

## 技术方法

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002597

# 重庆市新型冠状病毒肺炎患者并发急性呼吸窘迫综合征 风险预测模型的建立

彭俊男<sup>1</sup>, 戚迪<sup>1</sup>, 宋玉燕<sup>2</sup>, 崔勇<sup>3</sup>, 罗亚东<sup>2</sup>, 邓旺<sup>1</sup>, 何婧<sup>1</sup>, 田文广<sup>4</sup>, 王导新<sup>1</sup>

(1. 重庆医科大学附属第二医院呼吸与危重症医学科, 重庆 400010; 2. 重庆市公共卫生医疗救治中心重症医学科, 重庆 400036; 3. 重庆大学附属三峡医院重症医学科, 重庆 404199; 4. 重庆医科大学附属永川医院感染科, 重庆 402160)

**【摘要】目的:**探讨重庆市新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)患者并发急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)的危险因素,并构建其风险预测模型。**方法:**回顾性分析 2020 年 1 月 16 日至 3 月 30 日于重庆市 4 所定点医院收治的 225 例 COVID-19 患者临床资料。根据柏林定义标准将患者分为 ARDS 组和非 ARDS 组,比较 2 组患者一般资料、临床症状、实验室检查、影像学特征和预后的差异。采用二分类 logistic 回归获得独立危险因素,并根据各因素优势比(odds ratios, OR)进行赋值,以建立风险预测模型。应用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价模型的预测效果。**结果:**225 例患者中,男性 141 例,女性 84 例;年龄中位数 56 岁。62 例患者(27.6%)并发 ARDS。logistic 回归分析显示,年龄 $\geq 60$ 岁( $OR=5.849$ ,  $95\%CI=2.716\sim 12.593$ ,  $P=0.000$ )、淋巴细胞计数 $\leq 1.0 \times 10^9$ 个/L( $OR=4.318$ ,  $95\%CI=2.001\sim 9.316$ ,  $P=0.000$ )、D-二聚体 $\geq 0.5$  mg/L( $OR=3.049$ ,  $95\%CI=1.300\sim 7.152$ ,  $P=0.010$ )及合并糖尿病( $OR=2.491$ ,  $95\%CI=1.102\sim 5.632$ ,  $P=0.000$ )为 COVID-19 并发 ARDS 的独立危险因素,并在此基础上建立风险预测模型。模型的 ROC 曲线下面积为 0.848( $95\%CI=0.794\sim 0.892$ ,  $P=0.000$ )。**结论:**年龄 $\geq 60$ 岁、淋巴细胞计数 $\leq 1.0 \times 10^9$ 个/L、D-二聚体 $\geq 0.5$  mg/L 及合并糖尿病是预测 COVID-19 患者并发 ARDS 的独立危险因素,基于此构建的风险预测模型对 COVID-19 并发 ARDS 具有较好的早期预警价值。

**【关键词】**新型冠状病毒肺炎;急性呼吸窘迫综合征;危险因素;风险预测模型**【中图分类号】**R563.1**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2020-05-05

## Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome in patients with coronavirus disease 2019 and establishment of risk-prediction model in Chongqing

Peng Junnan<sup>1</sup>, Qi Di<sup>1</sup>, Song Yuyan<sup>2</sup>, Cui Yong<sup>3</sup>, Luo Yadong<sup>2</sup>, Deng Wang<sup>1</sup>,He Jing<sup>1</sup>, Tian Wenguang<sup>4</sup>, Wang Daoxin<sup>1</sup>

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University; 2. Department of Critical Care Medicine, Chongqing Public Health Medical Center; 3. Department of Critical Care Medicine, Three Gorges Hospital of Chongqing University; 4. Department of Infectious Medicine, Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University)

**【Abstract】Objective:** To explore the risk factors of acute respiratory distress syndrome(ARDS) occurrence in patients with coronavirus disease 2019(COVID-19) in Chongqing, and establish a risk-prediction model for the early diagnosis of ARDS. **Methods:** Clinical data of 225 laboratory-confirmed cases with COVID-19 admitted to 4 designated hospitals in Chongqing from January 16 to March 30, 2020 were analyzed retrospectively. According to the Berlin definition, the patients were divided into ARDS group and non-ARDS group. The differences of initial baseline features, clinical manifestations, laboratory findings, imaging features and prognosis between

**作者介绍:** 彭俊男, Email: 824843803@qq.com,

研究方向: 重症肺炎的研究和治疗。

**通信作者:** 王导新, Email: wangdaoxin0163@163.com。**基金项目:** 重庆市科卫联合新冠肺炎防控应急科技专项资助项目(编号: 2020NCPZX19); 重庆市科学技术局新型冠状病毒感染肺炎疫情应急科技攻关专项资助项目(编号: cstc2020jscx-fyzx0230); 重庆医科大学新型冠状病毒肺炎应急临床研究专项重点资助项目(编号: 06)。**优先出版:** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200709.1405.001.html>  
(2020-07-10)

the two groups were compared. The values were assigned according to the odds ratios(OR) of each factor to establish the risk-prediction model. The receiver operating characteristic(ROC) curve was used to evaluate the predictive effect of the model. **Results:** Among 225 patients, there were 141 males and 84 females, and the median age was 56 years old. ARDS occurred in 62 cases(27.6%). In the logistic analysis, 4 variables(age $\geq 60$  years old, lymphocyte $\leq 1.0 \times 10^9$ /L, D-Dimer $\geq 0.5$  mg/L, complicated with diabetes) were determined as independent risk factors associated with ARDS in COVID-19 patients, and the

odds ratios were 5.849 (95% CI=2.716–12.593,  $P=0.000$ ), 4.318 (95% CI=2.001–9.316,  $P=0.000$ ), 3.049 (95% CI=1.300–7.152,  $P=0.010$ ) and 2.491 (95% CI=1.102–5.632,  $P=0.028$ ) respectively. The area under the ROC curve of the risk-prediction model was 0.848 (95% CI=0.794–0.892,  $P=0.000$ ). **Conclusion:** Age  $\geq 60$  years old, D-dimer  $\geq 0.5$  mg/L, lymphocyte  $\leq 1.0 \times 10^9$ /L and complicated with diabetes are independent risk factors to predict ARDS in COVID-19 patients. The risk-prediction model based on the identified independent risk factors may have a good early warning value for COVID-19 patients complicated with ARDS.

**[Key words]** coronavirus disease 2019; acute respiratory distress syndrome; risk factors; risk-prediction model

2019 年底出现的不明原因肺炎是由新型冠状病毒 (2019 novel coronavirus, 2019-nCoV) 感染引起的新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19)<sup>[1]</sup>。截至 2020 年 5 月 4 日, 我国 COVID-19 确诊人数已达 8 万余人, 死亡人数超过 4 000 人, 对公共卫生安全造成了极大影响。前期临床研究表明, COVID-19 传染性强, 传播速度快, 人群普遍易感, 一旦引起重症化, 病死率在 10% 左右<sup>[2-5]</sup>。若缺乏早期诊断和治疗, 患者在短期内可能出现包括急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)、急性心肌炎、休克、肝肾功能损伤在内的多种并发症, 严重影响预后<sup>[2-3]</sup>。ARDS 是重症 COVID-19 的常见并发症, 发生率为 30%~60%, 病死率高达 50%~70%<sup>[4-5]</sup>。目前对 COVID-19 患者并发 ARDS 危险因素的分析是国内外研究的热点, 现阶段国内外尚无有效的风险预测模型。本研究通过回顾性分析重庆市 225 例 COVID-19 患者的临床资料, 采用二分类 logistic 回归分析方法, 初步筛选出可能导致 COVID-19 患者并发 ARDS 的独立危险因素, 并建立其风险预测模型, 以期对 COVID-19 并发 ARDS 高危患者的早期有效识别提供理论依据, 进而及早采取相应干预措施, 改善患者预后。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

参照《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案 (试行第七版)》<sup>[6]</sup> 诊断及分类标准, 收集 2020 年 1 月 16 至 3 月 30 日就诊于重庆市公共卫生医疗救治中心、重庆大学附属三峡医院、重庆医科大学附属永川医院和重庆市黔江中心医院的 225 例 COVID-19 患者进行分析。该研究通过重庆医科大学附属第二医院及以上 4 所医院医学伦理委员会批准, 符合赫尔辛基宣言的原则。

### 1.2 研究方法

**1.2.1 收集资料** 采用回顾性研究方法, 从所有经实验室确诊的 COVID-19 患者医疗记录中获取其一般情况、临床表现、入院 24 h 内实验室检查、影像学资料和治疗转归情况进行分析。综合文献报道<sup>[5,7]</sup> 及临床经验, 筛选出可能影响 COVID-19 并发 ARDS 的因素, 如年龄、性别、基础疾病、白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血小板计数、C 反应蛋白、降钙素原、乳酸脱氢酶、丙氨酸转氨酶、总胆红素、肌酸激酶、血清肌酐、D-二聚体和胸部 CT 特征等作为指标进行二分类单因素分析和多因素 logistic 回归分析。

**1.2.2 诊断及分型标准** 依据国家卫生健康委办公厅制定的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案 (试行第七版)》<sup>[6]</sup> 进行确诊及临床分型, 并剔除临床资料不完整者。随后, 根据柏林定义标准<sup>[8]</sup>, 将患者分为 ARDS 组和非 ARDS 组。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学处理。正态分布的计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用  $t$  检验; 非正态分布的计量资料以中位数 (四分位间距) [ $M(Q_1, Q_3)$ ] 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验。计数资料以例数 (构成比) 表示, 组间比较采用卡方检验。采用二分类 logistic 回归分析, 通过 Forward LR 方法筛选出相应的独立危险因素, 并根据其优势比 (odds ratios, OR) 进行赋值, 计算风险评分, 以构建预测模型。应用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线计算该模型的 ROC 曲线下面积 (area under curve, AUC), 以评估其对 ARDS 发生的预测效果。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 研究对象的基本资料

本研究共纳入 225 例患者, 其中男性 141 例, 女性 84 例, 男女比为 1.68:1; 年龄 18~80 岁, 中位数 56 岁。最常见的自述症状为发热 (174 例, 77.3%)、咳嗽 (152 例, 67.6%) 和乏力 (146 例, 64.9%)。105 例患者 (46.7%) 伴有基础疾病, 其中 47 例 (20.8%) 伴有 2 种及以上基础疾病, 以合并糖尿病 (52 例, 23.1%) 和高血压 (30 例, 13.3%) 最为常见。62 例 (27.6%) 发生了 ARDS, 其中 59 例 (95.2%) 进入重症监护室, 55 例 (88.7%) 接受机械通气治疗。从入院至发生 ARDS 的平均时间为  $(2.44 \pm 1.18)$  d。与非 ARDS 组比较, ARDS 组患者年龄更大、住院时间更长, 正在吸烟、合并糖尿病、出现呼吸困难和腹泻症状的比例更高, 大学本科以上学历的比例更低 (均  $P<0.05$ )。入院时 C 反应蛋白、降钙素原、乳酸脱氢酶、丙氨酸转氨酶、肌酸激酶、D-二聚体水平更高, 而淋巴细胞计数、血小板计数水平更低 (均  $P<0.05$ ); 其余指标比较均无统计学差异, 详见表 1。

### 2.2 COVID-19 患者并发 ARDS 的危险因素分析

将可能影响 COVID-19 患者并发 ARDS 的初筛因素纳入 logistic 回归模型, 利用 Forward LR 方法, 最终筛选出年龄  $\geq 60$  岁 ( $OR=5.849$ , 95% CI=2.716–12.593,  $P=0.000$ )、D-二聚体  $\geq 0.5$  mg/L ( $OR=3.049$ , 95% CI=1.300–7.152,  $P=0.010$ )、淋巴细胞计数  $\leq 1.0 \times 10^9$  个/L ( $OR=4.318$ , 95% CI=2.001–9.316,  $P=0.000$ ) 及合并糖尿病 ( $OR=2.491$ , 95% CI=1.102–5.632,  $P=$

0.028)为 COVID-19 患者并发 ARDS 的独立危险因素。根据各因素的 OR 值大小进行赋值,如图 1 所示:若年龄 $\geq 60$ 岁,则赋值 6 分;若淋巴细胞计数 $\leq 1.0 \times 10^9$  个/L,则赋值 4 分;若 D-二聚体 $\geq 0.5$  mg/L,则赋值 3 分;若合并糖尿病,则赋值 2 分。

### 2.3 模型的建立和预测分析

将入组患者的各个研究指标代入所得风险评分模型,计算每个患者的总得分,运用 ROC 曲线进一步检验其预测效果(图 2)。该模型的 ROC-曲线下面积达 0.848(95%CI=0.794~0.892, $P=0.000$ ),最佳值 6,敏感度 69.35%,特异度 84.05%。

表 1 ARDS 组和非 ARDS 组 COVID-19 患者临床指标的比较

| 临床指标                                        | ARDS组 (n=62)           | 非 ARDS 组 (n=163)       | 统计量值   | P 值   |
|---------------------------------------------|------------------------|------------------------|--------|-------|
| 年龄[岁, $M(Q_1, Q_3)$ ]                       | 70.00(60.75, 75.25)    | 50.00(38.00, 63.00)    | -6.686 | 0.000 |
| 男性(n, %)                                    | 40(64.5)               | 101(62.0)              | 0.125  | 0.834 |
| 吸烟史(n, %)                                   |                        |                        |        |       |
| 正在吸烟                                        | 37(59.7)               | 73(44.8)               | 3.986  | 0.046 |
| 戒烟                                          | 13(21.0)               | 36(22.1)               | 0.033  | 0.856 |
| 未吸烟                                         | 12(19.3)               | 54(33.1)               | 4.111  | 0.043 |
| 学历(n, %)                                    |                        |                        |        |       |
| 大学本科以上                                      | 4(6.5)                 | 31(19.0)               | 5.400  | 0.020 |
| 大专                                          | 7(11.2)                | 28(17.2)               | 1.185  | 0.276 |
| 高中及中专                                       | 13(21.0)               | 34(20.9)               | 0.000  | 0.986 |
| 初中                                          | 12(19.3)               | 24(14.7)               | 0.717  | 0.397 |
| 小学                                          | 13(21.0)               | 25(15.3)               | 1.014  | 0.314 |
| 小学以下                                        | 21(33.8)               | 21(12.9)               | 2.288  | 0.130 |
| 合并症(n, %)                                   |                        |                        |        |       |
| 糖尿病                                         | 28(45.2)               | 24(14.7)               | 23.417 | 0.000 |
| 高血压                                         | 12(19.4)               | 18(11.0)               | 2.685  | 0.101 |
| 冠心病                                         | 6(9.7)                 | 9(5.5)                 | 0.668  | 0.414 |
| 慢性气道疾病                                      | 9(14.5)                | 23(14.1)               | 0.006  | 0.938 |
| 肝脏疾病                                        | 4(6.5)                 | 15(9.2)                | 0.440  | 0.507 |
| 肾脏疾病                                        | 4(6.5)                 | 7(4.3)                 | 0.075  | 0.784 |
| 恶性肿瘤                                        | 5(8.1)                 | 10(6.1)                | 0.048  | 0.826 |
| 症状(n, %)                                    |                        |                        |        |       |
| 发热                                          | 47(75.8)               | 127(76.1)              | 0.114  | 0.736 |
| 咳嗽                                          | 40(64.5)               | 112(68.7)              | 0.361  | 0.548 |
| 乏力                                          | 42(67.7)               | 104(63.8)              | 0.306  | 0.580 |
| 呼吸困难                                        | 38(61.3)               | 43(26.4)               | 23.758 | 0.000 |
| 肌肉痛                                         | 12(19.4)               | 21(12.9)               | 1.503  | 0.220 |
| 腹泻                                          | 7(11.3)                | 5(3.1)                 | 4.497  | 0.034 |
| 实验室指标                                       |                        |                        |        |       |
| 白细胞计数[ $\times 10^9$ 个/L, $M(Q_1, Q_3)$ ]   | 5.30(3.40, 7.00)       | 5.65(3.30, 8.58)       | -0.214 | 0.830 |
| 中性粒细胞计数[ $\times 10^9$ 个/L, $M(Q_1, Q_3)$ ] | 2.95(1.70, 6.40)       | 3.10(1.70, 4.90)       | -0.602 | 0.547 |
| 淋巴细胞计数[ $\times 10^9$ 个/L, $M(Q_1, Q_3)$ ]  | 0.80(0.60, 1.20)       | 1.20(1.10, 1.30)       | -6.318 | 0.000 |
| 血小板计数[ $\times 10^9$ 个/L, $M(Q_1, Q_3)$ ]   | 199.50(119.75, 355.75) | 256.00(161.00, 369.00) | -2.045 | 0.041 |
| C 反应蛋白[mg/L, $M(Q_1, Q_3)$ ]                | 17.85(6.73, 48.73)     | 6.80(3.20, 13.20)      | -5.154 | 0.000 |
| 降钙素原[ng/mL, $M(Q_1, Q_3)$ ]                 | 0.15(0.00, 1.80)       | 0.00(0.00, 0.00)       | -5.479 | 0.000 |
| 乳酸脱氢酶[U/L, $M(Q_1, Q_3)$ ]                  | 394.50(204.75, 334.50) | 188.00(142.00, 269.00) | -5.744 | 0.000 |
| 丙氨酸转氨酶[U/L, $M(Q_1, Q_3)$ ]                 | 24.00(18.00, 59.00)    | 18.00(14.00, 25.00)    | -3.674 | 0.000 |
| 总胆红素[ $\mu$ mol/L, $M(Q_1, Q_3)$ ]          | 14.70(9.55, 19.75)     | 16.00(11.60, 20.80)    | -1.695 | 0.090 |
| 肌酸激酶[U/L, $M(Q_1, Q_3)$ ]                   | 212.00(142.75, 269.50) | 133.00(100.00, 175.00) | -6.081 | 0.000 |
| 血清肌酐( $\mu$ mol/L, $\bar{x} \pm s$ )        | 61.14 $\pm$ 23.52      | 64.40 $\pm$ 15.99      | 1.007  | 0.317 |
| D-二聚体[mg/L, $M(Q_1, Q_3)$ ]                 | 0.45(0.20, 1.33)       | 0.20(0.10, 0.40)       | -4.378 | 0.000 |
| 影像学特征(n, %)                                 |                        |                        |        |       |
| 磨玻璃影                                        | 25(40.3)               | 78(47.9)               | 1.026  | 0.311 |
| 实变影                                         | 10(16.1)               | 32(19.6)               | 0.363  | 0.547 |
| 混合表现                                        | 27(43.6)               | 53(32.5)               | 2.386  | 0.122 |
| 住院时间[d, $M(Q_1, Q_3)$ ]                     | 20.00(18.00, 21.00)    | 14.00(13.00, 16.00)    | -9.804 | 0.000 |



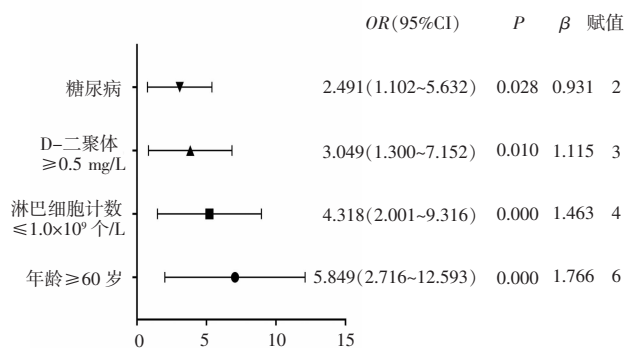


图 1 二分类 logistic 回归分析结果

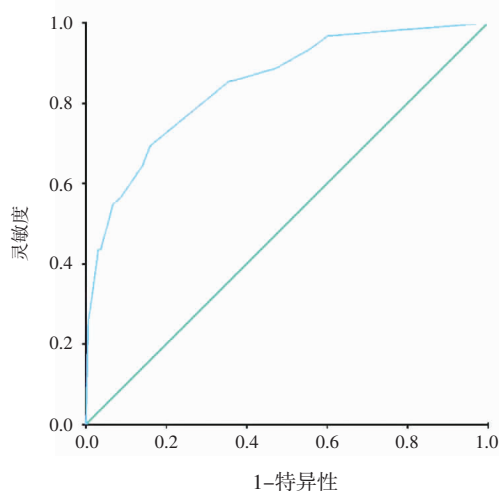


图 2 模型的预测分析

### 3 讨论

COVID-19 是由 2019-nCoV 感染引起的肺炎。2019-nCoV 与 SARS 病毒同为冠状病毒 β 属,有相似的基因结构,可在人间传播<sup>[9]</sup>。作为一种新发传染病,该疾病现仍在全球范围内传播,感染与死亡人数不断增加。前期临床研究发现,约 30% 的 COVID-19 患者合并 ARDS<sup>[2-3,5]</sup>,在重症患者中可达 67%<sup>[4]</sup>,发病率高。本研究中,27.6% 的 COVID-19 患者合并 ARDS,与既往研究结果基本一致。与非 ARDS 组患者相比,ARDS 组患者住院时间普遍延长,提示病情严重程度增加。既往研究结果表明,高龄、男性、合并基础疾病、中性粒细胞升高和淋巴细胞降低等为 ARDS 发生的常见危险因素<sup>[4-5]</sup>,但目前重症 COVID-19 并发 ARDS 的危险因素尚鲜有报道。COVID-19 并发 ARDS,病死率高达 50%~70%,故而亟须建立有效预警模型,以期早期甄别 COVID-19 并发 ARDS 的高危患者,及时给予相应医疗干预,积极改善患者预后。

本研究中,ARDS 组患者年龄明显高于非 ARDS 组。logistic 回归分析发现,高龄 (≥60 岁) 为 COVID-19 并发 ARDS 的独立危险因素,与既往研究结果相似<sup>[5]</sup>。考虑可能与以下几方面因素有关:①随着年龄增加,患者易出现包括肺顺应性降低、肺活量减少、残气量增加、膈肌活动幅度减少等在内的

多种呼吸生理学改变<sup>[10]</sup>,从而导致呼吸道防御功能降低;②老年患者机体内促炎反应呈慢性进行性升高,持续的炎症刺激或使得免疫细胞反应性降低,导致免疫系统对病原体反应钝化<sup>[11]</sup>;③高龄患者合并肺部慢性疾病比例高,易发生肺部感染重症化。Liu 等<sup>[12]</sup>研究发现,与 60 岁以下患者相比,60 岁以上 COVID-19 患者呼吸衰竭发生率更高,合并细菌感染更常见,病程更长且预后不佳。因此,加强对高龄 (≥60 岁) 患者的监测,及时采取相应措施干预疾病进程至关重要。

糖尿病与 ARDS 发生发展的关系错综复杂。“LUNG-SAFE”的研究数据表明,糖尿病未导致 ARDS 的发生风险增加,同时对疾病转归无明显影响<sup>[13]</sup>。然而,近期 1 项研究发现,糖尿病是 COVID-19 快速进展和不良预后的危险因素,提示应加强对 2019-nCoV 感染糖尿病患者的关注,以防止病情迅速恶化<sup>[14]</sup>。本研究显示,合并糖尿病为 COVID-19 并发 ARDS 的独立危险因素之一。究其原因,一方面由于糖尿病患者机体免疫功能低下,呼吸道防御和病原体清除能力下降<sup>[15]</sup>,因而可导致感染控制不佳,易发生重症肺炎;另一方面则由于 2019-nCoV 能通过血管紧张素转换酶 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) 受体侵入胰岛细胞,引起胰岛功能损伤<sup>[16]</sup>,进而出现血糖调节紊乱,不利于感染控制。值得注意的是,重症感染可刺激机体释放大量的内源性炎症因子,引起炎症风暴,导致患者免疫功能低下和血糖调节紊乱进一步加重,形成恶性循环。

本研究还显示,D-二聚体升高和淋巴细胞计数降低也是 2019-nCoV 感染后发生 ARDS 的独立危险因素。Querol-Ribelles 等<sup>[17]</sup>对 302 例肺炎患者评估发现,D-二聚体 >500 ng/mL 的患者肺部受累更明显,对机械通气治疗需求更多,疾病严重程度更高。针对 COVID-19 相关研究发现,D-二聚体水平与疾病的严重程度和病死率呈正相关<sup>[4]</sup>。D-二聚体是临床上最常用的反映凝血和纤溶活性的指标,其异常升高提示机体可能处于一种高凝且纤溶亢进的状态。2019-nCoV 侵入机体后可引起全身炎症反应,过度释放的炎症介质会激活凝血和纤溶系统,进一步导致肺毛细血管内微血栓形成,加重通气-血流比例失调,进而引起 ARDS。既往研究表明,D-二聚体水平可作为预测粟粒型肺结核患者并发 ARDS 的独立危险因素<sup>[18]</sup>。实验证实机体免疫系统为清除入侵病原体而引发的全身免疫反应存在炎症反应期和免疫抑制期 2 个阶段,其可按顺序出现,也可混合出现,共同导致 ARDS<sup>[19-20]</sup>。在炎症反应期,机体免疫反应以促炎反应为主,表现为肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白介素 (interleukin, IL)-1β、IL-6 等多种细胞因子的大量释放,引起全身细胞因子风暴/炎症反应综合征 (cytokine storm/systemic inflammatory response syndrome, SIRS),使肺泡毛细血管通透性增高,肺泡上皮细胞和血管内皮细胞凋亡加剧,影响气体交换,从而引起 ARDS。与此同时,机体为维持内环境平衡,将启动神经体液等系列的负反馈机制,使得免疫反应逐渐转变为以抗炎反应为主,引起免疫麻痹/代偿性抗炎反应综合征 (immunoparalysis/compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS),导致免疫抑制状态出现,此时免疫系统对病原体清除能力降低,大量免疫细胞在肺泡处募集,造成弥漫性肺泡损伤,进一

步导致 ARDS。外周血淋巴细胞的变化可较好地反映机体免疫状态。多项研究表明,淋巴细胞是针对 2019-nCoV 的主要免疫细胞<sup>[20]</sup>。在对 1 例 COVID-19 并发 ARDS 患者尸检后发现,其肺间质内存在以淋巴细胞为主的炎性浸润,而流式细胞学检查发现淋巴细胞在显著减少的同时被过度激活,提示该患者肺部存在严重的免疫病理损伤<sup>[21]</sup>。Wu 等<sup>[5]</sup>的研究也表明,淋巴细胞计数减少与 COVID-19 患者并发 ARDS 的风险有明显相关性。以上结果均支持 COVID-19 患者出现淋巴细胞计数减少与失控的炎症反应及免疫系统的应答能力抑制有关。因此,需加强对患者 D-二聚体和淋巴细胞水平的动态监测,如出现持续性 D-二聚体升高和(或)淋巴细胞降低,应密切关注患者病情,及时给予干预纠正。

本研究与既往研究中对于 ARDS 进行风险预测的模型相比,具有以下优点:①纳入患者均经实验室病毒核酸检查确诊,COVID-19 为 ARDS 发生患者的主要原发疾病,人群的一致性;②本研究模型参考指标相对较少,年龄和糖尿病可通过病史采集获得,D-二聚体和淋巴细胞计数在各级医院均可检测,因此易于操作且可行性强;③本研究模型评分预测 ARDS 的 ROC 曲线下面积为 0.848,高于美国重症疾病与损伤研究工作组报告的 LIPS 模型<sup>[22]</sup>,准确性好。本研究也具有一定局限性,例如:所选病例均为重庆市病例;样本量不够大;采用回顾性研究方法,在确定因果关联强度上低于前瞻性研究,等等。因此,本研究结果能否推广使用,还需多中心、大样本的前瞻性研究进行验证。

综上所述,本研究通过对 225 例 COVID-19 患者的临床资料进行统计学分析,初步确定了年龄 $\geq 60$ 岁、淋巴细胞计数 $\leq 1.0 \times 10^9$ 个/L、D-二聚体 $\geq 0.5$  mg/L 及合并糖尿病为 COVID-19 并发 ARDS 的独立危险因素,并构建了其风险预测模型。该模型的 ROC 曲线下面积为 0.848,提示具有较好的临床预测价值,可以为临床早期有效识别 COVID-19 并发 ARDS 高危患者提供理论依据,进而及早采取相应干预措施,改善预后。

## 参 考 文 献

- [1] Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: the mystery and the miracle[J]. J Med Virol, 2020, 92(4): 401-402.
- [2] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. Lancet, 2020, 395(10223): 497-506.
- [3] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China[J]. N Engl J Med, 2020, 382(18): 1708-1720.
- [4] Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China[J]. JAMA, 2020, 323(11): 1061-1069.
- [5] Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China[J]. JAMA Intern Med, 2020[Epub ahead of print]. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
- [6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)[EB/OL]. (2020-03-04) [2020-03-05]. <http://www.nhc.gov.cn/zycgj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [7] Confalonieri M, Salton F, Fabiano F. Acute respiratory distress syndrome[J]. Eur Respir Rev, 2017, 26(144): 160116.
- [8] ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the berlin definition[J]. JAMA, 2012, 307(23): 2526-2533.
- [9] Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia[J]. N Engl J Med, 2020, 382(13): 1199-1207.
- [10] Kim J, Heise RL, Reynolds AM, et al. Aging effects on airflow dynamics and lung function in human bronchioles[J]. PLoS One, 2017, 12(8): e0183654.
- [11] Flynn MG, Markofski MM, Carrillo AE. Elevated inflammatory status and increased risk of chronic disease in chronological aging: inflamm-aging or inflamm-inactivity?[J]. Aging Dis, 2019, 10(1): 147-156.
- [12] Liu Y, Mao B, Liang S, et al. Association between ages and clinical characteristics and outcomes of coronavirus disease 2019[J]. Eur Respir J, 2020, 55: 2001112.
- [13] Boyle AJ, Madotto F, Laffey JG, et al. Identifying associations between diabetes and acute respiratory distress syndrome in patients with acute hypoxemic respiratory failure: an analysis of the LUNG SAFE database[J]. Crit Care, 2018, 22(1): 268.
- [14] Guo W, Li M, Dong Y, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2020[Epub ahead of print]. DOI: 10.1002/dmrr.3319.
- [15] Shu CJ, Benoist C, Mathis D. The immune system's involvement in obesity-driven type 2 diabetes[J]. Semin Immunol, 2012, 24(6): 436-442.
- [16] Yang JK, Lin SS, Ji XJ, et al. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes[J]. Acta Diabetol, 2010, 47(3): 193-199.
- [17] Querol-Ribelles JM, Tenias JM, Grau E, et al. Plasma D-dimer levels correlate with outcomes in patients with community-acquired pneumonia[J]. Chest, 2004, 126(4): 1087-1092.
- [18] Deng W, Yu M, Ma H, et al. Predictors and outcome of patients with acute respiratory distress syndrome caused by miliary tuberculosis: a retrospective study in Chongqing, China[J]. BMC Infect Dis, 2012, 12: 121.
- [19] Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology[J]. Semin Immunopathol, 2017, 39(5): 529-539.
- [20] Li H, Liu L, Zhang D, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses[J]. Lancet, 2020, 395(10234): 1517-1520.
- [21] Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome[J]. Lancet Respir, 2020, 8(4): 19-21.
- [22] Gajic O, Dabbagh O, Park PK, et al. Early identification of patients at risk of acute lung injury: evaluation of lung injury prediction score in a multicenter cohort study[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(4): 462-470.

(责任编辑:冉明会)