

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.02.008

272 例新型冠状病毒肺炎患者多项炎性免疫指标分析

余磊¹, 胡友涛¹, 毛仕¹, 孙伟², 鲁晓玲³, 孙建斌^{1△}

湖北省武汉市第三医院:1. 检验科;2. 泌尿外科;3. 中医科, 湖北武汉 430060

摘要:目的 探讨新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者多项炎性免疫指标在血液中的表达水平,为临床诊断提供更多的理论依据。方法 选取武汉市第三医院 2020 年 1 月 27 日至 2 月 29 日收治的 272 例 COVID-19 确诊患者作为病例组,按照病情分为普通型、重型和危重型 3 组,另选取 54 例同时期已排除感染的患者作为对照组,回顾性分析各组白细胞(WBC)计数、淋巴细胞(LYM)计数、C 反应蛋白(CRP)、血清淀粉样蛋白 A(SAA)、降钙素原(PCT)、血清补体 C3 水平,并进行比较;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评价以上 6 项指标单独及联合诊断 COVID-19 的价值。结果 与对照组相比,病例组 WBC 计数、LYM 计数均显著降低($P<0.05$),CRP、SAA 和 PCT 水平均显著增加($P<0.05$);并且随着病情的加重,CRP、SAA 和 PCT 水平逐渐增加($P<0.05$),但 LYM 计数和补体 C3 水平均逐渐降低($P<0.05$);WBC 计数、LYM 计数、CRP、SAA、PCT 和补体 C3 联合检测诊断 COVID-19 时,ROC 曲线下面积为 0.984,灵敏度为 90.0%,特异度为 100.0%;6 项指标联合检测鉴别 COVID-19 患者重型和危重型时,ROC 曲线下面积为 0.911,灵敏度为 86.0%,特异度为 85.0%。结论 COVID-19 患者体内 WBC 计数、LYM 计数、CRP、SAA、PCT 及补体 C3 等多项炎性免疫指标的联合检测,有助于疾病的临床诊断、分型。

关键词:新型冠状病毒肺炎; 白细胞; 淋巴细胞; C 反应蛋白; 血清淀粉样蛋白 A; 补体 C3
中图法分类号:R563.1;R446 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2021)02-0172-04

Analysis of multiple inflammatory immune indexes in 272 COVID-19 patients

YU Lei¹, HU Youtao¹, MAO Shi¹, SUN Wei², LU Xiaoling³, SUN Jianbin^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Urology; 3. Department of Traditional Chinese Medicine, Wuhan City No. 3 Hospital, Wuhan, Hubei 430060, China

Abstract: **Objective** To investigate the blood expression levels of various inflammatory immune indexes in Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) patients, so as to provide more theoretical basis for clinical diagnosis. **Methods** A total of 272 COVID-19 patients of Wuhan City No. 3 Hospital from January 27th to February 29th 2020 were selected as case group and 54 non-COVID-19 infectious disease out-patients were selected as the control group. According to disease type, all COVID-19 patients were divided into ordinary group, severe group and critical group. White blood cell (WBC) count, lymphocyte (LYM) count, C-reactive protein (CRP), serum amyloid A (SAA), calcitonin (PCT) and complement C3 levels were analyzed retrospectively and compared. Receiver operator characteristic curve (ROC curve) was used to evaluate the value of combined detection of the above six inflammatory immune indexes. **Results** Compared with the control group, the WBC count and LYM count of COVID-19 patients were significantly reduced ($P<0.05$), while levels of CRP, SAA and PCT of patients were significantly increased ($P<0.05$). In COVID-19 patients, with the aggravation of the disease, the expressions of CRP, SAA and PCT increased significantly ($P<0.05$), but the expression of LYM count and complement C3 decreased gradually ($P<0.05$). The area under the ROC curve of combined detection of WBC count, LYM count, CRP, SAA, PCT and complement C3 in diagnosis of COVID-19 was 0.984, the sensitivity was 90.0%, and the specificity was 100.0%. The area under the ROC curve of the combinations of six indexes in differential diagnosis of severe and critical COVID-19 patients was 0.911, the sensitivity was 86.0% and the specificity was 85.0%. **Conclusion** The combined detection of multiple inflammatory immune indexes of WBC count, LYM count, CRP, SAA, PCT, complement C3 is helpful for the clinical diagnosis and classification of the COVID-19.

Key words: Corona Virus Disease 2019; white blood cell; lymphocyte; C-reactive protein; serum amyloid A; complement C3

作者简介:余磊,女,主治医师,主要从事炎症免疫可控化机制方面的研究。△ 通信作者, E-mail: sjb3h@sina.com。

本文引用格式:余磊,胡友涛,毛仕,等. 272 例新型冠状病毒肺炎患者多项炎性免疫指标分析[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(2): 172-175.

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的典型症状包括发热、干咳、乏力、咳痰、气短、咽痛、头痛、肌痛或关节痛、寒战等^[1],也有部分患者为无症状病毒携带者^[2]。由于其传染性强,人群普遍易感,致死率高,且前期缺乏确认有效的抗病毒药物及疫苗,疫情迅速蔓延,严重威胁着人类的身心健康,给世界公共卫生系统都带来了极大的挑战^[3]。加强对该病的早诊和早治具有重要的意义,实验室检查指标是诊治该病必不可少的依据。本文回顾性分析 2020 年 1 月 27 日至 2 月 29 日武汉市第三医院收治的 272 例 COVID-19 确诊患者多项炎症免疫指标,为临床病情监测和疗效判断提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月 27 日至 2 月 29 日武汉市第三医院收治的 272 例 COVID-19 确诊患者为研究对象(病例组),收集其各项实验室检测指标,进行回顾性分析。其中男 137 例,年龄 24~98 岁,中位年龄 61 岁;女 135 例,年龄 25~89 岁,中位年龄 60 岁。272 例患者分为普通型肺炎(普通型组)、重型肺炎(重型组)和危重型肺炎(危重型组)3 组。普通型组 179 例,其中男 93 例、女 86 例;重型组 77 例,男 33 例、女 44 例;危重型组 16 例,男 11 例、女 5 例。随机抽取在发热门诊就诊并且已排除感染的患者作为对照组,共 54 例,其中男 27 例,年龄 24~77 岁;女 27 例,年龄 26~73 岁。本研究通过武汉市第三医院伦理委员会审批(武三医伦 KY2020-046)。

1.2 纳入标准和分型 所选入 COVID-19 确诊病例除流行病学史和临床表现外,需具备以下病原学证据之一:(1)实时荧光定量聚合酶链式反应(qRT-PCR)检测新型冠状病毒(SARS-CoV-2)核酸阳性;(2)病毒基因测序,与已知的 SARS-CoV-2 高度同源^[3]。按诊疗指南进行临床分型,根据入院之日临床症状、影像学特征以及实验室检查结果,分为普通型、重型和危重型^[3]。对照组病例为胸部 CT 检查结果正常和 SARS-CoV-2 核酸检查结果为阴性者。

1.3 方法 抽取静脉全血 2 mL,EDTA-K₂ 抗凝,进行全血细胞分类计数、C 反应蛋白(CRP)和血清淀粉样蛋白 A(SAA)的检测。全血细胞分类计数和 CRP 使用迈瑞 BC5390CRP 进行检测(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司),前者采用阻抗结合激光法进行分析,后者使用配套的测定试剂盒,方法为乳胶免疫比浊法;SAA 由南京美宁康诚生物科技有限公司提供的量子点荧光免疫分析仪及配套的试剂盒进行检测,方法为量子点荧光免疫层析法。抽取静脉全血 3 mL,及时分离血清,进行降钙素原(PCT)、补体 C3 等检测。PCT 采用全自动荧光免疫分析仪 VIDAS 检测(法国生物梅里埃公司),方法为酶联免疫荧光

法;补体 C3 使用西门子 ADVIA2400 进行检测,试剂由宁波普瑞柏生物技术股份有限公司提供。所有项目严格按照操作规程及仪器试剂说明书操作,且每日进行室内质控检测以确保检测质量。

1.4 统计学处理 采用 SPSS26.0 软件进行统计学分析,不符合正态分布的计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验;计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)对白细胞(WBC)计数、淋巴细胞(LYM)计数、CRP、SAA、PCT、补体 C3 等指标的诊断价值进行分析,ROC 曲线下面积(AUC)越接近 1 则提示准确性越高。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者 WBC 计数、LYM 计数的比较 与对照组相比,病例组 WBC 计数、LYM 计数均显著降低($Z=-5.488, -9.194, P<0.001$)。与普通型组相比,重型组和危重型组 WBC 计数均有所增加,但差异无统计学意义($P>0.05$)。而 LYM 计数随着病情的加重逐渐降低,危重型组明显低于重型组($Z=2.816, P=0.015$);同时,重型组 LYM 计数明显低于普通型组,危重型组 LYM 计数明显低于普通型组,差异均有统计学意义($Z=3.040, P=0.007; Z=4.553, P<0.001$),见表 1。

表 1 各组患者 WBC 计数、LYM 计数的比较 [$\times 10^9, M(P_{25}, P_{75})$]			
组别	<i>n</i>	WBC 计数	LYM 计数
对照组	54	6.60(5.18, 7.53)	1.88(1.61, 2.30)
病例组	272	4.70(3.60, 6.10)*	0.92(0.69, 1.28)*
普通型组	179	4.50(3.50, 5.80)	0.99(0.78, 1.37)
重型组	77	4.90(3.60, 7.20)	0.87(0.61, 1.06) [#]
危重型组	16	5.40(3.93, 10.73)	0.54(0.38, 0.77) ^{#△}

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与普通型组比较,[#] $P<0.05$;与重型组比较,[△] $P<0.05$ 。

2.2 各组 CRP、SAA、PCT 及补体 C3 水平的比较 与对照组相比,病例组患者 CRP、SAA 和 PCT 水平均显著增高($P<0.05$);同时,重型组 CRP 水平高于普通型组,危重型组 CRP 水平高于普通型组,危重型组 CRP 水平高于重型组($Z=-4.215, P<0.001; Z=-5.234, P<0.001; Z=-2.880, P=0.012$);重型组 SAA 水平高于普通型组,危重型组 SAA 水平高于普通型组,危重型组 SAA 水平高于重型组($Z=-6.525, P<0.001; Z=-6.247, P<0.001; Z=-2.696, P=0.021$);重型组 PCT 水平高于普通型组,危重型组 PCT 水平高于普通型组,危重型组 PCT 水平高于重型组($Z=-3.936, P<0.001; Z=-5.823, P<0.001; Z=-3.578, P<0.001$)。对照

组与病例组补体 C3 水平差异无统计学意义($Z = -0.629, P = 0.529$)。但 COVID-19 确诊患者随着病情的加重,补体 C3 水平逐渐降低,重型组补体 C3 水平低于普通型组($Z = 5.009, P < 0.001$),危重型组

补体 C3 水平低于普通型组($Z = 5.564, P < 0.001$),危重型组补体 C3 水平低于重型组($Z = 2.786, P = 0.016$),见表 2。

表 2 各组 CRP、SAA、PCT 及补体 C3 水平的比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	CRP(mg/L)	SAA(mg/L)	PCT(ng/mL)	补体 C3(g/L)
对照组	54	2.14(1.12, 3.29)	6.94(5.79, 7.95)	0.049(0.049, 0.049)	1.16(0.97, 1.23)
病例组	272	30.79(7.75, 78.36)*	45.73(16.92, 87.98)*	0.049(0.049, 0.070)*	1.10(0.98, 1.23)
普通型组	179	18.77(4.82, 49.29)	29.45(8.67, 58.34)	0.049(0.049, 0.049)	1.16(1.04, 1.29)
重型组	77	54.65(13.72, 98.94) [#]	78.56(37.63, 149.12) [#]	0.049(0.049, 0.160) [#]	1.03(0.95, 1.13) [#]
危重型组	16	151.45(98.94, 242.45) ^{#△}	197.81(167.45, 351.62) ^{#△}	0.685(0.062, 2.033) ^{#△}	0.87(0.72, 1.04) ^{#△}

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与普通型组比较,[#] $P < 0.05$;与重型组比较,[△] $P < 0.05$ 。

2.3 WBC 计数、LYM 计数、CRP、SAA、PCT 及补体 C3 诊断 COVID-19 的价值 WBC 计数、LYM 计数、CRP、SAA、PCT 及补体 C3 联合检测诊断 COVID-19 的 AUC 为 0.984,灵敏度为 90.0%,特异度为 100.0%,高于各项单独检测,见表 3。

2.4 WBC 计数、LYM 计数、CRP、SAA、PCT 及补体 C3 单独及联合检测鉴别 COVID-19 患者重型和危重型的价值 WBC 计数、LYM 计数、CRP、SAA、PCT 及补体 C3 联合检测鉴别 COVID-19 患者重型和危重型的 AUC 为 0.911,显著高于各指标单独检测,见表 4。

表 3 WBC 计数、LYM 计数、CRP、SAA、PCT 和补体 C3 单独和联合检测诊断 COVID-19 的 ROC 曲线分析

指标	AUC	95%CI	<i>P</i>	灵敏度(%)	特异度(%)
WBC	0.771	0.703~0.839	<0.001	65.0	86.0
LYM	0.925	0.886~0.964	<0.001	83.0	91.0
CRP	0.901	0.865~0.937	<0.001	80.0	100.0
SAA	0.934	0.903~0.965	<0.001	79.0	100.0
PCT	0.648	0.553~0.742	0.021	30.0	100.0
补体 C3	0.540	0.412~0.699	0.529	57.0	64.0
联合检测	0.984	0.970~0.998	<0.001	90.0	100.0

表 4 WBC 计数、LYM 计数、CRP、SAA、PCT 及补体 C3 单独及联合检测鉴别 COVID-19 患者重型和危重型的 ROC 曲线分析

指标	AUC	标准误差	95%CI	<i>P</i>	灵敏度(%)	特异度(%)
WBC 计数	0.560	0.040	0.483~0.638	0.108	26.0	91.0
LYM 计数	0.662	0.035	0.593~0.731	<0.001	83.0	43.0
CRP	0.693	0.035	0.625~0.762	<0.001	50.0	81.0
SAA	0.781	0.029	0.724~0.838	<0.001	67.0	73.0
PCT	0.654	0.038	0.581~0.728	<0.001	46.0	83.0
补体 C3	0.737	0.032	0.675~0.799	<0.001	67.0	70.0
联合检测	0.911	0.018	0.876~0.946	<0.001	86.0	85.0

3 讨 论

COVID-19 是由感染 SARS-CoV-2 而产生的以呼吸系统感染为主要症状的传染病。SARS-CoV-2 传播速度快,且在潜伏期具有传染性^[4-5]。有效明确的实验室检查数据是认识该病的重要方法。

本研究表明,与对照组相比,病例组患者 WBC 计数、LYM 计数均显著降低($P < 0.05$)。而 COVID-19 患者中,随着病情的加重,LYM 计数进行性降低,但是 WBC 计数变化并不明显。外周血中 WBC 计数和 LYM 计数水平对于维持机体免疫系统功能和病毒的清除非常重要^[6]。有关严重急性呼吸综合征(SARS)

的研究表明,患者体内 LYM 计数减少,且 LYM 计数与疾病严重程度呈正相关^[7]。随着病情的进展,SARS 患者外周血 LYM 计数显著减低,其原因可能与免疫介导的损伤、细胞凋亡或肺内淋巴细胞隔离有关^[8]。根据 SARS-CoV-2 与 SARS 病毒的高度同源性^[9],推测 SARS-CoV-2 也是通过介导免疫损伤而致病。重型和危重型 COVID-19 患者 WBC 计数稍增加,可能与疾病后期继发感染有关。

与对照组相比,病例组患者 CRP、SAA 和 PCT 水平均显著增高,SAA 较 CRP 升高更明显,补体 C3 水平无明显变化。随着病情的加重,CRP、SAA 和

PCT 水平逐渐增加;而补体 C3 水平逐渐降低。CRP 和 SAA 均为急性时相蛋白,当机体受到病毒等刺激时,大量促炎因子,如白细胞介素-1、白细胞介素-6 及肿瘤坏死因子等可刺激肝细胞生成 CRP 和 SAA,并在短期内迅速升高^[10],二者对诊断重症病毒性肺炎具有较好的灵敏度^[11]。本研究提示 CRP 和 SAA 是诊断 COVID-19 并提示分型的重要参考指标。PCT 是降钙素的激素原,可由很多器官的不同类型细胞在受到促炎性反应刺激后分泌,特别是受到细菌引起的刺激后水平增加^[12]。但在病毒感染时几乎不升高或升高不明显^[13]。本研究结果表明,COVID-19 患者体内 PCT 水平较对照组患者明显增高,进一步提示 COVID-19 患者后期存在继发性感染。且随着病情的进展,PCT 水平进行性增加,表明 PCT 可成为诊断 COVID-19 并提示分型的重要指标。方佳丹等^[14]研究也证实动态监测 CRP、SAA、PCT 等血清学指标有利于 COVID-19 的诊断和鉴别诊断。补体 C3 是血清中水平最高的补体成分,主要由巨噬细胞和肝脏合成,在补体经典激活途径和旁路激活途径中均发挥重要作用^[15]。沈培奇^[16]发现,脓毒症患者血清补体 C3 和 C4 水平与病情严重程度呈负相关,即随病情的进展,补体 C3 和 C4 的水平进行性降低。本研究结果表明,血清补体 C3 水平随病情加重进行性降低,再次提示 COVID-19 确诊患者后期存在继发性感染。因此,补体 C3 也可成为评估病情严重程度的重要指标。

本研究结果显示,WBC 计数、LYM 计数、CRP、SAA、PCT 诊断 COVID-19 的 AUC 分别为 0.771、0.925、0.901、0.934、0.648,而补体 C3 的 AUC 仅 0.540。6 种指标联合检测诊断 COVID-19 的 AUC 为 0.984,且灵敏度为 90.0%,特异度为 100.0%。在鉴别 COVID-19 重型和危重型患者时,LYM 计数、CRP、SAA、PCT、补体 C3 单独检测诊断 COVID-19 的 AUC 分别为 0.662、0.693、0.781、0.654、0.737,而 WBC 计数仅为 0.560。6 种指标联合检测的 AUC 为 0.911,且灵敏度为 86.0%,特异度为 85.0%。

综上所述,COVID-19 患者体内 WBC 计数、LYM 计数、CRP、SAA、PCT 及补体 C3 等多项炎症免疫指标的联合检测,有助于疾病的临床诊断、分型。

参考文献

- [1] SOHRABI C, ALSAFI Z, O' NEILL N, et al. World Health Organization declares global emergency: a review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) [J]. Inter J Surg, 2020, 76: 71-76.
- [2] 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(试行第六版)的通知[EB/OL]. (2020-02-18) [2020-04-08]. <http://www.nhc.gov.cn/>

- zyygi/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml.
- [3] JIANG F, DENG L, ZHANG L, et al. Review of the clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. J Gen Intern Med, 2020, 35(5): 1545-1549.
- [4] LI Q, GUAN X, WU P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia [J]. N Engl J Med, 2020, 382(13): 1199-1207.
- [5] HUANG C, WANG Y, LI X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. Lancet, 2020, 395(1223): 497-506.
- [6] NEWTON A H, CARDANI A, BRACIALE T J. The host immune response in respiratory virus infection: balancing virus clearance and immunopathology [J]. Semin Immunopathol, 2016, 38(4): 471-482.
- [7] WEI C, YING F, WEI W, et al. Expression of lymphocytes and lymphocyte subsets in patients with severe acute respiratory syndrome [J]. Clin Infect Dis, 2003, 37(6): 857-859.
- [8] HE Z P, ZHAO C H, DONG Q M, et al. Effects of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus infection on peripheral blood lymphocytes and their subsets [J]. Inter J Infect Dis, 2005, 9(6): 323-330.
- [9] JIANG S B, SHI Z L, SHU Y L, et al. A distinct name is needed for the new coronavirus [J]. Lancet, 2020, 395(1228): 949.
- [10] BORAS E, SLEVIN M, ALEXANDER M Y, et al. Monomeric C-reactive protein and Notch-3 co-operatively increase angiogenesis through PI3K signalling pathway [J]. Cytokine, 2014, 69(2): 165-179.
- [11] 朱晓颖, 张倩, 张海芳, 等. SAA 及 SAA/CRP 在重症病毒性肺炎诊断中的临床意义 [J/OL]. 中国现代医学杂志: 1-6 (2020-04-29) [2020-05-13]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/43.1225.R.20190426.1512.032.html>.
- [12] GREGORIANO C, HEILMANN E, MOLITOR A, et al. Role of procalcitonin use in the management of sepsis [J]. J Thorac Dis, 2020, 12(S1): S5-S15.
- [13] 石婷婷, 李双庆, 梁利波. 降钙素原在感染中的应用及研究进展 [J]. 中华全科医学, 2018, 16(4): 620-625.
- [14] 方佳丹, 李伟峰, 程歆琦. 生化和免疫感染指标在新型冠状病毒感染患者中的应用 [J]. 检验医学与临床, 2020, 17(20): 2913-2917.
- [15] LUKACSI S, MACSIK-VALENT B, NAGY-BALA Z, et al. Utilization of complement receptors in immune cell-microbe interaction [J]. FEBS letters, 2020, 594(16): 2695-2713.
- [16] 沈培奇. 血清 C3、C4 和 β 2-MG 水平变化与脓毒症病情程度相关性分析 [J]. 实用中西医结合临床, 2018, 18(11): 123-124.