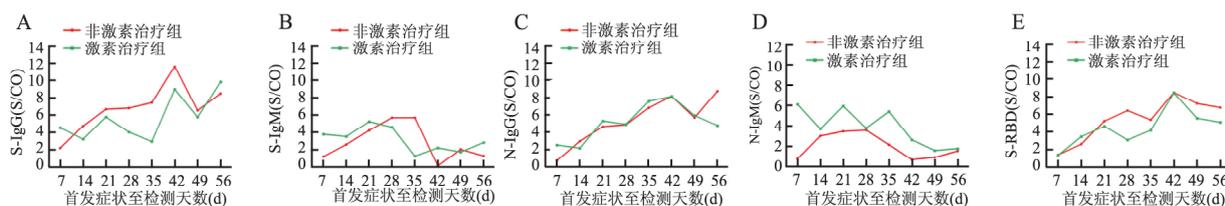


图2 非激素治疗组和激素治疗组患者体内抗体水平的动态变化

A: S-IgG; B: S-IgM; C: N-IgG; D: N-IgM; E: S-RBD IgG

2.3 两组患者系列抗体变化情况 为了解激素治疗对免疫功能的影响,本研究比较了激素治疗组和非激素治疗组患者体内 SARS-CoV-2 病毒 N-IgG、N-IgM、S-IgG、S-IgM 和 S-RBD IgG 抗体水平的动态变化。激素治疗组和非激素治疗组患者的 S-IgG、S-RBD 和 N-IgG 抗体水平呈逐渐上升趋势,S-IgM 和 N-IgM 抗体呈逐渐下降趋势。两组患者各抗体水平同步改变,之间差异无统计学意义。

3 讨论

COVID-19 疫情是全球面临的严峻挑战。针对 COVID-19 患者的系统性高炎反应,即细胞因子风暴,抑制其适应性免疫应答,可能是治疗严重 COVID-19 的潜在策略^[5]。甲泼尼龙具有较强的抗炎作用,因其作用快、生物半衰期短、安全性好而被广泛使用,是用于 COVID-19 冲击治疗的激素类药物之一^[6]。

本研究回顾性探讨了糖皮质激素甲泼尼龙治疗 COVID-19 肺炎患者的有效性及其对免疫功能的影响。本研究数据显示,短期小剂量的糖皮质激素治疗并不能改善 COVID-19 患者的出院病死率和住院时间。接受激素治疗的危重患者病死率高于非激素治疗的危重患者,这可能与临床医生倾向于选择病情更重的患者进行激素治疗相关。Ramiro et al^[7] 研究表明,大剂量地塞米松加或不加托西珠单抗治疗,可有效加速呼吸功能恢复,改善机械通气时间,降低出院病死率。然而,一篇随机对照开放性临床研究表明,对于普通型和重症 COVID-19 患者,地塞米松联合标准治疗可缩短其机械通气的时间,但不能改善患者 28 天病死率^[8]。Dequin et al^[9] 的研究得到相似的结论,对于危重症 COVID-19 患者,短效糖皮质激素氢化可的松治疗不能改善其呼吸衰竭、降低病死率。除此之外,几篇 Meta 分析^[10-11] 提示,与标准治疗相比,糖皮质激素的短期治疗可能会改善机械通气情况、缓解肺部炎症,但不能降低病死率、缩短住院时间,而长期大剂量使用糖皮质激素可能会

增加患者发生激素相关不良反应的风险。这些研究表明,疫情流行期间,糖皮质激素的治疗效果并不一致,可能与激素治疗剂量、治疗持续时间,是否在患病早期治疗或患者病情严重程度有关。

激素治疗的安全性也是新冠肺炎临床治疗的关注重点之一。虽然本研究未观察到激素相关不良反应的发生,但大剂量激素治疗可能会增加高血糖、脓毒血症和电解质代谢紊乱的发生风险^[12]。目前尚无报道大剂量激素治疗对 COVID-19 患者预后的影响。

本研究通过检测患者体内 SARS-CoV-2 抗体的动态变化,评估激素对患者免疫应答的影响,结果显示激素治疗组和非激素治疗组患者的抗体水平无显著差异,短期小剂量激素治疗无显著的免疫抑制作用。这与 Fu et al^[13] 的研究结果一致,短期低剂量使用地塞米松不会过度抑制免疫功能,不影响病毒核酸清除。

由于目前研究中高质量随机双盲对照试验较少,循证医学依据有限。因此,对糖皮质激素治疗 COVID-19 效果的评价仍需谨慎。世界卫生组织发布的 COVID-19 临床管理指南中指出,糖皮质激素抗炎治疗作用的评价仍存在争议,可谨慎使用低至中剂量和短期治疗,目前不建议其作为常规治疗手段。该研究结果表明,糖皮质激素的短期治疗不能改善 COVID-19 患者的住院时间和病死率。尚需更多的研究来评估糖皮质激素的种类、剂量、用药疗程和最佳给药时机对 COVID-19 患者临床改善和预后的影响。

本研究具有一定局限性。首先,样本量较小,需要更大的队列研究来验证本研究结论。其次,回顾性研究设计的局限性导致各组患者的临床特征并不完全匹配。

参考文献

- [1] Wang Q, Zhang Y, Wu L, et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2 [J]. Cell, 2020, 181(4): 894-904.

- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版) [J]. 中华临床感染病杂志, 2020, 13(5): 321–8.
- [3] 国家卫生健康委办公厅国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版) [J]. 江苏中医药, 2020, 52(3): 3–5.
- [4] Li L, Tong X, Chen H, et al. Characteristics and serological patterns of COVID-19 convalescent plasma donors: optimal donors and timing of donation [J]. *Transfusion*, 2020, 60(8): 1765–72.
- [5] Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Belizna C, et al. Immunomodulatory therapy for the management of severe COVID-19. Beyond the anti-viral therapy: a comprehensive review [J]. *Autoimmun Rev*, 2020, 19(7): 102569.
- [6] Tamura K, Nishioka S, Tamura N, et al. Successful treatment with methyl-prednisolone pulses for the late phase of COVID-19 with respiratory failure: a single-center case series [J]. *Respir Med Case Rep*, 2020, 31: 101318.
- [7] Ramiro S, Mostard R L M, Magro-Checa C, et al. Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: results of the CHIC study [J]. *Ann Rheum Dis* 2020, 79(9): 1143–51.
- [8] Tomazini B M, Maia I S, Cavalcanti A B, et al. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2020, 324(13): 1307–16.
- [9] Dequin P F, Heming N, Meziani F, et al. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2020, 324(13): 1298–306.
- [10] Lu S, Zhou Q, Huang L, et al. Effectiveness and safety of glucocorticoids to treat COVID-19: a rapid review and meta-analysis [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(10): 627.
- [11] Siemieniuk R A, Bartoszko J J, Ge L, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis [J]. *BMJ*, 2020, 370: m2980.
- [12] Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N, et al. Long-term side effects of glucocorticoids [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2016, 15(4): 457–65.
- [13] Fu H Y, Luo Y, Gao J P, et al. Effects of short-term low-dose glucocorticoids for patients with mild COVID-19 [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 2854186.

Clinical observation of glucocorticoids in the management of COVID-19

He Rui^{1,2}, Liu Lei³, Xu Haixia^{1,2}, et al

(¹Clinical Transfusion Research Center, Institute of Blood Transfusion, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Chengdu 610052; ²Key Laboratory of Transfusion Adverse Reactions, Chinese Academy of Medical Sciences, Chengdu 610052, ³Dept of Blood Transfusion, General Hospital of Central Theater Command, People's Liberation Army of China, Wuhan 430070)

Abstract Objective To investigate the clinical improvement of glucocorticoid in the treatment of mild, severe, and critical cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Methods** A retrospective study included 248 patients with confirmed COVID-19. The severity of the patient was assessed as mild, severe, and critical. Patients were divided into non-hormonal group and hormonal group according to whether they received glucocorticoid therapy during their hospitalization. The non-hormone group was treated with oxygen support and antiviral therapy, and the hormone group was treated with methylprednisolone for a short term. The discharge mortality rate, hospitalization time, and time from symptom onset to discharge were analyzed. The dynamic changes of S-IgG, S-IgM, S-RBD-IgG, N-IgG, and N-IgM antibodies were detected by ELISA. **Results** There was no difference in discharge mortality between mild, severe patients in the glucocorticoid therapy group and non-glucocorticoid treatment group, while the mortality was higher in critical patients treated with glucocorticoid (68% vs 40%, $P < 0.05$). The hospitalization time in mild patients receiving glucocorticoid therapy was higher than that in the non-glucocorticoid treatment group [22(17–28) d vs 16(12–22) d], and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The S-IgG, S-RBD and N-IgG antibodies showed a gradually increasing trend, while the S-IgM and N-IgM antibodies showed a gradually decreasing trend, and there was no statistical significance between the two groups. **Conclusion** Short-term glucocorticoid therapy can not improve the mortality rate and clinical outcome, and has no significant effect on the immune function of patients with COVID-19.

Key words glucocorticoid; coronavirus disease 2019; antibody