

磷酸氯喹治疗新冠病毒肺炎患者 14 例临床研究

刘 航¹ 潘春熹² 蒋丽君¹ 秦志强¹

1 广西壮族自治区人民医院呼吸内科 广西南宁 530021 2 广西壮族自治区人民医院急诊科 广西南宁 530021

〔摘要〕目的 评价磷酸氯喹治疗新冠病毒 (COVID-19) 肺炎患者的疗效与安全性。方法 回顾性分析 2020 年 2 月至 2020 年 3 月广西壮族自治区人民医院邕武院区负压病房收治的 14 例 COVID-19 肺炎患者初始治疗失败后使用磷酸氯喹治疗有效性及副作用情况。结果 14 例患者在使用磷酸氯喹至连续两次核酸转阴时长为 3-15 (8±4) 天, 治疗后无复发。2 例患者治疗期间出现一过性厌食, 1 例患者出现心电图 ST-T 改变, 未予特殊治疗, 停药后症状消失。所有患者均未出现眼部不适及视野缺损症状。结论 磷酸氯喹对 COVID-19 具有良好的有效性, 应在感染期间持续使用, 且有良好的耐受性。

〔关键词〕2019 新型冠状病毒; 磷酸氯喹; 临床治疗

〔中图分类号〕R563.1 〔文献标识码〕A 〔文章编号〕2095-7165 (2020) 06-017-02

Clinical study of chloroquine phosphate in 14 patients with new coronavirus pneumonia

LIU Hang¹, PAN Chun-xi², JIANG Li-jun¹, QIN Zhi-qiang¹ 1 Department of Respiratory Medicine, Guangxi Zhuang Autonomous Region People's Hospital, Nanning 530021, China

2 Emergency Department, Guangxi Zhuang Autonomous Region People's Hospital, Nanning 530021, China

〔Abstract〕Objective To evaluate the efficacy and safety of chloroquine phosphate in the treatment of new coronavirus pneumonia (COVID-19). Methods Retrospective analysis of the efficacy and side effects of chloroquine phosphate treatment in 14 patients with COVID-19 in the negative pressure ward of Yongwu District, Guangxi Zhuang Autonomous Region People's Hospital from February 2020 to March 2020 after initial treatment failure. Results The time from receiving chloroquine phosphate treatment to presenting negative nucleic acids testing for two consecutive times was 3-15 (8±4) days in 14 patients without recurrence. Transient anorexia occurred in 2 patients and ST-T changes in ECG in 1 patient and disappeared after withdrawal without special treatment. All patients had no symptoms of ocular discomfort and visual field defect. Conclusion Chloroquine phosphate has good effect on COVID-19 and should be used continuously during infection. The patient has good tolerance to chloroquine phosphate.

〔Key words〕2019 new coronavirus, chloroquine phosphate, clinical treatment

2019 年 12 月, 一种新型冠状病毒 (Corona Virus Disease 2019, COVID-19) 肺炎在武汉爆发^[1], 以发热、干咳、乏力为主要临床表现, 主要感染肺部, 传染性强, 人群普遍易感, 在疫情早期危重症患者病死率为 49.0%^[2], 目前尚无治疗 COVID-19 的有效抗病毒药物^[3]。既往研究表明磷酸氯喹可有效预防和阻止 SARS 病毒在细胞中的复制^[4], 目前在体外研究中发现磷酸氯喹对 COVID-19 具有抑制作用^[5]。2020 年 2 月 18 日, 国家卫生健康委员会在《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第六版)》^[6]将磷酸氯喹纳入新冠肺炎的治疗药物行列。但磷酸氯喹对 COVID-19 治疗有效性、安全性尚不明确。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2020 年 2 月至 2020 年 3 月广西壮族自治区人民医院邕武院区负压病房收治的 COVID-19 肺炎患者 14 例, 14 例患者经过阿比多尔 + 利巴韦林或阿比多尔 + 洛匹那韦 / 利托那韦治疗足疗程后复查核酸仍为阳性, 所有患者均符合国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (第七版)》^[7]诊断标准^[7]。所有患者无心脏、肝脏、肾脏、中枢神经系统等重要脏器损害。所有患者一般资料数据差异不显著, 对本次研究结果科学性不构成影响。

1.2 治疗方法

所用患者均被充分告知使用磷酸氯喹 (广东众生药业股份有限公司生产) 的益处及可能存在的风险, 所有患者均按照《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (第七版)》^[7]推荐^[7]使用剂量和疗程: 对于 18 岁-65 岁成人, 体重大于 50 公斤者, 每次 500mg、每日 2 次, 疗程 7 天; 体重小于 50 公斤者, 第一、二天每次 500mg、每日 2 次, 第三至第七天每次 500mg、每日 1 次。

1.3 观察指标

14 例患者治疗期间体温、呼吸道相关症状、体征和辅助检查资料, 包括血常规、血沉、肝肾功能、心电图、胸部 CT 及连续两次咽拭子核酸转阴时长, 并通过随访了解患者出院后情况。

1.4 统计学分析

用统计学软件 SPSS23.0 对数据进行统计并分析。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 计数资料以例数或百分比表示。

2 结果

2.1 患者一般临床资料

14 例 COVID-19 肺炎患者中男性 5 例, 女性 9 例, 年龄 22-66 (43.36 ± 12.36) 岁, 主要症状为发热 (12/14, 85.7%)、干咳 (9/14, 64.3%)、咳痰 (5/14, 35.7%)、乏力 (6/14, 42.9%)。14 例患者在使用磷酸氯喹前经过抗病毒药物治疗 (24.7 ± 5) 天。病例分型中有 1 例危重型, 13 例普通型。14 例患者有胸部 CT 病变。

2.2 磷酸氯喹对 COVID-19 肺炎病情的影响

使用氯喹前后发病症状改善: 发热 (12/12, 100%)、干咳 (8/9, 88.9%)、咳痰 (5/5, 100%)、乏力 (6/6, 100%), 其中 1 例患者因肺部纤维化改变出院时仍有少许干咳; 用药前后胸部 CT 比较病灶有不同程度吸收 (13/14, 92.9%), 其中 1 例患者治疗前后 CT 为纤维化改变、范围无变化; 使用磷酸氯喹至连续两次核酸转阴所需时间为 3-15 (8 ± 4) 天。13 例普通型患者在使用磷酸氯喹期间, 无一例发展成为危重型。14 例患者出院后随访无核酸复阳情况。

2.3 磷酸氯喹的副作用^[8, 9]

2 例患者在使用磷酸氯喹后出现纳差, 停药后症状消失, 1 例患者监测心电图有 ST-T 改变, 所有患者均未出现头晕、头痛、呕吐、腹痛、腹泻、各种皮疹、眼部不适等。至目前为止, 14 例患者在当地复查未发现视力异常。

3 讨论

磷酸氯喹被合成已经有 86 年, 最初用于治疗疟疾。磷酸氯喹为氯喹的磷酸盐, 具有氯喹的药理学特性。氯喹作用机理目前已经阐明。首先改变内吞体的 pH 值, 抑制病毒与细胞结合。其次, 抑制病毒核酸复制, 影响病毒蛋白糖基化、病毒组装、病毒释放和其他过程, 实现其抗病毒作用^[8, 10]。氯喹还通过抑制辅助性 T-17 细胞、促进调节

性 T 淋巴细胞生成、阻止 CD4⁺ T 细胞产生达到免疫调节作用,对艾滋病、自身免疫性疾病、肿瘤等疾病也有很好的治疗作用。氯喹在肺组织中的浓度约为血浆浓度的 200-700 倍^[9],因此对于 COVID-19 肺部感染有效。

COVID-19 由严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 引起,传染性强,以发热、干咳、乏力为主要临床表现,部分重症患者可快速进展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒症休克^[7],其具体发病机制至今尚未完全清楚,病死率高达 2%^[11]。抗病毒治疗是本研究在前期治疗无效的状态下使用磷酸氯喹,以发热、呼吸道症状、核酸转阴率、胸部 CT 吸收情况来反映治疗效果。在本次研究中,入组患者均为早期抗病毒治疗后仍不能达到核酸转阴、症状改善目的,进入研究后改用磷酸氯喹补救治疗,原有发热患者体温降至正常 (12/12, 100%), 干咳等呼吸道症状改善,达到核酸连续转阴,胸部 CT 病灶不同程度吸收 (13/14, 92.9%), 且未见药物不良反应风险增加。14 例患者经过磷酸氯喹治疗后,核酸转阴所需时间为 3-15 (8±4) 天,所有普通型患者无一例转为危重型。表明磷酸氯喹治疗 COVID-19 患者具有良好的效果。故可推荐在病毒感染期间全程磷酸氯喹治疗。

在对药物不良反应回顾性分析中,1 例患者出现心电图 ST-T 改变,停药后消失,提示无心脏基础病患者使用该药物治疗过程前、中、后需要密切监测心电图改变^[7]。有 2 例患者用药后出现一过性厌食,不肯定与氯喹相关,因为 COVID-19 期间患者因精神压力原因也可能出现上述症状。其他副作用如眼部损害、皮肤瘙痒、色素沉着等本研究未见,表明磷酸氯喹有良好的耐受性。

新冠核酸复阳是影响治疗结局的重要因素,本研究随访无一例患者核酸复阳,表明磷酸氯喹对 COVID-19 患者具有良好效果及安全性,适用于我国患者。

本次研究病例数少,未行同步 T 细胞、IL、TNF 等检测,研究结果仍存在一定局限性,进一步研究需扩大样本量。

[参考文献]

[1]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.

[2]Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention.JAMA. 2020;323(13):1239-1242. doi:10.1001/jama.2020.2648

[3] 杜斌, 邱海波, 詹曦, 等. 新型冠状病毒肺炎药物治疗的思索[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(03):173-176.DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.005.

[4]Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, et al. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine[J]. Biochemical & Biophysical Research Communications, 2004, 323(1):264-268.

[5]Wang M L, Cao R Y, Zhang L K, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel corona virus(2019-nCoV)in vitro[J]. Cell Res,2020,30(3):269-271. DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0.

[6] 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(试行第六版)[EB/OL]. [2020-02-18].http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aec2/files/b218cfcb1bc54639af227f922bf6b817.pdf.

[7] 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(试行第七版)[EB/OL]. [2020-03-03].http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989/files/cc3e6945832a438eae415350a8ce964.pdf.

[8] 广东省科技厅及广东省卫生健康委磷酸氯喹治疗新型冠状病毒肺炎多中心协作组. 磷酸氯喹治疗新型冠状病毒肺炎的专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(03):185-188.DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.009.

[9] 么雪婷, 崔斌, 刘东阳, 李海燕. 氯喹抗新型冠状病毒感染的临床药理学综述[J]. 临床药物治疗杂志, 2020, 18(2):30-33.

[10]Fox R I. Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug[J].Semin Arthritis Rheum, 1993, 23(2-suppl-S1):82-91.

[11]Guan W J, Ni Z Y, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China[J/OL]. [2020-02-28]. N Engl J Med 2020; 382: 1708-1720.DOI: 10.1056 / NEJMoa2002032.

(上接第 15 页)

一般在注射 15-30 分钟后,就会发生麻醉作用,属于一种非肠道镇痛药物,所以不会产生明显的呼吸抑制作用。芬太尼也是一种常见的阿片受体激动剂,具有较好的脂溶性,使用后镇痛效果明显,作为一种手术麻醉辅助用药,其常被应用于产科手术中^[5]。

总而言之,地佐辛与芬太尼在与盐酸罗哌卡因复合进行麻醉时,均能表现出较好的麻醉效果,减轻患者疼痛感。但复合地佐辛一起使用,对患者血流动力学波动影响更小,其所引发的不良反应也较低,具有更高的安全性,因此更值得在临床上推广使用。

[参考文献]

(上接第 16 页)

时间,增加治疗费用,而胸腔镜手术微创治疗则能够有效避免这些不良情况发生^[4],所做“三孔”相对于开胸手术比较小,术后易恢复,并且在术中出血量方面也较少,从而有利于使并发症的发生率降低,在术后恢复也较快,有利于患者早日出院,进而使住院费用减少,提升了治疗的效果^[5]。在本次研究之中,观察组经实施胸腔镜手术微创治疗之后,其术中出血量、住院时间、胸腔引流时间、FEV1、FVC、FEV1/FVC 均优于对照组,差异明显,有统计学意义, P<0.05。说明采取胸腔镜手术微创治疗不仅能够减少术中出血,还能够及早拔管,避免患者出现感染,还能够缩减患者的住院时间,减轻患者的经济压力,此外,通过该术式治疗,还能够有效改善患者的肺功能,这对于提升患者术后生活质量是非常有益的,因此,针对老年肺癌采取胸腔镜手术微创治疗能够提升治疗效果,并使患者的肺功能得到改善。

[1] 安亚玲. 盐酸罗哌卡因复合不同麻醉药物用于硬膜外麻醉的临床效果[J]. 黑龙江科学, 2020, 11(12):54-55.

[2] 刘影, 田非. 两种复合方法硬膜外麻醉临床应用比较[J]. 深圳中西医结合杂志, 2020, 30(07):170-171.

[3] 陈春龙. 不同剂量利多卡因复合罗哌卡因用于硬膜外麻醉的效果对比[J]. 基层医学论坛, 2019, 23(32):4628-4629.

[4] 崔龙吉, 何娜. 针对罗哌卡因硬膜外麻醉在下肢手术中的临床效果及安全性的研究[J]. 双足与保健, 2019, 28(21):153-154.

[5] 袁庆明. 盐酸罗哌卡因复合不同麻醉药物用于硬膜外麻醉临床效果[J]. 深圳中西医结合杂志, 2018, 28(14):91-94.

综上所述,老年肺癌采取胸腔镜手术微创治疗能够提升治疗效果,并且能够改善患者的肺功能,值得推广。

[参考文献]

[1] 梁翔, 管欣, 梁析, 等. 胸腔镜手术微创治疗老年肺癌的疗效及术后肺功能影响评价[J]. 医药前沿, 2018, 008(032):119.

[2] 杨泽波. 胸腔镜肺癌手术对老年非小细胞肺癌患者心肺功能及血清免疫指标的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018(1):137-139.

[3] 张长存, 张会平. 全胸腔镜肺叶切除术治疗老年人非小细胞肺癌的疗效观察[J]. 中国基层医药, 2018(8):1038-1042.

[4] 沙纪名, 林泽邦, 徐盛松, 等. 临界肺功能食管癌患者微创手术的临床疗效研究[J]. 安徽医学, 2019, 40(8):917-920.

[5] 陆如建. 胸腔镜微创手术治疗老年肺癌的疗效及术后肺功能观察[J]. 全科口腔医学电子杂志, 2018, 005(035):173-174.