

估计2019冠状病毒病（COVID-19）的病死率

科学简报

2020年8月4日



背景

严重程度是传染病的重要特征之一。特别是由严重急性呼吸综合征-冠状病毒-2（SARS-CoV-2）这样的新型病原体引起的传染病，其严重程度的最终衡量标准是致死能力。病死率有助于我们了解疾病的严重性，识别高危人群并评估医疗保健质量。

有两种方法可用来评估具有死亡结局的受感染者所占比例。第一个是感染者死亡比（Infection Fatality Ratio, IFR），它用于估计所有感染者中死亡者所占比例。第二个是病例死亡比（Case Fatality Ratio, CFR），它用于估计确诊病例中死亡者所占比例。

为了准确地测量IFR，必须知道该疾病的感染数和死亡数的完整信息。在大流行的早期阶段，大多数国家根据监测系统发现的发病人数和死亡人数，并使用粗略的计算方法来估算，实际估算的是CFR。因此各国对CFR的估计值差异甚大——从不到0.1%到超过25%。

正如许多其他传染病，COVID-19的真实感染水平很大程度被低估，因为有相当比例的感染者并未获得检测。这可能是由于其没有症状或只表现出轻微症状，因而通常不会到医疗卫生机构就诊[1,2]。也有一部分属于可能被忽视或医疗卫生系统尚未覆盖的人群，他们不太可能获得医疗卫生服务或检测服务。在流行期间，对病例检测不足的情况可能会加剧。此时检测能力相对有限，因此会仅限于向临床表现严重者和高风险人群（例如一线医护人员，老年人和具有基础病患者）提供检测服务[3,4]。病例也可能被误诊为诸如流感等其他具有类似临床表现的疾病。

人群和国家之间的病死率差异是相对死亡风险的重要替代指标，可用于指导当前COVID-19大流行期间有关稀缺医疗资源分配的决策。本文件旨在帮助各国尽可能适当和准确地估算CFR，并在可能的情况下估算IFR，同时解释其估算过程中可能存在的偏倚。

术语说明

首字母缩写词CFR（Case Fatality Ratio），用于衡量因某病死亡人数与某病发病人数之比，通常被称为“病死率”（case fatality rate），尽管就严格意义而言，该术语的表述是不正确的，因为术语“率”（rate）侧重于体现时间这一概念，而CFR中并不存在时间概念。一些学者试图通过使用术语“病例死亡比例”（case fatality proportion）或“病例死亡比”（case fatality ratio, CFR）来纠正这种矛盾，因为“病例死亡比”不受分子是分母的子集（即比例（proportion）的定义）这一要求的约束。术语“病例死亡风险”（case fatality risk），使用较少，只有在疾病持续时间已知的情况时使用才是正确的。在本文中，我们将使用“病例死亡比”（CFR）这一概念。

COVID-19 “病例”与“死亡病例”之定义.

各国对于COVID-19病例的定义各不相同。因此，任何用于计算病死率的公式，其分子和分母也因病例定义的不同而不尽相同。世界卫生组织推荐使用《世界卫生组织全球COVID-19监测暂行指导文件》中所提及的监测病例定义。

出于监测目的，COVID-19可能病例或者确诊病例中，因该病导致死亡的病例定义为COVID-19死亡病例，除外有其他明确死因（例如：外伤）、与COVID-19无关联的情况。同时死亡病例从发病到死亡之间不应该存在完全康复期。

计算感染者死亡比

疾病的真正严重程度可以用感染者死亡比来描述：

$$\text{感染者死亡比 (IFR, \%)} = \frac{\text{因该疾病死亡的人数}}{\text{感染人数}} \times 100$$

对人群中具有代表性的随机样本进行血清学检测，以发现其暴露于病原体的证据，这是估计感染者真实人数的重要方法[7,8,9]。目前，在世界范围内正在进行此类血清学调查[10]。其中一些调查表明，迄今为止全球范围内确诊病例的能力存在严重不足，IFR的估计值约为0.5-1% [10-12]。

由于血清学研究需要投入时间和资源，因此在许多情况下可能无法及时进行，甚至根本无法进行。然而，对疾病严重程度发展趋势实施实时监控却仍至关重要。在这种情况下，需使用日常监测数据对疾病严重程度进行估计。这些数据通常包括在汇总报告中涉及的有关病例和死亡病例的时间序列。

计算病例死亡比

病例死亡比是因该疾病而死亡的病例数占确诊病例数的比例，因此用于衡量在已确诊病例中该疾病的严重程度。

$$\text{病例死亡比(CFR, \%)} = \frac{\text{因该疾病死亡的人数}}{\text{确诊患有该疾病的人数}} \times 100$$

真实可靠的CFRs可用来评估暴发的致死性和评估已实施公共卫生措施的效力。通常在疾病暴发结束或所有病例均已消灭（感染者死亡或治愈）后，才可以获得分子和分母，并计算出CFR（计算公式见上）。然而，这种计算方式可能不适用于正在流行的疾病，因为使用此计算方式需要具备两个假设前提：

假设1：在疫情暴发期间，发现病例和发现死亡病例的可能性一致。

在疫情暴发早期，监测系统往往会更多地关注到医疗卫生机构就诊的有症状病人，因此轻症患者和无症状感染者不太可能被发现，这会导致高估CFR；随着检测和主动发现病例的能力增强，会降低对CFR的高估程度。解决这一问题的方法是：在分析中移除部分病例，这部分病例通常出现在强大监测系统建立(也包括应用明确的病例定义)之前（此种方法被称为左删失（left censoring））。

假设2：所有被检测到的病例都被消灭（病例已死亡或治愈）

在流行期间，一些已被检测到的活动病例可能随后会死亡，这会导致在他们死亡以前得出的CFR估计值较真实情况会偏低。在病例快速增长的流行病（如处于指数增长时期的COVID-19）中，这种影响更为突出。

计算疾病流行期间的病死率

在疾病流行期间，使用上述公式可以计算得出CFR的条件估计值，同时它也受到病例和死亡病例报告时间滞后的影响[13]。这将导致CFR估计值随着疾病流行进程而波动较大，而在所有活动病例都被消灭以后，我们最终获得一个稳定的CFR估计值。

为了减轻在疾病的持续暴发期，由于消灭病例延误所导致的偏倚，我们所采取的一种简单解决办法是只将已消灭的病例纳入分析中。

$$\text{病例死亡比(CFR, \%)} = \frac{\text{死于某种疾病的人数}}{\text{死于该病的人数} + \text{该病的痊愈人数}} \times 100$$

然而，这种方法并不能消除与报告延误有关的所有偏倚。例如，消灭病例所需时间之间的差异也可以使这一估计值有较大偏倚。如果患者死亡所需时间少于康复所需时间，那么CFR将被高估。反之亦然，CFR将被低估。因此，我们可以采用更为复杂的方法，如我们使用可以根据过去病例发生结局的不同概率去预测现有病例未来结局的统计学方法，这其中包括改良版Kaplan-Meier生存分析[14,15]。这个方法有两个明显的缺点：其一，方法要求实时个人数据，而这往往比实时病例和死亡病例总数更难获得；其二，方法不易实施，该方法通常要求应用高级的统计学方法进行数据处理。

考虑风险群体

根据大量报道，年龄、性别和基础疾患会影响COVID-19的严重程度[10,16,17]。有证据表明诸如种族等其他因素，也是独立的危险因素[18]。任何试图采用单一指标去衡量人群病死水平的行为都将导致对不同风险群体中的潜在异质性产生错误解释，同时他们在群体之内和群体之间的不同分布也会使结果产生较大偏倚。因此我们要努力去计算特定风险群体的病死风险估计值，以便更好的描述群体的真实死亡情况。

在发现病例和死亡病例过程中的潜在偏倚

在疫情暴发的过程中，可能会有多种偏倚：

- 在疫情暴发之初，被发现的病例更有可能是重症病例或有生命危险的病例。重症病例更有可能得到医疗卫生机构就诊并获得实验室检测而被确诊。
- 延迟报告死亡病例可以导致对 CFR 的低估
- 在社区中出现的 COVID-19 病例和死亡病例未被发现或报告较晚，是由于被误诊为其他疾病或将死因归因为其他疾病。
- 如果相较于治愈病例，死亡病例更有可能会报道，那么 CFR 会被高估，反之则会被低估。

即使发现死亡病例过程中产生的偏倚可能比发现病例过程中产生的偏倚小，也不太可能检测到所有的死亡病例并将其正确归因。

结论

在COVID-19大流行的过程中，我们发现对CFR的初步估算存在较大差异，这可能产生误导。出于多种原因，很难对各国估算的CFR进行比较。发现和报告全部COVID-19死亡病例的可能性可能被夸大或者缩小。此外，他们可能使用不同的病例定义、检测策略和病例计数法（比如：轻症患者不被检测和计入病例总数当中）。处理时间滞后的方式也许能部分解释各国CFR的差异。各国在疾病的不同阶段采用不同质量的照护和干预措施也可能造成CFR差异。最后，各国患者的情况（例如，他们的年龄、性别、种族和基础疾患）可能也会有所不同。

参考文献

1. Kim G-U, Kim M-J, Ra SH, Lee J, Bae S, Jung J, et al. Clinical characteristics of asymptomatic and symptomatic patients with mild COVID-19. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26: 948.e1–948.e3.
2. Nishiura H, Kobayashi T, Miyama T, Suzuki A, Jung S-M, Hayashi K, et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int J Infect Dis.* 2020;94: 154–155.

3. Lau H, Khosrawipour T, Kocbach P, Ichii H, Bania J, Khosrawipour V. Evaluating the massive underreporting and undertesting of COVID-19 cases in multiple global epicenters. *Pulmonology*. 2020. doi:10.1016/j.pulmoe.2020.05.015
4. Niehus R, De Salazar PM, Taylor AR, Lipsitch M. Using observational data to quantify bias of traveller-derived COVID-19 prevalence estimates in Wuhan, China. *Lancet Infect Dis*. 2020;20: 803–808.
5. 世界卫生组织。人感染 COVID-19 病毒引起的 COVID-19 的全球监测：临时指导文件。2020。获取网址：<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331506/WHO-2019-nCoV-SurveillanceGuidance-2020.6-chi.pdf>, 2020 年 8 月 16 日访问。
6. World Health Organization. International guidelines for certification and classification (coding) of COVID-19 as a cause of death. Available from: https://www.who.int/classifications/icd/Guidelines_Cause_of_Death_COVID-19.pdf?ua=1
7. Metcalf CJE, Farrar J, Cutts FT, Basta NE, Graham AL, Lessler J, et al. Use of serological surveys to generate key insights into the changing global landscape of infectious disease. *Lancet*. 2016;388: 728–730.
8. Kritsotakis E. On the Importance of Population-Based Serological Surveys of SARS-CoV-2 Without Overlooking Their Inherent Uncertainties. doi:10.20944/preprints202005.0194.v1.
9. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/serology-in-the-context-of-covid-19>
10. Perez-Saez FJ, Lauer SA, Kaiser L, Regard S, Delaporte E, Guessous I, et al. Serology-informed estimates of SARS-CoV-2 infection fatality risk in Geneva, Switzerland. *Lancet Infect Dis* doi:10.1016/S1473-3099(20)30584-3
11. Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, Azman AS, Lauer SA, Baysson H, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet*. 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)31304-0.
12. The infection fatality rate of COVID-19 in Stockholm – Technical report. Available: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/53c0dc391be54f5d959ead9131edb771/infection-fatality-rate-covid-19-stockholm-technical-report.pdf>
13. Nishiura H, Klinkenberg D, Roberts M, Heesterbeek JA. Early epidemiological assessment of the virulence of emerging infectious diseases: a case study of an influenza pandemic. *PLoS One*. 2009;4(8):e6852. Published 2009 Aug 31. doi:10.1371/journal.pone.0006852.
14. Ghani AC, Donnelly CA, Cox DR, Griffin JT, Fraser C, Lam TH, et al. Methods for estimating the case fatality ratio for a novel, emerging infectious disease. *Am J Epidemiol*. 2005;162: 479–486.
15. Lipsitch M, Donnelly CA, Fraser C, Blake IM, Cori A, Dorigatti I, et al. Potential Biases in Estimating Absolute and Relative Case-Fatality Risks during Outbreaks. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2015. p. e0003846. doi:10.1371/journal.pntd.0003846.
16. Gold MS, Sehayek D, Gabrielli S, Zhang X, McCusker C, Ben-Shoshan M. COVID-19 and comorbidities: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med*. 2020; 1–7.
17. Jain V, Yuan J-M. Predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. *Int J Public Health*. 2020;65: 533–546.
18. Pan D, Sze S, Minhas JS, Bangash MN, Pareek N, Divall P, et al. The impact of ethnicity on clinical outcomes in COVID-19: A systematic review. *EclinicalMedicine*. 2020;23: 100404.
19. Angelopoulos A, Pathak R, Varma R, Jordan MI. Identifying and Correcting Bias from Time- and Severity- Dependent Reporting Rates in the Estimation of the COVID-19 Case Fatality Rate. *SSRN Electronic Journal*. doi:10.2139/ssrn.3556644.

世界卫生组织会继续密切监测相关情况，了解可能影响本科学简报的任何变化。如果任何因素发生改变，世界卫生组织将发布进一步的更新。否则，本科学简报将在发布之日起2年后失效。

© 世界卫生组织 2020 年。保留部分版权。本作品可在知识共享署名——非商业性使用——相同方式共享 3.0 政府间组织（[CC-BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/)）许可协议下使用。

WHO reference number: [WHO/2019-nCoV/Sci_Brief/Mortality/2020.1](https://www.who.int/publications/m/item/WHO/2019-nCoV/Sci_Brief/Mortality/2020.1)