

本文引文格式:黄忠仕,仇仪英,彭佳华,等.严重 COVID-19 临床特征及危险因素研究[J].
右江民族医学院学报,2021,43(4):485-492.

【论著与临床报道】

严重 COVID-19 临床特征及危险因素研究

黄忠仕^{1,4}, 仇仪英², 彭佳华³, 陆亿⁴, 李军⁴

1. 右江民族医学院研究生学院, 广西 百色 533000;
2. 右江民族医学院附属医院消化内科, 广西 百色 533000;
3. 广西百色市人民医院, 右江民族医学院附属西南医院重症医学科, 广西 百色 533000;
4. 右江民族医学院附属医院重症医学科, 广西 百色 533000)

摘要:目的 表征严重新型冠状病毒肺炎(COVID-19)临床特征及危险因素。方法 收集并分析 2020 年 2 月 25 日—3 月 20 日在武汉市中心医院后湖院区的 3 个 COVID-19 救治单元收治的部分 COVID-19 患者的病历资料,根据病情严重程度,分为重症组和非重症组,比较两组患者的临床资料、影像学表现和实验室参数。选择在单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量,进行多因素 Logistic 回归分析和 ROC 曲线分析,研究 COVID-19 患者从非重症发展到重症的临床特征和危险因素。结果 重症组的 C 反应蛋白(CRP)、白介素-6(IL-6)、LDH、BUN 水平均高于非重症组($P < 0.05$);淋巴细胞计数、血清白蛋白值低于非重症组($P < 0.05$)。重症病例在影像学表现上多表现为弥漫性磨玻璃样病变;在临床管理方面,重症病例使用高流量吸氧、机械通气、抗生素、抗病毒药物以及免疫抑制剂的比例明显高于非重症组($P < 0.05$)。两组在基础疾病上比较差异无统计学意义。Logistic 回归分析提示年龄、高 CRP、淋巴细胞减少是重症 COVID-19 的 3 个影响危险因素,采用 ROC 分析评价这 3 个危险因素对重症患者的预测能力,结果表明即使采用单指标诊断,年龄、高 CRP 和淋巴细胞减少对预测重症 COVID-19 仍有可靠的诊断价值和临床实用性。结论 年龄、高 CRP、淋巴细胞减少是重症 COVID-19 的独立危险因素,临床医生在 COVID-19 的临床管理中应更多地关注淋巴细胞减少症和高 CRP 率的老年患者,以便在住院早期预测严重的 COVID-19。

关键词:新型冠状病毒肺炎;SARS-CoV-2;危险因素;CRP;淋巴细胞减少症

中图分类号:R512.99 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-5817(2021)04-0485-08

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2021.04.009

Study of the clinical features and risk factors of severe COVID-19

Huang Zhongshi^{1,4}, Qiu Yiyi², Peng Jiahua³, Lu Yi⁴, Li Jun⁴

1. Graduate School, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China;
2. Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China;
3. Department of Critical Care Medicine, People's Hospital of Baise, Baise 533000, Guangxi, China;
4. Department of Critical Care Medicine, the Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To characterize the clinical features and risk factors of severe COVID-19. **Methods**

We collected and analyzed the medical records of the COVID-19 patients admitted to three COVID-19 rescue units in Houhu Inpatient Area of Wuhan Central Hospital on February 25, 2020 to March 20, 2020. According to the severity of the disease, they were divided into the severe group and the non-severe group. The clinical data, imaging findings and laboratory parameters were compared between two groups. Multivariate Logistic regression analysis and ROC curve analysis were conducted for the variables with $P < 0.05$ in univariate analysis. Such analysis aimed to explore the clinical characteristics and risk factors of COVID-19 patients progressing

基金项目:百色市新冠肺炎病毒感染防治专项基金资助项目(百科 202003208);百色市科学研究与技术开发计划项目(百科 20184711)

第一作者简介:黄忠仕(1980—),男,在读硕士研究生,主治医师,研究方向:脓毒症、重症 Covid-19, E-mail: anhtie@163.com

通讯作者简介:李军(1967—),男,本科,主任医师,教授,研究方向:脓毒症基础与临床, E-mail: ttgxj@163.com

from non-severe to severe state. **Results** The levels of C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), LDH and BUN in the severe group were higher than those in the non-severe group ($P < 0.05$), while their lymphocyte counts and values of serum albumin were lower than those in the non-severe group ($P < 0.05$). Most of severe cases showed diffuse ground glass-like lesions in imaging manifestations. In terms of clinical management, severe cases had significantly higher proportions of high flow oxygen inhalation, mechanical ventilation, antibiotics, antiviral drugs and immunosuppressive agents than non-severe cases ($P < 0.05$). There was no significant difference in basic diseases between two groups. Logistic regression analysis indicated that age, high CRP and lymphocytopenia were three risk factors for severe COVID-19. ROC analysis was used to evaluate the predictive ability of these three risk factors in severe patients. The results showed that age, high CRP and lymphopenia had still reliable diagnostic values and clinical usefulness in predicting severe COVID-19 even in single-indicator diagnosis. **Conclusion** Age, high CRP and lymphopenia are independent risk factors for severe COVID-19. Clinicians should pay more attention to older patients with lymphocytopenia and high CRP rates in the clinical management of COVID-19, in order to predict severe COVID-19 early in hospitalization.

Key words: COVID-19; SARS-CoV-2; risk factors; CRP; lymphocytopenia

自 2019 年 12 月在中国武汉首次描述严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 型(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)引起的疾病爆发以来,该病已在全世界广泛流行,成为一个全球性的公共卫生健康问题^[1]。这种具有高度传染性的新型冠状病毒病,也称为 2019 年冠状病毒病(COVID-19)。SARS-CoV-2 能引起快速和严重的急性呼吸窘迫,这类患者死亡率很高^[2]。SARS-CoV-2 感染的早期临床症状广泛而多样,并具有很强的个体差异,包括无症状感染、轻度上呼吸道疾病和严重病毒性肺炎,和(或)伴有严重的呼吸窘迫和低氧血症,甚至死亡^[3-5]。许多患者因症状明显的肺炎住院。病例数的快速增长,尤其是重症或死亡患者,给卫生系统带来了巨大挑战,特别是在 COVID-19 病例持续增加的一些发展中国家。虽然全世界的医学科学家每天都在积累和更新 COVID-19 的相关知识,以提高我们对该病的更全面的认知,但即便如此,临床医生在救治 COVID-19 的过程中,仍面临很多困难和挑战^[6-8]。早期识别高危 COVID-19 病例并进行及时的干预,可能是该疾病临床管理的关键因素。了解 COVID-19 危重症患者的危险因素,可提前预测发展为重症患者的临床轨迹,将重症管理窗口前移,优化这些患者的临床管理,对降低死亡率和优化医疗资源分配,具有重要的临床意义^[9-11]。笔者在援助湖北省武汉市抗击新冠肺炎疫情工作期间,收集并分析了 2020 年 2 月 25 日—3 月 20 日在武汉市中心医院后湖院区的 3 个 COVID-19 救治单元收治的部分 COVID-19 患者的病历资料,笔者分析了重症和非重症 COVID-19 患者的临床特征,比较了他们的临床和实验室参数。研究的主要目的是表征重症 COVID-19 患者的临床特征,总结和确定发展为严重 COVID-19 的危险因素,以帮助临床医生在 COVID-19 临床管理过程中做出及时有效的临床决策和干预。

1 资料和方法

1.1 伦理、同意和许可 本研究得到了右江民族医学

院附属医院伦理委员会的批准(YIFY-LL-2021-01)。由于所有的数据都是回顾性和匿名收集,并且遵循当前个人信息保护的相关法律法规,所以放弃了知情同意。

1.2 患者入组和数据收集 我们纳入了 2020 年 2 月 25 日—3 月 20 日在武汉市中心医院后湖院区的 3 个 COVID-19 救治单元收治的 18 岁或以上,确诊为 COVID-19 的 83 例患者。我们将医院电子病历系统中符合条件的患者的人口统计学、流行病学信息、临床表现和临床结果等登记到病例记录表上。包括血液分析、血气分析、C 反应蛋白、凝血试验、心肌酶、临床化学和淋巴细胞亚群在内的实验室检测结果也从记录中提取并记录。

1.2.1 重症 COVID-19 患者的诊断标准 ①呼吸窘迫(≥ 30 次/分钟);②静止时氧饱和度 $\leq 93\%$;③动脉氧分压(PaO_2)/吸入氧分压(FiO_2) ≤ 39.90 kPa;④需要机械通气的呼吸衰竭;⑤出现脓毒性休克;⑥需要 ICU 监护的器官功能衰竭。表现出以上一种或多种情况的患者被归类为患有严重的 COVID-19。

1.2.2 非重症 COVID-19 患者的诊断标准 不符合上述标准的学生被划分为轻度或中度 COVID-19 病例,并被称为“非重症”病例,作为分层分析的类别,以便在我们的数据分析中明确区分 COVID-19 的非重症和严重病例。

1.3 统计学方法 采用 Python 3.7 和 SPSS 26.0 进行数据处理,符合正态分布的计量资料采用两独立样本 t 检验;计量资料符合偏态分布,数据用 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,采用两独立样本秩和检验。计数资料用百分比表示,采用 χ^2 检验。对有统计学意义的单因素进行多因素 Logistic 回归分析,引入水平为 0.05,剔除水平为 0.10,建立回归方程,筛选出与重症 COVID-19 相关的危险因素;用 ROC 曲线分析评价这些危险因素对重症 COVID-19 的预测能力。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 COVID-19 患者入院时的临床特征 83 例患者中男 36 例(43.37%),女 47 例(56.63%),年龄中位数为 62.0 岁,共 5 例(6.02%)死亡。按疾病严重程度描述了入院时患者的特征,72 例(86.75%)患者为无症状/轻度/中度,11 例(13.25%)患者为重症或危重症。重症组患者年龄大于非重症组($P < 0.05$),气喘、其

他基础疾病比例多于非重症组($P < 0.05$)。两组性别、咳嗽、消化道症状、全身酸痛不适、高血压或冠心病、脑血管病、糖尿病、慢性呼吸系统基础病、吸烟史、入院体温、意识障碍、入院 MAP、SPO₂、主诉症状至首诊时间及症状出现至入院时间等方面差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 COVID-19 患者临床特征比较

变量	总数 ($n=83$)	非重症组 ($n=72$)	重症组 ($n=11$)	$t/z/\chi^2$	P
年龄/岁	62.00(50.50~69.00)	60.00(48.80~67.20)	75.00(68.00~84.00)	-3.211	0.001
性别				3.178 ^a	0.075
男	36(43.37)	28(38.89)	8(72.73)		
女	47(56.63)	44(61.11)	3(27.27)		
咳嗽				0.000 ^a	1.000
否	18(21.69)	16(22.22)	2(18.18)		
是	65(78.31)	56(77.78)	9(81.82)		
气喘				9.267	0.003
否	43(51.81)	42(58.33)	1(9.09)		
是	40(48.19)	30(41.69)	10(90.91)		
消化道症状				0.000 ^a	1.000
否	77(92.28)	67(93.06)	10(90.91)		
是	6(7.23)	5(6.94)	1(9.09)		
全身酸痛不适				0.000 ^a	1.000
否	75(90.36)	65(90.28)	10(90.91)		
是	8(9.64)	7(9.72)	1(9.09)		
高血压、冠心病				0.038	0.845
否	40(48.19)	35(48.61)	5(45.45)		
是	43(51.81)	37(51.39)	6(54.55)		
脑血管病				0.030 ^a	0.862
否	73(87.95)	64(88.89)	9(81.82)		
是	10(12.05)	8(11.11)	2(18.18)		
糖尿病				0.094 ^a	0.759
否	69(83.13)	59(81.94)	10(90.91)		
是	14(16.87)	13(18.06)	1(9.09)		
慢性呼吸系统基础病				0.002 ^a	0.968
否	72(86.75)	63(87.50)	9(81.82)		
是	11(13.25)	9(12.50)	2(18.18)		
吸烟史				*	0.518
否	78(93.98)	68(94.44)	10(90.91)		
是	5(6.02)	4(5.56)	1(9.09)		
其他基础病				7.162 ^a	0.007
否	71(85.54)	64(88.89)	7(63.64)		
是	12(14.46)	8(11.11)	4(36.36)		
入院体温				0.311 ^a	0.577
正常	69(83.13)	61(84.72)	8(72.73)		
是	14(16.87)	11(15.28)	3(27.27)		
意识障碍				*	0.133
否	82(98.80)	72(100.00)	10(90.91)		
是	1(1.20)	0(0.00)	1(9.09)		
入院 MAP	100.00±14.80	100.80±15.00	95.10±12.80	1.192	0.201
SPO ₂	98.00(98.00~98.00)	98.00(98.00~98.00)	96.00(88.50~99.00)	-1.421	0.155
主诉症状至首诊时间	3.00(2.00~5.00)	3.00(1.00~5.00)	3.00(2.50~10.00)	-1.519	0.129
症状出现至入院时间	21.00(7.50~34.50)	24.50(8.00~35.50)	10.00(7.00~18.00)	-1.915	0.055

注:①表内计数资料数据用[$n(\%)$]表示,正态分布计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布计量资料数据以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示;②a:采用连续校正 χ^2 检验,* :Fisher 精确检验。

2.2 实验室参数、影像学结果和临床结局 两组患者在白细胞总数、中性粒细胞比率、淋巴细胞比率、肌酸激酶(CK)、总胆红素(TBL)、肌酐(CR)、乳酸(LAC)、动脉血气氧分压(PO_2)、CD8、CD4/CD8 比较差异无统计学意义($P > 0.05$);影像学方面,两组患者在肺磨玻璃影(GGO)分布、基础病影像表现、入院是否有影像加重过程、是否合并细菌感染、是否长期使用 ARB 类药物比较差异亦无统计学意义($P > 0.05$);而两组患者在淋巴细胞总数、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)、白蛋白(ALB)、尿素氮(BUN)、血气 PH 值、血气二氧化碳分压(PCO_2)、降钙素(PCT)、C-反应蛋白(CRP)、白介素-6(IL-6)、自然杀伤细胞(NK)、CD19、双肺弥漫性磨玻璃样病变发生率、肺实变或胸腔积液发生率、入院抗

生素使用率、抗病毒药物使用率、免疫类药物使用率、新发呼吸困难或呼吸频率 > 30 次/分、高流量吸氧使用率、机械通气使用率、死亡率、住院天数比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2、表 3。重度/危重症病例在实验室检测方面更可能表现性为炎症相关指标:C 反应蛋白(CRP)、白介素-6(IL-6),器官功能指标:CK、BUN 的升高;而重症/危重症病例的淋巴细胞计数、血清白蛋白值较低。重症病例在影像学表现上可能多表现为弥漫性磨玻璃样病变;在临床管理方面,重症病例则更可能表现为使用更多的支持性治疗措施和药物,包括高流量吸氧、机械通气、抗生素、抗病毒药物以及糖皮质激素。临床结局上的差异主要表现在重症患者住院时间的延长和更高的死亡率。

表 2 COVID-19 患者影像学特征、临床管理和结局比较

变量	总数 ($n = 83$)	非重组组 ($n = 72$)	重组组 ($n = 11$)	$t/z/\chi^2$	P
胸膜下 GGO				0.008	0.928
否	35(42.17)	31(43.06)	4(36.36)		
是	48(57.83)	41(56.94)	7(63.64)		
散在 GGO ≤ 2 个肺叶				2.650 ^a	0.104
否	63(75.90)	52(72.22)	11(100.00)		
是	20(24.10)	20(27.78)	0(0.00)		
散在 GGO > 2 个肺叶				0.439 ^a	0.508
否	49(59.04)	41(56.94)	8(72.73)		
是	34(40.96)	31(43.06)	3(27.27)		
大片状 GGO 累及整个肺叶				0.000 ^a	0.989
否	64(77.11)	55(76.39)	9(81.82)		
是	19(22.89)	17(23.61)	2(18.18)		
散在非典型渗出病灶或合并其他基础病影像				0.311 ^a	0.577
否	69(83.13)	61(84.72)	8(72.73)		
是	14(16.87)	11(15.28)	3(27.27)		
双肺弥漫性磨玻璃样病变				*	< 0.001
否	77(92.77)	72(100.00)	5(45.45)		
是	6(7.23)	0(0.00)	6(54.54)		
肺实变,胸腔积液				*	0.015
否	78(93.98)	70(97.22)	8(72.73)		
是	5(6.02)	2(2.78)	3(27.27)		
入院期间影像有进展 ≥ 50 面积				*	0.133
否	82(98.80)	72(100.00)	10(90.91)		
是	1(1.20)	0(0.00)	1(9.09)		
影像加重过程				*	1.000
否	81(97.59)	70(97.22)	11(100.00)		
是	2(2.41)	2(2.78)	0(0.00)		
合并细菌感染				0.233	0.630
否	75(90.36)	66(91.67)	9(81.82)		
是	8(9.64)	6(8.33)	2(18.18)		
长期 ARB 类药物				0.688	0.407
否	71(85.54)	60(83.33)	11(100.00)		
是	12(14.46)	12(16.67)	0(0.00)		

注:①表内计数资料数据用 [$n(\%)$] 表示;②a:采用连续校正 χ^2 检验,* :Fisher 精确检验。

表 2(续) COVID-19 患者影像学特征、临床管理和结局比较

变量	总数 (<i>n</i> = 83)	非重症组 (<i>n</i> = 72)	重症组 (<i>n</i> = 11)	<i>t/z/χ</i> ²	<i>P</i>
抗病毒用药				8.769 ^a	0.020
未使用	13(15.66)	13(18.06)	0(0.00)		
利巴韦林	3(3.61)	2(2.78)	1(9.09)		
α-干扰素	48(57.83)	44(61.11)	4(36.36)		
中药	19(22.89)	13(18.06)	6(54.55)		
入院抗生素				12.990	<0.001
否	42(50.60)	42(58.33)	0(0.00)		
是	41(49.40)	30(41.67)	11(100.00)		
免疫类药物				12.864	0.003
未使用	62(74.70)	58(80.56)	4(36.36)		
地塞米松	3(3.61)	3(4.17)	0(0.00)		
氢化可的松	7(8.43)	3(4.17)	4(36.36)		
甲泼尼龙	11(13.25)	8(11.11)	3(27.27)		
新发呼吸困难或 RR>30 次/分				43.763	<0.001
否	66(79.52)	66(91.67)	0(0.00)		
是	17(20.48)	6(8.33)	11(100.00)		
高流量				51.283	<0.001
否	68(81.93)	68(94.44)	0(0.00)		
是	15(18.07)	4(5.56)	11(100.00)		
机械通气				*	<0.001
否	79(95.18)	72(100.00)	7(63.64)		
是	4(4.82)	0(0.00)	4(36.36)		
死亡				*	0.001
否	78(93.98)	71(98.61)	7(63.64)		
是	5(6.02)	1(1.39)	4(36.36)		
住院天数	21.00(15.00~28.50)	19.50(14.50~26.00)	35.00(21.50~45.00)	-2.416	0.016

注:①表内计数资料数据用[*n*(%)]表示,计量资料数据以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示;②a:采用连续校正 χ^2 检验,* :Fisher 精确检验。

表 3 COVID-19 患者实验室结果比较

变量	总数 (<i>n</i> = 83)	非重症组 (<i>n</i> = 72)	重症组 (<i>n</i> = 11)	<i>t/z/χ</i> ²	<i>P</i>
白细胞总数	5.50(4.50~7.10)	5.45(4.50~7.09)	5.60(4.30~8.20)	-0.350	0.727
中性细胞比率	65.10±13.60	62.60±12.50	81.40±9.00	-4.708	0.194
淋巴细胞总数	1.40±0.70	1.60±0.70	0.70±0.50	-3.875	<0.001
淋巴细胞比率	26.00(16.00~34.00)	29.00(20.25~34.75)	13.00(7.00~20.00)	4.193	0.062
ALT	18.00(13.50~32.00)	17.00(13.00~27.75)	28.00(19.00~45.00)	-2.164	0.030
AST	18.80(14.00~25.50)	18.00(14.00~23.75)	34.00(25.00~48.00)	-3.093	0.002
LDH	179.00(162.00~202.00)	178.95(156.00~192.25)	229.10(202.00~258.00)	-3.691	<0.001
CK	69.00(48.50~86.00)	70.50(49.25~83.50)	56.00(45.00~130.80)	-0.161	0.872
ALB	41.00(36.50~44.00)	41.50(38.00~44.00)	33.00(31.00~35.00)	-3.817	<0.001
TBL	11.00(8.00~16.00)	11.00(8.00~16.00)	12.00(7.00~23.00)	-0.787	0.431
BUN	4.00(3.40~5.00)	4.00(3.00~5.00)	6.00(4.20~8.00)	-2.726	0.006
Cr	62.00(48.00~77.00)	62.50(48.00~77.00)	58.00(46.00~86.00)	-0.175	0.861
LAC	1.72(1.30~2.00)	1.72(1.45~2.00)	1.60(1.30~2.00)	-0.808	0.419
PH	7.41(7.40~7.44)	7.41(7.40~7.43)	7.45(7.42~7.50)	-2.529	0.011
PO ₂	110.60(83.00~111.80)	110.60(84.50~110.60)	65.00(58.00~149.00)	-1.824	0.068
PCO ₂	41.34(37.00~43.00)	41.34(40.00~43.00)	35.00(29.00~36.00)	-3.730	<0.001
PCT	0.04(0.04~0.08)	0.04(0.03~0.05)	0.16(0.12~0.43)	-4.170	<0.001
CRP	0.25(0.09~3.00)	0.14(0.08~1.28)	4.70(3.60~11.00)	-3.811	<0.001
IL-6	7.00(2.06~13.34)	5.00(2.00~13.34)	122.00(43.00~153.00)	-4.728	<0.001

注:①表内正态分布计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布计量资料数据以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示;②ALT:丙氨酸氨基转移酶,CK:肌酸激酶,TBL:总胆红素,CR:肌酐,LAC:乳酸,PO₂:动脉血气氧分压,GGO:肺磨玻璃影,AST:天门冬氨酸氨基转移酶,LDH:乳酸脱氢酶,ALB:白蛋白,BUN:尿素氮,PH:血气 PH 值,PCO₂:血气二氧化碳分压,PCT:降钙素,CRP:C-反应蛋白,IL-6:白介素-6。

表 3(续) COVID-19 患者实验室结果比较

变量	总数 (n=83)	非重症组 (n=72)	重症组 (n=11)	t/z/χ ²	P
CD4	43.56(38.00~45.00)	43.56(40.25~46.00)	33.50(33.50~33.50)	-3.853	<0.001
CD8	25.25(22.00~28.00)	25.25(22.00~27.00)	28.00(24.00~28.00)	-1.364	0.173
CD4/CD8	1.96(1.50~2.00)	1.96(1.50~2.00)	1.81(1.81~1.81)	-1.384	0.166
CD19	12.70(11.00~15.70)	12.70(10.40~13.00)	15.70(15.70~16.80)	-2.905	0.004
NK	15.30(12.00~18.50)	15.30(10.80~15.30)	27.00(26.89~27.00)	-3.698	<0.001

注:①表内正态分布计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布计量资料数据以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示;②CD4:CD4 细胞,CD8:CD8 细胞,CD4/CD8:CD4 细胞/CD8 细胞,CD19:CD19 细胞,NK:自然杀伤细胞。

2.3 重症 COVID-19 的危险因素 根据表 1、2、3 分析,结合临床实践,考虑有一些变量在临床上存在强烈的相关性,可能造成共线性等问题,因此我们只选择临床上最容易获得的指标:年龄、气喘、CRP、淋巴细胞总数为自变量,以是否病情加重或入 ICU 为因变量,纳入二元 Logistic 回归分析,建立回归方程并计算模型

的预测概率值。结果显示年龄,淋巴细胞减少以及高 CRP 是影响 COVID-19 进展为重症的三个独立危险因素,年龄、CRP 为危险因素,淋巴细胞总数为保护因素。敏感性分析表明,在没有缺失数据的完整案例的基础上,只有以上三个变量的逻辑回归模型中,它们仍然具有统计学意义。见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析结果

因素	b	SE	Waldχ ²	P	OR	95% CI
年龄	0.068	0.035	3.877	0.049	1.071	1.000~1.146
淋巴细胞总数	-2.336	1.048	4.970	0.026	0.097	0.012~0.754
CRP(mg/L)	0.234	0.114	4.229	0.040	1.263	1.011~1.578
常量	-4.904	2.673	3.366	0.067	0.007	

2.4 预测能力评价 我们采用 ROC 曲线分析比较与重症 COVID-19 相关的 3 个危险因素(年龄、CRP、淋巴细胞总数)及 Logistic 回归模型预测概率对重症 COVID-19 的诊断能力,并进行检验后的两两比较,见图 1、见表 5。结果显示只有模型预测概率的诊断能力优于年龄,其他指标间比较差异无统计学意义,见表 6。这再次表明年龄、高 CRP、淋巴细胞总数减少是重症 COVID-19 独立危险因素,即使是采用单指标诊断,对预测重症 COVID-19 仍有较可靠的诊断价值和临床实用性。

表 5 淋巴细胞、预测概率、CRP、年龄的 ROC 曲线下方的区域

检验结果变量	区域	标准误	P	渐近 95%置信区间	
				下限	上限
淋巴细胞总数	0.864	0.066	<0.001	0.733	0.994
预测概率	0.938	0.027	<0.001	0.886	0.990
CRP	0.858	0.068	<0.001	0.725	0.990
年龄	0.802	0.067	0.001	0.670	0.934

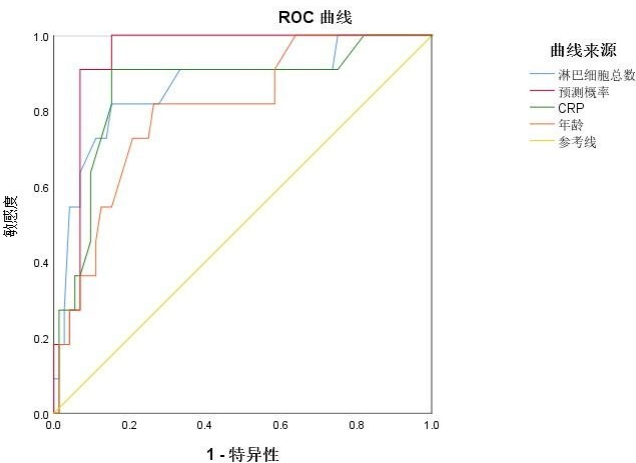


图 1 年龄、CRP、淋巴细胞、预测概率的 ROC 曲线

3 讨论

本研究是根据世界卫生组织(WHO)制定的标准,通过实时逆转录聚合酶链反应(RT-qPCR)检测,从 83 例诊断为 COVID-19 的患者的医疗记录中收集数据进行分析。由于该队列的患者是在疫情爆发早期,医疗资源低下的情况下入院,鉴于当时的条件,医疗机构可能优先收治病情较重或具有更高恶化风险的老年患者,因此本队列患者的年龄较大,这提示 COVID-19 感染可能具有年龄依赖性,在我们的这项研究中,重症组具有更大的年龄,提示老年可能是重症 COVID-19 的独立危险因素,这些发现与最近发表的研究结果一致,Zhang XY 等^[12] 研究报道称年龄是老年人发生 COVID-19 严重或危急事件的危险因素。Matusiak M 等^[13] 研究表明老年是 COVID-19 不良结局的重要危险因素。COVID-19 患者住院轨迹取决于年龄,有研

表 6 ROC 曲线下的成对样本区域差异比较

检验结果对	z	显著性 (双尾)	AUC 差异	标准误 差差值	渐近 95% 置信区间	
					下限	上限
淋巴细胞总数-预测概率	-1.087	0.277	-0.074	0.308	-0.209	0.060
淋巴细胞总数-CRP	0.054	0.957	0.006	0.375	-0.200	0.211
淋巴细胞总数-年龄	0.549	0.583	0.062	0.376	-0.159	0.283
预测概率-CRP	1.195	0.232	0.080	0.309	-0.051	0.212
预测概率-年龄	2.144	0.032	0.136	0.308	0.012	0.261
CRP-年龄	0.551	0.582	0.056	0.375	-0.144	0.256

究报道年龄与 COVID-19 死亡率之间呈指数相关,超过三分之一的老年人过度死亡风险是由较差的肺功能、高血压、肌肉无力和多个原因导致的。在年龄较大的患者中,这些因素更常见,并且老年重症患者可能面临更高的营养风险,这与更高的 COVID-19 死亡率有关^[14-17]。令人意外的是我们在本研究中发现潜在的基础疾病如慢性呼吸系统疾病、心血管疾病、高血压、糖尿病等,在重症与非重症组之间的分布并无差异。这种发现与索涛等^[18]在关于合并慢性基础疾病的 COVID-19 患者的临床特征及转归的研究报道不一致。我们认为加强对老年 COVID-19 患者的临床管理可以减少更多重症比例的发生。

我们还发现与非重症患者相比,重症的 COVID-19 患者的 CRP 明显升高。大多数的重症患者表现出更高的 CRP 值。在严重的 COVID-19 患者中,CRP 在 CT 发现前明显升高,更重要的是 CRP 与疾病进展有关^[19-20]。CRP 被认为是最敏感的急性期反应物之一,在发生炎症时会在人体血液中迅速增加,导致 CRP 水平显著升高的原因很多,但感染是最常见的,尤其是在 CRP 水平较高时,感染和其他原因之间的 CRP 分布存在显著差异^[21]。本研究中的重症病例表现出明显高于非重症患者的血清 CRP 水平,这表明 CRP 可能是 COVID-19 患者疾病加重的血清标志物。Logistic 回归分析中发现 CRP 与疾病进展有关,因此,我们认为即使其他临床表现或指标不符合重症标准,也应充分监测和治疗具有高水平 CRP 的 COVID-19 患者。

另外,在本研究中我们看到重症患者的淋巴细胞水平明显低于非重症组的患者,很多研究中心也有相同的发现。淋巴细胞减少症是血液中淋巴细胞计数低的病症^[19,22-23]。尽管在 COVID-19 发病时 T 细胞最初可能会增加,但这些患者的淋巴细胞计数往往较低,与 COVID-19 严重程度增加相关。有研究^[24]证明死于 COVID-19 的患者的淋巴细胞水平明显低于幸存者。淋巴细胞计数低可能源于兴奋的淋巴细胞死亡。SARS-CoV-2 感染中病毒的持续存在可能会诱导 T 细胞凋亡,许多促凋亡分子如 FasL、TNF- α 和 TRAIL

在其他病毒感染性疾病中上调,如慢性丙型肝炎病毒,其主要机制可能是通过内在和外在途径促进免疫细胞死亡^[25]。因此,积极探索抗病毒治疗对重症 COVID-19 的作用,可能是一个有前景的治疗方向。

本研究有几个局限性。首先,这是一项回顾性研究,基于当时的医疗条件、医疗资源、卫生政策等可能影响收治患者的年龄分布,如在低资源的条件下医院可能优先收治病情较重的老年患者,造成纳入本研究的患者年龄较大,存在偏倚风险;第二,患者数量少限制了本研究结论的稳定性。例如,在单变量回归分析中,我们发现较多指标可能与疾病进展有关,但在多变量分析中只剩年龄、CRP、淋巴计数仍有意义。这些指标需要更大样本量进一步的分析和验证;第三,我们不能排除除本研究中考虑的因素之外还有其他因素驱动或抑制重症 COVID-19 疾病发展的可能性。COVID-19 患者从非重症发展到重症的临床特征仍需进一步研究和探索。

总之,年龄、高 CRP、淋巴细胞减少是重症 COVID-19 的危险因素,临床医生在 COVID-19 的临床管理中应更多的关注淋巴细胞减少症和高 CRP 的老年患者,以便在住院早期预测严重的 COVID-19。

参考文献:

- [1] 世界卫生组织. 冠状病毒病 (COVID-19) 大流行 [Z]. [2021-07-01]. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> 2020.
- [2] Maveddat A, Mallah H, Rao S, et al. Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Secondary to Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) [J]. Int Occup Environ Med, 2020, 11(4): 157-178.
- [3] Brellie LF, Becker C, Brellie CV. Parosmia as an Early Symptom of Acute SARS-CoV-2 Infection [J]. Dtsch Arztebl Int, 2020, 117(18): 328.
- [4] Zhou Z, Zhang M, Wang Y, et al. Clinical characteristics of older and younger patients infected with SARS-CoV-2 [J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(12): 11296-11305.
- [5] Vacchiano V, Riguzzi P, Volpi L, et al. Early neurological manifestations of hospitalized COVID-19 patients [J].

- Neurol Sci,2020,41(8):2029-2031.
- [6] Eftekhar SP,Kazemi S,Moghadamnia AA. A brief review of the latest pharmacological treatments of COVID-19 [J]. Caspian J Intern Med,2020,11(Suppl 1):460-465.
- [7] Stahlmann R,Lode H. Medication for COVID-19-an Overview of Approaches Currently Under Study [J]. Deutsch Arztebl Int,2020,117(13):213-219.
- [8] Al-Horani RA,Kar S,Aliter KF. Potential Anti-COVID-19 Therapeutics that Block the Early Stage of the Viral Life Cycle: Structures, Mechanisms, and Clinical Trials [J]. Int J Mol Sci,2020,21(15):5224.
- [9] Nicastrì E,Petrosillo N,Bartoli TA, et al. National Institute for the Infectious Diseases “L. Spallanzani”, IRCCS. Recommendations for COVID-19 clinical management [J]. Infect Dis Rep,2020,12(1):8543.
- [10] Al-Horani RA,Kar S,Aliter KF. Potential Anti-COVID-19 Therapeutics that Block the Early Stage of the Viral Life Cycle: Structures, Mechanisms, and Clinical Trials [J]. Int J Mol Sci,2020,21(15):5224.
- [11] Yoo JY,Dutra SVO,Fanfan D, et al. Comparative analysis of COVID-19 guidelines from six countries: a qualitative study on the US, China, South Korea, the UK, Brazil, and Haiti[J]. BMC Public Health,2020,20(1):1853.
- [12] Zhang XY,Zhang L,Zhao Y, et al. Risk Assessment and Prediction of Severe or Critical COVID-19 Illness in Older Adults[J]. Clin Interv Aging,2020,15:2145-2153.
- [13] Matusiak M, Schürch CM. Expression of SARS-CoV-2 entry receptors in the respiratory tract of healthy individuals, smokers and asthmatics[J]. Respir Res, 2020, 21(1):252.
- [14] Ho FK,Petermann-Rocha F,Gray SR, et al. Is older age associated with COVID-19 mortality in the absence of other risk factors? General population cohort study of 470, 034 participants [J]. PloS one, 2020, 15 (11): e241824.
- [15] Boëlle P,Delory T,Maynadier X, et al. Trajectories of Hospitalization in COVID-19 Patients: An Observational Study in France[J]. J Clin Med,2020,9(10):3148.
- [16] 李加冕,敬仁芝,代小松,等. 方舱医院轻型、普通型新型冠状病毒肺炎患者营养风险的调查研究[J]. 右江民族医学院学报,2021,43(1):113-116.
- [17] Ho FK,Petermann-Rocha F,Gray SR, et al. Is older age associated with COVID-19 mortality in the absence of other risk factors? General population cohort study of 470, 034 participants [J]. PloS one, 2020, 15 (11): e241824.
- [18] 索涛,王妍妮,赵考昌,等. 合并慢性基础疾病的新型冠状病毒肺炎患者的临床特征及转归[J]. 武汉大学学报(医学版),2021,42(1):10-14.
- [19] Hachim MY, Hachim IY, Naeem KB, et al. D-dimer, Troponin, and Urea Level at Presentation With COVID-19 can Predict ICU Admission: A Single Centered Study[J]. Front Med,2020,7:585003.
- [20] Tan CC, Huang Y, Shi FX, et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early[J]. J Med Virol, 2020, 92 (7): 856-862.
- [21] Sierra R, Rello J, Bailén MA, et al. C-reactive protein used as an early indicator of infection in patients with systemic inflammatory response syndrome[J]. Intensive Care Med,2004,30(11):2038-2045.
- [22] Turgutalp K, Ozturk S, Arici M, et al. Determinants of mortality in a large group of hemodialysis patients hospitalized for COVID-19 [J]. BMC Nephrol, 2021, 22 (1): 29.
- [23] Sun D, Zhu F, Wang C, et al. Children Infected With SARS-CoV-2 From Family Clusters[J]. Front Pediatr, 2020,8:386.
- [24] Lei Q, Li GM, Ma XF, et al. Correlation between CT findings and outcomes in 46 patients with coronavirus disease 2019[J]. Sci Rep,2021,11(1):1103.
- [25] Fathi N, Rezaei N. Lymphopenia in COVID-19: Therapeutic opportunities[J]. Cell Biol Int,2020,44(9):1792-1797.

收稿日期:2021-06-05;修回日期:2021-07-15