

## Logistic 回归联合 ROC 曲线模型预测新型冠状病毒肺炎患者发生危重症的风险

罗蒙, 黄晓东, 江波, 吕琨, 杨倩, 孙勤国\*

武汉大学同仁医院(武汉市第三医院), 湖北 武汉 430060

**摘要:** **目的** 构建新型冠状病毒肺炎(COVID-19)病例危重症发生的预测模型, 为临床早期快速识别进展为危重症患者提供一种新思路。**方法** 回顾性比较武汉市第三医院2020年1月17日~2020年2月25日诊断为COVID-19的152例普通型患者和323例重型/危重型患者的一般资料, 入院首次的发热情况、血常规、肝肾功能、凝血功能、C反应蛋白(CRP)以及核酸检测结果等的差异, 将差异具有统计学意义的指标纳入多因素Logistic回归分析, 得到影响COVID-19患者发生危重症的独立相关因素, 并构建COVID-19临床确诊病例危重症预测模型, 作受试者工作特征(ROC)曲线评价该模型预测的准确性。**结果** 年龄、是否发热、中性粒细胞比值、淋巴细胞比值、血肌酐及联合诊断的灵敏度分别为0.664、0.671、0.607、0.669、0.302、0.710; 特异度分别为0.669、0.585、0.795、0.685、0.895、0.802; 曲线下面积(AUC)分别为0.725、0.628、0.721、0.681、0.590、0.795; 联合诊断时AUC均较单独诊断时高( $P < 0.05$ )。**结论** 由年龄、是否发热、中性粒细胞比值、淋巴细胞比值、血肌酐构建的Logistic回归和ROC曲线模型可以对COVID-19患者危重症的发生起到较好的预测作用, 值得临床推广应用。

**关键词:** 新型冠状病毒肺炎; 危重症; Logistic回归; ROC曲线; 曲线下面积; 预测作用

中图分类号: R563 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)20-5287-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.20.022

## Logistic regression combined with ROC curve model to predict risk of critically ill-patients with COVID-19

LUO Meng, HUANG Xiao-dong, JIANG Bo, LV Kun, YANG Qian, SUN Qin-guo

Tongren Hospital Affiliated to Wuhan University (Wuhan No.3 Hospital), Wuhan 430060, China

**Abstract: Objective** To build a model to predict critically ill-patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19), and provide a new idea for the rapid identification of clinical progression in the early stage of critically ill-patients. **Methods** A retrospective analysis of the general data of 152 general patients and 323 critically ill-patients diagnosed with COVID-19 from Jan 17th, 2020 to Feb 25th, 2020 in Wuhan Third Hospital was carried out; At the same time, the differences in fever, blood routine, liver and kidney function, coagulation function, C-reactive protein (CRP), and nucleic acid reagent testing results from the day of admission were statistically analyzed. Factors with statistical significance were included in a multivariate logistic regression analysis to obtain independent relevant factors that affect the critical ill-patients with COVID-19. Then a prediction model was built based on these factors and its accuracy was evaluated by the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The sensitivities of age, fever, neutrophil ratio, lymphocyte ratio, serum creatinine (Scr) and combined diagnosis were 0.664, 0.671, 0.607, 0.669, 0.302 and 0.710, respectively; The specificities were 0.669, 0.585, 0.795, 0.685, 0.895 and 0.802, respectively; The area under the curve (AUC) were 0.725, 0.628, 0.721, 0.681, 0.590 and 0.795, respectively; The AUC of combined diagnosis was higher than that of single diagnosis ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The logistic regression and combined with ROC curve model based on multi-factors, including age, fever status, neutrophil ratio, lymphocyte ratio, and Scr, can play a good role in predicting the occurrence of critically ill-patients with COVID-19, which is worthy of further promotion and application.

**Key Words:** COVID-19; critically ill-patients; logistic regression analysis model; ROC curve; AUC; prediction function

收稿日期: 2020-07-02

基金项目: 国家中医药管理局项目: 中西医结合治疗新型冠状病毒肺炎重型/危重型患者临床疗效观察(2020ZYLCYJ03-10)

作者简介: 罗蒙(1992—), 女, 硕士, 研究方向为中西医结合临床方向。Tel: 13476827654 E-mail: 1240401802@qq.com

\*通信作者 孙勤国(1963—), 男, 博士, 研究方向为中西医结合临床方向。Tel: 18971163158 E-mail: 707986890@qq.com

自 2019 年 12 月以来, 新型冠状病毒感染的肺炎在全球蔓延。2020 年 1 月 30 日, 世界卫生组织宣布将新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情列为“国际关注的突发公共卫生事件”。COVID-19 传染性强, 人群普遍易感。截至 2020 年 10 月 3 日 24 时, 全国累计确诊报告病例 85 450 例, 累计死亡病例 4 634 例, 103 个国家确诊病例超过万例<sup>[1]</sup>, 成为当前影响最大的流行性疾病。且目前, 重型、危重型患者治疗尚缺乏特效药物治疗<sup>[2]</sup>。其中危重症患者入住 ICU 后 28 d 内死亡率超过 50%<sup>[3]</sup>, 发病后可能会迅速发展为多器官功能障碍综合征, 如脓毒血症休克、凝血功能障碍、急性呼吸窘迫综合征、急性心脏损伤和急性肾损伤等危急重症<sup>[4]</sup>。因此临床管理 COVID-19 的主要目标之一是预测和预防 COVID-19 危重症的发生从而减少病死率。本研究对 323 例重症/危重症 COVID-19 和 152 例普通型 COVID-19 患者的住院资料进行回顾性分析, 旨在构建 COVID-19 临床诊断病例危重症发生的预测模型, 为临床上早期快速识别危重症患者提供一种新思路, 以帮助临床进行早期干预, 改善 COVID-19 患者的预后。

## 1 资料与方法

### 1.1 入选病例

2020 年 1 月 17 日—2020 年 2 月 25 日武汉市第三医院 COVID-19 的出院患者(包括死亡患者), 诊断标准采用《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版修正版)》中的临床确诊和临床疑似病例标准, 所有患者均具有肺炎影像学特征<sup>[5]</sup>。收集患者入院后首次进行的血常规、肝肾功能、凝血功能、C 反应蛋白(CRP)、核酸检测结果等相关指标进行统计学分析。

本研究通过武汉市第三医院伦理委员会审查批准, 并在病例采集过程中对患者的姓名及身份信息进行严格保密。

### 1.2 变量释义

临床分型参照《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版修正版)》临床分型在入院时根据患者的临床症状及实验室指标将患者分为轻型、普通型、重型、危重型患者。轻型患者为临床症状轻微, 影像学未见肺炎表现; 普通型患者仅表现为轻微的发热和呼吸道症状, 伴有肺部的影像学特征; 重型患者诊断符合以下任意 1 条: (1) 出现气促, 呼吸频率(RR)  $\geq 30$  次/min; (2) 静息状态下, 指氧

饱和度  $\leq 93\%$ ; (3) 动脉血氧分压( $PaO_2$ )/吸氧浓度( $FiO_2$ )  $\leq 300$  mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa); (4) 24~48 h 内肺部影像学病灶进展  $\geq 50\%$ ; 危重型符合下列条件之一: (1) 出现呼吸衰竭, 需要机械通气; (2) 出现休克; (3) 出现其他重要器官衰竭需 ICU 监护治疗。本研究中无轻型患者, 本研究所述危重症患者包括 COVID-19 重型及危重型患者, 发热诊断采用入院后患者初次腋温  $> 37.3$  °C 即为发热。

### 1.3 统计学分析

应用 SPSS 20.0 软件包进行统计学分析, 计量资料以四分位数 [M (Q1, Q3)] 表示, 采用 Wilcoxon 秩和检验; 计数资料用例数(百分比)表示, 采用  $\chi^2$  检验。将单因素中具有统计学意义的指标纳入多因素 Logistic 回归分析, 构建 COVID-19 危重症预测概率的统计分析模型, 绘制受试者工作特征(ROC)曲线, 评价该模型在 COVID-19 危重症预测中的灵敏度和特异度。P<0.05 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 普通型与重症/危重症患者的一般情况比较

2020 年 1 月 17 日~2020 年 2 月 25 日共出院患者 475 例, 男 231, 女 244; 年龄分布在 21~95 岁, 中位数为 59 (45, 66) 岁。普通型与重型/危重症患者的性别构成比比较, 普通型患者中男性的构成比明显小于重型/危重症患者, 差异具有统计学意义 ( $\chi^2=4.755$ ,  $P=0.029$ ); 普通型与重型/危重症患者的年龄比较, 普通型患者的年龄明显小于重型/危重症患者, 差异具有统计学意义 ( $Z=-7.900$ ,  $P<0.001$ ) 见表 1。

表 1 普通型与重症/危重症患者的一般情况比较

Table 1 General comparison of regular and severe/critically ill patients

分型	性别		中位年龄
	男	女	
普通型	146 (45.2%)	177 (54.8%)	56 (42, 64)
重型/危重型	85 (55.9%)	67 (44.1%)	65 (57.3, 73.0)

### 2.2 普通型与重症/危重症患者的实验室检查结果比较

475 例 COVID-19 确诊病例中有 462 名患者入院后完成血常规检查; 457 名患者完成 CRP 检查; 457 名患者完成肝功能检查; 453 名患者完成肾功能

检查；366 名患者完成 D-二聚体检测；451 名患者完成核酸检测，平均检测次数为 2.69 次；入院后所有患者均检测体温。其中重型/危重型组白细胞计数、中性粒细胞计数、中性粒细胞比值及 CRP、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、尿素氮、肌酐、D-二聚体均明显高于普通型组，差异具有统计学意义 ( $P < 0.005$ )；重型/危重型组淋巴细胞计数及淋巴细胞比

值均低于普通型组，差异具有统计学意义 ( $P < 0.001$ ) 重型/危重型组不发热比值高于普通型组；差异具有统计学意义 ( $P < 0.001$ )，见表 2。

### 2.3 多因素 logistic 回归分析

将单因素分析中有统计学意义的一般情况和实验室检查相关指标纳入多因素 logistic 回归分析中，血肌酐值越大，其 COVID-19 患者发生危重症的风险

表 2 普通型与重型/危重型患者的血液学及发热情况检查结果比较

Table 2 Comparison of hematology and fever test results between regular and severe/critically ill patients

分型	血常规					
	白细胞计数/ ( $10^9 \cdot L^{-1}$ )	中性粒细胞计数/ ( $10^9 \cdot L^{-1}$ )	中性粒细胞 比值/%	淋巴细胞计数/ ( $10^9 \cdot L^{-1}$ )	淋巴细胞 比值/%	CRP/( $mg \cdot L^{-1}$ )
普通型	4.8 (3.7, 6.4)	3.4 (2.4, 5.0)	63.3 (54.6, 71.6)	1.2 (0.8, 1.8)	23.5 (15.7, 31.3)	14.8 (3.0, 41.6)
重型/危重型	5.8 (4.5, 9.0)	4.6 (3.3, 9.6)	77.1 (64.3, 87.0)	0.9 (0.5, 1.4)	14.7 (5.3, 24.8)	36.9 (9.6, 96.4)
检验值	$Z = -5.230$	$Z = -4.939$	$Z = -7.613$	$Z = -5.587$	$Z = -6.241$	$Z = -5.482$
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
分型	肝功能			肾功能		发热情况
	谷丙转氨酶/ ( $IU \cdot L^{-1}$ )	谷草转氨酶/ ( $IU \cdot L^{-1}$ )	尿素氮/ ( $mmol \cdot L^{-1}$ )	肌酐/ $(\mu mol \cdot L^{-1})$	D-二聚体/ ( $mg \cdot L^{-1}$ )	发热例数 (占比)
普通型	26.0 (17.0, 43.0)	28.0 (21.0, 40.5)	3.9 (3.1, 4.9)	63.2 (52.5, 76.0)	0.5 (0.3, 0.9)	189 (58.5%)
重型/危重型	30.0 (18.0, 49.0)	32.0 (22.3, 51.0)	5.4 (3.7, 8.8)	70.2 (54.5, 94.0)	1.1 (0.6, 3.2)	50 (32.9%)
检验值	$Z = -1.461$	$Z = -2.261$	$Z = -6.412$	$Z = -3.040$	$Z = -7.031$	$\chi^2 = 27.137$
P 值	0.144	0.024	<0.001	0.002	<0.001	<0.001

越高；发热、淋巴细胞的比值越大，其 COVID-19 的危重症的风险越低。COVID-19 患者危重症的预测概率模型为  $\text{logit}(P) = (-4.319) + 0.048 \times \text{年龄} + (-0.670) \times \text{是否发热} (0: \text{未发热}, 1: \text{发热}) + 0.023 \times \text{中性粒细胞比值} + (-0.044) \times \text{淋巴细胞比值} + 0.003 \times \text{血肌酐}$ ，见表 3。

### 2.4 接受者操作特性曲线 (Receiver Operator Characteristic, ROC) 评价 COVID-19 患者危重症预测概率模型的准确性

以患者实际病情状况为金标准，患者的年龄，

是否发热，中性粒细胞比值，淋巴细胞比值，血肌酐及危重症预测概率 P 值作为检验变量，获得 ROC 曲线 (图 1)。ROC 曲线下面积 AUC 以预测概率 P 为检验变量时最大，其 AUC 为 0.795，以预测概率 P 的 Youden 指数最大时作为临界值，计算 COVID-19 患者危重症的预测概率为 0.34，此时诊断模型的灵敏度为 0.71，特异度为 0.80。

### 3 讨论

COVID-19 患者多数为普通型和轻型，往往只是发烧、干咳、全身乏力，重者多在发病一周后出

表 3 COVID-19 患者危重症预测相关因素的 logistic 回归分析

Table 3 Logistic regression analysis of factors related to prediction of critical illness in patients with COVID-19

纳入指标	B	SE	Wald	P 值	OR 值	95%CI
年龄	0.048	0.010	24.207	<0.001	1.049	1.029~1.069
是否发热	-0.670	0.246	7.412	0.006	0.512	0.316~0.829
中性粒细胞比值	0.023	0.005	17.381	<0.001	1.023	1.012~1.034
淋巴细胞比值	-0.044	0.011	16.430	<0.001	0.957	0.937~0.978
血肌酐	0.003	0.001	5.595	0.018	1.003	1.000~1.005
常量	-4.319	0.755	30.054	<0.001	0.016	

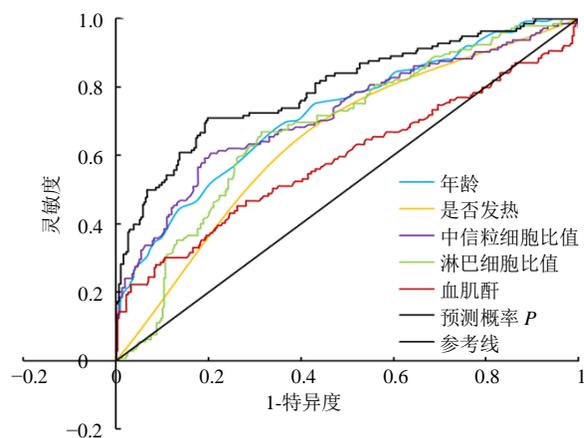


图 1 COVID-19 患者危重症预测概率模型诊断其危重症的 ROC 曲线

Fig. 1 A ROC curve of critical-illness prediction model for COVID-19 patients

现呼吸困难和/或低氧血症, 严重者快速进展为急性呼吸窘迫综合征。虽然目前重型和危重型的病例数较少, 但救治难度大, 病死率高。故通过构建 COVID-19 临床确诊病例危重症发生的预测模型, 对可能发生危重症的 COVID-19 患者进行早期临床干预, 针对性地及时阻断或逆转其病情恶化发展进程, 对提高治愈率、降低病死率具有重要意义。本研究中发现高龄和男性 COVID-19 患者发生危重症的比值更高, 与最新的研究报告保持一致。在最新的报告显示<sup>[6]</sup>男性患者 COVID-19 病死率是女性患者的 3 倍多 (具体为 4.45% 比 1.25%), 其发生的可能机制为血管紧张素转化酶 2 (ACE2) 的干预作用, ACE2 是肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 重要的组成部分, 是 ACE 的同工酶, 裂解 Ang II 产生七肽 angiotensin-(1-7) [Ang (1-7)] 发挥抗炎和抗重构效应<sup>[7]</sup>, 目前已经有研究证实新型冠状病毒通过关键刺突蛋白 (spike, S) 与人体细胞膜受体 ACE2 结合, 才得以进入细胞<sup>[8-9]</sup>, 病毒和宿主细胞膜融合后通过细胞内吞作用进入人体, 下调 ACE2 水平, 使肺内 ACE2 和 ACE 失衡, Ang II 水平升高, 过度激活肺部血管紧张素 1 型受体, 导致肺部毛细血管通透性增加, 随之出现肺水肿, 可诱发干咳, 加速肺损伤<sup>[10]</sup>。此次 COVID-19 患者多以肺部表现为主, 肺脏是靶向器官, 而男性 ACE2 受体表达高于女性<sup>[11]</sup>, 这可能阐述了男性更易发生危重症的原因。另外有研究显示<sup>[12-13]</sup>这可能与男性更喜欢吸烟的生活方式有关, 吸烟本身与重症肺炎存在因果关系<sup>[14-15]</sup>, 有研究表明吸烟还损害

免疫系统及其对感染的反应能力, 使吸烟者更容易感染传染病<sup>[16]</sup>。

本研究发现 COVID-19 重型/危重型组中白细胞计数、中性粒细胞计数、中性粒细胞比值及 CRP、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、尿素氮、肌酐、D-二聚体均明显高于普通型组, 而发热人数低于普通型组。对上述因素进行多因素 logistic 回归分析中, 得出年龄、中性粒细胞比值和血肌酐值越大, 其 COVID-19 患者发生危重症的风险越高; 发热、淋巴细胞的比值越大, 其 COVID-19 发生危重症的风险越低。COVID-19 疫情爆发期间, 中国境内的确诊病例数增长得非常快, COVID-19 的危重患者尤其是老年危重患者的病死率相对较高。重症患者的典型临床特征表现为淋巴细胞的显著减少和中性粒细胞的增加。目前临床研究结果也证实了这一点<sup>[17-18]</sup>, 陈星<sup>[19]</sup>等研究发现 COVID-19 患者在感染早期不会导致淋巴细胞明显降低, 在重症和危重症患者中淋巴细胞明显降低。其潜在可能机制为病毒攻击靶细胞, 直接导致细胞损伤; 或病毒感染导致非特异性损伤, 因病毒感染使免疫细胞进入活化状态, 参与抗病毒过程, 导致严重损伤与凋亡; 或病毒感染使免疫细胞黏附分子表达, 导致循环池中流动细胞向组织迁移, 引起循环池中计数结果减少。目前研究<sup>[20]</sup>认为细胞因子风暴是 COVID-19 患者轻症向重症和危重症转换的一个重要节点, 同时也是现在重症和危重症死亡的一个原因。而 Wang 等<sup>[21]</sup>在临床观察发现中性粒细胞和白细胞在 COVID-19 死亡患者当中总体数值更高, 他研究死亡患者的中性粒细胞指标在第 7~9 天走高并在此期间超过正常值, 此后维持较高水平。他认为中性粒细胞可能与病毒入侵引起的细胞因子风暴有关。

血肌酐升高作为 COVID-19 的独立危险因素提示要关注肾功能, 研究表明约 3% 至 10% 感染新冠病毒的患者肾功能出现异常, 提示新型冠状病毒感染除了会对肺部造成直接的损伤, 肾脏可能也是新冠病毒的主要攻击靶点。包括肌酐或尿素氮的升高<sup>[22]</sup>。Li 等<sup>[23]</sup>对武汉、黄石和重庆的 59 例 COVID-19 患者病例研究发现有 32 例患者入院第一天就发现尿蛋白, 占 63%; 因此认为新型冠状病毒感染患者可能存在广泛的肾脏损害, 并强烈建议在感染确诊患者入院第 1 天起, 应尽早采用肾脏功能保护措施, 尤其是连续性肾脏替代治疗 (CRRT), 可以有效去除炎性细胞因子, 有望为降低危重病人

病死率提供有效措施;其可能发生肾损机制是新型冠状病毒的关键受体 ACE2 在人体肾脏中存在高水平表达(比肺部高近 100 倍),而 ACE2 是介导新冠病毒进入人体细胞的主要受体之一,新冠病毒可通过与 ACE2 结合而进入肾小管细胞,从而引起细胞毒性和肾功能异常<sup>[24]</sup>,还有研究<sup>[25]</sup>认为 COVID-19 患者的肾脏异常可能是由于近曲小管细胞损伤和随后的系统性炎症反应引起的肾损伤。此外值得注意的是不发热作为 COVID-19 发生危重症的独立危险因素值得临床警惕。钟南山研究团队在早期就发现 55.7% 的 COVID-19 患者入院时无发热表现, Yang 等<sup>[26]</sup>对 52 例危重患者研究中发病时未出现发热(11.5%) 在 2~8 d 后才见发热症状。发热症状的延迟阻碍了新型冠状病毒感染患者的早期识别,可能从而延误了病情的早期治疗,导致成为发展为重症的原因之一。

Logistic 为非线性概率性预测模型,能够研究分类观察结果和一些协变量之间的多变量分析方法<sup>[27]</sup>。而 ROC 曲线是目前学术界公认的诊断价值最佳的方法,其操作简便,且具有通过图形就能够判断分析的诊断性能<sup>[28-29]</sup>。本研究以患者实际病情状况为金标准, COVID-19 患者危重症的预测概率作为检验变量,做 ROC 曲线分析,结果表明, ROC 曲线下面积 AUC 值为 0.795,依据 Youden 指数最大时作为临界值,计算 COVID-19 患者危重症的预测概率为 0.34,此时诊断模型的灵敏度为 0.71,特异度为 0.80。

综上所述,由年龄、是否发热、中性粒细胞比值、淋巴细胞比值、血肌酐构建的 Logistic 回归预测概率模型可以对 COVID-19 临床确诊患者危重症的发生起到较好的预测作用,具有较高的临床应用价值,值得进一步推广使用。

#### 参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会卫生应急办公室. 截至 10 月 3 日 24 时新型冠状病毒肺炎疫情最新情况 [EB/OL]. [2020-10-03]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqfkdt/202010/8a6ac2d0e687458bb35677c7ee14b8883.shtml>.
- [2] 潘彤彤, 陈永平. 重型/危重型新型冠状病毒肺炎关键治疗技术研究进展 [J]. 中国生物工程杂志, 2020, 40(Z1): 78-83.
- [3] Yang X, Yu Y, Xu J, *et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(5): 475-481.
- [4] Liu Y, Sun W, Li J, *et al.* Clinical features and progression of acute respiratory distress syndrome in coronavirus disease 2019 [J]. *Med Rxiv*, 2020, doi: 10.1101/2020.02.17.20024166.
- [5] 国家卫生健康委员会. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)的通知 [EB/OL]. [2020-03-04]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [6] Yang Y, Lu Q B, Liu M J, *et al.* Epidemiological and clinical features of the 2019 novel coronavirus outbreak in China [J]. *medRxiv*, 2020, doi: 10.1101/2020.02.10.20021675.
- [7] Zambelli V, Bellani G, Borsa R, *et al.* Angiotensin-(1-7) improves oxygenation, while reducing cellular infiltrate and fibrosis in experimental acute respiratory distress syndrome [J]. *Intensive Care Med Exp*, 2015, doi: 10.1186/s40635-015-0044-3.
- [8] Zhou P, Yang X L, Wang X G, *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin [J]. *Nature*, 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
- [9] 刘晓瑜, 魏永伟. SARS-CoV-2 S 蛋白: 研究进展与挑战 [J/OL]. 病毒学报, [2020-08-26]. <https://doi.org/10.13242/j.cnki.bingduxuebao.003787>.
- [10] 王春晖, 李晓宇, 许青, 等. 新型冠状病毒肺炎与血管紧张素转化酶 2 的研究现状 [J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(7): 743-747.
- [11] Guan W J, Zhang Y N, Hu Y, *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China [J]. *N Engl J Med*, 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- [12] Vardavas C I, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence [J]. *Tobacco Induced Dis*, 2020, doi: 10.18332/tid/119324.
- [13] Liu W, Tao Z W, Lei W, *et al.* Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalised patients with 2019 novel coronavirus disease. [J]. *Chin Med J*, 2020, doi: 10.1097/CM9.0000000000000775.
- [14] Tonnesen P, Marott J L, Nordestgaard B, *et al.* Secular trends in smoking in relation to prevalent and incident smoking-related disease: A prospective population-based study. [J]. *Tob Induc Dis*, 2019, doi: 10.18332/tid/112459.
- [15] 王睿珊, 陈毅斐. 重症肺炎机械通气患者上呼吸道微生态差异性及其死亡危险因素分析 [J]. 临床军医杂志, 2020, 48(3): 340-341.
- [16] Zhou Z, Chen P, Peng H. Are healthy smokers really healthy? [J]. *Tob Induc Dis*, 2016, doi: 10.1186/s12971-016-0101-z.
- [17] 刘映霞, 杨扬, 张聪, 等. 新型冠状病毒

- (2019-nCoV) 感染患者肺损伤相关的临床及生化指标研究 [J]. 中国科学: 生命科学, 2020, 50(3): 258-269.
- [18] 陆云飞, 杨宗国, 王梅, 等. 50 例新型冠状病毒感染的肺炎患者中医临床特征分析 [J]. 上海中医药大学学报, 2020, 34(2): 17-21.
- [19] 陈星, 区静怡, 黄颖, 等. 多种血液学指标在新型冠状病毒肺炎中的诊断价值 [J]. 检验医学, 2020, 35(4): 295-299.
- [20] Huang C, Wang Y, Li X, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 497-506.
- [21] Wang D, Hu B, Hu C, *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China [J]. *JAMA*, 2020, 323(11): 1061-1069.
- [22] Xu H, Zhong L, Deng J, *et al.* High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. [J]. *Int J Oral Sci*, 2020, doi: 10.1038/s41368-020-0074-x.
- [23] Li Z, Wu M, Yao J, *et al.* Caution on kidney dysfunctions of COVID-19 patients [J]. *medRxiv*, 2020, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212>.
- [24] Wrapp D, Wang N, Corbett K S, *et al.* Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. [J]. *Science*, 2020, 367(6483): 1260-1263.
- [25] Zou X, Chen K, Zou J, *et al.* Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. [J]. *Front Med*, 2020, 14(2): 185-192.
- [26] Yang X, Yu Y, Xu J, *et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(5): 475-481.
- [27] Yu F F, Liu H, Guo X. Integrative multivariate logistic regression analysis of risk factors for Kashin-Beck disease. [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2016, doi: 10.1007/s12011-016-0712-5.
- [28] 李红艳. ROC 曲线评价血清胱抑素 C 对早期肾功能损伤的临床诊断价值 [J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(6): 958-960.
- [29] 刘洋, 刘宁. 受试者工作特征 (ROC) 曲线在超声诊断中的应用 [J]. 中外医学研究, 2012, 10(9): 149-151.