

DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20206860

. COVID-19 专栏 .

28 例新型冠状病毒肺炎死亡病例分析

陆文峰¹, 张洁¹, 李丹¹, 何兵¹, 周晓阳²

(武汉大学人民医院 1. 儿科; 2. 心内科监护病房, 湖北 武汉 430060)

[摘要] **目的** 探讨新型冠状病毒肺炎(COVID-19)死亡病例的临床特征与死因, 提高对 COVID-19 的认知。**方法** 收集和分析 2020 年 2 月 1 日—3 月 21 日武汉大学人民医院东院区重症监护病房(ICU)内确诊 COVID-19 死亡病例的临床资料。**结果** 共纳入 COVID-19 死亡病例 28 例, 平均年龄(69.14 ± 14.70)岁, 男女比例 2.5 : 1; 19 例(67.86%)伴基础疾病, 以高血压、糖尿病居多, 入院当日序贯器官衰竭估计评分(SOFA)平均分为 6.00(4.00~9.00), 与同期存活病例比较差异有统计学意义($Z = -3.86, P < 0.05$)。经受试者工作特征曲线分析, 其曲线下面积为 0.90(0.79~1.00)。发病至确诊平均时间为 6.50(3.00~12.00) d, 发病主要累及呼吸与循环系统, 均有呼吸困难。发病至死亡平均时间为 21.50(15.25~29.00) d, 均有重度急性呼吸窘迫综合征(ARDS), 19 例(67.86%)发生多脏器功能障碍综合征(MODS)。6 例(21.43%)合并其他感染, 主要为革兰阴性杆菌。**结论** ARDS 及 MODS 为 COVID-19 重要死因, 合并细菌感染也是死亡促进因素, 应通过临床表现、SOFA 评分等及时筛查危重型病例并及时优化治疗。

[关键词] 新型冠状病毒肺炎; 新型冠状病毒; 死亡; 临床特征

[中图分类号] R181.3⁺2 R563.1

Analysis on 28 death cases of COVID-19

LU Wen-feng¹, ZHANG Jie¹, LI Dan¹, HE Bing¹, ZHOU Xiao-yang² (1. Department of Pediatrics; 2. Department of Cardiology Intensive Care Unit, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

[Abstract] **Objective** To explore clinical characteristics and causes of death of coronavirus disease 2019 (COVID-19) death cases, enhance the cognition on COVID-19. **Methods** Clinical data of death cases of confirmed COVID-19 in intensive care unit (ICU) of East Branch of Renmin Hospital of Wuhan University from February 1, 2020 to March 21, 2020 were collected and analyzed. **Results** A total of 28 death cases of COVID-19 were included in analysis, the average age was (69.14 ± 14.70) years old, the ratio of male to female was 2.5 : 1; 19 cases (67.86%) had underlying diseases, mainly hypertension and diabetes, the mean sequential organ failure assessment score (SOFA) on the day of admission was 6.00(4.00 - 9.00), compared with the survival cases during the same period, difference was statistically significant ($Z = -3.86, P < 0.05$). Receiver operating characteristic curve (ROC) showed that the area under the curve was 0.90(0.79 - 1.00). The mean time from onset to confirmed diagnosis of COVID-19 was 6.50 (3.00 - 12.00) days, respiratory and circulatory system were mainly involved, all patients had dyspnea. The mean time from onset to death was 21.50 (15.25 - 29.00) days, all patients had severe acute respiratory distress syndrome (ARDS), 19 cases (67.86%) developed multiple organ dysfunction syndrome (MODS), 6 cases (21.43%) combined with other infection, mainly infection with Gram-negative bacilli. **Conclusion** ARDS and MODS are the important causes of death of COVID-19, and combined bacterial infection is also the promoting factor for death, it is necessary to screen critical cases and optimize treatment in time through clinical manifestations and SOFA score.

[Key words] coronavirus disease 2019; 2019-nCoV; death; clinical characteristic

[收稿日期] 2020-03-25

[作者简介] 陆文峰(1989-), 男(汉族), 河南省民权县人, 主治医师, 主要从事儿童常见病诊治及危重症救治研究。

[通信作者] 何兵 E-mail: hb0701@sina.com

2019 年 12 月以来,湖北省武汉市陆续发现多例新型冠状病毒肺炎患者,疫情一度蔓延,随着采取一系列积极的预防控制和医疗救治措施,我国境内疫情已得到有效遏制^[1]。新型冠状病毒肺炎又称冠状病毒病 2019(coronavirus disease 2019, COVID-19),是 2019 年新出现的急性呼吸道传染病,临床表现轻重不一,病原体目前命名为“SARS-CoV-2”(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2),因其强烈传染性及普遍易感性已造成全球大流行,给人类健康带来极大威胁^[2]。该病伴高龄、基础病、合并细菌感染等因素者死亡风险极大,临床中应重视早诊断、早治疗,降低病死率^[3]。本研究对武汉大学人民医院东院区重症监护病房(intensive care unit, ICU) COVID-19 死亡病例的临床特征进行总结与死因分析,旨在更进一步提高对 COVID-19 的认知。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2020 年 2 月 1 日—3 月 21 日武汉大学人民医院东院区 ICU 内确诊 COVID-19 死亡病例。

1.2 方法 采用回顾性研究方法。经本院或外院采集呼吸道标本或血标本,进行实时荧光逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)检测 SARS-CoV-2 核酸阳性或病毒基因测序与已知 SARS-CoV-2 高度同源,确诊为 COVID-19,收集 COVID-19 死亡病例的临床资料。

1.3 相关诊断标准及定义 COVID-19 重型、危重型等诊断标准参考 2020 年 3 月 3 日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)》^[4]及 2020 年 3 月 14 日北京协和医院新型冠状病毒感染的肺炎诊治专家组于 Emerging Microbes & Infections(EMI)杂志发表的《北京协和医院关于“新型冠状病毒感染的肺炎”诊疗建议方案(V2.0)》^[5]。序贯器官衰竭估计评分(sequential organ failure assessment, SOFA)包含呼吸功能、凝血功能、肝脏、循环系统、神经系统功能、肾功能等 6 个系统或器官的衰竭程度评估,采取每日最差值评分,每项评分为 0~4 分,分数与疾病危重程度呈正相关,是一项重要的预后评估指标^[6]。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。计量资料呈正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,呈非正态分布以中位数(M)[四分位数($P_{25} \sim P_{75}$)]表示,计

数资料以例(%)表示。非正态分布数据组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)作为反映灵敏度和特异度连续变量的综合指标,其曲线下面积(area under the curve, AUC)越大,诊断准确性越高, AUC 在 0.5~0.7 时有较低的准确性, 0.7~0.9 时有一定的准确性, 0.9 以上时有较高的准确性,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 共收集 28 例 COVID-19 死亡病例,均为危重型,自发病至确诊平均时间为 6.50 (3.00~12.00) d,平均年龄为(69.14 ± 14.70)岁,其中男性 20 例(71.43%),女性 8 例(28.57%),男女比例 2.5 : 1。19 例(67.86%)伴有基础疾病,以高血压、糖尿病居多,其他可见冠心病、慢性支气管炎、肝硬化以及慢性肾衰竭、结缔组织病等,其中 1 例患者确诊 COVID-19 前已存在冠心病、糖尿病、病窦综合征、前列腺肿瘤、肾囊肿、多发性脑梗死等多种基础疾病,另 1 例患者存在透明细胞肾细胞癌、慢性支气管炎、肝硬化、高血压、左侧肾切除术后、慢性血吸虫肝病等多种基础疾病。

COVID-19 患者入住 ICU 当日均予 SOFA 评分,28 例 COVID-19 死亡病例平均分值为 6.00 (4.00~9.00),同期 ICU 收治的存活病例 SOFA 评分平均分值为 3.00(2.00~3.00),两者比较差异有统计学意义($Z = -3.86, P < 0.05$);经 ROC 曲线分析,其 AUC 为 0.90(0.79~1.00)。见图 1。

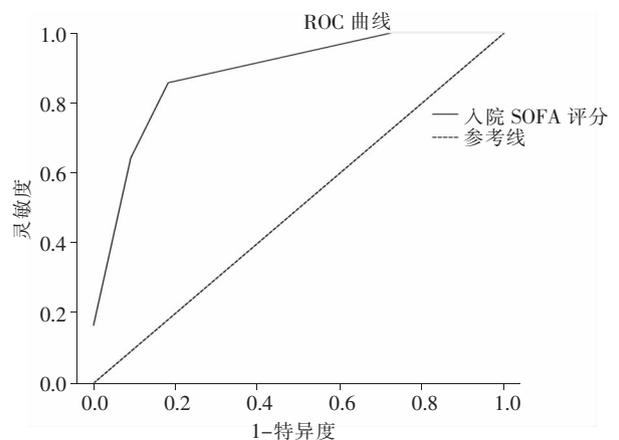


图 1 COVID-19 死亡与存活病例 SOFA 评分 ROC 曲线
Figure 1 ROC curve of SOFA score of death and survival cases of COVID-19

2.2 临床表现 28 例 COVID-19 死亡病例发病主要累及呼吸与循环系统,均有重度急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS),其中 3 例(10.71%)伴有胸腔积液,4 例(14.29%)伴有气漏综合征。患者均有呼吸困难,24 例(85.71%)伴有发热,18 例(64.29%)伴有咳嗽,18 例(64.29%)出现低血压,其他症状可见胸闷、少尿/无尿、意识障碍、心律失常、消化道出血、头晕/头痛、呕吐、咳血性痰、肌痛等。见表 1。

表 1 28 例 COVID-19 死亡病例临床表现

Table 1 Clinical manifestations of 28 death cases of COVID-19

临床表现	例数	比率(%)
呼吸困难	28	100.00
发热	24	85.71
低血压	18	64.29
咳嗽	18	64.29
胸闷	13	46.43
少尿/无尿	12	42.86
意识障碍	9	32.14
心律失常	6	21.43
消化道出血	3	10.71
头晕/头痛	3	10.71
呕吐	2	7.14
咳血性痰	2	7.14
肌痛	1	3.57

2.3 死亡原因 28 例 COVID-19 死亡病例,发病至死亡平均时间为 21.50(15.25~29.00) d,均有重度 ARDS,19 例(67.86%)发生多脏器功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS),其发病至死亡平均时间为 23.00(17.00, 34.00) d,不伴 MODS 者为 16.00(13.00, 23.00),两组患者比较差异无统计学意义($Z = -1.92, P = 0.06$);18 例(64.29%)发生脓毒症休克,17 例(60.71%)发生弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC),15 例(53.57%)发生心力衰竭,12 例(42.86%)发生肾衰竭,其他可见肝衰竭、脑病等。

2.4 合并感染情况 COVID-19 患者入院后均送标本进行培养,送检标本包括血、痰、肺泡灌洗液等,6 例(21.43%)结果阳性,其中 4 例为革兰阴性杆菌,1 例为革兰阳性球菌,1 例为葡萄牙假丝酵母菌。

3 讨论

2019 年 12 月底中国湖北省武汉市发生的不明原因肺炎疫情引起了卫生部门高度关注,立即展开了病例搜索和监测,2020 年 1 月 3 日中国正式向世界卫生组织(World Health Organization, WHO)通报疫情^[7]。很快,我国研究人员通过病毒分离及基因组序列同源性分析发现致病原为一种新型冠状病毒^[8]。2 月份 WHO 将新型冠状病毒感染的肺炎正式命名为“COVID-19”,病原体命名为“SARS-CoV-2”,但其根源目前尚不完全清楚。人类冠状病毒传统上每年导致呼吸道感染的比例很低,但近二十年间严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)和中东呼吸综合征冠状病毒(Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV)的出现引发了严重人类疾病,造成巨大人员死亡和经济损失,因此,对人类冠状病毒需更加重视,而 SARS-CoV-2 已成为感染人类冠状病毒家族的第七个成员^[1]。作为一种新发人畜共患病的冠状病毒,SARS-CoV-2 具有极强传染性和普遍易感性,已造成全球大流行,给人类健康带来极大威胁,对公共卫生造成严重负担,因此,我国已将 COVID-19 定为乙类法定传染病按甲类管理,各省、自治区陆续启动了“突发公共卫生事件 I 级应急响应”,武汉等部分城市甚至采取了“封城”等高强度隔离措施^[9]。

COVID-19 临床表现主要为呼吸系统感染,程度轻微者仅表现为普通感冒样疾病,严重者导致 ARDS 甚至 MODS,可能致命,其中约 25%~30% 病例需 ICU 治疗^[10]。COVID-19 住院病死率可达 4%~11%,总病死率为 2%~3%,近期我国统计的粗总病死率为 2.3%,低于严重急性呼吸综合征(SARS)与中东呼吸综合征(MERS),但 SARS-CoV-2 的强传染性强、致病性极强,不容小觑^[2,10]。本研究结果表明,28 例死亡病例平均年龄为(69.14 ± 14.70)岁,男女比例达 2.5 : 1,约 2/3 的患者伴基础疾病,表明合并基础疾病的老年男性病死率较高,与流行病学研究结果一致^[2]。SOFA 评分在临床应用多年,可反映危重病患者器官损伤程度及治疗效果,具有客观、方便、可靠的特点,有助于 ICU 医生评估患者预后^[6]。本研究显示,28 例死亡病例入院当日 SOFA 评分高于同期存活病例,差异有统计学意义,且经 ROC 曲线分析其 AUC 为 0.90

(0.79~1.00),提示 SOFA 评分对评判 COVID-19 严重程度及预后有较高的准确性。另外,鉴于 SOFA 评分的价值,也可用于 ICU 患者的每日评估,有助于医生准确判断病情,以做出最佳决策。

本组 28 例死亡病例,发病主要累及呼吸系统与循环系统,均有重度 ARDS,且为最重要死因,常并发脓毒症休克、心力衰竭、DIC、肾衰竭,甚至 MODS,与报道^[11]一致。发病及致死的病理基础目前考虑与大量炎性细胞因子风暴式释放有关,炎症治疗以对症治疗和支持治疗为主,包括丙种球蛋白治疗、机械通气、体外膜肺氧合(ECMO)、糖皮质激素、连续性肾替代治疗等^[12-13]。COVID-19 患者合并其他感染也是应密切关注的问题,本研究中 6 例患者标本培养检出感染病原菌,其中 1 例假丝酵母菌感染。细菌感染可能对 COVID-19 患者死亡起到重要的促进作用^[14]。因此,指南^[4]指出,气道开放的危重型患者易合并细菌和真菌感染,应对所有重型、危重型患者进行临床微生物监测,所有疑似脓毒症患者可考虑采集外周血进行病原学分子诊断检查,若已发生脓毒症应尽快予经验性抗感染治疗;假丝酵母菌感染在危重型患者中也较为常见,必要时经验性覆盖假丝酵母菌感染的治疗。另外,随着住院时间延长,耐药菌感染也逐渐增加,须根据药物敏感试验结果调整抗菌药物的使用。

疫情暴发凸显了 COVID-19 的严重性,只有严格的检疫程序才能控制其传播^[15]。我国积极、准确地采取了信息监测、隔离诊治传染源、加强各级防控等一系列预防控制和医疗救治措施,终使境内疫情得到有效遏制^[2]。随着对 COVID-19 认识不断加深,临床中更应重视早诊断、早治疗,提高救治率,降低病死率。研究^[16]表明,延迟诊断可增加 COVID-19 的传播风险和造成进一步感染,而资源供应和诊断效率是早期诊断和及时明确治疗的关键。目前,临床已有相对快速、准确的检测技术,诊断水平较前明显提高,但早期诊断试验的准确性尚需进一步改善,还应通过临床表现、SOFA 评分等及时筛查危重型病例并及时优化治疗。鉴于目前尚无官方批准的治疗 COVID-19 的特效药物,以及在家畜、水库物种中发现冠状病毒等因素,未来研究方向主要集中在疫苗开发和特异性治疗,同时危重型病例救治仍居重要地位^[1,17]。ARDS 为 COVID-19 最重要死因,细菌等合并感染也是死亡促进因素,尤其是合并基础疾病的老年患者,临床中应依据降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)等炎症标志物及细菌药敏结果合

理应用抗菌药物,并加强支持治疗等,而最有效、安全的支持性治疗方法仍需探索^[11]。

总之,COVID-19 严重威胁人类健康,应早防早治。临床中只有合理的积极治疗与适时的严重程度评估才能大幅度提高救治率,降低病死率。需要指出,本研究 COVID-19 死亡病例样本量相对较少,尚存在一定局限性,后续将进一步收集、分析更多病例,以期为临床提供参考。

[参 考 文 献]

- [1] 中国疾病预防控制中心新型冠状病毒肺炎应急响应机制流行病学组. 新型冠状病毒肺炎流行病学特征分析[J]. 中华流行病学杂志,2020,41(2):145-151.
- [2] He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? [J/OL]. J Med Virol, 2020 Mar 14. <https://doi.org/10.1002/jmv.25766>.
- [3] 王小军,高婧,王小博,等. 甘肃省新型冠状病毒肺炎病例的临床及流行病学特征[J]. 中国感染控制杂志,2020,19(3):223-226.
- [4] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药管理局办公室. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)的通知:国卫办医函[2020]184号[EB/OL]. (2020-03-03)[2020-03-04]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-03/04/content_5486705.htm.
- [5] Li T. Diagnosis and clinical management of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: an operational recommendation of Peking Union Medical College Hospital (V2.0)[J]. Emerg Microbes Infect, 2020, 9(1): 582-585.
- [6] Raith EP, Udy AA, Bailey M, et al. Prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for in-hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit[J]. JAMA, 2017, 317(3): 290-300.
- [7] Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle[J]. J Med Virol, 2020, 92(4): 401-402.
- [8] Ren LL, Wang YM, Wu ZQ, et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study[J]. Chin Med J (Engl), 2020, 133(9): 1015-1024.
- [9] 李春辉,黄勋,蔡虹,等. 新冠肺炎疫情期间医疗机构不同区域工作岗位个人防护专家共识[J]. 中国感染控制杂志,2020,19(3):199-214.
- [10] Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19)[J]. Indian J Pediatr, 2020, 87(4): 281-286.
- [11] Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression[J]. Lancet, 2020, 395(10229): 1033-1034.
- [12] Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'cytokine storm' in COVID-19[J]. J Infect, 2020, 80(6):

607 - 613.

- [13] Chen NS, 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.
- [14] Li X, Wang LW, Yan SN, et al. Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: a retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China[J]. Int J Infect Dis, 2020, 94: 128 - 132.
- [15] Kannan S, Shaik Syed Ali P, Sheeza A, et al. COVID-19 (novel coronavirus 2019)-recent trends[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(4): 2006 - 2011.
- [16] Rong XM, Yang L, Chu HD, et al. Effect of delay in diagnosis on transmission of COVID-19[J]. Math Biosci Eng, 2020, 17(3): 2725 - 2740.

- [17] Li H, Liu SM, Yu XH, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives[J]. Int J Antimicrob Agents, 2020; 105951.

(本文编辑:文细毛)

本文引用格式:陆文峰,张洁,李丹,等. 28 例新型冠状病毒肺炎死亡病例分析[J]. 中国感染控制杂志, 2020, 19(8): 687 - 691. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20206860.

Cite this article as: LU Wen-feng, ZHANG Jie, LI Dan, et al. Analysis on 28 death cases of COVID-19[J]. Chin J Infect Control, 2020, 19(8): 687 - 691. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20206860.