

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2023.22.016

中西医结合治疗长期生存心脏移植患者合并新型冠状病毒感染（重型）1 例

薛崇祥^{1,2}, 张艳娇², 陈颖¹, 周丹妮³, 王兵⁴, 孙郡⁵, 周凌¹,
田传奎¹, 赵雪菲², 程金波⁶, 李修洋², 肖冬⁷✉



1. 北京中医药大学, 北京市朝阳区北三环东路 11 号, 100029; 2. 中国中医科学院广安门医院; 3. 甘肃中医药大学; 4. 新疆医科大学附属中医医院; 5. 长春中医药大学附属医院; 6. 陆军军医大学附属第二医院; 7. 新疆维吾尔自治区人民医院

[摘要] 报告 1 例长期生存心脏移植患者合并新型冠状病毒感染（重型）的中西医结合治疗过程。患者治疗中始终予西医积极对症治疗，中医药治疗历经益气补中、健脾化痰，通阳散结、祛湿化痰、活血化瘀，最终以回阳救逆、化痰利水、活血通络为主要治则，予破格子龙宣白承气汤加减收功。总结治疗经验，免疫抗排斥方案的及时调整、以抗新型冠状病毒为主导的多种抗感染药物联合运用、心肾功能保护以及中医药的联合使用，在整个治疗过程中发挥了重要作用。因病例罕见，其中医辨证诊治及中医药使用、免疫抑制剂的启动时机及后续监测思路值得借鉴。

[关键词] 新型冠状病毒感染；重症；心脏移植；破格子龙宣白承气汤

成人心脏移植术后中位生存期约为 12.5 年，且女性生存期长于男性，而更长期的生存患者较为罕见^[1]。由于长期免疫抑制治疗及其伴发的临床合并症等因素，实体器官移植受者感染新型冠状病毒后预后更加不良。一项 Meta 分析结果^[2]提示，实体器官移植受者合并新型冠状病毒感染（coronavirus disease 2019, COVID-19）的全因病死率为 18.6%；亦有文献综述^[3]报道该率可达 13%~30%。其中心脏移植受者合并 COVID-19 的病死率达 25%~33.3%，远高于肾移植和肝移植受者^[4-5]。因此，实体器官移植受者属于 COVID-19 不良预后高风险人群，具有更高的重症化率和病死率，但其具体原因仍有待更多研究予以明确。本案是国家新型冠状病毒医疗救治专家组采取中西医结合治疗手段成功救治的一例长期生存心脏移植合并重型 COVID-19 患者，现将其病程进展及讨论意见进行整理，并对其用药经验进行总结，以期临床诊治此类患者提供借鉴。

1 病历介绍

患者，男，58 岁，2022 年 11 月 6 日初诊。主诉：心脏移植术后 19 年余，咳嗽伴咯痰、流涕 15 天。流行病学：未接种新型冠状病毒疫苗；多次新型冠状病毒核酸 Ct 值波动（O 基因 25.54~33.46，N 基因 24.20~33.44）。

既往史：患者 2003 年 3 月 4 日因扩张性心肌病恶化进展至终末期而行同种异体心脏移植术，术后心功能状态恢复良好，长期口服免疫抑制剂抗排斥治疗。具体方案：环孢素 A 75 mg，每日 2 次；吗替麦考酚酯胶囊 500 mg，每日 2 次；醋酸泼尼松片 5 mg，每日 1 次。2006 年首次出现排斥反应，左室射血分数（LVEF）降低至 50% 以下，经强心、抗排斥治疗后恢复良好。2021 年 8 月因心力衰竭再次入院，LVEF 40%，肺动脉压增高至 40 mmHg，监测环孢素血药浓度 147 ng/ml，冠状动脉 CT 示双侧冠状动脉明显钙化斑块，无明显狭窄，无双房增大，未行心肌活组织检查及冠状动脉造影，经纠正心力衰竭治疗后症状明显缓解。2022 年 1 月复查心脏超声，LVEF 52%，肺动脉高压，估测 38 mmHg。2021 年 2 月患者因面部肿瘤（1.5 cm×1.2 cm）行

基金项目：国家重点研发计划(2021YFE0201100, 2022YFC0868300)；
新疆维吾尔自治区重大科技专项(2020A03004)

✉ 通讯作者: liuqi7577@sina.com

肿瘤切除术，术后病理示鳞状细胞癌。慢性肾功能不全病史（具体诊断时间不详），患者未重视，长期未予治疗，入院前基础血肌酐 $140 \mu\text{mol/L}$ 。

现病史：2022 年 10 月 23 日患者无明显诱因出现咳嗽、咯痰，痰色黄，流涕，恶心，纳差，乏力，伴全身肌肉酸痛不适，检测新型冠状病毒核酸阳性，新型冠状病毒抗体 IgG/IgM（-）。后症状逐渐加重，于 2022 年 11 月 6 日收入院。入院时指尖血氧饱和度 93%（未吸氧）。胸部 CT 示：两肺多发斑片、团片状磨玻璃影；心脏移植术后改变，心影增大，心包增厚，肺动脉干增宽，主动脉管壁及冠脉走行区多发钙斑；右侧胸腔少量积液。患者胸部 CT 影像如附图 1 所示（请扫描本文二维码获取）。血常规：白细胞计数（WBC） $3.21 \times 10^9/\text{L}$ ，中性粒细胞百分比（N）61.8%，淋巴细胞百分比（L）0.42%；C 反应蛋白（CRP）71.21 mg/L，降钙素原（PCT）14.59 ng/ml。心肌标记物：超敏肌钙蛋白 I（hs-cTnI）0.054 ng/ml，肌钙蛋白 T（cTnT）0.053 ng/ml；脑钠肽（BNP）2011 pg/ml。诊断：新型冠状病毒感染（重型）。治疗予头孢哌酮舒巴坦注射液（3 g 加入 100 ml 生理盐水静脉滴注，每日 2 次）抗感染，予阿兹夫定片（空腹整片吞服，每次 5 mg，每日 1 次）、连花清瘟胶囊（口服，每次 4 粒，每日 3 次）抗病毒，宣肺止嗽合剂（口服，每次 20 ml，每日 3 次）镇咳平喘，配合吸氧、拍背化痰等支持治疗。经治疗后患者胸闷、憋气未见明显缓解，食欲欠佳，电解质离子检测结果提示紊乱。

2022 年 11 月 10 日患者病情进一步加重，出现高热伴严重胸闷、气促，肾功能恶化，出现高钾血症合并代谢性酸中毒，遂停用阿兹夫定片。心电图示：心房扑动，左前分支阻滞，ST-T 段轻度改变。心脏超声示：左房内径 54 mm，右房内径 68 mm，右室内径 20 mm，肺动脉内径 26 mm，左室后壁厚度 10 mm，LVEF 50%。2022 年 11 月 11 日患者体温 38.8°C ，复查胸部 CT 示（见附图 1，请扫描本文二维码获取）病毒性肺炎较前次 CT 结果进展，左侧新发胸腔积液；感染指标明显恶化，血常规：WBC $9.04 \times 10^9/\text{L}$ ，N 91.6%，L 0.42%；CRP 71.21 mg/L，PCT 14.59 ng/ml。血气分析（面罩吸氧浓度 35%）：pH 7.38，二氧化碳分压 22 mmHg，氧分压 73 mmHg，乳酸 0.65 mmol/L，碳酸氢根离子 13 mmol/L；氧合指数 208 mmHg；凝血指标：血浆纤维蛋白原 4.58 g/L，D-二聚体 0.243 mg/L。随

机环孢素 A 药物浓度 91.4 ng/ml。双下肢血管超声示：左下肢肌间隙静脉血栓形成，双下肢动脉斑块形成。心肌标记物：hs-cTnI 0.221 ng/ml，cTnT 0.97 ng/ml，BNP 3956.5 pg/ml。转入重症监护室，停用所有口服免疫抑制剂，邀请专家会诊，调整为甲泼尼龙（40 mg，静脉滴注，每日 1 次）抗炎治疗，予高流量吸氧（35%~40%，流速 35 L/min）、俯卧位通气、吸痰引流改善通气状态，抗生素升级为美罗培南（静脉滴注，每次 0.5 g，每 12 小时给药 1 次），加用新活素（500 U，持续静脉滴注）联合沙库巴曲缬沙坦钠片（口服，每次 25 mg，每日 2 次）改善心力衰竭、减轻心脏前后负荷，低分子肝素钠（皮下注射，每次 4250 IU，每 12 小时 1 次）预防性抗凝，中成药及其他治疗用药同前。

2022 年 11 月 13 日患者于当地医院寻求中医药治疗。刻下症见：咳嗽，无咯痰，食欲减退，流质饮食，全身乏力，心悸、胸闷、憋气，大便量少、隔日 1 次，小便正常。舌质暗、苔白腻，脉沉滑。患者舌象如附图 2 所示（请扫描本文二维码获取）。中医诊断：疫病，虚劳（肺脾气虚、痰湿内阻证）；治法：益气补中，健脾化痰；予香砂六君子丸加减治疗，处方：木香 6 g，砂仁 6 g，法半夏 12 g，陈皮 6 g，党参 20 g，麸炒白术 15 g，茯苓 20 g，炙甘草 10 g，黄芪 30 g，麦芽 30 g，炒山楂 15 g，藿香 9 g，川贝母 10 g，桔梗 9 g。5 剂，水煎服，每日 1 剂，早晚分服。停用连花清瘟胶囊、宣肺止嗽合剂，西医方案停用新活素，余治疗用药同前。

2022 年 11 月 18 日二诊：复查新型冠状病毒双抗阳性。2022 年 11 月 15 日后患者体温及感染指标检测均下降，体温 36.7°C ，血常规：WBC $7.74 \times 10^9/\text{L}$ ，N 93.3%，L 0.16%；CRP 10.52 mg/L，PCT 1.55 ng/ml；指尖血氧饱和度 99%~100%，氧合指数 366~452 mmHg。2022 年 11 月 17 日再次复查胸部 CT 结果显示双肺磨玻璃影较前明显吸收减少，右肺下叶新发条片状实变（见附图 1，请扫描本文二维码获取）；肾功能检测各指标均较前好转，肝功能正常。刻下症见：面色晦暗、虚浮，偶有口苦，咳嗽，咯少量白痰，食欲差较前改善，胸闷心悸较前好转，大便量少、软便，隔日一行，小便不畅，夜尿 2 或 3 次。舌暗淡胖大伴有齿痕，舌苔淡黄、厚腐腻，脉沉滑。辨证：脾虚痰湿，瘀血内阻；治法：通阳散结，祛湿化痰，活血化痰；予瓜蒌薤白半夏汤合桂枝茯苓丸加减，处方：瓜蒌 30 g，薤白 10 g，法半夏 10 g，桂枝 10 g，茯苓 15 g，桃

仁 15 g, 牡丹皮 15 g, 黄芪 30 g, 当归 10 g, 盐知母 10 g, 北柴胡 10 g, 黄芩 10 g, 桔梗 10 g, 党参 10 g。服药当天查心肌标记物: hs-cTnI 0.121 ng/ml, cTnT 0.065 ng/ml, BNP 2343 pg/ml, N 末端 B 型利钠肽前体 (NT-proBNP) 17 274 pg/ml。上方仅服 1 次, 18 日晚国家新型冠状病毒医疗救治专家组专家会诊后辨证为寒湿内闭、心肾阳衰, 治以回阳救逆、化痰利水、活血通络, 予破格子龙宣白承气汤加减, 处方: 生晒参 15 g, 黑顺片 30 g, 干姜 30 g, 瓜蒌 30 g, 葶苈子 30 g, 车前子 30 g (包煎), 地龙 30 g, 大腹皮 9 g, 淫羊藿 15 g。5 剂, 每日 1 剂, 水煎早晚分服。西药在上诊治疗方案基础上加用奈玛特韦片/利托那韦片 (口服, 300 mg+100 mg, 每 12 小时 1 次, 连续 5 天), 输注丙种球蛋白 (静脉滴注, 每次 10 g, 每日 1 次) 及康复者恢复期血浆 (单次静脉输注 300 ml)。

2022 年 11 月 24 日三诊: 患者可自主行走, 发热、咳嗽等症状基本缓解, 饮食可, 大便通畅, 黄色软便, 每日一行。舌淡胖、苔微薄黄, 脉滑。实验室检测指标基本恢复正常 (WBC $5.84 \times 10^9/L$, N 62.9%, L 23.7%; CRP 0.58 mg/L, PCT 0.28 ng/ml; hs-cTnI 0.018 ng/ml), 但新型冠状病毒核酸检测仍为阳性。后续中药治疗在破格子龙宣白承气汤基础上随证加减, 煎服法同前; 西医治疗调整为低流量吸氧 (氧流量 2~3 L/分), 停用美罗培南、丙种球蛋白, 余治疗同前。12 月 2 日, 监测新型冠状病毒核酸转阴, 病情平稳, 可自主活动, 转普通病区, 停甲泼尼龙, 予小剂量环孢素 A (口服, 每次 25 mg, 每日 2 次)、吗替麦考酚酯胶囊 (口服, 每次 500 mg, 每日 2 次)、醋酸泼尼松片 (口服, 每次 5 mg, 每日 1 次) 抗排异, 小剂量比索洛尔 (口服, 每次 1.25 mg, 每日 1 次) 控制心率, 间断低流量吸氧, 维持血氧饱和度 98%~100%。12 月 10 日经专家组会诊符合出院标准, 同意出院, 患者无新发症状及不良反应。因患者属心脏移植后, 有关排异反应指标仍持续监测。

2 讨论

2.1 免疫抑制剂用药方案的调整及监测

移植术后患者需长期口服免疫抑制剂, 但免疫抑制剂的使用会妨碍 COVID-19 的治疗, 而且在治疗期间停用免疫抑制剂存在排异风险, 因病例罕见, 故特对该案免疫抑制剂的用药进行讨论, 以期后续此类患者的用药提供依据。

研究表明, 无论既往是否有心血管疾病, COVID-19 患者都可能出现心脏受损与肌钙蛋白升高, 而对于心脏移植患者更会产生不利影响^[6]; 同时长期免疫抑制人群较低病毒载量即可触发 COVID-19, 并使感染后的患者免疫控制效果不充分^[7]。因此, 心脏移植患者的免疫问题成为 COVID-19 治疗的难点。在心脏移植术后免疫抑制剂的使用上, 常规方案为吗替麦考酚酯胶囊、环孢素、激素三联方案, 因此方案抑制患者免疫功能, 故导致患者的新型冠状病毒核酸检测长期不能转阴。从移植免疫安全的角度, 病程中监测该患者环孢素浓度尚未达到维持浓度 100 ng/ml, 淋巴细胞总数明显下降, 而淋巴细胞减少是 COVID-19 重症的危险因素^[7], 因涉及新型冠状病毒感染危险因素, 故从小剂量逐渐加量启动免疫抑制剂治疗, 同时密切监测患者的各项指标。考虑到本案患者心脏损伤风险, 遵全国西医专家会诊结论, 患者在病情平稳后已尽快恢复免疫抑制剂的使用。从心脏功能监测的角度来看, 长期应用免疫抑制剂后突然停用造成的心肌损伤或与肌钙蛋白升高也有关系, 但目前尚缺少相关研究证实。该患者既往存在心脏功能减退, 通过药物维持恢复心功能, 然而一旦感染, 心脏功能显然处于临界状态, 对心脏的损害是致命性的, 因此感染控制后需要进一步评估患者的心脏功能, 定期监测 NT-proBNP、hs-cTnI 等心功能指标。

2.2 中医药治疗方案的调整及思考

从中医学角度分析, 本案以咳嗽, 食欲减退, 流质饮食, 全身乏力, 心悸、胸闷、气憋为主要临床表现, 当地医院认为肺病及脾、脾失健运, 脾胃之气衰弱。《脾胃论》云: “脾胃不足, 不同余脏, 无定体故也, 其治肝、心、肺及肾有余不足, 或补或泻, 唯益脾胃之药为切。”脾胃之盛衰对肝、心、肺及肾四脏皆有影响, 脾胃功能衰败, 则无以荣养他脏。患者长期罹患多种疾病, 尤其以心脏移植术后长期口服免疫抑制剂, 正气积损既久, 故考虑以顾护脾胃为先, 用药以香砂六君子丸健脾和胃、理气化痰、行气止痛。然“急则治其标”, 该案患者实属心肺急症, 病位在心肺, 全院士提出此戾气属“寒湿”^[8], 非可缓缓图之, 故从脾胃论治恐难达急救之效。患者心肺已虚, 再加受邪, 终致邪气内陷心脉、呈本虚标实之态。从症状分析, 患者外感寒湿疫毒, 寒湿邪出膜原, 发于太阴, 阻遏肺气, 故见咳嗽。《灵枢·经脉》曰: “肺手太阴之脉, 起于中焦, 下络大肠, 还循胃口, 上膈属肺。”肺与脾

胃经脉相通,寒湿发于足太阴脾经,关乎中焦,脾胃失司,运化乏源,可见食欲减退、全身乏力。COVID-19虽有消化道症状,但寒湿疫毒为因、为本,脾胃相关症状为果、为标。二诊时患者经中西医结合救治后,心肺及消化系统症状稍好转,然而患者久病于心,心气心阳不足,加之疫毒闭肺,扰乱心脏功能,故见心悸、胸闷,舌质暗、苔淡黄厚腻,脉沉滑为夹湿夹痰夹瘀之象,故以顾护脾胃为本之治法未能逆转病情。

《素问·阴阳应象大论篇》曰:“阳盛则热,阴盛则寒。”COVID-19以寒湿伤阳为主线,疫毒闭肺,直中太阴,湿邪为病,弥漫三焦,阻遏阳气;年老体弱、心肺痼疾、免疫低下、免疫缺陷者感受寒湿戾气伤人尤重,极易至“闭”。寒湿戾气深入,邪气大盛,正气将脱。此期邪气闭塞于内,元气将脱于外,病情恶化,呼吸衰竭,终成喘脱危症。结合患者面色与舌脉,国家新型冠状病毒医疗救治专家组专家会诊后将患者辨证为寒湿内闭、心肾阳衰,原二诊方瓜蒌薤白半夏汤合桂枝茯苓丸温阳之力恐尚不足,遂调整为破格子龙宣白承气汤加减。破格子龙宣白承气汤全方温阳助火,重在元阳命门,使心肾相交;心本乎肾,心阳与肾阳相互温煦,可助人身之火。阳脱者,重用附子配以干姜;气脱者,重用人参。瓜蒌、大腹皮、葶苈子、车前子行气化痰利水。地龙为血络瘀阻之靶药^[9],COVID-19患者常出现D-二聚体升高伴血栓问题,往往已是络瘀、络损,损亦在肺络、心络,故用地龙取活血通络之法。考虑患者新型冠状病毒核酸长期阳性,停用免疫抑制剂的基础上,以益气温阳之法促进核酸快速转阴,除人参外,加用淫羊藿温补肾阳,激发正气,排毒外出。诸药合用,使阳气充、寒湿散、瘀络通,共奏扶正祛邪之功。患者服药后阳气得复,诸症向愈,核酸转阴,病情基本痊愈。

目前国内外对于长期生存心脏移植患者合并COVID-19的治疗和监测经验较少,免疫抗排斥方案的及时调整、以抗COVID-19为主导的多种抗感染药物联合运用、心肾功能保护以及中医药的联合使用,在整个治疗过程中发挥了重要作用。本案患

者的治疗过程是整合呼吸科、心脏血管外科、心血管内科、重症医学科和中医专家的宝贵临床经验和建议,对患者进行的全面多学科治疗,最终挽救患者生命、提高了患者的生存质量,可以称为中西医结合救治COVID-19重症患者的生动实践。

参考文献

- [1]KHUSH KK, CHERIKH WS, CHAMBERS DC, et al. The international thoracic organ transplant registry of the international society for heart and lung transplantation: thirty-sixth adult heart transplantation report-2019; focus theme: donor and recipient size match[J]. J Heart Lung Transplant, 2019, 38(10): 1056-1066.
- [2]RAJA MA, MENDOZA MA, VILLAVICENCIO A, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of current literature[J]. Transplant Rev (Orlando), 2021, 35(1): 100588. doi: 10.1016/j.trre.2020.100588.
- [3]AZZI Y, BARTASH R, SCALEA J, et al. COVID-19 and solid organ transplantation: a review article[J]. Transplantation, 2021, 105(1): 37-55.
- [4]RIVINIUS R, KAYA Z, SCHRAMM R, et al. COVID-19 among heart transplant recipients in Germany: a multicenter survey[J]. Clin Res Cardiol, 2020, 109(12): 1531-1539.
- [5]IMMOHR MB, BALLAZS C, HETTLICH V, et al. Heart transplantation in the era of corona virus disease 2019: impact of the pandemic on donors, recipients and outcome[J]. Clin Transplant, 2023: e14887. doi: 10.1111/ctr.14887.
- [6]SANDOVAL Y, JANUZZI JL, JAFFE AS. Cardiac troponin for assessment of myocardial Injury in COVID-19: JACC review topic of the week[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(10): 1244-1258.
- [7]CHEN G, WU D, GUO W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019[J]. J Clin Invest, 2020, 130(5): 2620-2629.
- [8]全小林,李修洋,赵林华,等.从“寒湿疫”角度探讨新型冠状病毒肺炎的中医药防治策略[J].中医杂志,2020,61(6):465-470,553.
- [9]王文洁,王敏,王蕾,等.运用态靶辨治理论治疗特发性间质性肺病经验[J].中医杂志,2022,63(22):2110-2113.

(下转第2367页)