

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.10.013

可利霉素治疗新型冠状病毒肺炎重型患者2例疗效初探*

刘少华¹, 胡亚华^{1△}, 丁惠国², 冯辉斌¹, 王雨来¹, 刘莹¹, 王漠烟³

(1. 鄂东医疗集团黄石市中心医院 <湖北理工学院附属医院>, 湖北 黄石 435000; 2. 首都医科大学附属北京佑安医院肝病消化中心, 北京 100069; 3. 湖北民族大学科技学院, 湖北 恩施 445000)

摘要:目的 探讨可利霉素治疗新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)重型患者的疗效。方法 通过分析医院2例治愈出院新冠肺炎重型患者的药物方案,评价可利霉素治疗新冠肺炎的疗效。结果 可利霉素单用或联合抗病毒药物治疗的2例新冠肺炎患者的发热、咳嗽、乏力等临床不适症状明显缓解,肺部CT示感染较前明显改善,2次新型冠状病毒RNA检测转阴,临床治愈并顺利出院。结论 可利霉素对此2例新冠肺炎重型患者疾病的诊治及病情转归具有一定积极作用。

关键词:可利霉素;新型冠状病毒肺炎;抗病毒;临床疗效

中图分类号:R969.4;R978.7

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)10-0044-03

Efficacy of Carrimycin in the Treatment of Two Patients with Severe Coronavirus Disease 2019

LIU Shaohua¹, HU Yahua¹, DING Huiguo², FENG Huibin¹, WANG Yulai¹, LIU Ying¹, WANG Moyan³

(1. Huangshi Central Hospital of Edong Healthcare Group, Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University, Huangshi, Hubei, China 435000;

2. Department of Digestion, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing, China 100069; 3. College of Science and Technology, Hubei Minzu University, Enshi, Hubei, China 445000)

Abstract: Objective To investigate the efficacy of carrimycin in the treatment of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Methods** Based on the analysis of the drug regimen of two patients with severe COVID-19 cured and discharged from our hospital, the efficacy of carrimycin in the treatment of COVID-19 was evaluated. **Results** The symptoms of fever, cough, fatigue and other clinical discomfort were relieved in two patients with severe COVID-19 treated with carrimycin alone or combined with antiviral drugs. CT showed that the pulmonary infection of the patients was significantly improved than before. Twice of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2(SARS-CoV-2) RNA tests turned negative, and the two patients were cured and discharged successfully.

Conclusion Carrimycin has a positive effect on the diagnosis, treatment and prognosis of the two patients with COVID-19.

Key words: carrimycin; coronavirus disease 2019; antiviral; clinical efficacy

新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)疫情期间,我院作为黄石市首批定点收治医院之一,临床治疗方法基于理论结合实际,同时积极开展创新、有效的临床治疗方案实践研究。在此通过对2例应用可利霉素治疗的新冠肺炎重型患者的药物诊治方案进行分析与评价,初步探讨可利霉素治疗新冠肺炎的疗效,为临床治疗提供用药参考。现报道如下。

1 临床资料

1.1 案例1

患者A,男,42岁,因“胸闷乏力5天”于2020年2月9日入院。5d前出现胸闷、气短、乏力、腹泻(水样便)等不适,无咳嗽咳痰、胸痛不适症状,在家自服药物治疗(具体药物不详),腹泻较前好转,但乏力、胸闷不适症状无改善。

* 基金项目:国家新型冠状病毒感染的肺炎疫情应急项目[2020YFC0844900];湖北省卫生健康委员会联合基金项目[WJ2019H181]。

第一作者:刘少华,男,主管药师,硕士研究生,研究方向为临床药学,(电子信箱)283737547@qq.com。

△通信作者:胡亚华,男,主任医师,博士研究生,研究方向为医院管理,(电子信箱)3344871925@qq.com。

- xiv.org/content/10.1101/2020.01.30.927806v1.
- [8] WHO. Novel Coronavirus (2019-nCoV) advice for the public [EB/OL]. (2020-02-03) [2020-03-25] <https://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus-2019/advice-for-public>.
- [9] 陈琼,余维巍,王丽静,等. 老年人新型冠状病毒肺炎防治要点(试行)[J]. 中华老年医学杂志,2020,39(2):113-118.
- [10] 中华医学会肠外肠内营养学分会. 新型冠状病毒肺炎重症

- 患者的肠内肠外营养治疗专家建议[J]. 中华医学杂志, 2020,100(12):889-892.
- [11] 中国老年医学学会精神医学与心理健康分会,中国老年保健协会阿尔茨海默病分会,中华医学会精神医学分会老年精神病学组,等. 新型冠状病毒肺炎防控期间认知障碍患者及其照护者精神卫生与心理社会支持专家建议[J]. 中华精神科杂志,2020,53(2):89-94.

(收稿日期:2020-03-27;修回日期:2020-04-15)

2月9日,自诉呼吸困难症状加重,于我院急诊,查CT示“肺部感染,病毒性肺炎不排除”,急诊以“重症肺炎”收入重症医学科重症监护病房(ICU)。既往体健,工作于医院防疫病区,存在新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染高危风险。体格检查示体温36.6℃,脉搏87次/分,呼吸33次/分,血压138/86 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。神志清楚,呼吸急促,口唇稍紫绀,双肺可闻及明显散在湿罗音,余无异常。入院诊断为新型冠状病毒肺炎(重型)。新冠肺炎相关重要辅助检查结果,SARS-CoV-2 RNA阳性,流感病毒抗原检测(甲型、乙型)结果阴性;血细胞分析示白细胞计数 $4.43 \times 10^9/L$,淋巴细胞计数 $1.07 \times 10^9/L$,氧饱和度89%(5 L/min);血气分析示氧合指数 PaO_2/FiO_2 290.40 mmHg,降钙素原、C反应蛋白均无异常。新冠肺炎相关用药医嘱,注射用重组人干扰素 $\alpha-1b$ 500万U+0.9%氯化钠注射液2 mL雾化吸入,利巴韦林注射液0.5 g+0.9%氯化钠注射液250 mL静脉滴注,均2次/日。

2月10日,体温36.3℃,查呼吸道病原体9项无异常。

2月12日,查降钙素原、D-二聚体无异常。复查胸部CT,与2月9日比较,右肺上叶及中叶间质性病变范围大致相同。

2月15日,血气分析示 PaO_2/FiO_2 269.80 mmHg。新冠肺炎相关用药医嘱调整,加用可利霉素片0.4 g,口服,1次/日。

2月17日,体温36.8℃,呼吸31次/分,氧饱和度95%,仍感乏力。复查胸部CT,与2月12日比较,右肺上叶及中叶间质性病变范围较前缩小,密度呈现的颜色较前变淡。调整用药医嘱,停用利巴韦林注射液静脉滴注和注射用重组人干扰素 $\alpha-1b$ 雾化吸入。

2月19日,体温36.4℃,呼吸18次/分,胸闷乏力等不适症状较前明显好转。复查SARS-CoV-2 RNA阴性。

2月22日,体温36.2℃,呼吸16次/分,无明显胸闷、乏力等不适症状。复查SARS-CoV-2 RNA阴性;胸部CT示右肺上叶及中叶间质性病变较前(2月17日)略有吸收;血细胞分析示白细胞计数 $5.94 \times 10^9/L$,淋巴细胞计数 $1.33 \times 10^9/L$,氧饱和度98%。

2月24日,病情较前明显好转,符合《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》出院标准,准予出院。

1.2 案例2

患者B,男,76岁,因“发热14天”于2020年3月4日入院。5 d前在外院查CT示肺部感染,新冠肺炎不排除;2月28日的SARS-CoV-2核酸检测报告结果为“疑似”。予以抗感染(具体用药不详)及对症治疗,后2

次(3月1日、3月3日)复查胸部CT结果示肺部感染呈明显加重趋势,于3月4日转入我院重症医学科治疗。既往有高血压史20年,血压最高195/95 mmHg,口服硝苯地平缓释片(伲福达)20 mg(1次/日)及厄贝沙坦氢氯噻嗪胶囊(安利博)150 mg/12.5 mg(1次/日),血压控制尚可,糖尿病病史20余年,自行注射精蛋白生物合成胰岛素注射液(预混50R、诺和灵50R),血糖控制尚可。近期无武汉旅居史,14 d前无明显诱因发热,最高体温38.5℃,有干咳、咽痛,无腹痛腹泻,无畏寒乏力、头晕头痛等症状。体格检查示体温38.9℃,脉搏87次/分,呼吸24次/分,血压119/53 mmHg,氧饱和度91%(5 L/min),神志清楚,口唇稍紫绀,四肢温暖,颈静脉无怒张,双肺呼吸音稍低,可闻及散在湿性罗音,余无异常。血细胞分析示白细胞计数 $7.95 \times 10^9/L$,淋巴细胞计数 $0.5 \times 10^9/L$,超敏C反应蛋白 >5.00 mg/L, C反应蛋白71.31 mg/L;血气分析示 PaO_2/FiO_2 108.10 mmHg;降钙素原、流感病毒抗原检测(甲型、乙型)无异常。入院诊断为重症肺炎, I型呼吸衰竭,高血压(3级,很高危),2型糖尿病。新冠肺炎相关用药医嘱,注射用重组人干扰素 $\alpha-1b$ 500万U+0.9%氯化钠注射液2 mL雾化吸入,利巴韦林注射液0.5 g+0.9%氯化钠注射液250 mL静脉滴注,盐酸阿比多尔分散片0.2 g口服,血必净注射液100 mL+0.9%氯化钠注射液100 mL静脉滴注,均2次/日。

3月5日,体温38.4℃,新冠肺炎相关重要辅助检查结果,SARS-CoV-2 RNA阳性。调整新冠肺炎相关用药医嘱,停用盐酸阿比多尔分散片0.2 g(口服、2次/日),加用可利霉素片0.4 g,口服,1次/日。

3月6日,体温37.2℃,氧饱和度91%,胸部CT肺部示双肺感染,合并间质性感染,建议治疗后复查。

3月9日,体温37.0℃(6日后体温一直处于正常水平)复查胸部CT结果并与3月6日比较,双肺感染,合并间质性感染较前有所吸收。血细胞分析示白细胞计数 $6.65 \times 10^9/L$,淋巴细胞计数 $0.73 \times 10^9/L$,超敏C反应蛋白 >5.00 mg/L, C反应蛋白63.53 mg/L,氧饱和度92%, D-二聚体无异常。

3月14日,体温36.5℃,氧饱和度98%,干咳、咽痛等不适症状较前缓解。复查胸部CT结果,双肺感染,合并间质性感染大致同前(与3月9日比较)。

3月16日,体温36.5℃,氧饱和度96%,白细胞计数 $5.23 \times 10^9/L$,淋巴细胞计数 $0.85 \times 10^9/L$,超敏C反应蛋白 >5.00 mg/L, C反应蛋白16.03 mg/L, D-二聚体无异常。调整新冠肺炎相关用药医嘱,停用注射用重组人干扰素 $\alpha-1b$ 雾化吸入和利巴韦林注射液静脉滴注。

3月17日,复查 SARS-CoV-2 RNA 阴性。

3月18日,体温 36.6℃,氧饱和度 97%,干咳、咽痛等不适症状较前明显好转。复查 SARS-CoV-2 RNA 阴性,胸部 CT 示双肺感染、合并间质性炎症较前有所吸收(与3月14日比较)。

3月20日,体温 36.3℃,氧饱和度 98%,病情较前明显好转,符合《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》出院标准,准予出院。

2 讨论

2.1 临床诊断

患者 A 因“胸闷乏力 5 天”收治于医院 ICU,患者工作于新冠肺炎防疫医院感染病区,发病前 14 d 内与 SARS-CoV-2 感染者有接触史,属感染高风险人群。入院时临床表现为胸闷、气短、乏力、腹泻等不适,肺部 CT 示“肺部感染,病毒性肺炎不排除”,SARS-CoV-2 RNA 检测呈阳性,呼吸 33 次/分 > 30 次/分,氧饱和度 89% (5 L/min) < 93%,按新冠肺炎最新诊疗方案^[1],可诊断为新冠肺炎(重型)。

患者 B 因“发热 14 天”由外院转收我院 ICU,患者为老年男性,基础疾病较多,外院治疗 5 d 肺部 CT 示感染加重而转入我院。胸部 CT 示双肺感染、合并间质性感染,SARS-CoV-2 RNA 检测呈阳性,氧饱和度 91% (5 L/min) < 93%,按新冠肺炎最新诊疗方案,可诊断为新冠病毒肺炎(重型)。

2.2 药物治疗

针对新冠肺炎的治疗,目前尚缺乏确切有效的抗病毒药物。根据国家卫生健康委员会最新诊疗方案:抗病毒治疗可试用 α -干扰素(成人每次 500 万 U 或相当剂量)、利巴韦林(建议与干扰素或洛匹那韦/利托那韦联合应用,成人每次 500 mg,每日 2~3 次,静脉输注,疗程不超过 10 d),阿比多尔(成人 200 mg,每日 3 次,疗程不超过 10 d);针对重症新冠肺炎患者,中医推荐可选用血必净注射液。此 2 例重型患者均严格按国家最新诊疗方案进行抗病毒治疗,同时加用了可利霉素。

可利霉素是通过基因工程技术将碳霉素的 4-异戊酰转移酶基因克隆到螺旋霉素产生菌中而制得的多组分 16 员大环内酯类抗生素^[2]。作为世界上首个利用合成生物学技术研发、我国具有自主知识产权的新药,可直接抑制细菌生长,同时还可能具有改善机体免疫系统功能、修复组织损伤的作用,在抑制炎症、调节免疫、改善心肺等重要器官炎症和水肿病理改变方面也具有一定作用^[3]。实验研究发现,可利霉素的主要活性成分与血管紧张素转换酶 2 型受体(ACE2)蛋白结合力极强,还可与 3CL 结合位点结合,在抗 SARS-CoV-2 感染方面具有极大的潜在价值和独特的治疗优势(可利霉素体外抗冠状病毒研究报告、SARS-CoV-2 体外筛选

实验报告)。此 2 例患者的临床实践结果显示,可利霉素治疗新冠肺炎疗效明显。

需要特别说明的是,新冠肺炎属自限性疾病,目前尚无确切有效的治疗药物^[4-5]。临床在给予患者药物治疗的同时,强化医疗机构的感染防控工作,最大限度减少 SARS-CoV-2 毒在医疗机构内的传播风险亦尤为重要^[6]。在此也仅是通过介绍 2 例真实临床案例,以说明可利霉素对新冠肺炎可能具有潜在治疗效果,推测与其改善机体免疫、修复组织损伤作用有关;可利霉素对新冠肺炎由重症向普通型的转归有一定的积极作用,同时也可能对患者疾病预后的改善具有一定临床价值。当然,由于可利霉素为我国最近自主研发的新药,目前的试验研究很多为基础试验及动物试验,各种疗效和安全性临床研究仍在进行之中,包括现在我院正在参与的“可利霉素对新冠病毒(2019-nCoV)肺炎患者疗效和安全性多中心临床研究”项目。

本次临床病例报道也具有一定局限性。一是样本量太少,其普遍适用性有待更多的样本研究来验证;二是由于此 2 例患者均为新冠肺炎重型患者,病情严重,初期抗病毒药物联用较多,待病情好转后才逐渐停用其他抗病毒药物,未能对可利霉素疗效进行全程单独或采取随机对照样本研究,可能会导致其他药物对疗效结果产生干扰。因此,正在进行的多中心临床研究能收集可利霉素对新冠肺炎患者治疗的大量临床数据资料,后期还有更多、更严格的多样本随机对照临床研究试验,对可利霉素治疗新冠肺炎的疗效和安全性作更可靠的循证评价,以为新冠肺炎的治疗提供新的临床用药参考。

参考文献:

- [1] 国家卫生健康委员会. 关于印发新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)的通知[EB/OL]. (2020-03-03)[2020-03-05]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [2] 李喆宇,崔玉彬,张静霞,等. 大环内酯类抗生素的研究新进展[J]. 国外医药(抗生素分册),2013,34(1):6-15.
- [3] 杨亚莉,杨剑宁,胡敏,等. HPLC 法分析可利霉素的组分[J]. 药科学报,2009,44(10):1183.
- [4] 王斌,张瑜,陈碧翠,等. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案推荐的潜在抗病毒药物述评[J]. 中国药业,2020,29(6):10-15.
- [5] 于明坤,柴倩云,梁昌昊,等. 新型冠状病毒肺炎中医预防及诊疗方案汇总分析[J/OL]. 中医杂志,2020:002. (2020-02-11)[2020-02-24]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2166.r.20200211.0848.002.html>.
- [6] 国家卫生健康委办公厅. 医疗机构内新型冠状病毒感染预防与控制技术指南(第一版):国卫办医函[2020]65号[EB/OL]. (2020-01-22)[2020-02-06]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-01/23/content_5471857.htm.

(收稿日期:2020-03-31)