中华老年多器官疾病杂志

Chinese Journal of Multiple Organ Diseases in the Elderly

月刊　2002 年 6 月创刊　　第 19 卷　第 3 期　2020 年 3 月 28 日出版

主　管

中国人民解放军总医院
100853 北京市复兴路 28 号

主　办

中国人民解放军总医院老年心血管病研究所

创刊人

中国工程院院士
王士雯



总编辑

范　利

副总编辑

陈韵岱

执行主编

叶大训

编辑部主任

王雪萍

编　辑

《中华老年多器官疾病杂志》编辑部
100853 北京市复兴路 28 号
电话：010-66936756
传真：010-66936756
E-mail：zhlndqg@mode301.cn
网址：www.mode301.cn

出版　发行

《中华老年多器官疾病杂志》编辑部
100853 北京市复兴路 28 号
电话：010-66936756
传真：010-66936756
E-mail：zhlndqg@mode301.cn
订　购
全国各地邮局　邮发代号：82-408

印　刷

北京市庆全新光印刷有限公司

中国标准连续出版物号

ISSN 1671-5403
CN 11-4786/R

定　价

每期 20.00 元　全年 240.00 元
本刊如有印装质量问题，请联系《中华老年多器官疾病杂志》编辑部调换

2020 年版权归中国人民解放军总医院老年心血管病研究所所有

目　　次

（老年人新型冠状病毒肺炎防控专辑）

科学建议

新型冠状病毒肺炎诱发的老年多器官功能障碍综合征诊疗专家建议（试行第 1 版）
…… 国家老年疾病临床医学研究中心（解放军总医院），中国老年医学学会，解放军老年医学专业委员会（161）

居家老年人防控新型冠状病毒肺炎的合理膳食建议
…… 景小凡，李晶晶，母东煜，等（174）

述　　评

老年 2019 冠状病毒病的诊疗策略 …… 周飞虎（178）

临床研究

冠状病毒感染相关多器官功能障碍综合征分子机制和干预药物的生物信息学预测及其对新型冠状病毒肺炎的意义
…… 杨波，卢欣，于睿莉，等（182）

冠状病毒肺炎的流行趋势 …… 尹明，胡超，徐国纲，等（187）

山东省新型冠状病毒肺炎老年病例的流行病学特征
…… 李兴超，张文雯，李巾魁，等（191）

综　　述

合并心血管基础疾病的新型冠状病毒肺炎老年患者的临床特点与管理
…… 王威，张颖倩，李中轩，等（195）

新型冠状病毒肺炎疫情下老年人胃肠疾病的管理 …… 李婷婷，万军（199）

老年人新型冠状病毒肺炎的中医药预防策略 …… 高路，陈明骏，仝战旗（203）

新型冠状病毒肺炎疫情下老年糖尿病患者的管理 …… 龚燕平，马丽超，李春霖（208）

老年人病毒性肺炎鉴别诊断 …… 孙丹册，孙军平，宋康兴（212）

新型冠状病毒肺炎疫情期间痴呆患者居家照护的建议 …… 康丰娟，王炜，周波，等（217）

浅析老年人新型冠状病毒肺炎的认识与防范 …… 周朴帆，于恩光，石彦波，等（221）

新型冠状病毒导致多器官功能衰竭的机制探讨 …… 周婧，杨鸣，张铮，等（226）

新型冠状病毒肺炎防疫期老年人口腔健康管理 …… 白阳，胡楠，袁一方，等（229）

病例报告

老年人新型冠状病毒肺炎死亡病例 1 例分析 …… 黄炜，王志权，屈磊，等（233）

老年人新型冠状病毒肺炎 1 例的治疗 …… 唐慧明（235）

管理论坛

新型冠状病毒肺炎疫情给建设和运营老年病专科医院带来的新挑战 …… 王雪萍，杨敏华，李富军（237）

本期责任编辑 王彩霞

本期英文编审 王雪萍 叶大训

本期责任校对 王彩霞

本期责任排版 高 敏

Chinese Journal of Multiple Organ Diseases in the Elderly

Monthly Established in June 2002 Volume 19 Number 3 Mar. 2020

Superintended by

Chinese PLA General Hospital
No. 28, Fuxing Road, Beijing 100853

Sponsored by

Institute of Geriatric Cardiology, Chinese PLA General Hospital

Founding Editor

WANG Shi-Wen, MD, PhD, MCAE

Editor-in-Chief

FAN Li

Associate Editor-in-Chief

CHEN Yun-Dai

Executive Editor

YE Da-Xun

Managing Editor

WANG Xue-Ping

Edited by

Editorial Office of Chinese Journal of Multiple Organ Diseases in the Elderly
No. 28, Fuxing Road, Beijing 100853
Tel: 010-66936756
Fax: 010-66936756
E-mail: zhlndqg@mode301.cn
http://www.mode301.cn

Publication and Distribution

Editorial Office of Chinese Journal of Multiple Organ Diseases in the Elderly,
No. 28, Fuxing Road, Beijing 100853
Tel: 010-66936756
Fax: 010-66936756
E-mail: zhlndqg@mode301.cn

Printed by

Beijing Qingquan Xinguang Printing Co., Ltd.

Post Subscription

Domestic Post Office
Post code: 82-408

CSSN

ISSN 1671-5403
CN 11-4786/R

The copyright in 2020 is reserved by the Institute of Geriatric Cardiology of Chinese PLA General Hospital

Contents

(**Special Issues on Prevention and Control of Coronavirus Disease 2019 for the Elderly**)

Science Advisory

Expert recommendation for diagnosis and treatment of COVID-19-induced multiple organ dysfunction syndrome in the elderly

..... *National Clinical Research Center for Geriatric Diseases (Chinese PLA General Hospital), Chinese Geriatrics Society, Chinese PLA Geriatrics Committee* (161)

Sensible dietary suggestions for home-living elderly for purpose of preventing coronavirus disease 2019

..... *JING Xiao-Fan, LI Jing-Jing, MU Dong-Yu, et al* (174)

Editorial

Diagnosis and treatment strategies of coronavirus disease 2019 for the elderly

..... *ZHOU Fei-Hu* (178)

Clinical Research

Bioinformatics analysis on molecular mechanism and intervention drugs of coronavirus infection-related multiple organ dysfunction syndrome and their significances for coronavirus disease 2019

..... *YANG Bo, LU Xin, YU Rui-Li, et al* (182)

Epidemiological patterns of coronavirus diseases

..... *YIN Ming, HU Chao, XU Guo-Gang, et al* (187)

Epidemiological characteristics of coronavirus disease 2019 in the elderly in Shandong Province

..... *LI Xing-Chao, ZHANG Wen-Wen, LI Jin-Kui, et al* (191)

Review

Clinical characteristics and management of the infection with coronavirus disease 2019 in the elderly patients with underlying cardiovascular diseases

WANG Wei, *ZHANG Ying-Qian*, *LI Zhong-Xuan*, *et al* (195)

Management of gastrointestinal diseases in the epidemic of coronavirus disease 2019 in the elderly

LI Ting-Ting, *WAN Jun* (199)

Prevention strategies of coronavirus disease 2019 for the elderly based on traditional Chinese medicine

GAO Lu, *CHEN Ming-Jun*, *TONG Zhan-Qi* (203)

Management of elderly diabetic patients at the outbreak of novel coronary pneumonia

GONG Yan-Ping, *MA Li-Chao*, *LI Chun-Lin* (208)

Differential diagnosis of viral pneumonia in the elderly

SUN Dan-Ce, *SUN Jun-Ping*, *SONG Kang-Xing* (212)

Family care guidance to caregiver for dementia patients during epidemic period of 2019 novel coronavirus

KANG Feng-Juan, *WANG Wei*, *ZHOU Bo*, *et al* (217)

Awareness of prevention and control of coronavirus disease 2019 in the elderly

ZHOU Pu-Fan, *YU En-Guang*, *SHI Yan-Bo*, *et al* (221)

Mechanistic investigation of multiple organ dysfunction syndrome induced by 2019 novel coronavirus

ZHOU Jing, *YANG Ming*, *ZHANG Zheng*, *et al* (226)

Oral health management in elderly population in epidemic prevention period for coronavirus disease 2019

BAI Yang, *HU Nan*, *YUAN Yi-Fang*, *et al* (229)

Case Report

An analysis of one case of death from infection with coronavirus disease 2019 in the elderly

HUANG Wei, *WANG Zhi-Quan*, *QU Lei*, *et al* (233)

Treatment of novel coronavirus disease 2019 in the elderly, one case report

TANG Hui-Ming (235)

Management Forum

2019 coronavirus disease poses challenge for constructing and operating geriatric hospitals

WANG Xue-Ping, *YANG Min-Hua*, *LI Fu-Jun* (237)

·科学建议·

新型冠状病毒肺炎诱发的老年多器官功能障碍综合征诊疗专家建议(试行第1版)

国家老年疾病临床医学研究中心(解放军总医院),中国老年医学学会,解放军老年医学专业委员会

【关键词】 老年人;新型冠状病毒肺炎;多器官功能障碍综合征;专家建议;试行
【中图分类号】 R592;R544 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.03.038

2019年12月以来,新型冠状病毒肺炎(novel coronavirus pneumonia,NCP)疫情在我国及境外迅速蔓延。通过采取一系列防控救治措施,我国疫情态势得到一定程度的遏制,但国外发病人数仍呈上升趋势。国家卫生健康委员会将NCP纳入法定传染病乙类管理,但采取甲类传染病的预防、控制措施,同时将该病纳入国境卫生检疫法规定的检疫传染病管理,并将其英文名称修订为"COVID-19"[1]。研究显示,该病人群普遍易感,多数患者预后良好,但老年人和有慢性基础疾病者预后差。基于中国境内7万余COVID-19病例的研究发现,>80%的死亡病例是≥60岁的患者,≥80岁高龄老年患者病死率高达14.8%[2,3]。老年COVID-19患者更易进展为重症,重症患者多在发病1周后出现呼吸困难和(或)低氧血症,严重者可快速进展为急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)、脓毒症休克和多器官功能障碍乃至衰竭[3]。

老年多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome in the elderly,MODSE)是指老年人(≥65岁)在器官老化和患有多种慢性疾病的基础上,因感染、创伤、大手术等因素的激发,24 h后序贯或同时发生2个或2个以上器官功能障碍或衰竭的综合征[4,5],病死率>75%[6],严重威胁患者的生命。COVID-19诱发的MODSE(COVID-19 induced MODSE,COVID-19-MODSE)是导致COVID-19危重患者预后不良甚至死亡的重要原因,是临床救治的重点和难点。

为此,国家老年疾病临床医学研究中心(解放军总医院)牵头,联合中国老年医学学会及解放军老年医学专业委员会,在2019年11月发布的《感染诱发的老年多器官功能障碍综合征诊断与治疗中国指南2019》[7]基础上,参考国家卫生健康委员会(以下简称卫健委)和世界卫生组织(World Health Organization,WHO)的有关诊疗方案及临床指南,国内外已经发布的其他病毒感染相关指南、共识、建议,以及相关循证医学证据,联合传染病学、重症医学、感染科、呼吸内科、心血管内科、肾脏病科、老年病科、消化内科、神经内科、血液病科、内分泌科、营养科、临床流行病学、感染防控等十余个领域的专家,制定了《新型冠状病毒肺炎诱发的老年多器官功能障碍综合征诊疗专家建议(试行第1版)》,供各级医院参考。本建议将根据国内疫情防控形势及新的相关诊疗方案及时更新。

1 COVID-19-MODSE的定义

COVID-19-MODSE是指老年人(≥65岁)罹患COVID-19后,序贯或同时出现2个或2个以上器官功能障碍或衰竭的临床综合征。

2 COVID-19-MODSE的诊断、评估与治疗

2.1 COVID-19及COVID-19-MODSE的诊断

参照国家卫健委《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》[8],根据流行病学史、临床表现和病原学证据,确定COVID-19的诊断。

COVID-19需与其他病毒或病原菌引起的上呼吸道感染或肺炎相鉴别,如流感病毒、腺病毒、呼吸道合孢病毒、肺炎支原体等,此外还要排除其他非感染性疾病,如血管炎、皮肌炎、机化性肺炎等。

根据病情严重程度及疾病进展,COVID-19可分为轻型、普通型、重型及危重型4种临床类型。其中,危重型患者因合并呼吸衰竭、休克或其他器官功能衰竭,需尽早收入重症监护病房(intensive care unit, ICU),密切监护,综合多学科联合救治。本建议中MODSE诊断标准参照《感染诱发的老年多器

收稿日期:2020-02-28
基金项目:国家自然科学基金重点项目(81530058);军队保健专项科研课题重点项目(18BJZ32);军队保健专项科研课题(19BJZ25)
通信作者:范利,E-mail:fl6698@163.com

官功能障碍综合征诊治中国专家共识》[9]和《感染诱发的老年多器官功能障碍综合征诊断与治疗中国指南 2019》[7]中相关内容。

2.2 老年人患 COVID-19 的临床特点及高危因素

老年人患 COVID-19 的临床特点包括以下几点[2,10]。(1)老年人为 COVID-19 的易感人群:老年 COVID-19 患者占总确诊人数 31.2%[3];(2)合并基础疾病的老年人易患 COVID-19:全国确诊 COVID-19 中约 25.2%合并≥1 种基础疾病,如冠心病、高血压、糖尿病、脑血管疾病、慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)等,而老年人是上述基础疾病的高发人群,七成以上患有≥1 种慢性基础疾病;(3)老年人 COVID-19 危重型更多:老年人罹患 COVID-19 更容易转为重型和危重型,也更容易出现呼吸困难,ICU 的重症患者中老年人居多[11];(4)老年 COVID-19 患者预后更差[3]:全国 COVID-19 死亡病例中>80%是老年人,≥80 岁粗病死率最高达 14.8%,有合并症患者病死率更高,其中合并心血管疾病病死率 10.5%、糖尿病 7.3%、慢性呼吸道疾病 6.3%、高血压 6.0%。

老年人 COVID-19 重型及危重型的高危因素包括以下几点[12,13]。(1)一般因素:高龄、营养不良、长期卧床(>3 个月)、老年衰弱、免疫功能下降等;(2)基础疾病:免疫功能缺陷、COPD、冠心病、高血压、糖尿病、恶性肿瘤或白血病、肝(肾)衰竭、器官移植等;(3)解剖结构异常或介入干预:中心静脉导管、血液透析、腹膜透析、气管内插管或气管切开、胆道结构异常、近期介入治疗等;(4)药物因素:长期使用抗菌药物、近期使用类固醇激素、免疫抑制剂、非甾体类抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs,NSAIDs)、化疗药物等。

2.3 COVID-19-MODSE 医学监护重点

COVID-19 重型及危重型患者病情进展迅速,病死率高,因此该类型所有患者均应尽快收到或转至有呼吸循环监护和支持治疗条件医院的 ICU,予以 24 h 特别护理,密切观察病情变化。(1)严密监测心电、指脉氧饱和度、血压、脉搏和体温;(2)准确记录 24 h 出入量,观察皮肤温度(表皮灌注程度)、尿量(肾脏)及意识状态(脑),评估器官组织灌注情况;(3)监测血尿便常规、粪便球-杆比、炎症、细胞因子及免疫指标[白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)、C 反应蛋白等]、生化指标(肝肾功能、心肌标志物、电解质等)、凝血功能、血乳酸及动脉血气分析等实验室指标;(4)定期监测肺部 CT 或床旁胸部 X 片等影像学变化,定期监测 COVID-19 核酸变化;(5)床旁超声心动图评估心脏各腔大小、室壁运动状态及左心室射血分数变化;(6)有条件可行无创或有创血流动力学监测,包括动脉压、中心静脉压(central venous pressure,CVP)、肺毛细血管楔压、脉搏指示器持续心输出量(pulse indicator continuous cardiac output,PICCO)等。

根据监测内容,参照《感染诱发的老年多器官功能障碍综合征诊断与治疗中国指南 2019》[7]中脏器功能评估标准,及时准确评价重要器官功能,并制定相应的综合救治措施。

2.4 COVID-19-MODSE 的诊疗措施

在针对 COVID-19 一般治疗(包括病情监测与评估、对症治疗、氧疗、抗病毒治疗等)的基础上,积极防治并发症,治疗基础疾病,预防继发感染,一旦出现呼吸衰竭、休克或其他重要器官功能衰竭迹象,及时进行器官功能支持,启动“以生命支持为核心的多学科综合救治方案”,采用各种可能手段,包括气管插管呼吸支持、主动脉内球囊反搏(intra-aortic balloon pump,IABP)/体外膜肺氧合装置(extracorporeal membrane oxygenation,ECMO)循环支持、肾脏替代治疗(renal replacement therapy,RRT)、人工肝支持系统(artificial liver support system,ALSS)等,尽力挽救患者生命。

2.4.1 一般对症治疗 所有 COVID-19 重型及危重型患者均应给予以下积极的对症支持治疗。

(1)卧床休息,杜绝探视,避免情绪激动及刺激,避免大便干燥。

(2)保证充分热量。当能进食时,给予清淡、易消化而富含营养的饮食,少食多餐;如血流动力学不稳定,吞咽困难或高误吸风险时,需评估胃肠道功能,选择肠内或肠外营养,详见后述营养支持治疗。

(3)维持内环境稳定。除合并循环功能衰竭需快速大量输液进行液体复苏外,COVID-19 重型及危重型患者液体补充应量出为入,动态微调,匀速给予,切忌输液速度过快,并注意监测平均动脉压(mean arterial pressure,MAP)和 CVP[14],避免医源性水负荷过重;同时,注意维持水、电解质及酸碱平衡。

(4)使用质子泵抑制剂(proton pump inhibitor,PPI)防止应激性溃疡和消化道出血,特别是使用糖皮质激素治疗的患者。

(5)体温管理。发热时首选物理降温,包括冰袋、酒精擦拭、水循环降温冰毯等。对于老年患者降温速度宜放缓,一般在 5~8 h 达到目标体温为适宜。如高热体温>38.5℃,可考虑用 NSAIDs,如乙酰氨基酚、布洛芬、阿司匹林等。在发热的重症患者中应用 NSAIDs 需谨慎,尤其在伴有低血压、肝肾功能受损、水钠潴留、胃肠道出血和血小板功能障碍时,需进行安全评估。伴有炎症因子风暴或 ARDS 时,可考虑使用糖皮质激素治疗,参见 2.4.14。

2.4.2 抗病毒治疗 国家卫健委在《新型冠状病

毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》[8]中推荐现阶段可试用以下几种抗病毒药物来治疗COVID-19。

(1)α-干扰素。干扰素不能直接杀灭病毒,但在体内通过启动合成一系列抗病毒蛋白,阻断病毒mRNA与宿主细胞核糖体的相互作用,从而抑制病毒多肽链的合成,影响病毒的组装和释放,具有广谱抑制病毒繁殖作用。α-干扰素治疗COVID-19,用法为成人每次500万U或相当剂量,加入灭菌注射用水2 ml,雾化吸入,2次/d。

(2)洛匹那韦/利托那韦复方制剂。洛匹那韦通过结合病毒蛋白酶,阻止病毒成熟,抑制病毒进入细胞后形成新病毒,从而减少其传染性;利托那韦主要通过抑制肝脏对洛匹那韦的代谢,提高其血药浓度,从而发挥协同作用。用法为200 mg/50 mg/粒,2粒/次,2次/d,疗程≤10 d。治疗中注意观察相关腹泻、恶心、呕吐、肝功能损害等不良反应和其他药物的相互作用。

(3)利巴韦林。利巴韦林是一种广谱的核苷类抗病毒药物,通过干扰病毒复制所需的RNA代谢,对多种DNA和RNA病毒发挥抑制作用。体外抗病毒活性实验证明,利巴韦林对1 b型丙肝病毒(hepatitis C virus,HCV),严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus,SARS-CoV)和COVID-19的抑制活性在同一个水平上,因此预测利巴韦林联合干扰素对COVID-19有效,但仍缺乏临床有效的有力证据。利巴韦林治疗COVID-19,用法为成人500 mg/次,2~3次/d,静脉输注,疗程≤10 d。建议与干扰素或洛匹那韦/利托那韦联合应用。

(4)阿比多尔。阿比多尔是一种抗流感病毒药物,主要是与流感病毒的血凝素结合,从而阻断流感病毒进入宿主细胞。体外研究表明,它对SARS-CoV和埃博拉病毒(Ebola virus, EBOV)具有一定的抑制活性。推荐该药用法为成人200 mg,3次/d,疗程≤10 d。

要注意上述药物的不良反应、禁忌证以及与其他药物的相互作用等。在临床应用中,需进一步评价目前所有试用药物的疗效。不建议同时应用≥3种抗病毒药物。出现不可耐受的毒副作用时应停止使用相关药物。

2.4.3 呼吸支持 COVID-19部分病例可发生ARDS,甚至引起死亡。呼吸功能不全和ARDS的诊断标准及严重程度分级参见《感染诱发的老年多器官功能障碍综合征诊断与治疗中国指南2019》[7]。COVID-19患者应该根据其缺氧程度个体化选择呼吸支持技术。对于轻中度缺氧的患者,可以首选鼻导管、面罩、经鼻高流量氧疗或无创通气(non-invasive ventilation,NIV)进行呼吸支持,中重度缺氧可选择NIV、有创机械通气或ECMO。加强呼吸支持技术的规范化应用以及预防相关的院内交叉感染是COVID-19患者呼吸管理的关键。

(1)氧疗。COVID-19呼吸功能不全患者尽早给予鼻导管或面罩吸氧,纠正低氧血症,维持血氧饱和度(oxygen saturation,SpO_2)≥95%;伴COPD患者SpO_2需维持>90%。普通氧疗时不需要进行吸入气体的湿化,以免增加气溶胶的产生。鼻导管吸氧时应嘱患者佩戴外科口罩或简单开放面罩。当患者接受标准氧疗后呼吸窘迫无法缓解,静息状态下SpO_2<93%、氧分压(partial pressure of oxygen,PaO_2)/吸氧浓度(fraction of inspiration oxygen,FiO_2)<300 mmHg、呼吸频率>25次/min或影像学进展明显时,尽早更换其他呼吸支持方式。

(2)经鼻高流量氧疗或NIV。轻中度低氧血症(100 mmHg ≤PaO_2/FiO_2<300 mmHg,pH≥7.3);无紧急气管插管征;生命体征相对稳定患者可以谨慎应用经经鼻高流量氧疗(high flow nasal cannula,HFNC),但要做好随时更换为无创或有创正压通气的准备。NIV治疗ARDS效果的荟萃分析发现,NIV的应用时机非常关键,应在低氧血症程度较轻时开始使用。在启动NIV后1~2 h内监测患者病情无改善甚至恶化,应当及时进行气管插管和有创机械通气。NIV和HFNC均为高流速,存在呼吸飞沫播散的风险,治疗时注意医院感染风险。HFNC治疗应使用一次性的高流量鼻塞和管路,COVID-19患者佩戴外科口罩。NIV需要严格控制医疗环境,确保NIV连接方式佩戴良好,不建议使用湿热交换器进行气道湿化,并时刻警惕和监测医务人员的感染风险。

(3)有创机械通气。COVID-19患者出现进行性加重的低氧血症、呼吸困难或窘迫症状,或者出现二氧化碳潴留[CO_2分压(partial pressure of carbon dioxide, $PaCO_2$)>45 mmHg],或者血流动力学不稳定时,应立即考虑早期气管插管有创正压通气。有创通气建立后为密闭管路,通过在呼吸机回路中加用细菌/病毒过滤器、特别是在呼气端可降低飞沫播散风险。

COVID-19患者人工气道建立的原则是最大程度降低患者呛咳及飞沫传播的机会,首选经口气管插管,尽量避免气管切开。进行插管操作时,操作者按三级防护标准,尽量选择经口气管插管,同时应用镇静、镇痛药物,必要时使用肌松剂。如无负压病房,气管插管操作后房间应及时进行通风。应用密闭式吸痰管进行痰液引流,按需吸痰,避免频繁吸痰导致患者呛咳。使用一次性呼吸机管路,无需常规更换,呼气端放置细菌/病毒过滤器。有创机械通气的具体管理策略可以参见《感染诱发的老年多器官功能障碍综合征诊断与治疗中国指南2019》[7]。

①机械通气模式。ARDS患者进行机械通气时,临床医务人员应当根据个人经验选择压力控制

通气(pressure control ventilation,PCV)或容量控制通气(volume control ventilation,VCV)模式。使用过程中注意评估患者病情,并进行个体化的参数设置,如潮气量(tidal volume,VT)、呼气末正压(positive end expiratory pressure,PEEP)、平台压、吸气流量、吸气时间和 FiO_2 等参数。

②肺保护性通气策略。对 ARDS 患者进行机械通气时建议采用肺保护性通气策略,即小潮气量(4~8 ml/kg)和低平台压力(<30 cmH_2O),允许性高碳酸血症策略进行机械通气,保证 pH>7.25 即可。根据 2019 年英国重症医学会 ARDS 指南,小潮气量联合高 PEEP 通气显著降低了 ARDS 患者 28 d 病死率、ICU 病死率和住院病死率[15]。2017 年日本 ARDS 指南也指出,尽管肺保护性通气策略可能导致高碳酸血症,但增加了 ARDS 患者无机械通气辅助时间,最终获益大于风险[16]。存在人机不同步时,应当及时使用镇静镇痛药物及肌松剂。

③PEEP。对 ARDS 患者提高 PEEP 可以防止肺泡塌陷,有利于血气交换。避免呼吸末肺泡塌陷有助于在使用相对较高平台压时最大程度地降低呼吸机相关性肺损伤(ventilator associated lung injury,VALI)。对于 ARDS 患者,大多加用 8~15 cmH_2O 的 PEEP 即可;对于老年患者加用过高 PEEP 需谨慎,注意观察其对血压和心输出量的影响,目前关于 ARDS 机械通气最佳 PEEP 水平选择尚不清楚。建议根据肺的可复张性调节 PEEP 水平,若患者出现下列情况之一,即可认为肺可复张性高:1)PaO_2/FiO_2 在 PEEP 5 cmH_2O 时 < 150 mmHg;2)PEEP 由 5 cmH_2O 增加至 15 cmH_2O 20 min 后,患者出现 PaO_2 增加、呼吸系统顺应性增加或死腔量降低之中的 2 条以上。对于肺泡可复张性较差的患者,建议给予低水平 PEEP 设置;相反,应给予高水平 PEEP 设置[17]。

④俯卧位通气。推荐对中重度 ARDS 患者使用俯卧位通气,尤其适用于 PaO_2/FiO_2<150 mmHg 患者。俯卧位通气可降低胸膜腔压力梯度,提高胸壁顺应性,促进分泌物的清除,从而改善 ARDS 患者的通气。在人力资源充足的情况下,每天应当至少进行 12 h。

⑤肺复张。不推荐常规进行肺复张(recruitment maneuvers,RM);但中重度 ARDS 患者机械通气时可以考虑使用 RM,以减少肺不张,增加呼气末肺容积,打开塌陷的肺组织,增加参与通气的肺泡单位数量,减少肺内分流和增加肺顺应性[18]。对伴血容量不足或休克的 ARDS 患者使用 RM 需谨慎。

⑥机械通气患者镇静镇痛及肌肉松弛药物的使用及谵妄的管理。ARDS 机械通气患者是否保留自主呼吸颇有争议,需结合呼吸衰竭的严重程度、人机协调性等因素选择合理的镇静镇痛策略。器官功能相对稳定或恢复期的患者,可给予浅镇静、保留自主呼吸。但对处于应激急性期或器官功能不稳定的患者,宜给予较深镇静以保护器官功能。早期神经肌肉阻滞剂有助于限制患者过强的自主呼吸驱动,但须在充分镇痛镇静治疗基础上应用,其在 ARDS 的应用亦无定论,不推荐作为常规用药[19]。

谵妄在 ICU 患者中常见,发生率约 30%~50%,接受机械通气的患者该比例可高达 50%~75%[20]。关于谵妄的药物预防及治疗,推荐使用右美托咪定治疗成人机械通气患者的谵妄[21]。2018 年 AJRCCM 发表的研究结果表明,夜间给予小剂量镇静药物右美托咪定可以预防 ICU 患者的谵妄[22]。

(4)气道分泌物的管理。气道分泌物的大量产生可导致 NIV 失败或有创机械通气患者的通气状况恶化。增加分泌物清除效率可以通过 2 种不同的机制实现[23]。①分泌物溶解或松动法。COVID-19 人工气道患者一般不建议给予雾化吸入促进分泌物溶解,以免刺激引发咳嗽导致呼吸道飞沫及气溶胶污染医务人员及环境。如确需进行雾化吸入治疗时,首选振动筛孔雾化器,安置于湿化罐的进气端并无需取下。或者使用带同步吸气功能的呼吸机,在呼吸机呼气端口放置细菌/病毒过滤器,可以减少呼出气溶胶对医务人员的感染风险以及对呼吸机精密部件的影响。此外,可以通过分泌物松动、及体位引流来扩大胸腔内容积,增加最大呼气流量。机械通气后自主呼吸时的振荡疗法也对分泌物溶解和松动有效[24],但不推荐中重度 ARDS 及合并中重度心力衰竭的患者常规使用[25-29]。②提高气道对分泌物的清除。促进分泌物从气道排出的措施包括扩大胸腔内容积、加强最大呼气流量、增加呼气量、气管内吸痰 4 种[24]。对一部分患者通过导管进行盲吸和支气管镜下吸取分泌物,能够直接地将气管内分泌物排出体外,但操作前需进行评估,确定其可操作性和患者耐受性。

对气道开放 COVID-19 患者进行的任何气道管理操作,需注意防控交叉感染和医务人员感染,具体措施详见《成人重症新型冠状病毒肺炎患者气道管理推荐意见(试行)》。雾化治疗的注意事项建议参阅《针对新型冠状病毒感染患者的雾化吸入治疗的建议》[30]。

2.4.4 循环支持 COVID-19 重型或危重型患者并发循环衰竭的早期临床表现有烦燥不安、面色苍白或紫绀、冷汗、心率快、脉搏细速等,严重者可出现意识淡漠、点头样呼吸、皮肤花斑、尿量减少[<0.5 L/(kg·h)]等,如同时出现系统性低血压[定义为收缩压<90 mmHg,或较基线下降≥40 mmHg,或 MAP<65 mmHg],血乳酸升高或碱缺失,可诊断循环衰竭。

所有 COVID-19 危重型患者建议采用无创(有创)血流动力学监测,早期发现循环衰竭,并指导早期有效液体复苏,尤其是合并心功能不全的患者,应根据血流动力学监测(如脉压、每搏输出量变异率等动态监测指标,或动脉压、心率等静态监测指标等)来指导液体复苏[31-33]。循环衰竭患者的治疗措施包括以下几种。

(1)尽早充分液体复苏。对存在循环衰竭的 COVID-19-MODSE 患者尽早采取液体复苏。首选晶体液、尤其是平衡盐溶液进行初始复苏和扩容[34,35]。推荐初始复苏的目标是维持 MAP>65 mmHg,高血压患者 MAP>80 mmHg,以确保器官充分灌注。CVP 维持在 8~12 cmH_2O[36-39],以维持跨肾灌注压,保护肾功能。需要注意的是,如同时应用 PEEP 通气,测定 CVP 时应注意对 PEEP 的影响。心肾损害高风险的老年人群,液体复苏过多过快会导致液体积聚,加重心肾功能负担[40,41]。可考虑使用补液试验或被动抬腿试验评估患者的容量反应性。容量复苏后血流动力学仍不稳定者,应当在 CVP、有创动脉压监测下进行精细的液体治疗。老年 ARDS 患者应当考虑限制性液体策略[42]。无休克的 ARDS 患者推荐每日总液体平衡减少 500~1 000 ml[43]。

(2)血管活性药物。推荐去甲肾上腺素(norepinephrine,NE)作为首选缩血管药物,NE 的常用剂量 0.1~0.2 μg/(kg·min),建议通过中心静脉使用,防止渗漏至皮肤和皮下组织,导致缺血坏死;当需要使用更多缩血管药物来维持血压时,应当考虑联合应用小剂量血管加压素(0.01~0.03 U/min),但应避免单独使用血管加压素[44]。

(3)正性肌力药。当出现心力衰竭或持续组织灌注不足时,在充分液体复苏以及 MAP 达标的情况下,应当考虑短期应用多巴酚丁胺,以增加心输出量,维持重要器官的功能[45]。

(4)机械循环辅助装置。对于常规治疗无效的危重型患者,尤其是合并急性心力衰竭(acute heart failure,AHF)或心源性休克患者,有条件者可短期(数天至数周)应用机械循环辅助治疗,包括 IABP、经皮心室辅助装置、体外生命支持装置和 ECMO。有研究显示,联合应用 ECMO 和 IABP,有助于改善重症 AHF 患者的预后[46]。但在高龄老年心力衰竭患者中,应用 ECMO 需慎重[47]。①IABP。对于血流动力学不稳定,应用液体复苏或大剂量血管活性药物仍不能维持有效循环者,或并发暴发性心肌炎、AHF 患者,建议尽早使用 IABP,以增加每搏输出量,增加前向血流,增加体循环灌注,同时降低心脏收缩时的后负荷,减少心脏做功,帮助患者度过急性期。②ECMO。根据国家卫健委制定的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》(试行第七版)[8]建议,对于常规治疗无效的危重型患者可采用 ECMO 作为挽救性治疗。COVID-19 危重型患者病程进展较快,如果患者经过规范的 ARDS 标准治疗仍然难以改善低氧状态,在缺氧造成多器官损伤或呼吸机设置过高之前及时启动 ECMO[48]。根据辅助器官的不同,ECMO 主要有静脉-静脉(VV)和静脉-动脉(VA)两种模式。VV-ECMO 适用于单纯呼吸衰竭的患者,VA-ECMO 可以同时提供循环支持和呼吸支持。COVID-19 患者中,部分患者同时并发心肌炎,严重者同时合并循环功能障碍。这类患者多合并明显的心肌损伤,伴随以肌钙蛋白为主的心肌酶谱明显增高。当这类患者合并出现心源性休克或者出现心脏骤停时需选择 VA-ECMO 模式辅助,并根据患者具体病情选择合适的插管部位[48]。

需要注意的是,存在严重免疫抑制、无法恢复的神经系统损伤或呼吸系统恶性肿瘤、年龄>70 岁者应慎重使用 ECMO。存在严重出血或有全身抗凝剂使用禁忌证的患者禁用 ECMO。就现有小样本资料显示,COVID-19 患者使用 ECMO 抢救存活率不高,且老年患者获益有限,因此 COVID-19-MODSE 患者应用 ECMO 需仔细评估全身状况,平衡获益与风险,谨慎选用。

2.4.5 RRT RRT 的主要作用包括:(1)通过对流、弥散或吸附作用,清除各种小分子毒素,清除各种水溶性炎性介质,下调炎症反应,减轻器官损伤程度;(2)清除组织水肿,改善组织氧供和器官功能;(3)纠正严重的水、电解质及酸碱平衡紊乱,维持内环境稳定。

虽然传统的 RRT 治疗适应证为少尿、无尿、高钾血症、严重代谢性酸中毒、氮质血症等[49,50],但对于炎症因子风暴、暴发性心肌炎,特别是伴有急性左心功能不全、容量负荷过重的患者,应尽早考虑使用,循环衰竭和休克不是此项治疗的绝对禁忌证。COVID-19-MODSE 患者 RRT 模式以及抗凝模式的选择参照《感染诱发的老年多器官功能障碍综合征诊断与治疗中国指南 2019》中相关内容[7]。脓毒症患者临床上还可以采用血液灌流、血浆炎性因子吸附等不同模式的 RRT 治疗方式。对于血流动力学不稳定、合并肝衰竭、急性脑损伤或广泛脑水肿的 COVID-19-MODSE 患者,应当考虑持续性 RRT(continuous RRT,CRRT)。CRRT 的推荐治疗剂量为 25~30 ml/(kg·h)。

2.4.6 ALSS ALSS 简称人工肝,是治疗肝衰竭的有效方法之一。COVID-19 因病毒感染、药物、免疫应激、毒素、休克、充血性心力衰竭等原因,可并发肝功能衰竭。

人工肝的适应证包括各种原因引起的肝衰竭早中期,未达到肝衰竭诊断标准、但有肝衰竭倾向者,

也可考虑早期干预。但伴有严重活动性出血或弥散性血管内凝血(diffuse intravascular coagulation,DIC)者,对血浆、白蛋白过敏者,严重呼吸循环功能衰竭、血流动力学不稳定者禁忌使用。

2.4.7 COVID-19 相关心肌损害 COVID-19 患者有一定比例心脏受累的临床表现。据初步统计,约20%的重症患者出现心脏损伤,甚至是重症心肌炎。COVID-19 相关心肌损害除了病毒感染对心肌的直接损伤外,还与氧供需失衡相关的心肌损伤,心力衰竭、房颤、肺栓塞等心脏疾病,脓毒症、肾功能损伤和脑卒中等全身性疾病有关。

COVID-19 相关心肌损伤是指新型肺炎确诊或疑似患者中,出现心肌损伤标志物[肌钙蛋白(cardiac troponin, cTN)]升高和(或)降低>第 99 百分位上限(upper reference limit,URL),且无心肌缺血的临床证据,可伴 B 型利钠肽(B-type natriuretic peptide,BNP)或 N 末端 B 型利钠肽原(N-terminal pro-BNP, NT-proBNP)水平升高[51]。

COVID-19 相关心肌损伤临床表现具有非特异性,可出现气短、呼吸困难、胸闷或胸痛等(肺炎累及胸膜也可以出现),窦性心动过速特别是夜间心动过速、心率增快与体温升高不相称(>10 次/℃),可作为诊断的重要线索。部分患者迅速发生急性左心衰竭或心源性休克,出现肺循环瘀血或休克表现。少数发生晕厥或猝死[6]。实验室检查出现 cTN 升高和(或)降低>URL,并排除急性冠状动脉综合征后,即可明确诊断。

治疗除了针对病毒感染相关的处理、呼吸及循环支持外,还可考虑以下措施[51]。(1)糖皮质激素。目前没有充分的循证医学证据支持应用糖皮质激素,仍需谨慎应用。但如存在暴发性心肌炎等炎症因子风暴现象,可考虑早期足量给予糖皮质激素治疗。(2)改善心肌能量代谢。磷酸肌酸钠 1 g/次,1~2 次/d,在 30~45 min 内静脉滴注;辅酶 Q10 片 10 mg/次,口服,3 次/d[10];曲美他嗪 20 mg/次,口服,3 次/d。(3)大剂量维生素 C。维生素 C 可以抑制肺部炎症后氧化应激反应,减轻炎症过度反应。部分学者建议对重型和危重型患者分别采用 6 g/d 及 12 g/d 的剂量静脉滴注,1 次/d,疗程 15~30 d。(4)积极处理并发疾病。如 AHF、心律失常、心源性休克等。可按具体疾病诊疗规范进行处理。

2.4.8 COVID-19 诱发 AHF 的治疗 COVID-19 诱发 AHF 的诊断可参考《感染诱发的老年多器官功能障碍综合征诊断与治疗中国指南 2019》[7]中相关标准。对于确诊 AHF 患者,根据淤血和外周组织低灌注情况进行“冷暖湿干”分型,分型方法参考“中国急性心力衰竭急诊临床实践指南(2017)”[52]。可行以下治疗。

(1)利尿。有液体潴留证据的 AHF 患者尽早使用利尿剂,首选袢利尿剂;存在利尿剂抵抗的老年 AHF 患者,可以考虑袢利尿剂与噻嗪类利尿剂合用;常规利尿剂治疗效果不佳、有低钠血症或有肾功能损害倾向患者可考虑早期加用加压素 V_2 受体拮抗剂托伐普坦;有条件者也可考虑行血液超滤治疗。

(2)扩血管治疗。临床常用的扩血管药物有硝酸酯类、重组人利钠肽等。硝酸酯类(硝酸甘油、单硝酸异山梨酯注射液等)兼具扩张动静脉的作用,从而能够快速减低心脏前、后负荷,并能增加心搏量。血管扩张剂尤其适用于伴有血压升高的 AHF 患者,禁用于收缩压<90 mmHg 者,伴有二尖瓣或主动脉瓣狭窄的患者慎用[53]。硝酸酯类药物适用于 AHF 合并高血压、冠心病心肌缺血、二尖瓣反流的患者[54]。紧急时亦可选择舌下含服硝酸甘油。

重组人利钠肽的结构与人体产生的 BNP 完全相同,可通过扩张静脉和动脉(包括冠状动脉),降低心脏的前、后负荷;同时具有一定的促进钠排泄、利尿及抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)和交感神经系统的作用,从而在兼具利尿、扩血管作用的同时,阻止 AHF 演变中的恶性循环。研究显示,该药可明显改善老年 AHF 患者血流动力学和呼吸困难的相关症状[55]。老年急性失代偿性心力衰竭患者应当考虑重组人利钠肽治疗。

(3)强心药物。左西孟旦是一种钙增敏剂,与 cTnC 结合产生正性肌力作用,不影响心室舒张,也不增加氧耗,还具有扩张血管的作用。COVID-19 诱发 AHF 患者可考虑静脉应用左西孟旦,但仅建议在 MAP 已达标的患者中使用。

洋地黄类药物可轻度增加心输出量,降低左心室充盈压和改善症状。主要适应证是心房颤动伴快速心室率(>110 次/min)的 AHF。使用剂量为西地兰 0.2~0.4 mg 缓慢静脉注射,2~4 h 后可再用 0.2 mg,但急性心肌梗死后 24 h 内应尽量避免使用。

(4)改善心力衰竭预后的药物。慢性心力衰竭患者出现失代偿和心力衰竭恶化,如无血流动力学不稳定或禁忌证,可继续应用原有的改善心力衰竭预后的药物治疗,包括 β 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂等,已长期使用血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor,ACEI)/血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker,ARB)治疗的心力衰竭患者不建议停用,以免加重病情,但如果出现血管神经性水肿的患者建议停用。血流动力学不稳定(收缩压<85 mmHg,心率<50 次/min)、血钾>5.5 mmol/L 或伴有严重肾功能不全的 AHF 患者,则应考虑暂时停用上述药物。β 受体阻滞剂在 AHF 患者中可继续使用,但并发心源性休克时应

停用。对于新发心力衰竭患者,在血流动力学稳定后,应给予改善心力衰竭预后的药物。

2.4.9 COVID-19诱发急性肾损伤的评估与治疗 COVID-19危重症患者应密切监测肾功能,并精确记录尿量的变化,建议应用KDIGO标准诊断急性肾损伤(acute kidney injury,AKI)。当48 h内出现血清肌酐(serum creatine,SCr)水平升高>0.3 mg/dl(26.5 μmol/L)、和(或)SCr在7 d内上升至≥1.5倍基线值的水平,和(或)尿量≤0.5 ml/(kg·h)并持续≥6 h等情况时,提示存在AKI。对于伴有衰弱/肌少症的老年患者,建议采用血清胱抑素评估肾功能。同时应加强老年人肾小管间质损伤和肾小管功能的监测,如电解质及酸碱平衡、尿N-乙酰β-D氨基葡萄糖苷酶(N-acetyl beta-D amino glucosidase,NAG)、尿液渗透压、尿糖、尿酸化功能等[9]。

COVID-19患者合并脱水状态或容量不足、休克、使用高PEEP参数的机械通气、应用肾毒性药物、伴有AKI病史等情况时,发生AKI风险增高,需早期防治AKI的发生,其中维持有效循环容量及肾脏灌注、避免应用肾毒性药物、避免过度利尿、及时纠正代谢性酸中毒及电解质紊乱等尤为重要,此外,不推荐应用小剂量多巴胺预防或治疗AKI。

当出现严重AKI、肾脏功能不能满足全身治疗需求时,应当考虑启动RRT治疗,如出现危及生命的水、电解质及酸碱平衡紊乱,需紧急启动RRT。

2.4.10 COVID-19诱发胃肠功能障碍的评估与治疗 参照"多器官功能障碍综合征病情分期诊断及严重程度评分标准(95庐山标准)"[56]及"重症患者急性胃肠损伤分级(acute gastrointestinal injury,AGI)标准"[57]对胃肠功能障碍进行评估。胃肠功能障碍的治疗主要包括以下方面。(1)推荐加强保护胃肠黏膜屏障功能的完整性。(2)防治消化道出血:首选PPI作为预防和治疗上消化道出血的药物;发生上消化道大出血、药物治疗无效时,若条件允许,推荐行床旁胃镜检查,明确出血原因,必要时给予内镜下相应治疗,开展内镜诊疗建议遵循"中华医学会消化内镜学分会在新型冠状病毒感染防控期间对消化内镜诊疗工作的指导意见"[58]。(3)腹泻患者注意进行粪便难辨梭菌毒素和大便球杆比检测,对难辨梭菌感染(clostridium difficile infection,CDI)的患者,推荐口服甲硝唑和万古霉素等窄谱抗生素[59];益生菌辅助治疗可以显著改善初发CDI患者的腹泻症状[60]。

2.4.11 COVID-19诱发肝功能障碍的评估与治疗 推荐用总胆红素对肝功能障碍及其严重程度进行评估,从正常到功能衰竭依次分为0~4级[61]。肝功能障碍的治疗包括以下几点。(1)积极控制感染及原发病,防治肝衰竭。(2)避免应用易致肝损伤的药物,如必须应用,应适当减量。(3)根据实际情况对症选用改善肝功能、促进肝细胞再生修复、增强肝解毒能力等药物。(4)根据老年患者肝功能状态个体化调整用药方案。(5)中重度肝衰竭患者可考虑人工肝治疗;肝性脑病患者需积极进行降氨、补充支链氨基酸治疗[62]。

2.4.12 COVID-19诱发血液系统功能障碍的评估与治疗 (1)DIC。根据中华医学会《弥散性血管内凝血诊断中国专家共识》(2017年版)[63]的诊断积分系统,进行DIC诊断。一旦确诊DIC,对于血小板<10×10^9/L、伴有自发性出血的患者,大出血或需要急诊手术而血小板<50×10^9/L的患者,推荐输注血小板。实验室检查凝血酶原时间(prothrombin time,PT)、部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time,APTT)延长(>正常值的1.5倍)或纤维蛋白原(fibrinogen,FIB)下降(<1.5 g/L)且伴有活动性出血的DIC患者,推荐输注新鲜冰冻血浆或冷沉淀[63]。(2)贫血。在血红蛋白≤70 g/L时,推荐输注红细胞,但要尽快明确贫血病因,尤其需要排除急性出血等原因。如果存在心肌缺血、严重低氧血症,应当考虑维持血红蛋白≥100 g/L。对于脓毒症相关贫血,应当考虑尽早使用促红细胞生成素,当血红蛋白达到120 g/L时,减量或停止使用,以免增加发生血栓的风险[64]。(3)血小板减少。当血小板计数≤10×10^9/L、并存在出血高风险时,推荐预防性输注血小板。存在活动性出血时,血小板需要达到≥50×10^9/L。当血小板<75×10^9/L时,应当考虑注射重组人血小板生成素(recombinant human thrombopoietin,rhTPO),直至血小板数量连续2 d增加量超过50×10^9/L,停止注射。(4)淋巴细胞缺乏。目前尚缺乏淋巴细胞缺乏的治疗手段。可试用粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor,G-CSF)5 μg/(kg·d)皮下注射,临床效果有待验证。

2.4.13 COVID-19诱发中枢神经系统功能障碍的评估与治疗 COVID-19患者意识障碍的评估方法包括:应用Glasgow昏迷评分量表(Glasgow coma scale,GCS)对昏迷程度进行量化评估;应用意识模糊评估法(confusion assessment method,CAM)进行谵妄的快速筛查[65]。

谵妄的预防及治疗包括以下方面。(1)推荐采用非药物方法预防谵妄的发生。包括加强对医护人员进行相关知识的教育,进行谵妄病因的评估,避免使用可能引起谵妄的药物,使用非阿片类药物减轻疼痛等[66,67]。(2)不推荐对活动抑制型谵妄患者进行药物治疗。对于严重激越行为和危害到自身或他人安全的活动亢进型谵妄患者,非药物治疗措施无效时,应当考虑给予抗精神病药物治疗,如氟哌啶

醇、奥氮平、富马酸喹硫平等,使用方法参见《感染诱发的老年多器官功能障碍综合征诊断与治疗中国指南 2019》[7]中相关内容。

癫痫和急性症状性癫痫发作的治疗包括以下方面。(1)推荐老年癫痫患者使用新型抗癫痫药物(antiepileptic drugs,AEDs),如拉莫三嗪、左乙拉西坦[68]。(2)全面性惊厥性癫痫持续状态(generalized convulsive status epilepticus,GCSE)的治疗分为 3 个阶段。在无静脉通道的情况下,推荐使用咪达唑仑肌肉注射;如有静脉通道,推荐静脉推注地西泮;如果不能控制发作,第二阶段和第三阶段应当考虑静脉用丙戊酸钠,或静脉用咪达唑仑、丙泊酚等药物。(3)不推荐因代谢紊乱、药物或药物戒断所致的急性症状性癫痫发作患者给予长期口服 AEDs 治疗。对于应用美罗培南等碳青霉烯类抗菌素治疗的癫痫患者,应避免应用丙戊酸钠治疗,因其显著降低丙戊酸钠的血药浓度[69]。

2.4.14 免疫调节治疗 COVID-19 是 2019-nCoV 病毒感染引发机体免疫应答过激的一种免疫疾病,即细胞因子风暴,是一种炎症的过激表现,发生在肺部的细胞因子风暴阻断了肺组织气血交换功能,造成呼吸衰竭。细胞因子风暴是 COVID-19 患者致死的主要原因,一旦发生可迅速引起单个或多个器官功能衰竭,最终威胁生命。研究表明,IL-6 是引发 COVID-19 患者炎症风暴中的一个关键炎症因子,可作为病情恶化的临床警示指标。炎症因子风暴过后,机体可能出现免疫调控紊乱,导致广泛的免疫抑制。针对 COVID-19-MODSE 患者免疫紊乱的不同表现,免疫调节的治疗重点有所不同。

(1)炎症风暴的治疗。①糖皮质激素。糖皮质激素具有抗炎、抗免疫、抗休克及调节三大物质代谢等多重药理作用,其可减少内源性致热源释放,发挥降温作用;通过抑制巨噬细胞和免疫因子与其受体结合后启动抗炎因子,发挥对病毒感染和慢性炎症的治疗效果。对于以下患者建议使用糖皮质激素:1)符合 COVID-19 重型或危重型患者可早期使用;2)高热(体温 39℃)持续不退;3)影像学提示>30%肺叶受累;或 48 h 复查肺部 CT 提示进展超过 50%。以上患者临床表现提示机体处于炎症反应过度激活状态,有使用糖皮质激素适应证。建议剂量不超过相当于甲泼尼龙 1~2 mg/(kg·d),疗程 3~5 d。超大剂量、长时间使用糖皮质激素会影响机体的免疫系统,延缓机体对 2019-nCoV 的清除,另外还可引起代谢紊乱、二重感染、骨质坏死等严重副作用,增加后续治疗难度。

②血液净化治疗/免疫吸附。炎症因子风暴患者应尽早给予血液净化治疗。血液净化治疗的主要目的是过滤去除毒素和细胞因子。合并肾功能损伤或心力衰竭心脏负荷重时,最好能早期积极应用血液净化治疗。

免疫吸附(immunoadsorption,IA)疗法是一种血液净化技术,是将高度特异性的抗原、抗体或有特定物理化学亲和力的物质(配体)与吸附材料(载体)结合制成吸附剂(柱),选择性地清除血液中的致病因子从而达到净化血液、缓解病情的目的。存在炎症因子风暴的患者有条件时可试用 IA 疗法。目前虽无临床试验的证据,但从既往小样本暴发性心肌炎的临床研究表明,IA 疗法可改善患者心脏功能、临床表现、血液动力学参数,提高运动耐力,改善心功能。对有高炎症反应的危重患者,有条件的可考虑使用血浆置换、吸附、灌流、血液(血浆)滤过等体外血液净化技术。

③托珠单抗治疗。对于双肺广泛病变者及重型患者,且实验室检测 IL-6 水平显著升高者,可试用托珠单抗治疗。首次剂量 4~8 mg/kg,推荐剂量为 400 mg,0.9%生理盐水稀释至 100 ml,输注时间>1 h;首次用药疗效不佳者,可在 12 h 后追加应用 1 次(剂量同前),累计给药次数最多为 2 次,单次最大剂量不超过 800 mg。注意过敏反应,有结核等活动性感染者禁用[8]。老年患者应用托珠单抗治疗需评估临床效果及心血管副作用。

(2)免疫支持治疗 建议 COVID-19-MODSE 老年患者进行细胞和体液免疫功能评估(自然杀伤细胞、T 细胞亚群、血浆免疫球蛋白测定),如免疫功能低下,可以考虑启动免疫支持治疗。目前尚缺乏免疫支持疗法对 COVID-19 治疗有效性的充分证据,有待更多的临床研究验证。COVID-19 免疫支持治疗可试用静脉注射用丙种球蛋白、人血白蛋白、胸腺肽等。另外,康复者血浆中含有的特异性抗体也可作为一种被动免疫,用于病情进展较快、重型和危重型患者。用法用量参考《新冠肺炎康复者恢复期血浆临床治疗方案(试行第二版)》[70]。

2.4.15 中医中药 COVID-19 属“疫”病范畴,各地可根据病情、当地气候特点、以及患者的不同体质等情况,辨证施治。确诊 COVID-19 重型或危重型患者,推荐根据不同的中医辨证结果,选用国家卫健委和国家中医药管理局联合下发的《关于推荐在中西医结合救治新型冠状病毒感染的肺炎中使用“清肺排毒汤”的通知》(国中医药办医政函[2020]22 号)中相应的清肺排毒汤剂,在危重型患者的救治中结合患者实际情况合理使用。涉及到超药典剂量,应当在医师指导下使用。

也可根据个体情况,联合使用中药注射剂,《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》中推荐使用的中药注射剂有:喜炎平注射液、热毒宁注射液、痰热清注射液、血必净注射液、醒脑静注射液、参麦

注射液、生脉注射液等[8]。使用需遵照药品说明书,从小剂量开始,逐步辨证调整,注意观察药物不良反应。

2.4.16 抗菌药物 COVID-19患者不建议常规预防性使用抗菌药物。如出现下述情况需经验性使用抗菌药物:咳痰增多,尤其是出现黄脓痰;体温升高,且不能用原发疾病加重解释;白细胞、中性粒细胞显著升高;降钙素原(procalcitonin,PCT)≥0.5 ng/ml;病毒感染无法解释的氧合恶化或循环障碍及其他提示细菌感染的病情改变。避免盲目或不恰当使用抗菌药物,尤其是联合使用广谱抗菌药物。

2.4.17 营养支持治疗 COVID-19重型患者,应根据NRS2002评分进行营养风险筛查。营养支持治疗主要推荐以下几个内容。

(1)推荐COVID-19-MODSE患者血流动力学稳定后尽早启动肠内营养。除非患者血流动力学不稳定、复苏不充分或者胃肠道没有消化功能,肠内营养支持应该在收入ICU后尽早进行,推荐24~48 h内进行肠内营养[71-75]。

(2)推荐给予COVID-19-MODSE患者恰当的肠内营养途径及肠内营养处方。肠内营养途径包括经口和管饲,当出现吞咽困难以及高误吸风险时,应该进行肠内营养途径的管理,比如经鼻胃管或经幽门后喂养[71,76]。肠内营养推荐以渐进式、分阶段、交叉推进为原则给予,剂型选择由预消化制剂过渡到整蛋白制剂,浓度由低到高,输注速度由慢到快[72]。

(3)推荐给予COVID-19-MODSE患者肠内营养结合肠外营养支持;对实施肠内营养有禁忌的患者,推荐渐进性肠外营养支持。为减少肠道负担,可通过肠外营养补充能量,肠内外营养支持相结合。危重病的早期不应过多补充目标热量和蛋白质。对经口进食及肠内营养有禁忌的患者,3~7 d内需要肠外营养支持[71]。

(4)推荐对COVID-19-MODSE患者应用个体化营养支持处方;营养支持处方中注意微量营养素/维生素的补充,尤其是全肠外营养时注意再喂养综合征。

(5)推荐COVID-19-MODSE患者能量供给17~23 kCal/(kg·d),蛋白质供给1.2~1.5 g/(kg·d)[77]。

2.4.18 血糖的管理 COVID-19-MODSE患者无论是否有糖尿病史,均推荐检测全血糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c,HbA1c),并监测血糖。如血糖水平持续>7.8 mmol/L,则需严密监测;如HbAlc≥6.5%,提示既往已存在高糖状态。

伴有高血糖、连续2次血糖>10.0 mmol/L的患者,推荐采用规范化的血糖管理方案。控制空腹血糖于7.8~10 mmol/L,餐后2 h或随机血糖在7.8~13.9 mmol/L之间,避免血糖≤3.9 mmol/L。无论有无糖尿病史,一旦空腹血糖>10 mmol/L,原则上需启用胰岛素治疗或增加胰岛素剂量,以有效控制血糖,保护胰岛β细胞功能。

2.4.19 血栓栓塞的预防与治疗 COVID-19-MODSE患者需综合评估血栓及出血风险,对于深静脉血栓和肺栓塞发生风险较高、且无抗凝治疗禁忌的患者,推荐应用低分子肝素或直接口服抗凝剂进行抗凝治疗。

利益冲突:无

牵头专家:范利,曹丰,刘宏斌,刘荣玉

专家组成员(按姓氏汉语拼音排序):白永怿(解放军总医院),边素艳(解放军总医院),曹丰(解放军总医院),陈彪(首都医科大学宣武医院),陈良安(解放军总医院),陈铮(北京老年医院),程庆砾(解放军总医院),范利(解放军总医院),方向群(解放军总医院),付小兵(解放军总医院),关雪峰(辽宁中医药大学),何耀(解放军总医院),胡雯(四川大学华西医院),胡亦新(解放军总医院),华琦(首都医科大学宣武医院),黄炜(唐山市工人医院),解立新(解放军总医院),黎檀实(解放军总医院),李天志(解放军总医院),刘宏斌(解放军总医院),刘霖(解放军总医院),刘荣玉(安徽医科大学第一附属医院),刘英华(解放军总医院),刘又宁(解放军总医院),刘运喜(解放军总医院),卢学春(解放军总医院),宋青(解放军总医院),仝战旗(解放军总医院),万军(解放军总医院),王雪萍(解放军总医院),徐国纲(解放军总医院),闫中强(解放军总医院),杨云梅(浙江大学第一附属医院),叶平(解放军总医院),俞森洋(解放军总医院),张智健(解放军总医院),周飞虎(解放军总医院),周长喜(解放军总医院)

【参考文献】

[1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 国家卫生健康委关于修订新型冠状病毒肺炎英文命名事宜的通知[EB/OL]. [2020-02-21]. http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/33393aa53d984ccdb1053a52b6bef810.shtml.
National Health Commission of People's Republic of China. Notice on revising English equivalent of novel coronavirus pneumonia [EB/OL]. [2020-02-21]. [http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/33393aa53d984ccdb1053a52b6bef810.shtml.

[2] 中华预防医学会新型冠状病毒肺炎防控专家组. 新型冠状病毒肺炎流行病学特征的最新认识[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(2): 139-144. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.002.
The Novel Coronavirus Pneumonia Prevention and Control Expert Group. Latest understanding of the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China[J]. Chin J Epidemiol, 2020, 41(2): 139-144. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.002.

[3] 中国疾病预防控制中心新型冠状病毒肺炎应急响应机制流行病学组,中国疾病预防控制中心. 新型冠状病毒肺炎流行病学

特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(2): 145-151. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.
The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases(COVID-19) in China[J]. Chin J Epidemiol, 2020, 41(2): 145-151. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.

[4] 范利, 王士雯. 肺部感染与老年人多器官衰竭[J]. 中华老年医学杂志, 1989, 3(1): 25-27.
Fan L, Wang SW. Lung infection and multiple organ failure in the elderly[J]. Chin J Geriatr, 1989, 3(1): 25-27.

[5] 范利, 王士雯, 张遵一, 等. 老年人多器官功能衰竭时免疫功能的变化[J]. 中华老年医学杂志, 1994, 13(1): 18-21.
Fan L, Wang SW, Zhang ZY, *et al*. Changes of immune function in elderly patients with multiple organ failure[J]. Chin J Geriatr, 1994, 13(1): 18-21.

[6] 臧蕙, 王可富. 老年多器官功能不全综合征研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2006, 7(26): 1004-1006.
Zang H, Wang KF. Research progress of multiple organ dysfunction syndrome in the elderly[J]. Chin J Gerontol, 2006, 7(26): 1004-1006.

[7] 中国老年医学学会, 国家老年疾病临床医学研究中心(解放军总医院), 解放军老年专业委员会. 感染诱发的老年多器官功能障碍综合征诊断与治疗中国指南 2019[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2019, 18(11): 801-838. DOI: 10.11915/j.issn.1761-5403.2019.11.174.
Chinese Geriatric Society, National Clinical Research Center for Geriatric Diseases(Chinese PLA General Hospital), Chinese PLA Geriatric Committee. 2019 China guideline for diagnosis and treatment of infection-induced multiple organ dysfunction syndrome in the elderly[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2019, 18(11): 801-838. DOI: 10.11915/j.issn.1761-5403.2019.11.174.

[8] 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.shtml.
National Health Commission of People's Republic of China. Prevention and control protocol of 2019 novel coronavirus pneumonia (pilot 7th edition) [EB/OL]. [2020-03-03]. http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml.

[9] 国家老年疾病临床医学研究中心(解放军总医院).《感染诱发的老年多器官功能障碍综合征诊治中国专家共识》撰写组. 感染诱发的老年多器官功能障碍综合征诊治中国专家共识[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2018, 17(1): 3-15. DOI: 10.11915/j.issn.1761-5403.2018.01.002.
National Clinical Research Center for Geriatric Diseases(Chinese PLA General Hospital). Chinese expert consensus on the diagnosis and management of infection-induced multiple organ dysfunction syndrome in the elderly[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2018, 17(1): 3-15. DOI: 10.11915/j.issn.1761-5403.2018.01.002.

[10] 曹丰, 刘传斌, 李天志, 等. 老年人新型冠状病毒肺炎防控的权威指南荟萃[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2020, 19(2): 81-84. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.02.022.
Cao F, Liu CB, Li TZ, *et al*. Interpretation of definitive guidelines for prevention and control of novel coronavirus pneumonia in the elderly[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2020, 19(2): 81-84. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.02.022.

[11] 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. DOI: 10.1001/jama.2020.1585. [Epub ahead of print].

[12] 中国医师协会急诊医师分会. 中国急诊感染性休克临床实践指南[J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25(3): 274-283. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.03.005.
Emergency Physicians Branch of Chinese Medical Doctor Association. Chinese emergency septic shock clinical practice guidelines [J]. Chin J Emerg Med, 2016, 25(3): 274-283. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.03.005.

[13] Wang J, Liu J, Guo W, *et al*. Multiple biomarkers in the context of conventional risk factors in patients with coronary artery disease[J]. J A Coll Cardiol, 2017, 69(22): 2769-2770. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.03.580.

[14] Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, *et al*. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality[J]. Crit Care Med, 2011, 39(2): 259-265. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181feeb15.

[15] Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD, *et al*. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome[J]. BMJ Open Respir Res, 2019, 6(1): e000420. DOI: 10.1136/bmjresp-2019-000420.

[16] Hashimoto S, Sanui M, Egi M, *et al*. The clinical practice guideline for the management of ARDS in Japan[J]. J Intensive Care, 2017, 5: 50. DOI: 10.1186/s40560-017-0222-3.

[17] 中国医师协会呼吸医师分会危重症医学工作委员会, 中华医学会呼吸病学分会呼吸危重症医学学组, 中华医学会呼吸病学分会呼吸治疗学学组. 严重急性呼吸道感染常规呼吸支持治疗的临床指征与院感防控[J/OL]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43. http://rs.yiigle.com/yufabiao/1181343.htm. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0015. [Epub ahead of print].
Critical Care Committee of Chinese Association of Chest Physician, Respiratory and Critical Care Group of Chinese Thoracic Society, Respiratory Care Group of Chinese Thoracic Society. Conventional respiratory support therapy for Severe Acute Respiratory Infections (SARI): Clinical indications and nosocomial infection prevention and control[J/OL]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2020, 43. http://rs.yiigle.com/yufabiao/1181343.htm. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0015. [Epub ahead of print].

[18] Borges JB, Okamoto VN, Matos GF, *et al*. Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 174(3): 268-278. DOI: 10.1164/rccm.200506-976OC.

[19] 邱海波，李绪言，杜斌，等. 危重型新型冠状病毒肺炎的治疗思考(一)[J/OL]. 中华结核和呼吸杂志,2020,43. http://rs.yiigle.com/yufabiao/1182629.htm. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20200222-00151.
Qiu HB, Li XY, Du B, *et al*. The keypoints in treatment of the critical novel coronavirus pneumonia patient(I)[J/OL]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2020,43 (2020-02-23). http://rs.yiigle.com/yufabiao/1182629.htm. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20200222-00151.

[20] Devlin JW, Skrobik Y, Gelinas C, *et al*. Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU[J]. Crit Care Med, 2018, 46(9): e825-e873. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003299.

[21] Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, *et al*. Long-term cognitive impairment after critical illness[J]. N Engl J Med, 2013, 369(14): 1306-1316. DOI: 10.1056/NEJMoa1301372.

[22] Skrobik Y, Duprey MS, Hill NS, *et al*. Low-dose nocturnal dexmedetomidine prevents ICU delirium: a randomized, placebo-controlled trial[J]. Am J Respir Criti Care Med, 2018, 197(9): 1147-1156. DOI: 10.1164/rccm.201710-1995OC.

[23] Elkins MR, Robinson M, Rose BR, *et al*. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis[J]. N Engl J Med, 2006, 354(3): 229-240. DOI: 10.1056/NEJMoa043900.

[24] Schonhofer B, Geiseler J, Dellweg D, *et al*. Prolonged weaning: S2k-guideline published by the German Respiratory Society[J]. Pneumologie, 2014, 68(1): 19-75. DOI: 10.1055/s-0033-1359038.

[25] Derdak S, Mehta S, Stewart TE, *et al*. Multicenter Oscillatory Ventilation For Acute Respiratory Distress Syndrome Trial Study I. High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: a randomized, controlled trial[J]. Am J Respir Criti Care Med, 2002,166(6): 801-808. DOI: 10.1164/rccm.2108052.

[26] Bollen CW, van Well GT, Sherry T, *et al*. High frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in adult respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial [ISRCTN24242669]. [J]. Crit Care, 2005, 9(4): R430-439. DOI: 10.1186/cc3737.

[27] Mentzelopoulos SD, Malachias S, Zintzaras E, *et al*. Intermittent recruitment with high-frequency oscillation/tracheal gas insufflation in acute respiratory distress syndrome[J]. Eur Respir J, 2012, 39(3): 635-647. DOI: 10.1183/09031936.00158810.

[28] Young D, Lamb SE, Shah S, *et al*. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med, 2013, 368(9): 806-813. DOI: 10.1056/NEJMoa1215716.

[29] Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, *et al*. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med, 2013, 368(9): 795-805. DOI: 10.1056/NEJMoa1215554.

[30] 倪忠，罗凤鸣，王吉梅，等. 针对新型冠状病毒感染患者的雾化吸入治疗的建议[J/OL]. 中国呼吸与危重监护杂志. 2020; 19(2): 1-6. http://kns.cnki.net/kcms/detail/51.1631.r.20200206.1211.002.html. DOI:10.7507/1671-6205.202002006.
Ni Z, Luo FM, Wang JM, *et al*. Recommendations for nebulized inhalation therapy in patients with novel coronavirus pneumonia [J/OL]. Chin J Respir Crit Care Med, 2020; 19(2): 1-6. http://kns.cnki.net/kcms/detail/51.1631.r.20200206.1211.002.html. DOI:10.7507/1671-6205.202002006.

[31] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, *et al*. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012[J]. Crit Care Med, 2013, 41(2): 580-637. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af.

[32] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, *et al*. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock[J]. N Engl J Med, 2001, 345(19): 1368-1377. DOI: 10.1056/NEJMoa010307.

[33] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, *et al*. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016[J]. Intensive Care Med, 2017, 43(3): 304-377. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6.

[34] Semler MW, Self WH, Wanderer JP, *et al*. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults[J]. N Engl J Med, 2018, 378(9): 829-839. DOI: 10.1056/NEJMoa1711584.

[35] Perel P, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 6: CD000567. DOI: 10.1002/14651858.CD000567.pub5.

[36] Leisman DE, Doerfler ME, Schneider SM, *et al*. Predictors, prevalence, and outcomes of early crystalloid responsiveness among initially hypotensive patients with sepsis and septic shock[J]. Crit Care Med, 2018, 46(2): 189-198. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002834.

[37] Poukkanen M, Wilkman E, Vaara ST, *et al*. Hemodynamic variables and progression of acute kidney injury in critically ill patients with severe sepsis: data from the prospective observational FINNAKI study[J]. Crit Care, 2013, 17(6): R295. DOI: 10.1186/cc13161.

[38] Moman RN, Ostby SA, Akhoundi A, *et al*. Impact of individualized target mean arterial pressure for septic shock resuscitation on the incidence of acute kidney injury: a retrospective cohort study[J]. Ann Intensive Care, 2018, 8(1): 124. DOI: 10.1186/s13613-018-0468-5.

[39] Khanna AK. Defending a mean arterial pressure in the intensive care unit: Are we there yet? [J]. Ann Intensive Care, 2018, 8(1): 116. . DOI: 10.1186/s13613-018-0463-x.

[40] Macedo E, Bouchard J, Soroko SH, *et al*. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients[J]. Crit Care, 2010, 14(3): R82. DOI: 10.1186/cc9004.

[41] Bellomo R, Prowle JR, Echeverri JE, *et al*. Fluid management in septic acute kidney injury and cardiorenal syndromes[J]. Contribut Nephrol, 2010, 165: 206-218. DOI: 10.1159/000313760.

[42] National Heart Library, Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials, Wiedemann HP, *et al*. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury[J]. N Engl J

Med, 2006, 354(24): 2564 - 2575. DOI: 10.1056/NEJMoa062200.

[43] Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, *et al*. Acute respiratory distress syndrome[J]. Nat Rev Dis Prim, 2019, 5(1): 18. DOI: 10.1038/s41572-019-0069-0.

[44] Russell JA, Walley KR, Singer J, *et al*. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock[J]. N Engl J Med, 2008, 358(9): 877 - 887. DOI: 10.1056/NEJMoa067373.

[45] Levy B, Bollaert PE, Charpentier C, *et al*. Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: a prospective, randomized study[J]. Intensive Care Med, 1997, 23(3): 282-287. DOI:10.1007/s001340050329.

[46] Ma P, Zhang Z, Song T, *et al*. Combining ECMO with IABP for the treatment of critically ill adult heart failure patients[J]. Heart Lung Circ, 2014, 23(4): 363-368. DOI:10.1016/j.hlc.2013.10.081.

[47] Chung M, Zhao Y, Strom JB, *et al*. Extracorporeal membrane oxygenation use in cardiogenic shock: impact of age on in-hospital mortality, length of stay, and costs[J]. Crit Care Med, 2019, 47(3): e214-e221. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003631.

[48] 中国医师协会体外生命支持专业委员会. 危重型新型冠状病毒肺炎患者体外生命支持应用时机及模式选择的专家建议[J/OL]. 中华结核和呼吸杂志,2020,43.[(2020-02-09)] http://rs.yiigle.com/yufabiao/1180132.htm. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0009.
Chinese Society of Extracorporeal Life Support. Recommendations on extracorporeal life support for critically ill patients with novel coronavirus pneumonia [J/OL]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2020,43. [(2020-02-09)]. http://rs.yiigle.com/yufabiao/1180132.htm. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0009.

[49] Doi K, Nishida O, Shigematsu T, *et al*. The Japanese clinical practice guideline for acute kidney injury 2016[J]. Clin Exp Nephrol, 2018, 22(5): 985-1045. DOI: 10.1007/s10157-018-1600-4.

[50] Anonymous. Summary of recommendation statements[J]. Kidney Int Suppl (2011), 2012,2(1): 8-12. DOI: 10.1038/kisup.2012.7

[51] 国家老年医学中心, 国家老年疾病临床医学研究中心, 中国老年医学学会心血管病分会, 北京医学会心血管病学会影像学组. 新型冠状病毒感染相关心肌损伤的临床管理专家建议[EB/OL]. 中国循环杂志, 2020.[2020-03-05]. http://chinacirculation.org/CommonBlock/SiteContentDetail?contentID=145557.[Epub ahead of print].
National Center for Geriatrics, National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Cardiovascular Disease Branch of Chinese Geriatrics Society, *et al*. Recommendations for clinical management of myocardial injury associated with 2019 novel coronavirus infection [J/OL]. Chin Circ J, 2020. [2020-03-05]. http://chinacirculation.org/CommonBlock/SiteContentDetail?contentID=145557.[Epub ahead of print].

[52] 中国医师协会急诊医师分会, 中国心胸血管麻醉学会急救与复苏分会. 中国急性心力衰竭急诊临床实践指南(2017)[J]. 中华急诊医学杂志, 2017, 26(12): 1347-1357. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2017.12.003.
Emergency Physicians Branch of Chinese Medical Doctor Association, First Aid and Recovery Group, Chinese Society of Cardiothoracic and Vascular Anesthesiology. Emergency clinical practice guidelines for acute heart failure in China in 2017[J]. Chin J Emerg Med, 2017, 26(12): 1347 -1357. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2017.12.003.

[53] Levy PD, Laribi S, Mebazaa A. Vasodilators in acute heart failure: review of the latest studies[J]. Cur Emerg Hosp Med Rep, 2014, 2(2): 126-132. DOI: 10.1007/s40138-014-0040-z.

[54] Piper S, McDonagh T. The role of intravenous vasodilators in acute heart failure management[J]. Eur J Heart Fail, 2014,16(8): 827-834. DOI: 10.1002/ejhf.123.

[55] 吴志俊, 刘艳, 金玮, 等. 重组人脑钠肽对不同病因导致急性心力衰竭的疗效比较[J]. 内科理论与实践, 2012, 7(5):352-355. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6087.2012.05.008.
Wu ZJ, Liu Y, Jin W, *et al*. Comparison of efficacy of recombinant human brain natriuretic peptide in treating acute heart failure induced by various causes[J]. J Intern Med Concepts Pract, 2012, 7(5): 352 - 355. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6087.2012.05.008.

[56] 中国中西医结合学会急救医学专业委员会. 重修"95 庐山会议"多器官功能障碍综合征病情分期诊断及严重程度评分标准(2015)[J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28(2): 99-101. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.02.002.
Emergency Medicine Committee of Chinese Association of Integrative Medicine. Revised "95 Lushan conference" grading standard for stage diagnosis and severity of multiple organ dysfunction syndrome (2015)[J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28(2): 99-101. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.02.002.

[57] Pironi L, Arends J, Baxter J, *et al*. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults[J]. Clin Nutr, 2015, 34(2): 171 - 180. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.08.017.

[58] 中华医学会消化内镜学分会. 中华医学会消化内镜学分会在新型冠状病毒感染防控期间对消化内镜诊疗工作的指导意见[EB/OL]. [2020-02-04]. http://www.csde.org.cn/news/detail.aspx?article_id=2883.
Chinese Medical Association Digestive Endoscopy Society. Guidance of digestive endoscopy society of Chinese medical association on the diagnosis and treatment of digestive endoscopy during the prevention and control of novel coronavirus infection [EB/OL]. [2020-02-04]. http://www.csde.org.cn/news/detail.aspx?article_id=2883.

[59] Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, *et al*. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for Clostridium difficile infection: results from two multinational, randomized, controlled trials[J]. Clin Infect Dis,2014,59(3): 345-354. DOI: 10.1093/cid/ciu313.

[60] Barker AK, Duster M, Valentine S, *et al*. A randomized controlled trial of probiotics for Clostridium difficile infection in adults

(PICO)[J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(11): 3177-3180. DOI: 10.1093/jac/dkx254.

[61] European Association for the Study of the Liver, Clinical practice guidelines panel. EASL clinical practical guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure[J]. J Hepatol, 2017, 66(5): 1047-1081. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.12.003.

[62] Gluud LL, Dam G, Les I, *et al*. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 5: CD001939. DOI: 10.1002/14651858.CD001939.pub4.

[63] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 弥散性血管内凝血诊断中国专家共识(2017年版)[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(5): 361-363. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.05.001.
Thrombus and Hemostasis Group, Hematology Branch, Chinese Medical Association. Consensus of Chinese experts on diagnosis of disseminated intravascular coagulation (version 2017)[J]. Chin J Hematol, 2017, 38(5): 361-363. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.05.001.

[64] Corwin HL, Gettinger A, Fabian TC, *et al*. Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients[J]. N Engl J Med, 2007, 357(10): 965-976. DOI: 10.1056/NEJMoa071533.

[65] Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, *et al*. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium[J]. Ann Intern Med, 1990, 113(12): 941-948. DOI: 10.7326/0003-4819-113-12-941.

[66] Martinez F, Tobar C, Hill N. Preventing delirium: should non-pharmacological, multicomponent interventions be used? A systematic review and meta-analysis of the literature[J]. Age Ageing, 2015, 44(2): 196-204.

[67] Holt R, Young J, Heseltine D. Effectiveness of a multi-component intervention to reduce delirium incidence in elderly care wards[J]. Age Ageing, 2013, 42(6): 721-727. DOI: 10.1093/ageing/afu173.

[68] Werhahn KJ, Trinka E, Dobesberger J, *et al*. A randomized, double-blind comparison of antiepileptic drug treatment in the elderly with new-onset focal epilepsy[J]. Epilepsia, 2015, 56(3): 450-459. DOI: 10.1111/epi.12926.

[69] Wu CC, Pai TY, Hsiao FY, *et al*. The effect of different carbapenem antibiotics (ertapenem, imipenem/cilastatin, and meropenem) on serum valproic acid concentrations[J]. Therap Drug Monit, 2016, 38(5): 587-592. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000316.

[70] 国家卫生健康委员会. 关于印发新冠肺炎康复者恢复期血浆临床治疗方案(试行第二版)的通知[EB/OL]. [2020-03-04]. http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7658/202003/61d608a7e8bf49fca418a6074c2bf5a2.shtml.
National Health Commission of People's Republic of China. Notice on the issuance of convalescent plasma clinical treatment programme for convalescent patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (pilot 2nd edition) [EB/OL]. [2020-03-04]. http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7658/202003/61d608a7e8bf49fca418a6074c2bf5a2.shtml.

[71] Singer P, Blaser AR, Berger MM, *et al*. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit[J]. Clin Nutr, 2019, 38(1): 48-79. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.037.

[72] 中华预防医学会微生态学分会. 中国消化道微生态调节剂临床应用共识(2016版)[J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(6): 621-631. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2016.12.001.
Chinese Society of Preventive Medicine Microecology. Consensus on clinical application of Chinese digestive tract microecological regulator (2016 edition)[J]. Chin J Microecol, 2016, 28(6): 621-631. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2016.12.001.

[73] McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, *et al*. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.)[J]. J Parent Enter Nutr, 2016, 40(2): 159-211. DOI: 10.1177/0148607115621863.

[74] McClave SA, DiBaise JK, Mullin GE, *et al*. ACG clinical guideline: nutrition therapy in adult hospitalized patient[J]. Am J Gastroenterol, 2016, 111(3): 315-334; quiz 335. DOI: 10.1038/ajg.2016.28.

[75] Reintam BA, Starkopf J, Alhazzani W, *et al*. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines[J]. Intensive Care Med, 2017, 43(3): 380-398. DOI: 10.1007/s00134-016-4665-0.

[76] Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, *et al*. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease[J]. Clin Nutr, 2019, 38(2): 485-521. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.12.022.

[77] 中华医学会神经外科学分会, 中国神经外科重症管理协作组. 中国神经外科重症患者消化与营养管理专家共识(2016)[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(21): 1643-1647. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.021.005.
Chinese Society of Neurosurgery, Chinese Neurosurgery Critical Care Management Group. Consensus of experts on digestion and nutrition management of severe patients in Chinese neurosurgery department (2016)[J]. Natl Med J Chin, 2016, 96(21): 1643-1647. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.021.005.

(编辑:王雪萍)

·科学建议·

居家老年人防控新型冠状病毒肺炎的合理膳食建议

景小凡,李晶晶,母东煜,龚杰,石磊,柳园,饶志勇,胡雯*
(四川大学华西医院临床营养科,成都 610041)

【摘 要】 我国老年人口数量多,其往往伴随营养不良且多病共存,对病毒等病原体抵抗力较弱,更容易感染新型冠状病毒(2019-nCoV),有慢病等合并症患者的病死率则明显更高,且预后较差。因此,老年人是此次新型冠状病毒肺炎的易感人群和重点防控人群,也占本次疫情危重症人群的绝大部分。为了有效切断2019-nCoV的传播途径、降低感染率,建议老年人群尽量避免外出。本文旨在指导居家老人在此特殊时期合理膳食,增强防控意识,提高防护能力,避免营养不良引起机体功能下降及造成不良健康后果。

【关键词】 老年人;新型冠状病毒肺炎;居家;营养
【中图分类号】 R592; R330.11; R183 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.03.039

Sensible dietary suggestions for home-living elderly for purpose of preventing coronavirus disease 2019

JING Xiao-Fan, LI Jing-Jing, MU Dong-Yu, GONG Jie, SHI Lei, LIU Yuan, RAO Zhi-Yong, HU Wen*
(Department of Clinical Nutrition, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 There are a large number of elderly people in China, who often suffer from malnutrition and comorbidities and are susceptible to the infection of 2019 coronavirus (2019-nCoV) because of weakened resistance to pathogens. The mortality rate was significantly higher, and the prognosis was poor for the elderly patients with chronic diseases and complications. Therefore, they are the susceptible and high-risk population of corona virus disease 2019 (COVID-19), accounting for the majority of the critically ill cases in the current outbreak. To effectively cut off the transmission of 2019-nCoV and reduce the infection rate, it is recommended for the elderly people to avoid going out as much as possible. The purpose of this article is to provide guidance for the home-living elderly people to have a sensible diet, to strengthen their awareness of prevention and control, to improve the ability of protection, and to avoid malnutrition caused by the decline of body functions and adverse health consequences.

【Key words】 aged; corona virus disease 2019; home-living; nutrition
This work was supported by National Key Research and Development Project (SQ2016YFNC010041).
Corresponding author: *HU Wen*, *E-mail*: *wendy_nutrition@163.com*

新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)是一种急性病毒感染性肺炎,其病原体为新型冠状病毒(2019 novel coronavirus,2019-nCoV)。国家卫生健康委员会将COVID-19纳入乙类法定传染病,按照甲类传染病采取预防和控制措施。根据中国疾病预防控制中心COVID-19应急响应机制流行病学组报告结果,截至2020年2月11日,44 672例COVID-19确诊病例中,共有1 023例死亡,粗病死率为2.3%,≥60岁老年人组的粗病死率随年龄增长明显升高,≥80岁年龄组的粗病死率高达14.8%;≥60岁的老年组病例数占比武汉为44.1%,湖北(包括武汉)为35.1%,全国(包括湖北)为31.2%,说明老年人群更容易感染本病,有合并症患者的病死率明显更高[1]。国家卫生健康委员会《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版)》更明确指出,老年人和有慢病基础的患者预后较差[2]。老年人对病原体抵抗力逐渐减弱,是传染病的易感人群和高危易发人群,也占本次疫情危重症人群的绝大部分[3]。因此,预防老年人感染2019-nCoV是防控工作的重点。为了有效遏制疫情

收稿日期:2020-02-28; 接受日期: 2020-03-02
基金项目:国家重点研发计划(SQ2016YFNC010041)
通信作者:胡雯,E-mail: wendy_nutrition@163.com

播散和蔓延,根据党中央、国务院部署,要求最大程度减少人员流动,减少公众聚集,鼓励居家休养,做好老年人群等易感人群的防护[4]。老年人营养不良是普遍现象,尤其居家期间运动减少,肌肉丢失或萎缩,进而出现功能下降,从而引发或加重肌肉衰减综合征。本文从营养膳食、科学运动和睡眠方面给出指导建议,以期居家老年人从食物中摄取的能量和各种营养素能够满足机体的营养需求,达到吃动平衡,保证充足睡眠,增强抵抗力,维持良好生活状态。

1 营养膳食

1.1 注意食品安全与卫生

1.1.1 避免接触和食用野生动物 COVID-19的发生源于人类捕获进食野生动物[5-7],居家老年人避免直接接触野生动物,拒绝食用野味;在购买食材时选择检疫合格的食物,不食用生肉等。

1.1.2 充分烹饪食物 2019-nCoV对热敏感,56℃加热30 min即可杀灭[2],故制备食物应生熟分开,烹调时充分加热,多选用蒸、煮、炖、焖等方式达到高温消毒灭菌的目的。

1.1.3 科学就餐 采用分餐制,减少在外就餐,杜绝群体聚餐,尽量不食用剩饭菜,注意就餐时的手卫生。

1.2 均衡饮食

1.2.1 充足能量,食物多样化 国内外指南提倡食物多样化,老年人每天应至少摄入≥12种食物,混合饮食可以维护老年人健康状况并改善生活质量[8-10]。居家老年人在COVID-19流行期间,可使用"十个拳头"原则指导日常膳食[11]:(1)1个拳头的肉类(约100~150 g/d),包括鱼虾类、禽、蛋、瘦肉;(2)2个拳头的谷类(约200~300 g/d),包括精细米面、各类杂豆和薯类,粗细粮比例约为1∶3;(3)2个拳头的奶(约250~300 ml/d)和大豆坚果类(约25~35 g/d);(4)不少于3个拳头的新鲜蔬菜(约300~500 g/d);(5)不少于2个拳头的新鲜水果(约200~300 g/d)。

1.2.2 食物细软,少量多餐 可根据老年人不同咀嚼能力和吞咽能力做成普食、软食、半流质、流质等不同膳食。疫情期间由于身体活动量减少,需注意少食多餐,每顿膳食摄入不宜过饱。

1.3 摄入充足的蛋白质

1.3.1 保证优质蛋白摄入 为了提高免疫力更好预防COVID-19,推荐肾功能正常老人蛋白质的摄入量1.0~1.5 g/(kg·d),优质蛋白质比例达到50%[12,13]。疫情期间活动受限,居家老年人更应保证摄入充足蛋白质,尤其蛋、奶及其制品,瘦肉、大豆及其制品等优质蛋白质,并均衡分配到一日三餐中,经口摄入不足时可选择乳清蛋白粉进行补充,有助于增强抵抗力,延缓肌肉衰减[14]。

1.3.2 老年慢性肾脏病患者 老年慢性肾脏病人群营养状况普遍较差,易发生肺部感染[15],建议根据肾功能及营养状况调整蛋白质摄入,疫情期间不推荐极低蛋白质饮食。

1.4 主动足量饮水

居家老年人应保证充足饮水,每日饮水量应1 500~2 000 ml,保证基本的新陈代谢,建议少量多次饮水,宜以温热的白开水、淡茶水等为主[8,10]。

1.5 摄入充足膳食纤维,预防便秘

居家老年人活动减少,建议注重粗细搭配,多吃全谷物、薯类等富含膳食纤维的食物,增加蔬菜水果摄入,预防便秘。建议每日摄入25~35 g膳食纤维[8,16]。若咀嚼能力较差,可适当补充水溶性膳食纤维制剂。

1.6 在医生和营养师的指导下服用膳食补充剂

1.6.1 适当补充维生素D 疫情期间由于外出减少,适当增加海鱼、动物肝脏和蛋黄等维生素D含量较高食物的摄入,也可在医生和营养师的指导下补充维生素D制剂,同时有助于改善其肌肉力量与质量[17]。

1.6.2 必要时补充复合维生素 在此特殊时期由于食材获得受限或咀嚼功能差,导致无法实现食物多样化而导致维生素和矿物质缺乏,老年人可补充单一或复合膳食补充剂,有益于降低感染风险[9]。

1.7 若经口进食不足,可适当口服补充特殊医学用途配方食品/肠内营养制剂

居家老年人若经口进食不足,必要时可使用全营养配方的肠内营养制剂/特殊医学用途配方食品作为加餐,口服营养补充(oral nutritional supplements,ONS)对防治老年人营养不良有效,国内外指南均指出ONS的重要性[10,18,19]。需要注意:(1)老人若存在营养不良/营养风险,在专业人员指导下进行ONS;(2)当正常饮食不足以满足营养需求时,如摄食减少或食材获取受限时,才进行ONS,而不宜全替代普通饮食;(3)鼓励老人根据自己意愿,选择起床后、两餐间或睡觉前行ONS,也可以加入到日常饮食中。

1.8 摄入药食同源食物/适老药食同源药膳配方食品进行食疗调养

许多食物既是食物也是药物,同样能够防治疾

病,比如一些药品本身就是食物,如生姜、大枣;而一些食物却有某些治疗功能,如大蒜[20]。建议参考相关规定和标准,在专业人员指导下摄入药食同源食物进行食疗调养[21]。

2 运动建议

2.1 遵循“愉悦”原则

在营养膳食的基础上,居家老年人在心态放松的状态下,遵循“愉悦”(GLAD)原则进行锻炼[22]。(1)循序渐进(gradually, G):居家锻炼宜循序渐进,每周增加训练量不要超过上周训练量的 10%;(2)适当的负荷(load, L):如膝关节疼痛老人建议练习小角度浅蹲提高下肢肌肉力量,不建议进行大角度深蹲训练;(3)年龄(age, A):根据年龄选择锻炼方式,有条件的老年人可在家中跑步机或椭圆机上进行健身走;(4)膳食(diet, D):做到吃动平衡。

2.2 多种运动方案

居家老人可根据身体状况和活动能力选择合适的运动方案[23]。

2.3.1 有氧运动 在看电视的同时做轻度有氧运动,既可锻炼心肺耐力,又可消除运动的枯燥感,有助于长期坚持,如原地小跑、双臂绕肩、双臂上举。

2.3.2 抗阻运动 利用椅子、沙发和床做抗阻运动,锻炼肌肉力量和耐力,如坐姿举腿、依墙壁俯卧撑、半身俯卧撑。

2.3.3 拉伸运动 利用椅子做拉伸运动,锻炼身体的柔韧性。

2.3.4 综合运动 广播操、五禽戏、太极拳等传统综合型运动适用于居家老人在疫期的室内锻炼。

3 充足睡眠

3.1 避免熬夜,保持良好的睡眠习惯

有研究显示熬夜晚睡人群的淋巴细胞对有丝分裂刺激的增殖反应降低,免疫细胞活性下降,机体抵抗力受损[24]。睡前不建议使用电子娱乐设备,不宜进食以及剧烈运动。

3.2 增加午休,每日睡眠时间≥7 h

睡眠和免疫力双向关联,免疫系统的激活会影响睡眠,而睡眠又会影响机体防御系统的先天性和适应性[25]。有研究结果显示,睡眠质量的改善有助于糖尿病患者血糖和 T 淋巴细胞免疫功能的稳定[26],充足的睡眠会降低感染风险,长期睡眠不足与糖尿病、冠心病等疾病的发生有关[27]。

4 小结

综上,居家老年人防控 COVID-19 建议从营养膳食、科学运动和充足睡眠等方面帮助老年人群维护身体机能,提高其对 2019-nCoV 的抵抗力;重视 COVID-19 流行期因饮食和运动等生活方式暂时改变而导致的营养风险和感染风险增加等问题,具有极为重要的防控意义。

【参考文献】

[1] 中国疾病预防控制中心新型冠状病毒肺炎应急响应机制流行病学组. 新型冠状病毒肺炎流行病学特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(2): 145-151. DOI:10.3760/cma. j. issn. 0254-6450. 2020. 02. 003.
Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China[J]. Chin J Epidemiol, 2020, 41(2): 145-151. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-6450. 2020. 02. 003.

[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(试行第六版)[EB/OL]. [2020-02-18]. http://www. nhc. gov. cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2. shtml.
National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment scheme of Corona Virus Disease 2019(pilot 6th edition)[EB/OL]. [2020-02-18]. http://www. nhc. gov. cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2. shtml.

[3] 国务院应对新型冠状病毒感染的肺炎疫情联防联控机制. 关于做好老年人新型冠状病毒感染肺炎疫情防控工作的通知[EB/OL]. [2020-01-28]. http://www. nhc. gov. cn/lljks/tggg/202001/96e82ba8a14d41b283da 990 d39771493. shtml.
The State Council-Working Group for Corona Virus Disease 2019. Notice on prevention and control of coronavirus disease 2019 in the elderly[EB/OL]. [2020-01-28]. http://www. nhc. gov. cn/lljks/tggg/202001/96e82ba8a14 d41b283da990d39771493. shtml.

[4] 国务院应对新型冠状病毒感染的肺炎疫情联防联控机制. 关于印发近期防控新型冠状病毒感染的肺炎工作方案的通知[EB/OL]. [2020-01-27]. http://www. nhc. gov. cn/tigs/s7848/202001/808bbf75e5ce415aa19f74c78ddc653f. shtml.
The State Council-Working Group for Corona Virus Disease 2019. Notice on the recent program for prevention and control of coronavirus disease [EB/OL]. [2020-01-27]. http://www. nhc. gov. cn/tigs/s7848/202001/808bbf75e5ce415aa19f74c78ddc653f. shtml.

[5] Chan JF, Yuan S, Kok K, *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. DOI: 10. 1016/S0140-6736 (20)30154-9. [Epub ahead of print].

[6] 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.

[7] Lu R, Zhao X, Li J, *et al*. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding[J]. Lancet, 2020, 395(10224): 565-574. DOI: 10. 1016 /S0140-6736 (20) 30251-8. 2.

[8] 中国营养学会. 中国居民膳食指南(2016)[M]. 北京: 人民

卫生出版社, 2016: 244-254.
Chinese Nutrition Society. Dietary Guidelines for Chinese Residents(2016)[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2016;244-254.

[9] Renuka V. Australian and New Zealand Society for Geriatric Medicine Position Statement No. 6 — Under-nutrition and the Older Person[J]. Australas J Ageing, 2009,28(2):99-105. DOI:10.1111/j.1741-6612. 2009.00357.x.

[10] Volkert D, Beck AM, Cederholm T, *et al*. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics[J]. Clin Nutr, 2019, 38(1): 10-47. DOI: 10. 1016/j. clnu. 2018. 05. 024.

[11] 四川省营养学会. 健康每一天,最美夕阳红[M]. 成都: 四川大学出版社, 2019:26-29.
Nutrition Society of Sichuan Province. Healthy Every Day, the Most Beautiful Sunset[M]. Chengdu: Sichuan University Press, 2019:26-29.

[12] Coelho-Júnior H, Rodrigues B, Uchida M, *et al*. Low protein intake is associated with frailty in older adults: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. Nutrients, 2018, 10(9):1334-1348. DOI:10.3390/nu10091334.

[13] Dewansingh P, Melse-Boonstra A, Krijnen WP, *et al*. Supplemental protein from dairy products increases body weight and vitamin D improves physical performance in older adults: a systematic review and meta-analysis[J]. Nutr Res, 2018, 49: 1-22. DOI: 10. 1016/j. nutres. 2017. 08. 004.

[14] 孙建琴, 张坚, 常翠青, 等. 肌肉衰减综合征营养与运动干预中国专家共识(节录)[J]. 营养学报, 2015,37(4):320-324. DOI:CNKI:SUN:YYXX. 0. 2015-04-007.
Sun JQ, Zhang J, Chang CQ, *et al*. China expert consensus on nutrition and exercise intervention for sarcopenia (extract)[J]. Acta Nutrimenta Sinica, 2015, 37(4): 320-324. DOI:CNKI: SUN: YYXX. 0. 2015-04-007.

[15] Collins AJ, Foley RN, Chavers B, *et al*. United States Renal Data System 2011 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States[J]. Am J Kid Dis, 2012,59(Suppl 1):A7, e1-e420. DOI:10.1053/j.ajkd.2011.11.015.

[16] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 中国慢性便秘诊治指南(2013,武汉)[J]. 胃肠病学, 2013, 18(10): 605-612. DOI: 10.3969/j. issn. 1008-7125. 2013. 10. 007.
Gastrodynamics Group of Chinese Medical Association Digestive Disease . The guide for chronic constipation of China (2013, Wuhan)[J]. Chin J Gastroenterol, 2013, 18 (10) :605-612. DOI: 10.3969/j. issn.1008-7125. 2013. 10. 007.

[17] 中华医学会老年医学分会,《中华老年医学杂志》编辑委员会. 老年人肌少症口服营养补充中国专家共识(2019)[J]. 中华老年医学杂志, 2019, 38(11): 1193-1197. DOI:10.3760/cma. j. issn. 0254-9026. 2019. 11. 001
Chinese Medical Association Geriatrics Branch, Editorial Board of *Chinese Journal of Geriatric Medicine*. Chinese expert consensus on oral nutrition supplementation for sarcopenia of the elderly (2019)[J]. Chin J Geriatr,2019,38(11):1193-1197. DOI:10.3760/cma. j. issn. 0254-9026. 2019. 11. 001.

[18] Raynaud-Simon A, Revel-Delhom C, Hébuterne X. Clinical practice guidelines from the French health high authority: nutritional support strategy in protein-energy malnutrition in the elderly[J]. Clin Nutr, 2011, 30(3): 312-319. DOI: 10. 1016/j. clnu. 2010. 12. 003.

[19] 中华医学会肠外肠内营养学分会老年营养支持学组. 老年患者肠外肠内营养支持中国共识[J]. 中华老年医学杂志, 2013,32(9):913-929. DOI:10.3760/cma. j. issn. 0254-9026. 2013. 09. 001.
Geriatric Nutrition Support Group of Chinese Society for Parenteral and Enteral Nutrition. The Chinese consensus of parenteral and enteral nutrition supports for elderly patients[J]. Chin J Geriatr, 2013,32(9):913-929. DOI:10.3760/cma. j. issn. 0254-9026. 2013. 09. 001.

[20] 单峰,黄璐琦,郭娟,等. 药食同源的历史和发展概况[J]. 生命科学,2015,27(8):1061-1069. DOI:10.13376/j. cbls/2015146.
Shan F, Huang LQ, Guo J, *et al*. History and development of "One Root of Medicine and Food"[J]. Chin Bull Life Sci,2015, 27(8):1061-1069. DOI:10.13376/ j. cbls/ 2015146.

[21] 中国老年医学学会. T/CGSS 009-2019 适老药食同源药膳配方食品通用要求[S]. 2019:2-4.
Chinese Geriatrics Society. T/CGSS 009-2019, General Rules for Medicine and Diet Formula Foods of Elder[S]. 2019:2-4.

[22] 国家体育总局. 居家锻炼应遵循"愉悦"原则[EB/OL]. [2020-02-04]. http://www. sport. gov. cn /n317/n346/ c941974/content. html.
General Administration of Sport of China. The GLAD principle of exercise at home[EB/OL]. [2020-02-04]. http://www. sport. gov. cn/ n317/n346/c941974/content. html.

[23] 江苏省体育局. 居家锻炼强体质,打赢疫情阻击战——老年人健康体适能锻炼方案[EB/OL]. [2020-02-03]. http://jsstyj. jiangsu. gov. cn/art/2020/2/3/art_40968_8959734. html.
Jiangsu Province Municipal Sports Bureau. Healthy physical fitness exercise program for the elderly [EB/OL]. [2020-02-03]. http://jsstyj. jiangsu. gov. cn/art/2020/2/3/art_40968_8959734. html.

[24] Besedovsky L, Lange T, Haack M. The sleep-immune crosstalk in health and disease[J]. Physiol Rev, 2019,99 (3) :1325-1380. DOI:10.1152/physrev. 00010. 2018.

[25] Oikonomou G, Prober DA. Linking immunity and sickness-induced sleep[J]. Science,2019, 363(6426):455-456 . DOI: 10.1126/science. aaw2113.

[26] 刘柳,陈露文. 睡眠改善对老年糖尿病合并失眠患者T淋巴细胞免疫功能的影响[J]. 标记免疫分析与临床,2019,26(10): 1697-1700,1705. DOI:10.11748/bjmy. issn. 1006-1703. 2019. 10. 019.
Liu L, Chen LW. The effects of sleep improvement on T lymphocyte immune function in elderly patients with diabetes mellitus and insomnia[J]. Labeled Immunoassays Clin Med, 2019, 26(10): 1697-1700, 1705. DOI: 10. 11748/ bjmy. issn. 1006-1703. 2019. 10. 019.

[27] Svwnsson AK, Svwnsson T, Kitlinski M, *et al*. Incident diabetes mellitus may explain the association between sleep duration and incident coronary heart disease[J]. Diabetologia,2018,61(2):331-341. DOI:10.1007/ s00125-017-4464-3.

(编辑: 门可)

·述 评·

老年2019冠状病毒病的诊疗策略

周飞虎
(解放军总医院第一医学中心重症医学科, 北京 100853)

【摘 要】 2019年12月以来爆发的2019冠状病毒病(COVID-19)传染性与致病力均较强,除呼吸系统受累外,往往还累及心脏、肝脏、凝血和免疫系统等。虽然人群对新型冠状病毒普遍易感,但老年患者尤其是合并基础疾病的患者病重率和病死率均较高。目前治疗以对症支持治疗为主,本文结合参与救治的体会,从该疾病的临床特征、诊断及治疗等方面探讨了老年COVID-19患者的诊疗策略。

【关键词】 老年人;2019冠状病毒病;治疗
【中图分类号】 R592; R184 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.03.040

Diagnosis and treatment strategies of coronavirus disease 2019 for the elderly

ZHOU Fei-Hu
(Department of Critical Care Medicine, First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 A pulmonary epidemic caused by a novel coronavirus, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2, provisionally named 2019 novel coronavirus) has broken out in China since December 2019, which is named as coronavirus disease 2019 (COVID-19) by World Health Organization The viruses, identified with strong infectivity and pathogenicity, can infect people, not only in respiratory system, but also often involving many other organs or systems, such as the heart, the liver, blood coagulation and immunity system. Although the population is generally susceptible to SARS-CoV-2, the morbidity and mortality are quite higher in the elderly patients, especially those with underlying comorbidities. So far, the treatment is mainly supportive therapy. In this article, we provide the diagnosis and treatment strategies of COVID-19 for the elderly from the aspects of clinical characteristics, diagnosis and treatment based on our own experience.

【Key words】 aged; coronavirus disease 2019; treatment
This work was supported by the Project of National Clinical Research Center for Geriatric Diseases (NCRCG-PLAGH-2017008).
Corresponding author: ZHOU Fei-Hu, E-mail: zhoufh301@126.com

2019年12月以来,湖北省武汉市发现由新型冠状病毒(2019 novel coronavirus, 2019-nCoV)感染引起的新型冠状病毒肺炎,其传染性与致病力均较强。截止到2020年2月26日24时,据国家卫生健康委员会官方报告,31个省(自治区、直辖市)和新疆生产建设兵团累计确诊病例78 497例,累计死亡病例2 744例。目前疫情数据的分析表明重症和危重症患者占所有确诊病例的15%~20%,除呼吸系统外,2019-nCoV感染往往还累及心脏、肝脏、凝血和免疫系统等,为此世界卫生组织将该疾病命名为2019冠状病毒病(coronavirus disease 2019, COVID-19)。老年患者尤其是合并基础疾病的老年患者病死率较高[1],本文笔者结合自己参与救治的体会和文献,探讨了老年COVID-19患者的诊疗策略。

1 COVID-19的病原学和感染途径

2019-nCoV属于β属的新型冠状病毒,有包膜,是人类冠状病毒中的第七种,其颗粒呈圆形或椭圆形,常为多形性,直径60~140 nm,其自然宿主可能是蝙蝠[2,3]。目前所见传染源主要是2019-nCoV感染的患者,无症状感染者也可能成为传染源,经呼吸道飞沫和接触传播是主要的传播途径,流行病学调查结果表明潜伏期1~14 d,多为3~7 d[2]。

2 COVID-19患者的症状、体征及检查

COVID-19患者的临床症状以发热、乏力、干咳

收稿日期: 2020-03-02; 接受日期: 2020-03-06
基金项目: 国家老年疾病临床医学研究中心开放课题(NCRCG-PLAGH-2017008)
通信作者: 周飞虎, E-mail: feihuzhou301@126.com

为主要表现，少数患者伴有鼻塞、流涕、咽痛和腹泻等症状，重症患者多在发病1周后出现低氧血症和(或)呼吸困难，严重者快速进展为急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome，ARDS)、脓毒症休克、难以纠正的代谢性酸中毒等[2]。一项138例住院患者的调查表明，还有很大一部分患者最初表现为非典型症状，如腹泻和恶心，住院期间的主要并发症包括ARDS、心律不齐和休克，相比未收入重症监护室(intensive care unit，ICU)的患者，大多数重症患者年龄较大且有更多潜在疾病[4]。除呼吸道相关影像学表现外，COVID-19患者的实验室检查结果为发病早期外周血白细胞总数正常或减少，淋巴细胞计数减少，多数患者C反应蛋白(C reactive protein，CRP)和血沉水平升高，降钙素原正常，部分患者可出现肝酶、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase，LDH)、肌酶和肌红蛋白水平增高[2]。另外一项52例成年重症患者的回顾性研究表明重症患者中还有一部分患者出现不同程度的肾功能损害，大多数患者血清铁蛋白水平超过正常范围[5]。

3 高度关注老年COVID-19患者

许多老年人存在≥2种的慢性疾病，如高血压、冠心病等，>65岁人群共病发生率可达60%[6]，我国老年住院患者中共病的发生率高达91.36%[7]。目前已有数据说明人群对2019-nCoV病毒普遍易感，但合并有高血压病、糖尿病、慢性肾功能不全、心脑血管疾病、肿瘤、免疫功能低下等基础疾病的老年患者更易被2019-nCoV感染且病死率较高。近期一项大型流行病学研究表明>60岁的老年2019-nCoV感染病例武汉为44.1%[1]，湖北(包括武汉)为35.1%，全国(包括湖北)为31.2%；有合并症患者的病死率高，心血管疾病患者为10.5%，糖尿病为7.3%，慢性呼吸道疾病为6.3%，高血压病为6.0%，癌症为5.6%。相比幸存患者，死亡患者年龄更大(64.6和51.9)，伴有合并症和出现ARDS的老年患者(>65岁)死亡风险增加[8]。而在≥80岁年龄组中，粗病死率最高达14.8%[1]。因此需要高度关注老年COVID-19患者，尽早给予及时和有效的治疗。

4 老年COVID-19诊疗策略

4.1 建立临床预警体系，早期处理

基于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诊疗方案(试行第六版)》诊断标准，COVID-19可分为轻型、普通型、重型和危重型四型。轻型：临床症状轻微，影像学未见肺炎表现。普通型：具有发热、呼吸道等症状，影像学可见肺炎表现。重型：符合下列任何一条：(1)出现气促，呼吸频率≥30次/min；(2)静息状态下，指氧饱和度≤93%；(3)动脉血氧分压(arterial partial pressure of oxygen，PaO_2)/吸氧浓度(fraction of inspiration O_2，FiO_2)≤300 mmHg]，1 mmHg=0.133 kPa)[高海拔(海拔>1 000 m)地区应根据以下公式对$Pa0_2/Fi0_2$进行校正：$Pa0_2/Fi0_2\times$[大气压(mmHg)/760]；(4)肺部影像学显示24~48 h内病灶明显进展>50%者按重型管理。危重型：符合以下情况之一者。(1)出现呼吸衰竭，且需要机械通气；(2)出现休克；(3)合并其他器官功能衰竭需在ICU监护治疗。

从当前救治态势看，“危重型”患者大都病情危重，需在ICU治疗。而对于相当部分的没有在ICU内治疗“重型”患者来说，他们是潜在的“亚ICU状态”患者，值得高度关注。尤其对于老年患者来说，避免其病情发展成真正的“危重型”患者，将有助于提高救治成功率。因此需要针对老年患者的高危因素，建立早期预警体系至关重要，可考虑以下基本预警指标。(1)呼吸窘迫[呼吸频率≥30次/min，和(或)静息状态、无吸氧时指脉氧饱和度≤93%，和(或)$Pa0_2/Fi0_2$≤300 mmHg；(2)血压下降(收缩压≤90 mmHg)或较基础值下降≥20%；(3)不明原因的意识状态改变；(4)患者突然出现心率明显增快或严重的心律失常。

4.2 关注合并有基础疾病的高危因素老年患者

需高度关注年龄≥65岁的老年患者以下的高危因素。(1)合并有高血压、糖尿病、慢性肾功能不全、心脑血管疾病、肿瘤、免疫功能低下等基础疾病；(2)肥胖；(3)病程迁延时间较长、并出现病情突然加重；或病情发展快，迅速出现呼吸功能衰竭，合并多脏器功能不全综合征；(4)治疗过程中，合并有其他严重并发症。对于合并有高危因素基础疾病的老年患者，需要尽早进行器官功能评估(如SOFA、APACHEⅡ评分等)。最近一项针对危重型新冠肺炎患者的回顾性研究表明，67.3%的患者发生ARDS，28.9%的患者发生急性肾损伤，23.1%的患者发生心脏损伤，28.9%的患者出现肝脏功能异常，28 d病死率高达61.5%[8]。对老年患者来说，由于常常合并心血管疾病，尤其需要关注心脏功能的评估，可考虑使用床旁超声评估。

4.3 重视实验室及检查指标的变化

除常规监测血常规、肝肾功能、血糖、电解质、心

肌损伤标志物、CRP、降钙素原、凝血功能、动脉血气分析、心电图及胸部影像学检查等，老年患者还需要重点监测以下方面。(1)B 型脑钠肽（type B brain natriuretic peptide，BNP）或氨基末端 B 型脑钠肽前体（amino terminal pro B-type brain natriuretic peptide，NT-proBNP）变化。近期一项分析显示 52 例重症 COVID-19 患者有心脏损伤 12 例(23.1%)，高敏肌钙蛋白的中位数为 161.0 pg/ml[8]。此外，严重的 COVID-19 引起的低氧血症，可使细胞内产生酸中毒和氧自由基，破坏细胞膜的磷脂层，加重心肌损伤。这一点，对于既往合并有高血压、糖尿病的老年患者尤需注意。(2)外周血淋巴细胞计数进行性降低；淋巴细胞中 B 淋巴细胞数明显降低，CD4 及 CD8 T 淋巴细胞数不断下降；或白细胞总数明显下降者，需高度关注。文献报道也证实>80%的危重患者淋巴细胞减少，淋巴细胞减少是 2019-nCoV 感染重症患者的显著特征，反映了 2019-nCoV 感染的严重程度[8]。治疗上，尤其是在激素应用上，应根据患者具体的情况，个性化治疗。(3)血乳酸进行性升高且难以纠正者，警示预后不良，需要尽早处理。

4.4 加强支持治疗

对于老年患者来说，尤其需要注意关注以下几点。(1)注意维持水、电解质与酸碱平衡，对于重症患者，建议监测每日的液体出入量，并注意纠正低蛋白血症；避免液体过度正平衡；在稳定循环及组织灌注的基础上，适当液体负平衡可能是有利的；并注意关注患者的心功能情况，床旁超声的动态评估非常有必要。(2)规范的采用不同的氧疗方式，包括鼻导管、面罩给氧、经鼻高流量氧疗、无创机械通气和有创机械通气等，及时、适当及有效地纠正低氧血症。(3)注意治疗基础疾病，对于入住 ICU 时间超过 1 周，需有创机械通气的患者，需注意继发细菌或真菌感染；若条件许可，应积极行呼吸道病原体监测，进行针对性的抗感染治疗。(4)近期 COVID-19 死亡患者的肺组织学微创病理取样结果显示，组织学检查显示双侧弥漫性肺泡损伤伴纤维黏液性渗出，提示对于重症患者，可考虑使用糖皮质激素以减轻或阻止 ARDS 进展[9]。国家卫健委肺炎诊疗方案（第六版）也指出对于氧合指标进行性恶化、影像学进展迅速、机体炎症反应过度激活状态患者，酌情短期内使用糖皮质激素 3~5 d，建议剂量不超，相当于甲泼尼龙(1~2)mg/(kg·d)[2]。对老年患者来说，还要注意激素的相关副作用，如消化道出血、合并肺部细菌、真菌感染风险等。应当注意较大剂量糖皮质激素的免疫抑制作用，会延缓对冠状病毒的清除[2]。(5)如病情允许，尽可能肠内营养支持，肠内营养时需注意防止反流及误吸，注意观察患者腹腔情况，保持肠道通畅，防止肠道菌群失衡。

4.5 血液净化治疗

从现有 COVID-19 患者救治中看到，许多老年患者在救治过程中会合并出现多器官功能衰竭综合征。一些死亡患者在病情后期会发生血尿素氮和血肌酐快速上升的情况[4]，提示 COVID-19 患者可能存在肾脏损害，血液净化治疗是一个重要的手段，其应用时机考虑如下。(1)出现急性肾损伤；(2)严重酸碱电解质失衡，常规治疗效果不佳；(3)临床表现明显的脏器水肿（特别是急性肺水肿，急性左心衰竭等）；(4)存在过度的全身炎症反应综合征，需要清除特殊物质，下调过渡的炎症反应状态。

符合以上 1 条者可考虑实施；符合≥2 条或者急性肾损伤 KDIGO 标准[10] Ⅱ期或以上建议立即实施。

4.6 体外膜肺氧合

体外膜肺氧合（extracorporeal membrane oxygenation，ECMO）治疗作为一项严重呼吸循环衰竭的支持手段，ECMO 对于 COVID-19 危重患者而言，其应用前提是其他治疗手段无效，且肺功能有恢复的可能。由于 COVID-19 患者的死亡机制包括感染性休克或难治性多器官功能衰竭，因此需要评估患者获益的可能性[11]。对于老年患者而言，随年龄的增长，死亡风险明显增加，需要有规范的流程，并由多学科评估小组综合评估后让经验丰富的团队实施。

总之，2019-nCoV 传播能力和致病能力均较强，被感染老年患者病程往往进展快，病重率和病死率都较高。对于合并有高血压、糖尿病等基础病，或免疫力低下、肥胖等高危老年人群，需建立早期预警体系，注重脏器功能评估，针对老年患者的相关高危因素及早处理，将有助于提高救治成功率。

【参考文献】

[1] 中国疾病预防控制中心新型冠状病毒肺炎应急响应机制流行病学组. 新型冠状病毒肺炎流行病学特征分析[J]. 中华流行病学杂志，2020，41(2)：145-151. DOI：10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.
The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) in China[J]. Chin J Epidemiol, 2020, 41(2): 145-151. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.

[2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会办公厅，国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案（试行第六版）[EB/OL]. [2020-02-18]. http://www.gov.cn/zhengce/

zhengceku/2020-02/19/content_5480948. htm.
General Office of National Health Comission of the People's Republic of China, National Admistration of Traditional Chinese Medicine. Diagnosis and treatment protocol of 2019 novel coronavirus pneumonia(pilot 6th edition)[EB/OL]. [2020-02-18]. http://www. gov. cn/zhengce/zhengceku/2020-02/19/content_5480948. htm.

[3] 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.

[4] Wang DW, Hu B, Hu C, *et al*. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China[J]. JAMA, 2020. DOI: 10. 1001/jama. 2020. 1585. [Epub ahead of print]

[5] 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. DOI: 10. 1016/S0140-6736(20)30211-7.

[6] Bähler C, Huber CA, Brüngger B, *et al*. Multimorbidity, health care utilization and costs in an elderly community-dwelling population: a claims data based observational study[J]. BMC Health Serv Res, 2015, 15(1): 23. DOI: 10. 1186/s12913-015-0698-2.

[7] 曹丰, 王亚斌, 薛万国, 等. 中国老年疾病临床多中心报告[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2018, 17(11): 801-808. DOI: 10. 11915/j. issn. 1671-5403. 2018. 11. 185.
Cao F, Wang YB, Xue WG, *et al*. Clinical multi-centers report of chronic diseases among elderly inpatients in China[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2018, 17(11): 801-808. DOI: 10. 11915/j. issn. 1671-5403. 2018. 11. 185.

[8] Yang X, Yu Y, Xu J, *et al*. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study[J]. Lancet Respir Med, 2020. DOI: 10. 1016/S2213-2600(20)30079-5. [Epub ahead of print]

[9] Xu Z, Shi L, Wang Y, *et al*. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome[J]. Lancet Respir Med, 2020. DOI: 10. 1016/s2213-2600(20)30076-x.

[10] Kellum JA, Lameire N, KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1)[J]. Crit Care, 2013, 17(1): 204. DOI: 10. 1186/cc11454.

[11] MacLaren G, Fisher D, Brodie D. Preparing for the most critically ill patients with COVID-19: the potential role of extracorporeal membrane oxygenation[J]. JAMA, 2020. DOI: 10. 1001/jama. 2020. 2342. [Epub ahead of print]

(编辑:王彩霞)

·消 息·

《中华老年多器官疾病杂志》关于录用稿件优先数字出版的启事

为缩短学术论文发表周期,提高学术成果的传播和利用价值,争取科研成果的首发权,《中华老年多器官疾病杂志》已启用优先数字出版(online first)平台。

编辑部会将已被录用并完成排版校对的论文先于印刷版在杂志网站优先数字出版。同时,印刷版一经确定卷、期、页码,将上传至网络出版平台并取代优先出版的数字版。若有作者参阅本刊优先数字出版文献并引为参考文献的,请务必在其引用格式中标注数字出版的时间和网址,以确认该文的首发权。若有不同意优先数字出版的作者,请投稿时特别说明。

地址:100853 北京市复兴路28号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部
电话:010-66936756
网址:www. mode301. cn
E-mail:zhlndqg@ mode301. cn

·临床研究·

冠状病毒感染相关多器官功能障碍综合征分子机制和干预药物的生物信息学预测及其对新型冠状病毒肺炎的意义

杨波[1,2],卢欣[3],于睿莉[4],张皓旻[1,2],张钧栋[1,2],迟小华[5],叶芳[6*],卢学春[1,2*]

([1]解放军总医院第二医学中心血液科,[2]解放军总医院国家老年疾病临床医学研究中心,北京 100853;[3]吉林省磐石市人民医院电诊科,磐石 132300;[4]首都医科大学附属北京世纪坛医院变态反应科,北京 100038;[5]火箭军特色医学中心药剂科,北京 100088;[6]北京市垂杨柳医院血液科,北京 100020)

【摘 要】 目的 通过对冠状病毒感染相关多器官功能障碍综合征(MODS)分子机制及干预药物的生物信息学预测,探索其对新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的意义。**方法** 从公共开放的基因表达数据库(GEO)获取冠状病毒全基因组表达谱数据,利用R语言Impute程序包进行数据标准化,Limma程序包筛选差异表达基因,Robust rank aggregation算法筛选差异显著性基因。进一步的表观调控机制分析利用R语言Clusterprofile程序包,进行GO功能富集、KEGG通路富集分析。再利用本课题组前期建立的表观精准治疗预测平台(EpiMed),筛选潜在干预药物。**结果** 在SARS冠状病毒(SARS-CoV)感染的小鼠中,肺损伤相关通路为哮喘信号通路,心脏损伤相关通路为病毒性心肌炎信号通路,肾脏损伤相关通路为近端小管碳酸氢盐回收信号通路,肝脏损伤相关通路为非酒精性脂肪肝病信号通路,造血功能损伤相关通路为造血细胞谱系信号通路。EpiMed平台筛选出对SARS-CoV感染诱发的MODS具有潜在干预作用的药物,包括肿瘤坏死因子(TNF-α)抑制剂、虎杖、利托那韦、鱼腥草、奈韦拉平、败酱、泛昔洛韦、西多福韦、连翘、α干扰素、磷酸氯喹、瑞德西韦和阿比朵尔。**结论** SARS-CoV感染可通过器官特异性相关通路引起MODS,并基于这些通路预测出一系列潜在干预药物,有待进一步通过体内外实验和临床验证。这有助于指导COVID-19相关MODS的临床和基础研究。

【关键词】 老年人;新型冠状病毒肺炎;多器官功能障碍综合征;生物信息学

【中图分类号】 R592; R563; R183 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.03.041

Bioinformatics analysis on molecular mechanism and intervention drugs of coronavirus infection-related multiple organ dysfunction syndrome and their significances for coronavirus disease 2019

YANG Bo[1,2], LU Xin[3], YU Rui-Li[4], ZHANG Hao-Min[1,2], ZHANG Jun-Dong[1,2], CHI Xiao-Hua[5], YE Fang[6*], LU Xue-Chun[1,2*]

([1]Department of Hematology, Second Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China [2]National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; [3]Department of Electric Diagnosis, Panshi People's Hospital, Panshi 132300, China; [4]Department of Allergy, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China; [5]Department of Pharmacy, Rocket Army Characteristic Medical Center, Beijing 100088, China; [6]Department of Hematology, Chuiyangliu Hospital, Beijing 100020, China)

【Abstract】 Objective To explore the significance of coronavirus infection-related multiple organ dysfunction syndrome (MODS) following coronavirus disease 2019 (COVID-19) by bioinformatics prediction for molecular mechanism and intervention drugs. **Methods** After the whole genome expression profile of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) was obtained from the public database Gene Expression Omnibus (GEO), the Impute package of R language, Limma package and the Robust Rank Aggregation (RRA) algorithm were used respectively to standardize the data, screen differential expression genes (DEGs), and screen significant

收稿日期: 2020-02-28; **接受日期**: 2020-03-03

基金项目:国家老年疾病临床医学研究中心招标课题(NCRCG-PLAGH-2017011);解放军总医院转化医学项目(2017TM-020);军队保健专项科研课题(19BJZ28)

杨波,卢欣,于睿莉,为共同第一作者

通信作者: 卢学春, E-mail: luxuechun@126.com;叶芳,E-mail: yefang2006369@163.com

DEGs. Then epigenomic mechanism analysis was performed using the R language Clusterprofile package for GO function enrichment and KEGG pathway enrichment analysis. EpiMed (Epigenomic Precision Medicine Prediction platform) established earlier by us was used to screen potential intervention drugs. **Results** Bioinformatics analysis indicated that in the SARS-CoV-2 infected mice, lung injury was based on asthma signaling pathways, heart damage on viral myocarditis signaling pathways, kidney damage on proximal tubule bicarbonate recycle signaling pathways, liver injury on nonalcoholic fatty liver disease signaling pathways, and hematopoietic function damage on hematopoietic cell lineage signaling pathways. EpiMed platform screened out the drugs with potential intervention effect on SARS-CoV-2 infection-induced MODS, including TNF-1 inhibitors, polygonum cuspidatum, ritonavir, houttuynia cordata, nevirapine, patrinia, famciclovir, siduofovir, forsythia, interferon-α, chloroquine phosphate, remdesivir and abidol. **Conclusion** SARS-CoV-2 infection can cause MODS through organ-specific related pathways, and a series of potential intervention drugs are predicted based on these pathways, which need further *in vivo* and *in vitro* experiments and clinical validation. Our study helps to guide clinical and basic research on COVID-19 related MODS.

【Key words】 aged; coronavirus disease 2019; multiple organ dysfunction syndrome; bioinformatics

This work was supported by the Foundation of National Clinical Research Center for Geriatric Disease (NCRCG-PLAGH-2017011) *and the Translational Medicine Project of Chinese PLA General Hospital* (2017TM-020) and the Army Health Care Special Project (19BJZ28).

YANG Bo, LU Xin and YU Rui-Li are co-first authors who contributed equally to this work.

Corresponding author: LU Xue-Chun, E-mail: luxuechun@126.com; YE Fang, E-mail: yefang2006369@163.com

新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)是一种由新型冠状病毒(2019 novel coronavirus, 2019-nCoV)引起的新发传染性疾病,具有传染性强、感染后危重患者进展快,以及容易诱发多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)的临床特征。人类进入21世纪以来,短短20年已爆发3次冠状病毒疫情,即严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)、中东呼吸综合征(Middle East respiratory syndrome, MERS)和本次的COVID-19。自COVID-19爆发以来,中国政府采取了高效的防控措施,各领域学者集智攻关,已对本病有了一定程度的认识。根据一系列临床观察研究报道,尽管目前看来本病总体病死率较SARS、MERS低,但对于重症和危重症患者来讲,短期内病情进展快速,往往累及两个或两个以上的器官损伤,即MODS,从而导致其治疗难度大、病死率高。目前,关于本病的重症和危重症的临床病理机制尚不十分明确,也缺乏针对性的干预治疗方案。本文通过对感染人类的SARS冠状病毒(SARS coronavirus, SARS-CoV)多组学生物信息学分析,探索COVID-19相关MODS的分子机制及潜在干预药物。

1 对象与方法

1.1 研究对象

以“coronavirus”为检索词在基因表达汇编(gene expression omnibus, GEO)公共数据库进行检索,查看所有“series”。具体数据筛选标准如下:(1)物种为人或小鼠;(2)至少3个生物重复;(3)实验设计思路清晰、数据质量好。在详细查看所有数据的注释文件、确定数据集中样本类型及数量后进行分析。本研究使用的冠状病毒基因表达谱数据来自GEO数据库,数据具体信息如下:芯片实验编号59185,物种来源为小鼠,实验设计为SARS冠状病毒野生型/△E/△3/△5/空白对照,5组中每组均为3只,基因芯片平台号为13912。

1.2 方法

1.2.1 数据处理及差异表达分析 在Bioconductor (http://www.bioconductor.org)网站下载生物信息分析的R语言程序包。应用Bioconductor中的Impute程序包对已获取表达谱进行归一化处理,使各个样本的数据归一化。同时应用Bioconductor中的注释包对数据进行注释,将探针对应到基因上,如果多个探针对应一个基因,那么用所有探针表达值的平均值代表这个基因的表达值。最后应用biomaRt软件包,将小鼠基因对应回人类基因组上。最终获得用于后续分析的表达谱。

随后应用Bionconductor中的Limma软件包分别筛选表达谱中各亚型SARS病毒感染小鼠与空白小鼠的差异基因。首先使用$P<0.05$初步筛选,而后应用Bonferroni算法来校正假发现率(false discovery rate, FDR)的原始P值,并计算倍数变化(fold

change, FC)。本研究中,差异基因的筛选标准是 FDR<0.05, $|Log_2FC|>1$。4 组数据集的差异结果保存用于后续分析。

1.2.2 富集分析及关键基因的筛选 R 语言中的 clusterProfiler 软件包是生物信息学常用的聚类分析工具[1]。本研究对前述筛选的 4 组差异基因分别进行聚类,聚类结果以 $P<0.05$ 为阈值进行初步筛选。随后查阅文献筛选其中免疫相关信号通路,同时提取富集在这些信号通路中的差异基因作为关键基因做进一步分析,最后应用 R 语言对结果进行可视化展示。

1.2.3 潜在干预药物的筛选 本研究课题组前期基于"系统生物学"和"比较功能基因组学"理论设计了"整合多组学分析"算法,并以此为基础建立了涵盖各类疾病、9 000 多种临床常用药物、1 000 多种中药以及近 10 万种化合物人体功能基因组学大数据的临床生物信息学表观精准治疗预测平台(EpiMed)[2]。应用该平台对上述关键基因进行多组学关联分析。首先我们选取结果中负相关结果作为具有治疗作用的药物,随后依据关联系数>|0.1|, $P<0.05$ 为阈值作为筛选条件。

2 结 果

2.1 SARS-CoV 感染相关肺损伤

发现肺损伤相关信号通路 7 个,设置 $P<0.05$ 为阈值进行筛选,哮喘信号通路具有显著意义。其中上调基因 8 个,包括 *CD40*、*IL-10*、*IL-13*、*IL-5*、*MBP*、*Eotaxin*、*TNF-α*、*FcεRI*,无下调基因,符合差异表达基因截取阈值。

2.2 SARS-CoV 感染相关心脏损伤

发现心脏损伤相关信号通路 5 个,设置 $P<0.05$ 为阈值进行筛选,病毒性心肌炎信号通路具有显著意义。其中上调基因 7 个,包括 *CD40*、*perforin*、*ICAM-1*、*CD80/86*、*SGCB*、*Bid*、*CASP3*,下调基因 4 个,包括 *DAF*、*myosin*、*caveolin-1*、*laminin*,符合差异表达基因截取阈值。

2.3 SARS-CoV 感染相关肾脏损伤

发现肾脏损伤相关信号通路 3 个,设置 $P<0.05$ 为阈值进行筛选,近端小管碳酸氢盐回收信号通路具有显著意义。其中下调基因 2 个,为 *ATPase*、*AQP1*,无上调基因,符合差异表达基因截取阈值。

2.4 SARS-CoV 感染相关肝脏损伤

发现肝脏损伤相关信号通路 4 个,设置 $P<0.05$ 为阈值进行筛选,非酒精性脂肪肝病信号通路具有显著意义。其中上调基因 12 个,包括 *IL-1*、*IL-6*、*TNF-α*、*FasL*、*Fas*、*CASP3*、*Bid*、*Bax*、*Bim*、*CHOP*、*ATF4*、*SOCS3*,下调基因 10 个,包括 *AMPK*、*PI3K*、*CxI*、*CxIV*、*ACDC*、*IL-6R*、*ChREBP*、*IRS-1/2*、*C/EBPα*、*CYP2E1*,符合差异表达基因截取阈值。

2.5 SARS-CoV 感染相关造血功能损伤

发现造血功能损伤相关信号通路 3 个,设置 $P<0.05$ 为阈值进行筛选,造血细胞谱系信号通路具有显著意义。其中上调基因 13 个,包括 *CD127*、*IL-5*、*TNF*、*CD64*、*CD14*、*CD61*、*G-SCF*、*IL-6*、*IL-11*、*IL-1*、*CD49*、*CD121*、*M-SCF*,下调基因 11 个,包括 *SCF*、*CD117*、*CD126*、*CD55*、*CD10*、*CD19*、*CD20*、*CD21*、*CD23*、*CD36*、*EPOR*,符合差异表达基因截取阈值。

2.6 SARS-CoV 感染相关 MODS 的潜在干预药物

通过 EpiMed 平台进行关联分析,筛选出的对 SARS 相关 MODS 具有潜在干预作用的药物及其关联靶分子详见表 1。

3 讨 论

基于国际病毒分类系统关于病毒种类划分的规定,新发现的冠状病毒在保守结构域中与已发现的病毒有 90%以上的同源性,则认为新发现的病毒属于该物种,这是"种"作为病毒分类系统中最小分类阶元的划分标准。2019-nCoV 与 SARS 病毒的 7 个基因片段的同源性高于 90%,据此判定,这两种病毒属于同一个"种"。自 2019-nCoV 感染人类爆发以来,中国武汉市是主要疫区,占中国(含港澳台)COVID-19 病例总数超过 60%,并在其他国家相继发生,为此,世界卫生组织于 2020 年 1 月 31 宣布,COVID-19 为国际公共卫生紧急事件。随着中国政府采取了强有力的措施,截至目前,此病传染得到很大程度控制。现已初步认识到,2019-nCoV 与 SARS-CoV 都是通过其表面的刺突蛋白(spike protein,简称 S 蛋白)与人类细胞表面的受体,即血管紧张素转化酶 2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2),相互识别而诱导病毒进入细胞致病。最近研究显示,在 COVID-19 患者的上下呼吸道、血液、尿液、粪便中均可分离出 2019-nCoV,这在重症患者尤为明显。这一方面提示病毒从肺部进入人体后复制形成完整病毒颗粒并向全身多个器官播散,另一方面也提示可能具有除呼吸道以外的其他传播途径。利用 GeneCards 数据库查找,ACE2 的 mRNA 能够在血液、淋巴结、心脏、动脉、骨骼肌、小肠、结肠、脂肪细胞、肾脏、肝脏、肺、多种内分泌腺体、皮肤和生殖器官等检测出,其编码蛋白在心脏、胎儿心脏、胎儿肠道、肾脏、胰腺、胰液、胆囊、尿道、胎盘、卵巢和睾丸中的表

表1 EpiMed预测出的对SARS相关MODS具有潜在干预作用的药物及关联靶分子

Table 1 Drugs and related target molecules predicted by EpiMed that have potential intervention effect on SARS related MODS

Item	Type	*r*	*P* value	Related target molecule
TNF-α inhibitor	Drug	−0.76	<0.01	*CFD*, *THRSP*, *ADIPOQ*, *TMEM45B*, *OGN*, *DCN*, *HLF*, *ZNF212*, *ITGB5*, *DGAT2*, *SCD*, *FMO1*, *WFDC12*, *PSME1*, *MAFF*, *TUBB6*, *NOD2*, *MXD1*, *SERPINA3*, *IFITM3*, *NAMPT*, *HBEGF*, *ZFP36*, *LY6D*, *S100A4*, *TGM1*, *APOL1*, *CFB*, *IL1B*, *APOD*, *GBP3*, *NT5C3A*, *GBP2*, *NMI*, *UBE2L6*, *ATF3*, *ALDH1A3*, *C15orf48*, *MX1*, *OASL*, *CCL2*, *IL6*
Polygonum cuspidatum	Herb	*−0.748*	*<0.01*	*MYH7*, *TNF*
Ritonavir	Drug	*−0.58*	*<0.01*	*CXCL10*, *ITPA*, *CYP2E1*, *Gadd45a*, *AIF1*, *IGFBP3*, *CTSF*, *GDFL5*, *LGALS3*, *PSME1*, *GATM*, *NR2F2*, *UBL3*, *RAB11B*, *C1QB*, *IRF7*, *NEDD4*, *PDK2*, *ADA*, *FMO1*
Houttuynia cordata	Herb	−0.396	<0.01	*CCL2*, *STAT1*, *TNF*, *SOCS1*
Nevirapine	Drug	−0.314	<0.01	*LY6E*, *FASN*, *C15orf48*, *TIMP1*, *POLE4*, *COX7C*, *CHURC1*, *PSMA5*, *CENPWCUEDC1*, *MARCKSL1*, *LYRM1*, *DYNLL1*, *CFD*, *NT5C3A*, *OSTC*, *S100A4*, *SPATS2L*, *S100A10*, *GDF15*, *IGFBP6*, *SCD*, *CFB*, *SERPINA3*, *ISG15*, *ALDH1A3*, *MANF*, *ASS1*, *IFITM3*, *PPA1*
Patrinia scabiosaefolia	Herb	−0.208	<0.01	*IL1B*, *TNF*
Famciclovir	Drug	−0.204	<0.01	*CTSF*, *STAT2*, *PYCARD*, *C1QB*, *MARCKSL1*, *NFE2*, *LGALS3BP*, *PSMA5*, *CHD4*, *UBL3*, *PSMB9*, *IRF7*, *ITPA*, *SPL40*, *S100A4*, *PSME1*, *NEDD4*, *TNF*
Cidofovir	Drug	−0.186	<0.01	*OSTC*, *DSP*, *S100A10*, *SMOC1*, *TIMP1*, *SNRPF*, *FAM102B*, *CKS1B*, *DYNC1I2*, *ALDH1A3*, *GADD45A*, *IRF9*, *S100A14*, *MAMDC2*, *IFITM3*, *S100A4*, *IL1B*, *ISG15*, *TUBB6*, *PLAU*, *ASS1*, *CENPW*, *CSTA*, *GGCT*, *C1orf198*, *NAA20*, *IGFBP3*, *MX1*, *DYNLL1*
Forsythia	Herb	−0.129	<0.01	*TNF*, *BAX*, *PRTN3*
Natural alpha interferon	Drug	−0.08	<0.01	*COX7C*, *OAS1*, *DYNLL1*, *PARP12*, *LY6E*, *OAS3*, *PSMA5*, *ISG20*, *PALLD*, *IRF9*, *LAP3*, *PSMB8*, *TAP1*, *IFIT3*, *SNRPF*, *ISG15*, *APOL1*, *PML*, *PSMB9*, *DSP*, *IFITM3*, *TREX1*, *TRIM5*, *LGALS3BP*, *IGFBP6*, *IFIT2*, *EIF2AK2*, *NAMPT*, *CCL2*, *ADAR*, *PLAU*, *S100A10*, *OGFR*, *RSAD2*, *OASL*, *UBE2L6*, *MX1*, *PSME1*, *XAF1*, *AIDA*, *IFI35*, *OAS2*, *HERC6*, *DDX58*, *NMI*, *STAT1*, *IFIH1*, *IRF7*
Chloroquine Phosphate	Drug	−0.06	0.009	*UBL3*, *HCK*, *PELI2*, *CFD*, *GDF15*, *ADORA2B*, *MAMDC2*, *ARMCX2*, *GBP2*, *GOLIM4*, *ASS1*, *AIDA*, *ATXN7L3B*, *PALLD*, *ABCA1*, *SGPP1*, *MAP2K1*, *CHURC1*, *C15orf48*, *CMC1*, *TIMP1*, *ALDH1A3*, *IL-6*, *RAD21*, *DYNC1I2*
Remdesivir	Drug	−0.05	0.003	*S100A10*, *MANF*, *TMEM192*, *DDIT3*, *OSTC*, *GADD45A*, *MTHFD2*, *SNRPF*, *APP*, *CENPW*, *MARCKSL1*, *RPF2*, *SCD*, *GINS1*, *TUBB6*, *ASS1*, *PLAU*, *DYNLL1*, *ISG15*, *TRIB3*, *NAMPT*
Arbidol	Drug	−0.02	0.016	*AIDA*, *GGCT*, *CKS1B*, *TUBB6*, *COX7C*, *SNRPF*, *S100A14*, *RPF2*, *IGFBP6*, *DYNC1I2*, *TIMP1*, *IFITM3*, *PPA1*, *DYNLL1*, *CSTA*, *S100A10*, *DSP*, *ARHGEF18*, *MANF*, *ALDH1A3*, *TMEM126A*, *CENPW*, *SRP19*

SARS: severe acute respiratory syndrome; MODS: multiple organ dysfunction syndrome; TNF-α: tumor necrosis factor-alpha.

达量尤为显著。这更进一步提示,人体内多个组织器官可能是2019-nCoV的靶点。有理由推测,COVID-19是一种可以累及全身多个系统的传染性疾病。老年人由于存在自然的免疫衰老及合并疾病多,导致对病毒的清除能力差和脏器功能贮备下降,预期发生MODS的机率也就比其他人群要高。这与临床所见相一致,即MODS多发生在2019-nCoV感染的老年人。鉴于SARS-CoV和2019-nCoV在基因组类型、感染人体机制及临床病理特征上具有高度相似性,因此,通过对SARS相关MODS分子机制及干预药物的生物信息学分析及预测,对于深入探索COVID-19相关MODS的病理机制及潜在治疗手段具有很好的指导和借鉴作用。尤其是在当前尚未获得2019-nCoV感染人或实验动物的基因组学数据的情况下,这项工作显得尤为重要。本研究采用SARS-CoV感染后发生MODS的小鼠为研究对象,系统分析了感染小鼠的全基因组表达谱芯片,着重分析了肺、心脏、肾脏、肝脏及造血5个器官的组学变

化特征,筛选出了各器官损伤的差异信号通路,包括哮喘信号通路、病毒性心肌炎信号通路、近端小管碳酸氢盐回收信号通路、非酒精性脂肪肝病信号通路和造血细胞谱系信号通路。哮喘信号通路中上调的基因包括 *CD40*、*IL-10*、*IL-13*、*MBP*、*Eotaxin*、*TNF-α* 等;病毒性心肌炎信号通路中上调的基因包括 *CD40*、*perforin*、*ICAM-1*、*CD80/86*、*CASP3*,下调的基因包括 *DAF*、*myosin*、*caveolin-1*、*laminin*;近端小管碳酸氢盐回收信号通路中仅有2个下调基因,即 ATPase 和 AQP1;非酒精性脂肪肝病信号通路中上调的基因包括 *IL-1*、*IL-6*、*TNF-α*、*FasL*、*Fas*、*CASP3* 等,下调的基因包括 *AMPK*、*PI3K*、*CxI*、*CxIV* 等;造血细胞谱系信号通路中上调的基因包括 *CD127*、*CD5*、*TNF*、*CD64*、*CD14*、*CD61*、*G-SCF*、*IL-6*、*IL-11*、*IL-1* 等,下调的基因包括 *SCF*、*CD117*、*CD126*、*CD55* 等。从上述差异信号通路及影响的基因来看,SARS-CoV 感染后发生 MODS 可能涉及到炎症促发、白细胞及其组分迁移、血管黏附性增高、凋亡和坏死增加、器官特异性蛋白组分降解、单核/巨噬细胞释放、巨核细胞活化、造血干细胞生长受抑、红细胞膜不稳定等病理生理过程。EpiMed 平台筛选出了具有潜在干预作用的药物,包括肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor alpha,TNF-α)抑制剂、虎杖、利托那韦、鱼腥草、奈韦拉平、败酱、泛昔洛韦、西多福韦、连翘、α 干扰素、磷酸氯喹、瑞德西韦和阿比朵尔。

总之,本研究对深刻理解 COVID-19 的临床病理特征及诱发的 MODS 分子机制具有良好的指导意义。EpiMed 平台预测的上述潜在治疗药物值得在 COVID-19 进行深入探索和临床试验。

【参考文献】

[1] Yu GC, Wang LG, Han YY, *et al*. ClusterProfiler: an R package for comparing biological themes among gene clusters[J]. OMICS, 2012, 16(5): 284-287. DOI: 10.1089/omi.2011.0118.

[2] 卢学春, 杨波, 张皓旻. 表观功能基因组学是解开恶性肿瘤治疗的钥匙[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2019: 30-33.
Lu XC, Yang B, Zhang HM. Epigenomics is the key to cancer treatment[M]. Beijing: China Union Medical University Press, 2019: 30-33.

(编辑:吕青远)

·消 息·

《中华老年多器官疾病杂志》调整文末参考文献著录格式

自2017年1月起,我刊调整录用稿件的文末参考文献著录格式:(1)中文参考文献采用中英文双语著录,中文在前,英文在后;(2)参考文献如有"数字对象唯一标识符(DOI)"编码,应著录,列于末尾。

示例:

[1] Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, *et al*. Intensive *vs* standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥75 years: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2016, 315(24): 2673-2682. DOI: 10.1001/jama.2016.7050.

[2] 李葳, 邓雅丽, 卓琳, 等. 阿司匹林对于心血管疾病一级预防的效果及安全性的系统综述及meta分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2016, 15(12): 896-901. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.12.215.
Li W, Deng YL, Zhuo L, *et al*. Effect and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular diseases: a systematic review and meta analysis[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2016, 15(12): 896-901. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.12.215.

地址:100853 北京市复兴路28号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部
电话:010-66936756
网址:www.mode301.cn
E-mail:zhlndqg@mode301.cn

·临床研究·

冠状病毒肺炎的流行趋势

尹明[1,2],胡超[1,2],徐国纲[1,2],李天志[1,2],杨雪[1,2*]
([1]解放军总医院第二医学中心,北京 100853;[2]解放军总医院国家老年疾病临床医学研究中心,北京 100853)

【摘 要】 **目的** 通过对历史上发生的3次冠状病毒肺炎[严重急性呼吸综合征(SARS)、中东呼吸综合征(MERS)、新型冠状病毒肺炎(COVID-19)]流行数据的深入分析,探讨冠状病毒的传播特征与流行规律,探索疫情防控的关键节点,从而为公共卫生决策提供依据。**方法** 针对3种冠状病毒的累计感染例数、新增感染例数、累计死亡例数与时间的关系进行描述统计与时间趋势分析,并按疫情的地区分布进行COVID-19与SARS亚组分析,进而比较不同地区疫情流行的异同点。采用SPSS 17.0对数据进行分析。**结果** 3种冠状病毒肺炎中,COVID-19的传染速率最大,病死率最低(2.96%);MERS的传染速率最低,但病死率最高(30.49%)。COVID-19与SARS的流行规律相似,累计感染病例均是短期内迅速增长,累计感染曲线呈S型。而MERS主要以散发病例为主。**结论** 冠状病毒的传染性与致死性存在着一定的负相关关系,即传染性越强致死性越低。冠状病毒的防控关键点是疫情早期切断传播途径可有效控制疫情扩散。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎;严重急性呼吸综合征;中东呼吸综合征;流行趋势
【中图分类号】 R181.3+2 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.03.042

Epidemiological patterns of coronavirus diseases

YIN Ming[1,2], HU Chao[1,2], XU Guo-Gang[1,2], LI Tian-Zhi[1,2], YANG Xue[1,2*]
([1]Second Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; [2]National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【**Abstract**】 **Objective** To provide helpful information for public health decision making, this study focused on the epidemic data of three coronavirus pandemics in history [severe acute respiratory syndrome(SARS), Middle East respiratory syndrome(MERS), coronavirus disease 2019 (COVID-19)], exploring the transmission characteristics and epidemiological patterns, and the key time points for epidemic control. **Methods** Descriptive statistics and time trend analysis were performed for the three epidemics in the respects of cumulative infection cases, new infections, cumulative deaths in relation to time. Subgroup analysis was further conducted of COVID-19 and SARS based on geographical regions to investigate the regional similarities and differences. SPSS statistics 17.0 was used for analysis. **Results** Among the three coronavirus pneumonia, COVID-19 had the highest infection rate and lowest mortality (2.96%), and MERS had the lowest infection rate and highest mortality (30.49%). COVID-19 and SARS were similar in the epidemiological patterns with a rapid increase of infections in a short period and S-shaped curves for cumulative infections, while MERS mainly featured sporadic infections. **Conclusion** There exists a negative correlation between the infectivity and lethality of coronavirus, *i.e.*, the stronger the infectivity, the lower the lethality. The key to controlling the spread of coronavirus is to cut off the transmission routes effectively at the early stage.

【**Key words**】 coronavirus disease 2019; sever acute respiratory syndrome; Middle East respiratory syndrome; epidemic pattern
This work was supported by General Project of Beijing Natural Science Foundation (7192197) *and the Open Project of National Clinical Research Center for Geriatric Diseases*(NCRCG-PLAGH-2017009).
Corresponding author: *YANG Xue*, *E-mail*: *snow2010119@sina.com*

2019年12月,湖北武汉出现了一系列新型冠状病毒(2019 novel coronavirus,2019-nCoV)引起的肺炎病例,该病毒可引起严重的呼吸系统疾病,并以惊人的速度迅速席卷全国[1,2]。截止2020年2月28日23时,短短2个月的时间内,全国累计新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)确诊

收稿日期:2020-02-28;**接受日期**:2020-03-03
基金项目:北京市自然科学基金面上项目(7192197);国家老年疾病临床医学研究中心开放课题(NCRCG-PLAGH-2017009)
通信作者:杨雪,E-mail:snow2010119@sina.com

感染病例达 78 962 例,死亡病例 2 791 例。始料未及的疫情暴发程度对公共卫生应急决策与医疗资源的合理配置提出了严峻的挑战。了解疾病的流行特征,掌握冠状病毒的传播规律,可为突发疫情的应急预案、卫生资源的合理配置争取宝贵时间。历史上共出现过 3 次冠状病毒肺炎的流行,第一次是严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS),是由 SARS-CoV 引起的非典型性肺炎,并于 2002 年 11 月 16 日在我国广东顺德出现首例病例,且在短时间内迅速席卷全国乃至全球,造成暴发流行;第二次是中东呼吸综合征(Middle East respiratory syndrome, MERS),是由 MERS-CoV 引起的严重呼吸系统疾病,首例病患于 2012 年在沙特阿拉伯得到确认,继而蔓延至中东其他国家及欧洲等地区,具有较高的致死性;第三次即是由本次 2019-nCoV 引起的 COVID-19[3,4]。本文通过分析 3 次冠状病毒肺炎的感染流行数据,探讨冠状病毒传播的特征与规律,比较三者的异同点,探索疫情防控的关键节点,以期为公共卫生的决策提供依据。

1 材料与方法

1.1 数据来源

SARS 的感染数据主要来源于国家卫生健康委员会的官方网站及刘双等[5]报道的数据,时间横跨 2003 年 3 月 20 日至 2003 年 7 月 14 日。MERS 的数据来源于突发疫情应急系统(Emergency Prevention System, EMPRES),我们主要针对 2014 年 4 月至 2014 年 6 月集中暴发在沙特阿拉伯的感染数据进行分析。今年暴发的 COVID-19 相关数据主要来源于国家卫生健康委员会与湖北省卫生健康委员会的官方网站[2-4],时间跨度为 2020 年 1 月 10 日至 2020 年 2 月 20 日。

1.2 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行分析。主要对 SARS、MERS 与 COVID-19 流行期间病毒的累计感染例数、新增感染例数、累计死亡例数与时间的关系进行描述统计,拟合上述统计指标的时间曲线。此外,对于 SARS 与 COVID-19,按地区分布进行了亚组分析,进而比较分析疫情严重地区或疫情起源地区相较于其他地区疾病流行趋势的异同特点。

2 结 果

2.1 SARS

2003 年全国累计 SARS 感染 7 754 例,死亡 730 例,病死率 9.41%(图 1A)。根据国家卫健委的数据显示(由于 2003 年 4 月下旬起实行“疫情一日一报”制度,因此本文统计的 SARS 数据主要从 2003 年 4 月 25 日开始),从 2003 年 4 月 26 日至 2003 年 5 月 25 日,我国每日新增 SARS 感染数呈上下波动趋势,并多于每日新增移除人口数(即出院或死亡人数)。于 5 月 25 日,每日新增感染人数与每日新增移除人数出现交叉。随后,每日新增感染人数小于每日新增人口数,疫情逐步得到控制。至 6 月 4 日,新增感染人数保持在每日 0 或 1 例左右,疫情进入消亡阶段。将疫情情况按地域进行亚组分析,大陆、香港、台湾的累计感染人数分别是 5 327、1 755、671 例,累计死亡人数分别为 348、298、84 例。病死率以香港最高(16.98%),台湾次之(12.52%),大陆最低(6.53%)。其中,大陆地区以北京的疫情情况最为严重,累计感染人数为 2 521 例,占大陆地区的 47.32%。从图 1B 可以看出,北京与台湾的累计感染人数呈 S 型增长曲线,增长速度呈先增大后减小的趋势。并分别于 5 月中旬与 6 月中上旬开始,每日新增感染人数少于每日移除人数,疫情进入控制阶段。而香港地区于 4 月 25 日起,累计感染人数的增长曲线就呈现平缓趋势,每日新增感染人数少于每日移除人数,疫情基本得到控制。

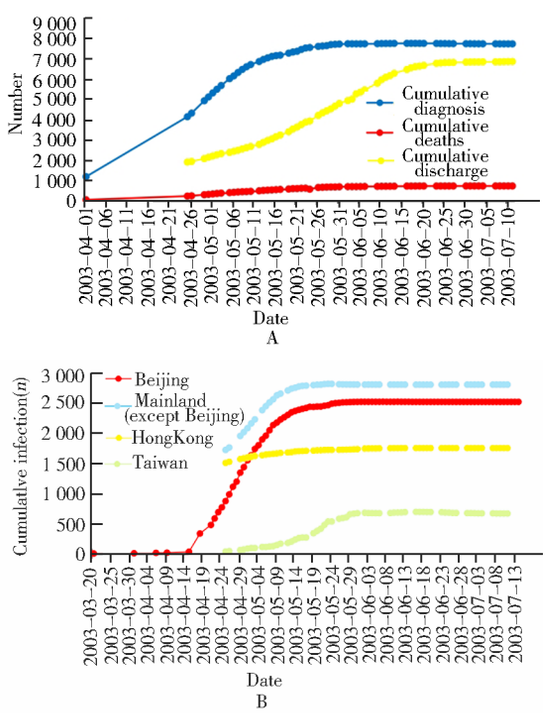


图 1 2003 年中国 SARS 感染情况

Figure 1 SARS infection in China in 2003

SARS: severe acute respiratory syndrome. A: incidence, death and cure of SARS in China (including Hong Kong, Macao and Taiwan regions); B: cumulative infection of SARS pneumonia in China.

2.2 MERS

从2012年9月至2020年2月，全球接连有MERS的确诊病例，截止2020年2月12日，全球共计感染病例2 532例，死亡772例，病死率为30.49%。其中，大部分病例来自沙特阿拉伯。截止2020年2月12日，沙特阿拉伯共计感染病例2 127例，占全球总数的84.00%，病死率高达36.30%。因此，本文对沙特阿拉伯的感染数据进行分析，如图2所示，自2012年第三季度至2020年第一季度，MERS累计感染曲线较为平缓，感染数据呈散发或聚集集中感染趋势。除2014年第2季度，其余季度感染人数均较少。因此，本文进一步对2014年第2季度的数据进行深入分析。从2014年4月1日至2014年6月30日，除6月3日暴发感染114例外，其余时间感染人数均较少，累计感染曲线呈平稳走势。

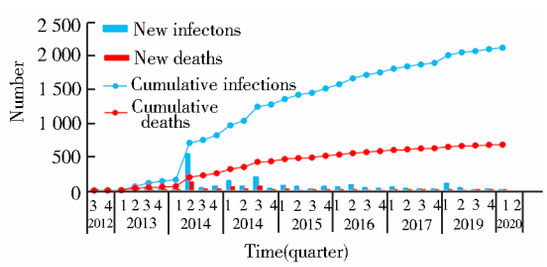


图2 沙特阿拉伯MERS感染情况

Figure 2 MERS infection in Saudi Arabia

MERS: Middle East respiratory syndrome of annual MERS infections.

2.3 COVID-19

截止2020年2月20日24:00时，全国累计感染COVID-19人数75 465例，累计死亡人数2 236例，病死率2.96%。现有确诊人数54 965例，重症病例11 633例，重患率21.16%。自2020年1月10日至2月20日，累计感染人数的增速呈先增大后减小的趋势，基本呈S型曲线。与之对应，新增感染人数也是先增加，并于2月4日到达峰值（尽管2月12日的新增感染人数多于2月4日，但由于其诊断标准发生了变化，包含了临床诊断的13 332例病例，故不认为其为峰值），而后又逐渐减少。从2020年1月10日至2月18日，新增感染人数始终大于新增移除人数。2月18日出现交叉后，新增感染人数开始少于新增移除人数，疫情逐步得到控制。此外，疑似病例也是呈先增大后减小的趋势，于2月9日达到峰值，为35 982例（图3A；图3B）。将疫情情况按地域进行亚组分析后，武汉、湖北（除武汉）、非湖北地区的累计感染人数分别是45 346、17 316、12 803例，累计死亡人数分别为1684、460、92例。病死率以武汉最高（3.71%），湖北的其他地区次之（2.66%），非湖北地区最低（0.72%）（图3C）。三地的现有确诊人数分别为37 448、11 282、6 235例，重患的人数分别为9 628、1369、636例，重患率依然是武汉最高，达25.71%。而其余两地的重患率相似，分别为12.13%与10.20%。湖北地区与非湖北地区的新增感染人数均是先增加后减少，初期多于新增移除人数，后期少于移除人数。但湖北地区于2月18日与新增移除人数出现交叉（即2月18日后，新增感染人数少于新增移除人数），而非湖北地区于2月11日就已出现了交叉点。

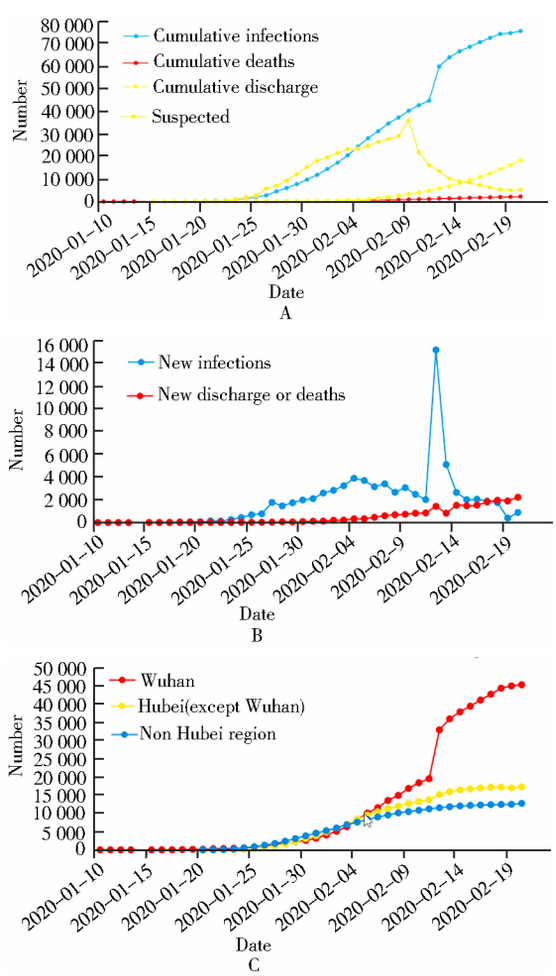


图3 2020年中国COVID-19感染情况

Figure 3 COVID-19 infection across China in 2020

A: incidence, death and cure of COVID-19; B: COVID-19 daily new infection and new discharges or deaths; C: cumulative infection of COVID-19.

3 讨 论

本文通过对3次冠状病毒肺炎的流行数据分析后发现，3种冠状病毒中，以COVID-19的传染性最强，传播速率最快，短短2个月内造成了75 465例感

染(平均每天约 1 143 例),累计感染人数呈 S 型增长曲线,增加速率呈现先增加后减小的趋势。但其病死率是 3 种病毒感染中最低的[6-10]。与 COVID-19 相似,SARS 也在短期内出现了暴发流行,累计感染人数也呈 S 型增长曲线,但其传播能力稍弱于 COVID-19(从 2002 年 11 月至 2003 年 7 月,累计感染人数 7 754 例,平均每天约有 32 例)。与 SARS 及 COVID-19 的短期暴发流行不同,MERS 存在时间较长,从 2012 年开始每年均有病例报道,但主要以散发、家庭或医院聚集暴发为主,没有出现大规模的社区暴发流行。其传染能力在 3 种冠状病毒中最弱,但病死率最高。传染性与致死性存在着一定的负相关趋势,即传染性越强致死性越弱。

将 SARS 与 COVID-19 的感染数据按地区进行亚组分析后,各地区的传播体征与整体基本一致。SARS 疫情最为严重的地区主要是北京和香港,但二者的暴发时间存在明显的间隔。2003 年 4 月下旬,对于与疫源地(广东顺德)较远的北京来说,是疫情最为严重的时期。而同一时期,疫源地较近香港的疫情基本上得到了控制,累计感染人数的增长速度已经进入了平缓期。这说明北京的 SARS 暴发,是输入性传染源引起的疫情二次暴发。与 SARS 不同,COVID-19 首先在武汉暴发流行,并迅速蔓延至全国,各地的暴发时间虽有一定的时间间隔,但间隔不明显,且各地的累计感染人数增长曲线的时间区域基本上是重叠的。此外,COVID-19 的暴发流行主要以疫源地武汉及其附近地区为主(湖北省其他地区),湖北省累计感染人数占全国的 83.03%,其累计感染人数增长曲线的平缓期也晚于湖北省外的其他地区(湖北省于 2019 年 2 月 18 日进入疫情平缓期,即新增确诊人数开始小于新增移除人数;而湖北省外其他地区于 2 月 11 日就进入了疫情平缓期),这说明截止目前,本次 COVID-19 疫情并未像 SARS 一样造成二次暴发流行。

与 SARS 相比,本次 COVID-19 疫情蔓延速度更快,扩散范围更广。这可能与疫情发生时间接近春节假期有关。春节前后,伴随着学生、白领等工作人员的放假返乡,人员聚会、聚餐等聚集活动较平时密集,加之我国交通的快速发展(如高铁),导致感染人数迅速增加。由于 COVID-19 从感染到发病有一定的潜伏期(平均为 6.4 d),感染患者在前期没有任何症状,使得前期重视程度不够,流行病学调查不充分。当感染患者出现症状时,已产生了庞大的感染基数,从而导致医疗资源迅速耗竭,防控难度极速加大。因此,早期进行防控干预,切断传播途径是十分关键与必要的。

尽管前期的干预措施已初显成效,但随着全国各地陆续复工,要警惕复工后的高潮出现,防止出现 SARS 的二次暴发。此外,通过对 3 次冠状病毒的疫情分析,我们发现疫情防控的关键点是在疫情早期,早期不能有效地切断传播途径会造成后期疫情的难以控制。因此,在疫情早期,期间不仅需要临床医学和病原学专家,也迫切需要公共卫生学专家的参与,进行充分的流行病学调查,在传染源尚未清晰的情况下,有效切断传播途径,快速遏制疾病传播,将疫情阻断在萌芽阶段。

【参考文献】

[1] Zhu N, Zhang DY, Wang WL, *et al*. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019[J]. New Engl J Med, 2020, 382(8). DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.

[2] Alexander EG, Susan CB, Ralph SB, *et al*. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: the species and its viruses, a statement of the Coronavirus Study Group[J]. BioRxiv, 2020. DOI: 10.1101/2020.02.07.937862. [Epub ahead of print].

[3] DrostenC, Günther S, Preiser W, *et al*. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome[J]. New Engl J Med, 2003, 348: 1967-1976. DOI: 10.1056/NEJMoa030747.

[4] Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, *et al*. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia[J]. New Engl J Med, 2012, 367(19): 1814-1820. DOI: 10.1056/NEJMoa1211721.

[5] 刘双, 李海龙. 用差分方程模型模拟北京 2003 年 SARS 疫情[J]. 生物数学学报, 2006, 21(1): 21-27. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9626.2006.01.004.
Liu S, Li HL. Simulation of SARS epidemic in Beijing in 2003 by difference equation[J]. J Biomathem, 2006, 21(1): 21-27. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9626.2006.01.004.

[6] Wang C, Hornby PW, Hayden FG, *et al*. A novel coronavirus outbreak of global health concern[J]. Lancet, 395 (10223): 470-473. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9.

[7] Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus infection: more than just the common cold[J]. J Am Med Assoc, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.0757. [Epub ahead of print].

[8] Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, *et al*. A novel coronavirus emerging in China-key questions for impact assessment[J]. N Engl J Med, 2020, 382(8). DOI: 10.1056/NEJMp2000929.

[9] Huang C, Wang Y, Li X, *et al*. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. Lancet, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

[10] Chan JF, Yuan S, 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): 15-21. DOI: 10.1016/S140-6736(20)30154-9.

(编辑:张美)

·临床研究·

山东省新型冠状病毒肺炎老年病例的流行病学特征

李兴超[1],张文雯[2],李巾魁[3],安森玲[4],相然[1],张蒙蒙[1],张金岭[1]*
([1]临沂市人民医院科研科,临沂 276002;[2]莒县人民医院血液内科,日照 276500;[3]兰山区人民医院内科,临沂 276002;[4]济宁市妇幼保健院保健科,济宁 272000)

【摘 要】 **目的** 初步分析山东省新型冠状病毒肺炎(COVID-19)老年病例的流行病学特征,为制定相应的疾病防控措施和对策提供理论依据。**方法** 对2020年1月22日0:00时至2月16日24:00时山东省及省内各地市卫生健康委员会官方公示的关于新型冠状病毒(2019-nCoV)疫情信息数据库进行分析,初步探讨该病老年病例在山东省的流行病学特征。采用SPSS 20.0进行统计分析。**结果** 纳入人群年龄(68.6±8.2)岁。截至2020年2月16日24:00时,山东省确诊老年病例95例,发病率为0.430/10万,治愈率为6.32%,病死率为2.11%。发病高峰是1月30日至2月9日。青岛病例最多(13例,13.68%),日照市病例最少(1例,1.05%),省内不同地区的老年发病率比较,差异有统计学意义($\chi^2=86.370$,$P<0.05$)。60~69岁组、70~79岁组、80~89岁组、≥90岁组COVID-19发病率分别为0.463/10万、0.386/10万、0.041/10万、0.415/10万,差异亦有统计学意义($\chi^2=27.628$,$P<0.05$)。COVID-19病例女多男少,男、女性别比为0.7∶1.0,但发病率比较差异无统计学意义(0.379/10万和0.501/10万,$\chi^2=0.813$,$P>0.05$)。此外,不同合并症数目的老年COVID-19发病率亦存在显著差异($F=82.557$,$P<0.05$)。患者聚集性发病特征明显,占比为67.37%(64/95)。平均潜伏期为6.3 d。**结论** 山东省2019-nCoV老年人发病处于相对较低水平,2020年1月22日出现首例后,发病高峰集中在1月30日至2月9日,2月10日起发病人数逐渐减少。病例男少女多,呈现聚集性发病特点,接下来应对本地人际传播防控工作进行重点安排。

【关键词】 老年人;新型冠状病毒;流行病学;山东省
【中图分类号】 R592; R18 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.03.043

Epidemiological characteristics of coronavirus disease 2019 in the elderly in Shandong Province

LI Xing-Chao[1], ZHANG Wen-Wen[2], LI Jin-Kui[3], AN Sen-Ling[4], XIANG-Ran[1], ZHANG Meng-Meng[1], ZHANG Jin-Ling[1]*
([1]Research Office, Linyi People's Hospital, Linyi 276002, China; [2]Department of Hematology, Ju County People's Hospital, Rizhao 276500, China; [3]Internal Medicine, People's Hospital of Lanshan District, Linyi 276002, China; [4]Department of Health Care, Jining Maternal and Child Health Care Hospital, Jining 272000, China)

【**Abstract**】 **Objective** To primarily analyze the epidemiological characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), provisionally named 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in the elderly in Shandong province, in order to provide theoretical basis for formulating control measures and countermeasures of the disease. **Methods** The epidemic data published by the authorities of public health committee of Shandong Province and its cities during January 22th to February 16th were collected and primarily analyzed in order to investigate the epidemiological characteristics of the disease in the elderly. Statistical analysis was performed using SPSS statistics 20.0. **Results** The average age of the enrolled cases were (68.59±8.21) years. The infected elderly cases had reached 95 till 24:00 in Shandong province on February 16, 2020. The incidence rate of COVID-19 was 0.65/0.1 million, cure rate 6.32%, and mortality rate 2.11% in the elderly. The peak incidence was from January 30th to February 9th. Qingdao had the most cases (13 cases, 13.68%), and Rizhao had the least (1 case, 1.05%). Significant differences were observed in the incidence among the different regions of Shandong Province ($\chi^2=86.370$, $P<0.05$). The incidence rates for the patients in the 60~69, 70~79, 80~89 and ≥90 years old groups were 0.463/0.1 million, 0.386/0.1 million, 0.041/0.1 million, and 0.415/0.1 million, respectively, with obvious differences among them ($\chi^2=27.628$, $P<0.05$). There were more female than male cases, and the ratio of male to female was 0.7∶1.0, but no statistical difference was seen

收稿日期:2020-02-25;**接受日期**:2020-03-04
基金项目:山东省自然科学基金(20140511)
通信作者:张金岭,E-mail:jinlingzhang_931@163.com

between the genders (0.379/0.1 million *vs* 0.501/0.1 million, $\chi^2=0.813$, $P>0.05$). What's more, there were obvious differences in the incidence among the patients with different number of comorbidities ($F=82.557$, $P<0.05$). Cluster of cases were quite obvious, and they accounted for 67.37% (64/95). The mean incubation period of the disease was 6.3 d. **Conclusion** The incidence of COVID-19 for the elderly in Shandong Province is relatively low. Since the first case was found in January 22th, the peak incidence had been concentrated from January 30th to February 9 th, and the incidence has decreased gradually since February 10th. There are more females and fewer males in the infected, with the characteristics of clustering. Next, we should focus on the prevention and control of local interpersonal communication.

【Key words】 aged; 2019 novel coronavirus; epidemiology; Shandong province

This work was supported by Natural Science Foundation of Shandong Province (20140511).

Corresponding author: *LI Xing-Chao*, *E-mail*: *epidemiology_li@163.com*

2019 年 12 月湖北省暴发新型冠状病毒(2019 novel coronavirus, 2019-nCoV)疫情,世界卫生组织已将其引起的肺炎正式命名为新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019,COVID-19)。目前该病患者已达 7 万多例,其临床症状多为呼吸道症状。湖北省外其他地区的确诊病例多为轻症和普通型患者,但自身患有基础疾病者和老年人在患病后病情相对较重,重者可导致肺炎、严重急性呼吸综合征、肾衰竭,甚至死亡[1-5]。有关数据显示,2019 年我国>60 岁的老年人已占总人口的 18.1%,老龄化人口由 2009 年的 16 714 万增长至 25 388 万[6]。目前人们对于 2019-nCoV 的相关认知依然存在一定局限性,为提高我国医务人员对老年 2019-nCoV 感染病例的认识,提高临床诊疗效率,为防控 2019-nCoV 引发的疫情提供理论依据与决策支持,现将山东省 2019-nCoV 老年病例流行病学特点进行分析并概述如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

研究数据来源于山东省及省内各地市卫生健康委员会 2020 年 1 月 22 日 0∶00 时至 2 月 16 日 24∶00 时官方公示的 2019-nCoV 疫情信息,人口数据来源于各地区 2019 年统计年鉴结果。入选标准参考国家卫生健康委员会颁布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第四版)》。纳入标准:(1)年龄≥60 岁;(2)发病前 2 周内有武汉地区或其他有本地病例持续传播地区的密切接触史;(3)发热;(4)具有肺炎影像学特征;(5)白细胞总数正常或降低,或淋巴细胞减少;(6)呼吸道标本或血液标本实时荧光 RT-PCR 检测 2019-nCoV 核酸阳性。

1.2 方法

收集整理 2019-nCoV 人口学特征、发病时间、确诊时间等有关数据,合并症信息来源于病例在流行病学调查中自我报告的疾病史,症状严重程度根据病情划分为轻症、普通、重症、危重。发病日期定义为病例在流行病学调查中自我报告开始出现发热或咳嗽的日期。病例分为疑似病例、确诊病例、无症状感染者。以此进行疫情流行特征横断面研究。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计软件进行分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用方差分析。计数资料用例数(百分率)表示,组间比较采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 总体分布特点

截至 2020 年 2 月 16 日 24:00 时(疫情仍在持续中),山东省老年病例已达 95 例,其中治愈出院 6 例,死亡 2 例,治愈率为 6.32%,病死率为 2.11%。相对于国内 COVID-2019 同期发病率(不含湖北省病例,发病率为 0.901/10 万),山东省 COVID-2019 老年发病率处于相对较低水平(0.430/10 万)。

2.2 地区分布特点

老年病例主要集中在青岛、济宁地区,其中青岛市老年病例最多(13 例),占比 13.68%(13/95);日照市老年病例最少(1 例),占比 1.05%(1/95)。根据病例登记地点进行统计,目前省内不同地区的老年 COVID-2019 发病率差异具有统计学意义($\chi^2=86.370$,$P<0.05$;图 1)。

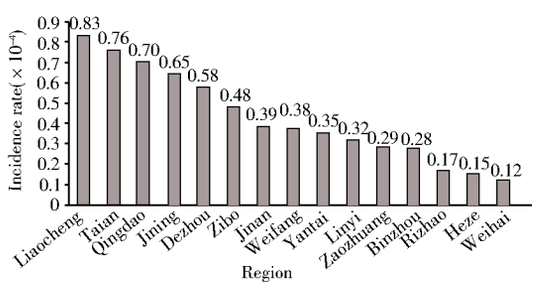


图 1 山东省老年 2019-nCoV 感染发病分布

Figure 1 Distribution of 2019-nCoV infection in the elderly in Shandong province by region

2.3 时间分布特点

2020年1月22日,临沂市出现首例COVID-19老年确诊病例,也是山东省首例2019-nCoV老年确诊病例。1月30日之前,发病相对处于低水平,累计仅12例,占老年病例总数的12.63%(12/95);1月30日至2月9日达到发病高峰,累计达63例,占老年病例总数的82.11%(63/95);2月10日起,发病率呈现稳定下降趋势(图2)。

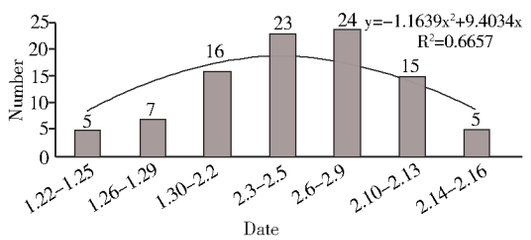


图2 山东省老年2019-nCoV感染发病分布

Figure 2 Distribution of 2019-nCoV infection in the elderly in Shandong province by date

2.4 人群分布特点

(1)年龄。患者总体年龄(68.6±8.2)岁,最小60岁,最大91岁。60~69岁组、70~79岁组、80~89岁组、≥90岁组分别有60例、23例、10例、2例,占比63.16%、24.21%、10.53%、2.10%。根据各地区2019年人口数据统计年鉴结果计算得出,上述不同年龄段老年人COVID-19发病率分别为0.463/10万、0.386/10万、0.041/10万、0.415/10万,经统计分析,不同年龄组老年COVID-19发病率比较差异有统计学意义($\chi^2=27.628$,$P<0.05$)。(2)性别。老年病例中男性占41.05%,女性占58.95%,性别比为0.7∶1.0。经分析,不同性别老年COVID-19发病率比较差异无统计学意义(0.379/10万和0.501/10万,$\chi^2=0.813$,$P>0.05$)。(3)合并症。疾病史明确的老年病例中,分别有合并症0、1、2、3、>3种的患者依次有21、12、8、5、3例。其对应的发病率分别是0.095/10万、0.054/10万、0.036/10万、0.022/10万、0.014/10万。经统计分析,不同数目合并症之间发病率存在显著差异($F=82.557$,$P<0.05$)。(4)聚集性。老年病例中社区病例占比85.26%(81/95),医院病例占比7.37%(7/95)。社区病例中家庭聚集性病例57例,占社区病例总数的70.37%;医院病例中聚集性病例(存在确诊病例接触史)7例,占医院病例总数的100.00%;社区和医院聚集性病例共占67.37%(64/95)。其中家庭聚集性病例包括43个家庭,共涉216人,原发病例51例,继发病例128例,续发率为59.26%(128/216)。(5)潜伏期。老年病例中有86例存在明显接触史(接触时间、接触地点、接触对象均已明确),据此可得潜伏期最短为1 d,最长为12 d,平均潜伏期为6.3 d。

3 讨 论

本研究对2019年1月22日至2月16日的山东省COVID-19老年病例进行流行病学特征描述和探索性分析,研究中发现相对于国内同期疫情(不含湖北省病例),山东省COVID-19老年病死率与发病率均处于相对较低水平,且多为接触性感染。山东省与湖北省相对距离较远,老年人活动能力与活动范围有限,外出人员相对较少,老年病例大多存在与其他确诊病例明确接触史,社区病例可占病例总数85.26%,并且多为家庭聚集性感染(占社区病例70.37%)。

从时间分布来看,山东省COVID-19老年病例发病整体呈现先上升后下降趋势。发病高峰期主要集中在1月30日至2月9日,2月10日起,发病呈现稳定下降趋势。数据上的拐点出现在2月5日,但2月6日至2月9日的病例数依然小幅增加,原因可能是病例报告与患者真实发病时间存在时间间隔。本研究以患者自我报告临床症状时间为发病时间,无症状感染者以实验室检测阳性日期为发病时间,报告日期为患者确诊后纳入国家公布确诊数据的时间,据此可知山东省COVID-19病例发病时间集中在1月24日至1月27日。2020年1月24日山东省开始启动重大突发公共卫生事件Ⅰ级响应,1月25日除西藏地区外,国内其他地区也已启动重大突发公共卫生事件Ⅰ级响应,人口流动性极大降低,全人群感染风险相应减少。因此在14 d后(2月7日,在此时间段潜伏期内)山东省新增老年病例数呈现明显下降趋势。

从地区分布来看,COVID-19的病例主要集中在人口密集、流动频繁的地区,但本研究发现在山东省,虽然青岛市老年病例最多(13例),占全省老年病例总数的13.68%,但是人口数相对较少的聊城市发病率(0.833/10万)最高,而人口数较多的菏泽市发病率(0.150/10万)极低。结合相关数据分析后发现,聊城市社区性病例较多,聚集性感染占比高,续发率高。结合不同城市经济发展及交通特点分析,聊城市外出务工人员相对较多,春节期间外地返乡人员较多,导致特定期间疫情人口流动性较大。根据病例登记地点进行统计,目前省内不同地区的发病率存在显著差异。

从年龄分布来看,不同年龄的发病率存在显著

差异。>70 岁的老年病例相对少,可能是该年龄段老年人活动范围相对较小,流动性较低。60~69 岁组人群活动范围相对更大,流动性更强,因此病毒感染风险也相对更高。此外,我们还发现不同性别老年 COVID-19 发病率无统计学差异,但不同合并症数量间比较,COVID-19 发病率存在显著差异,已知数据中无合并症者发病率最高,但合并症>2 个者均为重症病例,说明合并症越多,患病后症状越严重。我们还发现山东省 COVID-19 老年病例存在明显聚集性感染特点,社区和医院聚集性病例共占 67.37%,且家庭聚集性病例的续发率高达 59.26%。因此做好家庭防护工作尤为重要,同时限制人员流动、减少人际接触、加强疫情防控宣传教育工作、及时上报并处理病例工作有助于遏止疫情持续发展。

除呼吸道传播和接触传播外,多地区均在患者粪便中也检测到了 2019-nCoV,提示可能存在粪-口传播风险[7-9]。另有报道发现母亲为 2019-nCoV 感染确诊病例,新生儿出生 30 h 后咽拭子病毒核酸为阳性[10]。而 2019-nCoV 是否可以通过血液传播、气溶胶传播还有待进一步研究证实[11]。从重点病例中可以发现,个别病例传染性极强,免疫力较弱的患者在病毒感染早期症状并不典型,极易被漏诊,进而发展为聚集性病例,续发率高,相关防控部门应高度重视。截止目前,本研究还发现目前山东省存在多例非输入性患者、非接触性患者、无症状患者和轻症患者,这些患者在 2019-nCoV 人际间传播中的作用尚不明确,有待进一步研究[12]。综上,目前山东省感染 2019-nCoV 老年病例发病多为接触性感染,因此现阶段 2019-nCoV 的防控重点应继续控制人员流动、防止病毒发生人际传播,确保该疾病不造成大范围接触性和非接触性感染。本研究选取 1 月 22 日至 2 月 16 日之间山东省 COVID-19 老年病例数据进行流行病学特征分析和总结,希望能为山东省疫情防治决策和临床诊疗提供参考和依据。

【参考文献】

[1] Wang C, Hornby PW, Hayden FG, *et al*. A novel coronavirus outbreak of global health concern[J]. Lancet, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9. [Epub ahead of print].

[2] Hui DS, Azhar EI, Madani TA, *et al*. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health: the latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China[J]. Int J Infect Dis, 2020, 91(2020): 264-266. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.01.009.

[3] Zhu N, Zhang D, Wang W, *et al*. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019[J]. N Engl J Med, 2020, 382: 727-733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.

[4] Wu F, Zhao S, Yu B, *et al*. Complete genome characterisation of a novel coronavirus associated with severe human respiratory disease in Wuhan, China[J]. Nature, 2020. DOI: org/10.1101/2020.01.24.919183. [Epub ahead of print].

[5] Mahase E. China coronavirus: what do we know so far? [J] BMJ (Clin Res Ed), 2020, 368: m308. DOI: 10.1136/bmj.m308.

[6] 国家统计局. 2019 中国统计年鉴[M]. 北京: 中国统计出版社, 2019.
National Bureau of Statistics. China Statistical Yearbook 2019 [M]. Beijing: China Statisticas Press, 2019.

[7] Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, *et al*. First case of 2019 novel coronavirus in the United States[J]. New Engl J Med, 2020. DOI: DOI: 10.1056/NEJMoa2001191. [Epub ahead of print].

[8] 深圳市第三人民医院. 部分确诊患者粪便中检测出新型冠状病毒[EB/OL]. [2020-02-28]. http://www.szdsyy.com/News/dac48db6-2645-4eb6-81a7-89f04de739c0.html.
The Third People's Hospital of Shenzhen. A novel coronavirus was detected in feces of some confirmed patients[EB/OL]. [2020-02-28]. http://www.szdsyy.com/News/dac48db6-2645-4eb6-81a7-89f04de739c0.html.

[9] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 国家卫生健康委员会新闻发布会文字实录[EB/OL]. [2020-02-02]. http://www.nhc.gov.cn/xcs/s3574/202002/b6e9d18d7b294af8b6cb8f633ce0c666.shtml.
National Health Commission of the People's Republic of China. National Health Commission Press Conference[EB/OL]. [2020-02-02]. http://www.nhc.gov.cn/xcs/s3574/202002/b6e9d18d7b294af8b6cb8f633ce0c666.shtml.

[10] 中国新闻网. 武汉一出生 30 小时新生儿确诊, 专家称或存母婴垂直传播[EB/OL]. [2020-02-05]. http://www.chinanews.com/sh/2020/02-05/9080056.shtml.
Chinanews. A 30-hour old infant in Wuhan diagnosed and mother-to-child infection suspected[EB/OL]. [2020-02-05]. http://www.chinanews.com/sh/2020/02-05/9080056.shtml.

[11] World Health Organization. Question and answer on coronaviruses [EB/OL]. [2020-02-11]. https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-coronaviruses.

[12] 中华人民共和国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感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)的通知[EB/OL]. [2020-02-05]. http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440.shtml.
General Office of National Health Commission of People's Republic of China, National Administration of Traditional Chinese Medicine. Diagnosis and treatment protocol of 2019 novel coronavirus pneumonia (pilot 5th edition) [EB/OL]. [2020-02-05]. http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440.shtml.

(编辑: 张美)

·综 述·

合并心血管基础疾病的新型冠状病毒肺炎老年患者的临床特点与管理

王威[1],张颖倩[1],李中轩[2],周瑾[3],陈韵岱[1]*
([1]解放军总医院第一医学中心心血管内科,北京 100853;[2]解放军总医院第七医学中心心血管内科,北京 100700;[3]解放军总医院第八医学中心卫勤部,北京 100094)

【摘 要】 合并有心血管基础疾病的老年患者更容易感染新型冠状病毒,在感染后更容易发展为重症患者,死亡风险也更高,对于这类患者的部分用药仍存在较大争议,是新型冠状病毒肺炎治疗的难点之一。本文就近期合并心血管基础疾病的新型冠状病毒肺炎老年患者临床特点与管理作一综述。

【关键词】 老年人;新型冠状病毒肺炎;心血管疾病
【中图分类号】 R373.1; R541; R184 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.03.044

Clinical characteristics and management of the infection with coronavirus disease 2019 in the elderly patients with underlying cardiovascular diseases

WANG Wei[1], ZHANG Ying-Qian[1], LI Zhong-Xuan[2], ZHOU Jin[3], CHEN Yun-Dai[1]*
([1]Department of Cardiology, First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; [2]Department of Cardiology, Seventh Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; [3]Medical Service Department, Eighth Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 The elderly patients with underlying cardiovascular diseases are more vulnerable to the coronavirus disease 2019 (COVID-19). These patients run higher risk of becoming severe cases and death. Some of the drugs used in such patients remain controversial. This paper reviews the clinical characteristics of the COVID-19 and its management in the elderly patients with underlying cardiovascular diseases.

【Key words】 aged; coronavirus disease 2019; cardiovascular diseases
This work was supported by National Key Projects for Developing Scientific Research Instrument (81827808).
Corresponding author: CHEN Yun-Dai, E-mail: cyundai@vip.163.com

新型冠状病毒肺炎(novel coronavirus pneumonia, NCP)又称2019冠状病毒病(coronavirus disease 2019, COVID-19),病原体为β冠状病毒属的新型冠状病毒(2019 novel coronavirus, 2019-nCoV)。目前最主要的传染源是2019-nCoV感染的患者,甚至可能包括隐性感染者[1]。COVID-19是按甲类传染病管理的一种乙类传染病,主要通过呼吸道飞沫传播、接触传播,以及可能的粪-口传播、气溶胶传播、母婴传播等传播途径实现持续的人际传播[2]。2019-nCoV各年龄段人群普遍易感,但老年人和合并有心血管疾病等基础疾病的人群感染的风险可能增加[3]。有研究指出在重症监护病房接受治疗的COVID-19患者年龄更大,合并基础疾病的比例更高[4]。在全国COVID-19死亡病例中,80%以上为年龄≥60岁老年人,75%以上合并有心血管疾病等1种以上基础疾病[5]。与其他人群相比,合并基础疾病的老年男性病死率更高[6-8]。合并有心血管基础疾病的老年患者更容易感染2019-nCoV,在感染后更容易发展为重症患者,死亡风险也更高。现就合并心血管基础疾病的COVID-19老年患者临床特点与临床管理的研究进展作一综述。

1 合并心血管基础疾病的COVID-19老年患者临床特点

老年患者感染2019-nCoV后肺部症状更重,全身症状也更多[9]。合并心血管疾病等基础疾病的

收稿日期:2020-02-27; 接受日期: 2020-03-01
基金项目:国家重大科研仪器研制项目(81827808)
通信作者:陈韵岱,E-mail: cyundai@vip.163.com

老年患者更易感染 2019-nCoV，感染后更容易发展为重型、危重型 COVID-19，这类患者在死亡患者中也占有更大比例。早在 2003 年严重急性呼吸综合征（severe acute respiratory syndrome，SARS）疫情之后，就有研究表明，同为冠状病毒的 SARS-CoV 有引起急性病毒性心肌炎可能，并可通过改变血流动力学引起肺动脉高压和右心功能受损[10]。合并心脑血管病的 SARS 患者发展为重症和发生多器官功能衰竭的相对风险分别是未合并基础疾病 SARS 患者的 1.819 倍和 1.974 倍[11]。深圳某医院收治的危重型 COVID-19 患者中，平均年龄为 63 岁，有 1/3 合并有高血压等心血管基础疾病[12]。对于这类合并心血管基础疾病的老年患者来说，在治疗 COVID-19 的同时，也要格外关注他们的心脏表现，对心血管系统的有效干预是成功救治此类患者不可或缺的临床管理措施。

2019-nCoV 感染诱发合并基础疾病的老年患者心血管症状和疾病的作用机制目前尚不十分清楚，可能与以下 3 种机制有关。

1.1 2019-nCoV 对心血管系统的直接作用

有动物实验研究发现，同为冠状病毒的 SARS-CoV 感染可以导致血管紧张素转化酶 2（angiotensin converting enzyme 2，ACE2）表达显著下调，同时伴有心肌损伤。而在有心肌受累的 SARS 患者中，ACE2 的表达也出现显著下调[13]。血管紧张素Ⅱ（angiotensin Ⅱ，Ang Ⅱ）在 ACE2 作用下可转化为 Ang（1-9）或 Ang（1-7），从而发挥调节血压、改善心功能和抗动脉粥样硬化斑块形成等作用[14]。而 2019-nCoV 可能和 SARS-CoV 同样对 ACE2 具有高亲和力[15]。因此，当病毒感染导致 ACE2 表达下调时，也就削弱了相关的心血管保护作用，导致患者在感染 2019-nCoV 时，心血管系统症状和疾病的发生率明显提高[16]。此外，病毒经过 ACE2 感染细胞，可能导致患者体内 T-helper-1（Th1）细胞和 T-helper-2（Th2）细胞反应失衡，并进一步引发细胞炎症因子风暴，这一过程也可能是 COVID-19 患者心肌损伤机制之一。在武汉最早确诊的 COVID-19 病例中，有 12%的病例存在超敏心肌肌钙蛋白 I（high-sensitivity cardiac troponin Ⅰ，hs-cTnⅠ）水平异常升高的心脏损伤，占重症监护病房收治病例的 31%[17]。

1.2 COVID-19 引起的病理生理改变对心血管系统的作用

COVID-19 最主要的病理特征为肺部急性炎性反应，肺组织中炎症反应失控，免疫反应过度激活，肺毛细血管内皮细胞以及肺泡上皮细胞弥漫性损伤[18]。当大面积肺泡弥散和氧合功能受损时，肺通气血流比值失衡，肺血管床有效容积下降，进一步加重缺氧，而缺氧又会引起肺血管收缩、肺动脉压升高。此外，有研究显示 COVID-19 重型和危重型患者血浆白蛋白水平明显降低[19]，低蛋白血症以及由此引发的低胶体渗透压会导致肺内渗出增加，可能导致缺氧加剧、肺动脉压升高以及组织器官的低灌注。合并有心血管基础疾病的老年患者心脏、肾脏等器官储备功能较低，本就对缺血缺氧较为敏感，感染 2019-nCoV 会对这类患者的心功能尤其是右心功能造成显著的影响。

1.3 COVID-19 治疗用药与心血管疾病用药的药物相互作用

从《北京协和医院关于“新型冠状病毒感染的肺炎”诊疗建议方案（V2.0）》到《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第六版）》等诊疗方案均建议使用洛匹那韦/利托那韦（LPV/r）治疗 COVID-19，利托那韦可以抑制细胞色素 P450 家族中的 CYP3A 酶，从而抑制 CYP3A 酶介导的洛匹那韦代谢，来提高后者的有效浓度持续时间。因此，在与经肝 CYP3A4 代谢且具有高度首过效应的药品如胺碘酮、利伐沙班、华法林、阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、辛伐他汀、非洛地平、硝苯地平等药物合用时，会导致这些药品浓度增加、发生严重甚至致命事件。而这些药物是合并心血管疾病的老年患者经常服用的。此外，LPV/r 还有可能引发血脂异常、PR 间期延长等改变，可增加急性心肌梗死和心脏传导阻滞的风险[20]。相较于其他 COVID-19 患者，合并心血管疾病的老年患者接受抗病毒治疗时要面对更大的风险。

2 合并心血管基础疾病的 COVID-19 老年患者的临床管理

在感染 2019-nCoV 后，机体对高烈度的病毒感染产生免疫应答，在自然杀伤细胞/巨噬细胞、Th1 细胞/巨噬细胞等免疫体系之间形成不断放大的正反馈调节[21]，体内受细胞因子调控的促/抗免疫机制失衡，炎症因子大量释放，形成炎症因子风暴。在这样的情况下，合并心血管基础疾病的老年患者原有心血管系统的症状和疾病的发生率都会明显提高。上海首例 COVID-19 死亡病例为合并有高血压、心功能不全的 88 岁高龄患者，患者死因是心力衰竭和全身多器官功能障碍，而 COVID-19 是其死亡的诱因[16]。对于这类患者需要采取有针对性的临床管理策略，从而对其进行更好的救治。

2.1 急性心肌梗死

确诊/临床诊断/疑似的 COVID-19 合并 ST 段抬高型心肌梗死的患者若无溶栓禁忌证，建议在三级隔离防护措施下转运至定点医院实施溶栓治疗。合并血流动力学不稳定者、有溶栓禁忌证者以及溶栓治疗失败的血流动力学不稳定的高危急性肺栓塞患者，原则上在三级隔离防护措施下转运至定点医院，经卫生行政部门或医院 COVID-19 专家组批准后可考虑在三级隔离防护措施下在负压导管室进行急诊介入治疗。确诊/临床诊断/疑似的 NCP 合并非 ST 段抬高型心肌梗死的患者原则上在三级隔离防护措施下转运至定点医院，低、中、高危患者建议以抗栓和优化药物治疗为主，危及生命的极高危且需要紧急血运重建者，经积极药物治疗后病情无明显改善时，经卫生行政部门或医院 COVID-19 专家组批准后可考虑在三级隔离防护措施下在负压导管室进行急诊介入治疗[22]。

2.2 高血压

在 ACE2 基因敲除的小鼠中，SARS 病毒拷贝数显著减少，这提示 ACE2 是病毒感染细胞的关键锚点[23]。2019-nCoV 的 S 蛋白与 ACE2 的结合能力比 SARS 病毒大 10~20 倍[24]。在动物试验中，应用血管紧张素转化酶抑制剂（angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI）赖诺普利、血管紧张素受体拮抗剂（angiotensin receptor blocker, ARB）氯沙坦可以使 ACE2 的水平分别升高 4.7 倍和 2.8 倍[25]。在理论上，ACEI/ARB 类药物可能会促进 2019-nCoV 对细胞的感染。虽然有学者从 ACEI/ARB 类药物引起的 ACE2 升高可以在一定程度上减轻冠状病毒导致的肺损伤这一角度出发，认为对于已经感染 2019-nCoV 的患者来说，应当继续使用 ACEI/ARB 类药物[23,26,27]。但也有专家建议感染 COVID-19 的高血压患者应该停用 ACEI/ARB 类药物[14]。

2.3 心力衰竭

2019-nCoV 感染老年心血管病患者后可以通过直接损伤心肌或通过改变血流动力学导致患者心功能的进一步下降，而肺部感染也是心力衰竭加重最常见的诱因。对合并心血管基础疾病老年 COVID-19 患者来说，在诊治过程中要更加注意检测患者的心功能，及早应用抗生素控制并发的细菌（真菌）感染，维持心力衰竭患者出入量负平衡[16]。是否需要避免使用 ACEI/ARB 类的心力衰竭治疗药物目前尚有争议。

3 小结

对于 COVID-19 目前尚无特效治疗药物，合并心血管疾病的老年患者易感染、易发展为重型/危重型、易死亡，是治疗的难点。对于合并心血管基础疾病的老年 COVID-19 患者的部分用药仍存在较大争议，对这类人群的救治需要更加小心谨慎，也需要格外关注最新的研究进展，及时调整治疗措施。目前我国抗击疫情已取得有目共睹的成就，但正如一位流行病学专家所言，“我们只听到时钟的滴答声，但从不知道现在是几点钟”。随着境外新增 COVID-19 病例数已超过中国境内，处在同一个命运共同体中的我们，要取得抗击疫情的全胜，仍需共同努力，在临床实践中不断攻克治疗难点，完善治疗措施。

【参考文献】

[1] Mahase E. China coronavirus: mild but infectious cases may make it hard to control outbreak, report warns [J]. BMJ, 2020, 368: m325. DOI: 10.1136/bmj.m325.

[2] Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: challenges for global health governance [J]. JAMA, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.1097. [Epub ahead of print].

[3] World Health Organization. Novel coronavirus (2019-nCoV) advice for the public: myth busters. [2020-02-07]. http://www.chinadailyhk.com/article/120406.

[4] 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. DOI: 10.1001/jama.2020.1585. [Epub ahead of print].

[5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 国家卫生健康委员会新闻发布会[EB/OL]. [2020-02-04]. http://news.cctv.com/zhibo/tuwen2016/gjwjw/index.shtml.
National Health Commission of People's Republic of China. Press Conference of National Health Commission[EB/OL]. [2020-02-04]. http://news.cctv.com/zhibo/tuwen2016/gjwjw/index.shtml.

[6] Wang FS, Zhang C. What to do next to control the 2019-nCoV epidemic? [J]. Lancet, 2020, 395(10222): 391-393. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30300-7.

[7] Rothe C, Schunk M, Sothmann P, *et al*. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany [J]. N Engl J Med, 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2001468. [Epub ahead of print].

[8] Holshue ML, Debolt C, Linquist S, *et al*. First case of 2019 novel coronavirus in the United States [J]. N Engl J Med, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001191. [Epub ahead of print].

[9] Chan JFW, 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.

[10] 潘世伟, 林野, 杨跃进. 严重急性呼吸综合征对心脏影响的初步分析 [J]. 中华心血管病杂志, 2003, 31(10): 731-733.
Pan SW, Lin Y, Yang YJ, *et al*. The influence of severe acute re-

spiratory syndrome on heart[J]. Chin J Cardiol, 2003, 31(10): 731-733.

[11] 胡盛寿,杨跃进,朱曼璐,等. 心脑血管基础疾病对严重急性呼吸综合征病情和发生多器官功能障碍综合征的影响[J]. 中华医学杂志, 2004, 84(15): 1257-1259.
Hu SS, Yang YJ, Zhu ML, *et al*. Effects of underlying cerebrocardiovascular disease on the incidence of critical conditions and multiple organs dysfunction syndrome in severe acute respiratory syndrome cases[J]. Natl Med J China, 2004, 84(15): 1257-1259.

[12] 陈莉,冯世艳,王福祥,等. 新型冠状病毒肺炎危重症患者的临床诊治(附 12 例报告)[J]. 中国临床医学, 2020, 27(1): 1-4. DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200236.
Chen L, Feng SY, Wang FX, *et al*. Clinical diagnosis and treatment of critical patients with novel coronavirus pneumonia (report of 12 cases)[J]. Chin J Clin Med, 2020, 27(1): 1-4. DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200236.

[13] Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, *et al*. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS[J]. Eur J Clin Invest, 2009, 39(7): 618-625. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x.

[14] 张梅,李闯. 新型冠状病毒肺炎与心血管疾病[J]. 武警医学, 2020, 31(2): 93-96. DOI: 10.14010/j.cnki.wjyx.20200215.001.
Zhang M, Li C. Novel coronavirus pneumonia and cardiovascular disease[J]. Med J Chin PAP, 2020, 31(2): 93-96. DOI: 10.14010/j.cnki.wjyx.20200215.001.

[15] Xu X, Chen P, Wang J, *et al*. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission[J]. Sci China Life Sci, 2020. DOI: 10.1007/s11427-020-1637-5. [Epub ahead of print].

[16] 郭栋, 郭万刚, 刘鹏云, 等. 新型冠状病毒感染的心脏表现[J]. 心脏杂志, 2020, 32(1): 1-3. DOI: 10.12125/j.chj.202001045.
Guo D, Guo WG, Liu PY, *et al*. Cardiovascular manifestations of 2019-nCoV infection[J]. Chin Heart J, 2020, 32(1): 1-3. DOI: 10.12125/j.chj.202001045.

[17] 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.

[18] 张竞文,胡欣,金鹏飞. 新型冠状病毒引起的细胞因子风暴及其药物治疗[J/OL]. 中国药学杂志, 2020. http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2162.R.20200225.1052.002.html.[Epub ahead of print]
Zhang JW, Hu X, Jin PF. Cytokine storm induced by SARS-CoV-2 and the drug therapy[J/OL]. Chin Pharm J, 2020. http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2162.R.20200225.1052.002.html.[Epub ahead of print].

[19] 房晓伟,梅清,杨田军, 等. 2019 新型冠状病毒感染的肺炎 79 例临床特征及治疗分析[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(4): 12-18. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2020.04.002.
Fang XW, Mei Q, Yang TJ, *et al*. Clinical characteristics and treatment strategies of 79 patients with COVID-19[J]. Chin Pharmacol Bulletin, 2020, 36(4): 12-18. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2020.04.002.

[20] 杨铭耀,高杨杨,邹炎洁,等. 超说明书应用洛匹那韦/利托那韦治疗新型冠状病毒肺炎的临床药学指引[J/OL]. 中国医院药学杂志, 2020. http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1204.R.20200225.1458.006.html.[Epub ahead of print].
Yang MY, Gao YY, Zou YJ, *et al*. Pharmacological recommendations on the off-label use of Lopinavir/ritonavir for treatment of coronavirus disease 2019[J/OL]. Chin J Hosp Pharm, 2020. http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1204.R.20200225.1458.006.html.[Epub ahead of print].

[21] Shimabukuro-vornhagen A, Gödei P, Subklewe M, *et al*. Cytokine release syndrome[J]. J Immunother Cancer, 2018, 6(1): 56. DOI: 10.1186/s40425-018-0343-9.

[22] 韩雅玲, 丁世芳, 王海昌, 等. 新型冠状病毒肺炎疫情期间军队医院心血管急危重症患者临床管理原则专家共识[J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(2): 112-117.
Han YL, Ding SF, Wang HC, *et al*. Expert consensus on clinical management of patient with emergent high-risk cardiovascular disease during the epidemic period of novel coronavirus pneumonia in military hospitals[J]. Med J Chin PLA, 2020, 45(2): 112-117.

[23] Kuba K, Imai Y, Rao S, *et al*. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury[J]. Nat Med, 2005, 11(8): 875-879. DOI: 10.1038/nm1267.

[24] Wrapp D, Wang N, Corbett K, *et al*. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation[J]. Science, 2020. DOI: 10.1126/science.abb2507. [Epub ahead of print].

[25] Ferrario C, Jessup J, Chappell M, *et al*. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2[J]. Circulation, 2005, 111(20): 2605-2610. DOI: 10.1161/circulationaha.104.510461.

[26] Nicholls J, Peiris M. Good ACE, bad ACE do battle in lung injury, SARS[J]. Nat Med, 2005, 11(8): 821-822. DOI: 10.1038/nm0805-821.

[27] 李红芳, 邓勇志. 高血压患者感染新型冠状病毒:原用 ACEI 或 ARB 是否应继续使用[J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(3): 204-208. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2020.03.002.
Li HF, Deng YZ. Patients with hypertension complicated with SARS-CoV-2: should ACEI or ARB to be continued or not[J]. J Clin Cardiol, 2020, 36(3): 204-208. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2020.03.002.

(编辑:门可)

·综 述·

新型冠状病毒肺炎疫情下老年人胃肠疾病的管理

李婷婷，万军*
（解放军总医院第二医学中心消化内科，北京 100853）

【摘 要】 2020年2月12日，世界卫生组织将2019新型冠状病毒感染导致的疾病命名为2019冠状病毒病（COVID-19）。老年人因免疫功能减退、多合并心脑血管等慢性基础疾病，是感染此病的高危人群，科学的防控对他们至关重要。本文从病毒可否经消化道传播、疫情期间老年人消化道症状如何处理、疫情期间如何预防出现胃肠疾病等方面进行了综述，以期为老年人的防控提供参考。

【关键词】 老年人；2019新型冠状病毒；胃肠疾病
【中图分类号】 R592；R184 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.03.045

Management of gastrointestinal diseases in the epidemic of coronavirus disease 2019 in the elderly

LI Ting-Ting, WAN Jun*
(Department of Gastroenterology, Second Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 On February 12, 2020, 2019 novel coronavirus infection was named by the World Health Organization as the coronavirus disease 2019 (COVID-19). The elderly are at high risk of the virus infection because of their immune dysfunction and underlying comorbidities such as cardiovascular and cerebrovascular diseases. In this paper, we reviewed whether the virus can be transmitted through the digestive tract, and during the epidemic, how the digestive tract symptoms should be managed in the elderly and how gastrointestinal diseases can be prevented in a view to providing reference for the prevention and control of COVID-19 in the elderly.

【Key words】 aged; 2019 novel coronavirus; gastrointestinal diseases
This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81703006) *and the Foundation of Healthcare Project of Military Logistics* (17BJZ46).

Corresponding author: *WAN Jun*, *E-mail*: *wanjun301@126.com*

从2019年12月开始，一种新型病毒在我国迅速传播，世界卫生组织（World Health Organization，WHO）将其命名为2019新型冠状病毒（2019 novel coronavirus，2019-nCoV）[1]。2020年2月12日，WHO将2019-nCoV感染导致的疾病命名为2019冠状病毒病（coronavirus disease 2019，COVID-19）[2]。2019-nCoV易感染老年人，特别是有合并症的老年人，可导致严重甚至致命的呼吸道疾病如急性呼吸窘迫综合征[3,4]，老年人的科学防控至关重要。为此本文综述了2019-nCoV的传播途径、疫情期间老年人消化道症状的处理原则以及预防出现胃肠疾病的要点，以期为老年人的防控提供参考。

1 2019-nCoV经消化道传播的相关研究

Chen等[3]对通过对99例COVID-19患者的临床特征分析指出，需关注2019-nCoV感染导致的消化道症状[3]。钟南山院士团队通过对1 099例COVID-19患者研究发现，临床表现为恶心、呕吐、腹泻等胃肠道症状的患者占8.7%；重症患者中更多见（12.7%）；重症患者中伴慢性阻塞性肺疾病、糖尿病、高血压及冠心病等基础疾病者明显多于轻症患者（$P<0.001$）；部分患者的粪便样本及直肠拭子中2019-nCoV核酸检测阳性[5]。Holshue等[6]的研究也表明COVID-19患者粪便2019-nCoV核酸检测

收稿日期：2020-02-28；接受日期：2020-03-05
基金项目：国家自然科学基金（81703006）；后勤保障部军队保健课题（17BJZ46）
通信作者：万军，E-mail：wanjun301@126.com

阳性[6]。以上报道均提示 2019-nCoV 对消化道有潜在感染性,存在通过粪-口途径传播的风险。因此,做好患者排泄物防护的同时,还应关注公共卫生环境对病毒传播的潜在影响[7]。

研究表明 2019-nCoV 通过细胞受体血管紧张素转化酶 2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)进入宿主细胞, ACE2 不仅在肺泡上皮和食道复层上皮细胞中高表达,而且在回肠和结肠的可吸收肠上皮细胞中也高表达[8]。上海交通大学系统生物医学研究院韩泽广教授团队利用最新的单细胞核糖核酸(ribonucleic acid, RNA)测序数据, 对人体呼吸、心血管、消化和泌尿系统相关器官和细胞的 ACE2 表达进行分析, 结果显示心脏、食道、肾、膀胱和回肠中 ACE2 的表达与肺泡相似,提示这些器官有可能受 2019-nCoV 侵袭[9]。但老年人有消化道症状并不等于感染了 2019-nCoV,应根据 2019-nCoV 疑似病例诊断标准进行相关检查[10,11]。目前尚无确凿证据表明 2019-nCoV 存在消化道传播,但老年人群仍应加强防范,保持手卫生, 勤洗手, 避免接触禽畜、可能传染源、确诊及疑似患者,不食生冷食物、野生动物及病死禽畜。

2 疫情期间老年人消化道症状的处理

2.1 功能性胃肠病

功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorders, FGIDs)是一组根据胃肠道症状分类的疾病,其症状产生与胃肠动力紊乱、内脏高敏感、黏膜和免疫功能改变、肠道菌群改变、中枢神经系统功能异常、肠-脑互动异常等有关,最常见的是功能性消化不良、肠易激综合征及功能性便秘等[12]。由于器官老化、机能衰退、老年共病多重用药、抵抗应激能力减弱、独居或丧偶等,老年人易发生 FGIDs。而疫情期间老年人因获得信息受限、悲观、失落、多疑、担心、孤独、偏见等因素易情绪波动;居家隔离导致正常作息规律打乱,运动也减少,因此更容易发生 FGIDs。FGIDs 是心理社会因素通过“脑-肠轴”作用导致的胃肠道生理功能紊乱, 它们有共同发病机制,临床症状有重叠性, 包括腹痛、早饱、餐后饱胀不适、嗳气、呃逆、烧心、恶心、呕吐、腹泻、便秘等。

2.2 消化道症状或原有症状加重

首先要排除可能的器质性病变,如急性胃肠炎、消化性溃疡、胃食管反流病、消化系统恶性疾病;全身性疾病如糖尿病、慢性肾功能不全、充血性心力衰竭、甲状腺功能亢进、硬皮病;非甾体抗炎药、抗生素、补钾制剂等引起的胃肠黏膜损伤。其次要重视 FGIDs 的报警症状,及时就诊。老年人功能性消化不良的报警症状包括无法解释的消瘦、贫血、频繁呕吐、呕血或黑便、上腹部包块或淋巴结肿大、消化性溃疡史、消化道肿瘤史、进行性吞咽困难。老年人便秘的报警症状包括近期开始的便秘、大便粗细改变、便血、大便潜血阳性、贫血、消瘦、明显腹痛、腹部包块、结直肠息肉和肿瘤史。

老年人出现消化道症状或原有症状加重及反复,应及时调整饮食结构, 针对不同病因选择相应的药物及综合治疗。动力障碍可选择促动力剂;胃酸、消化酶分泌异常可选择抑酸剂;精神心理障碍可进行精神心理治疗[13,14]。出现消化道报警症状;出现心脑血管疾病急性发作等早期临床表现;便秘伴腹痛、腹胀持续不缓解,可能引起不全或完全性肠梗阻;伴有严重精神心理障碍如严重失眠、重度焦虑抑郁等,均需及时就医。疫情期间医护人员对神志清楚的患者应高度重视心理和人文关怀, 可采用基于正念的减压等心理技术,建立患者克服疾病的信心来减轻其焦虑和恐慌[11]。

3 疫情期间如何预防胃肠疾病

3.1 生活习惯

疫情期间老年人保持良好的卫生习惯有助于预防胃肠疾病。

3.1.1 保证休息 疫情期间老年人不要过度紧张或恐慌,应保证充足的高质量睡眠,养成或继续保持良好的作息习惯。

3.1.2 合理营养 老年人受应激、器官老化和伴随的器官病变等多重因素影响, 营养支持有其特殊性。老年人的糖耐量和脂肪廓清能力下降, 给予过多的营养和能量底物易导致代谢紊乱, 能量和蛋白质供给的范围可适当放宽, 能量(17~23)kCal/(kg · d),蛋白质(0.8~1.5)g/(kg · d)[15-17]。研究表明营养不足可致免疫应答减弱,营养干预方法包括补充维生素 A、B、C、D、E、ω-3 多不饱和脂肪酸、硒、锌、铁等, 可提高宿主对 RNA 病毒感染的免疫能力[18]。建议老年人疫情期间根据中国居民膳食指南核心推荐的内容加强营养,均衡饮食[19]。同时动态评估营养风险,并在需要时及时提供营养支持[11]。

3.1.3 适度锻炼 2016 中国居民膳食指南建议主动身体活动 6 000 步/d,中速步行 4 km/h,约 40~60 min[19]。Rice 等[20]的研究也表明急慢性呼吸道疾病住院患者可耐受运动训练,且不良反应很少发生。建议老年人疫情期间个体化选择适合自己的锻炼方式,如广播操、太极拳等。

3.1.4 保持大便通畅,预防便秘 便秘会导致老年人身体不适、情绪困扰和社交孤立,降低生活质量[21]。老年人便秘的临床表现复杂、多样,最常见的是慢传输型便秘。膳食纤维可增加排泄物体积,缩短食物在肠道内的通过时间,而很多老年人未能从食物中摄取足量的膳食纤维[22]。建议疫情期间老年人应保证膳食纤维的摄入,建议每日纤维素总摄入量为20~30 g[12,23]。坚持定时排便,逐渐建立排便的条件反射;调整排便姿势,可弯腰也可使用一些辅助装置如脚凳等垫高双脚以增加肛管和直肠之间的角度[24]。

3.1.5 避免肠道菌群失调,预防腹泻 COVID-19可能与肠道菌群有关[25]。疫情期间老年人应勤洗手,保持下水道通畅,及时清理厨余垃圾。饮食卫生,避免不洁或不当饮食,以避免感染性腹泻。避免过度焦虑、紧张、腹部受凉等。

3.2 健康的心理状态

老年人普遍存在心理健康问题,2019-nCoV的快速传播可增加精神健康问题,并加剧现有的精神症状,从而损害老年人的认知[26]。老年人可通过自我情绪调控疏导、放松及呼吸训练等,避免过度焦虑,保持健康的心理状态,有助于预防出现胃肠疾病。出现胃肠疾病时要鼓励老年人正确面对,必要时寻求并接受专业的医疗保健人员帮助,改善肠道健康[27]。

综上所述,目前尚无确凿证据表明2019-nCoV存在消化道传播,但老年人需引起重视,疫情期间应合理营养、适度锻炼,保持健康的心理状态,预防出现胃肠疾病,如出现胃肠疾病症状时及时对症处理,从而平稳地度过疫情。

【参考文献】

[1] World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected [EB/OL]. [2020-02-28]. https://apps.who.int/iris/handle/10665/330893.

[2] Zu ZY, Jiang MD, Xu PP, *et al*. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a perspective from China [J]. Radiology, 2020. DOI: 10.1148/radiol.2020200490. [Epub ahead of print].

[3] Chen NS, 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.

[4] Gralinski LE, Menachery VD. Return of the coronavirus: 2019-nCoV [J]. Viruses, 2020, 12(2): e135. DOI: 10.3390/v12020135.

[5] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, *et al*. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China [J]. MedRxiv, 2020, 20020974. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.02.06.20020974.

[6] 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: 929-936. DOI: 10.1056/NEJMoa2001191.

[7] 詹菁, 刘倩, 张雨竹, 等. 新型冠状病毒2019-nCoV的一些初步认识[J]. 环境化学, 2020, 39(2): 283-291. DOI: 10.7524/j.issn.0254-6108.2020021501.
Zhan J, Liu Q, Zhang YZ, *et al*. Preliminary understanding of the novel coronavirus 2019-nCoV[J]. Environ Chem, 2020, 39(2): 283-291. DOI: 10.7524/j.issn.0254-6108.2020021501.

[8] Zhang H, Kang ZJ, Gong HY, *et al*. The digestive system is a potential route of 2019-nCov infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes[J]. bioRxiv, 2020, 927806. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.01.30.927806.

[9] Zou X, Chen K, Zou J, *et al*. The single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to Wuhan 2019-nCoV infection[J]. Front Med, 2020. DOI: 10.1007/s11684-020-0754-0. [Epub ahead of print].

[10] 中华人民共和国国家卫生健康委员会办公厅, 国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版)[EB/OL]. [220-02-18]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/19/content_5480948.htm.
General Office of National Health Comission of the People's Republic of China, National Admistration of Traditional Chinese Medicine. Diagnosis and treatment protocol of 2019 novel coronavirus pneumonia (pilot 6th edition) [EB/OL]. [2020-02-18]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/19/content_5480948.htm.

[11] Jin YH, Cai L, Cheng ZS, *et al*. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version)[J]. Mil Med Res, 2020, 7(1): 4. DOI: 10.1186/s40779-020-0233-6.

[12] Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV[J]. Gastroenterology, 2016, 150(6): 1262-1279. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032.

[13] 中华医学会老年医学分会,《中华老年医学杂志》编辑委员会. 老年人功能性消化不良诊治专家共识[J]. 中华老年医学杂志, 2015, 34(7): 698-705. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2015.07.002.
Chinese Society of Geriatrics, Editorial Board of Chinese Journal of Geriatrics. Chinese experts consensus on diagnosis and treatment of functional dyspepsia for elderly patients[J]. Chin J Geriatr, 2015, 34(7): 698-705. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2015.07.002.

[14] 中华医学会老年医学分会老年消化学组. 消化酶制剂在老年人消化不良中应用中国专家共识(2018)[J]. 中华老年医学杂志, 2018, 37(6): 605-611. DOI: 10.3760/c ma. j. issn. 0254-9 026. 2018. 06. 001.
Geriatric Gastroenterology Group of Chinese Geriatrics Society. The expert consensus on the application of digestive enzyme preparation in the dyspepsia of the elderly[J]. Chin J Geriatr, 2018, 37(6): 605-611. DOI: 10.3760/cm a. j. issn. 0254-9026. 2018. 06. 001.

[15] 中国老年医学学会, 国家老年疾病临床医学研究中心(解放军总医院), 解放军老年医学专业委员会. 感染诱发的老年多器官功能障碍综合征诊断与治疗中国指南2019[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2019, 18(11): 801-838. DOI: 10.11915/j. issn. 1671-5403. 2019. 11. 174.
Chinese Geriatrics Society, National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Chinese PLA General Hospital, PLA Geriatrics Professional Committee. The Chinese guide for diagnosis and treatment of infection induced multiple organ dysfunction syndrome in the elderly[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2019, 18(11): 801-838. DOI: 10.11915/j. issn. 1671-5403. 2019. 11. 174.

[16] 国家老年疾病临床医学研究中心(解放军总医院)《感染诱发的老年多器官功能障碍综合征诊治中国专家共识》撰写组. 感染诱发的老年多器官功能障碍综合征诊治中国专家共识[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2018, 17(1): 3-15. DOI: 10.11915/j. issn. 1671-5403. 2018. 01. 002.
National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Chinese PLA General Hospital, "The expert consensus on the diagnosis and treatment of infection induced multiple organ dysfunction syndrome in the elderly" authors. The expert consensus on the diagnosis and treatment of infection induced multiple organ dysfunction syndrome in the elderly[J]. Chin J Mul Organ Dis Elderly, 2018, 17(1): 3-15. DOI: 10.11915/j. issn. 1671-5403. 2 018. 01. 002.

[17] 吴道宏, 吴本俨. 低热量营养支持用于高龄老年患者的可行性[J]. 中华临床营养杂志, 2010, 18(1): 9-11. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1674-635X. 2010. 01. 003.
Wu DH, Wu BY. Feasibility of hypocaloric nutrition support in elderly patients[J]. Chin J Clin Nutr, 2010, 18(1): 9-11. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1674-635X. 2010. 01. 003.

[18] Zhang L, Liu YH. Potential interventions for novel coronavirus in China: a systematic review [J]. J Med Virol, 2020. DOI: 10.1002/jmv. 25707. [Epub ahead of print].

[19] 中国营养学会. 中国居民膳食指南(2016)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 5-20.
Chinese Nutrition Society. Dietary Guidelines for Chinese Residents(2016)[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2016: 5-20.

[20] Rice H, Harrold M, Fowler R, *et al*. Exercise training for adults hospitalized with an acute respiratory condition: a systematic scoping review[J]. Clin Rehabil, 2020, 34(1): 45-55. DOI: 10.1177/0269215519877930.

[21] Tvistholm N, Munch L, Danielsen AK. Constipation is casting a shadow over everyday life — a systematic review on older people's experience of living with constipation[J]. J Clin Nur, 2017, 26(7-8): 902-914. DOI: 10.1111/jocn. 13422.

[22] Coffman MA, Camire ME. Perceived barriers to increased whole grain consumption by older adults in long-term care[J]. J Nutr Gerontol Geriatr, 2017, 36(4): 178-188. DOI: 10.1080/2155 1197. 2017. 1385564.

[23] 方秀才,侯晓华. 功能性胃肠病[M]. 第4版. 北京: 科学出版社,2016: 650-651.
Fang XC, Hou XH. Functional Gastroenteropathy[M]. 4th Ed. Beijing: Chinese Science Publishing House, 2016: 650-651.

[24] Krishnan RH. A review on squat-assist devices to aid elderly with lower limb difficulties in toileting to tackle constipation[J]. Proc Inst Mech Eng H, 2019, 233(4): 464-475. DOI: 10.1177/0954411919838644.

[25] Gao QY, Chen YX, Fang JY. 2019 novel coronavirus infection and gastrointestinal tract[J]. J Dig Dis, 2020. DOI: 10.1111/1751-2980. 12851.

[26] Yang Y, Li W, Zhang Q, *et al*. Mental health services for older adults in China during the COVID-19 outbreak[J]. Lancet Psychiatry, 2020. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30079-1. [Epub ahead of print].

[27] Emmanuel A, Mattace-Raso F, Neri MC, *et al*. Constipation in older people: a consensus statement[J]. Int J Clin Pract, 2017, 71(1): e12920. DOI: 10.1111/ijcp. 12920.

(编辑:王彩霞)

·综 述·

老年人新型冠状病毒肺炎的中医药预防策略

高路,陈明骏,仝战旗*
(解放军总医院第二医学中心中医针灸科,北京 100853)

【摘 要】 我国新型冠状病毒肺炎疫情防控形势严峻,老年患者是新型冠状病毒疾病危重症患者的主要群体,因此做好老年人群的预防工作非常重要和紧迫。已有报道表明中医药治疗新型冠状病毒肺炎疗效显著,本文重点回顾了中医药治疗疫病的历史及对本次疫情的认识,针对老年人群具有的生理特殊性和疾病复杂性,提出了老年人新型冠状病毒肺炎的中医药预防要点和应对策略。

【关键词】 老年人;新型冠状病毒肺炎;中医药;预防策略
【中图分类号】 R592; R563; R184 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.03.046

Prevention strategies of coronavirus disease 2019 for the elderly based on traditional Chinese medicine

GAO Lu, CHEN Ming-Jun, TONG Zhan-Qi*
(Department of Traditional Chinese Medicine and Acupuncture, Second Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【**Abstract**】 The situation of prevention and control for coronavirus disease 2019 (COVID-19) is still quite serious in China. Elderly patients are the main population suffering from severe and critical COVID-19. So, it is of great importance and urgency to carry out well control and prevention for the elderly. Evidence shows that traditional Chinese medicine (TCM) has effectiveness in the treatment of the disease. This review focuses on the history of TCM in the treatment of epidemic diseases and the understanding about COVID-19, and puts forward to the TCM prevention points and coping strategies for the elderly in view of the physiological specificity of the elderly and complexity of COVID-19.

【**Key words**】 aged; coronavirus disease 2019; traditional Chinese medicine; prevention strategy
This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81673965) *and the Science and Technology Innovation Nursery Fund of Chinese PLA General Hospital* (18KMM24).
Corresponding author: *TONG Zhan-Qi*, *E-mail*: *tong.zhanqi@163.com*

2019年12月我国武汉爆发新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019,COVID-19)疫情。根据国家卫生健康委员会官方数据报告,截止2020年2月24日24:00时,全国累计报告确诊病例77 658例,累计死亡病例2 663例,现有重症病例9 126例[1],疫情防控形势严峻。国家卫健委在《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版)》指出,老年人和有慢性疾病者预后较差[2]。中国疾控中心发布的《新冠肺炎流行病学特征分析报告》也表明,老年人群更易患病且疾病进展快,有基础疾病者更易发展为重型和危重型[3,4]。

目前我国已进入老龄化社会,做好老年人群COVID-19预防工作非常重要和紧迫[5]。COVID-19的防治尚无疫苗和特效药物,而全国抗击新型冠状病毒实践表明,中医药治疗COVID-19疗效显著,并已纳入现行诊疗指南。由于老年人群具有生理特殊性和疾病复杂性,根据中医理论及“治未病”思想,老年人群应用中医药预防COVID-19,也应与普通人群存在差异。

1 增龄和慢病共病为预防COVID-19增加了挑战

老年人随着年龄增长,呼吸、消化、循环、免疫等组织器官功能逐渐衰老与退化,尤其是免疫系统的

收稿日期:2020-02-27;**接受日期**:2020-03-03
基金项目:国家自然科学基金(81673965);解放军总医院科技创新苗圃基金(18KMM24)
通信作者:仝战旗,E-mail:tong.zhanqi@163.com

各类细胞在表型、数量、功能上发生变化，导致老年人对致病因素的免疫功能减低，更易发生疾病[6]。老年人体温调节能力差，对疼痛、冷热等刺激反应减低，患病后临床症状多不典型，病情常迅速恶化，由于各器官储备功能差，容易出现共病情况[7,8]。我国近 1.8 亿老年人患有高血压病、缺血性心脏病、糖尿病和脑血管疾病等慢性病[9]，在 65 岁以上人群中，共病患病率为 60%[10]，住院患者中老年共病的发生率高达 91.36%，平均患病 4.68 种，其中缺血性心脏病合并高血压病患者居于共病构成比首位，其次是糖尿病合并高血压患者[11]。研究表明，共病患者多器官损害导致的生理应激会促进病情发展，增大死亡风险[12]，为老年人的健康带来了巨大的威胁。因此老年人预防疾病，尤其要重视提高其机体的抵抗力，关注患者基础疾病，提高各组织器官的功能。

中国疾控中心发布的《新型冠状病毒肺炎流行病学特征分析》[3]表明，我国老年人群患病率高，截至 2012 年 2 月 11 日，全国 60 岁及以上年龄患者占确诊病例的比例为 31.2%，占总死亡人数的比例为 81.0%，60~69 岁年龄组死亡率为 3.6 %，70~79 岁年龄组死亡率为 8.0%，80 岁以上年龄组病死率高达 14.8%。报告还指出，无合并症的患者病死率为 0.9%，有合并症患者病死率明显升高，合并有心血管疾病的病死率为 10.5%，糖尿病为 7.3%，慢性呼吸系统疾病为 6.3%，高血压病为 6.0%，癌症为 5.6%；而且老年患者疾病进展快，合并有基础疾病者更易发生危重症，其病死率为 49.0%。

因此，我国老年人在预防 COVID-19 中面临巨大挑战，做好预防工作极其重要、紧迫而艰巨。

2 中医对 COVID-19 的认识

《说文解字》记载："疫，民皆疾也"，指具有传染性和流行性的一种疾病。我国最早的医学典籍《黄帝内经》中就有关于疫病的论述，"五疫之至，皆相染易，无问大小，病状相似"，"不相染者，正气存内，邪不可干，避其毒气，天牝从来……邪之所凑，其气必虚"。东汉末年医圣张仲景经历了瘟疫频发的动乱年代，著成了我国第一部临床专著《伤寒杂病论》，开创了外感热病从六经辨证论治的理论体系，其创立的经方治病效如桴鼓，《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第六版）》中推荐的清肺排毒汤组成处方皆出自《伤寒杂病论》。晋代葛洪在《肘后备急方》记录了数个"辟瘟疫"、"辟天行疫病"方剂，其中还记载了用中药纳鼻中、佩带药囊和烧药熏居所等防疫办法，今人仍在使用。金元医家李东垣创立了甘温除热法治疗疫病，其名方"补脾胃泻阴火升阳汤"就是在补中益气的组方原则中又直接加入芩、连、膏，以补中清热解毒[13]。朱丹溪在《金匮钩玄》中提出："温病，众人病一般者是也，又谓之天行时疫。有三法：宜补、宜降、宜散"，并制定"大黄、黄芩、黄连、人参、桔梗、防风、苍术、滑石、香附、人中黄"方以寒温兼施、清补并用。明医吴又可著成的我国第一部疫病学专著《瘟疫论》，提出"一病自有一气"的重要观点，指出"疫者感天地之疠气，……邪从口鼻而入，则其所客，……所谓'横连膜原'者也"，并创立达原饮以开达膜原，辟秽化浊。清代医家杨栗山著有《伤寒温疫条辨》。叶天士在《温热论》中创立了卫气营血理论和治法。吴鞠通在《温病条辨》中创立了三焦辨证的理论和治。薛生白著成《湿热条辨》专论湿热病证。上述温病学著作中理论和方法对于当前 COVID-19 的治疗都有非常重要的价值。本次 COVID-19 感染具有较强传染性，造成大范围流行，属于中医疫病范畴。COVID-19 患者早期发热、身热不扬、干咳、乏力明显，伴有纳差、恶心、腹泻，舌苔厚腻，根据这些主要症状，其湿邪致病的特点明显，可称为湿毒疫。该病病位在肺，与脾胃相关，重症涉及心、肾。主要病机要素为"湿、热、毒、瘀、气虚"，各期核心治法依次为芳化湿浊、宣肺透邪（初期），清热解毒、宣泄肺热（中期），开闭固脱、回阳救逆（重症期），清解余热、益气养阴（恢复期）[14-16]。老年患者是新型冠状病毒疾病危重症患者的主要群体，因此治疗中要根据脏腑虚衰的具体情况，使用大剂量温补药物以健脾益肺、温阳固脱、回阳救逆。

3 中医药预防老年人 COVID-19 的要点分析

中医"治未病"思想在疫病预防阶段就是指通过提高机体自身免疫防御功能，达到扶正祛邪、免于感染的目的。正如叶天士《温热论》中所言"先安未受邪之地"，使阴阳平衡，脏腑气血充足，实现"正气存内，邪不可干"（《黄帝内经·素问·刺法论篇》）。

3.1 重视老年人的体质特点

人的生命顺应"生长壮老已"自然规律，在《素问·上古天真论》中，以女子七年、男子八年为一个阶段，就详述了正常衰老的表现："女子七岁，肾气盛，齿更发长……七七任脉虚，太冲脉衰少，天癸竭，地道不通，故形坏而无子也。丈夫八岁而肾气实，发长齿更……八八天癸竭，精少，肾藏衰，形体皆极，则齿发去。"

3.1.1 阴阳失调 《素问·生气通天论》云:“人生之本,本于阴阳”,“阴平阳秘,精神乃治,阴阳离决,精气乃绝”。中医认为人体的阴阳平衡对保持正常的生命活动尤为重要。随着年龄的增加,老年人的阴阳失调,逐渐虚损,就会导致出现脏腑的衰老与退化。《千金翼方·养老大例》中就记载:“人五十以上,阳气日衰,损与日至,心力渐退,忘前失后,兴居怠懈”。

3.1.2 五脏皆虚 《灵枢·天年》篇中记载了人体脏腑衰老的时间和表现:“四十岁,五脏六腑十二经脉,皆大盛以平定,腠理始疏,荣华颓落,发颇斑白,平盛不摇,故好坐;五十岁,肝气始衰,肝叶始薄,胆汁始减,目始不明;六十岁,心气始衰,若忧悲,血气懈惰,故好卧;七十岁,脾气虚,皮肤枯;八十岁,肺气衰,魄离,故言善误;九十岁,肾气焦,四脏经脉空虚;百岁,五脏皆虚,神气皆去,形骸独居而终矣。”随着年龄的增长,脏腑虚损是老年人主要的生理病理基础,脏腑功能减低,气血生化不足,阴阳失调,气血失和,则产生各种疾病。

3.1.3 气血生化不足 气血是维持人体生命活动的物质基础,一旦“血气不和,百病乃变化而生”(《素问·调经论》)。“老壮不同气……老者之气血衰,其肌肉枯,气道涩,五脏之气相薄,其营气衰少而卫气内伐,故昼不精夜不寐(《灵枢·营卫生会》)。”老年人脾胃虚弱,气血生化不足,肾藏精,精血同源,精的生成要靠气血的充足来不断充养。《素问·金匮真言论》曰:“故藏于精者,春不病温”,因此老年人精血精气不足,易于感邪。

3.2 健脾益肺,提高正气卫外功能

COVID-19性质属于湿毒疫,早期病位在肺,与脾胃相关。薛生白《湿热论》曰:“太阴内伤,湿饮停聚,客邪再至,内外相引,故病湿热”,“湿热病属阳明太阴者居多,中气实则病在阳明,中气虚则病属太阴”。因此句末太阴当属足太阴脾和手太阴肺。

叶天士曰:“温邪上受,首先犯肺”,预防COVID-19最重要的是“先安未受邪之地”,“肺主气,其合皮毛,故云在表”,使表气充实则卫外固密。太阴脾为湿土之脏,中气盛衰决定着湿热的转化,中气健旺,脾胃功能运化水谷水湿功能良好,则不会停聚湿饮,即便客邪再至,也不至内外相引而发病。

因此预防COVID-19,必须始终贯穿健脾益肺的治则,《医学衷中参西录》曰:“肺司呼吸……而谓肺之所以能呼吸者,实赖胸中大气”,可使用黄芪、太子参、白术等健脾补中,壮实肺气。必须注意用补药宜缓和,万不可峻补太过,使气血壅滞,阴阳失调。

3.3 重视祛除湿毒邪气

疫病要针对其特殊病因来施防施治。《素问·至真要大论》曰:“必伏其所主,而先其所因”,吴又可《温疫论》认为“大凡客邪贵乎早逐,乘人气血未乱,肌肉未消,津液未耗,病人不至危殆,投剂不至掣肘,愈后亦易平复,欲为万全之策者,不过知邪之所在,早拔去病根为要耳”。因此,COVID-19的预防就可以在扶正的基础上,同时祛除湿毒邪气。正如《温热暑疫全书》引喻嘉言所言:“邪既入,则以逐秽为第一义。上焦如雾,升而逐之,兼以解毒;中焦如沤,疏而逐之,兼以解毒;下焦如渎,决而逐之,兼以解毒”。

祛湿应当以苦温燥湿、芳香化浊为主,如苍术、藿香理气燥湿解表均为首选之药,达原饮、藿香正气散、升降散等方剂也可根据老年人的健康状态加减化裁。

老年人服用解毒之品则不宜过于寒凉,有伤阳助湿之嫌。预防用药可选用连翘清热解毒,透热达表,逐邪外出。也可使用贯众,陈士铎有言:“贯众,实化毒之仙丹。毒未至而可预防,毒已至而可以善解,毒已成而可以速祛”(《本草新编》)。现代药理学研究表明,贯众对甲型流感病毒、副流感病毒、呼吸道合包病毒等都有一定的抑制作用[1-7]。

3.4 审证求因,辨证用药

老年人患有高血压病、心脑血管疾病、糖尿病等慢病及共病的比例较高,因此老年人疾病的中医病机通常较为复杂。老年人常常会有多脏腑虚衰,阴阳失调,气血不和,并伴有痰、瘀、火、毒等病理产物。由于疾病自身也有其特殊的转归、传变规律,因此在处方用药时一定要审证求因,辨证论治,并结合症状、体征、舌脉、气候、居处地点等情况综合分析,明确目前机体所处的疾病状态、病因病机、病位、病性如何,同时预判疾病的发展方向,随证加减用药。

预防COVID-19时,南北方要注意湿热和寒湿邪气的差别;针对高血压患者要注意平肝养阴、滋补肝肾等;针对心脑血管疾病患者要注意益气养阴、活血化瘀等;针对糖尿病患者要注意养阴清热、健脾补肾等;针对肿瘤患者要注意养正消积散结、化痰祛瘀解毒。金元医家张从正《儒门事亲》中就认为治疗疫病时应“三因治宜”:“凡解利伤寒,时气疫疾,当先推天地寒暑之理,以人参之。南陲之地多热,宜辛凉之剂解之;朔方之地多寒,宜辛温之剂解之……少壮气实之人,宜辛凉解之;老耆气衰之人,宜辛温解之……夫地有南北,时有寒暑,人有衰旺,脉有浮沉,剂有温凉,服有多少,不可差玄。”

3.5 关注老年人的心理健康

《灵枢·本神》中记载:“肝藏血,血舍魂,肝气虚则恐,实则怒。脾藏营,营舍意,脾气虚则四肢不用,五脏不安,实则腹胀经溲不利。心藏脉,脉舍神,心气虚则悲,实则笑不休。肺藏气,气舍魄,肺气虚则鼻塞不利少气,实则喘喝胸盈仰息。肾藏精,精舍志,肾气虚则厥,实则胀,五脏不安。必审五脏之病形,以知其气之虚实,谨而调之也。”老年人五脏虚衰、气血不足,皆容易引起情绪的变化,出现“喜怒忧思悲恐惊”七种情绪,又称为七情。在COVID-19疫情中,由于各方面严格的抗疫措施、疫情的信息传播等,给老年人带来了严重的“怒忧思悲恐惊”负面情绪,反过来,七情失常使得气机逆乱,又损害了相应脏腑机能,给老年人身心健康带来严重危机。根据老年人的情绪,要调动老年人自身的积极心态,加强心理疏导,也可根据需要,给予柴胡、郁金、百合、酸枣仁等药物以疏肝解郁、健脾养血、养心安神等。

4 中医预防COVID-19的具体方法

《黄帝内经》曰:“上古之人,其知道者,法于阴阳,和于术数,食饮有节,起居有常,不妄作劳,故能形与神俱,而尽终其天年,度百岁乃去。”因此,中医药预防COVID-19是一套调节身心和起居饮食的全面系统的干预措施。

4.1 做好防护

《素问·刺法论》指出要“避其毒气”。老年人要注意保暖,减少外出,避免去人群聚集的地方,杜绝外来人员拜访。出门戴口罩,回家勤洗手。保持良好个人卫生。注意室内通风换气及消毒。

4.2 口服中药预防

老年素体虚寒者,可见畏寒肢冷、大便稀溏等症状,宜服用:黄芪10 g、苍术10 g、防风10 g、桂枝6 g、白芍10 g、生姜6 g、甘草6 g、大枣10 g。每日1剂,水煎,早晚各服1次,连用3 d。

老年气阴虚者,可见气短乏力、口干舌燥等症状,宜服用:生黄芪10 g,南沙参10 g,麦冬10 g,连翘12 g,苍术10 g,桔梗6 g。每日1剂,水煎,早晚各服1次,连用3 d。

老年痰湿较重者,可见体型肥胖、肢体困重、痰多等症状,宜服用:生黄芪10 g,藿香10 g,苍术10 g,豆蔻8 g,薏苡仁15 g,苏叶10 g,芦根10 g。每日1剂,水煎,早晚各1次,连用3 d。

4.3 中药外治法预防

4.3.1 熏药法 熏蒸中药:点燃单味药苍术30 g或者艾叶30 g进行室内熏蒸,每日1次。佩戴香囊:建议将苍术、艾叶、藿香、细辛、佩兰、菖蒲等适量捣碎或研末,1剂为1包,装于致密布袋中制成中药香囊,随身佩戴或置于室内。

4.3.2 艾灸和按摩 可选迎香、合谷、太渊、关元、气海、中脘、足三里等穴位,起到调畅气机、提高机体免疫力的作用。

4.4 其他

可选择调心与调身相结合的太极拳、八段锦等舒缓的运动法预防,微微汗出即可。注重生活调养也十分重要,包括调节情绪,保持乐观心态;保持睡眠充足,按时作息,勿过度疲劳;饮食宜清淡而有营养,忌食生冷,少食油腻、辛辣、香燥食物。

5 小结

COVID-19疫情防控依然紧迫,中医药防疫具有独特的优势,可全面系统地根据老年人个体情况辨证施防,通过调畅气机、补益脏腑提高机体免疫力。我们坚信,中医药在防治COVID-19工作中大有可为,将为人民的健康做出重要贡献。

【参考文献】

[1] 国家卫生健康委员会, 卫生应急办公室. 截至2月24日24:00时新型冠状病毒肺炎疫情最新情况[EB/OL].[2020-02-25]. http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqtb/202002/67e6c59a84bd4f07b6ca4a4c5ffabb79.shtml.
National Health Commission, Health Emergency Office. Update on new coronavirus pneumonia as of 24:00 February 24[EB/OL].[2020-02-25]. http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqtb/202002/67e6c59a84bd4f07b6ca4a4c5ffabb79.shtml. http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqtb/202002/67e6c59a84bd4f07b6ca4a4c5ffabb79.shtml.

[2] 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/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2/files/b218cfeb1bc54639af227f922bf6b817.pdf.
National Health Commission. Diagnosis and treatment scheme for COVID-19 (pilot 6th edition). [EB/OL]. [2020-02-18]. http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2/files/b218cfeb1bc54639af227f922bf6b817.pdf.

[3] 中国疾病预防控制中心新型冠状病毒肺炎应急响应机制流行病学组. 新型冠状病毒肺炎流行病学特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(2): 145-151. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.
The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases(COVID-19) in China[J]. Chin J Epidemiol, 2020, 41(2): 145-151. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.

[4] Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus(2019-nCoV) in Wuhan, China[J]. J Med Virol, 2020, 92(4): 441-447. DOI: 10.1002/jmv.25689.

[5] 国家统计局. 张毅：人口总量增速放缓城镇化水平继续提升[EB/OL]. [2020-01-19]. http://www.stats.gov.cn/tjsj/zxfb/202001/t20200119_1723767.html.
National Bureau of Statistics. Zhang Yi: population growth slows down and urbanization continues to improve[EB/OL]. [2020-01-19]. http://www.stats.gov.cn/tjsj/zxfb/202001/t20200119_1723767.html.

[6] Walford RL. The immunologic theory of aging[J]. Immunol Rev, 1969, 2(1): 171. DOI: 10.1093/geront/4.4.195.

[7] Alessandra M, Sara A, René M, *et al*. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature[J]. Ageing Res Rev, 2011, 10(4): 430-439. DOI: 10.1016/j.arr.2011.03.003.

[8] Barnes PJ. Mechanisms of development of multimorbidity in the elderly[J]. Eur Respir J, 2015, 45(3): 790-806. DOI: 10.1183/09031936.00229714.

[9] 健康中国行动推进委员会. 健康中国行动(2019-2030年)：总体要求、重大行动及主要指标[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(9): 846-858. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2019.09.003.
Healthy China Action Promotion Committee. Healthy China action (2019-2030): overall requirements, major actions and key indicators[J]. Chin Circ J, 2019, 34(9): 846-858. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2019.09.003.

[10] Bahler C, Huber CA, Brüngger B, *et al*. Multimorbidity, health care utilization and costs in an elderly community dwelling population: a claims data based observational study[J]. BMC Health Serv Res, 2015, 15: 23. DOI: 10.1186/s12913-015-0698-2.

[11] 曹丰, 王亚斌, 薛万国, 等. 中国老年疾病临床多中心报告[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2018, 17(11): 801-808. DOI: 10.11915/j.Issn.1671-5403.2018.11.185.
Cao F, Wang YB, Xue WG, *et al*. Clinical multi-centers report of chronic diseases among elderly inpatients in China[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2018, 17(11): 801-808. DOI: 10.11915/j.Issn.1671-5403.2018.11.185.

[12] Barnett K, Mercer SW, Norbury M, *et al*. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study[J]. Lancet, 2012, 380(9836): 37-43. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2.

[13] 潘华信. 论东垣阴火证治之名实[J]. 中医杂志, 1991, 7: 9-11. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.1991.07.009.
Pan HX. Differentiation on the name and form of Dongyuan Yin fire's syndrome and treatment[J]. J Trad Chin Med, 1991, 7: 9-11. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.1991.07.009.

[14] 王玉光, 齐文升, 马家驹, 等. 新型冠状病毒(2019-nCoV)肺炎中医临床特征与辨证治疗初探[J]. 中医杂志, 2020. http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2166.R.20200129.1258.002.html. [Epub ahead of print].
Wang YG, Qi WS, Ma JJ, *et al*. Clinical characteristics and syndrome differentiation of new coronavirus (2019-nCoV) pneumonia in traditional Chinese medicine[J]. J Trad Chin Med, 2020. http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2166.R.20200129.1258.002.html. [Epub ahead of print].

[15] 刘清泉, 夏文广, 安长青, 等. 中西医结合治疗新型冠状病毒肺炎作用的思考[J]. 中医杂志, 2020. http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2166.R.20200215.1057.002.html. [Epub ahead of print].
Liu QQ, Xia WG, An CQ, *et al*. The effect of integrated traditional Chinese and western medicine on the treatment of new coronavirus pneumonia[J]. J Trad Chin Med, 2020. http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2166.R.20200215.1057.002.html. [Epub ahead of print].

[16] 庞稳泰, 金鑫瑶, 庞博, 等. 中医药防治新型冠状病毒肺炎方证规律分析[J]. 中国中药杂志, 2020. https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20200218.502. [Epub ahead of print].
Pang WT, Jin XY, Pang B, *et al*. Traditional Chinese medicine for the prevention and treatment of pneumonia caused by novel coronavirus [J]. China J Chin Mater Med, 2020. https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20200218.502. [Epub ahead of print].

[17] 马传江, 曹广尚, 杨培民, 等. 绵马贯众的鉴定、化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国药房, 2016, 27(28): 4013-4015. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.28.38.
Ma CJ, Cao GS, Yang PM, *et al*. Advances in identification, chemical constituents and pharmacological effects of Mianma Guanzhong[J]. Chin Pharm, 2016, 27(28): 4013-4015. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.28.38.

（编辑：吕青远）

·综 述·

新型冠状病毒肺炎疫情下老年糖尿病患者的管理

龚燕平,马丽超,李春霖*
(解放军总医院第二医学中心内分泌科,北京 100853)

【摘 要】 2019年底,新型冠状病毒肺炎(COVID-19)成为在中国广泛传播的疾病,研究表明重症患者多合并糖尿病,糖尿病患者为COVID-19的易感人群,而老年糖尿病患者感染后进展速度可能更严重,预后更差,因此疫情期间加强老年糖尿病患者的防护、心理疏导和综合管理,对提高免疫力,避免或减少感染,平稳控制血糖,减少因糖尿病控制不佳所致的急性并发症至关重要。为此本文从饮食、运动、规范治疗和监测血糖等方面综述了老年糖尿病患者的管理,以帮助患者了解血糖控制标准,做好各个方面,才能维持病情稳定。

【关键词】 新型冠状病毒;糖尿病;防护;治疗
【中图分类号】 R592; R473.5; R184 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.03.047

Management of elderly diabetic patients at the outbreak of novel coronary pneumonia

GONG Yan-Ping, MA Li-Chao, LI Chun-Lin*
(Department of Endocrinology, Second Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 At the end of 2019, a pulmonary epidemic caused by a novel coronavirus (coronavirus disease 2019, COVID-19), become a widespread disease in China. Evidence has shown that the severely infected patients are commonly complicated with diabetes mellitus, and the diabetic patients are susceptible to COVID-19 infection. Moreover, the elderly patients with diabetes may progress more rapidly and severely after infection, and get poorer prognosis. During the outbreak, we need to strengthen the protection and prevention, psychological counseling, and integrated management for the elderly diabetic patients. It is essential to enhance their immunity, prevent or reduce infection, control blood glucose, and reduce the acute complications caused by poorly controlled glucose. In this paper, we summarize the management of elderly diabetic patients from the aspects of diet, exercise, standardized treatment and blood glucose monitoring, so as to help the patients understand the glucose control standards and do a good job in all aspects to maintain the stability of the disease.

【Key words】 2019 novel coronavirus; diabetes mellitus; protection and prevention; treatment
This work was supported by General Project of National Natural Science Foundation of China (81774119).
Corresponding author: LI Chun-Lin, E-mail: lichunlin301@163.com

自2019年底至今,从湖北省武汉市开始,全国逐渐出现了大量的新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)患者,这些患者各个年龄段人群都有,但重症、死亡患者则多见于合并多种基础疾病的中老年人。研究表明COVID-19患者中12%~20%合并糖尿病[1,2],重症监护室中COVID-19患者合并糖尿病的比例达22.2%,提示糖尿病患者免疫力相对低下,为COVID-19的易感人群。而老年糖尿病患者感染后进展速度可能更快、更严重,预后更差,因此疫情期间加强老年糖尿病患者的防护、心理疏导和综合管理,对提高免疫力,避免或减少感染,平稳控制血糖,减少因糖尿病控制不佳所致的急性并发症和其他不良结果至关重要,为此本文综述了疫情期间老年糖尿病患者的管理。

1 糖尿病与肺部感染及不良预后

研究表明糖尿病与多种病毒性肺炎的重症感染及死亡密切相关。严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome,SARS)糖尿病患者的死亡率、收入重症监护室及需要机械通气治疗的比例是

收稿日期:2020-02-20; 接受日期: 2020-02-24
基金项目:国家自然科学基金面上项目(81774119)
通信作者:李春霖,E-mail:lichunlin301@163.com

非糖尿病患者的3.0~3.3倍[3,4]；甲型H1N1流感糖尿病患者收入重症监护室人数是非糖尿病患者的4.29倍[5]；糖尿病也是中东呼吸综合征患者发展成重症的高危因素[5]。糖尿病患者常存在$CD3^+$T淋巴细胞减少、$CD4^+/CD8^+$T淋巴细胞比例失调、自然杀伤细胞活性下降等免疫功能异常[6]，因此糖尿病患者是病毒感染的高危人群。另一方面，病毒感染后糖尿病患者病情可进一步加重，SARS冠状病毒的功能性受体血管紧张素转化酶2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)在胰岛中同样表达，感染后病毒可通过该受体破坏胰岛，加重糖尿病[7,8]。

2 疫情期间老年糖尿病患者生活方式的改变

2.1 一般防护

少出门、戴口罩、勤洗手、注意个人卫生、多喝水是预防COVID-19的基本措施。糖尿病患者也应尽量在家，减少外出活动；避免走亲访友和聚餐，避免到人员密集的公共场所，不去疾病流行地区。居室勤开窗，经常通风；不接触、购买和食用野生动物。必须外出时佩戴一次性医用口罩。选择合适尺码的口罩，正确佩戴和摘除，佩戴前和摘除后均应注意手卫生，避免用脏手接触口、鼻、眼。勤洗手，回家后使用洗手液或肥皂，采用六步洗手法洗手。不酗酒、不抽烟[8]。自觉发热时主动测量体温[8]。同时注意保护他人，打喷嚏、咳嗽时需用纸巾或肘部遮挡口鼻。

2.2 均衡营养

疫情期间外出采购机会减少，活动也减少，糖尿病患者容易出现摄入过度和营养不均衡的情况。因此，疫情期间糖尿病患者应加强饮食控制。饮食需定时定量，少食多餐，保证三大营养物质的均衡(糖类50%~60%，蛋白质15%~20%，脂肪20%~30%)。以低升糖指数糖类食物为主，避免摄入大量淀粉类食物；选择优质蛋白(含必需氨基酸的鱼、肉、奶等动物蛋白，煮熟后食用)，血糖升高患者如合并肾功能减退应适当限制蛋白质的摄入；减少脂肪摄入，摄入推荐的人体必需单不饱和脂肪酸。每天保证充足的维生素、绿色蔬菜和新鲜水果等，尽量做到清淡、多样化[7,9]，在降低血糖、血脂的同时增加维生素的补充，调整肠道菌群和增强免疫力。

2.3 适当运动

适当运动有助于控制血糖，辅助疾病的整体治疗。但疫情期间，外出活动、长距离锻炼、健身房运动等都不方便再继续坚持。对于无严重并发症患者，可在家中进行原地踏步、散步、自我按摩、做保健操、太极拳、广播操等中低强度运动，保证每日活动量，每周不少于150 min[7,9]。老年患者运动时应注意防止跌倒，并应加强平衡力、肌力和柔韧性的训练。

2.4 保证睡眠

糖尿病患者要规律作息，保证充足良好的睡眠，有助于增强免疫力。应激状态下，睡眠对血糖的稳定非常重要。如糖尿病患者合并COVID-19伴睡眠障碍，应由心理科医师协助治疗，保证睡眠。老年人多存在睡眠问题，在合并呼吸功能障碍的情况下，怎么应用助睡眠药物是个难题，量少了效果不理想，用多了有导致呼吸抑制的风险，因此要请专科医师视个人情况把握。

2.5 关注心理

关注正面报道，维持乐观健康的心态，保持平静的心情。如有情绪困扰，可借助网上咨询平台进行疏导，严重者及时与心理医师沟通。患者的家庭成员和朋友应给予积极鼓励和支持，心态平和对控制血糖和战胜疾病具有重要作用。

3 血糖的控制目标

住院合并COVID-19糖尿病患者可根据病情制定相应的个体化血糖控制目标和治疗策略。轻型和普通型患者，设定严格或一般的血糖控制目标；高龄、无法耐受低血糖、存在器官功能不全或严重心脑血管疾病的患者，控制目标可适当宽松；重型或危重型患者，采取相对宽松的血糖控制目标(表1)。对非住院糖尿病患者，建议加强自我管理，坚持遵嘱治疗[9]。若糖尿病病程≥15年、存在无感知性低血糖病史、全天血糖波动大并反复出现低血糖、有严重并发症或伴发病(如肝肾功能不全)的患者为低血糖高危人群，应采用宽松的血糖控制目标。

表1 糖尿病患者血糖管理目标

Table 1 Targets of blood glucose management in diabetic patients (mmol/L)

Item	Intensive	Normal	Extensive
Fast blood glucose	4.4-6.1	6.1-7.8	7.8-10.0
Postprandial glucose	6.1-7.8	7.8-10.0	7.8-13.9

4 药物治疗原则

疫情期间，患者按医嘱规范用药至关重要。应根据患者年龄、一般情况，有无合并肺炎、病情轻重、有无使用激素等选择合理降糖方案，具体用药方案

由专业医师制定。为预防 COVID-19,糖尿病患者应按医嘱治疗,尽量达到或维持相对理想的血糖水平,不能随意更改降糖方案。不能擅自停药、改药,尤其不能迷信“自愈药”、“偏方”,这样易引起血糖波动,严重者发生低血糖、糖尿病酮症酸中毒、高血糖高渗状态、心脑血管意外等。

合并 COVID-19 糖尿病患者治疗首选胰岛素。(1)轻型和普通型:建议皮下注射胰岛素,采用三短一长强化胰岛素治疗方案,基础量可参考院外剂量;如院外未用胰岛素,全天总量按(0.1~0.2)U/(kg·d)计算;初始基础胰岛素量与餐时胰岛素量相当。根据空腹血糖水平调整基础胰岛素量,空腹血糖水平接近或达到目标值后根据患者进餐情况及餐后血糖水平调整餐时胰岛素用量。(2)重型或危重型:建议持续静脉输注胰岛素,根据血糖监测结果调整胰岛素量[9,10]。(3)若存在严重糖代谢伴水电解质、酸碱平衡紊乱,应静脉输注胰岛素,同时积极补液,纠正水电解质及酸碱平衡紊乱。存在严重感染合并低氧状态时,建议暂停二甲双胍治疗。停用二甲双胍后,会有血糖的明显波动,注意及时调整胰岛素剂量。

患者使用糖皮质激素会导致血糖出现较大波动。如早晨应用,午饭后到睡前期间血糖升高最明显。可使用胰岛素或胰岛素类似物,根据血糖监测结果调整胰岛素用量。个别患者在胰岛素治疗期间可出现夜间或晨起血糖偏低,应注意预防低血糖。若患者临床状况较稳定,进食规律,也可继续按入院前口服降糖药治疗。老年患者多存在明显的黎明和黄昏现象,导致空腹血糖、晚餐前后血糖水平不易控制,需结合饮食、运动和药物综合管理,避免过度控制后导致夜间低血糖发生。

5 血糖监测的注意事项

《新英格兰医学杂志》发表的研究表明 25.6% 的院内感染与医疗用品相关[11],需高度重视。疫情之下,我们需全面、安全地来监测血糖。

5.1 指血监测

医护人员在采血测试时应戴手套,有条件的地区在不同患者间测试血糖时应更换手套。指尖采血需每人每次一枚采血针,不可重复使用;使用单片包装试纸,可有效减少接触污染。桶装试纸开口狭窄,每次取试纸存在交叉感染风险[12]。使用有自动退纸技术的仪器,可有效避免操作人员在丢弃试纸过程中接触到污染的血液。血糖仪表面需进行常规清洁或消毒,以避免任何残留的血液或体液。对于血糖波动大、起始或调整胰岛素治疗的患者,建议监测 3 餐前、3 餐后 2 h 和睡前共 7 个时间点血糖,必要时加测夜间血糖,避免出现低血糖发生。对于血糖水平平稳患者,应在了解整体水平基础上尽可能减少监测血糖的次数。

5.2 动态血糖监测

大部分动态血糖监测设备每天需进行 2~4 次指血校准,校准时需注意上述血糖仪操作防护,可连续监测 3~5 d 的血糖。扫描式葡萄糖监测系统无需指血校准,可连续佩戴 14 d。

6 就诊和医院管理

6.1 门诊和住院管理

无论门诊还是住院患者,在询问既往史时应注意是否合并糖尿病,对有糖尿病病史或新诊断糖尿病患者列为 COVID-19 的易感人群,予以重点关注。老年人尽量避免独自去医院就诊。

老年糖尿病患者若出现持续高血糖、反复低血糖,或明显口干、多饮、多尿、头晕、乏力、恶心、呕吐、烦躁、嗜睡等急性并发症,选择能满足需求的、门诊量较少的医疗机构;如果可以选择普通门诊,避开发热门诊、急诊等诊室。就诊时不要随意进入诊室,1 次 1 名患者[9,10]。

6.2 会诊和转诊管理

如患者排除 COVID-19,可转内分泌专科门诊或病房。对于长期随访患者,病情稳定则可适当延长随访间隔。但在病情需要时,做好防护的情况下,仍建议按时就诊,避免急慢性并发症的出现[13]。

6.3 购药

建议到正规医院门诊购药,可考虑健康家属代购药;疫情期间为降低感染风险,国家医疗保障局和国家医政医管局出台了实施“长处方”报销政策,可适当将处方用药量放宽。

7 信息化血糖管理

疫情期间应充分发挥信息化血糖管理高效、快捷、安全的优势,在院内实现多科室合作的管理模式,使不同科室间的沟通更顺畅,从而在提高治疗效果的同时降低院内交叉感染风险。对于院外的患者,目前已经有一些医疗机构尝试并推广远程院外血糖管理来加强患者自我管理,实现糖尿病患者在院内院外的全病程跟踪管理,也有助于医师及时调整治疗方案,避免及降低院外不良事件的发生率。老年人对智能手机等新技术的认知和使用能力较差,需家人或医护人员反复讲解并多次练习,已有老

年痴呆或智力问题的老年人,则需要家人和陪护来帮助操作。

总之,老年糖尿病患者作为高危易感人群,面临着防疫、饮食、运动、检测、治疗、随诊等多方面的难题,非常时期只有每个人严格遵守防疫要求,规范生活方式,接受规范治疗,才能在疫情期间维持病情稳定。

【参考文献】

[1] Huang CL, Wang YM, Li XW, *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)301 83-5.

[2] Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, *et al*. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area[J]. JAMA, 2003, 289(21): 2801-2809. DOI: 10.1001/jam a.289.21.JOC30885.

[3] Allard R, Leclerc P, Tremblay C, *et al*. Diabetes and the severity of pandemic influenza A (H1N1) infection[J]. Diabetes Care, 2010, 33(7): 1491-1493. DOI: 10.2337/dc09-2215.

[4] Vanden Brand JM, Smits SL, Haagmans BL, *et al*. Pathogenesis of middle east respiratory syndrome coronavirus[J]. J Pathol, 2015, 235(2): 175-184. DOI: 10.1002/path.4458.

[5] Yang JK, Lin SS, Ji XJ, *et al*. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes[J]. Acta Diabetol, 2010, 47(3): 193 -199. DOI: 10.1007/s00592-009-0109-4.

[6] Wu F, Zhao S, Yu B, *et al*. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China[J]. Nature, 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2008-3. [Epub ahead of print].

[7] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会, 中国住院患者血糖管理专家组. 中国住院患者血糖管理专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33(1): 1-10. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-66 99.2017.01.001.
Endocrinology and Metabolism Branch of Chinese Medical Doctor Association, Blood Glucose Management Expert Group for Chinese Inpatients. Expert consensus on glucose management in Chinese inpatients[J]. Chin J Endocrinol Metab, 2017, 33(1): 1-10. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-66 99.2017.01.001.

[8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会办公厅, 国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)[EB/OL]. [2020-02-04]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/05/content_5474791.htm.
General Office of National Health Commission of the People's Republic of China, National Administration of Traditional Chinese Medicine. Diagnosis and treatment protocol of 2019 novel coronavirus pneumonia(pilot 5th edition)[EB/OL]. [2020-02-04]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020 - 02/05/content _ 5474791.htm.

[9] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003.
Chinese Diabetes Society. Guidelines for the prevention and treatment of type 2 diabetes in China (2017 edition)[J]. Chin J Diabetes Mellitus, 2018, 10(1): 4-67. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-58 09.2018.01.003.

[10] Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, *et al*. Multistate pointprevalence survey of health care-associated infections[J]. N Engl J Med, 2014, 370(13): 1198-1208. DOI: 10.1056/NEJ Moa130 6801.

[11] Vanhaeren S, Duport C, Magneney M, *et al*. Bacteria contamination of glucose test strips: not to be neglected[J]. Am J Infect Control, 2011, 39(7): 611-613. DOI: 10.1016/j.ajic.2010.11.006.

[12] 中华人民共和国国家卫生健康委员会办公厅. 医疗机构内新型冠状病毒感染预防与控制技术指南[EB/OL]. [2020-01-22]. http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202001/b91fdab7c304431eb082d67847d27e14.shtml.
General Office of National Health Comission of the People´s Republic of China. Technical guidelines on 2019 novel coronavirus infection, prevention and control in medical institutions[EB/OL]. [2020-01-22]. http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202001/b91fdab7c304431eb082d67847d27e14.shtml.

[13] 蒋薇, 肖倩蓉, 沈洁, 等. 信息整合化院内血糖管理模式的临床应用现状[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(12): 1123-1125. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.201 6.12.015.
Jiang W, Xiao QR, Shen J, *et al*. Implementation of information integration model in-hospital glucose management[J]. Chin J Diabetes, 2016, 24(12): 1123-1125. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.201 6.12.015.

(编辑:王彩霞)

·综 述·

老年人病毒性肺炎鉴别诊断

孙丹册[1],孙军平[2],宋康兴[3*]

([1]首都医科大学附属北京安贞医院心血管内科,北京 100029;解放军总医院第一医学中心:[2]呼吸内科,[3]心血管内科,北京 100853)

【摘 要】 2019年12月武汉报道多起新型冠状病毒肺炎。引起该疾病的病毒是单股正链RNA病毒,具有较强传染性,可感染多种动物和人。其临床特征与严重急性呼吸综合征(SARS)、A/H5N1禽流感、腺病毒肺炎及甲型H1N1流感等病毒性肺炎类似,不易鉴别。本文综述了上述病毒性肺炎的流行病学、临床表现、实验室及影像学检查方面的共性与特异性,对临床病例诊断及鉴别有一定指导作用。

【关键词】 老年人;新型冠状病毒肺炎;病毒性肺炎;鉴别诊断

【中图分类号】 R330.24; R184 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.03.048

Differential diagnosis of viral pneumonia in the elderly

SUN Dan-Ce[1], SUN Jun-Ping[2], SONG Kang-Xing[3*]

([1]Department of Cardiology, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China; [2]Department of Respiratory Medicine, [3]Department of Cardiology, First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 In December 2019, dozen of cases of respiratory illness caused by a novel coronavirus were reported in Wuhan, Hubei Province, China. The identified virus, named as 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), is single-stranded positive sense RNA, and can infect a variety of animals and people because of its strong infectivity. The clinical features of the novel coronavirus-infected pneumonia are similar to those of severe acute respiratory syndrome (SARS), A/H5N1 avian influenza adenovirus pneumonia, and A H1N1 influenza, and thus, the disease is not easy to be distinguished. In this paper, we review the commonalities and specificities in epidemiology, clinical manifestations, laboratory results and radiological features among above mentioned viral pneumonia, and hope to provide guidance to the diagnosis and differential diagnosis of clinical cases.

【Key words】 aged; coronavirus disease 2019; viral pneumonia; differential diagnosis

This work was supported by the Key Project of Military Logistics Research (BHJ15J003) *and the Major Project of Military Logistics Research* (ALB18J002).

SUN Dan-Ce and SUN Jun-Ping are co-first authors who contributed equally to this work.

Corresponding author: SONG Kang-Xing, E-mail: skxxn123@163.com

武汉华南海鲜市场于2019年12月报道多起原因不明肺炎,经相关机构研究证实为新型冠状病毒感染引起的急性呼吸道传染病,国际分类病毒委员会将该病毒命名为SARS-CoV-2或2019-nCoV[1],世界卫生组织将该疾病命名为新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019,COVID-19)[2]。截至2020年2月11日,我国内地共报告72 314例病例,其中确诊病例44 672例(61.8%)。在确诊病例中年龄在30~79岁的人群占比86.6%,其中>60岁的老年组占比31.2%,且确诊病例中死亡事件主要发生在>60岁的患者[3]。此外,武汉当地关于COVID-19病例报告分析显示,老年人感染该病毒可引起多种严重的可致命的呼吸系统并发症[4]。这说明对于该疾病老年人易感性高,有慢性基础性疾病者预后较差。因此,早期识别患有COVID-19的老年人至关重要。

然而病毒性肺炎的临床特征无明显特异性,SARS-CoV-2引起肺炎的临床表现与严重急性呼吸

收稿日期:2020-02-25; **接受日期**: 2020-02-30

基金项目:军队后勤科研重点项目(BHJ15J003);军队后勤科研重大项目(ALB18J002)

孙军平,为共同第一作者

通信作者:宋康兴,E-mail: skxxn123@163.com

系统综合症冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)等引起的肺炎临床表现相似,难以鉴别[5]。早期研究表明,SARS-CoV-2可能不如SARS-CoV严重,但是,随着发病人数增加迅速以及越来越多的人际传播证据表明,该病毒比后者更具传染性[6,7]。因此,早期依据患者的流行病学史、临床特征和实验室结果初步鉴别老年人感染的病原体十分重要。本文旨在分析老年患者不同种类病毒性肺炎的流行病学、临床特征和实验室检查等方面的差异,找出各自特异性,为临床医师诊断治疗提供线索。

1 COVID-19

目前SARS-CoV-2传染源与宿主均无明确证实,传播途径与SARS类似,主要经呼吸道飞沫和密切接触传播,且在相对封闭的环境中长时间暴露于高浓度气溶胶情况下存在经气溶胶传播的可能,因此医护人员在一定程度上存在较大感染的风险。

SARS-CoV-2主要通过与血管紧张素转化酶2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)受体结合侵及人体而致病,但与SARS侵犯肺内上皮细胞不同。根据最新《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》(试行第六版)可知,SARS-CoV-2可以从感染者鼻拭子和咽拭子中检测出来,说明上呼吸道是病毒的常见部位。更重要的是,该病毒在患者处于无症状潜伏期就可继续感染他人[8],所以对已确诊COVID-19患者的密切接触者进行医学观察时,要注意隔离症状出现前14 d潜伏期内的密切接触者[7];有疫区接触史、目前无临床症状的人也应做好隔离,出现症状应立刻就医。

1.1 临床症状

COVID-19常见临床表现为发热、咳嗽、肌肉疼痛、乏力等全身症状,近半数患者会随着病情进展出现呼吸急促,而咳痰、头痛、喉咙痛、流涕等呼吸道感染症状不如上述全身症状常见[4]。在武汉市金银潭医院99例确诊病例回顾性研究中[4],入院时大部分患者首发症状为发烧(83%)或咳嗽(82%),近半数患者入院平均8 d后产生呼吸困难的症状。仅1%~2%患者出现腹泻和恶心呕吐的消化道症状。多数患者就诊时同时存在多种症状,而同时有≥3种症状的患者不足15%。具体特点如下:(1)常见临床症状不典型。COVID-19常见临床表现与SARS相似,相关临床数据统计显示[4,5,9-12],一些症状具有鉴别意义。其一,COVID-19患者发热程度不典型,首发症状不全是发热;而SARS患者发热为首发症状,比例高达99%~100%,且为持续发热,一般高于38℃。其二,SARS患者常见畏寒/寒战症状(15%~73%),而目前尚未统计到该症状的COVID-19患者。其三,SARS消化道症状更突出,据报道SARS患者出现过大规模水样腹泻的症状[13]。(2)合并多种并发症。COVID-19常见并发症有急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)、急性心脏损伤、继发感染等[14]。在目前统计的COVID-19导致的死亡病例中,多器官功能障碍为重要死因。此外,≥60岁的患者多存在基础疾病,并发ARDS预后差[3]。部分患者肾功能指标异常[4,14],肾功能不全可能影响机体多器官功能。(3)老年人继发感染预后差。老年人患COVID-19后易继发细菌/真菌感染,且感染不易控制,若进一步加重可导致感染性休克[4]。患者的愈后除与病原体等致病因素有关,同时还与宿主的免疫状态有关。老年人免疫功能低下,合并继发感染预后较差。因此,在感染2019-nCoV时,应及时合理应用抗生素预防感染并加强免疫支持治疗[4]。

1.2 实验室检查

(1)淋巴细胞减少提示预后不良,而重症患者淋巴细胞数目呈进行性减少。COVID-19患者实验室指标改变类似于SARS,即病毒攻击T淋巴细胞,淋巴细胞减少程度与疾病严重程度正相关,且提示预后不良。部分患者出现肝酶、肌酶和肌红蛋白升高可能提示靶器官损伤,也可能是药物作用。部分患者红细胞沉降率和C-反应蛋白升高,降钙素原正常;继发细菌感染时降钙素原升高。值得注意的是,重症患者有弥散性血管内凝血倾向,D-二聚体升高,外周血淋巴细胞进行性减少,同时患者炎症因子和铁蛋白显著增高,这可能与炎症免疫反应增强有关[14]。(2)肺部CT随疾病严重程度改变,这是重要的诊断指标。在有限的病例统计中可以观察到,与SARS可呈现假阴性胸片不同,COVID-19患者胸部CT图像异常阳性率高,双侧肺受累常见,病灶多位于肺外带,严重者可出现肺实变,但胸腔积液少见。CT图像中呈现的病灶侵及范围影响疾病严重程度:轻症患者典型CT表现为双侧毛玻璃样浑浊和胸膜下病灶;重症患者典型CT表现为双侧多发性小叶和亚段病灶,但在恢复期病灶消失,CT仅表现为双侧毛玻璃样浑浊[14]。基于这种高阳性率和特征性改变,胸部CT可作为协助诊断COVID-19的重要指标之一。

2 SARS

SARS-CoV属冠状病毒β属,果子狸和貉等野

生动物是其宿主之一[15]，蝙蝠可能为其自然宿主[16]。确定的主要传播途径为人与人的近距离飞沫传播、直接接触和间接接触传播[17]，可能通过气溶胶传播及尿液、汗液接触传播[18]。SARS-CoV感染人体后潜伏期为2~14 d，需要隔离与出现症状的SARS感染者密切接触过的人群。

2.1 发病机制

冠状病毒致病机理类似，SARS-CoV致病过程为病毒与ACE2受体结合，侵及气管上皮细胞和肺泡上皮细胞，引起过度免疫反应和急性肺损伤[19]。SARS-CoV感染可促进多种细胞因子生成，其中趋化因子干扰素诱导蛋白-10（interferon-inducible protein-10，IP-10）表达增高，激活JAK/STAT信号转导通路，导致免疫应答损伤肺部[20]。

2.2 临床表现

（1）畏寒和寒战是SARS患者特征性症状。临床数据统计显示[5,9-12]，99%~100%患者首发症状为发热，近半数有咳嗽和肌肉疼痛症状。除此之外，患者还可出现胃肠道症状和呼吸困难。老年人（>60岁）由于机体免疫功能失调，发热等症状可不典型，但可出现整体健康水平下降、营养不良等症状[13,21]。（2）并发症可见ARDS且病死率高，少见肾功能损伤。ARDS是SARS常见并发症，但其发生率较禽流感低，约25%的成年SARS患者合并ARDS[22]。此外，在SARS回顾性病例研究中发现，肾功能不全在SARS患者中少见[12]。

2.3 实验室检查

（1）淋巴细胞减少是SARS的重要诊断依据。病毒性肺炎由于病毒侵及T淋巴细胞，一般都会导致淋巴细胞计数减少，且淋巴细胞下降越早、下降程度越大，表示疾病严重程度越大。此外，患者还可出现白细胞和血小板减少，及乳酸脱氢酶、天冬氨酸转氨酶、肌酸激酶升高的现象[5]。（2）SARS患者影像学表现多样，随疾病进展而改变，肺部高分辨率CT（high resolution ratio CT，HRCT）可早期诊断。大多数患者在发热1~5 d内X线胸片显示病变，早期（1~3 d）X线胸片多表现为双肺片状或团块状浸润影，边缘不清，呈网状阴影；CT扫描可见肺内局灶性实变伴空气支气管征和磨玻璃样改变。肺部病变进展迅速，吸收缓慢（多数超过14 d）。但是，20%~25%不典型SARS患者胸片未见异常[16,23]。肺部HRCT可早期发现肺部透明膜组织，有助于早期诊断[24]。

3 人禽流感

禽流感A/H5N1病毒在自然界中广泛存在，我国爆发的禽流感病毒主要来源于鹅[25]。与SARS主要以人-人飞沫传播不同的是，禽流感主要以直接的禽类-人呼吸道传播为主，病前1周接触患病禽类是主要的危险因素。有报道称，禽流感存在聚集性发病的情况，但发病成员有共同暴露史，因此缺乏确切的人传人证据[26,27]。

人禽流感发病机制尚不明确，有研究报道认为，该病毒可能感染主要表达α2-3糖苷唾液酸受体的2型肺泡上皮细胞和巨噬细胞，从而导致发病[28,29]。

禽流感多急性起病，早期临床表现可有发热、流涕、鼻塞、咳嗽、咽痛等。无SARS特征性症状（畏寒/寒战）。禽流感热程较短，一般2~3 d。然而禽流感并发ARDS比例高于SARS，80%以上患者可迅速进展为ARDS，50%左右可发展为多器官功能衰竭[30]，病死率高达50%[31]。

实验室检查发现，人禽流感与SARS类似，同样存在淋巴细胞和血小板减少，而乳酸脱氢酶升高常提示预后不佳[26]。胸片同样表现为间质性肺炎，但病变进展更迅速，X线胸片可见大片磨玻璃样影和肺实变影。

4 腺病毒肺炎

腺病毒作为机会性病原体长期存在于人群中，可通过飞沫、消化道粪口途径或密切接触传播[32]。腺病毒感染冬春季多发，呈地方性散发趋势。我国发生过数起腺病毒呼吸道疫情爆发事件，且发病率和病死率比较高。

4.1 致病机制

腺病毒致病特点取决于病毒感染过程：病毒主要通过感染眼鼻黏膜、侵及呼吸道引起急性角膜炎和急性呼吸系统感染。该病毒也可通过血液循环形成病毒血症引起炎症免疫反应，导致组织损伤。

4.2 临床特征

腺病毒目前已知血清型55个，其中A~G型可感染人类[33]。我国报道最常见的呼吸道感染腺病毒中4型、7型和14型最常见[32,34]。其中腺病毒7型占近20%，引起的呼吸系统感染症状较重，发展成肺炎的比率也较高。此外，腺病毒还可累及眼部，造成角膜、结膜感染损伤；同时消化系统和泌尿系统累及常见。老年人等免疫功能低下的人群感染症状严重，可转成重症或危重病例导致死亡。

4.3 实验室检查

以7型腺病毒肺炎患者为例，其肺部无明显阳性体征，部分患者可闻及湿啰音。少数患者合并低氧血症，肌酸激酶升高。胸部影像学可见斑片状渗

出或实变影,双肺各叶段均可受累。

5 甲型 H1N1 流感

甲型 H1N1 流感最初于墨西哥发生并迅速蔓延[35]。该疾病因含有猪流感、禽流感和人流感3种流感病毒基因片段,可以在人与人之间传播。传播途径与普通流感类似,主要为飞沫传播,也通过手接触感染性分泌物而接触口鼻传播。该病毒传染期是确诊病例发病前1 d至发病后7 d,幼儿传染期可能更长。针对该疾病,我国卫生部颁布了甲型 H1N1 流感诊疗方案,把年龄≥65岁作为重症病例高危人群[36],应及时确诊,早期治疗。

5.1 临床表现

甲型 H1N1 患者中,发热和咳嗽、呼吸困难等呼吸系统症状是常见症状;有相当比例的患者合并流涕、咽痛等上呼吸道感染和全身症状;患者主要阳性体征有肺部啰音、咽部充血和紫绀[37,38]。有研究分析发现,我国患者消化道症状发生比例低于美国[39]。另外,老年患者中发现住院当日呼吸频率和心率增快则提示预后不良;存在基础疾病是影响症状严重程度和预后的重要因素。

5.2 实验室检查

老年甲型 H1N1 重症患者白细胞计数正常、偏高或偏低。出现肝功能异常(谷丙转氨酶和胆红素异常)和血小板下降、氧合指数异常等情况提示患者预后不良。胸部影像学显示,大部分甲型 H1N1 患者存在肺炎病变影,重症患者呈磨玻璃和实变密度的片状阴影,双肺病变多见。

6 小结

上述五种病毒性肺炎的明确诊断依赖于病毒的核酸检测,临床诊断依赖于流行病学史、临床表现和实验室检查及影像学检查。《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》(试行第六版)中将 COVID-19 分为轻型、普通型、重型和危重型4个级别。危重症患者中,60岁以上老年人占比最高。更重要的是,高龄是病毒性肺炎预后不良的独立危险因素,因此对于老年人患者的早期识别及明确诊断至关重要。

病毒性肺炎临床症状无明显特异性,一旦出现相应的临床症状和实验室指标变化,应立即隔离并结合肺部影像学表现及流行病学史,尽早进行病毒核酸 RNA 的 RT-PCR 检测,尽早明确病原体并给予治疗。对于老年患者在给予积极的抗感染抗病毒治疗的同时,需要加强对症支持治疗和基础疾病治疗,以求降低老年患者病死率,改善病毒性肺炎预后。

【参考文献】

[1] Gorbalenya AE. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: the species and its viruses, a statement of the Coronavirus Study Group[J]. BioRxiv, 2020. DOI: 10.1101/2020.02.07.937862. [Epub ahead of print].

[2] Organization WH. Home care for patients with suspected novel coronavirus (nCoV) infection presenting with mild symptoms and management of contacts: interim guidance[EB/OL]. [2020-01-20]. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330671/9789240000896-chi.pdf.

[3] 中国疾病预防控制中心新型冠状病毒肺炎应急响应机制流行病学组. 新型冠状病毒肺炎流行病学特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(2): 145-151. DOI: 10.3760/cma.j.issn.02546450.2020.02.003.
Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Mechanism Epidemiology Group, Chinese Center of Disease Control and Prevention. Epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus pneumonia[J]. Chin J Epidemiol, 2020, 41(2): 145-151. DOI: 10.3760/cma.j.issn.02546450.2020.02.003.

[4] 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): 702. DOI: 10.1016/ S0140-6736(20)30211-7.

[5] Lee N, Hui D, Wu A, *et al*. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong[J]. N Engl J Med, 2003, 348(20): 1986-1994. DOI: 10.1056/NEJMoa030685.

[6] Wang C, Horby PW, Hayden FG, *et al*. A novel coronavirus outbreak of global health concern[J]. Lancet, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9. [Epub ahead of print].

[7] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9. [Epub ahead of print].

[8] Bai Y, Yao LS, Wei T, *et al*. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19[J]. J Am Med Assoc, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.2565. [Epub ahead of print].

[9] Tsang KW, Ho PL, Ooi GC, *et al*. A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong[J]. N Engl J Med, 2003, 348(20): 1977-1985. DOI: 10.1056/NEJMoa030666.

[10] Hsu LY, Lee CC, Green JA, *et al*. Severe acute respiratory syndrome (SARS) in Singapore: clinical features of index patient and initial contacts[J]. Emerg Infect Dis, 2003, 9(6): 713. DOI: 10.3201/eid0906.030264.

[11] Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, *et al*. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area[J]. J Am Med Assoc, 2003, 289(21): 2801-2809. DOI: 10.1001/jama.289.21.JOC30885.

[12] Hui DS, Wong PC, Wang C. SARS: clinical features and diagnosis[J]. Respirology, 2003, 8: S20-S24. DOI: 10.1046/j.1440-1843.2003.00520.x.

[13] Fisher DA, Lim TK, Lim YT, *et al*. Atypical presentations of SARS[J]. Lancet, 2003, 361(9370): 1740. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13336-3.

[14] Huang C, Wang Y, Li X, *et al*. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. Lancet, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. [Epub ahead of

print].

[15] Guan Y, Zheng B, He Y, *et al*. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China[J]. Science, 2003, 302(5643): 276-278. DOI: 10.1126/science.1087139.

[16] Li W, Shi Z, Yu M, *et al*. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses[J]. Science, 2005, 310(5748): 676-679. DOI: 10.1126/science.1118391.

[17] 杨化兵, 于哲学. 传染性非典型肺炎防治培训教材[M]. 北京: 人民军医出版社, 2003.
Yang HB, Yu ZX. Training Materials for Prevention and Treatment of SARS [M]. Beijing: People's Military Medical Press, 2003.

[18] Ding Y, He L, Zhang Q, *et al*. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways[J]. J Pathol, 2004, 203(2): 622-630. DOI: 10.1002/path.1560.

[19] 芮伟, 张其鹏, 石磊, 等. SARS冠状病毒基因组, 蛋白质与侵入宿主细胞过程研究近况[J]. 中华医学杂志, 2003, 83(15): 913-921. DOI: 10.3760/j:issn:0376-2491.2003.11.005.
Rui W, Zhang QP, Shi L, *et al*. Recent progress in SARS coronavirus genome, protein and invasion of host cells[J]. Natl Med J China, 2003, 83(15): 913-921. DOI: 10.3760/j:issn:0376-2491.2003.11.005.

[20] Jiang Y, Xu J, Zhou C, *et al*. Characterization of cytokine/chemokine profiles of severe acute respiratory syndrome[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171(8): 850-857. DOI: 10.1164/rccm.200407-857OC.

[21] Wong KC, Leung KS, Hui M. Severe acute respiratory syndrome (SARS) in a geriatric patient with a hip fracture: a case report[J]. J Bone Joint Surg Am, 2003, 85(7): 1339-1342. DOI: 10.1016/S0020-1383(02)00348-0.

[22] Chan J, Ng C, Chan Y, *et al*. Short term outcome and risk factors for adverse clinical outcomes in adults with severe acute respiratory syndrome (SARS)[J]. Thorax, 2003, 58(8): 686-689. DOI: 10.1136/thorax.58.8.686.

[23] Wong K, Antonio GE, Hui DS, *et al*. Severe acute respiratory syndrome: radiographic appearances and pattern of progression in 138 patients[J]. Radiology, 2003, 228(2): 401-406. DOI: 10.1148/radiol.2282030593.

[24] Wong K, Antonio GE, Hui DS, *et al*. Thin-section CT of severe acute respiratory syndrome: evaluation of 73 patients exposed to or with the disease[J]. Radiology, 2003, 228(2): 395-400. DOI: 10.1148/radiol.2283030541.

[25] Xu X, Subbarao K, Cox NJ, *et al*. Genetic characterization of the pathogenic influenza A/Goose/Guangdong/1/96 (H5N1) virus: similarity of its hemagglutinin gene to those of H5N1 viruses from the 1997 outbreaks in Hong Kong[J]. Virology, 1999, 261(1): 15-19. DOI: 10.1006/viro.1999.9820.

[26] Abdel-Ghafar A, Chotpitayasunondh T, Gao Z, *et al*. Writing committee of the second World Health Organization Consultation on clinical aspects of human infection with avian influenza A (H5N1) virus. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans[J]. N Engl J Med, 2008, 358(3): 261-273. DOI: 10.1056/NEJMra0707279.

[27] Wang H, Feng Z, Shu Y, *et al*. Probable limited person-to-person transmission of highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus in China[J]. Lancet, 2008, 371(9622): 1427-1434. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60493-6.

[28] Van RD, Munster VJ, De WE, *et al*. H5N1 virus attachment to lower respiratory tract[J]. Science, 2006, 312(5772): 399-399. DOI: 10.1126/science.1125548.

[29] Nicholls J, Chan M, Chan W, *et al*. Tropism of avian influenza A (H5N1) in the upper and lower respiratory tract[J]. Nat Med, 2007, 13(2): 147-149. DOI: 10.1038/nm1529.

[30] Yu H, Gao Z, Feng Z, *et al*. Clinical characteristics of 26 human cases of highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus infection in China[J]. PLoS One, 2008, 3(8): e2985. DOI: 10.1371/journal.pone.0002985.

[31] Beigel JH, Farrar J, Han AM. Avian influenza A (H5N1) infection in humans[J]. New Engl J Med, 2005, 353(13): 1374-1385. DOI: 10.1056/NEJMra052211.

[32] Yang Z, Zhu Z, Tang L, *et al*. Genomic analyses of recombinant adenovirus type 11a in China[J]. J Clin Microbiol, 2009, 47(10): 3082-3090. DOI: 10.1128/JCM.00282-09.

[33] Walsh MP, Seto J, Jones MS, *et al*. Computational analysis identifies human adenovirus type 55 as a reemergent acute respiratory disease pathogen[J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(3): 991-993. DOI: 10.1128/JCM.01694-09.

[34] 谢杨新, 涂波, 陈威巍, 等. 80例成人腺病毒B组55型感染临床分析[J]. 传染病信息, 2013, 26(1): 45-47. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2013.01.011.
Xie YX, Tu B, Chen WW, *et al*. Clinical characteristics of 80 hospitalized cases of human adenovirus type 55 infection[J]. Infect Dis Inf, 2013, 26(1): 45-47. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2013.01.011.

[35] Steel J, Staeheli P, Mubareka S, *et al*. Transmission of pandemic H1N1 influenza virus and impact of prior exposure to seasonal strains or interferon treatment[J]. J Virol, 2010, 84(1): 21-26. DOI: 10.1128/JVI.01732-09.

[36] 钟南山, 李兰娟, 王辰, 等. 甲型H1N1流感诊疗方案(2009年第2版)[J]. 中华医学杂志, 2009, 89(36): 2526-2528. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2009.36.003.
Zhong NS, Li LJ, Wang C, *et al*. Diagnosis and treatment plan for influenza A (H1N1) (version 2, 2009)[J]. Natl Med J China, 2009, 89(36): 2526-2528. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2009.36.003.

[37] Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, *et al*. Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) infection in Canada[J]. J Am Med Assoc, 2009, 302(17): 1872-1879. DOI: 10.1001/jama.2009.1496.

[38] Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, *et al*. Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) in Mexico[J]. J Am Med Assoc, 2009, 302(17): 1880-1887. DOI: 10.1001/jama.2009.1536.

[39] Cao B, Li XW, Mao Y, *et al*. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China[J]. New Engl J Med, 2009, 361(26): 2507-2517. DOI: 10.1001/jama.2009.1496.

(编辑:张美)

·综 述·

新型冠状病毒肺炎疫情期间痴呆患者居家照护的建议

康丰娟[1,2],王炜[1,2],周波[1,2],解恒革[1,2*],王振福[1,2],王鲁宁[1,2]
([1]解放军总医院第二医学中心神经内科,北京 100853;[2]解放军总医院国家老年疾病临床医学研究中心,北京 100853)

【摘 要】 2019年新型冠状病毒疫情对我国公众健康带来巨大影响,由于痴呆患者不容易完全理解防控措施,他们不仅是易感人群,一旦感染也更容易成为新的传播者。因此,痴呆患者的疫情防控工作刻不容缓,为指导痴呆照料者在疫情防控期间的居家照护工作,减少感染风险,及时防范风险,本文综述了相关专家的建议,旨在帮助患者平稳地度过疫情,降低疫情对痴呆患者及家庭生活的影响。

【关键词】 新型冠状病毒;痴呆;居家照护
【中图分类号】 R47; R184 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.03.049

Family care guidance to caregiver for dementia patients during epidemic period of 2019 novel coronavirus

KANG Feng-Juan[1,2], WANG Wei[1,2], ZHOU Bo[1,2], XIE Heng-Ge[1,2*], WANG Zhen-Fu[1,2], WANG Lu-Ning[1,2]
([1]Department of Neurology, Second Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; [2]National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 The outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) has exerted huge impact on public health in China. Since dementia patients are not easy to fully understand the prevention and control measures, they are not only susceptible population, but also more likely to become new spreaders once being infected. Therefore, it is quite urgent to prevent and control the epidemic situation for them. In this way, it will guide the family caregiver for dementia patients, reduce the risk of infection and make timely risk prevention. In this article, we summarize the experts' suggestions, and aim to help patients survive smoothly through the epidemic and reduce the effect of the epidemic on dementia patients and their family life.

【Key words】 coronavirus disease 2019; dementia; home-based care
This work was supported by the Open Project of National Clinical Research Center for Geriatric Diseases (NCRCG-PLAGH-2017012) *and the Special Project of Digital Diagnosis and Treatment Equipment Research of National Key Research and Development Plan* (2019YFC0118201).
Corresponding author: XIE Heng-Ge, E-mail: xiehengge@163.com

从2019年底开始,新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019,COVID-2019)疫情逐步影响全国,对公众健康和社会经济造成巨大影响。2020年2月17日和24日国务院应对COVID-2019疫情联防联控机制综合组相继发布《关于加强新冠肺炎疫情期间严重精神障碍患者治疗管理工作的通知》[1]和《养老机构(老年福利院)老年人新冠肺炎防控技术方案》[2],指出国内已有323名严重精神障碍患者被确诊COVID-2019,43名疑似COVID-2019,范围涉及全国17个省。随着武汉社会福利院和韩国某医院精神科多人确诊COVID-2019,以及以家庭为单位聚集性发病报道的增加,表明痴呆等特殊患者的疫情防控工作已刻不容缓[3]。目前限制人员外出、聚集及戴口罩、勤洗手仍是疫情防控的重要措施,由于痴呆患者不容易完全理解防控措施,对护理依赖较大,因此他们不仅是易感人群,一旦感染也更

收稿日期:2020-02-28;接受日期:2020-03-03
基金项目:国家老年疾病临床医学研究中心开放课题(NCRCG-PLAGH-2017012);国家重点研发计划数字诊疗装备研发专项课题(2019YFC0118201)
通信作者:解恒革,E-mail:xiehengge@163.com

容易成为新的传播者。为了科学地指导疫情期间痴呆患者的照护工作,我们针对照护者在防控期间可能面临的问题给予以下提示和建议,以供相关人员参考。

1 疫情防控期间的基本建议

建议为痴呆患者提供诊疗及照护服务的相关人员,在疫情防控期间遵循以下提示[4-6]。(1)了解痴呆患者的家庭照护基本情况,及时提供疫情期间的咨询和指导,防止患者家庭成员或照料者患病后,置患者于无人照护的艰难境地。(2)加强对痴呆患者家庭的感染防控和巡查,努力减少疫情对痴呆患者和照料者躯体和心理健康的多重影响。(3)接诊疑似或确诊 COVID-2019 的痴呆患者后,要了解患者既往痴呆病史以及目前的治疗和护理情况,及时请精神科医师会诊。(4)避免痴呆患者过于依赖特定照护者,家庭成员要系统地参与老人的照护工作,便于照料者生病、隔离后可及时替换照护工作。(5)尽力维持患者环境适应能力和功能独立性,疫情期间更应避免对痴呆患者生活的过度安排。(6)保持锻炼,注重语言和情感沟通,避免让患者受家庭成员或照料者应激情绪的影响。(7)冷静分析患者在照护过程中出现的新问题,及时就诊或通过电话、网络咨询等方式获得专业指导。可采取以下分析方法:①描述患者的反应;②因何发生?③有问题吗?④是什么问题?⑤问题对谁而言?⑥应该怎么做?⑦谁来做?⑧效果如何?

2 疫情防控对痴呆患者照料的不利影响

疫情防控期间的各种限制措施,可能会对照料造成一些不便,产生新问题,对痴呆患者、照料者、家庭都是全新的考验,建议警惕以下风险。(1)感染风险增加。患者可能会对佩戴口罩、洗手等措施产生抗拒,感染风险增加。(2)人物定向障碍。由于认知功能下降,周围人员佩戴口罩会引发患者人物定向障碍,产生恐惧、不安等精神行为反应。(3)社会交往功能快速下降。外出社交活动停止,家庭成员间交流减少,可引起患者语言交流、生活主动性快速退化。(4)跌倒和走失风险增加。焦躁、激越、抑郁、无目的漫游行为增多可使走失风险增加。由于目击者减少,患者走失后被寻回的成功率也降低。日间活动减少、睡眠增多可造成夜间睡眠紊乱和过度活动,跌倒风险增加。(5)精神行为症状多发。家庭成员探望和聚会减少、亲人被隔离、照料者更换等都会让患者产生孤独、不安、焦虑、抑郁等情绪反应,以及漫游、寻人或激越等精神行为改变。(6)慢性疾病恶化。(7)人际关系受到影响。家庭成员及照料者对疫情产生的恐慌、烦躁等情绪会影响患者的精神行为;家庭成员与患者生活在一起的时间增加会带来一定的代际和心理冲突,影响照护质量。

3 疫情防控对痴呆患者照料的有利影响

外出活动、朋友聚会的减少使得家庭成员有更多时间陪伴患者,拉近了与患者的情感距离。换角度看,居家隔离这段时光是生命中的一段重要经历,照料者与家庭成员可以高质量地陪伴患者,收获更多的满足感和幸福感[7]。家庭成员可以陪患者一起做家务如洗菜、洗碗、擦桌子等,提高患者日常生活的积极性和参与性,使他们感到满足和被尊重。可以陪患者一起在室内散步、打太极,锻炼身体,增进亲情,还能减少走失风险,改善夜间睡眠。还可以陪患者聊天、下棋、打麻将,一起翻看旧照片,讲述家庭往事,既锻炼患者言语能力,又提升幸福感。陪伴时间的增多使得家庭成员更加了解患者的生活作息规律,也许还会发现患者一些超乎想象的能力。

4 相关问题的干预

对痴呆患者出现的问题要采取相应地干预措施,非药物治疗无效时则需及时就诊或咨询专科医师[8-10]。

4.1 睡眠紊乱

日间活动减少可导致痴呆患者无所事事的间断睡眠,夜间睡眠紊乱成为居家照护的突出问题[10]。表现为失眠,昼夜睡眠颠倒,原有睡眠紊乱加重,甚至出现幻觉、频繁要求外出、下地活动、兴奋激越等落日综合征表现,极大地困扰照料者。(1)首先观察患者是否出现发热、疼痛等身体不适或疾病;是新问题还是原问题的波动;对患者的夜间安全是否构成影响等。(2)关注环境改变造成的问题,如家庭人员增加、卧室调整、房间冷热、光线强弱等。(3)白天多安排一些居家活动,让患者参与力所能及的家务劳动,缩短午休时间。如果患者夜间很“闹”,要平静地接近患者,了解患者需求,避免任何争吵和解释。必要时温和地和患者说说话,轻柔地抱抱患者,梳梳患者的头,因为患者有时只是想让人陪伴,寻求安全感。夜间谵妄或非药物治疗无效患者则应及时咨询专科医师。

4.2 主动活动能力和认知功能明显退化

随着封闭性居家时间延长,部分痴呆患者认知和语言交流能力明显退化,参与家庭活动的主动性

明显缺乏[11]。原因可能为规律的社交活动和运动中断,认知刺激性活动减少,照料者更换和生活习惯改变带来的应激,照料者不良应激情绪的影响等。因此疫情防控期间应尽可能保持或积极重新构建患者的日常生活活动,不代替患者做其可以完成的事情,尽量让患者参与家务活动,如沏茶、浇花、洗衣服等。带动患者唱歌、背诵诗词、画画、写字等。也可带领患者视频交流,居家进行定向训练,比如室内散步运动中结合进卧室、厕所定向锻炼。

4.3 焦虑不安、兴奋激越、异常行为增多

限制既往兴奋激越患者的活动往往会加重原有症状,是居家照护最难处理的问题[8-10]。对于因疫情而变得焦虑不安的痴呆患者,分散注意力是一个比较好的办法。如能成功地分散注意力,有些患者会很快忘记害怕或焦虑的原因,那些不好的感受也会消失。大部分时候,找到焦虑的原因并不重要,把话题引到另一件事情上往往非常有效。这个话题有可能是他们感兴趣的,有可能是让他们感到意外的,总之只要能够分散注意力就成功了。

痴呆患者即使存在语言沟通困难,但他们仍可感受到情绪的感染力。戴口罩导致面孔识别困难可诱发焦虑不安,家中紧张气氛或家庭成员谈话的语气以及焦虑的表情,都可能使患者焦虑不安。因此,疫情期间需尽量保持家庭氛围和谐,避免让患者感受到家庭成员或照料者的应激情绪。

4.4 不停漫游走动,伺机外出

无目的漫游行为是痴呆患者走失的最大安全隐患[10]。对于反复伺机外出的患者,建议如下几点。(1)分析原因并做适当调整,找到患者喜欢的居家活动。(2)主动陪同外出,满足其愿望,并缩短外出时间,去空旷人少的地方。(3)外出时戴口罩,在高风险区给患者戴手套,穿轻便易洗涤的外衣。照料者携带消毒纸巾等物品,减少患者接触外部物品的机会,必要时对患者的手消毒。回家后及时让患者洗手洗脸,更换衣服。

5 熟悉防护用品的使用

痴呆患者拒绝戴口罩、洗手、开窗通风等防护措施是照料者最担心和恐慌的问题[12]。对防护用品不习惯或使用不熟练,可能是他们拒绝的主要原因,建议如下。(1)采用简单易懂、尊重患者的方式耐心讲述,或者联合患者熟悉或信任的人帮助他。(2)可以给患者看亲戚朋友佩戴口罩的照片,引起共鸣。也可把佩戴口罩当做一个游戏,把佩戴口罩的步骤当成游戏内容,先干什么,后干什么,让患者在游戏中接纳口罩。(3)自制患者喜欢的口罩样式,必要时围巾代替口罩。(4)消毒纸巾、手消液等代替洗手。(5)及时清洗和消毒衣物等相关物品,管理好毛巾、牙刷等个人用品,避免共用。(6)和患者一起做房间开窗通风、清洁桌面等工作,让患者在快乐中接纳。

6 对疫情防控期间照护者的建议

疫情防控期间的多重压力是照护者最严重的心理应激反应和照护负担[12]。痴呆照护者和家庭成员既面临疫情传播带来的个人应激反应,又要承担患者可能被感染的风险,还要解决特殊时期照护工作的新问题,当患者出现身体不适时,还要面对是否就诊以及能否及时就诊的心理冲突,心理压力陡然增加,会出现焦虑、烦躁、恐慌、倦怠、冲动、失眠、孤独无助等不良情绪,这些情绪也会感染痴呆患者,增加照护难度,建议照护者以下几点。(1)接纳疫情中出现的各种生理和心理变化,告诉自己不是万能的。(2)通过电话、微信视频等方式联系亲人,积极倾诉自己的担忧,获得心理支持。(3)积极寻找其他家庭成员作为辅助照料者,给自己喘息时间。(4)保持生活规律,尝试各种形式的放松训练,保证充足和规律的睡眠。(5)尽可能只关注权威信息渠道发布的消息,减轻大脑的信息处理负荷。(6)及时拨打心理热线或到精神科寻求专业支持。

7 突发安全问题的防范

安全是照护痴呆患者的首要问题[13],发现并纠正安全隐患、合理处置居家意外是疫情防控期间减少痴呆患者感染风险的重要措施[14],比如走失、跌倒、呛噎、感染、药物及消毒用品的安全等。建议如下。(1)陪同活动,患者佩戴定位手表可有效降低走失风险。(2)患者保持适量运动,减少镇静药物的使用,保持血压、血糖稳定,保持室内清洁,及时擦干地面水渍,可有效降低跌倒风险。(3)照料者和家庭成员应掌握海姆立克法,用于噎食时的急救。注意饮食卫生,患者不卧床进食,进食不说话,可减少噎食和呛食风险。(4)规范家庭废弃物品尤其是消毒剂的管理,避免患者误用。(5)做好慢性病管理,定期监测体温,出现咳嗽、咳痰、咽痛、头痛等症状,可电话求助医疗机构;若病情加重或危及生命则立即拨打120。

8 痴呆患者的就诊

除遵循《养老机构(老年福利院)老年人新冠肺

炎防控技术方案》中的要求外[2],若痴呆患者出现身体不适或原有病情加重等问题需要赴医院就诊时,下列做法有助于减少来院就诊过程中的感染风险。(1)提前列出就诊的主要问题,回顾并记录患者的症状、平素服药情况、以往的就诊记录和检查结果等,准备必要的视频和照片。(2)如实告知近期居住史和接触史,包括患者和身边人是否有聚集性发病情况、体温、症状等,2 周内的生活轨迹等。(3)正确佩戴口罩,按照预约时间有序就诊。一医一患一诊室,如非治疗及检查需要,不摘口罩。候诊时与他人保持距离>1 m,尽量减少交谈、接触,避免聚集。双手不随意触碰眼、鼻、口,及时保持手卫生。(4)尽量采取网络或家庭成员代诊方式。

总之,COVID-2019 疫情的防控对痴呆患者的居家照护带来了全新挑战。应对过程中,要从患者和照料者两方面入手,分析问题的原因,因人施策,以有效地防范意外伤害,提高照护质量,保证患者及照料者的生活品质。

【参考文献】

[1] 国务院应对新型冠状病毒肺炎疫情联防联控机制综合组. 关于加强新冠肺炎疫情期间严重精神障碍患者治疗管理工作的通知[EB/OL]. [2020-02-17]. http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3577/202002/f315a6bb2955474c8ca0b33b0c356a32.shtml.
Joint Prevention and Control Mechanism Comprehensive Group of The State Council Fighted to Outbreak of New Coronavirus Disease 2019. Notice on strengthening the treatment and management of patients with severe mental disorders during the outbreak of new coronavirus disease 2019 [EB/OL]. [2020-02-17]. http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3577/202002/f315a6bb2955474c8ca0b33b0c356a32.shtml.

[2] 国务院应对新型冠状病毒肺炎疫情联防联控机制综合组. 关于依法科学精准做好新冠肺炎疫情防控工作的通知[养老机构(老年福利院)老年人新冠肺炎防控技术方案][EB/OL]. [2020-02-24]. http://www.gov.cn/xinwen/2020-02/25/content_5483 024.htm? allContent.
Joint Prevention and Control Mechanism Comprehensive Group of The State Council Fighted to Outbreak of New Coronavirus Disease 2019. Notification on the prevention and control of new coronavirus disease 2019 in a scientific and accurate manner according to law [Technical scheme for prevention and control of new coronavirus disease 2019 in elderly care institutions (welfare homes for the elderly)][EB/OL]. [2020-02-24]. http://www.gov.cn/xinwen/2020-02/25/content_5483 024.htm? allContent.

[3] Xiang YT, YangY, Li W, *et al*. Timely mental health care for the 2019 novel coronavirus outbreak is urgently needed[J]. Lancet Psychiary, 2020, 7(3), 228-229. DOI: 10.1016/S221 5-0366(20)30046-8.

[4] Brook SK, Webster RK, Smith LE, *et al*. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence[J]. Lancet, 2020. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20) 30460-8. [Epub ahead of print].

[5] 中国老年医学学会认知障碍分会, 认知障碍患者照料及管理专家共识撰写组. 中国认知障碍患者照料管理专家共识[J]. 中华老年医学杂志, 2016, 35(10): 1051-1060. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2016.10.007.
Academy of Cognitive Disorder of China, Writing Group of Expert Consensus on Long-term Healthcare of Cognitive Disorders in China. Expert consensus on long-term healthcare of patients with cognitive disorders in China[J]. Chin J Geriatr, 2016, 35(10): 1051-1060. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2016.10.007.

[6] 中国老年保健医学研究会老龄健康服务与标准化分会,《中国老年保健医学》杂志编辑委员会. 居家(养护)失智老人评估、康复和照护专家建议[J]. 中国老年保健医学, 2018, 16(3): 34-39. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2671.2018.03.010.
China Association of Geriatric Health Care and Standardization, Editorial Board of Chinese Journal of Geriatric Medicine. Experts recommendation of assessment, rehabilitation and home-care[J]. Chin J Geriatr Care, 2018, 6(3): 34-39. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2671.2018.03.010.

[7] 刘宇, 解子怡. 痴呆相关病耻感: 从概念、理论到干预[J]. 中国护理管理, 2019, 19(9): 1281-1285. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2019.09.001.
Liu Y, Xie ZY. Dementia-related stigma: from concept, theory to intervention[J]. Chin Nurs Manag, 2019, 19(9): 1281-1285. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2019.09.001.

[8] Wang H, Xie H, Qu Q, *et al*. The continuum of care for dementia: needs, resources and practice in China[J]. J Glob Health, 2019, 9(2): 020321. DOI: 10.7189/jogh.09.020321.

[9] 田金洲. 中国痴呆诊疗指南(2017 年版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 5-27.
Tian JZ. Guidelines on the diagnosis and treatment of dementia in China (2017 edition)[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018: 5-27.

[10] 中华医学会精神医学分会老年精神医学组. 神经认知障碍精神行为症候群临床诊疗专家共识[J]. 中华精神科杂志, 2017, 50(5): 335-339.
Geriatric Psychiatry Group of Chinese Psychiatric Association. Expert consensus on the clinical diagnosis and treatment of neurocognitive disorder and psycho-behavioral syndrome[J]. Chin J Psychiatry, 2017, 50(5): 335-339.

[11] 刘民辉, 侯天雪, 李雨潇, 等. 美国失智症老年人及照护者干预项目介绍及对中国本土化思考:以量身定制活动项目为例[J]. 中国护理管理, 2019, 19(9): 1289-1294. DOI: 10.3969/j.issn.1672-756.2019.09.003.
Liu MH, Hou TX, Li YX, *et al*. Introduction to intervention program on elderly with dementia and caregivers in the United States and consideration of localization in China: a case for Tailored Activity Program (TAP)[J]. Chin Nurs Manag, 2019, 19(9): 1289-1294. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2019.09.003.

[12] 中华人民共和国国家卫生健康委员会疾病预防控制局.《新型冠状病毒感染的肺炎疫情紧急心理危机干预指导原则[EB/OL]. [2020-01-17]. http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3577/202001/6adc08b966594253b2b791be5c3b9467.shtml.
Disease Bureau of National Health Comission of the People's Republic of China. Guidelines for emergency psychological crisis intervention in pneumonia due to novel coronavirus infection[EB/OL]. [2020-01-17]. http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3577/202001/6adc08b966594253b2b791be5c3b9467.shtml.

[13] 解恒革, 康丰娟. 痴呆患者的护理——老龄化社会的挑战与改善照护质量的可能途径[J]. 中国护理管理, 2019, 19(9): 1286-1289. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2019.09.002.
Xie HG, Kang FJ. Dementia care: challenges and probable ways to improve care in an aging society[J]. Chin Nurs Manag, 2019, 19(9): 1286-1289. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2019.09.002.

[14] 肖菊青. 加拿大痴呆老年住院患者的护理管理及对我国的启示[J]. 中国护理管理, 2019, 19(9): 1302-1305. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2019.09.005.
Xiao JQ. Hospital care for elders with dementia in Canada and its prompt[J]. Chin Nurs Manag, 2019, 19(9): 1302-1305. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2019.09.005.

(编辑:王彩霞)

·综 述·

浅析老年人新型冠状病毒肺炎的认识与防范

周朴帆[1],于恩光[2],石彦波[1*],金伟[3],王海明[4],熊烈[1],史汉强[1]
(浙江中医药大学附属嘉兴中医院:[1]分子医学中心中心实验室,[2]护理部,[3]骨伤科,[4]防保院感科,嘉兴 314001)

【摘 要】 湖北武汉爆发新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情,给我国公共卫生事业带来了巨大挑战。老年人免疫功能减弱,且多合并慢性基础疾病,是感染性疾病的高危人群。老年人感染COVID-19后病情较重,提高老年人对COVID-19的认识与防范意义重大。本文结合浙江中医药大学附属嘉兴中医院实际情况,整理出疫情期间老年人防范COVID-19的要点与读者分享。

【关键词】 老年人;新型冠状病毒肺炎;防范
【中图分类号】 R592; R563; R184 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.03.050

Awareness of prevention and control of coronavirus disease 2019 in the elderly

ZHOU Pu-Fan[1], YU En-Guang[2], SHI Yan-Bo[1*], JIN Wei[3], WANG Hai-Ming[4], XIONG Lie[1], SHI Han-Qiang[1]
([1]Central Laboratory of Molecular Medicine Research Center, [2]Department of Nursing, [3]Department of Orthopedics, [4]Department of Nosocomial Infection, Jiaxing Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University, Jiaxing 314001, China)

【**Abstract**】 The outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan posed one of the biggest public health challenges in China. The elderly, with weakened immune systems and frequent comorbidity of chronic underlying diseases, are a risk population for infectious diseases. Since COVID-19 is more severe in the elderly, it is of great significance to enhance their awareness of its prevention and treatment. This paper summarized the key precautions against COVID-19 for the elderly, a result of practical efforts from Jiaxing Traditional Chinese Medicine Hospital affiliated to Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine.

【**key words**】 aged; coronavirus disease 2019; prevention
This work was supported by the Jiaxing Science and Technology Projects (2017BY18041), *the Natural Science Foundation of Zhejiang Province of China* (LGF18H200004) *and the Medical Health Science and Technology Project of Zhejiang Provincial Health Commission* (2020PY029).

ZHOU Pu-Fan and YU En-Guang are co-first authors who contributed equally to this work.
Corresponding author: SHI Yan-Bo, E-mail: shiyanbocas@163.com

2019年12月以来,湖北武汉地区持续开展流感及相关疾病监测,发现了多起病毒性肺炎病例,均诊断为病毒性肺炎/肺部感染。我国其他地方也随之大规模发生疫情。后确认该病是新型冠状病毒(2019 novel coronavirus,2019-nCoV)感染的肺部炎症,世卫组织将其正式命名为"新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019,COVID-19)"。COVID-19具有强烈的传染性,严重危害生命健康,作为急性呼吸道传染病已纳入《中华人民共和国传染病防治法》规定的乙类传染病,按甲类传染病管理。

我国老年人数量多,免疫功能弱,是传染病的易感人群,本次疫情的危重症人群中老年人也居多,因此充分认识COVID-19疫情在老年群体中扩散蔓延的严峻形势,从保护老年人生命安全和身心健康、维护社会稳定、保障国家公共卫生安全的高度,关注老年人的疫情防控意义重大。本文根据国家发布的不断更新的COVID-19诊疗方案,结合浙江中医药大学附属嘉兴中医院实际情况,整理出疫情期间老年

收稿日期:2020-02-28;**接受日期**:2020-03-03
基金项目:嘉兴市科技计划项目(2017BY18041);浙江省自然科学基金(LGF18H200004);浙江省医药卫生科技计划(2020PY029)
周朴帆,于恩光,为共同第一作者
通信作者:石彦波,E-mail:shiyanbocas@163.com

人防范 COVID-19 的要点与读者分享,以切实降低老年人感染率。

1 避免接触传染源

2019-nCoV 的传染源主要分为两类。(1)动物源性:2019-nCoV 可感染人及其他野生动物,目前该病毒的自然宿主仍未明确,但高度怀疑中华菊头蝠为其自然宿主,其他动物亦有传播此病毒的可能性。(2)人源性:目前所见传染源主要是 2019-nCoV 感染的患者,无症状感染者也可能成为传染源。

避免接触传染源是防止人群感染的有效手段之一。老年群体应避免接触野生动物、病畜、病禽,或者在接触禽畜时,戴上口罩和手套,接触后充分洗手消毒。再以养老机构的老年人感控防治为例,笔者所在的浙江省于 1 月 25 日起在全国率先实施养老院封闭管理,目前全省 1 765 家养老机构内的 10.1 万名老年人无 1 例感染和疑似病例,总结经验,在封闭式管理方面采取“四个一律”非常重要,即非养老院工作人员一律不得入内;院内养老年人员非必要一律不出院,外出看病的老年人,让其在子女家居家养老或联系医院住院治疗;一律不接受新入住和春节后返院的老年人;城乡社区居家养老服务照料中心一律暂停运营,不得组织老年人进行集体活动。此外,民政部门筹措了口罩、消毒液以及生活必需品等,保障养老机构的疫情防控和正常运营。

2 切断传播途径

宣教过程中,经常有人将控制传染源与切断传播途径混为一谈,厘清二者之间的差别很有必要。简单地讲,控制传染源指将传染源控制在流行的范围内,不让它传染到其他区域。控制传染源的措施是隔离传染源(传染源包括患者、疑似患者或可能传染疾病的动物等)。一旦发现传染源应尽快隔离。切断传播途径,指的是采取一定的措施,阻断病原体从传染源转移到易感宿主的过程,从而防止疾病的发生。切断传播途径的具体措施最常用的是消毒,依据不同的传播途径采取不同的防疫措施。《新型冠状病毒肺炎防控方案(第五版)》中已明确 2019-nCoV 的主要传播途径为经呼吸道飞沫和接触传播,在相对封闭的环境中长时间暴露于高浓度气溶胶情况下存在经气溶胶传播的可能。在此方案指导下,老年人应当避免聚集和参与集体活动,同时应当保证生活环境的通风。养老院等老年人管理机构如有条件可以设立相关的隔离区和消毒室。

《新型冠状病毒肺炎防控方案(第五版)》已将第四版中粪口传播途径剔除,这可能由于粪便中含有 2019-nCoV 的现象属于个例,不属于其主要传播途径。但因老年人是此病的易感人群,仍然应当远离并减少接触粪便环境,必要时戴好口罩做好相应防护措施。

3 具体措施

2019-nCoV 具有人群普遍易感性,不存在年龄与性别的差别。我们认为应从如下几方面做关键考虑。

3.1 建立合理的诊疗流程和保护措施

针对来院就诊的患者,浙江中医药大学附属嘉兴中医院在门、急诊分别设立了相对独立、标识明确的预检分诊处,利用电子屏等多种方式在显著位置引导发热患者到急诊发热门诊就诊,同时采用红外线电子体温计(额温枪),初步排除呼吸道传染病后,再到相应的科室就诊。若不能排除呼吸道传染病,应让患者到感染科或急诊发热门诊就诊进一步排查。上述做法可有效控制因对该病认知不足造成的恐慌就医,对前来就诊的患者起到稳定情绪、理性对待、正确就医的作用。

针对住院患者,首先做好医院内感染预防与控制,严格按照卫健委《医疗机构内新型冠状病毒感染预防和控制指南(第一版)》《新型冠状病毒感染的肺炎防护中常见医用防护用品使用范围指引(试行)》的要求执行,根据医疗操作可能传播的风险,做好医患双方的个人防护、手卫生、病区管理、环境通风、物体表面的清洁、医疗废弃物管理等工作,在一切需要的地方,配备速干免洗手消毒液,保证随手可及,最大可能避免医院感染发生,保护住院患者的安全。对常规住院患者日常护理所用的听诊器、体温计、血压计等医疗器具及护理物品每次使用后都进行规范的清洗和消毒。对于需要陪护的患者如长期卧床患者,本院对探视人员和陪护人员都做了个人防护规定和培训并严格执行。

对于隔离病区疑似患者的照护,医务人员首先做到严格按照穿脱流程穿脱个人防护装备,严禁穿着个人防护装备离开污染区,避免各分区交叉污染,而且本院的隔离病区做到医务人员和患者通道分离,医务人员通道设置了缓冲区,疑似病例单人单间。

3.2 对院外人群的保护措施

针对居家老年人,要重点减少或避免聚会[1],近期有多家媒体报道因家庭或朋友聚会导致参与人员集体性感染的事件,因此聚集性感染是目前传播

的一个重要因素。钟南山院士及最早研究冠状病毒的美国专家 Ralph Baric 告诉大家,2019-nCoV 有许多家族聚集传播案例,传播高效。而根据严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)的经验,2019-nCoV 可能发生变异,病毒突变有可能使病毒传播性更强,因此避免 2019-nCoV 的聚集性感染极为重要。疑似聚集性感染是指两周内在小范围(如 1 个家庭、工地、单位、社区等)发现 1 例确诊病例,并同时发现 1 例及以上发热呼吸道感染病例。聚集性病例,则是在前述情形下,发现 2 例确诊病例,并且病例间可能存在因密切接触导致的人际传播的可能性或因共同暴露而感染的可能性。因此,要避免家庭式探访和聚会,远离人员密集区,正确佩戴口罩,做好手卫生。随着企业相继复工,单位里人员较集中,提醒大家保持良好的个人卫生习惯,勤洗手、常通风、均衡饮食、适量运动、作息规律,增强体质和免疫力。尽量减少到人群密集场所活动,出门戴口罩。如有发热、咳嗽症状请到就近的发热门诊就诊。

3.3 积极治疗基础病

根据中国疾病预防控制中心(Chinese Center for Disease Control and Prevention,CDC)分析的 7000 多例病例发现,COVID-19 的死亡主要发生在高龄人群当中,80 岁患者当中约有 18%的病死率。死亡病例中约有 34.65%患有高血压,27.72%患有糖尿病,10.89%具有手术史,9.90%患有冠心病。由此可见具有基础病的老年患者如若感染 COVID-19,将大概率转变为重症患者,其生命将受到极大的威胁。

由于老年人往往合并高血压、糖尿病、冠心病等慢性疾病,是本次疫情危重症及死亡病例的高发群体。老年人需遵从医嘱,规律、规范地服用药物,做好相关疾病的预防治疗。

3.4 健康的心理状态

我院在疫情初发时期便成立了心理疏导小组,针对 COVID-19 患者容易出现的抑郁、焦虑和躯体不适等心理健康问题进行调查分析,发现疫情的确对很多人群的心理健康状况造成了明显影响。疫情形式严峻,确诊及疑似病例仍在增长,针对 COVID-19 尚无特效治疗药物,这些都可能是引起人群特别是疑似感染患者心理应激反应的因素。疑似感染患者及普通患者(非 2019-nCoV 感染者)的心理应激也会随着诊治结果和疫情的发展不断动态变化,其中个人因素比如对疾病和治疗的有限认知、隔离和饮食等知识的缺乏、病情预后认知的偏差等都是造成心理变化的重要因素。

老年人往往处于从社会人转变为自由人的年龄阶段,其社会角色在短时间内发生明显变化,往往由于无法适应从而产生一系列的消极情绪,诸如惶恐遗弃感 、焦虑抑郁感、敏感和猜疑、失落孤独寂寞感等[2]。这些负面情绪,或多或少会对老年人的生理健康产生消极影响,从而导致 2019-nCoV 更易于侵袭。因此更应该对老年人进行合适的心理疏导,帮助老年人树立乐观顽强的信念。我们根据国家发布的不断更新的 COVID-19 诊疗指南等文件,及时向患者,尤其是老年患者普及相关知识,尽最大努力消除负面情绪带来的影响。

3.5 中西医结合抵抗 2019-nCoV

自疫情爆发以来,COVID-19 患者大多都在接受规范的西医支持和对症治疗,取得了一定的疗效,为进一步提高疗效,近日,武汉市 COVID-19 防控指挥部医疗救治组发布了《关于在新型冠状病毒感染的肺炎中医药治疗中推荐使用中药协定方的通知》,要求在院确诊和疑似的轻症和普通症患者都服用中药。中药治疗是对症治疗,目的是调节机体的免疫状态,而不是针对病毒本身。从目前临床反馈来看,服用中药取得了较好效果,患者总体感觉症状改善。中国工程院院士张伯礼指出,武汉两家中医定点医院均采用了以中医为主的中西医结合方法治疗,也取得了良好效果,患者痊愈及转为轻症比率均明显优于不用中药者。全国有 24 个省区市发布了各自的中医药防治方案,截止到 2 月 17 日,湖北省外其他省市中医和中西结合救治了 1 万多患者,占确诊病患的 80%以上[3]。

2 月 17 日,浙江省中医药管理局、浙江省医疗保障局联手推出“中药预防疫病推荐方”,并临时列入浙江省医保。普通人群预防“疫病”推荐方如下:生黄芪 9 g,生白术 9 g,防风 6 g,金银花 9 g,广藿香 9 g,生甘草 6 g。以上剂量均为成人用量,建议服用 5~7 d。此方适用于普通人群、年老体弱者;总体功效是益卫固表,解毒化湿。其中,黄芪甘温,内补脾肺之气,外可固表益卫为君药;白术健脾益气,助黄芪以加强益气固表之功;防风走表而散风邪,胜湿止泻,合黄芪以益气祛邪,提升正气以抵御外邪;金银花辛凉质轻,清热解毒,疏散风热;藿香芳香化湿,和中止呕,行气辟秽;甘草以清热解毒而利咽喉,又调和诸药。

回顾 17 年前的非典疫情,中医药是后半程介入,而在这次疫情中,各级卫生行政部门更加强调发挥中医药的作用,中医药从过去的参与者变成和西医并肩战斗的主力军。本次疫情早期成建制介入,

组建中医病区,有一大批定点医院、方舱医院等均采用中西结合的方法进行救治,起到了较好的作用。在 COVID-19 尚无有效药物的时候,更应发挥中西医结合的优势。

另外,一些非药物疗法也显示出积极的影响。本院驰援武汉黄陂方舱医院的范一平医师从中医气功受到启发,教授 COVID-19 轻症患者练习清肺功,从而达到清肺解毒、提高肺活量的目的。针对患者出现的紧张焦虑等心理问题,教授患者震颤放松功、拍打放松功等,也有效缓解了患者的心理问题。针对老年人群,嘉兴电视台公共频道—嘉有名医栏目也报道了本院在疫情状态下,教授老年朋友如何通过运动养生保健康,提高机体免疫力、抵抗病毒侵袭。

4 相关治疗手段的研发

4.1 康复期血浆

康复期血浆治疗是利用康复期患者体内富含抗体的血液,经过生物安全性检测、病毒灭活、抗病毒活性检测等操作处理后,再输注给其他患者的一种被动免疫治疗方法。最早使用康复期血浆治疗的记录出现在 1976 年埃博拉疫情中,目前这种方法已经在西班牙大流感、SARS-CoV 疫情、中东呼综合征冠状病毒(Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV)疫情中多次使用[4]。

2019-nCoV 感染后康复的患者的血浆中会产生高滴度的抗体—2019-nCoV 多克隆抗体,其中部分抗体能够中和病毒并防止新一轮感染。目前血浆采集和血细胞回输技术成熟,该方法实施较为容易,在无特异性治疗手段的当下能够在一定程度上满足临床治疗要求。

但是本方法仍然有其局限性:(1)必须由治愈后的患者提取制备,无法满足临床大批量使用需求;(2)每个康复者由于个体差异,制备的血浆效果各不相同,临床效果会有差异;(3)血浆属于生物制品,可能存在排异或超敏反应 ;(4)作用时间较短,易被机体代谢清除。除此之外,为了保证康复期血浆的安全性,应严格遵守《中华人民共和国献血法》和《中国药典》的血浆采集和处理流程。这些条件都进一步限制了康复期血浆在临床上的广泛运用。

4.2 瑞德西韦

研究认为,瑞德西韦能够更好的代谢为活性三磷酸核苷,其能够作为病毒 RNA 聚合酶的底物,从而终止病毒 RNA 的转录。瑞德西韦相较于其他核苷类似物,对冠状病毒的核糖核酸外切酶具有抗性,因此能够更有效阻止病毒增殖[5]。

2020 年 2 月 4 日,中科院武汉病毒研究所报道了瑞德西韦在一系列药物抗 2019-nCoV 体外实验中,半数有效浓度最低,为 0.77 μmol/L[6]。这说明瑞德西韦在细胞水平能够有效抑制 2019-nCoV 感染。但目前尚未有瑞德西韦对于 2019-nCoV 感染病例的临床治疗数据公开。目前研究和实验数据表明,瑞德西韦可作为抗 2019-nCoV 的潜在药物,但其安全性和有效性尚需Ⅱ期和Ⅲ期临床试验进一步验证。

4.3 疫苗

相较于输注康复期血浆的被动免疫,注射疫苗进行主动免疫能够有效降低疾病的传染性和危害性。但是,病毒疫苗的研发是一个漫长的过程,要涉及到分离毒株、培养毒株、体外实验、动物实验、临床试验等步骤。1 月 24 日,浙江疾控中心宣布成功分离到滴度高的新型冠状病毒毒株[7]。2 月 11 日,世界卫生组织总干事在日内瓦表示,2019-nCoV 的疫苗大约要 18 个月后才能广泛应用[8]。可以看到,对于 2019-nCoV 相关疫苗的大规模应用仍然还有很长的路要走。

4.4 中医治疗

已有文献报道[9],在《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》指导下对吉林省内 50 例 COVID-19 患者进行中医治疗后,临床治愈 23 例,有效 26 例,总有效率达到 98%,且患者发热、出汗、头痛、胸闷、气短等症状消失率较高。根据《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》,中医治疗分为医学观察期和临床治疗期。在医学观察期若出现乏力伴胃肠不适可推荐使用藿香正气胶囊;出现乏力伴发热可推荐金花清感颗粒、连花清瘟胶囊以及疏风解毒胶囊。临床治疗期则推荐使用清肺排毒汤治疗轻型、普通型、重型患者,在危重型患者救治中可结合实际情况合理使用。总的来说,中医治疗手段能够对 COVID-19 产生一定的疗效,其药效也更加适用于老年人群,中医治疗的早期介入与西医结合的综合救治是提高治愈率的关键。

5 小结

目前,COVID-19 的爆发对我国各地老年人群体的身心健康产生了巨大的挑战,虽然自 2 月中旬以来,全国各地新增感染病例整体呈现下降趋势,但在各省市复工时期广大老年群体仍有暴露在该病毒下的极大风险,因此,仍然要加强对老年人群的保护,尽可能降低其感染 COVID-19 的风险。目前临床上

缺少治疗 COVID-19 的特效药,要积极发挥中西医结合治疗的优势,共同抗击疫情。

【参考文献】

[1] 曹丰, 刘传斌, 李天志, 等. 老年人新型冠状病毒肺炎防控的权威指南荟萃[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2020, 19(2): 81-84. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.02.022.
Cao F, Liu CB, Li TZ, *et al*. Interpretation of definitive guidelines for prevention and control of 2019 novel coronavirus pneumonia in the elderly[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2020, 19(2): 81-84. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.02.022.

[2] 高英, 郭焕云, 于伟亚, 等. 浅谈住院老年患者的心理状态及心理护理[J]. 心理月刊, 2019, 14(9): 35-36. DOI: 10.19738/j.cnki.psy.2019.09.024.
Gao Y, Guo HY, Yu WY, *et al*. The psychological state and nursing care of the elderly inpatients[J]. Psychologies, 2019, 14(9): 35-36. DOI: 10.19738/j.cnki.psy.2019.09.024.

[3] 中国科学报. 中西医应联手阻击新冠病毒[EB/OL]. [2020-02-17]. http://news.sciencenet.cn/sbhtmlnews/2020/2/353343.shtm?id=353343.
China Science Daily. Chinese and Western medicine should work together to stop the new coronavirus[EB/OL]. [2020-02-17]. http://news.sciencenet.cn/sbhtmlnews/2020/2/353343.shtm?id=353343.

[4] 杨晓明, 侯继峰. 康复期血浆应用于急性病毒性传染病现状及其治疗新型冠状病毒肺炎前景[J]. 中国生物制品学杂志, 2020. DOI: 10.13200/j.cnki.cjb.002999. [Epub ahead of print].
Yang XM, Hou JF. Current status of application of convalescent plasma in acute viral infectious diseases and its prospect in therapy of COVID-19[J]. Chin J Biol, 2020. DOI: 10.13200/j.cnki.cjb.002999. [Epub ahead of print].

[5] 靳凡, 谢静, 陈锐, 等. 瑞德西韦治疗冠状病毒感染的研究进展[J]. 协和医学杂志, 2020. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.20200034. [Epub ahead of print].
Jin F, Xie J, Chen R, *et al*. Progress of remdesivir in the treatment of coronavirus infection[J]. Med J PUMCH, 2020. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.20200034. [Epub ahead of print].

[6] 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. DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0. [Epub ahead of print].

[7] 麦婉华. 诊治: 疫苗、特效药研究需时长[J]. 小康, 2020, 5: 20-23.
Mai WH. Diagnosis and treatment: vaccine and specific drug research takes a long time[J]. Insight China, 2020, 5: 20-23.

[8] 国际金融报. 疫苗竞速: 为共同问题寻找共同答案[EB/OL]. [2020-02-24]. https://baijiahao.baidu.com/s?id=1659378529572997902&wfr=spider&for=pc.
International Financial News. Vaccine race: finding common answers to common problems[EB/OL]. [2020-02-24]. https://baijiahao.baidu.com/s?id=1659378529572997902&wfr=spider&for=pc.

[9] 王檀, 仕丽, 陈亦洋, 等. 新型冠状病毒肺炎50例中医临床疗效分析[J]. 吉林中医药, 2020, 40(3): 281-285. DOI: 10.13463/j.cnki.jlzyy.2020.03.001.
Wang T, Shi L, Chen YY, *et al*. Clinical efficacy analysis of 50 cases of coronavirus disease 2019 in traditional Chinese medicine[J]. Jilin J Tradit Chin Med, 2020, 40(3): 281-285. DOI: 10.13463/j.cnki.jlzyy.2020.03.001.

(编辑: 吕青远)

·消 息·

《中华老年多器官疾病杂志》征稿、征订启事

《中华老年多器官疾病杂志》是由中国人民解放军总医院主管、解放军总医院老年心血管病研究所主办的医学期刊,为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),创办于2002年,月刊。本刊是国内外唯一的一本反映老年多器官疾病的期刊,主要交流老年心血管疾病,尤其是老年心血管疾病合并其他疾病,老年两个以上器官疾病及其他老年多发疾病的诊治经验与发病机制的研究成果。开设的栏目有述评、综述、临床研究、基础研究、临床病理讨论等。

本刊热忱欢迎从事老年病学及其相关领域的专家学者踊跃投稿并订阅杂志,我们真诚期待您的关注和参与。

地址: 100853 北京市复兴路28号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

网址: www.mode301.cn

E-mail: zhlndqg@mode301.cn

·综 述·

新型冠状病毒导致多器官功能衰竭的机制探讨

周婧[1],杨鸣[2],张铮[1*],曹丰[3,4*]

([1]火箭军特色医学中心心血管内科,北京 100088;[2]香港大学李嘉诚医学院眼科学系,香港 999077;[3]解放军总医院国家老年疾病临床医学研究中心,[4]解放军总医院第二医学中心,北京 100853)

【摘 要】 2019年末新型冠状病毒(2019-nCoV)很快在全球范围内传播,成为2020年的国际公共卫生事件。目前临床病例数据提示2019-nCoV引起多器官功能衰竭(MODS)是导致患者死亡的重要原因,但是其具体机制仍不清楚。本文结合目前临床数据及前期研究结果,初步探讨2019-nCoV导致MODS的机制。

【关键词】 新型冠状病毒;多器官功能衰竭;血管紧张素转化酶2;炎症因子风暴

【中图分类号】 R563.1; R183 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.03.051

Mechanistic investigation of multiple organ dysfunction syndrome induced by 2019 novel coronavirus

ZHOU Jing[1], YANG Ming[2], ZHANG Zheng[1*], CAO Feng[3,4*]

([1]Department of Cardiology, PLA Rocket Force Characteristic Medical Center, Beijing 100088, China; [2]Department of Ophthalmology, Li Ka Shing Faculty of Medicine, University of Hong Kong, Hongkong 999077; [3]National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; [4]Second Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 An outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in the end of 2019 rapidly becomes a public health emergency of international concern in the following 2020. At present, clinical data revealed that multiple organ dysfunction syndrome (MODS) is the leading cause of patient death. However, the detailed mechanism is poorly understood. In this article, we aim to discuss the pathogenesis of MODS induced by 2019-nCoV infection based on current clinical data and previous studies.

【Key words】 2019 novel coronavirus; multiple organ dysfunction syndrome; angiotensin-converting enzyme 2; cytokine storm

Corresponding author: *ZHANG Zheng*, *E-mail*: *faithword@163.com*; *CAO Feng*, *E-mail*: *fengcao8828@163.com*

新型冠状病毒肺炎(novel coronavirus pneumonia, NCP)自2019年12月从湖北省武汉市出现爆发流行,短时间内迅速向全国扩散,随后波及全球26个国家。2020年1月20日,国家卫生健康委员会正式将NCP纳入《中华人民共和国传染病防治法》规定的乙类传染病,并采取甲类传染病的预防、控制措施。2020年1月30日,世界卫生组织(World Health Organization,WHO)宣布其为国际突发公共卫生事件。进一步高通量测序发现此种病毒属于新的RNA冠状病毒,类似于严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV),但传播力更强。尽管武汉市及随后不少省、直辖市和自治区陆续启动突发公共卫生事件一级响应并采取封锁措施,但NCP的防控形势仍然异常严峻。截至2月20日,全国累计报告确诊病例74 677例,累计死亡病例2 122例,重症病例11 864例。WHO将这种病毒命名为2019新型冠状病毒(2019 novel coronavirus, 2019-nCoV),2020年2月11日WHO将2019-nCoV感染导致的NCP正式命名为2019冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-2019)。

尽管由2019-nCoV引起的临床表现以呼吸道症状为主,且多为轻症,但也有部分病例出现严重的多器官功能衰竭(multiple organ dysfunction syndrome, MODS),并且在重症及死亡患者中,MODS比例显著增高。因此,明确2019-nCoV感染导致MODS的机

收稿日期: 2020-02-25; **接受日期**: 2020-03-05

通信作者:张铮, E-mail: faithword@163.com; 曹丰, E-mail: fengcao8828@163.com

制,对于提高危重症患者的救治率至关重要。

1 2019-nCoV 导致 MODS 的临床数据

根据目前发表的 2019-nCoV 临床研究数据显示,2019-nCoV 感染后主要的症状来自呼吸道,最常见的症状是发热和咳嗽。同时在住院期间,患者最常见的并发症是肺炎,其次为急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)和休克。除此之外, 2019-nCoV 也会损伤其他器官。Huang 等[1]对 41 例 COVID-2019 患者临床特征进行分析发现,合并急性心肌损伤的患者为 5 例(12%),其中 4 例为重症患者;而急性肾脏损伤患者 3 例,均为重症患者。此后,另一项纳入了 99 例感染 2019-nCoV 患者的临床研究发现,这些患者除了表现为肺炎和呼吸衰竭外,还有部分患者出现了急性肾损伤、心力衰竭、脓毒症休克和心脏损伤,死亡率达 11%[2]。最近,Liu 等[3]发现,在 137 例 2019-nCoV 感染的患者中,除了肺部的感染,20%的患者其他系统同时出现了功能衰退,如心血管系统、消化系统和神经系统,但是肾功能的衰退最为突出。而进一步通过对纳入 138 例感染 2019-nCoV 的住院患者分析发现,并发休克患者 12 例(8.7%),ARDS 27 例(19.6%),心律失常 23 例(16.7%),急性心脏损伤 10 例(7.2%),急性肾脏损伤 5 例(3.6%),并且在 ICU 治疗的患者比非 ICU 患者更有可能出现以上并发症[4]。钟南山院士团队通过对 1 099 例患者进行分析,发现住院期间最常见的并发症是肺炎(79.1%),其次是 ARDS(3.37%)和休克(1.00%),急性肾损伤患者 6 例(0.5%),而重症患者的并发症发生率显著高于非重症患者[5]。综上, 2019-nCoV 感染后可能导致 COVID-2019 患者出现 MODS,并且与患者预后直接相关。

2 2019-nCoV 导致 MODS 的可能机制

2.1 2019-nCoV 以血管紧张素转化酶 2 为靶点导致多器官损伤

2019-nCoV 同 SARS-CoV 一样,均属于冠状病毒,而且主要识别Ⅱ型肺泡上皮细胞的血管紧张素转化酶 2(angiotensin converting enzyme-2, ACE2),从而感染细胞,引发炎症反应和肺泡损伤[6]。最近研究发现,2019-nCoV 的 S 蛋白和 ACE2 受体的亲和力是 SARS 的 10~20 倍[7]。这表明 2019-nCoV 的感染能力明显加强。除了肺泡上皮细胞,ACE2 同样广泛表达于心脏、肾脏、肝脏、小肠和睾丸等器官的血管内皮细胞。前期通过 SARS-CoV 鼻腔感染的小鼠模型,研究者发现除了呼吸系统外,心肌组织也可以被 SARS-CoV 感染,并导致心脏 ACE2 的表达量出现明显下降[8]。而 ACE2 基因敲除小鼠心肌组织则无 SARS-CoV。不仅如此,加拿大学者对 21 例死于 SARS 的患者进行尸检,结果显示 35%的患者心肌组织中可以检测到 SARS-CoV 基因组;而进一步的临床数据显示,心脏检测出 SARS-CoV 感染的患者病情更重,存活时间更短[8]。这些证据提示 SARS-CoV 感染呼吸道后,可能通过破坏气血屏障进入循环系统,进一步通过识别 ACE2 感染心肌组织。

王福生院士团队近期针对 COVID-19 患者的病理研究结果提示,2019-nCoV 引起的病理学特征和 SARS-CoV 以及中东呼吸综合征冠状病毒(Middle East respiratory syndrome, MERS-CoV)极其相似[9],表现为弥漫性肺泡损伤,伴随肺水肿和肺透明膜的形成。同时肺组织内可见细胞纤维黏液样渗出物。根据以上病理学结果,我们推测,2019-nCoV 有可能通过 ACE2 首先感染Ⅱ型肺泡上皮细胞后,导致气血屏障破坏,并随着血液循环到达全身各处,感染同样表达 ACE2 的器官,如心脏、肾脏、肝脏等,进一步引发剧烈的免疫反应[比如 T-helper-1(Th1)和 Th2 细胞的失衡等],级联放大式地产生大量的细胞因子,最终导致 MODS。

2.2 2019-nCoV 感染诱发炎症因子风暴

炎症因子风暴是指机体微生物感染后引起多种炎症因子如肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis flactor-α, TNF-α)、白细胞介素 1(interleukin 1, IL-1)、IL-6、IL-12、干扰素 α(interferon α, IFN-α)、IFN-β、IFN-γ 等大量产生,这些炎症介质过度的释放后,不仅杀死了病毒、细菌,也对正常的细胞造成永久的损害,导致各器官受损[10]。既往研究发现,炎症因子风暴是引起 ARDS 和 MODS 的重要原因[11]。SARS-CoV 感染可以明显诱导小鼠和猕猴以及人的巨噬细胞[12]、树突状细胞[13]以及上皮细胞系Ⅰ型 IFN 的表达[12-14]。当病原微生物感染人体时,其病原相关分子模式会激活 Toll 样受体,进一步导致免疫系统功能紊乱[15]。由此可见,SARS-CoV 感染可以导致机体炎症因子风暴,从而导致 MODS。

此次新型病毒的前期研究通过对 41 例 COVID-19 患者进行分析发现,2019-nCoV 感染患者血清中各类炎症因子显著增高(如 IL-1β、IL-2、IL-6、IL-10 和 TNF-α 等)[1]。王福生院士团队对 COVID-19 患者的外周血进行了流式细胞分析。结果显示,外周循环中 CD4 和 CD8 T 淋巴细胞被过度激活。此外,CD4 T 淋巴细胞中高度促炎性 CCR4+CCR6+Th17

的浓度增加,提示 COVID-19 可以过度激活 T 淋巴细胞,导致高细胞毒性免疫损伤[1]。根据以上结果,我们推测 2019-nCoV 感染肺部后,也可以诱发炎症因子风暴,从而导致 MODS,甚至死亡。但有趣的是,与 SARS-CoV 不同,2019-nCoV 感染在诱导炎症因子风暴的同时,也激活了抑制炎症的 Th2 细胞因子(如 IL-4 和 IL-10)[1]。尽管如此,2019-nCoV 感染对免疫系统的影响还需要进一步研究。

3 小结

根据临床资料以及前期相关研究结果,我们推测 2019-nCoV 可能通过识别 ACE2 受体感染Ⅱ型肺泡上皮细胞,诱发炎症因子风暴,损伤肺组织并破坏气血屏障。2019-nCoV 可能进一步通过受损的气血屏障进入血液循环,损伤表达 ACE2 的其他器官,加重炎性因子风暴,最终导致 MODS,严重影响患者预后。

【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] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.

[3] Lui K, Fang YY, Deng Y, *et al*. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei province[J]. Chin Med J(Engl), 2020. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000744. [Epub ahead of print].

[4] 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. DOI: 10.1001/jama.2020.1585. [Epub ahead of print].

[5] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, *et al*. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China[J]. MedRxiv, 2020. DOI: 10.1101/2020.02.06.20020974. [Epub ahead of print].

[6] Yu Z, Wang YJ, Zhou YQ, *et al*. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV[J]. BioRxiv, 2020. DOI: 10.1101/2020.01.26.919985. [Epub ahead of print].

[7] Wrapp D, Wang N, Corbet KS, *et al*. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation[J]. Science, 2020. DOI: 10.1126/science.abb2507. [Epub ahead of print].

[8] Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, *et al*. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS[J]. Eur J Clin Invest, 2009, 39(7): 618-625. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x.

[9] Xu Z, Shi L, Wang Y, *et al*. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome[J]. Lancet Respir Med, 2020. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X. [Epub ahead of print].

[10] Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, *et al*. Into the eye of the cytokine storm[J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2012, 76(1): 16-32. DOI: 10.1128/MMBR.05015-11.

[11] Wang H, Ma S. The cytokine storm and factors determining the sequence and severity of organ dysfunction in multiple organ dysfunction syndrome[J]. Am J Emerg Med, 2008, 26(6): 711-715. DOI: 10.1016/j.ajem.2007.10.031.

[12] Yilla M, Harcourt BH, Hickman CJ, *et al*. SARS-coronavirus replication in human peripheral monocytes/macrophages[J]. Virus Res, 2005, 107(1): 93-101. DOI: 10.1016/j.virusres.2004.09.004.

[13] Law HK, Cheung CY, Ng HY, *et al*. Chemokine up-regulation in SARS-coronavirus-infected, monocyte-derived human dendritic cells[J]. Blood, 2005, 106(7): 2366-2374. DOI: 10.1182/blood-2004-10-4166.

[14] Versteeg GA, Bredenbeek PJ, van den Worm SH, *et al*. Group 2 coronaviruses prevent immediate early interferon induction by protection of viral RNA from host cell recognition[J]. Virology, 2007, 361(1): 18-26. DOI: 10.1016/j.virol.2007.01.020.

[15] Theofilopoulos AN, Baccala R, Beutler B, *et al*. Type Ⅰ interferons (alpha/beta) in immunity and autoimmunity[J]. Annu Rev Immunol, 2005, 23307-23336. DOI: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115843.

(编辑:张美)

·综 述·

新型冠状病毒肺炎防疫期老年人口腔健康管理

白阳,胡楠,袁一方,王婧,宫琦玮,郭斌*
(解放军总医院第一医学中心口腔科,北京 100853)

【摘 要】 新型冠状病毒肺炎传染性强,疫情发展迅速,已被世界卫生组织认定为突发公共卫生事件。老年人群感染易发重症和死亡,应高度重视防护。老年人口腔疾病发病率高,疫情期老年人心理应激状态易加重口腔病症。口腔门诊诊疗中,医患近距离接触,操作中产生大量气溶胶,为避免发生交叉感染,保障防疫工作,目前口腔治疗仅做急症处理。本文依据老年人心理状态及口腔特点,分析了口腔健康对防疫的重要意义,提出老年人新型冠状病毒肺炎疫期口腔疾病的治疗要点和预防措施,为特殊时期老年人口腔诊疗提出建议。

【关键词】 老年人;新型冠状病毒肺炎;防护;口腔健康
【中图分类号】 R592; R563; R184 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.03.052

Oral health management in elderly population in epidemic prevention period for coronavirus disease 2019

BAI Yang, HU Nan, YUAN Yi-Fang, WANG Jing, GONG Qi-Wei, GUO Bin*
(Department of Stomatoloty, First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Coronavirus disease 2019 (COVID-19), an epidemic pneumonia caused by 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), is of rapid spread and high contagiousness, and has been recognized by World Health Organization as a public health emergency. Once the elderly is infected, they are at high risk for severe illness and higher motility. So, great importance should be attached to their protection. Generally, oral diseases are quite common in the elderly, and the psychological stress in the epidemic period can aggravate the conditions. In outpatient dental clinics, dentists and patients are in very close contact, and a large number of aerosols are generated during operation. To avoid cross-infection and ensure epidemic prevention, oral treatment is currently performed only in case of emergency. Based on the psychological state and oral characteristics of the aged patients, we put forward to the treatment and preventive measures of oral diseases, analyze the significance of oral health for epidemic prevention, and make recommendations for oral diagnosis and treatment for the aged population in the epidemic period.

【Key words】 aged; coronavirus disease 2019; prevention; oral health

Corresponding author: *GUO Bin*, *E-mail*:*guobin0408@126.com*

2020年2月12日,国际病毒分类委员会宣布,新型冠状病毒(2019 novel coronavirus,2019-nCoV)已正式命名为严重急性呼吸道综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2,SARS-CoV-2)。自2019年12月发现以来,新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019,COVID-19)传染性强、传播迅速、损害严重。2020年1月31日世界卫生组织宣布我国暴发的COVID-19为“国际关注的突发公共卫生事件”[1,2]。人群对SARS-CoV-2普遍易感,其中有基础性疾病、年龄大的患者容易发生重症和死亡[1]。因此,老年人的防护保健工作应受到高度重视。

口腔疾病是老年人的常见病、多发病[3]。口腔疾病会引发言语、咀嚼以及吞咽等多方面口腔功能障碍,造成老年人日常生活不便,还会对老年人的健康、甚至是心理、社会关系带来一定影响[4]。由于口腔诊疗可能给操作者和患者带来极高的传染风险,为此,全国口腔医院和综合医院口腔科的非急诊手术均延期,正常开诊时间尚无法确定[5]。在疫情期间,如何做好老年人的口腔疾病防治成为每个家庭关注的问题。笔者基于老年人口腔疾病的特点,结合疫情防控方案,对老年人防疫期口腔健康问题、居家口腔管理措施及口腔科就诊防控工作进行探讨,并提出相应的建议。

收稿日期:2020-02-28;接受日期:2020-03-03
通信作者:郭斌,E-mail:guobin0408@126.com

1 防疫期老年人口腔疾病的发病特点

1.1 心理因素相关口腔疾病

心理学研究表明,突发公共卫生事件的冲击可引发个体产生相应的群体心理应激反应,比如焦虑、紧张、病耻感等情绪问题;出现感觉过敏、感觉迟钝、内感性不适、病理性错觉、幻觉、妄想等认知症状[5]。部分口腔患者可出现口腔慢性疼痛、咬合不适、口干等症状,其原因尚未确定,这些症状被称为“口腔心身疾病(oral psychosomatic disorder)”,具有代表性的口腔症状/综合征(medically unexplained oral symptoms/syndromes, MUOS)包括灼口综合征(burning mouth syndrome, BMS)、非典型牙痛(atypical odontalgia)、口腔感觉异常(oral cenesthopathy)等,这些症状与精神、心理因素互为病因[6]。此外,与心理因素相关的口腔疾病还包括口腔黏膜病、颞下颌关节紊乱、磨牙症、牙周病等[5]。同时,当老年人出现口腔疾患,由于疫情不能及时就诊,且不知如何应对疾病,会增加心理压力,或可加重病情。此情况下,要求口腔医师在了解患者的身心状态的前提下,结合心理因素带来的影响,缓解患者的心身痛苦,解决患者的口腔疾患。

1.2 口腔疾病与老年人常见慢病的相关性

老年患者常患基础疾病,抵抗力较低,易发感染性疾病,例如牙龈炎、牙周病[7]。干燥综合征患者唾液分泌减少,导致口干,增加龋齿的发病率。老年人牙龈退缩、牙根暴露,牙根较牙冠抗龋能力差,根面龋及髓、残根残冠引起的根尖周炎常见于老年患者。牙周病、根尖周炎等口腔疾病与多种全身慢性非传染性疾病存在着关联,例如心血管疾病的炎性学说[8];慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)的急性发作[9];与糖尿病互为病因[10],且牙周病被列为糖尿病的第六大并发症[11];是消化系统疾病、类风湿性关节炎、阿尔茨海默病的病因之一。牙齿脱落和衰弱具有线性相关关系[4]。

2 防疫期老年人口腔疾病防治措施

2.1 口腔科就诊的特点

SARS-CoV-2 的传播途径,主要为飞沫传播和接触传播[12]。口腔诊室是集检查、诊断、治疗为一体的空间,结构环境复杂,医护与患者接触密切、频繁。口腔诊治过程中,医护人员近距离接触,当患者出现咳嗽、打喷嚏,可使患者的分泌物、唾液或血液向周围飞溅,极易产生飞沫及接触感染。同时,口腔诊疗操作时涡轮机或超声器械等的使用会产生大量水雾、飞沫和气溶胶[13],雾化的分泌物、唾液、血液形成直径较小的气溶胶粒子悬浮于空气中,在相对空气不流通的环境中气溶胶可长时间悬浮于空气中[14]。由于 SARS-CoV-2 传染性高,且无症状感染者也可能成为感染源,如有潜伏期感染患者或无症状感染者在不知情的情况下就诊,诊室内环境相对封闭,可产生高浓度气溶胶,使口腔诊疗环境极易造成医护人员与患者之间或患者之间的交叉感染,导致疫情扩散。因此,为降低感染风险,疫情期间应尽量避免到口腔科就诊。

2.2 保守治疗措施

为了降低口腔诊疗中 SARS-CoV-2 感染的发生率,除口腔急症外,建议患者居家处理,延期就诊。如出现口颌面部外伤、颌面部严重肿痛、感染(间隙感染)、牙齿剧烈疼痛(急性牙髓炎,急性根尖周炎)、部分牙外伤和颞下颌关节脱位等,应及时到口腔科就诊。针对疫情期间老年人可能出现的一些口腔病症,我们给出了如下建议。

2.2.1 牙龈红肿和刷牙出血 牙龈炎或牙周病症状。食物残渣残留在牙缝中和牙面上,可引起牙龈发炎,除加强常规口腔护理外,建议每顿饭后使用牙线,或增加使用冲牙器(可以用去针尖的注射器代替)、温盐水漱口,避免炎症长期发展造成牙周病。

2.2.2 牙齿松动 牙周病、咬合创伤症状。症状严重者可发展至牙周炎,出现牙齿松动、牙周骨组织吸收、牙龈退缩。需加强日常口腔护理工作。进食时突发牙齿局部受力过大,或牙周病导致牙齿松动、移位,牙齿很快出现松动或可伴有咬牙疼痛,即出现咬合创伤,建议暂时不用松动牙齿咀嚼食物,减轻牙齿受力。

2.2.3 牙齿敏感 可由牙根暴露、磨耗引起。老年患者牙齿不同程度磨耗,如喜爱酸食或较硬食物(如坚果类),则磨耗相对更重,容易出现冷热敏感症状。长期使用牙签或清洁不佳,会导致牙龈退缩,出现牙根遇冷热敏感。针对敏感可使用脱敏牙膏,避免过冷过热,少食过酸、过硬食物。

2.2.4 口腔出血 老年人为治疗或预防心脑血管疾病,服用具有抗凝血功能的中药和(或)西药的患者不在少数,当合并有牙周炎或局部口腔卫生不良时,牙龈(牙周)可能会出现较严重的出血。出血点明确,可使用洁净纱布、棉球等压迫止血,紧咬 0.5 h 轻轻吐掉,如压迫止血效果不佳,可将云南白药胶囊去皮粉末撒于出血点,再压迫止血 0.5~1.0 h。止血后 2 h 方可进食饮水,吃温软食物,24 h 内勿刷牙

漱口。若自行止血无效,可至口腔急诊止血。如因全身系统性疾病引起的出血,需血液科或内科就诊。

2.2.5 牙体缺损或食物嵌塞 龋洞或者劈裂导致的牙冠局部缺损破坏了邻接关系,牙齿磨耗累及邻接,牙周病致使龈乳头退缩出现黑三角,以上3种情况均会导致食物嵌塞,牙龈不适,在老年患者中十分常见。建议在进食后及时使用牙线清理及漱口,如有条件可增加使用冲牙器,避免食物及细菌滞留在龋洞内,盐水含漱。如合并有进食疼痛,少食酸甜食物。

2.2.6 牙充填物脱落 无不适时,以维持牙洞内清洁为目的,建议除常规口腔护理外,每顿饭后漱口、使用牙线或用冲牙器冲洗牙洞;合并冷热酸甜刺激痛时,避免进食过冷过热食物,少食酸甜食物,饭后温盐水含漱 。待疫情结束后及时就诊。

2.2.7 咬合痛和根尖窦道 根尖周炎症状。老年患者口内常有残根残冠,未经根管治疗或者治疗后补料脱落,常期污染,导致根尖周炎症。在加强日常口腔护理中,应注重清理牙根,辅助使用牙线,可口服甲硝唑(或替硝唑)+阿莫西林(或头孢类抗生素)3~5 d。暂不使用患牙咀嚼食物。待疫情结束后及时就诊。

2.2.8 牙冠脱落 (1)无不适,牙齿做过根管治疗:应良好清洁牙齿,保留牙冠,待疫情稳定后再就诊。(2)无不适或轻度敏感,牙齿未做过根管治疗:应避免冷热刺激,良好清洁,保留牙冠,待疫情稳定后再就诊。

2.2.9 牙外伤 (1)牙冠折断。如折断处无透红,避免患牙咬物,进食避免过冷过热,保留折断片,待疫情结束后再就诊;如断面透红,应及时就诊,尝试保髓。(2)牙齿受伤出现明显移位。可自行尝试复位,但勿用蛮力,复位后不松动或轻微松动,在不影响咬合的前提下,可居家观察,避免患牙咬物,保持口腔清洁;无法自行复位或者复位后松动明显,可至口腔急诊复位后简单固定。(3)牙齿完全脱出。牙根明显折断者可直接丢弃,待疫情结束后就诊;牙根完整,应立即将牙齿放回原位。不能完全就位时,可用消毒棉卷或纱球置于上下前牙之间,轻轻咬住,尽量2 h内就诊,复位固定。牙齿如受到污染,应立即净水冲洗,然后放入牙槽窝内。如完全无法复位,应将牙置于冷牛奶、生理盐水中,或含于舌下、口腔前庭处,切忌干燥保存,尽量2 h之内至急诊进行复位固定[15]。

2.2.10 颞下颌关节脱位 老年人习惯性颞下颌关节脱位,家属可用湿毛巾热敷关节区,按摩双侧关节尝试复位,如难以自行复位可至口腔急诊复位。日常关节有弹响、疼痛、卡锁等症状的患者,应嘱平时不要过度张口,打哈欠时手托下巴,少吃硬物,避免偏侧咀嚼,注意关节保暖。

2.2.11 口腔溃疡 与口腔卫生不良、缺乏营养物质及心理因素相关。应加强口腔日常清洁,可口服维生素B、C或复合维生素,同时均衡营养膳食。从正确渠道了解疫情,学习防疫知识,缓解心理压力。

3 防疫期老年人口腔健康指导

3.1 口腔日常护理

每天至少彻底清洁口腔3次(早、午饭后、睡觉前),3 min/次,使用含氟或消炎牙膏、软毛小头牙刷刷牙,使用改良巴斯刷牙法或水平颤动拂刷法。老年人牙龈常存在不同程度的退缩,软糯食物容易积留于牙面和牙缝,且不易发现,故每次饭后鼓漱、使用牙线很重要。牙龈乳头退缩,存在较大牙间隙处可选用间隙刷。冲牙器可起到增加牙菌斑清除效率,帮助促进牙龈血运的作用。饭后及刷牙前可使用冲牙器高力度档辅助清洁,低力度档按摩牙龈。老年人如佩戴活动义齿,需坚持每次进食后摘取义齿冲洗及漱口,晚上睡觉时将活动义齿浸泡于凉水中,使用义齿消毒剂,1次/周。可做牙龈按摩:刷牙后用软毛牙刷或洁净的食指,在牙龈表面做局部圆形旋转移动按摩所有牙龈区域,接着由牙根部向牙冠部滑动按摩,力度大小适当,按照上下左右内外的顺序依次按摩,全口可反复数次,最后漱口。按摩频率早晚各1次,每次10~15 min。叩齿具有一定的保健作用,叩齿的部位可先叩磨牙,下颌前伸叩门牙,两侧叩尖牙。口唇微闭,空口咬合,上下牙轻轻叩击数十次,所有的牙都要接触,用力不可过大,防止咬舌。叩齿的频率为20~30次/min,每天早、中、晚各1次。牙周病患者叩齿力度不宜过大,防止加重牙齿损伤,可待牙周病稳定期再尝试。

3.2 口腔医护诊疗方式

相较于平时,疫情期间的口腔医师应担当更多心理援助者的角色,参与构建多层级、相互补充的心理社会支持体系,共同促进社会心理健康[5]。可通过多种渠道:网络医疗、多媒体宣传、电话复诊问询等,多方位解决老年人口腔问题。需考虑患者的心理状态与口腔疾病之间的关系,给出有针对性的建议,提高老年人应对口腔疾病的能力,做好特殊时期老年人口腔健康管理。减少心理因素对口腔疾病的影响,同时也减轻疫情给患者带来的心理不良反应。

4 结语

在COVID-19疫情期间,老年人作为易感且易发重症的人群,防护必须受到重视。疫情造成老年人心理不良因素,可表现于口腔病症,及时防控口腔疾病不仅对口腔局部健康、全身心健康有积极意义,对增强机体抵抗力、提高防护能力也十分重要。对高传染性的COVID-19,无论是老年人还是医护人员都应提高警惕,坚持不懈做好防护,共同打赢防疫战。

【参考文献】

[1] 中华预防医学会COVID-19防控专家组. COVID-19流行病学特征的最新认识[J]. 中国病毒病杂志, 2020, 10(2): 81-87. DOI: 10.16505/j,2095-0136.2020.0015.
Special Expert Group for Control of Epidemic of Novel Coronavirus Pneumonia of the Chinese. An update on the epidemiological characteristics of novel coronavirus pneumonia[J]. Chin J Viral Dis, 2020, 10(2): 81-87. DOI: 10.16505/j, 2095-0136.2020.0015.

[2] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316. [Epub ahead of print].

[3] 刘洪臣, 储冰峰. 口腔健康是老年人全身健康的基础[J]. 中华老年口腔医学杂志, 2013, 11(3): 129-131.
Liu HC, Chu BF. Oral health is the basic of general health for aged people[J]. Chin J Geraitr Dentistry, 2013, 11(3): 129-131.

[4] 徐莲, 张绍敏, 吴锦晖. 老年衰弱与口腔健康关系的研究进展[J]. 山东医药, 2019, 59(23): 107-109. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2019.23.026.
Xu L, Zhang SM, Wu JH. Review of the relationship of frailty and oral health in elderly[J]. Shandong Med J, 2019, 59(23): 107-109. DOI: 10.3969/ j. issn. 1002-266X. 2019. 23. 026.

[5] 瞿星, 周学东. 新型冠状病毒肺炎防疫期口腔患者的心理干预[J]. 中华口腔医学杂志, 2020. DOI: 10.3760/cma.j.cn112144-20200213-00053. [Epub ahead of print].
Qu X, Zhou XD. Psychological intervention of patient with oral disease during novel coronavirus infection epidemic stage[J]. Chin J Stomatol, 2020. DOI: 10.3760/cma.j.cn112144-20200213-00053. [Epub ahead of print].

[6] 崔红梅, 金建秋, 赵忠芳, 等. 三种口腔黏膜病患者焦虑抑郁症状研究[C]. 中华口腔医学会第十次全国口腔黏膜病学术大会, 2018: 43-45.
Cui HM, Jin JQ, Zhao ZF, *et al*. Assessment of depression and anxiety in patients with three kinds of oral mucosal diseases[C]. The 10th Academic Annual Conference of Oral Mucosal Disease by CSA, 2018: 43-45.

[7] 张震康. 试论我国口腔医疗保健服务模式改革的发展趋势[J]. 中华口腔医学杂志, 2004, 39(1): 73-74.
Zhang ZK. The tendency of oral health service mode reform in China[J]. Chin J Stomatol, 2004, 39(1): 73-74.

[8] Padilla C, Lobos O, Hubert E, *et al*. Periodontal pathogens in atheromatous plaques isolated from patients with chronic periodontitis[J]. J Periodont Res, 2006, 41(4): 350-353. DOI: 10.1111/j.1600-0765.2006.00882.x.

[9] Zhou X, Han J, Liu Z, *et al*. Effects of periodontal treatment on lung function and exacerbation frequency in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic periodontitis: a 2-year pilot randomized controlled trial[J]. J Clin Periodontol, 2014, 41(6): 564-572. DOI: 10.1111/ jcpe.12247.

[10] Venza M, Visalli M, Cucinotta M, *et al*. Salivary histamine level as apredictor of periodontal disease in type 2diabetic and non-diabetic subjects[J]. J Periodontal, 2006, 77(9): 1564-1571. DOI: 10.1902/jop.2006.050373.

[11] 邱平. 老年人牙周病与糖尿病的关系[J]. 安徽预防医学杂志, 2013, 19(5): 375-376.
Qiu P. The relationship between periodontitis and diabetes in aged population[J]. Anhui J Prev Med, 2013, 19(5): 375-376.

[12] 中华人民共和国国家卫生健康委员会办公厅, 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)》[EB/OL]. [2020-02-18]. http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2/files/b218cfeb1bc54639af227f922bf6b817.pdf.
National Health Commission of the People's Republic of China, National Administration of Traditional Chinese Medicine. Diagnosis and treatment of novel coronavirus pneumonia (pilot 6th edition)[EB/OL]. [2020-02-18]. http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2/files/b218cfeb1bc54639af227f922bf6b817.pdf.

[13] Szymańska J. Dental bioaerosol as an occupational hazard in a dentist's workplace[J]. Ann Agric Environ Med, 2007, 14(2): 203-207.

[14] 杨亦婕, 赵隽隽, 朱亚琴. 口腔诊室生物气溶胶传播风险与防护[J]. 上海口腔医学, 2020, 29(2): 127-133. DOI: 10.19439/j.sjos.2020.02.004.
Yang YJ, Zhao JJ, Zhu YQ. The risk and prevention of bio-aerosol transmission in dental clinics[J]. Shanghai J Stomatol, 2020, 29(2): 127-133. DOI: 10.19439/j.sjos.2020.02.004.

[15] Andersson L, Andreasen JO, Day P, *et al*. Guidelines for the management of traumatic dental injuries: 2. avulsion of permanent teeth[J]. Pediatr Dent, 2017, 39(6): 412-419. DOI: 10.1111/j.1600-9657.2012.01125.x.

(编辑: 吕青远)

·病例报告·

老年人新型冠状病毒肺炎死亡病例1例分析

黄炜[1*]，王志权[1]，屈磊[2]，杜晓晖[3]，卢青[1]，曹丰[4]

（解放军中部战区总医院：[1]心血管内科，[2]呼吸科，[3]内分泌科，武汉 430010；[4]解放军总医院第二医学中心，北京 100853）

【关键词】 老年人；新型冠状病毒肺炎；死亡

【中图分类号】 R592；R183 【文献标志码】 B 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.03.053

自2019年12月湖北省武汉市发现了多例新型冠状病毒（2019 novel coronavirus，2019-nCoV）[1]感染的肺炎（coronavirus disease 2019，COVID-19）病例以来，疫情快速传播蔓延，截止撰稿之日，湖北省已累计确诊病例62 031例[2]。在众多病例中，老年人发病症状不典型，感染后病情进展快，死亡率高。老年患者感染COVID-19后以心血管疾病为首发症状就诊比例较高[3]。笔者现就1例合并多种心血管基础疾病的COVID-19老年死亡病例进行分析讨论。

1 临床资料

男性，79岁，以“发现血压升高伴下颌震颤半天”至我院急诊，急诊测得血压为200/100 mmHg（1 mmHg=0.133 kPa），行头部、胸部CT检查均未见明显异常，遂以“高血压”收入院。既往有“高血压病”30年余，最高血压200/80 mmHg，现口服缬沙坦氨氯地平片，1片/d。有糖尿病10余年，冠心病5年余，有甲状腺功能减退4年，2017年于外院行前列腺癌根治术，术后恢复尚可。否认外伤史、输血史，否认药物、食物过敏史，预防接种不详。

入院后胸部CT（门诊）：双肺未见明显异常（图1A）。甲型流感病毒抗原检测阴性、降钙素原0.32 ng/ml、腺病毒抗体IgM阴性、超敏C反应蛋白9.16 mg/L↑、淋巴细胞百分率15.90%↓、淋巴细胞0.96×10^9/L↓；血凝分析：血浆纤维蛋白原5.10 g/L↑；肝功能：腺苷脱氨酶28 U/L↑、血糖14.45 mmol/L↑、同型半胱氨酸19.10 μmol/L↑、钠135.9 mmol/L↓、磷0.71 mmol/L↓；高敏肌钙蛋白5.4 pg/ml、B-型钠尿肽164.60 pg/ml↑；Torch：巨细胞病毒IgG206.50 AU/ml↑、风疹病毒抗体IgG51.60 IU/ml↑。

入院后予以硝普钠泵入，血压平稳后改为缬沙坦氨氯地平口服。入院后6 h开始发热，最高体温达38.3℃，偶有咳嗽，复查超敏C反应蛋白15.02 mg/L↑、中性粒细胞百分率77.20%↑、淋巴细胞百分率16.60%↓；血沉35 mm/h↑。予以左氧氟沙星静滴、物理降温等对症治疗后体温渐降。入院72 h复查胸部CT：（1）双肺散在多处炎症，建议治疗后复查以除外其他；（2）左肺上叶肺大泡大致同前（图1B）。考虑疑似COVID-19，立即转入感染科，给予甲基强的松龙、莫西沙星、连花清瘟抗病毒清热等治疗，患者出现腹痛，复查血象：中性粒细胞百分率83.90%↑、白细胞计数8.10×10^9/L、超敏C反应蛋白53.06 mg/L↑、尿素氮13.7 mmol/L↑、肌酐137 μmol/L↑。入院5 d复查CT提示双肺感染性病变较前进展（图1C）；2020-01-31新型冠状病毒核酸检测为阳性（由湖北省疾控中心统一检测，具体试剂盒及批号与同批其他被检测人员相同）。

给予抗感染、抗病毒（利巴韦林、克立芝）、降糖、降压（缬沙坦氨氯地平片）、静滴丙种球蛋白、抑酸护胃、碳酸氢钠漱口、甲基强的松龙80 mg等治疗，次日起，患者遂出现氧饱和度下降，吸氧状态（氧流量10 L/min，深鼻导管10 L/min）下血氧饱和度波动在73%~85%，呼吸急促，平均26次/min，血压90/60 mmHg，遂启用无创呼吸机辅助呼吸（模式S/T、



A B C

图1 患者胸部CT典型图

Figure 1 Chest CT presentation of the patient

A：January 22，2020；B：January 25，2020；C：January 27，2020.

收稿日期：2020-02-23；接受日期：2020-02-28

通信作者：黄炜，E-mail：huangwei0521@126.com

IPAP 14 cmH_2O、EPAP 4 cmH_2O、备用频率 10 次/min，深鼻导管 10 L/min），患者血氧饱和度上升至 95%，多次复查血气均提示 2 型呼吸衰竭，启用呼吸机辅助呼吸，患者发作快速房颤，血压一度升高，最高血压达 180/89 mmHg。于发病后第 15 天开始出现嗜睡、阵发性喘息，进而出现意识障碍，于入院后 23 d 突然出现呼吸心跳骤停，予以积极抢救无效死亡。家属拒绝行尸体检查。

2 讨 论

老年人群是 COVID-19 的易感人群，在老年共病状态下更易诱发多器官功能衰竭且预后不良[4]。对 44 672 人的流行病学调查结果发现，大多数年龄在 30～69 岁之间（77.8%），51.4%为男性，在>80 岁年龄组的粗病死率最高为 14.8%，危重病例的粗病死率为 49%[5]。针对本例患者有以下几点思考。

2.1 老年 COVID-19 患者发病早期病情隐匿

在疫区的老年人，在流行病学调查时，不应只针对患者的活动轨迹、接触人群等情况进行调查，而是要对密切接触的家人同时进行调查，才能较准确掌握患者的接触史。本例患者长期卧床不能外出活动，密切接触人仅有儿子和配偶，在患者发病 10 d 时，其儿子出现发热干咳，行胸部 CT、血常规等检查疑似 COVID-19，核酸结果阳性，因此流行病调查、早诊断、早隔离、早干预至关重要。患者高龄长期合并高血压、冠心病、糖尿病等慢性基础疾病，此次发病突然出现血压升高，呼吸系统症状并不典型，极易漏诊、误诊。

2.2 老年 COVID-19 合并高血压

该患者长期服用血管紧张素受体拮抗剂（angiotensin receptor blocker, ARB）类降压药物“缬沙坦氨氯地平”，作为肾素-血管紧张素系统（renin-angiotensin system, RAS）中两个重要的调节因子，血管紧张素转化酶（angiotensin converting enzyme, ACE）和 ACE2 有不同的作用，但在肺组织的肺泡壁细胞上 ACE 和 ACE2 的分布部位邻近，二者的平衡状态在体内有重要的调节作用；新冠肺炎的发病机制提示 ACE2 是 2019-nCoV 的受体，很可能是感染的 2019-nCoV 与人呼吸道和肺组织的 ACE2 相结合，介导了 2019-nCoV 进入细胞和人体。COVID-19 患者肺部组织病理显示为弥漫性肺泡损伤，急性胶质样渗出，结合上述研究[6]，不难推测 ARB 的使用很可能是该患者肺炎进展迅速的重要原因。

2.3 糖尿病、肥胖及 OSAS 对患者病情进展的影响

患者系老年男性，肥胖伴糖尿病，体质量指数可达 28 kg/m^2，且合并睡眠呼吸暂停综合征（obstructive sleeping apnea syndrome, OSAS）。糖尿病合并感染发病率为 32.7%～90.5%，其中肺部感染占 45%甚至更高[7]，而糖尿病合并感染患者的病死率则高达 41%。OSAS 患者气道局部反复间歇性塌陷可造成机械性损伤炎症[8]，这些患者一旦出现肺部感染，更容易进展为呼吸衰竭。

本例患者发病 5 d 时确诊，7 d 进展为重症，10d 进展为危重症。老年人一旦感染 COVID-19，极易合并心、肝、肾等多器官功能衰竭。COVID-19 引起的肺部病理生理改变可启动或加重其他器官功能障碍，炎症因子瀑布样释放将加重各器官功能损害，老年人的各器官代偿能力明显下降，病情进展迅速，短时间内可出现≥2 个的器官功能衰竭，最终导致死亡。

【参考文献】

[1] Zhou P, Yang XL, Wang XG, *et al*. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. Nature, 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7. [Epub ahead of print].

[2] Russell CD, Millar JE, Baillie JK, *et al*. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury[J]. Lancet, 2020, 395(10223): 473-475. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30317-2.

[3] 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. DOI: 10.1001/jama.2020.1585. [Epub ahead of print].

[4] 曹丰，刘传斌，李天志，等. 老年人新型冠状病毒肺炎防控的权威指南荟萃[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2020, 19(2): 81-84. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.02.022.
Cao F, Liu CB, Li TZ, *et al*. A collection of authoritative guidelines for the prevention and control of new-type coronavirus pneumonia in the elderly[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2020, 19(2): 81-84. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.02.022.

[5] 中国疾病预防控制中心新型冠状病毒肺炎应急响应机制流行病学组. 新型冠状病毒肺炎流行病学特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(2): 145-151. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.
Epidemiological Group of Emergency Response Mechanism of New Coronavirus Pneumonia in Chinese Center for Disease Control and Prevention. Analysis of epidemiological characteristics of new coronavirus pneumonia[J]. Chin J Epidemiol, 2020, 41(2): 145-151. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.

[6] 韩雅玲，丁世芳，王海昌，等. 新型冠状病毒肺炎疫情期间军队医院心血管急危重症患者临床管理原则专家共识[J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(2): 1-6. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2020.02.
Han YL, Ding SF, Wang HC, *et al*. Expert consensus on clinical management principles of cardiovascular critically ill patients in military hospitals during the outbreak of new coronavirus pneumonia[J]. Med J PLA, 2020, 45(2): 1-6. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2020.02.

[7] 孙红霞，刘先荣，周传波，等. 糖尿病患者肺部感染的病原学与耐药性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(2): 332-334. DOI: 10.11816/cn.ni.2016-152265.
Sun HX, Liu XR, Zhou CB, *et al*. Study on the etiology and drug resistance of pulmonary infection in diabetic patients[J]. Chin J Nosocomiol, 2016, 26(2): 332-334. DOI: 10.11816/cn.ni.2016-152265

[8] 卢冬梅. 下气道中炎症因子、肺表面活性蛋白及菌群与阻塞性睡眠呼吸暂停关系的研究[D]. 乌鲁木齐：新疆医科大学, 2016.
Lu DM. Study on the relationship between inflammatory factors, pulmonary surfactants and microflora in the lower airway and obstructive sleep apnea [D]. Urumqi: Xinjiang Medical University, 2016.

（编辑：门可）

·病例报告·

老年人新型冠状病毒肺炎1例的治疗

唐慧明

(解放军联勤保障部队第九二四医院干部病房,桂林 541002)

【关键词】 老年人;新型冠状病毒肺炎;治疗

【中图分类号】 R181 【文献标志码】 B 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.03.054

1 临床资料

患者,女性,71岁,湖北钟祥市人。因发热、干咳半天入院。于2020年1月22日下午出现低热、干咳,自觉诱因是1月21日游漓江时吹风所致,最高体温37.3℃,伴咽痒、鼻塞、流涕。

入院查体 急查血常规:白细胞6.06×10^9/L,血红蛋白140 g/L,血小板164×10^9/L,淋巴细胞百分比32.2%。胸部CT结果示:(1)左肺上叶、右肺上叶后段阴影,考虑间质性肺炎,建议进一步检查;(2)双肺下叶纤维灶;(3)右肺下叶结节。呼吸道合胞病毒、腺病毒、甲型流感、乙型流感、副流感病毒IgM均阴性。

既往史 既往否认冠心病、高血压、2型糖尿病等病史,追问病史,患者1月19日自武汉来桂林市,考虑"疑似新型冠状病毒肺炎"收入我院感染科,诊断依据来自新型冠状病毒感染的肺炎诊治方案(第六版)[1]:(1)发病14 d内有武汉居住史;(2)有发热、干咳等呼吸道症状;(3)具有间质性肺炎(病毒感染)影像学表现。考虑疫情的特殊性,立即报告桂林市疾控中心,予以咽拭子采样病毒核酸检测。当天16:00电话报告新型冠状病毒核酸检测结果处于临界值,第二次取标本行病毒核酸检测结果阳性。

入院治疗 按照市疾控中心统一安排将患者收治医院隔离治疗。先后予以磷酸奥司他韦、洛匹那韦、阿比多尔分散片、重组人干扰素α2b雾化吸入抑制病毒治疗,因考虑患者同时合并有细菌及真菌感染,先后予以盐酸莫西沙星、注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠、比阿培南、卡泊芬净、利奈唑胺等抗细菌、真菌治疗。1月27日胸部CT对比1月24日胸部CT,提示两肺异常密度影较前范围增大,考虑患者老年人,机体免疫力下降,予以胸腺五肽及丙种球蛋白静滴增强机体免疫力,1月28日氧合指数175 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),按重型新型冠状病毒肺炎继续治疗,同时予以注射用甲强龙40 mg,2次/d,抑制炎症反应,1月30日气促进一步加重,予以无创呼吸机辅助呼吸,复查氧合指数110 mmHg,2月1日复查胸部CT提示:两肺多发磨玻璃样高密度影,左肺下基底段含气空腔。2月7日患者突发高热(39.1℃),出现情绪差,不配合治疗,复查氧合指数100 mmHg,气促较前明显加重,再次复查胸部CT提示双肺实变明显,渗出增多,痰液引流欠佳,予以气管插管呼吸机辅助呼吸,并行有创血流动力学监测,经过积极抢救至2月20日患者无发热,呼吸机辅助呼吸选用自主模式,氧合指数259 mmHg,病情较前缓解,本人也积极配合治疗,痊愈康复在望。

2 讨 论

2019年以来,湖北省武汉市发现了多例新型冠状病毒肺炎患者,随着疫情的蔓延,我国其他地区及境外也相继发现了此类病例。新型冠状病毒肺炎是以发热、干咳、乏力等为主要临床表现的一种传染性疾病,具有传染性强、家族聚集性、病情进展迅速、症候表现多样、症状隐匿、病后观察期长的特点,世界卫生组织将引起该疾病的病毒正式命名为2019-nCoV。与既往病毒不同的是,2019-nCoV潜伏期具有传染性,一般潜伏期为1~14 d,多为3~7 d。目前已知的传播方式为飞沫传播、接触传播、气溶胶传播,甚至确诊患者的大小便均检测出病毒。2019-nCoV蛋白外壳有一个S蛋白,可以欺骗人体细胞,通过人体的ACE2蛋白质受体而侵入细胞内部,进一步进入细胞核而控制整个细胞,为其合成自身物质,最终导致细胞的分解并释放上千个全新的病毒颗粒,继续侵入其他人体细胞,呈指数级别增长而使人发病。

目前医学界尚未发明明确有效的抗病毒药物,人感染了此病毒后需要依靠自身免疫产生抗体清除病毒才能康复。上述患者为桂林市市区第一例确诊病例,老年人,2月19日从武汉来桂林市旅游,1月22日出现发热,行胸部CT检查提示肺外带炎症表现,怀疑新型冠状病毒性肺炎,经过桂林市疾控中心第一次核酸检测呈临界值,考虑病毒在患者体内复制未达到一定程度,第二次核酸检测确诊阳性。近日来自武汉同济医院研究人员对1 000多例新型冠状病毒肺炎患者进行调查研究,认为RT-PCR核酸检测的敏感度为71%,而胸部CT敏感度98%,胸部CT更加容易诊断出新型冠状病毒肺炎[2]。对于老年人,由于身体机能不同程度减退,感

收稿日期:2020-02-28;接受日期:2020-03-01

通信作者:唐慧明,E-mail:519661815@qq.com

染病毒后症状可能更加不典型,因此,所有有条件的医疗机构均可同时使用上述两种或多种检测方式来提高敏感度。

患者入院后予以重组α干扰素雾化吸入等抗病毒治疗,予以丙球静滴及胸腺五肽提高免疫力等治疗,为抑制炎症反应使用注射用甲强龙40 mg/d持续6 d,但是病情无根本好转,血气分析提示氧合指数较前下降,于2月8日行气管插管呼吸机辅助呼吸支持治疗,复查胸部CT提示肺炎较前进展,肺部渗出较前增多。患者治疗期间出现烦躁、不配合治疗,考虑2019-nCoV对神经系统损伤及机体缺氧等所致。2月24日华中科技大学同济医院在《柳叶刀呼吸医学》发表一项回顾性研究发现,年龄>65岁、且有基础疾病和急性呼吸窘迫综合征的新型冠状病毒肺炎患者有更高的死亡风险[3],这可能与老年人各器官功能下降,在2019-nCoV的打击下较早出现衰竭(包括神经系统)且免疫系统功能下降,难以自行清除病毒等有关。本例患者经过积极治疗,目前尚未出现严重炎症风暴(过度免疫反应),可能与适当使用激素及呼吸机支持治疗,有助于阻止急性呼吸窘迫综合征的发展等有关。根据此患者及目前武汉等确诊患者的治疗过程相关报道,已知的死亡病例中各个年龄段均有,但大多数病例在≥60岁,且合并有基础病或肥胖等情况。人群普遍易感2019-nCoV,但患病后风险不一样,其中身体状况不能耐受病毒对器官的损伤是死亡的的主要原因之一。

总之,现有的治疗药物、方法等纷乱复杂,期望值很高的药物仍在临床研究,而对部分患者可能有效的康复患者血浆或许采集有限,到目前为止尚无特效的抗病毒药物或方法出现,治疗仍主要是对症支持,但效果不太好,却又不是完全无效,希望随着时间的推移,我们对病毒的认识更加深刻,期待特效药出现,期待对症支持治疗更加有效。

【参考文献】

[1] 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》(第六版)[EB/OL].[2020-02-19]. http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml.
National Health Commission of People's Republic of China. Diagnosis and treatment protocol of 2019 novel coronavirus pneumonia (6th edition) [EB/OL]. [2020-02-19]. http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml.

[2] Health Care Business. Chest CT scans are more efficient than lab tests in confirming 2019 novel coronavirus (COVID-19) diagnosis, according to a new study out of Wuhan, China[EB/OL]. [2020-03-04]. https://zh.dotmed.com/news/story/50324.

[3] Yang XB, Yu Y, Xu JQ, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single centered, retrospective, observational study[J]. Lancet Respir Med, 2020. DOI: org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5. [Epub ahead of print].

(编辑:张美)

·消 息·

《中华老年多器官疾病杂志》"临床病理讨论"栏目征稿

临床病理讨论(Clinicopathological Conference, CPC)是临床实践中的一个重要环节,是多个学科合作对患者进行个体化诊治的一种形式,尤其对于一些疑难和罕见病例更为重要。综合患者的临床表现、实验室检查、影像学检查和病理检查等各项结果,一方面可以明确疾病的诊断并制定治疗方案,使患者受益,另一方面亦有利于为临床医师提供更好的经验和更开阔的思路,提高医师的诊疗能力。一篇好的临床病理讨论,往往是教科书上找不到的活教材,也是其他文体难以取代的好形式。

"临床病理讨论"一直以来都是本刊的一个特色栏目,深受广大读者喜爱。所刊登的一般多为回顾性的病例讨论与总结,旨在总结经验、吸纳教训和传播知识。在工作实践中,我们根据广大读者和作者的建议,对临床病理讨论文章的格式进行了调整。(1)作者在文题下署名(而非仅在文末注明由何人整理),**作者拥有本文的著作权**。(2)文章正文为中文,正文前有言简意赅的中英文摘要。**论文性质等同于本刊"论著"**。(3)所选病例可以是疑难、罕见病例,也可以是诊断明确、但病情危重或有诸多并发症、治疗上甚为棘手的病例,亦可为其他对临床实践有指导或提示意义的病例。

本刊热忱欢迎广大专家学者为本刊撰写或推荐相关稿件。

具体格式请参考本刊近期发表的"临床病理讨论"文章。

地址:100853 北京市复兴路28号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部
电话:010-66936756
网址:www.mode301.cn
E-mail:zhlndqg@mode301.cn

·管理论坛·

新型冠状病毒肺炎疫情给建设和运营老年病专科医院带来的新挑战

王雪萍[1],杨敏华[2],李富军[2*]

([1]解放军总医院第一医学中心心血管内科,北京 100853;[2]杭州孩袄仆医疗科技有限公司,杭州 310051)

【摘 要】 2020年初的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)传染性强、感染人数多,老年患者救治难度大、死亡比例高。疫情的发生,给国内正在运营和新建的老年病专科医院提出了新挑战和新要求。笔者对照国家和各省卫生管理部门正在执行的老年病专科医院建设标准和评审标准,结合三级综合医院和三级专科医院建设、管理、运营的实践,着眼于应对未知烈性呼吸道传播疾病的提前预防,分别从感染防控要求、建筑设计改进、人员学科配置调整、老年医学和医院建筑学交叉融合、医疗集团建设及运营管理优化等方面进行了探讨,提出了改进的初步构想,以期对老年病医院更好地服务患者有所帮助。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎;老年病学;专科医院;建设;运营

【中图分类号】 R592;R19 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.03.055

2019 coronavirus disease poses challenge for constructing and operating geriatric hospitals

WANG Xue-Ping[1], YANG Min-Hua[2], LI Fu-Jun[2*]

([1]Department of Cardiology, First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; [2]Hangzhou Help Medical Technology Limited Company, Hangzhou 310051, China)

【Abstract】 Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is highly contagious. Once the elderly has been infected with the 2019 novel coronavirus, the treatment is difficult and the mortality is high. The COVID-19 epidemic challenges and requires the construction and operation of geriatric hospitals in China. Considering the construction standard and evaluation standard for geriatric hospitals performed currently by national and provincial medical institutions management authorities, together with our working experiences in hospital administrations, we discussed the way it can be improved in the following aspects, including requirements for infectious disease prevention and control, improvement in architecture design, personnel allocation, cross-connection of geriatrics and hospital buildings design, and construction and operation optimization of medical treatment group company, *etc*. It is expected to be helpful for better service provided to the elderly in geriatric hospitals.

【Key words】 coronavirus disease 2019; geriatrics; specialty hospital; establishment; operation

Corresponding author: *LI Fu-Jun*, *E-mail*:*li.fujun@hotmail.com*

2020年初春,新型冠状病毒(2019 novel coronavirus, 2019-nCoV)肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)以武汉为中心在中国暴发流行。据资料报道,44 672例确诊病例中,年龄≥60岁的老年患者占比分别为全国31.2%、湖北35.1%、武汉44.1%,2 023名COVID-19死亡人员中,≥60岁的患者占81.0%[1],充分说明老年人容易感染,老年患者病情更危重,老年患者救治难度更大。国家卫生健康委员会和各省陆续出台了三级老年病专科医院的建设和评审指导意见,但都是基于新中国建国以后的医疗实际,对呼吸道传播的传染病与老年病专科医院的关系没有特别说明和要求,此次疫情展示的一些特点,提示有必要对此引起高度重视。

1 COVID-19疫情展示的特点与老年病专科医院现有建设指导意见不匹配

原中国国家卫生部于2011年印发了《三级综合医院评审标准(2011版)》[2]、《三级综合医院评审标准实施细则(2011版)》[3],原中国国家卫生和计划生育委员会于2016年印发了《医疗机构设置规划指导原则(2016-2020年)》[4];各省也陆续制定了老年病专科医院建设基本要求规范和评审标准[5]。

收稿日期:2020-02-25; 接受日期: 2020-03-07

通信作者:李富军,E-mail:li.fujun@hotmail.com

综合解读这些文件，基本建设标准主要包括床位规模、科室设置、人员配备、房屋建筑、设施设备、各项规章制度、人员岗位责任、诊疗指南和临床护理技术操作规程、注册资金等[2,4,5]；评审标准细则设计构架基本等同于综合医院评审标准的第 6 章第 67 节第 636 款[3]。对照 COVID-19 疫情特点，老年病专科医院还有值得重视的地方。

1.1 老年病专科医院建设标准中对呼吸道传染疾病防控要求不够明确

老年病专科医院建设标准中对呼吸道传染疾病防控要求还有多处不够明确，包括老年病专科医院是否需要设置发热门诊？设置多大规模？在物理空间上是否需要与主要建筑隔离？单间负压隔离病房的数量和规模要求如何？在现有的医护双走廊的要求上，是否需要改进设计以实现“污染区、半污染区和洁净区”的三区分离？大楼是否能使用中央空调？多大范围使用分体式独立空调？

1.2 老年病专科医院建设标准中对呼吸道疾病的救治力量要求不够明确

以三级老年病专科医院为例，标准中要求床位至少 300 张，而且必须设置呼吸科和重症医学科，医务人员/床位比为 1.1[5]。2016 年，中华医学会重症医学分会对重症监护室（intensive care unit, ICU）普查结果显示，在经济发达、人口集中的华东地区（鲁、苏、皖、赣、闽、浙、沪），ICU 医疗资源配置与人口、经济发展水平并不成正比，华东地区参与调查的综合 ICU 单元数 1 154 个，包含 14 707 个 ICU 床位，其“ICU 床位/人口比”位居全国第一（4.03/10 万人）[6]。该调查并未将专科 ICU 纳入统计范围，考虑到综合 ICU 与专科 ICU 的床位数大致持平，意味着经济发达的华东地区 ICU 床位总数可能会成倍增长。即使这样，华东地区的“ICU 床位/人口比”也远低于加拿大的“ICU 床位/人口比”（13.5/10 万人）[7]。分析目前国内改建或新建的老年病专科医院，呼吸科和重症医学科床位占比约为 10%～15%[5,6,8]。这次 COVID-19 疫情期间，武汉协和医院等多家医院全部床位均改为收治呼吸道传染病，而且还临时建设应急救治医院和改建方舱医院，这些都说明，目前的老年病专科医院标准中对呼吸道疾病救治力量配置不足。

1.3 老年病专科医院评审标准中对呼吸道疾病诊疗设备要求不够明确

老年病专科医院评审标准和实施细则突出了建筑质量的持续改进，对医疗基础设备亦有基本要求。但此次暴发的 COVID-19 疫情对老年病专科医院中高级别防护用品、消杀用品用具、有创和无创呼吸机、核酸检测、生物安全柜、空气消毒机、药物浓度监测、药物临床试验、人工智能等都提出了新要求，因此，迫切需要更新实施细则，兼顾考虑以上因素。

2 COVID-19 疫情启示老年医学与老年病专科医院建设需要交叉融合思考

由于专业限制，一直以来，医疗救治、疾病防控、医学研究和医院建筑设计在各自细分领域深耕细作，交叉融合少。笔者在查阅大量公开资料的基础上，结合创建医院、管理医院和执行传染病防控非战争军事行动的经验，就 COVID-19 疫情之后老年病专科医院建设进行综合思考，以期对正在运行和建设的老年病专科医院有所帮助。

2.1 综合考虑传染病防治、基础建设、后期运营

建院之初即要对传染病防治、基础建设和后期运营都充分深入思考，用后期运营需求倒推医院空间布局整体设计。例如，发热门诊，隔离病区，及老年患者健康评估、体检和康复场所均需设置在建筑物一楼；防疫区域要独立，且远离医疗区；正常医疗区域要尽可能缩短流线。但是，满足这些设计要求，就必须要增加建设用地。初步测算防疫隔离面积占地至少需要 2000 m^2。因此，建议在规划审批土地面积时，降低容积率，增加医院建设土地面积 20% 以上。

2.2 综合考虑病患救治、空间布局和院内感染防控

全面考虑病患救治、空间布局、院内感染防控，依据院内感染的最严格标准提前筹划医院总体布局。老年患者群体免疫力低下的特点对院内感染防控提出了很高要求。主要的防控措施是通风和管路管理。因此，宜建设多个独栋楼宇，且全部采用分体式独立空调制冷及统一暖气片的水暖制热。若创办老年病相关的研究所，应该考虑增加老年人传染病防控方面的内容。老年阿尔兹海默病患者一般需要集中照护，在传染病疫情来临时，这部分患者与其他老年患者的处置原则会有冲突，因此，建议老年阿尔兹海默病患者收治医院与老年病医院分开设计。可以考虑将老年阿尔兹海默病患者收治医院与大型的养老社区相结合，实现养老和疗养兼顾。

2.3 综合考虑烈性传染病与老年人、老年患者的救治康养

老年病“七阶段”管理包括健康促进、预防保健、慢病防控、急性期医疗、中期照护、长期照护、安宁疗护等[9]。老年医学的“三个核心”是指：核心问题是老年综合征、核心技术是老年综合评估、核心管

理办法是多学科综合管理[9]。结合此次新冠疫情，可以得出，老年病专科医院及其可能的附属康养项目，需要“一个独立传染病防控体系”，包括：独立设置的发热门诊、独立设置的隔离病房、独立不受干扰的医院感染管理机制。以老年病“七阶段”管理理论为基础，牢牢抓住老年医学的“三个核心”，再兼顾老年病专科医院的“一个独立传染病防控体系”，确保为老年人提供连续性医疗服务，逐步形成友善文化、友善管理、友善服务、友善环境和相对安全的医疗环境。

3 吸取COVID-19疫情暴发教训筹划老年病专科医院的运营和管理

COVID-19疫情提示未知传染病可能随时发生。未知的传染病，特别是呼吸道传染病，认知困难，防护难度大。因此，重视传染病防控，要贯穿医院建设管理的前期、中期、后期所有阶段。要运用现有的带有普遍规律性的知识，在医院日常运营和管理中，筑牢疾病防控的栅栏，形成行之有效的防控机制和有序持久的医院运行良好局面，最终让患者长久获益。

3.1 用好最新医改政策

充分利用国家医改政策，利用民营资本可以进入公立医院、公立医院也可以参与到民营医院的机遇期，主动推动新建老年病专科医院与传统优质医疗资源对接互动，取长补短。江苏省卫生健康委制定《江苏省医疗联合体建设规划（试行）》[10]，对医联体纳入规模、实际成效和时间节点，都做了硬性要求，这一次在疫情救治中就起到了很好的成效，截止2020年2月25日，江苏省无疫情死亡病例[11]。利用医师多点执业政策机遇，对老年病专科医院缺少的医疗力量，开设多点执业组，与院内组并行，在日常医疗实践中培养和储备人才。社会资本办的大型医疗机构在这一方面走在了前列。原国家卫生计生委的数据显示，截至2017年8月，注册多点执业的6.6万名医生中，到社会办医机构的占43.4%，到基层医疗卫生机构执业的占66.3%[12]。

3.2 调整优化人才布局

鉴于呼吸道领域未知传染病多发，在单个医院整体力量建设上，要重新思考院前（120对接和急救）、院内（患者门诊和住院诊治）和院后（患者出院后随访、康复及社区治疗）各阶段的人力资源配置比例，特别是院前与院内衔接部分，既要保证院前有足够力量，又要方便院内连续性医疗。另外，各模块也应该提前做好人员和技术储备，建议人员比例为：呼吸道传染病防控10%、老年常规诊疗60%、老年危重症救治20%、医疗照护康复10%。此比例有待实践检验和数据积累后进一步修订。有条件的医疗大单位，比如通用环球医疗、华润医疗、上海复星集团、北大医疗等，可以考虑在人口超过500万~2000万的地区或区域设置综合医院、肿瘤专科医院、老年病专科医院，以医院集群或者医院集团的形式运营，集团内部分散式储备各专业人才，疫情发生时，更容易形成高效协作。

3.3 进行更多人性化考量

发生疫情时，不确定性因素明显增加。因此，要从关心管理者、医护人员和患者三个维度思考，不能让考核指标逼迫管理者做错事和坏事，不能让医疗在疾病面前变得冷漠。建议老年病专科医院经营测算模型平均住院日由16 d[13]调整为18 d；床位使用率控制在70%~75%为宜；精装与毛墙毛地相结合，吊顶与镂空相结合，密闭空间和灰空间相结合，手动水龙头、脚踏水龙头和感应水龙头相结合；触摸式开关灯和声控灯相结合等形式，切实降低建设费用和后勤运行费用；以完善的老年服务设施（应急呼叫、低速电梯、防滑地板、无障碍通道、全保护床、坐式淋浴、洗澡机、坐便器、失能老人运输轨道等）、评估设施（失智、失能、半失能）、康复设施、情景模拟、颜色唤醒、芳香治疗等为亲和点，全面贯穿老年人服务平台（陪护中心、药物配送中心、洗衣中心、餐饮配送中心、社工中心、苗木中心、图书中心、捐建中心）的思想，实现人民健康第一位的总目标。

截止本文完成时，COVID-19救治防控工作已取得明显成效，公共卫生与流行病学专家、临床医务工作者、基础科研工作者、医院建筑设计专家、以及经济学家和企业家等都开始反思疫情防控和救治的得失，各行业也逐渐认识到交叉融合的重要性。我们希望，将来有更多的细分领域人才，如物资储备、灾害动员、边防控制、移动医疗、智慧医疗等行业专家，能到武汉实地调研，进行回顾性研究，形成更有价值的指导性意见。

【参考文献】

[1] 中国疾病预防控制中心新型冠状病毒肺炎应急响应机制流行病学组，中国疾病预防控制中心. 新型冠状病毒肺炎流行病学特征分析[J]. 中华流行病学杂志，2020，41（2）：145-151. DOI：10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.
The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases（COVID-19）in China[J]. Chin J Epidemiol, 2020, 41（2）：145-151. DOI：10.3760/cma.j.issn.0254-6450.

2020. 02. 003.

[2] 原中华人民共和国国家卫生部. 关于印发《三级综合医院评审标准(2011年版)》的通知(卫医管发〔2011〕33号)[EB/OL]. [2011-04-18]. http://www.nhc.gov.cn.
Former National Ministry of Health of People's Republic of China. Notice on printing and distributing "Evaluation Standard of Top-Class General Hospital (2011)" (Document No. Weiyiguan Fa [2011] No. 11) [EB/OL]. [2011-04-18]. http://www.nhc.gov.cn.

[3] 原中华人民共和国国家卫生部. 关于印发《三级综合医院评审标准实施细则(2011年版)》的通知(卫办医管发〔2011〕148号)[EB/OL]. [2011-11-25]. http://www.nhc.gov.cn.
Former National Ministry of Health of People's Republic of China. Notice on printing and distributing "Implementation Regulations for Evaluation Standard of Top-Class General Hospital (2011)" (Document No. Weibanyiguan Fa [2011] No. 148) [EB/OL]. [2011-04-18]. http://www.nhc.gov.cn.

[4] 原中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 关于印发《医疗机构设置规划指导原则(2016-2020年)》的通知(国卫医发〔2016〕38号)[EB/OL]. [2016-07-21]. http://www.nhc.gov.cn.
Former National Health and Family Planning Commission of People's Republic of China. Notice on printing and distributing "Guidelines for Medical Facilities Planning (2016-2020)" (Document No. Guoweiyi Fa [2016] No. 38) [EB/OL]. [2016-07-21]. http://www.nhc.gov.cn.

[5] 原山东省卫生和计划生育委员会. 关于印发《山东省老年病医院等专科医院基本标准》的通知(鲁卫医字〔2018〕15号)[EB/OL]. [2018-02-22]. http://wsjkw.shandong.gov.cn.
Former National Health and Family Planning Commission of People's Republic of China. Notice on printing and distributing "Basic Standard for Geriatric Hospital and Specialty Hospital in Shandong Province" (Document No. Luweiyi Zi [2018] No. 15) [EB/OL]. [2018-02-22]. http://wsjkw.shandong.gov.cn.

[6] 中华医学会重症医学分会,王春亭,陈曼,等. 重症医学:华东地区现状调查(2015年第三次ICU普查)[J]. 中华重症医学电子杂志, 2016,2(1):43-49. DOI: 10.3877/cma.j.jssn.2096-1537.2016.01.011.
Critical Care Medicine Branch of Chinese Medical Association, Wang CT, Chen M, *et al*. Current status of critical care medicine in Eastern China[J]. Chin J Intensive Care Med (Electron Version), 2016,2(1):43-49. DOI: 10.3877/cma.j.jssn.2096-1537.2016.01.011.

[7] Fowler RA, Abdelmalik P, Wood G, *et al*. Critical care capacity in Canada: results of a national cross-sectional study[J]. Crit Care, 2015, 19:133. DOI: 10.1186/s13054-015-0852-6.

[8] 原中华人民共和国国家卫生部. 关于印发《重症医学科建设与管理指南(试行)》的通知(卫办医政发〔2009〕23号)[EB/OL]. [2019-02-03]. http://www.nhc.gov.cn.
Former National Ministry of Health of People's Republic of China. Notice on printing and distributing "Guideline for Establishment and Management of Intensive Care Unit (Pilot)" (Weiyizheng Fa [2009] No. 23) [EB/OL]. [2019-02-03]. http://www.nhc.gov.cn.

[9] 宋岳涛,陈峥,王进堂. 老年医疗卫生服务模式研究[J]. 老龄化研究, 2014, 1(1):23-28.
Song YT, Chen Z, Wang JT. Research on geriatric health service model[J]. Aging Res, 2014, 1(1): 23-28.

[10] 江苏省卫生健康委员会. 关于印发《江苏省医疗联合体建设规划(试行)》的通知(苏卫医政发〔2019〕17号)[EB/OL]. [2019-03-04]. http://www.jiangsu.gov.cn.
Jiangsu Provincial Health Commission. Notice on printing and distributing "Plan for Developing Jiangsu Provincial Medical Associates (Pilot)" (Suweiyizheng Fa [2019] No. 17) [EB/OL]. [2019-03-04]. http://www.jiangsu.gov.cn.

[11] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 截至2月25日24:00时新型冠状病毒肺炎疫情最新情况[EB/OL]. [2020-02-26]. http://www.nhc.gov.cn.
National Health Commission of People's Republic of China. Update epidemic situation of 2019 novel coronavirus pneumonia by 24:00, February 25, 2020[EB/OL]. [2020-02-26]. http://www.nhc.gov.cn.

[12] 原中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 对第十二届全国人大第五次会议第1124号建议的答复[EB/OL]. [2017-07-08]. http://www.nhc.gov.cn.
Former National Health and Family Planning Commission of People's Republic of China. Reply to recommendation No. 1124 of the fifth session of the 12th National People's Congress [EB/OL]. [2017-07-08]. http://www.nhc.gov.cn.

[13] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 2018年我国卫生健康事业发展统计公报[EB/OL]. [2019-05-22]. http://www.nhc.gov.cn.
National Health Commission of People's Republic of China. Statistical Communiqué of the People's Republic of China on the 2018 National Medical and Healthcare Development [EB/OL]. [2019-05-22]. http://www.nhc.gov.cn.

(编辑:门可)