

恶性肿瘤患者感染2019新型冠状病毒奥密克戎变异株的临床特征分析

孙贤俊^{1,2}, 黄建华¹, 刘宝君^{1,2}, 邓晓红¹, 朱华贺¹, 董竞成^{1,2*}

¹复旦大学附属华山医院中西医结合科, 上海

²复旦大学中西医结合研究院临床基地(上海市青浦区中医医院), 上海

收稿日期: 2022年10月19日; 录用日期: 2023年1月6日; 发布日期: 2023年1月13日

摘要

目的: 探讨恶性肿瘤患者感染2019新型冠状病毒奥密克戎突变株临床特征及临床转归情况。方法: 回顾性分析2022年3月20日至2022年5月15日我院收治的感染2019新型冠状病毒奥密克戎变异株的恶性肿瘤住院患者, 根据不同年龄段1:1匹配, 在数据库中随机抽取该年龄段的感染2019新型冠状病毒奥密克戎变异株非恶性肿瘤住院患者, 分为恶性肿瘤组和非恶性肿瘤组, 分析比较两组患者流行病学资料、实验室检查和临床转归情况, 同时观察恶性肿瘤组不同治疗方案对临床转归的影响。结果: 收集142例患者, 恶性肿瘤组和非恶性肿瘤组分别71例。恶性肿瘤组患者平均年龄 62.89 ± 12.79 岁, 临床表现以咳嗽(36.6%)、乏力(21.1%)、肌肉酸痛(18.3%)、发热(14.1%)为主, 临床分为轻型39例(54.9%)、无症状18例(25.4%), 有25.4%的恶性肿瘤组病人患有高血压、11.3%的患有冠心病、分别有7%的病人患有糖尿病和慢性阻塞性肺疾病。临床表现和疾病分型两组无差别。恶性肿瘤组患者接种疫苗剂次显著低于非恶性肿瘤组(0.69 ± 1.09 剂 vs 1.68 ± 1.31 剂)。恶性肿瘤组患者IL-2受体(696.24 ± 442.07 U/ml vs 517.31 ± 210.92 U/ml)、IL-6 (20.75 ± 47.19 pg/ml vs 7.65 ± 14.79 pg/ml)、TNF- α (10.78 ± 9.19 pg/ml vs 7.64 ± 3.48 pg/ml)、CRP (25.13 ± 40.79 mg/L vs 10.51 ± 17.45 mg/L)、血清淀粉蛋白A (71.81 ± 102.64 mg/L vs 42.24 ± 70.52 mg/L)、纤维蛋白原定量(4.06 ± 1.39 g/L vs 3.61 ± 1.01 g/L)均高于非恶性肿瘤组, 且均高于正常参考值; 两组患者的D-二聚体及肝素结合蛋白均高于正常值范围, 但无差别。核酸双阴时间(14.38 ± 6.6 d vs 12.02 ± 4.83 d)、总住院时间(14.21 ± 6.89 d vs 11.8 ± 4.25 d)比较, 恶性肿瘤组均多于非恶性肿瘤组。恶性肿瘤组不同治疗方案对临床转归结果显示中药 + Paxlovid组(11.05 ± 3.78 d)在核酸首次转阴时间少于Paxlovid组(16.42 ± 7.65 d)。结论: 奥密克戎突变株感染恶性肿瘤患者相比非恶性肿瘤患者存在疫苗接种剂次少、炎症反应重及高凝状态的临床特点, 同时核酸转阴及住院时间更长, 中医药的全程介入治疗可能对患者的病毒清除有益。

关键词

新型冠状病毒肺炎, 奥密克戎突变株, 恶性肿瘤, 临床特征

*通讯作者。

Analysis of Clinical Characteristics of the Malignant Tumor Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus Omicron Variant

Xianjun Sun^{1,2}, Jianhua Huang¹, Baojun Liu^{1,2}, Xiaohong Deng¹, Huahe Zhu¹, Jingcheng Dong^{1,2*}

¹Department of Integrative Medicine Huashan Hospital Fudan University, Shanghai

²Institutes of Integrative Medicine, Fudan University (Qingpu Chinese Medicine Hospital), Shanghai

Received: Oct. 19th, 2022; accepted: Jan. 6th, 2023; published: Jan. 13th, 2023

Abstract

Objective: To investigate the clinical characteristics and clinical outcomes of 2019 novel coronavirus Omicron variant infected malignant tumor patients. **Methods:** Retrospective analysis of hospitalized patients with malignant tumors infected with 2019 novel coronavirus Omicron variant in our hospital from March 20, 2022 to May 15, 2022, according to the principle of 1:1 matching in different age groups; non malignant inpatients infected with the Omicron variant of covid-19 were randomly selected from the database, divided into malignant tumor group and non malignant tumor group. The epidemiological data, laboratory data and clinical outcomes of the two groups were compared, and the effects of different treatment schemes in the malignant tumor group on clinical outcomes were analyzed. **Results:** A total of 142 patients were collected, including 71 patients in the malignant tumor group and 71 patients in the non malignant tumor group. The average age of patients in the malignant tumor group was 62.89 ± 12.79 years. The main clinical symptoms were cough (36.6%), fatigue (21.1%), muscle soreness (18.3%), and fever (14.1%). According to clinical classification, 39 cases (54.9%) were mild and 18 cases (25.4%) were asymptomatic. 25.4% of the patients in the malignant tumor group had hypertension, 11.3% had coronary atherosclerotic heart disease, and 7% had diabetes and chronic obstructive pulmonary disease respectively. There was no difference in clinical symptoms and disease classification between the two groups. The doses of vaccinations in the malignant tumor group were significantly lower than that in the non malignant tumor group (0.69 ± 1.09 doses vs 1.68 ± 1.31 doses). The serum levels of IL-2 receptor (696.24 ± 442.07 U/ml vs 517.31 ± 210.92 U/ml), IL-6 (20.75 ± 47.19 pg/ml vs 7.65 ± 14.79 pg/ml), TNF- α (10.78 ± 9.19 pg/ml vs 7.64 ± 3.48 pg/ml), CRP (25.13 ± 40.79 mg/L vs 10.51 ± 17.45 mg/L), serum amyloid A (71.81 ± 102.64 mg/L vs 42.24 ± 70.52 mg/L), and fibrin (4.06 ± 1.39 g/L vs 3.61 ± 1.01 g/L) in the malignant tumor group were higher than those in the non malignant tumor group, and were higher than the normal reference value. The D-dimer and heparin binding protein of the two groups were higher than the normal reference value range, but there was no difference. Compared with the times of nucleic acid turning negative for two consecutive times (14.38 ± 6.6 d vs 12.02 ± 4.83 d) and the total hospitalization times (14.21 ± 6.89 d vs 11.8 ± 4.25 d), the malignant tumor group was longer than the non malignant tumor group. The clinical outcomes of different treatment schemes in the malignant tumor group showed that the first negative times of nucleic acid in the traditional Chinese Herbal + paxlovid group (11.05 ± 3.78 d) were less than that in the paxlovid group (16.42 ± 7.65 d). **Conclusions:** Compared with patients with non malignant tumors, patients with malignant tumors infected with 2019 novel coronavirus Omicron variant have the clinical characteristics of less vaccinations, more severe inflammatory

reaction and hypercoagulable state. At the same time, nucleic acid turns negative and the hospitalization times are longer. The treatment of traditional Chinese medicine may be beneficial to the virus clearance of patients.

Keywords

COVID-19, Omicron Mutants, Malignant Tumor, Clinical Characteristics

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

2019 新型冠状病毒(2019 novel coronavirus, 2019-nCoV)引发的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)在全球大流行, 2019-nCoV 历经多次突变, 新型冠状病毒奥密克戎(Omicron)变异毒株较以往变异株有更高的传染性, 导致其迅速席卷全球, 全球已有 100 多个国家和地区发现奥密克戎变异株感染病例[1]。2022 年 2 月下旬, 上海出现了一轮本土新冠病毒感染疫情, 据上海市卫健委通报, 对来自本轮疫情期间 129 名患者的新冠病毒基因组系统进化特征与全球流感共享数据库(Global initiative on sharing all influenza data, GISAID)中的数据相互关系进行比较, 显示上海地区新发感染的病毒基因组都属于新冠病毒奥密克戎变异株 BA.2.2 亚系。截止 2022 年 5 月 19 日, 上海已确诊 62,431 例奥密克戎病例, 累计超 60 万人感染。累计死亡 587 例, 未接种疫苗, 尤其是老年人, 在感染后进展为重症病例或死亡的风险较高[2]。由于恶性肿瘤患者本身免疫功能低下以及抗肿瘤治疗会导致的全身免疫系统抑制, 导致肿瘤患者与非肿瘤患者感染奥密克戎变异株的临床特点及临床预后会有不同, 但相关研究较少。本研究回顾性分析感染新型冠状病毒奥密克戎变异株恶性肿瘤患者及非恶性肿瘤患者的流行病学特点、临床表现、实验室指标、核酸转阴时间等, 旨在系统了解奥密克戎突变株感染恶性肿瘤患者的临床及实验室检查特征, 进一步为此类特殊患者的临床诊治提供参考。

2. 资料与方法

2.1. 病例来源

本研究通过复旦大学附属华山医院伦理委员会审核批准(伦理批件号: 2022 临审第(701)号)。经授权从复旦大学附属华山医院“新型冠状病毒感染疾病专病登记研究”数据库中提取数据, 收集 2022 年 3 月 20 日至 2022 年 5 月 15 日复旦大学附属华山医院宝山院区(新冠定点医院)收治的恶性肿瘤感染新型冠状病毒奥密克戎变异株感染的住院患者。

2.2. 纳入标准

恶性肿瘤组纳入标准

① 符合 2022 年《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)》关于 COVID-19 诊断标准并能准确临床分型; ② 恶性肿瘤组患者有病理明确诊断为恶性肿瘤; ③ 恶性肿瘤患者入院前 1 年内进行过至少一种抗肿瘤治疗, 包括化疗、放疗、靶向、免疫、内分泌及手术治疗; ④ 有可评估的肺部 CT 影像和核酸检测结果; ⑤ 数据库中有完整的流行病学资料。

非恶性肿瘤组纳入标准

① 符合 2022 年《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)》关于 COVID-19 诊断标准并能准确临床分型；② 有可评估的肺部 CT 影像和核酸检测结果；③ 无恶性肿瘤病史；④ 数据库中有完整的流行病学资料。

2.3. 排除标准

① 年龄 < 18 周岁；② 孕妇或哺乳期的女性；③ 严重肾功能衰竭需要透析者。

2.4. 新型冠状病毒感染患者临床分型标准

参照国家卫健委制定《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)》，分为无症状、轻型、普通型、重型、危重型。所有分型患者均需核酸阳性为确诊病例。无症状：患者无任何新冠感染相关临床表现，肺部 CT 无肺炎表现；轻型：应有发热、干咳、乏力、鼻塞、流涕、咽痛、嗅觉味觉减退或丧失、结膜炎、肌痛和腹泻等临床表现的一种或几种，但症状轻微，肺部 CT 无肺炎表现。普通型：具有上述临床表现，影像学可见肺炎表现。重型：成人符合下列任何一条：① 出现气促，RR \geq 30 次/分；② 静息状态下，吸空气时指氧饱和度 \leq 93%；③ 动脉血氧分压(PaO₂)/吸氧浓度(FiO₂) \leq 300 mmHg；高海拔(海拔超过 1000 米)地区应根据以下公式对 PaO₂/FiO₂ 进行校正：PaO₂/FiO₂ \times [760/大气压(mmHg)]。④ 临床症状进行性加重，肺部影像学显示 24~48 小时内病灶明显进展 > 50% 者。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 ICU 监护治疗。

2.5. 病例分组

分为恶性肿瘤组和非恶性肿瘤组，根据世界卫生组织对年龄段的划分，将恶性肿瘤组按年龄段分为 18 岁~44 岁、45 岁~59 岁为、60 岁~74 岁、75 岁~89 岁及 90 岁以上 5 个年龄段，统计每个年龄段的患者例数，恶性肿瘤组共患者 72 例，1 例危重型患者入院第当天因心力衰竭死亡，未能及时完善血液及肺部影像学检查而排除，最终恶性肿瘤组共入组 71 例患者，在数据库中随机抽取该年龄段的感染新型冠状病毒奥密克戎变异株非恶性肿瘤住院患者，按 1:1 的比例匹配非恶性肿瘤患者，每组 71 例，共计 142 例。

2.6. 观察指标

两组患者均随访至出院，观察一般流行病学资料：性别、年龄、基础疾病、临床表现、接种疫苗剂次、疾病诊断分型、核酸 Ct 值(OFR 基因、N 基因)。临床血液学指标：白细胞计数、中性粒细胞绝对值、成熟淋巴细胞绝对值、成熟单核细胞绝对值、嗜碱性粒细胞绝对值、嗜酸性粒细胞绝对值、血小板计、MCV、C-反应蛋白、国际标准化比率、凝血酶原时间、部分凝血活酶时间、纤维蛋白原定量、凝血酶时间、D-二聚体、肝素结合蛋白、白介素-1 β 、白介素 2 受体、白介素-6、白介素-8、白介素-10、肿瘤坏死因子 α 、血清淀粉样蛋白 A。各检测指标的数值为极限值时取其极限值，如该患者 C-反应蛋白 < 5 mg/L，则取值为 5 mg/L。临床转归指标：核酸首次转阴时间(从发现首次核酸异常开始至核酸 OFR 基因、N 基因值均 \geq 35 copies/ml)、核酸双阴时间(从发现首次核酸异常开始至核酸 OFR 基因、N 基因值采样时间至少间隔 24 小时连续 2 次均 \geq 35 copies/ml)、总住院时间。

2.7. 统计学方法

采用 SPSS17.0 进行统计学处理。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示，组间比较采用两独立样本 t 检验，组内治疗前后比较采用配对 t 检验，多组采用单因素方差分析；计数资料以率或构成比表示，组间比较采用 χ^2 检验。以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 两组患者一般流行病学资料

71例恶性肿瘤组患者中,肺癌17例,肠癌11例,乳腺癌10例,甲状腺癌7例,胃癌5例,血液系统恶性肿瘤6例,胰腺癌、肝癌、妇科恶性肿瘤分别3例,前列腺癌2例,鼻咽癌、食管癌、肾癌、尤文氏肉瘤分别1例。恶性肿瘤组71例患者中新型冠状病毒肺炎临床分型:轻型39例(54.9%)、无症状18例(25.4%)、普通型14例(19.7%),无重型及危重型,临床表现主要以咳嗽(36.6%)、乏力(21.1%)、肌肉酸痛(18.3%)、发热(14.1%)为主。恶性肿瘤组71例及非恶性肿瘤组71例患者均完成一般流行病学调查,结果显示,两组性别、年龄、合并疾病、临床症状、疾病诊断分型、入院首次核酸Ct值(OFR基因、N基因)经统计学分析,均无明显差别, $P > 0.05$ 。恶性肿瘤组接种疫苗为 0.69 ± 1.09 剂次少于非恶性肿瘤组 1.68 ± 1.31 剂次,差异有显著统计学意义, $P < 0.01$ 。详见表1。

Table 1. Comparison of epidemiological data between two groups

表 1. 两组患者一般流行病学资料比较

变量	合计 (n=142 例)	恶性肿瘤组	非恶性肿瘤组	P 值
性别(例)				
男	79 (55.6%)	45 (64.8%)	34 (47.9%)	0.063
女	63 (44.4%)	26 (36.6%)	37 (52.1%)	
年龄(岁)		62.89 ± 12.79	65.08 ± 15.14	0.352
合并疾病(例)				
高血压	39 (27.5%)	18 (25.4%)	21 (29.6%)	0.573
糖尿病	13 (9.2%)	5 (7%)	8 (11.3%)	0.383
冠心病	15 (10.6%)	8 (11.3%)	7 (9.9%)	0.785
脑梗塞	9 (6.3%)	3 (4.2%)	6 (8.5%)	0.301
慢性阻塞性肺病	9 (6.3%)	5 (7%)	4 (5.6%)	0.731
接种疫苗(剂次)		0.69 ± 1.09	1.68 ± 1.31	0.000
临床症状(例)				
发热	19 (13.4%)	10 (14.1%)	9 (12.7%)	0.805
咳嗽	54 (38%)	26 (36.6%)	28 (39.4%)	0.730
肌肉酸痛	25 (17.6%)	13 (18.3%)	12 (16.9%)	0.826
乏力	22 (15.5%)	15 (21.1%)	7 (9.9%)	0.064
纳差	2 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1.00
咽痛	1 (0.7%)	1 (1.4%)	0	0.319
味觉或嗅觉异常	3 (2.1%)	1 (1.4%)	2 (2.8%)	0.56
入院首次核酸 Ct 值(copies/ml)				
OFR 基因		29.55 ± 7.32	30.38 ± 7.34	0.501
N 基因		26.75 ± 8.29	27.71 ± 8.06	0.486

Continued

疾病分型(例)				
无症状	39 (27.5%)	18 (25.4%)	21 (29.6%)	0.573
轻型	80 (56.3%)	39 (54.9%)	41 (57.7%)	0.735
普通型	23 (16.2%)	14 (19.7%)	9 (12.7%)	0.255

3.2. 两组患者血常规、CRP

恶性肿瘤组 65 例及非恶性肿瘤组 71 例患者完成血常规、CRP 检测, 结果显示, 两组患者白细胞计数(WBC, Leukocyte)、中性粒细胞绝对值(NEUT, Neutrophil)、成熟淋巴细胞绝对值(LYMPH, Lymphocyte)、成熟单核细胞绝对值(MONO, Monocyte)、嗜碱性粒细胞绝对值(BASO, Basophils)、嗜酸性粒细胞绝对值(EO, Eosinophil)、血小板计数(PLT, Platelets)、平均红细胞体积(MCV, Mean Corpuscular Volume)均无统计学差异, $P > 0.05$, 同时上述指标均值均在正常参考值范围内; 结果显示两组 C-反应蛋白(CRP, C-Reactive Protein)比较有显著差异, 恶性肿瘤组显著高于非恶性肿瘤组, $P < 0.01$, 且两组数值均高于正常参考值(< 10.0 mg/L)。详见表 2。

Table 2. Comparison of blood test and CRP between two groups

表 2. 两组患者血常规、CRP 比较

组别	WBC ($\times 10^9/L$)	NEUT ($\times 10^9/L$)	LYMPH ($\times 10^9/L$)	MONO ($\times 10^9/L$)	BASO ($\times 10^9/L$)	EO ($\times 10^9/L$)	PLT ($\times 10^9/L$)	MCV (fL)	CRP (mg/L)
非恶性肿瘤组 (n = 71)	5.61 \pm 2.03	3.27 \pm 1.64	1.65 \pm 0.66	0.56 \pm 0.22	0.07 \pm 0.07	0.06 \pm 0.06	205.68 \pm 73.36	90.79 \pm 5.44	10.51 \pm 17.45
恶性肿瘤组 (n = 65)	5.89 \pm 2.92	4.20 \pm 3.76	1.38 \pm 1.00	0.55 \pm 0.29	0.08 \pm 0.18	0.155 \pm 0.69	207.49 \pm 101.61	90.51 \pm 6.14	25.13 \pm 40.79
P 值	0.524	0.059	0.064	0.706	0.447	0.237	0.904	0.775	0.007

3.3. 两组患者炎症细胞因子、肝素结合蛋白、血清淀粉蛋白 A

恶性肿瘤组 45 例及非恶性肿瘤组 64 例患者完成炎症细胞因子检测, 结果显示, 两组患者 IL-1 β 、IL-8、IL-10 均无统计学差异, $P > 0.05$, 同时上述指标均值均在正常参考值范围内; 结果显示两组 IL-2 受体比较有明显差异, 恶性肿瘤组显著高于非恶性肿瘤组, $P < 0.01$, 但两组指标均值均在正常参考值范围内(IL-2 受体: 223~710 U/ml); 两组 IL-6、TNF- α 比较有差异, 恶性肿瘤组高于非恶性肿瘤组, $P < 0.05$, 差异有统计学意义, 且两组 IL-6 数值均高于正常参考值, 恶性肿瘤组 TNF- α 数值高于正常参考值, 而非恶性肿瘤组在正常范围内(IL-6 < 3.40 pg/ml、TNF- α < 8.10 pg/ml)。恶性肿瘤组 23 例及非恶性肿瘤组 25 例患者完成肝素结合蛋白检测, 结果显示, 两组患者肝素结合蛋白均高于正常值(≤ 11.4 ng/mL), 恶性肿瘤组高于非恶性肿瘤组, 但无统计学差异, $P > 0.05$ 。恶性肿瘤组 63 例及非恶性肿瘤组 68 例患者完成血清淀粉蛋白 A 检测, 结果显示, 两组患者血清淀粉蛋白 A 均高于正常值(0.0~10.0 mg/L), 恶性肿瘤组高于非恶性肿瘤组, $P < 0.05$, 差异有统计学意义。详见表 3。

3.4. 两组患者凝血功能

恶性肿瘤组 62 例及非恶性肿瘤组 69 例患者完成凝血功能检测, 结果显示, 两组患者国际标准化比值(INR)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)均无统计学差异, $P > 0.05$,

同时上述指标均值均在正常参考值范围内；两组患者纤维蛋白原定量(FIB)比较有差异，恶性肿瘤组高于非恶性肿瘤组， $P < 0.05$ ，差异有统计学意义，恶性肿瘤组 FIB 均值高于正常参考值范围(2.0~4.0 g/L)；结果显示两组患者 D-二聚体(D-Dimer)比较无统计学差异， $P > 0.05$ ，但两组患者 D-二聚体均值均高于正常参考值范围(≤ 0.55 mg/L)。详见表 4。

Table 3. Comparison of inflammatory cytokines, heparin binding protein and serum amyloprotein A between two groups
表 3. 两组患者炎性细胞因子、肝素结合蛋白、血清淀粉蛋白 A 比较

变量	例数	恶性肿瘤组	非恶性肿瘤组	P 值
IL-1 β (pg/ml)		5.99 \pm 3.02	5.56 \pm 2.06	0.402
IL-2 受体(U/ml)		696.24 \pm 442.07	517.31 \pm 210.92	0.006
IL-6 (pg/ml)	恶性肿瘤组 n = 45	20.75 \pm 47.19	7.65 \pm 14.79	0.039
IL-8 (pg/ml)	非恶性肿瘤组 n = 64	13.51 \pm 12.5	10.92 \pm 10.27	0.256
IL-10 (pg/ml)		5.96 \pm 4.05	5.38 \pm 1.34	0.286
TNF- α (pg/ml)		10.78 \pm 9.19	7.64 \pm 3.48	0.014
肝素结合蛋白(ng/mL)	恶性肿瘤组 n = 23 非恶性肿瘤组 n = 25	58.96 \pm 63.55	41.66 \pm 40.06	0.271
血清淀粉蛋白 A(mg/L)	恶性肿瘤组 n = 63 非恶性肿瘤组 n = 68	71.81 \pm 102.64	42.24 \pm 70.52	0.049

Table 4. Comparison of coagulation function between two groups

表 4. 两组患者凝血功能各项指标比较

组别	INR	PT (秒)	APTT (秒)	FIB (g/L)	TT (秒)	D-Dimer (mg/L)
非恶性肿瘤组(n = 69)	1.03 \pm 0.95	13.28 \pm 0.92	35.58 \pm 4.54	3.61 \pm 1.01	16.44 \pm 0.85	1.38 \pm 3.99
恶性肿瘤组(n = 62)	1.11 \pm 3.86	13.93 \pm 3.19	37.56 \pm 10.66	4.06 \pm 1.39	16.49 \pm 1.15	1.80 \pm 3.21
P 值	0.111	0.109	0.161	0.032	0.769	0.503

3.5. 两组患者临床转归

结果显示，71 例恶性肿瘤组患者与 71 例非恶性肿瘤组患者核酸首次转阴时间无明显差别，核酸双阴时间、总住院时间两者比较，肿瘤组均多于非恶性肿瘤组， $P < 0.05$ ，有统计学意义。详见表 5。

Table 5. Comparison of the time of nucleic acid first negative, nucleic acid double negative and total hospital stay between the two groups

表 5. 两组患者核酸首次转阴时间、核酸双阴时间、总住院时间比较

组别	核酸首次转阴时间(天)	核酸双阴时间(天)	总住院时间(天)
非恶性肿瘤组(n = 71)	10.15 \pm 4.44	12.02 \pm 4.83	11.8 \pm 4.25
恶性肿瘤组(n = 71)	10.7 \pm 5.35	14.38 \pm 6.6	14.21 \pm 6.89
P 值	0.507	0.016	0.013

3.6. 恶性肿瘤组患者不同治疗方案对临床转归的影响

为了解恶性肿瘤组不同治疗方案对患者的核酸首次转阴时间、核酸双阴时间、总住院时间影响，我

们比较了 71 例患者中单独应用中药(华山医院防治新冠 2 号方(益清口服液), 方药组成: 黄芩 20 g、金银花 10 g、连翘 10 g、贯众 10 g、板蓝根 15 g、黄芪 20 g、白术 10 g、防风 10 g、柴胡 20 g、厚朴 10 g、仙灵脾 10 g、北沙参 15 g、赤芍 15 g、陈皮 10 g、甘草 3 g) 41 例患者, 单独应用抗病毒药物 Paxlovid 患者 7 例, 同时应用中药和 Paxlovid 患者 17 例, 分为中药组、Paxlovid 组、中药+Paxlovid 组。结果显示, 中药 + Paxlovid 组在核酸首次转阴时间少于 Paxlovid 组, $P = 0.03$, 差异有统计学意义。其余各组核酸首次转阴时间、核酸双阴时间、总住院时间比较均无明显差别, P 均 >0.05 。详见表 6。

Table 6. Comparison of nucleic acid first negative time, nucleic acid double negative time and total hospitalization time in different treatment schemes of malignant tumor group

表 6. 恶性肿瘤组不同治疗方案核酸首次转阴时间、核酸双阴时间、总住院时间比较

组别	核酸首次转阴时间(天)	核酸双阴时间(天)	总住院时间(天)
中药组(n = 41)	10.59 ± 4.74	13.68 ± 6.47	13.67 ± 6.64
Paxlovid 组(n = 7)	16.42 ± 7.65	19.29 ± 8.14	16.79 ± 9.49
中药 + Paxlovid 组(n = 17)	11.05 ± 3.78	14.88 ± 5.60	16.5 ± 5.89

4. 讨论

2019-nCoV 是最大的 RNA 病毒, 相比于 DNA 的双链结构, RNA 单链结构的特殊性导致其更不稳定, 因此更易发生变异, 目前 WHO 定义了五种“关切变异株”包括 Alpha、Beta、Gamma、Delta 和 Omicron。尽管目前发现奥密克戎 BA.2 亚系的毒性较弱, 但传播能力强, 更容易发生免疫逃逸现象[3]。香港[4] [5] 的经验告诉我们, 未接种疫苗的人, 尤其是老年人, 在感染后进展为重症病例或出现死亡的可能性仍较高, 据香港卫生署报告, 截至 2022 年 5 月 4 日, 该地区疫情期间 1,192,765 名新冠病例中有粗病死率为 0.76%, 而 60 岁以上人群约 19.30% 的人未接种新冠疫苗, 粗病死率为 2.70%。2022 年 2 月, 国家癌症中心发布的最新一期全国癌症统计数据显示 60-79 岁是癌症新发病例的峰值, 也是癌症死亡率最高的年龄段[6]。本研究结果显示所纳入的肿瘤感染奥密克戎变异株的患者平均年龄 62.89 岁, 且同时有 25.4% 的病人患有高血压、11.3% 的患有冠心病、分别有 7% 的病人患有糖尿病和慢性阻塞性肺疾病, 肿瘤组患者接种疫苗剂次显著低于非肿瘤组(0.69 ± 1.09 vs 1.68 ± 1.31)。可见该类人群存在年龄偏大、基础疾病多, 而肿瘤患者本身需进行抗肿瘤治疗, 使得一部分患者不适合接种疫苗。上海的数据显示[2]在 503 例新冠死亡病例中, 只有 25 名患者接种了至少一剂新冠疫苗, 死亡患者的疫苗接种率仅为 4.97%。本研究中唯一死亡的病例为 96 岁男性肠癌患者, 新型冠状病毒感染普通型, 未接种疫苗, 合并高血压、冠心病、2 型糖尿病及腹主动脉瘤, 入院后因心力衰竭死亡。高龄患者, 合并心脑血管疾病, 特别是有手术史的患者, 由于抗肿瘤治疗副反应、恶性肿瘤慢性消耗等原因导致恶性肿瘤患者免疫功能低下, 这一系列因素会导致恶性肿瘤患者在感染后进展为重症病例或出现死亡的可能性较非恶性肿瘤患者会增高[7]。

本研究显示奥密克戎感染恶性肿瘤患者和非恶性肿瘤患者临床分型及临床表现相似, 以轻症为多, 普通型即引起肺部炎症者少, 临床表现以咳嗽、发热、肌肉酸痛为主, 而咽痛、嗅觉/味觉减退或消失这些常见于此前非奥密克戎突变株感染患者的临床症状较少见。这与国外对奥密克戎突变株感染患者临床特点一致[8]。恶性肿瘤组 21.1% 患者有乏力症状, 而非恶性肿瘤组只有 9.9%, 虽然可能由于样本量小等原因导致两组无统计学差异, 但也从一个侧面反映出恶性肿瘤组患者的体质状况可能会比非恶性肿瘤组差, 但需要加大样本量进一步观察。

研究显示[9]患者感染 2019-nCoV 也诱导释放大量的白介素 1β 、 $IFN-\gamma$ 、趋化因子等细胞因子, 反馈激活 Th1 细胞, 进而促进免疫细胞增殖、活化, 进一步激活免疫系统, 形成体内免疫系统的“正反馈”

激活。甚则引起细胞因子的合成、释放失衡，进而形成炎症细胞因子风暴。我们研究显示，与非恶性肿瘤组患者比较，恶性肿瘤组患者 IL-2 受体、IL-6、TNF- α 均高于非恶性肿瘤组，且均高于正常参考值范围。可能恶性肿瘤患者本身存在由于肿瘤负荷及后续治疗导致的 Th1 与 Th2 细胞因子失衡，在受到 2019-nCoV 感染后，会导致体内细胞因子的变化更加复杂，加剧体内的正负反馈失衡，导致细胞因子大量释放，体内免疫功能紊乱，进而发生多器官功能障碍[10]。因此，恶性肿瘤患者感染 2019-nCoV 后密切关注相关细胞因子的动态变化，可能有助于医生判断患者病情进展与严重程度，及时采取干预措施。肿瘤组与非肿瘤组患者 CRP、血清淀粉蛋白 A(SAA)检测结果显示，两组患者血清淀粉蛋白 A 均高于正常值，恶性肿瘤组高于非恶性肿瘤组。CRP 与 SAA 同为急性时相反应蛋白，正常生理状况下人体中的 CRP 水平较低，但在感染、创伤后的 5~8 h 内 CRP 水平会快速升高，且感染、炎症的严重程度、持续时间均会影响 CRP 水平。血清 SAA 主要是由肝脏合成的载脂蛋白，在机体出现炎症反应时，纤维母细胞及巨噬细胞会合成 SAA 并将其释放在血液中，血清 SAA 水平会在短时间内快速升高，而经过治疗后，SAA 水平会明显下降，故 SAA 的对炎症诊断灵敏度高[11]。研究结果表明[12]，在新冠病毒感染患者中，CRP 和 SAA 水平以及白细胞计数的联合预测概率大大提高了预测疾病严重程度的敏感性和特异性。对于 SAA 水平升高但 CRP 水平未升高的患者，可以预测病情轻微。与此形成鲜明对比的是，CRP 和 SAA 水平升高的患者，再加上中性粒细胞与淋巴细胞比率较高，可能表明合并了细菌感染，病情严重，需要更多的医疗照顾。本研究显示恶性肿瘤组及非恶性肿瘤组患者肝素结合蛋白均高于正常值，肝素结合蛋白(Heparin binding protein, HBP)主要产生并储存于中性粒细胞，受各种细胞因子、炎性因子、趋化因子和细菌刺激后释放，也可由单核细胞少量释放[13]。HBP 水平对感染性疾病诊断、疾病发展和预后判断有重要意义，其在甲型 H1N1 流感、钩端螺旋体病、脓毒症等感染性疾病患者均明显升高且灵敏度高[14] [15] [16]，提示 HBP 也是 COVID-19 患者预后指标之一。

尸检结果表明[17] COVID-19 患者主干肺动脉中没有血栓栓塞，但显微镜下发现肺动脉小分支有血栓栓塞以及弥漫性肺泡损伤的区域微血栓，进一步的尸检分析也发现，内皮细胞存在弥漫性炎性损伤，从而激活凝血机制，形成高凝状态，引起血栓形成，发生微循环障碍，最终导致多脏器衰竭。COVID-19 患者凝血指标最显著的变化是 D-dimer 增加，预示血栓形成的明显趋势，还有其他凝血指标如凝血酶原时间(PT)或 APTT 变化。71.4%重症患者纤维蛋白原水平增高，纤维蛋白原水平升高[5.16 (3.74~5.69) g/L] 超过正常值，D-dimer 水平升高，这两个指标是 COVID-19 加重的预测因素[18]。我们的研究显示两组患者纤维蛋白原定量(FIB)及 D-Dimer 均值高于正常参考值范围，恶性肿瘤组 FIB 高于非恶性肿瘤组，提示恶性肿瘤患者存在更更高的血栓形成风险，在临床上需要尽早抗凝治疗。由此可见恶性肿瘤患者较非肿瘤组奥密克戎感染后可能存在更严重的炎症反应及高凝状态，病情更严重，这也可以解释我们临床上发现的肿瘤患者核酸双阴及住院时间较非肿瘤患者更长。

新型冠状病毒肺炎疫情发生以来，中医药在防治方面发挥了重要作用。上海市的中医治疗原则是“应用尽用”，复旦大学附属华山医院宝山院区新冠定点医院收治患者大部分都是中医全程介入，对于无症状感染者，应观察其体质及不适症状，几天后逐渐出症状，故采取治疗关口前移、先症治疗的措施，截断病势发展[19]。本项研究显示中药+Paxlovid 组在核酸首次转阴时间少于 Paxlovid 组，提示中医治疗可以增加疗效。其余各组核酸首次转阴时间、核酸双阴时间、总住院时间比较均无明显差别，这与本项目各治疗方案的病例数少，Paxlovid 治疗临床上选取的均为高龄、基础疾病多、有重症发展倾向的患者有关。对于恶性肿瘤感染奥密克戎患者的治疗我们的经验是早期抗病毒、早期抗凝、中医药全程介入治疗，必要时抗炎治疗，对于所有普通型及以上的病人进行俯卧位通气，可以有效地使肺部充气更加均匀，同时使肺泡尽量打开，还可以使病人的引流更加通畅，细支气管的分泌物有可能被引流出来，迅速改善氧合[20]。

本研究对恶性肿瘤新冠病毒奥密克戎变异株感染患者的临床特点进行了初步分析,结果显示奥密克戎感染恶性肿瘤患者临床表现以咳嗽、乏力、发热、肌肉酸痛为主,临床分型以轻症为多;恶性肿瘤患者相比非恶性肿瘤患者存在疫苗接种剂次少、炎症反应重及高凝状态的临床特点,同时核酸转阴及住院时间更长,中医药的早期介入可能对患者的病毒清除有益。

5. 研究局限性

本研究尚存在很多不足,由于研究样本量小,且为单中心的回顾性临床观察,得出的结果未必能全面反映出该类患者的临床特点,尚需要前瞻性、大样本、多中心的临床研究进行证实;由于新冠患者只局限收治于少数的定点医院,样本量少,本研究将不同类型的瘤种同时进行分析,存在一定的局限性,后期尚需开展不同瘤种患者并发新冠的临床特征研究。

参考文献

- [1] World Health Organization (2021) Tracking SARS-CoV-2 Variants. <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
- [2] X, Zhang, W. and Chen, S. (2022) Shanghai's Life-Saving Efforts against the Current Omicron Wave of the COVID-19 Pandemic. *The Lancet*, **399**, 2011-2012. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00838-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00838-8)
- [3] Maslo, C., Friedland, R., Toubkin, M., et al. (2022) Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients in South Africa during the COVID-19 Omicron Wave Compared with Previous Waves. *JAMA*, **327**, 583-584. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.24868>
- [4] Cheung, P.H., Chan, C.P. and Jin, D.Y. (2022) Lessons Learned from the Fifth Wave of COVID-19 in Hong Kong in Early 2022. *Emerging Microbes & Infections*, **11**, 1072-1078. <https://doi.org/10.1080/22221751.2022.2060137>
- [5] Hong Kong Centre for Health Protection of the Department of Health, and the Hospital Authority (2022) Statistics on 5th Wave of COVID-19. https://www.covidvaccine.gov.hk/pdf/5th_wave_statistics.pdf
- [6] Zheng, R.S., Zhang, S.W., Zeng, H.M., Wang, S.M., Sun, K.X., Chen, R., Li, L., Wei, W.Q. and He, J. (2016) Cancer Incidence and Mortality in China, 2016. *Journal of the National Cancer Center*, **2**, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2022.02.002>
- [7] Liang, W., Guan, W., Chen, R., et al. (2020) Cancer Patients in SARS-CoV-2 Infection: A Nationwide Analysis in China. *The Lancet Oncology*, **21**, 335-337. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6)
- [8] Brandal, L.T., MacDonald, E., Veneti, L., et al. (2021) Outbreak Caused by the SARS-CoV-2 Omicron Variant in Norway, November to December 2021. *Eurosurveillance*, **26**, Article ID: 2101147. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.50.2101147>
- [9] Chan, J.F., Yuan, S., Kok, K.H., et al. (2020) A Familial Cluster of Pneumonia Associated with the 2019 Novel Coronavirus Indicating Person-to-Person Transmission: A Study of a Family Cluster. *The Lancet*, **395**, 514-523. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
- [10] 赵楠楠, 石婕, 曾丽忠, 杨拴盈. 肿瘤合并新型冠状病毒感染的临床特征与应对策略[J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23(4): 261-266. <https://doi.org/10.3779/j.issn.1009-3419.2020.102.15>
- [11] Sack Jr., G.H. (2020) Serum Amyloid A (SAA) Proteins. In: Hoeger, U. and Harris, J., Eds., *Vertebrate and Invertebrate Respiratory Proteins, Lipoproteins and Other Body Fluid Proteins*. *Subcellular Biochemistry*, Vol. 94, Springer, Cham, 421-436. https://doi.org/10.1007/978-3-030-41769-7_17
- [12] Chen, M., Wu, Y., Jia, W., et al. (2019) The Predictive Value of Serum Amyloid A and C-Reactive Protein Levels for the Severity of Coronavirus Disease 2019. *American Journal of Translational Research*, **12**, 4569-4575.
- [13] Tapper, H., Karlsson, A., Mörgelin, M., Flodgaard, H. and Herwald, H. (2002) Secretion of Heparin-Binding Protein from Human Neutrophils Is Determined by Its Localization in Azurophilic Granules and Secretory Vesicles. *Blood*, **99**, 1785-1793. <https://doi.org/10.1182/blood.V99.5.1785>
- [14] Kaukonen, K.M., Linko, R., Herwald, H., et al. (2013) Heparin-Binding Protein (HBP) in Critically Ill Patients with Influenza A(H1N1) Infection. *Clinical Microbiology and Infection*, **19**, 1122-1128. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12156>
- [15] Vieira, M.L., Persson, S., Lopes-Ferreira, M., et al. (2019) Heparin-Binding Protein Release Is Strongly Induced by *Leptospira* Species and Is a Candidate for an Early Diagnostic Marker of Human Leptospirosis. *The Journal of Infectious Diseases*, **219**, 996-1006. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy589>

-
- [16] Wu, Y.L., Yo, C.H., Hsu, W.T., *et al.* (2021) Accuracy of Heparin-Binding Protein in Diagnosing Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care Medicine*, **49**, e80-e90. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004738>
- [17] Fox, S.E., Akmatbekov, A., Harbert, J.L., Li, G., Quincy Brown, J. and Vander Heide, R.S. (2020) Pulmonary and Cardiac Pathology in African American Patients with COVID-19: An Autopsy Series from New Orleans. *The Lancet Respiratory Medicine*, **8**, 681-686. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30243-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30243-5)
- [18] Tang, N., Li, D., Wang, X. and Sun, Z. (2020) Abnormal Coagulation Parameters Are Associated with Poor Prognosis in Patients with Novel Coronavirus Pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **18**, 844-847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
- [19] 天津防治新型冠状病毒肺炎中医专家组. 境外输入新型冠状病毒奥密克戎变异株感染患者的中医证候特征[J]. 天津中医药, 2022, 39(2): 142-146. <https://doi.org/10.11656/j.issn.1672-1519.2022.02.03>
- [20] Coppo, A., Bellani, G., Winterton, D., *et al.* (2020) Feasibility and Physiological Effects of Prone Positioning in Non-Intubated Patients with Acute Respiratory Failure due to COVID-19 (PRON-COVID): A Prospective Cohort Study. *The Lancet Respiratory Medicine*, **8**, 765-774. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30268-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30268-X)

伦理批件

复旦大学附属华山医院伦理审查委员会 (HIRB)

伦理审查同意函
Approval Letter

声明：本伦理审查委员会按照中国 GCP 和有关法规组成和工作，其审查和工作过程不受伦理审查委员会以外任何组织及个人的影响

批件号：2022 临审第 (701) 号

审查日期	2022 年 6 月 24 日 (委员快审材料签收日期)
审查会议地点	不适用
研究项目名称	恶性肿瘤患者感染新型冠状病毒奥密克戎变异株的临床特征分析
审查文件	1. 伦理审查申请表 2. 研究方案 (KY2022-701 版本号: 01, 2022 年 6 月 24 日) 3. 免知情同意申请 4. “新型冠状病毒感染疾病专病登记研究” 数据使用授权书 5. 开放新冠相关信息数据权限申请书、新冠相关信息数据保密承诺书 6. 主要研究者简历、参加研究人员简介
申办者	无
临床研究单位	复旦大学附属华山医院中西医结合科
主要研究者	孙贤俊
伦理审查方式	<input type="checkbox"/> 会议审查 <input checked="" type="checkbox"/> 快速审查 <input type="checkbox"/> 紧急会议审查
审查委员	吕传真 曹艳佩
审查意见	1. 经本伦理审查委员会审查，同意进行该项临床研究。 意见和建议： <input checked="" type="checkbox"/> 无 <input type="checkbox"/> 有： 2. 伦理审查委员会对该研究实施过程的年度/定期审查： <input checked="" type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否 审查频度为研究首次同意之日起： <input type="checkbox"/> 3 个月 <input type="checkbox"/> 6 个月 <input checked="" type="checkbox"/> 12 个月 3. 伦理审查委员会有权根据实际进展情况改变年度/定期审查频率。
主任或副主任委员签字： 复旦大学附属华山医院伦理审查委员会 (盖章) 日期：2022.7.4	
<p>注意：(请仔细阅读)</p> <ol style="list-style-type: none"> 凡是涉及人类遗传资源保护或者按照国家规定必须经有关部门专项审批的内容，均必须在项目执行前向有关部门申报并获得同意。 本伦理审查委员会同意的项目均为涉及人的生物医学研究，必须严格按照所同意方案规定的期限和受试者例数完成，不得随意超过。如需作为临床项目常规开展，必须经医院医学伦理委员会同意，并按照国家新技术申报相关规定向有关部门申请同意。 本同意函可能在各中心机构及其伦理委员会备案。如果对方案在贵机构的可行性 (包括研究者的资格与经验、设备与条件等) 有不同意见，请及时与本伦理审查委员会联系。 在第 1 例受试者入组之前，研究信息应在公众所及的网站上登记，如我国医学研究登记备案信息系统。 已同意项目须遵循本伦理审查委员会同意的方案执行，须符合国家各部委、NMPA 相关法规指南和《赫尔辛基宣言》等我国认可的国际指南规定的伦理原则。 暂停/提前终止临床研究，请及时通知伦理审查委员会。 发生可疑且非预期的严重不良反应，须经研究者快速报告本伦理审查委员会。 对已获得伦理审查同意的临床研究方案、知情同意书等材料的修改及主要研究者更换等，须及时递交本伦理审查委员会，获得审查同意后方可执行，但为了及时消除对受试者的紧急危害 (事后及时报告伦理审查委员会) 或更换监查员、电话号码等仅涉及临床试验管理方面的改动除外。 发生增加受试者风险或显著影响研究实施的不依从/偏离方案事件，或为了避免对受试者的即刻危险偏离方案，应及时报告本伦理审查委员会；其他一般不依从/偏离方案事件可定期报告。 根据伦理审查委员会对年度/定期审查频率的意见，无论研究开始与否，请在年度/定期审查日期前 1 个月提出审查申请。 完成临床研究，须提交结题报告给本伦理审查委员会。 	
地址：上海市乌鲁木齐中路 12 号；邮编：200040；电话：021-52888045	