

新型冠状病毒肺炎 24 例死亡患者临床特征分析

李林峻^{1,2,3}, 王小文^{1,3△}, 杨楠兰^{1,3,4}, 郭建强^{1,2,3}, 徐 昉^{1,5},

米 洁^{1,5}, 汪志红^{1,6}, 王 璞^{1,7}, 周发春^{1,5}, 肖明朝^{1,8}

- (1. 重庆市第八批支援湖北医疗队/重庆医科大学附属第一医院第四批湖北医疗队/重庆医科大学附属第一医院支援武汉国家医疗队, 重庆 400016; 2. 重庆医科大学附属第一医院胸心外科 ICU 400016; 3. 重庆医科大学附属第一医院胸心外科 400016; 4. 重庆医科大学附属第一医院超声科 400016; 5. 重庆医科大学附属第一医院重症医学科 400016; 6. 重庆医科大学附属第一医院内分泌科 400016; 7. 重庆医科大学附属第一医院呼吸内科 400016; 8. 重庆医科大学附属第一医院泌尿外科 400016)

[摘要] **目的** 分析 24 例新型冠状病毒肺炎(COVID-19)死亡患者的临床特征及救治经验,为 COVID-19 临床诊疗提供参考。**方法** 收集 2020 年 2 月 13 日至 3 月 15 日该单位援助武汉期间,在武汉市某医院重症病区收治的 24 例 COVID-19 死亡患者的临床资料。回顾性分析患者的临床表现、实验室检查、影像学检查、首次出现症状至呼吸衰竭时间、首次出现症状至死亡时间、并发症及治疗方案等。**结果** 24 例 COVID-19 死亡患者中,男 17 例,女 7 例,年龄 56~95 岁。入院临床表现主要以发热、气促为主。患者从首次出现症状至出现呼吸衰竭的平均时间为(14.25±4.87)d,患者从首次出现症状至死亡的平均时间为(20.42±6.39)d。采用有创呼吸支持患者的平均生存时间为(24.89±4.81)d,而仅采用无创呼吸支持患者的平均生存时间为(17.73±5.76)d,两者比较差异有统计学意义($P=0.007$)。并发症以呼吸衰竭(24 例)、心力衰竭(8 例)、消化道出血(6 例)为主。救治期间死亡患者血小板、淋巴细胞绝对值(LYM)均值呈明显下降趋势。**结论** 危重型 COVID-19 早期症状不典型,病情进展迅速,病程 1 周是监测关键时间,2~3 周是救治关键期;需密切关注多器官功能、凝血功能,以及血小板、LYM 等变化;积极采用有创通气利于危重型患者生存。

[关键词] 2019 新型冠状病毒;新型冠状病毒肺炎;危重症;危险因素;预警模型

[中图法分类号] R511

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2021)20-3509-05

Analysis of the clinical characteristics of 24 dead patients of COVID-19

LI Linjun^{1,2,3}, WANG Xiaowen^{1,3△}, YANG Nanlan^{1,3,4}, GUO Jianqiang^{1,2,3}, XU Fang^{1,5},

MI Jie^{1,5}, WANG Zhihong^{1,6}, WANG Pu^{1,7}, ZHOU Fachun^{1,5}, XIAO Mingzhao^{1,8}

- (1. the Eighth Batch of Medical Assistance Teams to Aid Hubei from Chongqing/the Fourth Batch of Hubei Medical Team of the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University/the National Medical Team Dispatched to Wuhan of the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Department of Cardiothoracic Surgery ICU, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 3. Department of Cardiothoracic Surgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 4. Department of Ultrasonic Medicine, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 5. Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 6. Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 7. Department of Pulmonology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 8. Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the clinical characteristics and treatment experience of 24 dead patients with corona virus disease 2019 (COVID-19), and provide reference for clinical diagnosis and treatment of COVID-19. **Methods** The clinical data of 24 patients who died of COVID-19 in the intensive care ward of

certain Hospital of Wuhan during the period from February 13 to March 15,2020 were collected. The clinical manifestations,laboratory examination,imaging examination,time from the first symptom to respiratory failure,time from onset to death,complications and treatment were analyzed retrospectively. **Results** Among the 24 patients died of COVID-19,there were 17 males and 7 females. The age ranged from 56 to 95 years old. The main clinical manifestations of admission were fever and shortness of breath. The average time from the first symptom to the respiratory failure was (14.25 ± 4.87) d,and the average time from the first symptom to death was (20.42 ± 6.39) d. The average survival time of the patients with invasive respiratory support was (24.89 ± 4.81) d,while that of patients with the non-invasive respiratory support was (17.73 ± 5.76) d,there was significant difference between the two groups ($P=0.007$). The main complications were respiratory failure (24 cases),heart failure (8 cases) and gastrointestinal bleeding (6 cases). During the treatment period,the average absolute value of the platelets (LYM) and lymphocytes in the dead patients showed a significant downward trend. **Conclusion** The early symptoms of the severe COVID-19 were atypical and the disease progressed rapidly. The first week of the disease course is the critical time for the monitoring,and the second to third week is the critical period for treatment. It is necessary to pay close attention to the changes of multiple organ function,blood coagulation function,platelet,LYM and so on. The active use of the invasive ventilation is beneficial to the survival of critically ill patients.

[Key words] 2019 novel coronavirus;corona virus disease;critica lill;risk factors;early warning model

目前新型冠状病毒肺炎(COVID-19)在全世界范围内暴发流行。COVID-19 临床分为轻型、普通型、重型和危重型,病毒潜伏期较长,不同类型患者临床表现各异,部分患者病情发展迅速,甚至出现呼吸衰竭危及生命,各型患者病死率在 1.4%~4.3%^[1-2],其中危重型患者病死率较高。目前对于 COVID-19 尚无特异性治疗方法,为提高 COVID-19 的救治成功率,本研究回顾性分析了武汉市某医院重症病区收治的 24 例 COVID-19 死亡患者的临床资料,为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2020 年 2 月 13 日至 3 月 15 日武汉市某医院重症病区收治的 24 例 COVID-19 死亡患者为研究对象,临床资料均完整。其中,男 17 例,女 7 例,年龄 56~95 岁,平均 (74.63 ± 11.24) 岁。既往基础疾病史中,高血压 10 例、糖尿病 5 例、冠状动脉粥样硬化性心脏病 6 例、慢性阻塞性肺疾病(COPD)2 例。诊断标准:参照国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版)》的诊断标准,确诊病例需符合诊疗方案中的临床表现,且病原学检测阳性^[3]。重型:在确诊病例的基础上,符合下列任何 1 个条件,(1)呼吸窘迫,呼吸频率(RR) ≥ 30 次/分钟;(2)静息状态下,血氧饱和度小于或等于 93%;(3)动脉血氧分压(PaO₂)/吸氧浓度(FiO₂) ≤ 300 mm Hg;(4)肺部影像学显示 48 h 内病灶明显进展大于 50%。危重型:符合以下情况之一者,(1)出现呼吸衰竭,且需要机械通气;(2)出现休克;(3)合并其他器官衰竭需 ICU 监护治疗。

1.2 治疗方案

根据《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)》意见,对于所有患者在对症治疗基础上,维持内环境稳定及营养治疗,并在呼吸、循环支持的基础上行脏器功能保护、支持、替代等治疗,积极防治并发症。患者出现呼吸衰竭,采用有创或无创呼吸支持。

1.3 观察指标

临床症状包括气促、发热、咳嗽、咳痰、胸痛、胸闷、乏力、腹痛、腹泻、头晕、头痛、咽痛、肌肉酸痛。血常规、肝肾功能、电解质、心肌酶谱、炎症指标、病原学检测等检验结果。CT 表现包括病变分布、病变位置、病变形态、病变密度、胸腔积液、病灶占整肺体积百分比等情况。并发症、治疗措施、生存时间等指标。

1.4 统计学处理

采用 SPSS17.0 软件进行统计分析。对于服从正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用成组 t 检验进行组间比较,中位数及其四分间距 $[M(P_{25},P_{75})]$ 表示。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床表现

24 例死亡患者入院最主要的临床症状包括气促 16 例(66.67%)、发热 12 例(50.00%)、咳嗽 11 例(45.83%)、乏力 9 例(37.50%)、胸闷 6 例(25.00%)、咽痛 6 例(25.00%)等。其他症状如咳痰 2 例(8.33%)、肌肉酸痛 2 例(8.33%)、腹痛 1 例(4.17%)、腹泻 1 例(4.17%)等较少见,无胸痛、头晕、头痛等症状。其中咳嗽以干咳为主,偶有少许白痰,初始症状为发热患者,体温波动在 37.8~39.0℃,平均体温 38.30℃。24 例患者出现症状至咽拭子

核酸检测结果呈阳性的时间为 1~14 d,平均(5.0±2.6)d。

2.2 实验室检查

24 例死亡患者中,入院时白细胞计数(WBC)升高者 9 例,淋巴细胞绝对值(LYM)降低者 16 例,血红蛋白(HGB)水平降低者 5 例。C-反应蛋(CRP)升高者 14 例,天门冬氨酸氨基转移酶(ALT)升高者 7 例,丙氨酸氨基转移酶(AST)升高者 8 例,总胆红素(TBIL)升高者 4 例,直接胆红素(OBIL)升高者 3 例,尿素氮(BUN)升高者 14 例,肌酐(Scr)升高者 8 例,乳酸脱氢酶(LDH)升高者 12 例,肌酸激酶同工酶(CK-MB)升高者 3 例。患者平均 CRP 为(155.19±88)mg/L。平均降钙素原(PCT)为(1.15+1.23)μg/L。

患者在治疗过程中,WBC 变化趋势不明显,血小

板计数(PLT)及 HGB 水平呈逐渐下降趋势;LYM 明显低于正常值,呈逐渐下降趋势,见图 1。WBC 变化范围为(4.53~29.01)×10⁹/L[正常值(3.5~9.5)×10⁹/L],HGB 水平变化范围为 63~171 g/L(正常值 130~175 g/L),PLT 变化范围为(18~489)×10⁹/L[正常值(125~350)×10⁹/L],LYM 变化范围为(0.29~1.78)×10⁹/L[正常值(1.1~3.2)×10⁹/L]。

患者病程中,随着病情进展各肝功能指标整体变化不明显。其中 ALT 变化范围为 7~147 IU/L(正常值 15~40 IU/L),AST 变化范围为 14~134 IU/L(正常值 9~60 IU/L),TBIL 变化范围为 3~123 μmol/L(正常值 2~24 μmol/L),OBIL 变化范围为 0~47.5 μmol/L(正常值 0~7 μmol/L),间接胆红素(IBIL)变化范围为 0~28.7 μmol/L(正常值 0~24 μmol/L)。见图 2。

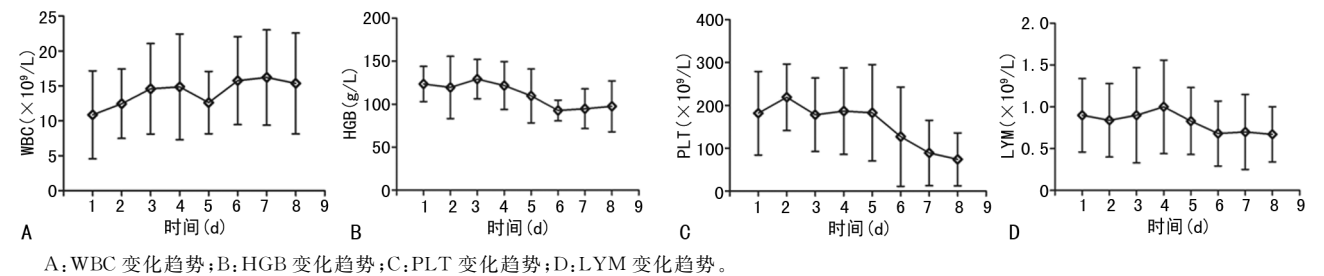


图 1 部分血常规指标变化趋势

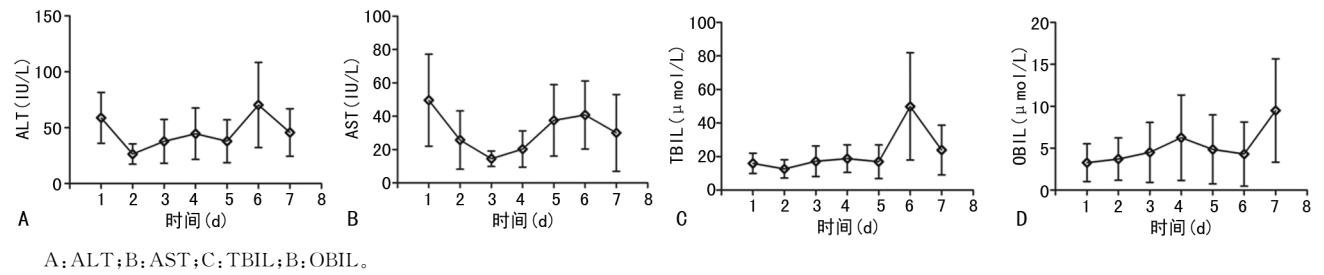


图 2 肝功能指标变化趋势

随着病情进展患者肾功能各指标变化呈逐渐升高趋势;其中 BUN 变化范围为 4.6~102.0 mmol/L(正常范围 1.8~7.3 mmol/L),Scr 36~843 μmol/L(正常范围 53~106 μmol/L)。见图 3。

患者心肌酶谱指标 LDH、CK-MB 均值明显高于正常值,随着病情进展呈持续上升趋势;其中 LDH 变化范围为 38~1 441 IU/L(正常范围 114~250 IU/L),CK-MB 变化范围为 3~89 IU/L(正常范围 0~24 IU/L),CK 范围变化为 21~1 249 IU/L(正常范围 0~171 IU/L)。见图 4。

2.3 影像学检查

所有死亡患者病变均累及双肺,以多发、斑片状、混合密度灶为主,常伴实性病灶,同时累及肺外周及中心,其中胸腔积液者 1 例,为少量胸腔积液。其中

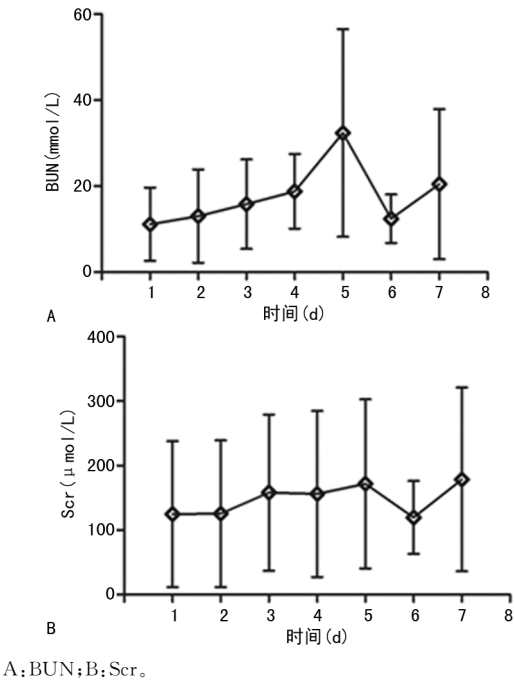
肺炎病灶占整肺体积的百分比大于 50%者 21 例;肺部病变进展迅速,主要表现为两肺病灶增多,磨玻璃影范围增大,实性病灶增加,双侧胸膜增厚。

2.4 并发症情况

呼吸衰竭 24 例,心力衰竭 8 例,消化道出血 6 例,癫痫发作 1 例,感染性休克 1 例,肾衰竭 1 例,气胸 1 例。患者首次出现症状至呼吸衰竭时间为 5~25 d,平均(14.25±4.87)d;患者从首次出现症状至死亡时间为 10~31 d,平均(20.42±6.39)d。

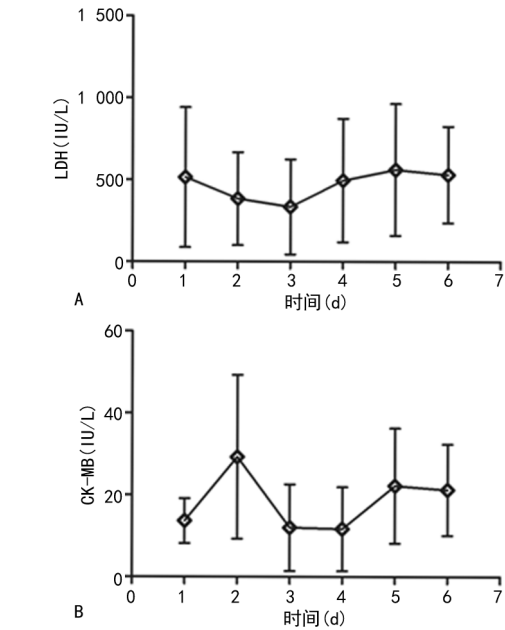
2.5 不同呼吸支持方式患者生存时间的比较

采用有创呼吸支持的患者平均生存时间为(24.89±4.81)d,而仅采用无创呼吸支持患者的平均生存时间为(17.73±5.76)d,组间比较差异有统计学意义(P=0.007)。



A: BUN; B: Scr。

图 3 各肾功能指标变化趋势



A: LDH; B: CK-MB。

图 4 心肌酶谱指标变化趋势

3 讨 论

COVID-19 作为急性呼吸道传染病,潜伏期多为 1~14 d,以发热、干咳、乏力为主要临床表现,部分患者病情出现突然恶化,咳嗽加重,伴进行性胸闷、气短,重型患者尤为明显。发热为本病最常见的症状,但危重死亡患者中约一半患者无发热现象,发热比例明显低于整体水平。本研究结果显示,死亡患者入院时主要以气促、发热两大症状为主。因此,患者症状同时伴有发热及气促,应警惕病情加重倾向,需密切监测病情变化。发热作为最常见的首发症状,体温峰值因患者个体化差异亦表现高低不同,普通型多表现

为低、中热,而重型、危重型多以中热、高热为主,这也说明不同临床分型的患者免疫系统激活程度不同,间接反映病变的严重程度^[4]。部分患者随病情好转表现为体温峰值降低,复查肺部 CT 提示病灶吸收;如患者病程中持续反复高热,影像学进展,多提示病情加重,有快速进展至呼吸衰竭倾向^[5]。发热是机体免疫系统清除感染源的表现之一,危重患者发热症状少,是否预示机体本身免疫功能差预后不良,需要进一步研究。

大部分患者入院时血常规、肝功能、心肌酶、PCT 和 CRP 水平均正常,少数患者出现 WBC、中性粒细胞绝对值、LYM 下降,心肌酶谱异常。本研究中,24 例 COVID-19 死亡患者,从入院到死亡平均 LYM 明显低于正常值,呈持续减少趋势。HUANG 等^[6]发现 63%普通型患者出现 LYM 减少,危重患者表现更为明显。LYM 降低提示新型冠状病毒 (SARS-Cov-2) 可能主要作用于淋巴细胞,尤其是 T 淋巴细胞。LYM 可能是评价预后的重要指标,如进行性下降提示病情恶化或预后不良,治疗过程中逐渐恢复正常提示预后较好。目前研究认为 SARS-Cov-2 感染可激活人体免疫细胞,造成炎症因子风暴,进而导致肺、肝脏、肾脏、心肌等器官损害^[6]。因此危重型 COVID-19 患者常合并心肌损伤、急性肾损伤等脏器功能损伤,可进展为多脏器衰竭^[6-7]。本研究中 24 例死亡患者,肾功能及心肌酶谱指标随着病情进展呈升高趋势,但出现严重心衰竭、肾衰竭病例并不多见。

本研究临床资料显示,虽然危重型 COVID-19 患者感染 SARS-Cov-2 的病程不等,但从出现临床症状至呼吸衰竭的时间约为 2 周,从出现症状至死亡的时间约为 3 周。部分患者进展更快,迅速恶化出现急性呼吸窘迫综合征和感染性休克,接着是多器官衰竭,因此需密切观察病情变化,病程 1 周可能是监测的关键时间,病程 2~3 周是治疗的关键时期,应积极识别,及早干预。COVID-19 患者胸部 CT 表现也有类似发现,初始症状到病情加重阶段在 9~13 d,患者肺部受累区域逐渐增多达到高峰,肺部影像学改善迹象始于出现初始症状后 14 d^[8]。

COVID-19 患者 CT 主要表现为散在分布于双肺多发斑片状磨玻璃影,以胸膜下肺外周为主,其主要病理表现为不同程度的弥漫性肺泡损伤伴细胞纤维黏液变性渗出,肺泡上皮脱落,有透明膜形成,伴不同程度的肺泡内渗出和水肿,病理特征与 SARS 和中东呼吸综合征 (MERS) 非常相似^[9]。随着病情的进展,病灶呈进行性增多趋势,危重型患者肺部渗出病灶较多,病灶中磨玻璃成分相对减少,实性成分相对增多,

呈弥漫性分布于整个肺叶,同时累及肺中心及外周,使得肺通气功能明显下降,出现呼吸困难症状。本研究发现死亡患者 CT 显示炎症病灶占整肺百分比呈现递增趋势,且大多数超过整个肺体积的 50%。此外,胸腔积液相对少见,本研究中只有 1 例患者出现明显胸腔积液,胸腔积液是否与病情进展及预后相关尚需要进一步观察。

合理的呼吸支持是救治危重型 COVID-19 患者一项非常重要的手段,可以改善患者氧合状态,降低病死率^[10]。根据《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》指南中均提出的治疗原则,重型患者应接受鼻导管或面罩吸氧,当呼吸窘迫和(或)低氧血症无法缓解时,可考虑使用经鼻高流量氧疗或无创通气,若短时间(1~2 h)内病情无改善甚至恶化,应当及时进行气管插管和有创机械通气。本研究的结果显示,危重型患者积极行有创呼吸支持的生存时间较无创呼吸支持患者明显延长。此外,危重型患者由于严重的肺不均一性导致肺泡死腔增加,出现 CO₂ 潴留,且对呼气末正压(PEEP)通气支持的效果不佳,而俯卧位通气对改善氧合和肺顺应性有效^[11]。在实际临床救治过程中,延迟气管插管的危重症患者预后较差。危重型患者已经处于氧耗竭状态,氧储备严重不足,过度使用无创呼吸支持导致有创呼吸支持延迟,必然影响患者的临床预后,甚至很多患者无法耐受有创呼吸支持气管插管时瞬间缺氧出现心脏骤停。面临呼吸衰竭患者,若条件允许,行气管插管有创呼吸支持可延缓或减少多器官衰竭,利于患者恢复。但如何降低危重症患者的病死率,如何选择最佳呼吸支持措施,面对呼吸衰竭患者如何把握好有创呼吸支持时机并做好防护,避免延迟气管插管的不良预后,是救治面临的严峻挑战。

本研究中危重症患者死亡的高危人群主要是老年人,常合并慢性基础疾病,易引起并发症,可能与老年人脏器功能减退、免疫力低下、基础疾病较多有关,病毒更容易导致免疫系统损伤,引起弥漫性肺泡损伤和大量炎性渗出,进而出现呼吸衰竭。本研究 24 例死亡患者中,有 6 例患者出现消化道出血,进一步实验室检查发现 8 例患者出现 PLT 进行性下降,最低者为 $18\times 10^9/L$ 。消化道出血可能与 PLT 减少,凝血功能异常存在相关性。COVID-19 患者存在不同程度的 PLT 减少,特别是死亡患者中 PLT 减少发生率高达 57.1%^[6,12-13]。COVID-19 患者出现 PLT 减少可能与下列因素有关:(1)人体的造血干细胞、巨核细胞和 PLT 通常高表达 CD13,而冠状病毒受体包含 CD13,冠状病毒可通过与 CD13 结合,直接损伤巨核细胞和 PLT,同时病毒可以引起造血抑制,导致 PLT

生成减少^[14];(2)肺是成熟巨核细胞释出 PLT 的器官之一,COVID-19 患者肺是主要的靶器官,肺损害使肺部巨核细胞分裂减少,导致 PLT 减少^[14]。PLT 减少引起凝血功能障碍,增加出血风险,因此需要密切监测凝血功能及 PLT 变化,警惕消化道出血。对于 PLT 减少患者,除积极抗病毒治疗外,需针对 PLT 减少进行治疗,如输 PLT、注射重组人 PLT 生成素等,有活动性出血患者可以使用止血药物,补充新鲜冰冻血浆、冷沉淀、纤维蛋白原浓缩物等血制品。

综上所述,危重型 COVID-19 早期症状不典型,主要表现为发热、气促;病情进展迅速,常出现呼吸衰竭、肝肾功能不全、消化道出血、凝血功能障碍等多器官功能不全表现。需密切观察病情变化,重点关注多器官功能、凝血功能,以及 PLT、LYM 等变化。病程 1 周是监测的关键时间,病程 2~3 周是救治的关键时期,应积极识别,及早干预。积极采用有创呼吸支持、俯卧位通气有利于危重型患者生存。但如何准确把握有创呼吸支持时机并做好防护,避免延迟有创呼吸支持的不良预后有待进一步探讨。本研究尚存在不足之处,如仅为描述性研究,且病例数相对较少,仍需进一步研究早期识别危重型 COVID-19 患者的预警指标及预后差的危险因素、风险评估模型等。

参考文献

[1] GUAN W J, NI Z Y, HU Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China [J]. N Engl J Med, 2020, 382(18): 1708-1720.

[2] WANG D, HU B, HU C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in wuhan [J]. JAMA, 2021, 323(11): 1061-1069.

[3] 国家卫生健康委员会. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)的通知 [EB/OL]. [2020-08-03]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>.

[4] ZHANG J J, DONG X, CAO Y Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China [J]. Allergy, 2020, 75(7): 1730-1741.

[5] GUAN W J, NI Z Y, HU Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China [J]. N Engl J Med, 2020, 382(18): 1708-1720.

[6] HUANG C, WANG Y, LI X, (下转第 3517 页)

中华高血压杂志,2016,37(4):469-474.

[2] WANG J,ZHANG L,WANG F,等. 中国高血压发病率、知晓率、治疗率和控制率的全国性调查结果[J]. 中华高血压杂志,2015(3):298-298.

[3] 汪宇鹏,李昭屏,白琼,等. 高血压患者清晨血压控制现状和用药分析[J]. 中华心血管病杂志,2013,41(7):587-589.

[4] 国家心血管病中心,国家基本公共卫生服务项目基层高血压管理办公室,国家基层高血压管理专家委员会. 国家基层高血压防治管理指南[J]. 中国循环杂志,2017,36(11):209-220.

[5] BATH P M,KRISHNAN K. Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke[J]. Cochrane Db Syst Rev (Online),2014,10(10):CD000039.

[6] LIU M,WU B,WANG W Z,et al. Stroke in China: epidemiology, prevention, and management strategies[J]. Lannct Neurol,2007,6(5):456-464.

[7] 王林海,卢健棋,黄舒培,等. 清晨高血压靶器官损害及对心脑血管事件影响的研究概述[J]. 中国中医急症,2017(12):2173-2177.

[8] 何元,董小英,廖建辉,等. 远程血压监测和在线健康指导预测清晨高血压患者心血管病风险的临床研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2018,20(1):12-15.

[9] REDON J,BILO G,PARATI G. Home blood pressure control is low during the critical morning hours in patients with hypertension: the SURGE observational study [J]. J Fam Pract,2012,29(4):421-426.

[10] 罗富健,赵若楠. 高血压时间治疗学的研究与展望[J]. 心血管病学进展,2019,40(9):1237-1240

[11] GOYAL J,KHAN Z Y,UPADHYAYA P,et al. Comparative study of high dose mono-therapy of amlodipine or telmisartan, and their low dose combination in mild to moderate hypertension[J]. J Clin Diagn Res,2014,8(6):HC8-11.

[12] SADEK S A,RASHED L A,BASSAM A M,et al. Effect of aliskiren, telmisartan and torsemitide on cardiac dysfunction inl-nitro arginine methyl ester (l-NAME) induced hypertension in rats[J]. J Adv Res,2015,6(6):967-974.

[13] TAMURA K,OKUTAGI M,KOHNO J,et al. Chronotherapy for coronary heart disease[J]. Jap Heart J,1997,38:607-616.

(收稿日期:2021-03-19 修回日期:2021-06-20)

(上接第 3513 页)

et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. Lancet,2020,395(1223):497-506.

[7] FEI Z,YU T,DU R H,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(1229):1054-1062.

[8] PAN F,YE T,SUN P,et al. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia[J]. Radiology,2020,295(3):715-721.

[9] XU Z,SHI L,WANG Y,et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome[J]. Lancet Respir Med,2020,8(4):420-422.

[10] 苑鑫,牟劲松,磨国鑫,等. 新型冠状病毒肺炎呼吸支持手段介入的时机与策略[J]. 中华结核和呼吸杂志,2020,43(3):177-180.

[11] 潘纯,张伟,夏家安,等. 新型冠状病毒肺炎的无创呼吸功能支持:适可而止[J]. 中华内科杂志,2020,59(9):666-670.

[12] CHEN N,ZHOU M,ONG 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(1223):507-513.

[13] 杨默,韩锦伦,李桂霞,等. SARS 冠状病毒对血液系统的影响及可能的机制[J]. 中国实验血液学杂志,2003,11(3):217-221.

[14] LEFRANÇAIS E,ORTIZ-MUÑOZ G,CAU-DRILLIER A,et al. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors[J]. Nature,2017,544(7648):105-109.

(收稿日期:2021-03-30 修回日期:2021-06-30)