

炎症因子在 COVID-19 危重症患者中的临床价值探讨

段秀群¹, 龚国富¹, 张伟¹, 刘思嘉^{1△}, 程炼²

1. 湖北省鄂州市中心医院检验科, 湖北鄂州 436000 2. 湖北省鄂州市妇幼保健院检验科, 湖北鄂州 436099

摘要:目的 对鄂州市中心医院新型冠状病毒肺炎(COVID-19)危重症及非危重症患者炎症因子进行分析,探讨炎症因子在危重症患者中的表达。方法 选取2020年1月24日至2020年2月20日在该院确诊并接受治疗的COVID-19患者135例,分为非危重症组90例,危重症组45例。对两组初次及末次的炎症因子水平变化进行分析和比较。结果 白细胞介素(IL)-6、降钙素原(PCT)、白细胞(WBC)、淋巴细胞百分比(L%)在两组间比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。高敏C反应蛋白(hs-CRP)、红细胞沉降率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。对危重症死亡患者两次检测结果分析发现,IL-6、PCT、WBC、L%比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),而hs-CRP和红细胞沉降率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。对重症转治愈患者两次检测结果分析发现,CRP、WBC比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。而IL-6、L%、PCT、红细胞沉降率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。IL-6、PCT、WBC、L%的受试者工作特征曲线(ROC曲线)下面积分别为0.875、0.749、0.885、0.864,联合检测ROC曲线下面积为0.974。结论 IL-6、PCT、WBC、L%在COVID-19危重症患者的临床辅助诊断及病情监测中是较好的指标,联合检测意义更大。

关键词:新型冠状病毒肺炎; 炎症指标; 危重症

中图分类号:R446.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)19-2757-03

Clinical values of inflammatory factors in critically ill patients with COVID-19DUAN Xiuqun¹, GONG Guofu¹, ZHANG Wei¹, LIU Sijia^{1△}, CHENG Lian²

1. Department of Clinical Laboratory, Ezhou Central Hospital, Ezhou, Hubei 436000, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Ezhou Maternal and Child Health Hospital, Ezhou, Hubei 436099, China

Abstract: Objective To analyze the inflammatory factors of critically ill and non-critically ill patients with corona virus disease (COVID-19) in the Central Hospital of Ezhou City, and to explore the expression of inflammatory factors in critically ill patients. **Methods** A total of 135 COVID-19 patients diagnosed and treated in this hospital from January 24 to February 20, 2020 were selected and divided into non-critically ill group 90 cases and critically ill group 45 cases. The first and last levels of inflammatory factor were analyzed and compared between the two groups. **Results** Interleukin (IL)-6, procalcitonin (PCT), white blood cells (WBC) and lymphocyte percentage (L%) were compared between the two groups, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and erythrocyte sedimentation rate ($P < 0.05$). The two detection results of critically ill patients who died showed that the difference was statistically significant ($P < 0.05$) in IL-6, PCT, WBC and L%, while the difference in hs-CRP and erythrocyte sedimentation rate was not statistically significant ($P > 0.05$). The two results of severely ill converted to cured patients found that the difference between CRP and WBC was statistically significant ($P < 0.05$). However, there was no statistically significant difference in IL-6, L%, PCT and erythrocyte sedimentation rate ($P > 0.05$). The area under the receiver operating characteristic curve (ROC curve) of IL-6, PCT, WBC, L% were 0.875, 0.749, 0.885, 0.864, respectively, and the area under the ROC curve for combined detection was 0.974. **Conclusion** IL-6, PCT, WBC, and L% are good indicators in the clinical auxiliary diagnosis and condition monitoring of COVID-19 critically ill patients, and joint monitoring is of greater significance.

Key words: corona virus disease; inflammatory index; critically ill

人感染新型冠状病毒后常见体征有发热、咳嗽、气促和呼吸困难等。在重症病例中,感染可导致肺炎、急性呼吸窘迫综合征、肾衰竭,甚至死亡。临床上

观察到有些新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者早期发病较平稳,后期病情却突然加重,导致救治困难。鄂州市中心医院是湖北省卫生健康委员会指定的

COVID-19 定点救治医院,本文收集了在鄂州市中心医院住院治疗的 135 例非危重症和危重症 COVID-19 患者,其中 38 例危重症死亡患者,对其炎症因子的水平变化进行探讨,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月 24 日至 2020 年 2 月 20 日在鄂州市中心医院经核酸检测阳性并接受治疗的 COVID-19 患者 135 例,男 79 例,女 56 例。分为危重症组 45 例(危重症死亡患者 38 例及重症转危重症患者 7 例),非危重症组 90 例(普通患者 45 例及重症转治愈患者 45 例)。炎症指标为患者初期(重症患者转危重症时的结果及其他患者入院后第一次检测结果)及末期(患者死亡或出院前的最后一次结果)两次检测结果。分组标准以国家卫生健康委员会办公厅发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[1]为标准。

1.2 仪器与试剂 IL-6 检测选用普门 ECL8000 全自动化学发光测定仪及其配套校准品、质控品、试剂;血常规检测选用 SYSME 全自动血常规分析仪及其配套校准品、质控品、试剂;红细胞沉降率检测选用众驰 60 全自动红细胞沉降率压积测试仪;生化项目检测选用 OLYMPUS AU-2700 自动生化分析仪及其配套校准品、质控品、试剂。

1.3 方法 血液指标检测:分别采集患者血液 4 mL 于无抗凝剂红头干燥管,1.6 mL 于黑色头枸橼酸钠抗凝管,2 mL 于紫色头乙二胺四乙酸二钾抗凝管。红头干燥管使用离心机 3 000 r/min 离心 5~10 min,上机检测。红细胞沉降率及血常规检测前试管充分颠倒混匀 8 次,上机检测,所有指标检测严格按标准作业程序文件要求进行。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件对数据进行统计分析。非正态分布连续变量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用方差齐性检验,方差齐采用单因素方差分析,方差不齐采用 Kruskal-Wallis 检验。当组间比较差异有统计学意义时,进一步采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)对各指标进行诊断效能评价。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组炎症指标比较 对两组初期检测结果白细胞介素(IL)-6、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、降钙素原(PCT)、白细胞(WBC)、淋巴细胞百分比(L%)、红细胞沉降率进行分析,发现两组 IL-6、PCT、WBC、L% 比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),而 hs-CRP 和红细胞沉降率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 危重症死亡患者两次检测结果比较 对危重症死亡患者两次检测结果分析发现,IL-6、PCT、WBC、L% 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),而 hs-CRP 和红细胞沉降率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 重症转治愈患者两次检测结果比较 对重症转治愈患者两次检测结果分析发现,hs-CRP、WBC 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),而 IL-6、L%、PCT、红细胞沉降率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 1 两组炎症指标比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

指标	非危重组($n=90$)	危重症组($n=45$)	P
IL-6(ng/mL)	2.58(1.00,14.72)	48.15(24.84,147.45)	<0.001
hs-CRP(mg/L)	20.49(18.19,22.93)	21.13(17.70,22.17)	0.105
PCT(ng/mL)	0.29(0.19,0.46)	0.57(0.35,1.14)	<0.001
WBC($\times 10^9/L$)	4.82(3.66,6.30)	6.24(4.50,10.04)	<0.001
L%(%)	20.90(12.80,27.10)	9.50(5.85,15.22)	<0.001
红细胞沉降率(mm/h)	35(20,67)	42(25,71)	0.232

表 2 危重症死亡患者两次检测结果比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

指标	初次结果	末次结果	P
IL-6(ng/mL)	48.07(24.84,147.45)	65.95(27.97,185.60)	0.046
hs-CRP(mg/L)	21.15(17.70,22.17)	21.58(18.10,22.48)	0.381
PCT(ng/mL)	0.57(0.35,1.14)	2.31(0.59,6.27)	<0.001
WBC($\times 10^9/L$)	6.24(4.50,10.04)	13.83(7.86,18.04)	<0.001
L%(%)	9.50(5.85,15.22)	3.75(2.05,7.68)	0.048
红细胞沉降率(mm/h)	42(25,71)	42(17,80)	0.550

表 3 重症转治愈患者两次检测结果比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

指标	初次结果	末次结果	P
IL-6(ng/mL)	2.89(1.71,14.94)	2.65(1.26,13.85)	0.321
hs-CRP(mg/L)	20.56(15.95,21.90)	6.90(1.50,19.63)	<0.001
PCT(ng/mL)	0.22(0.17,0.43)	0.21(0.08,0.35)	0.258
WBC($\times 10^9/L$)	3.77(3.13,5.29)	5.01(3.70,6.30)	0.030
L%(%)	21.00(16.93,26.65)	22.25(14.08,29.65)	0.536
红细胞沉降率(mm/h)	28(16,65)	19(6,45)	0.241

2.4 各炎症指标的 ROC 曲线图 结果显示,IL-6、PCT、WBC、L% 的 ROC 曲线下面积分别为 0.875、0.749、0.885、0.864,联合检测的 ROC 曲线下面积为 0.974,见图 1。

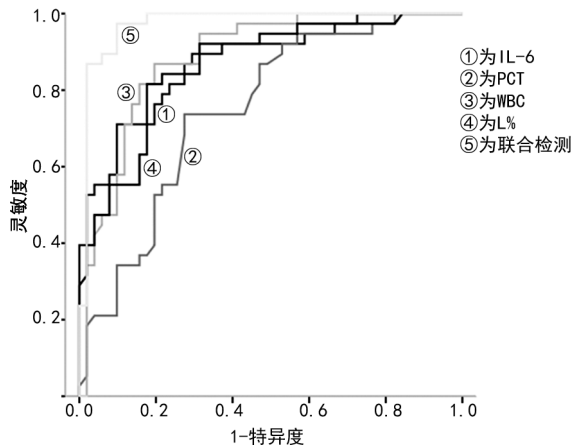


图 1 各炎症指标及联合检测的 ROC 曲线图

3 讨论

COVID-19 重症患者可快速进展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒症休克、难以纠正的代谢性酸中毒、凝血功能障碍甚至死亡。免疫反应与细胞因子风暴在 COVID-19 轻、重症患者的病情发展中起到重要作用,故对

重症及危重症 COVID-19 患者相关炎症因子的监测显得尤为重要。本文对常用的几个炎症指标进行统计分析,为临床观察病情及预防重症转危重症提供参考。

IL-6 主要由单核巨噬细胞、Th2 细胞、血管内皮细胞、成纤维细胞产生,能够刺激活化 B 细胞增殖,分泌抗体;刺激 T 细胞增殖及细胞毒性 T 淋巴细胞活化;刺激肝细胞合成急性期蛋白,参与炎症反应。IL-6 在启动调节 B 细胞分化、浆细胞生成及一系列急性期反应中起到早期激活作用^[2]。本文纳入危重症组中有 38 例危重症死亡患者,在非危重组和危重症组比较中发现,IL-6 水平差异有统计学意义($P < 0.05$),HUANG 等^[3]发现 ICU 患者 IL-6 水平高于对照组。WAN 等^[4]也论证了轻症患者和重症患者 IL-6 水平有差异,与本研究相符。同时在危重症死亡患者前后两次结果比较中发现 IL-6 水平差异有统计学意义($P < 0.05$),说明 IL-6 与疾病进展和严重程度相关。研究发现,免疫系统均出现致命的细胞因子风暴现象,细胞因子水平的升高不仅提示疾病存在,还与疾病严重程度相关^[5]。据报道,有超过 52% 的患者 IL-6 水平升高^[6]。本研究中 IL-6 的 ROC 曲线下面积为 0.875,说明其在 COVID-19 危重症患者中是一个诊断效力不错的指标。

COVID-19 患者随着病程的进展,尤其是重症患者多发展为混合感染,有可能伴随其他病毒、细菌、真菌感染,甚至引起脓毒血症。PCT 升高可特异性鉴别细菌感染导致的脓毒血症,可作为诊断脓毒血症和鉴别严重细菌感染的生物学标志物^[7]。在严重细菌感染甚至是脓毒血症的情况下,将启动机体炎症因子的级联放大效应^[5],在对非危重症与危重症患者的比较及危重症死亡患者前后两次检测结果的比较中发现,PCT 水平差异有统计学意义($P < 0.05$),故密切监控 COVID-19 患者 PCT 水平能及时反映患者继发感染情况和减少脓毒血症的发生。

笔者发现危重症患者 WBC 随着病情的进展持续增高,而 L% 持续降低。淋巴细胞是机体的免疫细胞,通常情况下,当机体被病毒攻击时,L% 会应激性增高,但若病毒直接攻击免疫细胞,L% 则会降低,且会导致机体免疫力的破坏,这也意味着 L% 降低程度和病情的严重程度呈正相关^[8]。有研究认为,新型冠状病毒可能主要作用于淋巴细胞,特别是 T 淋巴细胞,引起外周血 WBC 和淋巴细胞等免疫细胞的变化^[6]。本研究中 COVID-19 重症转治愈患者的前后两次 WBC 检测结果比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),也证实此观点。

C 反应蛋白(CRP)是机体受到微生物入侵或组织损伤等炎症刺激时肝细胞合成的急性时相蛋白。CRP 在健康人群血清中水平很低,而在细菌感染或组织损伤时,其水平升高。CRP 水平在机体发生炎症 6 h 左右升高,48 h 即可达峰值,随着病变消退,组织、

结构和功能的恢复降至正常水平。研究表明,COVID-19 重症患者中 CRP ≥ 10 mg/L 者占 81.5%,平均升高比例为 60.7%^[9]。而本研究危重症组和非重症组 hs-CRP 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),可能是纳入样本量有限。但笔者从重症转治愈患者的前后两次 CRP 检测结果分析发现,CRP 水平差异有统计学意义($P < 0.05$),而 IL-6、L%、PCT 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。这说明 COVID-19 患者受到病毒感染时,CRP 水平早期就表现出升高,可能是一个非常好的早期诊断指标。同时,两组红细胞沉降率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),说明其在 COVID-19 患者病情监测中意义不大。

ROC 曲线可以看出在鉴别 COVID-19 非危重症、危重症及监测其病情变化中 IL-6、PCT、WBC、L% 均是很好的指标。但这些炎症指标的联合检测曲线下面积达到 0.974,指标联合检测,可为防止 COVID-19 患者重症转危重症起到预警作用。

参考文献

- [1] 中华人民共和国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(国卫办医函[2020]184号)[EB/OL]. (2020-03-04)[2020-04-06]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [2] KAUR S, BANSAL Y, KUMAR R, et al. A panoramic review of IL-6: structure, pathophysiological roles and inhibitors[J]. *Bio Med Chem*, 2020, 28(5):115327.
- [3] HUANG C L, WANG Y M, LI X W, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223):497-506.
- [4] WAN S X, YI Q J. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP) [EB]. *Med Rxiv*, 2020:20021832.
- [5] HUANG C L, WANG Y M, LI X W, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223):497-506.
- [6] CHEN N S, ZHOU M, DONG X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223):507-513.
- [7] 降钙素原急诊临床应用专家共识组. 降钙素原(PCT)急诊临床应用的专家共识[J]. *中华急诊医学杂志*, 2012, 21(9):944-951.
- [8] 刘秀红, 赵一鸣, 李莉, 等. 甲型 H1N1 流感住院患者病毒核酸与淋巴细胞百分比的相关性分析[J]. *中国实验诊断学*, 2015, 19(10):1717-1722.
- [9] GUAN W J, NI Z Y, HU Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(18):1708-1720.