

部分感染指标在新型冠状病毒感染病情评估中的应用

张文钦 陈云浩 周宪伟 任更朴

作者单位: 252600 山东聊城, 聊城市第二人民医院检验科

通信作者: 张文钦, Email: 857873784@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2023.01.020

【摘要】 目的 探讨新型冠状病毒感染(新冠感染)患者的部分感染指标与病情严重程度的相关性,旨在早期识别新冠感染重症患者。**方法** 选择 2022 年 12 月—2023 年 1 月聊城市第二人民医院收治的 96 例新冠感染患者作为研究对象,其中 56 例为重症,40 例为非重症。使用血液分析仪,采用流式细胞术测定所有入选患者的白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NEU)及中性粒细胞比例(NEU%),使用特定蛋白即时检测分析仪,采用胶乳增强免疫比浊法检测 C-反应蛋白(CRP),使用全自动生化分析仪,采用神经氨酸酶法检测血清唾液酸(SA)。收集检测结果数据并进行统计学分析,比较不同病情严重程度新冠感染患者上述指标水平的差异。绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)并计算 ROC 曲线下面积(AUC),评估各指标诊断新冠感染重症的效能。**结果** 新冠感染重症患者的 WBC、NEU、NEU%、CRP 及 SA 水平均明显高于非重症患者[WBC($\times 10^9/L$): 8.61 ± 4.02 比 6.86 ± 3.35 , NEU($\times 10^9/L$): 7.29 ± 3.82 比 5.24 ± 3.06 , NEU%: $(83.05 \pm 12.40)\%$ 比 $(74.35 \pm 11.95)\%$, CRP(mg/L): 141.21 ± 71.02 比 28.16 ± 19.00 , SA(mg/L): 951.38 ± 142.74 比 726.80 ± 135.60 , 均 $P < 0.05$]。WBC 的 AUC、敏感度、特异度分别为 0.646、60.7%、67.5%, NEU 的 AUC、敏感度、特异度分别为 0.683、67.9%、65.0%, NEU% 的 AUC、敏感度、特异度分别为 0.732、66.1%、70.0%, CRP 的 AUC、敏感度、特异度分别为 0.947、87.5%、90.0%, SA 的 AUC、敏感度、特异度分别为 0.877、92.9%、72.5%, 其中 SA、CRP 的诊断效率明显高于 WBC、NEU、NEU%。**结论** WBC、NEU、NEU%、CRP 及 SA 水平变化对新冠感染患者病情严重程度的判断具有重要参考意义。

【关键词】 新型冠状病毒感染; 白细胞计数; 中性粒细胞; C-反应蛋白; 血清唾液酸

Application of some infection indicators in assessment of novel coronavirus infection

Zhang Wenqin, Chen Yunhao, Zhou Xianwei, Ren Gengpu. Department of Clinical Laboratory, the Second People's Hospital of Liaocheng, Liaocheng 252600, Shandong, China

Corresponding author: Zhang Wenqin, Email: 857873784@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the correlation between some infection indicators in patients with coronavirus infection and the severity of disease, in order to identify severe patients with coronavirus infection early. **Methods** The 96 patients with coronavirus infection admitted to the Second People's Hospital of Liaocheng from December 2022 to January 2023 were selected as research objects, and among them 56 patients were severe cases and 40 patients were non severe cases. The white blood cell count (WBC), neutrophil count (NEU) and neutrophil proportion (NEU%) of all patients were measured by flow cytometry, using a blood cell analyzer. The latex enhanced immune turbidimetry and specific protein real-time detection analyzer were used to detect C-reactive protein (CRP) and the neuraminidase method and automated biochemical analyzer were used to detect serum sialic acid (SA). The detection results were collected and statistically analyzed to compare the differences of the above indicators in patients with coronavirus infection of different severities. The receiver operator characteristic (ROC) curve was drawn and the area under ROC curve (AUC) was calculated to evaluate the efficacy of each index in diagnosis of severe coronavirus infection. **Results** The levels of WBC, NEU, NEU%, CRP and SA in severe patients with coronavirus infection were significantly higher than those in non severe patients with coronavirus infection [WBC($\times 10^9/L$): 8.61 ± 4.02 vs. 6.86 ± 3.35 , NEU($\times 10^9/L$): 7.29 ± 3.82 vs. 5.24 ± 3.06 , NEU%: $(83.05 \pm 12.40)\%$ vs. $(74.35 \pm 11.95)\%$, CRP (mg/L): 141.21 ± 71.02 vs. 28.16 ± 19.00 , SA (mg/L): 951.38 ± 142.74 vs. 726.80 ± 135.60 , all $P < 0.05$]. The AUC, sensitivity and specificity of WBC were 0.646, 60.7% and 67.5%, the AUC, sensitivity and specificity of NEU were 0.683, 67.9% and 65.0%, the AUC, sensitivity and specificity of NEU% were 0.732, 66.1% and 70.0%, the AUC, sensitivity and specificity of CRP

were 0.947, 87.5% and 90.0%, and the AUC, sensitivity and specificity of SA were 0.877, 92.9% and 72.5%, respectively. The diagnostic efficiencies of CRP and SA were significantly higher than those of WBC, NEU and NEU%. **Conclusion** The changes of WBC, NEU, NEU%, CRP and SA have important reference significance for judging the severity of coronavirus infection patients.

【Key words】 Novel coronavirus infection; White blood cell count; Neutrophil; C-reactive protein; Serum sialic acid

新型冠状病毒感染(新冠感染)由新型冠状病毒引起,从 2019 年底开始,在全球多个国家和地区蔓延。2020 年 2 月 11 日,国际病毒分类委员会冠状病毒研究小组(Coronavirus Study Group, CSG)正式将该病毒命名为严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)^[1-2]。SARS-CoV-2 在潜伏期即有传染性,且传染性较强,主要由呼吸道飞沫和密切接触进行传播,人群普遍易感^[3-4],并且对于感染过的人群仍然具有感染的风险^[5-6]。随着国家卫生健康委相关疫情防控措施的改变,各省市也迎来了新冠感染患者数的迅速上升,新冠感染重症与非重症患者均有所增加。重症患者可出现低氧血症、呼吸困难等,严重者可迅速进展为急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)、休克及多器官功能衰竭(multiple organ failure, MOF),甚至死亡^[7-9],应积极治疗同时预防继发感染。

《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)》^[3]中推荐新冠感染患者一般需进行的实验室检查包括血常规和 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)检测。目前临床对感染的监测常用的血液指标包括白细胞及其分类计数和 CRP 等^[10-11]。CRP 是存在于人体血清中能与肺炎链球菌细胞壁中 C 多糖结合的蛋白质,由肝脏合成,为一种急性时相反应蛋白,是临床常用的炎症感染标志物。

血清唾液酸(sialic acid, SA)是一种神经氨酸的乙酰化衍生物,也是细胞膜中糖蛋白的重要组成部分。SA 的生物学功能主要分为三类:① 本身能被识别的受体作用,② 细胞之间的信息传递作用,③ 通过减弱或阻止细胞及分子对其特异性识别部位的接触所引起的掩蔽作用。SA 主要参与和调节炎症及免疫反应中细胞间的黏附过程以及调控细胞生命周期等^[12-13]。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择 2022 年 12 月—2023 年 1 月聊城市第二人民医院收治的 96 例新冠感染患者作为研究对象,其中重症患者 56 例,非重症患者 40 例。

1.1.1 纳入标准 ① SARS-CoV-2 核酸检测报告为阳性;② CT 检查结果均符合新冠感染导致肺炎的影像学特征改变。

1.1.2 排除标准 ① 已明确诊断为肿瘤、白血病等恶性疾病患者;② 合并慢性肺部疾病、慢性肾脏疾病、自身免疫性疾病等的患者。

1.1.3 伦理学 本研究符合医学伦理学标准,并经本院伦理审批(审批号:2022-50),所有检测均获得过患者或家属的知情同意。

1.2 检测方法 根据《全国临床检验操作规程》^[14]要求,对所有受检者进行采样,并进行样本预处理。白细胞计数(white blood cell count, WBC)、中性粒细胞计数(neutrophil count, NEU)、中性粒细胞比例(neutrophil ratio, NEU%)检测所用仪器为希森美康 XN-1000 血液分析仪,购自日本希森美康株式会社,所用试剂均为原装试剂;CRP 测定采用胶乳增强免疫比浊法,所用仪器为 Ottoman-1000 特定蛋白即时检测分析仪,购自上海奥普生物医药有限公司,试剂盒为原装试剂;血清 SA 测定采用神经氨酸苷酶法,所用仪器为 AU 5800 全自动生化分析仪,购自贝克曼库尔特商贸(中国)有限公司,试剂盒由青岛贝美生物技术有限公司提供。以上项目检测均严格按照标准操作规程进行操作。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件对数据进行处理。计量资料符合正态分布,以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验。绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线)并计算 ROC 曲线下面积(area under ROC curve, AUC),评估各项指标对重症新冠感染的诊断效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 新冠感染重症和非重症患者的性别、年龄等一般资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),有可比性。见表 1。

2.2 新冠感染重症患者部分感染指标水平比较 新冠感染重症患者的 WBC、NEU、NEU%、CRP、SA 水平分别为 $(8.61 \pm 4.02) \times 10^9/L$ 、 $(7.29 \pm 3.82) \times 10^9/L$ 、

(83.05 ± 12.40)%、(141.21 ± 71.02) mg/L、(951.38 ± 142.74) mg/L；新冠感染非重症患者的上述指标水平分别为(6.86 ± 3.35) × 10⁹/L、(5.24 ± 3.06) × 10⁹/L、(74.35 ± 11.95)%、(28.16 ± 19.00) mg/L、(726.80 ± 135.60) mg/L。新冠感染重症患者的各项感染指标均明显高于非重症患者,差异均有统计学意义(均 P < 0.05)。见表 2。

表 1 重症与非重症新型冠状病毒感染患者的一般资料比较

组别	例数(例)	性别(例)		年龄(岁)	
		男性	女性	范围	均数($\bar{x} \pm s$)
重症患者	56	31	25	42 ~ 90	71.95 ± 13.18
非重症患者	40	13	27	34 ~ 96	72.00 ± 13.12

表 2 新型冠状病毒感染重症与非重症患者部分感染指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	WBC($\times 10^9/L$)	NEU($\times 10^9/L$)	NEU%(%)
重症患者	56	8.61 ± 4.02	7.29 ± 3.82	83.05 ± 12.40
非重症患者	40	6.86 ± 3.35	5.24 ± 3.06	74.35 ± 11.95
t 值		2.322	2.908	3.461
P 值		0.022	0.005	0.001

组别	例数(例)	CRP(mg/L)	SA(mg/L)
重症患者	56	141.21 ± 71.02	951.38 ± 142.74
非重症患者	40	28.16 ± 29.00	726.80 ± 135.60
t 值		10.726	7.826
P 值		0.000	0.000

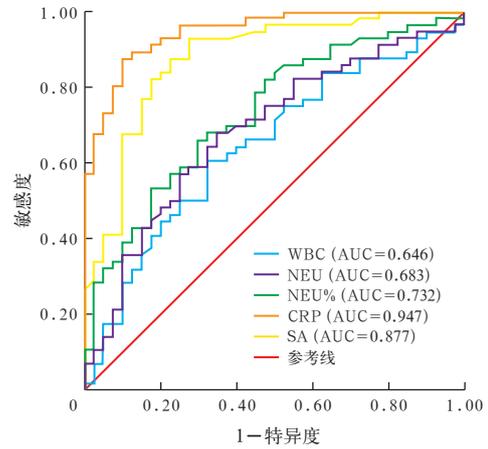
注:WBC 为白细胞计数,NEU 为中性粒细胞计数,NEU% 为中性粒细胞比例,CRP 为 C-反应蛋白,SA 为唾液酸

2.3 部分感染指标对新冠感染重症患者的诊断效能 绘制 ROC 曲线对诊断效能进行分析,结果显示,CRP 的特异度和 AUC 分别为 90.0% 和 0.947,均明显高于 WBC、NEU、NEU%、SA;而 SA 的敏感度和准确度分别为 92.9% 和 80.2%,均明显高于 WBC、NEU、NEU%、CRP。见表 3,图 1。

表 3 部分感染指标对新型冠状病毒感染重症患者的诊断效能

指标	敏感度(%)	特异度(%)	准确度(%)	截断值	AUC	95%CI	P 值
WBC	60.7	67.5	54.2	7.52	0.646	0.534 ~ 0.757	0.015
NEU	67.9	65.0	60.4	5.52	0.683	0.575 ~ 0.791	0.002
NEU%	66.1	70.0	67.7	81.80	0.732	0.632 ~ 0.832	0.000
CRP	87.5	90.0	75.0	67.28	0.947	0.907 ~ 0.988	0.000
SA	92.9	72.5	80.2	767.50	0.877	0.804 ~ 0.949	0.000

注:WBC 为白细胞计数,NEU 为中性粒细胞计数,NEU% 为中性粒细胞比例,CRP 为 C-反应蛋白,SA 为唾液酸,AUC 为受试者工作特征曲线下面积,95%CI 为 95% 可信区间



注:WBC 为白细胞计数,NEU 为中性粒细胞计数,NEU% 为中性粒细胞比例,CRP 为 C-反应蛋白,SA 为唾液酸,ROC 为受试者工作特征曲线,AUC 为 ROC 曲线下面积

图 1 部分感染指标对诊断新型冠状病毒感染重症患者的 ROC 曲线

3 讨论

SARS-CoV-2 是一种新型 RNA 冠状病毒,与严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS)高度同源。在新冠感染疫情早期,SARS-CoV-2 的致病力较强,大部分感染者有肺炎表现。2023 年 1 月国家卫生健康委对新冠感染恢复“乙类乙管”措施,大部分患者的临床表现主要为咳嗽、发热、咽痛、咽干等,仅有少数感染者进展为肺炎^[15]。因此,对新冠感染重症患者的预警和判断更为重要。新冠感染患者在重症化的过程中,炎症风暴具有重要作用^[16]。

白细胞及其分类计数是目前临床上常见用于监测感染的一组血液指标,但该类指标的特异性通常不高,且容易受到患者感染部位、组织损伤等因素的影响^[17]。CRP 作为一种急性时相反应蛋白,在正常人群的血浆中含量极少,而在发生感染及炎症的初期,该指标十分敏感且相对稳定,不受放疗、化疗等治疗措施的影响。CRP 能够调动补体及免疫细胞,清除人体内的病原体及受损细胞,其水平与感染和损伤的严重程度呈正相关^[18]。

SA 目前作为一种非特异性的肿瘤标志物应用于临床,但以往有较多研究表明,SA 可在心血管疾病以及炎症性疾病等的辅助诊断和病情进展监测中发挥一定作用^[19-20]。本研究结果显示,在新冠感染患者中,WBC 及 NEU 水平升高不明显,但重症患者的 WBC 及 NEU 水平较非重症患者高,且差异均有统计学意义。重症患者中 NEU%、CRP 及 SA 水平较

非重症患者升高,两组间比较差异均有统计学意义。根据 ROC 曲线分析结果,WBC 的 AUC、特异度、敏感度分别为 0.646、67.5%、60.7%,NEU 的 AUC、特异度、敏感度分别为 0.683、65.0%、67.9%,NEU% 的 AUC、特异度、敏感度分别为 0.732、70.0%、66.1%,CRP 的 AUC、特异度、敏感度分别为 0.947、90.0%、87.5%,SA 的 AUC、特异度、敏感度分别为 0.877、72.5%、92.9%。其中 CRP、SA 的诊断效率明显高于 WBC、NEU、NEU%。究其原因可能为非重症患者向重症患者转化的过程中发生炎症风暴,而在炎症早期,CRP 和 SA 可作为急性时相反应的指标^[21-22],上述指标的敏感度远高于白细胞及其分类计数,但 CRP 与 SA 作为炎症指标时哪个更有优势尚需进一步研究。

综上所述,WBC、NEU、NEU%、CRP 及 SA 水平检测可以作为临床新冠感染患者病情严重程度的评估指标,尤其应注意监测 CRP 与 SA 的水平,二者在重症患者中的升高程度更为明显。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- 里进,叶光明,陈良君,等.新型冠状病毒核酸检测假阴性结果原因分析及对策[J].中华检验医学杂志,2020,43(3):221-225. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1009-9158.2020.03.005.
- 王迎春,孔延亮,蔚文祥,等.家庭聚集性新型冠状病毒肺炎患者初次就诊临床检验与 CT 特征分析[J].陕西医学杂志,2020,49(4):392-396. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2020.04.002.
- 国家卫生健康委员会.新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)[J].国际流行病学传染病学杂志,2022,49(2):73-80. DOI: 10.3760/ema.j.cn331340-20220325-00065.
- 王晟,李霄,杨怡.新型冠状病毒肺炎疫情期间检验科整体应对措施探讨[J].实用检验医师杂志,2020,12(2):120-122. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2020.02.017.
- 穆雪纯,王凌航.新型冠状病毒再感染的研究进展[J].中华医学杂志,2022,102(40):3229-3232. DOI: 10.3760/ema.j.cn112137-20220709-01517.
- 龙秋月,郑雅莉,高占成.新型冠状病毒再感染病例临床特点汇总分析[J].中华结核和呼吸杂志,2021,44(9):793-799. DOI: 10.3760/ema.j.cn112147-20210202-00093.
- 于格,黄河,邓海燕,等.淋巴细胞计数对新型冠状病毒肺炎的诊断价值[J].广东医学,2020,41(8):776-780. DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.20200817.
- 杨欣颖,缪从良,晋梦迪,等.2019 年新型冠状病毒肺炎的临床研究现状与进展[J].中国中西医结合急救杂志,2020,27(2):247-249. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.02.033.
- 魏家豪,王自栋,阎锡新.新型冠状病毒病原学特点和诊断方法的进展[J].国际呼吸杂志,2021,41(8):577-582. DOI: 10.3760/ema.j.cn131368-20200701-00567.
- LINDSTROM J, NORDEMAN L, HAGSTROM B. What a difference a CRP makes. A prospective observational study on how point-of-care C-reactive protein testing influences antibiotic prescription for respiratory tract infections in Swedish primary health care [J]. Scand J Prim Health Care, 2015, 33(4): 275-282. DOI: 10.3109/02813432.2015.1114348.
- YEBOYO H, MEDHANYIE A A, SPIGT M, et al. C-reactive protein point-of-care testing and antibiotic prescribing for acute respiratory tract infections in rural primary health centres of North Ethiopia: a cross-sectional study [J]. NPJ Prim Care Respir Med, 2016, 26: 15076. DOI: 10.1038/nppjperm.2015.76.
- MOON J M, ARONOFF D M, CAPRA J A, et al. Examination of signatures of recent positive selection on genes involved in human sialic acid biology [J]. G3 (Bethesda), 2018, 8(4): 1315-1325. DOI: 10.1534/g3.118.200035.
- 程铖,高春芳.唾液酸的生物学意义及其在肝病中的研究进展[J].检验医学,2013,28(4):333-336. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2013.04.021.
- 尚红,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M].4版.北京:人民卫生出版社,2015.
- 中华人民共和国国家卫生健康委员会.新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第十版)[EB/OL].(2023-01-06)[2023-01-10].<http://www.nhc.gov.cn/ylyjs/pqt/202301/32de5b2ff9bf4eaa88e75bdf7223a65a/files/02ec13aadff048ffae227593a6363ee8.pdf>.
- 刘晓瑜,韩明锋,张健,等.新型冠状病毒肺炎检验指标在病情评估中的应用[J].蚌埠医学院学报,2020,45(6):711-713. DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.06.004.
- 中国医药教育协会感染疾病专业委员会.感染相关生物标志物临床意义解读专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2017,40(4):243-257. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1001-0939.2017.04.002.
- 刘南.血清唾液酸联合 C 反应蛋白测定在白血病化疗后粒缺期并感染中的临床意义[J].泰山医学院学报,2017,38(7):750-751. DOI: 10.3969/j.issn.1004-7115.2017.07.010.
- LI J H, ZHANG T, WANG P, et al. The relationship between serum sialic acid and high-sensitivity C-reactive protein with prehypertension [J]. Med Sci Monit, 2014, 20: 551-555. DOI: 10.12659/MSM.890314.
- RATHOD S, SHORI T, SARDA T S, et al. Comparative analysis of salivary sialic acid levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic periodontitis patients: a biochemical study [J]. Indian J Dent Res, 2018, 29(1): 22-25. DOI: 10.4103/ijdr.IJDR_106_16.
- 苏艳,徐守伟,张炳昌,等.呼吸道感染患儿血清唾液酸水平变化及其临床意义[J].山东医药,2018,58(44):70-72. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2018.44.020.
- 唐劲松,宣春,林景涛,等.C-反应蛋白、白介素-6及降钙素原检测在新冠肺炎中的临床意义[J].实用医学杂志,2020,36(7):839-841. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2020.07.002.

(收稿日期:2023-02-15)

(本文编辑:邵文)