

中国武汉地区 2019 新型冠状病毒肺炎 138 例住院患者临床特征分析

Dawei Wang, 医学博士; Bo Hu, 医学博士; Chang Hu, 医学博士; Fangfang Zhu, 医学博士; Xing Liu, 医学博士; Jing Zhang, 医学博士; Binbin Wang, 医学博士; Hui Xiang, 医学博士; Zhenshun Cheng, 医学博士; Yong Xiong, 医学博士; Yan Zhao, 医学博士; Yirong Li, 医学博士; Xinghuan Wang, 医学博士; Zhiyong Peng, 医学博士

重要性 2019 年 12 月, 中国武汉新型爆发了感染性冠状病毒 (2019-nCoV) 肺炎 (NCIP)。病例数迅速增加, 但受累患者的临床特征相关信息有限。

目的 描述 NCIP 的流行病学和临床特征。

设计、设置和参加者 回顾性、单中心病例系列研究, 纳入 2020 年 1 月 1 日至 1 月 28 日在中国武汉武汉大学中南医院连续住院的 138 例确诊为 NCIP 的患者; 最终随访日期为 2020 年 2 月 3 日。

暴露 确证的 NCIP。

主要结局和指标 收集并分析流行病学、人口统计学、临床、实验室、放射学和治疗数据。比较了重症患者与非重症患者的结局。如果同一病房中的医护人员或住院患者发生群体感染, 且可以追踪到可能的感染源, 则怀疑为与医院有关的传播。

结果 在 138 例 NCIP 住院患者中, 中位年龄 56 岁 (四分位距 42-68 岁; 范围 22-92 岁), 75 例 (54.3%) 为男性。基于受影响的医护人员 (40 例 [29%]) 和住院患者 (17 例 [12.3%]), 推测感染机制为医院相关传播。常见症状包括发热 (136 [98.6%])、疲乏 (96 [69.6%]) 和干咳 (82 [59.4%])。97 例患者 (70.3%) 发生淋巴细胞减少症 (淋巴细胞计数, $0.8 \times 10^9/L$ [四分位距 [IQR], 0.6-1.1]), 80 例患者 (58%) 凝血酶原时间延长 (13.0 秒 [IQR, 12.3-13.7]), 55 例患者 (39.9%) 乳酸脱氢酶升高 (261 U/L [IQR, 182-403])。胸部计算机断层扫描显示所有患者的双侧肺部片状阴影或毛玻璃样阴影。大多数患者接受抗病毒治疗 (奥司他韦, 124 例 [89.9%]), 许多患者接受抗菌治疗 (莫西沙星, 89 例 [64.4%]; 头孢曲松, 34 例 [24.6%]; 阿奇霉素, 25 例 [18.1%]) 和糖皮质激素治疗 (62 例 [44.9%])。36 例患者 (26.1%) 因并发症转至重症监护室 (ICU), 包括急性呼吸窘迫综合征 (22 例 [61.1%])、心律失常 (16 例 [44.4%]) 和休克 (11 例 [30.6%])。从首次出现症状至呼吸困难的中位时间为 5.0 天, 至入院的中位时间为 7.0 天, 至 ARDS 的中位时间为 8.0 天。与未在 ICU 接受治疗的患者 ($n = 102$) 相比, 在 ICU 接受治疗的患者 ($n = 36$) 年龄较大 (中位年龄 66 岁与 51 岁), 更可能有基础合并症 (26 例 [72.2%] 与 38 例 [37.3%]), 更可能有呼吸困难 (23 [63.9%] 与 20 例 [19.6%]) 和厌食 (24 例 [66.7%] 与 31 [30.4%])。在 ICU 的 36 例病例中, 4 例 (11.1%) 接受高流量氧疗, 15 例 (41.7%) 接受无创通气, 17 例 (47.2%) 接受有创通气 (4 例转为体外膜肺氧合治疗)。截止 2 月 3 日, 47 例 (34.1%) 出院, 6 例死亡 (总死亡率 4.3%), 其余患者仍在住院。在出院存活的患者 ($n = 47$) 中, 中位住院时间为 10 天 (IQR, 7.0-14.0)。

结论与相关性 在中国武汉共纳入了 138 例确诊为 NCIP 的住院患者的该单中心病例系列中, 41% 的患者推测存在 2019-nCoV 医院相关传播, 26% 的患者接受了 ICU 护理, 死亡率为 4.3%。

JAMA. doi:10.1001/jama.2020.1585
于 2020 年 2 月 7 日在线发表。

- + 视点
- + 相关文章
- + 音频

作者单位: 作者单位列于本文末尾。

通讯作者: 彭志勇医学博士 武汉大学中南医院重症医学科, 中国湖北武汉 430071 (Pengzy5@hotmail.com)。

章节编辑: Derek C. Angus, 医学博士, 公共卫生学硕士, 副主编, JAMA (angusdc@upmc.edu)。

2019 年 12 月, 在中国湖北省武汉市发生了爆发了群集性急性呼吸道疾病, 目前称为新型冠状病毒肺炎 (NCIP),¹⁻⁵ 该病已从武汉迅速蔓延到其他地区。截至 2020 年 1 月 31 日, 全国共确认 NCIP 病例 9692 例。国际上已有 24 个国家和 5 个大洲出现病例报告。⁶ 2020 年 1 月 3 日, 2019 年, 在武汉地区一名患者的支气管肺泡灌洗液样本中鉴定出 2019 新型冠状病毒 (2019-nCoV), 并确认为 NCIP 的病因。⁷ 全基因组测序和系统发育分析表明, 2019-nCoV 与人严重急性呼吸综合征 (SARS) 和中东呼吸综合征 (MERS) 相关的 β -冠状病毒不同。⁷ 2019-nCoV 具有冠状病毒家族的典型特征, 并归类于 β -冠状病毒 2b 谱系。2019-nCoV 与冠状病毒非常相似, 据推测, 蝙蝠是主要来源。虽然 2019-nCoV 的来源仍在研究中, 但现有证据表明, 是从华南海鲜批发市场非法销售的野生动物将病毒传播给人类。⁸

Huang et al⁹ 首次报道了 41 例 NCIP 病例, 其中大多数患者有华南海鲜批发市场暴露史。患者的临床表现包括发热、干咳、呼吸困难、肌痛、疲乏、白细胞计数正常或降低和肺炎的放射学证据。严重病例中可能发生器官功能障碍 (例如休克、急性呼吸窘迫综合征 [ARDS]、急性心脏损伤和急性肾损伤) 和死亡。⁹ 随后, Chen 等人⁸ 报告了来自同一医院的 99 例 NCIP 病例的结果, 结果表明 2019-nCoV 感染聚集在密切接触的人类群体内, 有合并症的老年男性受累的可能性更高, 并可能导致 ARDS。然而, 未有报告探究重度和非重度病例之间的临床特征差异。病例报告证实 NCIP 在人与人之间传播。^{10,11} 目前, 针对 NCIP 尚无有效的治疗或疫苗。该病例系列的目的是描述 138 例 NCIP 住院患者的临床特征, 并比较接受重症监护室 (ICU) 护理的重症病例与未接受 ICU 护理的非重症病例。

方法

研究设计和参加者

该病例系列经武汉大学中南医院机构伦理委员会批准 (编号 2020020)。武汉大学中南医院自 2020 年 1 月 1 日至 2020 年 1 月 28 日入组。获得患者的口头同意。位于 NCIP 疫区湖北省武汉市的武汉大学中南医院是主要的三级教学医院之一, 负责政府分配的 NCIP 治疗。入组本研究的所有 NCIP 患者均是根据世界卫生组织中期指南进行诊断。¹² 监测截至随访的最后日期 2020 年 2 月 3 日的临床结局 (即出院、死亡率、住院时间)。

数据采集

由武汉大学中南医院重症医学科研究团队对患者病历进行分析。使用电子病历中的数据表获得流行病学、临床、实验室和放射

要点

问题 中国武汉 2019 新型冠状病毒 (2019-nCoV) 感染性肺炎 (NCIP) 住院患者的临床特征是什么?

结果 在该纳入 138 例 NCIP 患者的单中心病例系列中, 26% 的患者需要入住重症监护室, 4.3% 死亡。之前推断 2019-nCoV 存在人与人之间的医院相关传播, 41% 的患者怀疑存在这种情况。

意义 在中国武汉的该病例系列中, NCIP 常与推测的医院相关传播相关, 26% 的患者需要重症监护室治疗, 死亡率为 4.3%。

学特征以及治疗和结局数据。由经过培训的医生团队审查数据。记录的信息包括人口统计学数据、病史、暴露史、基础合并症、症状、体征、实验室检查结果、胸部计算机断层扫描 (CT) 和治疗措施 (即抗病毒治疗、皮质类固醇治疗、呼吸支持、肾脏替代治疗)。疾病发作日期定义为观察到症状的日期。收集住院期间的症状、体征、实验室检查值、胸部 CT 扫描和治疗措施。ARDS 根据柏林标准进行定义。¹³ 急性肾损伤根据肾脏疾病确定: 改善全球肾脏病预后组织的定义。¹⁴ 如果心脏生物标志物 (例如肌钙蛋白 I) 的血清水平高于第 99 百分位参考值上限或心电图和超声心动图显示新的异常, 则确定存在心脏损伤。⁹ 对于入住 ICU 的患者, 在入住 ICU 当天确定格拉斯哥昏迷量表、序贯性器官衰竭评估以及急性生理学和慢性健康状况评估 II 的评分。记录从发病至入院、呼吸困难、ARDS 和入住 ICU 的时间。

如果同一病房中的医护人员或住院患者在一定时间内发生群体感染, 且可以追踪到可能的感染源, 则怀疑为与医院有关的传播。

nCoV 的实时逆转录聚合酶链反应检测

采集咽拭子样本, 提取疑似 2019-nCoV 感染患者的 2019-nCoV RNA。采集后将咽拭子放入装有 150 μ L 病毒保存液的收集管中, 采用呼吸道样本 RNA 分离试剂盒 (中国武汉中智) 在 2 小时内提取总 RNA。简言之, 将 40 μ L 细胞裂解物转移至收集管中, 然后涡旋振荡 10 秒。在室温下静置 10 分钟后, 将收集管以 1000 rpm/分钟的速度离心 5 分钟。混悬液用于 2019-nCoV RNA 的实时逆转录聚合酶链反应 (RT-PCR) 分析。在实时 RT-PCR 检测过程中, 同时扩增并检测了两个靶基因, 包括开放阅读框 1ab (*ORF1ab*) 和核衣壳蛋白 (N)。靶标 1 (*ORF1ab*): 正向引物 CCCTGTGGGTTTACTACTTAA; 反向引物 ACGATTGTGCATCAGCTGA; 以及探针 5'-VIC-

表 1. 2019-nCoV 感染患者的基线特征

	人数 (百分比)			P值 ^a
	总计 (N = 138)	ICU (n = 36)	非 ICU (n = 102)	
年龄, 中位数 (IQR), 岁	56 (42-68)	66 (57-78)	51 (37-62)	<0.001
性别				
女性	63 (45.7)	14 (38.9)	51 (37-62)	0.34
男性	75 (54.3)	22 (61.1)	53 (52.0)	
华南海鲜批发市场暴露情况	12 (8.7)	5 (13.9)	7 (6.9)	0.30
感染				
住院治疗的患者	17 (12.3)	9 (25.0)	8 (7.8)	0.02
医护人员	40 (29)	1 (2.8)	39 (38.2)	<0.001
合并症	64 (46.4)	26 (72.2)	38 (37.3)	<0.001
高血压	43 (31.2)	21 (58.3)	22 (21.6)	<0.001
心血管疾病	20 (14.5)	9 (25.0)	11 (10.8)	0.04
糖尿病	14 (10.1)	8 (22.2)	6 (5.9)	0.009
恶性肿瘤	10 (7.2)	4 (11.1)	6 (5.9)	0.29
脑血管疾病	7 (5.1)	6 (16.7)	1 (1.0)	0.001
COPD	4 (2.9)	3 (8.3)	1 (1.0)	0.054
慢性肾病	4 (2.9)	2 (5.6)	2 (2.0)	0.28
慢性肝病	4 (2.9)	0	4 (3.9)	0.57
HIV 感染	2 (1.4)	0	2 (2.0)	>0.99
最常见的体征和症状				
发热	136 (98.6)	36 (100)	100 (98.0)	>0.99
疲乏	96 (69.6)	29 (80.6)	67 (65.7)	0.10
干咳	82 (59.4)	21 (58.3)	61 (59.8)	0.88
厌食	55 (39.9)	24 (66.7)	31 (30.4)	<0.001
肌痛	48 (34.8)	12 (33.3)	36 (35.3)	0.83
呼吸困难	43 (31.2)	23 (63.9)	20 (19.6)	<0.001
咳痰	37 (26.8)	8 (22.2)	29 (28.4)	0.35
咽痛	24 (17.4)	12 (33.3)	12 (11.8)	0.003
腹泻	14 (10.1)	6 (16.7)	8 (7.8)	0.20
恶心	14 (10.1)	4 (11.1)	10 (9.8)	>0.99
头晕	13 (9.4)	8 (22.2)	5 (4.9)	0.007
头痛	9 (6.5)	3 (8.3)	6 (5.9)	0.70
呕吐	5 (3.6)	3 (8.3)	2 (2.0)	0.13
腹痛	3 (2.2)	3 (8.3)	0 (0)	0.02
症状发作至, 中位数 (IQR), d				
入院	7.0 (4.0-8.0)	8.0 (4.5-10.0)	6.0 (3.0-7.0)	0.009
呼吸困难	5.0 (1.0-10.0)	6.5 (3.0-10.8)	2.5 (0.0-7.3)	0.02
ARDS	8.0 (6.0-12.0)	8.0 (6.0-12.0)	8.0 (6.3-11.3)	0.97
心率, 中位数 (IQR), bpm	88 (78-97)	89 (81-101)	86 (77-96)	0.14
呼吸率, 中位数 (IQR)	20 (19-21)	20 (16-25)	20 (19-21)	0.57
平均动脉压, 中位数 (IQR), mm Hg	90 (84-97)	91 (78-96)	90 (85-98)	0.33

缩略语: ARDS, 急性呼吸窘迫综合征; bpm, 每分钟心跳次数; COPD, 慢性阻塞性肺疾病; ICU, 重症监护室; IQR, 四分位距; 2019-nCoV, 2019 新型冠状病毒。

^aP值表明 ICU 和非 ICU 患者之间存在差异。P<0.05 被认为具有统计学显著性。

CCGTCTGCGGTATGTGGAAAGTTATGG-BHQ1-3'。靶标 2 (N): 前向引物 GGGGAAGTTCTCCTGCTAGAAT; 反向引物 CAGACATTTTGTCTCAAGCTG; 探针 5' - FAM-TTGCTGCTGCTTGACAGATT-TAMRA-3'。使用 2019-nCoV 核酸检测试剂盒, 按照生产商的方案 (上海伯杰医疗科技有限公司)

进行实时荧光定量 RT-PCR 检测。反应混合物包含 12μL 反应缓冲液、4μL 酶溶液、4μL 探针引物溶液、3μL 焦碳酸二乙酯处理水和 2μL RNA 模板。RT-PCR 分析是在以下条件下进行的: 在 50 °C 下孵育 15 分钟和在 95 °C 下孵育 5 分钟, 在 94 °C 下变性 15 秒, 进行 40 个循环, 在 55 °C 下延伸并收集荧光信号 45 秒。

表 2. 入院时感染 2019-nCoV 患者的实验室检查结果

	正常范围	中位数 (IQR)			P值 ^a
		总计 (N = 138)	ICU (n = 36)	非 ICU (n = 102)	
白细胞计数, × 10 ⁹ /L	3.5-9.5	4.5 (3.3-6.2)	6.6 (3.6-9.8)	4.3 (3.3-5.4)	0.003
中性粒细胞计数, × 10 ⁹ /L	1.8-6.3	3.0 (2.0-4.9)	4.6 (2.6-7.9)	2.7 (1.9-3.9)	<0.001
淋巴细胞计数, × 10 ⁹ /L	1.1-3.2	0.8 (0.6-1.1)	0.8 (0.5-0.9)	0.9 (0.6-1.2)	0.03
单核细胞计数, × 10 ⁹ /L	0.1-0.6	0.4 (0.3-0.5)	0.4 (0.3-0.5)	0.4 (0.3-0.5)	0.96
血小板计数, × 10 ⁹ /L	125-350	163 (123-191)	142 (119-202)	165 (125-188)	0.78
凝血酶原时间, s	9.4-12.5	13.0 (12.3-13.7)	13.2 (12.3-14.5)	12.9 (12.3-13.4)	0.37
活化部分凝血活酶时间 (s)	25.1-36.5	31.4 (29.4-33.5)	30.4 (28.0-33.5)	31.7 (29.6-33.5)	0.09
D-二聚体, mg/L	0-500	203 (121-403)	414 (191-1324)	166 (101-285)	<0.001
肌酸激酶, U/L	<171	92 (56-130)	102 (62-252)	87 (54-121)	0.08
肌酸激酶-同工酶, U/L	<25	14 (10-18)	18 (12-35)	13 (10-14)	<0.001
乳酸脱氢酶, U/L	125-243	261 (182-403)	435 (302-596)	212 (171-291)	<0.001
丙氨酸氨基转移酶, U/L	9-50	24 (16-40)	35 (19-57)	23 (15-36)	0.007
天冬氨酸氨基转移酶, U/L	15-40	31 (24-51)	52 (30-70)	29 (21-38)	<0.001
总胆红素, mmol/L	5-21	9.8 (8.4-14.1)	11.5 (9.6-18.6)	9.3 (8.2-12.8)	0.02
血尿素氮, mmol/L	2.8-7.6	4.4 (3.4-5.8)	5.9 (4.3-9.6)	4.0 (3.1-5.1)	<0.001
肌酐, μmol/L	64-104	72 (60-87)	80 (66-106)	71 (58-84)	0.04
超敏肌钙蛋白 I, pg/mL	<26.2	6.4 (2.8-18.5)	11.0 (5.6-26.4)	5.1 (2.1-9.8)	0.004
降钙素原, ng/mL					
≥0.05, 人数 (百分比)	<0.05	49 (35.5)	27 (75.0)	22 (21.6)	<0.001
双侧斑片影或磨玻璃影分布, 人数 (百分比)	NA	138 (100)	36 (100)	102 (100)	>0.99

缩略语:ICU,重症监护室;IQR,四分位距;MB,肌肉和脑类型;NA,不可用;2019-nCoV,2019新型冠状病毒。SI 转换因子:将丙氨酸氨基转移酶转化为 μkat/L,乘以 0.0167;天冬氨酸氨基转移酶转化为 μkat/L,乘以 0.0167;肌酸激酶转化为 μkat/L,乘以 0.0167;乳酸脱氢酶转化为 μkat/L,乘以 0.0167。

^aP值表明 ICU 和非 ICU 患者之间存在差异。P<0.05 被认为具有统计学显著性。

循环阈值(Ct 值)低于 37 定义为阳性检测结果,Ct 值≥40 定义为阴性检测结果。这些诊断标准基于中国疾病预防控制中心的推荐(http://ivdc.chinacdc.cn/kyjz/202001/t20200121_211337.html)。中等载量定义为 Ct 值为 37 至 <40,需要通过重新检测进行确认。

统计分析

分类变量用频率比率和百分比描述,连续变量用平均值、中位数和四分位距 (IQR) 值描述。当数据呈正态分布时,采用独立组 *t* 检验比较连续变量的平均值;否则,采用 Mann-Whitney 检验。使用广义线性混合模型比较重复测量数据(非正态分布)。分类变量的比例比较采用 χ^2 检验,尽管当数据有限时采用 Fisher 精确检验。使用 SPSS (Social Sciences 统计包) 13.0 版软件 (SPSS Inc) 进行所有统计分析。对于未调整的比较,双侧 α 小于 0.05 被视为具有统计学意

义。尚未对多重比较进行分析,考虑到 I 类错误的可能性,结果应解释为探索性和描述性。

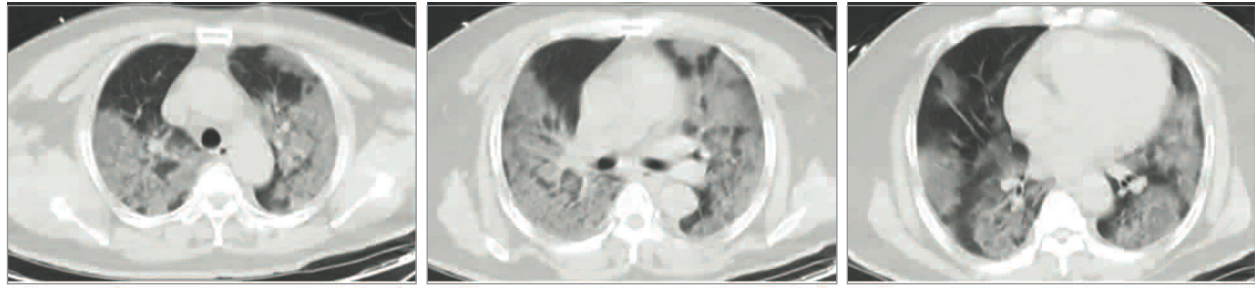
结果

呈现特征

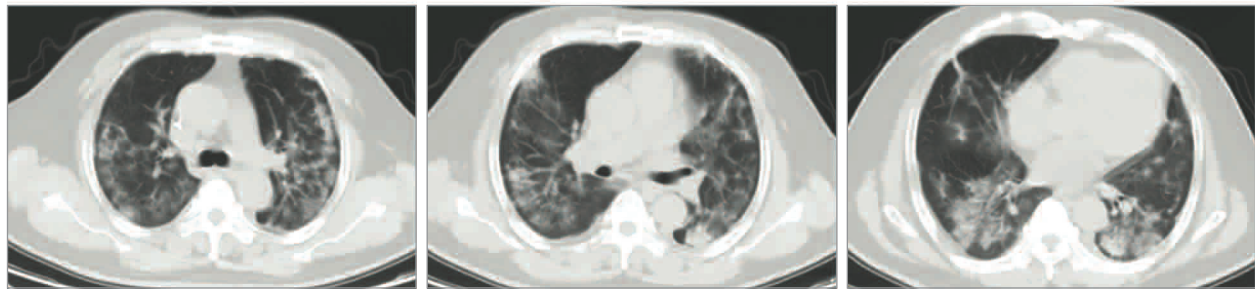
研究人群包括 138 例确诊 NCIP 的住院患者。中位年龄为 56 岁 (IQR, 42-68 岁;范围, 22-92 岁), 75 例 (54.3%) 为男性。在这些患者中, 102 例 (73.9%) 进入隔离病房, 36 例 (26.1%) 因为发生器官功能障碍而进入 ICU (表 1)。从首次出现症状至呼吸困难、入院和 ARDS 的中位持续时间分别为 5 天 (IQR, 1-10)、7 天 (IQR, 4-8)

图 1. 2019 新型冠状病毒 (2019-nCoV) 感染的一名 52 岁患者的胸部计算机断层扫描图像

A 症状发作后第 5 天的计算机断层扫描图像



B 症状发作后第 19 天治疗后的计算机断层扫描图像



A, 2020 年 1 月 7 日获得的胸部计算机断层扫描图像显示, 症状发作后第 5 天双肺毛玻璃样阴影。B, 2020 年 1 月 21 日拍摄的图像显示, 1 月 7 日至 12

日在重症监护室接受体外膜肺氧合治疗治疗后, 双侧毛玻璃样阴影吸收。

和 8 天 (IQR, 6-12) (表 1)。在 138 例患者中, 64 例 (46.4%) 有 1 种或多种并存疾病。高血压 (43[31.2%])、糖尿病 (14[10.1%])、心血管疾病 (20[14.5%]) 和恶性肿瘤 (10[7.2%]) 是最常见的共存疾病。

发病时最常见的症状为发热 (136[98.6%])、疲乏 (96[69.6%])、干咳 (82[59.4%])、肌痛 (48[34.8%]) 和呼吸困难 (43[31.2%])。较少见的症状为头痛、头晕、腹痛、腹泻、恶心和呕吐 (表 1)。共有 14 例患者 (10.1%) 在出现发热和呼吸困难前 1-2 天出现腹泻和恶心。

与未接受 ICU 治疗的患者 ($n=102$) 相比, 需要 ICU 治疗的患者 ($n=36$) 年龄显著更大 (中位年龄 66 岁 [IQR, 57-78] 与 51 岁 [IQR, 37-62]; $P<0.001$), 更可能存在基础合并症, 包括高血压 (21 例 [58.3%] 与 22 例 [21.6%])、糖尿病 (8 例 [22.2%] 与 6 例 [5.9%])、心血管疾病 (9 例 [25.0%] 与 11 例 [10.8%])、和脑血管疾病 (6 例 [16.7%] 与 1 例 [1.0%])。与非 ICU 患者相比, 入住 ICU 的患者更可能报告咽痛、呼吸困难、头晕、腹痛和厌食。

ICU 和非 ICU 患者的生命体征和实验室参数

接受 ICU 护理的患者与未接受 ICU 护理的患者之间心率、呼吸率和平均动脉压无差异。在所有患者入院当天记录这些指标, 然后分为随后入住 ICU 组以及随后未入住 ICU 组。入住 ICU 和未入住 ICU 的患者在实验室检查结果方面存在众多差异 (表 2), 包括白细胞和

表 3. ICU 2019-nCoV 感染患者的疾病严重程度评分和血气分析

	正常范围	中位数 (IQR)
患者人数		36
症状发作至入院 ICU, d	NA	10 (6-12)
自入院的时间至入院 ICU, d	NA	1 (0-3)
Glasgow 昏迷量表评分	NA	15 (9-15)
APACHE II	NA	17 (10-22)
SOFA	NA	5 (3-6)
PH	7.35-7.45	7.43 (7.39-7.47)
乳酸盐, mmol/L	0.5-1.6	1.3 (0.7-2.0)
Pao ₂ , mm Hg	83-108	68 (56-89)
Pao ₂ :Fio ₂ , mm Hg	400-500	136 (103-234)
Paco ₂ , mm Hg	35-48	34 (30-38)

缩略语: APACHE II, 急性生理学和慢性健康状况评分 II; Fio₂, 吸入氧分数; ICU, 重症监护室; IQR, 四分位距; NA, 不可用; 2019-nCoV, 2019 新型冠状病毒; Paco₂, 二氧化碳分压; Pao₂, 氧分压; SOFA, 序贯性器官衰竭评估。

中性粒细胞计数较高, 以及 D-二聚体、肌酸激酶和肌酐水平较高。所有 138 例入组患者均显示胸部 CT 扫描双侧受累 (图 1)。从出现症状至入住 ICU 的中位时间为 10 天 (IQR, 6-12) (表 3)。入住 ICU 当天, 中位 Glasgow 昏迷量表、急性生理学和慢性健康状况评分 II

表 4. 2019-nCoV 感染患者的并发症和治疗

	人数 (百分比)			P值 ^a
	总计 (N = 138)	ICU (n = 36)	非 ICU (n = 102)	
并发症				
休克	12 (8.7)	11 (30.6)	1 (1.0)	<0.001
急性心脏损伤	10 (7.2)	8 (22.2)	2 (2.0)	<0.001
心律失常	23 (16.7)	16 (44.4)	7 (6.9)	<0.001
ARDS	27 (19.6)	22 (61.1)	5 (4.9)	<0.001
AKI	5 (3.6)	3 (8.3)	2 (2.0)	0.11
治疗				
抗病毒治疗	124 (89.9)	34 (94.4)	90 (88.2)	0.36
糖皮质激素治疗	62 (44.9)	26 (72.2)	36 (35.3)	<0.001
CKRT	2 (1.45)	2 (5.56)	0	>0.99
吸氧	106 (76.81)	4 (11.11)	102 (100)	<0.001
NIV	15 (10.9)	15 (41.7)	0	<0.001
IMV	17 (12.32)	17 (47.22)	0	<0.001
ECMO	4 (2.9)	4 (11.1)	0	0.004

缩略语: AKI, 急性肾损伤; ARDS, 急性呼吸窘迫综合征; CKRT, 连续肾脏替代治疗; ECMO, 体外膜肺氧合治疗; ICU, 重症监护室; IMV, 有创机械通气; NIV, 无创通气; 2019-nCoV, 2019 新型冠状病毒。

^aP值表明 ICU 和非 ICU 患者之间存在差异。P<0.05 被认为具有统计学意义。

和序贯器官衰竭评估评分分别为 15 (IQR, 9-15)、17 (IQR, 10-22) 和 5 (IQR, 3-6) (表 3)。中位氧分压水平为 68 mmHg (IQR, 56-89), 氧分压与吸入氧分数的比值的比值为 136 mm Hg (IQR, 103-234)。

器官功能障碍和主要干预措施

138 例患者器官功能障碍及治疗情况见表 4。截至 2020 年 2 月 3 日, 仍在住院的患者 85 例 (61.6%)。共有 47 例患者 (34.1%) 出院, 6 例患者 (4.3%) 死亡。在入住 ICU 的 36 例患者中, 11 例仍在 ICU 中, 9 例已出院回家, 10 例转入普通病房, 6 例死亡。留在 ICU 的 11 例患者中, 6 例接受有创通气 (1 例转为体外膜肺氧合治疗), 5 例接受无创通气。138 例患者的常见并发症包括休克 (12 例 [8.7%])、ARDS (27 例 [19.6%])、心律失常 (23 例 [16.7%]) 和急性心脏损伤 (10 例 [7.2%])。与非 ICU 患者相比, 在 ICU 接受护理的患者更可能发生这些并发症中的一种。

大多数患者接受抗病毒治疗 (奥司他韦, 124 例 [89.9%]), 许多患者接受抗菌治疗 (莫西沙星, 89 例 [64.4%]); 头孢曲松, 34 例 [24.6%]; 阿奇霉素, 25 例 [18.1%]) 和糖皮质激素治疗 (62 例 [44.9%])。在 ICU 中, 4 例患者 (11.1%) 接受高流量吸氧, 15 例患者 (44.4%) 接受无创通气。17 例患者 (47.2%) 需要侵入性机械通气, 其中 4 例接受体外膜肺氧合治疗作为急救治疗。共 13 例患者接受血管加压药治疗, 2 例患者接受肾脏替代治疗。

NCIP 患者实验室检查结果的动态特征

为明确 NCIP 进展过程中出现的主要临床特征, 于发病后第 1 天至第 19 天, 每隔 2 天追踪 6 项临床实验室指标的动态变化, 包括血液

学和生化指标。2020 年 1 月 28 日结束时, 分析 33 例临床病程完整的患者的数据 (图 2)。住院治疗期间, 大多数患者的淋巴细胞明显减少, 随着时间的推移, 非存活者发生更严重的淋巴细胞减少。非存活者的白细胞计数和中性粒细胞计数高于存活者。非存活者的 D-二聚体水平高于存活者。同样, 随着疾病进展和临床状态恶化, 血尿素和肌酐水平在死亡前逐渐升高。

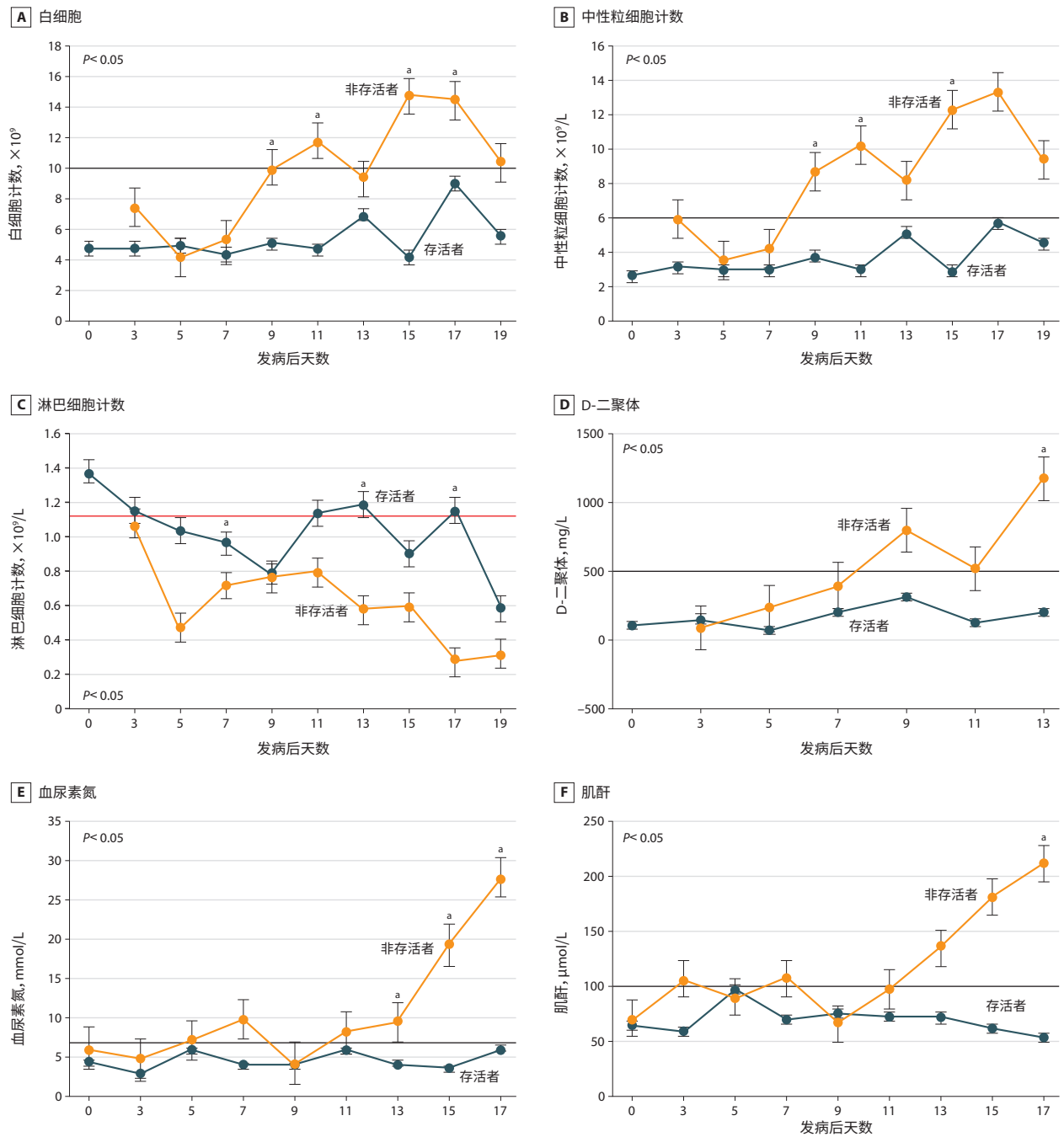
与医院有关的推测传播和感染

在 138 例患者中, 推测 57 例 (41.3%) 在医院感染, 包括 17 例因其他原因住院的患者 (12.3%) 和 40 例医护人员 (29%)。住院患者中, 7 名患者来自外科, 5 名患者来自内科, 5 名患者来自肿瘤科。感染医护人员中, 31 名 (77.5%) 在普通病房工作, 7 名 (17.5%) 在急诊科工作, 2 名 (5%) 在 ICU 工作。本研究中 1 例患者出现腹部症状, 并入住外科。推测该科室有 10 多名医护人员被该患者感染。假定也发生了患者间传播, 同一病房至少 4 例住院患者感染, 且均表现为非典型腹部症状。4 例患者中的 1 例出现发热, 住院期间被诊断为 nCoV 感染。然后, 患者被隔离。随后, 同一病房的另外 3 例患者出现发热, 表现为腹部症状, 并被诊断为 nCoV 感染。

讨论

据我们所知, 本报告是迄今为止 NCIP 住院患者的最大病例系列。截至 2020 年 2 月 3 日, 本研究纳入的 138 例患者中, 26% 需要 ICU 监护, 34.1% 出院, 6 例死亡 (4.3%), 61.6% 仍在住院。对于出院的患者 (n = 47), 住院时间为 10 天 (IQR, 7.0-14.0)。从发病至呼吸困难的时间为 5.0 天, 至入院的时间为 7.0 天, 至 ARDS 的时间为 8.0 天。发

图 2.33 例新型冠状病毒肺炎 (NCIP) 患者实验室参数的动态曲线



时间表显示了 33 例 NCIP 患者 (5 例非存活者和 28 例存活者) 的实验室参数, 根据发病后的天数, 每隔一天测定的数据。黑色实线表示每个参数的正常上限, 红色实线表示淋巴细胞计数的正常下限。^a $P < 0.05$, 非存活者与存活者。

病时的常见症状为发热、干咳、肌痛、疲乏、呼吸困难和厌食。但是, 相当比例的患者最初表现为非典型症状, 如腹泻和恶心。住院期间的主要并发症包括 ARDS、心律失常和休克。斑片状阴影双侧分布和毛玻璃样阴影是 NCIP CT 扫描的典型标志。与未入住 ICU 的患者

相比, 大多数重症患者年龄更大, 基础疾病更多。大多数患者需要氧疗, 少数患者需要有创通气甚至体外膜肺氧合治疗。

本研究的数据表明可能发生了 2019-nCoV 的人与人之间的快速传播。主要原因来源于前期研究基础上对基本传染数的估算

(R_0), $^{15}R_0$ 表示传染病的传染方式。随着感染传播给新人群, 其自身也会繁殖; R_0 表示在患病期间 1 例受影响病例感染的平均附加个体数量, 特别适用于既往无感染且未接种疫苗的人群。根据报告, nCoV 的 R_0 为 2.2; 估计平均而言, 每例患者已将感染扩散至 2.2 例其他人。¹⁵快速扩散的一个原因可能与某些感染 nCoV 的患者早期的非典型症状有关。

最近的一项研究表明, 在有腹部症状的患者粪便样本中检测到 nCoV。¹⁶然而, 对于症状不典型的患者难以鉴别和筛查。然而, 密切接触之间的快速人对人传播是 nCoV 肺炎的一个重要特征。^{10,11,15}

入住 ICU 的患者与未入住 ICU 的患者相比, 年龄更大, 合并症数量更多。这表明, 年龄和合并症可能是不良结局的风险因素。但是, ICU 患者与非 ICU 患者的男女比例无差异。这些数据与近期报告的数据不同, 近期报告显示 2019-nCoV 感染更可能影响男性。⁸可能的解释是, 既往报告中患者的 nCoV 感染与华南海鲜批发市场相关的暴露有关, 受影响的患者大部分为男性工人。与非 ICU 患者的症状相比, 重症患者的症状更常见, 包括呼吸困难、腹痛和厌食。症状发作可能有助于医生识别预后不良的患者。在该队列中, 重度缺氧和有创通气的总体发生率高于既往研究,⁹可能是因为既往研究中的病例来自 NCIP 的早期流行阶段, 当前病例来自爆发阶段。

本研究中最常见的实验室检查异常是总淋巴细胞减少、凝血酶原时间延长和乳酸脱氢酶升高。与非 ICU 患者相比, 接受 ICU 护理的患者存在大量实验室异常。这些异常提示 2019-nCoV 感染可能与细胞免疫缺陷、凝血激活、心肌损伤、肝损伤和肾损伤有关。这些实验室检查异常与先前在 MERS-CoV 和 SARS-CoV 感染患者中观察到的结果相似。

在 33 例 NCIP 患者 (5 例非存活者和 28 例存活者) 中追踪实验室结果的动态特征。在非存活者中, 中性粒细胞计数、D-二聚体、血尿素和肌酐水平持续升高, 淋巴细胞计数持续降低, 直至发生死亡。中性粒细胞增多可能与病毒入侵引起的细胞因子风暴有关, 凝血激活可能与持续的炎症反应有关, 急性肾损伤可能与病毒的直接作用、缺氧、休克有关。这 3 种病理机制可能与 NCIP 患者死亡相关。

迄今为止, 除了周密的支持治疗外, 尚无推荐的针对冠状病毒感染的特异性治疗方法。¹⁷目前, 对本病的方法是控制传染源; 采用个人防护预防措施, 以降低传播风险; 对受累患者进行早期诊断、隔离和支持治疗。抗菌药物无效。此外, 尚未发现能为治疗 SARS 和 MERS 提供获益的抗病毒药物。本研究中所有患者均接受抗菌药物治疗, 90% 接受抗病毒治疗, 45% 接受甲泼尼龙治疗。奥司他韦和甲泼尼龙的剂量因疾病严重程度而异。但是, 未观察到有效结局。

本研究存在一些局限性。首先, 使用呼吸道样本通过 RT-PCR 诊断 NCIP。未获得患者的血清以评价病毒血症。病毒载量是与冠状病毒感染的疾病严重程度相关的潜在有用标志物, 应在 NCIP 中确定。其次, 不能明确证实医院相关传播/感染, 但可以根据暴露于感染患者的时间和模式以及随后发生的感染怀疑和推定。第三, 在提交本文时, 在 138 例病例中, 大多数患者仍在住院。因此, 难以评估结局较差的风险因素, 需要继续观察疾病的自然史。

结论

在中国武汉共纳入了 138 例确诊为 NCIP 的住院患者的该单中心病例系列中, 41% 的患者推测存在 2019-nCoV 医院相关传播, 26% 的患者接受了 ICU 护理, 死亡率为 4.3%。

论文信息

收稿于: 2020 年 2 月 3 日。

在线发布于: 2020 年 2 月 7 日。

doi:10.1001/jama.2020.1585

作者单位: 武汉大学中南医院重症医学科, 湖北省武汉市 (D. Wang, B. Hu, C. Hu, Zhu, Liu, Zhang, B. Wang, Xiang, Peng); 武汉大学中南医院肺内科, 湖北省武汉市 (Cheng); 武汉大学中南医院感染科, 湖北省武汉市 (Xiong); 武汉大学中南医院急

诊科, 湖北省武汉市 (Zhao); 武汉大学中南医院检验科, 武汉大学中南医院急诊内科 (Li); 武汉大学中南医院泌尿科, 武汉大学中南医院急诊内科 (X. Wang)。

作者投稿: D. Wang 和 Peng 博士拥有所有研究数据的访问权, 并对该数据的完整性以及考证数据分析的准确性负责。Drs D. Wang 和 B. Hu 的贡献相等, 并分享了第一作者身份。彭医生和 X. Wang 对这篇文章的贡献相等。

概念和设计: D. Wang, B. Hu, C.

Hu, Xiong, Zhao, Li, X. Wang, Peng.

数据采集、分析或解释:

D. Wang, C. Hu, Zhu, Liu, Zhang, B. Wang, Xiang, Cheng, Xiong, Peng.

稿件起草: D. Wang, C. Hu, Xiang, Xiong, Li, Peng.

对稿件中重要知识内容的重大修订:

D. Wang, B. Hu, Zhu, Liu, Zhang, B. Wang, Cheng, Xiong, Zhao, X. Wang, Peng.

统计分析: C. Hu, Zhu, Liu, B. Wang, Xiong.

获得资金: D. Wang, Peng.

行政、技术或物资支持: B. Hu, Xiang, Cheng, Xiong, Li, X. Wang.

监督: B. Hu, Xiong, Zhao, X. Wang, Peng.

利益冲突披露: 无报告。

资金/支持: 这项工作得到了国家自然科学基金 (Wang 博士获得资助 81701941; Peng 博士获得资助 81772046 和 81971816) 以及国家重大科技项目重大新药研发专项 (Peng 博士获得资助 2020ZX09201007) 的支持。

资助者/申办者的作用: 资助者在研究的设计和实施、数据的收集、管理、分析和解释、手稿的准备、审查或批准以及决定将手稿提交出版方面没有发挥任何作用。

参考文献

1. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan China: the mystery and the miracle [published January 16, 2020]. *J Med Virol*. 2020. doi:10.1002/jmv.25678
2. Hui DS, I Azhar E, Madani TA, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health: the latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China [published January 14, 2020]. *Int J Infect Dis*. 2020; 91:264-266. doi:10.1016/j.ijid.2020.01.009
3. Wuhan Municipal Health Commission. Report of novel coronavirus-infected pneumonia in China. Published January 20, 2020. Accessed January 31, 2020. <http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2020012009077>
4. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus infections—more than just the common cold [published January 23, 2020]. *JAMA*. doi:10.1001/jama.2020.0757
5. Wuhan Municipal Health Commission. Report of clustering pneumonia of unknown etiology in Wuhan City. Published December 31, 2019. Accessed January 31, 2020. <http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989>
6. World Health Organization. Novel coronavirus(2019-nCoV): situation report—15. Accessed February 5, 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200204-sitrep-15-ncov.pdf>
7. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 [published January 24, 2020]. *N Engl J Med*. doi:10.1056/NEJMoa2001017
8. 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 [published January 29, 2020]. *Lancet*. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7
9. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published January 24, 2020]. *Lancet*. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
10. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster [published January 24, 2020]. *Lancet*. 2020;S0140-6736(20)30154-9. doi:10.1016/S0140-6736(20)30154-9
11. Phan LT, Nguyen TV, Luong QC, et al. Importation and human-to-human transmission of a novel coronavirus in Vietnam [published January 28, 2020]. *N Engl J Med*. doi:10.1056/NEJMc2001272
12. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: interim guidance. Published January 28, 2020. Accessed January 31, 2020. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
13. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al; ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-2533. doi:10.1001/jama.2012.5669
14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:1.
15. Li Q, Guan X, Wu P, et al. early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. [published on January 29, 2020]. *N Engl J Med*. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2001316
16. Zhang H, Kang ZJ, Gong HY, et al. The digestive system is a potential route of 2019 nCoV infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. Preprint. Posted online January 31, 2020. bioRxiv 927806. doi:10.1101/2020.01.30.927806
17. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14 (8):523-534. doi:10.1038/nrmicro.2016.81