

· 呼吸道感染 · 论著 ·

重症和危重症新型冠状病毒感染患者的临床特征和危险因素分析

邹容容¹ 王君¹ 袁静¹ 陈凤²¹ 深圳市第三人民医院感染科, 深圳 518112; ² 中山大学附属第七医院消化医学中心, 深圳 518107

通信作者: 陈凤, Email: chenf293@mail.sysu.edu.cn

【摘要】 目的 了解新型冠状病毒感染(COVID-19)不同临床分型患者的临床特征,筛选有助于重症化预测的风险因素,为临床分层管理干预提供参考依据。**方法** 采用回顾性分析方法,收集2020年1月至2020年3月在深圳市第三人民医院确诊的430例COVID-19患者的临床资料,根据临床分型结果分成轻症组(344例)、重型组(70例)和危重型组(16例)。另外根据患者入院后是否由非重型进展为重型分为无进展组(203例)和重型进展组(53例)。比较分析不同组患者的临床资料,使用Logistic回归分析重症化进展的风险因素和预测模型,通过受试者工作特征(ROC)曲线评价其鉴别诊断性能。**结果** 发热(70.5%, 303/430)和咳嗽(51.9%, 223/430)是所有组别最常见的临床症状。重型组和危重型组中男性、发热、咳嗽、乏力、气促、合并疾病史和影像学检查异常的比例均高于轻症组($\chi^2=16.48, 21.24, 8.19, 23.54, 19.50, 13.95$ 和 $8.35, P$ 值分别为 $<0.001, <0.001, 0.017, <0.001, <0.001, <0.001$ 和 0.015)。轻症组中性粒细胞与淋巴细胞比值、IL-6、C反应蛋白、降钙素原、乳酸脱氢酶、AST、肌酸激酶(CK)、肌酐(Cr)和D-二聚体的中位数水平分别为 $1.83 \text{ pg/mL}, 8.99 \text{ pg/mL}, 6.59 \text{ mg/L}, 0.034 \text{ ng/mL}, 207.0 \text{ U/L}, 25.0 \text{ U/L}, 65.0 \text{ U/L}, 60.0 \text{ }\mu\text{mol/L}$ 和 $0.33 \text{ }\mu\text{g/mL}$, 均低于重症组和危重型组 ($H=36.44, 57.06, 75.40, 69.23, 20.50, 32.38, 14.01, 25.84$ 和 $39.81, P$ 均 <0.001)。另外,危重型组的中性粒细胞绝对数为 $4.15 \times 10^9/\text{L}$, 明显高于重型组和轻症组;重型组的ALT中位数水平为 28.5 U/L , 也高于轻症组 ($H=11.57$ 和 $23.95, P$ 值分别为 0.003 和 <0.001)。轻症组从发病至抗病毒的时间 [$(4.1 \pm 3.7) \text{ d}$] 和病毒核酸阳性时间 [$(13.2 \pm 8.2) \text{ d}$] 均低于重型组和危重型组 ($F=9.20$ 和 $23.50, P$ 均 <0.001)。COVID-19最常见的并发症为急性呼吸窘迫综合征(5.4%, 23/430)和急性肝损伤(4.4%, 19/430), 其次是急性肾损伤(2.3%, 10/430)、感染性休克(0.9%, 4/430)和心肌炎(0.9%, 4/430)。危重型组的并发症发生率最高(31例次), 其次为重型组(22例次), 3组间并发症比较差异有统计学意义 ($\chi^2=187.61, 56.77, 91.84, 104.47$ 和 $58.55, P$ 均 <0.001)。Logistic多因素回归分析发现由性别、年龄、发病至抗病毒的时间、最高体温和IL-6五个因素组成的“MAATI”模型预测重症化发生风险的AUC值为0.800, 灵敏度和特异性分别为64.5%和84.4%。**结论** 重型组和危重型组患者在临床特征、实验室检查结果及并发症与轻症组存在差异。由性别、年龄、发病至抗病毒的时间、最高体温和IL-6水平构建的重症化预测模型具有较好的诊断性能。

【关键词】 冠状病毒感染; 临床特征; 重症; 危险因素; 预测; 实验室检查; 并发症

基金项目: 国家重点研发计划(2021YFC2301803); 广东省高水平临床重点专科(SZGSP011)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20240523-00104

Clinical characteristics and risk factors of severe and critical COVID-19 patients

Zou Rongrong¹, Wang Jun¹, Yuan Jing¹, Chen Feng²¹Department of Infectious Disease, Shenzhen Third People's Hospital, Shenzhen 518112, China; ²Digestive Medicine Center, the Seventh Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Shenzhen 518107, China

Corresponding author: Chen Feng, Email: chenf293@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Objective To understand the clinical characteristics of patients with different clinical subtypes of COVID-19, and identify risk factors that contribute to the prediction of severe progression, so as to provide reference for clinical stratified management and intervention. **Methods** A retrospective analysis was used to collect the clinical data of 430 patients with COVID-19 diagnosed at Shenzhen Third People's Hospital from January to March 2020.

Patients were classified into mild group (344 cases), severe group (70 cases), and critical group (16 cases) according to the clinical classification. In addition, patients were further categorized into the no-progression group (203 cases) and the severe-progression group (53 cases) according to whether they progressed from mild to severe after admission. The clinical data of patients in different groups were compared and analyzed. Logistic regression was used to identify risk factors for disease progression and to establish a prediction model. The differential diagnostic performance was evaluated by the receiver operator characteristic (ROC) curve. **Results** Fever (70.5%, 303/430) and cough (51.9%, 223/430) were the most common clinical symptoms in all groups. The proportions of males, fever, cough, fatigue, dyspnea, comorbidities, and abnormalities on imaging were higher in the severe and critical groups compared to the mild group ($\chi^2=16.48, 21.24, 8.19, 23.54, 19.50, 13.95$ and $8.35, P<0.001, <0.001, 0.017, <0.001, <0.001, <0.001$ and 0.015 , respectively). The median levels of neutrophil-lymphocyte ratio, IL-6, C-reactive protein, procalcitonin, lactate dehydrogenase, AST, creatine kinase(CK), creatinine(Cr) and D-dimer in the mild group were 1.83 pg/mL, 8.99 pg/mL, 6.59 mg/L, 0.034 ng/mL, 207.0 U/L, 25.0 U/L, 65.0 U/L, 60.0 $\mu\text{mol/L}$ and 0.33 $\mu\text{g/mL}$, respectively, which were lower than those in the severe and critical groups ($H=36.44, 57.06, 75.40, 69.23, 20.50, 32.38, 14.01, 25.84$ and 39.81 , all $P < 0.001$). Moreover, the level of neutrophil in the critical group was $4.15 \times 10^9/\text{L}$, which was significantly higher than those in the severe and mild groups, and the median level of ALT in the severe group was 28.5 U/L, which was also significantly higher than that in the mild group ($H=11.57$ and $23.95, P=0.003$ and <0.001). The time from onset to antiviral treatment [(4.1 \pm 3.7) days] and the duration of positive viral nucleic acid [(13.2 \pm 8.2) days] were both shorter in the mild group compared to the severe and critical groups ($F=9.20$ and 23.50 , both $P<0.001$). The most common complications of COVID-19 were acute respiratory distress syndrome (5.4%, 23/430) and acute liver injury (4.4%, 19/430), followed by acute kidney injury (2.3%, 10/430), septic shock (0.9%, 4/430), and myocarditis (0.9%, 4/430). The highest incidence rate of complications was in the critical group (31 cases), followed by the severe group (22 cases), and the complications showed statistically significant differences among the three groups ($\chi^2=187.61, 56.77, 91.84, 104.47$ and 58.55 , all $P<0.001$). Logistic multivariate regression analysis revealed that the “MAATI” model consisting of five factors: gender, age, time from onset to antiviral treatment, highest body temperature and IL-6 had an AUC value of 0.800 for predicting the risk of severe progression, with a sensitivity and specificity of 64.5% and 84.4%, respectively. **Conclusions** Patients in the severe and critical groups show differences in clinical characteristics, laboratory results, and complications compared to those in the mild group. The predictive model for severe progression based on gender, age, time from onset to antiviral treatment, highest body temperature, and IL-6 has a good diagnostic performance.

[Key words] Coronavirus infection; Clinical characteristics; Severe; Risk factors; Prediction; Laboratory tests; Complications

Fund program: National Key Research and Development Program of China (2021YFC2301803); Guangdong Provincial High-level Clinical Key Specialties (SZGSP011)

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20240523-00104

目前,逐渐增多的小分子药物尝试用于治疗新型冠状病毒感染(COVID-19),结果也显示使用这些药物可以减少重症的发生。但考虑到重型和危重型 COVID-19 的救治难度和死亡风险均明显增加^[1-2],因此尽早发现重症病例并及时进行干预对于 COVID-19 患者的救治具有重要意义。虽然目前已有较多关于 COVID-19 患者的临床特征及进展为重型的危险因素的报道^[3-5],但确切的风险因素仍未阐明,在预测模型建立方面仍缺乏。本研究通过分析深圳地区报告的相关病例的临床特征、实验室检查

结果和治疗情况,寻找重型/危重型 COVID-19 患者的风险因素,用于构建预测患者重症化进展的模型,为临床治疗提供参考,现报告如下。

对象与方法

一、研究对象

采用回顾性分析方法,选择 2020 年 1 月 11 日至 2020 年 3 月 10 日收治于深圳市第三人民医院的 430 例 COVID-19 患者为研究对象。根据国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒感染诊疗方案

(试行第十版)》^[6]进行临床分型,其中 344 例为轻症(轻症组),70 例为重型(重型组),16 例为危重型(危重型组)。此外,根据患者入院后非重型是否进展为重型或危重型分为无进展组(203 例)和重型进展组(53 例)。本研究内容已获深圳市第三人民医院研究伦理委员会批准(伦理审批号:2020-013 号)。

二、研究方法

通过医院电子病历系统收集患者临床资料,包括年龄、性别、发病时间、入院时间、合并疾病史、吸烟史、最高体温,记录患者有无发热、头痛、咳嗽、鼻塞、咳痰、乏力、气促、咽喉痛、腹泻、畏寒、恶心呕吐、关节痛等临床症状。实验室检查结果包括全血细胞计数、肝功能、肾功能、凝血功能、IL-6、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、心肌酶、降钙素原(procalcitonin, PCT)、病毒核酸检测循环阈值(cycle threshold, Ct)等,其中中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)通过中性粒细胞绝对数(neutrophil, NEUT)除以淋巴细胞计数(lymphocyte, LYMPH)得出。放射学评估包括计算机断层扫描和胸部 X 光检查结果。记录患者出现并发症如急性呼吸窘迫综合征、急性肝损伤、急性肾损伤、脓毒性休克和心肌炎的情况,以及采用药物进行抗病毒治疗的情况。

三、统计学分析

所有数据采用 SPSS26.0 统计软件进行分析处理,服从正态分布的定量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间的比较采用独立样本 t 检验,多组间的比较先采用单因素方差分析进行组间比较,如果组间差异有统计学意义,进一步采用 LSD- t 检验方法进行两两比较。非正态分布的计量资料以中位数(M)和四分位数(Q_1, Q_3)形式表示,两组和多组间的比较采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料以例数和百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验进行分析。将单因素分析中具有显著性差异的变量纳入多因素非条件 Logistic 回归分析中,构建预测 COVID-19 患者进展为重型的模型,通过受试者工作特征(receive operating characteristic, ROC)曲线对相关指标的鉴

别诊断性能进行评价,应用灵敏度、特异性、阳性预测值、阴性预测值评估相关指标用于诊断的准确性,并根据灵敏度和特异性最佳结合的约登指数确定最佳截断值。所有结果中,以双尾 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、基线资料分析

430 例 COVID-19 患者在基线期的临床特征如表 1 所示。入组患者的平均年龄为(44.9 ± 17.8)岁,重型组和危重型组患者的年龄分别为 (56.3 ± 11.4)岁和(62.3 ± 9.7)岁,均显著高于轻症组($F=31.03, P<0.001$)。430 例患者中,男性占 48.8%(210/430),发病至入院的时间为(4.2 ± 4.1) d,最高体温为(37.7 ± 0.9) $^{\circ}\text{C}$, 重型组从发病至入院的时间和最高体温均明显高于轻症组($F=6.56$ 和 $18.70, P$ 值分别为 0.002 和 <0.001)。发热(70.5%, 303/430)和咳嗽(51.9%, 223/430)是最常见的症状,其次是咳痰(27.2%, 117/430)、乏力(23.3%, 100/430)、咽痛(15.5%, 67/430)、头痛(12.3%, 53/430)、畏寒(11.2%, 48/430)、腹泻(8.4%, 36/430)和鼻塞(7.7%, 33/430)。30.5%(131/430)的患者合并有其他疾病史,92.8%(399/430)的患者在入院影像学检查中显示异常。重型组和危重型组中,发热患者分别占 91.4%(64/70)和 87.5%(14/16),咳嗽患者分别占 67.1%(47/70)和 56.3%(9/16),乏力患者分别占 42.9%(30/70)和 43.8%(7/16),气促患者分别占 5.7%(4/70)和 18.8 (3/16),合并疾病史患者分别占 44.3%(31/70)和 56.3%(9/16),影像学检查异常占比均为 100.0%,均高于轻症组($\chi^2=21.24, 8.19, 23.54, 19.50, 13.95$ 和 $8.35, P$ 值分别为 $<0.001, 0.017, <0.001, <0.001, <0.001$ 和 0.015)。

二、入院时实验室检查

表 2 显示,在重型组和危重型组中,LYMPH 分别为 $1.05 (0.84, 1.29) \times 10^9/\text{L}$ 和 $0.89 (0.53, 1.32) \times 10^9/\text{L}$, 血小板计数(platelet, PLT)分别为 $155.0 (127.0, 186.0) \times 10^9/\text{L}$ 和 $148.5 (118.3, 175.8) \times 10^9/\text{L}$, 氧合指数分别为 $356.7 (316.0, 402.4)$ mmHg

表 1 430 例 COVID-19 患者的临床特征

项目	总人数 (n=430)	疾病严重程度			统计值	P 值
		轻症 (n=344)	重型(n=70)	危重型(n=16)		
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	44.9 ± 17.8	41.8 ± 17.8 ^{b,c}	56.3 ± 11.4 ^a	62.3 ± 9.7 ^a	31.03 ^d	<0.001
发病至入院时间(d, $\bar{x}\pm s$)	4.2 ± 4.1	3.8 ± 3.7 ^b	5.7 ± 5.6 ^c	4.6 ± 3.1	6.56 ^d	0.002
最高体温(°C, $\bar{x}\pm s$)	37.7 ± 0.9	37.5 ± 0.9 ^{b,c}	38.2 ± 0.7 ^a	38.0 ± 0.7 ^a	18.70 ^d	<0.001
吸烟史[例(%)]	17 (4.0)	12 (3.5)	3 (4.3)	2 (12.5)	3.29 ^e	0.193
男性[例(%)]	210 (48.8)	153 (44.5)	45(64.3)	12 (75.0)	16.48 ^e	<0.001
发热[例(%)]	303 (70.5)	225 (65.4)	64 (91.4)	14 (87.5)	21.24 ^e	<0.001
头痛[例(%)]	53 (12.3)	37 (10.8)	12 (17.1)	4 (25.0)	4.67 ^e	0.097
咳嗽[例(%)]	223 (51.9)	167 (48.5)	47 (67.1)	9 (56.3)	8.19 ^e	0.017
鼻塞[例(%)]	33 (7.7)	25 (7.3)	6 (8.6)	2 (12.5)	0.69 ^e	0.710
咽喉痛[例(%)]	67 (15.5)	49 (14.2)	16 (21.9)	2 (12.5)	2.82 ^e	0.244
咳痰[例(%)]	117 (27.2)	87 (25.3)	26 (37.1)	4 (25.0)	4.17 ^e	0.125
乏力[例(%)]	100 (23.3)	63 (18.3)	30 (42.9)	7 (43.8)	23.54 ^e	<0.001
气促[例(%)]	12 (2.8)	5 (1.5)	4 (5.7)	3 (18.8)	19.50 ^e	<0.001
恶心呕吐[例(%)]	9 (2.1)	5 (1.5)	3 (4.3)	1 (6.3)	3.68 ^e	0.159
腹泻[例(%)]	36 (8.4)	24 (7.0)	10 (14.3)	2 (12.5)	4.42 ^e	0.110
关节痛[例(%)]	14 (3.3)	8 (2.3)	5 (7.1)	1 (6.3)	4.76 ^e	0.093
畏寒[例(%)]	48 (11.2)	35 (10.2)	10 (14.3)	3 (18.8)	1.96 ^e	0.376
合并疾病史[例(%)]	131 (30.5)	91 (26.5)	31 (44.3)	9 (56.3)	13.95 ^e	<0.001
胸部 CT/X 线异常[例(%)]	399 (92.8)	313 (91.0)	70 (100.0)	16 (100.0)	8.35 ^e	0.015

注:COVID-19;新型冠状病毒感染;与轻症组相比,^a: $P<0.05$;与重型组相比,^b: $P<0.05$;与危重型组相比,^c: $P<0.05$; ^d:F 值;^e: χ^2 值

(1 mmHg=0.133 kPa)和 216.2(111.0, 371.1) mmHg, 显著低于轻症组 ($H=35.73, 39.72$ 和 $61.92, P$ 均 <0.001)。但在重型组和危重型组中, NLR 分别为 2.72 (1.53, 4.00) 和 4.91 (2.44, 7.82), IL-6 分别为 23.68 (15.57, 40.03) pg/mL 和 43.05 (16.16, 73.19) pg/mL, CRP 分别为 27.0 (10.4, 52.2) mg/L 和 45.4 (21.9, 89.0) mg/L, PCT 分别为 0.062 (0.048, 0.082) ng/mL 和 0.087 (0.063, 0.183) ng/mL, LDH 分别为 275.0 (201.5, 532.5) U/L 和 407.0 (224.0, 720.0) U/L, AST 分别为 33.8 (26.4, 48.9) U/L 和 31.3 (24.0, 49.3) U/L, 肌酐(creatinine, Cr)分别为 71.6(59.5, 98.1) $\mu\text{mol/L}$ 和 73.5 (55.1, 99.3) $\mu\text{mol/L}$, D-二聚体分别为 0.50(0.31, 0.71) $\mu\text{g/mL}$ 和 1.05(0.48, 1.81) $\mu\text{g/mL}$, 均显著高于轻症组, 三组间差异有统计学意义 ($H=36.44, 57.06, 75.40, 69.23, 20.50, 32.38, 14.01, 25.84$ 和 $39.81, P$ 均 <0.001)。此外, 危重型组的 NEUT 水平为 $4.15(2.50, 6.06)\times 10^9/L$, 明显高于重型组和轻症组, 三组间比较差异有统计学意义 ($H=11.57, P=0.003$); 重型组的 ALT 水平为 28.5(20.0, 42.5) U/L, 显著高于轻症组, 三组间比较差异有统计学意义 ($H=23.95, P<0.001$)。所有患者在入院时的病毒核酸 Ct 值为

28.9 ± 5.2 , 病毒核酸持续阳性的时间为 $(14.5 \pm 9.1) d$, 其中危重型组的病毒核酸阳性时间最长 [(26.3 ± 10.4) d], 其次是重型组 [(17.8 ± 10.5) d], 均高于轻症组, 三组间比较差异有统计学意义 ($F=23.50, P<0.001$)。

三、并发症和治疗情况分析

430 例 COVID 患者中, 最常见的并发症是急性呼吸窘迫综合征 (5.4%, 23/430) 和急性肝损伤 (4.4%, 19/430), 其次是急性肾损伤 (2.3%, 10/430)、感染性休克 (0.9%, 4/430) 和心肌炎 (0.9%, 4/430), 不同临床分型小组并发症比较均具有统计学意义 ($\chi^2=187.61, 56.77, 91.84, 104.47$ 和 $58.55, P$ 均 <0.001), 其中危重型组的发生率最高 [分别为 75.0% (12/16)、37.5% (6/16)、37.5% (6/16)、25.0% (4/16) 和 18.8% (3/16)], 其次为重型组 [分别为 15.7% (11/70)、11.4% (8/70)、2.9% (2/70)、0 和 1.4% (1/70)], 见表 3。轻症组从发病到接受抗病毒治疗的时间短于重型组和危重型组 ($F=9.20, P<0.001$)。主要的抗病毒药物包括 IFN- α (87.2%, 375/430)、洛匹那韦和利托那韦 (80.9%, 348/430)、阿比多尔 (28.4%, 122/430)、利巴韦林 (27.4%, 118/430) 和氯喹 (6.5%, 28/430)。其他

表 2 430 例 COVID-19 患者的实验室检查结果

项目	总人数 (n=430)	疾病严重程度			统计值	P 值
		轻症 (n=344)	重型(n=70)	危重型(n=16)		
氧合指数[mmHg, $M(Q_1, Q_3)$]	421.9 (361.4, 481.0)	441.4 (389.0, 495.2) ^{bc}	356.7 (316.0, 402.4) ^a	216.2 (111.0, 371.1) ^a	61.92 ^d	<0.001
WBC [$\times 10^9/L, M(Q_1, Q_3)$]	4.64 (3.79, 5.81)	4.65 (3.79, 5.83)	4.38 (3.50, 5.59)	5.32 (4.20, 6.95)	5.41 ^d	0.067
NEUT [$\times 10^9/L, M(Q_1, Q_3)$]	2.69 (1.98, 3.58)	2.59 (1.93, 3.50) ^c	2.82 (2.09, 3.66) ^c	4.15 (2.50, 6.06) ^{ab}	11.57 ^d	0.003
LYMPH [$\times 10^9/L, M(Q_1, Q_3)$]	1.30 (0.99, 1.79)	1.41 (1.06, 1.90) ^{bc}	1.05 (0.84, 1.29) ^a	0.89 (0.53, 1.32) ^a	35.73 ^d	<0.001
NLR [$M(Q_1, Q_3)$]	1.95 (1.36, 2.92)	1.83 (1.31, 2.65) ^{bc}	2.72 (1.53, 4.00) ^{bc}	4.91 (2.44, 7.82) ^{ab}	36.44 ^d	<0.001
PLT [$\times 10^9/L, M(Q_1, Q_3)$]	186.0 (148.0, 228.3)	195.5 (154.0, 240.3) ^{bc}	155.0 (127.0, 186.0) ^a	148.5 (118.3, 175.8) ^a	39.72 ^d	<0.001
HGB [g/L, $M(Q_1, Q_3)$]	137.0 (127.0, 147.0)	136.0 (126.0, 147.0)	138.0 (131.3, 146.0)	142.0 (124.3, 153.0)	1.66 ^d	0.436
IL-6 [pg/mL, $M(Q_1, Q_3)$]	11.97 (4.70, 20.14)	8.99 (3.77, 16.77) ^{bc}	23.68 (15.57, 40.03) ^a	43.05 (16.16, 73.19) ^a	57.06 ^d	<0.001
CRP [mg/L, $M(Q_1, Q_3)$]	9.0 (3.5, 25.0)	6.6 (2.6, 17.0) ^{bc}	27.0 (10.4, 52.2) ^a	45.4 (21.9, 89.0) ^a	75.40 ^d	<0.001
PCT [ng/mL, $M(Q_1, Q_3)$]	0.039 (0.025, 0.063)	0.034 (0.022, 0.052) ^{bc}	0.062 (0.048, 0.082) ^a	0.087 (0.063, 0.183) ^a	69.23 ^d	<0.001
LDH [U/L, $M(Q_1, Q_3)$]	223.0 (175.5, 411.5)	207.0 (169.0, 388.0) ^{bc}	275.0 (201.5, 532.5) ^a	407.0 (224.0, 720.0) ^a	20.50 ^d	<0.001
ALT [U/L, $M(Q_1, Q_3)$]	20.7 (15.0, 30.8)	20.0 (13.5, 27.9) ^b	28.5 (20.0, 42.5) ^a	21.5 (17.5, 37.3)	23.95 ^d	<0.001
AST [U/L, $M(Q_1, Q_3)$]	26.0 (21.0, 35.0)	25.0 (20.0, 33.0) ^{bc}	33.8 (26.4, 48.9) ^a	31.3 (24.0, 49.3) ^a	32.38 ^d	<0.001
TB [$\mu\text{mol/L}, M(Q_1, Q_3)$]	9.8 (7.8, 13.8)	9.7 (7.6, 13.7)	10.4 (8.4, 14.3)	10.7 (7.5, 15.2)	1.71 ^d	0.426
DB [$\mu\text{mol/L}, M(Q_1, Q_3)$]	2.9 (0, 4.3)	2.8 (0, 4.3)	3.3 (0, 4.6)	3.0 (0, 3.4)	1.37 ^d	0.505
CK [U/L, $M(Q_1, Q_3)$]	67.1 (50.5, 101.0)	65.0 (49.0, 91.5) ^{bc}	97.0 (57.2, 209.7) ^a	93.5 (60.0, 537.0) ^a	14.01 ^d	<0.001
Cr [$\mu\text{mol/L}, M(Q_1, Q_3)$]	63.0 (52.0, 76.0)	60.0 (50.2, 74.0) ^{bc}	71.6 (59.5, 98.1) ^a	73.5 (55.1, 99.3) ^a	25.84 ^d	<0.001
D-二聚体[$\mu\text{g/mL}, M(Q_1, Q_3)$]	0.36 (0.25, 0.53)	0.33 (0.24, 0.47) ^{bc}	0.50 (0.31, 0.71) ^{bc}	1.05 (0.48, 1.81) ^a	39.81 ^d	<0.001
Ct 值 ($\bar{x} \pm s$)	28.9 \pm 5.2	29.0 \pm 5.3	29.2 \pm 4.5	26.3 \pm 5.2	2.02 ^e	0.134
病毒核酸阳性时间(d, $\bar{x} \pm s$)	14.5 \pm 9.1	13.2 \pm 8.2 ^{bc}	17.8 \pm 10.5 ^{ac}	26.3 \pm 10.4 ^{ab}	23.5 ^e	<0.001

注：与轻症组相比，^a: $P < 0.05$ ；与重型组相比，^b: $P < 0.05$ ；与危重型组相比，^c: $P < 0.05$ ；^d: H 值，^e: F 值；COVID-19: 新型冠状病毒感染；WBC: 白细胞计数；NEUT: 中性粒细胞绝对值；LYMPH: 淋巴细胞计数；NLR: 中性粒细胞/淋巴细胞比值；PLT: 血小板计数；HGB: 血红蛋白；IL-6: 白细胞介素-6；CRP: C 反应蛋白；PCT: 降钙素原；LDH: 乳酸脱氢酶；TB: 总胆红素；DB: 直接胆红素；CK: 肌酸激酶；Cr: 肌酐；Ct: 循环阈值；1 mmHg=0.133 kPa

治疗方法包括使用皮质类固醇 (22.8%, 98/430)、静脉注射免疫球蛋白 (22.3%, 96/430) 和氧气疗法 (92.8%, 399/430)。患者使用皮质类固醇和免疫球蛋白的时间分别为 (5.3 \pm 1.7) d 和 (5.2 \pm 2.6) d, 累积剂量分别为 (257.3 \pm 101.3) mg 和 (85.4 \pm 36.6) g。本研究中有 3 例危重型患者死亡, 其余均好转出院。

四、疾病进展风险因素分析

由表 4 可见, 重型进展组的平均年龄 [(58.5 \pm 10.3) 岁]、男性占比 [64.2% (34/53)]、最高体温 [(38.1 \pm 0.8) $^{\circ}\text{C}$]、从发病到入院的时间[(4.5 \pm 3.4) d]、从发病到抗病毒的时间[(4.9 \pm 3.7) d]、合并基础疾病的人数[52.8% (28/53)], 均显著高于无进展组 ($t = -6.11$ 、 $\chi^2 = 5.96$ 、 $t = -3.05$ 、 $t = -2.28$ 、 $t = -2.52$ 和 $\chi^2 = 15.12$, P 值分别为 <0.001、0.015、0.003、0.024、0.012 和 <0.001)。此外, 重型进展组患者的氧合指数[371.4 (328.1, 408.3)mmHg]、LYMPH [1.04 (0.83, 1.29) $\times 10^9/L$]和 PLT [147.0 (126.0, 187.0) $\times 10^9/L$]水平, 均低于无进展组 ($Z = -4.44$ 、 -3.12 和 -4.15 , P 值分别为 <0.001、0.002 和 <0.001), NLR[2.47 (1.62, 4.10)], IL-6

[23.68 (14.31, 34.53) pg/mL]、CRP [24.80 (10.20, 43.70) mg/L]、PCT [0.061 (0.049, 0.070) ng/mL]、LDH [253.0(205.0, 441.0) U/L]、ALT [23.5(17.0, 32.8) U/L]、AST [30.0 (23.3, 41.8) U/L]、CK [97.0 (57.7, 158.5) U/L]、Cr [70.1 (56.3, 98.8) $\mu\text{mol/L}$]和 d-二聚体[0.50 (0.35,0.81) $\mu\text{g/mL}$]水平, 均高于无进展组, 差异具有统计学意义 ($Z = -2.47$ 、 -4.96 、 -5.22 、 -4.70 、 -2.74 、 -2.23 、 -2.37 、 -2.39 、 -3.53 和 -4.57 , P 值分别为 0.046、<0.001、<0.001、<0.001、0.006、0.026、0.018、0.017、<0.001 和 <0.001)。

五、疾病严重程度的预测模型

将上述单因素分析中具有显著性差异的指标作为自变量, 进行二分类 Logistic 单因素回归分析 (表 5), 结果显示男性、年龄 ≥ 60 岁、发病至抗病毒的时间 ≥ 4 d、最高体温 ≥ 38.0 $^{\circ}\text{C}$ 、合并有疾病史、氧合指数 ≤ 350 mmHg、IL-6 ≥ 24 pg/mL、CRP ≥ 25 mg/L、PCT ≥ 0.06 ng/mL、AST ≥ 30 U/L、Cr ≥ 70 $\mu\text{mol/L}$ 、D-二聚体 ≥ 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 是 COVID-19 重症化进展的危险因素 ($OR = 2.159$ 、2.295、1.912、

表 3 430 例 COVID-19 患者的并发症和治疗分析

项目	总人数 (n=430)	疾病严重程度			统计值	P 值
		轻症 (n=344)	重型(n=70)	危重型(n=16)		
发病至抗病毒时间 (d, $\bar{x}\pm s$)	4.5 ± 4.3	4.1 ± 3.7 ^b	6.4 ± 6.1 ^a	4.9 ± 3.3	9.20 ^d	<0.001
并发症						
感染性休克[例(%)]	4 (0.9)	0 (0)	0 (0)	4 (25.0)	104.47 ^e	<0.001
急性呼吸窘迫综合征[例(%)]	23 (5.4)	0 (0)	11 (15.7)	12 (75.0)	187.61 ^e	<0.001
心肌炎[例(%)]	4 (0.9)	0 (0)	1 (1.4)	3 (18.8)	58.55 ^e	<0.001
急性肝损伤[例(%)]	19 (4.4)	5 (1.5)	8 (11.4)	6 (37.5)	56.77 ^e	<0.001
急性肾损伤[例(%)]	10 (2.3)	2 (0.6)	2 (2.9)	6 (37.5)	91.84 ^e	<0.001
药物治疗						
洛匹那韦和利托那韦[例(%)]	348 (80.9)	271 (78.8)	61 (87.1)	16 (100.0)	6.55 ^e	0.038
干扰素- α [例(%)]	375 (87.2)	298 (86.6)	66 (87.1)	16 (100.0)	2.45 ^e	0.294
阿比多尔[例(%)]	122 (28.4)	93 (27.0)	26 (37.1)	3 (18.8)	3.68 ^e	0.159
氯喹[例(%)]	28 (6.5)	28 (8.1)	0 (0)	0 (0)	7.49 ^e	0.024
利巴韦林[例(%)]	118 (27.4)	80 (23.3)	29 (41.4)	9 (56.3)	16.57 ^e	<0.001
皮质类固醇[例(%)]	98 (22.8)	29 (8.4)	54 (77.1)	15 (93.8)	203.62 ^e	<0.001
累积剂量 (mg, $\bar{x}\pm s$)	257.3 ± 101.3	217.0 ± 78.0 ^b	273.8 ± 104.5 ^a	272.0 ± 112.6	3.25 ^d	0.043
用药时间 (d, $\bar{x}\pm s$)	5.3 ± 1.7	4.8 ± 1.3	5.4 ± 1.9	5.5 ± 1.6	1.36 ^d	0.262
免疫球蛋白[例(%)]	96 (22.3)	28 (8.1)	53 (75.7)	15 (93.8)	202.05 ^b	<0.001
累积剂量 (g, $\bar{x}\pm s$)	85.4 ± 36.6	70.8 ± 23.3 ^c	86.7 ± 33.2 ^e	107.3 ± 55.1 ^{ab}	5.41 ^d	0.006
用药时间 (d, $\bar{x}\pm s$)	5.2 ± 2.6	4.5 ± 1.4 ^c	5.2 ± 2.5	6.5 ± 3.9 ^a	3.13 ^d	0.048
其他治疗方法						
鼻导管或面罩吸氧[例(%)]	269 (62.6)	189 (54.9)	67 (95.7)	13 (81.3)	43.76 ^e	<0.001
高流量加湿疗法[例(%)]	47 (10.9)	1 (0.3)	36 (51.4)	10 (62.5)	201.63 ^e	<0.001
无创辅助通气[例(%)]	62 (14.4)	0 (0)	47 (67.1)	15 (93.8)	297.25 ^e	<0.001
有创辅助通气[例(%)]	15 (3.5)	0 (0)	0 (0)	15 (93.8)	402.15 ^e	<0.001
体外膜氧合[例(%)]	6 (1.4)	0 (0)	0 (0)	6 (37.5)	157.45 ^e	<0.001

注:COVID-19;新型冠状病毒感染;与轻症组相比,^a: $P<0.05$;与重型组相比,^b: $P<0.05$;与危重型组相比,^c: $P<0.05$;^d:F 值,^e: χ^2 值

2.811、2.467、2.657、6.611、4.514、3.585、1.939、1.925 和 3.739),LYMPH $\geq 10^9/L$ 是保护因素 ($OR = 0.424$)。Logistic 多因素回归分析表明,在进入最终模型的影响因素中,男性、年龄、发病至抗病毒的时间、最高体温和 IL-6 与 COVID-19 进展为重症的发生风险正向相关,将这些因素进行组合的模型命名为“MAATI”,其预测 COVID-19 患者疾病进展的回归方程为 $\text{logit}(\text{MAATI}) = -4.246 + 1.217 \times \text{性别}(\text{女性}=0, \text{男性}=1) + 0.952 \times \text{年龄} (<60 \text{岁}=0, \geq 60 \text{岁}=1) + 1.085 \times \text{发病至抗病毒的时间} (<4 \text{d}=0, \geq 4 \text{d}=1) + 1.528 \times \text{最高体温} (<38 \text{℃}=0, \geq 38 \text{℃}=1) + 1.275 \times \text{IL-6} (<24 \text{pg/mL}=0, \geq 24 \text{pg/mL}=1)$ 。ROC 评价该模型的诊断效能,结果显示其曲线下面积 (area under the curve, AUC) 为 0.800(95%CI=0.715~0.884), 预测的灵敏度和特异性分别为 64.5% 和 84.4%, 阳性预测值和阴性预测值分别为 94.9% 和 36.0%, 具有比较高的诊断价值(表 5 和图 1)。

讨 论

随着新型冠状病毒毒株的不断演变以及进化的随机性,其传染性虽然越来越强,但致病力有所下降,通过筛选有助于重症化预测的重要因素,并建立有效的重症风险预测模型,对于及早鉴别群体中隐匿的 COVID-19 重症病例,指导临床救治工作有重要的参考价值。

本研究结果显示,重型和危重型患者的年龄更大,并发症更多,影像学检查结果异常比例更高。可能与高龄患者合并基础疾病更多,免疫力更弱有关,导致他们更容易因感染而出现严重并发症^[7]。既往研究显示,COVID-19 感染相关的死亡率与最高体温之间呈正相关^[8],本研究也表明重型组和危重型组患者的最高体温要高于轻症组,最高体温与 COVID-19 患者重症进展的发生风险正向相关。本研究中重型组和危重型组以男性居多,研究已表明

表 4 有无重症化进展的 COVID-19 患者的临床资料分析

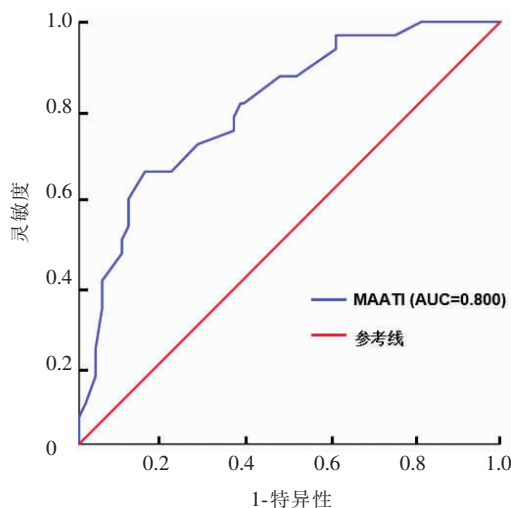
项目	组别		统计值	P 值
	无进展组(n=203)	重型进展组(n=53)		
年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	42.7 ± 18.0	58.5 ± 10.3	-6.11 ^a	<0.001
男性[例(%)]	92 (45.3)	34 (64.2)	5.96 ^b	0.015
吸烟史[例(%)]	7 (3.4)	3 (5.7)	0.55 ^b	0.459
最高体温 (°C, $\bar{x}\pm s$)	37.7 ± 0.9	38.1 ± 0.8	-3.05 ^a	0.003
发热[例(%)]	152 (74.9)	43 (81.1)	0.91 ^b	0.341
发病至入院时间(d, $\bar{x}\pm s$)	3.4 ± 2.8	4.5 ± 3.4	-2.28 ^a	0.024
发病至抗病毒时间(d, $\bar{x}\pm s$)	3.7 ± 2.9	4.9 ± 3.7	-2.52 ^a	0.012
合并疾病史[例(%)]	51 (25.1)	28 (52.8)	15.12 ^b	<0.001
胸部 CT/X-线异常[例(%)]	182 (89.7)	52 (98.1)	3.83 ^b	0.050
氧合指数 [mmHg, $M (Q_1, Q_3)$]	438.1 (386.3, 485.0)	371.4 (328.1, 408.3)	-4.44 ^c	<0.001
WBC [$\times 10^9/L, M (Q_1, Q_3)$]	4.54 (3.56, 5.51)	4.41 (3.53, 5.54)	-0.32 ^c	0.747
NEUT [$\times 10^9/L, M (Q_1, Q_3)$]	2.56 (1.87, 3.39)	2.84 (2.17, 3.61)	-1.09 ^c	0.276
LYMPH [$\times 10^9/L, M (Q_1, Q_3)$]	1.28 (1.00, 1.70)	1.04 (0.83, 1.29)	-3.12 ^c	0.002
NLR [$M (Q_1, Q_3)$]	1.84 (1.26, 2.88)	2.47 (1.62, 4.10)	-2.47 ^c	0.046
PLT [$\times 10^9/L, M (Q_1, Q_3)$]	186.0 (149.0, 224.5)	147.0 (126.0, 187.0)	-4.15 ^c	<0.001
HGB [g/L, $M (Q_1, Q_3)$]	137.0 (128.5, 148.5)	138.0 (130.0, 145.0)	-0.40 ^c	0.687
IL-6 [pg/mL, $M (Q_1, Q_3)$]	10.60 (5.22, 18.19)	23.68 (14.31, 34.53)	-4.96 ^c	<0.001
CRP [mg/L, $M (Q_1, Q_3)$]	9.00 (4.62, 19.94)	24.80 (10.20, 43.70)	-5.22 ^c	<0.001
PCT [ng/mL, $M (Q_1, Q_3)$]	0.036 (0.026, 0.058)	0.061 (0.049, 0.070)	-4.70 ^c	<0.001
LDH [U/L, $M (Q_1, Q_3)$]	206.5 (173.5, 394.8)	253.0 (205.0, 441.0)	-2.74 ^c	0.006
ALT [U/L, $M (Q_1, Q_3)$]	20.0 (13.5, 28.3)	23.5 (17.0, 32.8)	-2.23 ^c	0.026
AST [U/L, $M (Q_1, Q_3)$]	26.0 (21.0, 33.6)	30.0 (23.3, 41.8)	-2.37 ^c	0.018
TB [$\mu\text{mol/L}, M (Q_1, Q_3)$]	9.85 (7.68, 13.65)	9.95 (7.58, 13.35)	-0.08 ^c	0.937
DB [$\mu\text{mol/L}, M (Q_1, Q_3)$]	2.7 (0, 4.3)	3.1 (0, 4.3)	-0.70 ^c	0.484
CK [U/L, $M (Q_1, Q_3)$]	69.0 (52.0, 96.0)	97.0 (57.7, 158.5)	-2.39 ^c	0.017
Cr [$\mu\text{mol/L}, M (Q_1, Q_3)$]	62.3 (51.0, 74.0)	70.1 (56.3, 98.8)	-3.53 ^c	<0.001
D-二聚体 [$\mu\text{g/mL}, M (Q_1, Q_3)$]	0.33 (0.24, 0.47)	0.50 (0.35, 0.81)	-4.57 ^c	<0.001

注:^a:*t* 值; ^b: χ^2 值; ^c:*Z* 值; COVID-19: 新型冠状病毒感染; CT: X 线计算机体层摄影; WBC: 白细胞计数; NEUT: 中性粒细胞绝对值; LYMPH: 淋巴细胞计数; NLR: 中性粒细胞/淋巴细胞比值; PLT: 血小板计数; HGB: 血红蛋白; IL-6: 白细胞介素-6; CRP: C 反应蛋白; PCT: 降钙素原; LDH: 乳酸脱氢酶; TB: 总胆红素; DB: 直接胆红素; CK: 肌酸激酶; Cr: 肌酐

表 5 COVID-19 患者重症化进展的风险因素分析

因素	β 值	<i>s_e</i>	Wald χ^2	P 值	OR (95%CI)
男性	0.770	0.319	5.82	0.016	2.159 (1.155~4.037)
≥60 岁	0.831	0.311	7.14	0.008	2.295 (1.247~4.221)
发病至入院的时间 ≥4 d	0.623	0.327	3.64	0.056	1.865 (0.983~3.536)
发病至抗病毒的时间 ≥4 d	0.648	0.328	3.92	0.048	1.912 (1.006~3.635)
最高体温 ≥38 °C	1.034	0.323	10.22	0.001	2.811 (1.492~5.298)
合并有疾病史	0.903	0.320	7.97	0.005	2.467 (1.318~4.617)
氧合指数 ≤ 350	0.977	0.374	6.82	0.009	2.657 (1.276~5.533)
LYMPH ≥ 10 ⁹ /L	-0.857	0.329	6.80	0.009	0.424 (0.223~0.808)
NLR ≥ 2.5	-0.027	0.442	0	0.951	0.973 (0.410~2.313)
IL-6 ≥ 24 pg/mL	1.889	0.431	19.20	<0.001	6.611 (2.840~15.388)
CRP ≥ 25 mg/L	1.507	0.334	20.32	<0.001	4.514 (2.344~8.694)
PCT ≥ 0.06 ng/mL	1.277	0.335	14.50	<0.001	3.585 (1.858~6.917)
LDH ≥ 250 U/L	0.499	0.318	2.46	0.117	1.647 (0.883~3.071)
ALT ≥ 24 U/L	0.397	0.314	1.60	0.206	1.487 (0.804~2.750)
AST ≥ 30 U/L	0.662	0.316	4.39	0.036	1.939 (1.044~3.603)
Cr ≥ 70 $\mu\text{mol/L}$	0.655	0.316	4.31	0.038	1.925 (1.037~3.574)
D-二聚体 ≥ 0.5 $\mu\text{g/mL}$	1.319	0.338	15.20	<0.001	3.739 (1.927~7.257)

注: COVID-19: 新型冠状病毒感染; LYMPH: 淋巴细胞计数; NLR: 中性粒细胞/淋巴细胞比值; IL-6: 白细胞介素-6; CRP: C 反应蛋白; PCT: 降钙素原; LDH: 乳酸脱氢酶; Cr: 肌酐



注:MAATI 为男性、年龄、发病至抗病毒的时间、最高体温和 IL-6 的组合缩写;COVID-19:新型冠状病毒感染;ROC:受试者工作特征;AUC:曲线下面积

图 1 MAATI 预测 COVID-19 患者重症化进展的 ROC 分析

性别是疾病严重程度进展的危险因素^[9-10],男性发生重症和死亡的风险高于女性^[9],这可能与不同性别的免疫应答差异有关^[11]。发热和咳嗽是 COVID-19 患者的主要临床症状,除了呼吸道症状外,本研究中也有一部分患者会出现一些胃肠道症状如腹泻和呕吐,值得重视。有研究显示 COVID-19 患者中腹泻的发生率为 2%~49.5%,腹泻扰乱了肠道菌群的平衡,导致病情更为严重,预后更差^[12]。

进一步比较实验室结果,发现重型和危重型组的 LYMPH 和氧合指数下降,表明他们体内大量免疫细胞被消耗,免疫功能受到抑制,存在呼吸功能障碍。有研究显示,LYMPH 的减少可作为评估疾病严重程度的重要指标^[13]。重型和危重型患者升高的 NLR、IL-6、CRP 和 PCT 水平可能与病毒入侵引起的细胞因子风暴有关^[14],病毒感染和随后的肺及其他靶器官损伤可导致免疫细胞产生促炎细胞因子。LDH、AST、ALT、CK、Cr 和 D-二聚体水平的升高也表明这些患者存在多种器质性功能障碍,可能与预后不良相关^[15]。这些结果表明应警惕实验室检查结果的异常与疾病严重程度的相关性,及时阻止疾病的进一步发展。

此外,本研究结果表明危重型和重型患者的病毒核酸阳性时间明显长于轻症患者,这可能与前者

的年龄更高,免疫力更差,清除病毒所需的时间更长有关,先前研究已证实老年患者清除病毒的时间明显长于年轻患者^[16]。

在治疗方面,重型和危重型患者在住院期间更容易出现其他并发症,尤其是危重型组。重型和危重型患者从发病至接受抗病毒治疗的时间更长,病毒核酸阳性时间也更长,表明开始抗病毒治疗的时间越晚可能会导致普通患者的病情恶化,增加治愈难度,与之前的研究结果类似^[17-18]。本研究入组患者当时主要采用 IFN- α 、洛匹那韦和利托那韦片进行抗病毒治疗,少数使用了阿比多尔、利巴韦林和氯喹。多证据表明此前使用的这些抗病毒药物对 COVID-19 疗效并不明显,因此在新版诊疗指南中不再推荐。本研究中绝大多数的重型和危重型患者使用了皮质类固醇和免疫球蛋白进行辅助治疗。以往的研究表明接受皮质类固醇治疗对死亡率没有影响,反而会延迟流感和中东呼吸综合征患者的病毒清除时间^[19],目前皮质类固醇对 COVID-19 患者的影响仍有待评估。

本研究进一步根据患者疾病程度有无进展进行分组分析,发现男性、年龄、发病至抗病毒的时间、最高体温、IL-6 水平与 COVID-19 重症进展的发生风险正向相关,原因可能如下:(1)性别免疫反应的差异导致男性更容易进展为重症^[11];(2)高龄患者合并较多的基础疾病及具有较弱的免疫力^[10];(3)发病至抗病毒的时间越长,越容易导致患者病情的恶化继而向重症进展^[19];(4)最高体温可能与疾病严重程度相关^[7];(5)IL-6 水平是指示细胞因子风暴的重要指标,也是疾病由轻症转为重症的重要原因,已有相关研究评估 IL-6 受体阻断剂在 COVID-19 中的有效性和安全性^[20]。本研究构建的“MAATI”模型用于预测重症化发生风险的 AUC 值为 0.800,具有较高的特异性和阳性预测值,表明该模型在排除重型患者方面具有较好的作用。“MAATI”包含的指标来自临床特征和实验室检查参数,结果相对容易获得且计算简便,具有临床实用性。有研究发现通过临床参数建立预测重症化进展的模型具有良好的诊断效力^[19,21]。

本研究局限性在于:不同临床分型的患者样本量并不均衡,危重型样本量相对较少;部分患者的数据不完整,导致用于建模的数据减少,因此可能排除了一些有效的预测因素;该模型未进行外部验证,有待确认其临床实用性价值。

综上,本文分析 COVID-19 不同临床分型患者的临床特征、实验室检查结果和治疗情况,发现男性、年龄、发病至抗病毒的时间、最高体温、合并病史、氧合指数、LYMPH、IL-6、CRP、PCT、AST、Cr、D-二聚体是 COVID-19 重症化进展的危险因素,由男性、年龄、发病至抗病毒的时间、最高体温和 IL-6 五个因素构建的 COVID-19 重症化进展的预测模型具有较好的诊断性能。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 邹容容、陈凤:统计分析、论文撰写、文献查阅、数据分析与整理;王君:数据收集与整理;袁静:指导论文修改、行政支持

参 考 文 献

- [1] Douda L, Hasnat H, Schwank J, et al. Predictors of intensive care unit admissions in patients presenting with coronavirus disease 2019[J]. *Avicenna J Med*, 2024, 14(1): 45-53. DOI: 10.1055/s-0043-1778068.
- [2] Fragkou PC, Karagiannis SP, Dimopoulou D, et al. Intensive care unit mortality trends during the first two years of the COVID-19 pandemic in Greece: A multi-center retrospective study[J]. *Viruses*, 2024, 16(4): 488. DOI: 10.3390/v16040488.
- [3] Wei S, Xiaqin W, Liwei L, et al. Analysis of risk factors for death in the coronavirus disease 2019 (COVID-19) population: Data analysis from a large general hospital in Anhui, China[J]. *Cureus*, 2024, 16(5): e60069. DOI: 10.7759/cureus.60069.
- [4] Shastri M, Vekaria R, Raval DM, et al. Clinical profile and outcome of critically-ill hospitalized COVID-19 patients aged 18-50 years: A limited resource setting perspective[J]. *J Assoc Physicians India*, 2023, 71(12): 24-27. DOI: 10.59556/japi.71.0354.
- [5] Gan Y, Zhang G, Sun H, et al. Clinical characteristics and risk factors for bacterial co-infections in COVID-19 patients: A retrospective study[J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2024, 38: 6-11. DOI: 10.1016/j.jgar.2024.04.007.
- [6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)[J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2023, 50(1): 1-7. DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20230106-00004.
- [7] Cha HJ, Hong C. New insight of square stepping exercise in immune fine-tuning for anticipating emerging pandemics [J]. *Anim Cells Syst (Seoul)*, 2024, 28(1): 251-260. DOI: 10.1080/19768354.2024.2350157.
- [8] Uchiyama S, Sakata T, Tharakan S, et al. Body temperature as a predictor of mortality in COVID-19[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 13354. DOI: 10.1038/s41598-023-40414-z.
- [9] Jahagirdar PB, Vaishnav K, Sarathy NA, et al. Correlation of age, gender, ABO blood group and Rh factor in COVID-19 infection: A cross-sectional study in Udaipur, Rajasthan, India [J]. *Cureus*, 2024, 16(4): e57798. DOI: 10.7759/cureus.57798.
- [10] Nezhadmoghadam F, Tamez-Peña JG, Martinez-Ledesma E. Exploring the intersection of obesity and gender in COVID-19 outcomes in hospitalized Mexican patients: A comparative analysis of risk profiles using unsupervised machine learning[J]. *Front Public Health*, 2024, 12: 1337432. DOI: 10.3389/fpubh.2024.1337432.
- [11] Peckham H, de Gruijter NM, Raine C, et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ICU admission[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 6317. DOI: 10.1038/s41467-020-19741-6.
- [12] Wang F, Zheng S, Zheng C, et al. Attaching clinical significance to COVID-19-associated diarrhea[J]. *Life Sci*, 2020, 260: 118312. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118312.
- [13] 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. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- [14] Zanza C, Romenskaya T, Manetti AC, et al. Cytokine storm in COVID-19: Immunopathogenesis and therapy[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2022, 58(2): 144. DOI: 10.3390/medicina58020144.
- [15] Abdel Moneim A, Radwan MA, Yousef AI. COVID-19 and cardiovascular disease: Manifestations, pathophysiology, vaccination, and long-term implication[J]. *Curr Med Res Opin*, 2022, 38(7): 1071-1079. DOI: 10.1080/03007995.2022.2078081.
- [16] Ueno A, Kawasuji H, Miyajima Y, et al. Prolonged viral clearance of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in the older aged population[J]. *J Infect Chemother*, 2021, 27(7): 1119-1121. DOI: 10.1016/j.jiac.2021.03.007.
- [17] Alexander PE, Armstrong R, Fareed G, et al. Early multidrug treatment of SARS-CoV-2 infection (COVID-19) and reduced mortality among nursing home (or outpatient/ambulatory) residents [J]. *Med Hypotheses*, 2021, 153: 110622. DOI: 10.1016/j.mehy.2021.110622.
- [18] Bruno G, Giotta M, Perelli S, et al. Early access to oral antivirals in high-risk outpatients: Good weapons to fight COVID-19 [J]. *Viruses*, 2022, 14(11): 2514. DOI: 10.3390/v14112514.
- [19] Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197(6): 757-767. DOI: 10.1164/rccm.201706-11720C.
- [20] Villaescusa L, Zaragoza F, Gayo-Abeira I, et al. A new approach to the management of COVID-19. Antagonists of IL-6: Siltuximab [J]. *Adv Ther*, 2022, 39(3): 1126-1148. DOI: 10.1007/s12325-022-02042-3.
- [21] Li Z, Jiang N, Li X, et al. Two novel nomograms based on inflammatory cytokines or lymphocyte subsets to differentially diagnose severe or critical and non-severe COVID-19[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(14): 17961-17977. DOI: 10.18632/aging.203307.