

## 外周血相关指标与 COVID-19 患者病情预后评估中的应用价值研究

聂立雄<sup>1</sup> 通讯作者 杨绪荣<sup>2</sup> 连豫苞<sup>3</sup> 江合亮<sup>4</sup> 李 丽<sup>5</sup>

1 将乐县总医院重症医学科 353300 2 将乐县总医院骨科神经科 353300

3 三明市第一医院感染科 353300 4 将乐县总医院消化内科 353300 5 将乐县总医院呼吸内分泌科 353300

**【摘要】目的** 评估 C-反应蛋白 (CRP)、白介素-6 (IL-6)、降钙素原 (PCT) 在新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 患者病情预后评估中的运用价值。**方法** 选取 2020 年 1 月-2020 年 2 月期间三明市第一医院及武汉市金银潭医院确诊新冠肺炎患者 37 例, 其中轻型组 8 例、普通组 22 例、重型组 5 例、危重型组 2 例, 同期将乐县总医院健康体检者 37 例为对照组, 分别检测所有组血清中 CRP、IL-6 及 PCT 水平, 同时分析各指标水平与病情严重程度相关性。**结果** 观察组 CRP、IL-6 及 PCT 水平均高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 轻型组、普通组、重型组、危重型组患者 CRP、IL-6、PCT 表达水平影响差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 随着 COVID-19 患者病情的加重, 其 CRP、IL-6、PCT 水平逐渐升高, 其中, PCT 波动幅度较小, 而 CRP、IL-6 波动较大。上述三种指标异常升高, 提示患者伴不良预后风险升高。

**【关键词】** CRP; IL-6; PCT; COVID-19**【中图分类号】** R575**【文献标识码】** A**【文章编号】** 1672-0415 (2020) 10-001-02**【基金项目】** 课题名称: 实验室检测对新型冠状病毒感染的肺炎患者预后价值研究, 编号: 2020-S-32

**【Abstract】 Objective** To evaluate the value of C-reactive protein (CRP), interleukin -6 (IL-6) and procalcitonin (PCT) in the prognosis of patients with COVID-19. **Methods** 37 patients novel coronavirus pneumonia were diagnosed in Sanming First Hospital and Wuhan Jinyintan hospital in January 2020.1-2020.2 including 8 cases in light group, 22 cases in general group, 5 cases in severe group, 2 cases in risk reconstitution, 37 cases of healthy examination in jiangle County General Hospital in the same period were control group, and CRP, IL 6 and PCT in all groups were detected respectively. At the same time, the correlation between the level of each index and the severity of the disease was analyzed. **Results** the levels of CRP, IL-6 and PCT in the observation group were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ); the expression levels of CRP, IL-6 and PCT in the mild group, the ordinary group, the severe group and the critical group were statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** With the aggravation of covid-19 patients, the levels of CRP, IL-6 and PCT increased gradually. Among them, the fluctuation range of PCT was small, while that of CRP and IL-6 was larger. The abnormal increase of the above three indicators indicates that the risk of patients with poor prognosis is increased.

**【Key words】** CRP; IL-6; PCT; covid-19

### 前言:

新型冠状病毒自 2019 年 12 月在湖北武汉发生多例不明原因肺炎患者, 受到了世界的关注, 目前新冠病毒在世界范围内蔓延, 病情严峻, 世界卫生组织 2020 年 1 月 12 日将此次疫情病毒命名为 2019-nCoV, 2019 新型冠状病毒<sup>[1,2]</sup>; COVID-19 的诊疗工作, 逐渐引起了人们的关注<sup>[3]</sup>。COVID-19 形成后, 由冠状病毒感染引发的复杂病理机制, 容易诱发患者的急性呼吸系统综合征, 随着病情的持续发展, 部分患者可能面临多器官衰竭的威胁<sup>[4]</sup>。合理评估 COVID-19 患者的病情、预后状况, 是保障其病情控制效果、抑制不良预后形成的关键所在。CRP、IL-6、PCT 均为常见炎症因子, 其水平变化与机体炎症反应密切相关。为确定上述三种炎症指标对病情预后评估的价值, 本研究针对 37 例 COVID-19 患者及 37 例受检者进行阐述:

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

选择三明市第一医院及武汉金银潭医院于 2020 年 1 月-2020 年 3 月收治的 37 例 COVID-19 患者纳入观察组, 其中, 轻型 8 例, 普通型 22 例, 重型 5 例, 危重型 2 例。另取将乐县总医院接受健康体检的 37 例体检者纳入对照组。观察组男/女=17:20; 年龄 (47.3±15.9) 岁。对照组男/女=18:19; 年龄 (48.0±14.4) 岁。差异不显著。

#### 1.2 方法

74 例受检者均接受 CRP、IL-6 及 PCT 检查: (1) 血样采集。采集受检者 5ml 空腹静脉血, 将受检者血样置于离心设备中, 按照 3000r/min 转速条件, 持续离心处理 10min, 制备血清样本。对照组受检者的样本采集工作按照常规流程完成; 采集观察组患者血样时, 严格执行院内感染防护原则。(2) 实验室检查。① CRP 检测。以 Qpad 金标数码分析仪开展 CRP 检测。方法选定免

疫比浊法。严格按照实验室检测要求, 处理质控品、校准品及试剂等。CRP 正常值参考范围: 0-10mg/L。② IL-6 检测。检测设备选定深圳金准生物有限公司提供。测定方法选择量子点免疫荧光层析法。按照试剂说明书、实验室检测要求, 规范完成血清标本的 IL-6 水平测定后, 依据 0-7pg/ml 这一正常值参考范围, 判断受检者的 IL-6 水平是否正常。③ PCT 检测。检测设备选用 maya-300 荧光免疫定量分析仪。受检者 PCT 指标的测定选用电化学发光双夹心法。如受检者的 PCT 水平符合 0-5ng/ml 范围, 提示该炎症指标正常; 如超出上述范围, 提示受检者伴 PCT 异常。

#### 1.3 统计学方法

以 SPSS24.0 软件统计。计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 统计方法选择 t 检验、方差分析。P < 0.05: 差异显著。

### 2 结果

#### 2.1 受检者 CRP、IL-6、PCT 水平差异

对照组 CRP (2.64±0.9) mg/L、IL-6 (3.03±0.67) pg/ml、PCT (0.05), 均低于观察组 ( $P < 0.05$ )。

表 1: 受检者三种炎症指标水平差异 [ $\bar{x} \pm s$ ]

| 组别  | 例数 | CRP (mg/L) | IL-6 (pg/ml) | PCT (ng/ml) |
|-----|----|------------|--------------|-------------|
| 对照组 | 37 | 2.64±0.9   | 3.03±0.67    | 0.05        |
| 观察组 | 37 | 9.05±7.73  | 53.75±59.58  | 0.11±0.12   |
| t   | -  | 3.52       | 4.08         | 3.02        |
| P   | -  | < 0.01     | < 0.01       | < 0.05      |

#### 2.2 COVID-19 患者的炎症指标水平

轻型患者 CRP 水平为 (5.04±0.53) mg/L, 普通型 CRP 水平为 (8.42±8.15) mg/L, 重型患者 CRP 水平为 (11.59±2.91) mg/L, 危重型患者 CRP 水平为 (25.67±7.74) mg/L。四组患者在 CRP 表达水平影响差异具有统计学意义 ( $F=5.55$   $P=0.003$ )。

轻型患者 IL-6 水平为 (7.58±0.47) pg/ml, 普通型

IL-6 水平为  $(33.74 \pm 16.63)$  pg/ml, 重型患者 IL-6 水平为  $(125.52 \pm 6.66)$  pg/ml, 危重型患者 IL-6 水平为  $(184.94 \pm 9.08)$  pg/ml。四组患者在 IL-6 表达水平影响差异具有统计学意义 ( $F=197.27$   $P < 0.001$ )。

轻型患者 PCT 水平为  $(0.054 \pm 0.007)$  ng/ml, 普通型 PCT 水平为  $(0.071 \pm 0.03)$  ng/ml, 重型患者 PCT 水平为  $(0.20 \pm 0.09)$  ng/ml, 危重型患者 PCT 水平为  $(0.55 \pm 0.007)$  ng/ml。四组患者在 PCT 表达水平影响差异具有统计学意义 ( $F=99.63$   $P < 0.001$ )。

COVID-19 患者的 CRP、IL-6 及 PCT 表达水平, 随着病情加重逐渐升高, IL-6 的变化幅度最大。

表 2: COVID-19 患者的炎症指标水平 [ $\bar{x} \pm s$ ]

| 病情严重程度 | 例数 | CRP (mg/L)       | IL-6 (pg/ml)      | PCT (ng/ml)       |
|--------|----|------------------|-------------------|-------------------|
| 轻型     | 8  | $5.04 \pm 0.53$  | $7.58 \pm 0.47$   | $0.054 \pm 0.007$ |
| 普通型    | 22 | $8.42 \pm 8.15$  | $33.74 \pm 16.63$ | $0.071 \pm 0.03$  |
| 重型     | 5  | $11.59 \pm 2.91$ | $125.52 \pm 6.66$ | $0.20 \pm 0.09$   |
| 危重型    | 2  | $25.67 \pm 7.74$ | $184.94 \pm 9.08$ | $0.55 \pm 0.007$  |
| F      | -  | 5.55             | 197.27            | 99.63             |
| P      | -  | 0.003            | < 0.001           | < 0.001           |

### 3 讨论

2019-nCoV 属于冠状病毒, 与 SARS 病毒有着冥想的区别, 早期武汉的 2019-nCoV 感染报道与华南海鲜市场暴露有关, 对发病的流行病学研究分析确定 2019-nCoV 可以人传人。呼吸道飞沫是主要的传播途径, 对相对封闭的环境下高浓度暴露的气溶胶也存在传播可能<sup>[5]</sup>。本病的临床表现以发热、乏力、呼吸道症状为主, 也伴随着消化道症状, 严重者还会造成呼吸窘迫综合征和多器官衰竭发生。

COVID-19 在初期症状特征、潜伏期时长、病情发展特征等方面的特征, 对临床诊疗管理工作提出了较高的要求<sup>[6]</sup>。依据既往经验, COVID-19 病情预后评估工作面临的困难主要体现在: (1) 诊疗经验不足。临床 COVID-19 诊疗经验的缺乏, 增加了这类患者病情及预后评估的复杂性<sup>[7]</sup>。(2) 缺乏可靠评价指标。虽然目前我国 COVID-19 的治疗及防控工作已经取得良好成果, 但在病情预后评估方面, 尚未确立统一的评价指标。

CRP 属于一类炎症标志物。这种急性时相反应蛋白质的代谢特征为: 通常情况下, 机体 CRP 表达极少。当因微生物感染、损伤形成等因素影响时, 机体在炎症反应刺激下, 大量向外释放 CRP。在高浓度 CRP 环境下, 部分 CRP 转移至血液中, 为血清 CRP 检测提供基础。根据既往诊断经验, 感染患者的感染类型, 与 CRP 表达特征存在一定关联。虽然病毒感染、细菌感染均可诱发 CRP 的高表达, 但相对于前者而言, 伴细菌感染患者的 CRP 高表达现象更加明显。

IL-6 则与 CRP 类似, 也属于炎症指标。在炎症反应环境中, 机体 IL-6 的代谢特征为: 炎症反应形成时, IL-6 可于 1h 内由低表达转为高表达, 并于炎症反应发生 2h 左右达到峰值状态。通常情况下, 机体炎症反应过程较为复杂, 感染形成后, 可引发多种炎症指标水平的改变。在 COVID-19 患者中, 新型冠状病毒引发的病毒感染, 可对患者形成异常刺激, 刺激机体 IL-6 高表达, 进而为临床诊断、病情评估提供一定参照<sup>[8]</sup>。

PCT 由上皮细胞和巨噬细胞分泌, 是一种具有多种生物学功能的促炎细胞因子。正常生理条件下, PCT 以甲状腺 C 细胞为主要来源, 此时, PCT 呈稳定低表达特征; 而当出现感染时, 多种组织来源细胞均可向外释放 PCT, 引发 PCT 高表达。研究证实, PCT 可以趋化并促进炎症因子的释放。在炎症的急性期分泌过多会损害正常细胞和组织, 导致肺部损伤和 MODS。在 COVID-19 中, PCT 可以激活中性粒细胞, 刺激主要因子的分泌并增加细胞因子级联反应的触发成分, 并在炎症过程中参与淋巴细胞, 单核细胞和中性粒细胞的粘附和浸润<sup>[9, 10]</sup>。与 CRP 类似, PCT 在感染条件下的表达, 也与感染患者的病原微生物类型密切相关。与细菌感染相比, 病毒感染引发的 PCT 水平变化幅度较小。在 COVID-19 的

病情评估中, PCT 检测的应用原理为: 冠状病毒感染形成后 4h 内, 机体 PCT 表达状况可出现明显改变。

为确定上述三类炎症指标在 COVID-19 病情预后评价中的价值, 本研究以 74 例受检者为研究对象展开研究, 结果提示:

(1) COVID-19 患者伴明显 CRP、IL-6 高表达特征。本研究中观察组 CRP  $(9.05 \pm 7.73)$  mg/L、IL-6 水平  $(53.75 \pm 59.58)$  pg/ml 及 PCT  $(0.11 \pm 0.12)$  ng/ml, 均高于对照组 ( $P < 0.05$ )。上述数据提示新型冠状病毒引发的病毒感染, 可导致机体处于炎症刺激状态。(2) COVID-19 患者的 CRP、IL-6 及 PCT 水平与其病情严重程度密切相关。37 例 COVID-19 患者中, 危重型、重型患者的三种炎症指标均呈异常高表达状态, 且随着 COVID-19 患者病情的加重, 其 CRP、IL-6、PCT 水平逐渐升高。形成上述差异的原因可能为: COVID-19 患者的感染机制通常呈进展性特征。随着 COVID-19 病程的延长, 患者免疫功能逐渐下降, 当患者发展至重型、危重型阶段时, 容易在低免疫功能的影响下, 由单纯病毒感染转化为病毒感染继发细菌感染<sup>[11]</sup>。此时, COVID-19 患者炎症刺激反应的加剧, 可造成相关炎症指标水平的异常改变。此外, 通过 COVID-19 患者炎症指标水平的分析可发现: IL-6 高表达现象更加明显, 而 CRP、PCT 表达水平的波动幅度相对较低。原因在于: ①敏感性。与其他两种炎症指标相比, IL-6 这一非特异性指标对新冠病毒感染机制更加敏感。新冠病毒感染初期, 机体即可出现 IL-6 表达异常 (这一变化甚至早于 COVID-19 的一系列症状)。②调控作用。IL-6 对 PCT、CRP 具有一定调控作用。当 COVID-19 患者在新病毒感染引发的炎症刺激下出现 IL-6 异常升高时, 高浓度 IL-6 环境, 可诱导机体持续向外排放 PCT, 并刺激肝脏大量释放 CRP。鉴于 IL-6 的多种调控作用, 该指标的水平波动较另外两种炎症指标更加明显。

综上所述, CRP、IL-6、PCT 与 COVID-19 病情变化密切相关, 可运用 CRP、IL-6 及 PCT 连续检测, 动态评估 COVID-19 患者的预后状况。

### 参考文献

- [1]Thammathiwat T, Tungsanga S, Tiankanon K, Torvorapanit P, Chumpangern W, Udomkarnjananun S, et al. A Case of Successful Treatment of Severe COVID-19 Pneumonia with Favipiravir and Tocilizumab in Post-kidney Transplant Recipient[J]. Transplant infectious disease. 2020:e13388.
- [2]Damiot A, Pinto AJ, Turner JE, Gualano B. Immunological Implications of Physical Inactivity among Older Adults during the COVID-19 Pandemic[J]. Gerontology. 2020:1-8.
- [3]胡艳, 岑章建, 周中力, 等. 信阳市新型冠状病毒肺炎流行病学特征分析[J]. 河南预防医学杂志, 2020, 31(07):481-483.
- [4]曾文真, 刘彬, 金宇, 等. 永州市 44 例新型冠状病毒肺炎患者临床特征分析[J]. 海南医学院学报, 2020, 26(13):967-971.
- [5]Liao Z, Rivin Del Campo E, Salem A, Pang Q, Liu H, Lopez Guerra JL. Optimizing lung cancer radiation treatment worldwide in COVID-19 outbreak[J]. Lung cancer. 2020;146:230-235.
- [6]韩丹, 郑嵘灵, 邓泽润, 等. 疑似新冠肺炎患者临床与流行病学特征分析[J]. 新疆医科大学学报, 2020, 43(04):382-385.
- [7]高亭, 徐仰玲, 何小鹏, 等. 40 例新型冠状病毒肺炎的流行病学及临床特征分析[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2020, 19(02):148-153.
- [8]王小军, 高婧, 王小博, 等. 甘肃省新型冠状病毒肺炎病例的临床及流行病学特征[J]. 中国感染控制杂志, 2020, 19(03):223-226.
- [9]Erener S. Diabetes, Infection Risk And Covid-19[J]. Molecular metabolism. 2020:101044.
- [10]Yeleswaram S, Smith P, Burn T, Covington M, Juvekar A, Li Y, et al. Inhibition of cytokine signaling by ruxolitinib and implications for COVID-19 treatment[J]. Clinical immunology. 2020:108517.
- [11]张岩, 李文贵, 高万军, 等. 成人新型冠状病毒肺炎胸部薄层 CT 图像特征分析[J]. 山东医药, 2020, 60(07):86-89.