

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.18.044

新型冠状病毒肺炎临床实验室相关检测现状*

白露¹, 刘泽世², 周柯¹, 徐修礼¹综述, 刘家云^{1△}审校

1. 空军军医大学西京医院全军临床检验医学研究所, 陕西西安 710032;

2. 西安交通大学第二附属医院, 陕西西安 710006

关键词: 新型冠状病毒; 新型冠状病毒肺炎; 实验室检测

中图分类号: R446.5

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)18-2725-05

近来,由新型冠状病毒(SARS-CoV-2)引起的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)仍全球持续蔓延,形势极其严峻,影响不容小觑^[1-3]。对 COVID-19 的实验室相关检测已有了诸多报道,已知 COVID-19 患者发病早期外周血白细胞总数正常或减低,淋巴细胞计数减少,部分患者出现肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)和肌红蛋白(MYO)的增高。多数患者 C 反应蛋白(CRP)和红细胞沉降率(ESR)升高,降钙素原(PCT)正常。严重者 D-二聚体升高,外周血淋巴细胞进行性减少。重型和危重型易出现呼吸衰竭、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、脓毒性休克、代谢性酸中毒和出、凝血功能障碍,并有相应的实验室检查方面的异常^[4-6]。实验室指标的动态监测,不仅有助于临床诊断和分型,而且能够及时发现患者病情的变化或合并症的有无,判定疗效,指导治疗。

1 血、尿常规检测

1.1 血常规检测 据多位学者报道的 COVID-19 患者的临床资料中,观察显示,在发病早期,外周血白细胞总数多正常或减少($<4 \times 10^9/L$),大多数患者淋巴细胞计数减少($<1.0 \times 10^9/L$),而血小板计数和血红蛋白则多为正常^[7-10]。北京地坛医院的 LIU 等^[10]分析了该院 61 例确诊 COVID-19 患者的血常规检查结果,其中 44 例普通型患者为轻症组,17 例重型或危重型患者为重症组;检查显示,白细胞总数、血小板计数和血红蛋白的检查结果在轻症组与重症组患者间没有显著性差别,而中性粒细胞计数重症组明显高于轻症组患者(中位数分别为 $2.8 \times 10^9/L$ 和 $2.4 \times 10^9/L$, $P=0.025$),反之淋巴细胞计数重症组明显低于轻症组(中位数分别为 $0.9 \times 10^9/L$ 和 $1.1 \times 10^9/L$, $P=0.038$);中性粒细胞与淋巴细胞的比值(NLR)在重症组中位数为 2.6,四分位数为 1.6~3.5,轻症组中位数为 2.3,四分位数为 1.5~3.9, NLR 在两组间比较差异无统计学意义($P=0.676$)。经过分析, NLR 的 c 指数(评价模型的预测能力)为 0.807(95%可信区间为 0.676~0.380),校正曲线拟合良好,判定曲线和临床疗效曲线显示 NLR 具有较好的标准化净效益。将

26 项临床、实验室和影像学指标代入 LASSO-COX 回归公式进行影响预后的独立危险因素分析和多因素回归分析,并用一致性指数、校正曲线、判定曲线和临床疗效曲线评价预测的准确性。结果显示年龄和 NLR 是预测是否重症化的预测因子,其中 NLR 最具预测价值。该文作者认为, NLR 是早期鉴别重症患者的危险因素,对于年龄 ≥ 50 岁且 $NLR \geq 3.13$ 的患者,应警惕其发展为重型或危重型 COVID-19,并且提前转至 ICU 监护和救治。以上结果也获得了文献^[11-12]的研究证实。

华中科技大学附属协和医院 LI 等^[13]报道了 52 例经该院发热门诊接诊并经 SARS-CoV-2 核酸检测证实的 COVID-19 患者(SP 组)的血常规检测结果,以具有相同症状的 53 例同期门诊接诊的病毒核酸检测阴性的呼吸道感染患者(SN 组)作为对照。门诊血常规检测显示,两组患者在白细胞、中性粒细胞、单核细胞及血小板计数和血红蛋白的测定方面没有明显差异,所有患者的淋巴细胞计数均偏低, SP 组和 SN 组低于正常值的患者分别为 48.1% 和 47.2% ($P=0.93$);唯有嗜酸性粒细胞计数两组间有明显差异,其中 SP 组患者中位数为 $0.02 \times 10^9/L$,四分位数为 $(0.01 \sim 0.05) \times 10^9/L$,正常值范围为 $(0.02 \sim 0.052) \times 10^9/L$, SN 组患者中位数为 $0.05 \times 10^9/L$,四分位数为 $(0.04 \sim 0.14) \times 10^9/L$,两组比较,差异有统计学意义($P=0.04$), SP 组低于正常值下限者为 78.8%, SN 组为 35.8%,两组比较差异有统计学意义($P<0.001$)。该文作者分析认为,如果以典型症状(发热并呼吸道症状)及嗜酸性粒细胞计数 $<0.01 \times 10^9/L$ 作为预测 COVID-19 的判定标准,则其灵敏度为 78.8%,特异度为 64.2%;阳性预测值(PPV)为 68.3%,阴性预测值(NPV)为 75.6%。该文作者指出,结合患者的临床症状和病毒核酸的检测结果,并认真分析血常规中嗜酸性粒细胞绝对计数,将有助于在发热门诊快速分检和鉴别诊断 COVID-19 患者与其他具有类似表现的呼吸道感染患者,做到早诊早治,减少不必要的交叉传染,降低发病率和病死率。

* 基金项目:陕西省 2020 年度重点研发计划“新型冠状病毒感染的肺炎疫情应急防治”计划项目(2020ZDXM-SF-001)。

△ 通信作者, E-mail: jiajun@fmmu.edu.cn。

1.2 尿常规检测 虽然 SARS-CoV-2 感染靶向为呼吸系统,但重症患者的多脏器损伤已有报道。华中科技大学附属同济医院肾内科的 CHENG 等^[14]报道了 710 例 COVID-19 住院患者的尿液分析和肾功能化验结果及急性肾损伤(AKI)的发生率,既往有长期血液透析史或肾移植史的患者均未纳入该项研究。所有患者从起病到入院的平均时间是 10 d(7~13 d)。在入院时,44.0%的患者有蛋白尿,26.9%的患者有血尿,15.5%的患者血清肌酐(Scr)升高,14.1%的患者血尿素氮(BUN)升高,但仅 3.2%(22 例)的患者出现 AKI。所有患者中 89 例(12.5%)最终病故,进一步采用单因素 Cox 回归和 Cox proportional hazard model 等分析了上述指标的变化与生存和病死患者的相关性危险系数(HRs)。结果显示,基线(入院时)Scr 异常升高者的病死率为 30.9%,基线 Scr 正常者仅为 9.2%;同样,基线出现 BUN 升高、蛋白尿、血尿或 AKI 者病死率也明显升高。

武汉大学人民医院的 WANG 等^[15]报道了该院收治的 116 例 COVID-19 患者肾脏损伤的观察结果,116 例患者中 59 例(50.8%)是轻型或普通型,46 例(39.7%)是重型,11 例(9.5%)属于危重型;11 例重症患者中 7 例因呼吸衰竭病故;所有患者的基础疾病包括原发性高血压(37.1%)、糖尿病(15.5%)、恶性肿瘤(10.3%)、脑梗死(6.0%)和慢性肾衰竭(4.3%);病程中 10.8%的患者 BUN 轻度升高,7.2%的患者 Scr 轻度升高。111 例没有基础肾脏病的患者尿常规检测仅有微量或 1+ 的蛋白尿;对 5 例患慢性肾衰竭的患者在治疗 COVID-19 的同时,进行了每周 3 次的连续性血液净化(CRRT)治疗,其间肾功能稳定,基础肾病没有加重,并全部进入恢复期。

以上结果表明,虽然大部分 COVID-19 患者病程中肾脏损伤轻微,但仍有部分患者病程早期及疾病进展过程中存在不同程度的肾脏损伤,损伤的程度与预后密切相关。

2 肝脏、肾脏功能和心肌损伤指标的检查

目前研究表明,大多数轻型、普通型和部分重型 COVID-19 患者的肝功能和血清电解质均正常,而心肌酶谱检测有异常,如 CK、LDH 和作为心肌损伤早期指标的 MYO 等可以明显升高,合并病毒相关性心肌损伤者高敏肌钙蛋白 I(hs-cTnI)也显著升高。此外,心型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)在心肌损伤早期便快速释放入血,且较 MYO 具有更高的心脏特异性,因此可用于 SARS-CoV-2 感染患者的测定。

如前面所述,HUANG 等^[7]报道的 41 例 COVID-19 患者的生化检查结果显示,肝功能各项指标基本正常,包括重症患者在内的 Scr 测定结果均在正常范围。所有患者的血清钾、血清钠、CK 均在正常范围。LDH 中位数为 286 U/L,四分位数为 242~408 U/L,正常值 ≤ 245 U/L,其中重症患者 LDH 中位数

400 U/L,四分位数为 323~578 U/L,轻症患者 LDH 中位数为 281 U/L,四分位数为 233~357 U/L,两组患者 LDH 水平比较差异有统计学意义($P=0.004$)。有 5 例合并病毒性心肌炎的患者 hs-cTnI 水平显著升高。

WANG 等^[9]报道的 138 例患者中,虽然重症组(ICU 组)患者 ALT、AST、总胆红素、Scr、BUN、CK、CK-MB 和 hs-cTnI 比较轻组(非 ICU 组)患者明显增高,但测定值的平均数均在正常范围以内。仅 LDH 重症患者中位数为 435 U/L,四分位数为 302~596 U/L,正常参考范围为 125~243 U/L,轻组中位数为 212 U/L,四分位数为 171~291 U/L,两组 LDH 水平差异有统计学意义($P<0.01$)。

在 CHEN 等^[8]报道的 99 例 COVID-19 患者中,98%的患者有低蛋白血症,清蛋白水平为 (31.6 ± 4.0) g/L,正常参考范围为 40.0~55.0 g/L,其他肝功能指标大多正常。Scr、CK 和 MYO 大多在正常范围,LDH 水平增高与 LIU 等^[16]的报道一致。此 99 例患者 LDH 中位数为 336 U/L,四分位数为 260~447 U/L,有 76%的患者高于上限;其中 1 例患者的 CK 高达 6 280 U/L,LDH 也高达 20 740 U/L;此外,有 52%的患者血糖升高,为 (7.4 ± 3.4) mmol/L,正常血糖参考范围为 3.4~6.1 mmol/L。

3 凝血功能检测

在 HUANG 等^[7]报道的 41 例 COVID-19 患者的凝血功能检测中,13 例重症患者入院时凝血酶原时间(PT)中位数为 12.2 s,四分位数为 11.2~13.4 s,而轻组患者中位数为 10.7 s,四分位数为 9.8~12.1 s,两组比较差异有统计学意义($P=0.012$)。重症组患者 D-二聚体的中位数为 2.4 mg/L,四分位数为 0.6~14.4 mg/L,而轻组中位数为 0.5 mg/L,四分位数为 0.3~0.8 mg/L,两组比较差异有统计学意义($P=0.0042$)。

与上述报道类似,在 CHEN 等^[8]报道的 99 例 COVID-19 患者中,PT 平均为 (11.3 ± 1.9) s;D-二聚体中位数为 0.9 μ g/L,四分位数为 0.5~2.8 μ g/L,正常参考范围为 0.0~1.5 mmol/L,36%的患者超过上限。而在 LIU 等^[10]报道的 61 例患者中,PT 和 INR 的检测结果均在正常范围内,重症组和轻组患者没有差别。LIU 等^[10]对 COVID-19 重症与轻症患者凝血功能的检测结果也一样,多项指标均无明显差别。

在 WANG 等^[9]报道的 138 例 COVID-19 患者的检查中,ICU 组与非 ICU 组患者的 PT 和活化部分凝血活酶时间(APTT)测定结果无明显差异,仅 D-二聚体水平 ICU 组比非 ICU 组明显增高,但均值也都在正常值范围内。

以上可见,大多数 COVID-19 患者的凝血和纤溶指标均在正常范围。但是大多数研究缺乏重型、危重型晚期患者的数据,对于此类患者仍有必要进行补充

研究。

4 部分炎症指标的检测

4.1 CRP 及超敏 CRP(hs-CRP)检测 CHEN 等^[8]报道的 99 例 COVID-19 患者中,CRP 水平为 (51.4 ± 41.8) mg/L,正常参考范围为 $0 \sim 5.0$ mg/L,86% 的患者超过正常上限。而 LIU 等^[17]对 40 例患者的检测显示,重症组(13 例)和轻症组(27 例)CRP 均值分别为 62.9 mg/L 和 7.6 mg/L,两组差异有统计学意义($P=0.006$)。

CHEN 等^[8]及 LIU 等^[17]报道还指出,大多数 COVID-19 患者 CRP 水平随病情发展呈现进行性增高。但是,病毒在细胞内增殖,细胞膜完整,缺乏暴露的磷脂蛋白质,无法触发结合及产生 CRP,因此,CRP 在病毒感染初期可能升高幅度很小,可以全程检测 hs-CRP,相对 CRP 灵敏度更高,且 hs-CRP 对高浓度标本定量更准确,有利于对 COVID-19 患者病情发展的动态监测。

4.2 血清铁蛋白(SF)检测 在已发表的临床文献中,仅武汉金银潭医院的 CHEN 等^[8]和华中科技大学附属协和医院的 LIU 等^[17]报道了血清 SF 的检测结果。CHEN 等^[8]观察的 99 例 COVID-19 患者,SF 为 (808.7 ± 490.7) ng/mL,正常参考范围为 $21.0 \sim 274.7$ ng/mL,63% 的患者超过正常上限。而华中科技大学附属协和医院的 LIU 等^[17]对 40 例患者的检测显示,重症组(13 例)和轻症组(27 例)SF 均值分别为 $835.5 \mu\text{g/L}$ 和 $367.8 \mu\text{g/L}$,两组差异有统计学意义($P=0.015$)。可见 SF 也是反映炎症轻重的较好指标。

4.3 ESR 检测 当机体出现感染、组织损伤、坏死或某些疾病活动、进展、恶化时,红细胞可以相互重叠呈“缗钱”状,所受的血浆阻力减少,使 ESR 加快。但 ESR 易受年龄、性别、贫血等因素的影响,且由于 ESR 增快继发于急性反应时相物质的增多,它对急性炎症的反应较慢,一般 $2 \sim 3$ d 才开始升高。所以 ESR 并非理想的炎性反应指标,临床多与 CRP、IL-6、SF 联合应用。

CHEN 等^[8]报道其观察的 99 例 COVID-19 患者 ESR 为 (49.9 ± 23.4) mm/h,正常参考范围为 $0 \sim 15.0$ mm/h,有 85% 的患者超过正常上限。CHENG 等^[14]的报道进一步证实,710 例被观察的患者中,81.8% 的患者 $\text{ESR} > 15$ mm/h。

4.4 PCT 检测 PCT 是细菌感染的监测指标,病毒感染时多不升高,有助于鉴别细菌性肺炎与 COVID-19。PCT 不仅是用于鉴别诊断,而且是监控炎症活动的参数,在细菌感染时的消长变化可用于指导抗生素的治疗。

大多数 COVID-19 患者入院时血清 PCT 水平正常或略高,但重症患者特别是发生继发感染后,PCT 可明显增高。如 WANG 等^[9]报道的 138 例 COVID-

19 患者,36 例在 ICU 收治的重症患者 PCT 的均值为 27 ng/mL,75% 的患者超过正常上限(≥ 0.05 ng/mL),而 102 例非 ICU 收治的轻症患者 PCT 均值为 22 ng/mL,只有 21.6% 的患者超过正常上限,两组比较差异有统计学意义($P < 0.001$)。

HUANG 等^[7]报道,41 例 COVID-19 患者中大多数患者 PCT 入院时正常($\text{PCT} < 0.1$ ng/mL),重症组与轻症组患者的检测结果相仿。但是,在 4 例 ICU 治疗的患者相继发细菌感染后,其中 3 例继发感染的患者,其 PCT 值均超过正常值,分别达到 0.69 ng/mL、1.46 ng/mL 和 6.48 ng/mL。由此可见,PCT 对于发现和确定细菌感染具有一定的特异性。

4.5 血清淀粉样蛋白 A(SAA)检测 SAA 是组织淀粉样蛋白 A 的前体物质,是急性时相反应蛋白之一,在机体受感染、创伤、炎症等损伤后,SAA 水平可迅速升高。华中科技大学附属协和医院 LIU 等^[17]检测分析了 40 例 COVID-19 患者的血清 SAA、CRP 和 SF 结果,13 例重症患者的 SAA 中位数为 607.1 mg/L,四分位数为 $381.9 \sim 686.2$ mg/L,27 例轻症患者的 SAA 中位数为 46.9 mg/L,四分位数为 $20.5 \sim 134.4$ mg/L,重症和轻症患者 SAA 水平差异有统计学意义($P=0.003$);重症和轻症患者 CRP、SF 水平差异亦有统计学意义($P < 0.05$)。这说明 SAA 有一定的临床诊断价值,但仍需更大的样本量和更多的研究加以证实。

5 免疫细胞和细胞因子的检测

重庆万州区中心医院的 WAN 等^[18]报道了该院收治的 123 例 COVID-19 患者若干免疫学指标的研究情况;所有患者均经 SARS-CoV-2 核酸检测阳性确诊;患者被分为轻症组(轻型和普通型)102 例和重症组(重型和危重型)21 例,所有待测标本均在入院后治疗前即采集,分别用流式细胞仪检测了 T 细胞($\text{CD}3^+/\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$)、B 细胞($\text{CD}19^+$)及 NK 细胞($\text{CD}16^+/\text{CD}56^+$),同时用流式细胞仪和多重免疫微球流式荧光法检测了血浆 IL-4、IL-6、IL-10、IL-17、TNF- α 和 IFN 6 种细胞因子;6 种细胞因子的检测仅 IL-6 有一定变化,主要表现为轻症组 55.88% 的患者减低,30.39% 的患者增高,重症组 76.19% 的患者增高;其他 4 种细胞因子包括 IL-4、IL-10、IL-17 和 TNF 均 100% 正常,仅 IFN 有不足 10% 的患者上下波动。IL-6 是由多种细胞(如单核细胞、巨噬细胞、内皮细胞和成纤维细胞)产生的一种促炎细胞因子。在急性炎症反应中,IL-6 具有抑制 TNF- α 及 IL-1 β 合成的作用,可通过刺激 IL-10 分泌而起到抗炎作用,其还可诱导急性期蛋白合成,催化并放大炎性反应。在该报道中,在对重症组与轻症组患者淋巴细胞亚群的测定结果进行比较后可以看到,重症组 $\text{CD}4^+$ 和 $\text{CD}8^+$ T 细胞数量均明显低于轻症组患者,差异均有统计学意义($P < 0.001$);而 B 细胞、NK 细胞以及 $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ T

细胞的比值在两组患者间比较差异无统计学意义($P>0.05$);同样对比两组患者的 6 种细胞因子的检测结果,仅 IL-6 和 IL-10 重症组患者明显高于轻症患者,差异均有统计学意义($P<0.001$),但两组患者的 IL-10 检测结果均在正常值范围内^[16]。

华中科技大学附属协和医院 LIU 等^[17]报道了 40 例 COVID-19 患者淋巴细胞亚群和 6 种细胞因子(IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、TNF- α 和 IFN- γ)的动态检测结果,患者分为轻症组(27 例)和重症组(13 例),结果表明,两组患者在 IgG、IgM、IgA 和补体 C3、C4 的水平上没有明显差别;对 12 例轻症患者和 11 例重症患者进行了 CD3⁺、CD4⁺ 和 CE8⁺ T 细胞及 B 细胞、NK 细胞的动态检测,可见上述 5 种淋巴细胞重症组均比轻症患者下降,最低值均出现在第 4~6 天,而随着病程的发展,重症组患者各亚群的淋巴细胞计数逐渐回升,至第 16 天后均接近正常水平;5 种亚群的淋巴细胞中,CD3⁺、CD8⁺ T 细胞在入院时的初次测定和第 7~9 天的检测结果均比轻症患者明显降低,两个时间点的测定值比较均有明显差异;而重症患者的 CD4⁺ 细胞、B 细胞和 NK 细胞虽然比轻症患者也有一定程度的下降,但差异均无统计学意义($P>0.05$)。与此同时,按上述时间节点对两组患者 6 种细胞因子的测定显示,轻症患者在病程中上述 6 种细胞因子的水平波动均不明显,而重症患者均有不同程度的升高。

中部战区武汉总医院和陆军军医大学免疫学教研室联合报道应用多种荧光素标记抗体和流式细胞仪及酶免疫技术,对 522 例 COVID-19 患者的淋巴细胞亚群(CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞、B 细胞、NK 细胞)及淋巴细胞表面 T 细胞耗竭标志程序性死亡受体 1(PD-1)、T 细胞免疫球蛋白黏蛋白域分子 3(Tim-3)、若干细胞因子(IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、TNF- α 和 IFN- γ)进行了测定;499 例有完整检测记录的患者细胞学检测表明,有 75.75%(359/499)、75.95%(379/499)和 71.54%(357/499)的患者总 T 细胞、CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞计数明显减低,同时对上述 6 种细胞因子的测定结果显示,仅 TNF- α 、IL-6 和 IL-10 明显升高,且 ICU 组重症患者明显高于非 ICU 收治的轻症患者,两组患者中 TNF- α 、IL-6 和 IL-10 这 3 种因子的两两比较均有明显差异^[19]。

总之,SARS-CoV-2 感染后导致了多种免疫紊乱,如 TNF- α 高表达,可以通过与 TNFR1 的结合,引起 T 细胞凋亡;抑制性细胞因子 IL-10 和细胞表面两种抑制性分子 PD-1 和 Tim-3 的高表达,可能也是患者 T 细胞耗竭和抗病毒免疫功能钝化的重要原因。文献^[19]指出,动态观测上述免疫指标的变化,可以预警疾病的重症化及转归,有利于及早应对和救治。

从现有研究结果看,COVID-19 患者病后外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞均有不同程度的降低,与大多数急性传染病特别是重症患者的观察结果

相符合;且重症患者普遍存在 IL-6、IL-10、IL-17、TNF- α 、IFN- γ 等细胞因子/促炎因子的增高或明显增高。T 细胞亚群和部分细胞因子/促炎因子的检测既可用于监测病情的发展,也可用于指导治疗。

6 小 结

综上所述可见,轻型、普通型和部分重症的 COVID-19 患者,与大多数急性呼吸道感染患者类似,入院初期的常规化验、生化检验、凝血功能和免疫学指标多在正常范围。血常规方面,主要表现为淋巴细胞计数和比率降低,重症患者 WBC 和中性粒细胞比率升高,NLR 明显升高。在生化学检测方面,肝、肾功能多无明显异常,仅心肌酶谱中的 LDH、CK 等明显升高。在凝血系列的检查方面,虽然轻症患者与重症患者比较有一定差异,但总体上均在正常范围或异常程度不显著。在炎症指标的检测方面,所有 COVID-19 患者的相关指标如 CRP、SF、IL-6、ESR 和 SAA 等均有明显增高/增快,但反映细菌感染的 PCT 多在正常范围。在免疫细胞和细胞因子的检测方面,COVID-19 患者病后外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞均有不同程度的降低,且重症患者部分细胞因子特别是促炎因子明显增高。以上观察结果虽然还是初步的,但是为揭示 COVID-19 的发病机制、了解其临床特征、指导临床治疗提供了重要的资料。

目前已发表的有限的研究数据多来自于患者入院后或发病初期的一次性血液标本的检测结果,病程中或病情重症化过程中动态的检测结果显示报道较少或样本量较小,无法全面反映疾病重症化后包括重症患者或垂危患者各项指标的变化和真实情况。相信随着相关研究结果的陆续发表,更多大样本的研究结果将助力 COVID-19 的诊治和发病机制的研究。

参考文献

- [1] LU H Z, STRATTON C W, TANG Y W. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan China: the mystery and the miracle[J]. J Med Virol, 2020, 92(4): 401-402.
- [2] HUI D S, I AZHAR E, MADANI T A, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health-the latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China[J]. Int J Infect Dis, 2020, 91: 264-266.
- [3] SPINA S, MARRAZZO F, FUMAGALLI R, et al. The response of Milan's emergency medical system to the COVID-19 outbreak in Italy [J]. Lancet, 2020, 395(10227): e49-e50.
- [4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版)[EB/OL]. (2020-02-18) [2020-02-23]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2/files/b218cfeb1bc54639af227f922bf6b817.pdf>.
- [5] KOCK R A, KARESH W B, VEAS F, et al. 2019-nCoV in context: lessons learned[J/OL]. Lancet Planet Health,

- 2020,4(3):e87-e88.
- [6] 靳英辉,蔡林,程真顺,等. 新型冠状病毒(2019-nCoV)感染的肺炎诊疗快速建议指南(标准版)[J/OL]. 解放军医学杂志, (2020-02-02) [2020-03-03]. <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/11.1056.r.20200201.1338.003.html>.
- [7] HUANG C L, WANG Y M, LI X W, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. Lancet, 2020, 395(10223): 497-506.
- [8] CHEN N S, 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.
- [9] WANG D W, HU B, HU C, et al. Clinical Characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China [J]. JAMA, 323(11): 1061-1069.
- [10] LIU J Y, LIU Y, XIANG P, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts severe illness patients with 2019 novel coronavirus in the early stage[J/OL]. medRxiv preprint, [2020-02-26]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.10.20021584v1>.
- [11] CAI Q X, HUANG D L, QU P C, et al. COVID-19 in a designated infectious diseases hospital outside Hubei Province, China [J/OL]. medRxiv preprint, [2020-02-26]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.17.20024018v1>.
- [12] YANG X B, YU Y, XU J Q, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study[J]. Lancet Resp Dis, 2020, 8(5): 475-481.
- [13] LI Q L, DING X L, XIA G Q, et al. A simple laboratory parameter facilitates early identification of COVID-19 patients[J/OL]. medRxiv preprint, [2020-02-27]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.13.20022830v1>.
- [14] CHENG Y C, LUO R, WANG K, et al. Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients[J/OL]. medRxiv preprint, [2020-03-01]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.18.20023242v1>.
- [15] WANG L W, LI X, CHEN H, et al. SARS-CoV-2 infection does not significantly cause acute renal injury: an analysis of 116 hospitalized patients with COVID-19 in a single hospital, Wuhan, China[J/OL]. medRxiv preprint, [2020-03-01]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.19.20025288v1>.
- [16] LIU Y X, YANG Y, ZHANG C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury[J]. Sci China Life Sci, 2020, 63(3): 364-374.
- [17] LIU J, LI S M, LIU J, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients[J/OL]. medRxiv preprint, [2020-02-26]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.16.20023671v2>.
- [18] WAN S X, YI Q G, FAN S B, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized 3 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP) [J/OL]. medRxiv preprint, [2020-03-01]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.10.20021832v1>.
- [19] DIAO B, WANG C H, TAN Y J, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J/OL]. medRxiv preprint, [2020-03-01]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.18.20024364v1>.
- (收稿日期:2020-03-02 修回日期:2020-07-20)

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.18.045

人 ALDH2 基因多态性研究

罗云杰 综述, 成守金 审校

焦作煤业(集团)有限责任公司中央医院核医学科, 河南焦作 454000

关键词: 乙醛脱氢酶 2; 硝酸甘油; 心血管疾病; 肝脏疾病; 肿瘤

中图法分类号: R392.2

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)18-2729-04

为了阐述人类乙醛脱氢酶 2(ALDH2)目前的研究进展以及其与疾病的相关性,为 ALDH2 进一步的研究奠定基础,也为人们更好地运用 ALDH2 的功能提供依据,本文从 ALDH2 的基因结构及多态性,蛋白质的结构、功能,以及 ALDH2 目前主要的检测方法、临床应用等方面进行了论述,并对未来进行了展望。

1 ALDH2 基因结构及多态性

ALDH2 基因位于人类第 12 号染色体上,全长

44 kb,包括 13 个外显子及 12 个内含子。CDS 序列全长 1 554 bp,包含终止密码子,全长 517 个氨基酸。ALDH2 是核基因编码蛋白。有文献报道,ALDH2 存在 300 多个单核苷酸多态性(SNP)位点,但目前多数文献中显示,ALDH2 存在 84 个 SNP 位点,多数突变位点为无意义突变,只有极少数位点突变具有一定的功能^[1]。黄辰宇等^[2]根据全基因组关联研究,优选出 9 个 SNP 位点,其中 8 个位于内含子区域,1 个位