

早期炎症指标与新型冠状病毒肺炎严重程度的相关性研究

李勇¹ 林素涵¹ 周月影² 潘景业³ 陈玉熹¹

¹温州市中心医院急诊科,浙江温州 325000; ²温州市中心医院感染科,浙江温州 325000;

³温州医科大学附属第一医院重症监护室,浙江温州 325000

通信作者:陈玉熹, Email: 18267739218@163.com

【摘要】 **目的** 探讨早期炎症指标与新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)严重程度的相关性。**方法** 采用回顾性研究方法,选择2020年1月17日至2月14日温州市中心医院收治的新冠肺炎患者。收集患者一般情况、入院前胸部CT、入院24 h内首次实验室参数及胸部CT。随访至患者首次发病后30 d,将出现呼吸困难或肺部影像学显示24~48 h内病灶进展超过50%(符合重型分型标准)作为研究终点。根据研究终点,将患者分为轻型/普通型组和重型/危重型组,比较两组患者一般资料、炎症指标的差异;采用Logistic回归分析炎症指标与新冠肺炎严重程度的相关性;并绘制受试者工作特征曲线(ROC曲线),评价早期炎症指标对新冠肺炎患者发展至重型/危重型器官功能损伤的预测价值。**结果** 共纳入140例新冠肺炎患者,男性74例,女性66例;平均年龄(45±14)岁;轻型6例(4.3%),普通型107例(76.4%),重型22例(15.7%),危重型5例(3.6%)。轻型/普通型组与重型/危重型组间年龄(岁:43±13比57±13)、合并1种慢性疾病患者比例(17.7%比55.6%)、C-反应蛋白[CRP(mg/L):7.3(2.3, 21.0)比40.1(18.8, 62.6)]、淋巴细胞计数[LYM($\times 10^9/L$):1.3(1.0, 1.8)比0.8(0.7, 1.1)]、中性粒细胞/淋巴细胞比值[NLR:2.1(1.6, 3.0)比3.1(2.2, 8.8)]和预测病毒性肺炎死亡风险模型评分[MuLBSTA评分(分):5.0(3.0, 5.0)比5.0(5.0, 7.0)]差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。单因素Logistic回归分析显示,CRP、NLR、MuLBSTA评分、年龄、合并1种慢性疾病与新冠肺炎严重程度相关[优势比(OR)和95%可信区间(95%CI)分别为1.037(1.020~1.055)、1.374(1.123~1.680)、1.574(1.296~1.911)、1.082(1.042~1.125)、6.393(2.551~16.023),均 $P<0.01$];进一步多因素Logistic回归分析显示,CRP、MuLBSTA评分为新冠肺炎发展至重型/危重型的危险因素[OR和95%CI分别为1.024(1.002~1.048)、1.321(1.027~1.699),均 $P<0.05$]。ROC曲线分析显示,CRP、MuLBSTA评分预测重型/危重型的ROC曲线下面积均为0.818,最佳截点分别为27.4 mg/L、6.0分。**结论** CRP、MuLBSTA评分与新冠肺炎严重程度相关,对发展为重型/危重型可能有较好独立预测能力。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎; 炎症指标; C-反应蛋白; 预测病毒性肺炎死亡风险模型评分

基金项目:浙江省医学创新学科建设项目(2015-13)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200515-00387

Correlation between early inflammation indicators and the severity of coronavirus disease 2019

Li Yong¹, Lin Suhan¹, Zhou Yueying², Pan Jingye³, Chen Yuxi¹

¹Department of Emergency, Wenzhou Central Hospital, Wenzhou 325000, Zhejiang, China; ²Department of Infectious Diseases, Wenzhou Central Hospital, Wenzhou 325000, Zhejiang, China; ³Department of Intensive Care Unit, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang, China

Corresponding author: Chen Yuxi, Email: 18267739218@163.com

【Abstract】 **Objective** To explore the correlation between early inflammation indicators and the severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Methods** A retrospective study was conducted. Patients with COVID-19 admitted to Wenzhou Central Hospital from January 17 to February 14, 2020 were enrolled. The general information, chest CT before admission, the first laboratory parameters and chest CT within 24 hours after admission were collected. Patients were followed up for 30 days after the first onset of dyspnea or pulmonary imaging showed that the lesions progressed more than 50% within 24 to 48 hours (according to the criteria for severe cases) as the study endpoint. According to the endpoint, the patients were divided into two groups: mild type/common type group and severe/critical group, and the differences in general information and inflammation index of the two groups were compared. Logistic regression was used to analyze the inflammation index and the severity of COVID-19. Receiver operating characteristic (ROC) curve was draw to evaluate the predictive value of early inflammation indicators for severe/critical in patients with COVID-19. **Results** A total of 140 patients with COVID-19 were included, 74 males and 66 females; the average age was (45±14) years old; 6 cases (4.3%) of mild type, 107 cases (76.4%) of common type, and 22 cases (15.7%) of severe type, 5 cases (3.6%) were critical. There were significantly differences in ages (years old: 43±13 vs. 57±13), the proportion of patients with one chronic disease (17.7% vs. 55.6%), C-reactive protein [CRP (mg/L): 7.3 (2.3, 21.0) vs. 40.1 (18.8, 62.6)], lymphocyte count [LYM ($\times 10^9/L$): 1.3 (1.0, 1.8) vs. 0.8 (0.7, 1.1)], the

neutrophil/lymphocyte ratio [NLR: 2.1 (1.6, 3.0) vs. 3.1 (2.2, 8.8)] and multilobularinfiltration, hypo-lymphocytosis, bacterial coinfection, smoking history, hyper-tension and age [MuLBSTA score: 5.0 (3.0, 5.0) vs. 5.0 (5.0, 7.0)] between mild/common group and severe/critical group (all $P < 0.05$). Univariate Logistic regression analysis showed that CRP, NLR, MuLBSTA score, age, and whether chronic diseases were associated with the severity of COVID-19 [odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95%CI) were 1.037 (1.020–1.055), 1.374 (1.123–1.680), 1.574 (1.296–1.911), 1.082 (1.042–1.125), 6.393 (2.551–16.023), respectively, all $P < 0.01$]. Further multivariate Logistic regression analysis showed that CRP and MuLBSTA score were risk factors for the development of COVID-19 to severe/critical cases [OR and 95%CI were 1.024 (1.002–1.048) and 1.321 (1.027–1.699) respectively, both $P < 0.05$]. ROC curve analysis showed that the area under the curve for CRP and MuLBSTA score to predict severe/critical cases were both 0.818, and the best cut-off points were 27.4 mg/L and 6.0 points, respectively. **Conclusion** CRP and MuLBSTA score are related to the severity of COVID-19, and may have good independent predictive ability for the development of severe/critical illness.

【Key words】 Coronavirus disease 2019; Inflammation index; C-reactive protein; MuLBSTA score

Fund program: Zhejiang Provincial Medical Innovation Discipline Construction Project of China (2015–13)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200515-00387

新型冠状病毒(2019 novel coronavirus, 2019-nCoV)席卷全球,严重威胁了人类的生命安全。国内一项大型流行病学研究显示,大部分新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)患者为轻型/普通型,预后较好;但是已发展成重型/危重型的患者具有较高的病死率^[1]。故尽早识别重型和危重型患者,可以早期积极治疗,降低病死率^[2]。我国新冠肺炎诊疗方案试行第七版公布,动态胸部 CT 进展可以预测患者预后^[3]。近期有较多针对胸部 CT 与新冠肺炎的相关研究^[4-5],但临床上针对炎症指标与新冠肺炎的研究较少^[2]。通过结合多项临床研究给出的结论,如重型/危重型患者淋巴细胞计数(lymphocyte count, LYM)较轻型/普通型患者明显下降^[2, 6-7],部分患者 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)有所上升^[4, 6],中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)^[7-9]和预测病毒性肺炎死亡风险模型评分(multilobularinfiltration, hypo-lymphocytosis, bacterial coinfection, smoking history, hyper-tension and age, MuLBSTA 评分)^[10]与新冠肺炎患者预后相关,本研究回顾性分析了轻型、普通型、重型和危重型新冠肺炎患者的炎症指标,探讨早期炎症指标与病情严重程度相关性,可能有助于识别重型和危重型患者,及早进行临床干预。

1 对象和方法

1.1 研究对象: 纳入 2020 年 1 月 17 日至 2 月 14 日温州市中心医院收治的呼吸道分泌物样本 2019-nCoV 核酸检测为阳性^[3]的新冠肺炎患者;排除合并其他部位感染、血液病患者。

1.2 伦理学: 本研究符合医学伦理学标准,经医院医学伦理委员会批准(审批号:L2020-01-073),所有检测和治疗均获得过患者或其家属的知情同意。

1.3 研究方法: 采用回顾性研究方法,收集入选患

者一般情况(包括合并症)、症状体征、入院前胸部 CT、入院 24 h 内首次相关的临床指标(实验室参数和胸部 CT)及发病后 30 d 内所有并发症。并根据入院 24 h 内临床指标进行 MuLBSTA 评分^[11]: 年龄 ≥ 60 岁记 2 分,吸烟状态记 3 分/戒烟史记 2 分,高血压史记 2 分,影像学多肺叶浸润记 5 分, $LYM \leq 0.8 \times 10^9/L$ 记 4 分,合并细菌感染(符合以下条件之一:有明确病原学依据,降钙素原升高明显,体温等症状和炎症指标的好转与抗菌药物的使用相关)记 4 分。根据我国新冠肺炎诊疗方案试行第七版标准^[3]将患者分为轻型、普通型、重型、危重型,又因本研究中仅 3 例儿童,均为轻型或普通型,且温州市不属于高海拔地区,故重型符合以下任意一项:① 呼吸窘迫,呼吸频率 ≥ 30 次/min;② 静息状态下,脉搏血氧饱和度 ≤ 0.93 ;③ 氧合指数 ≤ 300 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa);④ 肺部影像学显示 24~48 h 内病灶进展超过 50%。危重型符合以下任意一项:① 出现呼吸衰竭,且需要机械通气;② 出现休克;③ 合并其他器官功能衰竭需入住重症监护病房(intensive care unit, ICU)治疗。随访至患者发病后 30 d,将出现呼吸困难或肺部影像学显示 24~48 h 内病灶进展超过 50%(依据标准符合重型患者分型标准)^[3]作为研究终点。

1.4 统计学分析: 采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据分析。用 Shapiro-Wilk 检验评估连续数据是否为正态分布,正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用两样本独立 t 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,采用非参数检验。计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验进行比较。由于 LYM、NLR、MuLBSTA 评分存在部分包含关系,故将三者进行线性回归中的共线性诊断。通过单因

素及多因素 Logistic 回归分析早期各种炎症指标与新冠肺炎患者严重程度的相关性。使用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC 曲线),评估炎症指标对重型/危重型新冠肺炎的预测能力,并确定其最佳截点。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况:共纳入 140 例新冠肺炎患者,其中男性 74 例,女性 66 例;年龄 2~85 岁,平均(45±14)岁;轻型 6 例(4.3%),普通型 107 例(76.4%),重型 22 例(15.7%),危重型 5 例(3.6%)。27 例重症(包括重型、危重型)患者发病至重症时间 2~17 d,中位时间 9 d。所有纳入的新冠肺炎患者中合并高血压 26 例,2 型糖尿病 15 例,慢性乙型肝炎 7 例(包括肝硬化 2 例),陈旧性肺结核 5 例,慢性肾脏病 5 期 2 例,类风湿关节炎 1 例,胰腺恶性肿瘤 1 例,冠心病 2 例。所有患者均已治愈,无死亡患者。

2.2 不同严重程度患者间基本指标比较(表 1):

由于轻型和危重型样本量较少,故将患者分为轻型/普通型组和重型/危重型组进行比较分析,结果显示,两组间年龄、合并 1 种慢性病患者比例、CRP、LYM、NLR 及 MuLBSTA 评分差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

2.3 回归分析:首先,将 LYM、NLR、MuLBSTA 评分进行线性回归分析中的共线性诊断,结果显示,LYM 与 NLR 的容差为 0.946,方差膨胀因

子(variance inflation factor, VIF)为 1.057;LYM 与 MuLBSTA 评分的容差为 0.957, VIF 为 1.045;NLR 与 MuLBSTA 评分的容差为 0.835, VIF 为 1.198;以上容差均 > 0.5 、 $VIF < 5$ ^[12],说明 3 个参数不存在共线情况。

然后经单因素 Logistic 回归分析显示(表 2),CRP、NLR、MuLBSTA 评分、年龄及合并 1 种慢性疾病均与新冠肺炎严重程度相关(均 $P < 0.05$)。再将上述指标进行多因素 Logistic 回归分析(表 2),发现仅 CRP、MuLBSTA 评分与新冠肺炎严重程度相关(均 $P < 0.05$),为新冠肺炎发展至重型/危重型的危险因素。

2.4 ROC 曲线分析及最佳截点(图 1;表 3):ROC 曲线分析显示,CRP 及 MuLBSTA 评分对重型/危重型新冠肺炎有良好的预测能力,ROC 曲线下面积均为 0.818(均 $P < 0.01$)。根据约登指数最大值取最佳截点,CRP 最佳截点为 27.4 mg/L,敏感度为 69.2%,特异度为 86.5%;MuLBSTA 评分最佳截点为 6.0 分,敏感度为 76.9%,特异度为 75.7%。

表 2 炎症指标预测新型冠状病毒肺炎患者发展为重型/危重型的 Logistic 回归分析

指标	单因素 Logistic			多因素 Logistic		
	OR 值	95%CI	P 值	OR 值	95%CI	P 值
LYM	0.940	0.663 ~ 1.330	0.728	1.159	0.731 ~ 1.837	0.530
CRP	1.037	1.020 ~ 1.055	<0.001	1.024	1.002 ~ 1.048	0.044
NLR	1.374	1.123 ~ 1.680	0.002	1.263	0.980 ~ 1.738	0.151
MuLBSTA 评分	1.574	1.296 ~ 1.911	<0.001	1.321	1.027 ~ 1.699	0.030
年龄	1.082	1.042 ~ 1.125	<0.001			
合并 1 种慢性疾病	6.393	2.551 ~ 16.023	<0.001			

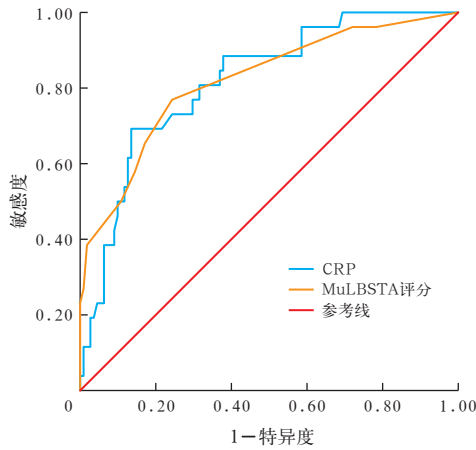
注:LYM 为淋巴细胞计数,CRP 为 C-反应蛋白,NLR 为中性粒细胞/淋巴细胞比值,MuLBSTA 评分为预测病毒性肺炎死亡风险模型评分,OR 为优势比,95%CI 为 95% 可信区间;空白代表无此项

表 1 不同严重程度新型冠状病毒肺炎患者的基本指标比较

组别	例数 (例)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	男性 [例(%)]	发病至确诊时间 [d, $M(Q_L, Q_U)$]	合并 1 种慢性疾病 [例(%)]	合并 2 种及以上慢性疾病 [例(%)]	住院时间 [d, $M(Q_L, Q_U)$]	WBC [$\times 10^9/L$, $M(Q_L, Q_U)$]
全体	140	45±14	74 (52.9)	5 (3, 7)	35 (25.0)	8 (5.7)	23 (18, 28)	4.6 (3.8, 5.9)
轻型/普通型组	113	43±13	58 (51.3)	5 (3, 7)	20 (17.7)	6 (5.3)	23 (18, 28)	4.6 (3.8, 5.9)
重型/危重型组	27	57±13	16 (59.2)	4 (4, 6)	15 (55.6)	2 (7.4)	24 (19, 28)	4.5 (3.8, 5.8)
$t/\chi^2/Z$ 值		-4.793	0.550	-1.110	16.657	0.167	-0.467	-0.276
P 值		<0.001	0.458	0.267	<0.001	0.683	0.641	0.782

组别	例数 (例)	NEU [$\times 10^9/L$, $M(Q_L, Q_U)$]	LYM [$\times 10^9/L$, $M(Q_L, Q_U)$]	CRP [mg/L, $M(Q_L, Q_U)$]	血沉 [mm/1 h, $M(Q_L, Q_U)$]	NLR [$M(Q_L, Q_U)$]	MuLBSTA 评分 [$M(Q_L, Q_U)$]
全体	140	2.9 (2.2, 3.8)	1.2 (0.9, 1.7)	11.2 (3.1, 26.3)	24.4 (16.3, 33.8)	2.3 (1.7, 3.1)	5.0 (5.0, 7.0)
轻型/普通型组	113	2.9 (2.1, 3.8)	1.3 (1.0, 1.8)	7.3 (2.3, 21.0)	22.0 (15.0, 36.3)	2.1 (1.6, 3.0)	5.0 (3.0, 5.0)
重型/危重型组	27	3.1 (2.5, 5.5)	0.8 (0.7, 1.1)	40.1 (18.8, 62.6)	26.5 (24.1, 30.0)	3.1 (2.2, 8.8)	5.0 (5.0, 7.0)
Z 值		-1.413	-3.833	-5.034	-0.993	-3.271	-5.287
P 值		0.158	<0.001	<0.001	0.321	0.001	<0.001

注:WBC 为白细胞计数,NEU 为中性粒细胞计数,LYM 为淋巴细胞计数,CRP 为 C-反应蛋白,血沉为红细胞沉降率,NLR 为中性粒细胞/淋巴细胞比值, MuLBSTA 评分为预测病毒性肺炎死亡风险模型评分



注: CRP 为 C-反应蛋白, MuLBSTA 评分为预测病毒性肺炎死亡风险模型评分, ROC 曲线为受试者工作特征曲线

图 1 CRP 和 MuLBSTA 评分预测重型/危重型新型冠状病毒肺炎患者的 ROC 曲线

表 3 CRP 和 MuLBSTA 评分预测重型/危重型新型冠状病毒肺炎患者的价值

指标	AUC	95%CI	P 值	最佳截点	敏感度 (%)	特异度 (%)
CRP	0.818	0.733 ~ 0.903	<0.001	27.4	69.2	86.5
MuLBSTA 评分	0.818	0.722 ~ 0.915	<0.001	6.0	76.9	75.7

注: CRP 为 C-反应蛋白, MuLBSTA 评分为预测病毒性肺炎死亡风险模型评分, AUC 为受试者工作特征曲线下面积, 95%CI 为 95% 可信区间

3 讨论

本研究显示,相比白细胞计数(white blood cell count, WBC)、中性粒细胞计数(neutrophil count, NEU)、LYM、NLR, CRP、MuLBSTA 评分对重型/危重型新冠肺炎患者可能有独立预测能力。CRP 和 MuLBSTA 评分预测重型/危重型患者的 ROC 曲线下面积均为 0.818,最佳截点分别为 27.4 mg/L 和 6.0 分。

大多数学者认为,被激活和繁殖的淋巴细胞及巨噬细胞产生大量细胞因子,形成细胞因子风暴综合征(cytokine storm syndrome, CSS)导致肺部损伤^[13]。由于炎性细胞因子未被列为入院常规检查,因此 CRP 可以作为评估 CSS 的重要指标。CRP 是急性期在感染或组织损伤时迅速增加的蛋白质^[13]。Bello 等^[14]比较细菌性肺炎、病毒性肺炎和混合型肺炎的 CRP 发现,混合型肺炎的 CRP 最高。故考虑新冠肺炎患者 CRP 升高不排除合并细菌感染可能。但本研究中明确有细菌感染患者仅 6 例〔5 例痰液培养或血培养中检出明确病原体,1 例降钙素原升高明显(>2.10 μg/L)^[14]〕,由于痰液、血培养的阳性率不高^[15],部分合并细菌感染患者未被发现。Bello 等^[14]研究显示,若肺炎患者 CRP <25.95 mg/L,其

发生细菌性肺炎或混合型肺炎的可能性低;Higdon 等^[15]认为 CRP ≥40 mg/L 则考虑合并细菌感染。本研究显示,CRP 预测新冠肺炎发展为重型/危重型的最佳截点为 27.4 mg/L, CRP >27.4 mg/L 与新冠肺炎患者病情严重程度密切相关,与 Bello 等^[14]的临床研究截点 25.95 mg/L 相近,但其内在原因是否为合并细菌感染仍值得商榷。

Guo 等^[11]通过研究病毒性肺炎患者各临床参数发现, MuLBSTA 评分 >12 分时患者病死率较高。Chen 等^[10]研究发现, MuLBSTA 评分与新冠肺炎患者预后相关。考虑此评分中纳入 LYM,故将该评分纳入本次研究,结果显示,新冠肺炎患者 MuLBSTA 评分 >6.0 分时,发展为重型/危重型的风险较高,与 Chen 等^[10]的研究结果一致。

Liu 等^[9]发现, NLR (≥3.13)是新冠肺炎患者严重程度的独立预测因子。本研究显示, NLR 每升高 1, 新冠肺炎患者发展成重型/危重型的风险提高约 1.3 倍。Wang 等^[7]发现, ICU 死亡患者较存活患者 NEU 高, LYM 低,故两者比值越大,说明预后越差,与本研究结论基本一致。另外, El-Emshtay 等^[16]发现 NLR 与 CRP 呈正相关,均与肺炎预后呈正相关。

综上,本次回顾性分析 140 例新冠肺炎患者入院时的炎症参数发现, CRP 能独立预测新冠肺炎患者预后,其预测能力与 MuLBSTA 评分相似。考虑 CRP 容易获得,且仅为单个因素,故在临床使用中 CRP 优于 MuLBSTA 评分。本研究不足之处在于未纳入淋巴细胞亚群和细胞因子,由于其获取时间不一致,且大多不在入院 24 h 内可获得结果,故未采用。本研究为单中心研究,其结论仍需更大样本的临床研究进一步验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Gong J, Dong H, Xia Q, et al. Correlation analysis between disease severity and inflammation-related parameters in patients with COVID-19 pneumonia [DB/OL]. New York: Cold Spring Harbor Laboratory, British Medical Journal, Yale University, 2020 (2020-02-27) [2020-03-05]. DOI: 10.1101/2020.02.25.20025643.
- [2] 宋倩倩, 赵涵, 方立群, 等. 新型冠状病毒肺炎的早期传染病流行病学参数估计研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41 (4): 461-465. DOI: 10.3760/ema.j.cn112338-20200205-00069.
- [3] Song QQ, Zhao H, Fang LQ, et al. Study on assessing early epidemiological parameters of COVID-19 epidemic in China [J]. Chin J Epidemiol, 2020, 41 (4): 461-465. DOI: 10.3760/ema.j.cn112338-20200205-00069.
- [3] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版) [EB/OL]. (2020-03-04) [2020-03-04]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>. National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment protocol for coronavirus disease 2019 (trial version 7) [EB/OL]. (2020-03-04) [2020-03-04]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.

- [4] Xu YH, Dong JH, An WM, et al. Clinical and computed tomographic imaging features of novel coronavirus pneumonia caused by SARS-CoV-2 [J]. *J Infect*, 2020, 80 (4): 394–400. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.02.017.
- [5] Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time course of lung changes on chest CT during recovery from coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. *Radiology*, 2020, 295 (3): 715–721. DOI: 10.1148/radiol.2020200370.
- [6] Li J, Li S, Cai Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 17 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus infections outside Wuhan, China [DB/OL]. New York: Cold Spring Harbor Laboratory, British Medical Journal, Yale University, 2020 (2020-01-12) [2020-03-05].
- [7] Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China [J]. *JAMA*, 2020, 323 (11): 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
- [8] 吕建森, 徐勋, 徐洪铭, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值和超敏 C-反应蛋白在 1 例治愈的新型冠状病毒肺炎患者治疗中的指导作用 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2020, 27 (1): 50–52. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.01.014.
- [9] Liu JS, Xu X, Xu HM, et al. Exploring the guiding role of neutrophil/lymphocyte ratio and high-sensitivity C-reactive protein in treatment of a cured case of corona virus disease 2019 [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2020, 27 (1): 50–52. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.01.014.
- [10] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- [11] Guo L, Wei D, Zhang X, et al. Clinical features predicting mortality risk in patients with viral pneumonia: the MuLBSTA score [J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 2752. DOI: 10.3389/fmicb.2019.02752.
- [12] Kusuma FM, Wibowo A. Principal component analysis (PCA) untuk Mengatasi Multikolinieritas terhadap Faktor Angka Kejadian Pneumonia Balita di Jawa Timur Tahun 2014 [J]. *Jurnal Biometrika dan Kependudukan*, 2018, 6 (2): 89–97. DOI: 10.20473/jbk.v6i2.2017.89-97.
- [13] Li L, Li S, Xu M, et al. The level of plasma C-reactive protein is closely related to the liver injury in patients with COVID-19 [DB/OL]. New York: Cold Spring Harbor Laboratory, British Medical Journal, Yale University, 2020 (2020-03-10) [2020-03-05].
- [14] Bello S, Mincholé E, Fandos S, et al. Inflammatory response in mixed viral-bacterial community-acquired pneumonia [J]. *BMC Pulm Med*, 2014, 14: 123. DOI: 10.1186/1471-2466-14-123.
- [15] Higdon MM, Le T, O'Brien KL, et al. Association of C-reactive protein with bacterial and respiratory syncytial virus-associated pneumonia among children aged < 5 years in the PERCH study [J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 64 (Suppl_3): S378–S386. DOI: 10.1093/cid/cix150.
- [16] El-Emshty W, Mashaly M, Moawad A, et al. Diagnostic value of neutrophil-lymphocyte ratio versus C-reactive protein in discrimination between different pathogens causing community-acquired pneumonia [J]. *Comp Clin Pathol*, 2017, 26 (4): 1–9. DOI: 10.1007/s00580-017-2443-1.

(收稿日期: 2020-05-15)

• 科研新闻速递 •

BCL11A 转录后基因沉默治疗镰状细胞病疗效显著

镰状细胞病的特征是溶血性贫血、疼痛和进行性器官损伤。高水平的红细胞 - 胎儿血红蛋白 (fetal hemoglobin, HbF; 由 α -和 γ -珠蛋白组成) 可通过减少镰状血红蛋白聚合和红细胞镰状化来改善这些症状。BCL11A 是成人红细胞中 γ -珠蛋白的负调控因子, 可抑制 γ -珠蛋白的表达和 HbF 的生成。下调 BCL11A 可引起 HbF 合成增加, 有望作为一种有效治疗镰状细胞病的新手段。为此, 有学者进行了一项单中心、开放标签的临床研究, 受试对象为镰状细胞病患者。治疗方法包括输注感染了 BCH-BB694 慢病毒载体的自体 CD34⁺ 细胞, 和该慢病毒载体编码一个短发夹状 RNA (short hairpin RNA, shRNA), 靶向嵌在微小 RNA (shmiR) 中的 BCL11A mRNA, 从而允许特异性敲除红细胞中的 BCL11A。研究人员对患者移植情况、安全性以及疗效进行了评估。结果显示: 截至 2020 年 10 月, 研究人员对接受 BCH-BB694 基因治疗后的 6 例患者进行了至少 6 个月的随访, 中位随访时间为 18 个月。所有患者均移植成活, 且不良反应与预备化疗一致。所有可充分评估的患者都达到了强而稳定的 HbF 诱导, HbF 广泛分布在红细胞中。在随访期间, 患者的临床症状得到了缓解或消失。研究人员据此得出结论: BCL11A 抑制是诱导 HbF 合成的有效靶点, 并初步证明基于 shmiR 的基因敲除在镰状细胞病中具有较好的临床获益。

罗红敏, 编译自《N Engl J Med》, 2021, 384 (3): 205–215

喉罩通气用于新生儿复苏并不优于面罩通气

—— 一项临床随机试验

面罩通气是新生儿窒息最常见的复苏方法。在低收入国家, 新生儿复苏时使用无袖喉罩气道 (laryngeal mask airway, LMA) 进行通气比面罩通气更有潜在优势, 但是使用 LMA 是否可以降低新生儿窒息的发生率和病死率尚不清楚。为此, 有学者进行了一项临床随机试验, 研究人员随机分配了需要正压通气的新生儿, 由助产士使用 LMA 或面罩通气进行治疗。所有新生儿的估计胎龄至少为 34 周, 估计出生体重至少为 2000 g。主要结局事件是 7 d 内死亡或在住院期间第 1~5 天因中重度缺氧缺血性脑病被收入重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 患儿的比例。结果显示: 99.2% 的新生儿可获得完整的随访数据。LMA 组 563 例新生儿中有 154 例 (27.4%) 发生了主要结局事件, 面罩组 591 例中有 144 例 (24.4%) 发生了主要结局事件, 两组间结局事件发生率比较差异无统计学意义 [相对危险度 (relative risk, RR) = 1.16, 95% 可信区间 (95% confidence interval, 95%CI) 为 0.90~1.51, P=0.26]。LMA 组有 21.7% 的新生儿在 7 d 内死亡, 面罩组有 18.4% 在 7 d 内死亡 (RR=1.21, 95%CI 为 0.90~1.63)。LMA 组新生儿在住院期间第 1~5 天因中重度缺氧缺血性脑病收入 ICU 的比例为 11.2%, 面罩组为 10.1% (RR=1.27, 95%CI 为 0.84~1.93)。两组中预定义的不良事件发生率相似。研究人员据此得出结论: 对于窒息新生儿, 助产士使用 LMA 是安全的, 但就新生儿早期死亡和中重度缺氧缺血性脑病而言, LMA 并不优于面罩通气。

罗红敏, 编译自《N Engl J Med》, 2020, 383 (22): 2138–2147