

危重型新型冠状病毒肺炎 15 例临床分析

华中科技大学同济医学院附属同济医院 邹小静 余姗姗 胡明¹ 李树生 房明浩*, 武汉 430030

摘要 目的:分析危重型新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者的临床特征及相关危险因素。方法:回顾性分析 15 例危重型 COVID-19 患者的临床特征及预后。结果:15 例危重型 COVID-19 患者平均年龄(61.73 ± 9.58)岁, ≥ 60 岁 12 例(80%)。男性 10 例(66.7%),女性 5 例(33.3%)。9 例(60%)合并基础疾病。主要临床表现有发热 15 例(100%),咳嗽 12 例(80%),气促 12 例(80%),咯血 1 例(6.7%),腹泻 2 例(13.3%)。起病至气促平均时间(4.2 ± 3.0)d。所有患者的淋巴细胞绝对值都明显降低, $(0.15 \sim 0.63) \times 10^9/L$,血白蛋白降低者 10 例(66.7%),CRP 水平升高者 15 例(100%),D-二聚体水平升高者 8 例(53.3%)。氧合指数平均(134.60 ± 50.48)mmHg。整个治疗过程中所有患者都出现并发症,其中急性呼吸窘迫综合征(ARDS) 15 例(100%),急性心肌损伤 5 例(33.3%),急性肾功能不全 3 例(20%),急性肝功能不全 3 例(20%),感染性休克 8 例(53.3%),消化道出血 1 例(6.7%)。15 例患者中继发感染 10 例(66.7%),痰或肺泡灌洗液培养中找到多重耐药菌(MDR)者 3 例(20%),痰培养找到真菌者 3 例(20%),其中 2 例(13.3%)为白色假丝酵母菌,1 例(6.7%)为烟曲霉。死亡 6 例(40%)。结论:年龄 ≥ 60 岁、合并基础病、淋巴细胞绝对值降低、白蛋白减低、CRP 及 D-二聚体水平升高可能是 COVID-19 患者发展为危重型的重要因素。呼吸衰竭、继发感染可能是危重型 COVID-19 患者的主要死因。预防 MDR 和真菌感染对降低患者病死率有重要意义。

关键词 新型冠状病毒肺炎;危重型;多重耐药菌

中图分类号 R563.1⁺4

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20200207

Clinical characteristics of 15 hospitalized patients with critically ill coronavirus disease 2019 ZOU Xiao-jing, YU Shan-shan, HU Ming¹, LI Shu-sheng, FANG Ming-hao*. Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract Objective: To analyze the clinical characteristics and risk factors of death in patients with critically ill coronavirus disease 2019 (COVID-19). Methods: The clinical characteristics and prognosis of 15 patients with critically ill COVID-19 were analyzed retrospectively. Results: The mean age of 15 patients with critically ill COVID-19 was (61.73 ± 9.58) years, and that of 12 patients (80%) was 60 years old or above. There were 10 males (66.7%) and 5 females (33.3%). Nine cases (60%) had chronic medical illness. The main clinical manifestations were fever (15 cases, 100%), cough (12 cases, 80%), shortness of breath (12 cases, 80%), hemoptysis (1 case, 6.7%) and diarrhea (2 cases, 13.3%). The time from onset to shortness of breath was (4.2 ± 3.03) days. The lymphocyte absolute values were significantly reduced in all patients ($0.15 \sim 0.63$) $\times 10^9/L$, albumin was significantly reduced in 10 patients (66.7%), CRP was significantly elevated in 15 patients (100%), and D dimer was significantly elevated in 8 patients (53.3%). Average oxygenation index was (134.60 ± 50.48) mmHg. All patients had organ dysfunction, including 15 (100%) with ARDS, 5 (33.3%) with cardiac injury, 3 (20%) with acute kidney injury, 3 (20%) with liver dysfunction, 8 (53.3%) with sepsis shock, 1 (6.7%) with gastrointestinal hemorrhage. Among 15 patients, 10 cases (66.7%) suffered secondary infection. Multidrug resistant (MDR) bacteria were found in sputum or alveolar lavage culture of 3 cases (20%). Sputum cultures from 3 patients (20%) were positive for fungi, of which 2 (13.3%) were positive for *Candida Albicans* and 1 (6.7%) for *aspergillus fumigatus*. Six cases (40%) died. Conclusion: The age ≥ 60 years, chronic medical illness, the decrease of lymphocyte absolute value or albumin, the elevation of CRP and D dimer level may be important factors for the development of critically ill cases of COVID-19. Respiratory failure and secondary infection may be the main causes of death in COVID-19. It is important to prevent MDR bacterial and fungi infection in order to reduce the mortality.

Key words Coronavirus disease 2019; Critically ill; Multidrug resistant bacterial

¹武汉市肺科医院

* 通信作者:房明浩,E-mail:fangmh@tjh.tjmu.edu.cn

2019 年 12 月以来,在湖北省武汉市陆续出现多例新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)患者,该病快速传播,中国疾病预防控制中心宣布将其纳入国家“乙类”传染病,采取“甲类”传染病防控措施^[1]。部分危重症患者可迅速出现急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS),甚至出现多器官功能衰竭而导致死亡。因此,危重症 COVID-19 患者的治疗及管理尤为重要。本文回顾性分析 15 例危重型 COVID-19 患者的临床特征,以总结经验,为提高该类患者的救治水平提供依据。

资料与方法

病例来源 收集 2020 年 1 月 1 日~1 月 29 日华中科技大学同济医学院附属同济医院 ICU 病房收治的 15 例危重型 COVID-19 患者的临床资料。所有患者均符合 COVID-19 诊疗方案(试行第五版)的确诊及分型的诊断标准。最终随访日期为 2020 年 2 月 4 日。

资料收集 患者入院后均详细询问病史,体格检查,并详细记录临床资料。患者于入院时均查血常规、血生化、凝血功能、血气,并根据病情决定复查时间。全部病例行痰涂片及细菌学培养等。所有患者的治疗均按 COVID-19 诊疗方案进行^[2]。记录患者总机械通气时间、治疗过程中各种并发症的发生情况及预后转归。

统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计学软件,分类变量用频率和百分比(%)表示,连续变量用($\bar{x} \pm s$)表示。

结果

一般资料 本组患者年龄 36~72 岁,平均(61.73 ± 9.58)岁,≥60 岁 12 例(80%)。男性 10 例(66.7%),女性 5 例(33.3%)。7 例(46.7%)有明确的华南海鲜市场接触史。

合并基础病 9 例(60%),其中合并糖尿病 7 例(46.7%),高血压 5 例(33.3%),冠心病 4 例(26.7%),慢性阻塞性肺疾病(COPD)2 例(13.3%),脑出血 1 例(6.7%),重症肌无力 1 例(6.7%),见表 1。

表 1 不同年龄危重型 COVID-19 患者合并基础疾病的情况

[例(%)]

年龄分组	例	有基础疾病	无基础疾病
<60 岁	3	1(33.3)	2(66.7)
≥60 岁	12	8(66.7)	4(33.3)
合计	15	9(60.0)	6(40.0)

临床特征 最常见的症状为发热 15 例(100%),咳嗽 12 例(80%),乏力 11 例(73.3%)和气促 12 例(80%),咯血 1 例(6.7%),腹泻 2 例(13.3%)。本组所有患者起病时均有发热(100%),经门诊治疗收入院时,5 例(33.3%)体温已经降至正常,10 例(66.7%)仍有发热。所有患者发热持续时间平均(9.46 ± 3.54)d。起病至气促时间 1~10 d,平均(4.2 ± 3.03)d。起病至入院时间 4~13 d,平均(7.73 ± 2.6)d。入院时心率 76~119 次/min,平均(92.07 ± 12.74)次/min。呼吸频率 8~35 次/min,平均(23 ± 6.6)次/min。平均动脉压 63~115 mmHg,平均(88.47 ± 13.22)mmHg。氧合指数 64~264 mmHg,平均(134.6 ± 50.48)mmHg。

实验室检查 15 例患者中,入院当天的血白细胞计数平均值(8.55 ± 4.24) × 10⁹/L,白细胞计数升高者 5 例(33.3%)。所有患者的淋巴细胞绝对值都明显降低,(0.15~0.63) × 10⁹/L,平均(0.44 ± 0.15) × 10⁹/L;单核细胞升高者 3 例(20%);血红蛋白减低者 4 例(26.7%),最低值 105 g/L;血小板减少者 2 例(13.3%),丙氨酸转氨酶升高者 2 例(13.3%);天门冬氨酸转氨酶升高者 2 例(13.3%);总胆红素升高者 1 例(6.7%);血清白蛋白降低者 10 例(66.7%);肌酐升高者 2 例(13.3%);肌钙蛋白升高者 2 例(13.3%);N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)升高者 5 例(33.3%);降钙素原(PCT)升高者 4 例(26.7%);C 反应蛋白(CRP)升高者 15 例(100%)。凝血酶原时间(PT)延长者 4 例(26.7%),活化部分凝血活酶时间(APTT)延长者 2 例(13.3%),D-二聚体升高者 8 例(53.3%)。

治疗及预后 所有患者均给予抗生素、抗病毒、激素及静脉注射免疫球蛋白治疗。全部患者给予氧疗,2 例(13.3%)接受无创机械通气,13 例(86.7%)接受有创机械通气治疗,其中 10 例(66.7%)先予无创机械通气,后转为有创机械通气。整个治疗过程中出现 ARDS 15 例(100%),急性心肌损伤 5 例(33.3%),急性肾功能不全 3 例(20%),急性肝功能不全 3 例(20%),感染性休克 8 例(53.3%),消化道出血 1 例(6.7%)。15 例患者中继发感染 10 例(66.7%),痰或肺泡灌洗液培养中找到多重耐药菌(multidrug resistant, MDR)者 3 例(20%),痰培养找到真菌者 3 例(20%),其中 2 例(13.3%)为白色假丝酵母菌,1 例(6.7%)为烟曲霉,见表 2。所有患者的总机械通气时间(14.47

± 7.32) d, 总住院时间(15.87 ± 7.19) d, 出院 3 例(20%), 在院 6 例(40%), 死亡 6 例(40%)。

表 2 不同菌种继发感染的危重型 COVID-19 患者的预后
[例(%)]

继发感染	例	死亡	存活
MDR 细菌	3	2(66.7)	1(33.3)
真菌	3	2(66.7)	1(33.3)
同时存在	1	1(100.0)	0
合计	15	6(40.0)	9(60.0)

讨 论

COVID-19 的致病病原体为新型冠状病毒, 属于 β 属的新型冠状病毒, 有包膜, 颗粒呈圆形或椭圆形, 常为多形性, 直径 60 ~ 140 nm。其基因特征与 SARSr-CoV 和 MERSr-CoV 有明显区别, 致病机制目前尚不清楚, 且缺乏特异性抗病毒药物。Yang 等^[3~5]报道危重症 COVID-19 患者的 28d 病死率达 61.5%, 可能比 SARS 和 MERS 更高。

年龄与合并基础病 已有多个研究报道年龄大且合并基础疾病的人群更易发生 COVID-19^[6,7]。本组危重症 COVID-19 患者均为年龄 ≥ 60 岁老年人, 可能与老年人免疫功能低下, 同时多伴随基础疾病有关, 尤其是合并糖尿病、心血管病等疾病的老年患者更易发展成危重症。

临床表现多样 我们观察到危重症 COVID-19 患者的常见症状为发热、咳嗽、乏力、气促, 这与之前的报道一致^[8]。然而也有一小部分患者以非典型症状, 如咯血、腹泻起病。这里值得我们注意的是, 有 5 例患者在院外经过治疗后体温已经恢复正常, 但病情仍在进展, 出现 ARDS 表现。因此发热患者体温恢复正常并不代表疾病好转, 还要结合患者的临床表现及肺部 CT 来综合判断患者的病情。大多数患者可出现气促、呼吸频率增快, 动脉血气提示所有患者均存在不同程度的缺氧, 但有 2 例氧合指数分别为 178 mmHg 和 152 mmHg 的患者自觉无气促症状, 呼吸频率也不增快, 其中 1 例患者为医务人员。这提示气促、呼吸频率并不能准确反映患者缺氧的情况, 可能与个体对缺氧的耐受程度不同有关。因此, 我们建议每个 COVID-19 的患者应常规监测手指氧饱和度, 做动脉血气分析检查, 这样更加有利于早期筛查出重型及危重症肺炎患者。

淋巴细胞绝对值降低、白蛋白低、CRP 及 D-二聚体水平升高可能与疾病危重程度相关。本研究中, 危重患者的淋巴细胞绝对值均明显降低, CRP

水平明显升高。大多数患者的白蛋白降低, D-二聚体水平升高。这些异常表明 COVID-19 的发病机制可能与细胞免疫缺陷、凝血活化有关, 这与先前在 SARS 和 MERS 患者中观察到的类似^[9]。这提示在 COVID-19 的早期, 淋巴细胞绝对值明显降低、白蛋白低、CRP 及 D-二聚体水平升高可能是预示患者发展为危重症的良好指标, 我们在后续的工作中将纳入更多的病例来证实。

呼吸衰竭、继发感染可能是 COVID-19 患者死亡的主要原因, COVID-19 患者的尸检报告提示患者肺部损伤最为显著, 心肌损害是否与病毒感染有关, 有待进一步研究^[10]。本研究中全部危重症的 COVID-19 患者都出现不同程度呼吸衰竭, 这与病毒感染导致的炎性渗出、肺损伤有关。15 例患者中多数患者发生了继发感染, 其中部分患者出现了 MDR 细菌感染和真菌感染, 继发感染极大可能与患者的死亡相关。所有患者入院后均予激素及抗生素治疗, 大多数患者接受了有创机械通气治疗。我们分析, 继发感染可能与患者年龄大, 基础疾病多, 自身免疫力低下、定值菌移位, 糖皮质激素、抗生素的应用, 入住 ICU 后实施有创性操作如气管插管、中心静脉置管、纤维支气管镜吸痰等有关。因此, 合理、规范应用激素和抗生素, 严格掌握机械通气的时机, 对降低危重症患者的病死率有重要意义。另外加强 ICU 环境清洁, 对 MDR 感染患者隔离, 医务人员严格执行手卫生, 建立 MDR 监测报告体系, 对其依从性进行监测, 可有效提高各措施的依从率, 从而降低患者 MDR 医院感染的发病率^[11], 也可能有助于改善危重症 COVID-19 患者的预后。

本文收集的是入住单个 ICU 的危重症 COVID-19 患者, 不一定能代表全部危重症 COVID-19 患者的情况, 且病例数量较少, 15 例病例中有 6 例患者在交稿时仍在住院治疗。因此, 很难评估预后不良的风险因素, 需要继续观察。

参 考 文 献

- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan [J]. Lancet, 2020, 395 (10223): 497-506.
- 华中科技大学同济医学院附属同济医院, 北京协和医院, 中日友好医院, 等. 重症新型冠状病毒感染肺炎诊疗与管理共识(武汉同济医院新型冠状病毒肺炎救治协作组) [J]. 内科急危重症杂志, 2020, 26(1): 1-5.

(下转第 133 页)

异常和高血压。此外,血 BUN 水平较高的患者,LVEF 降低和冠状动脉多支病变的发生率明显增加^[12]。同时,血 BUN 水平也与肾脏低灌注的神经体液反应有关^[13],并对冠心病患者的生存率产生负面影响^[14]。ACS 时,血 BUN 水平升高可以为肝脏糖异生和合成参与免疫功能的蛋白质提供氨基酸^[15],但危重患者持续的高分解代谢会导致免疫功能降低,引起病死率增加^[16]。因此,血 BUN 被认为是组织坏死、蛋白质分解代谢和肾脏灌注的标志物。

参考文献

- 王晓菲,张俊峰. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平与动脉粥样硬化斑块形成、稳定型及病变程度关系的探讨[J]. 内科急危重症杂志, 2017,23(4):289-292.
 - Murata A, Kasai T, Matsue Y, et al. Relationship between blood urea nitrogen-to-creatinine ratio at hospital admission and long-term mortality in patients with acute decompensated heart failure[J]. Heart Vessels, 2018,33(8):877-885.
 - Juho K, Minami Y, Haruki S, et al. Persistent high blood urea nitrogen level is associated with increased risk of cardiovascular events in patients with acute heart failure[J]. ESC Heart Fail, 2017,4(4):545-553.
 - Kim H, Lee K, Choi HA, et al. Elevated blood urea nitrogen/creatinine ratio is associated with venous thromboembolism in patients with acute ischemic stroke[J]. J Korean Neurosurg Soc, 2017, 60(6):620-626.
 - Jiang H, Li J, Yu K, et al. Associations of estimated glomerular filtration rate and blood urea nitrogen with incident coronary heart disease: the Dongfeng-Tongji Cohort Study[J]. Sci Rep, 2017,7(1):9987.
 - Horiuchi Y, Aoki J, Tanabe K, et al. A High level of blood urea nitrogen is a significant predictor for in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction[J]. Int Heart J, 2018,59(2):263-271.
 - Balestracci A, Meni Battaglia L, Toledo I, et al. Blood urea nitrogen to serum creatinine ratio as a prognostic factor in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a validation study[J]. Eur J Pediatr, 2018, 177(1):63-68.
 - Inaguma D, Koide S, Ito E, et al. Ratio of blood urea nitrogen to serum creatinine at initiation of dialysis is associated with mortality: a multicenter prospective cohort study[J]. Clin Exp Nephrol, 2018,22(2):353-364.
 - Liu J, Sun LL, Wang J, et al. Blood urea nitrogen in the prediction of in-hospital mortality of patients with acute aortic dissection[J]. Cardiol J, 2018,25(3):371-376.
 - Otto CM. Heartbeat: Blood urea nitrogen to creatinine ratio predicts outcome in acute heart failure[J]. Heart, 2017,103(6):399-401.
 - Núñez J. Blood urea nitrogen to creatinine ratio in acute heart failure: an old concept brought to reality[J]? Heart, 2017, 103(6):402-403.
 - Matsue Y, van der Meer P, Damman K, et al. Blood urea nitrogen-to-creatinine ratio in the general population and in patients with acute heart failure[J]. Heart, 2017,103(6):407-413.
 - Kumar NL, Claggett BL, Cohen AJ, et al. Association between an increase in blood urea nitrogen at 24 hours and worse outcomes in acute nonvariceal upper GI bleeding[J]. Gastrointest Endosc, 2017, 86(6):1022-1027.
 - Inaguma D, Koide S, Ito E, et al. Ratio of blood urea nitrogen to serum creatinine at initiation of dialysis is associated with mortality: a multicenter prospective cohort study[J]. Clin Exp Nephrol, 2018,22(2):353-364.
 - Xie Y, Bowe B, Li T, et al. Higher blood urea nitrogen is associated with increased risk of incident diabetes mellitus[J]. Kidney Int, 2018,93(3):741-752.
 - Köcker IH. Blood urea nitrogen increase is an expected finding in non-variceal upper GI bleeding patients with underlying moderate or severe renal disease[J]. Gastrointest Endosc, 2018,87(5):1366.
(2018-11-19 收稿 2019-09-28 修回)
- (上接第 118 页)
- Yang J, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study[J]. Lancet Respir Med, 2020, published online Feb 24. DOI; 10.1016/S2213-2660(20)30079-5.
 - Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection[J]. Ann Intern Med, 2014,160(6):389-397.
 - Fowler RA, Lapinsky SE, Hallett D, et al. Critically ill patients with severe acute respiratory syndrome[J]. JAMA, 2003,290(3):367-373.
 - 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.
 - Yang W, Cao Q, Qin L, et al. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China[J]. J Infect, 2020, published online Feb 26. DOI;10.1016/j.jinf.2020.02.016.
 - 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, published online Feb 07. DOI; 2020.10.1001/jama.2020.1585.
 - de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, et al. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses[J]. Nat Rev Microbiol, 2016,14(8):523-534.
 - 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):1-3.
 - Rosenthal VD, Desse J, Maurizi DM, et al. Impact of the international nosocomial infection control consortium's multidimensional approach on rates of ventilator-associated pneumonia in 14 intensive care units in 11 hospitals of 5 cities within Argentina[J]. Am J Infect Control, 2018,46(6):674-679.
(2020-02-20 收稿 2020-03-11 修回)