

COVID-19 的临床和影像特征与试行指南的印证分析 ——离汉通道关闭后的区域代表性定点医院的单中心调查

汪 洋¹, 陈泰格², 陆晓凡^{3,4}, 辛小燕¹, 王 坤¹, 李 茗¹, 青 钊¹,
张英为⁵, 严晓敏⁶, 吴 超⁶, 言方荣^{3,4}, 张 冰^{1*}

(1. 南京大学医学院附属鼓楼医院影像科, 南京, 210008; 2. 南京大学医学院, 南京, 210008; 3. 天然药物国家重点实验室, 中国药科大学, 南京, 210009; 4. 中国药科大学生物统计与计算药学研究中心, 南京, 210009; 5. 南京大学医学院附属鼓楼医院呼吸科, 南京, 210008; 6. 南京大学医学院附属鼓楼医院感染科, 南京, 210008)

摘 要:旨在分析在关闭离汉通道这类强有力的切断传染途径的干预措施下, 新型冠状病毒肺炎(Corona Virus Disease 2019, COVID-19)在南京地区代表性定点医院的流行病学、临床、影像学的特点及发展趋势, 并与国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)》(简称诊疗指南)进行对照. 发现: COVID-19 在医院/家庭环境中的人际传播在关闭离汉通道后的武汉以外的地区依旧存在; 随着时间的推移, 本定点收治医院的患者存在区域病患数目下降的趋势; 无论是否有流行病学病史, 影像学上均呈现肺外周带为主的多发磨玻璃样病变或者结节状病变. 利用胸部 CT 特征性表现来诊断 COVID-19 的价值较高, 可以发挥快速和准确诊断的重要作用, 与现行的诊疗指南中将其作为重要诊断证据的指导意见相符.

关键词:新型冠状病毒肺炎, SARS-CoV-2, 切断传染途径, 电子计算机断层扫描

中图分类号: R184, R511

文献标识码: A

Correlation analysis between clinical and imaging characteristics and pilot guidelines of COVID-19: A survey of a large designated hospital after the lockdown of Wuhan

Wang Yang¹, Chen Taige², Lu Xiaofan^{3,4}, Xin Xiaoyan¹, Wang Kun¹, Li Ming¹, Qing Zhao¹,
Zhang Yingwei⁵, Yan Xiaomin⁶, Wu Chao⁶, Yan Fangrong^{3,4}, Zhang Bing^{1*}

(1. Department of Radiology, The Affiliated Nanjing Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing, 210008, China; 2. Medical School of Nanjing University, Nanjing, 210008, China; 3. State Key Laboratory of Natural Medicines, China Pharmaceutical University, Nanjing, 210009, China; 4. Research Centre of Biostatistics and Computational Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing, 210009, China; 5. Department of Respiratory, The Affiliated Nanjing Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing, 210008, China; 6. Department of Infection, The Affiliated Nanjing Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing, 210008, China)

Abstract: With the lockdown of Wuhan, which is a powerful way to cut off the transmission route, we aim to study the

基金项目: 江苏省科技计划项目社会发展课题(BE2017707), 南京大学“新型冠状病毒肺炎(NCP)应急科研专项”, 中央高校基本科研业务费专项资金(021414380462)

收稿日期: 2020-04-27

* 通讯联系人, E-mail: zhangbing_nanjing@vip.163.com

epidemiological, clinical and imaging characteristics and trends of Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) in Nanjing, and furtherly compare them with Chinese management guideline for COVID-19 (version 5.0) published by National Health Commission of the People's Republic of China (simply called "the diagnostic guidelines"). This study involved all the general data of patients admitted to a local designated hospital in Nanjing since January 23, 2020. Infection-confirmed patients were divided into four groups according to the epidemic history. We analyzed the epidemiological, clinical, laboratory and radiological features of all patients and compared the results with the current diagnostic guidelines. There were 143 patients admitted. The sensitivity of chest CT scan diagnosis is 91.67% while the specificity is 99.21%. The distribution of age of the 12 cases was 47 ± 14.6 years and cough was the major clinical manifestation (33%). There are no new confirmed cases since February 3, 2020. We concluded: the human-to-human transmission of novel coronavirus in a nosocomial/family environment still exists, the number of patients admitted to hospital tends to decrease, the imaging presents multiple ground-glass lesions or nodular lesions dominated by the peripheral lung zone whatever the epidemic history, chest CT scan diagnosis is of high value on COVID-19 since it is quick and specific, and current guidelines are generally consistent with clinical practice. We recommend to simplify laboratory examinations and lay more emphasis on imaging diagnosis.

Key words: COVID-19, SARS-CoV2, cut-off of transmission routes, computed tomography

2019年12月31日,湖北省卫生委员会首次公布了一组原因不明的肺炎病例,2020年1月23日清晨,武汉新型冠状病毒感染的肺炎疫情防控指挥部发布通告,自2020年1月23日10时起关闭离汉通道以期迅速切断传播途径^[1].此前,已有部分报道^[2]指出一些患者具备影像学特征(毛玻璃样为主的肺部改变),且实验室检查呈现正常或低于平均水平的白细胞、淋巴细胞、血小板计数,同时可出现低氧血症、肝肾功能紊乱等表现.随后,病原体很快被分离且被命名为2019年新型冠状病毒(SARS-CoV-2),下文中简称“新冠”.更重要的是,截止到关闭离汉通道的时间点之前,已有文献^[3]推测COVID-19存在人与人之间传播的证据.但是实行这种切断传播途径的系列措施之后,人传人的证据是否依然存在、是否出现新的传播方式和场所、湖北省以外地区的新冠疫情有何特点、疾病本身呈现的特点和趋势、反复修订的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》是否整体适合病情的变化等一系列问题还未见相关报道.

本研究经南京大学医学院附属鼓楼医院伦理委员会批准,从关闭离汉通道起至2020年2月10日止(时间跨度大于一个隔离周期,即14天),无偏倚地收集江苏省南京市一家区域性定点大型医疗机构,即南京大学医学院附属鼓楼医院收治的COVID-19患者的相关资料和数据,并对其流行病学史、临床特征、实验室检查和胸部CT表现进

行分析,以期有效地反馈和验证最新的诊疗指南的效能.

1 资料与方法

1.1 病例资料 关闭离汉通道政策实施后,即自2020年1月23日起至2月10日止,南京大学医学院附属鼓楼医院根据有疫区流行病学史,或无相关疫区流行病学史,但有发热、咽部不适、乏力或咳嗽等临床表现对前来就医的患者进行COVID-19筛查,并进行胸部CT检查.

COVID-19确诊患者均符合中国卫生健康委员会公布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)》(下文中简称诊疗指南)的诊断标准^[4],具备以下病原学证据之一:呼吸道标本或血液标本实时荧光RT-PCR检测新冠核酸呈阳性,或呼吸道标本或血清标本病毒基因测序与已知的新冠病毒高度同源.

1.2 CT扫描方法及扫描参数 南京大学医学院附属鼓楼医院的CT扫描机为Philip Brilliance螺旋CT和联影智能CT.扫描范围:自肺尖至肺底,水平定位线位于腋中线.螺旋CT的扫描参数:140 kV,200 mAs,层厚5 mm,层间隔5 mm;肺窗重建层厚0.625 mm,螺距1.0.联影智能CT的扫描参数:120 kV,管电流动态自动管电流技术,层厚5 mm,层间隔5 mm;肺窗重建层厚0.625 mm,螺距1.0.扫描图像均采用标准肺窗

和纵膈窗的窗宽和窗位。即肺窗宽 1000 HU,肺窗位-800 HU;纵膈窗宽 500 HU,窗位 50 HU。

1.3 影像学诊断 根据患者的解剖结构对病变进行定位和定性分析,分别由一名低年资诊断医师和一名高年资诊断医师对胸部 CT 影像进行诊断,诊断内容包括病变形态、分布、数目等特点。

1.4 咽拭子病原体核酸 RT-PCR 检测 采集样本:让病人张口发“啊”音(必要时用压舌板压住舌),用蘸无菌等渗盐水的消毒长棉签,以轻快的动作,擦拭两侧腭弓及咽、扁桃体上的分泌物,取毕将试管口在酒精灯上消毒,然后将棉签放入试管中,加塞送检。

病原体核酸 RT-PCR 检测:每名患者提取 140 μ L 样本,并提取 50 μ L RNA,洗提后使用 QIAamp 病毒 RNA 迷你包(试剂盒)(Qiagen Inc., Valencia, CA, USA)进行采样,后行 RT-PCR 检测。所有操作均按制造商说明进行。

1.5 分析方法 分析所有患者的流行病学史、临床特征、实验室检查及胸部 CT 表现,以咽拭子病原体核酸 RT-PCR 的检测结果显示阳性为 COVID-19 的诊断金标准,计算胸部 CT 的诊断敏感性、特异性,并将以上结果与目前的诊疗指南(试行第五版)进行对照。

2 患者的流行病学史、临床特征及影像学表现

2.1 总体情况 根据筛查标准,共入组 143 例患者。其中 15/143 例(10.49%)患者胸部 CT 未见异常,88/143 例(61.54%)患者有胸部 CT 肺炎表现,明显炎症 29/88 例(32.95%),少量炎症 59/88 例(67.05%),疑似 COVID-19 感染 16/88 例(18.18%)。12/143 例(8.39%)患者的咽拭子病原体核酸 RT-PCR 的检测结果显示阳性,胸部 CT 诊断 COVID-19 的敏感性为 91.67%,特异性为 99.21%,如表 1 所示。

2.2 确诊患者整体情况 咽拭子病原体核酸 RT-PCR 的检测结果显示阳性的 12 名患者,包括男性 7 人,女性 5 人,年龄范围 27~64 岁,平均年龄(47 \pm 14.6)岁。以发热为主要首诊体征的 9 例(75%),体温分布(37.8 \pm 0.8)℃,其中低热 6 例

表 1 143 例患者的胸部 CT 诊断结果(与 RT-PCR 检测结果对照)

Table 1 Diagnosis results of chest CT, compared with test results of RT-PCR

胸部 CT 诊断	咽拭子病毒核酸 RT-PCR 检测		合计
	阳性	阴性	
疑似	11	5	16
排除	1	126	127
合计	12	131	143

敏感性=11/12=91.67%,特异性=126/127=99.21%

注:诊断金标准为咽拭子病原体核酸的 RT-PCR 检测结果呈阳性。“疑似”为胸部 CT 上的特征性肺炎表现,高度可疑 COVID-19 的病例。“排除”为胸部 CT 上不具有可疑 COVID-19 特征性肺炎的病例。

(50%),中热 2 例(17%),高热 1 例(8%)。临床表现多符合第五版诊疗指南中列出的轻症特征,其中咳嗽 4 例(33%),肌肉酸痛 2 例(17%),乏力 1 例(8%),咽痛 2 例(17%),胸闷 2 例(17%),偶见鼻塞、流涕及畏寒。

12 名患者中胸部 CT 总体阳性检出率为 11 例(92%)。阳性病灶 1~5 个 8 例(7%),10~15 个 2 例(17%),20~25 个 1 例(8%),无阳性病灶 1 例(8.3%)。按 CT 病变形态特点统计,局限或多散发磨玻璃样影 7 例(58%),斑片影 2 例(8%),结节 3 例(25%),另有伴随结节和实变出现各 1 例。

综合临床特征和影像学表现,判定 1 例为轻型患者(8%),11 例为普通型患者(92%),无重型或危重型患者,如表 2 所示。

实验室检查中白细胞计数正常 9 例(90%)或降低 1 例(10%),淋巴细胞计数正常 8 例(73%)或降低 3 例(27%),C 反应蛋白正常或升高,红细胞沉降速率正常。

根据流行病学史将患者分为四组:第一组,院内获得性交叉感染;第二组,家庭聚集性感染;第三组,散发个例;第四组,流行病学病史不明确。12 名确诊患者的流行病学史、临床症状和重要事件在时间轴上的汇总如图 1 所示。自 2020 年 2 月 10 日起至今,南京大学医学院附属鼓楼医院未见新发病例。

第一组院内获得性交叉感染的三名患者为同

表2 12名确诊 COVID-19 患者的临床特征和胸部 CT 信息

Table 2 Clinical and imaging characteristics of 12 patients with confirmed COVID-19

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	平均值
年龄(岁)	30	31	27	61	59	64	41	32	56	54	62	34	47
体温(°C)	38.3	37.8	NA	36.2	37.8	38.7	37.9	37.5	37.6	NA	37.5	39.1	37.8
性别	男	女	男	男	女	男	女	男	女	男	女	男	男/女 7/5
临床表现													阳性 比例
咳嗽	+	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	33%
肌肉酸痛	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	17%
乏力	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8%
咽痛	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	17%
胸闷	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	17%
消化道症状	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0%
其他	鼻塞流涕												畏寒
咽拭子病毒 核酸检测	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100%
CT 征象													平均值 (个)
病变主要类 型	磨玻璃样 斑片影	磨玻 璃影	实变与 斑片影	结节 样影	磨玻 璃影	磨玻 璃影	结节样与 磨玻璃影	无	结节 样影	网格与 斑片影	大片磨 玻璃影	大片磨 玻璃影	
病变数目 (个)	10	1	11	4	1	5	20	0	1	4	2	1	5
临床分型	普通型	普通型	普通型	普通型	普通型	普通型	普通型	普通型	普通型	普通型	普通型	普通型	

一家医院的医务人员,分析他们的病史对疫情稳定后偶发病例在就诊过程中出现院内交叉感染的防控有借鉴意义。患者①和患者②是同事,也是夫妻,存在长时间的近距离接触:患者①最早于2020年1月20日出现发热、乏力、咳嗽的症状,持续至1月28日就诊;患者②无明显自觉症状,在患者①就诊后自我排查,最终确诊被感染;二人曾于2020年1月23日至27日间前往江阴过春节。患者③是与二人在同一科室的同事,因从2020年1月28日起干咳三天,于2月1日就诊,无其他症状,自述曾于2019年12月19日至21日前往武汉开会。最终三人的咽拭子病原体的核酸检测结果均为阳性。胸部CT检测均有阳性病灶:患者①的肺部阳性病变计数为10个磨玻璃样斑片影,患者

②有一个磨玻璃样斑片样影,患者③的阳性病灶共有11个,主要为实变与斑片样影。

三个院内交叉感染患者的CT图像($n=3$)如图2所示,CT上显示肺部无病变(图2a)或一侧肺出现分布在肺外周带的结节状影以及主要磨玻璃斑片影并伴部分实变(图2b),符合进展期影像学表现(图2c)。这三人虽然都是年轻人,也都属于普通型患者,但存在影像学上的特征差异:最先出现症状的患者①,以双肺散在肺外周带的多发磨玻璃样斑片影为主要特征(图2d),随后被感染的患者②(同事/妻子)呈右肺上叶尖后段的磨玻璃影(图2e),但是另一同事(患者③)却以右肺实变病(图2f)为主。

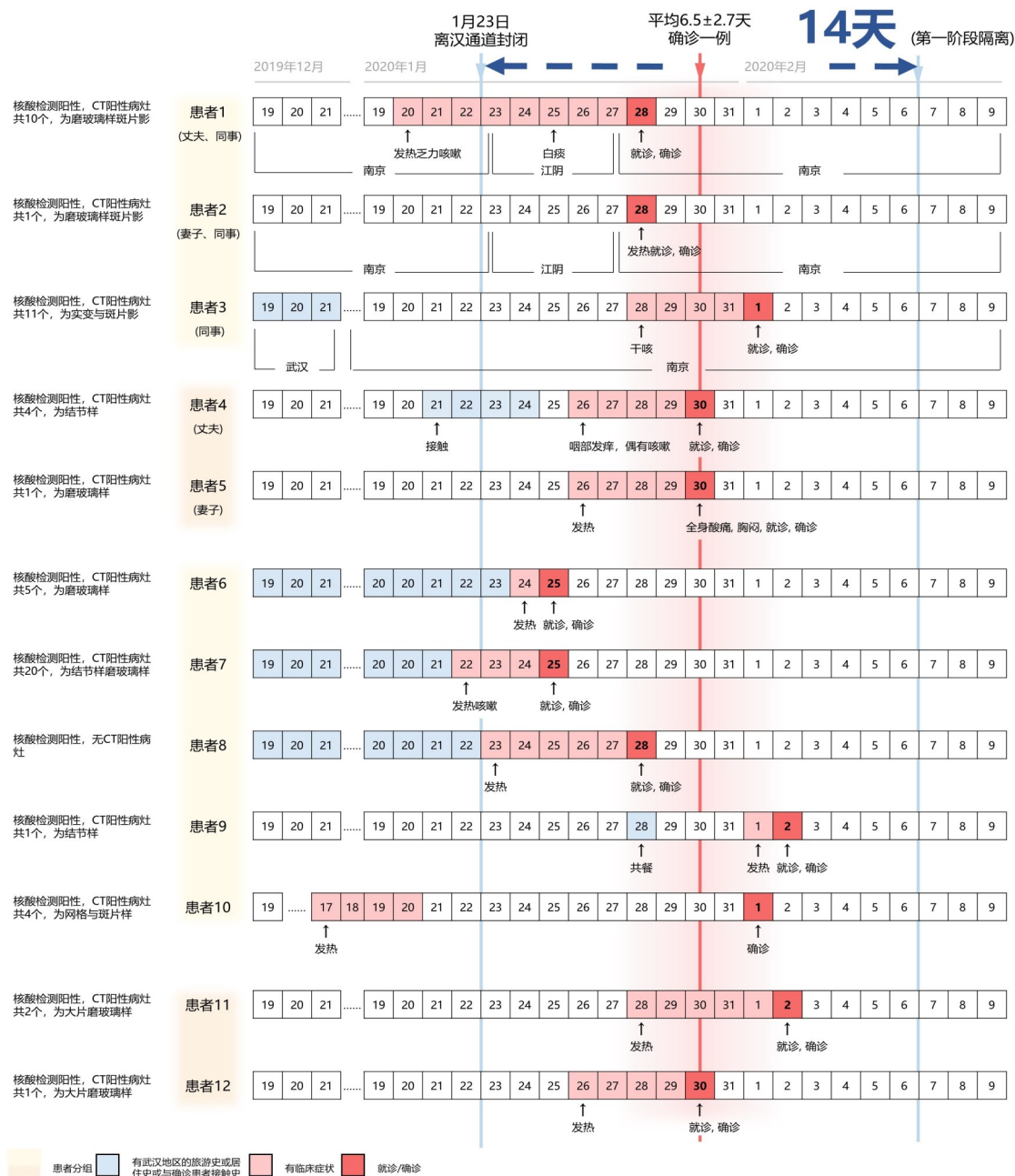


图1 12名确诊患者的流行病学史、临床症状和重要事件在时间轴上的汇总

Fig. 1 The timeline of symptoms onset of the 12 infection confirmed patients and important issues

3 讨论

3.1 COVID-19呈现院内获得性和家族聚集性的特点且发病和传播方式隐匿 SARS-CoV-2与SARS同属^[2,5],本研究发现此次疫情的发病和传

播方式都是隐匿的.例如,第一组院内获得性交叉感染的三名患者中,患者①出现症状最早,低热38℃持续八天,于2020年1月28日与其妻子兼同事(患者②)共同接受胸部CT扫描,均呈肺炎征象.患者③与二人处同一科室,虽然在2019年

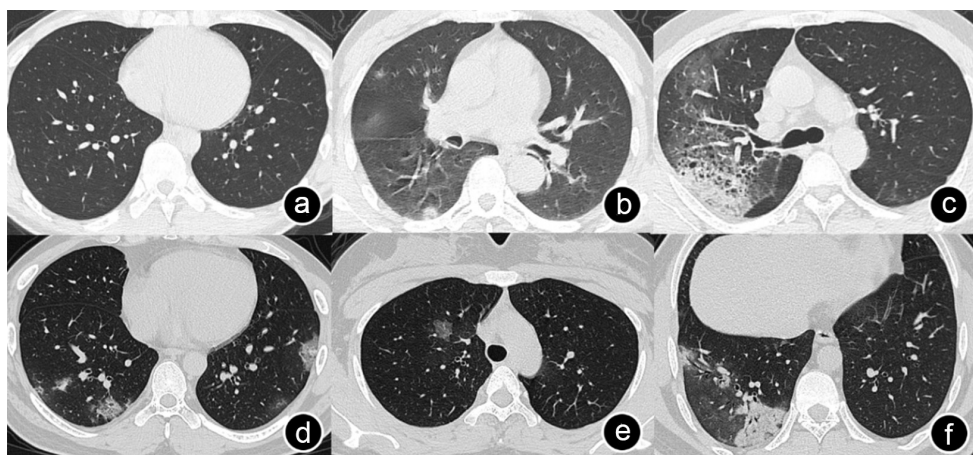


图2 第一组患者的胸部CT影像

Fig. 2 Chest CT imaging of Group 1

12月19日至21日有武汉疫区旅行史,但直至2020年1月28日才出现咳嗽,时间跨度过大,超过目前对本疾病所认知的14天潜伏期。故,本研究不能认定是患者③将病原体从武汉携至南京,并且在没有任何症状和体征的条件下,将病毒传染给了患者①和患者②。有趣的是,在详细追问病史后,了解到患者①作为术前医生,曾与需进行手术的患者亲属(已确认为病毒携带者)近距离交谈,可能在不自觉的情况下被感染。经过一段潜伏期后患者①首先出现症状,并在其不自觉的前提下,将病毒传染了其他同事(患者②和③)。

目前,在国内疫情趋向稳定后各行各业逐渐恢复正常运行,但偶发病例仍在继续出现,所以各级医院应保持警惕,尽早追踪患者的流行病史,预防院内交叉感染^[3]。

3.2 以关闭离汉通道为代表的各层级切断传染途径的工作已经对流行病学发病规律产生了影响 本研究收集的12例患者的发病时间点均在2020年1月23日以后,和离汉通道的关闭时间相距(6.5 ± 2.7)天,发病时间符合诊疗指南中14天潜伏期的预期和规范。令人欣慰的是,自2020年2月2日起至今,本院再未收治到新的确诊患者(如图1所示),这也许表明各层级切断传染途径的工作,已经对原先报道的短时间内迅速增多的流行病学发病规律产生了影响。

3.3 COVID-19的临床特征和影像表现与现行的诊疗指南基本相符 临床上12位患者均未有

腹泻或其他腹部症状或体征,和诊疗指南(试行第五版)中给出的新冠肺炎的症状比较,体征和实验室检查得到的数据都是非特异性的^[4,6],12名患者总体生命体征均平稳,血常规多正常,总体上符合诊疗指南的标准。从临床实际角度来看,实验室检查项目的结果缺失严重,表明临床医生在实际操作时可能由于情形紧急而略过了一些步骤,这种情况可作为修订后续新版诊疗指南的参考依据,以删减或精简不必要的繁琐的检查项目。

根据现行的诊疗指南,目前新冠肺炎在临床上分为四种类型,即轻型、普通型、重型、危重型^[4]。本研究收治的患者只涉及轻型和普通型两类。由于新冠肺炎的集中爆发和患者咽拭子病原体核酸RT-PCR的检测结果假阴性频出,胸部CT已成为一个重要的筛查和分流手段。在“疑似病例”的筛查中,胸部CT的诊断价值高、扫描时间短,在快速确定“疑似病例”并启动医学观察和隔离措施中可发挥巨大作用。

根据对12个病例的影像学观察,早期影像学表现多见。单肺病变和双肺多发病灶的患者均有六例。肺部病变主要分布于中、外肺野盒胸膜下区,主要呈小斑片磨玻璃影、实变、结节状、磨玻璃阴影与空气潴留并存所引起的“马赛克”征^[7]。四例患者有进展期影像学表现,即两肺多有磨玻璃斑片或实变灶,由胸膜下向中央进展,实变灶出现几率较早期病变增高,可见“反晕征”,并伴有小叶间隔增厚。但结合临床症状和体征以及实验室检

查,这些患者仍属于普通型^[4].重症期影像学表现未出现.不典型影像学表现一例,即虽未见明显的肺部病变,但咽拭子病原体核酸 RT-PCR 的检测结果却呈阳性,此类感染者可能成为疫情传播的潜在来源,相应病例的流行病学意义需进一步研究.以上各类肺部表现和已有的报道类似^[8].从现有病例来看,南京地区以轻症患者为主,符合诊疗指南(试行第五版)对湖北省内和省外区分应对和处理的指示^[4].

4 结 论

本研究表明,COVID-19 在医院交叉感染、家庭及城市间传播的现象依然存在.从目前接诊所有患者的样本和影像学特征来看,强制切断传染途径的措施是有效的.同时,在临床工作中,本研究映证了现行的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)》的可行性和有效性,但部分实验室检查项目有待精简.另外,胸部 CT 可以实现快速并准确的诊断,其应用价值和在诊疗指南中的地位应适当提升.

本研究涉及的患者是江苏省南京市规模最大的定点救治单位之一的所有阳性病例,但依旧存在样本量偏小的不足.因此,本研究数据尚不足以支持在时间、空间、病原学和临床数据的综合分析,有待在后续的工作中进一步开展研究.

致 谢 感谢所有奋斗在一线的医务工作者们,一切向好的现在离不开你们的努力.

参考文献

- [1] 武汉 10 时起暂时关闭机场火车站离汉通道. <https://www.shobserver.com/journal/2020-01-23/getArticle.htm?id=286832>, 2020-01-23.
- [2] Huang C L, Wang Y M, Li X W, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 2020, 395 (1022):497-506.
- [3] Chan J F W, Yuan S, Kok K H, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet*, 2020, 395 (10223):514-523.
- [4] 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)解读. http://www.gov.cn/zhengce/2020-02/05/content_5474852.htm, 2020-02-05.
- [5] Li Q, Guan X H, Wu P, et al. Early transmission dynamics in wuhan, China, of novel coronavirus - infected pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 2020, 382(13):1199-1207.
- [6] 新型冠状病毒肺炎的放射学诊断:中华医学会放射学分会专家推荐意见(第一版). *中华放射学杂志*, 2020, 54:E001.
- [7] Song F, Shi N, Shan F, et al. Emerging coronavirus 2019-nCoV pneumonia. *Radiology*, 2020:200274.
- [8] Wang D W, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus - infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA(The Journal of the American Medical Association)*, 2020, doi:10.1001/jama.2020.1585.

(责任编辑 杨可盛)