

新型冠状病毒肺炎向重型发展的 临床特征及实验室指标

郎明健¹ 张智¹ 付国齐¹ 黄鲜² 刘晓³ 李娟⁴

成都中医药大学附属成都市第五人民医院¹心内科, ²重症医学科, ³呼吸与危重症医学科, 四川成都 611130; ⁴成都市郫都区人民医院感染性疾病科, 四川成都 611730

通信作者: 郎明健, Email: lmjian1976@163.com

【摘要】 目的 观察 2019 新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)确诊患者治疗过程中的临床特征及实验室指标变化,评估新冠肺炎患者的临床预后指标。方法 收集 2020 年 1 月 22 日至 2 月 7 日于成都市郫都区人民医院感染性疾病科集中收治的新冠肺炎确诊患者的病历资料,检测相关实验室指标,结合临床病情变化,分析其流行病学特征、临床表现、实验室检查、影像学特征及疾病转归预测指标。结果 共纳入 17 例新冠肺炎确诊患者,收治时均不符合重型新冠肺炎标准。在治疗过程中,5 例发展为重型(重症组),12 例为轻型或普通型(非重症组)。14 例患者于发病前 2 周内湖北省疫区旅居史。新冠肺炎患者常见临床表现主要包括发热[76.5% (13 例)],咳嗽[64.7% (11 例)],咽痛[47.1% (8 例)]等上呼吸道感染症状,重症组体温略高于非重症组[(38.9±0.6)℃比(37.6±0.8)℃],呼吸困难与乏力人数所占比例高于非重症组[100% (5/5)比 8.3% (1/12)]。重症组入院时超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、乳酸脱氢酶(LDH)明显高于非重症组[hs-CRP (mg/L): 31.32±8.33 比 7.33±7.28, LDH (U/L): 384±111 比 240±60,均 $P<0.05$],淋巴细胞计数(LYM)明显低于重症组($\times 10^9/L$: 0.74±0.21 比 1.24±0.46, $P<0.05$);随着病情进展,重症组转院前 hs-CRP、LDH 较入院时进一步明显升高[hs-CRP (mg/L): 59.32±38.28 比 31.32±8.33, LDH (U/L): 498±91 比 384±111,均 $P<0.05$],LYM 较入院时进一步明显降低($\times 10^9/L$: 0.52±0.19 比 0.74±0.21, $P<0.05$);非重症组出院前上述指标水平较入院时均有所改善,但差异均无统计学意义[hs-CRP (mg/L): 2.22±2.75 比 7.33±7.28, LDH (U/L): 210±42 比 240±60, LYM ($\times 10^9/L$): 1.61±0.36 比 1.24±0.46,均 $P>0.05$],除 1 例患者 hs-CRP 仍偏高,其余上述指标均恢复至正常范围。两组入院时 D-二聚体水平均处于正常范围;随病情进展,重症组转院前 D-二聚体水平较入院时轻度升高,但差异无统计学意义(mg/L: 0.76±0.56 比 0.42±0.26, $P>0.05$);非重症组 D-二聚体水平轻度下降,差异无统计学意义(mg/L: 0.33±0.34 比 0.56±0.43, $P>0.05$)。结论 本院收治的新冠肺炎患者仍以输入性病例为主,无特异性临床症状。而 LYM 进行性降低,hs-CRP、LDH 水平进行性升高可能是预测新冠肺炎发展为重症的实验室指标。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎; 重型; 临床特征; 实验室指标

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.01.007

Clinical features and laboratory indicators in progression of corona virus disease 2019 to severe type

Lang Mingjian¹, Zhang Zhi¹, Fu Guoqi¹, Huang Xian², Liu Xiao³, Li Juan⁴

¹Department of Cardiovascular Medicine, Chengdu Fifth People's Hospital Affiliated to Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611130, Sichuan, China; ²Department of Critical Care Medicine, Chengdu Fifth People's Hospital Affiliated to Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611130, Sichuan, China;

³Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Chengdu Fifth People's Hospital Affiliated to Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611130, Sichuan, China; ⁴Department of Infectious Diseases, Pidu District People's Hospital, Chengdu 611730, Sichuan, China

Corresponding author: Lang Mingjian, Email: lmjian1976@163.com

【Abstract】 **Objective** To observe the clinical characteristics and laboratory index changes during the treatment process of corona virus disease 2019 (COVID-19), and to evaluate the clinical prognosis. **Methods** The medical records of COVID-19 patients from the infectious diseases department of Pidu District People's Hospital of Chengdu from January 22 to February 7, 2020 were collected. The laboratory data were collected and combined with clinical changes, the epidemiological characteristics, clinical manifestations, laboratory examination, imaging features and prognosis prediction indicators were analyzed. **Results** A total of 17 patients were included. All of them did not meet the criteria for severe cases. In the course of treatment, 5 patients developed into severe cases (severe group) and 12 patients were mild or common cases (non-severe group). Fourteen patients had a history of living in epidemic areas in Hubei Province within two weeks before the onset of the disease. The common clinical manifestations of COVID-19 patients mainly included fever [76.5% (13 cases)], cough [64.7% (11 cases)], sore throat [47.1% (8 cases)] and other upper respiratory tract infection symptoms. The body temperature of severe group was slightly higher than that of non-severe group [(38.9±0.6)℃ vs. (37.6±0.8)℃], but severe group had obvious dyspnea and fatigue symptoms than non-severe group [100% (5/5) vs. 8.30% (1/12)]. The levels of hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) and lactate dehydrogenase (LDH) in the severe group were significantly higher than those in the non-severe group [hs-CRP (mg/L): 31.32±8.33 vs. 7.33±7.28, LDH (U/L): 384±111 vs. 240±60, all $P < 0.05$], and lymphocyte count (LYM) was

significantly lower ($\times 10^9/L$: 0.74 ± 0.21 vs. 1.24 ± 0.46 , $P < 0.05$); with the progress of the disease, the levels of hs-CRP and LDH in the severe group were higher than those at admission [hs-CRP (mg/L): 59.32 ± 38.28 vs. 31.32 ± 8.33 , LDH (U/L): 498 ± 91 vs. 384 ± 111 , all $P < 0.05$], LYM was significantly lower than that at admission ($\times 10^9/L$: 0.52 ± 0.19 vs. 0.74 ± 0.21 , $P < 0.05$); The levels of the above indexes in the non-severe group were improved before discharge, without significant differences [hs-CRP (mg/L): 2.22 ± 2.75 vs. 7.33 ± 7.28 , LDH (U/L): 210 ± 42 vs. 240 ± 60 , LYM ($\times 10^9/L$): 1.61 ± 0.36 vs. 1.24 ± 0.46 , all $P > 0.05$]; except one case of hs-CRP was still high, all the above indexes returned to the normal range. The level of D-dimer in the two groups was in the normal range; with the progress of the disease, the level of D-dimer in the severe group was slightly higher than that at admission, but the difference was not statistically significant (mg/L: 0.76 ± 0.56 vs. 0.42 ± 0.26 , $P > 0.05$); the level of D-dimer in non-severe group decreased slightly, but there was no significant difference (mg/L: 0.33 ± 0.34 vs. 0.56 ± 0.43 , $P > 0.05$). **Conclusions** The patients with COVID-19 in our hospital are still mainly imported cases with no specific clinical symptoms. However, the progressive decrease in LYM and the progressive increase in levels of hs-CRP and LDH may be laboratory indicators for predicting the development of COVID-19 into severe cases.

【Key words】 Corona virus disease 2019; Severe case; Clinical features; Laboratory indicators

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.01.007

2019 年 12 月以来,由新型冠状病毒(2019-nCoV)导致的新冠肺炎(简称新冠肺炎)疫情在我国武汉暴发^[1],并迅速扩散到全国^[2-3]乃至全球多个国家。2019-nCoV 可通过飞沫传播、接触传播等方式在人与人之间进行传播及快速扩散。因此,我国已经将新冠肺炎纳入乙类法定传染病并按照甲类传染病管理,世界卫生组织(WHO)也于 2020 年 1 月 31 日凌晨宣布新冠肺炎疫情为国际关注的突发公共卫生事件^[4]。武汉的病例数居全国之首,全国其他省、市、自治区都有病例报告。

成都市于 2020 年 1 月中旬确诊首例新冠肺炎,随着成都市新冠肺炎疫情的发展,成都市第五人民医院专家团队于 2020 年 1 月 29 日派驻成都市新冠肺炎定点收治医院郫都区人民医院,与郫都区人民医院组建联合治疗组。成都市郫都区人民医院为成都市新冠肺炎市级定点收治医院,收治的患者包括郫都区人民医院确诊患者及成都市各家医疗机构确诊后统一调配转诊的患者,一旦治疗过程中评估符合重型新冠肺炎标准则转诊至成都市公共卫生临床医疗中心继续加强治疗。

本研究拟从定点医院收治的 17 例新冠肺炎确诊患者的流行病学史、临床特点、实验室检查、胸部影像学特点等方面进行分析,以期帮助临床进行新冠肺炎患者的早期识别和病情评估。

1 资料与方法

1.1 研究对象:收集 2020 年 1 月 22 日至 2 月 7 日于成都市郫都区人民医院感染性疾病科集中收治的新冠肺炎确诊患者的病历资料。排除数据不全者 3 例,共纳入 17 例患者进行数据分析。该观察性研究经本院伦理委员会审批备案(审批号:2020226)。

1.2 研究分组:纳入的 17 例患者入院时均不符合重症标准,在治疗过程中根据病情发展严重程度不

同分为重症组(5 例发展为重型)和非重症组(12 例为轻型或普通型)。新冠肺炎的确诊标准及重型判断标准均符合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(试行第五版)》^[5],即:所有患者均进行 2019-nCoV 核酸检测为阳性。重型需符合以下 3 个特征之一:①呼吸窘迫,呼吸频率 ≥ 30 次/min;②静息状态下,指脉氧饱和度(SpO_2) $\leq 93\%$;③动脉血氧分压(PaO_2)/吸氧浓度(FiO_2) ≤ 300 mmHg (1 mmHg ≈ 0.133 kPa)。

1.3 研究方法:患者于收住院时均详细追踪流行病学史,包括:①发病前 14 d 内有武汉市及周边地区或其他有病例报告社区的旅行史或居住史;②发病前 14 d 内与 2019-nCoV 感染者(核酸检测阳性者)有接触史;③发病前 14 d 内曾接触来自武汉市及周边地区或来自有病例报告社区的发热、有呼吸道症状的患者;④聚集性发病^[6]。

所有患者均进行症状评估,呼吸系统症状包括发热、咳嗽、咽痛、流涕、胸闷、胸痛、呼吸困难等。发热定义为最高体温 ≥ 37.3 °C。收集心率、血压、 SpO_2 、体温数据,并由医生记录患者的病历资料。郫都区人民医院检验科对患者的外周血标本进行血常规、肝功能、肾功能、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、心肌酶谱、肌钙蛋白、降钙素原、凝血功能等指标检测。所有患者均进行胸部 CT 检查。并根据病情需要动态复查上述指标,以指导治疗及评估患者病情转归。

1.4 统计学方法:使用 SPSS 21.0 统计软件分析数据。使用 Kolmogorov-Smirnov 检验评估分布的正态性。服从正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;不服从正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料及流行病学史(表1):共纳入新冠肺炎确诊患者17例,其中男性7例,女性10例,中位年龄43(33, 48)岁。14例(82.4%)患者曾到过武汉或孝感等疫区或与到过疫区的人员有密切接触史;3例患者有长途旅行史,其中2例(一家人)曾出行老挝度假,途经云南省,缺乏明确的疫源地及疫区人员接触史,具体感染途径不明确;1例曾去过泰国旅游。

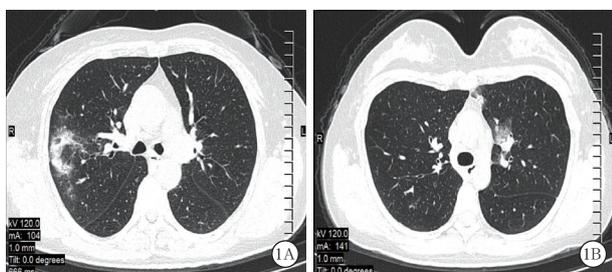
表1 不同病情进展程度两组新冠肺炎确诊患者的分布特点与临床特征

组别	例数(例)	性别(例)		年龄[岁, M(Q ₁ , Q ₃)]	发热天数(d, $\bar{x} \pm s$)	最高体温(°C, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性			
重症组	5	2	3	43(43, 51)	6.0 ± 1.4	38.9 ± 0.6
非重症组	12	5	7	37.5(31.3, 47.3)	1.3 ± 1.3	37.6 ± 0.8

组别	例数(例)	临床症状[例(%)]						
		咳嗽	肌痛	腹泻	咽痛	头痛	呼吸困难	乏力
重症组	5	4(80.0)	2(40.0)	2(40.0)	1(20.0)	1(20.0)	5(100.0)	5(100.0)
非重症组	12	7(58.3)	0(0)	1(8.3)	7(58.3)	4(33.3)	1(8.3)	2(16.7)

2.2 临床表现(表1):患者最常见的症状为发热76.5%(13例)、咳嗽64.7%(11例)、咽痛47.1%(8例),较少见的症状为头痛29.4%(5例)、腹泻17.6%(3例)和肌痛11.8%(2例)。重症组的症状明显要比非重症组严重,尤其是在肌痛、呼吸困难、乏力、发热程度与持续时间等方面尤甚。

2.3 影像学特征(图1~2):17例新冠肺炎患者均存在不同程度肺部感染病灶,典型征象表现如下:非重症组10例(83.3%)病灶位于肺外周胸膜下,2例(16.7%)位于肺野中内带;5例(41.6%)表现为单个肺叶少许斑片或片状磨玻璃状,4例(33.3%)表现为结节影,3例(25%)表现为双肺多发磨玻璃样结节影,部分病灶内可见支气管充气征。重症组2例(40%)表现为双肺多个肺叶、肺段大片渗出影,病灶内可见支气管充气征;2例(40%)表现为胸膜下多发条索病灶,多发磨玻璃影;1例(20%)表现为单个肺叶整叶弥漫性磨玻璃影、实变征。



注:病灶较局限,多累及单个肺叶或肺段,多自胸膜下发展

图1 非重症组新冠肺炎患者肺部典型CT影像表现



注:弥漫性双肺受累,病变类型多样,可见部分肺实变征

图2 重症组新冠肺炎患者肺部典型CT影像表现

2.4 实验室检查指标比较(表2):非重症组入院时淋巴细胞计数(LYM)轻度减少,hs-CRP轻度升高,乳酸脱氢酶(LDH)、肝功能、血肌酐、D-二聚体等指标均无明显异常。出院时所有非重症患者复查LYM、LDH均回升至正常范围,仅有1例hs-CRP仍偏高。重症组入院时hs-CRP、LDH均明显高于非重症组,LYM均明显低于非重症组(均 $P < 0.05$);随病情进展,重症组转院前hs-CRP、LDH较入院时进一步明显升高,LYM较入院时进一步明显降低(均 $P < 0.05$);非重症组出院前上述指标水平较入院时均有所改善。两组入院时D-二聚体水平均处于正常范围;随病情进展,重症组转院前D-二聚体水平较入院时轻度升高,但差异无统计学意义($P > 0.05$);非重症组D-二聚体水平轻度下降,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表2 不同病情进展程度两组新冠肺炎确诊患者的实验室指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	hs-CRP (mg/L)	LYM ($\times 10^9/L$)	LDH (U/L)	D-二聚体 (mg/L)
重症组	入院时	31.32 ± 8.33	0.74 ± 0.21	384 ± 111	0.42 ± 0.26
	转院前	59.32 ± 38.28 ^a	0.52 ± 0.19 ^a	498 ± 91 ^a	0.76 ± 0.56
非重症组	入院时	7.33 ± 7.28 ^b	1.24 ± 0.46 ^b	240 ± 60 ^b	0.56 ± 0.43
	出院前	2.22 ± 2.75 ^b	1.61 ± 0.36 ^b	210 ± 42 ^b	0.33 ± 0.34

注:hs-CRP为超敏C-反应蛋白,LYM为淋巴细胞计数,LDH为乳酸脱氢酶;与本组入院时比较,^a $P < 0.05$;与重症组同期比较,^b $P < 0.05$

3 讨论

本研究对17例新冠肺炎确诊患者进行了分析比较,其中14例均可追踪到发病前2周内武汉、孝感等疫区的旅行或居住史,提示成都地区的新冠肺炎患者仍以输入性病例为主。仅有2例流行病学史未追踪到明确的传染源接触史,但表现为聚集性发病,证实了2019-nCoV具有明确的人传人能力,与既往报道相符^[6]。2019-nCoV在不同年龄、性别人群中均易感,本研究中女性患者占比达58.8%,该结果与既往研究显示男性患者居多有所不同,可能与

病例数较少有关,该病是否有明显的性别差异尚需大规模临床研究明确。

本研究显示,新冠肺炎患者无特征性临床表现,早期临床症状多以发热、咽痛、流涕、咳嗽等上呼吸道症状为主,与之前相关报道相符^[7],早期非重症患者呼吸困难少见。但随着部分患者向重型转变,患者开始出现进行性加重的呼吸困难和乏力倦怠症状。而这些症状与临床监测的低氧血症、肺部病变的发展、血生化指标的恶化密切相关。

新冠肺炎患者肺部 CT 影像特点表现多样,病灶主要位于肺外周胸膜下,同一患者可以兼有 2 种或 2 种以上的不同形态病灶,以磨玻璃状病灶所占比例最高^[8-9]。非重症组病灶比较局限,以单个肺叶外带斑片或片状磨玻璃状病灶多见,较少累及多个肺叶肺段,无大片肺叶实变征。重症组患者肺部受累严重,呈现多叶多段弥漫性浸润性受累,多自肺叶外带向肺门发展,严重者可见肺叶整叶实变。

本研究实验室检查结果显示,LYM 及其动态变化是预测新冠肺炎转归的重要指标,在本研究有限数据中,所有转变为重型患者的 LYM 均显著降低,并呈进行性下降趋势,反映了重型患者免疫功能显著受损,缺乏对病毒侵袭的有效防护及清除机制。重症组无论是 hs-CRP 还是 LDH 均显著高于非重症组,且呈进行性恶化态势,反映出体内炎症损伤反应的严重程度,提示我们需要严密关注重症患者的炎症风暴,而新冠肺炎的炎症风暴可能是预后不良的重要原因。在本研究中,D-二聚体随着病情加重有升高趋势,但尚未表现出统计学差异,可能与观察时限较短有关。

LDH 分为 5 个亚型,其中 LDH1、LDH2 主要在心肌组织表达,LDH3 主要在肺组织受损时表达,LDH4、LDH5 主要在肝脏表达。在本研究中,虽然患者 LDH 显著升高,但心肌酶学指标〔包括肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白〕及转氨酶、胆红素等肝功能指标却未检出明显异常,这可能与本研究纳入的新冠肺炎患者病情相对较轻、尚未进展到多器官功能受损的危重型阶段有关,进一步提示新冠肺炎非危重型患者的 LDH 升高可能主要源于 LDH3 的升高,反映出 2019-nCoV 仍然以肺组织为攻击的主要靶器官。

同时,本研究还存在以下不足:① 本研究纳入样本较少,轻型或普通型 12 例,重型仅 5 例,可能因为样本量的局限性而未完全反映出真实情况。② 为

加强新冠肺炎患者的集中收治和分类管理,成都市对所有新冠肺炎患者实行统一调度,本课题组所在的郫都区人民医院仅收治轻型或普通型患者,一旦评估判断为重型就转诊至重症定点医院。因此,对重型患者的最终临床转归和后续的检查检验指标的动态评估缺乏连续性和完整性,对后续是否继发心脏、肾脏、肝脏等重要器官的功能损伤缺乏相关数据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
- [2] 武汉市卫生健康委员会. 武汉市卫生健康委员会关于不明原因的病毒性肺炎情况通报 [EB/OL]. (2020-01-11) [2020-02-11]. <http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2020011109035>. Wuhan Municipal Health Commission. Report on unexplained viral pneumonia of Wuhan Municipal Health Commission [EB/OL]. (2020-01-11) [2020-02-11]. <http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2020011109035>.
- [3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 武汉市卫生健康委员会关于新型冠状病毒感染的肺炎情况通报 [EB/OL]. (2020-01-20) [2020-02-11]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqtb/202001/a5f1aec0660f4cd3a70518b6258fd15f.shtml>. National Health Commission of the People's Republic of China. Bulletin of novel coronavirus pneumonia in Wuhan city [EB/OL]. (2020-01-20) [2020-02-11]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqtb/202001/a5f1aec0660f4cd3a70518b6258fd15f.shtml>.
- [4] World Health Organization. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV) [EB/OL]. (2020-01-30) [2020-02-11]. [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)).
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 国家中医药管理局办公室. 关于印发新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)的通知 [EB/OL]. (2020-02-05) [2020-02-11]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440.shtml>. General Office of the National Health Commission. Office of the State Administration of Traditional Chinese Medicine. Notice on the novel coronavirus infection diagnosis and treatment plan (trial 5th version) [EB/OL]. (2020-02-05) [2020-02-11]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440.shtml>.
- [6] Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10223): 514-523. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
- [7] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [8] Lei J, Li J, Li X, et al. CT Imaging of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia [J]. *Radiology*, 2020, 31: 200236. DOI: 10.1148/radiol.2020020236.
- [9] Koo HJ, Lim S, Choe J, et al. Radiographic and CT features of viral pneumonia [J]. *Radiographics*, 2018, 38 (3): 719-739. DOI: 10.1148/rg.2018170048.

(收稿日期: 2020-02-11)