

新型冠状病毒肺炎早期 ARDS 危险因素的研究

马广宇 刘 通 蔡 稳 赵文静

摘 要 **目的** 探讨新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者入院指标及早期干预措施对患者急性呼吸窘迫综合征(ARDS)危险因素的影响。**方法** 选择江苏省收治的符合纳入标准的 590 例 COVID-19 患者,将其分为轻、普通型(530 例)和重、危重型(60 例)两组。分析患者性别、年龄、入院后 1~3 天内完善的早期临床指标白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NEUT)、淋巴细胞计数(LY)、血小板(PLT)、血清白蛋白浓度(ALB)及 1~6 天内使用白蛋白和糖皮质激素的累积天数和剂量。通过 Logistic 回归分析及受试者工作特征曲线(ROC)评价入院指标和不同早期干预措施对 COVID-19 患者 ARDS 危险因素的影响。**结果** 重、危重型患者年龄、NEUT 显著高于轻、普通型($P < 0.05$),LY、ALB 水平显著低于轻、普通型($P < 0.05$),年龄、NEUT、LY、ALB 曲线下面积分别为 0.775、0.665、0.781 和 0.755;早期使用糖皮质激素和白蛋白在两组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 高龄、高 NEUT、低 LY、低 ALB 的患者预后更容易进展为早期 ARDS;发病初期过早补充白蛋白和激素对于预防 ARDS 是没有意义的。

关键词 新型冠状病毒肺炎 急性呼吸窘迫综合征 危险因素 糖皮质激素

中图分类号 R511

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.11.030

Risk Factors of Early ARDS of Corona Virus Disease 2019. Ma Guangyu, Liu Tong, Cai Wen, et al. Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu 221000, China

Abstract **Objective** To explore the influence of admission index and early intervention measures of Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) patients on the risk factors of ARDS. **Methods** Totally 590 patients with Corona Virus Disease 2019 in Jiangsu Province who met the inclusion criteria were divided into two groups: mild and normal type (530 cases) and severe and critical type (60 cases). The factors include gender, age and leukocyte count (WBC), neutrophil count (NEUT), lymphocyte count (LY), platelet (PLT) and serum albumin concentration (ALB) within 3 days and cumulative days and doses of human serum albumin and glucocorticoids within 6 days after admission were analyzed by stepwise Logistic regression analysis and ROC curve. **Results** Compared with 530 cases of mild and normal type, the age, NEUT were higher and LY, ALB were lower in 60 cases of severe and critical type ($P < 0.05$). The areas under the curve of age, NEUT, LY, ALB were 0.775, 0.665, 0.781 and 0.755, respectively. Early use of glucocorticoids and albumin in the two groups was $P > 0.05$. **Conclusion** Patients with advanced age, high NEUT, low LY and low ALB are more likely to progress to early ARDS. Early supplementation of human serum albumin and hormones in the early stage of the disease was no significance for the prevention of ARDS.

Key words Corona Virus Disease 2019; Acute respiratory distress syndrome; Risk factors; Glucocorticoids

自 2019 年 12 月以来,由新型冠状病毒(2019 novel coronavirus, 2019-nCoV)引起的新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)疫情在中国境内迅速蔓延并成为全球大流行疾病,截至 2020 年 5 月 18 日,全球累计约 270 万人感染^[1]。部分患者入院后,病情可在短时间内迅速恶化,部分患者出现急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)表现^[2]。尽管已对其治疗措施进行较多研究,ARDS 的病死率仍高达 30%^[3]。为了早期预测预后可能发生 ARDS 的患者,现对 590 例相关病例的临床资料进行研究。

对象与方法

1. 研究对象:选择 2020 年 1 月 10 日~3 月 15 日江苏省收治的 631 例 COVID-19 患者,排除孕妇、年龄 < 18 周岁及 3 例信息缺失患者,共纳入 590 例病例。所有病例均经咽拭子检查,采用反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)方法检测新型冠状病毒核酸阳性。ARDS 的诊断符合柏林标准:发病时间在已知临床发病或呼吸症状新发、加重后 1 周内,胸部影像学呈双侧致密影,且无法由胸腔积液、肺不张或肺结节完全解释,以及出现无法用心力衰竭或液体超负荷完全解释的呼吸衰竭, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (氧合指数) ≤ 300 即可诊断 ARDS^[4]。

2. 研究方法:将 590 例患者按照国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七

版)》^[5]进行临床分型并分组,轻型、普通型为轻症组($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 300\text{mmHg}$, $1\text{mmHg} = 0.133\text{kPa}$),重型、危重型为重症组($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300\text{mmHg}$)。分析患者来院就诊后1~3天内完善的早期临床指标白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NEUT)、淋巴细胞计数(LY)、血小板计数(PLT)、白蛋白(ALB)(取多次检查结果中最差1次)及1~6天内使用干预措施的累积天数和剂量。

3. 统计学方法:采用SPSS 22统计学软件对数据进行统计分析。非正态计量资料以中位数(四分位间距)[$M(Q1, Q3)$]表示,比较用秩和检验;计数资料以率(%)表示,比较用 χ^2 检验。影响因素的分析采用Logistic回归模型,绘制ROC曲线,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者相关因素比较:重症患者的平均年龄

60.5(52.2~71.0)岁高于轻症患者46.0(33.0~56.0)岁,差异有统计学意义($P = 0.000$);两组性别比较,差异有统计学意义($P = 0.032$),重症组男性多于女性,详见表1。

表 1 590 例 COVID-19 患者一般情况比较[$M(Q1, Q3)$]

项目	轻、普通型 ($n = 530$)	重、危重型 ($n = 60$)	Z/χ^2	P
性别(男性/女性)	276/254	40/20	4.613	0.032
年龄(岁)	46.0(33.0,56.0)	60.5(52.3,71.0)	-7.000	0.000

两组NEUT、LY、PLT、ALB、从发病到住院时间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),重症组男性、NEUT水平、从发病到住院时间高于轻症组;LY、PLT、ALB水平低于轻症组。两组白细胞计数、糖皮质激素和白蛋白早期使用天数和剂量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表2、表3。

表 2 不同分组 COVID-19 患者实验室基线特征比较[$M(Q1, Q3)$]

项目	轻、普通型	重、危重型	Z	P
WBC ($\times 10^9/L$)	4.790(3.800,5.922)	5.100(3.870,6.607)	-1.497	0.134
NEUT($\times 10^9/L$)	2.795(2.090,3.755)	3.830(2.680,5.437)	-4.194	0.000
LY($\times 10^9/L$)	1.300(0.937,1.680)	0.845(0.622,1.000)	-7.149	0.000
PLT ($\times 10^9/L$)	185.000(151.750,220.250)	164.500(127.000,207.750)	-2.521	0.012
ALB (g/L)	41.350(37.900,45.100)	36.000(32.575,39.150)	-6.485	0.000
发病到住院(天)	5(2,7)	7(3,10)	-2.542	0.011

WBC. 白细胞计数;NEUT. 中性粒细胞计数;LY. 淋巴细胞计数;PLT. 血小板计数;ALB. 血清白蛋白浓度

表 3 不同分组 COVID-19 患者干预措施比较[$n(\%)$, $M(Q1, Q3)$]

项目	轻、普通型	重、危重型	Z	P
糖皮质激素使用率	74(13.962)	33(55.000)	61.139	0.000
使用时间(天)	1(1,3)	1(1,2)	-0.332	0.740
使用剂量(mg)	80(40,120)	40(40,100)	-0.775	0.438
白蛋白使用率	11(2.075)	12(20.000)	46.224	0.000
使用时间(天)	2(1,3)	1(1,5)	-0.239	0.811
使用剂量(g)	20(10,30)	12(10,59)	-0.439	0.661

2. 多因素分析:以研究对象是否为重症组为因变量,以单因素分析中差异有统计学意义的变量为自变量,进行二元Logistic回归分析。年龄、NEUT、LY、

ALB是进展为早期ARDS的危险因素($P < 0.05$),详见表4。

表 4 COVID-19 早期 ARDS 患者影响因素的 Logistic 回归分析参数

项目	β	S_β	Wald χ^2	OR	95% CI	P
年龄(岁)	0.063	0.013	24.144	1.065	1.038~1.092	0.000
性别	0.364	0.348	1.092	1.438	0.727~2.845	0.296
NEUT($\times 10^9/L$)	0.298	0.084	12.646	1.347	1.143~1.588	0.000
LY($\times 10^9/L$)	-1.960	0.426	21.192	0.141	0.061~0.324	0.000
PLT ($\times 10^9/L$)	-0.001	0.003	0.095	0.999	0.993~1.005	0.758
ALB (g/L)	-0.081	0.028	8.654	0.922	0.873~0.973	0.003
发病到住院(天)	0.029	0.039	0.527	1.029	0.953~1.111	0.468

3. ROC 曲线: 针对年龄、NEUT、LY、ALB 制作 ROC 曲线,其曲线下面积分别为 0.775、0.665、0.781 和 0.755 (P 均 >0.5), 以上指标对于预测 COVID -

19 患者进展为早期 ARDS 具有诊断价值,详见表 5、图 1、图 2。

表 5 各变量 ROC 曲线下面积及最佳分割点

因素	曲线下面积	P	最佳分割点	敏感度	特异性	约登指数
年龄(岁)	0.775	0.000	52.500	0.750	0.679	0.429
NEUT($\times 10^9/L$)	0.665	0.000	3.755	0.550	0.751	0.301
LY($\times 10^9/L$)	0.781	0.000	1.015	0.783	0.700	0.483
ALB (g/L)	0.755	0.000	39.250	0.767	0.658	0.425

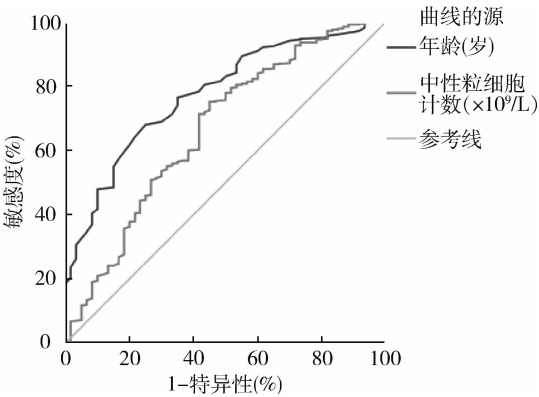


图 1 年龄 - 中性粒细胞计数的 ROC 曲线

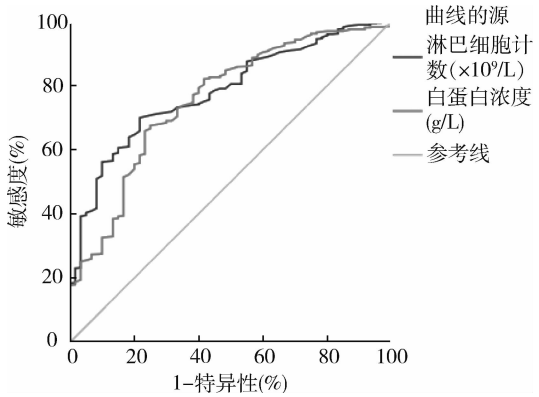


图 2 淋巴细胞计数 - 血清白蛋白浓度的 ROC 曲线

讨 论

本研究选取患者入院 1 ~ 3 天内的基本临床指标,探讨有 ARDS 倾向的早期危险因素。重症患者从发病到入院的中位时间为 7(3 ~ 10)天,与轻症患者的 5(3 ~ 10)天比较,差异有统计学意义 ($P = 0.011$),说明 COVID - 19 患者一经确诊,应尽早进行临床干预,更有利于患者预后。重症组年龄高于轻症组,目前的研究也证实,高龄是 COVID - 19 患者预后不良的潜在危险因素^[6]。原因可能是随着年龄增

加,机体各器官功能以及免疫能力均有不同程度的下降,肺组织弹性下降、毛细血管数量减少,肺泡扩散有效面积减少,且高龄患者常合并有心脑血管及呼吸系统疾病,增加死亡风险^[7]。高 NEUT 和低 LY 也是重症患者进展为早期 ARDS 的危险因素,其中,中性粒细胞参与机体炎症反应,而淋巴细胞具有保护内皮细胞减轻炎症反应的作用,当机体内出现炎症激活因子 NEUT 水平增高而炎症调节因子 LY 水平降低时,机体炎症反应增强,严重者会造成肺部炎症损伤,出现 ARDS^[8]。

COVID - 19 重症组(氧合指数 $\leq 300\text{mmHg}$)患者约占 10.1%,入院 6(3 ~ 7)天病情进展迅速,发展为 ARDS,收集 590 例患者入院 6 天内采取的临床干预措施,在糖皮质激素和白蛋白的累积使用天数和剂量上两组比较,差异无统计学意义,说明在患者入院早期补充白蛋白和使用激素对其预后是否进展为 ARDS 并无影响,过早补充白蛋白和激素对于发病初期预防 ARDS 是没有意义的。

COVID - 19 患者的发病机制目前尚未明确,有研究表明,血管紧张素转化酶 2(angiotensin converting enzyme 2,ACE2)很可能是 2019 - nCoV 感染细胞的介导受体^[9 ~ 11]。ACE2 是机体的负调节因子,能够降低血管紧张素 II 水平,这与另一研究提出的 2019 - nCoV 感染患者血浆样本中血管紧张素 II 水平显著升高结果一致,且该研究认为血管紧张素 II 的水平与病毒载量和肺损伤呈线性相关^[12]。正常肺组织中 ACE2 主要由 I 和 II 肺泡上皮细胞表达,且大多数(约 83%)集中表达于 II 型肺泡细胞^[13]。因此,2019 - nCoV 感染会损伤机体大多数 II 型肺泡细胞。

肺泡细胞损伤后,组织释放转化生长因子 - β ,将促进肺的修复,而病毒感染往往会导致转化生长因子 - β 通路的过度激活,一旦病情进展到后期,将使肺部正常结构消失,形成弥漫性肺纤维化,最终导致

顽固性低氧血症。1 例 COVID-19 死亡患者的病理解剖报告显示,死者肺组织切面可见大量黏稠分泌物从肺泡溢出,并可见大量纤维条索^[14]。其他团队的病理解剖也发现下呼吸道内黏液栓的形成和肺泡腔巨噬细胞的聚集活化是 COVID-19 与以往肺炎的不同之处^[15]。

糖皮质激素的主要作用是减轻肺泡渗出,以及降低毛细血管通透性而没有直接抑制病毒复制的作用,根据 2019-nCoV 感染的发病机制和病理解剖,COVID-19 患者肺部病变主要表现为弥漫性肺泡损毁、肺泡间隔纤维组织增生、纤维组织增生所导致的实变,以及深部气道黏液栓的形成。这可能是早期使用激素干预病程进展为 ARDS 无意义的原因。这也提示笔者研究是否可以针对 ACE2 进行治疗,以及早期关注黏液栓的形成和影响,合理使用雾化和相应给氧疗法。

虽然糖皮质激素作为 COVID-19 的辅助治疗是否合理尚无定论,但激素应用于重症病毒性肺炎的治疗比较普遍^[16]。一项针对 COVID-19 的描述性研究发现,将甲泼尼龙 1~2mg/(kg·d)应用于严重混合感染的重症患者,可以缩短治疗时间^[17]。目前没有针对 COVID-19 疗效确切的抗病毒药物,合理的使用激素可以帮助重症患者度过呼吸衰竭、炎性渗出期,但对于使用时长和剂量要谨慎把握,避免对机体造成过强的免疫抑制,引起二次感染。

综上所述,高龄、高 NEUT、低 LY、低 ALB 对 COVID-19 患者预后进展为早期 ARDS 有警示作用,这些指标临床获取方便,检测费用低,且报告时间短,利于尽早判断患者预后;发病初期过早使用糖皮质激素和补充白蛋白对预防 ARDS 是没有意义的,重症患者激素的使用应该严格把握剂量和使用时长,以减轻不良反应。

参考文献

- 1 严杰,李明远,孙爱华,等. 2019 新型冠状病毒及其感染性肺炎[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2020, 40(1): 1-6
- 2 Wujtewicz M, Dylczyk - Sommer A, Aszkielowicz A, et al. COVID-19 - what should anaesthesiologists and intensivists know about it? [J]. Anaesthesiol Intensive Ther, 2020, 52(1): 34-41
- 3 Sweeney RM. Acute respiratory distress syndrome [J]. Lancet,

2016, 388(10058): 2416-2430

- 4 Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the berlin definition (article) [J]. JAMA, 2012, 307(23): 2526-2533
- 5 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]. 传染病信息, 2020, 33(1): 1-6, 26
- 6 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 (London, England), 2020, 395(10229): 1054-1062
- 7 陈伟, 马强, 朱镇镇. 重症病毒性肺炎合并 ARDS 的预后影响因素分析[J]. 贵州医药, 2019, 43(7): 1067-1069
- 8 周凌, 蒋丕萍. 外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值在急性呼吸窘迫综合征中的临床价值[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(2): 223-226, 229
- 9 Xu X, Chen P, Wang J, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission [J]. Sci China Life Sci, 2020, 63(3): 457-460
- 10 Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin [J]. Nature, 2020, 579(7798): 270-273
- 11 Touyz RM, Li H. ACE2 the Janus-faced protein - from cardiovascular protection to severe acute respiratory syndrome - coronavirus and COVID-19 [J]. Clin Sci (London, England: 1979), 2020, 134(7): 747-750
- 12 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
- 13 张晓晴, 李树仁, 牛绍乾. ACE2 与新型冠状病毒肺炎 [J]. 国际心血管病杂志, 2020, 47(2): 68-70
- 14 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
- 15 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
- 16 武明芬, 陈瑞玲, 赵志刚. 激素类药物在病毒性肺炎治疗中的应用与循证评价 [J]. 临床药物治疗杂志, 2020, 18(2): 80-86
- 17 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, 395(10223): 507-513

(收稿日期: 2020-05-18)

(修回日期: 2020-06-01)