

# COVID-2019 诊断和治疗药物进展

向文耀

贵港市人民医院 广西贵港 537100

**【摘要】**2019年12月以来,湖北武汉陆续发现多例新型冠状病毒肺炎患者,随着疫情蔓延,我国其他地区及境外也相继发现了此类疾病,其病原体被命名为“2019新型冠状病毒(2019-novel coronavirus,2019-nCov)”。新冠肺炎严重危及人民大众生命安全和身体健康,而目前尚无针对新冠病毒的特效抗病毒药物,至此,医学界面临严峻挑战,尤其在新冠肺炎诊断技术和药物治疗方面。本文就新冠肺炎诊断和治疗药物进展作简要综述。

**【关键词】**新冠肺炎;诊断;治疗

**【中图分类号】**R563.1

**【文献标识码】**A

**【文章编号】**1672-0415(2020)05-189-03

## The diagnosis and medicine progress of novel coronavirus pneumonia

**【Abstract】**Multiple cases of patients with novel coronavirus pneumonia (NCP) were found in Wuhan, Hubei province since December 2019. With the spread of the epidemic, it has also been found in other regions of China and abroad. The pathogen was named “2019-novel coronavirus”. NCP seriously endangers people’s lives and health, and there is still no effective antiviral medicine against the novel coronavirus. At this point, the medical profession is facing severe challenges, especially in terms of the diagnosis technology and medicine treatment of NCP. This article briefly reviews the progress in the diagnosis and treatment of novel coronavirus pneumonia.

**【Key words】**novel coronavirus pneumonia; diagnosis; treatment

2019年12月,我国湖北省武汉市发生了多起“不明原因”的肺炎,2020年1月10日武汉市完成了病原核酸检测,2020年1月12日,世界卫生组织正式将造成武汉肺炎疫情的这种病毒命名为“2019新型冠状病毒(2019-novel coronavirus,2019-nCov)”<sup>[1-3]</sup>,其所引发的疾病叫做2019冠状病毒病(Corona Virus Disease 2019, COVID-19)<sup>[4]</sup>,其所引起的肺炎叫做新型冠状病毒肺炎(Novel coronavirus pneumonia, NCP),简称“新冠肺炎”,世界卫生组织于2020年1月30日将其列为“国际关注的突发公共卫生事件”。截止2020年2月15日,全国累计确诊新冠肺炎66000余例,死亡1500余例<sup>[5]</sup>,现该疾病已被纳入乙类传染病,采取甲类管理。目前病毒疫情仍在持续传播,严重危害广大人民群众的生命安全和身体健康。本文通过对相关报道和文献的归纳、分析和整理,重点综述目前新冠肺炎的诊断和治疗药物进展。

### 1 新冠肺炎的诊断

与其他传染病一样,新冠肺炎的诊断主要依据流行病学、临床表现和实验室检查。

#### 1.1 流行病学

迄今为止,有关2019-nCov来源的说法,并未取得共识,由于第1例以及其后陆续发现的新冠肺炎患者均在武汉华南海鲜市场工作<sup>[6]</sup>,据新华社2020年1月26日报道,武汉华南海鲜市场检出大量新型冠状病毒,所以目前一致认为武汉是新冠肺炎疫源地,同时将舆论指向该海鲜市场暗中售卖的野生动物。基于目前的流行病学调查,个别新冠肺炎潜伏期超过三周,但多数为1-14天,所以第一代新冠肺炎患者在两周内多有武汉市居中史,而后陆续发现的患者则有与新冠肺炎确诊患者密切接触史,同时国内学者研究表明,去过武汉或者与来自武汉的人接触的患者占98%以上<sup>[7]</sup>。

#### 1.2 临床表现

与其他肺炎类似,新冠肺炎患者并无明显特异性表现,以发热、乏力、干咳为主要临床表现,少数患者伴有鼻塞、流涕、咽痛和腹泻等症状,重症者可出现呼吸困难和/或低氧血症,甚至出现急性呼吸窘迫综合征、脓毒性休克、难以纠正的代谢性酸中毒和凝血功能障碍等。2020年2月9日,包括钟南山院士团队和李兰娟团队在内的多个科研团队对国内1099例确诊的新冠肺炎患者进行描述性研究,分析结果表明,43.8%的患者就诊时出现发烧,87.9%的患者在住院后出现发烧,咳嗽症状占67.7%,少见的症状

包括腹泻(3.7%)和呕吐(5.0%),消化道症状的比例比流感、严重急性呼吸综合征(Severe acute respiratory syndrome, SARS)、中东呼吸综合征冠状病毒(Middle East Respiratory Syndrome, MERS)少。新冠肺炎患者临床表现多种多样,尤其是少见的临床表现,临床医生更容易忽视,因此,实验室诊断是关键。

#### 1.3 分子生物学检测

新型冠状病毒肺炎病毒核酸检测已广泛应用于临床,目前2019-nCoV核酸检测,主要采用逆转录聚合酶链反应(Reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR),该技术是将RNA的反转录(RT)和cDNA的聚合酶链式扩增(PCR)相结合的技术,是基于基因水平的判定,是确诊病例的必须诊断条件。2019-nCoV核酸检测的样本主要包括鼻咽拭子、口咽拭子、痰液、肺泡灌洗液(BALF)、血液和粪便,标本采集优选顺序为鼻咽拭子、口咽拭子、痰液<sup>[8]</sup>,该诊断技术具有标本容易获取、操作简单、耗时短以及价格相对便宜的特点,基本满足了目前临床上新冠肺炎快速诊断的技术要求。然而,核酸检测的检测率无法达到百分百,2020年2月5日中国医学科学院院长王辰院士接受央视采访时表示,对于新冠肺炎病人,2019-nCoV核酸检测出率为30%至50%,虽然那仍需要进一步的流行病学调查验证,但是出现假阴性具有不可避免性,这是技术本身存在的局限性。经归纳分析,考虑其原因如下:第一,核酸采样存在局限性,患者肺泡的病毒载量和上升到上呼吸道的病毒载量是有可能存在差异的;第二,采样的准确性与操作者个人有一定关系,每个人采样时操作不一样,也可能导致采样误差;第三,目前核酸试剂盒研发的时间特别短,产品稳定性不高;第四,同样因为时间太仓促,生产厂家不同,生产的核酸检测试剂盒的质量层次不齐,也会影响到检测结果;第五,也是最新发现,新型冠状病毒对人体器官侵害的特异性存在差异。

#### 1.4 影像学检查

2019-nCoV主要累及肺部,表现出相应的影像学改变,其影像学表现具有多样性,但仍具有一些共性。早期呈现多发小斑片影及间质改变,以肺外带明显,进而发展为双肺多发磨玻璃影、浸润影,多沿支气管血管束和胸膜下分布为主,其间可见增粗的血管影,表现为细网格状影,呈“铺路石征”,严重者可出现肺实变,呈“白肺”,可有纤维化病灶存在,胸腔积液少见<sup>[9-11]</sup>。钟南山院士等团队研究表明,76.4%患者胸部CT检查提示为肺炎;最典型的放射学表现是毛玻璃样阴影(50.00%)和双侧斑片状阴

影(46.0%)，少数患者影像学表现无明显改变(5.20%)，与近期国内学者<sup>[12-13]</sup>的研究基本一致。因此，新冠肺炎不同的疾病阶段，其肺部影响表现也可表现出不同差异，目前主要基于临床实践进行总结、归纳，尚缺乏系统的放射学表现与病例对照资料研究<sup>[10]</sup>。

### 1.5 免疫学检测

2019-nCoV 同样具有其他病原体所具有的共性，在感染过程中，特异性抗体滴度会逐渐升高，急性期及恢复期双份血清检测其抗体有阴性转阳性或滴度升高4倍以上时有重要诊断意义，特异性IgM抗体的检出有助于现存或近期感染的诊断<sup>[14]</sup>。2020年1月份，由武汉病毒所开发的病毒检测试剂和方法，利用抗原抗体的特异性结合原理，在短时间内完成了2019新型冠状病毒IgG、IgM血清学诊断试剂盒(酶联免疫法)，可作为除咽拭子病原核酸检测以外的重要辅助诊断手段，但其灵敏度没有核酸检测技术高，可用于社区基层、医院和家庭的早期初步筛查。

### 1.6 实验室检查

发病早期外周血白细胞总数正常或者减少，淋巴细胞计数减少，部分患者可出现肝酶、乳酸脱氢酶(LDH)、肌酶和肌红蛋白增高；部分危重者可见肌钙蛋白增高。多数患者C反应蛋白(CRP)和血沉升高，降钙素原正常。严重者D-二聚体升高、外周血淋巴细胞进行性减少(诊疗方案)。钟南山院士等团队对分散在全国各地1099例新冠肺炎确诊患者临床特点分析提示，82.1%和36.2%的患者有淋巴细胞减少和血小板减少，33.7%的患者中观察到白细胞减少。大多数患者显示C反应蛋白水平升高，但丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、肌酸激酶和D-二聚体水平升高的情况较少。

此外，还有病毒分离技术、病毒基因测序等其他诊断技术，对实验室条件要求高，主要应用于科学研究。因此，新型冠状病毒肺炎病毒核酸检测是确诊2019-nCoV感染的主要手段，目前临床上确诊新冠肺炎主要依据上述检测方法，其病原学证据是无可替代和不容置疑的，同时需结合临床表现、影像学检查、免疫学检查和实验室检查协助诊断。

## 2 新冠肺炎的治疗

新冠肺炎病原体已明确，目前主要是针对患者症状进行对症治疗，仍无针对新冠病毒的特效抗病毒药物，也无疫苗预防，但是在基于严重急性呼吸综合征(Severe acute respiratory syndrome, SARS)和中东呼吸综合征冠状病毒(Middle East Respiratory Syndrome, MERS)的治疗经验，目前也取得一些药物治疗进展成绩。

### 2.1 干扰素和利巴韦林

《新型冠状病毒感染的肺炎治疗方案(试行第五版)》提到，可试用 $\alpha$ -干扰素雾化吸入治疗新冠肺炎(成人每次500万U或相当剂量，加入灭菌注射用水2ml，每日2次)，或可加用利巴韦林(成人首剂4g，次日每8小时一次，每日1.2g，或8mg/kg iv. 每8小时一次)。在刚发布的《儿童新型冠状病毒感染诊断、治疗和预防专家共识(第一版)》中， $\alpha$ -干扰素也是作为抗病毒治疗推荐药物，并指出早期使用可降低病毒载量，有助于减轻症状，缩短病程<sup>[15]</sup>。干扰素和利巴韦林是广谱抗病毒药，干扰素具有抗病毒和免疫调节的双重作用机制<sup>[16]</sup>，多项研究证实 $\alpha$ -干扰素治疗病毒相关肺炎疗效优于常规疗法<sup>[17]</sup>。2020年2月10日，自然子刊发表一篇评论，探讨新冠病毒的治疗选择，主要盘点了治疗其它病毒的抗病毒“老药”可被开发为新冠病毒的“新用”方法，文中在靶向宿主的药物分析中，提出被批准用于治疗HBV和HCV的聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ -2a和-2b或可被用于刺激新冠病毒感染患者的先天抗病毒反应。临床试验已经启动，检验已经获批治疗HCV的聚乙二醇化干扰素与利巴韦林构成的组合疗法，治疗新冠病毒感染患者的疗效和安全性<sup>[18]</sup>。在SARS和MERS中，长效干扰素联合利巴韦林治疗方案的疗效已得到验证<sup>[19,20]</sup>，因此干

扰素联合利巴韦林是2019-nCoV的可选治疗方案之一，此治疗方案有望在新冠肺炎中得到有效治疗。

### 2.2 洛匹那韦 / 利托那韦

洛匹那韦 / 利托那韦(Lopinavir / ritonavir, LPV/r, 商品名:克力芝)作为一种蛋白酶抑制剂，主要通过和病毒蛋白酶结合抑制蛋白酶功能达到抗病毒治疗效果，目前临床上主要用于抗艾滋病病毒治疗，可尝试应用于治疗新冠肺炎<sup>[9]</sup>。洛匹那韦和利托那韦最初被认为可能抑制SARS和MERS的3-胰凝乳蛋白酶(3-胰凝乳蛋白酶为冠状病毒基因编码的非结构蛋白)，并且在非随机开放标签临床试验(non-randomized open-label trial)中能够使SARS患者的临床症状改善，SARS疫情爆发时，中国香港学者使用LPV/r联合利巴韦林治疗了41名SARS病患，发现相对于111名单用利巴韦林治疗的患者，联合治疗的患者在症状出现后21天发生急性呼吸窘迫综合征(ARDS)或死亡等不良事件的风险更低(2.4% vs 28.8%)<sup>[21]</sup>，SARS冠状病毒与2019-nCoV同源性高达85%以上，因此，基于抗SARS冠状病毒治疗研究经验，可以进一步印证LPV/r在抗2019-nCoV治疗作用。在2019-nCoV感染患者中检验HIV蛋白酶抑制剂(例如LPV/r)的临床试验已经启动<sup>[18]</sup>。近期有学者对发表在国内外的相关文献进行评价分析，提示LPV/r可以作为一种试验性疗法用于2019-nCoV肺炎(尤其是新发感染者)的抗病毒治疗，并应该为此尽快开展真实世界临床研究，进一步探索LPV/r早期用于2019-nCoV新型肺炎的临床效应<sup>[22]</sup>。

### 2.3 瑞德西韦

瑞德西韦(Remdesivir, RDV)是吉利德(Gilead)公司研发的一款新型核苷类似物抗病毒药，可以通过抑制病毒核酸合成而发挥抗病毒治疗效果，目前正在临床治疗埃博拉病毒感染。瑞德西韦在体外和动物模型身上显示出了较好的抗MERS和SARS病毒的活性，而这些病毒跟2019-nCoV结构相似，具有较高的同源性；近期也有学者研究发现，瑞德西韦在体外可有效抑制新型冠状病毒(2019-nCoV)<sup>[23]</sup>。2020年1月31日，国际顶尖医学期刊NEJM刊登的研究论文报道了美国首例确诊新型冠状病毒肺炎患者成功治愈的病例，该患者在一般治疗无进展且患者病情恶化的情况下，给予了他在研药物瑞德西韦，体温迅速恢复正常，呼吸困难明显减轻，症状明显好转<sup>[24]</sup>。然而，这只是个例而已，但是从目前的研究数据看，瑞德西韦可能是最具潜力的抗新型冠状病毒药物，用于新冠肺炎感染的有效性和安全性，仍需开展临床研究来进一步证实。据媒体报道，目前瑞德西韦3期临床试验由中日友好医院曹彬教授牵头，于2020年2月3日在武汉开展，预期今年于4月底结束，届时，该药物是否安全、能否被推广等，答案会更清晰。

2020年2月4日，中国工程院院士、国家卫健委高级别专家组成员李兰娟团队公布，体外细胞实验表明，阿比朵尔、达芦那韦可有效抑制新型冠状病毒。此外，有学者提出，由于开发新疗法可能需要数月至数年，因此，从“老药”中寻找潜力药物是重要策略，除了包含前文所述的干扰素、利巴韦林、洛匹那韦 / 利托那韦和瑞德西韦之外，还有法匹拉韦(Favipiravir)、Galidesivir (BCX4430)和双硫仑等药物<sup>[18]</sup>，Baricitinib<sup>[25]</sup>、氯喹<sup>[23]</sup>、亲环素(Cyclophilin)抑制剂<sup>[26]</sup>以及中药等都有可能有效治疗新冠肺炎的潜力药物，但他们在新肺炎中的临床治疗效果仍需进一步验证。

## 3 小结

在距离SARS爆发不到20年以及MERS爆发10年后的今日，新型冠状病毒(2019-nCoV)疫情的爆发对医学界带来严峻的挑战。综上所述，针对COVID-19，目前国内具有较为稳定成熟而快速的诊断技术，暂无特效抗病毒药物，也无疫苗预防，但是随着目前不断研究和探索进度，同时配合随着全国各族人民的努力，我们有望可以尽快控制新冠肺炎疫情。

## 参考文献

- [1] 国务院新闻办公室 2020 年 1 月 22 日新闻发布会文字实录 <http://www.nhc.gov.cn/xcs/s7847/202001/61add0d230e047eab777d062920d8a8.shtml>
- [2] 华中科技大学同济医院《新型冠状病毒肺炎诊疗快速指南》
- [3] Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, et al. A Novel Coronavirus Emerging in China - Key Questions for Impact Assessment. *N Engl J Med* 2020. Published online: Jan 24.
- [4] <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 2020 年 2 月 15 日新型冠状病毒感染的肺炎疫情情况 <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqfkd/202001/c5da49c4c5bf4bcfb320ec2036480627.shtml>.
- [6] 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.
- [7] <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.06.20020974v1>
- [8] 中华医学会检验医学分会. 新型冠状病毒肺炎病毒核酸检测专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2020, 100(00):E003-E003.
- [9] 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治疗方案 (试行第五版) [S/OL]. 2020-02-04.
- [10] 中华医学会放射学分会. 新型冠状病毒感染的肺炎的放射学诊断: 中华医学会放射学分会专家推荐意见第一版 [J]. 中华放射学杂志, 2020, 54(00):E001-E001. DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2020.0001
- [11] 管汉雄, 熊颖, 申楠茜, 等. 武汉 2019 新型冠状病毒 (2019-nCoV) 肺炎的临床影像学特征初探 [J]. 放射学实践, 2020, 02.
- [12] 李妍, 徐胜勇, 杜铁宽, 等. 2019 新型冠状病毒肺炎临床特点及筛查流程探讨 [J]. 中华急诊医学杂志, 2020, 29(00):E007-E007.
- [13] CHEN N S, 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.
- [14] 杨绍基, 李兰娟, 任红, 等. 传染病学 [M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013:12-13.
- [15] 姜毅, 徐保平, 金润铭, 等. 儿童新型冠状病毒感染诊断、治疗和预防专家共识 (第一版) [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(2):81-85.
- [16] 游艳, 肖建华, 廖勇. 干扰素抗病毒作用机制研究进展 [J]. 广东医学, 2014, 35(11):1795-1797.
- [17] 赵德育, 刘红霞, 刘峰, 等. 雾化吸入重组人干扰素  $\alpha$ -2b 治疗小儿毛细支气管炎有效性和安全性的随机对照多中心研究 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(14):1095-1100.
- [18] GUANGDI L, ERIK D C. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat Rev Drug Discov*, 2020
- [19] DE WILDE AH, RAJ VS, OUDSHOORN D, et al. MERS-coronavirus replication induces severe in vitro cytopathology and is strongly inhibited by cyclosporin A or interferon- $\alpha$  treatment. *J Gen Virol*. 2013 Aug;94(Pt 8):1749-60
- [20] FALZARANO D, DE WIT E, MARTELLARO C, et al. Inhibition of novel  $\beta$  coronavirus replication by a combination of interferon- $\alpha$ 2b and ribavirin. *Sci Rep*. 2013; 3:1686.
- [21] CHU C M, CHENG V C, HUNG I F, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings [J]. *Thorax*, 2004, 59(3): 252-256.
- [22] 江华, 邓洪飞, 王宇, 等. 洛匹那韦 / 利托那韦 (LPV/r) 用于 2019 新型冠状病毒肺炎的治疗可能性: 基于既往冠状病毒肺炎研究的快速系统评价 [J]. 中华急诊医学杂志, 2020, 29(00):E001-E001.
- [23] WANG, M., CAO, R., ZHANG, L. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* (2020).
- [24] MICHELLE L. HOLSHUE, M.P.H., CHAS D, First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States [J]. *N Engl J Med*, 2020, 1(31)
- [25] PETER R, IVAN G, CATHERINE T, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019 -nCoV acute respiratory disease [J]. *The Lancet*, 2020.
- [26] PFEFFERLE S, SCHÖPF J, KÖGL M, et al. The SARS-coronavirus-host interactome: identification of cyclophilins as target for pan-coronavirus inhibitors [J]. *PLoS pathogens*, 2011, 7(10).

(上接第 187 页)

- [1] 陈萍, 刘丁, 南玲, 等. 医务人员职业暴露与职业防护现状调查 [J]. 中国消毒学杂志, 2020, 37(3):213-215.
- [2] 吴学鸿, 向钱, 张坤, 等. 新型冠状病毒肺炎患者专科医院职工职业暴露调查分析报告 [J]. 成都医学院学报, 2020, 15(2):152-154.
- [3] 吴丽燕, 黄伟, 许超, 等. 手术室血源性职业暴露现状调查与影响因素分析 [J]. 护理实践与研究, 2020, 17(9):18-20.
- [4] 王霞. 护理职业暴露管理对血源性感染的影响分析 [J]. 实用临床护理学电子杂志, 2020, 5(19):176, 182.
- [5] 张为华, 袁喆, 袁巧. 血源性职业暴露的风险因素分析与

干预对策 [J]. 重庆医学, 2020, 49(7):1164-1166, 1171.

- [6] 沈蕾. 急诊科医护人员血源性职业暴露防护知信行调查及其干预对策分析 [J]. 护理实践与研究, 2020, 17(3):135-137.
- [7] 陈洋. 基层医院护理人员血源性职业暴露现状分析 [J]. 菏泽医学专科学校学报, 2019, 31(4):93-96.
- [8] 陈建伟, 王晶, 王爱芹, 等. 医务人员口腔诊疗中血源性职业暴露及防护现状调查 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2020, 38(1):29-32.
- [9] 田娟, 谢辉, 李巧. 某三级综合医院医务人员血源性职业暴露调查分析 [J]. 医学信息, 2019, 32(24):127-129.

(上接第 188 页)

- 殖道损伤产后出血及新生儿健康的影响 [J]. 中国药物与临床, 2020, 20(7):1150-1152.
- [2] 于爱萍, 陶洁静, 曹晓丹, 等. 气囊仿生助产技术对阴道试产产妇分娩方式及侧切率的影响 [J]. 中国妇幼保健研究, 2020, 31(6):795-799.
- [3] 虞金哲, 刘彩霞, 王紫薇, 等. 人工促宫颈成熟对孕足月剖宫产术后再次妊娠阴道试产母儿预后的影响 [J]. 中国医科大学学报, 2020, 49(6):505-508.

- [4] 王荣, 周玮. 舌下含服米索前列醇对足月胎膜早破孕妇引产的影响及效果分析 [J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(18):4115-4118.
- [5] 鲍俊杰, 叶爱华, 邱先桃, 等. IL-17 在米非司酮诱导的早产大鼠模型外周血中的表达水平及其意义 [J]. 新医学, 2016, 47(9):586-589.
- [6] 孟楠, 张思亚, 黄琳, 等. 母胎界面微环境改变与早产 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(2):135-140.
- [7] 袁建强, 王元辰, 王志明, 等. 母胎界面免疫微环境在分娩启动和早产发生中的作用和机制 [J]. 生理学报, 2020, 72(1):1-10.