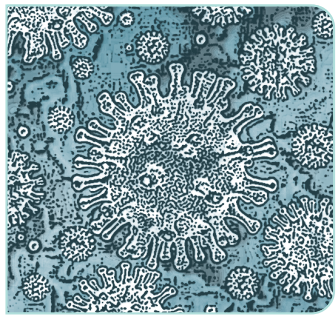
2019新型冠狀病毒疾病COVID-19之致病機轉、治療及預防

陳思文[1] 高智泉[2] 陳士哲[1] 林瑞瑤[1] 郭建宏[3]



前言

西元2019年12月，於中國湖北省武漢市發現一種新的冠狀病毒，傳播到全世界。截至2020年7月16日為止，全世界已經187國有確診案例，超過一千三百萬人感染，至少58萬人死亡，造成極大的生命及經濟損害[1]。

致病機轉

新型冠狀病毒 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)，簡稱新冠病毒，是有包膜的正股RNA病毒。傳染途徑主要以呼吸道飛沫顆粒傳染及接觸傳染為主，病毒結合宿主的angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)以及cellular protease transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2)進入細胞。進入細胞後，病毒內的RNA合成蛋白質，在製造蛋白質過程中，會使用到蛋白酶[1-4]。

新冠病毒會產生單一核苷酸多型性(single nucleotide polymorphism, SNP)變異。在病毒棘突(spike)上的受體結合位(receptor-binding domain)的作用位置，產生新的SNP變異。其中S型和L型最多，較早的S型大約占30%，較新的L型大約占70%，感染後可能比較嚴重，傳播較快，在中國湖北省武漢市剛爆發感染時較多[3,5]。

臨床症狀

新冠病毒有可能無症狀，也可能有發燒、倦怠、喉嚨痛、咳嗽、嘔吐、腹瀉、呼吸短促、肌肉痛、意識混亂、嗅覺異常等症狀。截至 2020 年 6 月 6 日止，台灣443例確診個案之年齡中位數為 32 歲，症狀有咳嗽51%、發燒44%、流鼻水/鼻塞25%、嗅覺異常17%、味覺異常11%。約七成為無併發症之輕症，22%為肺炎，嚴重肺炎與 ARDS 各占 4%，死亡率約 1.6%[1,2,6]。

治療

1 童綜合醫院家庭醫學部主治醫師
2 童綜合醫院感染科主治醫師
3 童綜合醫院家庭醫學部主任
關鍵詞：coronavirus disease 2019(COVID-19), treatment, hydroxychloroquine, remdesivir, favipiravir
通訊作者：林瑞瑤

新冠病毒是一個新發現的病毒，還沒有明確證據顯示應該要如何治療，所以先參考基因相似的嚴重急性呼吸道症候群病毒（severe acute respiratory syndrome, SARS Co-V）和中東呼吸症候群冠狀病毒感染症病毒（middle east respiratory syndrome coronavirus）。目前主要是支持療法，以及主動治療併發症，可減少疾病嚴重程度，例如給與適量生理食鹽水注射，嘔吐者給與止吐藥。由於新冠肺炎合併其他細菌病毒感染的非常少，所以抗生素及抗流感病毒藥，效果可能有限。但對較嚴重、有合併其他病原引起的敗血症可能之患者，要及時給予抗生素或抗病毒藥物[2,6]。

藥物治療

在這次疫情中，曾經被用於治療新冠病毒的藥物包括：Chloroquine或hydroxychloroquine 、Favipiravir 、Remdesivir、類固醇、病人恢復期血清。以下分別介紹較有前景的治療，及ACEI/ARB的爭議：

一、 Chloroquine或hydroxychloroquine：Chloroquine抑制病毒進入細胞，阻止病毒感染。Chloroquine是鋅離子載體，讓鋅離子進入細胞。鋅抑制冠狀病毒RNA 聚合酶，而鋅離子載體阻斷病毒複製。缺乏鋅可能比較不能對抗新冠病毒；但是單純大量補充鋅，也無法大量進入細胞，沒有保護效果[4,7]。

Hydroxychloroquine是chloroquine衍生物，毒性比chloroquine低。法國一篇80人的研究，受試者多為輕症，顯示hydroxychloroquine和azithromycin併用，可以減少病毒量，讓患者快速出院[8]。然而中國30位非重症的患者試驗，卻發現沒有效果[9]。紐約觀察性研究1,376位非插管的病人，hydroxychoroquine不會增加或減少死亡率[10]。美加研究821人，發現hydroxychloroquine無法讓密切接觸患者的高危險群，預防新冠病毒感染，而且有腸胃道副作用[11]。

Chloroquine、hydroxychloroquine、azithromycin都可能延長校正後的QT interval(QTc)併用有心律不整致死的危險，建議只短期使用5到10天，不要和其他延長QTc的藥物如環利尿劑(loop diuretics)併用[12]。因此，在更多臨床研究證實療效與安全性前，目前並不建議常規使用。

二、 Remdesivir：是腺苷酸類似物在病毒進入細胞後，結合病毒新產生的RNA鏈，使RNA的複製提早終止[4]。它安全性很高。Remdesivir雙盲隨機研究，於多個國家的1,059位成人患者，發現使用remdesivir 10天者，平均11天恢復，優於對照組15天[13]。另一篇使用remdesivir的研究，收集多個國家53位血氧低於 94%的患者，68%在第18天時改善血氧問題；其中30位原本插管的患者，有17位成功拔管[14]。

三、Favipiravir：抑制RNA依賴的RNA聚合酶(RNA-dependent RNA polymerase)，阻斷RNA病毒複製。在一個中國深圳進行的研究，收納80人，同時排除嚴重患者（血氧低於93%、呼吸大於每分鐘30下…等）的非隨機分配研究，用favipiravir加上干擾素-α，比起Kaletra加上干擾素-α，有用favipiravir這組，斷層掃描影像改善高達91.43%，對照組只有62.22%。而且favipiravir組較快速清除病毒，且較少副作用[15]。

四、Kaletra (Lopinavir/Ritonavir)：是一種藉由ritonavir增效lopinavir的抗愛滋病毒的蛋白酶抑制劑(protease inhibitor)。然而，於199位隨機分配14天、血氧小於94%的患者，Kaletra沒有比標準療法好，28天死亡率、患者體內病毒量，沒有比較少[16]。

五、類固醇：在SARS跟MERS病人使用，沒有增加存活率，而且有延遲病毒清除、缺血性骨壞死等併發症[6]。然而，英國隨機分配2,014位使用氧氣或呼吸器的COVID-19病人接受dexamethasone，28天死亡率22.9%；低於對照組4,321位病人的死亡率25.7%[17]。

六、中和抗體血清：SARS患者體內，發現有中和病毒的抗體，因此用康復者的血漿，或是使用基因工程讓動物產生人可使用的抗體，在臨床上有一些使用的案例。然而，此法有待研究證實[18]。而且這種中和抗體血清，用來預防可能比治療有效。

七、Leronlimb：是Humanized IgG4 單株抗體，是一種細胞受體CCR5的 阻斷劑。在四個病人實驗，讓他們免疫風暴正常化[19]。

八、ACEI(angiotensin converting enzyme inhibitor)及ARB(angiotensin II type-I receptor blockers)爭議：有人推測使用此類藥物的患者，會加速感染新冠病毒，並且較嚴重。但有三篇總共五萬多人的統計研究，皆發現ACEI / ARB不會促進COVID-19感染，也不會增加嚴重度或死亡率[20]。

支持療法

病毒性肺炎，可能產生過多發炎相關的細胞激素產生一連串免疫反應，稱為細胞激素風暴(cytokine storm)，可造成多重器官衰竭；發生在肺臟，就有可能產生急性呼吸窘迫症候群(acute respiratory distress syndrome, ARDS)[21]。

發生新冠肺炎的病人中，大約3.4%~4%出現ARDS，約1~2%死亡[1,22]，常需呼吸器。此時不建議用非侵襲性呼吸器，因為在MERS患者使用的失敗率高。氣管內插管時，應在負壓隔離室，穿戴完整個人防護裝備；呼吸器應使用過濾器，採取密閉迴路系統式抽痰管，以避免醫護人員傳染。呼吸器建議可以

使用低潮氣容積(tidal volumes)，患者每日採臥姿16小時以上。早期使用肌肉鬆弛劑(cisatracurium)可以減低肺損傷，幫助提升存活率。如果沒有組織灌流不足，不要給太多輸液。呼吸治療方面，要避免使用霧化、氣霧式治療，可使用乾粉吸入劑或定量噴霧吸入劑，以避免病毒藉由空氣傳播[6,23]。

至於葉克膜(extra-corpo-real membrane oxygenation, ECMO)在少數挑選過的嚴重ARDS病人，可能有幫助。在疫情爆發時，資源有限，並不容易大量採用[6]。

預防

新冠病毒可以在空氣中以氣溶膠型式保持活性3小時。在21~23°C及40%相對溼度條件之下，新冠病毒在各種物體表面的半衰期，約略如下：塑膠7小時，不鏽鋼6小時，紙板3小時，銅1小時，且在72小時後，仍可在塑膠、不鏽鋼表面，偵測到具有活性的新冠病毒；在紙板上存在可長達24小時，銅上面可達4小時[24]。飛沫會附著在電梯按鈕、櫃檯、門把等物體表面，人們常會觸摸到，並且無意識中會觸摸眼、鼻、口而感染，因此預防傳染就是要多洗手，並且戴口罩，避免群聚於密閉空間，避免接觸或食用野生動物。消毒方面，新冠病毒對紫外線及熱敏感，而乙醚、酒精、氯仿、過氧醋酸(peroxyacetic acid)也可將之去活化。台灣疾病管制署宣導一般環境消毒液配製法，為10毫升漂白水加一公升水[1,25]。

戴口罩有降低傳染風險的效果。新加坡一家醫院，41位醫護人員曾暴露在確診患者呼吸傳染危險之下，像是插管、拔管、非侵襲性呼吸器使用之類，他們當時85%是佩戴外科口罩，15%佩戴N95口罩，並且多洗手，而後都沒有人被感染[26]。

由台灣及各國案例看來，新冠病毒會人傳人，以近距離、長時間接觸者較易被感染，有家戶群聚的明顯特徵，而且會經由「無症狀」的感染者傳染給他人[1]。因此，我們需要預防病毒經由飛沫，和可附著病原體的非生物物體(fromites)傳播。為避免醫療場所內的傳播，除了口罩使用，環境清潔以外，我們需要進行動線管制，例如醫院外設立發燒篩檢站、污染分區、設置洗手點[27]。

英國政府在疫情初期，希望讓許多民眾感染來產生群體免疫。然而，新冠病毒有變異株，也有人疑似同時感染L型及S型兩種病毒，表示感染了一種新冠病毒後，又感染了另一種新冠病毒[28]，而且冠狀病毒經常變異，每次變異可能都會再感染，像流感一樣無法終生免疫。每次大規模感染，都可能造成1至3%的感染者死亡，若放任流行有可能反覆多次感染。因此，此作法並非合適的作法。

目前mRNA疫苗已進行至第一、二期人體試驗，發現尚無安全問題，並且45位受試者都產生抗體[29]。

結語

在國際疫情尚未歇緩，還沒有確切有效的預防與治療之前，大家仍需同心協力合作，戴口罩、多洗手、避免群聚，以免成為下一個醫療崩潰國。

參考資料

1. 行政院衛生福利部疾病管制署：嚴重特殊傳染性肺炎。2020年7月20日，取自https://www.cdc.gov.tw/TravelEpidemic/Detail/G3PSay_dafdAwjsYNm3CCA?epidemicId=t29_gDfrUN3UANTgXiJxIQ.
2. Chen N, Zhou M, Dong X, et al: Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020; 395: 507-13.
3. Markus Hoffmann, Hannah Kleine-Weber, Simon Schroeder, et al: SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell 2020; 181: 271-80.
4. Wang M, Cao R, Zhang L, et al: Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res 2020; 30: 269-71.
5. Guo YR, Cao QD, Hong Z, et al: The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. Mil Med Res 2020; 7: 11.
6. 行政院衛生福利部疾病管制署：新型冠狀病毒(SARS-CoV-2)感染臨床處置暫行指引。台灣：衛生福利部疾病管制署。2020年6月4日，取自https://www.cdc.gov.tw/File/Get/XUqaqam8eEDfpYZQNJMpCQ.
7. te Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC, et al: Zn2+ inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. PLoS Pathog 2010; 6: e1001176.
8. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al: Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: an observational study Running title: Hydroxychloroquine-Azithromycin and COVID-19. https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/COVID-IHU-2-1.pdf. Accessed Mar 31, 2020
9. Chen J, Liu D, Liu L, et al: A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). Zhejiang Univ (Med Sci) 2020, 49: 215-9.
10. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al: Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. N Engl J Med 2020; 382: 2411-18.
11. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al: A Randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19. N Engl J Med 2020; 10.1056/NEJMoa2016638.
12. Simpson TF, Kovacs RJ, Stecker EC, et al: Ventricular arrhythmia risk due to hydroxychloroquine-azithromycin treatment for COVID-19. Am Coll Cardiol 2020. https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19. Accessed Mar 29, 2020.
13. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al: Remdesivir for the treatment of Covid-19 -preliminary report. N Engl J Med 2020; 383: 10.1056/NEJMc2022236#sa5.
14. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al: Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. N Engl J Med 2020; 382: 2327-36.
15. Cai Q, Yang M, Liu D, et al: Experimental

treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. Engineering (Beijing). 2020; 10.1016/j.eng.2020.03.007.
16. Cao B, Wang Y, Wen D, et al: A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med 2020; 382: 1787-99.
17. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS: Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 -preliminary report. N Engl J Med 2020; 10.1056/NEJMoa2021436.
18. Casadevall A, Pirofski LA: The convalescent sera option for containing COVID-19. J Clin Invest 2020; 130: 1545-48.
19. Puckey M: Can leronlimab (PRO 140) be used to treat COVID-19 (coronavirus)? https://www.drugs.com/medical-answers/leronlimab-pro-140-treat-covid-19-coronavirus-3535182. Accessed Mar 29, 2020.
20. Jarcho JA, Ingelfinger JR, Hamel MB, et al: Inhibitors of the renin–angiotensin–aldosterone system and Covid-19. N Engl J Med 2020; 382: 2462-4.
21. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, et al: Into the eye of the cytokine storm. Microbiol Mol Biol Rev 2012; 76: 16-32.
22. Guan WJ, Ni Z, Hu Y, et al: Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med 2020; 382: 1708-20.
23. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al: Neuromuscular Blockers in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med 2010; 363: 1107-16.
24. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al: Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med 2020; 382: 1564-7.
25. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, et al: Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2020. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/. Accessed July 26, 2020.
26. Ng K, Poon BH, Kiat Puar TH, et al: COVID-19 and the risk to health care workers: a Case Report. Ann Intern Med 2020; 172: 766-7.
27. Chen YC, Liu JW：Recognition of Middle East respiratory syndrome by the outbreak in South Korea. 感染控制雜誌 2015；25：222-9。
28. Tang X, Wu CC, Li X, et al: On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. Natl Sci Rev 2020; 7: 1012–23.
29. Jackson LA, Anderson EJ, Rouphael NG, et al: An mRNA vaccine against SARS-CoV-2 -preliminary report. N Engl J Med 2020; NEJMoa2022483.