

新型冠状病毒肺炎疾病实验室标志物的应用研究进展

潘晓娟

浙江大学医学院附属邵逸夫医院检验科, 浙江 杭州

收稿日期: 2022年7月11日; 录用日期: 2022年8月5日; 发布日期: 2022年8月12日

摘要

新型冠状病毒传播能力强, 可通过人传人、物传人等多种途径传播, 传播速度较快, 全面防控较困难, 部分感染者由无症状感染转为确诊患者, 临床表现多样, 对患者机体造成严重的后果。及时通过实验室检测以及一些标志物的应用使得临床对新型冠状病毒肺炎患者尽早干预, 精准治疗。该文就新型冠状病毒肺炎疾病进展相关的实验室标志物进行综述, 为临床诊治提供参考及帮助。

关键词

新型冠状病毒, 诊断治疗, 实验室标志物

Research Progress in the Application of Laboratory Markers for COVID-19

Xiaojuan Pan

Clinical Laboratory, Sir Run Run Shaw Hospital Affiliated to Medical College of Zhejiang University, Hangzhou Zhejiang

Received: Jul. 11th, 2022; accepted: Aug. 5th, 2022; published: Aug. 12th, 2022

Abstract

The Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has a strong transmission capacity and can be transmitted through a variety of ways, such as person-to-person or object-to-person transmission. The transmission speed is relatively fast and comprehensive prevention and control is difficult. Some of the infected persons started with asymptomatic infection and turned to confirmed patients with various clinical manifestations, causing serious consequences to the body. Timely laboratory testing and the application of some markers could enable early in-

intervention and precise treatment for Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) patients. In this review, laboratory markers related to COVID-19 disease progression were reviewed to provide reference and help for clinical diagnosis and treatment.

Keywords

SARS-CoV-2, Diagnosis and Treatment, Laboratory Markers

Copyright © 2022 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

新型冠状病毒(SARS-CoV-2)属于 β 属的冠状病毒,有包膜,颗粒呈圆形或椭圆形,直径60~14 nm。具有5个必需基因,分别针对核蛋白(N)、病毒包膜(E)、基质蛋白(M)和刺突蛋白(S)4种结构蛋白及RNA依赖性的RNA聚合酶(RdRp)。核蛋白(N)包裹RNA基因组构成核衣壳,外面围绕着病毒包膜(E),病毒包膜包埋有基质蛋白(M)和刺突蛋白(S)等蛋白。刺突蛋白通过结合血管紧张素转化酶2(ACE-2)进入细胞。目前为止变异株分别为阿尔法(Alpha)、贝塔(Beta)、伽玛(Gamma)、德尔塔(Delta)和奥密克戎(Omicron)。Omicron株感染病例已取代Delta株成为主要流行株,现有证据显示Omicron株传播力强于Delta株,致病力有所减弱。临床表现以发热、干咳、乏力为主要表现。部分患者以鼻塞、流涕、咽痛、嗅觉味觉减退或丧失、结膜炎、肌痛和腹泻等为主要表现。重症患者多在发病一周后出现呼吸困难和(或)低氧血症,严重者可快速进展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒症休克、难以纠正的代谢性酸中毒和出凝血功能障碍及多器官功能衰竭等。多数患者预后良好,少数患者病情危重,多见于老年人、有慢性基础疾病者、晚期妊娠和围产期女性、肥胖人群[1]。

2. 心肌损伤标志物

COVID-19感染可引起心肌损伤,与疾病进展、诊断、预后和治疗密切相关。COVID-19感染人体可能通过两种途径造成患者心肌损伤:第一,通过血液流动直接入侵心脏,这一过程由血管紧张素转换酶2(ACE2)介导,它在心肌细胞中表现为高度和特异性的表达;第二,可引发严重细胞因子风暴,导致多器官损害,并间接损害心肌细胞。由于血管紧张素转换酶2(ACE2)在心肌组织中表现出高表达,并在心血管系统中发挥关键作用,与控制血压有关,因此医学专家建议在COVID-19治疗过程中必须特别注意保护心血管系统[2]。

研究发现27.8%的COVID-19患者发生肌钙蛋白升高,同时当COVID-19患者并发心肌损伤时死亡率会大大提高[3]。另外有研究表明重型COVID-19患者的心肌损伤显著高于非重型患者[4]。

根据回顾性分析[5]发现超敏肌钙蛋白T(HSTNT)、肌红蛋白(MYO)和肌酸激酶同工酶MB(CK-MB)三种心肌损伤标志物异常者所占比例分别为34.91%,11.02%和5.25%,其中危重型患者异常情况更加突出,且异常者均以并发基础疾病的患者较多。伴有基础疾病的高龄COVID-19患者更易进展为危重症,COVID-19患者心肌损伤标志物水平的异常与患者病情严重程度和预后有一定相关性。进一步比较发现,ICU组中死亡患者的肌钙蛋白T、肌酸激酶同工酶、肌红蛋白水平显著高于存活患者,推测可将心肌损伤标志物作为COVID-19危重症患者死亡的预测指标[6]。

3. 急性肾损伤标志物

研究[7][8]表明肾脏是新冠肺炎感染的重要靶点之一,病毒入侵攻击引起继发性肾脏损伤,加重病情导致不良结局,而且肾脏损伤也是导致患者死亡的独立危险因素,对于年纪较大患有基础疾病者更容易发生急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)。因此提高临床对 COVID-19 患者发生 AKI 的临床特征以及预后影响的认识,早识别早诊断,改善预后。

回顾分析[7]发现 AKI 组患者住院时间延长、肾脏替代治疗需求增加。整体 AKI 发生率为 13.1%, AKI 组的入院血清肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)以及住院期间峰值 SCr 均明显高于非 AKI 组,进一步的 ROC 曲线分析提示入院 SCr、入院 BUN 以及峰值 SCr 预测 AKI 发生的 AUC 分别为 0.854、0.830 及 0.900,具有很好的预测能力,其中峰值 SCr 更具有预测性。新冠肺炎患者出现 SCr 明显改变,峰值 SCr 水平显著升高,提示不良预后,需要引起临床重视,所以动态连续监测新冠肺炎患者 SCr 和 BUN 的变化有助于早期预测和诊断 AKI,指导临床及早采取干预。

4. 肝功能损伤标志物

郭等[9]回顾性分析发现 COVID-19 患者出现肝功能损伤的比例较高,肝功能各项指标均有不同程度的异常,其中总胆红素(TB)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)及天门冬氨酸氨基转移酶(AST)升高较为明显,浙一[10]收治的 85 例 COVID-19 患者中肝功能异常组中重型和危重型患者的比例高于肝功能正常组,且肝功能异常组中 ALT、AST 及 TB 水平均高于肝功能正常组。因此重型或危重型 COVID-19 患者中肝损伤较多见,在进行药物治疗时要注意药物的肝损伤作用,及时监测 ALT、AST 以及 TB 肝功能指标,及时了解患者肝损伤情况。

5. 外周血细胞

朱等[11]对武汉脑科医院 365 例 COVID-19 患者在住院当天、住院 3~7 d、住院 14~21 d 的白细胞和淋巴细胞检测比较中发现者 365 例患者在 3~7 d 时的白细胞计数、淋巴细胞计数与淋巴细胞百分比最低,与其他两个时间段比较差异有统计意义,外周血中淋巴细胞计数呈下降态势,尤其在危重症患者中呈进行性下降,对评估患者病情有重要意义。

Zheng 等[12]通过分析 99 例 COVID-19 患者的临床资料发现 COVID-19 患者随着病情的加重外周血中淋巴细胞、CD4+T 细胞和 CD8+T 细胞逐渐减少,因此较低的 CD4+T 细胞和 CD8+T 细胞计数则可以帮助早期发现和识别危重患者。

中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)是一种新型、简便、快速反映炎症与免疫状态的指标,与机体免疫功能密切相关。当疾病进展、免疫抑制加重时,淋巴细胞比例明显下降,故与单一 NEUT#、LYMPH# 相比, NLR 更能反映全身炎症状态,有研究表明重症 COVID-19 患者 NLR 明显高于轻症组[13]。

6. 联合检测标志物

朱等[13]对 105 例 COVID-19 患者检测发现重症组中 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、D-二聚体(DD)、血清氨基末端 B 型钠尿肽原(NT-proBNP)水平明显升高,其中 NT-proBNP 诊断重症 COVID-19 效能最高,几项联合检测的诊断效能优于单项检测。

CRP 是一种由肝脏合成的急性时相反应蛋白,机体收到损伤或感染时迅速升高,重症组 CRP 水平明显高于轻症组。PCT 在机体受到严重细菌感染时引起机体细胞因子风暴而升高,重症组 PCT 水平高于轻症组。SARS-CoV-2 感染人体后激活自身免疫系统,释放促凝因子,激活凝血及继发纤溶,引起 DD 升高,DD 可作为预测 COVID-19 患者死亡的指标[14],能反应病情严重程度以及预后,也是作为 COVID-19

患者所需要的实验室监测项目之一[15]。NT-proBNP 是反映心力衰竭严重程度的一种标志物，SARS-CoV-2 感染人体最终引起心肌细胞损伤，NT-proBNP 释放，对预测重症 COVID-19 合并心力衰竭预后有重要意义。

7. 结语

综上所述，SARS-CoV-2 感染引起机体肺炎等一系列并发症，有些并发症病理机制还不明确，但在临床治疗中在不断增强认识，国家提出的诊疗方案也在不断总结更新，对疾病的诊断以及转归可借助实验室标志物进行早期预测，随着病程的进展可以动态监测相关标志物。在大量的数据研究参考下，某些标志物对某些并发症的辅助诊断的意义也越来越明确，临床在应用时要根据具体患者的临床表现进行综合判断。

参考文献

- [1] 国家卫生健康委员会办公厅. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版) [EB/OL]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202203/b74ade1ba4494583805a3d2e40093d88.shtml>, 2022-03-15.
- [2] Tajbakhsh, A., Gheibi Hayat, S.M., Taghizadeh, H., et al. (2021) Covid-19 and Cardiac Injury: Clinical Manifestations, Biomarkers, Mechanisms, Diagnosis, Treatment, and Follow Up. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, **19**, 345-357. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1822737>
- [3] Guo, T., Fan, Y.Z., Chen, M., et al. (2020) Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*, **5**, 811-818. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>
- [4] 尹亮, 甘露. 新型冠状病毒肺炎与心肌损伤的研究进展[J]. 河北医科大学学报, 2021, 42(4): 487-491. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-3205.2021.04.026>
- [5] 郑雨桐, 闫美田, 王兰, 等. 新型冠状病毒肺炎患者并发心肌损伤的实验室及临床相关研究[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(1): 85-91. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-7414.2021.01.022>
- [6] 章晋辉, 徐留胜, 郭雨萌, 等. 新型冠状病毒肺炎患者临床特征与心肌损伤标志物的变化[J]. 医学新知, 2021, 31(5): 342-349. <https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202012032>
- [7] 池锐彬, 罗建锋, 江嘉文, 等. 新型冠状病毒肺炎患者急性肾损伤的临床特征及早期诊断[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2020, 29(5): 408-412. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-298X.2020.05.002>
- [8] 林柳, 胡凯元, 邵欣宁, 等. 新型冠状病毒肺炎患者并发急性肾损伤的临床分析[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(7): 835-838. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-5725.2020.07.001>
- [9] 郭凤霞, 赖勋息, 王亚萍, 等. 新型冠状病毒肺炎患者合并肝功能损伤临床特征[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2021, 35(6): 675-679. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112866-20200307-00048>
- [10] 陈柯颖, 连江山, 许珊, 等. 新型冠状病毒肺炎 85 例患者肝功能损伤研究[J]. 中华临床感染病杂志, 2020, 13(4): 291-294. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2020.04.008>
- [11] 朱晖, 李晨芳, 余波, 等. 365 例 COVID-19 患者血常规分析[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(1): 44-47. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-9455.2021.01.012>
- [12] Zheng, Y., Xu, H., Yang, M., et al. (2020) Epidemiological Characteristics and Clinical Features of 32 Critical and 67 Noncritical Cases of COVID-19 in Chengdu. *Journal of Clinical Virology*, **127**, Article ID: 104366. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104366>
- [13] 朱传新, 周玉平, 何艳, 等. NLR、CRP、PCT、DD、NT-proBNP 在重症 COVID-19 中的诊断价值[J]. 检验医学, 2021, 36(2): 190-193. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-8640.2021.02.014>
- [14] 肖武强, 苏立杰, 杨璐瑜, 等. 纤维蛋白原联合 D-二聚体对新型冠状病毒肺炎预后的预测价值[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(5): 658-662. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-6663.2021.05.003>
- [15] Rostami, M. and Mansouritorghabeh, H. (2020) D-Dimer Level in Covid-19 Infection: A Systematic Review. *Expert Review of Hematology*, **13**, 1265-1275. <https://doi.org/10.1080/17474086.2020.1831383>