



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Engineering

journal homepage: www.elsevier.com/locate/eng



Research
Coronavirus Disease 2019—Article

预测新型冠状病毒肺炎患者临床预后好转概率的列线图——以中国浙江省为例

谢娇娇^{a, #}, 石鼎^{a, #}, 鲍明阳^{b, #}, 胡潇逸^{c, #}, 吴文瑞^a, 盛吉芳^a, 徐凯进^a, 王清^a, 吴静静^a, 王恺岑^a, 方戴琼^d, 李雅婷^a, 李兰娟^{a, *}

^a State Key Laboratory for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, National Clinical Research Center for Infectious Diseases, Collaborative Innovation Center for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China

^b State Key Laboratory of Genetic Engineering, Institute of Biostatistics, School of Life Sciences, Fudan University, Shanghai 200433, China

^c Division of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Department of Surgery, Key Lab of Combined Multi-organ Transplantation of the Ministry of Health, The First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China

^d Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine System, The First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China

ARTICLE INFO

Article history:

Received 19 March 2020

Revised 14 April 2020

Accepted 3 May 2020

Available online 6 June 2020

关键词

新型冠状病毒肺炎 (COVID-19)
列线图
临床预后

摘要

本研究旨在为临床医生开发一种定量方法,以预测新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 患者临床预后好转的可能性。本研究收集了 2020 年 1 月 10 日至 2 月 26 日入院后经实验室确诊的 104 例 COVID-19 感染患者的数据,包括患者的临床基本信息和实验室检查结果,并比较好转和未好转患者的各项参数。本研究使用最小绝对收缩和选择算法 (LASSO) logistics 回归模型和双向逐步策略的多因素 logistics 回归模型筛选预测预后因素,使用一致性指数 (C 指数) 评估模型,并通过重复抽样进行内部验证,以此构建了一项新的预测列线图。截至 2020 年 2 月 26 日,研究中包括的 104 位患者 (中位年龄为 55 岁) 中,75 位 (72.1%) 预后好转,而 29 位 (27.9%) 没有明显好转迹象。临床预后好转的患者与未好转的患者在临床特征和实验室检查结果上存在许多差异。经过多步筛选过程后,本研究筛选出 5 项预后因素并将其纳入列线图的构建,包括免疫球蛋白 A (IgA)、C 反应蛋白 (CRP)、肌酸激酶 (CK)、急性生理学和慢性健康评估表 II (APACHE II),以及 CK 和 APACHE II 之间的相互作用。本研究建立的模型的 C 指数为 0.962 [95% 置信区间 (CI) 为 0.931~0.993], 并且通过重复抽样验证其值仍然达到 0.948。预测列线图与理想模型相比,在校准图方面显示出接近的性能,并且决策曲线和临床影响曲线显示,其在临床上具有实用性。本研究构建的列线图有助于临床医生预测每位 COVID-19 患者的临床预后好转的可能性,将有助于个性化的咨询和治疗。

© 2020 THE AUTHORS. Published by Elsevier LTD on behalf of Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. 引言

2019 年 12 月 31 日, 中华人民共和国卫生健康委员会在湖北省武汉市正式报道了一群不明原因的肺炎患者, 随后这批患者被确诊感染了新型冠状病毒 [1-5]。该病原体

已被鉴定为 β -冠状病毒, 是属于正冠状病毒亚科的分支。该新型冠状病毒被命名为严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2), 其引起的疾病被命名为新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) [3]。SARS-CoV-2 与其他两种 β -冠状病毒, 即严重急性呼吸综合征冠状病毒 (SARS-CoV) 和中

*Corresponding author.

E-mail address: ljli@zju.edu.cn (L. Li).

#These authors contributed equally to this work.

东呼吸综合征冠状病毒 (MERS-CoV) 具有相似的发生发展过程。来源于动物的 β -冠状病毒与2003年和2012年全球暴发的致命性疾病密切相关[6-7]。

截止到2020年3月3日,全世界由COVID-19引起的感染和死亡人数已急剧上升。从感染COVID-19病毒到出现症状,潜伏期为2~14 d。该疾病的临床表现与SARS非常相似,包括发烧、咳嗽、恶心和呕吐。但是,某些COVID-19患者在疾病早期没有任何发烧或影像学异常,这使疾病的诊断变得极为困难。从实验室检查结果来看,在COVID-19患者中,淋巴细胞减少症(83.2%)、血小板减少症(36.2%)、白细胞减少症(33.7%)和C反应蛋白(CRP)水平升高是最常见的表现[8]。已有的病例表明,COVID-19的死亡率约为3%,死亡主要发生在老年患者或合并症患者中[9-10]。尽早的监管工作可以极大地降低死亡率。先前的多数研究阐明了COVID-19的流行病学分析、临床特征、潜在快速诊断方法,以及疫苗和治疗方法[11-12]。但是,截至2020年3月,人口统计学特征、实验室指标水平和检查结果与患者疾病进展是否改善之间的关联仍不清楚。此外,目前对早期干预和COVID-19预后的潜在因素的探索仍然不够充分。

在本研究中,我们旨在为临床医生开发一种定量模型,以预测每位COVID-19患者预后改善的可能性。我们选取了浙江省内104例确诊的COVID-19感染患者,将其根据预后情况是否改善分为两组。运用最小绝对收缩和选择算法(LASSO)logistics回归模型从COVID-19病例的临床特征和实验室检查结果中选择最佳的预后指标,运用双向逐步策略的多因素logistics回归模型对预后指标进行进一步筛选,最终选出与COVID-19密切相关的由5个预后因素组成的预测模型并构建列线图,以通过合并这些变量来预测预后好转的可能性。该研究创建了一个有效的临床模型,能够更好地对COVID-19患者的疾病的发生和发展进行预测,进而起到优化治疗策略的作用。

2. 方法

2.1. 数据来源

根据世界卫生组织(WHO)的临时指南[13],本研究从浙江大学医学院附属第一医院收集了104例经实验室确诊的COVID-19感染入院的患者数据,确诊时间为2020年1月10日至2月26日。实验室确诊依据为鼻咽拭子标本的实时荧光定量聚合酶链反应(RT-PCR)结果。同时收集了电子病历、调查员访谈和住院的相关信息。数据由医师团队审查。从症状发作到确诊的天数是指从疾病

发作到实验室确诊COVID-19感染的时间。本研究使用急性生理学与慢性健康评分表II(APACHE II)定义入院时COVID-19患者的严重程度[14]。接触史是指在发病之前的两周内与确诊或疑似COVID-19感染的个体保持密切接触(聚会、生活或一起工作)。家族聚集是指有家人感染的患者。根据当前中国的诊断指南[15],将所有患者分为三个等级(轻中度/重度/危重度)。发烧是指腋温为37.3℃或更高。胸部X光或计算机断层扫描(CT)以及所有实验室检查均根据患者的临床护理需求进行。我们根据CT结果对影像学异常进行分类,以双侧或多发性小叶、亚段实变或双侧毛玻璃样变所累及的肺段数目进行评分:1分(正常);2分(1~2个肺段);3分(3~5个肺段);4分(5个肺段以上)。由医生记录所有动脉压和二氧化碳分压的测量值。

2.2. 实验室确诊

入院时收集所有患者的痰液和咽拭子标本。在3 h内对COVID-19核糖核酸(RNA)通过RT-PCR进行实验室病毒确认。每24 h重复两次病毒检测。所有实验室检查均根据患者的临床护理需求进行。实验室检查包括血常规、生化、凝血试验、肝肾功能、CRP、降钙素原(PCT)、乳酸脱氢酶、肌酸激酶(CK)、炎症细胞因子、补体和免疫球蛋白等。

2.3. 数据分析

根据临床预后是否好转将患者分为两组。以下两种情况被定义为预后好转:①入院时患有轻度疾病的患者已经出院,或者打算在随访结束时出院;②重症患者在入院之初就被送往重症监护病房(ICU),经治疗后症状减轻,并被从重症监护病房转到普通的隔离病房。相反,在重症监护病房接受持续治疗或因病情加重而转入重症监护病房的患者被认为短期内预后未好转。

将正态分布的连续变量描述为具有标准偏差(SD)的平均值,并使用参数 t 检验来检验两组之间的统计显著性;否则,以中位数、四分位数间距(IQR)和非参数Mann-Whitney U 检验进行变量描述和比较。对于分类变量,我们列出了每个类别中患者的数量和百分数,并使用 χ^2 检验与Yates校正或Fisher精确检验进行比较。

本研究将人口统计学特征、检查、基础疾病、症状和实验室检查结果等纳入LASSO logistics回归分析,以选择COVID-19患者的最佳预后指标;选取参数 λ 的最优值,并选择模型中系数非零的变量。在多因素logistics回归模型中,对各项指标以双向逐步策略进行进一步的过滤。同

时考虑了每两对变量之间的相互作用。此外，一致性指数（C指数）用以评估模型的判别性能，并通过1000次重复抽样计算出相对校正的C指数对模型进行再次验证。考虑到实验室指标的数值范围较广，因此将它们进一步分为四分位数作为分类变量，以评估它们与预后好转可能性的关联性。另外，为了研究年龄对预后的影响，将患者分为4个年龄段：小于40岁、40~54岁、55~69岁和70岁以上（含70岁）。

本研究将经过多步筛选后的因素用于构建列线图，以预测预后好转的可能性。根据回归系数，所包含的每个变量的数值对应最上方总分线上的一点。总分等于每位患者所有变量的分值得之和。总分与预后好转概率之间的关系显示在列线图的底部。随后绘制校准曲线以评估列线图预测概率与实际概率之间的一致性。作为参考线，对角线代表最佳预测。此外，通过估计不同阈值概率下的净收益，对决策曲线进行分析，以确定建立的列线图是否适合临床应用。绘制临床影响曲线以预测人口数量为1000时概率分层的改善。

双尾 P 值小于0.05被认为具有统计学意义。所有统计分析均使用R 3.6.1软件进行。

3. 结果

3.1. 患者临床特征

收集2020年2月26日前入院的104例确诊COVID-19

患者的临床特征。中位年龄为55岁（IQR: 43~64），而且60.6%为男性（63位）。从症状发起到诊断的中位持续时间为5 d（IQR: 2~7）。在104位患者中，80位（76.9%）患者有接触史。一半的病例显示出家族聚集特征。经过初步实验室检查，我们在9位（8.7%）、13位（12.5%）、29位（27.9%）和16位（15.4%）患者中检测到肠道菌群失调、细菌感染、粪便RNA阳性和急性呼吸窘迫综合征（ARDS）。入院当天的APACHE II评分中位数为6（IQR: 3~11），并且超过一半患者的胸部CT扫描结果等级为4级。轻中度、重度、危重度患者数量分别约占患者总数的1/3。此外，高血压[39位（37.5%）患者]是最常见的合并基础疾病，还有31位（29.8%）患者患有其他合并基础疾病，如中风、冠心病和血脂异常。发病时最常见的症状是发烧[88位（84.6%）患者]，其次是咳嗽[84位（80.8%）患者]、咳痰[49位（47.1%）患者]和胸痛[47位（45.2%）患者]。

截至2020年2月26日，这些患者中有75位（72.1%）预后有所好转，而另外29位（27.9%）则未见明显好转的迹象。与预后好转的患者相比，未好转患者的APACHE II评分[12分（IQR: 11~15）与5分（IQR: 2.5~7）； $P < 0.001$]明显更高，并且年龄较大[66岁（IQR: 59~80）与51岁（IQR: 38~59）； $P < 0.001$]。未好转患者的病例中危重疾病、细菌感染、ARDS和高CT分类的比例高于预后好转患者组。未好转患者中合并高血压患者的比例高于预后好转患者[18位（62.1%）比21位（28.0%）； $P = 0.003$]。但是，两组患者在症状上没有显著差异（表1）。

表1 104例确诊COVID-19患者的人口统计学和临床特征

Characteristics	Outcomes			P value
	All patients (n = 104)	Improvement (n = 75)	Without improvement (n = 29)	
APACHE II, median (IQR)	6 (3-11)	5 (2.5-7)	12 (11-15)	< 0.001
Onset to diagnosis (d), median (IQR)	5 (2-7)	5 (2.5-8)	5 (1-7)	0.512
Age (years), median (IQR)	55 (43-64)	51 (38-59)	66 (59-80)	< 0.001
Gender				> 0.999
Female	41 (39.4%)	30 (40.0%)	11 (37.9%)	
Male	63 (60.6%)	45 (60.0%)	18 (62.1%)	
Body mass index				0.580
< 18	3 (2.9%)	2 (2.7%)	1 (3.4%)	
18.0-23.9	38 (36.5%)	28 (37.3%)	10 (34.5%)	
24.0-27.9	43 (41.3%)	35 (46.7%)	8 (27.6%)	
≥ 28	12 (11.5%)	8 (10.7%)	4 (13.8%)	
Exposure	80 (76.9%)	56 (74.7%)	24 (82.8%)	0.536
Familial cluster	52 (50.0%)	39 (52.0%)	13 (44.8%)	0.662
Grade				< 0.001
Moderate	37 (35.6%)	36 (48.0%)	1 (3.4%)	
Severe	35 (33.7%)	32 (42.7%)	3 (10.3%)	
Critical	32 (30.8%)	7 (9.3%)	25 (86.2%)	

Characteristics	Outcomes			P value
	All patients (n = 104)	Improvement (n = 75)	Without improvement (n = 29)	
Examinations				
Intestinal flora disorders	9 (8.7%)	6 (8.0%)	3 (10.3%)	0.707
Bacterial infection	13 (12.5%)	5 (6.7%)	8 (27.6%)	0.007
Fecal RNA positive	29 (27.9%)	19 (25.3%)	10 (34.5%)	0.491
ARDS	16 (15.4%)	4 (5.3%)	12 (41.4%)	< 0.001
Classification of chest CT scan				
1	11 (10.6%)	11 (14.7%)	0 (0%)	0.009
2	20 (19.2%)	18 (24.0%)	2 (6.9%)	
3	19 (18.3%)	13 (17.3%)	6 (20.7%)	
4	54 (51.9%)	33 (44.0%)	21 (72.4%)	
Coexisting conditions				
Smoking	14 (13.5%)	9 (12.0%)	5 (17.2%)	0.527
Alcohol	8 (7.7%)	7 (9.3%)	1 (3.4%)	0.438
Hypertension	39 (37.5%)	21 (28.0%)	18 (62.1%)	0.003
Diabetes	17 (16.3%)	9 (12.0%)	8 (27.6%)	0.075
Fatty liver	16 (15.4%)	9 (12.0%)	7 (24.1%)	0.139
Other	31 (29.8%)	19 (25.3%)	12 (41.4%)	0.172
Symptoms				
Fever	88 (84.6%)	65 (86.7%)	23 (79.3%)	0.373
Nausea	6 (5.8%)	5 (6.7%)	1 (3.4%)	> 0.999
Emesis	3 (2.9%)	2 (2.7%)	1 (3.4%)	> 0.999
Headache	8 (7.7%)	8 (10.7%)	0 (0%)	0.102
Cough	84 (80.8%)	60 (80.0%)	24 (82.8%)	> 0.999
Expectoration	49 (47.1%)	31 (41.3%)	18 (62.1%)	0.093
Chest distress	47 (45.2%)	30 (40.0%)	17 (58.6%)	0.136
Abdominal pain	2 (1.9%)	2 (2.7%)	0 (0%)	> 0.999
Diarrhea	13 (12.5%)	7 (9.3%)	6 (20.7%)	0.182
Myalgia	22 (21.2%)	17 (22.7%)	5 (17.2%)	0.605
Pharyngalgia	5 (4.8%)	3 (4.0%)	2 (6.9%)	0.617
Fatigue	29 (27.9%)	17 (22.7%)	12 (41.4%)	0.096

The body mass index values were missing in eight patients.

ARDS: acute respiratory distress syndrome.

3.2. 实验室检查结果

好转和未好转患者之间的实验室检查结果存在许多差异 (表2)。好转患者中氧合指数 (氧分压: 吸氧浓度, $\text{PaO}_2 : \text{FIO}_2$) 的中位数显著高于未好转患者 [288.8 (IQR: 234.2~390.7) 与 205.9 (IQR: 141.8~289.4)]; $P = 0.005$ 。血常规检查结果显示, 血红蛋白、红细胞计数和三种白细胞计数均存在显著差异。两组之间的许多生化指标也显示出显著差异, 如天冬氨酸转氨酶、肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、肾小球滤过率和CK。CRP、PCT和两种炎性细胞因子在预后未好转组中显著升高, 并且远高于正常参考值的上限。未好转患者还会分泌更多白介素 (IL) -6 和 IL-10。有趣的是, 好转患者的免疫球蛋白 G (IgG) 和免疫

球蛋白 A (IgA) 的水平低于未好转患者 (表2)。

3.3. 预后预测因素的筛选

LASSO logistics 回归模型包括了上述所有人口统计学特征、症状、体征、合并症和实验室检查结果, 以筛选潜在的预测因素。图1显示了LASSO部分似然偏差和随 $\ln\lambda$ 变化的系数。据此筛选出11个非零系数的变量, 包括年龄、严重程度、头痛、APACHE II、活化部分凝血活酶时间 (APTT)、CK、CKMB、CRP、PCT、IgA 和 IgG。随后使用双向逐步策略在多因素logistics回归模型中再次过滤这些变量。最后, 包括IgA、CRP、CK和APACHE II在内的模型达到了最小的Akaike信息标准 (AIC), 这表

表2 104例确诊COVID-19患者的实验室检查结果

Laboratory findings	Normal range	Outcomes			P value
		All patients (n = 104)	Improvement (n = 75)	Without improvement (n = 29)	
Normally distributed variables (mean ± SD)					
Mean arterial pressure (mmHg)	70.0–105.0	96.0 ± 12.5	95.3 ± 13.4	97.8 ± 9.7	0.297
Partial pressure of carbon dioxide (mmHg)	35.0–48.0	36.3 ± 4.9	36.7 ± 4.2	35.3 ± 6.1	0.298
Red blood cell count (× 10 ¹² L ⁻¹)	3.7–5.1	4.4 ± 0.6	4.5 ± 0.6	4.2 ± 0.6	0.030
Hemoglobin (g·L ⁻¹)	113.0–151.0	133.7 ± 17.3	135.8 ± 16.6	128.2 ± 17.7	0.044
Albumin (g·L ⁻¹)	34.0–54.0	38.3 ± 5.8	39.9 ± 5.4	34.3 ± 4.5	< 0.001
IgA (mg·dL ⁻¹)	76.0–390.0	216.3 ± 83.1	204.9 ± 79.3	245.4 ± 85.3	0.032
High density lipoprotein (mmol·L ⁻¹)	0.9–2.4	1.0 ± 0.3	1.0 ± 0.3	1.0 ± 0.2	0.834
Low density lipoprotein (mmol·L ⁻¹)	1.3–3.3	2.0 ± 0.6	2.1 ± 0.5	1.9 ± 0.6	0.140
Non-normally distributed variables, median (IQR)					
PaO ₂ :FIO ₂	400.0–500.0	270.6 (180.8–374.7)	288.8 (234.2–390.7)	205.9 (141.8–289.4)	0.005
White blood cell count (× 10 ⁹ L ⁻¹)	4.0–10.0	5.9 (4.1–9.3)	5.2 (3.8–8.1)	7.9 (4.8–11.6)	0.009
Platelet count (× 10 ⁹ L ⁻¹)	101.0–320.0	186.5 (147.8–237.8)	193.0 (160.5–252.0)	175.0 (136.0–191.0)	0.057
Neutrophil count (× 10 ⁹ L ⁻¹)	2.0–7.0	4.4 (2.8–7.9)	3.6 (2.5–6.7)	7.2 (4.4–11.0)	< 0.001
Lymphocyte count (× 10 ⁹ L ⁻¹)	0.8–4.0	0.8 (0.5–1.2)	0.9 (0.6–1.3)	0.5 (0.4–0.8)	0.002
Lactic acid (mmol·L ⁻¹)	0.5–1.7	1.7 (1.3–2.2)	1.6 (1.3–2.1)	1.7 (1.2–2.2)	0.856
D-dimer (mg·L ⁻¹)	0–0.7	383.0 (220.5–761.0)	323.0 (196.0–621.5)	604.0 (388.0–1023.0)	0.005
International normalized ratio	0.80–1.30	0.98 (0.95–1.03)	0.97 (0.94–1.03)	1.00 (0.97–1.05)	0.039
Prothrombin time (s)	9.4–12.5	11.8 (11.4–12.3)	11.6 (11.3–12.3)	12.0 (11.6–12.3)	0.053
Activated partial thromboplastin time (s)	25.1–36.5	31.9 (29.1–35.4)	31.3 (29.0–34.6)	33.3 (29.6–37.1)	0.057
Fibrinogen level (g·L ⁻¹)	200.0–400.0	4.3 (3.9–5.4)	4.2 (3.6–5.1)	4.7 (4.1–5.5)	0.041
Globulin (g·L ⁻¹)	20.0–35.0	29.0 (26.1–33.4)	27.8 (25.8–31.4)	31.5 (29.5–36.9)	0.002
Alanine aminotransferase (U·L ⁻¹)	7.0–40.0	21.0 (15.0–31.0)	21.0 (15.0–30.5)	21.0 (16.0–31.0)	0.584
Aspartate aminotransferase (U·L ⁻¹)	13.0–35.0	22.0 (18.0–34.0)	20.0 (16.0–29.0)	29.0 (22.0–41.0)	0.003
Alkaline phosphatase (U·L ⁻¹)	35.0–100.0	62.0 (53.8–77.0)	62.0 (52.5–76.5)	60.0 (54.0–77.0)	0.643
Gamma-glutamyltransferase (U·L ⁻¹)	7.0–45.0	27.0 (18.0–52.0)	26.0 (17.5–44.0)	35.0 (21.0–72.0)	0.074
Total bilirubin (μmol·L ⁻¹)	0–21.0	11.2 (7.9–16.3)	11.1 (7.1–15.6)	12.1 (8.0–18.7)	0.411
Direct bilirubin (mmol·L ⁻¹)	0–8.0	4.9 (3.3–7.8)	4.7 (3.0–7.2)	5.1 (4.5–10.0)	0.033
Creatinine (μmol·L ⁻¹)	41.0–73.0	74.5 (62.8–89.3)	73.0 (60.0–87.5)	84.0 (68.0–103.0)	0.022
Uric acid (μmol·L ⁻¹)	155.0–357.0	245.0 (193.5–303.5)	240.0 (192.0–290.5)	256.0 (214.0–345.0)	0.319
Triglyceride (mmol·L ⁻¹)	0.3–1.7	1.2 (0.9–1.7)	1.2 (0.9–1.7)	1.3 (0.9–1.7)	0.943
Total cholesterol (mmol·L ⁻¹)	3.1–5.9	3.7 (3.3–4.2)	3.8 (3.3–4.2)	3.6 (3.1–4.1)	0.572
Glomerular filtration rate (mL·min ⁻¹)	NA	92.2 (73.6–103.0)	96.4 (82.3–108.4)	75.8 (55.9–92.0)	< 0.001
Glucose (mmol·L ⁻¹)	3.9–6.1	7.5 (5.4–8.9)	6.8 (5.2–8.4)	8.8 (6.7–11.1)	0.003
Potassium (mmol·L ⁻¹)	3.5–5.3	3.8 (3.5–4.2)	3.8 (3.5–4.2)	3.8 (3.5–4.0)	0.589
Sodium (mmol·L ⁻¹)	137.0–147.0	139.0 (137.0–141.0)	140.0 (137.0–141.0)	137.0 (134.0–139.0)	0.005
Lactate dehydrogenase (U·L ⁻¹)	120–250	253.5 (210.5–342.5)	229.0 (195.5–301.5)	344.0 (283.0–419.0)	< 0.001
Hydroxybutyrate dehydrogenase (U·L ⁻¹)	72.0–182.0	221.0 (174.3–276.0)	200.0 (164.5–252.0)	276.0 (236.0–331.0)	< 0.001
CK (U·L ⁻¹)	40.0–200.0	69.5 (48.8–120.5)	66.0 (48.0–99.5)	101.0 (56.0–244.0)	0.011
CKMB (U·L ⁻¹)	0–24.0	20.0 (16.0–24.0)	20.0 (15.0–23.0)	22.0 (17.0–27.0)	0.018
CRP (mg·L ⁻¹)	5.0–10.0	24.1 (9.1–50.2)	15.6 (6.9–33.2)	51.2 (29.4–93.8)	< 0.001
Troponin I (ng·mL ⁻¹)	0–0.461	0.004 (0.002–0.008)	0.003 (0.001–0.005)	0.010 (0.004–0.021)	< 0.001
PCT (ng·mL ⁻¹)	0–0.05	0.05 (0.03–0.09)	0.05 (0.03–0.07)	0.11 (0.05–0.32)	< 0.001
IL-2 (pg·mL ⁻¹)	0–4.13	0.95 (0.76–1.50)	0.95 (0.77–1.61)	0.95 (0.76–1.40)	0.859
IL-4 (pg·mL ⁻¹)	0–8.37	1.77 (1.40–1.77)	1.77 (1.40–1.77)	1.77 (1.40–1.77)	0.852

Laboratory findings	Normal range	Outcomes			P value
		All patients (n = 104)	Improvement (n = 75)	Without improvement (n = 29)	
IL-6 (pg·mL ⁻¹)	0-6.6	21.9 (8.5-57.1)	16.3 (7.6-37.3)	47.2 (23.3-80.3)	0.001
IL-10 (pg·mL ⁻¹)	0-2.3	4.5 (2.9-7.8)	3.9 (2.9-7.2)	6.7 (4.8-10.1)	0.015
Tumor necrosis factor- α (pg·mL ⁻¹)	0-33.3	15.6 (7.4-54.3)	21.3 (6.9-61.9)	12.2 (9.2-26.8)	0.244
Interferon- γ (pg·mL ⁻¹)	0-20.6	9.2 (5.2-28.6)	9.9 (5.8-32.3)	9.2 (3.4-27.4)	0.332
Complement 4 (mg·dL ⁻¹)	16.0-48.0	36.0 (29.0-42.3)	37.0 (29.0-44.0)	34.0 (30.5-41.0)	0.029
Complement 3 (mg·dL ⁻¹)	80.0-160.0	128.0 (113.8-148.3)	131.0 (117.0-150.0)	118.0 (107.5-131.5)	0.619
IgM (mg·dL ⁻¹)	40.0-345.0	78.5 (53.8-123.3)	86.0 (52.0-124.0)	72.0 (54.0-113.0)	0.257
IgG (mg·dL ⁻¹)	600-1600	1293 (1028-1758)	1243 (1000-1470)	1665 (1246-2189)	< 0.001

NA: not available; IgA: immunoglobulin A; PaO₂:FIO₂: the ratio of partial pressure of oxygen to fraction of inspired oxygen; CKMB: creatine kinase isoenzymes-myocardial band; IL: interleukin.

明拟合的最佳性。相互作用分析的结果表明，CK和APACHE II之间存在相互作用。由于数据右偏，将血清CK值进行对数转化（表3）。此外，logistics回归模型的C指数为0.962 [95%的置信区间（CI）为0.931~0.993]，并且通过重复抽样验证将其校正为0.948。这表明该模型具有良好的预测能力。

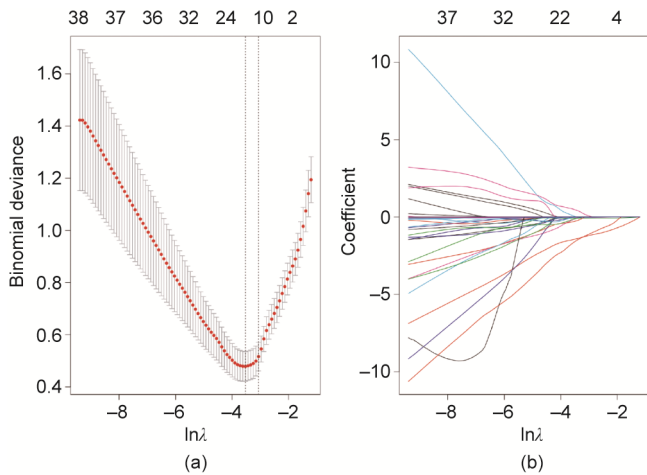


图1. LASSO logistics 回归。(a) 部分似然偏差图；(b) LASSO系数曲线图。不同颜色的曲线代表不同参数所对应ln λ 的LASSO系数曲线。图上方的值代表取x轴上ln λ 值所对应的模型中应纳入的变量数。

表3 预后好转概率的预测变量

Variable	Prediction model		
	Regression coefficient	OR (95% CI)	P value
IgA	-0.011	0.989 (0.979-0.998)	0.040
CRP	-0.034	0.966 (0.942-0.986)	0.003
APACHE II	-1.716	0.180 (0.045-0.575)	0.006
CK	-2.807	0.006 (0.001-0.437)	0.008
APACHE II:CK	0.188	1.207 (1.021-1.439)	0.022

OR: odds ratio; CI: confidence interval; APACHE II:CK: the interaction between APACHE II and CK.

3.4. IgA、CRP、CK和年龄与预后好转概率的关联

血清IgA、CRP和CK的水平作为分类变量被分为四分位数。表4列出了每个四分位数中好转患者的中位数和比例。与IgA的第一个四分位数（参考）相比，IgA水平降低1/4，患者好转的可能性，即第二个四分位数的优势比（OR）为0.37（95% CI为0.07~1.54），第三个四分位数的OR则为0.25（95% CI为0.05~0.97），第四个四分位数的OR为0.20（95% CI为0.04~0.76）。趋势检验的结果也证实了IgA水平与预后好转概率之间的关系。如表4所示，对CRP和CK水平进行同样的分析后获得了相似的结果。此外，70岁以上年龄组与最小年龄组相比，OR为0.032（95% CI为0.001~0.564），表明老年人从疾病中好转康复的难度更大。趋势检验显示，年龄增加与预后好转概率降低之间存在关联，尽管与第一年龄组相比，第二和第三年龄组未观察到年龄增加对疾病缓解的显著影响（表5）。

3.5. 列线图的临床用途

基于多因素logistics回归分析的结果，结合IgA、CRP、CK、APACHE II等预后因素以及CK与APACHE II之间的相互作用，进一步构建了列线图。临床医生可以使用定量方法来预测每位COVID-19患者预后好转的可能性（图2）。列线图可为每位患者提供每个预后参数的分数，并在密度图中显示分数的分布。总分越高，患者好转的可能性就越大。此外，校准曲线表明，列线图与理想模型相比具有相似的性能。表观曲线证实了列线图有良好预测能力（图3）。此外，决策曲线表明，如果阈值概率小于88%，则使用该列线图预测预后好转概率将比完全或无患者干预方案获得更多的净收益，这表明列线图应用于临床的潜在可能性很大（图4）。临床影响曲线预测了1000个患者预后好转概率的分层（图5）。当阈值概率大于0.2

表4 IgA、CRP和CK水平的四分位数与临床预后好转概率的相关性

Variable	Quartile of serum levels				P for trend
	1	2	3	4	
IgA					
Median (mg·dL ⁻¹)	140	192	235	311	
Improved number	23 (88.5%)	20 (76.9%)	17 (65.4%)	15 (57.7%)	
OR (95% CI)	1.00 (reference)	0.37 (0.07-1.54)	0.25 (0.05-0.97)	0.20 (0.04-0.76)	0.038
CRP					
Median (mg·L ⁻¹)	3.4	15.4	34.6	87.4	
Improved number	24 (92.3%)	23 (88.5%)	18 (69.2%)	10 (38.5%)	
OR (95% CI)	1.00 (reference)	0.64 (0.08-4.19)	0.19 (0.03-0.86)	0.05 (0.01-0.23)	< 0.001
CK					
Median (U·L ⁻¹)	40	60	92	199	
Improved number	22 (84.6%)	20 (76.9%)	19 (73.1%)	14 (53.8%)	
OR (95% CI)	1.00 (reference)	0.42 (0.07-2.35)	0.26 (0.05-0.81)	0.19 (0.03-0.72)	0.036

Test for trend based on variable containing median value for each quartile.

表5 年龄增长与预后好转概率之间的相关性

Age (years)	Patients	Improved number	Unadjusted OR (95% CI)	P value	Adjusted OR (95% CI) ^a	P value
< 40	25	23 (92.0%)	1.000 (reference)		1.000 (reference)	
40-54	27	22 (81.5%)	0.383 (0.051-1.981)	0.279	0.301 (0.007-6.832)	0.471
55-69	35	27 (77.1%)	0.293 (0.041-1.315)	0.144	0.161 (0.005-2.875)	0.247
≥ 70	17	3 (17.6%)	0.019 (0.002-0.103)	< 0.001	0.032 (0.001-0.564)	0.030
P for trend			< 0.001		0.018	

^a Adjusted for the variables included in the final model, as shown in Table 3.

时, 预测的好转病例数接近阳性病例的实际数。此时, 成本效益比为0.25。

4. 讨论

尽管全世界为遏制新型冠状病毒做出了努力, 但疫情仍在继续, 而且病例数也在增加。截至2020年3月2日, SARS-CoV-2感染了80 000多人, 造成3118人死亡[10]。尽管最近发表的文章报道了COVID-19患者的临床、病毒学和流行病学特征[5,11], 但很少有研究关注疾病的预后指标或危险因素。因此, 我们使用个体因素构建了这项预测性列线图, 以进行准确的预后评估, 从而以个性化方式定量预测临床结果。这是一种快速的、用户友好的且易于使用的方法。

我们收集了104例患者的数据, 其中75例预后好转, 而29例未好转。在这项研究中建立的列线图显示了预测预后的5个因素: APACHE II、CK、CRP、IgA, 以及CK和APACHE II之间的相互作用。与先前对51位MERS-CoV感染患者的研究相似[16], 我们发现重症监护病房中广泛使用的疾病分类系统APACHE II与预后相关[14], 较

高的APACHE II评分与预后不良有相关性。APACHE II评分是使用急性生理评分(APS)、慢性生理评分(CPS)和年龄来计算的。根据研究结果, APS中包括的几个因素在显示好转的患者与未好转的患者之间存在显著差异。有文章报道, 重症监护病房和非重症监护病房COVID-19患者之间在体征和实验室参数方面也显示出显著差异[11]。此外, 曾有研究报道合并症和年龄是SARS-CoV [17,23]和MERS-CoV感染[18-22]患者严重程度和死亡率的危险因素。

此外, 入住重症监护病房的患者的CK水平较高[11], 与模型的预测一致。这一发现可能归因于由COVID-19引起的肌肉损伤, 类似于SARS的变化[23]。超过30%的SARS感染患者会发生肌肉无力和血清CK水平升高, 且在一系列死后尸检病例中观察到局灶性肌纤维坏死[23]。至于COVID-19, 第一次进行的尸检心肌切片显示灰红色鱼肉状。但是, 尚不清楚这种心肌损伤是由原发性心脏病还是病毒感染所致, 这需要进一步研究。我们推测肌病也可能在COVID-19中起重要作用。在MERS-CoV患者中, CRP是与血小板减少和淋巴细胞减少相关的肺炎和呼吸衰竭的常见预测指标[24]。同样, CRP可能与COVID-19入侵引起的炎症增强和细胞因子风暴有关。

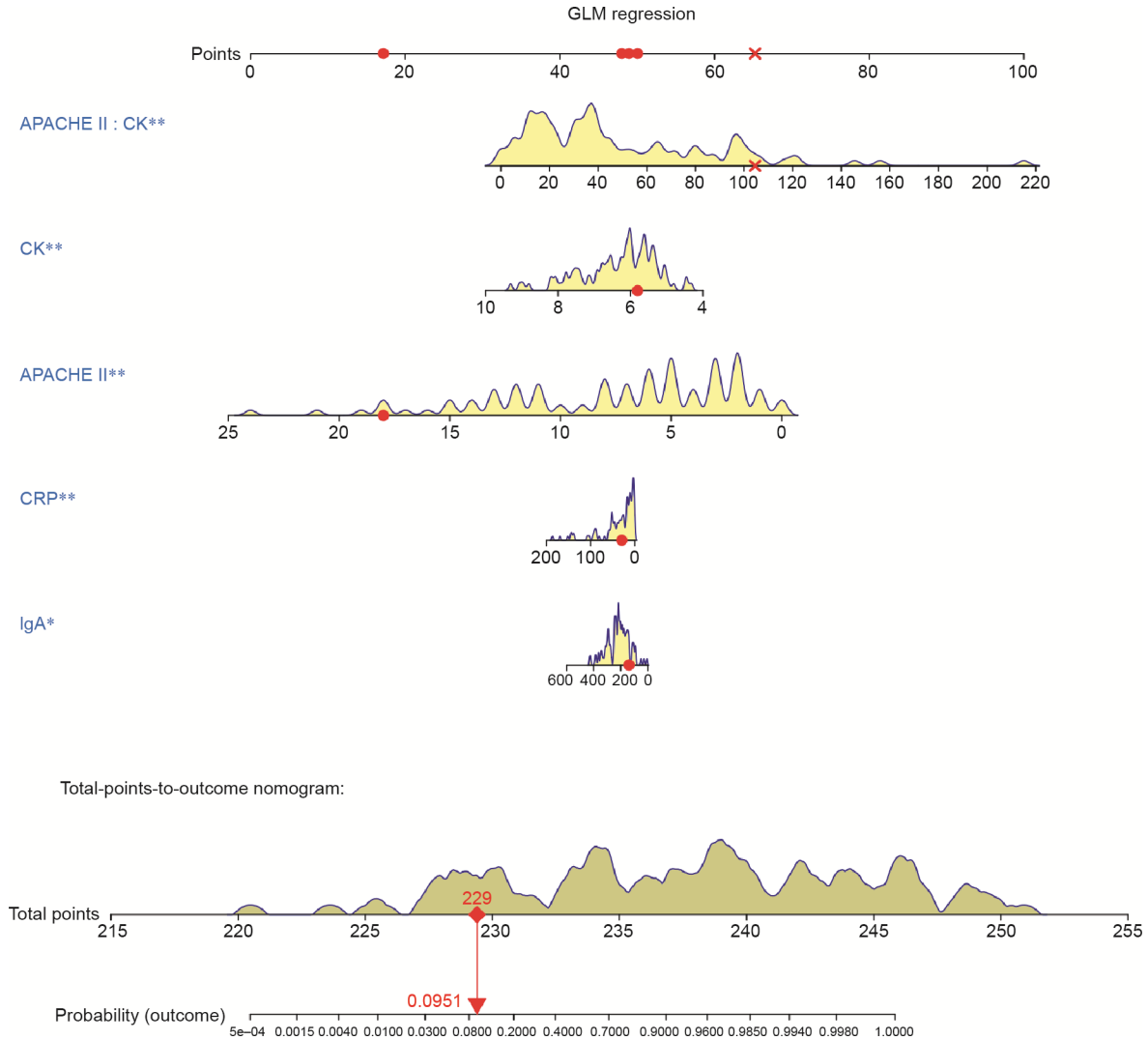


图2. 用于预测预后好转概率的列线图。黄色密度图描述了COVID-19患者的预后参数分布和总分分布。GLM：一般多元回归。*： $P \leq 0.05$ ，**： $P \leq 0.01$ 。

有趣的是，尽管IgA由于在黏膜免疫系统发挥作用，已被公认为呼吸道病毒的第一道屏障，但根据我们的发现[25]，较高的IgA水平反而会导致预后更差。这可能是因为我们检测的IgA来自血液，而不是来自黏液的分泌性IgA（sIgA）。与sIgA不同，血清IgA可以引起抗体依赖性细胞介导的细胞毒性（ADCC），导致嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞脱粒，从而被单核细胞、巨噬细胞和嗜中性粒细胞吞噬，并激发多形核白细胞的活性，进而诱发呼吸道炎症[26]，这与持续的炎症反应和细胞因子风暴有关。与本研究中选择预后因素相关的三种病理机制，即持续的炎症反应、细胞因子风暴和病毒的直接作用，可能对病情好转产生负面影响。

迄今为止，尚未发现用于新型冠状病毒肺炎感染的有效治疗方法。重要的是，可以通过个性化治疗方法预测和改善患者预后的危险因素。因此，我们构建了该列线图以

定量测定感染患者的严重程度并预测感染患者的后续结局。对于高危患者，建议尽早使用高流量氧气疗法、无创通气甚至是有创通气。

5. 本研究的局限性

首先，本研究中的患者数量限制了列线图预测能力的进一步提高。其次，由于截至本研究提交之日，患者的状况仍在变化，因此无法确定某些患者的最终结局。最后，所有患者都被浙江省的医院收治，很可能导致区域限制。此预测列线图需要将来在不同的中心进行进一步的验证。

致谢

本研究得到了浙江省科技厅2020年度重点研发计划应急攻关项目“新型冠状病毒感染的肺炎防控与临床救治

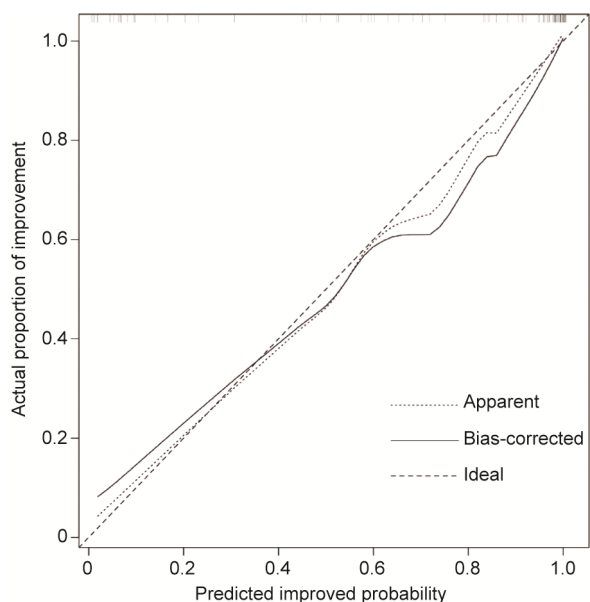


图3. 用于预测预后好转概率的列线图的校准曲线。x轴表示预测的好转概率，y轴表示实际的好转概率。对角虚线表示理想模型的最佳预测。点虚线表示未校正的列线图的预测性能，而实线表示偏倚校正后的列线图的预测性能。重复1000次自举；平均绝对误差为0.029； $n = 104$ 。

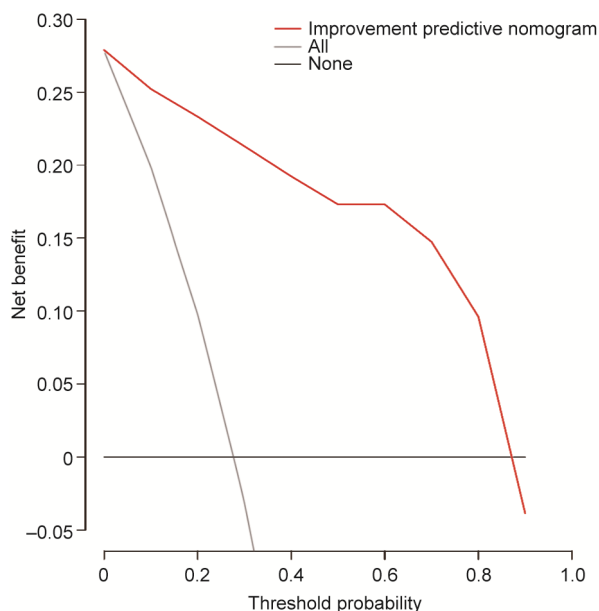


图4. 用于预测预后好转概率的列线图的决策曲线。净收益是在不同的阈值概率下测量的。红线表示列线图预测的好转概率所对应的净收益。灰线表示假设所有患者的结局均得到改善的净收益。黑线表示假设没有患者好转时的净收益。

体系的建立和研究”(2020C03123)、国家自然科学基金项目(81790631)和国家重点研究发展计划(2018YFC200050)的支持。同时，感谢国家留学基金管理委员会(201906320387)的支持。

Ethical approval

This study was approved by the Ethics Committee of

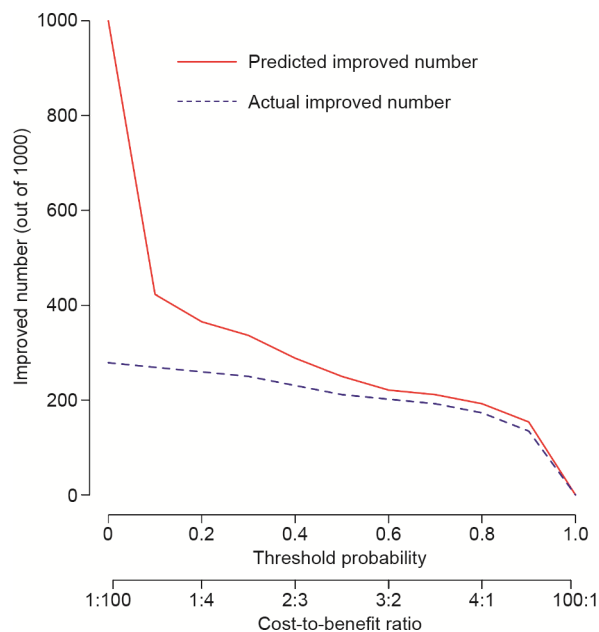


图5. 用于预测人口数量为1000时的预后好转的患者数量的临床影响曲线。红线表示在不同阈值概率下的预测好转患者数量，蓝线表示实际好转的患者数量。

the First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University (2020IIT A0040).

Compliance with ethics guidelines

Jiaojiao Xie, Ding Shi, Mingyang Bao, Xiaoyi Hu, Wenrui Wu, Jifang Sheng, Kaijin Xu, Qing Wang, Jingjing Wu, Kaicen Wang, Daiqiong Fang, Yating Li, and Lanjuan Li declare that they have no conflict of interest or financial conflicts to disclose.

References

- [1] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395 (10223):497–506.
- [2] Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395(10223):507–13.
- [3] World Health Organization. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it [Internet]. Geneva: World Health Organization; c2020 [cited 2020 Feb 11]. Available from: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it).
- [4] Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020;382 (10):929–36.
- [5] Xu X, Wu X, Jiang X, Xu K, Ying L, Ma C, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ* 2020;368:m606.
- [6] Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 2012;367:1814–20.

- [7] Zhong N, Zheng B, Li Y, Poon, Xie Z, Chan K, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet* 2003;362(9393):1353–8.
- [8] Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Qu C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2019;2020(382):1708–20.
- [9] nhc.gov.cn/. Beijing: National Health Commission of the People's Republic of China; [cited 2020 Mar 3]. Available from: <http://www.nhc.gov.cn>. Chinese.
- [10] Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. Geneva: World Health Organization; c2020 [cited 2020Mar 2]. Available from: <https://covid19.who.int>.
- [11] Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323(11):1061–9.
- [12] Peng J, Wang M, Ang IYH, Tan SHX, Lewis RF, Chen J, et al. Potential rapid diagnostics, vaccine and therapeutics for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV): a systematic review. *J Clin Med* 2020;9(3):623.
- [13] Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected: interim guidance[Internet]. Geneva: World Health Organization; c2020 [cited 2020 March 13]. Available from: [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).
- [14] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13(10):818–29.
- [15] National Health Commission of the People's Republic of China; National Administration of Traditional Chinese Medicine. Guidelines for diagnosis and treatment of novel coronavirus pneumonia (trial version 7) [Internet]. Beijing: The State Council of the People's Republic of China; 2020 Mar 3 [cited 2020 Mar 4]. Available from: <http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-03/04/5486705/files/ae61004f930d47598711a0d4cbf874a9.pdf>. Chinese.
- [16] Al Ghamdi M, Alghamdi KM, Ghandoor Y, Alzahrani A, Salah F, Alsulami A, et al. Treatment outcomes for patients with Middle Eastern Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS CoV) infection at a coronavirus referral center in the Kingdom of Saudi Arabia. *BMC Infect Dis* 2016;16:174.
- [17] Wu J, Xu F, Zhou W, Feikin DR, Lin C, He X, et al. Risk factors for SARS among persons without known contact with SARS patients, Beijing, China. *Emerg Infect Dis* 2004;10(2):210–6.
- [18] Saad M, Omrani AS, Baig K, Bahloul A, Elzein F, Matin MA, et al. Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a single-center experience in Saudi Arabia. *Int J Infect Dis* 2014;29:301–6.
- [19] Feikin DR, Alraddadi B, Qutub M, Shabouni O, Curns A, Oboho IK, et al. Association of higher MERS-CoV virus load with severe disease and death, Saudi Arabia, 2014. *Emerg Infect Dis* 2015;21:2029–35.
- [20] Majumder MS, Kluberg SA, Mekaru SR, Brownstein JS. Mortality risk factors for Middle East Respiratory Syndrome outbreak, South Korea, 2015. *Emerg Infect Dis* 2015;21(11):2088–90.
- [21] Ahmed AE. The predictors of 3- and 30-day mortality in 660 MERS-CoV patients. *BMC Infect Dis* 2017;17:615.
- [22] Nam HS, Park JW, Ki M, Yeon MY, Kim J, Kim SW. High fatality rates and associated factors in two hospital outbreaks of MERS in Daejeon, the Republic of Korea. *Int J Infect Dis* 2017;58:37–42.
- [23] Leung TW, Wong KS, Hui AC, To KF, Lai ST, Ng WF, et al. Myopathic changes associated with severe acute respiratory syndrome: a postmortem case series. *Arch Neurol* 2005;62(7):1113–7.
- [24] Ko JH, Park GE, Lee JY, Lee JY, Cho SY, Ha YE, et al. Predictive factors for pneumonia development and progression to respiratory failure in MERS-CoV infected patients. *J Infect* 2016;73(5):468–75.
- [25] Liew FY, Russell SM, Appleyard G, Brand CM, Beale J. Cross-protection in mice infected with influenza A virus by the respiratory route is correlated with local IgA antibody rather than serum antibody or cytotoxic T cell reactivity. *Eur J Immunol* 1984;14(4):350–6.
- [26] Otten MA, van Egmond M. The Fc receptor for IgA (FcaRI, CD89). *Immunol Lett* 2004;92(1–2):23–31.