

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.17.006

D-二聚体对新型冠状病毒奥密克戎变异株感染者发展重症风险的预测价值*

刘倩倩,鲁作华[△],刘兴晖,赵晓静

上海市浦东新区公利医院检验科,上海 200135

摘要:目的 探讨新型冠状病毒(SARS-CoV-2)奥密克戎变异株感染者入院时 D-二聚体水平对其发展重症风险的预测价值。方法 回顾性分析该院 2022 年 4—6 月入院时为非重症型的奥密克戎变异株感染者 294 例,按照住院期间的疾病发展分为非重症组 252 例和重症组 42 例。检测入院时 D-二聚体与相关感染生物标志物水平,采用二元 Logistic 回归分析奥密克戎变异株感染者发展为重症的影响因素,绘制受试者工作特征曲线分析相关指标对感染奥密克戎变异株的非重症患者疾病发展为重症的预测效能。结果 入院时 D-二聚体水平和中性粒细胞百分比是奥密克戎变异株感染者疾病发展为重症的影响因素($OR=2.600, 95\%CI:1.494\sim 4.527, P=0.001$; $OR=1.087, 95\%CI:1.031\sim 1.145, P=0.002$)。D-二聚体预测奥密克戎变异株感染者发展为重症的曲线下面积(AUC)为 0.856($95\%CI:0.793\sim 0.919$),中性粒细胞百分比预测奥密克戎变异株感染者发展为重症的 AUC 为 0.809($95\%CI:0.736\sim 0.881$),2 项指标联合预测的 AUC 为 0.872($95\%CI:0.808\sim 0.930$)。结论 感染奥密克戎变异株后,D-二聚体水平与中性粒细胞百分比可有效预测奥密克戎变异株感染者发展为重症的风险。

关键词:新型冠状病毒; 奥密克戎变异株; D-二聚体; 重症风险

中图法分类号:R512.99

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)17-2485-04

Prediction value of D-dimer on the risk of developing severe disease in patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 Omicron variant*

LIU Qianqian, LU Zuohua, LIU Xinghui, ZHAO Xiaojing

Department of Clinical Laboratory, Shanghai Pudong New District Gongli Hospital, Shanghai 200135, China

Abstract: Objective To explore the predictive value of D-dimers level on the risk of developing severe disease in patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Omicron variant. **Methods** A total of 294 patients with Omicron variant infection in this hospital from April to June 2022 were retrospectively analyzed. According to the disease development during hospitalization, they were divided into the non-severe group (252 cases) and the severe group (42 cases). The levels of D-dimer and related infection biomarkers at admission were measured. Binary Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of developing severe disease in Omicron variant infected patients, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive efficacy of each indicator in the development of severe disease in non-severe patients infected with Omicron variants. **Results** The level of D-dimer and the percentage of neutrophils at admission were the influencing factors of developing severe disease in patients with Omicron variant infection ($OR=2.600, 95\%CI:1.494-4.527, P=0.001$; $OR=1.087, 95\%CI:1.031-1.145, P=0.002$). The area under the curve (AUC) of D-dimer for predicting the development of severe disease in patients with Omicron variant was 0.856($95\%CI:0.793-0.919$). The AUC of neutrophil percentage in predicting the development of severe disease in patients with Omicron variant was 0.809($95\%CI:0.736-0.881$). The AUC of the combined prediction of the two indicators was 0.872($95\%CI:0.808-0.930$). **Conclusion** After infection with Omicron variant, the level of D-dimer and the percentage of neutrophils can effectively predict the risk of developing severe disease in patients with Omicron variant.

Key words: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; Omicron variant; D-dimer; risk of severe disease

* 基金项目:上海市浦东新区卫生系统重点学科群建设资助项目(PWZxq2022-8);上海市浦东新区卫生健康委员会卫生计生科研项目(PW2020A-44)。

作者简介:刘倩倩,女,副主任技师,从事血液体液临床检验及血栓与止血的临床研究。△ 通信作者,E-mail:zuohualu@sina.com。

新型冠状病毒(SARS-CoV-2)的新变体奥密克戎变异株具有更高的传播性、更强的亲和力和许多与免疫逃逸相关的区域突变^[1]。奥密克戎刺突蛋白对血管紧张素转换酶 2 受体有更强的亲和力,可能与其传染性强、传播速度快相关^[2]。尽管这种变异的致死率较低,但随着被感染人数的不断增加,可能会出现不可预测的突变^[1]。这种新变体感染的主要表现为“轻度感染”,包括头痛、身体痛、肌肉痛、咳嗽、发烧和严重疲劳^[3]。对于有基础疾病、免疫功能缺陷的感染者仍存在疾病向重症和危重症发展的风险,甚至出现死亡。

以往 SARS-CoV-2 感染的重症和死亡患者中,普遍存在弥漫性血管内凝血及肺栓塞,这与 D-二聚体(D-D)高度相关。新型冠状病毒感染(COVID-19)与血栓性和炎症事件发生的增加有关,导致患者的发病率和病死率升高^[4-6]。研究证明,SARS-CoV-2 刺突蛋白可诱发人内皮细胞炎症因子释放,导致内皮功能障碍^[7-8],这可能是患者血管内微血栓形成的主要原因,与疾病严重程度直接相关。奥密克戎变异株在刺突蛋白中至少有 30 个氨基酸发生了突变,这些突变中有 19 个位于受体结合域(RBD),负责刺突蛋白与血管紧张素转化酶 2(ACE2)结合,这些突变增加了疾病易损性^[1]。本研究旨在探讨感染奥密克戎变异株的非重症患者发展为重症的潜在影响因素及患者入院时 D-D 水平对其发展为重症风险的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 4—6 月本院感染奥密克戎变异株患者 294 例作为研究对象。纳入标准:(1)入院时临床分型为非重症(即轻型或普通型);(2)参照《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)》^[9],符合重症发展高危人群标准。排除标准:(1)近 2 年有恶性肿瘤手术及治疗史;(2)定期血液透析,长期口服抗凝药;(3)近 6 个月内有手术史;(4)反复感染 SARS-CoV-2。根据住院期间疾病发展结局结合《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)》^[9]中关于临床分型及重症/危重症高危人群定义将患者分为非重症组(252 例)和重症组(42 例)。非重症组男 133 例,女 119 例;年龄 66~101 岁,中位年龄 83 岁;住院时

间 5~27 d,中位住院时间 11 d;重症组男 25 例,女 17 例;年龄 55~99 岁,中位年龄 86 岁;住院时间 3~44 d,中位住院时间 13 d。重症组中由轻型、普通型转为重症、危重症病例住院时间 2~14 d,中位住院时间为 4 d。本研究获得本院伦理委员会批准同意(GLYY 1s2022-006)。

1.2 方法 采集所有患者入院 24 h 内 4 mL 乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝血,采用迈瑞 BC6900 仪器及配套试剂检测白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、中性粒细胞百分比(NEUT%)、C 反应蛋白(CRP)水平;再采集 4 mL 肝素锂抗凝血于 2 h 内以 3 000 r/min 离心 15 min 后分离血浆。并采用 Nano-Checker 710 免疫层析检测仪及配套试剂检测血浆中的血小板压积(PCT)、氨基末端脑利钠肽前体(NT-proBNP)水平,采用 Vitros5600 全自动生化免疫分析仪及配套试剂检测肌钙蛋白 I(TNI)水平;采集 2.7 mL 枸橼酸钠(109 mmol/L)真空抗凝血于 2 h 内以 2 500 r/min 离心 15 min 后分离血浆,并采用 CP3000 全自动血凝分析仪及配套试剂检测血浆中的 D-D、纤维蛋白原(FIB)水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 23.0 统计软件分析处理数据,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Wilcoxon 符号秩检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用二元 Logistic 回归分析感染奥密克戎变异株的非重症患者疾病发展为重症的影响因素,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析相关指标对感染奥密克戎变异株的非重症患者疾病发展为重症的预测效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 非重症组与重症组感染奥密克戎变异株患者入院时临床资料比较 两组患者合并脑血管病、肾功能不全、其他肺部疾病、阿尔茨海默病比例,以及 WBC、NEUT%、CRP、PCT、DD、FIB 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 非重症组与重症组感染奥密克戎变异株患者临床资料比较 [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	疫苗接种	合并高血压	合并心血管疾病	合并脑血管疾病
非重症组	252	29(11.5)	177(70.2)	79(31.3)	39(15.5)
重症组	42	1(2.4)	26(61.9)	14(33.3)	15(35.7)
$\chi^2/t/Z$		5.332	0.689	1.095	3.034
<i>P</i>		0.105	0.281	0.798	0.002
组别	<i>n</i>	合并糖尿病	合并肾功能不全	合并其他肺部疾病	合并阿尔茨海默病
非重症组	252	70(27.8)	13(5.2)	15(6.0)	9(3.6)
重症组	42	8(19.0)	6(14.3)	15(35.7)	8(19.0)
$\chi^2/t/Z$		0.612	3.064	3.718	6.353
<i>P</i>		0.239	0.033	0.006	<0.001

续表 1 非重症组与重症组感染奥密克戎变异株患者临床资料比较 [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	WBC($\times 10^9/L$)	NEUT(%)	FIB(g/L)	PLT($\times 10^9/L$)
非重症组	252	5.63 \pm 1.96	61.2 \pm 12.6	3.8 \pm 1.2	189(148,235)
重症组	42	8.47 \pm 4.51	76.6 \pm 11.7	5.0 \pm 1.4	177(124,257)
$\chi^2/t/Z$		6.854	7.387	5.758	0.694
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	0.488

组别	<i>n</i>	CRP(mg/L)	PCT(ng/mL)	D-D(μ g/mL)	NT-proBNP(pg/mL)	TNI(μ g/L)
非重症组	252	3.35(0.50,10.00)	0.10(0.05,0.10)	0.84(0.63,1.19)	360(230,454)	0.010(0.01,0.01)
重症组	42	28.55(12.28,77.18)	0.16(0.10,0.45)	2.04(1.13,3.29)	408(245,869)	0.015(0.01,0.04)
$\chi^2/t/Z$		4.283	3.393	4.258	1.919	1.625
<i>P</i>		<0.001	0.001	<0.001	0.055	1.104

2.2 感染奥密克戎变异株患者发展为重症的多因素 Logistic 回归分析 以患者是否发展为重症作为因变量,赋值如下:重症=1,非重症=0,将 D-D、NEUT%、WBC、CRP、PCT、FIB 原值输入,结果显示入院时 D-D 和 NEUT% 是感染奥密克戎变异株患者疾病发展为重症的影响因素($P < 0.05$),见表 2。

2.3 D-D、NEUT% 单独及联合检测对感染奥密克戎

变异株患者发展为重症的预测效能 ROC 曲线结果显示,D-D 单独预测奥密克戎变异株患者发展为重症的曲线下面积(AUC)为 0.856(95%CI:0.793~0.919),NEUT% 单独预测的 AUC 为 0.809(95%CI:0.736~0.881),D-D 和 NEUT% 联合预测的 AUC 为 0.872(95%CI:0.808~0.930),见表 3。

表 2 感染奥密克戎变异株患者发展为重症的多因素 Logistic 回归分析

项目	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
D-D	0.956	0.283	11.411	0.001	2.600	1.494~4.527
NEUT%	0.083	0.027	9.715	0.002	1.087	1.031~1.145
WBC	0.024	0.097	0.061	0.805	0.976	0.807~1.181
CRP	0.018	0.010	3.474	0.062	1.018	0.999~1.038
PCT	0.149	0.584	0.066	0.798	0.861	0.274~2.703
FIB	0.070	0.181	0.148	0.701	1.072	0.751~1.530

表 3 D-D、NEUT% 单独及联合检测对感染奥密克戎变异株患者发展为重症的预测效能

项目	最佳截断值	AUC	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	<i>P</i>
D-D	1.4 μ g/mL	0.856	0.793~0.919	69.0	91.3	<0.001
NEUT%	75.5%	0.809	0.736~0.881	64.3	86.9	<0.001
D-D+NEUT%	—	0.872	0.808~0.930	71.4	85.5	<0.001

注:—表示无数据。

3 讨 论

既往研究表明,D-D 水平升高是 COVID-19 患者常见的表现,其被认为是与疾病严重程度、持续炎症和潜在血栓形成有关的代表凝血激活的生物标志物^[5]。本研究发现,D-D 在预测奥密克戎变异株感染者发展为重症中具有预测价值。

本研究中入院时临床分型为轻型或普通型奥密克戎变异株感染者 294 例,住院期间 42 例患者发展为重症/危重症,住院时 D-D 水平和 NEUT% 是感染奥密克戎变异株患者疾病发展为重症的影响因素($P < 0.05$)。武汉同济医院对 COVID-19 患者的研究显示,365 例(23.4%)严重感染,1 196 例(76.6%)轻度感染,严重感染患者中发现 D-D 和 FIB 水平显著升高(1.8 μ g/mL vs. 0.5 g/L, $P < 0.001$; 5.3

μ g/mL vs. 4.3 g/L, $P < 0.001$),并在关于严重感染发病率的荟萃分析中,证实严重感染与入院时 DD 水平升高相关^[10]。已有许多研究报道 COVID-19 重症患者的 D-D 水平高于非重症患者,与疾病的严重程度相关^[11]。但是并未涉及 COVID-19 患者疾病的发展过程。本研究发现,D-D、NEUT%、CRP、FIB、WBC 水平在重症组中较高,差异均有统计学意义($P < 0.05$),并且 D-D 和 NEUT% 是奥密克戎变异株感染者疾病发展为重症的影响因素($P < 0.05$)。可能与 NEUT 释放的 NEUT 胞外管道(NETs),包含与血浆高凝能力相关的促凝物质,从而增加血栓形成的风险有关。

D-D 是纤溶酶与交联纤维蛋白相互作用的产物,其水平升高反映凝血途径终末端纤维蛋白凝块增加

及纤溶活性异常,提示奥密克戎变异株感染重症患者微血管血栓形成和凝血功能障碍,所以在疾病向重症/危重症发展时,D-D 水平与体内炎症反应有较强烈的相关性。

本研究存在一定的局限性。治疗方案的差异可能导致生物标志物对疾病发展的预测存在偏差,激素等抗感染治疗对炎症和凝血指标的潜在作用可能会影响其对疾病发展趋势的预测价值。尽管奥密克戎变异株感染者住院死亡风险较低,但仍应对其保持高度关注,为今后奥密克戎变异株感染者的病情评估提供参考依据。

参考文献

[1] LINO A, CARDOSO M A, MARTINS-LOPES P, et al. Omicron-the new SARS-CoV-2 challenge[J]. Rev Med Virol, 2022, 32(4): e2358.

[2] KUMAR R, MURUGAN N A, SRIVASTAVA V. Improved binding affinity of Omicron's spike protein for the human angiotensin-converting enzyme 2 receptor is the key behind its increased virulence[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(6): 3409.

[3] MEO S A, MEO A S, AL-JASSIR F F, et al. Omicron SARS-CoV-2 new variant: global prevalence and biological and clinical characteristics[J]. Eur Rev Med Pharmacol, 2021, 25(24): 8012-8018.

[4] KWEE R M, ADAMS H J A, KWEE T C. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 and value of D-dimer assessment: a meta-analysis[J]. Eur Radiol, 2021, 31(11): 8168-8186.

[5] PERERA A, CHOWDARY P, JOHNSON J, et al. A 10-fold and greater increase in D-dimer at admission in COVID-19 patients is highly predictive of pulmonary embolism in a retrospective cohort study[J]. Ther Adv Hematol, 2021, 12: 20406207211048364.

[6] ABU-FARHA M, AL-SABAH S, HAMMAD M M, et al. Prognostic genetic markers for thrombosis in COVID-19 patients: a focused analysis on D-dimer, homocysteine and thromboembolism[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 587454.

[7] BUZHDIYGAN T P, DEORE B J, BALDWIN-LECLAIR A, et al. The SARS-CoV-2 spike protein alters barrier function in 2D static and 3D microfluidic in-vitro models of the human blood-brain barrier[J]. Neurobiol Dis, 2020, (146): 105131.

[8] MEYER K, PATRA T, VIJAYAMAHANTESH, et al. SARS-CoV-2 spike protein induces paracrine senescence and leukocyte adhesion in endothelial cells[J]. J Virol, 2021, 95(17): e0079421.

[9] 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)[J]. 心肺血管病杂志, 2022, 41(5): 449-457.

[10] YU H H, QIN C, CHEN M, et al. D-dimer level is associated with the severity of COVID-19[J]. Thromb Res, 2020, 195: 219-225.

[11] ZHAO R, SU Z, KOMISSAROV A A, et al. Associations of D-Dimer on admission and clinical features of COVID-19 patients: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression[J]. Front Immunol, 2021, 12: 691249.

(收稿日期: 2022-11-25 修回日期: 2023-05-14)

(上接第 2484 页)

[8] COLOMINA M J, CONTRERAS L, GUILABERT P, et al. Clinical use of tranexamic acid: evidences and controversies[J]. Braz J Anesthesiol, 2022, 72(6): 795-812.

[9] HARMER J W, DEWEY E N, MEIER E N, et al. Tranexamic acid is not inferior to placebo with respect to adverse events in suspected traumatic brain injury patients not in shock with a normal head computed tomography scan: a retrospective study of a randomized trial[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2022, 93(1): 98-105.

[10] 王书元, 吴昊, 朱书朝. 氨甲环酸对老年髋部骨折手术患者失血量、血液指标及髋关节功能的影响[J]. 实用中西医结合临床, 2021, 21(4): 112-113.

[11] 张生吉, 陈毅, 唐飞, 等. 氨甲环酸对老年全膝关节置换术患者术后输血量、输血量、隐性失血及膝关节功能恢复的影响[J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(12): 1462-1465.

[12] JOO Y B, KIM Y M, AN B K, et al. Topical tranexamic acid can be used safely even in high risk patients: deep vein thrombosis examination using routine ultrasonography of 510 Patients[J]. Medicina (Kaunas), 2022, 58(12): 1750.

[13] 罗湘平, 何顺清, 李治安, 等. 氨甲环酸在老年髋部骨折手术中应用的有效性及其安全性研究[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2019, 12(2): 117-120.

[14] GLEICH J, PFEUFER D, KEPPLER A M, et al. Identification of hip fracture patients at risk for postoperative mobilisation complications via handgrip strength assessment[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2022, 142(6): 997-1002.

[15] HONG W S, ZHANG Y X, LIN Q, et al. Risk factors analysis and the establishment of nomogram prediction model of hidden blood loss after total hip arthroplasty for femoral neck fracture in elderly women[J]. Clin Interv Aging, 2022, 17: 707-715.

[16] 黄永栋, 韦哲晖. 氨甲环酸不同给药模式联合利伐沙班在行股骨近端防旋髓内钉内固定术的老年患者中的应用效果[J]. 广西医学, 2022, 44(13): 1541-1544.

[17] 尹志良, 耿瑶, 瞿佳, 等. 氨甲环酸对髋部骨折患者围手术期失血量的影响及其安全性研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(10): 1193-1196.

(收稿日期: 2023-04-23 修回日期: 2023-05-10)