



(OSID码)

• COVID-19 专栏 •

多个炎性指标对新型冠状病毒肺炎患者预后的预测价值研究

宋辉¹, 柏涛¹, 石嘉恒², 杨金亮²

【摘要】 背景 目前新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 疫情在全球迅速蔓延, 给公共卫生和临床救治带来巨大挑战。且其病理机制并不完全清楚, 临床转归也变化莫测, 因此找到能够较好地预测患者预后的指标尤为重要。目的 探讨多个炎性指标对 COVID-19 患者预后的预测价值, 以提前预知患者病情, 增加临床关注度, 降低患者病死率。方法 回顾性选取 2020 年 1—2 月武汉市金银潭医院收治的 COVID-19 死亡患者 42 例 (死亡组) 和好转出院患者 42 例 (存活组)。记录并比较两组患者入院基本资料 (包括性别、年龄)、炎性指标 [包括白细胞计数 (WBC)、中性粒细胞计数 (NEUT)、淋巴细胞计数 (LYM)、中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值 (NLR)、红细胞沉降率 (ESR)、血清淀粉样蛋白 A (SAA)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、血清铁蛋白 (SF) 和白介素 6 (IL-6)] 及转归 (包括死亡、好转出院) 情况。采用受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 分析各炎性指标对患者预后的预测价值。结果 存活组 WBC、NEUT、NLR、SAA、hs-CRP、SF 低于死亡组, LYM 高于死亡组 ($P < 0.05$); 两组 ESR、IL-6 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。ESR [曲线下面积 (AUC) = 0.602, 95%CI (0.477, 0.728)] 和 IL-6 [AUC = 0.431, 95%CI (0.308, 0.555)] 对患者预后没有预测价值 ($P > 0.05$), 余炎性指标预测患者预后的 AUC 从大到小依次为: NLR [AUC = 0.866, 95%CI (0.752, 0.933)], hs-CRP [AUC = 0.832, 95%CI (0.742, 0.919)], SF [AUC = 0.826, 95%CI (0.745, 0.919)], LYM [AUC = 0.795, 95%CI (0.696, 0.893)], NEUT [AUC = 0.768, 95%CI (0.665, 0.870)], WBC [AUC = 0.699, 95%CI (0.585, 0.812)], SAA [AUC = 0.647, 95%CI (0.527, 0.767)] ($P < 0.05$)。结论 NLR、hs-CRP、SF、LYM、NEUT、WBC、SAA 对 COVID-19 患者有一定的预测价值, 且其预测价值依次减小。联合检测并实时监测上述炎性指标对于判断 COVID-19 患者预后可能具有重要的临床意义。

【关键词】 肺炎, 病毒性; 新型冠状病毒肺炎; 炎性指标; 中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值; 超敏 C 反应蛋白; 血清铁蛋白; 淋巴细胞计数; 中性粒细胞计数; 白细胞计数; 血清淀粉样蛋白 A; 预后; 预测

【中图分类号】 R 563.19 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.06.003

宋辉, 柏涛, 石嘉恒, 等. 多个炎性指标对新型冠状病毒肺炎患者预后的预测价值研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28 (6): 13-16. [www.syxnf.net]

SONG H, BAI T, SHI J H, et al. Predictive value of multiple inflammatory indexes on the prognosis of patients with corona virus disease 2019 [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28 (6): 13-16.

Predictive Value of Multiple Inflammatory Indexes on the Prognosis of Patients with Corona Virus Disease 2019 SONG Hui¹, BAI Tao¹, SHI Jiaheng², YANG Jinliang²

1. Department of Infectious Diseases, Wuhan Jinyintan Hospital, Wuhan 430000, China

2. Department of Emergency, China Academy of Chinese Medical Sciences, Guang'anmen Hospital, Beijing 100053, China

Corresponding author: YANG Jinliang, E-mail: onlyonlife@sina.com

【Abstract】 Background At present, the corona virus disease 2019 (COVID-19) epidemic is spreading rapidly all over the world, which poses great challenges to public health and clinical treatment. And its pathological mechanism is not completely clear, the clinical outcome is also unpredictable, so it is very important to find a better prognosis index. **Objective** To explore the predictive value of multiple inflammatory indexes on the prognosis of patients with COVID-19, so as to predict the patient's condition in advance, increase clinical attention and reduce the patient's mortality. **Methods** From January to February 2020, 42 dead patients (death group) and 42 discharged patients (survival group) with COVID-19 in Wuhan Jinyintan Hospital were selected retrospectively. The basic data (including sex and age), inflammatory indexes [including white blood cell count (WBC), neutrophil count (NEUT), lymphocyte count (LYM), neutrophil-lymphocyte count ratio (NLR), erythrocyte sedimentation rate (ESR), serum amyloid A (SAA), hypersensitive C-reactive

protein (hs-CRP), serum ferritin (SF) and interleukin 6 (IL-6)] and outcome (including death, discharge) were recorded and compared between the two groups. ROC curve was used to analyze the predictive value of each inflammatory index to the prognosis of patients. **Results** WBC, NEUT, NLR, SAA, hs-CRP and SF in the survival group were lower than those in the death group, and LYM in the survival group was higher than that in the death group ($P < 0.05$); there was no significant difference in ESR and IL-6 between the two groups ($P > 0.05$). ESR [area under curve (AUC) = 0.602, 95%CI (0.477, 0.728)] and IL-6 [AUC = 0.431, 95%CI (0.308, 0.555)] have no predictive value for the prognosis of patients ($P > 0.05$), and the AUC of the prognosis of the remaining inflammatory indexes in descending order was: NLR [AUC = 0.866, 95%CI (0.752, 0.933)], hs-CRP [AUC = 0.832, 95%CI (0.742, 0.919)], SF [AUC = 0.826, 95%CI (0.745, 0.919)], LYM [AUC = 0.795, 95%CI (0.696, 0.893)], NEUT [AUC = 0.768, 95%CI (0.665, 0.870)], WBC [AUC = 0.699, 95%CI (0.585, 0.812)], SAA [AUC = 0.647, 95%CI (0.527, 0.767)] ($P < 0.05$). **Conclusion** NLR, hs-CRP, SF, LYM, NEUT, WBC and SAA have good predictive value for patients with COVID-19, and their predictive value decreases in turn. Combined detection and real-time monitoring of the above inflammatory indicators may have important clinical significance for the prognosis of patients with COVID-19.

【Key words】 Pneumonia, viral; Corona virus disease 2019; Inflammatory index; Neutrophil-lymphocyte count ratio; Hypersensitive C-reactive protein; Serum ferritin; Lymphocyte count; Neutrophil count; White blood cell count; Serum amyloid A; Prognosis; Forecasting

目前大家对于新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 的认识逐渐明晰, 但病毒在机体内的发病机制、患者恶化/死亡的具体原因、各脏器损伤的机制等仍然没有明确共识。美国约翰斯·霍普金斯大学发布的数据显示, 截至 2020-03-16, 全球 COVID-19 累计确诊病例超过 16 万例, 死亡超过 6 000 例, 部分国家病死率超过 10%^[1]。我国《新型冠状病毒感染肺炎诊疗方案 (试行第六版)》^[2] 显示, 新型冠状病毒感染以发热、干咳、乏力为主要表现; COVID-19 患者实验室检查的特征是发病早期外周血白细胞计数 (WBC) 处于参考范围或减少, 淋巴细胞计数 (LYM) 减少, 部分危重者可见肌钙蛋白增高; 多数患者 C 反应蛋白 (CRP) 和红细胞沉降率 (ESR) 升高, 外周血 LYM 进行性减少。但上述实验室指标是否能够预测患者预后目前尚无较大样本量的观察。因此, 本研究通过回顾性分析武汉市金银潭医院收治的 COVID-19 患者的炎性指标, 探求能够较好地预测患者预后的指标, 以提前预知患者病情, 增加临床关注度, 降低患者病死率。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性选取 2020 年 1—2 月武汉市金银潭医院收治的 COVID-19 死亡患者 42 例 (死亡组) 和好转出院患者 42 例 (存活组)。其中男 56 例, 女 28 例; 平均年龄 (66.5 ± 8.7) 岁。纳入标准: (1) 参照《新型冠状病毒感染肺炎诊疗方案 (试行第六版)》^[2], 符合 COVID-19 的诊断标准; (2) 诊断、转归、死亡时间、实验室相关指标等临床资料齐全且真实。排除标准: 入院后未行相关观察指标检测者。

1.2 研究方法 记录患者入院基本资料 (包括性别、年龄)、炎性指标 [包括 WBC、中性粒细胞计数 (NEUT)、LYM、中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值 (NLR)、ESR、血清淀粉样蛋白 A (SAA)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、血清铁蛋白 (SF) 和白介素 6 (IL-6)] 及转归 (包括死亡、好转出院) 情况。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件包进行统计学分析。计数资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用两独立样本 t 检验;

计数资料以相对数表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 绘制各炎性指标预测患者预后的受试者工作特征曲线 (ROC 曲线), 计算 ROC 曲线下面积 (AUC), 选择 Youden 指数最大的切点为最佳截断值, 计算其灵敏度、特异度; AUC 比较采用 Z 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基本资料比较 两组性别、年龄比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 1)。

表 1 两组基本资料比较
Table 1 Comparison of basic data between the two groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)
存活组	42	27/15	66.3 $\pm$ 12.1
死亡组	42	29/13	66.7 $\pm$ 12.5
$\chi^2 (t)$ 值		0.21	0.15 ^a
P 值		0.64	0.88

注: ^a 为 t 值

2.2 两组炎性指标比较 存活组 WBC、NEUT、NLR、SAA、hs-CRP、SF 低于死亡组, LYM 高于死亡组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组 ESR、IL-6 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 2)。

2.3 各炎性指标对患者预后的预测价值 ESR 和 IL-6 对患者预后没有预测价值 ($P > 0.05$), 余炎性指标预测患者预后的 AUC 从大到小依次为: NLR、hs-CRP、SF、LYM、NEUT、WBC、SAA ($P < 0.05$, 见表 3、图 1)。

3 讨论

目前全球 COVID-19 疫情不断进展, 患病率及病死率持续升高, 且临床尚未发现特效药, 确诊患者病情演变迅速, 因此找到能够较好预测患者预后的指标尤为重要。为此, 本研究通过回顾性分析武汉市金银潭医院收治的 COVID-19 患者的炎性指标, 以探求能够较好地预测患者转归的指标。

表2 两组炎症指标比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of inflammatory indexes between the two groups

组别	例数	WBC ($\times 10^9/L$)	NEUT ($\times 10^9/L$)	LYM ($\times 10^9/L$)	NLR	ESR (mm/1 h)	SAA (mg/L)	hs-CRP (mg/L)	SF ($\mu g/L$)	IL-6 (ng/L)
存活组	42	5.1 $\pm$ 2.0	3.4 $\pm$ 1.3	1.3 $\pm$ 1.0	3.4 $\pm$ 1.8	44 $\pm$ 25	155 $\pm$ 110	50 $\pm$ 53	655 $\pm$ 435	12.7 $\pm$ 6.5
死亡组	42	9.4 $\pm$ 3.3	8.5 $\pm$ 3.1	0.5 $\pm$ 0.2	20.7 $\pm$ 27.7	51 $\pm$ 22	223 $\pm$ 50	119 $\pm$ 46	1 370 $\pm$ 568	12.1 $\pm$ 7.2
t 值		7.27	9.74	4.93	4.04	1.52	12.98	40.47	41.62	0.17
P 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.13	<0.01	<0.01	<0.01	0.68

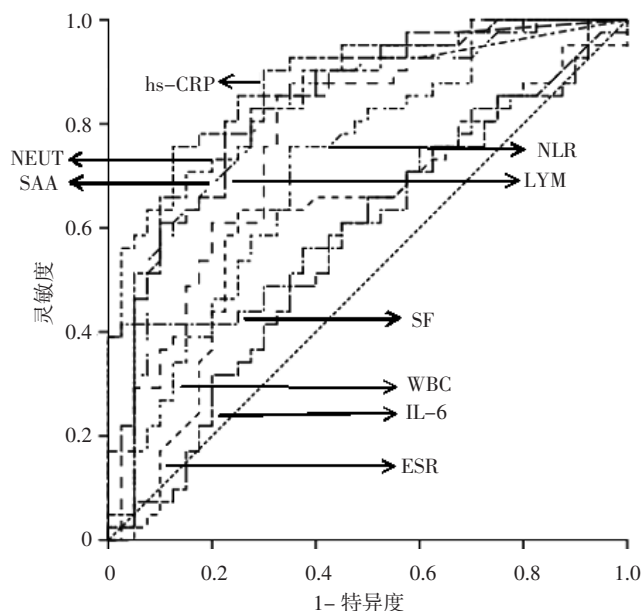
注: WBC= 白细胞计数, NEUT= 中性粒细胞计数, LYM= 淋巴细胞计数, NLR= 中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值, ESR= 红细胞沉降率, SAA= 血清淀粉样蛋白 A, hs-CRP= 超敏 C 反应蛋白, SF= 血清铁蛋白, IL-6= 白介素 6

表3 各炎症指标对患者预后的预测价值

Table 3 The prognostic value of various inflammatory indexes on patients' prognosis

炎症指标	AUC	95%CI	P 值	Youden 指数	最佳截断值	灵敏度	特异度
WBC	0.699	(0.585, 0.812)	0.02	0.405	7.7 $\times 10^9/L$	0.762	0.643
NEUT	0.768	(0.665, 0.870)	<0.01	0.524	6.1 $\times 10^9/L$	0.857	0.667
LYM	0.795	(0.696, 0.893)	<0.01	0.524	0.6 $\times 10^9/L$	0.881	0.643
NLR	0.866	(0.752, 0.933)	<0.01	0.643	6.1	0.762	0.881
ESR	0.602	(0.477, 0.728)	0.11	0.375	46.1 mm/1 h	0.619	0.756
SAA	0.647	(0.527, 0.767)	0.02	0.381	146.7 mg/L	0.405	0.976
hs-CRP	0.832	(0.742, 0.919)	<0.01	0.548	43.1 mg/L	0.619	0.929
SF	0.826	(0.745, 0.919)	<0.01	0.542	975.4 $\mu g/L$	0.810	0.732
IL-6	0.431	(0.308, 0.555)	0.28	0.167	9.5 ng/L	0.333	0.500

注: AUC= 曲线下面积



注: WBC= 白细胞计数, NEUT= 中性粒细胞计数, LYM= 淋巴细胞计数, NLR= 中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值, ESR= 红细胞沉降率, SAA= 血清淀粉样蛋白 A, hs-CRP= 超敏 C 反应蛋白, SF= 血清铁蛋白, IL-6= 白介素 6

图1 各炎症指标预测患者预后的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve of prognosis of patients predicted by inflammatory indexes

传统观点认为: 实验室炎症指标如 ESR、WBC 及中性粒细胞分数等, 因受外来因素影响较大, 在系统性感染早期诊断中, 灵敏度及特异度较差^[3]。淋巴细胞在冠状病毒如非典型冠状病毒肺炎及 COVID-19 等多种病毒感染性疾病的发病早期表现为轻度下降, 笔者推测此时病毒应该不会直接杀伤淋巴细胞, 但在病情危重患者的中后期, 不排除病毒对淋巴细胞造成直接损伤, 出现类似人类免疫缺陷病毒 (HIV) 将人体免疫系统最重要的 CD₄ T 淋巴细胞作为主要攻击目标, 导致 LYM 进行性减少, 使人体丧失免疫功能的效应。本研究结果显示, 存活组 WBC、NEUT 低于死亡组, LYM 高于死亡组, 其原因可能为死亡组患者病情重, 常合并细菌感染。WBC、NEUT、LYM 预测患者预后的 AUC 分别为 0.699、0.768、0.795, 提示其可以作为预测患者预后的指标。首都医科大学附属北京地坛医院针对 COVID-19 的研究认为, NLR 是患者发生重症的独立危险因素, NLR ≥ 3.13 的中老年人 (年龄 ≥ 50 岁) 重症化的比例为 50%^[4]。本研究结果显示, 存活组 NLR 低于死亡组; NLR 预测患者预后的 AUC 最大, 为 0.866, 最佳截断值为 6.1。淋巴细胞是免疫反应的核心, 是机体免疫应答功能的重要细胞成分。

SAA 是由肝脏产生的急性时相蛋白, 在细菌感染或病毒感染的急性期, SAA 在 8 h 内升高, 2 d 内可升高数百倍甚至上千倍, 而在感染的恢复期, SAA 则迅速下降^[5]。hs-CRP 是一种急性时相反应蛋白, 是一种用灵敏度更高的方法对低水平 CRP 的精确测定, 其可作为系统性炎症早期的诊断指标, 但 hs-CRP 只能反映炎症状态, 不能反映感染的严重程度^[6]。本研究结果显示, 存活组 SAA、hs-CRP 低于死亡组, 分析原因, 由于武汉市金银潭医院收治由其他医院确诊的转诊重症患者, 患者病程相对较长, 故存活组患者处于感染的恢复期, SAA 与 hs-CRP 下降, 但 SAA 与 hs-CRP 的升高可以贯穿死亡患者的整个过程。SAA 预测患者预后的 AUC 为 0.647, hs-CRP 预测患者预后的 AUC 为 0.832, 提示 SAA、hs-CRP 可以作为预测患者预后的指标。

SF 是体内含铁最丰富的蛋白, 在铁代谢中起重要作用, 临床常见于感染或非感染性炎症中; 病毒感染使细胞内铁蛋白的合成、释放加速而使 SF 升高。另外有研究发现, COVID-19 患者的脾脏受累严重, 考虑肝脾受损与铁蛋白运转能力降低有关^[7]。VANWAGNER 等^[8] 认为不论细菌或病毒感染, SF 均会有一定程度的升高, 而且临床中常能持续数周。本研究结果显示, 存活组 SF 低于死亡组, SF 预测患者预后

的 AUC 为 0.826, 提示 SF 可作为预测患者预后的指标。

研究显示, 感染性疾病的早期阶段, 受 Toll 样受体刺激的单核细胞、肿瘤坏死因子和巨噬细胞等可产生 IL-6, 且 IL-6 可早期预测疾病的预后^[9]。但本研究结果显示, 存活组与死亡组 IL-6 比较无差异; IL-6 对患者预后没有预测价值, 其原因可能是新型冠状病毒主要通过环加氧酶 2 (COX-2) 通路激活可溶性白介素 6 受体 (sIL-6R), 而没有产生 IL-6^[10], 也因此推测在宿主抗病毒反应中起主要作用的是 sIL-6R, 而非 IL-6。ESR 的影响因素众多, 缺乏特异性, 故临床常将 ESR 与其他诊断项目联合用于临床诊断和鉴别^[11]。本研究结果显示, 存活组与死亡组 ESR 比较无差异, ESR 对患者预后没有预测价值; 提示 ESR 不能作为预测患者预后的指标。

综上所述, NLR、hs-CRP、SF、LYM、NEUT、WBC、SAA 对 COVID-19 患者有一定的预测价值, 且其预测价值依次减小。而联合检测并实时监测上述炎症指标对于判断 COVID-19 患者预后可能具有重要的临床意义。但由于样本量的限制, 本研究未能进一步分层研究, 如相同性别、同一年龄段、病情分型相同的两组患者炎症指标比较是否存在统计学差异? 因此今后希望能够进行大样本量研究进一步证实本研究结果, 以减少上述不足带来的影响。

作者贡献: 宋辉进行文章的构思与设计; 柏涛进行研究的实施与可行性分析; 宋辉、柏涛进行数据收集; 石嘉恒进行数据整理、统计学处理; 杨金亮进行结果的分析与解释, 负责文章的质量控制及审校; 宋辉、杨金亮撰写论文, 进行论文的修订, 对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 新华网. 美国约翰斯·霍普金斯大学: 中国以外新冠肺炎确诊病例数超过中国国内 [EB/OL]. (2020-03-16) [2020-04-15]. http://www.xinhuanet.com/2020-03/16/c_1125719353.htm.
- [2] 国家卫生健康委办公厅. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第六版) [EB/OL]. (2020-02-18) [2020-04-15]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8ae4c2/files/b218cfb1bc54639af227f922bf6b817.pdf>.
- [3] 金伟民. C 反应蛋白、白细胞计数、中性粒细胞比率在感染性疾病中的诊断价值 [J]. 中国乡村医药, 2008, 15 (5): 56.
- [4] LIU J Y, LIU Y, XIANG P, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts severe illness patients with 2019 novel coronavirus in the early stage [EB/OL]. (2020-02-12) [2020-04-15]. <https://medrxiv.org/cgi/content/short/2020.02.10.20021584v1>.
- [5] 费凤英, 衣萍, 林见敏. 血清淀粉样蛋白 A 与 C 反应蛋白联合检测的临床应用价值 [J]. 检验医学, 2014, 29 (10): 1031-1033. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2014.10.011.
- FEI F Y, YI P, LIN J M. Clinical application significance of serum amyloid A and C-reactive protein combined determination [J]. Laboratory Medicine, 2014, 29 (10): 1031-1033. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2014.10.011.
- [6] 张新疆, 杨东. 降钙素原、高敏 C 反应蛋白和白介素 6 对导管相关血流感染早期诊断的价值 [J]. 中国感染控制杂志, 2015, 14 (9): 601-603, 610. DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2015.09.006.
- ZHANG X J, YANG D. Early diagnostic value of procalcitonin, high-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6 in catheter-related bloodstream infection [J]. Chinese Journal of Infection Control, 2015, 14 (9): 601-603, 610. DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2015.09.006.
- [7] 王燕, 付雪莹, 胡岚, 等. 血清铁蛋白、降钙素原和 C 反应蛋白在感染性疾病诊断中的临床意义 [J]. 中国医师杂志, 2018 (5): 661-663.
- WANG Y, FU X Y, HU L, et al. The diagnostic value of ferritin, procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) on infectious disease [J]. Journal of Chinese Physician, 2018 (5): 661-663.
- [8] VANWAGNER L B, GREEN R M. Elevated serum ferritin [J]. JAMA, 2014, 312 (7): 743-744. DOI: 10.1001/jama.2014.302.
- [9] 陈俞余, 熊建琼. 降钙素原、白介素-6 及淋巴细胞亚群对脓毒症病情严重程度及预后的评估价值 [J]. 中国医学前沿杂志 (电子版), 2017, 9 (2): 128-132. DOI: 10.12037/YXQY.2017.02-27.
- CHEN Y Y, XIONG J Q. The predictive value of procalcitonin and IL-6 levels on the severity degree and prognosis of Sepsis patients [J]. Chinese Journal of the Frontiers of Medical Science (Electronic Version), 2017, 9 (2): 128-132. DOI: 10.12037/YXQY.2017.02-27.
- [10] 王青. 可溶性白细胞介素 6 受体介导的 DNA 和 RNA 病毒天然免疫反应机制研究 [D]. 武汉: 武汉大学, 2013.
- WANG Q. Soluble interleukin (IL)-6 receptor mediated innate immune response to DNA and RNA viruses [D]. Wuhan: Wuhan University, 2013.
- [11] 叶青, 邝军. 血清降钙素原、C-反应蛋白和血沉联合检测在老年肺炎中的临床价值 [J]. 中华肺部疾病杂志 (电子版), 2011, 4 (6): 491-493.
- YE Q, KUANG J. Clinical value of serum procalcitonin, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in the elder patients with pneumonia [J]. Chinese Journal of Lung Diseases (Electronic Edition), 2011, 4 (6): 491-493.

(收稿日期: 2020-04-16; 修回日期: 2020-05-15)

(本文编辑: 崔丽红)