

重型危重型新型冠状病毒肺炎危险因素分析

袁雪峰¹, 范小艳¹, 任南²

1. 长沙市第一医院, 湖南 长沙 410005; 2. 中南大学湘雅医院, 湖南 长沙 410005

摘要: **目的** 分析重型危重型新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)发生的危险因素,为早期预测新冠肺炎轻型普通型进展为重型危重型提供依据。 **方法** 收集 2020 年 1 月 17 日—3 月 14 日在长沙市第一医院收治的新冠肺炎确诊患者的基本情况、流行病学、临床和实验室资料。采用回顾性队列分析研究重型危重型新冠肺炎发生的危险因素,单因素 χ^2 检验和多因素 logistic 回归分析相关指标。 **结果** 169 例患者纳入研究,其中 136 例为轻型普通型,33 例为重型危重型。单因素分析显示,重型危重型和轻型普通型在年龄、饮酒史、感染地为湖北、有明确接触史、合并慢性心脏病、高血压、总蛋白、白蛋白、淋巴细胞、血糖、乳酸脱氢酶、降钙素原、C 反应蛋白差异有统计学意义($P < 0.05$);多因素 logistic 分析显示,有饮酒史($OR = 3.06$)、有慢性心脏疾病($OR = 15.26$)、总蛋白偏低($OR = 2.13$)、入院时血糖升高($OR = 4.91$)、C 反应蛋白升高($OR = 12.34$)为重型危重型新冠肺炎的独立危险因素($P < 0.05$)。 **结论** 有饮酒史、有慢性心脏疾病、入院时总蛋白偏低、血糖升高、C 反应蛋白升高为重型危重型新冠肺炎的危险因素。提示医师在诊疗过程中应重点关注有以上因素的轻型普通型新冠肺炎患者。

关键词: 新型冠状病毒肺炎;重型;危重型;危险因素;logistic 回归分析

中图分类号:R563.1⁺4 文献标识码:A 文章编号:1006-3110(2021)02-0132-04 DOI:10.3969/j.issn.1006-3110.2021.02.002

Risk factors for severe and critical COVID-19

YUAN Xue-feng¹, FAN Xiao-yan¹, REN Nan²

1. The First Hospital of Changsha City, Changsha, Hunan 410005, China;

2. Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410005, China

Corresponding author: REN Nan, E-mail: 439521838@qq.com

Abstract: **Objective** To analyze the risk factors of occurring severe and critical coronavirus disease 2019 (COVID-19), and to provide a basis for early predicting the progress from light and common COVID-19 to severe and critical conditions. **Methods** We collected the data about general, epidemiological, clinical and laboratory information of COVID-19 confirmed cases hospitalized in the First Hospital of Changsha City from January 17 to March 14 in 2020. Retrospective cohort analysis was applied to analyzing the risk factors of occurring severe and critical COVID-19. Single-factor Chi-square test and multivariate logistic regression were used to analyze the relevant indicators. **Results** One hundred and sixty-nine patients were included in this study, including 136 light and common cases and 33 severe and critical cases. Single factor analysis showed that there were statistically significant differences in age, having a history of alcohol consumption, having the infection in Hubei Province, having an explicit contact history, complicating with chronic heart disease, hypertension, total protein (TP), albumin, lymphocyte, blood glucose, lactate dehydrogenase, procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) between light and common cases and severe and critical cases (all $P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis indicated that having a history of alcohol consumption ($OR = 3.06$), having chronic heart disease ($OR = 15.26$), low TP level ($OR = 2.13$), elevated blood glucose level on admission ($OR = 4.91$) and elevated CRP level ($OR = 12.34$) were independent risk factors for severe and critical COVID-19 ($P < 0.05$). **Conclusions** Having a history of alcohol consumption, having chronic heart disease, low TP, high blood glucose and high CRP levels on admission are risk factor for severe and critical COVID-19. The results suggest that physicians should pay special attention to light and common patients with COVID-19 having the above-mentioned factors.

Keywords: coronavirus disease 2019; severe type; critical type; risk factor; logistic regression analysis

2019 年 12 月底武汉市发现新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)患者^[1],疫情在全球多点暴发并快速蔓延,国家卫生健康委员会将新冠肺炎纳入《中华人民共和国传染病防治法》规定的乙类传染病报告,并

基金项目:湖南省科技厅基金资助(基金编号:2020SK3014)

作者简介:袁雪峰(1984-),男,湖南湘潭人,硕士研究生,主治医师,主要从事医院感染预防与控制工作。

通信作者:任南, E-mail: 439521838@qq.com。

采取甲类传染病的管理^[2]。新冠肺炎确诊患者早期表现为普通型和轻型,部分患者表现为无症状感染^[3],部分重型或危重型患者在病程中表现为低热甚至不发热,危重型患者会在短时间恶化,死于多器官功能衰竭^[4]。目前新冠肺炎普通型进展为重型危重型的形成机制、危险因素尚不明确。本研究分析了 2020 年 1 月 17 日—3 月 14 日长沙市第一医院收治的新冠肺炎住院患者临床、流行病学、实验室检查、影像学资料,为早期识别、及时救治重型危重型患者提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2020 年 1 月 17 日—3 月 14 日长沙市第一医院收治的新冠肺炎患者。诊断和纳入标准主要根据国家卫生健康委员会、国家中医药管理局发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》(试行第七版):(1)确诊病例:符合新型冠状病毒肺炎疑似病例诊断标准,采集患者鼻拭子、痰液、肺泡灌洗液荧光 RT-PCR 检测新型冠状病毒核酸阳性。(2)轻型普通型病例:临床症状轻微,影像学未见肺炎表现或具有发热、呼吸道等症状,影像学可见肺炎表现。(3)重型:出现气促 RR≥30 次/min、静息状态下血氧饱和度≤93%、动脉血氧分压[PaO₂/吸氧浓度(FiO₂)]≤300 mmHg。儿童出现气促、静息状态氧饱和度≤92%、辅助呼吸,发绀,间歇性呼吸暂停、嗜睡或惊厥、拒食或喂养困难,有脱水征的症状之一可诊断。(4)危重型:出现呼吸衰竭,且需要机械通气、休克、合并其它器官功能衰竭需 ICU 监护治疗的症状之一可诊断。排除标准:(1)入院确诊时已经符合重型、危重型临床分型的患者。(2)患者在进入长沙市一医院隔离病房前,在外院排查期间已使用激素、抗生素、抗病毒药物、吸氧等措施进行治疗的患者。(3)无症状感染者。(4)患者相关资料缺项大于 3 项。

1.2 方法 采用电话调查和查阅患者住院的电子病历收集确诊患者的各项资料。包括:(1)基本资料:年龄、性别、吸烟、饮酒、睡眠时间、嚼槟榔史等;(2)流行病学资料:感染地、明确接触史、家庭聚集性等;(3)临床资料:出现症状至隔离病房时间、入院时 CT 结果、基础疾病史、发热和咳嗽以外的症状等;(4)进入隔离病房时首次临床实验室检测结果:谷丙转氨酶、总蛋白、白蛋白、球蛋白、血糖、乳酸脱氢酶、C 反应蛋白、降钙素原、血氧饱和度、白细胞、淋巴细胞、中性粒细胞、纤维蛋白原、血钾离子等。

1.3 统计学分析 采用 Excel 2016 进行资料汇总,应用 SPSS 13.0 软件进行统计分析,计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;单因素分析有意义的指标纳入多因素 logistic 回归分析,检验水准=0.05。

2 结果

2.1 一般情况 2020 年 1 月 17 日—3 月 14 日长沙市第一医院收治新冠肺炎患者 247 例,剔除无症状 8 例、收治住院前有治疗和用药史 47 例、信息不全者 23 例,共 169 例纳入分析。其中轻型普通型 136 例,重型危重型 33 例;男性 81 例,女性 88 例;年龄范围 21~84 岁,中位年龄 45 岁。

2.2 重型危重型新冠肺炎危险因素单因素分析 经单因素分析,重型危重型和轻型普通型在年龄、饮酒史、感染地为湖北、有明确病例接触史、慢性心脏疾病、高血压病、总蛋白、白蛋白、血糖、乳酸脱氢酶、C 反应蛋白、降钙素原、淋巴细胞、纤维蛋白原差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1

表 1 重型危重型新冠肺炎单因素分析

因素	轻型普通型 (n=136)	重型危重型 (n=33)	χ^2 值	P 值
女性	74(54.41)	14(42.42)	1.53	0.22
年龄>60 岁	23(16.91)	15(45.45)	12.41	0.00
有抽烟史	27(19.85)	5(15.15)	0.38	0.54
有饮酒史	34(25.00)	14(42.42)	3.97	0.04
有嚼槟榔史	10(7.35)	2(6.45)	0.06	0.80
睡眠时间<6 h	65(47.79)	16(48.48)	0.00	0.94
感染地为湖北	51(37.50)	20(60.61)	5.82	0.02
有明确病例接触史	70(48.53)	9(27.27)	6.25	0.01
家庭聚集性病例	61(44.85)	11(33.33)	1.44	0.23
症状至确诊间隔时间≥7 d	43(25.44)	13(39.39)	0.73	0.40
入院时肺 CT 异常	111(81.62)	31(93.94)	3.00	0.08
有慢性心脏疾病	3(2.2)	4(12.12)	4.32	0.04
慢性肺部疾病	3(2.21)	2(6.06)		0.25 ^a
有糖尿病	7(5.15)	3(9.09)	0.2	0.65
有高血压	10(7.35)	11(33.33)	16.47	0.00
有发热咳嗽以外症状	37(27.20)	12(36.36)	1.08	0.30
谷丙转氨酶>40 U/L	9(6.62)	5(15.15)	1.55	0.21
总蛋白<60 g/L	18(13.24)	13(39.39)	12.13	0.00
白蛋白<15 g/L	19(13.97)	12(36.36)	8.89	0.00
球蛋白>30 g/L	17(12.50)	4(12.12)	0.03	0.87
血糖>6.1 mmol/L	37(27.21)	22(66.67)	18.2	0.00
乳酸脱氢酶>225 U/L	18(13.24)	13(39.39)	7.14	0.01
乳酸脱氢酶<135 U/L	31(22.79)	0(0.00)	5.35	0.02
C 反应蛋白>8 mg/L	78(57.35)	32(93.94)	15.52	0.00
降钙素原>0.05 mg/L	34(25.00)	14(42.42)	3.97	0.05
血氧饱和度<91.9%	4(2.94)	3(9.09)	1.22	0.27
白细胞<4×10 ⁹ /L	50(36.76)	12(36.36)	0.04	0.85
淋巴细胞<4×10 ⁹ /L	22(16.18)	14(42.42)	10.59	0.00
中性粒细胞>7×10 ⁹ /L	4(2.94)	1(3.03)		1.00 ^a
中性粒细胞<2×10 ⁹ /L	25(18.38)	6(18.18)	0.00	0.98
纤维蛋白原>4 g/L	33(24.26)	18(54.55)	10.60	0.01
纤维蛋白原<2 g/L	5(3.68)	0(0.00)	0.76	0.38
血钾离子<3.5 mmol/L	12(8.82)	5(15.15)	0.547	0.46

注:a 为 Fisher 确切概率法。

2.3 重型危重型新冠肺炎多因素 logistic 分析 将单因素分析有意义的变量纳入多因素 logistic 回归分析,结果显示:患者有饮酒史($OR=3.05$)、慢性心脏疾病($OR=15.26$)、总蛋白偏低($OR=2.13$)、血糖大于正常值($OR=4.91$)、C 反应蛋白升高($OR=12.34$) 均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 重型危重型新冠肺炎影响因素 logistic 回归分析

危险因素	B	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR 值(95%CI)
有饮酒史	1.12	0.50	4.95	0.03	3.06(1.14~8.18)
慢性心脏疾病	2.73	0.88	9.57	0.00	15.26(2.71~85.76)
总蛋白偏低	0.756	0.27	8.17	0.00	2.13(1.27~3.58)
血糖升高	1.59	0.50	10.22	0.00	4.91(1.85~13.01)
C 反应蛋白升高	2.51	0.85	8.79	0.00	12.34(2.34~65.00)

3 讨论

不同地区重型危重症新冠肺炎的发生率不同,影响因素很多。全国 4 021 例^[5]、武汉 463 例^[6]、湖南 804 例^[7]新冠肺炎确诊患者的重型比例分别是 25.50%、39.09%、8.46%,本研究的重型危重比例为 18.22% (45/247),高于湖南省平均占比,低于武汉占比,接近全国平均占比。本研究的重症危重症比例是依据病例的住院资料严格按《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》(试行第七版)判断的,应能真实的反映新冠肺炎确诊病例中的重症危重症比例。研究发现^[8-9],相较于轻型普通型,重型危重症患者存在的大龄、高血压、糖尿病、心血管等基础疾病的患者更多,淋巴细胞计数、血红蛋白、血清蛋白等血液指标降低、白介素-6、C 反应蛋白、降钙素原、血清淀粉蛋白 A 等指标水平升高。这些因素可能有助于早期预测新冠肺炎普通型进展为重型危重症,因此,本研究纳入相关因素进行分析。

本研究结果显示,C 反应蛋白升高为重型危重症新冠肺炎的独立危险因素。C 反应蛋白是人体被细菌感染或组织损伤后反应最为敏感的一种急性期反应蛋白。正常情况下,机体含量甚微,患者感染后,其表达增多,是反映全身炎性反应的重要指标^[10]。机制相关研究显示,新冠肺炎重型感染的多数患者出现细胞因子风暴^[11],患者体液中出现多种细胞因子,如肿瘤坏死因子、白介素、干扰素等,辅助性 T 细胞失衡,引起 T 细胞介导的免疫反应性损伤,粒细胞集落刺激因子、巨噬细胞炎性蛋白和肿瘤因子高于普通患者^[12],提示细胞因子风暴导致患者发生急性呼吸窘迫综合征和多器官衰竭。新冠肺炎患者尸检报告显示高度促炎性的 CC 趋化因子受体 CCR4,CCR6 和辅助性 T 细胞增加表明肺部受到严重的免疫损伤^[13]。因此,C 反应蛋白的早期升高表明患者的免疫反应程度较高,表明机体对病毒的免疫反应越强烈,可能与普通型进展为重型危重症存在相关性。

本研究中慢性心脏病为重型危重症新冠肺炎的独立危险因素。流行病学研究显示既往有基础疾患的比例越高,其新冠肺炎病情越严重^[4],中国疾病预防控制中心研究表明合并心血管疾病患者的粗死亡率为 10.5%。程克斌等^[5]研究,检测了心肌损伤物,结果显示,重型组肌酸激酶、肌酸激酶同工酶、乳酸脱氢酶、肌红蛋白异常升高率均大于普通型组临床。慢性心血管疾病可减少心脏固有储备,降低对重型肺炎耐受力,因此,在病毒感染的情况下更容易导致急性性心血管的问题^[13]。机制层面,参照 SARS 患者心肌细胞变形,萎缩,细胞质内偶见包涵体,心脏传导系统中心肌细胞表

现出冠状病毒阳性信号^[14],鼠感染新型冠状病毒模型中心肌组织的血管紧张素转化酶 2 和 mRNA 表达下降^[15]。因此,新冠肺炎合并慢性心脏病可能容易导致重型危重症的发生。

有饮酒习惯、总蛋白偏低、血糖升高均为重型危重症患者的独立危险因素。总蛋白直接反映了肝脏的代谢功能水平,对人体血浆胶体渗透压的维持、营养物质的运输、调节酸碱平衡等都具有重要的作用^[16]。总蛋白由白蛋白、纤维粘连蛋白、纤维蛋白原、球蛋白等组成,当肝脏功能异常时,肝细胞合成的蛋白质将减退,血浆中蛋白质的质和量将会发生改变,影响到机体免疫状况。饮酒长期效应系统综述研究表明,长期饮酒与人体脂类代谢、血糖和胰腺代谢、心血管系统、免疫系统的功能存在负相关^[17],降低人体正常代谢功能,潜在影响到机体对病毒的清除能力。长期血糖升高引起大血管的损伤从而影响到器官的功能,直接导致神经系统功能失调、组织损伤、代谢损伤以及非特异的相关症状^[18]。临床资料表明,糖尿病患者更容易被新型冠状病毒感染,有着更严重的症状,潜在能更快速地导致呼吸衰竭、脓毒症休克、最终导致多器官衰竭症状^[19]。因此,血糖控制可降低重型危重症的发生率。

综上所述,医师在救治新冠肺炎普通型患者过程中应询问患者的生活习惯史、基础疾病史、完善相关血液指标检查,重点关注有饮酒史、慢性心脏病史、入院早期发现有血糖、总蛋白、C 反应蛋白升高的患者的病情。及时干预,防止发展为重型危重症肺炎,从而改善预后、降低病死率。导致重型危重症新冠肺炎的发生原因尚不明确,需要更深入的基础研究、临床、流行病学大数据的支持,才能获得更加全面、深入的认识。

参考文献

- [1] Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019[J]. N Engl J Med, 2020, 382(8): 727-733.
- [2] 国家卫生健康委员会办公厅,国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第四版)[Z]. 2020-01-27.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 程克斌,魏明,沈虹,等. 普通型和重型新型冠状病毒肺炎康复患者 463 例临床特征分析[J]. 上海医学, 2020, 15(4):1-15.
- [6] 胡世雄,徐巧华,罗垚培,等. 湖南省新型冠状病毒肺炎感染者流行病学特征分析[J]. 实用预防医学,2020,27(4):385-388.
- [7] 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.
- [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):1061-1069.
- [9] Wang JL, Lu XY, Xu XH, et al. Predictive role of monocyte-to-lymphocyte ratio in patients with *Klebsiella pneumoniae* infection: a