

Ý NGHĨA DỰ ĐOÁN CỦA CHỈ SỐ DINH DƯỠNG TIỀN LƯỢNG Ở BỆNH NHÂN COVID-19 VỪA VÀ NẶNG ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN DÃ CHIẾN TRUYỀN NHIỄM SỐ 5G

Nguyễn Duy Đông¹, Phạm Đức Minh¹, Trần Văn Duy¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ hiện mắc, mối liên quan lâm sàng và dự đoán hậu quả của suy dinh dưỡng ở bệnh nhân (BN) COVID-19 vừa và nặng. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả, tiến cứu thực hiện trên BN mắc COVID-19 vừa và nặng tại Bệnh viện Dã chiến Truyền nhiễm số 5G. Các đặc điểm chung, lâm sàng, cận lâm sàng được thu thập tại thời điểm BN nhập viện. Chỉ số dinh dưỡng tiên lượng (Prognostic Nutritional Index - PNI) được tính dựa vào nồng độ albumin huyết thanh và số lượng lympho máu ngoại vi; từ đó tìm hiểu mối liên quan với đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm và kết quả lâm sàng. **Kết quả:** Tổng số 349 BN được đưa vào nghiên cứu, trong đó có 284 BN nặng, 65 BN vừa. Trong quá trình nằm viện, tất cả BN tử vong thuộc nhóm BN nặng (54 BN chiếm 15,5%). PNI có mối quan hệ chặt chẽ nhất với tỷ lệ bạch cầu trung tính-lympho bào (NLR) và mức lactate dehydrogenase (LDH). Tuổi, điểm PNI, tình trạng tăng huyết áp, mức LDH và tỷ lệ PaO₂/FiO₂ (P/F) là những yếu tố dự báo độc lập về tỷ lệ tử vong ở BN COVID-19. Điểm PNI < 32,7 có liên quan đến nguy cơ tử vong cao hơn ở BN COVID-19 vừa và nặng trong phân tích hồi quy logistic. **Kết luận:** Những phát hiện này có ý nghĩa trong dự đoán nguy cơ tử vong ở BN COVID-19 tại thời điểm nhập viện và cung cấp bằng chứng trực tiếp đầu tiên cho thấy PNI thấp hơn có liên quan đến tiên lượng xấu hơn ở BN COVID-19 vừa và nặng.

* Từ khóa: Chỉ số dinh dưỡng tiên lượng; COVID-19.

Predictive Significance of the Prognostic Nutritional Index in Moderate and Severe COVID-19 Patients Treated at Infectious Field Hospital No.5G

Summary

Objectives: To identify the prevalence, clinical associations and predict the consequences of malnutrition in patients with moderate and severe COVID-19. **Subjects and methods:** A descriptive, prospective study was conducted on patients with moderate and severe COVID-19 at Infectious Field Hospital No.5G. Demographic, clinical and laboratory characteristics were collected at admission. PNI was calculated based on serum albumin concentration and peripheral blood lymphocyte count; thereby understanding the relationship with clinical features,

¹Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

Người phản hồi: Nguyễn Duy Đông (dnduydong157@gmail.com)

Ngày nhận bài: 30/12/2021

Ngày được chấp nhận đăng: 01/01/2022

laboratory tests, and clinical outcomes. **Results:** A total of 349 patients were included in the study, with 284 severe and 65 moderate patients. During the hospital stay, all patients who died were in the severe group (54 patients accounted for 15.5%). PNI had the strongest relationship with neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and lactate dehydrogenase (LDH) level. Age, PNI score, hypertension status, LDH level, and PaO_2/FiO_2 (P/F) ratio were independent predictors of mortality in COVID-19 patients. A PNI score of less than 32.7 was associated with a higher risk of death in moderate and severe COVID-19 patients in the logistic regression analysis. **Conclusion:** These findings have implications for predicting mortality risk in COVID-19 patients at the time of admission and provide the first direct evidence that a lower PNI is associated with a worse prognosis in moderate and severe COVID-19 patients.

* **Keywords:** Prognostic nutritional index; COVID-19.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tính đến ngày 19/6/2021, trên toàn thế giới ghi nhận hơn 177.833.450 trường hợp mắc bệnh do Coronavirus (COVID-19) với hơn 3.851.736 trường hợp tử vong [1]. Không giống như các bệnh truyền nhiễm thông thường khác, BN mắc COVID-19 có nhiều biểu hiện lâm sàng, bao gồm tình trạng phổi phức tạp, hỗn hợp và suy đa cơ quan có thể dẫn đến tử vong. Tuy nhiên, không phải tất cả BN đều có kết quả lâm sàng xấu. Trong số BN nhiễm COVID-19, chúng ta cần chú ý nhiều hơn đến những trường hợp có khả năng tiến triển dẫn đến tử vong.

Các bằng chứng gần đây cho thấy suy dinh dưỡng là yếu tố tiên lượng quan trọng của nhiều bệnh, bao gồm bệnh tự miễn, bệnh tim mạch, bệnh phổi và bệnh ác tính. Các bệnh viêm mạn tính liên quan đến việc tăng sản xuất cytokine dị hóa, dị hóa cơ, ức chế sự thèm ăn và albumin thấp hơn [2]. Mức độ suy dinh dưỡng cao tương quan với mức độ viêm cao. Suy dinh dưỡng là yếu tố nguy cơ có thể thay đổi được.

Chỉ số dinh dưỡng tiên lượng (PNI) được tính dựa trên nồng độ albumin

huyết thanh và số lượng tế bào lympho trong máu ngoại vi. Trước đây, PNI được báo cáo có tương quan đáng kể với khả năng sống sót kém và các biến chứng sau phẫu thuật ở BN mắc các khối u ác tính khác nhau của hệ tiêu hóa [3]. Trong một nghiên cứu hồi cứu chỉ ra PNI thấp hơn ở BN giảm phân suất tổng máu nhĩ trái, có xu hướng liên quan đến nguy cơ tử vong cao hơn. Khi nhiễm Coronavirus với hội chứng hô hấp cấp tính nặng 2 (SARS-CoV-2), đặc biệt ở BN cao tuổi, thường gặp rối loạn chức năng tim mạch do biểu hiện rộng rãi của men chuyển 2 (ACE2) trong tim và mạch máu [4]. Do đó, giá trị tiên lượng của PNI ở BN COVID-19 cần được nghiên cứu thêm, đặc biệt ở Việt Nam.

Do các bằng chứng hiện tại về tác động tiên lượng của suy dinh dưỡng do COVID-19 nặng còn hạn chế và mối liên quan giữa suy dinh dưỡng và tử vong ở BN COVID-19 chưa được giải quyết, nghiên cứu này được thực hiện nhằm: *Xác định tỷ lệ hiện mắc, các liên quan lâm sàng và tiên lượng hậu quả của suy dinh dưỡng ở BN COVID-19 vừa và nặng; từ đó thiết lập biểu đồ tiên lượng để dự đoán sớm và điều chỉnh kết quả bệnh.*

**ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP
NGHIÊN CỨU**

1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện từ ngày 06/9 - 20/10/2021 tại Khoa Điều trị BN nặng, Bệnh viện Dã chiến Truyền nhiễm số 5G, Thành phố Hồ Chí Minh.

Tiêu chuẩn lựa chọn: BN ≥ 18 tuổi, xét nghiệm SARS-CoV-2 dương tính bằng phương pháp RT-PCR.

2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả, tiến cứu.

- Thu thập dữ liệu: Dữ liệu được thu thập trong 48 giờ đầu sau khi BN nhập viện, bao gồm thông tin chung như tuổi, giới tính, ngày nhập viện, tình trạng tiêm vaccine, tiền sử bệnh đi kèm, triệu chứng lâm sàng lúc khởi phát, ngày test SARS-CoV-2 dương tính lần đầu. Thước đo nhân trắc: Cân nặng, chiều cao, chỉ số khối cơ thể. Các chỉ số xét nghiệm sinh hóa và huyết học.

Điểm PNI được tính bằng công thức:

Albumin huyết thanh (g/L) + 5 x tổng lượng lympho (G/L)

Điểm ≥ 38 được xem là bình thường [5]; điểm từ 35 - 38 và < 35 lần lượt phản ánh suy dinh dưỡng mức độ vừa và nặng.

- Phân tích thống kê: Số liệu được phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0. Các biến liên tục được kiểm tra phân phối chuẩn bằng test Komogorov-Smirnov. Các biến liên tục được thể hiện dưới dạng trung bình (độ lệch chuẩn) hoặc trung vị (tứ phân vị), trong khi biến phân loại được thể hiện dưới dạng tần số và phần trăm (%). Để xác định sự khác biệt của hai nhóm, test Chi bình phương được thực hiện với biến phân loại và Mann-Whitney U test và T-student test được thực hiện với biến liên tục. Để đánh giá khả năng phân biệt của chỉ số tiên lượng, đường cong ROC được tạo ra và sự khác biệt giữa các khu vực dưới đường cong (AUC) được so sánh. Các mối tương quan được đánh giá bằng phân tích Kendall's tau-b và xác suất sống sót được đánh giá bằng phân tích hồi quy Cox. Giá trị p < 0,05 được coi là có ý nghĩa thống kê.

- Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu được sự cho phép của Hội đồng Đạo đức nghiên cứu y sinh của Bệnh viện Dã chiến Truyền nhiễm số 5G, Bệnh viện Quân y 103 - Học viện Quân y.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm lâm sàng của BN COVID-19

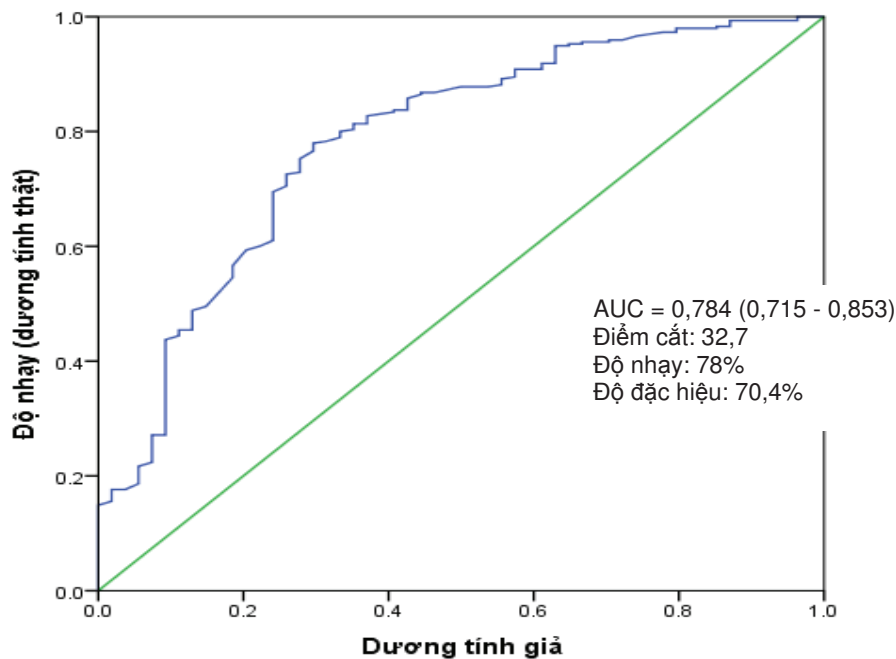
Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu.

Đặc điểm	Khởi	Tử vong	p
Tuổi, năm	57,2 ± 15,3	71,6 ± 12,6	< 0,001
Giới tính, nam (n, %)	127 (43,1)	22 (40,7)	0,752
BMI, kg/m ²	23,5 ± 4,5	22,5 ± 4,2	0,117

Đặc điểm	Khởi	Từ vong	p
Mức độ bệnh (n, %)			
Vừa	65 (22,0)	0 (0,0)	< 0,001
Nặng	230 (78,0)	54 (100,0)	< 0,001
Thời gian từ khi khởi phát tới lúc nhập viện, ngày	3,9 ± 3,1	4,7 ± 4,1	< 0,001
Tần số thở, lần/phút	23,6 ± 3,5	26,6 ± 3,8	< 0,001
Huyết áp tâm thu, mmHg	131,4 ± 18,5	138,0 ± 15,0	0,005
Huyết áp tâm trương, mmHg	78,6 ± 10,7	84,1 ± 10,6	0,001
Tiêm chủng ngừa SARS-CoV-2 (n, %)			
Chưa tiêm	126 (42,7)	42 (77,8)	< 0,001
Tiêm 1 mũi	116 (39,3)	10 (18,5)	< 0,001
Tiêm 2 mũi	53 (18,0)	2 (3,7)	< 0,001
Bệnh đi kèm (n, %)			
Tăng huyết áp	137 (46,4)	35 (64,8)	0,013
Đái tháo đường	76 (25,8)	22 (40,7)	0,024
Triệu chứng (n, %)			
Sốt	229 (77,6)	51 (94,4)	0,004
Ho	212 (71,7)	48 (88,9)	0,008
Khó thở	222 (75,3)	54 (100,0)	< 0,001
Giảm/mất vị giác	120 (40,7)	37 (68,5)	< 0,001
Rối loạn khứu giác	70 (23,7)	31 (57,4)	< 0,001
Hỗ trợ hô hấp (n, %)			
Tự thở	63 (21,4)	0 (0,0)	< 0,001
LFNC	166 (56,3)	0 (0,0)	< 0,001
HFNC	66 (22,4)	54 (100,0)	< 0,001
Xét nghiệm sinh hóa và huyết học, trung vị (tứ phân vị)			
Bạch cầu, G/L	6,1 (8,5 - 11,5)	10,5 (8,4 - 14,1)	< 0,001
Đa nhân trung tính, G/L	6,9 (4,6 - 10,0)	9,5 (7,4 - 12,6)	< 0,001
Lympho, G/L	0,8 (0,5 - 1,2)	0,4 (0,3 - 0,6)	< 0,001
Tiểu cầu, G/L	251,5 (201 - 318)	240 (190 - 352,5)	0,512
NLR	9,2 (4,4 - 16,8)	22,3 (14,6 - 33,3)	< 0,001
CRP, mg/L	25,5 (7,0 - 83,0)	77,0 (29,5 - 165,0)	< 0,001
LDH, U/L	327,5 (233 - 437)	405 (299,5 - 672,5)	< 0,001
Albumin, g/L	33,7 (30,9 - 37,1)	29,9 (26,4 - 32,2)	< 0,001
PNI	33,7 (32,9 - 35,9)	30,7 (26,9 - 33,0)	< 0,001
P/F, $\bar{x} \pm SD$	247,7 ± 120,2	95,1 ± 30,1	< 0,001

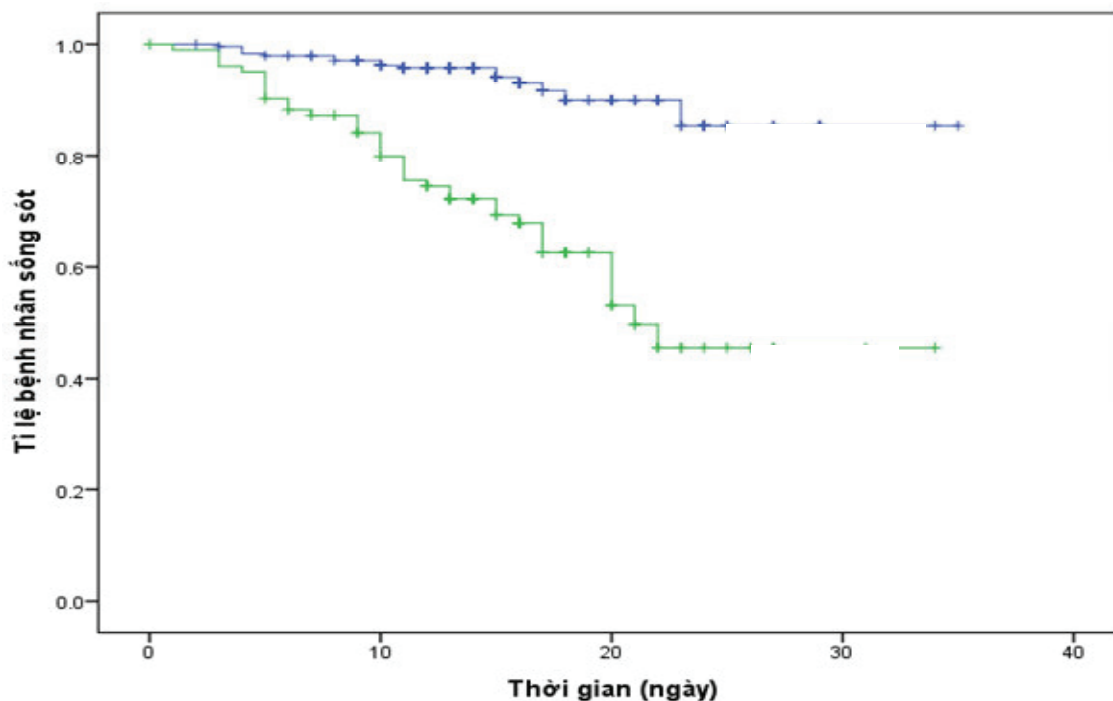
(CRP: C-Reaction Protein)

Nghiên cứu gồm 200 BN (57,3%) là nữ giới, tuổi trung bình là $59,5 \pm 15,8$. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở hầu hết đặc điểm lâm sàng và các xét nghiệm lúc nhập viện giữa BN COVID-19 được điều trị khỏi bệnh và BN tử vong. Tuổi trung bình của BN tử vong cao hơn có ý nghĩa so với BN khỏi bệnh ($71,6 \pm 12,6$ so với $57,2 \pm 15,3$, $p < 0,001$). Mặc dù nhiều nghiên cứu chỉ ra BN nam mắc COVID-19 có nguy cơ tử vong cao hơn, tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi có 22/54 BN (40,7%) tử vong là nam, không khác biệt so với nhóm khỏi bệnh (127/295 BN chiếm 43,1%, $p > 0,05$). Các trường hợp chưa tiêm chủng ngừa SARS-CoV-2 có nguy cơ tử vong cao hơn so với những người đã tiêm. BN có tiền sử tăng huyết áp, đái tháo đường có nhiều khả năng tử vong. Điểm PNI lúc nhập viện của BN tử vong là 30,7 (26,9 - 33,0), thấp hơn đáng kể so với BN hồi phục có điểm PNI là 33,7 (32,9 - 35,9).



Hình 1: Đường cong ROC của PNI trong dự đoán tử vong ở BN COVID-19 vừa và nặng.

Diện tích dưới đường cong (AUC) cho điểm PNI là 0,784 (95%CI: 0,715 - 0,853), với giá trị ngưỡng là 32,7 (Hình 1). Sau đó, chúng tôi chia dữ liệu thành hai nhóm dựa trên điểm cắt PNI. Phân tích Kaplan-Meier cho thấy xác suất sống còn giảm đáng kể ở BN có điểm PNI < 32,7 khi nhập viện (Hình 2). Hơn nữa, mối tương quan giữa điểm PNI và một số yếu tố của bệnh đã được đánh giá. Kết quả cho thấy, điểm PNI tương quan nghịch mạnh nhất với NLR và LDH ($r = -0,535$, $p < 0,001$ và $r = -0,433$, $p < 0,001$) và tương quan thuận với tỷ số P/F ($r = 0,324$, $p < 0,001$).



Hình 2: Phân tích Kaplan-Meier dự đoán tử vong của BN COVID-19 vừa và nặng dựa trên điểm cắt PNI.

Bảng 2: Tương quan giữa điểm PNI và các chỉ số khác.

Chỉ số	PNI	Tuổi	LDH	CRP	Bạch cầu	Tiểu cầu	NLR
PNI	1						
Tuổi	-0,214**	1					
LDH	-0,433**	-0,025	1				
CRP	-0,367**	0,062	0,536**	1			
Bạch cầu	-0,228**	0,015	0,275**	0,11*			
Tiểu cầu	-0,054	-0,123*	0,136*	0,00	0,33**	1	
NLR	-0,535**	0,187*	0,459**	0,413**	0,686	0,149**	1
P/F	0,324**	-0,156**	-0,401**	-0,262**	-0,30**	-0,066	-0,34**

(*: $p < 0,05$; **: $p < 0,001$)

BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu, chúng tôi đánh giá đặc điểm lâm sàng của BN COVID-19 vừa và nặng điều trị tại Khoa Điều trị BN nặng, Bệnh viện Dã chiến Truyền nhiễm số 5G và xác định yếu tố nguy cơ cơ bản dẫn tới tử vong. Kết quả nghiên cứu chỉ ra, điểm PNI khi nhập viện là yếu tố dự báo độc lập về tỷ lệ tử vong.

Với sự tăng nhanh chóng của các ca bệnh nặng và mới được xác nhận, việc quản lý BN COVID-19 nặng đã trở thành vấn đề thách thức trong đợt bùng phát dịch COVID-19. Việc xác định kịp thời BN có nguy cơ cao mắc hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển (ARDS), suy đa cơ quan và tử vong có thể giúp bác sĩ lâm sàng xây dựng kế hoạch điều trị cá nhân và phân bổ nguồn nhân lực y tế hợp lý.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ tử vong của BN mắc COVID-19 vừa và nặng là 15,8%, cao hơn so với một số báo cáo quy mô lớn [6]. Điều này có thể do chúng tôi đã tiếp nhận BN COVID-19 ở giai đoạn đầu bùng phát dịch tại Thành phố Hồ Chí Minh, cũng như chịu sự điều tiết BN nhập viện bởi Sở Y tế Thành phố Hồ Chí Minh. Ngoài ra, chúng tôi nhận thấy những BN tử vong là do tuổi cao và có bệnh lý nền như tăng huyết áp, đái tháo đường hay chưa tiêm chủng ngừa SARS-CoV-2. Điều này cũng phù hợp với các báo cáo gần đây cho thấy tuổi BN, bệnh lý nền, tiêm chủng có thể là các yếu tố nguy cơ tiến triển thành BN COVID-19 nguy kịch [7, 8].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, BN COVID-19 vừa và nặng tử vong có số lượng bạch cầu, đa nhân trung tính, mức LDH, CRP, NLR cao hơn; lympho, điểm

PNI thấp hơn có ý nghĩa và đây là các yếu tố nguy cơ độc lập đối với tử vong. Tỷ lệ P/F phản ánh trực tiếp quá trình oxy hóa ở phổi, thể hiện mức độ nghiêm trọng của ARDS ở BN COVID-19. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ P/F ở BN tử vong thấp hơn trên hai lần so với BN khỏi bệnh, tỷ lệ này tương tự các phát hiện trong nghiên cứu của Arentz và CS [9]. Hơn nữa, trong nghiên cứu của Han và CS [10] cũng nhận thấy diện tích dưới đường cong (AUC) mức LDH huyết thanh > 344,5 U/L được dự đoán mạnh mẽ về COVID-19 nặng, với độ đặc hiệu cao (96,9%) và độ nhạy 68,8%, khẳng định thêm mức LDH là yếu tố tiên lượng cao có thể được sử dụng để phát hiện sớm tổn thương phổi và các trường hợp COVID-19 nguy kịch.

Điều thú vị là chúng tôi phát hiện chỉ số PNI ban đầu được sử dụng để đánh giá tình trạng miễn dịch và dinh dưỡng của BN trong giai đoạn chu phẫu, được tính dựa trên nồng độ albumin huyết thanh và số lượng lympho bào máu ngoại vi, cũng liên quan đến tử vong ở BN COVID-19 vừa và nặng. Trước đây, PNI được báo cáo có tương quan đáng kể với khả năng sống sót kém và các biến chứng sau phẫu thuật ở BN có khối u ác tính khác nhau của hệ tiêu hóa. Tuy nhiên, ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào tìm hiểu mối liên quan giữa tình trạng dinh dưỡng miễn dịch và tiên lượng ở BN COVID-19.

Albumin là chỉ số dinh dưỡng được sử dụng rộng rãi và được chứng minh có liên quan đến kết quả kém ở BN nặng. Ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy COVID-19 có liên quan đến một cơn bão cytokine mạnh, do đó gây suy giảm

albumin. Hạ albumin máu là biểu hiện lâm sàng điển hình của bệnh nguy kịch khác nhau. Trong nghiên cứu của chúng tôi, điểm PNI thấp hơn đáng kể ở BN tử vong và tương quan nghịch nhiều nhất với chỉ số NLR. NLR là dấu hiệu đáng tin cậy của tình trạng viêm toàn thân. NLR cao hơn được báo cáo rộng rãi là chỉ số dự báo khả năng sống sót kém ở BN mắc nhiều bệnh khác nhau. Điểm PNI liên quan đến sự kết hợp của nồng độ albumin huyết thanh và số lượng lympho máu ngoại vi, trong khi NLR chỉ có thể phản ánh tình trạng viêm. Trong các nghiên cứu gần đây, PNI vượt trội hơn NLR như một dấu hiệu tiên lượng ở nhiều BN ung thư.

Hơn nữa, nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy điểm PNI tương quan nghịch với mức LDH. Mức LDH được phát hiện tương quan thuận với mức protein phản ứng C (CRP) và tương quan nghịch với lympho máu ngoại vi. Do đó, PNI được xác nhận là dấu hiệu của tình trạng dinh dưỡng miễn dịch ở BN mắc bệnh nặng. Như vậy, điểm PNI là dấu hiệu sinh học mới về bệnh nguy kịch.

Sự kết hợp giữa dinh dưỡng và tình trạng viêm có thể dự đoán sự tiến triển của bệnh tốt hơn so với dự đoán riêng lẻ. Tuy nhiên, các nghiên cứu về điểm PNI ở BN COVID-19 còn hạn chế, đặc biệt tại Việt Nam. Chúng tôi đã đánh giá các đặc điểm lâm sàng và tầm quan trọng tiên lượng của điểm PNI ở BN COVID-19 vừa và nặng, cung cấp bằng chứng trực tiếp cho thấy điểm PNI thấp hơn có liên quan đến tiên lượng xấu hơn.

Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi vẫn còn một số hạn chế. Các đặc điểm của BN tham gia nghiên cứu không cân

đối, khoảng 15,8% BN tử vong. Ngoài ra, kích thước mẫu bị hạn chế và các phương pháp điều trị trong thời gian nằm viện được cho là tương đồng nhau nhưng không được phân tích. Nghiên cứu thuần tập đa trung tâm lớn hơn về BN COVID-19 sẽ giúp xác nhận thêm mô hình và xác định các yếu tố nguy cơ của COVID-19 nặng và tử vong.

KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cung cấp thêm bằng chứng trực tiếp cho thấy điểm PNI thấp hơn có liên quan đến tiên lượng xấu hơn ở BN mắc COVID-19 vừa và nặng. Chúng tôi cũng phát hiện PNI, tuổi... thời điểm nhập viện là những yếu tố dự báo độc lập về tử vong ở BN mắc COVID-19 vừa và nặng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Organization World Health. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak 2020. 2021.
2. Merker M, Felder M, Gueissaz L, et al. Association of baseline inflammation with effectiveness of nutritional support among patients with disease-related malnutrition: A secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Network Open* 2020; 3 (3):e200663-e200663.
3. Wang C, He W, Yuan Y, et al. Comparison of the prognostic value of inflammation - based scores in early recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Liver International* 2020; 40(1):229-239.
4. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *Journal of the American College of Cardiology* 2020; 75(18):2352-2371.

5. Buzby GP, Mullen JL, Matthews DC, et al. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. *The American Journal of Surgery* 1980; 139 (1):160-167.

6. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine* 2020; 382 (18):1708-1720.

7. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine* 2020; 180 (7):934-943.

8. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *The Lancet* 2020; 395 (10229): 1054-1062.

9. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *Jama* 2020; 323 (16):1612-1614.

10. Han Y, Zhang H, Mu S, et al. Lactate dehydrogenase, an independent risk factor of severe COVID-19 patients: A retrospective and observational study. *Aging (Albany NY)* 2020; 12 (12):11245.