

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.01.017

NLR 与 CRP 在预测新型冠状病毒肺炎中的临床价值分析

叶桂云,高琳华,池细倮[△],朱家瑞,黄远茂,张忠源
福建医科大学附属南平第一医院检验科,福建南平 353000

摘要:目的 探讨中性粒细胞与淋巴细胞比率(NLR)和 C 反应蛋白(CRP)在新型冠状病毒肺炎(COVID-19)预测中的应用价值。**方法** 收集 2020 年 1—2 月在福建医科大学附属南平第一医院收治的 20 例 COVID-19 确诊患者作为 COVID-19 组,另选取同期在该院确诊的普通流感肺炎患者 50 例作为普通流感组以及参加健康体检的人员 50 例作为健康体检组。研究对象均进行一般情况调查,检测血液常规、凝血功能、生化常规指标和 CRP 等,计算 NLR。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 NLR 与 CRP 对 COVID-19 的预测效能。**结果** COVID-19 组 NLR、CRP 较普通流感组和健康体检组显著增高($P < 0.05$),淋巴细胞(LYM)则明显降低($P < 0.05$);COVID-19 患者治愈后的 NLR、CRP、乳酸脱氢酶(LDH)均出现明显降低($P < 0.05$);ROC 曲线分析显示:NLR 和 CRP 具有较好的诊断效能。**结论** NLR 和 CRP 具有较高的 COVID-19 诊断和治疗的监测价值。

关键词:新型冠状病毒肺炎; 中性粒细胞与淋巴细胞比率; C 反应蛋白

中图分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)01-0063-04

Analysis on clinical value of neutrophil-lymphocyte ratio and C-reactive protein in prediction of COVID-19YE Guiyun,GAO Linhua,CHI Xidi[△],ZHU Jiarui,HUANG Yuanmao,ZHANG Zhongyuan

Department of Clinical Laboratory, Affiliated Nanping First Hospital of

Fujian Medical University, Nanping, Fujian 353000, China

Abstract: Objective To investigate the application value of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and C-reactive protein (CRP) in the prediction of novel coronavirus pneumonia (COVID-19). **Methods** A total of 20 patients with definitely diagnosed COVID-19 in the Affiliated Nanping First Hospital of Fujian Medical University from January to February 2020 served as the COVID-19 group, contemporaneous 50 patients with common influenza pneumonia served as the common influenza group and 50 subjects participating in the healthy physical examination as the healthy physical examination group. All the research subjects conducted general information investigation, blood routine examination, blood coagulation function, biochemical routine indexes, CRP, etc. NLR was calculated. The receiver operating characteristic (ROC) curve was adopted to analyze the prediction efficiency of COVID-19. **Results** NLR and CRP of the COVID-19 group were significantly higher than those of the common influenza group and healthy physical examination group ($P < 0.05$), and lymphocytes (LYM) were significantly reduced ($P < 0.05$). NLR, CRP and lactate dehydrogenase (LDH) after healing in the patients with COVID-19 were significantly reduced ($P < 0.05$); the ROC curve analysis showed that NLR and CRP had good diagnostic efficiency. **Conclusion** NLR and CRP have higher predictive and therapeutic monitoring value of COVID-19.

Key words: novel coronavirus pneumonia; neutrophil-lymphocyte ratio; C-reactive protein

现有研究表明,新型冠状病毒感染呈簇状发作,通过血管紧张素转化酶 II (ACE2)受体侵入肺部,导致肺部 ACE2 蛋白数量和功能降低,引发急性肺损伤^[1-3]。新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者病情变化迅速,极易导致呼吸困难和器官功能障碍,最后甚至死亡。因此,寻找能够在早期预测 COVID-19 病情的可靠指标不仅可以改善患者预后,甚至可以降低病死率。目前,有文献报道中性粒细胞与淋巴细胞比率(NLR)是 COVID-19 的独立危险因素,是影响 COV-

ID-19 重症患者预后的因子,有助于患者分级管理^[4]。本研究通过分析 COVID-19 患者的 NLR、CRP 以及相关实验室指标,为临床预测 COVID-19 病情变化和进一步提高疾病的诊疗效能提供可靠依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2020 年 1—2 月在本院住院的 COVID-19 患者 20 例作为 COVID-19 组,所有患者符合国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒肺炎

作者简介:叶桂云,男,副主任技师,主要从事临床化学检验方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: chixidi@163.com。

本文引用格式:叶桂云,高琳华,池细倮,等. NLR 与 CRP 在预测新型冠状病毒肺炎中的临床价值分析[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(1): 63-66.

诊疗方案(试行第七版)》^[5]中关于对 COVID-19 患者进行确诊和治愈的相关规定。另选取同期在本院确诊的普通流感患者 50 例作为普通流感组,参加健康体检的人员 50 例作为健康体检组。20 例 COVID-19 患者包括 1 例轻型患者、15 例普通型患者(合并症:高血压 1 例,2 型糖尿病 2 例,高血压合并 2 型糖尿病 1 例,陈旧性肺结核 1 例)和 4 例重型患者(合并症:风湿性心脏病 1 例,冠状动脉粥样硬化 1 例,2 型糖尿病 1 例)。50 例普通流感患者中 18 例 A 型流感、17 例 B 型流感、10 例腺病毒流感、4 例副流感、1 例呼吸道合胞病毒流感;合并 2 型糖尿病 5 例,合并高血压 2 例。50 例健康体检人员无任何不适。本研究经本院医学伦理委员会批准,所有研究对象均告知实情并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 记录所有入选者的性别、年龄,采集跟踪确诊病例资料。

1.2.2 血清学指标检测 清晨采集空腹静脉血 3 mL 于生化促凝管、3 mL 于 1:9 枸橼酸钠抗凝管以及 2 mL 于 EDTA-K₂ 血常规管中。生化促凝管及枸橼酸钠抗凝管中的血标本 4 000 r/min 离心(离心半径 14.5 cm)5 min,分离血清和血浆。检测生化促凝管标本应用贝克曼 AU5821 生化分析仪,采用酶速率法检测肌酸激酶(CK)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)(安徽大千生物工程有限公司),采用免疫抑制法检测肌酸激酶同工酶(CK-MB)(试剂盒购自浙江博纳公司),

采用尿酶比色法测定尿素和苦味酸法检测肌酐(试剂盒购自中生北控公司),采用溴甲酚绿法检测清蛋白(试剂盒购自北京利德曼公司)。检测抗凝血标本应用美国实验仪器公司 ACL TOP700 全自动凝血分析仪及配套试剂,采用凝固法和免疫比浊法分别检测纤维蛋白原(FIB)和 D-二聚体。检测血常规应用希森美康 XN-9000 全自动血液分析仪及配套试剂,采用核酸荧光染色与流式细胞术法检测白细胞、中性粒细胞(NEU)、淋巴细胞(LYM),所有项目均严格按照试剂盒说明书进行操作,并计算 NLR。

1.3 统计学处理 应用 SPSS17.0 软件进行统计学分析。计数资料采用例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料非正态分布,采用中位数及四分位数 [$M(P_{25} \sim P_{75})$] 表示,组间比较采用 Mann-Whitney 检验;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 NLR 和 CRP 诊断 COVID-19 的效能;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般临床资料比较 与普通流感组比较,COVID-19 组的年龄、基础性疾病、NLR、CRP 显著增高($P < 0.05$),LYM 则明显降低($P < 0.05$);与健康体检组比较,COVID-19 组的 CK-MB、ALT、LDH、NLR、CRP、FIB、D-二聚体明显增高($P < 0.05$),而 LYM、清蛋白则明显降低($P < 0.05$);与健康体检组比较,普通流感组 CK-MB、LDH、FIB 明显增高($P < 0.05$),清蛋白、年龄等有明显降低($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各研究组一般临床资料比较 [$n(\%)$ 或 $M(P_{25} \sim P_{75})$]

组别	<i>n</i>	男	年龄(岁)	基础性疾病	CK(IU/L)	CK-MB(IU/L)
健康体检组	50	28(56.00)	40.00(25.80~51.00)	—	57.65(33.73~87.48)	8.50(6.18~10.73)
普通流感组	50	29(58.00)	28.00(21.80~43.50) ^a	7(14.00)	66.65(46.83~154.85)	10.60(8.15~16.73) ^a
COVID-19 组	20	11(55.00)	47.00(40.30~53.00) ^b	8(40.00) ^b	66.10(48.13~120.75)	12.05(10.13~17.43) ^a
组别	<i>n</i>	ALT(IU/L)	AST(IU/L)	尿素(mmol/L)	肌酐(μ mol/L)	LDH (IU/L)
健康体检组	50	21.50(16.75~27.00)	22.00(19.00~25.00)	4.18(3.54~5.15)	69.00(48.07~83.22)	154.50(131.50~165.25)
普通流感组	50	19.00(14.00~34.00)	21.50(14.18~35.25)	3.87(3.48~5.36)	69.55(61.40~85.78)	219.00(189.50~249.25) ^a
COVID-19 组	20	26.50(21.25~43.25) ^a	23.50(19.00~41.00)	3.99(3.71~4.94)	69.98(48.17~86.66)	204.00(186.00~256.25) ^a
组别	<i>n</i>	白细胞($\times 10^9/L$)	NEU ($\times 10^9/L$)	LYM($\times 10^9/L$)	NLR	
健康体检组	50	6.14(5.05~7.24)	3.36(2.90~4.46)	2.10(1.71~2.42)	1.66(1.32~2.06)	
普通流感组	50	6.14(4.98~7.32)	3.68(2.95~4.48)	1.90(1.39~2.43)	1.20(1.47~2.45) ^a	
COVID-19 组	20	5.99(4.74~7.70)	4.08(3.08~5.59)	1.25(0.93~1.82) ^{ab}	3.18(2.51~4.96) ^{ab}	
组别	<i>n</i>	清蛋白(g/L)	CRP(mg/L)	FIB(g/L)	D-二聚体(μ g/L)	
健康体检组	50	45.22(43.53~46.56)	2.25(1.64~2.83)	3.47(3.17~3.81)	69.50(43.75~103.25)	
普通流感组	50	39.40(29.61~44.08) ^a	1.58(0.37~5.15)	4.41(3.87~5.10) ^a	82.00(57.70~155.25)	
COVID-19 组	20	40.23(37.98~43.06) ^a	14.63(2.82~24.94) ^{ab}	4.52(3.92~5.23) ^a	128.00(90.00~221.00) ^a	

注:与健康体检组比较,^a $P < 0.05$;与普通流感组比较,^b $P < 0.05$;—表示无数据。

2.2 COVID-19 患者治愈后与治疗前各指标的比较 COVID-19 患者治愈后,CK、CK-MB、NLR、CRP、

LDH 均出现明显降低($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 CRP 和 NLR 在 COVID-19 患者中的诊断效能

分析 以确诊的 COVID-19 作为参照,对上述分析较好的指标 CRP 和 NLR 做 ROC 曲线,分析显示:NLR 和 CRP 的曲线下面积(AUC)分别为 0.814 和 0.775,具有较好的诊断效能,CRP 和 NLR 的 cut-off 值分别为 8.94 mg/L 和 2.47。见表 3。

2.4 COVID-19 患者普通型和重症型治疗过程中

表 2 COVID-19 患者治愈后与治疗前各指标比较[M(P₂₅~P₇₅)]

组别	CK(IU/L)	CK-MB(IU/L)	ALT(IU/L)	AST(IU/L)	尿素(mmol/L)
治疗前	66.10(48.13~120.75)	12.05(10.13~17.43)	26.50(21.25~43.25)	23.50(19.00~41.00)	3.99(3.71~4.94)
治愈后	45.00(34.28~64.38)	9.95(7.63~13.03)	35.00(19.00~53.00)	25.50(16.25~31.50)	3.80(3.19~5.18)
Z	-2.539	-2.538	-0.075	-1.083	-0.131
P	0.011	0.011	0.94	0.279	0.896

组别	肌酐(μmol/L)	白细胞(×10 ⁹ /L)	NEU(×10 ⁹ /L)	LYM(×10 ⁹ /L)	NLR
治疗前	69.98(48.17~86.66)	5.99(4.74~7.70)	4.08(3.08~5.59)	1.25(0.92~1.82)	3.18(2.51~4.96)
治愈后	64.50(48.49~81.62)	5.9(4.73~7.17)	3.81(2.85~4.67)	1.39(1.01~1.97)	2.41(1.85~3.91)
Z	-0.299	-0.161	-0.784	-1.923	-1.979
P	0.765	0.872	0.433	0.054	0.048

组别	CRP(mg/L)	清蛋白(g/L)	FIB(g/L)	D-二聚体(μg/L)	LDH(IU/L)
治疗前	14.63(2.82~24.94)	40.23(37.98~43.06)	4.52(3.92~5.23)	128.00(90.00~221.00)	204.00(186.00~256.25)
治愈后	2.91(1.21~7.04)	40.00(37.19~41.34)	4.39(3.29~4.85)	116.50(69.00~256.50)	167.00(151.25~199.25)
Z	-2.259	-0.672	-1.616	-1.307	-3.343
P	0.024	0.502	0.092	0.191	0.001

表 3 CRP 和 NLR 在 COVID-19 患者中的诊断效能

项目	AUC	95%CI	cut-off 值	灵敏度	特异度
CRP	0.775	0.648~0.901	8.94 mg/L	0.65	0.84
NLR	0.814	0.696~0.931	2.47	0.80	0.76

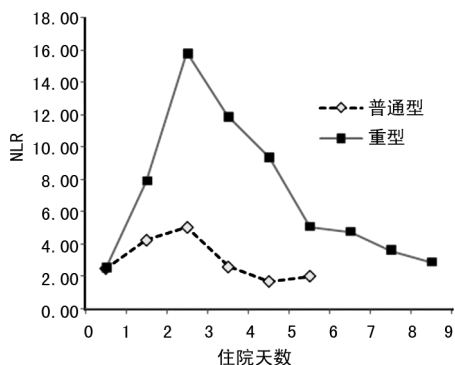


图 1 COVID-19 患者治疗过程 NLR 变化图

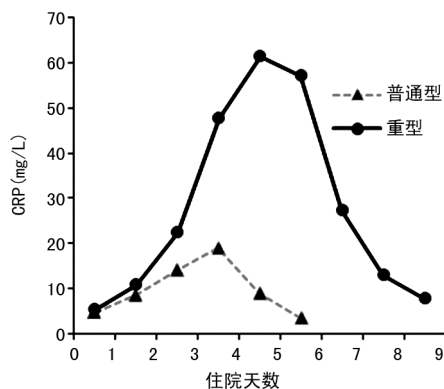


图 2 COVID-19 患者治疗过程 CRP 变化图

NLR 和 CRP 的变化图 以普通型 COVID-19 患者李某和重症型 COVID-19 患者陈某为例,以住院天数为横坐标,分别以 NLR、CRP 为纵坐标,绘制从治疗开始至治愈各时间段的 NLR、CRP 水平变化曲线图,直观反映治疗过程中的病情变化,见图 1、图 2。

3 讨论

COVID-19 是目前全球面临的新发传染病,其来源、病理机制、治疗策略等尚未完全明了,该病的诊断及治疗仍处在探索的过程中,实验室检查对疾病预测与治疗效果评价非常重要,多个诊疗方案^[3,5]均明确要求对患者进行病毒核酸确诊和相关实验室检查。但实验室检查敏感性低,对于 COVID-19 评价存在严重不足,即使结合影像学的辅助判断,也还是缺乏特异性。近来有文献显示,中性粒细胞计数增加的幅度可能提示了 COVID-19 患者炎症反应的强度,而淋巴细胞计数下降的幅度表明病毒感染对免疫系统损害程度的扩大,因此,NLR 可能是反映 COVID-19 患者炎症和免疫反应不平衡状态的一个有用指标^[4],被认为是 COVID-19 严重性的一个强有力预测和预后因素^[6]。本文的 NLR 在 COVID-19 患者与普通流感患者以及健康体检人群的比较中均出现显著性增高,COVID-19 患者治愈后的 NLR 比治疗前明显降低,验证了 NLR 在 COVID-19 的诊断和治疗监测效果好。本文 NLR 通过 ROC 曲线分析显示,AUC 与灵敏度、特异度均较高,COVID-19 确诊的普通型与重型患者治疗过程中 NLR 的变化图很直观、清晰地展现出病情的严重性和动态变化,与文中 LYM 计数在治疗监测敏感性的不足相比,进一步表明 NLR 是在 COVID-19 诊断和治疗监测上需要关注的重要指标,比 LYM 计数更具优势和应用价值。

CRP 是临床上辅助诊断感染或非感染性炎症疾病的常用指标,在各种急性炎症、组织损伤等疾病发

作后数小时迅速升高,其升高幅度与炎性程度呈正相关^[7-8]。冠状病毒侵入支气管和肺泡的早期阶段就已快速大量复制,诱发机体产生过度免疫应答,从而形成一种失控的炎性反应,造成肺炎及急性肺损伤^[9-11],导致 CRP 在短时期内迅速增高,因此,CRP 可能是 COVID-19 患者病情严重程度的预测指标^[12]。本研究中,CRP 在 COVID-19 与普通流感以及健康体检人群比较中均出现显著性增高,COVID-19 患者治疗前与治愈后差异明显,ROC 曲线分析得出,其 AUC 与特异度均有较好的临床意义。确诊的 COVID-19 普通型与重型患者治疗过程中 CRP 的变化图上显示,CRP 与 NLR 一样,能反映出病情严重性和动态变化,表明 CRP 在 COVID-19 诊断效能和治疗监测上具有重要的临床价值。

本研究中,COVID-19 患者肝功能、肾功能及心肌酶等指标均在正常低水平,分组比较的情况下偶有差异可能和疾病的应激有关,与有关报道一致^[4,13-14];清蛋白、FIB 和 D-二聚体是常见的炎性指标,无 COVID-19 诊断效能和治疗监测意义。LDH 在人体组织中活性普遍较高,无组织或器官特异性,但其在 COVID-19 治疗前后的显著性差异表明 LDH 水平变化可反映病变是加重或减轻,可将其作为疗效监测的指标。已有学者研究认为,NLR 是早期鉴别 COVID-19 重症患者的危险因素,对于年龄 ≥ 50 岁且 NLR ≥ 3.13 的患者,应警惕其发展为重型或危重型^[4,6]。本文通过分析入选患者的临床资料和实验数据发现,NLR 2.47、CRP 8.94 mg/L 是预测 COVID-19 的最佳切点,可作为 COVID-19 预测或治疗效果的参考。

本文是基于本地区确诊 COVID-19 患者的病史和数据分析得出的经验性结果,由于总例数少、重症和危重症患者少,以及 COVID-19 疾病的复杂性,可能存在错误或不足之处,需要进行更多更深入的研究,同时也需要流行病学、临床医学、病理学、药理学等多学科的共同配合。

参考文献

- [1] 中华预防医学会新型冠状病毒肺炎防控专家组. 新型冠状病毒肺炎流行病学特征的最新认识 [J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(2): 139-144.
- [2] 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.
- [3] XU X, CHEN P, WANG J, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission

[J]. *Sci China Life Sci*, 2020, 63(3): 457-460.

- [4] LIU J Y, LIU Y, PAN X, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio predicts severe illness patients with 2019 novel coronavirus in the early stage [J/OL]. medRxiv, 2020 (2020-02-10) [2020-03-08]. <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021584>.
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版) [EB/OL]. (2020-03-03) [2020-03-09]. <https://www.nhc.gov.cn/zycj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [6] LIU J, LI S M, LIU J, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients [J/OL]. medRxiv, 2020 (2020-02-16) [2020-03-11]. <https://doi.org/10.1101/2020.02.16.20023671>.
- [7] SALVO P, DINI V, KIRCHHAIN A, et al. Sensors and biosensors for C-reactive protein, temperature and pH, and their applications for monitoring wound healing: a review [J]. *Sensors (Basel)*, 2017, 17(12): 2952-2956.
- [8] SMITH K J, AU B, OLLIS L, et al. The association between C-reactive protein, Interleukin-6 and depression among older adults in the community: a systematic review and meta analysis [J]. *Exp Gerontol*, 2017, 102: 109-132.
- [9] CHANNAPPANAVAR R, FEHR A R, VIJAY R, et al. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice [J]. *Cell Host Microbe*, 2016, 19(2): 181-193.
- [10] OH M D, PARK W B, CHOE P G, et al. Viral load kinetics of MERS coronavirus infection [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(13): 1303-1305.
- [11] TOTURA A L, WHITMORE A, AGNIHOTHRAM S, et al. Toll-like receptor 3 signaling via TRIF contributes to a protective innate immune response to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection [J]. *mBio*, 2015, 6(3): e00638.
- [12] LIU Y, YANG Y, ZHANG C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury [J]. *Sci China Life Sci*, 2020, 63(3): 364-374.
- [13] 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.
- [14] WANG D W, 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.

(收稿日期: 2020-04-26 修回日期: 2020-10-12)