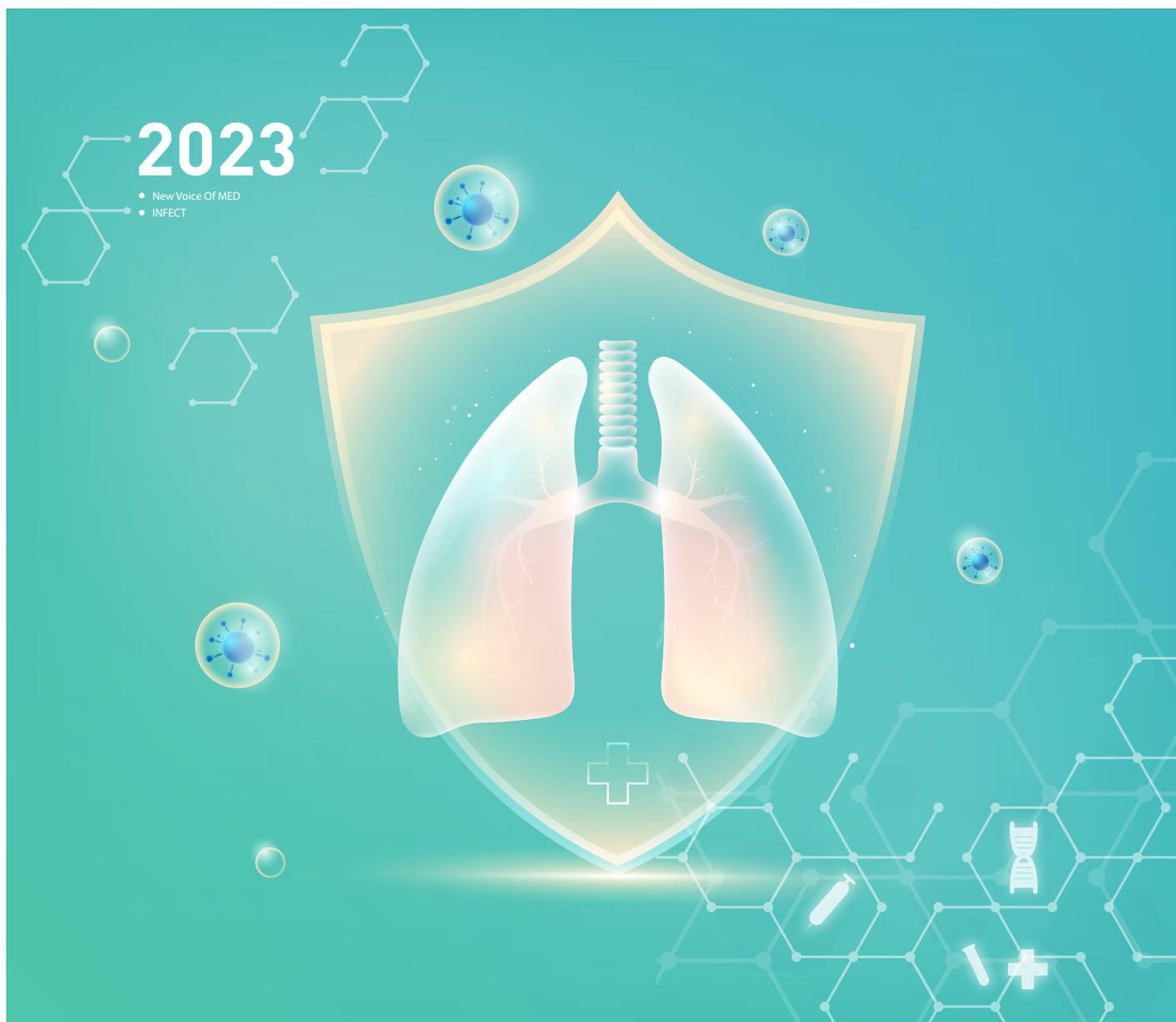


# NEWSLETTER



2023感染分册-新冠特刊



感染分册-新冠特刊  
INFECT



# CONTENTS

## 目录

### 一、长新冠的流行病学进展

1. 长新冠：主要发现、机制和建议.....01
2. COVID-19住院患者2年后的健康结局：一项纵向队列研究.....03
3. 长新冠患者中血脂异常发生的风险和负担：一项队列研究.....05

### 二、COVID-19患者中特殊人群的管理

1. 美国新冠大流行期间糖尿病患者死亡率升高.....07
2. 极度肥胖是伴有ARDS的重度COVID-19患者住院死亡率和长新冠患病率的强预测因素  
.....09
3. 免疫抑制患者中的SARS-CoV-2变体.....10

### 三、新冠抗病毒治疗的分子生物学及进展

1. 3CL蛋白酶的功能图谱揭示了其耐受性和高度保守位点.....11
2. 使用口服抗病毒药物对社区COVID-19患者住院风险的影响.....13
3. 在香港接受口服抗病毒药物治疗的COVID-19住院患者的病毒载量负荷反弹：一项全  
人群回顾性队列研究.....15

长新冠:主要发现、机制和建议<sup>[1]</sup>

长新冠是一种消耗性疾病，基于已有的数百项生物医学研究可知，长新冠会引起多个系统的疾病症状。据估计，全球至少6500万人患有长新冠，且这一数值日趋增长。近期，美国斯克里普斯研究所的Eric J. Topol研究团队针对长新冠的机制开展了研究，文章发表在《Nature Reviews Microbiology》(IF 78.29) 上，以下为文章的大概内容介绍：

新型冠状病毒感染 (COVID-19) 大流行是全球高度关注的重大突发公共卫生事件。因病毒快速频繁变异，流行株由最初的Alpha突变为Beta、Gamma、Delta，直到现在的Omicron。并且由于COVID-19大流行的持续以及反复感染的发生，相当一部分患者的多个器官和系统都会受到病毒的长期影响，即长新冠。

目前全球已有超过6.51亿例记录在案的COVID-19病例。据估计，长新冠在非住院COVID-19病例中的发病率为10-30%，在住院COVID-19病例中发病率为50-70%，在接种疫苗的COVID-19病例中发病率为10-12%。目前已有研究对长新冠的发病机制提出了几种假说 (图1)，包括机体组织中持续存在的免疫失调、微生物群失调、自身免疫的异常启动以及凝血机制的失衡等。

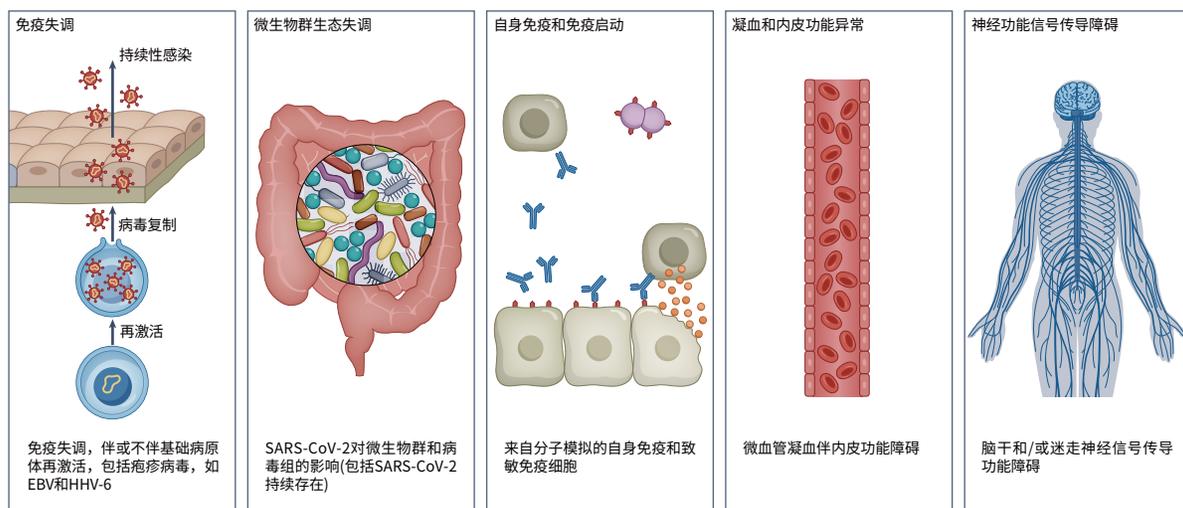


图1 长新冠发病机制的不同假说

长新冠作为一种累及多系统的疾病，许多患者出现了跨越多个器官系统的几十个症状。**不良结局 (图2)** 包括心脑血管疾病、2型糖尿病、肌痛性脑脊髓炎/慢性疲劳综合征和家族性自主神经异常等，严重影响了患者的日常生活和身心健康。

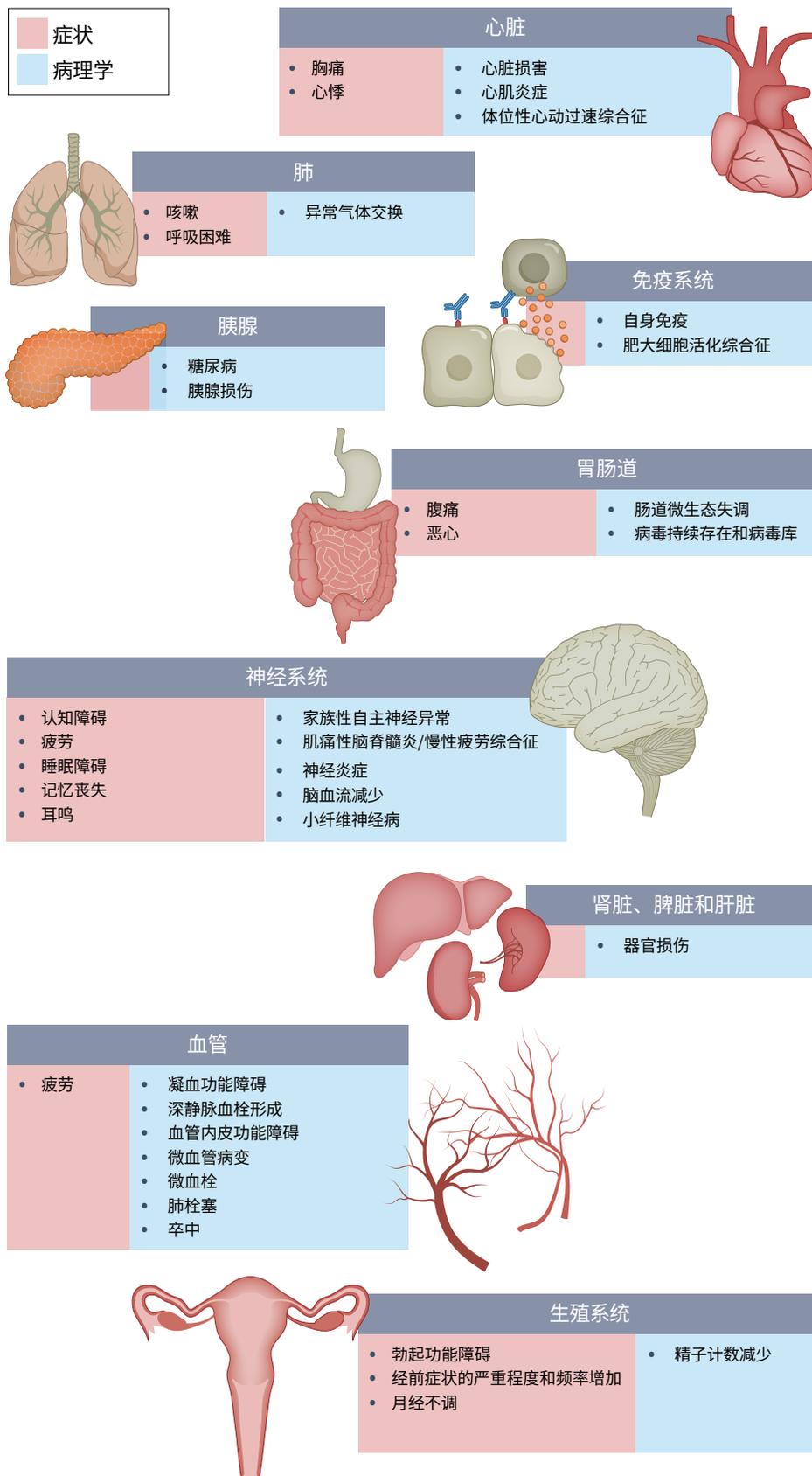


图2 长新冠症状及其对不同器官造成的病理性影响

尽管在长新冠方面的研究已经扩展且加速，但现有的研究不足以改善长新冠患者结局。为了确保充分应对长新冠危机，我们需要在现有知识的基础上进行研究，包括患者经验、医疗保健和研究人员的培训和教育、公共沟通活动以及支持长新冠研究和管理的稳健政策和资金。



## COVID-19住院患者2年后的健康结局：一项纵向队列研究<sup>[2]</sup>

长新冠自疫情爆发以来在各国普遍出现，并随着患者基数的不断扩大，对患者个体、家庭以及社会的负面影响逐渐显现，已成为一个不可忽视的公共卫生事件，也是目前国际社会高度关注的焦点和热点问题。中日友好医院曹彬教授团队所进行的研究旨在探究不同初始疾病严重程度的急性COVID-19感染后2年内医院幸存者的健康结局和康复状态，文章发表在《Lancet Respiratory Medicine》（IF 102.64）上，以下为文章的大概内容介绍：

该研究纳入了2020年1月7日至5月29日出院的因COVID-19住院的患者，对其出院2年后的健康情况进行评估。主要结果包括新冠症状、改良的英国医学研究委员会呼吸困难量表（mMRC）以及健康相关的生活质量（HRQoL）等。期间共有2469例COVID-19患者出院，1192例COVID-19幸存者在三次随访中完成了评估。最终匹配了1127对COVID-19幸存者 and 对照组（未感染新冠患者）。两组之间在年龄、性别和合并症方面未观察到显著性差异。

在2年的随访中，COVID-19幸存者至少存在一种普遍症状的人数显著高于对照组[736（65%） vs. 366（32%）； $P < 0.0001$ ]。与对照组相比，COVID-19幸存者在日常活动[27（2%） vs. 5（<1%）]、疼痛或不适[254（23%） vs. 57（5%）]以及焦虑或抑郁[131（12%） vs. 61（5%）]等方面存在更多问题，以及更低的中位生活质量自我评分（80.0 vs. 85.0； $P < 0.0001$ ）。此外，在住院期间接受更高级别呼吸支持的COVID-19幸存者，其发生肺弥散障碍、残余容量减少和总肺容量减少的比例显著更高。



表1 2年随访时COVID-19幸存者和非COVID-19患者的症状和健康相关生活质量比较

	2年随访时的COVID-19幸存者(N = 1127)	对照组(N = 1127)	P值
<b>常见症状</b>			
以下任何一种症状	736 (65%)	366 (32%)	<0.0001
睡眠困难	354 (31%)	153 (14%)	<0.0001
疲乏或肌无力	351 (31%)	55 (5%)	<0.0001
脱发	201 (18%)	94 (8%)	<0.0001
关节疼痛	202 (18%)	94 (8%)	<0.0001
心悸	174 (15%)	50 (4%)	<0.0001
头晕	164 (15%)	78 (7%)	<0.0001
咳嗽	108 (10%)	41 (4%)	<0.0001
头痛	110 (10%)	34 (3%)	<0.0001
咽喉痛或吞咽困难	94 (8%)	8 (1%)	<0.0001
肌痛	94 (8%)	9 (1%)	<0.0001
胸痛	91 (8%)	18 (2%)	<0.0001
嗅觉障碍	68 (6%)	4 (<1%)	<0.0001
皮疹	52 (5%)	4 (<1%)	<0.0001
食欲减退	35 (3%)	11 (1%)	0.0003
味觉障碍	33 (3%)	3 (<1%)	<0.0001
恶心或呕吐	29 (3%)	4 (<1%)	<0.0001
<b>mMRC 评分</b>	..	..	0.0004
0	980 (87%)	919 (82%)	..
≥1	147 (13%)	208 (18%)	..
<b>EQ-5D-5L 问卷</b>			
疼痛或不适	254 (23%)	57 (5%)	<0.0001
焦虑或抑郁	131 (12%)	61 (5%)	<0.0001
行动障碍	34 (3%)	41 (4%)	0.41
日常行动障碍	27 (2%)	5 (<1%)	<0.0001
个人护理问题	12 (1%)	4 (<1%)	0.045
EQ-VAS 评分*	80.0(70.0–90.0)	85.0 (80.0–90.0)	<0.0001

数据为中位数 (IQR) 或 N(%); mMRC = 改良的英国医学研究委员会呼吸困难量表

EQ-5D-5L = EuroQol 五维五级问卷; EQ-VAS = EuroQol 视觉模拟量表

\*使用 EQ-VAS 评估生活质量, 范围为 0 (可想象的最差健康状态) 至 100 (可想象的最佳健康状态)

**总的来说, COVID-19 幸存者在 2 年后的健康状况明显低于普通人群。因此, 迫切需要探索长新冠的发病机制, 并制定有效的干预措施, 以降低长新冠发生风险。**



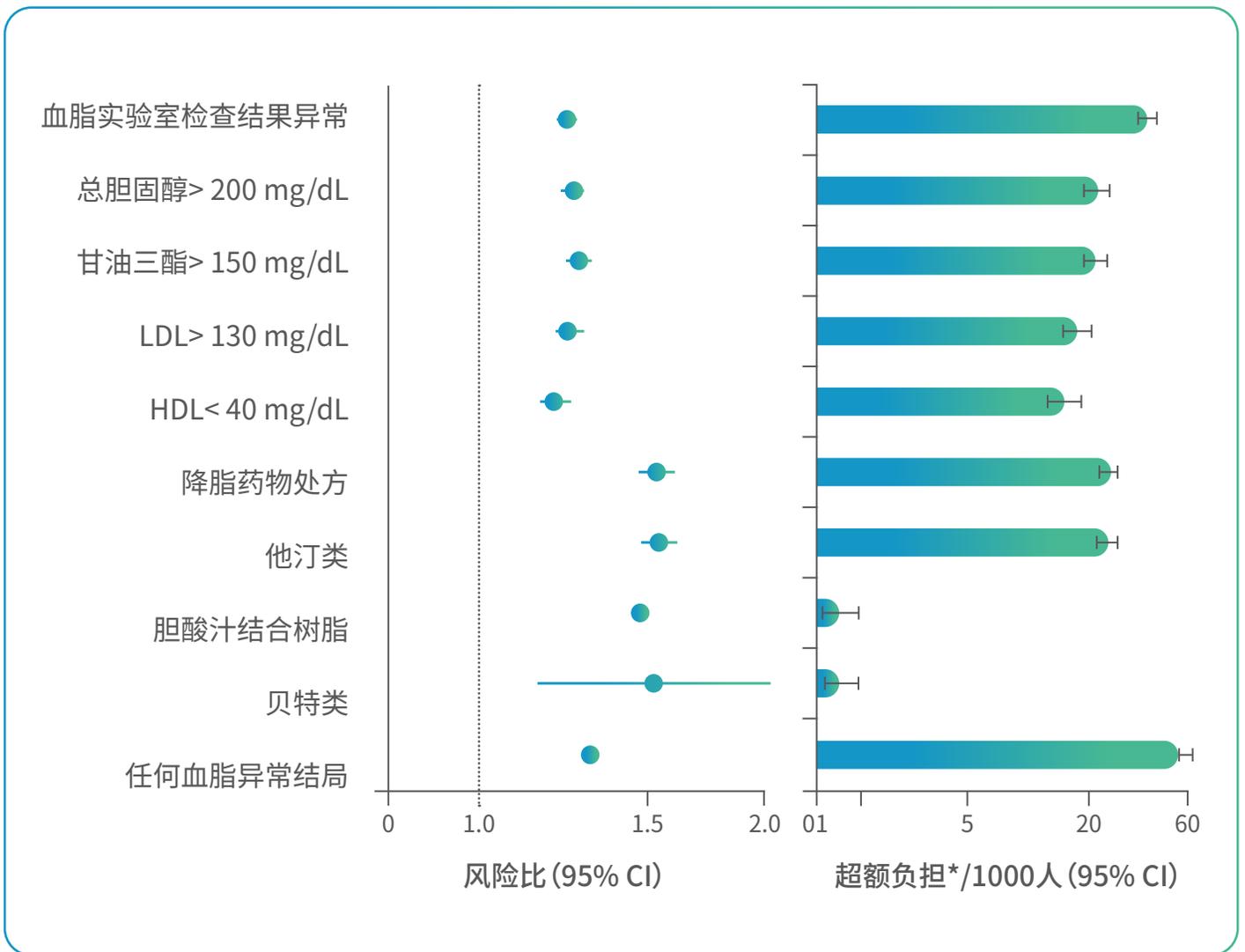
有证据表明，既往健康人群在感染COVID-19后，代谢组学和蛋白质组学、口腔和肠道微生物组以及脂质代谢均发生了实质性的改变，部分异常情况在COVID-19急性期后（即SARS-CoV-2感染后>30天）仍持续存在<sup>[4]</sup>。为评估长新冠患者血脂异常的情况及使用降脂药物的风险，圣路易斯医疗保健系统临床流行病学研究与发展中心的Ziyad Al-Aly教授等人从长新冠患者的血脂水平切入，针对其急性感染后是否发生血脂异常、使用降脂药物以及这些终点的综合结果风险和1年的负担展开研究。文章发表在《The Lancet Diabetes & Endocrinology》（IF 44.87）上，下文为该研究的大致介绍：

Ziyad Al-Aly教授等人所开展的该项队列研究基于美国退伍军人事务部的国家医疗保健数据库，建立了三组大型研究队列：①COVID-19队列（51919例），入组对象为COVID-19检测呈阳性，在2020年3月1日至2021年1月15日感染后30天内存活的患者；②同期对照队列（2647654例）未感染人群；③历史对照队列（2539941例），入组对象为2018年3月1日至2019年1月15日期间纳入数据库的未感染人群。在登记前，对照组无SARS-CoV-2感染记录，且三组队列的受试者均无血脂异常。随后，研究人员使用预定义和算法选择的高维变量进行逆概率加权来估计血脂异常、降脂药物使用风险和1年负担以及上述结局的复合终点。

研究结果显示，**与同期未感染对照队列患者相比，COVID-19队列患者在感染急性期后1年内发生血脂异常的风险和负担增加**，包括总胆固醇>200mg/dL[风险比（HR）：1.26，95% CI：1.22-1.29；负担：22.46，95% CI：19.14-25.87/1000人/年]、甘油三酯>150mg/dL（HR：1.27，95% CI：1.23-1.31；负担：22.03，95% CI：18.85-25.30）、低密度脂蛋白（LDL）>130mg/dL（HR：1.24，95% CI：1.20-1.29；负担：18.00，95% CI：14.98-21.11）、高密度脂蛋白（HDL）<40mg/dL（HR：1.20，95% CI：1.16-1.25；负担：15.58，95% CI：12.52-18.73）。



异常血脂结果复合终点的风险和负担分别为1.24 (95% CI: 1.21-1.27) 和39.19 (95% CI: 34.71-43.73)。另外, 降脂药物使用的风险和负担也发生增加 (HR: 1.54, 95% CI: 1.48-1.61; 负担: 25.50, 95% CI: 22.61-28.50)。任何血脂异常结局 (实验室检查异常或降脂药物使用) 复合终点的风险和负担分别为1.31 (95% CI: 1.28-1.34) 和54.03 (95% CI: 49.21-58.92)。COVID-19急性期后, 上述结局的风险和负担随着COVID-19急性期的严重程度分级 (是否住院或入住重症监护室) 增加而增加。



条形的长度表示1年期间每1000人的超额负担\*  
 超额负担: 1年内每1000名参与者中COVID-19感染组和对照组的负担差异

图3 与同期对照队列相比, COVID-19感染急性期后血脂异常发生风险和1年负担

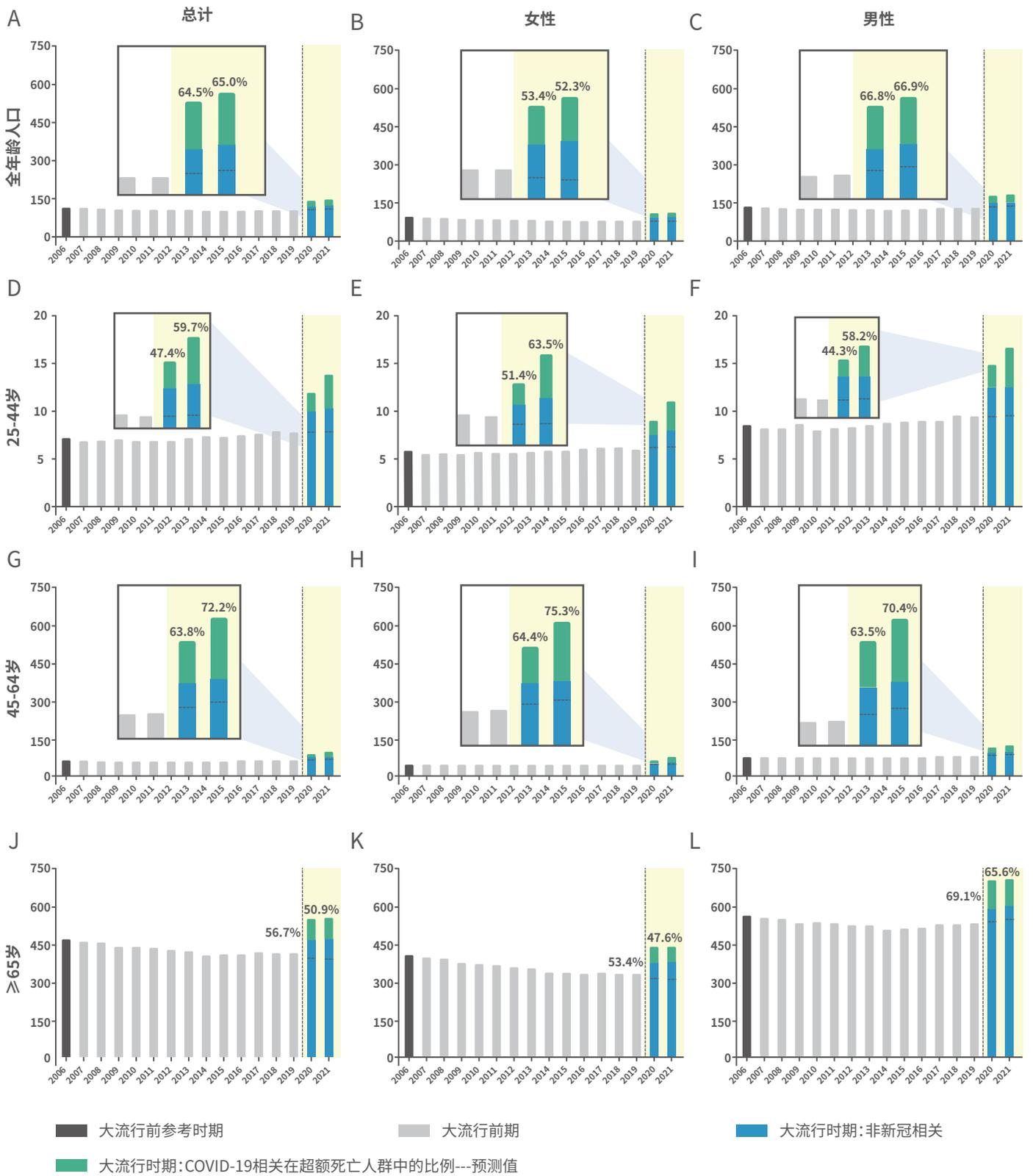
**综上, COVID-19感染急性期后发生血脂异常、使用降脂药物的风险和1年负担均增加, 这提示COVID-19患者急性期后的管理应关注血脂异常。**

美国新冠大流行期间糖尿病患者死亡率升高<sup>[5]</sup>

糖尿病 (Diabetes mellitus, DM) 是COVID-19的高危风险因素, 反之, COVID-19也会导致血糖水平的恶化。西安交通大学第二附属医院纪泛扑教授所带领的研究团队展开的回顾性研究, 确定了COVID-19流行期间DM相关死亡趋势有所增加, 提示在临床管理上应加强对COVID-19合并DM患者的糖尿病护理。文章发表在《Eclinical Medicine》(IF 17.03), 以下为研究的大致介绍:

这项基于DM人群的系列研究, 通过分析国家生命统计系统数据库中于2006年1月1日至2021年12月31日纳入的年龄 $\geq 25$ 岁的DM患者相关死亡数据, 量化了COVID-19流行期间DM相关死亡率。其结果显示 (图4), 在2006-2021年期间的425万相关死亡中, 2020-2021年期间 (COVID-19开始大流行) 死亡率大幅上升超过30%, DM相关死亡率从2019年的106.8/10万人, 增加至2021年的148.3/10万人, 其中25-44岁的成年患者死亡率上升最为明显, 比预期高出约70%。另外该研究还观察到种族/族裔间差别较大, 西班牙裔的超额死亡率最高 (67.5%; 95% CI: 60.9-74.7%), 几乎是而非西班牙裔白人的3倍 (23.9%; 95% CI: 21.2-26.7%)。





(A) 总人群 (B) 女性 (C) 男性 (D) 年龄在25-44岁的总人群 (E) 年龄在25-44岁的女性 (F) 年龄在25-44岁的男性 (G) 年龄在45-64岁的总人群 (H) 年龄在45-64岁的女性 (I) 年龄在45-64岁的男性 (J) 年龄超过65岁的总人群 (K) 年龄超过65岁的女性 (L) 年龄超过65岁的男性

图4 按性别分列、年龄分层的COVID-19流行期间DM相关死亡和超额死亡的时间趋势

**DM相关死亡率上升说明COVID-19对DM患者负担加重。这提示我们应尽快制定相关公共卫生战略，确定特殊人群，加强临床管理，提升患者的生活质量。**



## 极度肥胖是伴有ARDS的重度COVID-19患者住院死亡率和长新冠患病率的强预测因素<sup>[6]</sup>

急性呼吸窘迫综合征 (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) 在COVID-19患者中常见, 并且与高死亡率相关。身体质量指数 (BMI) 的增加会导致COVID-19患者体内纤溶酶原激活物抑制剂1 (PAI-1) 水平升高, 而内脏脂肪又是PAI-1的主要储存场所。当患者出现严重感染时 (如脓毒症), PAI-1会从感染的活化内皮细胞、脂肪细胞和血小板中释放, 因此PAI-1与更严重的COVID-19疾病严重程度相关<sup>[7-9]</sup>。Peter Markus Spieth教授通过回顾性研究, 观察德国德累斯顿大学医院重症监护室 (ICU) 有创通气的所有COVID-19相关ARDS患者 (cARDS), 确定了极度肥胖为住院死亡与长新冠症状的独立风险因素。这为优化COVID-19治疗提供了临床建议。相关文章发表在《Scientific Reports》 (IF 4.99), 以下为该研究的大概介绍:

研究显示, 与BMI < 30kg/m<sup>2</sup>相比, 60岁以下且BMI为30-34kg/m<sup>2</sup>的患者入住ICU的概率增加1.8倍, BMI > 35kg/m<sup>2</sup>的患者会增加至3.6倍。在发生长新冠的风险因素中, 只有肥胖与发生长新冠症状的概率增加相关。极度肥胖 (BMI > 40kg/m<sup>2</sup>) 是长新冠症状 (RR: 1.61) 的最强预测因子 (表2)。

表2 长新冠的相对风险回归指数

变量	双变量回归		校正年龄和性别	
	RR	CI	RR	CI
N	55		55	
年龄	0.99	0.98-1.01		
男性	1.11	0.80-1.56		
<b>BMI: 35-40 kg/m<sup>2</sup></b>	<b>1.32</b>	<b>1.00-1.76</b>	<b>1.37*</b>	<b>1.04-1.79</b>
<b>BMI: &gt; 40 kg/m<sup>2</sup></b>	<b>1.56**</b>	<b>1.25-1.95</b>	<b>1.61**</b>	<b>1.26-2.06</b>
CCI	1.01	0.95-1.08	1.03	0.96-1.11
入住ICU时感染性休克	1.14	0.71-1.83	1.14	0.72-1.82
入住ICU时的SOFA评分	0.98	0.93-1.04	0.98	0.93-1.04
ECMO	1.17	0.84-1.62	1.14	0.79-1.64
CRRT	1.09	0.73-1.63	1.08	0.70-1.66
ICU最低Horowitz指数的对数	1.04	0.75-1.44	1.06	0.74-1.53
ICU机械通气时间的对数	1.11	0.90-1.37	1.09	0.87-1.36
ICU住院期间的VTE	1.11	0.83-1.48	1.13	0.84-1.54
从其他医院直接转至我院ICU	1.03	0.77-1.38	1.06	0.80-1.40
DVT	0.99	0.72-1.36	1.00	0.72-1.38

泊松回归分析的长新冠发生相对风险的95% CI (显著性水平: \* = 5%, \*\* = 1%)

CCI: 查尔森合并症指数; ECMO: 体外膜肺氧合; CRRT: 持续肾脏替代治疗; VTE: 血栓栓塞并发症; DVT: 深静脉血栓形成

**综上所述, 管控患者的体重, 有利于减少COVID-19患者发生长新冠的风险。**



免疫抑制患者有发生长期感染SARS-CoV-2的风险，并且病毒在免疫抑制患者体内可能会产生更具传染性的病毒变种。美国西雅图癌症研究中心的Lawrence Corey博士等人从被动免疫的角度出发进行了研究，发现通过有效的单克隆抗体或小分子药物可阻止新冠病毒在宿主体内复制。相关文章发表在《New England Journal of Medicine》(IF 176.07)。以下是该研究的大致介绍：

根据之前的数个病例报告，在COVID-19患者病程持续的过程中，个体可能会出现多个SARS-CoV-2突变体。尤其是免疫功能低下患者，其体内可能会产生更具有传染性或更具致病性的SARS-CoV-2突变体。

最近使用联合单克隆抗体的研究表明，被动免疫可能是免疫抑制患者预防SARS-CoV-2感染的另一种方法。尽管这些患者在接种疫苗时没有足够的免疫反应，但研究显示可以通过使用单克隆抗体来延长药物的半衰期，从而达到维持几个月有效浓度的效果，增强机体对SARS-CoV-2的有效免疫清除。

然而，变异毒株对一些单克隆抗体表现出免疫逃逸能力，这些突变对免疫功能低下患者临床结果的影响尚不清楚。目前对公认的耐药性突变的新的单克隆抗体正在开发中。抑制SARS-CoV-2复制的抗病毒药物则是另一种保护机制。这类药物能够不受病毒抵抗单克隆抗体中和作用的突变影响，从而切断病毒向密切接触者的传播。

目前病毒对人类宿主的适应和逃逸变体的出现对COVID-19大流行的控制构成了威胁。因此，我们有必要特别关注SARS-CoV-2的生物学特征、宿主免疫学特征和免疫抑制宿主的特点，同时对免疫功能低下的患者及其密切接触者进行评估。**通过有效的单克隆抗体或抗病毒药物阻止SARS-CoV-2在免疫抑制宿主中的复制，从而阻止突变的发展与病毒的传播。**



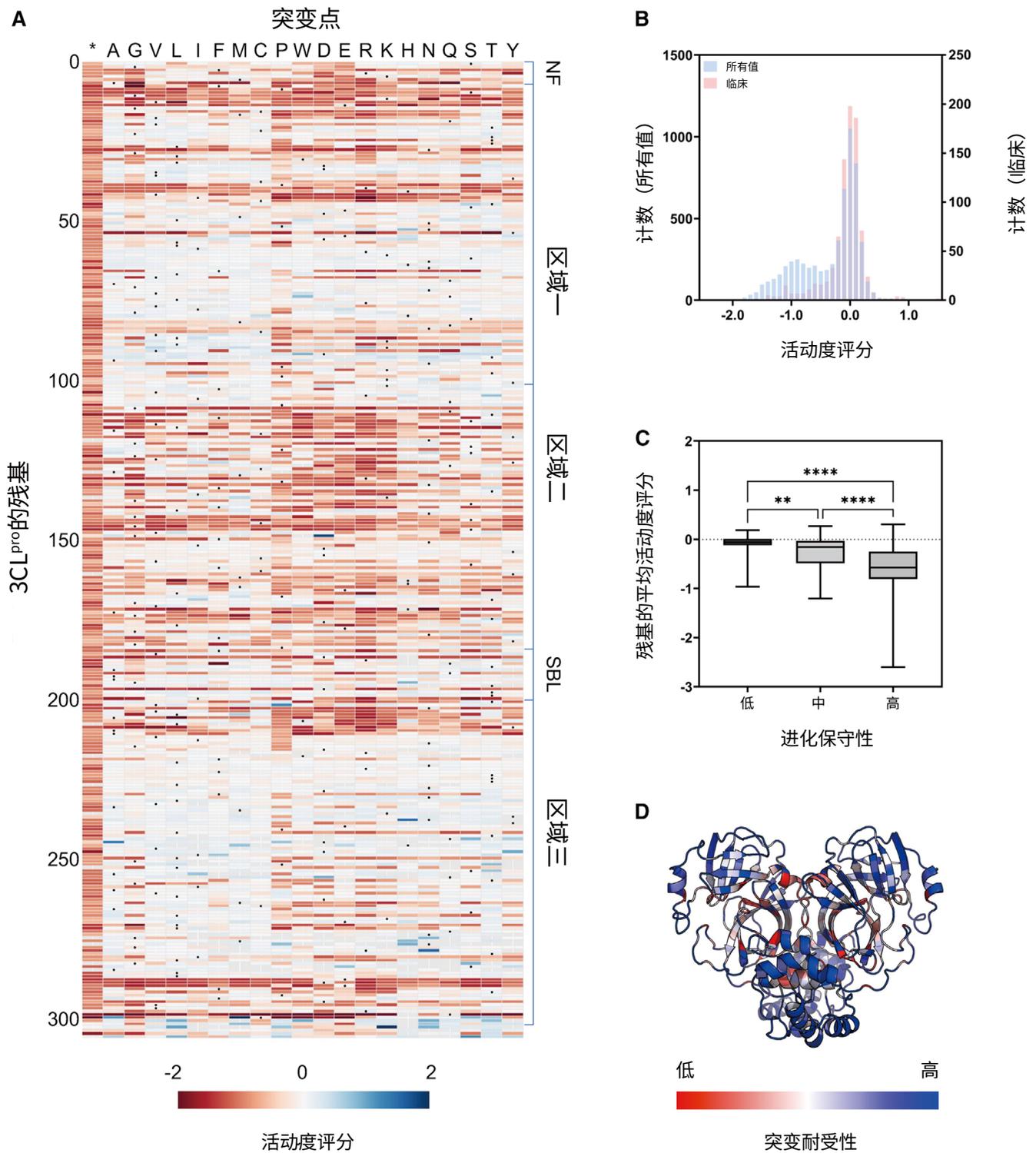


### 3CL蛋白酶的功能图谱揭示了其耐受性和高度保守位点<sup>[11]</sup>

为了遏制COVID-19大流行，研究人员始终在寻找有效的治疗干预途径，目前主要针对三个治疗靶点：①刺突糖蛋白；②RNA依赖的RNA聚合酶；③3-胰凝乳蛋白酶样蛋白酶（3CL蛋白酶）。尽管这些疗法的前景良好，但根据以往经验，病毒很可能会快速进化而出现耐药性。3CL蛋白酶在SARS-CoV-2中高度保守，目前已被作为新冠治疗靶点。美国哥伦比亚艾滋病研究中心的Sho Iketani教授等人通过系统性分析新冠病毒3CL蛋白酶所有可能的单一突变体的活性以评估其可塑性，从而为抗COVID-19药物的开发提供理论基础指导。相关文章发表在《Cell Host&Microbe》(IF 31.31)。以下为该研究的大致介绍：

根据之前使用蛋白酶抑制剂成功治疗病毒性疾病的历史，3CL蛋白酶是一个有吸引力的靶点。迄今为止也已有一些3CL蛋白酶抑制剂进入了临床试验，其中奈玛特韦/利托那韦片就已获批用于临床治疗伴有进展为重症高风险因素的轻至中度COVID-19成人患者。该研究开发了一种基于酵母的深度突变扫描方法，以系统地分析3CL蛋白酶所有可能的单一突变体的活性，并在真实病毒中进行了验证。





(A) 热图描绘了SARS-CoV-2 3CL蛋白酶中所有点突变体的蛋白酶活性。黑色圆圈表示残基野生型，星号表示残基处终止密码子的插入。活动评分范围为-2至2。NF, N-finger; SBL, substrate-binding loop。无评分的残基为灰色。

(B) 筛选中所有活性评分 (N = 6060) 和临床分离株 (N = 862) 中观察到的直方图重叠。从临床样本中鉴定出932个单个突变体 (有R3的出现) 被发现都聚集活动性评分为0的野生型附近。

(C) 蛋白酶活性与残基进化保守性的相关性。每个残基被分类为低 (N = 95)、中 (N = 73) 或高 (N = 138) 保守性。数据显示为箱形图和须状图，须状图表示最小值至最大值。虚线显示为0。通过Kruskal-Wallis检验和Dunn多重比较检验确定统计学显著性。 \*\* $p < 0.01$ ; \*\*\*\* $p < 0.0001$ 。

(D) SARS-CoV-2 3CL蛋白酶内残基对重叠晶体结构突变的耐受性。

图5 SARS-CoV-2 3CL蛋白酶突变体的活性

研究发现3CL蛋白酶虽然在不同的冠状病毒中具有高度保守性，但是该酶具有高度可塑性，可以耐受大量的突变，甚至在催化口袋内也是如此。另外还需要关注的是，**已识别的高度保守区域位点对于蛋白质的催化活性和整体结构的完整性都不可或缺，这些残基仍可作为下一代3CL蛋白酶抑制剂的理想靶点，用于开发解决当前和未来的COVID-19大流行。**



## 使用口服抗病毒药物对社区COVID-19患者住院风险的影响<sup>[12]</sup>

奈玛特韦/利托那韦片等口服抗病毒药物是用于治疗伴有进展为重症高风险的轻中度COVID-19成人患者的常用药物。香港中文大学的Grace Lai-Hung Wong教授等人基于香港的高人口密度，研究了在真实世界中，口服抗病毒药物是否会降低COVID-19患者的住院和死亡风险。为合理分配医疗资源等方面提供指导。相关文章发表在《Clinical Infectious Diseases》(IF 20.99)。以下为该研究的大致介绍：

这是一项在全香港进行的回顾性队列研究。该研究纳入了2022年2月16日至3月31日期间门诊确诊的非住院COVID-19患者（排除在首次就诊当天住院或同时使用两种口服抗病毒药物的患者），以住院为主要终点，包括入住ICU、有创机械通气使用和/或死亡的复合结局为次要终点。在93883例患者中，有83154例（88.6%）未服用抗病毒药物、5808例（6.2%）患者使用了莫诺拉韦治疗、4921例（5.2%）患者使用了奈玛特韦/利托那韦片治疗。与未使用口服抗病毒药物者相比，使用口服抗病毒者年龄更大、合并症更多、疫苗完全接种率更低、前一年住院次数更多。与使用奈玛特韦/利托那韦片者相比，使用莫诺拉韦者年龄更大，心血管疾病、糖尿病、脑血管事件、呼吸系统疾病和肾脏疾病发生率更高，上一年住院率更高，疫苗接种率更低。

研究结果显示在30天的中位随访期间，共有1931例（2.1%）患者住院治疗，225例（0.2%）患者发生次要终点事件。经倾向评分加权后，与未使用抗病毒药物者相比，使用奈玛特韦/利托那韦片者的住院风险明显降低（加权风险比：0.79；95% CI：0.65-0.95； $P = 0.011$ ），而使用莫诺拉韦者与住院风险降低无关（加权风险比：1.17；95% CI：0.99-1.39； $P = 0.062$ ）（表3）。与未使用抗病毒药物相比，使用莫诺拉韦或奈玛特韦/利托那韦片与次要终点风险降低均无关。

表3 抗病毒药物的使用与主要和次要终点的发生之间的相关性进行倾向评分加权后的Cox风险回归系数

COVID-19 口服抗病毒药物使用	入院		死亡/入住ICU/ 使用有创机械通气	
	加权HR (95% CI)	P值	加权HR (95% CI)	P值
<b>所有COVID-19患者</b>				
未使用口服抗病毒药物	参考	...	参考	...
使用莫诺拉韦	1.17 (0.99–1.39)	0.062	1.12 (0.68–1.82)	0.663
使用奈玛特韦/利托那韦	0.79 (0.65–0.95)	0.011	0.81 (0.47–1.39)	0.448
未使用口服抗病毒药物	0.85 (0.72–1.01)	0.062	0.90 (0.55–1.47)	0.663
使用莫诺拉韦	参考	...	参考	...
使用奈玛特韦/利托那韦	0.67 (0.55–0.81)	<0.001	0.73 (0.41–1.27)	0.265
<b>所有年龄≥60岁以上或&lt;60岁且伴有合并症的COVID-19患者</b>				
未使用口服抗病毒药物	参考	...	参考	...
使用莫诺拉韦	1.07 (0.90–1.26)	0.472	1.04 (0.63–1.73)	0.874
使用奈玛特韦/利托那韦	0.76 (0.63–0.92)	0.004	0.81 (0.47–1.39)	0.447
未使用口服抗病毒药物	0.94 (0.79–1.11)	0.472	0.96 (0.58–1.59)	0.874
使用莫诺拉韦	参考	...	参考	...
使用奈玛特韦/利托那韦	0.72 (0.59–0.87)	0.001	0.78 (0.44–1.38)	0.392

综上，在真实世界的非住院COVID-19患者中，**使用3CL抑制剂类抗新冠药物奈玛特韦/利托那韦可以显著降低患者住院风险**，而莫诺拉韦与住院风险降低无关。可以根据此数据更新针对社区患者的管理指南，尽可能降低住院率，避免医疗系统的崩溃。



## 在香港接受口服抗病毒药物治疗的 COVID-19 住院患者的病毒载量负荷反弹:一项全人群回顾性队列研究<sup>[13]</sup>

那么基于3CL蛋白酶抑制剂类抗新冠病毒药物的临床疗效,患者病情好转之后是否又会出现病毒载量负荷反弹呢?香港大学的Carlos K H Wong等人通过对香港地区COVID-19住院患者展开回顾性研究,评估了使用抗病毒口服药物后是否会出现病毒载量负荷反弹,为临床治疗管理提供指导。相关文章发表在《Lancet Infectious Diseases》(IF 71.42)。以下为该研究的大致介绍:

该研究旨在分析COVID-19患者病毒载量负荷反弹的发生率、相关的危险因素及临床结局。纳入了自2022年2月26日至7月3日(在奥密克戎BA.2.2变异流行浪潮期间)中国香港COVID-19核酸或抗原检测阳性前后3天内入院的4592例成人患者(年龄 $\geq 18$ 岁)。这些患者在基线时分别接受莫诺拉韦(800mg,每日2次,共5天)、奈玛特韦/利托那韦(奈玛特韦300mg与利托那韦100mg,每日2次,共5天)治疗,或未进行口服抗病毒治疗(对照组)。

研究结果显示,在奥密克戎BA.2.2流行期间,242例接受奈玛特韦/利托那韦治疗的患者有16例(6.6%)发生病毒载量负荷反弹;563例接受莫诺拉韦治疗的患者有27例(4.8%)发生病毒载量负荷反弹;3787例对照组患者中有170例(4.5%)发生病毒载量负荷反弹。这提示接受抗病毒治疗的患者和未接受抗病毒治疗的患者之间病毒载量负荷反弹率相似。该研究还显示,在随访第5天至随访结束期间,奈玛特韦/利托那韦、莫诺拉韦和对照组死亡率分别为13.6%(33/242)、18.8%(106/563)和27.2%(1029/3787)(表4)。

**无论是否使用抗病毒药物,病毒载量负荷反弹的情况是相似的且并不常见。此外,病毒载量负荷反弹似乎与严重不良的临床结果无关。但仍需进行进一步研究来确定COVID-19反弹的标准定义、潜在机制,以及病毒载量负荷反弹随着抗病毒治疗的时间、剂量和持续时间的变化。**



表4 病毒载量负荷反弹与研究结果之间的相关性

	莫诺拉韦 (N = 563)			奈玛特韦/利托那韦 (N = 242)			对照 (N = 3787)		
	患者, N/N*	%或 OR(95% CI)	P值	患者, N/N*	%或 OR(95% CI)	P值	患者, N/N*	%或 OR(95% CI)	P值
复合结局+	112/558	20.1% (16.7–23.4)	NA	36/240	15.0% (10.5–19.5)	NA	1103/3736	29.5% (28.1–31.0)	NA
病毒负荷反弹	6/27	22.2% (5.5–39.0)	..	8/15	53.3% (24.7–81.9)	..	61/167	36.5% (29.1–43.9)	..
无病毒负荷反弹	106/531	20.0% (16.6–23.4)	..	28/225	12.4% (8.1–16.8)	..	1042/3569	29.2% (27.7–30.7)	..
调整后 OR	..	1.05 (0.39–2.84)	0.92	..	1.90 (0.48–7.59)	0.36	..	1.27 (0.89–1.80)	0.18
死亡率	106/563	18.8% (15.6–22.1)	NA	33/242	13.6% (9.3–18.0)	NA	1029/3787	27.2% (25.8–28.6)	NA
病毒负荷反弹	5/27	18.5% (2.9–34.2)	..	8/16	50.0% (22.5–77.5)	..	55/170	32.4% (25.2–39.5)	..
无病毒负荷反弹	101/536	18.8% (15.5–22.2)	..	25/226	11.1% (6.9–15.2)	..	974/3617	26.9% (25.5–28.4)	..
调整后 OR	..	0.88 (0.30–2.55)	0.81	..	2.62 (0.67–10.25)	0.17	..	1.18 (0.82–1.69)	0.37
入住ICU或 开始有创机械通气	11/558	2.0% (0.8–3.1)	NA	8/240	3.3% (1.0–5.6)	NA	190/3736	5.1% (4.4–5.8)	NA
病毒负荷反弹	1/27	3.7% (0.0–11.3)	..	3/15	20.0% (0.0–42.9)	..	12/167	7.2% (3.2–11.1)	..
无病毒负荷反弹	10/531	1.9% (0.7–3.0)	..	5/225	2.2% (0.3–4.2)	..	178/3569	5.0% (4.3–5.7)	..
调整后 OR	..	2.67 (0.29–24.22)	0.38	..	3.35 (0.35–32.49)	0.30	..	1.25 (0.66–2.35)	0.49

+复合结局入住ICU、有创机械通气使用和/或死亡

\*在索引日期后的前4天内出现结果的患者被排除在分析之外

NA: 无效值

OR: 风险比

## 参考文献:

- [1] Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, et al. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21(3):133-146.
- [2] Huang L, Li X, Gu X, et al. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet Respir Med*. 2022;10(9):863-876.
- [3] Xu E, Xie Y, Al-Aly Z. Risks and burdens of incident dyslipidaemia in long COVID: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(2):120-128.
- [4] Chen Y, Yao H, Zhang N, et al. Proteomic Analysis Identifies Prolonged Disturbances in Pathways Related to Cholesterol Metabolism and Myocardium Function in the COVID-19 Recovery Stage. *J Proteome Res*. 2021;20(7):3463-3474.
- [5] Lv F, Gao X, Huang AH, et al. Excess diabetes mellitus-related deaths during the COVID-19 pandemic in the United States. *EClinicalMedicine*. 2022;54:101671.
- [6] Heubner L, Petrick PL, Güldner A, et al. Extreme obesity is a strong predictor for in-hospital mortality and the prevalence of long-COVID in severe COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *Sci Rep*. 2022;12(1):18418. Published 2022 Nov 1.
- [7] Kaji, H. Adipose tissue-derived plasminogen activator inhibitor-1 function and regulation. *Compr. Physiol*. 6(4), 1873–1896 (2016).
- [8] Guo, J. & Xu, Q. H. The correlation of plasma thrombomodulin plasminogen activator inhibitor-1 and endothelial cell injury in septic patients. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 60(2), 143–146 (2021).
- [9] Whyte CS, Simpson M, Morrow GB, et al. The suboptimal fibrinolytic response in COVID-19 is dictated by high PAI-1. *J Thromb Haemost*. 2022;20(10):2394-2406.
- [10] Corey L, Beyrer C, Cohen MS, et al. SARS-CoV-2 Variants in Patients with Immunosuppression. *N Engl J Med*. 2021;385(6):562-566.
- [11] Iketani S, Hong SJ, Sheng J, et al. Functional map of SARS-CoV-2 3CL protease reveals tolerant and immutable sites. *Cell Host Microbe*. 2022;30(10):1354-1362.e6.
- [12] Yip TC, Lui GC, Lai MS, et al. Impact of the Use of Oral Antiviral Agents on the Risk of Hospitalization in Community Coronavirus Disease 2019 Patients (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2023;76(3):e26-e33.
- [13] Wong CKH, Lau KTK, Au ICH, et al. Viral burden rebound in hospitalised patients with COVID-19 receiving oral antivirals in Hong Kong: a population-wide retrospective cohort study [published online ahead of print, 2023 Feb 13]. *Lancet Infect Dis*. 2023;S1473-3099(22)00873-8.



## 编辑部人员

作者：YXJ

排版：YXJ

审校：姚姗姗、周秀鹃、张莉娟、高加索、颜爱竹



更多最新资讯敬请关注  
SIMMED