

139 例新型冠状病毒肺炎患者流行病学特点 对重症化影响的回顾性研究^{*}

陈夕¹, 童瑾^{1△}, 向建华², 胡晶晶¹

(1. 重庆医科大学附属第二医院呼吸与危重症医学科 400010;

2. 重庆大学三峡中心医院呼吸内科 404000)

[摘要] **目的** 探讨新型冠状病毒肺炎(NCP)流行病学相关特点与病情严重程度关系,以便及早判断病情发展。**方法** 回顾性分析重庆市渝东南片区确诊得 139 例 NCP 患者的流行病学证据,通过 Logistic 回归分析研究其与病情严重程度关系。**结果** 总发病男:女为 1.2:1.0,轻、重症间性别差异无统计学意义($P > 0.05$)。NCP 患者中年居多,且老年人更易重症化,年龄与病情严重程度呈正相关,差异有统计学意义($P < 0.05$)。糖尿病为重症化危险因素,差异有统计学意义($P < 0.05$)。有疫区接触史者 100 例(71.9%),该类患者更易重症及危重症化,差异有统计学意义($P < 0.05$)。淋巴细胞减少和/或中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)升高在重症及危重症患者中更显著,差异有统计学意义($P < 0.05$)。发热和咳嗽为 NCP 患者最常见症状,胸痛、心悸、气促和乏力在重症较多见,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结合 Logistic 回归分析发现,年龄、疫区接触史、糖尿病和 NLR 对病情严重度有显著影响($P < 0.05$)。**结论** 早期接诊 NCP 患者预估病情时,需结合年龄、基础疾病、疫区接触史、症状、淋巴细胞和 NLR 综合评估,有助于及早判断病情发展趋势,早期干预重症化进程。

[关键词] 新型冠状病毒肺炎;病情严重程度;流行病特征

[中图分类号]

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2020)14-0-0

Retrospective study on the epidemiological characteristics of 139 patients with novel coronavirus pneumonia on the effects of Severity^{*}

CHEN Xi¹, TONG Jing^{1△}, XIANG Jianhua², HU Jingjing¹

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Second Affiliated

Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China; 2. Department of Respiratory
Medicine, Three Gorges Center Hospital, Chongqing University, Chongqing 404000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the epidemiological characteristics of novel coronavirus pneumonia (NCP) and the relationship with the severity of the disease is helpful for determining the development trend of the disease early. **Methods** Retrospective analysis was performed on the epidemiological evidence of 139 confirmed NCP patients in Southeast Chongqing, and the relationship between them and the severity of the disease was studied by Logistic regression analysis. **Results** The total incidence of NCP patients was 1.2:1.0 for male and female, and there was no significant difference between mild and severe cases ($P > 0.05$). Most of NCP patients were middle-aged, and the elderly were more prone to the exacerbation of the disease. Age was positively correlated with severity, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Diabetes was a risk factor for severe disease, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There were 100 cases (71.9%) with a history of exposure to the epidemic area, which were more likely to be severe and critical, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Lymphopenia and/or the elevation of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) were significantly higher in patients with severe and critical illness with statistical significance ($P < 0.05$). 3. Fever and cough were the most common symptoms in patients with NCP. Chest pain, palpitations, wheezing and fatigue were more common in severe cases, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Combined with Logistic regression analysis, age, exposure history in the epidemic area, diabetes and NLR had significant effects on severity of the disease ($P < 0.05$). **Conclusion** In

* 基金项目:重庆医科大学新型冠状病毒肺炎应急临床研究专项项目(37)。 作者简介:陈夕(1993—),住院医师,硕士,主要从事危重症

相关呼吸疾病。 △ 通信作者, E-mail: tongjin01234@163.com。

early diagnosis, patients should be comprehensively evaluated based on age, basic diseases, exposure history in the epidemic area, symptoms, lymphocytes and NLR, so as to help to assess the development trend of the disease early and early intervention in the course of severe disease.

[Key words] novel coronavirus pneumonia; the severity of the disease; epidemiological characteristics

新型冠状病毒肺炎(novel coronavirus pneumonia, NCP)由新型冠状病毒(corona virus disease 2019, COVID-19)感染引起的以肺部炎性病变为主的呼吸道乙类传染病,按甲类防控,并可致消化、神经及心血管系统损害,甚至多器官功能衰竭而死亡^[1],进展迅速。截至2月27日,全国病重率19.9%,病死率3.5%^[2]。尽早判断重症化趋势,对该疾病的转归至关重要。本研究通过对重庆市渝东南片区139例NCP病例的流行病学特征如何影响病情严重程度进行回顾性分析,为重症化的早发现、早诊断和早治疗提供指导依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2020年1—2月重庆大学三峡中心医院收治的139例NCP患者,全部病例均符合《新型冠状病毒肺炎诊疗方案试行第六版》^[1]诊断标准。

1.2 方法

建立数据库,将患者分为A组(轻+普通型)和B组(重+危重型)。回顾性分析两组患者的年龄、性别、临床症状、入院前发热时间、发病至就诊时间、吸烟情况、疫区接触史、基础疾病、伴随症状及白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞和中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)。纳入标准按《新型冠状病毒肺炎诊疗方案试行第六版》^[1]执行。

1.3 统计学处理

应用SPSS23.0软件对所有数据进行统计分析。患者资料在进行统计分析前均进行正态分布、方差齐性分析;非正态分布计量资料以中位数(四分位数范围)[$M(IQR)$]表示,两组间比较采用Wilcoxon符号秩和检验;计数资料比较采用 χ^2 检验;将单因素分析中差异有统计学意义的因素纳入二元Logistic回归分析;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 流行病学特点

性别:本组139例NCP患者:男76例,女63例;A组男58例(53.7%)、女50(46.3%),B组男18例(58.1%)、女13(41.9%),两者性别差异无统计学意义($P > 0.05$)。年龄:本组患者15~79岁[46(36, 54)]岁,其中 ≤ 35 岁34例(24.5%),36~59岁89例(64.0%), ≥ 60 岁16例(11.5%),中年比例(36~59岁)最大。A组年龄44(34,51)岁,B组53(45,68)岁,两组年龄差异有统计学意义($P < 0.05$)。重症风险与年龄呈正相关,老年人更易重症化。发病至就诊时间:发病至就诊时间为7(4,10)d,最长30d。A组7(4,10)d,B组6(4,8)d,B组时间较短,但两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。入院前发热时间:发热天数4(0,7)d,最长23d。A组发热天数4(0,7)d,发热人数78例(72.2%);B组2(0,6)d,21例(67.7%),但两组在发热天数和人数上差异均无统计学意义($P > 0.05$)。入院前伴随其他系统症状,除呼吸道外共32例(23.0%),A组21例(19.4%),B组11例(35.5%),两组间差异无统计学意义($P < 0.05$)。病例来源:有疫区接触史100例(71.9%),其中A组72例(66.7%),B组28例(90.3%),两组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。有疫区接触史者发生重症可能更大。基础疾病:合并心血管、呼吸系统、胃肠道慢性疾病、糖尿病和其他基础疾病的患者共25例(18.0%),其中心血管慢病12例(11例高血压,1例房颤),呼吸道慢病3例(1例肺结核,2例慢性阻塞性肺部疾病),胃肠道慢病5例(2例慢性胃炎,2例乙肝,1例丙肝),糖尿病8例,其他基础病2例(1例腰椎间盘突出,1例精神分裂症);其中糖尿病在A、B组间差异有统计学意义($P < 0.05$),患糖尿病者更易重症化。吸烟史:共14例(10.1%),A组11例(10.2%),B组3例(9.7%),两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 实验室检查特征

组别	白细胞计数($\times 10^9/L$)	中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)	NLR
A组	5.00(4.10,6.30)	3.47(2.53,4.38)	1.20(0.85,1.50)	3.19(2.13,4.73)
B组	4.81(3.90,6.50)	3.58(2.45,5.43)	0.88(0.62,1.11)	4.07(2.86,6.90)
P	0.676	0.544	0.000	0.005

2.2 实验室检查结果

白细胞计数 $5.00(4.00,6.40) \times 10^9/L$,中性粒细胞计数 $3.48(2.53,4.43) \times 10^9/L$,淋巴细胞计数 $1.$

$0.88(0.79,1.42) \times 10^9/L$,NLR为 $2.99(2.16,4.90)$;其中A组分别为: $5.00(4.10,6.30) \times 10^9/L$ 、 $3.47(2.53,4.38) \times 10^9/L$ 、 $1.20(0.85,1.50) \times 10^9/L$ 、 3.19

(2.13, 4.73), B 组: 4.81(3.90, 6.50) × 10⁹/L、3.58(2.45, 5.43) × 10⁹/L、0.88(0.62, 1.11) × 10⁹/L、4.07(2.86, 6.90)。两组间淋巴细胞计数和 NLR 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。且重症患者淋巴细胞减少和 NLR 升高更显著。见表 1。

2.3 临床症状特点

发热 99 例(71.2%)和咳嗽 92 例(66.2%)为 NCP 患者常见症状,但 A、B 组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。其中胸痛 2 例(1.4%)、心悸 2 例(1.4%)、气促 13 例(9.4%)和乏力 11 例(7.9%),A 组上述症状分别为:0、0、4、5 例,B 组为:2、2、9、6 例,且在两组间差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.4 影响 NCP 病情严重程度的 Logistic 回归分析结果(表 4 和图 4)

高龄(≥60 岁)、疫区接触史、合并糖尿病基础和 NLR ≥ 4.5 均为患重症 NCP 的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 临床症状特征[n(%)]

症状类型	所有患者 (n=139)	A 组(n=108)	B 组(n=31)	P
发热	99(71.2)	78(72.2)	21(67.7)	0.794
咳嗽	92(66.2)	67(62.0)	25(80.6)	0.086
气促	13(9.4)	4(3.7)	9(29.0)	0.000
乏力	11(7.9)	5(4.6)	6(19.4)	0.007
畏寒	9(6.5)	7(6.5)	2(6.5)	1.000
肌肉酸痛	8(5.8)	5(4.6)	3(9.7)	0.531
头痛	7(5.0)	6(5.6)	1(3.2)	0.955
咽喉不适	7(5.0)	6(5.6)	1(3.2)	0.955
胸闷	5(3.6)	4(3.7)	1(3.2)	1.000
咳痰	5(3.6)	4(3.7)	1(3.2)	1.000
头昏	4(2.9)	3(2.8)	1(3.2)	1.000
纳差	3(2.2)	1(0.9)	2(6.5)	0.125
恶心	3(2.2)	3(2.8)	0	1.000
胸痛	2(1.4)	0	2(6.5)	0.048
心悸	2(1.4)	0	2(6.5)	0.048
气短	2(1.4)	2(1.9)	0	1.000
腹泻	2(1.4)	2(1.9)	0	1.000
喘累	2(1.4)	2(1.9)	0	1.000
腹痛	2(1.4)	1(0.9)	1(3.2)	0.398
皮疹	1(0.7)	0	1(3.2)	0.223
呼吸困难	1(0.7)	0	1(3.2)	0.223
咯血	1(0.7)	1(0.9)	0	1.000
鼻塞	1(0.7)	0	1(3.2)	0.223

表 3 NCP 病情严重程度影响因素二元 Logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
糖尿病	3.073	1.135	7.335	0.007	21.611	2.338~199.780
疫区接触史	2.181	0.898	5.900	0.015	8.853	1.524~51.436
年龄大于等于 60 岁	3.278	0.858	14.598	0.000	26.512	4.935~142.440
NLR ≥ 4.5	1.108	0.541	4.190	0.041	3.028	1.048~8.745

3 讨论

NCP 是由 COVID-19 感染引发的急性呼吸道传染病,平均潜伏期约 3 d,最长可达 24 d^[3]。进展较快,严重时快速进展为急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)、脓毒血症休克、难以纠正的代谢性酸中毒和出凝血功能障碍。有研究发现:其从发病至呼吸困难 8 d,至 ARDS 为 9 d,至 ICU 仅 10.5 d^[4]。因不同的流行病学特征其病情程度有所不同,研究其流行病学特征对一线医务人员接诊患者时初步判断病情程度有临床指导意义。

有研究表明,NCP 患者男性较女性易感,与本研究结果类似(男:女=1.2:1.0),可能与女性 X 染色体及性激素保护作用有关^[5],但病情程度在性别间无明显差异。中年群体发病比例(64.0%)高于其他年龄段,考虑与这个年龄段更积极地参与社会活动,增加感染机会有关。本研究病重率 22.3%,而截至 2020 年 2 月 27 日全国病重率 19.9%,湖北 20.7%,重庆 7.7%,均低于本研究结果^[2]。考虑样本量较少,存在偏倚;此研究病例入院时间为发病后 1.24~2.4 d,为疫情全面爆发期,此期间相关研究的病重率 25.5%^[6];万州片区毗邻湖北,疫区接触者多;以及当时医疗资源相对缺乏、疾病认识不足及治疗方案不成熟等,均是重症比例较重庆其他地区偏高的原因。年龄与重症化呈正相关,与老年人免疫力低下、基础疾病较多有关。本研究中有吸烟史的 NCP 患者较少,且与病重无明显相关性。但血管紧张素转换酶 2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)在 COVID-19 对人体的感染和发病起重要作用,直接参与了感染后的急性肺损伤过程^[7]。而 University of South Carolina 公共卫生学院在 medRxiv 上传了大样本量的人体 ACE2 基因表达分析,发现 ACE2 在吸烟者中高表达。CAI^[8]分析了正常肺组织的两个大型 RNA-seq 数据库和两个 DNA 芯片数据库,研究了 225 个涵盖不同种族、年龄、性别样本的 ACE2 基因,发现吸烟者样本中的 ACE2 基因表达明显高于非吸烟者,吸烟者可能更易感染 COVID-19。以上文献可帮助解释 COVID-19 更多发生于中老年男性的原因。本研究显示吸烟史对病情程度影响不明显,可能与样本量较少有关。

合并糖尿病患者重症化风险高。糖尿病增加了呼吸道感染的易感性,是下呼吸道感染病情加重的重要因素^[9]。这与糖尿病患者内皮功能障碍,促炎状态和免疫反应减弱有关。其中免疫反应减弱主要是因为糖尿病损害巨噬细胞和淋巴细胞功能,减弱免疫球蛋白、补体等生成能力及减少细胞免疫介导的相关细胞因子(如干扰素和白细胞介素)的合成等^[10-11]。因此,该患者比普通面人面临更高的病重风险。

NCP 患者最常见症状为发热和咳嗽,其中胸痛、心悸、气促和乏力在重症患者多见。而气促和乏力在

NCP 患者中也较常见,故其在区分病情程度上意义不大。胸痛和心悸为少见的 NCP 心血管系统症状,因病例数少,无法进行 Logistic 回归分析。但 COVID-19 可直接感染心肌细胞,造成病毒性心肌炎,也可因低氧血症引起心肌损伤^[4,12],胸痛和心悸就可在上述情况发生,故此类症状出现时需警惕病重风险。

本研究结果显示有疫区接触患者患重症可能更大,这与 ZHANG 等^[13]的结果类似,认为疫区接触史更具危害性,不排除与 COVID-19 变异有关。发病至就诊时间在轻重症之间无明显差异,但有研究发现,重症患者此时间更长^[6,14],这与关注度加强有关。无症状患者虽少,且均为轻症,但仍建议有 NCP 可能的患者及早排查,明确诊断。

淋巴细胞减少和 NLR 升高在重症及危重症患者更明显。因 NLR 反映了外周血中性粒细胞和淋巴细胞的综合信息,是简便快速的临床指标。有证据表明,NLR 在心血管疾病、糖尿病、炎症反应和多种恶性肿瘤的预后具有预测价值^[15]。现 NLR 对 COVID-19 及其他冠状病毒感染的疾病严重程度的预测诊断价值尚不清楚。但在对流感病毒的研究中提示 NLR 可作为一种独立预测患者的生物标志物。NLR 与机体的免疫抑制密切相关,当病情进展,免疫抑制加重时,淋巴细胞比例明显下降,故与单一的中性粒细胞或淋巴细胞相比,NLR 更能反映全身炎症情况及其严重程度^[16]。所以本研究对 NLR 进行 Logistic 回归分析,并考虑 $NLR \geq 4.5$ 时,重症化风险较高。XU 等^[17]在对 NCP 患者病理解剖报告指出:淋巴细胞减少常提示疾病预后不良。病毒感染会影响人体免疫系统,而淋巴细胞是人的重要免疫细胞。淋巴细胞下降可能是免疫反应过强所致的免疫消耗;也可能是淋巴细胞重分布,大量迁移至炎症部位,使外周淋巴细胞减少。所以预估患者病情程度时,淋巴细胞减少也需关注。

本研究为回顾性研究,所有数据真实可靠,但样本量较少,且为单中心研究,多数病例的治疗未结束,而且排除了疑似病例,较多的临床检查数据未收集分析,故研究结果存在一定程度的偏倚。若延长随访时间,纳入临床诊断病例,进行大样本、多中心(包括湖北疫区、我国其他省市和各个有确诊病例的国家)的包括了全面的临床资料的数据分析,则更具临床价值。

目前暂无 NCP 的特效药,故关注流行病学资料,了解影响重症化相关因素,对于基层和初诊医生可早期判断患者病情趋势,尽早干预重症化发生和降低死亡率。本研究示,NCP 患者初诊时,高龄(≥ 60 岁)、合并糖尿病基础病、疫区接触史、胸痛及心悸症状、淋巴细胞减少和 NLR 升高($NLR \geq 4.5$),均需警惕其重症化发生。

参考文献

- [1] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)[EB/OL]. [2020-2-28]. <http://www.nhc.gov.cn/zycj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>.
- [2] 国家卫生健康委员会. 截至 2 月 27 日 24 时新型冠状病毒肺炎疫情最新情况[EB/OL]. [2020-2-28]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqtb/202002/d5e15557ee534fcb5aaa9301ea5235f.shtml>.
- [3] Guan W J, NI Z Y, Hu Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China [EB/OL]. [2020-2-28]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.06.20020974>.
- [4] HUANG C, WANG Y, LI X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet (London, England)*, 2020, 395(1223): 497-506.
- [5] 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 (London, England)*, 2020(20): 30211-30271.
- [6] YANG Y, LU Q B, LIU M J, et al. Epidemiological and clinical features of the 2019 novel coronavirus outbreak in China[EB/OL]. [2020-2-28]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.10.20021675v2>.
- [7] LU R, ZHAO X, LI J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding[J]. *Lancet (London, England)*, 2020(20): 30251-30258.
- [8] CAI G S. Bulk and single-cell transcriptomics identify tobacco-use disparity in lung gene expression of ACE2, the receptor of 2019-nCov [EB/OL]. [2020-2-28]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.05.20020107v3>.
- [9] KLEKOTKA R B, MIZGAŁA E, KRÖL W. The etiology of lower respiratory tract infections in People with diabetes[J]. *PneumonolAlergol Pol*, 2015, 83(5): 401-408.
- [10] KIRSTEN A K, CHRISTOPHER M C, SARAH EB, et al. Comorbid diabetes results in immune dysregulation and enhanced disease se-

- verity following MERS-CoV infection[J]. *JCI Insight*, 2019, 4(20): e131774.
- [11] BADAWI A, RYOO S G. Prevalence of diabetes in the 2009 influenza A (H1N1) and the Middle East respiratory syndrome coronavirus: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Public Health Res*, 2016, 5(3): 733.
- [12] WU CM, HU XL, SONG JX, et al. Heart injury signs are associated with higher and earlier mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19) [EB/OL]. [2020-2-28]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.26.20028589v1>.
- [13] ZHANG R Q, LIU H, LI F Y, et al. Transmission and epidemiological characteristics of Novel Coronavirus(2019-nCoV)-Infected Pneumonia(NCIP):preliminary evidence obtained in comparison with 2003-SARS [EB/OL]. [2020-2-28]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.01.30.20019836v4>.
- [14] 中华预防医学会新型冠状病毒肺炎防控专家组. 新型冠状病毒肺炎流行病学特征的最新认识[J]. *中国病毒病杂志*, 2020, 41(2): 1-7.
- [15] FORGET P, KHALIFA, CÉLINE, DEFOUR J P, ET AL. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? [J]. *Bmc Res Notes*, 2017, 10(1):12.
- [16] KOLBER W, KU NIERZ-CABALA B, MARAJ M, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio at the early phase of acute pancreatitis correlates with serum urokinase-type plasminogen activator receptor and interleukin 6 and predicts organ failure[J]. *Folia Med Cracov*, 2018, 58(4): 57-74.
- [17] XU Z, SHI L, WANG Y J, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J/OL]. [2020-2-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pathological+findings+of+COVID-19+associated+with+acute+respiratory+distress+syndrome>.

(收稿日期:2019-12-18 修回日期:2020-02-02)