

# 新型冠状病毒肺炎死亡病例危险因素分析

殷俊, 田克卿, 刘天, 姚梦雷, 黄继贵

荆州市疾病预防控制中心, 湖北 荆州 434000

**摘要:** **目的** 以荆州市数据为例, 探讨新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 死亡病例相关危险因素, 为临床治疗及评估预后提供相关依据。 **方法** 回顾性分析荆州市 1 580 例 COVID-19 病例, 根据患者结局分为存活组 (1 528 例) 和死亡组 (52 例)。收集并比较两组的基本信息、临床资料、暴露史等相关数据。差异有统计学意义的指标进一步进行二元 logistic 回归分析。比较两组部分血常规指标, 对差异有统计学意义指标通过受试者工作特征曲线分析其在评估患者预后中的临床价值。 **结果** 单因素分析结果显示, 两组在年龄 ( $\chi^2 = 78.603, P < 0.001$ )、临床严重程度 ( $\chi^2 = 173.994, P < 0.001$ )、疾病史 ( $\chi^2 = 29.644, P < 0.001$ )、高血压史 ( $\chi^2 = 31.143, P < 0.001$ )、糖尿病史 ( $\chi^2 = 6.218, P = 0.013$ )、心脑血管疾病史 ( $\chi^2 = 12.737, P < 0.001$ )、入院时是否有气促症状 ( $\chi^2 = 5.889, P = 0.015$ ) 上比较差异有统计学意义。logistic 回归分析结果显示,  $\geq 60$  岁 ( $OR = 8.913, 95\% CI: 4.481 \sim 17.730$ )、高血压史 ( $OR = 2.004, 95\% CI: 1.084 \sim 3.708$ ) 及入院时有气促症状 ( $OR = 2.302, 95\% CI: 1.016 \sim 5.216$ ) 对 COVID-19 患者死亡具有显著影响 ( $P < 0.05$ )。死亡组相较于存活组, 淋巴细胞数、淋巴细胞百分比更低, 而中性粒细胞百分比更高 ( $P < 0.05$ )。ROC 曲线结果显示, 淋巴细胞数、淋巴细胞百分比和中性粒细胞百分比在评估 COVID-19 患者预后中的曲线下面积分别为 0.752、0.745、0.760。 **结论**  $\geq 60$  岁、高血压史以及入院时具有气促症状是影响 COVID-19 患者死亡的危险因素。淋巴细胞数、淋巴细胞百分比和中性粒细胞百分比水平变化可辅助评估 COVID-19 患者的预后。

**关键词:** 新型冠状病毒肺炎; 死亡; 危险因素

中图分类号: R563.1<sup>+</sup>4 文献标识码: A 文章编号: 1006-3110(2021)08-0948-05 DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2021.08.013

## Risk factors for death cases of COVID-19

YIN Jun, TIAN Ke-qing, LIU Tian, YAO Meng-lei, HUANG Ji-gui

Jingzhou Municipal Center for Disease Control and Prevention, Jingzhou, Hubei 434000, China

Corresponding author: HUANG Ji-gui, E-mail: 704640420@qq.com

**Abstract:** **Objective** To explore the risk factors related to death cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) based on the data in Jingzhou City, and to provide relevant evidence for clinical treatment and prognosis assessment. **Methods** We retrospectively analyzed 1,580 cases of COVID-19 in Jingzhou City, and then all the cases were divided into the survival group ( $n = 1,528$ ) and the death group ( $n = 52$ ) according to the patients' outcomes. We collected and compared the general information, clinical data, exposure history and other related data of the two groups. The indicators with statistical differences were further analyzed by binary logistic regression analysis. We compared the partial indexes of blood routine testing between the two groups, and analyzed the clinical significance of the indexes with statistical differences in the evaluation of patients' prognoses by ROC curve value. **Results** Single factor analysis showed that there were statistically significant differences in age ( $\chi^2 = 78.603, P < 0.001$ ), clinical severity ( $\chi^2 = 173.994, P < 0.001$ ), history of disease ( $\chi^2 = 29.644, P < 0.001$ ), history of hypertension ( $\chi^2 = 31.143, P < 0.001$ ), history of diabetes ( $\chi^2 = 6.218, P = 0.013$ ), history of cardiovascular and cerebrovascular diseases ( $\chi^2 = 12.737, P < 0.001$ ), and whether having shortness of breath symptoms at hospital admission ( $\chi^2 = 5.889, P = 0.015$ ) between the two groups. Logistic regression analysis revealed that 60 years of age and above ( $OR = 8.913, 95\% CI: 4.481 \sim 17.730$ ), history of hypertension ( $OR = 2.004, 95\% CI: 1.084 \sim 3.708$ ) and having shortness of breath symptoms at hospital admission ( $OR = 2.302, 95\% CI: 1.016 \sim 5.216$ ) had significant effects on the death of the COVID-19 patients ( $P < 0.05$ ). The number of lymphocytes and the percentage of lymphocytes were lower in the death group than in the survival group, while the percentage of neutrophils was higher in the death group than in the survival group ( $P < 0.05$ ). The results of the ROC curve displayed that the AUCs of lymphocyte number, lymphocyte percentage and neutrophil percentage in evaluating the prognoses of the COVID-19 patients were 0.752, 0.745 and 0.760, respectively. **Conclusion** Sixty years of age and above, history of hypertension and having shortness of breath symptoms at hospital admission are risk factors affecting the death of the COVID-19 patients. Changes in the number of lymphocytes, the percentage of lymphocytes and the percentage of neutrophils can assist in assessing the prognoses of patients with

作者简介: 殷俊 (1991-), 男, 硕士研究生, 医师, 主要从事职业卫生工作。

通信作者: 黄继贵, E-mail: 704640420@qq.com。

COVID-19.

**Keywords:** new coronavirus pneumonia; death; risk factor

新型冠状病毒肺炎是指通过感染新型冠状病毒(SARS-COV-2)而导致的以肺部炎性病变为主的呼吸道传染性疾病。该病已纳入《中华人民共和国传染病防治法》规定的乙类传染病,并按照甲类传染病管理<sup>[1]</sup>。2020 年 2 月 11 日,WHO 将这种疾病命名为 COVID-19(coronavirus disease 2019)<sup>[2]</sup>。资料显示,COVID-19 可损伤神经、心血管、消化等系统,严重时甚至导致多器官功能衰竭而死亡<sup>[3]</sup>。3 月 11 日,WHO 宣布 COVID-19 进入全球大流行阶段。不同国家病死率差异较大,截至 3 月 31 日,我国累计确诊病例 81 554 例,累计死亡病例 3 312 例,病死率约为 4.06%<sup>[4]</sup>。因此早期识别 COVID-19 死亡病例的危险因素对患者预后以及控制 COVID-19 大流行具有十分重要的指导意义。COVID-19 最早于湖北省武汉市报告,全国约 80%以上病例集中在湖北省。荆州市毗邻武汉,距居武汉约 200 km,报告病例数居湖北省第 4 位。本研究通过回顾性分析荆州市 COVID-19 患者死亡的影响因素,旨在为降低 COVID-19 患者病死率提供相关依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源 本研究以 2020 年 1 月 1 日—4 月 1 日中国疾病预防控制中心《传染病信息报告管理系统》中报告地区为荆州市的 1 580 例 COVID-19 病例为研究对象。收集研究对象的基本资料,包括年龄、性别、病例分类、临床严重程度、发病至就诊时间以及病例个案资料,个案资料来源于《发病死亡系统》。所有病例均符合《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(第四版)》<sup>[1]</sup>及最新版诊断标准。

1.2 病例诊断 病例诊断由荆州市新冠肺炎定点医院医生,严格按照《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(第四版)》<sup>[1]</sup>及最新版诊断标准进行诊断及分类。临床诊断病例:疑似病例中具有肺炎影像学特征者。确诊病例:临床诊断病例或疑似病例,具备以下病原学证据之一者:1. 呼吸道标本或血液标本实时荧光 RT-PCR 检测新型冠状病毒核酸阳性;2. 呼吸道标本或血液标本病毒基因测序,与已知的新型冠状病毒高度同源。

1.3 方法 建立数据库,根据患者结局分为存活组(1 528 例)和死亡组(52 例)。收集两组临床资料及入院时首次检查血常规的部分数据(白细胞计数、淋巴细胞数、淋巴细胞百分比、中性粒细胞百分比),采

用 $\chi^2$  检验进行单因素分析,比较 2 组各指标的差异。对单因素分析有意义的变量进行二元 logistic 回归分析。各变量赋值见表 1,其中暴露史指有武汉旅居史或接触来自武汉市及其周边地区或来自有病例报告社区的发热或有呼吸道症状的人;疾病史为既往有高血压、糖尿病、心血管疾病、肺部疾病、慢性肾病、慢性肝病、免疫缺陷性疾病等病史者;其他疾病史为既往有除心血管疾病高血压、糖尿病外的疾病史者<sup>[1]</sup>。

表 1 新型冠状病毒肺炎患者死亡危险因素变量赋值表	
变量	变量赋值
结局	存活=1,死亡=2
性别	女=0,男=1
年龄(岁)	<60=0,≥60=1
病例分类	临床诊断病例=0,确诊病例=1
疾病严重程度	轻型、普通型=0,重型、危重型=1
发病到诊断时间(d)	<7=0,≥7=1
是否患疾病史	否=0,是=1
是否患高血压	否=0,是=1
是否患糖尿病	否=0,是=1
是否患心脑血管疾病	否=0,是=1
是否患有其他疾病	否=0,是=1
是否有暴露史	否=0,是=1
入院时是否有发热症状	否=0,是=1
入院时是否有干咳症状	否=0,是=1
入院时是否有咳嗽症状	否=0,是=1
入院时是否有气促症状	否=0,是=1
入院时是否有呼吸困难症状	否=0,是=1

1.4 统计学分析 采用 SPSS 22.0 软件对数据进行分析。计量资料统计分析前进行正态分布检验,非正态分布资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,两组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料比较采用例数( $n, \%$ )表示,组间比较采用 $\chi^2$  检验。以结局为因变量,单因素分析中差异有统计学意义指标为自变量,进行二元 logistic 回归分析,方法为向前 LR。采用 ROC 曲线分析淋巴细胞数、淋巴细胞百分比、中性粒细胞百分比在评估患者预后中的临床价值, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 COVID-19 病例一般资料 52 例死亡病例中,确诊病例 48 例,临床诊断病例 4 例;其中男性 32 例,女性 20 例,性别比为 1.60:1;临床严重程度分级均为重型、危重型,其中重型 5 例,危重型 47 例;年龄以 60

岁及以上为主,共 40 例,占比 76.92%;发病到死亡间隔天数中位数为 17.5 d。1 528 例存活病例中,确诊病例 1 317 例,临床诊断病例 211 例;其中男性 802 例,女性 726 例,性别比为 1.10 : 1;临床严重程度分级中,轻型/普通型 1 207 例,重型/危重型 321 例;年龄以 60 岁以下为主,共 1 177 例,占 77.03%。

2.2 两组患者单因素分析结果 结果显示,两组在年龄( $\chi^2=78.603, P<0.001$ )、临床严重程度( $P<0.001$ )、疾病史( $\chi^2=29.644, P<0.001$ )、高血压史( $\chi^2=31.143, P<0.001$ )、糖尿病史( $\chi^2=6.218, P=0.013$ )、心脑血管疾病史( $\chi^2=12.737, P<0.001$ )、入院时是否有气促症状( $\chi^2=5.889, P=0.015$ )上比较差异有统计学意义,见表 2。

表 2 两组患者人口学特征和临床资料的比较(n,%)

指标	存活组(n=1 528)	死亡组(n=52)	$\chi^2$ 值	P 值
男性	802(52.49)	32(61.54)	1.653	0.199
年龄(岁)			78.603	<0.001
≥60	351(22.97)	40(76.92)		
<60	1 177(77.03)	12(23.08)		
病例分类			1.6000	0.206
确诊病例	1 317(86.19)	48(92.31)		
临床诊断病例	211(13.81)	4(7.69)		
临床严重程度			173.994	<0.001
重型、危重型	321(21.01)	52(100.00)		
轻型、普通型	1 207(78.99)	0(0.00)		
发病到诊断时间间隔(d)			0.203	0.653
≥7	982(64.27)	35(67.31)		
<7	546(35.73)	17(32.69)		
有疾病史	371(24.28)	30(57.69)	29.644	<0.001
有高血压史	200(13.09)	21(40.38)	31.143	<0.001
有糖尿病史	65(4.25)	6(11.54)	6.218	0.013
有心脑血管疾病史	43(2.81)	6(11.54)	12.737	<0.001
有其他疾病史	121(7.92)	5(9.62)	0.197	0.657
有暴露史	790(51.70)	25(48.08)	0.265	0.607
有发热症状	1 142(74.74)	44(84.62)	2.621	0.105
有干咳症状	566(37.04)	22(42.31)	0.597	0.440
有咳嗽症状	312(20.42)	13(25.00)	0.646	0.422
有气促症状	102(6.68)	8(15.38)	5.889	0.015
有呼吸困难症状	105(6.87)	7(13.46)	3.316	0.069

2.3 影响 COVID-19 患者死亡的多因素分析结果 由于死亡病例疾病严重程度均为重型、危重型,因此未将疾病严重程度变量纳入 logistic 回归分析。结果显示,≥60 岁( $OR=8.913, 95\%CI:4.481\sim17.730$ )、高血压史( $OR=2.004, 95\%CI:1.084\sim3.708$ )及入院时有气促症状( $OR=2.302, 95\%CI:1.016\sim5.216$ )是影响 COVID-19 死亡的危险因素,见表 3。

表 3 COVID-19 患者死亡影响因素的 logistic 回归分析结果

指标	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR 值	95%CI	
						下限	上限
年龄(≥60 岁)	2.188	0.351	38.864	<0.001	8.913	4.481	17.73
疾病史	0.354	0.446	0.629	0.428	1.425	0.594	3.417
高血压史	0.695	0.314	4.909	0.027	2.004	1.084	3.708
糖尿病史	0.025	0.493	0.003	0.959	1.026	0.390	2.695
心脑血管疾病史	0.076	0.501	0.023	0.879	1.079	0.405	2.880
气促	0.834	0.417	3.988	0.026	2.302	1.016	5.216

2.4 两组患者部分血常规指标比较 共收集 961 例患者血常规资料,其中存活组 931 例,死亡组 30 例。Wilcoxon 秩和检验结果显示,相较于存活组,死亡组淋巴细胞数及淋巴细胞百分比更低,而中性粒细胞百分比更高( $P<0.05$ )。两组患者白细胞计数比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 4。

表 4 两组患者部分血常规指标比较[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	白细胞数 ( $\times 10^9/L$ )	淋巴细胞数 ( $\times 10^9/L$ )	淋巴细胞百分比 (%)	中性粒细胞百分比 (%)
存活组(n=931)	4.70(3.68,5.92)	1.14(0.86,1.50)	25.50(18.00,33.20)	65.00(55.60,73.50)
死亡组(n=30)	4.60(3.53,8.32)	0.80(0.60,0.95)	15.75(11.10,21.30)	76.30(69.65,84.65)
Z 值	0.881	4.711	4.575	4.858
P 值	0.378	<0.001	<0.001	<0.001

2.5 ROC 曲线结果 结果显示,淋巴细胞数截断值为  $0.955\times 10^9/L$ 、淋巴细胞百分比截断值为 21.005%、中性粒细胞百分比截断值为 68.450% 时,在评估 COVID-19 患者预后中曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为 0.752、0.745、0.760,见表 5。

表 5 ROC 曲线结果

指标	截断值	AUC	P 值	95%CI		灵敏度	特异度
				下限	上限		
淋巴细胞数( $\times 10^9/L$ )	0.955	0.752	<0.001	0.668	0.837	0.658	0.800
淋巴细胞百分比(%)	21.005	0.745	<0.001	0.655	0.835	0.656	0.767
中性粒细胞百分比(%)	68.450	0.760	<0.001	0.673	0.848	0.833	0.618

3 讨论

COVID-19 潜伏期多为 3~7 d,部分患者病情进展较快,严重时可发展为急性呼吸窘迫综合征、出/凝血功能障碍、脓毒症休克、难以纠正的代谢性酸中毒等,增加死亡的风险<sup>[5]</sup>。本次回顾性分析结果显示,较高年龄(≥60 岁)、有高血压史及气促症状对 COVID-19 患者死亡具有显著影响。而相较于存活组,死亡组淋巴细胞数及淋巴细胞百分比更低,中性粒细胞百分比有所上升。

既往研究表明,高龄是重症急性呼吸综合征(SARS)患者和中东呼吸综合征(MERS)患者死亡的独立危险因素<sup>[6-7]</sup>。约 21% 的急性呼吸综合征 SARS



患者年龄在 60 岁以上,占急性呼吸综合征 SARS 相关死亡病例的 68%<sup>[8]</sup>。国外一项动物实验研究结果显示<sup>[9]</sup>,对恒河猴接种 SARS-COV 后,相较于年轻成年恒河猴,老年恒河猴对病毒感染的宿主固有免疫反应更强,其炎症相关基因表达也有所上升,而干扰素 (INF)- $\beta$ 1 表达有所减少。研究表明,随着年龄的增加,T 细胞和 B 细胞功能有所缺陷,而 II 型细胞因子水平上升,这将导致宿主抑制病毒复制的能力下降,并产生更长时间的促炎反应,最终可能导致不良预后<sup>[10]</sup>。目前研究证实,COVID-19 患者的年龄与死亡相关。Lian 等<sup>[11]</sup>的研究发现,约 32% COVID-19 患者年龄超过 60 岁,其中 25% 的 60 岁以上患者为重型/危重型,占总重型/危重型患者的 43%。本研究结果显示,年龄  $\geq 60$  岁的 COVID-19 患者死亡风险是年龄  $< 60$  岁患者的 8.913 倍,这与上述研究结果一致,提示高年龄 ( $\geq 60$  岁) 是影响 COVID-19 患者死亡的危险因素之一。

高血压也是导致 COVID-19 患者死亡的风险之一。研究表明,SARS-COV-2 可通过血管紧张素转化酶 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2) 进入细胞<sup>[12]</sup>。ACE2 主要功能为促进血管紧张素 II 转化为血管紧张素 1-7,其生理功能与血管紧张素 II 的促炎、促氧化,血管收缩和纤维化特性相反。既往有研究发现,服用 ACE 抑制剂或血管紧张素受体阻滞剂等降血压药,可能会增强细胞表面 ACE 的表达,从而为 SARS-COV-2 感染细胞提供基础<sup>[13-14]</sup>,尽管此项研究结果仍存争议,但不能排除某些接受肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制的高血压患者,特别是服用 ACE 抑制剂的患者更易感染 SARS-COV-2,进而增加不良结局的风险。此外,还有研究发现,由于高血压患者 ACE2 水平有所下降,机体感染 SARS-COV-2 时,将消耗体内残留的 ACE2,进而导致血管紧张素 II 水平上升,促进急性呼吸窘迫综合征的发展<sup>[15]</sup>。本研究中,合并高血压的 COVID-19 患者是未患高血压患者的 2.004 倍,提示高血压将增加 COVID-19 不良预后的风险。根据《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (第四版)》相关标准<sup>[1]</sup>,气促为重型患者诊断标准之一。本研究结果显示,临床症状中有气促表现的患者死亡风险是无气促表现患者的 2.302 倍,这也提示在进行临床诊治过程中,需及时发现有气促症状患者,从而采取相应的治疗措施。

COVID-19 患者临床表现之一为发病早期白细胞总数正常或降低,淋巴细胞计数正常或减少。本研究结果显示,存活组白细胞计数、淋巴细胞计数及淋巴细

胞百分比中位数均在正常值范围内,死亡组中白细胞计数中位数在正常值范围内,但淋巴细胞计数中位数为临界值 ( $0.8 \times 10^9/L$ ),而淋巴细胞百分比中位数低于正常值。有研究表明,淋巴细胞减少往往提示患者疾病预后不良<sup>[16]</sup>。由于病毒感染会对机体免疫系统造成一定影响,而淋巴细胞作为人体重要的免疫细胞,其水平下降一方面可能是由于免疫反应过度所致的免疫消耗;另一方面可能是淋巴细胞的重分布,促使大量淋巴细胞转移至炎症部位,导致外周淋巴细胞水平下降。中性粒细胞是机体重要的固有免疫细胞,其在抵御肺部细菌、真菌及病毒感染时具有重要作用。肺部出现细菌或病毒感染时,中性粒细胞从肺循环毛细血管中渗出到肺内,其在肺内大量聚集并活化,同时通过释放活性氧、抗菌肽等酶类从而发挥抵御病原体的作用。研究表明,中性粒细胞的活化及释放的活性分子水平与病情严重程度密切相关<sup>[17-18]</sup>。本研究结果显示,死亡组中性粒细胞百分比显著上升,并高于正常值。研究进一步通过 ROC 曲线分析上述指标在评估患者预后中的临床价值,结果显示,淋巴细胞计数、淋巴细胞百分比及中性粒细胞百分比在评估预后中的 AUC 均  $> 0.700$ ,提示具有一定的临床价值。但该结论仍需后续大样本数据进一步证实。

综上所述,年龄 ( $\geq 60$  岁)、高血压史以及具有气促症状是影响 COVID-19 患者死亡的因素。淋巴细胞数、淋巴细胞百分比和中性粒细胞百分比水平变化可辅助评估 COVID-19 患者的预后。

志谢 感谢荆州市疾病预防控制中心荆州区疾病防治所、沙市区疾病防治所、监利县疾病预防控制中心、公安县疾病预防控制中心、江陵县疾病预防控制中心、洪湖市疾病预防控制中心、石首市疾病预防控制中心、松滋市疾病预防控制中心所有参与新冠肺炎疫情防控的公共卫生工作者

## 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 (第四版) [Z]. 2020-02-06.
- [2] Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies [J]. Biosci Trends, 2020, 14 (1): 72-73.
- [3] 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]. 中华流行病学杂志, 2020, 41 (2): 139-144.
- [4] 国家卫生健康委员会. 截至 3 月 31 日 24 时新型冠状病毒肺炎疫情最新情况 [EB/OL]. [2020-04-01] (2020-07-01). <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqfkdt/202004/28668f987f3a4e58b1a2a75db60d8cf2.shtml>.
- [5] 黄一伟,潘佳,王娟,等. 新型冠状病毒肺炎病例的血清学检测结果初步分析 [J]. 实用预防医学, 2020, 27 (9): 1025-1027.
- [6] Choi KW, Chau TN, Tsang O, et al. Outcomes and prognostic factors in 267 patients with severe acute respiratory syndrome in Hong Kong [J]. Ann Intern Med, 2003, 139 (9): 715-723.