

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.07.025

武汉地区新型冠状病毒轻、重症感染检验结果危险因素分析

陶 然^{1,2},程雅婷^{1,2,3},何 君^{1,2,3},莫南勋^{1,2},李慧源^{4,5},陈 丹^{1,6},
邓小燕²,李妙知^{1,6},肖 含^{6,7},谢 文^{6,8},张 玲^{1,2,6△}

1. 广州金域医学检验中心, 广东广州, 510005; 2. 广州医科大学金域检验学院, 广东广州 510006;
3. 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心病毒诊断研究中心, 广东广州 510005;
4. 武汉金域医学检验所, 湖北武汉 430100; 5. 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心病毒诊断研究分中心,
湖北武汉 430100; 6. 武汉雷神山医院, 湖北武汉 430200; 7. 吉林金域医学
检验所有限公司, 吉林长春 130000; 8. 武汉大学中南医院, 湖北武汉 430071

摘 要:目的 探讨武汉地区新型冠状病毒重症感染的危险因素。方法 收集武汉雷神山医院就诊的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)轻症(轻症组, 42 例)、重症(重症组, 35 例)感染者的 27 项检验结果, 对两组资料进行 χ^2 检验、秩和检验及非条件 Logistic 回归分析。结果 其中 17 项检验指标在轻症组和重症组的差异有统计学意义($P < 0.05$), 低密度脂蛋白(LDL)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、钾离子(K^+)、B 型尿钠肽(BNP)为重症的独立危险因素, 受试者工作特征(ROC)曲线分析结果显示, LDL、AST、 K^+ 、BNP 4 项指标的联合诊断具有最高的灵敏度, AST、 K^+ 、BNP 及 LDL、AST、 K^+ 检测组合具有最高的特异度。结论 LDL、AST、 K^+ 、BNP 为重症的独立危险因素, 监测重症患者的心功能和 LDL 对预防患者死亡至关重要。

关键词:新型冠状病毒; 新型冠状病毒肺炎; 轻症; 重症; 危险因素

中图分类号: R446.5 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2021)07-0956-04

Analysis of laboratory results of mild and severe infection risk factors in COVID-19 in Wuhan

TAO Ran^{1,2}, CHENG Yating^{1,2,3}, HE Jun^{1,2,3}, MO Nanxun^{1,2}, LI Huiyuan^{4,5},
CHEN Dan^{1,6}, DENG Xiaoyan², LI Miaozhi^{1,6}, XIAO Han^{6,7}, XIE Wen^{6,8}, ZHANG Ling^{1,2,6△}

1. Guangzhou KingMed Center for Clinical Laboratory, Guangzhou, Guangdong
510005, China; 2. Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong
510006, China; 3. Research Center for Clinical Virology of National Clinical Research Center
for Respiratory Disease, Guangzhou, Guangdong 510005, China; 4. Wuhan Kingmed
Center for Clinical Laboratory, Wuhan, Hubei 430100, China; 5. Research Center for
Clinical Virology of National Clinical Research Center for Respiratory Disease, Wuhan,
Hubei 430100, China; 6. Wuhan Leishenshan Hospital, Wuhan, Hubei 430200, China;
7. Jilin Kingmed Center for Clinical Laboratory, Changchun, Jilin 130000,
China; 8. Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430071, China

Abstract: **Objective** To explore the risk factors of SARS-CoV-2 severe infection in Wuhan. **Methods** Twenty-seven test results of 42 mild and 35 severe COVID-19 patients were collected from Wuhan Leishenshan Hospital. The data of two groups were analyzed by chi square, rank sum test and unconditional Logistic regression analysis. **Results** The difference of 17 test results between mild group and severe group was statistically significant. LDL, AST, K^+ and BNP were independent risk factors of severe COVID-19, the combined diagnostic ROC curve of the four indicators had the highest sensitivity and specificity. **Conclusion** LDL, AST, K^+ and BNP are independent risk factors of severe COVID-19. It is very important to monitor the cardiac function and LDL of COVID-19 patients to prevent death.

Key words: SARS-CoV-2; COVID-19; mild infection; severe infection; risk factor

作者简介: 陶然, 男, 副主任技师, 主要从事生物化学检验相关研究。△ 通信作者, E-mail: labzling@kingmed.com.cn.

本文引用格式: 陶然, 程雅婷, 何君, 等. 武汉地区新型冠状病毒轻、重症感染检验结果危险因素分析[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(7): 956-959.

新型冠状病毒 SARS-CoV-2 传染性强、主要经飞沫和接触传播、不排除气溶胶和消化道传播,潜伏期长且人群普遍易感^[1-3]。国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[4]中按临床表现将新型冠状病毒肺炎(COVID-19)分为轻型、普通型、重型和危重型,后二者着重强调呼吸状态、血气和影像学的变化,检验结果体现在发病早期外周血细胞总数、淋巴细胞计数、肝功能、肾功能、心肌标志物等。为明确各检验结果对 COVID-19 进程的综合作用,本文分析武汉雷神山医院 77 例 COVID-19 患者的 27 项检验结果,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2020 年 1—2 月在武汉雷神山医院隔离病房住院的 77 例患者的检验结果,依据《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)》分类为轻症组(轻型、普通型)和重症组(重型、危重型)。轻症组 42 例,男 22 例,女 20 例,年龄 28~77 岁,中位年龄 55 岁;重症组 35 例,男 19 例,女 16 例,年龄 15~95 岁,中位年龄 66 岁。检验结果来自以下项目:血细胞包括白细胞计数(WBC)、红细胞计数(RBC)、血红蛋白(Hb)、中性粒细胞计数(NEU)、淋巴细胞计数(LYM)、单核细胞计数(MON)、嗜酸性粒细胞计数(EOS)、血小板计数(PLT),血脂包括三酰甘油(TG)、胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL),肝功能包括清蛋白(ALB)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST),肾功能包括血糖(GLU)、肌酐(CREA)、尿素(BUN)、尿酸(UA),离子包括钾(K⁺)、钠(Na⁺)、氯(Cl⁻)、钙(Ca²⁺),心肌标志物包括肌红蛋白(Mb)、肌钙蛋白 I(C-TNI)、B 型尿钠肽(BNP)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)。

1.2 仪器与试剂 血细胞检测使用希森美康 XN-9000 血液分析流水线、血脂、肝功能、肾功能、离子类检测使用全自动生化分析仪 BS-2000、心肌标记物采用全自动化学发光免疫分析仪迈瑞 CL-6000i 检测,均采用厂家配套试剂。

1.3 方法 评估轻症组和重症组性别、年龄、血压和检验结果的差异,对有统计意义指标进行危险因素分析,计算比值比(OR)及 95%可信区间(95%CI),并对各种危险因素组合绘制受试者工作特征(ROC)曲线比较差异。

1.4 统计学处理 采用 SPSS24.0 软件进行数据统计分析,符合正态分布的计数资料以例数或率表示,采用 χ^2 检验;不呈正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验,采

用非条件 Logistic 回归进行危险因素分析。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 轻症组和重症组一般资料和检验结果比较 轻症组和重症组年龄及 17 项检验指标 WBC、NEU、LYM、EOS、TG、TC、LDL、ALB、AST、CREA、BUN、K⁺、GLU、Mb、CK-MB、BNP、C-TNI 比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1、2。

表 1 轻症组和重症组一般资料比较(n)				
因素	项目	项目		P
		轻症组	重症组	
X1	性别			>0.05
	男	22	19	
	女	20	16	
X2	年龄			<0.05
	≤ 60 岁	25	11	
	>60 岁	17	24	
X3	血压			>0.05
	正常	25	20	
	异常	17	15	

表 2 轻症组和重症组检验结果比较[$M(P_{25}, P_{75})$]				
因素	检验指标	项目		P
		轻症组	重症组	
X4	WBC($\times 10^9/L$)	5.4(4.6,6.6)	6.1(4.3,10.8)	0.04
X5	RBC($\times 10^9/L$)	4.0(3.5,4.3)	3.8(3.3,4.2)	0.47
X6	Hb(g/L)	117(107,129)	114(95,132)	0.54
X7	NEU($\times 10^9/L$)	3.0(2.2,4.2)	4.8(2.5,9.2)	0.01
X8	LYM($\times 10^9/L$)	1.5(1.3,1.7)	0.9(0.7,1.4)	<0.01
X9	MON($\times 10^9/L$)	0.5(0.4,0.6)	0.6(0.4,0.9)	0.40
X10	EOS($\times 10^9/L$)	0.1(0.0,0.2)	0.0(0.0,0.0)	0.01
X11	PLT($\times 10^9/L$)	223(173,289)	220(140,274)	0.75
X12	TG(mmol/L)	1.3(0.9,1.6)	1.0(0.6,2.0)	0.01
X13	TC(mmol/L)	4.1(3.7,4.6)	3.7(2.7,4.5)	0.00
X14	LDL(mmol/L)	2.4(2.1,2.7)	2.2(1.5,2.7)	0.00
X15	HDL(mmol/L)	1.2(1.0,1.5)	1.1(0.7,1.4)	0.09
X16	ALB(g/L)	38.5(35.5,40.7)	33.3(28.2,38.2)	<0.01
X17	ALT(U/L)	29(17,46)	25(15,53)	0.77
X18	AST(U/L)	20(17,22)	30(21,45)	<0.01
X19	CREA(μ mol/L)	66(54,75)	77(55,128)	0.03
X20	BUN(mmol/L)	4.5(3.1,5.2)	6.4(4.4,17.1)	<0.01
X21	UA(μ mol/L)	313(234,370)	269(220,488)	0.93
X22	K ⁺ (mmol/L)	4.1(3.8,4.3)	4.4(4.1,4.8)	0.01
X23	Na ⁺ (mmol/L)	143(141,144)	140(139,144)	0.10

续表 2 轻症组和重症组检验结果比较[M(P₂₅,P₇₅)]

因素	检验指标	项目		P
		轻症组	重症组	
X24	Cl ⁻ (mmol/L)	107(105,109)	107(103,111)	0.96
X25	Ca ²⁺ (mmol/L)	2.2(2.1,2.3)	2.2(2.0,2.2)	0.05
X26	GLU(mmol/L)	4.53(4.31,4.85)	6.45(4.41,8.19)	0.01
X27	Mb(ng/mL)	5.5(4.1,8.9)	21.1(5.8,134.4)	<0.01
X28	CK-MB(ng/mL)	0.8(0.7,1.1)	2.2(0.9,4.6)	<0.01
X29	BNP(pg/mL)	10.0(10.0,26.0)	34.8(10.0,151.1)	0.01
X30	C-TNI(ng/mL)	0.01(0.01,0.01)	0.01(0.01,0.03)	<0.01

2.2 重症危险因素分析 共线性分析剔除 WBC、NEU、CREA、BUN、CK-MB,共 12 项检验指标纳入 Logistic 回归分析,结果显示 LDL、AST、K⁺、BNP 为 COVID-19 重症的独立危险因素(P<0.05)。见

表 3。

2.3 重症危险因素的 ROC 曲线分析 AST、K⁺、BNP、LDL 联合检测具有最高的灵敏度,为 96.5%。AST、K⁺、BNP 及 LDL、AST、K⁺ 检测组合具有最高的特异度,为 94.2%。AST、K⁺、BNP、LDL 4 项联合检测与其他任意 3 项检测组合的 ROC 曲线下面积(AUC)比较,差异有统计学意义(P<0.05),任意 3 项检测组合 AUC 比较,差异无统计学意义(P>0.05)。见表 4。

表 3 重症危险因素分析

项目	β	SE	Wald	P	Exp(β)	95%CI
LDL	-6.24	3.09	4.09	0.04	0.00	0.00~0.83
AST	0.07	0.03	5.00	0.02	1.07	1.01~1.14
K ⁺	7.20	3.26	4.88	0.03	1 345.00	2.23~8 022.00
BNP	0.07	0.03	5.48	0.02	1.07	1.01~1.13

表 4 各种组合的 ROC 参数列表

危险因素组合	AUC	SE	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)
AST、K ⁺ 、BNP、LDL	0.97	0.02	0.94~1.00	96.5	91.4
AST、K ⁺ 、BNP	0.89	0.04	0.81~0.97	72.4	94.2
LDL、K ⁺ 、BNP	0.89	0.04	0.81~0.97	82.7	88.5
LDL、AST、BNP	0.85	0.05	0.76~0.95	79.3	88.5
LDL、AST、K ⁺	0.85	0.05	0.74~0.95	72.4	94.2

3 讨 论

COVID-19 以发热、乏力、干咳为主要表现,约半数患者在 1 周后出现呼吸困难,严重者进展为急性呼吸窘迫综合征。疾病严重程度的分级对患者治疗非常重要。各指标的单因素分析中,轻症组和重症组年龄差异有统计学意义(P<0.05),年龄较大者更易转化为重症,17 项检验指标结果在轻症组和重症组间差异有统计学意义(P<0.05)。目前研究显示,COVID-19 患者约 30% WBC 减少,80% LYM 减少,重症和危重症更为明显,WBC、LYM 的减少达到 60%、90%,WBC 可达(3.5~4.0)×10⁹/L,NEU 在 WBC 中的占比升高(81.2%)^[9-8]。本研究结果与上述研究一致,并且轻症组 WBC 低于参考区间下限例数稍多于重症组,重症组的 NEU 比例高于 75%的例数明显高于轻症组,随着疾病进展、炎症加剧,LYM 和 NEU 出现明显的背离表现,中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)可作为早期预测重症风险的参考指标^[9]。

一项血脂研究指出,相对于健康人群,COVID-19 的 TC、HDL 和 LDL 显著降低^[10],与本研究结论一致,即随着疾病的进展,血脂继续降低。既往有研究发现,血脂在人类免疫缺陷病毒(HIV)、丙型肝炎病

毒(HCV)等感染性疾病也存在显著性变化^[11-12],推测细胞膜的脂质成分在病原体入侵宿主细胞起到重要作用,同时在疾病进展导致的炎症风暴中,HDL 和 TC 间接参与细胞因子抑制炎症的过程^[13]。在肝功能方面,HUANG 等^[14]的研究表明,重症患者具有更高的 ALT 和 AST,可能是 COVID-19 患者过度激活的炎性反应导致肝损伤和(或)胆管上皮细胞增殖参与肝脏修复,过度表达血管紧张素转化酶 2(ACE2)受体导致对 SARS-CoV-2 易感^[15]。肾功能检验结果表明,重症监护病房(ICU)患者具有更高的 CREA 和 BUN,且与病死率相关^[16]。心功能方面,COVID-19 患者 C-TNI 和 CK-MB 分别有 12% 和 15% 的升高^[6],表明由于肺组织、心肌细胞、肾组织大量表达 ACE2 受体,SARS-CoV-2 与受体的高亲和力和引起多器官损伤,轻症到重症转化中进一步加剧损伤。本研究结果发现,重症检测结果的差异性较大,各项目结果重症组与轻症组标准差比值在部分项目尤为明显,如 CREA、BNP、MB、BUN、C-TNI、GLU,推测以上差异源于重症个体的免疫系统差异和基础疾病。

Logistic 回归分析表明,AST、K⁺、BNP、LDL 是重症发生的独立危险因素,这 4 个指标中,BNP 具有

器官特异性。有研究提到 BNP 水平升高是诊断心功能不全及其严重性、判断预后的重要指标,但与心肌损伤相比具有一定的滞后性,若早期检查正常或仅有轻度增高者,短期内需要复查^[17]。相比 AST、K⁺、LDL 在重症中的结果分布,BNP 在重症中增高 37.9%(轻症中增高 2.9%),单次结果即可用于病情发展的判断,另外 3 个指标均需连续检测,依靠结果变化判断。由于 AST 和 K⁺ 均可能在心肌损伤时变化,AST、K⁺、BNP 联合检测的 ROC 曲线特异度最高也支持这一推测,故有基础慢性病的患者,心肌损伤可能是重症的独立因素之一。

综上所述,AST、K⁺、BNP 和 LDL 是重症的独立危险因素,着重监测 COVID-19 患者的心功能和 LDL,并对具有心脏损伤相关特征的患者进行干预,对预防患者死亡至关重要。

参考文献

- [1] ZHU N,ZHANG D,WANG W,et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019[J]. N Engl J Med,2020,382(8):727-733.
- [2] LU H,STRATTON C W,TANG Y W. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China; the mystery and the miracle[J]. J Med Virol,2020,92(4):401-402.
- [3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 国家卫生健康委关于修订新型冠状病毒肺炎英文命名事宜的通知[EB/OL]. (2020-02-01)[2020-04-08]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/22/content_5482019.htm.
- [4] 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感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)的通知[EB/OL]. (2020-03-03)[2020-04-08]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-03/04/content_5486705.htm.
- [5] 房晓伟,梅清,杨田军,等. 2019 新型冠状病毒感染的肺炎 79 例临床特征及治疗分析[J]. 中国药理学通报,2020,36(4):1-7.
- [6] CHEN N,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] 彭昱东,孟凯,官红权,等. 心血管病患者感染新型冠状病毒肺炎 112 例临床特点及转归[J]. 中华心血管病杂志,2020,48(6):450-455.
- [8] ZHANG J J,DONG X,CAO Y Y,et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan,China[J]. Allergy,2020,75(7):1730-1741.
- [9] LIU J,LIU Y,XIANG P,et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage[J]. J Transl Med,2020,18(1):206.
- [10] HU X Z,CHEN D,WU L P,et al. Low serum cholesterol level among patients with COVID-19 infection in Wenzhou, China[J]. Lancet,2020,395(10223):1-21.
- [11] RIDDLER S A,SMIT E,COLE S R,et al. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men[J]. JAMA,2003,289(22):2978-2982.
- [12] CHIDA T,KAWATA K,OHTA K,et al. Rapid changes in serum lipid profiles during combination therapy with daclatasvir and asunaprevir in patients infected with hepatitis C virus genotype 1b[J]. Gut Liver,2018,12(2):201-207.
- [13] CABANA V G,SIEGEL J N,SABESIN S M. Effects of the acute phase response on the concentration and density distribution of plasma lipids and apolipoproteins[J]. J Lipid Res,1989,30(1):39-49.
- [14] HUANG C,WANG Y,LI X,et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. Lancet,2020,395(10223):497-506.
- [15] 关贵文,高林,王建文,等. 新型冠状病毒感染肺炎患者肝酶异常的机制探究[J]. 中华肝脏病杂志,2020(2):1005-1006.
- [16] CHENG Y,LUO R,WANG K,et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19[J]. Kidney Int,2020,97(5):829-838.
- [17] 郭颖,裴作为,朱火兰,等. 新型冠状病毒肺炎相关心肌损伤的临床管理专家建议(第一版)[J]. 中国循环杂志,2020,35(4):326-330.

(收稿日期:2020-08-23 修回日期:2020-12-29)