

新冠病毒排毒时间颠覆专家想象？曹彬团队详述死亡风险因素

财 caixin.com/2020-03-11/101527130.html



【财新网】（实习记者 张阳 记者 马丹萌）新冠疫情发展至今，多项研究关注患者的临床特征，但对死亡患者的聚焦分析相对不充分。中日友好医院副院长曹彬团队最新发表的一篇研究，分析了死亡患者的危险因素和具体临床病程，并首次报告了新冠病毒的排毒时间。

该论文题为《武汉市成年新冠肺炎住院患者的临床转归趋势和危险因素：一项回顾性队列研究》，由曹彬教授领衔于3月9日发表在英国世界权威医学杂志《柳叶刀》上。根据《柳叶刀》研究专题页介绍，这是“识别新冠肺炎住院成人患者死亡相关危险因素的首个研究”。曹彬是在2019年12月31日第一批国家卫健委前往武汉调查新冠肺炎的专家组成员，他也是洛匹那韦/利托那韦和瑞德西韦临床试验负责人。（参见：[解药|两款“重磅”新冠药临床试验有了进展，结果为何仍未披露？](#)）

曹彬团队将武汉市金银潭医院、武汉肺科医院共191例住院患者纳入研究。72名患者为女性，119名患者是男性，54名患者死亡，137人出院，出院或死亡时间均在1月31日之前。结果显示，高龄、序贯器官衰竭评分（SOFA）和D-二聚体升高（纤维蛋白降解产物，可用以判断血栓等症状发展情况）的特征，与住院患者死亡最为相关。研究还首次报告了新冠肺炎患者的排毒时间，中位排毒时间为20天，最短8天，最长可达37天。

该项研究或有重要的临床指导意义。曹彬在接受《柳叶刀》亚洲执行主编王辉的采访中称，研究清楚地报告了新冠肺炎重症病人从发病到出院或死亡的整个过程，有利于临床医生对新冠肺炎的转归有深刻的预判，指导临床治疗。

首次报告新冠病毒排毒时间

病毒排毒，是指子代病毒通过出芽、胞吐或诱导细胞凋亡而离开宿主细胞的过程。排毒结束，意味着新冠病毒无法在患者体内检出。

据研究者统计，137例出院患者的中位排毒时间为20天，最短8天，最长可达37天，一些预后不良患者直到死亡当天也能检测出新冠病毒阳性。

病毒复制水平和持续时间是评估传播风险和指导患者决策的重要因素。曹彬在上述采访中提到，中位排毒时间20天的数字完全颠覆了其对急性呼吸道病毒感染的病毒排毒时间的想象。较长的病毒排毒期也意味着需要较长的抗病毒治疗和隔离时间。

抗病毒药物也未让患者排毒时间明显缩短。研究显示，在纳入研究的出院患者中，有29例接受过抗病毒药洛匹那韦/利托那韦治疗，他们的中位排毒时间为22天，并未短于其他患者的排毒时间。

曹彬解释，上述病人使用抗病毒治疗的时间都比较晚，从发病到使用洛匹那韦/利托那韦的中位时间长达14天，“这一结果有两点启示。第一，病毒的复制和病毒的排毒时间与病人的预后直接相关；第二，要想改变病人预后，必须采取及时有效的抗病毒治疗措施。一个是采用更强的抗病毒药物，另一个是早用抗病毒药物，第三个是两种或以上有效抗病毒药物联合治疗。但这些都需进一步研究探索。”曹彬在前述采访中称。

早期临床特征预示患者死亡危险因素

高龄是住院患者死亡的高危因素之一。在191名患者中，死亡患者的年龄中位值为69岁，出院患者中位死亡年龄为56岁。研究解释，参与免疫调节的T细胞和B细胞功能存在年龄依赖性缺陷，过多的细胞因子可能导致病毒复制失控和促炎反应时间较长，导致高龄患者死亡。此外，高龄患者较多合并患有高血压、糖尿病和冠心病等基础疾病，研究证明身患糖尿病或冠心病患者住院死亡率更高。

较高的序贯器官衰竭估计评分（SOFA）也是死亡的高危因素之一。SOFA评分是判断脓毒症和感染性休克的指标，用于反映患者多器官功能障碍的状态和程度。

一般情况下，脓毒症多由严重的细菌感染引起。但曹彬团队首次发现，在没有细菌感染的情况下，研究中超过一半的新冠病人已经出现脓毒症，具体发病机制还需要进一步研究。

二聚体在体内的升高是预示新冠肺炎患者预后不良的另一因素。D-二聚体与凝血功能相关，D-二聚体浓度升高预示着血栓类疾病的风险，可能引起心肌梗死或脑血管疾病。

心脏损伤在患者中比较普遍。新冠病毒的受体ACE2（血管紧张素转换酶2）在心肌细胞和血管内皮细胞上表达。因此，至少在理论上，该病毒可能直接累及心脏。曹彬团队发现，191名患者中，约90%的肺炎住院患者凝血活性增加，一半的死亡患者心肌肌钙蛋白增加，提示心肌损伤。文章称，金银潭医院一例53岁女性新冠肺炎患者尸检发现急性心肌梗死，D-二聚体浓度升高为其显著特征。此前华中科技大学胡波团队的研究也证实导致重症患者脑卒中可能与D-二聚体的升高有关。（详见财新网[“学者指新冠病毒损伤神经系统 重症患者面临高风险”](#)）

此次研究还发现，相对出院患者，死亡患者淋巴细胞计数较低，在住院期间严重减少直到患者死亡。此外，死亡患者体内的肌钙蛋白、血清铁蛋白、乳酸脱氢酶、和IL-6等多个指标明显升高，并随疾病恶化而增加。

曹彬在研究中称，以上临床特征预示着新冠病人的预后不良和死亡风险。临床医生应及早判断，进行相关治疗。

详细报告新冠病人发病到临床结局全程

曹彬团队还详细研究了191名患者从发病到出院或死亡的整个临床过程。

191名患者发病至出院的中位时间为22天，而死亡的中位时间为18.5天。入院时，分别有94%和79%的患者出现发烧和咳嗽。其次，23%的患者出现肌肉酸痛，15%的患者出现疲劳。报告恶心、呕吐或腹泻的患者相对较少，不足5%。

值得注意的是，40%的患者出现了淋巴细胞减少的症状。在出院患者中，淋巴细胞计数在发病后第7天最低，在住院期间有所改善，而死亡患者将出现严重的淋巴细胞减少直到患者死亡。

研究显示，59%的患者可能在发病第9天出现脓毒症。紧随其后的是呼吸窘迫，约为12天。第15天左右，患者可能出现急性心脏损伤和急性肾损伤。第17天，部分患者会出现继发感染。

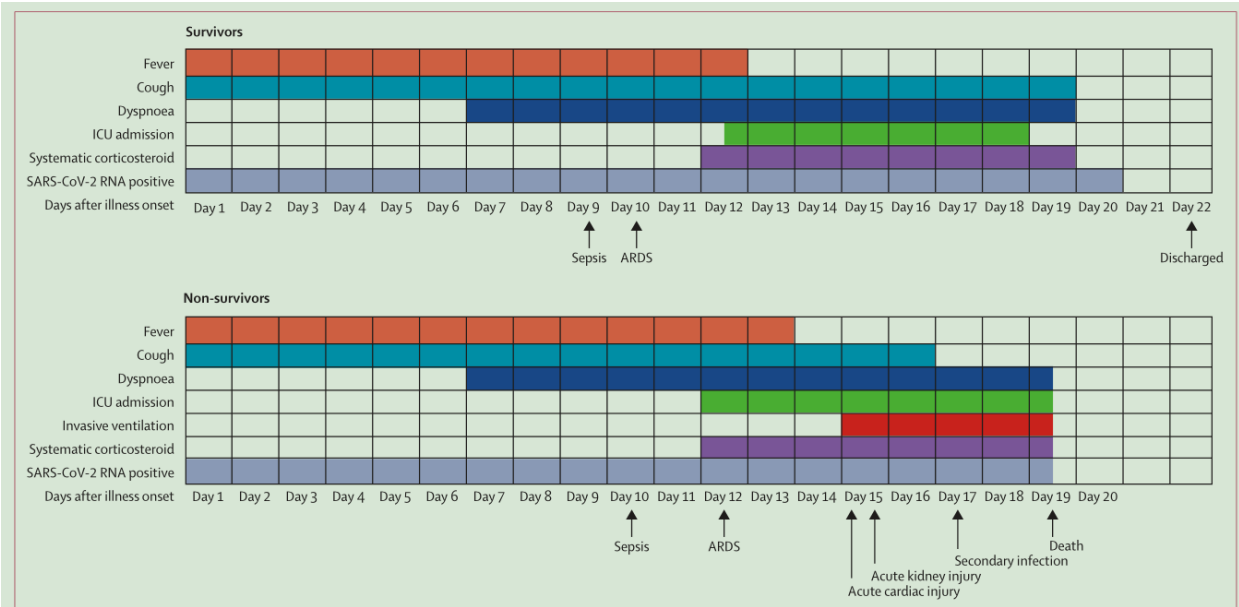


Figure 1: Clinical courses of major symptoms and outcomes and duration of viral shedding from illness onset in patients hospitalised with COVID-19
Figure shows median duration of symptoms and onset of complications and outcomes. ICU=intensive care unit. SARS-CoV-2=severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. ARDS=acute respiratory distress syndrome. COVID-19=coronavirus disease 2019.

[点击查看大图](#)

图：COVID-19住院患者的主要症状和结局的临床病程以及病毒排毒的时间

随着病程发展，部分患者的症状减轻，部分患者的死亡风险却大大提高。半数死亡患者经历了继发感染、呼吸衰竭、呼吸窘迫、心力衰竭和感染性休克。死亡患者的并发症发生率高于出院患者。曹彬团队研究证实，患者从发病至有创机械通气的中位时间为14.5天，接受有创机械通气的患者从呼吸困难到插管的中位时间为10天。在191例患者中，32例采用创机械通气，仅有1例存活。而人工肺（ECMO）用于3例患者，无一存活。

出院患者中，从发病到呼吸困难的中位时间和死亡患者相似，持续13天左右。此外，发烧中位持续时间为12天，咳嗽持续19天，45%的出院患者在出院时仍有咳嗽。出院患者出现继发性感染、急性肾损伤、急性心脏损伤仅各1例。

文章也承认了研究的不足。由于是回顾性研究设计，并非所有患者的各项指标均做了实验室检查，包括乳酸脱氢酶，IL-6和血清铁蛋白。因此，这些指标导致患者死亡的作用可能被低估。此外。该研究队列是一个重症、危重症病人的高度选择性队列，研究中的病死率并不能反映新冠肺炎死亡率。病毒排毒持续时间也可能受标本采集的频率和“假阴性”影响，对病毒的载量亦缺乏检测手段。 □

此文限时免费阅读。感谢热心读者订阅财新通，支持新闻人一线探求真相！成为财新通会员，畅读财新网！

更多报道详见：[【专题】新冠肺炎防疫全纪录（实时更新中）](#)