

临床诊疗

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002627

武汉地区 94 例普通型与重型、危重型 COVID-19 患者 临床特征比较

林 玲¹,袁雨来¹,敖素华¹,张 韬¹,梁 敏²,王俊峰¹,杨 峰¹,杨思进³,王饶琼³

(西南医科大学附属中医医院 1. 呼吸内科;2. 骨科;3. 心内科,泸州 646000)

【摘要】目的:分析新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)重型及危重型患者临床特征,为早期识别及干预此类患者提供可用临床依据。**方法:**回顾性分析 2020 年 1 月 24 日至 3 月 10 日在武汉市红十字会医院确诊为 COVID-19 的出院患者临床资料,根据病情严重程度,分为普通型、重型及危重型,比较重型及危重型患者与普通型患者人口学特征、临床特征、治疗及转归情况。**结果:**共纳入 COVID-19 确诊患者 94 例,其中男性 46 例,女性 48 例,中位年龄 54 岁,重型及危重型患者 25 例,普通型患者 69 例,治愈 56 例,好转 32 例,死亡 6 例。高血压、糖尿病、冠心病为 COVID-19 患者最常见的合并症,咳嗽、发热、乏力为其主要临床表现,磨玻璃影为胸部影像学特征。与普通型患者相比,重型及危重型患者年龄更大;高热、干咳及呼吸困难比例更高;淋巴细胞绝对计数及比值、白蛋白水平平均明显下降 $(0.80 \pm 0.11) \times 10^9$ 个/L vs. $(1.34 \pm 0.10) \times 10^9$ 个/L, $P < 0.001$; $(15.510 \pm 1.913) \%$ vs. $(25.590 \pm 1.503) \%$, $P < 0.001$; $33.85 (28.28 \sim 38.33)$ g/L vs. $38.70 (36.03 \sim 41.43)$ g/L, $P = 0.003$],但中性粒细胞比值及 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)明显增高 $[74.70 (64.65 \sim 88.40) \%$ vs. $62.25 (53.53 \sim 72.60) \%$, $P = 0.002$; $65.15 (11.23 \sim 123.49)$ mg/L vs. $4.51 (1.54 \sim 15.39)$ mg/L, $P < 0.001$]。重型及危重型患者胸部 CT 以双肺磨玻璃病变为主。治疗方面,重型及危重型患者使用 3 种及以上抗病毒药物比例和抗炎药物使用较普通型更高,但治愈率较普通型患者更低且死亡率更高。此外,治愈患者使用中药的比例高于死亡患者 $[23 (41.07)$ vs. $1 (16.67)$, $P = 0.082$]。**结论:**重型及危重型 COVID-19 患者死亡率高,年龄更大,以老年患者居多,发热、干咳、呼吸困难为主要临床表现,实验室检查提示淋巴细胞绝对值及比值、白蛋白均明显降低,CRP 及中性粒细胞比值增加,影像学以双肺磨玻璃病变为主,预后较差,死亡率高。目前针对 COVID-19 尚无疗效确切的治疗手段,中药及中成药的临床疗效需要更大样本、设计严格的临床研究进一步证实。

【关键词】新型冠状病毒肺炎;重型及危重型;普通型;临床特征;中医**【中图分类号】**R51**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2020-04-14

Comparison of clinical characteristics of 94 patients with common and severe or critical COVID-19 in Wuhan

Lin Ling¹, Yuan Yulai¹, Ao Suhua¹, Zhang Tao¹, Liang Min², Wang Junfeng¹,Yang Feng¹, Yang Sijin³, Wang Raoqiong³

(1. Department of Respiratory Medicine; 2. Department of Orthopedic; 3. Department of Cardiology, Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Southwest Medical University)

【Abstract】Objective: To analyze the clinical characteristics of severe and critical coronavirus disease 2019 (COVID-19) confirmed patients, and provide clinical evidences for early identification and intervention. **Methods:** The clinical data of discharged patients with confirmed COVID-19 at Wuhan Red Cross Hospital from January 24 to March 10, 2020 were retrospectively analyzed. According to the severity of the disease, they were divided into the general group, and the severe or critical group. The demographic characteristics, clinical characteristics, treatments, and outcomes were compared between the two groups. **Results:** A total of 94 patients with confirmed COVID-19 were selected, including 46 males and 48 females, with a median age of 54 years old. There were 25 patients in severe or critical group and 69 patients in general group. Totally, there were 56 cured, 32 improved and 6 dead patients. Hypertension,

diabetes, and coronary heart disease were the most common co-morbidities; cough, fever, and fatigue were the main clinical manifestations and ground-glass was the feature of imaging examination in both groups. Compared with general patients, severe and critical patients had the following characteristics; they were

作者介绍: 林 玲, Email: 425712776@qq.com,

研究方向: 肺部感染性疾病。

通信作者: 袁雨来, Email: 759004933@qq.com。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200717.1614.032.html>

(2020-07-20)

older and had much more frequencies in fever, dry cough and dyspnea; they had lower lymphocyte count $[(0.80 \pm 0.11) \times 10^9/L \text{ vs. } (1.34 \pm 0.10) \times 10^9/L, P < 0.001]$ and ratio $[(15.510 \pm 1.913)\% \text{ vs. } (25.590 \pm 1.503)\%, P < 0.001]$, albumin $[33.85 (28.28-38.33) \text{ g/L vs. } 38.70 (36.03-41.43) \text{ g/L}, P = 0.003]$, higher neutrophil ratio $[74.70 (64.65-88.40)\% \text{ vs. } 62.25 (53.53-72.60)\%, P = 0.002]$ and C-reactive protein $[65.15 (11.23-123.49) \text{ mg/L vs. } 4.51 (1.54-15.39) \text{ mg/L}, P < 0.001]$ level. Moreover, the majority severe and critical patients showed bilateral pneumonia according to imaging examination. In terms of treatment, severe and critical patients had higher rates of using 3 or more antiviral and anti-inflammatory drugs, however, the cure rate was lower with higher mortality rate. Furthermore, the proportion of using traditional Chinese medicine in cured patients was higher than that of dead patients $[23 (41.07) \text{ vs. } 1 (16.67), P = 0.082]$. **Conclusion:** Compared to the general COVID-19 patients, severe and critical COVID-19 patients had higher mortality, were older with bilateral pneumonia, and had more frequencies of fever, dry cough, and dyspnea. Blood laboratory tests had shown lower level of albumin and absolute counts and ratio of lymphocytes. On the contrary, CRP and blood neutrophil ratio were higher. Up to now, there have had no promising therapy to treat COVID-19, the clinical efficacy of traditional Chinese medicine needs to be further confirmed by larger sample design and rigorous clinical studies.

[Key words] coronavirus disease 2019; severe and critical patients; general patients; clinical characteristics; traditional Chinese medicine

新型冠状病毒(2019 novel coronavirus, 2019-nCoV)引发了新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)的暴发^[1-3]。世界卫生组织总干事谭德塞在 2020 年 3 月 26 日召开的二十国集团领导人应对 COVID-19 特别峰会上表示, COVID-19 大流行疫情正以指数速度蔓延, 全球疫情防控形势极其严峻。COVID-19 的完整疾病谱范围^[4]从轻度自限性呼吸道疾病到重度进展性肺炎、多器官衰竭和死亡, 其中重型及危重型患者预后差, 死亡率高。早期识别、早期干预此类患者能降低死亡率^[5]。因而, 分析重型及危重型 COVID-19 患者临床特征具有重大意义。本研究回顾性分析确诊为 COVID-19 的重型及危重型患者临床特征, 包括人口学资料、流行病学信息、临床表现、实验室及影像学特点、治疗及转归预后, 以期临床诊治此类患者提供有用信息。

1 方法

1.1 研究设计

本研究为回顾性研究, 分析年龄 ≥ 18 岁、于 2020 年 1 月 24 日至 3 月 10 日在武汉红十字会医院住院确诊为 COVID-19 的出院患者人口学特征、流行病学资料、临床表现、实验室检查、影像学改变、治疗及病情转归。所有患者诊断均符合国家卫生健康委员会制定的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[6]确诊标准^[6], 同时实时荧光 RT-PCR 检测鼻咽拭子、痰液标本 2019-nCoV 核酸阳性。根据该方案^[6]将患者分为普通型、重型及危重型。普通型: 具有发热、呼吸道等症状, 影像学可见肺炎表现; 出现以下情况之一者为重型: 出现气促, $RR \geq 30$ 次/min; 静息状态下, 指氧饱和度 $\leq 93\%$; 动脉血氧分压(PaO_2)/吸氧浓度(FiO_2) ≤ 300 mmHg; 肺部影像学显示 24~48 h 内病灶明显进展 $> 50\%$ 。符合下列任一条为危

重型: 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 ICU 监护治疗。

1.2 资料收集

由 2 名医生独立从电子病历系统提取患者入院 48 h 内的相关数据, 出院日期截至 2020 年 3 月 10 日, 对缺失及不清楚的数据直接与武汉红十字会医院医生沟通、核查。收集信息包括人口学资料、流行病学信息、临床症状、实验室检查、影像学检查、治疗及病情转归。由于患者均为武汉当地居民, 流行病学资料仅收集有无确诊患者密切接触史及家庭聚集性发病。实验室检查包括血常规、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、肝肾功, 治疗包括抗病毒、抗菌药物及糖皮质激素、中药等使用情况, 入住 ICU 及气管插管情况, 病情转归分为治愈、好转、死亡。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析, 计量资料根据数据分布是否符合正态分布分别用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)和中位数(四分位间距)表示, 组间比较采用 t 检验或非参数检验; 计数资料用例数(百分比)表示, 组间比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共纳入 COVID-19 确诊患者 94 例, 普通型 69 例, 重型及危重型 25 例; 男性 46 例, 女性 48 例; 中位年龄 54 岁。合并症方面, 高血压比例最高(17 例, 18.09%), 其次为糖尿病、冠心病, 1 例患者合并慢性阻塞性肺疾病, 1 例患者合并恶性肿瘤。72 名患者有确诊患者密切接触史, 58 例患者存在家庭聚集性发病, 其余 22 名患者中有 2 名有野生动物接

触史,其余 20 名患者无确切流行病学史。2 组患者在性别、病程、住院时间、合并症、流行病学史上差异无统计学意义,但重型及危重型患者年龄更大[(58.92 ± 13.31)岁 vs. (51.32 ± 15.56)岁, $P=0.033$],且一半以上年龄超过 60 岁(14 例,56.00%)。见表 1。

2.2 临床症状

咳嗽(70 例,74.47%)、发热(67 例,71.28%)为最常见的临床表现(表 1),且咳嗽以干咳(55 例,58.51%)为主,其次为乏力(33 例,35.11%)。与普通型患者相比,重型及危重型患者发热患者比例更高[23(92.00%) vs. 44(63.77%), $P=0.009$],且高热比例更高[11(44.00%) vs. 14(24.64%), $P=0.07$];重型及危重型患者干咳及呼吸困难比例更高[19(76.00%) vs. 36(52.17%), $P=0.038$; 16(64.00%) vs. 16(23.19%), $P<0.001$]。2 组患者在咯痰、咽痛及消化道症状如恶心、呕吐、腹泻方面差异无统计学意义。

2.3 实验室检查及影像学表现

2 组患者血常规、CRP、生化检查及胸部影像学结果见表 2、图 1。2 组患者在白细胞总数、血红蛋白、血小板、中性粒细胞总数、总胆红素、ALT、AST、肾功能方面差异均无统计学意

义,但重型及危重型患者淋巴细胞绝对计数及比值较普通型明显下将[(0.80 ± 0.11) × 10⁹ 个/L vs. (1.34 ± 0.10) × 10⁹ 个/L, $P<0.001$, (15.510 ± 1.913)% vs. (25.590 ± 1.503)%, $P<0.001$],但中性粒细胞比值及 CRP 明显增高[74.70% (64.65~88.40) vs. 62.25% (53.53~72.60), $P=0.002$, 65.15 (11.23~123.49) mg/L vs. 4.51 (1.54~15.39) mg/L, $P<0.001$],且白蛋白水平更低[33.85 (28.28~38.33) g/L vs. 38.70 (36.03~41.43) g/L, $P=0.003$]。影像学方面,所有患者均完成胸部 CT,且均以肺部磨玻璃影为主要影像学特征,普通型患者以单肺病变为主,重型及危重患者除 1 例患者表现为单侧肺部病变外,其余均表现为双肺病变。

2.4 临床治疗及转归情况

重型及危重型患者与普通型患者的临床治疗及病情转归情况如图 2 所示。所有患者均使用抗病毒药物,主要抗病毒药物为利巴韦林、α-干扰素、阿比多尔及洛匹那韦利托那韦,其中以阿比多尔使用频率最高,且重型及危重型患者使用比例明显高于普通型患者[22(88.00%) vs. 40(57.97%), $P=0.006$];普通型患者仅使用 1 种抗病毒药物比例明显高于重型及危重型患者,而重型及危重型患者使用 3 种及以上

表 1 重型及危重型组与普通组患者一般情况及临床表现比较

一般情况与临床表现	全部患者 (n=94)	重型及危重型 (n=25)	普通型 (n=69)	$\chi^2/t/z$ 值	P 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	53.34 ± 15.30	58.92 ± 13.31	51.32 ± 15.56	-2.170	0.033
年龄 ≥ 60 岁 (n, %)	36 (38.30)	14 (56.00)	22 (31.88)	4.516	0.034
性别 (女性, n, %)	48 (51.06)	16 (64.00)	32 (46.38)	2.281	0.131
合并症 (n, %)					
高血压	17 (18.09)	7 (28.00)	10 (14.49)	2.260	0.133
糖尿病	8 (8.51)	2 (8.00)	6 (8.70)	-	1.000
冠心病	6 (6.38)	3 (12.00)	3 (4.35)	-	0.336
恶性肿瘤	1 (1.06)	1 (4.00)	0 (0.00)	-	0.266
慢性阻塞性肺疾病	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (1.45)	-	0.734
病程 (d, $\bar{x} \pm s$)	30.66 ± 11.01	32.76 ± 12.76	29.90 ± 10.30	-1.115	0.268
住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	19.49 ± 9.41	20.60 ± 11.64	19.09 ± 8.53	-0.595	0.556
流行病学史 (n, %)					
确诊患者密切接触者	72 (76.60)	18 (72.00)	54 (78.26)	0.315	0.574
家庭聚集性病例	58 (61.70)	15 (60.00)	43 (62.32)	0.042	0.838
临床表现 (n, %)					
发热					
总和	67 (71.28)	23 (92.00)	44 (63.77)	-	0.009
37.3~38.0 °C	15 (15.96)	6 (24.00)	9 (13.04)	1.643	0.200
38.1~39.0 °C	24 (25.53)	6 (24.00)	18 (26.09)	0.042	0.838
>39.0 °C	28 (29.79)	11 (44.00)	17 (24.64)	3.289	0.070
咳嗽	70 (74.47)	22 (88.00)	48 (69.57)	3.280	0.070
干咳	55 (58.51)	19 (76.00)	36 (52.17)	4.291	0.038
咯痰	15 (15.96)	3 (12.00)	12 (17.39)	-	0.752
乏力	33 (35.11)	11 (44.00)	22 (31.88)	1.182	0.277
呼吸困难	32 (34.04)	16 (64.00)	16 (23.19)	13.613	0.000
胸闷	22 (23.40)	4 (16.00)	18 (26.09)	-	0.412
肌肉酸痛	5 (5.32)	1 (4.00)	4 (5.80)	-	1.000
咽痛	9 (9.57)	1 (4.00)	8 (11.59)	-	0.436
腹泻	8 (8.51)	3 (12.00)	5 (7.25)	-	0.453
恶心 / 呕吐	5 (5.32)	2 (8.00)	3 (4.35)	-	0.606

表 2 重型及危重型组与普通组患者实验室检查及影像学比较

实验室和影像学指标	全部患者 (n=94)	重型及危重型 (n=25)	普通型 (n=69)	t/Z χ^2 /F 值	P 值
血红蛋白(g/L, 110~170, $\bar{x} \pm s$)	130.58 $\pm$ 18.30	127.04 $\pm$ 21.41	131.89 $\pm$ 17.00	1.080	0.281
血小板($\times 10^9$ 个/L, 85~320, $\bar{x} \pm s$)	208.26 $\pm$ 86.76	186.83 $\pm$ 83.38	216.21 $\pm$ 87.30	1.395	0.167
白蛋白[g/L, 35~55, $M(Q_1, Q_3)$]	38.10 (34.15~40.85)	33.85 (28.28~38.33)	38.70 (36.03~41.43)	-3.012	0.003
谷丙转氨酶[U/L, 0~40, $M(Q_1, Q_3)$]	25.0 (14.8~42.2)	22.3 (12.2~40.7)	26.65 (15.33~42.55)	-0.576	0.565
谷草转氨酶[U/L, 0~45, $M(Q_1, Q_3)$]	25.4 (18.1~36.4)	24.4 (19.6~32.8)	26.25 (16.08~40.75)	-0.037	0.971
总胆红素[μ mol/L, 0~25, $M(Q_1, Q_3)$]	8.0 (5.10~11.60)	8.65 (4.93~13.71)	8.00 (5.40~11.60)	-0.630	0.529
尿素氮(mmol/L, 3.1~8, $\bar{x} \pm s$)	4.56 $\pm$ 2.71	5.36 $\pm$ 4.12	4.17 $\pm$ 5.19	-1.255	0.218
肌酐[μ mol/L, 57~97, $M(Q_1, Q_3)$]	69.45 (58.78~83.85)	70.3 (57.73~84.65)	69.45 (58.80~83.85)	-0.354	0.723
尿酸(μ mol/L, 208~428, $\bar{x} \pm s$)	289.31 $\pm$ 101.86	287.10 $\pm$ 69.50	290.35 $\pm$ 115.52	0.105	0.917
血钙(mmol/L, 2.2~2.9, $\bar{x} \pm s$)	2.26 $\pm$ 0.22	2.22 $\pm$ 0.14	2.27 $\pm$ 0.14	1.209	0.231
胸部 CT(n, %)					
单肺病变	20 (21.28)	1 (4.00)	19 (27.54)	-	0.020
双肺病变	74 (78.72)	24 (96.00)	50 (72.46)	-	0.020
实变影	17 (18.09)	6 (24.00)	11 (15.94)	0.804	0.370
磨玻璃影	72 (76.60)	20 (80.00)	52 (75.36)	0.220	0.639

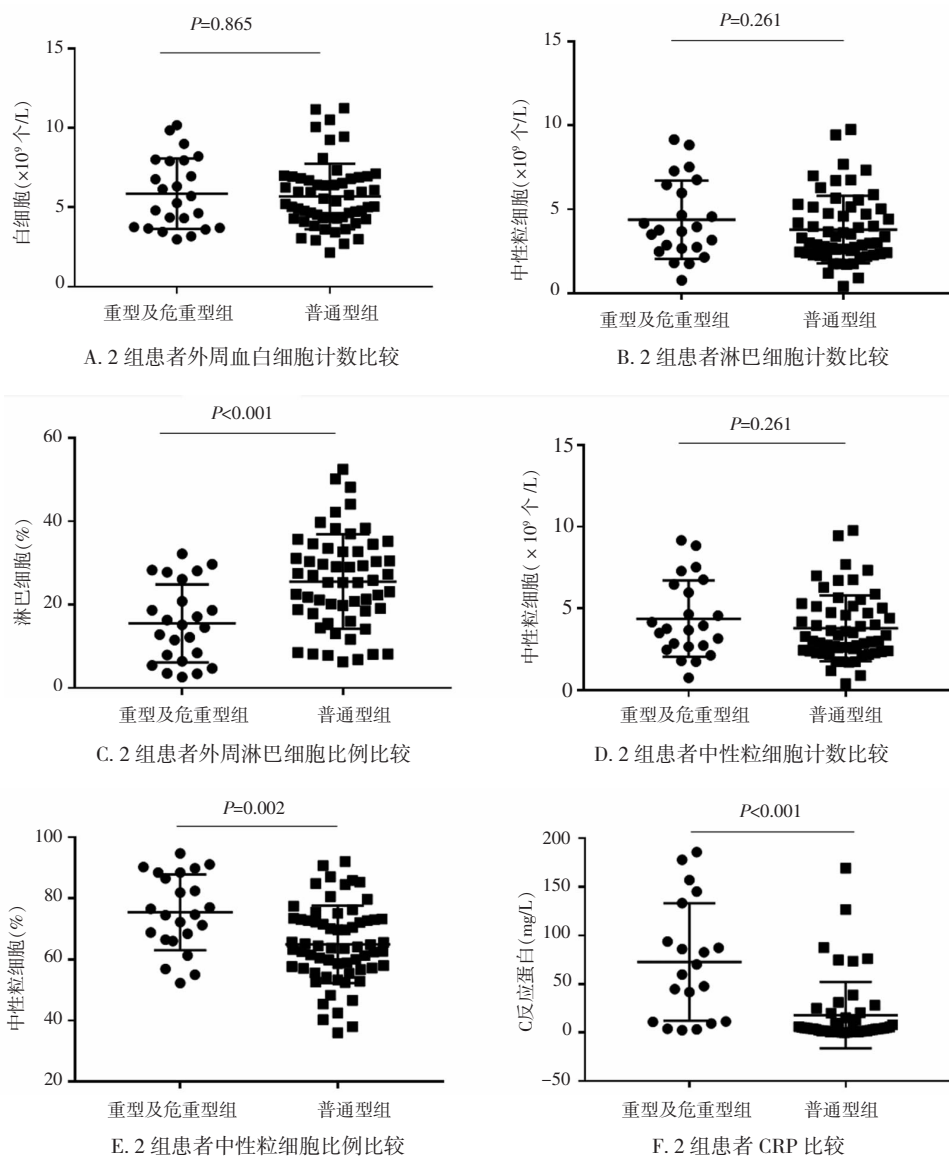


图 1 2 组患者外周血炎症细胞及 CRP 比较

抗病毒药物比例明显高于普通型患者[12 (48.00%) vs. 13 (18.84%), $P=0.004$]. 抗菌药物方面, 所有患者均使用经验性抗菌药物, 无病原学证据, 其中以喹诺酮类药物使用比例最高。抗炎药物方面, 重型及危重型患者使用糖皮质激素比例明显高于普通型患者[11 (44.00%) vs. 10 (14.49%), $P=0.002$]. 中药及中成药使用方面, 2 组患者无明显差异。绝大部分患者均使用氧疗, 其中 12 例重型及危重型患者和 10 例普通型患者使用经鼻高流量氧疗, 6 例重型及危重型患者转入 ICU 且行气管插管机械通气, 无患者使用体外膜肺氧合。临床转归上, 94 例患者共治愈 56 例, 好转 32 例, 死亡 6 例, 死亡患者为 2 例重型及 4 例危重型 COVID-19 患者。与普通

型患者相比, 重型及危重型患者治愈率低[9 (36.00%) vs. 47 (68.12%), $P=0.005$], 死亡率高。

表 3 比较了 6 例死亡患者与 56 例治愈患者的人口学资料、临床特征、实验室检查及治疗情况。6 例死亡患者中 4 例为危重型, 2 例为重型, 男性 5 名, 女性 1 名, 最大年龄 86 岁, 最小年龄 58 岁。死亡患者均存在合并症, 其中 2 名患者合并高血压及冠心病, 2 名合并高血压及糖尿病, 1 名合并糖尿病, 1 名合并食管癌。死亡患者呼吸困难症状明显, 淋巴细胞绝对数及比值、血小板、白蛋白均明显降低, CRP 及中性粒细胞明显增高。死亡原因方面, 5 名患者并发 ARDS, 1 名患者突发心脏骤停。

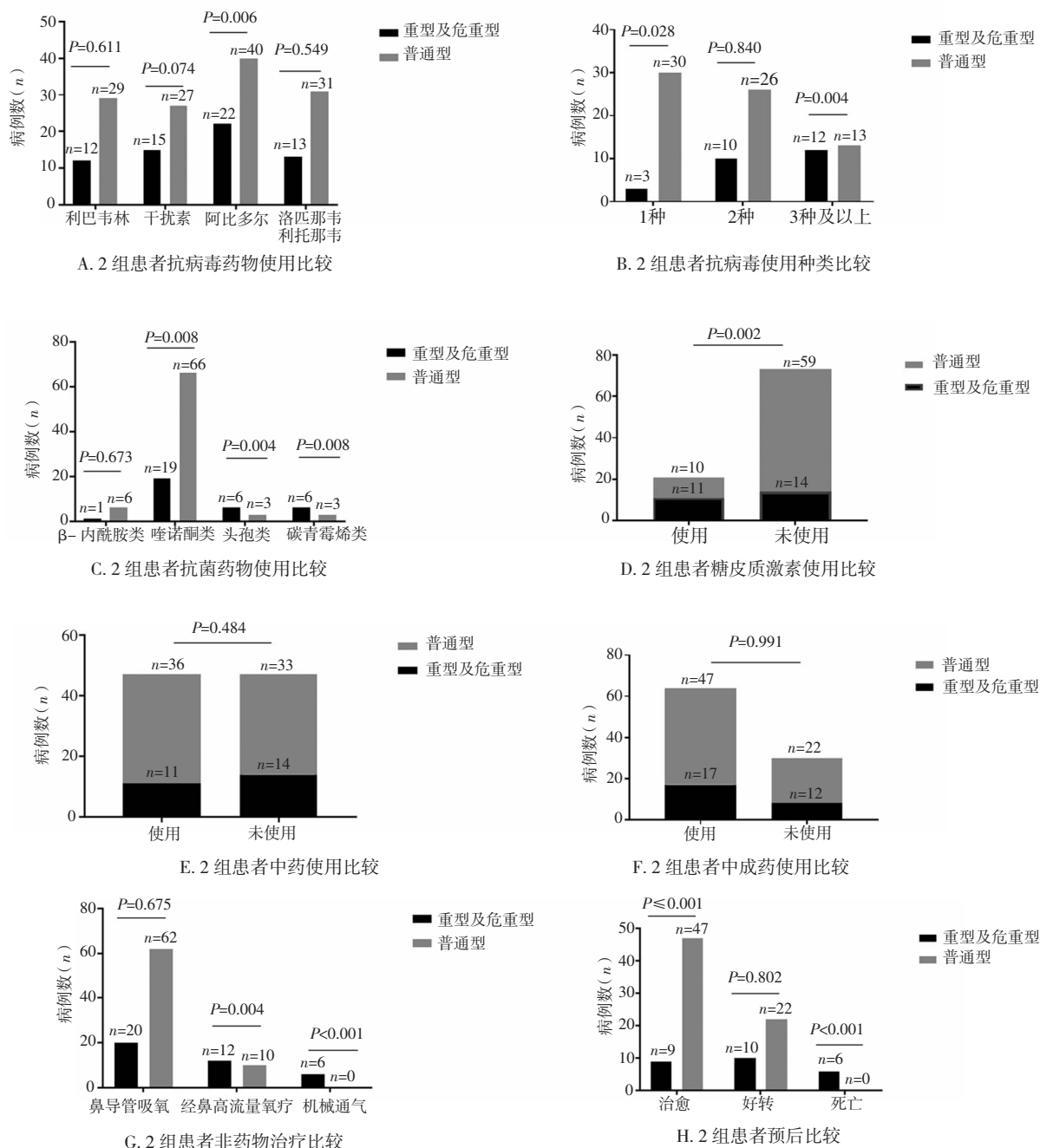


图 2 2 组患者治疗及转归情况比较

表 3 死亡患者与治愈患者人口学资料、临床特征、实验室检查及临床用药比较

	死亡 (n=6)	治愈 (n=56)	$\chi^2/t/z/F$ 值	P 值
人口学资料				
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	65.33 $\pm$ 10.61	51.98 $\pm$ 10.61	-2.056	0.044
年龄 ≥ 60 岁 (n, %)	4 (66.67)	20 (35.71)	-	0.195
性别 (女性, n, %)	1 (16.67)	28 (50.00)	-	0.201
合并症 (n, %)				
高血压	4 (66.67)	6 (10.71)	-	0.005
糖尿病	3 (50.00)	4 (7.14)	-	0.016
冠心病	2 (33.33)	1 (1.78)	-	0.023
重型及危重型 (n, %)	6 (100.00)	9 (16.10)		<0.001
病程 (d, $\bar{x} \pm s$)	19.83 $\pm$ 13.80	32.07 $\pm$ 11.43	2.446	0.017
临床特征 (n, %)				
发热				
总和	4 (66.67)	28 (50.00)	-	0.672
37.3~38.0 $^{\circ}\text{C}$	1 (16.67)	10 (17.86)	-	1.000
38.1~39.0 $^{\circ}\text{C}$	2 (33.33)	14 (25.00)	-	0.643
>39.0 $^{\circ}\text{C}$	1 (16.67)	9 (16.07)	-	1.000
咳嗽	4 (66.67)	43 (76.79)	-	0.626
干咳	3 (50.00)	31 (55.36)	-	1.000
咯痰	1 (16.67)	11 (19.64)	-	1.000
呼吸困难	5 (83.33)	15 (26.79)		0.011
胸闷	2 (33.33)	17 (30.36)		1.000
乏力	3 (50.00)	20 (35.71)		0.661
腹泻	0 (0.00)	2 (3.57)	-	1.000
实验室检查				
白细胞 [$\times 10^9$ 个/L, 3.7~10, $M(Q_1, Q_3)$]	7.07 (5.04~9.29)	5.29 (4.27~6.79)	-1.688	0.091
淋巴细胞计数 [$\times 10^9$ 个/L, 0.8~4, $M(Q_1, Q_3)$]	0.41 (0.30~0.61)	1.50 (0.81~1.76)	-3.537	<0.001
淋巴细胞比值 (% , 20~40, $\bar{x} \pm s$)	7.45 $\pm$ 4.84	24.30 $\pm$ 12.34	2.446	0.017
中性粒细胞计数 [$\times 10^9$ 个/L, 1.2~7, $M(Q_1, Q_3)$]	5.79 (4.37~7.76)	3.37 (2.44~4.64)	-2.608	0.009
中性粒细胞比值 [% , 43~77, $M(Q_1, Q_3)$]	87.45 (76.38~90.43)	62.60 (55.55~72.15)	-3.373	0.001
C 反应蛋白 [<10 mg/L, $M(Q_1, Q_3)$]	151.17 (64.75~219.27)	4.47 (1.58~20.37)	-3.582	<0.001
血红蛋白 [g/L, 110~170, $M(Q_1, Q_3)$]	116.5 (78.0~138.0)	134.0 (127.0~145.0)	-1.770	0.077
血小板 [$\times 10^9$ 个/L, 85~320, $M(Q_1, Q_3)$]	149 (103~167)	221 (171~145)	-2.653	0.008
白蛋白 [g/L, 35~55, $M(Q_1, Q_3)$]	29.40 (22.28~32.63)	38.70 (36.00~41.95)	-2.930	0.003
谷丙转氨酶 [U/L, 0~40, $M(Q_1, Q_3)$]	11.90 (7.58~35.50)	27.50 (18.30~42.40)	-1.394	0.163
谷草转氨酶 [U/L, 0~45, $M(Q_1, Q_3)$]	22.70 (13.75~35.03)	24.40 (16.10~41.80)	-0.551	0.582
肌酐 ($\mu\text{mol/L}$, 57~97, $\bar{x} \pm s$)	62.08 $\pm$ 28.16	72.88 $\pm$ 23.19	0.970	0.337
治疗 (n, %)				
利巴韦林	3 (50.00)	24 (42.86)	-	1.000
α -干扰素	4 (66.67)	21 (37.50)	-	0.210
阿比多尔	6 (100.00)	37 (66.07)	-	0.165
洛匹那韦利托那韦	2 (33.33)	24 (42.86)	-	1.000
1 种抗病毒药物	1 (16.67)	23 (41.07)	-	0.391
2 种抗病毒药物	2 (33.33)	19 (33.93)	-	1.000
3 种及以上抗病毒药物	3 (50.00)	14 (25.00)	-	0.333
β -内酰胺酶抑制剂	0 (0.00)	6 (10.71)	-	1.000
喹诺酮类	2 (33.33)	51 (91.07)	-	0.033
头孢类	2 (33.33)	4 (7.14)	-	0.099
碳青霉烯类	3 (50.00)	0 (0.00)	-	0.001
糖皮质激素	2 (33.33)	6 (10.71)	-	0.168
中药	1 (16.67)	23 (41.07)	-	0.082
中成药	4 (66.67)	38 (67.86)	-	1.000

注: - 表示无统计量值

3 讨论

本研究纳入的 94 例 COVID-19 确诊患者均为武汉当地居民,具有明显的流行病学特征,包括确诊患者密切接触史及家庭聚集性发病。重型及危重型患者与普通型患者相比,年龄更大;发热、干咳、呼吸困难症状明显;外周血淋巴细胞绝对数及比值明显降低,中性粒细比值及 CRP 明显增高,白蛋白水平降低。尽管重型及危重型患者联合使用了抗病毒药物、抗菌药物、糖皮质激素等,预后仍差,死亡风险高。

本研究中重型及危重型患者 60 岁及以上年龄段患者占一半以上。Lian 等^[7]研究发现,60 岁及以上的 COVID-19 患者与 60 岁以下患者相比,重型及危重型占比明显增高。此外,Zhou 等^[8]发现年龄是影响 COVID-19 住院患者死亡风险的独立危险因素,患者年龄每增加 1 岁死亡风险增加 1.1 倍,提示老年 COVID-19 患者具有不同的疾病表型,预后更差。临床症状方面,与文献报道一致^[1-3,9-11],发热和咳嗽(干咳为主)为最常见临床症状,其次为乏力、呼吸困难、胸闷,此外还有部分患者出现咽痛、头痛、消化道症状如恶心、呕吐、腹泻等。与普通型患者相比,重型及危重型患者发热比例更高,且近一半患者为高热,值得注意的是有 2 例危重型患者未出现发热,且这 2 例未发热患者均为死亡患者。Yang 等^[4]研究发现,部分危重型患者在疾病初始未出现发热,这种情况可能导致不能早期识别及干预而影响预后。合并症方面,与文献报道一致^[1,3,11-12],高血压、糖尿病、冠心病为最常见的合并症。本研究中普通型与重型及危重型患者在合并症方面无差异,但死亡患者的合并症比例较治愈患者明显增高。

实验室检测方面,前期多项临床研究均显示 COVID-19 患者普遍存在淋巴细胞降低^[1,2,8],这一结果表明 2019-nCoV 和 SARS-CoV 类似^[13],可能主要作用于淋巴细胞,特别是 T 淋巴细胞。淋巴细胞减少的机制可能与病毒颗粒入侵破坏了淋巴细胞的细胞质成分导致淋巴细胞的破坏及病毒引起淋巴细胞坏死或凋亡有关^[4]。本研究中重型及危重型患者与普通型患者相比,淋巴细胞明显降低,与文献报道一致^[4],因而淋巴细胞减少的程度或可成为反映 COVID-19 患者病情严重程度的一个指标。此外,本研究中重型及危重型患者中性粒细胞比值及 CRP 较普通型患者明显增高。Liu 等^[14]研究显示,中性粒细胞比值及 CRP 与 2019-nCoV 病毒载量呈正相关,因而此类患者病情更重。重型及危重型患者较普通型患者白蛋白下降明显可能与 2019-nCoV 直接损伤肝细胞^[15]导致白蛋白合成障碍及疾病本身消耗^[16,12]有关。以上结果提示除淋巴细胞外,中性粒细胞比值、白蛋白、CRP 或可成为预测疾病严重程度的指标。

本研究中,COVID-19 确诊患者胸部影像学以磨玻璃影为主要特征,与前期文献报道一致^[3,10],且这一影像学特征已经病理解剖证实^[17],提示 COVID-19 肺部病变炎症反应主要累及肺泡,以肺泡损伤为特征。与普通型患者相比,重型及危重型患者双肺病变多见,因而患者呼吸困难明显,除常规鼻

导管氧疗外,部分患者还需经鼻高流量氧疗及机械通气。

药物治疗方面,COVID-19 为 2019-nCoV 感染所致,需要抗病毒治疗,虽然推荐^[6]可试用 α -干扰素、利巴韦林、阿比多尔、洛匹那韦利托那韦、氯喹等抗病毒治疗,但目前没有确认真有效的抗病毒药物^[6],且抗病毒药物本身具有一定的毒副作用。Cao 等^[18]最新的研究结果显示,在成人重症 COVID-19 患者中,应用洛匹那韦/利托那韦联合常规治疗与单纯常规治疗相比,未显示临床获益,且存在比较严重的胃肠道反应,同时作者提出将洛匹那韦-利托那韦与其他抗病毒药联用可否增强抗病毒效果,改善患者临床结局仍有待确定。此外,其他抗病毒药物,如瑞德西韦^[19]、羟氯喹^[20],未显示出对 COVID-19 患者具有确切的临床疗效。本组患者及既往研究临床治疗 COVID-19 患者常联合使用抗病毒药物,但临床疗效并不确切,且大范围联合给药可能导致 2019-nCoV 变异^[21],因而不建议同时使用 3 种及以上抗病毒药物^[6,21]。本研究中重型及危重型患者使用 3 种及以上的抗病毒药物比例较普通型明显增高,但临床结局并未改善也支持这一观点。本组患者均使用了经验性抗菌药物治疗,且以莫西沙星比例最高,由于在 COVID-19 患者中区别单纯病毒性肺炎和细菌性肺炎比较困难,因而绝大部分患者均使用了经验性抗感染治疗^[22-23],且以莫西沙星比例最高,但抗菌药物在 COVID-19 中的应用仍存在较大争议。杜斌等^[21]认为,COVID-19 患者合并细菌感染比例小,在 1 项纳入 201 名 COVID-19 患者的临床研究中^[24]发现,只有 1 名患者合并细菌感染,因而根据微生物试验结果和临床反应,需及时调整或终止经验性抗生素治疗,避免盲目使用抗菌药物,特别是应用广谱抗菌药物及联合用药。重型及危重型患者可发生细胞炎症因子风暴导致脓毒血症,糖皮质激素可减轻全身炎症反应,但临床价值仍存在争议^[4]。本组重型及危重型患者 11 例使用糖皮质激素,其中 2 例死亡,14 例未使用组中 4 例死亡,差异无统计学意义。刘又宁^[25]认为短期应用糖皮质激素是可行的,剂量需根据个体差异进行调整,但其治疗价值仍待进一步评估。正在进行的临床研究或许能解决这一疑惑(NCT04244591)。

本研究中,死亡患者 6 人,治愈患者 56 人,死亡患者均为重型及危重型患者。1 项纳入 72 314 名 COVID-19 患者的研究显示,重型及危重型患者的死亡率高达 49%^[26]。与大样本的临床研究一致,死亡患者具有年龄大、合并症状多、呼吸困难明显,淋巴细胞、白蛋白降低,中性粒细胞、CRP 明显增高特征,虽然这类患者使用了更高比例的广谱抗生素及糖皮质激素,但仍未改善不良结局的发生^[11,24,26]。值得注意的是,在本研究中死亡患者的中药使用率远低于治愈患者,而中药方剂主要为国家中医药管理局推荐的“清肺排毒汤”^[6]。临床观察研究表明,使用清肺排毒汤治疗 COVID-19 患者显示清肺排毒汤可明显改善患者临床症状,缩短住院时间及核酸转阴性的时间^[27-28]。此外,其他中药方剂如麻杏石甘汤、宣肺败毒汤等,连花清瘟胶囊、双黄连等中成药等也作为推荐用药治疗 COVID-19^[29-30],但中药及中成药的临床疗效还需要设计严格、大样本的临床试验进一步证明。

综上所述,本研究结果显示重型及危重型 COVID-19 患者死亡率高,以老年患者居多,发热、干咳、呼吸困难为主要临床表现,实验室检查提示淋巴细胞、白蛋白明显降低,CRP 及中性粒细胞比值增加,影像学以双肺磨玻璃病变为主。目前尚无疗效确切的抗病毒药物,不建议联合使用 3 种及以上抗病毒药物,严格把握抗菌药物使用指针,糖皮质激素在 COVID-19 患者中的临床获益仍需进一步研究。中西医结合治疗 COVID-19 或是目前更好的选择,但中药及中成药的临床疗效需要更大样本、设计严格的临床研究进一步证实。

参 考 文 献

- [1] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet*, 2020, 395 (10233): 497–506.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(5): 475–481.
- [5] Sun Q, Qiu H, Huang M, et al. Lower mortality of COVID-19 by early recognition and intervention: experience from Jiangsu Province[J]. *Ann Intensive Care*, 2020, 10(1): 33.
- [6] 国家卫生健康委办公厅. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[J]. *心肺血管病杂志*, 2020, 39(2): 103–107.
- [7] Lian J, Jin X, Hao S, et al. Analysis of epidemiological and clinical features in older patients with corona virus disease 2019(COVID-19) out of Wuhan[J]. *Clin Infect Dis*, 2020[Epub ahead of print]. DOI:10.1093/cid/ciaa242/5811557.
- [8] Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10229): 1054–1062.
- [9] 王 蓉, 谢伶俐, 杜 鹏, 等. 新型冠状病毒肺炎 96 例临床分析[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2020, 19(2): 144–147.
- [10] 高 亭, 徐仰玲, 何小鹏, 等. 40 例新型冠状病毒肺炎的流行病学及临床特征分析[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2020, 19(2): 148–153.
- [11] Liang WH, Guan WJ, Li CC, et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalised patients with COVID-19 treated in Hubei (epicenter) and outside Hubei (non-epicenter): a nationwide analysis of China[J]. *Eur Respir J*, 2020, 55(6): 2000562.
- [12] 李 丹, 龙云铸, 黄 彭, 等. 株洲地区 80 例新型冠状病毒肺炎患者临床特征分析[J]. *中国感染控制杂志*, 2020, 19(3): 227–233.
- [13] Gu J, Gong E, Zhang B, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS[J]. *J Exp Med*, 2005, 202(3): 415–424.
- [14] Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury[J]. *Sci China Life Sci*, 2020, 63(3): 364–374.
- [15] 王慧君, 杜思昊, 岳 霞, 等. 冠状病毒肺炎的病理学特征回顾与展望[J]. *法医学杂志*, 2020, 36(1): 16–20.
- [16] 房晓伟, 梅 清, 杨田军, 等. 2019 新型冠状病毒感染的肺炎 79 例临床特征及治疗分析[J]. *中国药理学通报*, 2020, 36(4): 453–458.
- [17] 刘 茜, 王荣帅, 屈国强, 等. 新型冠状病毒肺炎死亡尸体系统解剖大体观察报告[J]. *法医学杂志*, 2020, 36(1): 21–23.
- [18] Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19[J]. *N Engl J Med*, 2020[Epub ahead of print]. DOI:10.1056/NEJMoa2001282.
- [19] Wang YM, Zhang DY, Du GH, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial[J]. *Lancet*, 2020, 395(10236): 1569–1578.
- [20] Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial[J]. *BMJ*, 2020, 369: m1849.
- [21] 杜 斌, 邱海波, 詹 曦, 等. 新型冠状病毒肺炎药物治疗的思考[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43(3): 173–176.
- [22] Phua J, Weng L, Ling L, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019(COVID-19): challenges and recommendations[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(5): 506–517.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] 刘又宁. 关于新型冠状病毒感染疾病治疗药物的思考[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43(3): 161–162.
- [26] Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019(COVID-19) outbreak in china: summary of a report of 72 314 cases from the chinese center for disease control and prevention[J]. *JAMA*, 2020[Epub ahead of print]. DOI:10.1001/jama.2020.2648.
- [27] Luo E, Zhang D, Luo H, et al. Treatment efficacy analysis of traditional Chinese medicine for novel coronavirus pneumonia (COVID-19): an empirical study from Wuhan, Hubei Province, China[J]. *Chin Med*, 2020, 15: 34.
- [28] 王饶琼, 杨思进, 谢春光, 等. 清肺排毒汤治疗新型冠状病毒肺炎的临床疗效观察[J]. *中药药理与临床*, 2020, 36(1): 13–18.
- [29] Zhang L, Yu J, Zhou Y, et al. Becoming a Faithful Defender: Traditional Chinese Medicine against Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)[J]. *Am J Chin Med*, 2020[Epub ahead of print]. DOI:10.1142/S0192415X2050038X.
- [30] Yang Y, Islam MS, Wang J, et al. Traditional Chinese medicine in the treatment of patients infected with 2019-new coronavirus (SARS-CoV-2): a review and perspective[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(10): 1708–1717.

(责任编辑:唐秋姗)