

C反应蛋白联合红细胞分布宽度检测对新型冠状病毒肺炎合并呼吸衰竭患者的临床预测价值

张爽爽, 胡松, 毛拥军

青岛大学附属医院老年医学科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年1月29日; 录用日期: 2024年2月23日; 发布日期: 2024年2月29日

摘要

目的: 探讨C反应蛋白联合红细胞分布宽度检测对新型冠状病毒肺炎(COVID-19)合并呼吸衰竭患者的临床预测价值。方法: 回顾性纳入2022年12月至2023年1月于青岛大学附属医院就诊的COVID-19感染213例患者为研究对象, 依据是否发生低氧血症和(或)高碳酸血症分为呼吸衰竭组(45例)和非呼吸衰竭组(168例), 收集两组一般临床资料及实验室检查指标, 通过单因素及多因素logistic回归分析两组之间的差异, 构建受试者工作曲线(receiver operating characteristic, ROC)预测模型。结果: 呼吸衰竭组慢性阻塞性肺疾病(COPD)病史、收缩压、白细胞计数、中性粒细胞计数、中性粒细胞计数/淋巴细胞计数(NLR)、红细胞分布宽度(RDW)、C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、淋巴细胞计数、肾小球滤过率比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 经多因素logistic回归分析示RDW ($P < 0.05$, 95%CI: 1.082, 2.246, OR = 1.559)、CRP ($P < 0.05$, 95%CI: 1.003, 1.027, OR = 1.015)是COVID-19合并呼吸衰竭患者的独立预测因子。两者联合的AUC为0.728 (95%CI为0.643~0.813, $P < 0.01$), 最佳临界值为0.193, 敏感度为78.6%, 特异度为63.5%。结论: 呼吸衰竭在COVID-19中并不少见, 提示不良预后。CRP联合RDW检测有望作为评估新型冠状病毒肺炎合并呼吸衰竭简单易行的预测因子。

关键词

新型冠状病毒肺炎, 呼吸衰竭, C反应蛋白, 红细胞分布宽度, 预测因子

Clinical Predictive Value of C-Reactive Protein Combined with Erythrocyte Distribution Width Test in Patients with Novel Coronavirus Pneumonia Combined with Respiratory Failure

Shuangshuang Zhang, Song Hu, Yongjun Mao

文章引用: 张爽爽, 胡松, 毛拥军. C 反应蛋白联合红细胞分布宽度检测对新型冠状病毒肺炎合并呼吸衰竭患者的临床预测价值[J]. 临床医学进展, 2024, 14(2): 3955-3962. DOI: 10.12677/acm.2024.142551

Abstract

Objective: To investigate the clinical predictive value of C-reactive protein combined with erythrocyte distribution width test in patients with novel coronavirus pneumonia combined with respiratory failure. **Methods:** Retrospectively included 213 patients with COVID-19 infection who attended the Affiliated Hospital of Qingdao University from December 2022 to January 2023, and were divided into the respiratory failure group (45 patients) and the non-respiratory failure group (168 patients) according to whether hypoxemia and/or hypercapnia occurred, collected general clinical data and laboratory examination indexes of the two groups, and analyzed the differences between the two groups through univariate and multifactorial logistic regression to construct the ROC curve risk prediction models. **Results:** Comparison of chronic obstructive pulmonary disease history, systolic blood pressure, white blood cell count, neutrophil count, NLR, RDW, CRP, IL-6, lymphocyte count, and glomerular filtration rate in the respiratory failure group showed statistically significant differences ($P < 0.05$); a multifactorial logistic regression analysis showed that RDW ($P < 0.05$, 95%CI: 1.082, 2.246, and OR = 1.559) and CRP ($P < 0.05$, 95%CI: 1.003, 1.027, OR = 1.015) were independent predictors of COVID-19 combined respiratory failure patients. The AUC of the combination of the two was 0.728 (95% CI: 0.643~0.813, $P < 0.01$), with an optimal threshold of 0.193, a sensitivity of 78.6%, and a specificity of 63.5%. **Conclusion:** Respiratory failure is not uncommon in COVID-19 and suggests a poor prognosis. C-reactive protein combined with Erythrocyte distribution width assay is expected to be a simple and easy predictor for assessing respiratory failure in combination with novel coronavirus pneumonia.

Keywords

Novel Coronavirus Pneumonia, Respiratory Failure, C-Reactive Protein, Erythrocyte Distribution Width, Predictors

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

2019 年开始流行的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)是由严重急性呼吸系统综合症冠状病毒 2 (SARS-COV-2)引起的以呼吸道为主的传染病, 常见的并发症是肺炎, 其次为急性呼吸窘迫综合征和休克。COVID-19 的临床表现具有高度异质性, 从无症状到严重呼吸衰竭不等[1]。重症和危重病例分别占实验室确诊的 COVID-19 患者的 14%和 5%, 消耗了大量的医疗资源, 给医疗保健系统带来了沉重负担[2]。

在 COVID-19 患者中, 呼吸衰竭通常是由病毒感染引起的肺炎和肺损伤导致的。病毒感染引起炎症反应, 导致肺组织受损, 使肺部的气体交换功能受到影响。严重的肺炎和肺损伤可能导致肺泡充满液体和炎性细胞, 使肺部无法有效地进行气体交换。由 COVID-19 引起的呼吸衰竭患者病情变化迅速, 需要

有创机械通气甚至死亡[3]。与典型的 ARDS 相比, COVID-19 的病理生理学更加复杂和多样[4]。有研究表明[5], 既往慢性阻塞性肺疾病患者存在潜在的慢性炎症, 影响红细胞膜变形性和红细胞的生成, 导致红细胞分布宽度(regulated distribution width, RDW)值升高, RDW 水平升高可能导致患者出现低氧血症、慢性炎症和氧化应激。RDW 是预测一般人口和老年人死亡率的一个强大的独立危险因素。

目前, 尽管一些观察性的研究提出了关于 COVID-19 患者出现呼吸衰竭的几种原因, 但 COVID-19 进展为呼吸衰竭的危险因素目前尚未清楚。本研究通过收集 COVID-19 合并呼吸衰竭的患者资料, 探究 COVID-19 合并呼吸衰竭的相关危险因素, 为进一步预防 COVID-19 患者出现呼吸衰竭提供依据。

2. 对象与方法

2.1. 研究对象

选取 2022 年 12 月至 2023 年 1 月于青岛大学附属医院就诊的 COVID-19 感染患者 213 例为研究对象。依据是否发生低氧血症和(或)高碳酸血症分为呼吸衰竭组(45 例)和非呼吸衰竭组(168 例)。纳入标准为: 1) 患者符合《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版)》中关于 COVID-19 的诊断标准; 2) 患者的临床资料完整; 3) 患者及家属知情并同意参加本研究; 排除标准: 1) 合并肺结核者; 2) 合并心、肝、肾等严重器官衰竭者。所有患者依据《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》进行管理。

2.2. 临床资料

通过电子病例系统获取患者以下的临床资料, 1) 一般资料: 人口统计学数据(性别、年龄、身高、体重)、生活习惯(吸烟史、饮酒史)、相关合并症及既往病史(糖尿病、高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病、慢性阻塞性肺疾病、肿瘤)等。2) 实验室检查指标: 血常规(白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、NLR、血小板计数、血红蛋白、RDW 等)、生化、血脂指标(CRP、LDL-C 等)、心功酶谱(BNP、CK-MB、TNI)、肝肾功能(肌酐、GFR)等; 所有血清标本由合作单位临床检验室进行检测, 所有抽血指标采用入院时首次静脉血样标本。

2.3. 统计学方法

应用 SPSS 26.0 统计学软件对研究资料进行统计分析。对连续变量资料进行正态性检验, 服从正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 采用 t 检验进行两组间比较; 服从非正态分布的计量资料使用中位数(四分位间距) [M(P25, P75)]表示, 使用 Mann-Whitney U 检验; 分类变量计数资料以率(%)表示, 采用 χ^2 检验; 对于组间具有差异的变量, 进一步进入多元 Logistic 回归分析法进行危险因素分析, 绘制 ROC 曲线, 以 AUC 评估 COVID-19 患者合并呼吸衰竭的预测因子。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 一般临床资料

本研究最终共入选 213 例 COVID-19 感染患者, 发生呼吸衰竭 45 例(21.1%), 构成呼吸衰竭组, 其余 168 例(78.9)构成非呼吸衰竭组。呼吸衰竭组既往慢性阻塞性肺疾病病史比例[6 (13.3)]高于非呼吸衰竭组的 7 (4.2), 差异有统计学意义($P < 0.05$); 呼吸衰竭组收缩压 130 (106.5, 140.5) mmHg 显著低于非呼吸衰竭组的 135 (123.25, 146.75) mmHg, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者性别、年龄、住院天数、体重指数、糖尿病、高血压、冠心病、心力衰竭、肿瘤、吸烟史、饮酒史、舒张压比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

Table 1. Comparison of the general clinical data of COVID-19 patients between the two groups [$\bar{x} \pm s, n(\%), M(P_{25}, P_{75})$]
表 1. 两组 COVID-19 患者一般临床资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%), M(P_{25}, P_{75})$]

一般临床资料	非呼吸衰竭组(n = 168)	呼吸衰竭组(n = 45)	t/Z/c2	P
年龄(岁)	75 (65,84)	77 (68,84.5)	-0.764	0.550
性别(男/女)	108/60	34/11	0.127	0.169
住院天数(天)	12 (8,17)	11.5 (6.75,15)	-0.899	0.369
体重指数(BMI)	24.80 (21.86,26.87)	24.97 (22.35,28.03)	-0.474	0.635
糖尿病[n(%)]	65 (38.7)	19 (42.2)	0.185	0.667
高血压[n(%)]	89 (53)	24 (53.3)	0.002	0.966
冠心病[n(%)]	57 (33.9)	16 (35.6)	0.042	0.838
心力衰竭[n(%)]	8 (4.8)	3 (6.7)	0.263	0.608
慢阻肺[n(%)]	7 (4.2)	6 (13.3)	5.204	0.023
肿瘤[n(%)]	11 (6.5)	6 (13.3)	2.225	0.136
吸烟史[n(%)]	18 (10.7)	10 (22.2)	4.333	0.115
饮酒史[n(%)]	10 (6)	5 (11.1)	1.443	0.230
收缩压(mmHg)	135 (123.25, 146.75)	130 (106.5, 140.5)	-2.339	0.019
舒张压(mmHg)	73.67 ± 11.751	70.04 ± 15.089	1.494	0.141

3.2. 实验室检查指标

呼吸衰竭组白细胞计数为 $8.5 (6.4, 10.7) \times 10^9/L$ 、中性粒细胞计数为 $6.55 (5.15, 9.46) \times 10^9/L$ 、NLR 为 10.68 (4.64, 16.21)，RDW 为 13.5 (12.9, 14.2)%，CRP 水平为 55.28 (25.95, 96.57) mg/L，IL-6 水平为 28.49 (15.23, 94.13) Pg/ml，显著高于非呼吸衰竭组的 $6.545 (4.835, 8.985) \times 10^9/L$ 、 $4.95 (3.255, 7.057) \times 10^9/L$ 、 $4.74 (2.54, 4.74)$ 、 $12.8 (12.2, 13.6)\%$ 、 $26.3 (8.57, 56.06) \text{ mg/L}$ 、 $12.78 (4.82, 37.14) \text{ Pg/ml}$ ，淋巴细胞计数为 $0.66 (0.42, 1.27) \times 10^9/L$ 、肾小球滤过率为 $57.02 \pm 24.52 \text{ ml/min}$ ，显著低于非呼吸衰竭组的 $1.035 (0.6725, 1.54) \times 10^9/L$ 、 65.95 ± 24.69 ，差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组血红蛋白、血小板计数、肌酐、BNP、LDL-C 水平比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

Table 2. Comparison of laboratory tests of COVID-19 patients between the two groups [$\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75})$]
表 2. 两组 COVID-19 患者实验室检查指标比较 [$\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75})$]

实验室检查	非呼吸衰竭组(n = 168)	呼吸衰竭组(n = 45)	t/Z	P
白细胞计数($\times 10^9/L$)	6.545 (4.835, 8.985)	8.5 (6.4, 10.7)	-2.835	0.005
中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	4.95 (3.255, 7.057)	6.55 (5.15, 9.46)	-3.418	0.001
淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)	1.035 (0.6725, 1.54)	0.66 (0.42, 1.27)	-2.911	0.004
NLR	4.74 (2.54, 4.74)	10.68 (4.64, 16.21)	-4.208	0.000
RDW (%)	12.8 (12.2, 13.6)	13.5 (12.9, 14.2)	-3.523	0.000
血红蛋白(g/L)	131 (115.25, 140)	128 (116, 141)	-0.194	0.846
血小板计数($\times 10^9/L$)	189 (141, 243.75)	180 (126, 206)	-1.428	0.153
CRP (mg/L)	26.3 (8.57, 56.06)	55.28 (25.95, 96.57)	-3.056	0.002
IL-6 (Pg/ml)	12.78 (4.82, 37.14)	28.49 (15.23, 94.13)	-2.725	0.006
肌酐($\mu\text{mol/L}$)	87 (67.49, 102)	90 (70.35, 126)	-1.333	0.183
GFR (ml/min)	65.95 ± 24.69	57.02 ± 24.52	2.043	0.043
BNP (pg/ml)	236 (89.44, 821)	453 (143.27, 1446.25)	-1.515	0.130
LDL-C (mmol/L)	2.32 ± 0.85	2.13 ± 0.88	1.25	0.213

3.3. 多因素 Logistic 回归分析结果

根据单因素分析结果, 将慢性阻塞性肺疾病病史、收缩压、白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、NLR、RDW、CRP、IL-6 等有统计学差异的指标进行多因素 logistic 回归分析, 结果显示: RDW ($P < 0.05$, 95%CI: 1.082, 2.246, OR = 1.559)、CRP ($P < 0.05$, 95%CI: 1.003, 1.027, OR = 1.015)是 COVID-19 患者合并呼吸衰竭的独立预测因子。见表 3。

Table 3. Multifactorial logistic regression of COVID-19 combined respiratory failure patients
表 3. COVID-19 合并呼吸衰竭患者多元 Logistic 回归分析

项目	B	SE	Wald- χ^2	OR	95%CI	P
白细胞计数	-0.691	0.39	3.135	0.501	0.233, 1.077	0.077
中性粒细胞计数	0.667	0.415	2.584	1.949	0.864, 4.398	0.108
淋巴细胞计数	0.144	0.463	0.096	1.155	0.466, 2.862	0.756
NLR	0.025	0.034	0.531	1.025	0.959, 1.097	0.466
RDW	0.444	0.186	5.671	1.559	1.082, 2.246	0.017
CRP	0.015	0.006	5.686	1.015	1.003, 1.027	0.017
IL-6	-0.001	0.002	0.468	0.999	0.996, 1.002	0.494
慢阻肺	1.349	0.767	3.097	3.854	0.858, 17.317	0.078
收缩压	-0.09	0.089	1.022	0.914	0.767, 1.089	0.312

3.4. COVID-19 合并呼吸衰竭预测因子分析

RDW、CRP 及两者联合对 COVID-19 患者合并呼吸衰竭的诊断价值 ROC 曲线分析显示, RDW 的曲线下面积(AUC)为 0.689 (95%CI 为 0.643~0.813, $P < 0.01$), 最佳临界值为 13.15, 敏感度为 69%, 特异度为 65.5%; CRP 的曲线下面积(AUC)为 0.653 (95%CI 为 0.556~0.749, $P < 0.01$), 最佳临界值为 46.03, 敏感度为 59.5%, 特异度为 69.6%; 两者联合的 AUC 为 0.728 (95%CI 为 0.643~0.813, $P < 0.01$), 最佳临界值为 0.193, 敏感度为 78.6%, 特异度为 63.5%。见图 1。

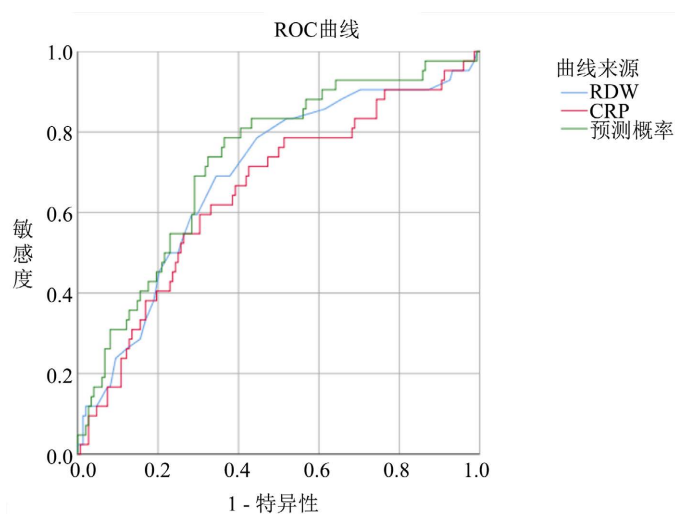


Figure 1. ROC curves for the prediction of COVID-19 combined respiratory failure by RDW, CRP and the combination of both

图 1. RDW、CRP 及两者联合对 COVID-19 合并呼吸衰竭预测的 ROC 曲线

4. 讨论

新型冠状病毒感染患者相关呼吸系统受累的可能机制复杂。现有研究表明,新型冠状病毒感染呈簇状发作,主要识别II型肺泡上皮细胞的血管紧张素转化酶2(angiotensin converting enzyme-2, ACE2),导致肺部 ACE2 蛋白数量和功能降低,引发急性肺损伤[6]。此外,2019-nCoV 可能通过识别 ACE2 受体感染 II型肺泡上皮细胞,诱发炎症因子风暴,损伤肺组织并破坏气血屏障。2019-nCoV 可能进一步通过受损的气血屏障进入血液循环,损伤表达 ACE2 的其他器官,加重炎症因子风暴,最终导致 MODS,严重影响患者预后[7]。

疾病史对 COVID-19 合并呼吸衰竭的影响是非常重要的,慢性呼吸系统疾病:如慢性阻塞性肺疾病(COPD)、支气管哮喘等,这些疾病已经导致了患者呼吸功能的损害,使他们更容易在感染 COVID-19 后发展为呼吸衰竭。本研究的结果显示,呼吸衰竭组中有 13.3% 的患者有 COPD 疾病史,而非呼吸衰竭组中仅有 4.2%,呼吸衰竭组患者具有 COPD 疾病史的比例显著高于非呼吸衰竭组($P < 0.05$)。这提示我们 COPD 是一个与 COVID-19 合并呼吸衰竭风险增加相关的重要因素。COPD 是一种慢性阻塞性肺疾病,已经导致了患者呼吸功能的损害,使他们更容易在感染 COVID-19 后发展为呼吸衰竭。此外,COVID-19 感染可能对肺部和呼吸系统产生更大的压力,进一步加重了 COPD 患者的病情。此外,一些研究还显示其他疾病史对 COVID-19 进展的影响。一项 meta 分析表明,具有高血压、糖尿病和心血管疾病的疾病史的患者导致所有年龄组患者患重症 COVID-19、入住 ICU 和总体死亡结局的风险更高[8]。吸烟也与 COVID-19 的严重程度和死亡率有关,研究显示,住院的 COVID-19 患者中有 25.6% (8417/32849)有吸烟史。当前吸烟者患严重 COVID-19 的风险显著增加[9]。尽管在本研究中仅观察到除 COPD 的其他疾病史对 COVID-19 合并呼吸衰竭的影响,但根据先前的研究结果,当患者合并高血压、糖尿病和心血管等疾病时,仍需要给予足够的重视。

本研究的单因素分析结果显示,呼吸衰竭组患者的淋巴细胞计数显著低于非呼吸衰竭组($P < 0.05$)。而多因素分析显示淋巴细胞计数似乎不是一个独立影响因素。淋巴细胞是免疫系统中的一种重要细胞,对于抗击感染和调节免疫反应至关重要。在 COVID-19 患者中,淋巴细胞计数的变化可能与疾病的严重程度和预后相关。一般情况下,淋巴细胞计数在感染时可能出现降低。对于合并呼吸衰竭的 COVID-19 患者而言,一些研究表明,淋巴细胞计数常常显著降低。这种淋巴细胞的减少可能与病毒直接攻击淋巴细胞、淋巴细胞凋亡(细胞死亡)增加以及细胞因子风暴等因素有关[10]。淋巴细胞计数的降低可能意味着免疫功能受损,进一步增加了感染的风险和疾病的严重程度。较低的淋巴细胞计数可能与炎症反应失衡、免疫调节紊乱以及肺损伤等因素有关。需要注意的是,并非所有 COVID-19 患者中淋巴细胞计数都会降低[11]。一些患者可能表现为淋巴细胞计数正常或轻度降低,而其他炎症指标如 C-反应蛋白(CRP)等可能更具有预测疾病严重程度的价值[12]。

本研究的结果显示,呼吸衰竭组患者的 CRP 水平显著高于非呼吸衰竭组($P < 0.05$)。C-反应蛋白(CRP)是一种在炎症和感染过程中常用于评估炎症反应程度的指标[13]。在 COVID-19 合并呼吸衰竭的患者中,CRP 水平的变化可以提供有关疾病严重程度和预后的信息。研究表明,在 COVID-19 感染和合并呼吸衰竭的情况下,CRP 水平通常显著升高。这反映了患者体内炎症反应的加重。CRP 的升高可能是由于免疫系统对病毒感染的免疫反应和炎症介质的释放所致[14]。CRP 水平的升高与疾病的严重程度和预后之间存在一定的相关性。较高的 CRP 水平可能提示病情严重,并与并发症和不良结局的风险增加相关[15]。此外,CRP 水平的持续升高也可能提示疾病的进展和恶化。

红细胞分布宽度是反映红细胞大小的不均匀性的一种指标,其数值越高表示红细胞体积变异率越大,多用于多种贫血的诊断和鉴别。近年来,有研究表明[16],RDW 与机体多个炎症因子和炎症标志物的表

达有很强的相关性。本研究结果也显示,在 COVID-19 合并呼吸衰竭患者中,其 RDW 较非呼吸衰竭组患者升高,这可能与重症/危重症患者机体出现炎症因子风暴[17]有关。可能机制有:1) 炎症反应可改变红细胞膜的稳定性,包括增加红细胞膜流动性的改变,例如红细胞的形状、大小、厚度等。此外,炎症还可以改变红细胞膜的宽度,使其更容易变形和折叠,从而增加了血液中红细胞的数量[18] [19]; 2) 炎症反应可干扰铁的吸收和利用,还可以抑制促红细胞生成素(EPO)的生成,从而引起红细胞大小不均,从而阻碍了红细胞成熟,此外某些炎症因子可抑制 EPO 分泌,从而引起 RDW 改变[20] [21]。

分析在 CRP、RDW 对 COVID-19 合并呼吸衰竭的诊断价值的 ROC 曲线,结果显示 RDW 的 AUC 为 0.689 ($P < 0.01$), 敏感度为 69%, 特异度为 65.5%; 比 CRP 的 AUC (0.653, $P < 0.01$)高; 两者联合的 AUC 为 0.728 ($P < 0.01$), 敏感度为 78.6%, 特异度为 63.5%; 其相对单个指标, 其具有更优的敏感度。

综上所述, COVID-19 合并呼吸衰竭患者白细胞计数、中性粒细胞计数、NLR、RDW、CRP 水平、IL-6 水平较非呼吸衰竭患者升高,淋巴细胞计数、肾小球滤过率降低; CRP、RDW 联合预测 COVID-19 合并呼吸衰竭具有较高的敏感度和特异度。这两种指数都可以通过血液常规的检测方法得到,而且两种指数的检测方法都比较便宜,便于动态观察,适合在医院的发热门诊进行初筛,对可疑的病人进行早期筛查;同时,还可以对被证实的病人进行动态的监测,这对改善病人的治疗效果,减少病人的死亡率有很大的帮助。此外,由于本文建立在对本院已确诊 COVID-19 的病人的病史和对资料进行分析基础上得到的经验性结论,因此,总体病例数较少,重症和危重症病人数量较少,再加上 COVID-19 的病情比较复杂,因此,这篇论文中可能会有一些误差和缺陷,需要对其进行更多、更深入的探讨。此外,这还需要流行病学、临床医学、病理学、药理学等多学科的合作。

参考文献

- [1] 王浩, 鞠高达, 沈伟, 等. COVID-19 流行期间 1053 名发热门诊患者临床特征回顾性分析[J]. 现代医院, 2023, 23(1): 161-164.
- [2] Singh, B., Datta, B., Ashish, A., et al. (2021) A Comprehensive Review on Current COVID-19 Detection Methods: From Lab Care to Point of Care Diagnosis. *Sensors International*, 2, 100119. <https://doi.org/10.1016/j.sintl.2021.100119>
- [3] Mughees, M., Chugh, H., Naqvi, S.H., et al. (2021) COVID-19 Threat to the World: Current and Possible Diagnostic/Treatment Strategies. *Critical Reviews™ in Biomedical Engineering*, 49, 21-33. <https://doi.org/10.1615/CritRevBiomedEng.2021036595>
- [4] Habas, K., Nganwuchu, C., Shahzad, F., et al. (2020) Resolution of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 18, 1201-1211. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1797487>
- [5] Wang, H., Xu, H., Qu, L., et al. (2016) Red Blood Cell Distribution Width and Globulin, Noninvasive Indicators of Fibrosis and Inflammation in Chronic Hepatitis Patients. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 28, 997-1002. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000662>
- [6] Xu, X., Chen, P., Wang, J., et al. (2020) Evolution of the Novel Coronavirus from the Ongoing Wuhan Outbreak and Modeling of Its Spike Protein for Risk of Human Transmission. *Science China Life Sciences*, 63, 457-460. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1637-5>
- [7] 周婧, 杨鸣, 张铮, 等. 新型冠状病毒导致多器官功能衰竭的机制探讨[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2020, 19(3): 226-228.
- [8] Bae, S.A., Kim, S.R., Kim, M.N., et al. (2021) Impact of Cardiovascular Disease and Risk Factors on Fatal Outcomes in Patients with COVID-19 According to Age: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart*, 107, 373-380. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317901>
- [9] Reddy, R.K., Charles, W.N., Sklavounos, A., et al. (2021) The Effect of Smoking on COVID-19 Severity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Medical Virology*, 93, 1045-1056. <https://doi.org/10.1002/jmv.26389>
- [10] 纪荣庄, 雷元国, 张艳芳, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对新型冠状病毒感染患者心肌损伤高危人群的识别有效性分析[J]. 中国实用医药, 2023, 18(5): 11-15. <https://doi.org/10.14163/j.cnki.11-5547/r.2023.05.003>
- [11] 陈意珊, 陈星, 区静怡, 等. 白细胞、中性粒细胞/淋巴细胞比值及红细胞分布宽度联合检测在 2019 新型冠状病毒病

- 毒肺炎中的应用价值[J]. 实验与检验医学, 2022, 40(4): 405-408+411.
- [12] 史雨晨, 张泽华, 王丽琨, 等. 新型冠状病毒奥密克戎变异株感染患者淋巴细胞计数与预后的相关性研究[J]. 中国医药, 2023, 18(5): 720-724.
- [13] 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.
- [14] 叶桂云, 高琳华, 池细倮, 等. NLR 与 CRP 在预测新型冠状病毒肺炎中的临床价值分析[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(1): 63-66.
- [15] 范久波, 孙莉, 何家富, 等. SAA 联合 CRP、血常规检测在新型冠状病毒肺炎中的诊断价值[J]. 检验医学, 2020, 35(7): 640-644.
- [16] Meynaar, I.A., Knook, A.H., Coolen, S., *et al.* (2013) Red Cell Distribution Width as Predictor for Mortality in Critically Ill Patients. *The Netherlands Journal of Medicine*, **71**, 488-493.
- [17] Wan, S., Yi, Q., Fan, S., *et al.* (2020) Characteristics of Lymphocyte Subsets and Cytokines in Peripheral Blood of 123 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus Pneumonia (NCP). *MedRxiv*.
<https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021832>
- [18] 李玉明, 张丽霞, 郭明日, 等. N 端脑利钠肽和红细胞分布宽度与慢性阻塞性肺疾病严重程度的相关性[J]. 中国慢性病预防与控制, 2017, 25(3): 204-206. <https://doi.org/10.16386/j.cjpcd.issn.1004-6194.2017.03.012>
- [19] Demirkol, S., *et al.* (2013) Red Cell Distribution Width: A Novel Inflammatory Marker in Clinical Practice. *Cardiology Journal*, **20**, 209. <https://doi.org/10.5603/CJ.2013.0037>
- [20] 黄劲松, 郑剑锋, 张剑, 等. 红细胞分布宽度和炎性反应标志物的相关性研究[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(20): 2230-2231+2233.
- [21] Kim, C.H., Park, J.T., Kim, E.J., *et al.* (2013) An Increase in Red Blood Cell Distribution Width from Baseline Predicts Mortality in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock. *Critical Care*, **17**, Article Number R282.
<https://doi.org/10.1186/cc13145>