

临床诊疗

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002629

重症新型冠状病毒肺炎发生的影响因素分析

邢亮亮¹, 冯俊凯¹, 史喜德², 卫 婷³, 李 飞², 刘峰舟⁴

(1. 联勤保障部队第九四二医院干部病房, 银川 750001; 2. 空军军医大学第一附属医院心内科, 西安 710032;

3. 空军军医大学第一附属医院心血管外科, 西安 710032; 4. 空军军医大学第一附属医院航空航天医学系
航空航天临床医学中心, 西安 710032)

【摘要】目的:分析重症新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)发生的影响因素,为 COVID-19 患者的个体化治疗提供依据。**方法:**回顾性分析火神山医院 200 例治愈出院的 COVID-19 患者病历资料,按照临床分型将其分为非重症(轻型/普通型)和重症(重型/危重型)2 组,采用二分类 logistic 回归分析重症 COVID-19 的影响因素。**结果:**200 例 COVID-19 患者中,非重症和重症患者人数占比分别为 57.0%和 43.0%;组间比较年龄($t=4.593, P<0.001$)、脉率($t=2.134, P=0.034$)、高血压($\chi^2=23.933, P<0.001$)、糖尿病($\chi^2=5.141, P=0.023$)、冠心病($\chi^2=5.879, P=0.015$)、白蛋白($t=3.073, P=0.002$)、白/球比值($t=2.127, P=0.035$)和尿素氮($t=2.064, P=0.041$)指标,差异具有统计学意义;二分类 logistic 回归分析发现,年龄($OR=1.040, 95\%CI=1.012\sim 1.069, P=0.040$)、脉率($OR=1.029, 95\%CI=1.000\sim 1.006, P=0.051$)和高血压病($OR=4.378, 95\%CI=2.033\sim 9.429, P<0.001$)是重症 COVID-19 发生的独立危险因素。**结论:**对高龄、伴有基础疾病尤其是高血压病的 COVID-19 患者,应当及时进行针对性干预,降低 COVID-19 重症发生的潜在风险。

【关键词】新型冠状病毒;新型冠状病毒肺炎;重症;影响因素**【中图分类号】**R563.1+9**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2020-04-26

Analysis on influencing factors of severe coronavirus disease 2019

Xing Liangliang¹, Feng Junkai¹, Shi Xide², Wei Ting³, Li Fei², Liu Fengzhou⁴

(1. Cadre Ward, the 942nd Hospital of the Joint Service Support Force; 2. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital, Air Force Medical University; 3. Department of Cardiovascular Surgery, The First Affiliated Hospital, Air Force Medical University; 4. Aerospace Clinical Medical Center, School of Aerospace Medicine, the First Affiliated Hospital, Air Force Medical University)

【Abstract】Objective: To analyze the severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) influencing factors and provide evidence for individualized treatment of COVID-19 patients. **Methods:** The medical records of 200 cured and discharged COVID-19 patients in Vulcan Mountain Hospital were retrospectively analyzed, and they were divided into two groups according to clinical classifications: non-severe (light/normal) and severe (severe/critical).

作者介绍: 邢亮亮, Email: 740197096@qq.com,

研究方向: 呼吸道疾病。

通信作者: 刘峰舟, Email: liufengzhou1986@163.com。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200717.1616.036.html>
(2020-07-20)

[20] 张 睿, 张建平, 王蕴慧, 等. 首例妊娠合并 SARS 的诊治成功报告[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2003, 24(4): 307-309.

[21] Gagneur A, Dirson E, Audebert S, et al. Materno-fetal transmission of human coronaviruses: a prospective pilot study[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2008, 27(9): 863-866.

[22] Alserehi H, Wali G, Alshukairi A, et al. Impact of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) on pregnancy and perinatal outcome[J]. BMC Infect Dis, 2016, 16: 105.

[23] Zhu H, Wang L, Fang C, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia[J]. Transl Pediatr, 2020, 9(1): 51-60.

[24] Dong L, Tian J, He S, et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn[J]. JAMA, 2020 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1001/jama.2020.4621.

[25] Zeng H, Xu C, Fan J, et al. Antibodies in infants born to mothers

with COVID-19 pneumonia[J]. JAMA, 2020 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1001/jama.2020.4861.

[26] Shek CC, Ng PC, Fung GP, et al. Infants born to mothers with severe acute respiratory syndrome[J]. Pediatrics, 2003, 112(4): e254-256.

[27] Maxwell C, McGeer A, Tai KFY, et al. No. 225-management guidelines for obstetric patients and neonates born to mothers with suspected or probable severe acute respiratory syndrome (SARS)[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2017, 39(8): e130-137.

[28] Wang SS, Zhou X, Lin XG, et al. Experience of clinical management for pregnant women and newborns with novel coronavirus pneumonia in Tongji Hospital, China[J]. Curr Med Sci, 2020 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s11596-020-2174-4.

[29] 王蕴慧, 张 睿, 张建平, 等. SARS 感染对妊娠结局及胎、婴儿的影响[J]. 中华围产医学杂志, 2004, 7(3): 155-158.

(责任编辑: 张学颖)

Binary logistic regression was used to estimate potential risk factors for severe COVID-19. **Results:** The proportion of the 200 COVID-19 patients with non-severe and severe diseases was 57.0% and 43.0%, respectively. There were significant differences in age ($t=4.593, P<0.001$), pulse rate ($t=2.134, P=0.034$), hypertension ($\chi^2=23.933, P<0.001$), diabetes ($\chi^2=5.141, P=0.023$), coronary heart disease ($\chi^2=5.879, P=0.015$), albumin ($t=3.073, P=0.002$), ratio of albumin to globulin ($t=2.127, P=0.035$), and urea nitrogen ($t=2.064, P=0.041$). Binary logistic regression analysis showed that age ($OR=1.040, 95\%CI=1.012-1.069, P=0.040$), pulse rate ($OR=1.029, 95\%CI=1.000-1.006, P=0.051$) and hypertension ($OR=4.378, 95\%CI=2.033-9.429, P<0.001$) were independent risk factors of severe COVID-19. **Conclusion:** We should give timely targeted intervention to the elderly patients with basic diseases, especially hypertension, so as to reduce the potential risk of severe COVID-19.

【Key words】2019 novel coronavirus; coronavirus disease 2019; severe; influencing factors

新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 简称新冠肺炎, 是由新型冠状病毒 (2019 novel coronavirus, 2019-nCoV)^[1] 引起的急性传染病。该病作为急性呼吸道传染病已纳入《中华人民共和国传染病防治法》规定的乙类传染病, 按照甲类传染病管理。2020 年 2 月 11 日, 世界卫生组织将该病命名为 COVID-19^[2]。该病传染性强, 所有人群普遍易感, 不同国家和地区死亡率有所不同。截至 2020 年 4 月 22 日 24 时我国累计确诊病例 82 798 例, 死亡病例 4 632 例^[3], 死亡率约为 5.59%; 截至 2020 年 4 月 23 日 10 时全球累计确诊病例 2 544 792 例, 累计死亡病例 175 694 例^[4], 死亡率约为 6.90%, 死亡率高于我国。目前我国国内疫情形势总体趋于平稳, 但世界上其他国家和地区呈现出暴发形势。2020 年 4 月 22 日 0 至 24 时, 国内新增确诊病例 10 例, 其中 6 例为境外输入病例, 4 例为本土病例; 新增无症状感染者 27 例, 其中境外输入无症状感染者 1 例^[5]。国家《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第七版)》^[6] 提示, 无症状感染者也可能成为传染源。当前我国内防反弹、外防输入的压力依然很大。COVID-19 是一种严重危害人民身体健康和干扰正常生活秩序的重大传染性疾病, 重症 (重型/危重型) 患者死亡风险高。本研究旨在通过回顾性分析 COVID-19 患者发展为重型/危重型的影响因素, 为 COVID-19 患者获得及时有效的个体化临床治疗提供依据, 降低 COVID-19 重症发生的潜在风险。

1 资料与方法

1.1 病例来源

本研究以火神山医院 200 例治愈出院患者为研究对象, 诊断依据为《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第五版 修正版)》^[7] 和《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第七版)》^[6], 收集患者的性别、年龄、脉率、入院体温、呼吸频率、临床分型、合并基础疾病、生化检验结果等进行统计分析。

1.2 病例资料

1.2.1 临床分型 根据《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第七版)》^[6], 临床分型分为轻型/普通型/重型/危重型。轻型: 症状轻微, 影像学未见肺炎表现。普通型: 具有发热、呼吸道等

症状, 影像学可见肺炎表现。重型: 成人符合下列任何一条:

- ① 出现气促, $RR \geq 30$ 次/min;
- ② 静息状态下, 指氧饱和度 $\leq 93\%$;
- ③ 动脉血氧分压 (PaO_2)/吸氧浓度 (FiO_2) ≤ 300 mmHg ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$)。高海拔 (海拔超过 1000 m) 地区应根据以下公式对 PaO_2/FiO_2 进行校正: $PaO_2/FiO_2 \times [\text{大气压 (mmHg)}/760]$ 。肺部影像学显示 24~48 h 内病灶明显进展 $>50\%$ 者按重型管理。本研究中无儿童, 故儿童患者标准不再赘述。危重型: 符合以下情况之一者: ① 出现呼吸衰竭需要机械通气;

② 出现休克; ③ 合并其他器官功能衰竭需 ICU 监护治疗。

1.2.2 核酸检测结果 核酸检测结果包括阴性、单阳性、双阳性 3 类。核酸 ORFlab 基因和 N 基因结果均阴性则诊断为阴性。其中任何一项为阳性则诊断为单阳性, 两项均阳性则诊断为双阳性。

1.2.3 抗体检测结果 2019-nCoV 和 2019-nCoV IgG 抗体均小于 10 则记录为抗体阴性, 其中任何一项 ≥ 10 记录为抗体阳性。

1.2.4 是否合并基础病 基础疾病包括高血压、冠心病和糖尿病 3 种常见慢性消耗性疾病。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 19.0 软件对数据进行分析处理。计数资料用率 (%) 表示, 采用卡方检验; 符合正态分布的计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验; 重症 COVID-19 发生的影响因素分析采用二元 logistic 回归。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 COVID-19 患者一般情况

200 例治愈出院的患者中, 轻型/普通型患者 114 例, 占比 57.0%, 重型/危重型患者 86 例, 占比 43.0%; 男性患者 107 例, 占比 53.5%; 女性患者 93 例, 占比 46.5%, 男女比例 1.15:1。年龄分布: ≤ 35 岁 27 例, 占比 13.5%; 35~60 岁 88 例, 占比 44.0%; ≥ 60 岁 85 例, 占比 42.5%; 合并高血压病患者 61 例, 占比 30.5%; 合并糖尿病患者 25 例, 占比 12.5%; 合并冠心病患者 10 例, 占比 5.0%, 见表 1。

表 1 COVID-19 患者一般情况

特征	病例人数 (n)	百分率 (%)
轻型 / 普通型	114	57.0
重型 / 危重型	86	43.0
年龄 (岁)		
~35	27	13.5
~59	88	44.0
60~	85	42.5
性别		
男	107	53.5
女	93	46.5
基础疾病	75	37.5
高血压病	61	30.5
糖尿病	25	12.5
冠心病	10	5.0

2.2 COVID-19 非重症与重症患者临床特征的组间比较

将纳入的 200 例患者按照诊断标准分为非重症 (轻型/普通型) 和重症 (重型/危重型) 2 组, 对 2 组患者的临床特征进行比较分析发现: 重症 COVID-19 患者的年龄、脉搏和尿素氮分别为 (60.19 ± 13.61) 岁、(87.81 ± 12.66) 次/min 和 (4.85 ± 1.75) mmol/L, 明显高于非重症 COVID-19 患者 ($t=4.593, P<0.001; t=2.134, P=0.034; t=2.064, P=0.041$)。重症 COVID-19

患者高血压、糖尿病及冠心病的患病率均明显高于非重症组 ($\chi^2=23.933, P<0.001; \chi^2=5.141, P=0.023; \chi^2=5.879, P=0.015$)。此外, 重症 COVID-19 患者的白蛋白和白/球比值分别为 (37.22 ± 4.51) g/L 和 1.37 ± 0.25, 明显低于非重症 COVID-19 患者 ($t=3.073, P=0.002; t=2.127, P=0.035$), 见表 2。

2.3 影响 COVID-19 重症发生的 logistic 回归分析

将 COVID-19 的临床分型 (非重症和重症) 设为因变量, 采用二分类 logistic 回归评估年龄、性别、入院体温、脉搏、呼吸、是否合并基础疾病 (高血压、糖尿病、冠心病)、谷丙转氨酶、白蛋白、白/球比值、总胆红素、尿素氮、肌酐、尿酸和肌酸激酶指标。结果显示年龄 ($OR=1.040, 95\%CI=1.012\sim1.069, P=0.040$)、脉搏 ($OR=1.029, 95\%CI=1.000\sim1.006, P=0.051$) 和高血压病 ($OR=4.378, 95\%CI=2.033\sim9.429, P<0.001$) 是影响 COVID-19 重症发生的独立危险因素, 见表 3。

3 讨论

分析上述 200 例患者临床资料发现, COVID-19 重症患者有以下特点: ①年龄偏大, 年龄分布在 (60.19 ± 13.61) 岁。国外相关流行病学研究也得出类似结论, 认为 COVID-19 患者严重程度随年龄而异, 对高龄患者影响更大^[6]。②男性患者比例高于女性患者。谢志伟等^[7]研究发现重型 COVID-19 患

表 2 COVID-19 患者入院时临床特征比较

相关因素	非重症 (轻型/普通型)	重症 (重型/危重型)	χ^2 值	P 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	50.93 ± 14.47	60.19 ± 13.61	4.593 ^a	<0.001
性别 (n, %)			2.942 ^b	0.086
男	55 (48.2)	52 (60.5)		
女	59 (51.8)	34 (39.5)		
入院体温 (°C, $\bar{x} \pm s$)	36.50 ± 0.30	36.49 ± 0.28	0.440 ^a	0.660
脉搏 (次/min, $\bar{x} \pm s$)	84.12 ± 11.68	87.81 ± 12.66	2.134 ^a	0.034
呼吸 (次/min, $\bar{x} \pm s$)	20.16 ± 6.04	20.33 ± 3.04	0.236 ^a	0.814
高血压病 (n, %)	19 (16.7)	42 (48.8)	23.933 ^b	<0.001
糖尿病 (n, %)	9 (7.9)	16 (18.6)	5.141 ^b	0.023
冠心病 (n, %)	2 (1.8)	8 (9.3)	5.879 ^b	0.015
谷丙转氨酶 (U/L, $\bar{x} \pm s$)	34.61 ± 31.87	30.38 ± 21.44	1.120 ^a	0.264
白蛋白 (g/L, $\bar{x} \pm s$)	39.22 ± 4.58	37.22 ± 4.51	3.073 ^a	0.002
白/球比值	1.44 ± 0.23	1.37 ± 0.25	2.127 ^a	0.035
总胆红 (μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	10.88 ± 4.51	13.61 ± 17.91	1.383 ^a	0.170
尿素氮 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.39 ± 1.27	4.85 ± 1.75	2.064 ^a	0.041
肌酐 (μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	66.71 ± 18.83	66.77 ± 18.28	0.021 ^a	0.983
尿酸 (μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	297.81 ± 99.72	290.78 ± 109.18	0.471 ^a	0.638
肌酸激酶 (IU/L, $\bar{x} \pm s$)	68.29 ± 56.68	74.49 ± 121.09	0.448 ^a	0.655

注: a 为 t 检验; b 为卡方检验

表 3 影响 COVID-19 重症发生的 logistic 回归分析

影响因素	β	BE	Wald χ^2	OR	95% CI	P
年龄	0.039	0.014	8.192	1.040	1.012~1.069	0.040
脉搏	0.029	0.015	3.801	1.029	1.000~1.006	0.051
高血压病	1.477	0.391	14.234	4.378	2.033~9.429	0.000

者中,男性患者占 60%,多于女性患者。③基础疾病多,平素体质差,病情复杂。研究结果与之前文献报道一致^[8-9]。④在常见的高血压、糖尿病和冠心病等基础疾病中,高血压病与 COVID-19 重症的发生密切相关,可能是影响 COVID-19 患者病情严重程度的重要危险因素。⑤重症患者生化检验多表现为血白蛋白降低,治疗上应强调高蛋白饮食,密切监测肝功能,必要时进行人血白蛋白输注。⑥重症患者脉率较快,由于治疗过程中客观上无听诊条件,部分患者查心电图时表现为心动过速(HR>100 次/min),并伴有心悸、胸闷等症状,应仔细询问有无心脏相关病史,必要时给予对症治疗。

既往研究发现,老年人外周淋巴细胞计数只有青年人的 70%。此外,淋巴细胞的免疫活性和增殖能力也出现明显下降,淋巴细胞表型及亚群比例也有所改变^[10]。因此,老年患者免疫功能减退,对侵入人体的病毒未能发挥足够免疫效能,可能是 COVID-19 重症患者多集中在老年人群的主要原因^[11]。Logistic 回归分析发现,高血压病是影响 COVID-19 患者病情严重程度的独立危险因素之一。这可能与高血压病患者 ACE2 的表达改变有关^[12-13]。S 蛋白是位于 2019-nCoV 表面的抗原蛋白,通过与人体肺泡上皮细胞表面的 ACE2 受体结合,从而入侵细胞,导致 COVID-19^[14]。有研究显示,患有高血压的人群 ACE2 表达水平降低,该类人群 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴在抗炎、抗纤维化、调节血压等方面的作用明显减低,这类患者在感染 COVID-19 后,ACE2 进一步被消耗,对机体的保护作用同时减低,从而更容易发生肺功能衰竭^[15]。合并有高血压、糖尿病和冠心病等基础疾病的重症患者可表现为基础疾病未得到有效控制时所具有的临床症状。部分用于治疗 COVID-19 的药物如激素可加重基础疾病,在临床上使用这些药物时需充分考虑药物的相互作用及对基础疾病的影响,必要时应在密切监测下使用^[16]。2019-nCoV 除了对肺脏有损伤外,对心脏、脾脏、肺门淋巴结、骨髓、血管、肝脏、胆囊、肾脏等多种器官系统有不同程度的损伤^[17-20]。重型患者本身多合并基础疾病,在治疗上应予以区别与关注。

总之,COVID-19 患者重型/危重症的发生与年龄、脉率、有无高血压病密切相关。结合本研究与《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》临床预警指标相关内容,建议重型、危重症临床预警指标增加感染 COVID-19 后 ACE2 水平进行性降低或者血压控制不稳定。对高龄、伴有基础疾病尤其是高血压病的 COVID-19 患者及时进行针对性干预,加强监护,积极关注基础疾病治疗,改善患者营养水平,同时注意有无病毒攻击其他系统表现并进行相应治疗,依据指南合理使用激素、抗生素,协请中医师辨证施治,加强与心理等学科合作,帮助患者树立信心,提高患者治疗依从性,对于提高治疗效果、避免病情加重具有积极作用。

参 考 文 献

[1] 赛岱安. 新型冠状病毒及新冠肺炎英文名确定[J]. 中国科技翻译, 2020, 33(1): 24-55.

- [2] 截至 4 月 22 日 24 时新型冠状病毒肺炎疫情最新情况[EB/OL]. (2020-04-23)[2020-04-24]. http://www.gov.cn/xinwen/2020-04/23/content_5505318.htm.
- [3] Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report-94[EB/OL]. (2020-04-23)[2020-04-24]. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200423-sitrep-94-covid-19.pdf?sfvrsn=b8304bf0_4.
- [4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会办公厅, 国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[J]. 实用中医内科杂志, 2020, 34(3): 3.
- [5] 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第五版 修正版)[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(2): 136-138.
- [6] Valencia DN. Brief review on COVID-19: the 2020 pandemic caused by SARS-CoV-2[J]. Cureus, 2020, 12(3): e7386.
- [7] 谢志伟, 王亚萍, 李凌华, 等. 新型冠状病毒肺炎重症预测因素探讨[J]. 广东医学, 2020[Epub ahead of print]. DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.20201628.
- [8] 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.
- [9] Siordia Jr JA. Epidemiology and clinical features of COVID-19: a review of current literature[J]. J Clin Virol, 2020, 127: 104357.
- [10] 梁颖, 米玉红, 张永志, 等. 老年社区获得性肺炎患者细胞免疫功能的变化[J]. 中国感染与化疗杂志, 2010, 10(2): 112-115.
- [11] Saghazadeh A, Rezaei N. Immune-epidemiological parameters of the novel coronavirus: a perspective[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2020, 16(5): 465-470.
- [12] Patel SK, Velkoska E, Freeman M, et al. From gene to protein-experimental and clinical studies of ACE2 in blood pressure control and arterial hypertension[J]. Front Physiol, 2014, 5: 227.
- [13] South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2020, 318(5): H1084-1090.
- [14] Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein[J]. Cell, 2020, 181(2): 281-292.
- [15] 施仲伟. 合并新型冠状病毒肺炎的高血压患者能否使用血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂?[J]. 中华高血压杂志, 2020, 28(3): 220-223.
- [16] Zhai P, Ding Y, Wu X, et al. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19[J]. Int J Antimicrob Agents, 2020, 55(5): 105955.
- [17] 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[J]. Lancet, 2020, 395(10223): 507-513.
- [18] Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, et al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2020, 31(5): 1003-1008.
- [19] Li J, Fan JG. Characteristics and mechanism of liver injury in 2019 coronavirus disease[J]. J Clin Transl Hepatol, 2020, 8(1): 13-17.
- [20] 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]. 武汉大学学报(医学版), 2020, 41(4): 529-532, 546.

(责任编辑: 唐秋姗)