

重型/危重型新型冠状病毒肺炎患者的临床特点分析和预警模型构建

许靖 赵凤德 韩明锋 马蕾 张婷

阜阳市第二人民医院呼吸与危重症医学科感染病区,安徽阜阳 236000

通信作者:赵凤德, Email: 1653527867@qq.com

【摘要】目的 分析新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)危重症患者的临床特点,构建重型/危重型预警模型,为新冠肺炎重型/危重型的预判提供一定参考。**方法** 回顾性分析2020年1月20日至2月18日安徽省阜阳市第二人民医院收治的新冠肺炎患者临床资料,包括人口学和流行病学史、入院时生命体征及血液学指标等。根据国家卫生健康委员会新冠肺炎诊疗方案的分型标准将患者分为普通型(纳入普通组)和重型/危重型(纳入重症组),比较两组间各指标的差异,并将差异存在统计学意义的变量纳入多因素二分类非条件Logistic回归分析,筛选重型/危重型的危险因素。将危险因素汇总建立预警模型,并用受试者工作特征曲线(ROC)评估预警模型在重型/危重型新冠肺炎预判中的意义。**结果** 共收治155例新冠肺炎患者,普通型125例,重型/危重型30例。①与普通组比较,重症组患者年龄高,合并基础疾病比例高,体重指数(BMI)大,呼吸过速的比例高,并伴有持续高热、脉搏血氧饱和度(SpO_2) <0.95 的比例高,白细胞计数(WBC)、 $CD4^+$ T淋巴细胞、 $CD8^+$ T淋巴细胞、淋巴细胞计数(LYM)明显降低,白细胞介素-6(IL-6)、C-反应蛋白(CRP)、血清淀粉样蛋白(SAA)水平及CT示肺部多叶病变比例增高;而两组间性别、是否为武汉返乡人员、吸烟史、休克指数(SI)、 $CD4^+/CD8^+$ 比值差异均无统计学意义。②多因素Logistic回归分析显示,年龄 ≥ 60 岁[优势比(OR)=1.620, $P=0.031$]、合并基础疾病(OR=1.521, $P=0.044$)、持续高热(OR=2.469, $P=0.014$)、 $WBC < 2.0 \times 10^9/L$ 和(或) $LYM < 0.4 \times 10^9/L$ (OR=3.079, $P=0.006$)、肺部多叶病变(OR=1.367, $P=0.047$)、 $IL-6 \geq 30$ ng/L(OR=2.426, $P=0.010$)是发生重型/危重型新冠肺炎的危险因素。③采取四舍五入法对各项危险因素对应的OR值进行记分,以年龄 ≥ 60 岁记2分、合并基础疾病记2分、持续高热记2分、 $WBC < 2.0 \times 10^9/L$ 和(或) $LYM < 0.4 \times 10^9/L$ 记3分、肺部多叶病变记1分、 $IL-6 \geq 30$ ng/L记2分,合计为预警模型评分,重症组预警模型评分明显高于普通组(分: 9.33 ± 2.79 比 5.04 ± 2.38 , $t=9.010$, $P=0.001$)。④ROC曲线分析显示,预警模型对早期筛检新冠肺炎重型/危重型患者的ROC曲线下面积(AUC)为0.944, 95%可信区间(95%CI)为0.903~0.985;最佳临界值为6.5分时,敏感度为93.3%,特异度为72.0%。**结论** 重型/危重型与普通型新冠肺炎患者之间存在诸多差异,通过建立预警模型,可以帮助早期筛选重型/危重型患者,对指导治疗有一定意义。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎; 危险因素; 预警模型

基金项目: 安徽省阜阳市新型冠状病毒感染的肺炎疫情防控应急科技攻关项目(2020-10)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200325-00410

Analysis of the clinical characteristics and early warning model construction of severe/critical coronavirus disease 2019 patients

Xu Jing, Zhao Fengde, Han Mingfeng, Ma Lei, Zhang Ting

Department of Respiratory and Critical Medical Infected Area, the Second People's Hospital of Fuyang City, Fuyang 236000, Anhui, China

Corresponding author: Zhao Fengde, Email: 1653527867@qq.com

【Abstract】Objective To analyze the clinical characteristics of critical patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19), build an early warning model for severe/critical type, and aim at providing reference for the prediction of severe/critical COVID-19. **Methods** The clinical data of COVID-19 patients treated in the Second People's Hospital of Fuyang City from January 20th to February 18th in 2020 were retrospective analyzed, including the demographic and epidemiological data, vital signs and hematology indexes, etc. on admission. Patients were divided into the normal type (set as normal group) and severe/critical type (set as severe group) according to the COVID-19 treatment plan classification standard published by National Health Commission of the People's Republic of China. The differences between two groups were compared, and the variables with statistical significance were incorporated in the multivariate binary unconditional Logistic regression analysis to screen the risk factors of severe/critical type. Risk factors were summarized to establish an early warning model, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was carried out to evaluate the significance of the early warning model in the screening of critically COVID-19. **Results** A total of 155 patients with COVID-19 were admitted, including 125 patients of normal type and 30 patients of severe/critical type. ① Compared with normal group, patients in severe group were older, and with higher proportion of basic diseases, higher body mass index (BMI), higher incidence of tachypnea, persistent high fever, peripheral blood oxygen saturation

(SpO_2) < 0.95, while the white blood cell count (WBC), CD4^+ T lymphocyte, CD8^+ T lymphocyte, lymphocyte count (LYM) were decreased obviously, the levels of interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP) and serum amyloid a protein (SAA), and CT showed higher incidence of multi-pulmonary lobe lesions. There were no significant differences of gender, travel history from Wuhan, smoking history, shock index (SI) and $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ ratio between the two groups. ② Multivariate Logistic regression analysis showed that age ≥ 60 years old [odds ratio (OR) = 1.620, $P = 0.031$], combined with underlying diseases (OR = 1.521, $P = 0.044$), persistent high fever (OR = 2.469, $P = 0.014$), $\text{WBC} < 2.0 \times 10^9/\text{L}$ and/or $\text{LYM} < 0.4 \times 10^9/\text{L}$ (OR = 3.079, $P = 0.006$), pulmonary multilobar lesions (OR = 1.367, $P = 0.047$), and $\text{IL-6} \geq 30 \text{ ng/L}$ (OR = 2.426, $P = 0.010$) were the risk factors of severe/critical COVID-19. ③ The OR value corresponding to each risk factors were scored by rounding. Two points were scored for age ≥ 60 years old, with underlying diseases, persistent high fever and $\text{IL-6} \geq 30 \text{ ng/L}$, 3 points for $\text{WBC} < 2.0 \times 10^9/\text{L}$ and/or $\text{LYM} < 0.4 \times 10^9/\text{L}$, 1 point for pulmonary multilobar lesions, and totally calculated as early warning model scores. The early warning model score of the severe group was significantly higher than that of the normal group (9.33 ± 2.79 vs. 5.04 ± 2.38 , $t = 9.010$, $P = 0.001$). ④ The ROC curve analysis showed the area under ROC curve (AUC) of early warning model on the early screening of severe/critical patients in COVID-19 was 0.944, and 95% confidence interval (95%CI) was 0.903–0.985; and the sensitivity and specificity were 93.3% and 72.0% respectively while the cut-off was 6.5. **Conclusions** There are many differences between severe/critical and mild COVID-19 patients. The establishment of early warning model could help to screen severe/critical patients at an early stage, with certain significance for guiding treatment.

【Key words】 Coronavirus disease 2019; Risk factor; Early warning model

Fund program: Emergency Science and Technology Project on Prevention and Control of COVID-19 in Fuyang City of Anhui Province of China (2020–10)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200325-00410

由 2019 新型冠状病毒 (2019-nCoV) 感染引起的新型冠状病毒肺炎 (新冠肺炎) 已成为全球性的公共卫生事件^[1], 给人民生命健康和社会经济发展带来的危害远远超过 2003 年的严重急性呼吸综合征 (SARS)。在我国, 虽然通过全方位的管控和医疗资源的调度, 新冠肺炎在全国绝大部分范围内已经得到了有效的控制, 但是当前仍缺乏特异性抗病毒药物和疫苗, 且 2019-nCoV 具有很强的传染性和致病性, 所以仍然需要高度警惕。2019-nCoV 感染患者的临床表现差异很大, 从无症状感染者到仅表现为干咳、发热、鼻塞的轻型患者, 部分人群以腹泻、头痛等非特异性症状为首发症状, 而重型患者可出现胸闷、气喘、呼吸困难, 危重型患者可继发多器官功能障碍乃至死亡。多数轻型新冠肺炎患者经对症支持治疗后可于 10~14 d 内自愈, 而重型/危重型患者因机体炎症反应、“细胞因子风暴”等一系列病理生理的急骤变化可危及生命, 因此, 当前的诊疗方案强调对重型/危重型患者早发现、早隔离、早评估、早治疗, 以帮助改善患者预后、降低死亡风险。目前国内外仍缺乏重型/危重型新冠肺炎早期预警的统一标准, 对其危险因素的研究报道也十分少见。本研究通过回顾性分析本院收治的新冠肺炎患者的临床资料, 筛选重型/危重型的危险因素, 并以此构建预警模型, 以期对新冠肺炎重型/危重型的预后提供一定的参考。

1 资料和方法

1.1 研究对象: 选择 2020 年 1 月 20 日至 2 月 18 日

本院收治的确诊为新冠肺炎的所有患者作为研究对象。纳入标准: 疑似病例痰液、咽拭子或者下呼吸道分泌物等标本经反转录-聚合酶链反应 (RT-PCR) 检测 2019-nCoV 核酸阳性; 临床资料和流行病学史资料齐全; 无院外新冠肺炎相关治疗史。

1.2 伦理学: 本研究符合医学伦理学标准, 经医院伦理委员会审批 (审批号: 20200320014)。

1.3 资料收集: 收集患者人口学和流行病史资料, 包括性别、年龄、身高、体重, 计算体重指数 (BMI), $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ 定义为肥胖; 基础疾病情况, 包括高血压、冠心病、糖尿病、慢性肾脏病、肝硬化以及获得性免疫缺陷综合征 (AIDS) 等; 吸烟史; 根据流行病学史分为武汉返乡人员和非武汉返乡人员 (包括武汉返乡人员接触史、确诊人员接触史和无明确接触史)。临床症状和体征方面, 收集患者发热最高体温、发热持续时间, 连续 2 d 最高体温超出 $39.0 \text{ }^\circ\text{C}$ 定义为持续高热; 入院时生命体征, 平静呼吸时脉搏血氧饱和度 (SpO_2 ; 正常参考值为 0.95~0.99, < 0.95 为 SpO_2 下降); 血压和心率, 计算休克指数 (SI); 呼吸频率 (RR), $\text{RR} \geq 24 \text{ 次/min}$ 定义为呼吸过速。根据现有资料, 胸闷、气喘、呼吸困难等症状对于评估危重症患者有重要参考价值, 但是症状的评估具有一定主观性且易受患者心理因素影响, 此次研究以客观数据作为研究指标, 故未纳入上述主观性指标。影像学检查方面, 入院后胸部 CT 检查, 分为多叶病变 (累及肺叶 ≥ 2 个) 和非多叶病变 (单叶病变和无肺炎表现)。根据现有报道和诊疗指南参考, 结

合本院开展的检验项目,选取与病毒感染相关、兼顾经济性和可获取性,收集白细胞计数(WBC)、淋巴细胞计数(LYM)、CD4⁺T淋巴细胞、CD8⁺T淋巴细胞、CD4⁺/CD8⁺比值、白细胞介素-6(IL-6)、C-反应蛋白(CRP)和血清淀粉样蛋白(SAA)共计8项指标。

所有数据的采集、录入均由2名具有中级以上职称、全程参与新冠肺炎一线救治任务的医师完成。

1.4 分组:根据国家卫健委发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》分型标准,患者分为普通型、重型和危重型^[2]。本研究中将普通型患者纳入普通组,重型和危重型患者纳入重症组。①普通型:具有发热、呼吸道症状等,影像学检查可见肺炎表现。②重型:符合下列任何一条:呼吸窘迫,RR≥30次/min;静息状态下,SpO₂≤0.93;氧合指数(PaO₂/FiO₂)300 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。③危重型:符合以下情况之一者:出现呼吸衰竭,且需要机械通气;出现休克;合并其他器官功能衰竭需入住重症监护病房(ICU)治疗。

1.5 统计学处理:使用Excel软件建立数据库,SPSS 20.0软件分析数据。正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。将普通组与重症组之间存在差异的变量(单因素分析)纳入多因素二分类非条件Logistic回归分析,筛选重型/危重型的危险因素。将纳入所有Logistic回归分析的危险因素进行赋值,构建预警模型,每个危险因素设为一个子项目,根据其优势比(OR)对危险因素进行记分,OR值采取四舍五入法,将所有项目得分求和作为预警模型的总分。预警模型的方法学评价采用受试者工作特征曲线(ROC)分析,选取最大约登指数(敏感度+特异度-1)所对应值作为最佳临界值,获取最优敏感度和特异度。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料:入选155例新冠肺炎患者,其中男性87例(56.13%),女性68例(43.87%);年龄9~93岁,平均(41.99±15.42)岁;阜阳市户籍150例,外地户籍5例(贵州1例,河南1例,广东1例,湖北2例);接触史:武汉返乡人员70例(45.16%),非武汉返乡人员85例(54.84%);非武汉返乡人员中具有武汉返乡人员接触史36例,确诊人员接触史30例,接触史不明确者19例。

首发症状以发热伴有干咳、乏力等为主,少数为鼻塞、腹泻、头晕,部分为无症状感染者。其中主诉发热121例(78.06%),发热时间最短0.5 d,最长12 d;咳嗽59例(38.06%),胸闷10例(6.45%),乏力6例(3.87%),消化道症状(腹泻、纳差、腹胀)4例(2.58%),其他不典型症状(头晕、头痛、鼻塞等)4例(2.58%),无症状8例(5.16%)。从出现症状至来院就诊时间最短0.5 d,最长12 d。

基础疾病情况:糖尿病9例,高血压11例,乙型肝炎(乙肝)和肝硬化6例,肿瘤病史3例(乳腺癌、肺癌、甲状腺癌各1例),冠心病2例,慢性阻塞性肺疾病(COPD)2例,AIDS 1例,肾病综合征1例,精神分裂症1例。住院时间8~36 d,平均(17.27±6.24)d。

155例患者中普通型125例(80.65%),重型/危重型30例(19.35%)。

2.2 两组患者人口学和流行病学资料比较(表1):重症组患者年龄、合并基础疾病比例、BMI均明显高于普通组(均 $P < 0.05$),而两组患者性别、是否为武汉返乡人员及吸烟史的比例差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表1 普通型(普通组)与重型/危重型(重症组)新型冠状病毒肺炎患者一般情况、临床症状及实验室结果对比

指标	普通组 (n=125)	重症组 (n=30)	χ^2 / t 值	P值
性别[例(%)]				
男性	67(53.6)	20(66.7)	1.678	0.195
女性	58(46.4)	10(33.3)		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	39.84±15.09	50.97±13.55	3.695	0.000
合并基础疾病 [例(%)]	16(12.8)	12(40.0)	12.093	0.000
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.75±3.17	25.69±3.22	3.001	0.003
武汉返乡人员 [例(%)]	54(43.2)	16(53.3)	1.003	0.317
吸烟史[例(%)]	14(11.2)	7(23.3)	3.041	0.081
持续高热[例(%)]	27(21.6)	13(43.3)	5.986	0.015
SpO ₂ <0.95[例(%)]	11(8.8)	8(26.7)	7.181	0.007
呼吸过速[例(%)]	7(5.6)	6(20.0)	6.529	0.011
SI($\bar{x} \pm s$)	0.639±0.214	0.701±0.198	1.445	0.075
WBC($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	3.515±1.204	3.027±1.419	1.924	0.028
CD4 ⁺ T淋巴细胞 (个/ μL , $\bar{x} \pm s$)	481.12±243.60	330.43±211.00	3.362	0.001
CD8 ⁺ T淋巴细胞 (个/ μL , $\bar{x} \pm s$)	359.12±191.26	233.50±149.63	3.840	0.000
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比值($\bar{x} \pm s$)	1.54±0.67	1.80±0.92	0.793	0.434
LYM($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	0.581±0.198	0.426±0.163	3.051	0.001
IL-6(ng/L, $\bar{x} \pm s$)	19.16±10.53	75.85±37.64	2.630	0.013
CRP(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	17.93±9.62	50.69±17.68	3.630	0.001
SAA(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	87.64±34.85	137.00±70.23	3.295	0.002

注: BMI为体重指数, SpO₂为脉搏血氧饱和度, SI为休克指数, WBC为白细胞计数, LYM为淋巴细胞计数, IL-6为白细胞介素-6, CRP为C-反应蛋白, SAA为血清淀粉样蛋白

2.3 两组患者临床症状比较(表1):重症组持续高热、SpO₂<0.95、呼吸过速的比例均明显高于普通组(均 P<0.05),而两组间 SI 比较差异无统计学意义(P>0.05)。

2.4 实验室检查(表1):与普通组比较,重症组患者入院时 WBC、CD4⁺T 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞、LYM 明显下降,IL-6、CRP、SAA 明显升高(均 P<0.05);两组患者 CD4⁺/CD8⁺ 比值差异无统计学意义(P>0.05)。

2.5 胸部 CT 结果:入院时胸部 CT 示,重症组患者多叶病变的比例明显高于普通组[70.0%(51/125)比 40.8%(21/30), $\chi^2=8.293, P=0.004$]。

2.6 重型/危重型新冠肺炎的危险因素分析:将两组患者间人口学和流行病学、入院时生命体征、实验室检查结果以及胸部 CT 检查结果中差异具有统计学意义的指标纳入多因素二分类非条件 Logistic 回归分析,变量的赋值见表 2,其中 CD4⁺T 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞、IL-6、CRP 和 SAA 的界值采取总体样本的均数。多因素 Logistic 回归分析结果显示(表 3),年龄 ≥ 60 岁、合并基础疾病、持续高热、肺部多叶病变、WBC<2.0 $\times 10^9$ /L 和(或)LYM<0.4 $\times 10^9$ /L、IL-6 ≥ 30 ng/L 是发生重型/危重型新冠肺炎的危险因素(均 P<0.05)。

2.7 重型/危重型新冠肺炎预警模型的构建:将多因素 Logistic 回归分析得出的重型/危重型新冠肺炎危险因素纳入预警模型的构建中,根据每项危险因素对应的 OR 值进行记分,求和算得最终得分。年龄 ≥ 60 岁记 2 分,合并基础疾病记 2 分,持续高热

表 2 Logistic 回归分析重型/危重型新型冠状病毒肺炎危险因素的自变量和因变量赋值

变量	赋值
X ₁ : 年龄	<60 岁=0, ≥ 60 岁=1
X ₂ : 基础疾病	无=0, 有=1
X ₃ : BMI	<30 kg/m ² =0, ≥ 30 kg/m ² =1
X ₄ : 持续高热	无=0, 有=1
X ₅ : SpO ₂ <0.95	否=0, 是=1
X ₆ : 呼吸过速	否=0, 是=1
X ₇ : 肺部多叶病变	否=0, 是=1
X ₈ : WBC<2.0 $\times 10^9$ /L 和(或) LYM<0.4 $\times 10^9$ /L	否=0, 是=1
X ₉ : CD4 ⁺ T 淋巴细胞<470 个/ μ L	否=0, 是=1
X ₁₀ : CD8 ⁺ T 淋巴细胞<287 个/ μ L	否=0, 是=1
X ₁₁ : IL-6 ≥ 30 ng/L	否=0, 是=1
X ₁₂ : CRP ≥ 31 mg/L	否=0, 是=1
X ₁₃ : SAA ≥ 100 mg/L	否=0, 是=1
Y: 临床分型	普通型=0, 重型/危重型=1

注: BMI 为体重指数, SpO₂ 为脉搏血氧饱和度, WBC 为白细胞计数, LYM 为淋巴细胞计数, IL-6 为白细胞介素-6, CRP 为 C-反应蛋白, SAA 为血清淀粉样蛋白

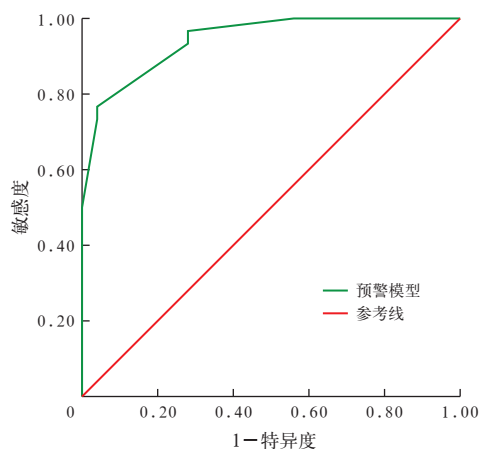
记 2 分,肺部多叶病变记 1 分, WBC<2.0 $\times 10^9$ /L 和(或)LYM<0.4 $\times 10^9$ /L 记 3 分,IL-6 ≥ 30 ng/L 记 2 分;预警模型总分值 0~12 分。

普通组预警模型得分(5.04 \pm 2.38)分,低于重症组的(9.33 \pm 2.79)分,差异具有统计学意义($t=9.010, P=0.001$)。ROC 曲线分析显示(图 1),预警模型筛选重型/危重型新冠肺炎患者的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.944, 95% 可信区间(95%CI)为 0.903~0.985, 预警模型的最佳临界值为 6.5 分时, 敏感度为 93.3%, 特异度为 72.0%, 阳性似然比为 3.41, 阴性似然比为 0.97; 采取四舍五入法, 预警模型总分临界值取 7 分。

表 3 新型冠状病毒肺炎患者重型/危重型危险因素的多因素 Logistic 回归分析结果

因素	β 值	s _e	χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
年龄 ≥ 60 岁	3.837	1.207	2.861	0.031	1.620	1.134~3.208
合并基础疾病	2.099	1.043	1.552	0.044	1.521	1.057~5.088
BMI ≥ 30 kg/m ²	0.319	1.108	0.051	0.214	1.228	0.681~1.982
持续高热	3.276	1.732	3.099	0.014	2.469	1.390~4.867
SpO ₂ <0.95	0.012	0.032	0.136	0.712	1.207	0.929~1.052
呼吸过速	1.450	1.543	0.884	0.347	1.068	0.726~1.260
肺部多叶病变	2.380	2.074	1.385	0.047	1.367	1.145~3.417
WBC<2.0 $\times 10^9$ /L 和(或) LYM<0.4 $\times 10^9$ /L	4.876	1.321	6.211	0.006	3.079	1.614~6.025
CD4 ⁺ T 淋巴细胞<470 个/ μ L	0.005	0.004	1.572	0.210	1.089	0.987~1.003
CD8 ⁺ T 淋巴细胞<287 个/ μ L	0.004	0.002	1.050	0.305	1.036	0.988~1.011
IL-6 ≥ 30 ng/L	0.027	0.009	4.119	0.010	2.426	1.250~4.887
CRP ≥ 31 mg/L	0.013	0.011	0.898	0.343	1.013	0.986~1.045
SAA ≥ 100 mg/L	1.463	0.983	1.102	0.088	1.281	0.867~2.643

注: BMI 为体重指数, SpO₂ 为脉搏血氧饱和度, WBC 为白细胞计数, LYM 为淋巴细胞计数, IL-6 为白细胞介素-6, CRP 为 C-反应蛋白, SAA 为血清淀粉样蛋白, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间



注: ROC 曲线为受试者工作特征曲线

图1 预警模型预测新型冠状病毒肺炎重型/危重型的 ROC 曲线

3 讨论

本院作为安徽省新冠肺炎患者收治定点医院以及4所省级危重症治疗指定医院之一,截至2020年2月18日共收治155例新冠肺炎患者,其中重型/危重型患者30例,占19.35%。本院及早开展新冠肺炎患者的预警和重症人群筛检方法,经过积极救治,无死亡病例,截至2020年3月4日所有确诊患者均已出院。

新冠肺炎患者大多数为轻型和普通型,各地报道危重症患者的比例存在一定差异,肖开虎等^[3]报道重庆地区重型新冠肺炎占16.8%,危重型占8.4%。普通型患者与重型/危重型患者死亡风险不一,全国粗病死率为3.5%,湖北省以外地区远低于这一水平^[4]。危重症患者的比例直接决定了病死率的高低以及医疗救治的成本和难度,因此,如何早期发现并及早干预对于新冠肺炎患者的救治、改善预后具有重要的临床意义。目前对于新冠肺炎重型/危重型危险因素的研究报道仍较少见,且对重型/危重型的预判仍处于经验性评估阶段,如何制定客观、准确、简单易获的预警模型对于指导临床工作具有一定参考价值。

3.1 重型/危重型患者的临床特点:本研究中重症组患者平均年龄高于普通组,合并基础疾病的比例也明显升高,其中以高血压、糖尿病最为常见,少数为肝硬化、肿瘤、肾病综合征,这与卢子龙等^[5]对新冠肺炎患者的临床特点分析结果基本一致,进一步证实合并基础疾病的老年人群在感染2019-nCoV后更容易向危重症方向进展。本研究中 Logistic 回归分析显示,60岁以上、合并基础疾病的新冠肺炎患者发生重型/危重症的风险升高1.6倍和1.5倍,

提示我们对这一部分人群应更加警惕。危重症患者中肥胖人群比例增加,动物实验证明,肥胖影响机体脾脏、胸腺等功能,T淋巴细胞和免疫调节细胞功能受损,还机械性影响胸廓的收缩和血液供应^[6]。既往研究显示,肥胖是影响重型甲型H1N1流感相关性肺炎预后的独立危险因素,肥胖患者急性生理学与慢性健康状况评分II(APACHE II)和序贯器官衰竭评分(SOFA)明显升高^[7]。本研究中重型/危重型患者BMI ≥ 30 kg/m²的比例较普通型患者偏高,因此,新冠肺炎患者入院后测量身高、体重,计算BMI应作为临床工作常规开展的内容。阜阳市是劳务输出大市,在2020年2月之前以输入性病例为主,之后以本地感染者居多,武汉返乡人员与非武汉返乡人员的比例为0.82:1,两者危重症发生的比例差异无统计学意义[22.9%(16/70)比16.5%(14/85), $P>0.05$]。所有患者均无武汉华南海鲜市场接触史(无一代感染者),虽然无法直接证实一代感染者与二、三代感染者严重程度的差异,但是能够说明二、三代感染者间病情严重程度并无显著差异。

发热是新冠肺炎最常见的临床表现,重型/危重型患者发热的峰值和持续时间均高于普通型患者,这与2003年SARS患者的特点一致,普通型患者接受治疗后体温逐渐下降,当患者经过积极治疗后仍持续高热(连续2d最高体温超过39.0℃)则应警惕是否具有重症倾向或者已经进展为危重型。本研究中重症组患者呼吸过速、SpO₂<0.95的比例明显增高,这部分患者往往肺部炎症、渗出、病变累及肺叶的范围更广,机体缺氧的程度相对较重。作为基础生命体征指标,动态监测RR和SpO₂也是最直观、简便的参考标准。本研究中普通组患者入院时SI低于重症组,但差异并无统计学意义,多因素回归分析显示SI并不是重型/危重症的危险因素。新冠肺炎患者在早期往往并不出现心率加快、血压下降等休克表现,当出现心肌损伤、循环障碍等并发症时提示病情已进入难以挽回的局面,所以在疾病早期,观察心率、血压波动的价值并没有RR和SpO₂的意义大。

有研究显示,重型/危重型与普通型患者之间存在大量的血液学指标差异,包括血常规、凝血功能、肝功能、心肌酶等等^[8],但是我们在临床上发现,早期两者间血液学指标的差异往往主要集中在血常规、淋巴细胞亚型、炎症和免疫指标方面。2019-nCoV与大多数病毒作用途径相似,主要作用

于T淋巴细胞,LYM明显下降提示冠状病毒破坏机体免疫细胞,抑制细胞免疫功能,淋巴细胞总数、LYM下降程度与病情严重程度呈负相关,重症组患者LYM明显低于非重症组^[9]。本研究中重症组LYM、CD4⁺T淋巴细胞、CD8⁺T淋巴细胞均较普通组明显降低。CD4⁺T淋巴细胞辅助活化B细胞和细胞毒性T淋巴细胞产生抗体的功能下降,CD8⁺T淋巴细胞反映机体抑制T淋巴细胞产生不足,机体免疫功能受损。本研究中多因素Logistic回归分析显示,早期WBC、LYM下降是新冠肺炎重型/危重型的重要预警指标。重症组患者炎症和免疫指标CRP、IL-6、SAA均较普通组明显升高,尤其是IL-6升高是发展为危重症的危险因素之一。IL-6是炎症反应的关键递质之一,当机体炎症刺激后可在短时间内大量释放IL-6,起到核心调节作用^[10]。新冠肺炎患者炎症反应、细胞因子大量释放引起“细胞因子风暴”是向危重症转化的重要转折点,肺泡组织大量炎性渗出物和间质纤维化,在患者肺部出现典型磨玻璃影、浸润影和实变影之前,可能通过检测IL-6等血清学指标更早了解炎症程度,进而预测疾病演变倾向,同时推荐及早应用免疫治疗药物,如妥珠单抗克隆抗体。

3.2 新冠肺炎重型/危重型预警模型的建立:本研究中多因素Logistic回归分析显示,年龄 ≥ 60 岁、合并基础疾病、持续高热、肺部多叶病变、WBC $< 2.0 \times 10^9/L$ 和(或)LYM $< 0.4 \times 10^9/L$ 、IL-6 ≥ 30 ng/L是发生重型/危重型新冠肺炎的危险因素;我们进一步将上述因素作为预警模型的指标,结合各危险因素的OR值进行记分,这样更准确地综合评判每个危险因素在向危重症转化中的价值。重症组患者携带的危险因素更多,预警模型评分明显高于普通组。采用ROC曲线分析显示,该预警模型的AUC达0.944,以6.5分作为临界值时,敏感度、特异度分别达93.3%和72.0%,表明该预警模型预测重型/危重型新冠肺炎的效能处于较高水平,采取四舍五入法,预警模型评分取7分。

重型/危重型新冠肺炎预警模型中的指标相对简单、易获,也有很好的适用性和可操作性,可作为临床工作中的小工具,通过动态评分进而帮助预判病情变化。后期我们也将继续完善该预警模型,尝试纳入更多的研究指标并进行筛选,对每个危险因素进行分级,从而提高准确性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 国家卫生健康委员会. 截至3月12日24时新型冠状病毒肺炎疫情最新情况 [EB/OL]. (2020-03-13) [2020-03-14]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqtb/202003/816e6f71236b4dca96378df5f6f4ae53.shtml>. National and Health Commission of the People's Republic of China. Up to 24 o'clock on 12 March, the latest situation of the coronavirus disease 2019 [EB/OL]. (2020-03-13) [2020-03-14]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqtb/202003/816e6f71236b4dca96378df5f6f4ae53.shtml>.
- [2] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版) [EB/OL]. (2020-03-04) [2020-03-05]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>. National and Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment protocol for coronavirus disease 2019 (trial version 7) [EB/OL]. (2020-03-04) [2020-03-05]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [3] 肖开虎, 税莉莉, 庞小华, 等. 重庆市渝东北片区143例2019冠状病毒病患者临床特征分析 [J/OL]. 第三军医大学学报, 2020 [2020-02-29]. DOI: 10.16016/j.1000-5404.202002097. [优先发表]. Xiao KH, Shui LL, Pang XH, et al. Clinical features of coronavirus disease 2019 in Northeast area of Chongqing: analysis of 143 cases [J/OL]. J Third Mil Med Univ, 2020 [2020-02-29]. DOI: 10.16016/j.1000-5404.202002097. [published online ahead of print February 27, 2020].
- [4] Li LQ, Huang T, Wang YQ, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis [J/OL]. J Med Virol, 2020 [2020-03-24]. DOI: 10.1002/jmv.25757. [published online ahead of print March 23, 2020].
- [5] 卢子龙, 何如愿, 江文洋, 等. COVID-19患者临床特征及免疫功能分析 [J/OL]. 武汉大学学报(医学版), 2020 [2020-03-12]. DOI: 10.14188/j.1671-8852.2020.0126. [优先发表]. Lu ZL, He RY, Jiang WY, et al. Clinical characteristics and immune function of patients with covid-19 [J/OL]. Med J Wuhan Univ, 2020 [2020-03-12]. DOI: 10.14188/j.1671-8852.2020.0126. [published online ahead of print March 10, 2020].
- [6] Schäfer A, Pfrang J, Neumüller J, et al. The cannabinoid receptor-1 antagonist rimonabant inhibits platelet activation and reduces pro-inflammatory chemokines and leukocytes in Zucker rats [J]. Br J Pharmacol, 2008, 154 (5): 1047-1054. DOI: 10.1038/bjp.2008.158.
- [7] 彭博. 肥胖对重症甲型H1N1流感相关性肺炎预后的影响 [D]. 长春: 吉林大学, 2011. Peng B. The influence of obesity on the prognosis of severe a (H1N1) influenza-associated pneumonia [D]. Changchun: Jilin University, 2011.
- [8] 杨欣颖, 缪从良, 晋梦迪, 等. 2019年新型冠状病毒肺炎的临床研究现状与进展 [J/OL]. 中华危重病急救医学, 2020, 32 [2020-02-20]. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2020.0006. [优先发表]. Yang XY, Miao CL, Jin MD, et al. Current status and progress of clinical research on coronavirus disease 2019 [J/OL]. Chin Crit Care Med, 2020, 32 [2020-02-20]. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2020.0006. [published online ahead of print February 19, 2020].
- [9] 郎明健, 张智, 付国齐, 等. 新型冠状病毒肺炎向重型发展的临床特征及实验室指标 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2020, 27 (1): 23-26. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.01.007. Lang MJ, Zhang Z, Fu GQ, et al. Clinical features and laboratory indicators in progression of corona virus disease 2019 to severe type [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2020, 27 (1): 23-26. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.01.007.
- [10] 向天新, 刘家明, 许飞, 等. 江西地区49例新型冠状病毒肺炎患者临床特征分析 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2020, 19 (2): 154-160. DOI: 10.7507/1671-6205.202002070. Xiang TX, Liu JM, Xu F, et al. Analysis of clinical characteristics of 49 COVID-19 patients in Jiangxi Province [J]. Chin J Respir Crit Care Med, 2020, 19 (2): 154-160. DOI: 10.7507/1671-6205.202002070.

(收稿日期: 2020-03-25)