



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Engineering

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



Research

Coronavirus Disease 2019—Article

起病时无呼吸道症状或发热的重型或危重型 COVID-19 患者的临床特征及转归

许娟娟^{a, #}, 殷峰嵘^{a, #}, 刘宇^{b, #}, 汪速飞^a, 段丽敏^a, 安义^c, 范金烁^a, 廖婷婷^a, 金阳^{a, *}, 陈建国^{d, *}

^a Department of Respiratory and Critical Care Medicine, NHC Key Laboratory of Pulmonary Diseases, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

^b Physical Examination Center, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

^c Department of Anesthesiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

^d Department of Pharmacology, School of Basic Medicine, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

ARTICLE INFO

Article history:

Received 7 April 2020

Revised 19 September 2020

Accepted 21 September 2020

Available online 29 October 2020

关键词

新型冠状病毒 (SARS-CoV-2)

新型冠状病毒肺炎 (COVID-19)

不典型的

临床特征

摘要

以不典型症状起病的新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 患者在早期容易漏诊, 部分患者可发展为重症甚至危重症, 目前尚缺乏相关的临床研究。本研究回顾了起病时无典型症状 (呼吸道症状或发热) 的重型或危重型 COVID-19 患者的临床、实验室和影像学特征及治疗情况, 并随访至患者死亡或治愈出院。2020 年 1 月 25 日至 2020 年 2 月 10 日期间, 武汉协和医院西院共收治 943 例 COVID-19 患者, 其中 909 例 (96.4%) 重型或危重型 COVID-19 患者中有 10 例 (1.1%) 患者在起病时无呼吸系统症状或发热。10 例患者的中位年龄为 63 岁 [四分位区间 (IQR): 57~72], 其中 7 例为男性。从出现症状到入院的中位时间为 14 d (IQR: 7~20)。10 例患者中有 8 例患有慢性基础疾病。入院时, 5 例患者有乏力症状 ($n = 5$)、4 例有头痛或头晕 ($n = 4$)、5 例有腹泻 ($n = 5$)、3 例有厌食 ($n = 3$)、3 例有恶心或呕吐 ($n = 3$) 以及 1 例患者有眼部不适症状 ($n = 1$)。4 例患者外周血淋巴细胞减少。影像学检查显示 9 例患者有双侧肺炎, 1 例有单侧肺炎。最终 2 例患者死亡, 8 例患者治愈出院。8 例患者从入院到出院的中位时间为 24 d (IQR: 13~43)。总的来说, 部分重型或危重型 COVID-19 患者在起病时无呼吸道症状或发热, 此类不典型患者应尽早发现和隔离, 否则可能延误病情, 导致住院时间延长, 甚至死亡。因此, 对 COVID-19 患者密切接触者, 即使无呼吸道症状或发热, 也应及时进行核酸检测或胸部 CT 扫描以筛查不典型症状患者。

© 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, 一种严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 引发了新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19, 以下简称新冠肺炎) 全球大流行 [1]。截至 2020 年 9 月 13 日, 全球已报道确诊 28 677 773 例患者, 其中 918 118 例死亡 [2]。疾病的快速传播与病例数量

的快速增长进一步证实了该病毒可迅速在人与人之间传播 [3–6]。SARS-CoV-2 感染的基本再生指数 (R_0) 约为 2.2 [7]。据报道, 家庭聚集性传播 [3]、社区内传播 [6] 和医护人员感染 [6] 是病毒传播的三种主要形式。据报道, 新冠肺炎患者病死率为 4.0% [8], 低于严重急性呼吸综合征 (SARS, 9.2%) 和中东呼吸综合征 (MERS, 34.4%) [9]。高病死率与患者高龄、高序贯器官衰竭 (SOFA) 评分及高 D-二聚体水平相关 [10]。危重症患者病死率高达 61.5% [11]。

* Corresponding authors.

E-mail addresses: whuhjy@126.com (Y. Jin), chenj@mails.tjmu.edu.cn (J. Chen).

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* 2021, 7(10): 1452–1458

引用本文: Juanjuan Xu, Zhengrong Yin, Yu Liu, Sufe Wang, Limin Duan, Yi An, Jinshuo Fan, Tingting Liao, Yang Jin, Jianguo Chen. Clinical Characteristics and Outcomes of Severe or Critical COVID-19 Patients Presenting No Respiratory Symptoms or Fever at Onset. *Engineering*, <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.09.009>

人类冠状病毒，如严重急性呼吸综合征冠状病毒（SARS-CoV）和中东呼吸综合征病毒（MERS-CoV），主要侵袭呼吸系统，同时也可引起多系统症状[12-14]。发热、干咳、呼吸困难和乏力是COVID-19患者最常见的症状[1]。不太常见的症状有头痛和腹泻等[4]。少数感染SARS-CoV-2的患者出现明显的上呼吸道症状（如流鼻涕、打喷嚏、喉咙痛等），表明COVID-19不是典型的上呼吸道感染。无症状感染者的隐性传播也有报道[15]。在无症状患者中检测到的病毒载量与有症状的患者相当，这提示传播潜力与症状无关[16]。无症状感染者的存在对公共卫生构成严重威胁，然而，关于无症状感染者的报道很少。与无症状患者类似，不典型症状起病的COVID-19患者可能被忽视而无法进行及时的隔离与治疗，因而造成隐性传播。

本项研究的目的是描述起病时无呼吸道症状或发热的重型或危重型COVID-19患者的临床、实验室和放射学特征、治疗和结局。希望该研究能为当前奋战在一线救治COVID-19患者的临床医生提供参考。

2. 方法

2.1. 研究设计与患者纳入

武汉协和医院西院是COVID-19患者定点收治医院。我们收集了武汉协和医院西院2020年1月25日至2020年2月10日入院的所有确诊COVID-19患者的临床数据。本研究纳入标准为确诊或入院前无发热及呼吸道症状的重症或危重症病例。排除标准为起病时有发热或呼吸系统症状或临床信息不完全或缺失的病例。研究终点为患者出院或死亡。本回顾性研究经华中科技大学武汉协和医院伦理委员会批准（编号：0036）。因防疫管控且数据均来源于电子病历系统，医院伦理委员会同意予以免除签署书面知情同意书。

2.2. 数据收集

收集有关人口学资料、临床症状、病史、基础疾病、实验室检查结果、胸部CT、治疗方案（如抗病毒治疗和呼吸支持）和临床转归的数据。COVID-19的确诊和病情分级参照《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案（试行第三版）》[17]。实验室检查全部根据患者的临床护理需要而进行，包括血常规、血生化（肝肾功能）、凝血试验、c-反应蛋白（CRP）、降钙素原（PCT）、乳酸脱氢酶（LDH）、肌红蛋白、高敏感肌钙蛋白和肌酸激酶（CK）等。根据医学图表中的文档或描述确定影像学异常的存

在，并由两名呼吸科专业医生进行审查。

2.3. 定义

将入院前无发热或呼吸道症状的实验室确诊COVID-19患者定义为不典型患者。发热是指腋窝温度高于或等于37.3℃。呼吸道症状主要包括咳嗽、咳痰、咯血、胸闷、呼吸困难。低血氧饱和度（SpO₂）定义为静息时SpO₂ ≤ 93% [17]。起病日期定义为首次出现症状当天。明确SARS-CoV-2感染的日期被定义为获取患者阳性标本的日期。休克和急性呼吸窘迫综合征（ARDS）的诊断参照世界卫生组织（WHO）临时指南。急性肾损伤（AKI）的诊断基于最高血清肌酐水平和尿排出量[18]。若心脏生物标志物[如肌钙蛋白I（TnI）]的血清水平高于参考值上限的第99百分位，或出现新的异常心电图或超声心动图，则诊断为急性心脏损伤（ACI）[19]。若患者入院48 h后出现新的肺炎或菌血症症状，采集的下呼吸道或血液标本中检测出新病原体，则判定继发感染[20]。患者出院标准：需同时满足以下四个条件，①体温恢复正常3 d以上；②呼吸系统症状明显改善或消失；③影像学检查示肺部炎性渗出明显吸收；④间隔24 h以上连续两次鼻咽拭子病毒核酸结果阴性。

2.4. 统计分析

分类变量以计数和百分比表示；连续变量以中位数和四分位范围（IQR）值表示。所有统计分析均用SPSS23.0完成。

3. 结果

3.1. 人口统计学资料

截至2020年2月10日，武汉协和医院西院共收治943例COVID-19确诊患者。其中34例（3.6%）为普通型，909例（96.4%）为重型或危重型。在重症、危重症患者中，排除临床资料缺失或入院前出现发热或呼吸系统症状的899例。最终纳入10例（1.11%）COVID-19患者（表1）。这10例患者的中位年龄为63岁（IQR: 57~72），其中7例为男性。8例患有一种或多种慢性基础疾病，包括高血压（4例）、心血管疾病（3例）、糖尿病（1例）、脑血管疾病（1例）、呼吸系统疾病（1例）和癌症（1例）。

从出现症状到入院的中位时间为14 d（IQR: 9~21）。入院时，5例乏力，4例头痛或头晕，5例腹泻，3例厌食，3例恶心或呕吐，1例眼部不适。所有患者的生命体征，包括心率、呼吸频率和腋窝温度均正常。5例患者收

表1 10例不典型COVID-19患者的基线特征

Variable	Value
Age (year), median (IQR)	63 (57–72)
Gender	
Male	7
Female	3
Comorbidities	
Hypertension	4
Cardiovascular disease	3
Diabetes	1
Chronic pulmonary disease	1
Cerebrovascular disease	1
Malignancy	1
Symptoms and signs on admission to hospital	
Fatigue	5
Headache/dizziness	4
Anorexia	3
Nausea/vomiting	3
Diarrhea	5
Eye discomfort	1
Axillary temperature (°C), median (IQR)	36.5 (36.3–36.7)
Heart rate (bpm), median (IQR)	80 (73–90)
Respiratory rate (rpm), median (IQR)	18 (17–19)
SpO ₂ (%), median (IQR)	97 (95–99)
Onset of initial symptom to (d), median (IQR)	
Hospital admission	14 (9–21)
Typical symptoms	16 (11–22)
Discharge or death	42 (28–56)
Onset of hospital admission to (d), median (IQR)	
Appearance of fever	3 (2–7)
Appearance of cough and expectoration	2 (1–4)
Appearance of dyspnea	3 (2–6)
Length of stay (d), median (IQR)	
All patients	21 (11–33)
Discharged patients	24 (13–43)

bpm: beats per minute; rpm: times per minute.

缩压异常。所有患者在入院时静息状态下 SpO₂ > 93%。随访发现2例死亡，8例出院。2例死亡患者从入院到死亡的时间分别为3 d（患者1）和10 d（患者2）。出院患者从入院到出院的中位时间为24 d (IQR: 13–43)（表1）。

3.2. 入院后生命体征与症状

每天记录所有患者的生命体征和临床症状。图1列出了10例患者在病程中异常的生命体征和症状。入院后，7例患者出现发热，10例患者均出现呼吸道症状。10例患者在住院期间静息状态下 SpO₂ 均出现下降（≤93%）。

3.3. 实验室检查结果

10例患者均核酸检测阳性确诊。入院时，2例患者外周血白细胞计数降低（ $< 4 \times 10^9$ 个·L⁻¹），1例白细胞计数升高（ $> 1 \times 10^{10}$ 个·L⁻¹）。3例中性粒细胞高于参考值上限（ $> 6.3 \times 10^9$ 个·L⁻¹）。4例淋巴细胞减少（ $< 1.1 \times 10^9$ 个·L⁻¹）。2例红细胞计数低于参考值下限（ $< 3.5 \times 10^{12}$ 个·L⁻¹）。3例患者血小板高于参考值上限（ $1 \times 10^{14} \sim 3 \times 10^{14}$ 个·L⁻¹）。7例患者D-二聚体水平高于正常上限（ $0 \sim 0.5$ mg·L⁻¹）。2例患者心肌酶谱异常：1例患者肌酸激酶同工酶（CK-MB > 6.6 ng·mL⁻¹）和肌红蛋白（ > 147 ng·mL⁻¹）升高，另1例患者肌红蛋白（ > 147 ng·mL⁻¹）和高敏感Tn I（ > 28 pg·mL⁻¹）升高。5例患者肝功能不同程度异常，ALT（ $n=5$ ）或AST（ $n=2$ ）高于参考值上限（ $5 \sim 40$ U·L⁻¹）。2例患者均有不同程度肾功能损害，血尿素氮（BUN）升高（ > 8.2 mmol·L⁻¹）或血肌酐升高（ > 111 μmol·L⁻¹）。5例患者CRP高于参考值上限（ $0 \sim 8$ g·L⁻¹）。7例患者血清PCT水平升高（ > 0.05 ng·mL⁻¹）。5例患者空腹血糖升高（ > 6.1 mmol·L⁻¹）（表2）。

3.4. 影像学特征

10例患者胸部CT扫描均发现异常。9例为双侧肺炎，1例为单侧肺炎。7例患者CT同时显示磨玻璃影及多发斑片状影。2例患者仅有磨玻璃影。1例仅有多发斑片状影（表3）。2例患者CT有肺气肿表现。8名患者出院时的肺部病变明显吸收。图2为两例代表性患者治疗前后的CT影像学改变。

3.5. 治疗和结果

10例患者均接受抗病毒治疗。抗病毒治疗中位时间为18 d (IQR: 10–29)。7例患者接受抗生素治疗10 d (IQR: 6–14)，抗菌谱覆盖常见病原体和部分不典型病原体。1例患者发生真菌感染并接受抗真菌治疗。3例患者接受糖皮质激素治疗。5例患者采用经鼻吸氧，3例采用无创机械通气或经鼻高流量氧疗。2例患者使用过有创机械通气（表4）。

最终，10例患者中，2例患者死亡，8例患者出院。两例死亡患者为老年男性（患者①70岁与患者②78岁），均患有慢性基础疾病。患者①诊断为COVID-19、高血压、心脏预激综合征，入院后给予对症治疗。随后出现低氧血症和急性心肌损伤，并给予呼吸机辅助呼吸。患者继而出现严重低氧血症、低血压和精神错乱，入院后第3天发生心脏骤停，抢救无效死亡。患者②由外院转来，诊断为重症肺炎、右下肢静脉血栓、右下肢坏死。入院后行截

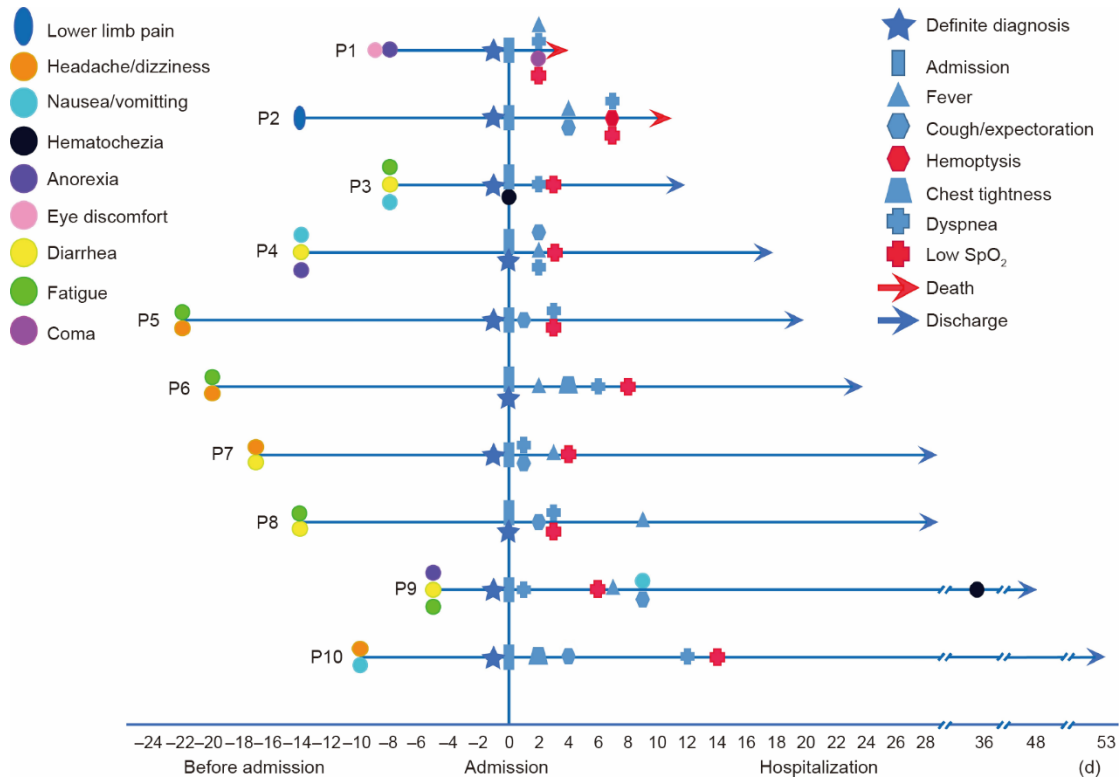


图1. 10例COVID-19患者病程中的生命体征和临床症状变化。P1~P10分别表示10例患者。0 d起始点表示入院时间。

肢手术，转移到重症监护室（ICU），气管插管呼吸机辅助通气。入院后第7天，患者出现低氧血症，再次插管。入院后第10天，患者死于急性心肌梗死、呼吸衰竭、休克。

4. 讨论

SARS-CoV-2感染患者临床症状有多样化特点，从不典型症状、轻度上呼吸道系统症状到伴有呼吸衰竭的严重病毒性肺炎，甚至死亡[5-6,21]。不典型症状患者的存在对公共卫生构成严重威胁，但目前有关不典型症状起病的COVID-19患者的信息极为有限。本文共纳入并分析了10例（1.1%）起病时无发热或呼吸道症状的重型或危重型患者。

SARS-CoV-2主要侵袭肺部，引起呼吸系统不适和发热等典型症状。此外，不典型症状包括胃肠道症状（厌食、腹泻、恶心、呕吐和腹痛）、疲倦、流鼻涕、鼻塞、睾丸疼痛、非特异性神经系统症状（头晕、头痛、神经痛和肌痛）、嗅觉丧失、老年痴呆以及眼部和皮肤表现[22-24]。其分子机制可能与SARS-CoV-2进入宿主细胞所依赖的血管紧张素转换酶2（ACE2）受体在多种器官上表达有关[25]。最近的研究表明，婴儿、儿童、年轻人和体

弱的老年人感染SARS-CoV-2后可能出现不典型临床症状。遗憾的是，目前尚不清楚是否有特定人群容易出现不典型症状。

本研究中10例不典型起病患者的年龄大于既往研究中的典型起病症状患者[5,21]，其中70%（7例）患者为男性。已有研究表明，老年男性患者更容易感染SARS-CoV-2 [5]。10例患者中有8例出院，2例死亡。从起病到住院的中位时间为14 d（IQR: 9~21），远长于起病时有典型呼吸道症状或发热的患者（7 d, IQR: 4~8）[6]。8例出院患者中位住院时间为24 d（IQR: 13~43），较其他研究报道的典型症状起病的COVID-19患者（10 d, IQR: 7~14）更长[6]。在病情进展的后期，10例患者最终均出现了呼吸道症状或发热（图1）。这10例患者从以不典型症状起病到出现典型症状[即发热和（或）呼吸系统症状]之间有一个时间窗（IQR: 11~22 d）。值得注意的是，这10例患者中有两人曾经在非发热门诊或急诊接受治疗，所以他们的入院时间很可能被推迟了。如Wang等[6]之前报道的，与典型起病患者相比，这些不典型起病患者从起病至住院间隔时间更长，住院时间更长。因此，这些不典型症状起病患者的病情可能容易被医生或患者自己忽视，造成诊断及治疗被延误进而导致患者住院时间延长或预后不良。

在本研究中，我们发现最常见的实验室异常有外周血

表2 10例不典型COVID-19患者入院时的实验室检查结果

Variables	No.	Variables	No.	Variables	No.
Blood routines		Coagulation function		Albumin/globin	
WBC count ($\times 10^9 L^{-1}$)		PT (s)		< 1.0	3
< 4	2	11–16	10	< 1.5	7
4–10	7	INR		Creatinine ($\mu mol \cdot L^{-1}$)	
> 10	1	0.83–1.36	10	< 57	2
Neutrophil count ($\times 10^9 L^{-1}$)		D-dimer ($mg \cdot L^{-1}$)		57–111	7
< 1.82	2	0–0.5	3	> 111	1
1.82–6.30	5	> 0.5	1	Blood urea nitrogen ($mmol \cdot L^{-1}$)	
> 6.30	3	> 1.0	6	2.9–8.2	9
Lymphocyte count ($\times 10^9 L^{-1}$)		APTT (s)		> 8.2	1
< 1.1	4	< 27	1	Uric acid ($\mu mol \cdot L^{-1}$)	
1.1–3.2	6	27–45	8	< 208	4
Monocyte count ($\times 10^9 L^{-1}$)		> 45	1	208–428	6
0.1–0.6	8	Fibrinogen ($g \cdot L^{-1}$)		Glucose ($mmol \cdot L^{-1}$)	
> 0.6	2	2–4	6	3.9–6.1	5
RBC count ($\times 10^{12} L^{-1}$)		> 4	4	> 6.1	5
< 3.5	2	Liver and kidney function		Index of myocardial injury	
3.5–5.0	8	ALT ($U \cdot L^{-1}$)		LDH ($U \cdot L^{-1}$)	
Platelet count ($\times 10^9 L^{-1}$)		5–40	5	109–245	4
100–300	7	> 40	5	> 245	6
> 300	3	AST ($U \cdot L^{-1}$)		CK ($U \cdot L^{-1}$)	
Inflammatory indicators		8–40	8	≤ 185	10
CRP ($g \cdot L^{-1}$)		> 40	2	CK-MB ($ng \cdot mL^{-1}$)	
0–8	5	Albumin ($g \cdot L^{-1}$)		> 6.6	1
> 8	5	< 33	5	Hypersensitive TnI ($pg \cdot mL^{-1}$)	
PCT ($ng \cdot mL^{-1}$)		33–55	5	> 28	1
< 0.05	3	—	—	Muscle hemoglobin ($ng \cdot mL^{-1}$)	
> 0.05	7	—	—	> 147	2

INR: international normalized ratio; PT: prothrombin time; APTT: activated partial thromboplastin time.

表3 10例不典型COVID-19患者的胸部CT特征

Chest CT	No.
Distribution of lesions	
Bilateral	9
Unilateral	1
Features of lesions	
Patchy shadows alone	1
Ground-glass opacity alone	2
Both patchy shadows and ground-glass opacity	7
Consolidation	2

淋巴细胞抑制、D-二聚体水平升高、血糖升高和肝功能异常。2例死亡患者有基础疾病史、年龄较大、凝血激活和心肌损伤等特点。这些结果与既往在典型症状起病的患者中观察到的结果相似[6]。由于本研究纳入的样本量小，无法分析这些不典型症状起病患者发生危重症的危险因

素。此前的一项研究表明，年龄、咯血、呼吸困难、基础疾病史、中性粒细胞/淋巴细胞比、乳酸脱氢酶和直接胆红素是COVID-19患者危重症发生的独立预测因素，并开发了基于Web的风险计算器[26]。将该计算器应用到本研究纳入的10例患者中，有4例（包括2例死亡病例）被评为高危组，其余6例被评为中危组，该预测结果与10名患者的病情严重或危重程度相符。因此，不典型症状起病患者的危重症风险预测指标可能与所有COVID-19患者相似，但这种可能性需要在未来的大样本量研究中得到验证。

本研究纳入患者均通过定量逆转录聚合酶链反应(qRT-PCR)检测确诊感染SARS-CoV-2。CT显示均为磨玻璃影或斑片状影，与既往研究发现一致[6,11,21,27]。因此，COVID-19患者密切接触者即使无呼吸道症状或发热，也应立即进行胸部CT扫描和核酸检测，以识别不典

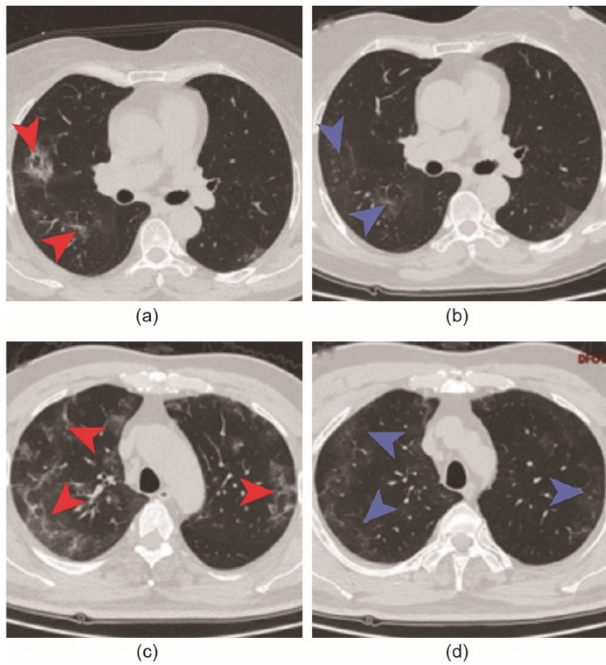


图2. 胸部CT图像。(a) 66岁女性患者入院时胸部CT表现为磨玻璃影和实变影；(b) 住院24 d后胸部CT图像，实变吸收；(c) 57岁男性患者入院时胸部CT表现为双侧磨玻璃影及多发实变影；(d) 住院26 d后胸部CT图像，实变吸收。

型症状感染者。

由于SARS-CoV-2是一种新型兴冠状病毒，目前还没有特异性抗病毒治疗或疫苗被证实对SARS-CoV-2感染有效。目前对该病的管理主要包括早期诊断、隔离和支持性治疗。根据《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案（试行第三版）》[17]，本研究中10例患者的主要治疗方案包括抗病毒治疗、支持治疗、经鼻吸氧、免疫调节等。当病情恶化时，需要积极进行重症监护和有创机械通气等治疗。总体而言，不典型症状起病感染者的治疗方案与典型症状患者基本相似[11,22]。

面临COVID-19全球大流行，中国政府采取了一些空前严厉的措施，如个人及家庭隔离、保持适当的社交距离、城市和社区封锁、取消不必要的出境和入境航班等[28–29]。目前，中国的有力举措在全国范围内有效遏制了疫情。不典型症状起病的SARS-CoV-2感染患者有可能加速疫情隐性传播，对疫情防控构成重大挑战。此外，越来越多的证据表明，出现症状前和无症状感染者对易感人群具有高度传染性[29–31]，对疫情控制提出了实质性挑战。应向公众普及这种隐性传播的巨大风险。我们的研究表明，尽早有效隔离感染者，追踪和隔离密切接触者，对公共卫生极其重要。由于新冠肺炎患者的不典型症状范围广泛，单凭症状很难鉴别出不典型症状感染者。合并SARS-CoV-2与其他流感病毒感染也加大了诊断的难度。

表4 10例不典型COVID-19患者的治疗与转归

Variable	No.	Median time of treatment(IQR) (d)
Complications		
Shock	2	—
ACI	2	—
ARDS	4	—
AKI	2	—
Secondary infection	1	—
Treatment		
Antiviral therapy	10	18 (10–29)
Abidor	10	—
Interferon- γ	3	—
Lopinavir and ritonavir	1	—
Ribavirin	2	—
Chloroquine phosphate	2	—
Traditional Chinese medicine	2	—
Antibiotic therapy	7	10 (6–14)
Antifungal therapy	1	9
Enhanced immune therapy	7	17 (8–25)
Glucocorticoid therapy	3	9
Oxygen support		17 (8–28)
Nasal cannulation	5	—
Noninvasive ventilation or high-flow nasal cannulation	3	—
Invasive mechanical ventilation	2	—
Nutritional support	5	4 (2–5)
Clinical outcomes		
Discharged	8	—
Death	2	—

在SARS-COV-2流行地区，这些不典型症状和实验室检测可以提供预警，应综合考虑可疑患者的流行病学史、症状、胸部CT、实验室检查，尤其是SARS-CoV-2核酸检测，才能早期诊断不典型症状起病的COVID-19患者。

我们的研究存在一些局限性。首先，本研究纳入的样本量太少，不能进一步深入探索。其次，由于武汉协和医院西院是重型和危重型COVID-19患者定点收治医院，缺少以不典型症状起病的轻型及普通型患者。大样本量、多中心的前瞻性临床研究探索这类患者的发生率及进一步探索相关风险因素是非常有必要的。最后，这类患者在病毒传播链中的作用尚不完全清楚，需要进一步研究确定相关进展和传播机制。

5. 结论

综上，部分起病时无呼吸道症状或发热的COVID-19

患者可发展为重型或危重型。这类患者可能由于被忽视而延误诊断治疗，导致住院时间延长甚至死亡，因此应尽早确定和隔离这类感染者。对 COVID-19 患者密切接触者，即使无呼吸道症状或发热，也应多次进行核酸检测及胸部 CT 扫描以排除不典型症状感染者。

致谢

本研究获得了国家自然科学基金委员会(82041018、82041018、82041018、81800094)、科技部国家科技重大专项(2019ZX09301001)、科技部国家重点研发项目(2020YFC0844300)与中央高校基础科研基金(20120kfyXGYJ011)的资助。上述资助机构未参与研究设计、数据收集和分析、结果解释、论文写作及投稿工作。

Author's contribution

YJ, JC, and JX designed the study. YL, ZY, SW, LD, AY, and TL collected the demographic and clinical data and information on medical resources. JX, YL, and ZY summarized all data. Statistical analysis was made by JX and ZY. The manuscript was drafted by JX, YL, ZY, and JF. YJ and JC critically revised the manuscript.

Compliance with ethics guidelines

The present protocol was evaluated and approved by the institutional ethics board of Wuhan Union Hospital, Huazhong University of Science and Technology (No. 0036), Wuhan, China. Written informed consent was waived for the critical situation of an emerging infectious disease.

Juanjuan Xu, Zhengrong Yin, Yu Liu, Sufei Wang, Limin Duan, Yi An, Jinshuo Fan, Tingting Liao, Yang Jin, and Jianguo Chen declare that they have no conflict of interest or financial conflicts to disclose.

References

- [1] Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al.; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382(8):727–33.
- [2] WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard [Internet]. Geneva: WHO; c2020 [updated 2020 Sep 14; cited 2020 Sep 14]. Available from: [https://](https://covid19.who.int/)

- covid19.who.int/.
- [3] Chan JFW, Yuan S, Kok K-H, KK-WTo, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020;395(10223):514–23.
- [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] 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.
- [6] 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.
- [7] Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020;382(13):199–207.
- [8] Li Y, Du H, Qin Y, Roberts J, Cummings OW, Yan C. Activation of the signal transducers and activators of the transcription 3 pathway in alveolar epithelial cells induces inflammation and adenocarcinomas in mouse lung. *Cancer Res* 2007;67(18):8494–503.
- [9] Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* 2020;395(10223):470–3.
- [10] 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.
- [11] Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, 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.
- [12] Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology* 2018;23(2):130–7.
- [13] Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348(20):1967–76.
- [14] Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, AdME Osterhaus, Fouchier RAM. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 2012;367(19):1814–20.
- [15] Pan X, Chen D, Xia Y, Wu X, Li T, Ou X, et al. Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect Dis* 2020;20(4):410–1.
- [16] Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med* 2020;382(12):1177–9.
- [17] 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 3) [Internet]. Beijing: The State Council of the People's Republic of China; 2020 Jan 22 [cited 2020 Apr 5]. Available from: <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202001/f492c9153ea9437bb587ce2ffcbee1fa/files/39e7578d85964dbe81117736dd789d8f.pdf>. Chinese.
- [18] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:124–38.
- [19] Gao C, Wang Y, Gu X, Shen X, Zhou D, Zhou S, et al.; the Community-Acquired Pneumonia–China Network. Association between cardiac injury and mortality in hospitalized patients infected with avian influenza A (H7N9) virus. *Crit Care Med* 2020;48(4):451–8.
- [20] Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16(3):128–40.
- [21] Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020;71(15):769–77.
- [22] Kim J, Thomsen T, Sell N, Goldsmith AJ. Abdominal and testicular pain: an atypical presentation of COVID-19. *Am J Emerg Med* 2020;38(7):1542.e1–3.
- [23] Noh JY, Yoon JG, Seong H, Choi WS, Sohn JW, Cheong HJ, et al. Asymptomatic infection and atypical manifestations of COVID-19: comparison of viral shedding duration. *J Infect*. In press.
- [24] Abobaker A, Raba AA, Alzwi A. Extrapulmonary and atypical clinical presentations of COVID-19. *J Med Virol*. In press.
- [25] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181(2):271–80.e8.
- [26] Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, et al.; China Medical

- Treatment Expert Group for COVID-19. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. *JAMA Intern Med* 2020;180(8):1081–9.
- [27] Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al., Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020;382(10):929–36.
- [28] Du Z, Wang L, Cauchemez S, Xu X, Wang X, Cowling BJ, et al. Risk for transportation of coronavirus disease from Wuhan to other cities in China. *Emerg Infect Dis* 2020;26(5):1049–52.
- [29] Wilder-Smith A, Freedman DO. Isolation, quarantine, social distancing and community containment: pivotal role for old-style public health measures in the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. *J Travel Med* 2020;27(2):taaa020.
- [30] Kam KQ, Yung CF, Cui L, Lin Tzer Pin R, Mak TM, Maiwald M, et al. A well infant with coronavirus disease 2019 (COVID-19) with high viral load. *Clin Infect Dis* 2020;71(15):847–9.
- [31] Tong ZD, Tang A, Li KF, Li P, Wang HL, Yi JP, et al. Potential presymptomatic transmission of SARS-CoV-2, Zhejiang Province, China, 2020. *Emerg Infect Dis* 2020;26(5):1052–4.