

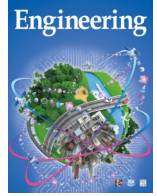


ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Engineering

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



Research
Coronavirus Disease 2019—Article

COVID-19 住院患者预后风险评分系统的开发和验证——一项多中心回顾性研究

袁焯^a, 孙川^a, 唐秀川^b, 程骋^a, Laurent Mombaerts^c, 王茂霖^a, 胡涛^e, 孙晨宇^f, 郭裕祺^a, 李秀婷^a, 徐卉^g, 任彤鑫^h, 肖阳^a, 肖亚茹^e, 朱红玲ⁱ, 吴鸿汉^j, 李克之^j, 陈楚明^k, 刘映霞^k, 梁智超^l, 曹治国^a, 张海涛^a, Ioannis Ch. Paschaldis^m, 刘泉影ⁱ, Jorge Goncalves^{c,d}, 钟强^{e,*}, 严丽^{e,*}

^a School of Artificial Intelligence and Automation, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074, China

^b School of Mechanical Science and Engineering, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074, China

^c Luxembourg Centre for Systems Biomedicine, University of Luxembourg, Belval L-4367, Luxembourg

^d Department of Plant Sciences, University of Cambridge, Cambridge CB2 1TN, UK

^e Department of Emergency, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

^f AMITA Health Saint Joseph Hospital Chicago, Chicago, IL 60657, USA

^g Department of Anesthesiology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

^h Huazhong University of Science and Technology-Wuxi Research Institute, Wuxi 214174, China

ⁱ Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

^j Institute of Health Informatics, University College London, London NW1 2DA, UK

^k Department of Biomedical Engineering, Southern University of Science and Technology, Shenzhen 518055, China

^l Department of Infectious Diseases, Shenzhen Key Laboratory of Pathogenic Microbiology and Immunology, National Clinical Research Center for Infectious Disease, The Third People's Hospital of Shenzhen (Second Hospital Affiliated with the Southern University of Science and Technology), Shenzhen 518055, China

^m Department of Electrical and Computer Engineering & Division of Systems Engineering & Department of Biomedical Engineering, Boston University, Boston, MA 02215, USA

ARTICLE INFO

Article history:

Received 11 August 2020

Revised 4 September 2020

Accepted 11 October 2020

Available online 28 November 2020

关键词

COVID-19

风险评分

死亡风险预测

摘要

新冠病毒肺炎(COVID-19)已成为世界范围内的流行疾病。COVID-19 住院患者的死亡率较高,促使研究人员研发方便实用的方法,以便临床医生及时发现高危患者。在本研究中,我们利用武汉同济医院 1479 名住院患者的临床数据(用于模型开发的群体)进行了风险评分,并利用其他两个中心的数据进行了外部验证:武汉金银潭医院的 141 名住院患者(验证群体 1)和深圳第三人民医院的 432 名住院患者(验证群体 2)。本文提出的风险评分方法是基于常规血液样本中现成的三个生物标记,能够快捷地转换为死亡概率,并且可提前 12 天以上预测单个患者的死亡率,且在所有群体中准确率均超过 90%。此外, Kaplan-Meier 分数表明,本方法在患者入院时即可判别低、中、高风险,并且受试者工作特征(ROC)曲线下方的面积大小(area under curve, AUC)达到 0.9551。综上所述,一种简单的风险评分方法已在预测感染严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(SARS-CoV-2)患者的死亡概率任务中得到验证,同时也在多中心数据中进行了验证。

© 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

新冠病毒肺炎(COVID-19)是一种由严重急性呼吸

综合征冠状病毒 2(SARS-CoV-2)引起的疾病,于 2019 年 12 月初暴发[1–2]。截至 2020 年 9 月 2 日,全球 COVID-19 确诊患者超过 2500 万人,总死亡率达到 3.3% 以上[3]。

* Corresponding authors.

E-mail addresses: tojizq@126.com (Q. Zhong), yanli008@163.com (L. Yan).

2095-8099/© 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/>).

英文原文: Engineering 2022, 8(1): 116–121

引用本文: Ye Yuan, Chuan Sun, Xiuchuan Tang, Cheng Cheng, Laurent Mombaerts, Maolin Wang, Tao Hu, Chenyu Sun, Yuqi Guo, Xiuting Li, Hui Xu, Tongxin Ren, Yang Xiao, Yaru Xiao, Hongling Zhu, Honghan Wu, Kezhi Li, Chuming Chen, Yingxia Liu, Zhichao Liang, Zhiguo Cao, Hai-Tao Zhang, Ioannis Ch. Paschaldis, Quanying Liu, Jorge Goncalves, Qiang Zhong, Li Yan. Development and Validation of a Prognostic Risk Score System for COVID-19 Inpatients: A Multi-Center Retrospective Study in China. *Engineering*, <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.10.013>

其中,有些患者出现肺炎,然后迅速发展为严重急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。这些患者预后不良,死亡率甚至更高[4–5]。除了肺炎和ARDS外,SARS-CoV-2还会引起其他器官和系统损伤,如大血管卒中[6]。根据中国一项回顾性队列研究,26%的住院患者需要重症监护(ICU)治疗[7]。截至2020年4月22日,在纽约有5700名COVID-19患者出院或死亡,总死亡率达9.7%~24.5% [8]。在意大利,几乎所有危重患者都需要呼吸支持,其中近九成患者需要气管插管[9]。尽管进行了这些治疗,但死亡率仍很高[7–9]。在治疗COVID-19患者,特别是危重患者的过程中,随着住院患者数量不断增多,医护人员会收到大量实验室结果。而从中找到最重要的决策信息是一件困难的事情,尤其是在紧急情况下。因此,识别危险因素和参数,建立准确的预后模型以进行早期干预和治疗极其重要。

人工智能(AI)技术在医学领域取得了惊人的效果,其表现更甚人类,在许多图像分类任务上表现尤为突出[10–12]。有几项人工智能研究已经开展,并在解决控制难题和预测COVID-19传播情况和死亡人数方面取得了可喜的成果[13–20]。可解释性人工智能模型(如树模型)可以帮助医学专业人员了解机器决策,从而增强他们的信心。受决策树可解释性的启发,我们之前的研究[19]成功从普通血液检测中确定了可准确预测COVID-19患者死亡率的三个实验室特征。之前的研究已经证明,淋巴细胞减少、乳酸脱氢酶(LDH)、炎症标志物(如C反应蛋白[CRP]和铁蛋白)、D-二聚体($>1 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)、凝血酶原时间(PT)、肌钙蛋白和肌酸磷酸激酶(CPK)等特定的实验室特征与预后不良有关[7,21–22]。此外,研究还表明,年龄越大,死亡率越高[8,23–25]。

为了支持临床决策,识别死亡率的风险和预后因素对于早期确定患者结局至关重要[7,26]。本研究建立了一个人工智能模型,该模型能够实时生成风险评分,并助力在死亡风险较高的患者变为危重患者之前发现这些患者,从而可以及时进行早期干预。另外,我们的评分可以方便临床医生监测疾病进展,并相应调整治疗方法。

2. 材料和方法

2.1. 研究设计和支持

本研究经同济医院伦理委员会批准。本研究利用两个独立的COVID-19患者群体进行模型开发和验证。利用武汉同济医院2020年1月10日至3月8日收治的1479名COVID-19患者的电子病历进行了模型训练。此外,利用武汉

金银潭医院2019年12月29日至2020年3月28日收治的141名住院患者和深圳第三人民医院2020年1月11日至4月12日收治的432名住院患者的电子病历对该模型进行了验证。从电子病历中提取了流行病学、个人基本资料、临床、实验室、用药、护理记录以及预后资料。以同样的方式对两个群体进行了数据监测和记录。临床结局随访至2020年3月8日,如表1所示。

表1 研究患者的临床特征

Characteristics	Overall
Age (year), median (Q1, Q3)	62.0 (48.5, 70.0)
Sex (proportion)	
Male	753 (50.9%)
Female	726 (49.1%)
Epidemiological history (proportion)	
Wuhan residents	1063 (71.9%)
Contact with confirmed or suspected patients	57 (3.9%)
Familial cluster	123 (8.3%)
Health worker	8 (0.5%)
Contact with Huanan Seafood Market	7 (0.5%)
Undefined contact history	320 (21.6%)
Symptom onset (proportion)	
Myalgia or arthralgia	11 (0.7%)
Fatigue	82 (5.5%)
Diarrhea	46 (3.1%)
Abdominal pain	4 (0.3%)
Headache	4 (0.3%)
Chest pain	7 (0.5%)
Sore throat	12 (0.8%)
Shortness of breath	141 (9.5%)
Coma	1 (0.1%)
Fever	1072 (72.5%)
Cough	528 (35.7%)
Palpitation	3 (0.2%)
Asymptomatic	43 (2.9%)
Outcomes (proportion)	
Survival rate	1222 (82.6%)
Mortality rate	257 (17.4%)
Lab test, median (Q1, Q3)	
Lactate dehydrogenase ($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$)	209.0 (176.0, 289.5)
Lymphocytes (proportion)	24.65 (15.00%, 32.20%)
High-sensitivity C-reactive protein ($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	3.6 (1.1, 27.5)
Leukocytes ($\times 10^9 \text{L}^{-1}$)	5.84 (4.72, 7.87)
Eosinophils ($\times 10^9 \text{L}^{-1}$)	0.08 (0.02, 0.14)
Basophils ($\times 10^9 \text{L}^{-1}$)	0.02 (0.01, 0.03)
Neutrophils ($\times 10^9 \text{L}^{-1}$)	3.64 (2.66, 5.51)
Lymphocytes ($\times 10^9 \text{L}^{-1}$)	1.34 (0.88, 1.76)
Monocytes ($\times 10^9 \text{L}^{-1}$)	0.48 (0.36, 0.61)
Erythrocytes ($\times 10^{12} \text{L}^{-1}$)	4.02 (3.61, 4.44)

续表

Characteristics	Overall
Thrombocytes ($\times 10^9 L^{-1}$)	213.00 (159.00, 275.75)
Alanine aminotransferase ($U \cdot L^{-1}$)	24.0 (15.0, 39.0)
Aspartate transaminase ($U \cdot L^{-1}$)	22.0 (17.0, 32.0)
Albumin ($g \cdot L^{-1}$)	36.1 (32.1, 39.2)
Total bilirubin ($\mu mol \cdot L^{-1}$)	8.6 (6.4, 12.4)
Serum creatinine ($\mu mol \cdot L^{-1}$)	69.0 (57.0, 85.0)
Blood urine nitrogen ($mmol \cdot L^{-1}$)	4.50 (3.54, 6.00)
Sodium ($mmol \cdot L^{-1}$)	140.4 (138.4, 142.2)
Chlorine ($mmol \cdot L^{-1}$)	101.9 (99.7, 104.0)
Potassium ($mmol \cdot L^{-1}$)	4.34 (4.01, 4.69)

Q1 and Q3 are the first and third quantiles.

COVID-19 患者的诊断依据以下中华人民共和国国家卫生健康委员会诊断标准[27]: ①逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)检测呼吸道样本或血液样本显示 SARS-CoV-2 核酸阳性; ②呼吸道样本或血液样本中检测到的病毒序列与已知的 SARS-CoV-2 序列高度同源。

2.2. 人工智能风险评分系统开发

运用 logistic 回归(LR)分类器训练模型, 通过以往研究中选定的三个预测因素 LDH、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和淋巴细胞(%)拟合结局[19]。这些因素通常被视为 COVID-19 患者的关键风险因素[28–30]。在所有患者的结局确定后 10 天内收集其测量数据, 并利用这些数据进行模型训练。输出类被定义为患者在 ICU 治疗后的结局——死亡或存活。LR 模型的目的是根据住院患者不同的风险评分水平来预测住院患者的风险分组(低、中、高危): 在开发和验证群体中, 0~30 为低危组, 30~50 为中危组, 50~100 为高危组。

2.3. 性能评估和比较

根据使用其他机器学习方法开发的几个最先进模型对我们的评分系统进行评估, 并用标准指标量化各模型的性能。利用某一天受试者工作特征(ROC)曲线的曲线下面积(AUC)评价模型有效性。此外, 引入了相关累计 AUC 评分[31]作为时间依赖性衡量指标, 用于评价单个患者的死亡风险(从出院或死亡之日起倒序计算)。并且, 还比较了我们的系统与快速序贯器官衰竭评分(qSOFA), 意识模糊、尿素氮、呼吸频率、血压和年龄 ≥ 65 岁(CURB 65)评分, 以及意识模糊、呼吸频率、血压和年龄 ≥ 65 岁(CRB 65)评分等其他标准评分在评价开发和验证群体上的性能[32–36]。

3. 结果

3.1. 患者特点和结局

总共 1479 名 COVID-19 患者符合本研究的条件, 收集并分析了这些患者的相关临床信息。对临床特点、流行病学史、症状发作、结局以及实验室检测结果均进行了分析(表 1)。患者中位年龄为 62 岁, 其中 49.1% 为女性。大多数患者(71.9%)为武汉本地居民。此外, 在 1479 名患者中, 8.3% 为家庭聚集性病例, 3.9% 有密切接触史。值得注意的是, 21.6% 的患者没有已知的密切接触史, 这表明存在其他未发现的传播途径。COVID-19 患者临床症状多样: 72.5% 的患者表现为发热, 其次为咳嗽(35.7%)、呼吸急促(9.5%)和疲劳(5.5%)等呼吸道症状。胃肠道和神经系统症状也有报道。患者表示在某个时间出现了不止一种症状。同济医院和金银潭医院收治了大量重症患者和危重患者, 因此这两所医院早期的死亡率很高, 分别达到了 17.4% 和 58.1%。相比之下, 深圳第三人民医院的 432 名患者中只有 4 人死亡。因此, 本文主要讨论同济医院和金银潭医院。深圳市第三人民医院的主要图表见附录 A。

3.2. 模型开发和性能

采用以下简单的可解释性 LR 模型(如第 2.2 节所述)预测单个患者的死亡风险:

$$r = 0.00850 \times C_{LDH} + 0.0204 \times C_{hs-CRP} - 0.1500 \times P_{Lymphocyte} - 2.3000 \quad (1)$$

$$\text{Probability of death} = \sigma(r) \quad (2)$$

式中, C_{LDH} 、 C_{hs-CRP} 和 $P_{Lymphocyte}$ 均为 LR 模型的输入预测因素; r 为风险评分; σ 为 S 型函数, 即

$$\sigma(r) = 1/(1 + e^{-r}) \quad (3)$$

为了简化该模型在临床环境中的使用, 附录 A 中的表 S1~S5 为快速计算患者风险评分和死亡概率的查找表。由于患者的入院日期和住院时间各不相同, 所以本研究按时间倒序评估预测性能, 即评估预测性能随采集血液样本和最终结局(即死亡或出院)之间住院时间的变化。该模型的可预测性见图 1 和附录 A 中的图 S1。对于同济医院、金银潭医院、深圳第三人民医院, 该模型分别提前 20 天实现累计 AUC 值超过 95%、90%、98%。

图 2 和附录 A 中的图 S2 绘制了使用患者结局后 10 天内收集的测量数据获得的存活患者和死亡患者的评分分布以及死亡概率。风险评分可明确将所有数据集(包括未用于模型开发的两个外部验证数据集)中存活患者和死亡患者的血液样本区分开来。对于一个特定的血液样本, 医生

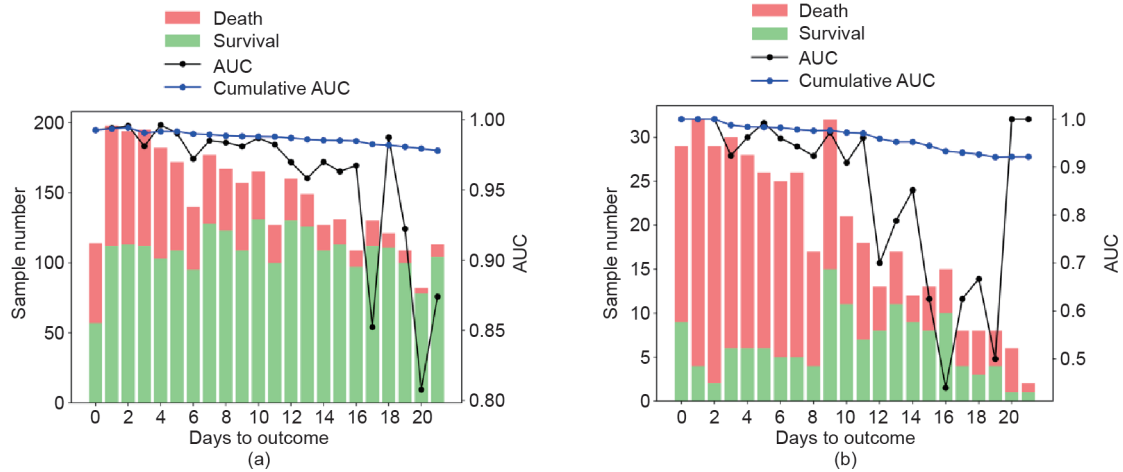


图1. 在开发群体（同济医院）(a) 和外部验证群体1（金银潭医院）(b) 所有患者中，本文提出模型的性能（AUC评分和累计AUC评分）随结局前住院时间的变化。

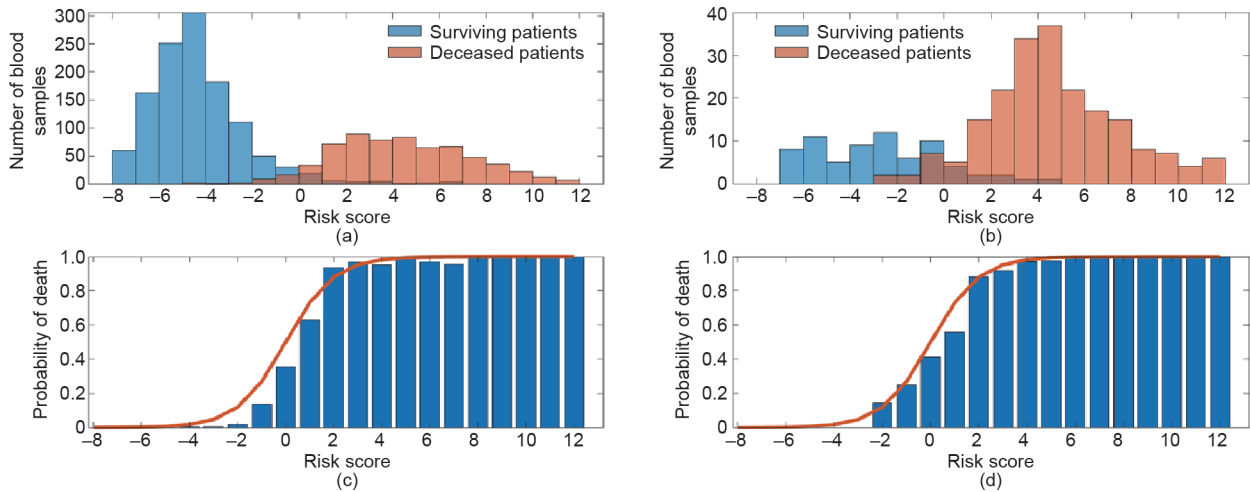


图2. 利用患者结局后10天内采集的血液样本所获得的同济医院 (a) 和金银潭医院 (b) 存活患者和死亡患者评分分布。同济医院 (c) 和金银潭医院 (d) 患者的死亡概率随风险评分的变化。该模型（红色曲线）几乎完全符合用数据直接计算出的死亡概率（蓝色）。

可以很容易计算出死亡概率；患者的风险评分越高，死亡概率和风险就越高。

3.3. 风险评分验证

风险评分可在入院时将患者分为不同的风险组，如Kaplan-Meier存活曲线所示（图3）。Kaplan-Meier曲线显示了COVID-19患者入院时存活且最终结局为存活的概率。我们用患者入院时的风险评分将患者分为三组：低危组（65.6%）、中危组（5.9%）和高危组（28.5%）。在开发群体中，注意到低危组、中危组、高危组的30天死亡率分别为1.8%、12.5%和53.7%，这表明三组患者的死亡率存在显著差异。外部验证群体2中低危组、中危组、高危组的30天死亡率见附录A中的图S3。这些结果表明，风险评分可用于在单个患者入院时预测其死亡率。

3.4. 与其他标准评分比较

我们将本文提出的模型对开发群体和外部验证群体的评分与以前报道的其他常用模型（比如qSOFA、CURB 65和CRB 65）的评分进行了比较。各评分的最低要求是开发群体中829名患者有可用测量数据。如图4所示，我们的模型、CRB 65、CURB 65和qSOFA评分的AUC分别为0.9551、0.7393、0.8130和0.7480。外部验证数据集的ROC和AUC见附录A中的图S4和S5。可以看出，该评分系统在预测COVID-19患者结局方面优于上述标准评分系统。

4. 结论

在COVID-19住院患者中危重病例或死亡病例占有很高的比例[8,37]。尽管根据大型流行病学研究，死亡率仅

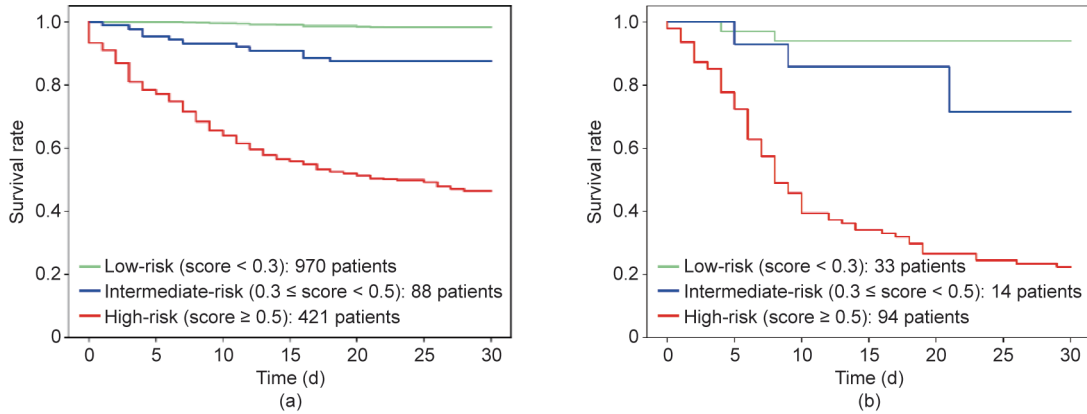


图3. 开发群体 (a) 和外部验证群体1 (b) 的Kaplan-Meier存活曲线。在外部验证群体1中, 23.4%的患者属于低危组, 9.9%的患者属于中危组, 66.7%的患者属于高危组。

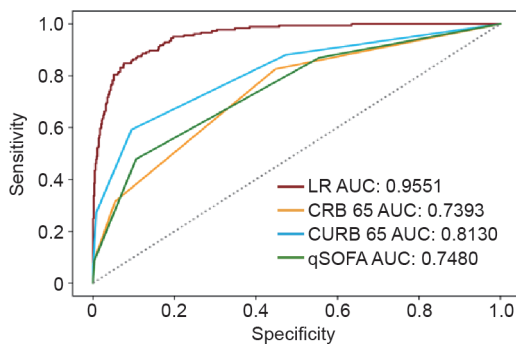


图4. 我们采用不同评分系统对开发群体中入院时有可用测量数据的829名患者(不同评分的最低要求)进行评分, 并比较分析了各评分系统的ROC, 结果表明本文提出模型的AUC比以前报道的其他模型大。

为1.4%~2.3% [5], 但大约三分之一到四分之一的住院患者被送入ICU [4,8,37–38], 71%~97.3%的危重患者最终需要呼吸支持[8,37–39], 而15%的ICU患者需要体外膜肺氧合(ECMO) [4]。尽管进行了许多治疗, 采用了呼吸支持、不同的用药方案, 甚至体外膜肺氧合, 但是危重患者的病死率仍然很高[4,8,37–39]。多项回顾性研究表明, 虽然危重患者出现呼吸困难的时间相对较晚(中位时间为症状发作后6.5天), 但随后呼吸困难发展为ARDS可能会很快(中位时间为呼吸困难发作后2.5天) [38–40]。此外, 疫情初期武汉的高死亡率以及世界某些地区的死亡率超出了当地医疗资源的承受能力。这些研究结果表明, 及时发现可能预后不良且病情危重风险较高的患者至关重要。

尽管COVID-19是一种涉及多方面的疾病, 还没有确切的有效治疗, 在临床病程和预后方面存在很大差异, 但有淋巴细胞减少、LDH、炎症标志物、D-二聚体、PT、肌钙蛋白和CPK等多个实验室特征与预后不良有关[28–30]。本研究表明可以利用根据常见临床血液样本中的LDH、hs-CRP和淋巴细胞(%)等三个标志物计算出的风险评分来预测COVID-19患者的死亡风险。如附录A中图

S6所示, 患者结局后10天内采集的血液样本中的这三个预测因素可明确区分出存活患者和死亡患者。一线临床医生可通过将本文提出的风险评分应用于可用血液样本来监测患者的疾病进展。随着实验室数据的获取, 临床医生可实时监测并筛选出高危患者。总的来说, 该模型是一个用于早期检测干预以降低死亡率的准确指标, 且可用于监测疾病进展, 以便医护人员能够有效审查和调整临床治疗。

本研究的意义有五方面。第一, 该模型可以尽早发现高危患者, 以便他们可以接受另外的治疗, 比如尽快使用适当的呼吸支持和其他治疗方法。第二, 该模型可持续提供死亡概率, 而不是像以前的研究那样根据阈值将风险分类。阈值在极值的情况下有用, 但当风险评分接近阈值时可能会产生误导。相反, 结局的概率在预测上有一定的可信度。第三, 该模型提供了一个简单的公式, 可以只通过血液样本的三个标志物准确而迅速地量化死亡风险。第四, 这三个关键标志物在任何医院都很容易收集到, 即使是在医疗资源有限的地区。这些标志物客观、定量, 因而避免了任何主观临床判断的偏差。COVID-19在全球暴发, 导致诸多国家和地区的医疗资源短缺, 尤其是呼吸病专家和ICU专家的缺乏。我们的算法可以作为一个简单的工具, 非专科医生可在早期用该算法对高危患者的疾病严重程度进行分类。第五, 我们的研究已经在个体预后或诊断的多变量预测模型透明报告(TRIPOD) [41]的指导下构建, 并建立了多个中心的内部和外部验证数据集。并且, 我们的模型已经通过不同医院患者组成的两个群体得到证实。

然而, 该模型也存在几方面的局限性。第一, 开发群体的患者均来自同济医院, 并且大多数患者为重症患者或危重患者。因此, 该群体可能不能准确代表COVID-19无症状或轻症或中症患者, 并且样本可能存在选择偏倚。第

二, 因为治疗方法无法控制, 且因人而异, 所以我们并没有建立不同治疗方法效果的模型。最后, 本研究证明, 风险评分可以帮助临床医生确定中国三家医院 COVID-19 患者的早期干预措施。然而, 需要纳入其他医院和国家的 COVID-19 患者进行进一步的研究和验证。特别是, 不同的医院可能有不同的实验室、治疗方法和出院方案, 而这些因素可能会影响血液样本, 从而对风险评分的解释。另一个局限性是, 本研究的患者主要来自疫情初期的中国大陆。由于地理位置的多样性有限, 对全世界患者的人口统计覆盖仍然不足。然而, 本文提出的模型可以作为基线风险预测模型, 当从其他国家获得新的样本时, 即对模型进行动态更新。

综上所述, 我们根据 LR 分类器开发了一个简单的预后风险评分系统来预测 COVID-19 患者的死亡风险, 并且利用多中心独立群体的数据验证了该系统。该风险评分系统可以帮助医护人员及时发现预后不良的患者, 以便医护人员在早期采取适当的干预措施, 改善预后。

致谢

本研究由湖北省科学技术厅新型冠状病毒肺炎专项基金(2020FCA035)和华中科技大学中央高校基本科研业务费专项资金(2020kfyXGYJ023)资助。

袁焯和严丽构思这项研究; 严丽和钟强收集数据; 袁焯、孙川和唐秀川发现模型; 孙晨宇、严丽、张海涛、肖阳、Laurent Mombaerts、徐卉、Ioannis Ch. Paschaldis、Jorge Goncalves 和袁焯撰写本文初稿; 所有作者均已批判性审查初稿, 并同意终稿发表。数据和代码可用性: 代码实现可从袁焯处获取。

Compliance with ethics guidelines

Ye Yuan, Chuan Sun, Xiuchuan Tang, Cheng Cheng, Laurent Mombaerts, Maolin Wang, Tao Hu, Chenyu Sun, Yuqi Guo, Xiuting Li, Hui Xu, Tongxin Ren, Yang Xiao, Yaru Xiao, Hongling Zhu, Honghan Wu, Kezhi Li, Chuming Chen, Yingxia Liu, Zhichao Liang, Zhiguo Cao, Hai-Tao Zhang, Ioannis Ch. Paschaldis, Quanying Liu, Jorge Goncalves, Qiang Zhong, and Li Yan declare that they have no conflict of interest or financial conflicts to disclose.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.10.013>.

References

- [1] Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* 2020;395(10223):470–3..
- [2] Ostuzzi G, Papola D, Gastaldon C, Schoretanitis G, Bertolini F, Amadeo F, et al. Safety of psychotropic medications in people with COVID-19: evidence review and practical recommendations. *BMC Med* 2020;18:215.
- [3] WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard [Internet]. Geneva: World Health Organization; c2020 [cited 2020 Sep 2]. Available from: <https://covid19.who.int/>.
- [4] 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.
- [5] Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708–20.
- [6] Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *N Engl J Med* 2020;382:e60.
- [7] Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10229):1054–62.
- [8] Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020; 323(20):2052–9.
- [9] Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020;323(16): 1574–81.
- [10] Dunmon JA, Yi D, Langlotz CP, Ré C, Rubin DL, Lungren MP. Assessment of convolutional neural networks for automated classification of chest radiographs. *Radiology* 2019;290(2):537–44.
- [11] Esteva A, Robicquet A, Ramsundar B, Kuleshov V, DePristo M, Chou K, et al. A guide to deep learning in healthcare. *Nat Med* 2019;25:24–9.
- [12] Zhu H, Cheng C, Yin H, Li X, Zuo P, Ding J, et al. Automatic multi-label ECG diagnosis of impulse or conduction abnormalities in patients with deep learning algorithm: a cohort study. *Lancet Respir Med*. In press.
- [13] Ienca M, Vayena E. On the responsible use of digital data to tackle the COVID-19 pandemic. *Nat Med* 2020;26:463–4.
- [14] Apostolopoulos ID, Mpesiana TA. Covid-19: automatic detection from X-ray images utilizing transfer learning with convolutional neural networks. *Australas Phys Eng Sci Med* 2020;43:635–40.
- [15] Santosh KC. AI-driven tools for coronavirus outbreak: need of active learning and cross-population train/test models on multitudinal/multimodal data. *J Med Syst* 2020;44:93.
- [16] Ayyoubzadeh SM, Ayyoubzadeh SM, Zahedi H, Ahmadi M, Kalhori SRN. Predicting COVID-19 incidence through analysis of google trends data in Iran: data mining and deep learning pilot study. *JMIR Public Health Surveill* 2020;6 (2):e18828.
- [17] Yang Z, Zeng Z, Wang K, Wong S-S, Liang W, Zanin M, et al. Modified SEIR and AI prediction of the epidemics trend of COVID-19 in China under public health interventions. *J Thorac Dis* 2020;12(3):165.
- [18] Liu F, Zhang Q, Huang C, Shi C, Wang L, Shi N, et al. CT quantification of pneumonia lesions in early days predicts progression to severe illness in a cohort of COVID-19 patients. *Theranostics* 2020;10(12):5613–22.
- [19] Yan L, Zhang H-T, Goncalves J, Xiao Y, Wang M, Guo Y, et al. An interpretable mortality prediction model for COVID-19 patients. *Nat Mach Intell* 2020;2:283–8.
- [20] Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering* 2020;6(10): 1192–8.
- [21] Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus

- disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020;180(7):934–43.
- [22] Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020;5(7):802–10.
- [23] Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323(13):1239–42.
- [24] Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020;323(18):1775–6.
- [25] COVID-19 Response Team CDC. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19)—United States, February 12–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:343–6.
- [26] Xie J, Shi D, Bao M, Hu X, Wu W, Sheng J, et al. A predictive nomogram for predicting improved clinical outcome probability in patients with COVID-19 in Zhejiang Province, China. *Engineering*. In press.
- [27] National Health Commission of the People's Republic of China, National Administration of Traditional Chinese Medicine. Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia (trial version 7). *Chin Med J* 2020;133(9):1087–95.
- [28] Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020;46(5):846–8.
- [29] Mo P, Xing Y, Xiao Y, Deng L, Zhao Q, Wang H, et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. In press.
- [30] Livesey A, Garty F, Shipman A, Shipman K. Lactate dehydrogenase in dermatology practice. *Clin Exp Dermatol* 2020;45(5):539–43.
- [31] Lambert J, Chevret S. Summary measure of discrimination in survival models based on cumulative/dynamic time-dependent ROC curves. *Stat Methods Med Res* 2016;25(5):2088–102.
- [32] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):801–10.
- [33] Chen Y, Wang J, Guo S. Use of CRB-65 and quick Sepsis-related Organ Failure Assessment to predict site of care and mortality in pneumonia patients in the emergency department: a retrospective study. *Crit Care* 2016;20:167.
- [34] Ranzani OT, Prina E, Menéndez R, Ceccato A, Cilloniz C, Mendez R, et al. New sepsis definition (Sepsis-3) and community-acquired pneumonia mortality. A validation and clinical decision-making study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196(10):1287–97.
- [35] Ferreira M, Blin T, Collescandy N, Szychowiak P, Dequin P-F, YJouanet al. Critically ill SARS-CoV-2-infected patients are not stratified as sepsis by the qSOFA. *Ann Intensive Care* 2020;10(1):43.
- [36] Santana A, Amorim F, Soares F, de Souza Godoy L, de Jesus Almeida L, Rodrigues T, et al. Comparison of CURB-65 and CRB-65 as predictors of death in community-acquired pneumonia in adults admitted to an ICU. *Crit Care* 2013;17:39.
- [37] Myers LC, Parodi SM, Escobar GJ, Liu VX. Characteristics of hospitalized adults with COVID-19 in an integrated health care system in California. *JAMA* 2020;323(21):2195–8.
- [38] 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.
- [39] Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8(4):420–2.
- [40] Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Liu H, Wu Y, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;8(5):475–81.
- [41] Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KG. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. *Circulation* 2015;131:211–9.