

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230549

• 短篇论著 •

新型冠状病毒感染相关机化性肺炎 2 例并文献复习

徐虹, 常运奇, 杜玮, 李伟峰, 黄文杰*

中国人民解放军南部战区总医院呼吸内科, 广州 510010

[摘要] **目的** 分析新型冠状病毒感染 (COVID-19) 相关机化性肺炎 (OP) 患者的临床表现、诊断要点及治疗措施, 以提高临床医师对 COVID-19 相关 OP 的认识及救治水平。**方法** 总结我院 2 例 COVID-19 相关 OP 患者的临床资料和诊治经过。检索 PubMed 数据库相关病例报道, 归纳分析 COVID-19 相关 OP 患者的人口学特征、影像学表现、诊治过程及转归等数据。**结果** 从 PubMed 数据库共检索到 45 例 COVID-19 相关 OP 患者的报道, 共 47 例患者纳入分析。47 例患者年龄为 25~84 (59.6±13.0) 岁, 男 35 例 (74.5%)、女 12 例 (25.5%)。31 例 (66.0%) 患者初诊 COVID-19 时符合重型或危重型, 34 例 (72.3%) 需呼吸支持。初诊 COVID-19 至临床诊断 OP 时间为 12~68 (32.3±13.5) d。20 例 (42.6%) 患者 COVID-19 初始治愈出院或仅居家观察, 后因症状再发入院而诊断为 OP; 27 例 (57.4%) 在诊断 OP 前维持住院治疗。44 例 (93.6%) 患者 CT 表现为双肺多发病变, 主要病变模式为实变 (35 例, 74.5%)、磨玻璃影 (31 例, 66.0%)、小叶间隔增厚 (14 例, 29.8%)、条索影 (14 例, 29.8%), 28 例 (59.6%) 患者病变呈现典型外周分布特点。45 例 (95.7%) 患者予以糖皮质激素治疗。所有患者随访期均临床稳定。**结论** COVID-19 相关 OP 可能与 COVID-19 患者肺部后遗症及部分重型患者持续低氧有关, 胸部 CT 在 OP 诊断中发挥重要作用。糖皮质激素治疗能取得良好预后, 但如何确定最佳剂量、疗程仍需进一步临床研究。

[关键词] 新型冠状病毒感染; 机化性肺炎; 计算机断层扫描; 糖皮质激素

[引用本文] 徐虹, 常运奇, 杜玮, 等. 新型冠状病毒感染相关机化性肺炎 2 例并文献复习 [J]. 海军军医大学学报, 2023, 44 (12): 1490-1497. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230549.

Coronavirus disease 2019-associated organizing pneumonia: a report of 2 cases and review of literature

XU Hong, CHANG Yunqi, DU Wei, LI Weifeng, HUANG Wenjie*

Department of Respiratory Medicine, General Hospital of Southern Theater Command of PLA, Guangzhou 510010, Guangdong, China

[Abstract] **Objective** To analyze the clinical manifestations, diagnosis and treatment measures of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19)-associated organizing pneumonia (OP), so as to improve the clinicians' awareness and treatment of the disease. **Methods** The clinical data, diagnosis and treatment of 2 cases of COVID-19-associated OP from our hospital were summarized. Relevant case data were retrieved from the PubMed database, and the demographic characteristics, imaging manifestations, diagnosis and treatment process, and outcomes of patients with COVID-19-associated OP were summarized and analyzed. **Results** A total of 45 patients with COVID-19-associated OP were retrieved from PubMed database. A total of 47 patients were enrolled in the data analysis, and the age ranged from 25 to 84 (59.6±13.0) years old, with 35 (74.5%) males and 12 (25.5%) females. Thirty-one (66.0%) patients were diagnosed as severe or critical COVID-19, and 34 (72.3%) patients required respiratory support. The duration from initial diagnosis of COVID-19 to clinical diagnosis of OP was 12-68 (32.3±13.5) d. Twenty (42.6%) patients were initially cured and discharged or only observed at home, and then were diagnosed as OP due to recurrence of symptoms; 27 (57.4%) patients were hospitalized before diagnosis of OP. The computed tomography (CT) results of 44 (93.6%) patients showed multiple lesions in both lungs, and the main lesion patterns were consolidation (35 cases, 74.5%), ground glass opacity (31 cases, 66.0%), interlobular septal thickening (14 cases, 29.8%) and linear shadow (14 cases, 29.8%), and 28 (59.6%) cases of the lesions showed typical peripheral distribution. Forty-five (95.7%) patients were treated with glucocorticoids. All patients were clinically stable during the follow-up period. **Conclusion** COVID-19-associated OP may be related to the pulmonary sequelae of COVID-19 and persistent hypoxia in some severe patients. Chest CT plays an important role in the diagnosis of OP. Glucocorticoid therapy can achieve a good prognosis, but the optimal dose and course of treatment still need further clinical research.

[Key words] coronavirus disease 2019; organizing pneumonia; computed tomography; glucocorticoid

[Citation] XU H, CHANG Y, DU W, et al. Coronavirus disease 2019-associated organizing pneumonia: a report of 2 cases and review of literature [J]. Acad J Naval Med Univ, 2023, 44(12): 1490-1497. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230549.

[收稿日期] 2023-10-02 [接受日期] 2023-11-28

[作者简介] 徐虹, 博士, 副主任医师. E-mail: xuhong@163.com

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 020-88686528, E-mail: huangyelu1029@vip.163.com

新型冠状病毒感染 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 是一种人群普遍易感的传染病, 虽然大多数患者在急性感染后会恢复至基线健康状态, 但仍有 10%~20% 的患者遗留症状延续数周乃至数月^[1]。这些症状可能在急性 COVID-19 初步治愈后新发, 也可能在最初患病后持续存在。COVID-19 肺部后遗症常见症状包括干咳、呼吸困难、疲劳、发热等, 伴随胸部影像学改变、呼吸功能减退等客观检查结果异常^[2]。机化性肺炎 (organizing pneumonia, OP) 是指炎症反应导致肉芽组织填充气腔的一类肺部疾病, 分为隐源性 OP (原因不明) 和继发性 OP (与其他疾病相关), 感染是继发性 OP 最常见的潜在原因^[3]。COVID-19 相关 OP 是导致 COVID-19 肺部后遗症的重要原因, 也是部分重型 COVID-19 患者持续呼吸衰竭的重要病理改变^[4]。现报告我院收治的 2 例 COVID-19 相关 OP 患者资料, 并结合相关文献分析该病的临床表现、诊断要点及治疗措施, 以提高临床医师对 COVID-19 相关 OP 的认识和诊治水平。

1 资料和方法

1.1 病例资料 病例 1, 男, 53 岁, 因“发热 3 d、呼吸困难 1 d”于 2023 年 1 月 7 日入院。患者 2022 年 12 月 19 日出现咽痛、发热, 咽拭子新型冠状病毒核酸检测阳性, 自服布洛芬, 症状明显改善, 5 d 后正常工作。2023 年 1 月 5 日, 患者再次出现发热, 新型冠状病毒核酸检测阴性, 外院胸部 CT 检查示右肺下叶胸膜下少许磨玻璃实变影, 予以头孢类抗生素静脉滴注、布洛芬口服后仍反复发热, 并出现活动后呼吸困难。患者无吸烟史, 无特殊基础疾病, 接种新型冠状病毒灭活疫苗 3 剂。入院后体格检查: 体温 38.2 °C, 呼吸频率 30 min⁻¹, 脉率 110 min⁻¹, 血压 105/78 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 血氧饱和度 95% (低流量吸氧), 体重 70 kg, 右下肺可闻及少许湿啰音。实验室检查: 白细胞计数 8.76×10⁹/L, 中性粒细胞计数 7.44×10⁹/L, 淋巴细胞计数 0.65×10⁹/L; CRP 136 mg/L; 血清淀粉样蛋白 A 115 mg/L; 降钙素原 0.20 µg/L; D-二聚体 1.5 mg/L; 红细胞沉降率 23 mm/1 h; 咽拭子新型冠状病毒核酸检测阴性; 血生物化学、呼吸道病原体、血培养、免疫五项、血管炎四项、抗核抗体谱、大小便常规等检查均

未见异常。心电图检查示窦性心动过速; 心脏超声、下肢血管超声、腹部超声等均未见异常。胸部 CT 检查提示双肺胸膜下多发实变影, 对比外院 CT, 病灶明显增多 (图 1A、1B)。2023 年 1 月 7 日予以地塞米松 6 mg 静脉注射, 患者体温恢复正常, 呼吸困难改善。1 月 8 日、1 月 9 日予以甲泼尼龙 40 mg/d 静脉注射, 1 月 10 日患者体温升至 39.2 °C, 将甲泼尼龙剂量增加为 80 mg/d 后好转。1 月 12 日患者再次出现发热、活动后呼吸困难, 1 月 13 日调整甲泼尼龙剂量为 120 mg/d, 患者体温立即恢复正常, 呼吸困难缓解。此后甲泼尼龙逐步减量 (120 mg×4 d、100 mg×3 d、80 mg×2 d、60 mg×2 d、40 mg×2 d)。1 月 26 日复查胸部 CT, 肺部病灶较前明显吸收 (图 1C、1D), 准予出院。出院时嘱口服甲泼尼龙 32 mg/d 并继续减量。2 月 7 日, 患者因“腹泻 5 d”再次入院, 其间无发热、呼吸困难, 诉胸闷、心慌。2 月 10 日胸部 CT 与 1 月 26 日对比病灶进一步吸收。予以调节肠道菌群、美托洛尔缓释片控制心率等对症处理, 泼尼松 15 mg/d 维持, 患者腹泻改善, 但逐渐出现活动后呼吸困难, 血氧饱和度为 93% (未吸氧)。2 月 21 日体温 38.4 °C, 复查胸部 CT 示双肺新发磨玻璃影 (图 1E、1F), 新型冠状病毒核酸检测阴性, 加用霉酚酸酯 1 g/d, 患者临床症状明显改善, 2 月 28 日出院。出院诊断: COVID-19 继发 OP。3 月 28 日复查胸部 CT 病灶已完全吸收 (图 1G、1H)。出院后 3 个月减停糖皮质激素, 5 个月减停霉酚酸酯。2 次住院期间患者血常规、炎症因子、血气分析变化情况见表 1。

病例 2, 男, 51 岁, 因“发热 17 d”于 2023 年 1 月 29 日入院。患者 2022 年 12 月 22 日出现发热, 咽拭子新型冠状病毒核酸检测阳性, 服用布洛芬, 4 d 后体温恢复正常。2023 年 1 月 12 日, 患者再次出现发热, 最高体温达 39 °C。1 月 14 日外院咽拭子新型冠状病毒核酸检测阴性, 胸部 CT 检查提示双肺感染, 先后予以头孢替安、哌拉西林他唑巴坦、莫西沙星抗感染治疗, 间断予以甲泼尼龙治疗, 体温有所下降, 但仍反复发热。患者无吸烟史。2021 年 3 月发现颈部淋巴结肿大, 经病理活检确诊为滤泡性淋巴瘤, 予以化疗 (具体方案不详) + 利妥昔单抗治疗 8 个周期; 2022 年 3 月开始以奥妥珠单抗每 12 周 1 次维持治疗, 入院前一次治疗为

2022年9月。患者未接种新型冠状病毒疫苗。入院后体格检查:体温36.5℃(服用布洛芬后),呼吸频率20 min⁻¹,脉率80 min⁻¹,血压128/80 mmHg,血氧饱和度96%(低流量吸氧),体重62 kg,双肺呼吸音稍低、未闻及明显干湿啰音。实验室检查:白细胞计数10.12×10⁹/L,中性粒细胞计数9.14×10⁹/L,淋巴细胞计数0.68×10⁹/L;CRP 139 mg/L;血清淀粉样蛋白A 83 mg/L;降钙素原0.13 μg/L;D-二聚体0.54 mg/L;红细胞沉降率80 mm/1 h;外周血B细胞计数0/L,辅助性T细胞计数0.22×10⁹/L,自然杀伤细胞计数0.16×10⁹/L;IL-6 60 ng/L,γ干扰素203 ng/L;咽拭子新型冠状病毒核酸检测阴性;丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)305 U/L、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)231 U/L、γ谷氨酰转移酶(γ-glutamyl transferase, GGT)553 U/L;铁蛋白>2 000 μg/L。心电图、腹部超声等均未见异常。胸部CT检查提示双肺多发磨玻璃影、实变、条索影(图2A、2B)。入院后予以护肝及糖皮

质激素治疗(泼尼松60 mg/d),患者仍发热。2月1日调整为甲泼尼龙80 mg/d,2月4日复查肝功能提示ALT明显升高,完善肝炎病毒检测均阴性,考虑可能存在药物性肝损伤,加用双环醇护肝并调整糖皮质激素为泼尼松100 mg/d(每3 d减量10 mg)治疗。2月6日患者体温为38.4℃,并出现口唇周围疱疹,予以伐昔洛韦抗病毒治疗后体温恢复正常。2月14日患者再次出现发热,伴心悸、活动后呼吸困难,复查胸部CT示双肺多发磨玻璃影、条索影,部分较前吸收,部分为新发病变(图2C、2D),呈现游走性特征,考虑OP。2月16日开始予以霉酚酸酯1 g/d治疗,复查肝功能逐渐改善,2月24日增加霉酚酸酯剂量为1.5 g/d,泼尼松继续逐渐减量。患者临床情况稳定,3月3日复查胸部CT示双肺病灶明显吸收(图2E、2F),遂出院。出院诊断:COVID-19继发OP。出院1个月后患者自行减停霉酚酸酯和糖皮质激素,恢复奥妥珠单抗维持治疗,随访无淋巴瘤复发。患者住院期间血常规、炎症因子、血气分析变化情况见表2。

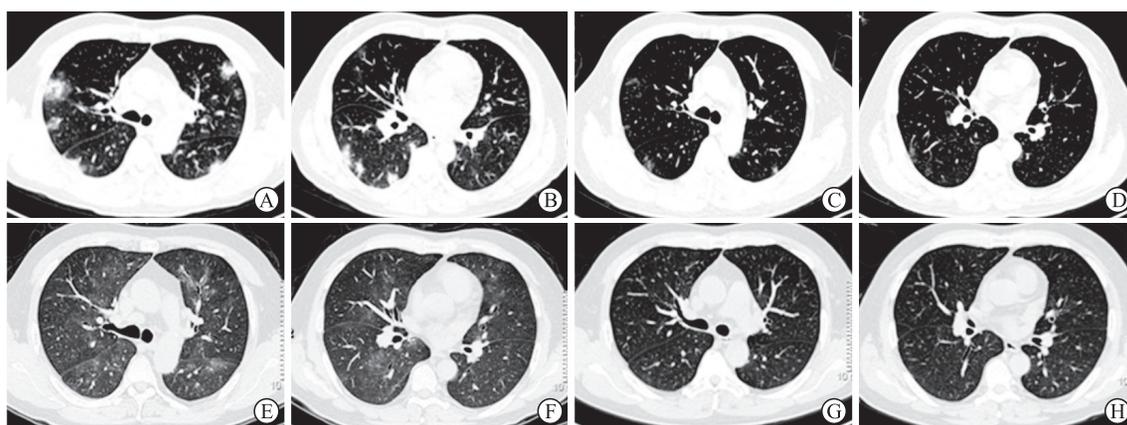


图1 病例1胸部CT影像学表现

A、B:2023年1月8日胸部CT图像示双肺胸膜下多发实变影;C、D:2023年1月26日胸部CT图像示肺部病灶较前明显吸收;E、F:2023年2月21日胸部CT图像示双肺新发磨玻璃影;G、H:2023年3月28日胸部CT图像示肺部病灶已完全吸收。CT:计算机断层扫描。

表1 病例1实验室检查指标变化情况

指标	2023-01-07	2023-01-10	2023-01-12	2023-01-17	2023-01-25	2023-02-07	2023-02-10	2023-02-21	2023-02-28
白细胞计数/(L ⁻¹ , ×10 ⁹)	8.76	9.83	9.19	8.96	9.55	8.47	4.39	10.82	9.19
中性粒细胞计数/(L ⁻¹ , ×10 ⁹)	7.44	8.38	7.92	7.37	7.31	6.42	2.24	8.06	6.26
淋巴细胞计数/(L ⁻¹ , ×10 ⁹)	0.65	0.79	0.91	1.23	1.51	1.33	1.62	1.9	2.01
C反应蛋白/(mg·L ⁻¹)	136	57	20	7	0.6	10	25	57	17
血清淀粉样蛋白A/(mg·L ⁻¹)	115	93	281	124	10	84	242	475	142
降钙素原/(μg·L ⁻¹)	0.20	0.16	0.27	0.12	<0.05	0.06	0.11	<0.05	<0.05
动脉血氧分压 ^a /kPa	9.6		9.0	12.1			11.8	9.1	12.1

^a:未吸氧时所测。

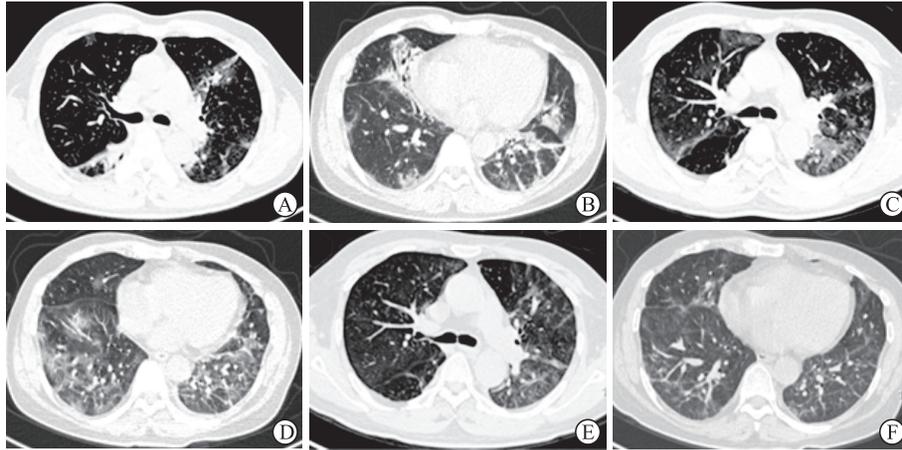


图2 病例2胸部CT影像学表现

A、B:2023年1月29日胸部CT图像示双肺多发磨玻璃影、实变、条索影;C、D:2023年2月14日胸部CT图像示双肺多发磨玻璃影、条索影,部分较前吸收,部分为新发病变;E、F:2023年3月3日胸部CT图像示双肺病灶明显吸收. CT:计算机断层扫描.

表2 病例2实验室检查指标变化情况

指标	2023-01-29	2023-01-31	2023-02-04	2023-02-08	2023-02-10	2023-02-16	2023-02-21	2023-02-28	2023-03-03
白细胞计数/(L ⁻¹ , ×10 ⁹)	10.12	9.75	14.06	10.23	13.46	6.22	6.15	7.09	9.64
中性粒细胞计数/(L ⁻¹ , ×10 ⁹)	9.14	8.46	13.07	9.14	12.34	5.46	5.13	6.23	8.05
淋巴细胞计数/(L ⁻¹ , ×10 ⁹)	0.68	0.95	0.35	0.73	0.68	0.59	0.80	0.56	1.08
C反应蛋白/(mg·L ⁻¹)	139		52		34	57	30	36	12
血清淀粉样蛋白A/(mg·L ⁻¹)	83		100		88	608	591	585	105
降钙素原/(μg·L ⁻¹)	0.13	0.08	0.39		0.05	<0.05	0.06	0.09	0.08
丙氨酸转氨酶/(U·L ⁻¹)	305	264	1 659	586	382	163	91	119	85
天冬氨酸转氨酶/(U·L ⁻¹)	79	86	628	176	130	147	86	86	80
γ-谷氨酰转氨酶/(U·L ⁻¹)	553	569	860	886	906	1 028	679	584	648
动脉血氧分压 ^a /kPa	9.7						9.3	8.1	11.6

^a:未吸氧时所测.

1.2 文献复习与分析 采用检索式(((coronavirus* OR “corona virus*” OR “pneumonia virus*” OR CoV OR nCoV) AND (outbreak OR pandemic* OR 2019 OR 19 OR new OR novel)) OR (COVID19 OR COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR SARSCoV-2 OR SARSCoV2 OR SARS2 OR nCoV-2019 OR nCoV OR SARS-coronavirus-2 OR SARS-coronavirus-2 OR severe-acute-respiratory-syndrome-CoV-2 OR severe-acute-respiratory-syndrome-CoV2)) AND (“Organising Pneumonia”) OR (“Organizing Pneumonia”) OR (“Organizing Pneumonia” [Mesh]) OR (“Cryptogenic Organizing Pneumonia” [Mesh])), 文献类型 Case Reports, 在PubMed数据库中检索, 检索日期截至2023年5月8日, 共检索出文献56篇; 在万方数据、中国知网中未检索到相关中文病例报道。选择符合COVID-19继发OP且临床资料完整的病例报道共27篇^[4-30], 包括45例患者, 结合本文报告的病例, 共纳入47例进行分析。

2 结果

2.1 一般临床资料 共47例患者纳入分析, 男35例(74.5%)、女12例(25.5%), 男女比例为2.92:1; 年龄为25~84(59.6±13.0)岁。17例(36.2%)无基础疾病, 30例(63.8%)合并基础疾病(高血压11例、糖尿病10例、血脂异常8例、肿瘤类疾病5例、慢性气道疾病4例、肥胖3例、甲状腺功能减退症3例、冠心病2例、胃食管反流2例、天疱疮1例)。39例(83.0%)新型冠状病毒疫苗接种史不详, 6例(12.8%)明确未接种疫苗, 2例(4.3%)完成疫苗接种。

2.2 COVID-19初始诊治情况 20例(42.6%)患者COVID-19初始治愈出院或仅居家观察, 后因症状再发入院而诊断为OP(迟发组); 27例(57.4%)在诊断OP前维持住院治疗(早发组)。根据《新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)》临床分型标准^[31], 初诊时符合重型或危重型COVID-19

患者31例(66.0%),其中迟发组7例(35.0%, 7/20)、早发组24例(88.9%, 24/27)。34例(72.3%)患者需呼吸支持,其中迟发组8例(40.0%, 8/20)、早发组26例(96.3%, 26/27);6例(12.8%)无需呼吸支持,均在迟发组;呼吸支持治疗记录不详7例(14.9%)。呼吸支持方式包括鼻导管吸氧14例(29.8%)、有创通气12例(25.5%)、无创通气3例(6.4%)、高流量氧疗3例(6.4%)、面罩吸氧2例(4.3%)。25例(53.2%)患者未予以COVID-19针对性治疗;22例(46.8%)患者接受相应治疗,其中法匹拉韦12例(25.5%)、瑞德西韦7例(14.9%)、洛匹那韦/利托那韦5例(10.6%),羟氯喹5例(10.6%)、托珠单抗4例(8.5%)、恢复期血浆1例(2.1%)。24例(51.1%)患者初诊COVID-19后规律使用糖皮质激素,其中迟发组10例(50.0%, 10/20)、早发组14例(51.9%, 14/27),3例(6.4%)在诊断OP时糖皮质激素仍持续使用。

2.3 诊断OP时的临床情况 迟发组患者再次就诊的症状为呼吸困难16例(80.0%, 16/20)、发热10例(50.0%, 10/20)、咳嗽5例(25.0%, 5/20)、乏力3例(15.0%, 3/20);早发组患者均因临床症状无改善(如发热、低氧血症等)或短期改善后症状再次加重,结合相关辅助检查诊断OP。16例(34.0%)患者行肺组织病理活检确诊为OP,活检方式包括经支气管镜肺活检10例、经气管镜冷冻肺活检3例、胸腔镜肺活检3例;31例(66.0%)患者根据临床症状、典型影像学特征及治疗反应等综合诊断为OP。初诊COVID-19至临床诊断OP的时间为12~68(32.3±13.5)d,迟发组诊断时间晚于早发组[(36.7±11.5)d vs (28.8±14.2)d]。诊断OP时新型冠状病毒核酸检测阴性25例(53.2%)、阳性4例(8.5%),未描述病毒检测结果18例(38.3%)。

2.4 COVID-19相关OP的肺部影像特征 44例(93.6%)患者CT表现为双肺多发病变,主要病变模式为实变(35例,74.5%)与磨玻璃影(31例,66.0%),其他影像学表现包括小叶间隔增厚14例(29.8%)、条索影14例(29.8%)、牵拉性支气管扩张9例(19.1%)、反晕征3例(6.4%)。病变多位于双下肺、胸膜下,28例(59.6%)患者病变呈现典型外周分布特点,9例(19.1%)呈现明显支气管血管束周围分布特点。3例患者表现为单

侧肺部病变(左肺下叶实变、右肺中叶实变、右肺多发实变各1例),均经病理活检明确诊断。

2.5 治疗及转归 45例(95.7%)患者予以糖皮质激素治疗,其中5例糖皮质激素短期冲击治疗后迅速减量,其他患者糖皮质激素起始剂量为泼尼松或甲泼尼龙0.5~2 mg/(kg·d)。25例(53.2%)患者有糖皮质激素疗程记录,疗程为8d至40周,其中4例疗程≤4周,11例疗程>4~12周,9例疗程>12~24周,1例疗程>24周。6例(12.8%)患者因糖皮质激素单独治疗效果欠佳,联合使用其他免疫抑制剂(霉酚酸酯4例、他克莫司1例、环孢素1例)。2例经肺活检明确诊断的患者拒绝糖皮质激素治疗,仅予以氧疗等支持治疗。所有患者在报道的随访期内均临床稳定。31例(66.0%)报道了糖皮质激素治疗后影像学随访时间,中位随访时间为4(1~24)周,结果均显示肺部病变显著吸收或完全吸收。

3 讨论

3.1 COVID-19相关OP的流行病学 COVID-19相关OP的病理过程在疫情初期就受到临床关注,2项大型尸体解剖研究共纳入100例COVID-19确诊病例,结果显示高达44%的病例出现OP的组织病理学表现^[32-33],由于OP对糖皮质激素治疗有良好的反应,导致这些患者死亡更重要的原因是弥漫性肺损伤,OP是伴随的病理改变。COVID-19生存者继发OP的临床调查数据有限,有研究者根据系列随访报告估算,危重型、重型、普通型COVID-19患者出现OP样症状的概率分别为40%、25%和15%^[34]。OP样症状主要指呼吸短促、咳嗽、肺功能异常、影像学结果异常等非特异性指标。因此,该估算结果不能简单推算为COVID-19相关OP的发病率。一项单中心前瞻性观察性研究纳入了837例出院COVID-19患者,其中325例(38.8%)出院4周后仍有持续症状,完善肺功能、6 min步行试验、CT等检查并进行多学科会诊后,35例(4.2%)诊断为感染后间质性肺疾病,CT的主要表现符合OP影像模式^[35]。目前的临床资料提示,与其他感染性疾病相比,COVID-19后继发OP似乎更常见,并且从感染到OP出现时间更长,本研究结果显示初诊感染至临床诊断OP的时间为12~68(32.3±13.5)d,而文献报道流感病毒诱发OP的时间为2~3周^[19]。

3.2 COVID-19 相关 OP 的发病机制 COVID-19 相关 OP 的具体机制尚不明确,病毒损伤肺泡上皮细胞后诱发的持续异常炎症反应是导致 OP 的关键因素。感染后多种免疫细胞活化聚集及炎症因子分泌是清除病原体和组织修复的必要环节,这也是感染初期影像学进展的主要原因。如果机体不能通过内在的平衡机制将这种炎症反应控制在合适的水平,损伤修复被放大,并不断循环,就会造成继发损害。COVID-19 对宿主造成的生物学影响广泛而复杂,有学者从急性 COVID-19 患者中分离出一系列自身抗体,它们的靶蛋白参与干扰素反应、II 型免疫反应、白细胞运输和淋巴细胞功能激活等,某些抗体可与肠道、肾、肺、心脏和大脑的自身抗原发生交叉反应^[36]。自身抗体的产生在不同的 COVID-19 患者之间差异很大,导致这种个体差异的原因不清楚,可能与病毒特征、宿主遗传背景差异等有关^[37]。自身免疫病也是继发性 OP 的常见原因,COVID-19 患者自身抗体的产生与 OP 之间的相关性值得深入研究。

3.3 COVID-19 相关 OP 的临床特征及诊断 本研究纳入分析的 47 例患者中 20 例为临床治愈后出现新发症状而再次入院,有研究者将这类患者称为 COVID-19 后迟发型 OP^[19]。本研究借鉴了这一概念,并相应地将诊断 COVID-19 后持续住院治疗的 27 例患者定义为早发型 OP。本研究中,这 2 类患者在 OP 出现时间、临床严重程度上均有明显差异,似乎是 2 种不同的表型。迟发型 OP 一般在感染 30 d 后才出现 OP 样症状,早发型 OP 则表现为初始症状无改善或持续进展。病理活检是确诊 OP 的唯一方法,但多数患者因各种原因无法实施侵入性检查,本组患者肺组织活检率仅为 34.0% (16/47)。影像学分析在临床诊断中发挥了重要作用。OP 的主要影像特征改变为多发实变、结节或磨玻璃影,以双下肺、胸膜下多见,可沿支气管血管束分布,也可出现反晕征,还可以呈现游走性等。本文报道的 2 例患者影像表现均符合 OP 特点。有研究显示,胸部 CT 检查对 OP 的诊断准确率达 79%^[38]。但仅以影像特征诊断 COVID-19 相关 OP 存在一定风险,因为 COVID-19 肺炎的影像特征也表现为多发磨玻璃影、斑片实变,呈外周分布,与 OP 特征相似。影像学动态观察有助于临床判断,如果患者出现 OP 临床症状,同时伴随典型的影像学新发病灶或进展,抗感染治疗无效,要考

虑 OP 的可能。需要注意的是,COVID-19 的自然病程也存在影像学进展过程,一般在病程 10 d 左右磨玻璃实变影达最高峰,约 2 周后逐渐吸收^[39]。因此,对于潜在的早发 COVID-19 相关 OP 患者,根据 2 周内影像学进展诊断 OP 也需十分谨慎,必要时应进行病理活检,以明确诊断。此外,肺栓塞的鉴别也很重要,Kho 等^[40]回顾性分析了 131 例依据 CT 影像考虑 OP 的 COVID-19 患者资料,结果显示在糖皮质激素治疗后 3 个月随访时仍有 35.9% 的患者存在呼吸困难等症状,且影像学改变与呼吸困难和生活质量无关。该队列患者中有 56 例 (42.7%) CT 提示肺栓塞,但研究者并未描述这些患者是否予以针对性治疗。未对肺栓塞进行充分的鉴别和治疗可能是该队列患者临床疗效欠佳的重要原因。虽然大量炎症因子参与了 OP 的病理过程,但临床常用炎症指标对 OP 诊断特异性不高。本组病例 1 治疗后临床症状、影像变化与淀粉样蛋白 A 变化趋势一致,2 例患者在糖皮质激素减量过程中症状加重都伴随淀粉样蛋白 A 的显著升高,因此笔者认为血清淀粉样蛋白 A 的动态变化可能反映 OP 炎症的控制情况,但还需进一步研究。

3.4 COVID-19 相关 OP 的治疗 糖皮质激素是 COVID-19 相关 OP 治疗的基础,超过 80% 的患者治疗后临床症状迅速改善,对糖皮质激素治疗的良好反应也是 OP 的诊断依据之一。启动糖皮质激素治疗前要充分排除其他感染性疾病。糖皮质激素治疗的剂量、疗程目前缺乏统一推荐意见。一项单中心随机平行临床试验对 130 例 COVID-19 相关 OP 患者进行了研究,受试者在 COVID-19 急性症状 3~8 周内出现间质损害且存在临床持续呼吸困难或临床低氧血症,研究者比较了泼尼松龙高剂量 (总量 910 mg) 和低剂量 (总剂量 420 mg) 的疗效,结果显示两组在 CT 表现、6 min 步行试验等方面无差异^[41]。本研究纳入的病例报道在糖皮质激素治疗方案上也存在较大差异,起始剂量为泼尼松或甲泼尼龙 0.5~2 mg/(kg·d),减量方案和疗程则根据患者临床表现及影像学吸收情况进行个体化处理。糖皮质激素减量过程中出现复发也不少见,本组 2 例患者都出现了此种情况。由于此 2 例患者在初始治疗时需要的糖皮质激素剂量偏大,考虑到长期大剂量糖皮质激素潜在的不良反应,我们选择了联合霉酚酸酯的治疗方案。文献复习也有 2 例因糖皮质激素治疗反应欠佳联合霉酚酸酯治疗,均取

得良好疗效。目前没有资料表明糖皮质激素可以预防OP, 本研究中超过50%的患者在初始治疗中使用了糖皮质激素。还有2例经肺活检病理确诊的患者未接受糖皮质激素治疗, 肺部病变也逐渐吸收, 提示部分患者病程可能存在自限性^[6,29]。

本研究为文献复习, 检索的文献类型为病例报道, 纳入患者的临床资料在完整性、同质性等方面存在不可避免的缺陷, 加之样本量小, 笔者仅对结果进行了描述性分析。根据本研究结果得到以下启示: (1) COVID-19相关OP存在迟发和早发2种表型, 在COVID-19患者肺部后遗症随访和重型COVID-19患者治疗过程中要注意评估是否继发OP。(2) 胸部CT在OP诊断中发挥重要作用, 但要注意与原发病自然病程中的影像学进展、肺栓塞、继发细菌感染等鉴别。(3) COVID-19相关OP发生的时间晚于其他感染继发性OP, 启动糖皮质激素治疗时要考虑这一因素。(4) 糖皮质激素治疗不能预防OP发生, COVID-19相关OP总体预后良好, 对于难治性患者可联合其他免疫抑制剂治疗。

致谢 感谢中国人民解放军南部战区总医院医学信息数据室文思琪、严枫在文献检索方面给予的指导和帮助!

【参考文献】

- [1] HANSON S W, ABBAFATI C, AERTS J G, et al. A global systematic analysis of the occurrence, severity, and recovery pattern of long COVID in 2020 and 2021[J]. *JAMA*, 2022, 328(16): 1604-1615. DOI: 10.1001/jama.2022.18931.
- [2] BOUTOU A K, ASIMAKOS A, KORTIANOU E, et al. Long COVID-19 pulmonary sequelae and management considerations[J]. *J Pers Med*, 2021, 11(9): 838. DOI: 10.3390/jpm11090838.
- [3] CHOI K J, YOO E H, KIM K C, et al. Comparison of clinical features and prognosis in patients with cryptogenic and secondary organizing pneumonia[J]. *BMC Pulm Med*, 2021, 21(1): 336. DOI: 10.1186/s12890-021-01707-z.
- [4] ALSULAMI F, DHALIWAL I, MRKOBRA DA M, et al. Post COVID-19 organizing pneumonia: case series for 6 patients with post-COVID interstitial lung disease[J]. *J Lung Pulm Respir Res*, 2021, 8(3): 108-111. DOI: 10.15406/jlpr.2021.08.00261.
- [5] HORII H, KAMADA K, NAKAKUBO S, et al. Rapidly progressive organizing pneumonia associated with COVID-19[J]. *Respir Med Case Rep*, 2020, 31: 101295. DOI: 10.1016/j.rmcr.2020.101295.
- [6] FUNK G C, NELL C, POKIESER W, et al. Organizing pneumonia following COVID-19 pneumonia[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2021, 133(17/18): 979-982. DOI: 10.1007/s00508-021-01852-9.
- [7] TRAN H, VU V H, PHAN T T, et al. A case of rebound inflammation in a 38-year-old man with severe COVID-19 pneumonia following cessation of dexamethasone therapy[J]. *Am J Case Rep*, 2022, 23: e935946. DOI: 10.12659/AJCR.935946.
- [8] VADÁSZ I, HUSAIN-SYED F, DORFMÜLLER P, et al. Severe organising pneumonia following COVID-19[J]. *Thorax*, 2021, 76(2): 201-204. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216088.
- [9] GOLBETS E, KAPLAN A, SHAFAT T, et al. Secondary organizing pneumonia after recovery of mild COVID-19 infection[J]. *J Med Virol*, 2022, 94(1): 417-423. DOI: 10.1002/jmv.27360.
- [10] KITAHARA A, EBIHARA A, OBAYASHI S, et al. Severe post-COVID-19 organizing pneumonia during cancer immunochemotherapy[J]. *Intern Med*, 2022, 61(8): 1219-1223. DOI: 10.2169/internalmedicine.8928-21.
- [11] CORTÉS COLORADO J M, CARDONA ARDILA L F, AGUIRRE VÁSQUEZ N, et al. Organizing pneumonia associated with SARS-CoV-2 infection[J]. *Radiol Case Rep*, 2021, 16(9): 2634-2639. DOI: 10.1016/j.radcr.2021.06.028.
- [12] TAN H X, WONG C K, YIK W F, et al. Post COVID-19 organizing pneumonia treated with mycophenolate mofetil[J]. *Respirol Case Rep*, 2022, 10(11): e01042. DOI: 10.1002/rcr2.1042.
- [13] NG B H, BAN A Y L, NIK ABEED N N, et al. Organising pneumonia manifesting as a late-phase complication of COVID-19[J]. *BMJ Case Rep*, 2021, 14(10): e246119. DOI: 10.1136/bcr-2021-246119.
- [14] KANAOKA K, MINAMI S, IHARA S, et al. Secondary organizing pneumonia after coronavirus disease 2019: two cases[J]. *Respir Med Case Rep*, 2021, 32: 101356. DOI: 10.1016/j.rmcr.2021.101356.
- [15] SEO H, JUNG J, KIM M J, et al. Radiologically suspected organizing pneumonia in a patient recovering from COVID-19: a case report[J]. *Infect Chemother*, 2022, 54(1): 208-212. DOI: 10.3947/ic.2021.0013.
- [16] SIMÕES J P, ALVES FERREIRA A R, ALMEIDA P M, et al. Organizing pneumonia and COVID-19: a report of two cases[J]. *Respir Med Case Rep*, 2021, 32: 101359. DOI: 10.1016/j.rmcr.2021.101359.
- [17] SUGINO K, ONO H, HARAGUCHI S, et al. Post-coronavirus disease 2019 organizing pneumonia confirmed pathologically by video-assisted thoracoscopic surgery[J]. *Respirol Case Rep*, 2021, 9(12): e0871. DOI: 10.1002/rcr2.871.
- [18] TAKUMIDA H, IZUMI S, SAKAMOTO K, et al. Sustained coronavirus disease 2019-related organizing pneumonia successfully treated with corticosteroid[J]. *Respir Investig*, 2021, 59(3): 377-381. DOI: 10.1016/j.resinv.2020.12.005.
- [19] NAKAKUBO S, KAMADA K, YAMASHITA Y, et al. Delayed-onset organizing pneumonia emerging after

- recovery from coronavirus disease 2019: a report of three cases diagnosed using transbronchial cryobiopsy and a review of the literature[J]. *Intern Med*, 2022, 61(9): 1403-1410. DOI: 10.2169/internalmedicine.9016-21.
- [20] DE OLIVEIRA FILHO C M, VIECELI T, DE FRAGA BASSOTTO C, et al. Organizing pneumonia: a late phase complication of COVID-19 responding dramatically to corticosteroids[J]. *Braz J Infect Dis*, 2021, 25(1): 101541. DOI: 10.1016/j.bjid.2021.101541.
- [21] KIM T, SON E, JEON D, et al. Effectiveness of steroid treatment for SARS-CoV-2 pneumonia with cryptogenic organizing pneumonia-like reaction: a case report[J]. *Disaster Med Public Health Prep*, 2022, 16(2): 491-494. DOI: 10.1017/dmp.2020.415.
- [22] OKAMORI S, LEE H, KONDO Y, et al. Coronavirus disease 2019-associated rapidly progressive organizing pneumonia with fibrotic feature: two case reports[J]. *Medicine*, 2020, 99(35): e21804. DOI: 10.1097/MD.00000000000021804.
- [23] KIMURA T, ONITSUKA C, KAWAHARA T, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for secondary organizing pneumonia after severe SARS-CoV-2 infection: a case report[J]. *Medicina*, 2021, 57(10): 1013. DOI: 10.3390/medicina57101013.
- [24] SIAFARIKAS C, STAFYLIDIS C, TENTOLOURIS A, et al. Radiologically suspected COVID-19-associated organizing pneumonia responding well to corticosteroids: a report of two cases and a review of the literature[J]. *Exp Ther Med*, 2022, 24(1): 453. DOI: 10.3892/etm.2022.11379.
- [25] ŁYŻWA E, SOBIECKA M, LEWANDOWSKA K, et al. Prolonged SARS-CoV-2 infection and organizing pneumonia in a patient with follicular lymphoma, treated with obinutuzumab-challenging recognition and treatment[J]. *Viruses*, 2023, 15(3): 693. DOI: 10.3390/v15030693.
- [26] AISSAOUI H, ESKENAZI A, SUTEAU V, et al. Case report: potential role of corticosteroids in the management of post-COVID-19 pneumonia[J]. *Front Med*, 2021, 8: 686806. DOI: 10.3389/fmed.2021.686806.
- [27] KOSTORZ-NOSAL S, JASTRZEBSKI D, CHYRA M, et al. A prolonged steroid therapy may be beneficial in some patients after the COVID-19 pneumonia[J]. *Eur Clin Respir J*, 2021, 8(1): 1945186. DOI: 10.1080/20018525.2021.1945186.
- [28] LE D T, VU V H, NGUYEN D H, et al. Late onset of organizing pneumonia following SARS-CoV-2 infection: a case report of successful management and review literature[J]. *Clin Med Insights Case Rep*, 2023, 16: 117954762311521. DOI: 10.1177/11795476231152166.
- [29] EDUPUGANTI S, KUMAR A J, KONOPKA K E. Organizing pneumonia as a manifestation of coronavirus disease 2019[J]. *Pathol Int*, 2021, 71(3): 210-212. DOI: 10.1111/pin.13057.
- [30] HONG K W, YANG J W, KIM J D, et al. Persistent pneumonic consolidations due to secondary organizing pneumonia in a patient recovering from COVID-19 pneumonia: a case report and literature review[J]. *Infect Chemother*, 2023, 55(1): 121-127. DOI: 10.3947/ic.2022.0128.
- [31] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)[EB/OL].(2023-01-05)[2023-04-03]. <https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2023-01/06/5735343/files/5844ce04246b431dbd322d8ba10afb48.pdf>.
- [32] ELSOUKKARY S, MOSTYKA M, DILLARD A, et al. Autopsy findings in 32 patients with COVID-19: a single-institution experience[J]. *Pathobiology*, 2021, 88(1): 56-68. DOI: 10.1159/000511325.
- [33] BORCZUK A C, SALVATORE S P, SESHAN S V, et al. COVID-19 pulmonary pathology: a multi-institutional autopsy cohort from Italy and New York city[J]. *Mod Pathol*, 2020, 33(11): 2156-2168. DOI: 10.1038/s41379-020-00661-1.
- [34] BAZDYREV E, PANOVA M, ZHEREBTSOVA V, et al. The hidden pandemic of COVID-19-induced organizing pneumonia[J]. *Pharmaceuticals*, 2022, 15(12): 1574. DOI: 10.3390/ph15121574.
- [35] MYALL K J, MUKHERJEE B, CASTANHEIRA A M, et al. Persistent post-COVID-19 interstitial lung disease. An observational study of corticosteroid treatment[J]. *Annals ATS*, 2021, 18(5): 799-806. DOI: 10.1513/annalsats.202008-1002oc.
- [36] KREYE J, REINCKE S M, KORNAU H C, et al. A therapeutic non-self-reactive SARS-CoV-2 antibody protects from lung pathology in a COVID-19 Hamster model[J]. *Cell*, 2020, 183(4): 1058-1069.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.049.
- [37] WANG E Y, MAO T, KLEIN J, et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19[J]. *Nature*, 2021, 595(7866): 283-288. DOI: 10.1038/s41586-021-03631-y.
- [38] JOHKOH T, MÜLLER N L, CARTIER Y, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: diagnostic accuracy of thin-section CT in 129 patients[J]. *Radiology*, 1999, 211(2): 555-560. DOI: 10.1148/radiology.211.2.r99ma01555.
- [39] SALEHI S, ABEDI A, BALAKRISHNAN S, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of imaging findings in 919 patients[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2020, 215(1): 87-93. DOI: 10.2214/AJR.20.23034.
- [40] KHO S S, LIM K C, MUHAMMAD N A, et al. Clinical and radiological outcomes of SARS-CoV-2 related organising pneumonia in COVID-19 survivors[J]. *Med J Malaysia*, 2023, 78(2): 131-138.
- [41] DHOORIA S, CHAUDHARY S, SEHGAL I S, et al. High-dose versus low-dose prednisolone in symptomatic patients with post-COVID-19 diffuse parenchymal lung abnormalities: an open-label, randomised trial (the COLDSTER trial)[J]. *Eur Respir J*, 2022, 59(2): 2102930. DOI: 10.1183/13993003.02930-2021.