DOI:10.16016/j.1000-5404.202002143

重庆市某医院89例新型冠状病毒肺炎患者的临床特征分析

黄澄澄[1],庞 科[2],高红丽[3] 402160 重庆,重庆医科大学附属永川医院:老年病科[1],老年病科及新冠病房[2],超声科[3]

[摘要] **目的** 分析重庆医科大学附属永川医院收治的89例新型冠状病毒肺炎患者的临床特征。**方法** 回顾性分析2020年1月22日至2020年2月17日重庆医科大学附属永川医院收治的89例新型冠状病毒肺炎患者的流行病学资料、临床症状及实验室检查结果。**结果** 发热和咳嗽为COVID-19的主要症状,但仍有6例无症状携带者;重型组的淋巴细胞绝对值、淋巴细胞百分比、$CD3^+$细胞计数、$CD4^+$细胞计数、$CD8^+$细胞计数明显低于普通组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。重型组的C反应蛋白及IL-6水平明显高于普通组及轻症组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。病情严重程度与年龄、患2型糖尿病、C反应蛋白水平、IL-6水平呈正相关,而与淋巴细胞、$CD3^+$细胞、$CD4^+$细胞及$CD8^+$细胞计数呈负相关。多因素Logistic回归分析提示,C反应蛋白升高及$CD8^+$细胞计数降低是重症COVID-19的独立影响因素。**结论** 新型冠状病毒肺炎发热咳嗽为主要症状,C反应蛋白及CD8细胞计数对病情评估有帮助,免疫功能与病情严重程度密切相关。

[关键词] 新型冠状病毒肺炎;临床特征;T淋巴细胞;C反应蛋白;白介素6
[中图法分类号] R181.32; R373.1; R563.19 [文献标志码] A

Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in a Chongqing hospital: analysis of 89 cases

HUANG Chengcheng[1], PANG Ke[2], GAO Hongli[3] [1]Department of Geriatrics, [2]Ward of Geriatrics and Novel Coronavirus Pneumonia, [3]Department of Ultrasonography, Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 402160, China

[**Abstract**] **Objective** To analyze the clinical characteristics of 89 cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University. **Methods** The epidemiological data, clinical symptoms and results of laboratory tests of 89 COVID-19 patients admitted in our hospital from January 22 to February 17 2020 were collected and retrospectively analyzed. **Results** Fever and cough were the main symptoms of COVID-19, but there were 6 asymptomatic carriers in the cohort. The severe group had significantly lower lymphocyte absolute value, lymphocyte percentage, and the counts of $CD3^+$, $CD4^+$ and $CD8^+$ cells when compared with the ordinary group ($P<0.05$). The severe group also had obviously high levels of C-reactive protein and IL-6 than the ordinary and mild groups ($P<0.05$). The severity of the disease was positively correlated with age, type 2 diabetes, C-reactive protein and IL-6 levels, and negatively correlated with the counts of lymphocytes, $CD3^+$, $CD4^+$ and $CD8^+$ cells. Multivariate Logistic regression analysis indicated that increased C-reactive protein and decreased $CD8^+$ cell count were independent factors for the severity of the condition. **Conclusion** Fever and cough are the main symptoms of COVID-19. C-reactive protein and $CD8^+$ cell count are helpful for the assessment of the disease, and immune function is closely related to the severity of the disease.

[**Key words**] coronavirus disease 2019; clinical characteristics; T lymphocyte; C-reactive protein; interleukin 6

Supported by the Emergency Research Project for COVID-19 Prevention and Control of Chongqing Yongchuan Bureau of Science and Technology (YCSTC2020nb0209). Corresponding author: PANG Ke, E-mail: 21081882@qq.com

[基金项目] 重庆市永川区科技局新型冠状病毒肺炎应急项目(YCSTC2020nb0209)
[通信作者] 庞 科, E-mail: 21081882@qq.com

2019 年 12 月新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)在武汉暴发,并在全国范围内迅速蔓延[1]。截至 2020 年 2 月 17 日,全国已有 72 436 名确诊病例。新型冠状病毒肺炎潜伏期较长,且潜伏期也具备较强传染性,人群普遍易感。虽目前报道死亡率不高,但发病患者基数过大,这对疫情防控及医疗系统救治工作带来巨大挑战。

重庆市地理位置与湖北省毗邻,两省的人员流动较大。截至 2020 年 2 月 17 日,重庆地区新型冠状病毒肺炎确诊患者数量位居全国第 9 位,故针对这些确诊患者的病情分析对指导我们有效预防和治疗此疾病至关重要。重庆医科大学附属永川医院承担了永川地区及周边 7 个区县的新型冠状病毒肺炎患者的救治工作。到目前为止,我院已接诊新型冠状病毒患者 89 例。本研究对我院收治的新型冠状病毒肺炎患者的流行病学特点做一分析。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2020 年 1 月 22 日至 2020 年 2 月 17 日重庆医科大学附属永川医院感染隔离病房收治的,符合《新型冠状病毒肺炎诊疗方案试行第五版》[2]诊断标准确诊的轻型、普通型、重型及危重型患者 89 例。

1.2 研究方法

调查患者病情严重程度的分布、性别、年龄、疫区居住史或接触疫区人员病史,有无原发性高血压、冠心病、2 型糖尿病等慢性病情况,发病时的症状(包括呼吸道、消化道、神经系统等方面症状),接触疫区或来自疫区人员到发病时间,是否存在家族聚集性发病,入院后第 1 次的白细胞计数、淋巴细胞计数、淋巴细胞百分比、C 反应蛋白、红细胞沉降率、淋巴细胞亚群、AST、ALT、肌酐、尿素氮、LDH、CK、CK-MB、IL-6 及胸部 CT 表现。并分析病情严重程度是否与性别、年龄、有无基础疾病、白细胞计数、淋巴细胞计数、淋巴细胞百分比、C 反应蛋白、红细胞沉降率、淋巴细胞亚群、AST、ALT、肌酐、尿素氮、LDH、CK、CK-MB、IL-6 等相关,并将相关的指标与病情严重程度进行多因素 Logistic 回归分析。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析,计数资料使用率或构成比(%)表示,使用 χ^2 检验进行多组之间的比较,必要时使用连续性校正公式或 Fisher 精确检验计算 χ^2 值;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,方差分析用于多组间比较,并进行两两比较;不符合正态分布数据使用非参数检验,相关性分析采用 Spearman 相关法分析,危险因素分析采用多因素 Logistic 回归分析。检验水准 $\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 病例来源及流行病学资料

截至 2020 年 2 月 17 日,我院一共收治 89 名新型冠状病毒肺炎患者,包括:合川区 22 人,潼南区 18 人,大足区 14 人,铜梁区 9 人,荣昌区 9 人,璧山区 8 人,永川区 5 人,江津区 4 人。年龄为(48.2±17.9)岁,男性(52 人)所占比例(58.4%)高于女性(37 人)所占比例(41.6%),居住于湖北或经过湖北的患者为第 1 代病例,为 34 人,占比 38.2%;接触来自湖北人员的患者为第 2 代病例,为 52 人,占比 58.4%,仍有 3 人无疫区居住、停留史及病患接触史。接触疫区或来自疫区人员到发病时间(6.8±3.7) d,最长约 20 d,最短约 1 d,中位数 6 d。

2.2 病例病情分型情况

病情严重程度中,普通型(84.3%)占大多数,其余依次为重型(11.2%)、轻型(3.4%)、危重型(1.1%)。目前可追溯到住院患者中的≥2 人的家族聚集性发病的家庭 15 个,共 60 人,占比 67.4%,其中感染人数最多的家庭为 16 人,发现无症状病毒携带者(核酸检测阳性)6 人,其中 1 人为感染人数最多家庭成员之一。

2.3 病例主要症状及临床指标

COVID-19 患者仍以咳嗽(66.3%)、发热(58.4%)为主要症状,其次症状为咳痰(23.6%)、气促(13.5%)、腹痛腹泻(9.0%)、头昏头痛(9.0%)、纳差(4.5%)、恶心呕吐(3.4%)、胸闷胸痛(3.4%)。

随着病情严重程度加重,患者年龄逐渐增大,3 组年龄比较,差异具有统计学意义($P=0.00$)。两两比较,仅发现轻型组与重型组,普通组与重型组差异有统计学意义($P=0.01$,$P=0.00$)。2 型糖尿病患病率在 3 组中有明显差异;高血压和冠心病患病率 3 组比较,差异无统计学意义(表 1)。

表 1 不同病情严重程度患者中各个临床指标的差异

组别	*n*	年龄/岁	2 型糖尿病患病率/%	淋巴细胞/$10^9 \cdot L^{-1}$	淋巴细胞百分比/%	C 反应蛋白/$mg \cdot L^{-1}$	IL-6/$pg \cdot mL^{-1}$	$CD3^+$/个·μL^{-1}	$CD4^+$/个·μL^{-1}	$CD8^+$/个·μL^{-1}
轻型	3	35.3±22.0	0	1.09±0.76	20.93±2.90	8.33±5.38	14.24±9.23	746.00±410.54	444.67±262.41	276.33±132.02
普通型	75	46.3±16.5	2.67	1.31±0.58	24.76±9.19	14.63±21.32	10.08±13.47	912.96±486.77	527.41±281.58	350.73±200.15
重型以上	11	64.3±18.6[ab]	36.36[ab]	0.70±0.40[b]	16.95±11.54[b]	46.95±28.52[ab]	34.69±28.07[ab]	393.55±255.91[b]	253.27±169.56[b]	147.64±90.42[b]

a:$P<0.05$,与轻型比较;b:$P<0.05$,与普通型比较

2.4 不同分型病例主要实验室指标及影像学特征

外周血白细胞总数、肌酐、尿素氮、ALT、AST、LDH、CK、CK-MB、红细胞沉降率、$CD3^+$细胞百分比、$CD4^+$细胞百分比、$CD3^+/CD4^+$比值、$CD8^+$细胞百分比、NK 细胞计数、NK 细胞百分比、B 淋巴细胞计数及 B 淋巴细胞百分比在各个组比较差异无统计学意义。重型组的淋巴细胞计数、淋巴细胞百分比、$CD3^+$细胞计数、$CD4^+$细胞计数、$CD8^+$细胞计数明显低于普通组,重型组的 C 反应蛋白及 IL-6 水平明显高于普通组及轻型组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。所有指标在轻型组与普通组之间比较差异无统计学意义(表 1)。

80 例患者(91%)的胸部 CT 提示双肺呈现多发小斑片影,或多发磨玻璃影、浸润影,符合病毒性肺炎胸部影像学特征。

2.5 病情严重程度与主要临床指标的相关性

相关性分析发现病情严重程度与年龄、患 2 型糖尿病、C 反应蛋白、IL-6 水平呈正相关,而与淋巴细胞计数、$CD3^+$细胞计数、$CD4^+$细胞计数及 $CD8^+$细胞计数呈负相关,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 COVID-19 患者病情严重程度与各个临床指标的相关性

指标	*r* 值	*P* 值
年龄	0.35	0.00
2 型糖尿病	0.40	0.00
C 反应蛋白	0.37	0.00
IL-6	0.26	0.02
$CD3^+$细胞计数	−0.31	0.00
淋巴细胞计数	−0.31	0.01
$CD4^+$细胞计数	−0.34	0.00
$CD8^+$细胞计数	−0.29	0.01

将患者是否为重症作为因变量,将上述分析中有意义的因素作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果提示 C 反应蛋白升高、$CD8^+$细胞计数降低为反映重症 COVID-19 的独立影响因素(*OR* 分别为 4.456、0.177,$P<0.05$)。

3 讨论

世界卫生组织(WHO)命名新型冠状病毒为 SARS-CoV2,由其引发的疾病称为 2019 冠状病毒病(COVID-19)。张永振团队通过对新型冠状病毒肺炎患者支气管肺泡灌洗液样本的 RNA 测序鉴定出了一种来自冠状病毒科的新型 RNA 病毒,该病毒与一组 SARS 样冠状病毒(*Betacoronavirus* 属,*Sarbecovirus* 亚属)最为相似(89.1%核苷酸相似性)[3]。

我们发现,发热、干咳症状仍为 COVID-19 患者的主要症状,呼吸困难症状所占比例不高。少部分人表现为消化道症状,如腹痛、腹泻、呕吐等。极少部分人表现为神经系统症状,如头昏、头痛。其中值得注意的是有 6 位患者为带菌者,并未表现出任何症状,但其中 5 位患者胸部 CT 已发现明显典型的双肺胸膜下磨玻璃改变,1 位患者无胸部 CT 异常,仅核酸检测为阳性。住院 COVID-19 患者中,约有 15 个家庭出现聚集性发病,特别是有 1 个家庭感染人数达 16 人,在这个家庭中就发现 1 例无症状病毒携带者。家庭预防是防控的主要途径,故需警惕家庭内此类无症状病毒携带者,家庭内一旦发现疑似患者,应立即集中隔离及管理,居家隔离方案不推荐[4]。有条件情况下,所有有接触史或者有疫区生活史的人群应完善胸部 CT[5] 及核酸检测。病情的严重程度与患者的年龄及患 2 型糖尿病有关,需警惕高龄患者特别是有 2 型糖尿病基础的患者发生感染及发展成为重症的可能。

成熟的 T 淋巴细胞均表达 $CD3^+$,病毒感染宿主后募集 $CD3^+$细胞,$CD3^+$细胞分为 $CD4^+$T 和 $CD8^+$T 细胞两个亚群,$CD4^+$中的 Th1 细胞亚群分泌 IL-2、TNF、INF-γ,增强巨噬细胞吞噬能力,而 Th2 细胞亚群促进 B 细胞激活与分化并产生抗体,介导体液免疫反应;$CD8^+$细胞也能产生 IL-2、IFN-γ、TNF 等细胞因子发挥重要作用,被 APC 提呈的抗原激活的 MHC-1 限制性 $CD8^+$T 细胞分化成细胞毒 T 细胞(cytotoxic T cells,CTLs)[6],CTLs 能够分泌穿孔素酶、颗粒溶素等直接杀伤靶细胞,也能通过 Fas/Fasl 途径直接杀伤靶细胞

及诱导靶细胞凋亡,限制自身的免疫反应[7]。可见 $CD4^+$和 $CD8^+$细胞在控制病毒感染和清除病毒方面起到关键作用。陈威巍等[8]发现甲流患者的淋巴细胞、$CD3^+$T 细胞、$CD4^+$ T 细胞、$CD8^+$ T 细胞在急性期明显下降,且淋巴细胞计数低于流感阴性患者。ZHAO 等[9]进一步分析甲流患者的淋巴细胞水平和 $CD4^+$T 细胞水平与疾病严重程度密切相关。我们发现,新型冠状病毒肺炎患者中淋巴细胞计数,淋巴细胞百分比,$CD3^+$、$CD4^+$和 CD8 细胞计数均明显下降,且与患者病情严重程度呈负相关。进一步行 Logistic 回归分析,发现 $CD8^+$细胞计数降低是病情严重的独立影响因素,提示新型冠状病毒感染后,T 淋巴细胞功能被抑制,且主要可能与 $CD8^+$细胞功能抑制相关,导致机体免疫功能降低,病情可能更易进展成重症,故在治疗过程中改善免疫功能至关重要。

C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)是一种急性期反应物,在多种炎症刺激下循环增加。CRP 可能有助于区分细菌性和呼吸道合胞病毒相关性肺炎[10]。但也有学者认为 CRP 水平不适用于定义感染类型[10]。IL-6 作为病毒感染后单核巨噬细胞释放的炎症因子,一种内源性致热原,可作用于体温调节中枢,引起发热,并可刺激内皮细胞和白细胞释放 NO 或氧自由基等,导致肺组织器官损伤。我们发现,COVID-19 患者外周血中 CRP 及 IL-6 水平明显升高,且随着病情加重均有升高趋势,Logistic 回归分析显示 CRP 升高是病情严重独立影响因子,提示患者肺部损伤与炎症因子释放密切相关,故抑制炎症因子的释放可能是治疗 COVID-19 的一个重要方向,值得深入研究。

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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.
Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team of Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China[J]. Chin J Epidemiol, 2020, 41(2): 145-151. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.

[2] 国家卫生健康委. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)[J]. 中国中西医结合杂志,2020: 1-3. DOI: 10.7661/j.cjim.20200202.064.
National Health Commission. Diagnosis and treatment of pneumonia caused by new coronavirus infection (trial version 5)[J]. Chin J Integr Trad West Med, 2020: 1-3. DOI: 10.7661/j.cjim.20200202.064.

[3] WU F, ZHAO S, YU B, *et al*. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China[J]. Nature, 2020,579(7798): 1-8. DOI:10.1038/s41586-020-2008-3.

[4] 中华医学会儿科学分会, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童 2019 新型冠状病毒感染的诊断与防治建议(试行第一版)[J]. 中华儿科杂志,2020,58(3): 169-174. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.03.001.
Branch of Pediatrics of Chinese Medical Association. Recommendations for the diagnosis, prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection in children (first interim edition)[J]. Chin J Pediatr, 2020,58(3): 169-174. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.03.001.

[5] 杜永浩,金晨望,杨健,等. 家庭聚集性早期新型冠状病毒肺炎的临床与 CT 表现初步探讨[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2020, 41(2): 215.
DU Y H, JIN C W, YANG J, *et al*. Preliminary study of clinical and CT manifestations of family-associated early new-type coronavirus pneumonia [J]. J Xi'an Jiaotong Univ (Med Edition), 2020, 41(2): 215.

[6] PREGLEJ T, HAMMINGER P, LUU M, *et al*. Histone deacetylases 1 and 2 restrain $CD4^+$ cytotoxic T lymphocyte differentiation[J]. JCI Insight, 2020, 5(4): 133393. DOI: 10.1172/jci.insight.133393.

[7] STENGER S, HANSON D A, TEITELBAUM R, *et al*. An antimicrobial activity of cytolytic T cells mediated by granulysin[J]. Science, 1998, 282(5386): 121-125. DOI: 10.1126/science.282.5386.121.

[8] 陈威巍, 谢杨新, 张云辉, 等. 甲型 H1N1 流感患者外周血白细胞和淋巴细胞亚群变化分析[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2010, 24(5): 331-333. DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-9279.2010.05.004.
CHEN W W, XIE Y X, ZHANG Y H, *et al*. Changes and analysis of peripheral white blood cells and lymphocyte subsets for patients with pandemic influenza A virus (H1N1) infection[J]. Chin J Exp Clin Virol, 2010, 24(5): 331-333. DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-9279.2010.05.004.

[9] ZHAO Y, ZHANG Y H, DENNEY L, *et al*. High levels of virus-specific $CD4^+$ T cells predict severe pandemic influenza A virus infection[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 186(12): 1292-1297. DOI:10.1164/rccm.201207-1245OC.

[10] HIGDON M M, LE T, O'BRIEN K L, *et al*. Association of C-reactive protein with bacterial and respiratory syncytial virus-associated pneumonia among children aged 5 years in the PERCH study[J]. Clin Infect Dis, 2017, 64(suppl_3): S378-S386. DOI:10.1093/cid/cix150.

(**收稿**:2020-02-20;**修回**:2020-03-07)
(编辑 邓强庭)