

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.17.013

重型新型冠状病毒肺炎与普通重症肺炎患者炎症因子水平分析

李 松, 汤 庆[△]

华中科技大学同济医学院附属同济医院检验科, 湖北武汉 430030

摘 要:目的 探讨血清炎症因子在重型新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)患者和其他重症肺炎(非新冠肺炎)患者中的表达差异。方法 该研究为回顾性研究,将 2020 年 1 月 27 日至 2020 年 2 月 29 日该院收治的重型新冠肺炎患者 125 例作为重型新冠肺炎组,选取 2018 年 11 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日该院收治的其他重症肺炎患者 31 例作为普通重症肺炎组。比较两组患者入院 24 h 内首次白细胞计数(WBC)、中性粒细胞绝对值(NEUT#)、淋巴细胞绝对值(LYM#)、中性粒细胞绝对值与淋巴细胞绝对值比值(NLR)、血小板计数(PLT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素(IL)-1 β 、白细胞介素 2 受体(IL-2R)、IL-6、IL-8、IL-10、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、基础疾病等临床资料,并观察患者的临床结局。结果 重型新冠肺炎组 WBC、NEUT#、NLR、D-二聚体、hs-CRP、IL-1 β 、IL-2R、IL-6、IL-8、IL-10 和 TNF- α 低于普通重症肺炎组,LYM#、PLT 和 FIB 高于普通重症肺炎组,差异有统计学意义($P<0.05$)。重型新冠肺炎组死亡患者 NEUT#、NLR、IL-1 β 、IL-2R、IL-6、IL-8 和 IL-10 低于普通重症肺炎组死亡患者,差异有统计学意义($P<0.05$),而 WBC、LYM#、PLT、FIB、D-二聚体、hs-CRP 和 TNF- α 在两组死亡患者中比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 重型新冠肺炎患者体内炎症因子水平低于普通重症肺炎患者,监测肺炎患者炎症因子水平有助于临床的诊断和治疗。

关键词:新冠肺炎; 重症肺炎; 炎症因子
中图分类号:R446.6 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2021)17-2504-04

Analysis of the levels of inflammatory cytokines in patients with severe corona virus disease 2019 and normal infectious severe pneumonia

LI Song, TANG Qing[△]

Department of Clinical Laboratory, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430030, China

Abstract: Objective To investigate the differences on the expression of serum inflammatory cytokines in patients with severe corona virus disease 2019 (COVID-19) and patients with infectious normal severe pneumonia (non-novel coronavirus infection). **Methods** Retrospective study, a total of 125 patients with severe COVID-19 admitted in Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology from January 27, 2020 to February 29, 2020 were selected as severe COVID-19 group, a total of 31 patients with normal infectious severe pneumonia from November 1, 2018 to December 31, 2020 were selected as non-novel coronavirus severe pneumonia group. White blood cell count (WBC), neutrophil absolute value (NEUT#), lymphocyte absolute value (LYM#), neutrophil lymphocyte ratio (NLR), platelet count (PLT), fibrinogen (FIB), D-dimer, hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) and interleukin (IL)-1 β , interleukin 2 receptor (IL-2R), IL-6, IL-8, IL-10 and tumor necrosis factor (TNF)- α , basic diseases and other clinical data were obtained within 24 hours after admission and compared, and the clinical outcome of the patients were observed. **Results** Compared with those in non-novel coronavirus severe pneumonia group, the levels of WBC, NEUT#, NLR, D-dimer, hs-CRP, IL-1 β , IL-2R, IL-6, IL-8, IL-10 and TNF- α were lower in severe COVID-19 group, while LYM#, PLT and FIB were higher in severe COVID-19 group, the differences were significant ($P<0.05$). Compared with patients died of normal infectious severe pneumonia, the levels of NEUT#, NLR, IL-1 β , IL-2R, IL-6, IL-8 and IL-10 were lower in patients died of severe COVID-19 ($P<0.05$), there was no significant difference on WBC, LYM#, PLT, FIB, D-dimer, hs-CRP and TNF- α between the death patients in the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** The levels of inflammatory cytokines in patients with severe COVID-19 were lower than those in patients with normal infectious severe pneumonia. Monitoring

作者简介:李松,男,技师,主要从事临床检验研究。 [△] 通信作者, E-mail: tangqingmed@163.com。
本文引用格式:李松,汤庆. 重型新型冠状病毒肺炎与普通重症肺炎患者炎症因子水平分析[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(17): 2504-2507.

the level of inflammatory factors in patients with pneumonia is helpful for clinical diagnosis and treatment.

Key words:corona virus disease 2019; severe pneumonia; inflammatory cytokines

炎症因子风暴普遍存在于重症感染患者中,可引起肺毛细血管内皮细胞及肺泡上皮细胞的弥漫性损伤,进而导致急性呼吸窘迫综合征(ARDS)及多器官功能障碍综合征(MODS),炎症因子风暴是临床危重症候的重要表现^[1]。病原体感染所致严重系统炎症反应是重症肺炎主要的预后危险因素^[2]。有文献报道,重型新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)患者体内炎症因子风暴释放导致的免疫损伤可能是引起患者多器官衰竭,甚至死亡的重要原因^[3]。重型新冠肺炎及其他重型肺炎(非新冠肺炎)都有炎症因子风暴引起的免疫损伤,然而当前国内关于两种重症肺炎患者体内炎症因子水平的比较少有报道,本研究旨在探讨两种肺炎患者体内的炎症因子水平的差异。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究采用回顾性研究方法,将 2020 年 1 月 27 日至 2020 年 2 月 29 日本院收治的重型新冠肺炎患者 125 例作为重型新冠肺炎组。纳入标准:(1)年龄≥18 岁患者;(2)根据中华人民共和国国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[4]的新冠肺炎诊断标准诊断为重型新冠肺炎。排除标准:(1)资料不全患者;(2)恶性肿瘤终末期患者;(3)长期使用免疫抑制剂患者;(4)急性心脑血管疾病患者;(5)结核病患者。选取 2018 年 11 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日本院收治的其他重症肺炎患者 31 例作为普通重症肺炎组。纳入标准:(1)年龄≥18 岁患者;(2)符合重症肺炎诊断标准^[5]患者。排除标准:(1)肺结核患者;(2)恶性肿瘤患者;(3)资料不全患者;(4)住院时间少于 24 h 患者;(5)入院前 1 周内手术史患者;(6)新冠肺炎患者。

1.2 仪器与试剂 日本希森美康公司 XN9000 全自动血液分析仪、法国 STAGO 全自动凝血分析仪、罗氏 cobas 8000 全自动生化分析仪、德国罗氏公司 cobas e602 全自动免疫分析仪、西门子公司 IMMULITE 1000 免疫分析仪。白细胞介素(IL)-1β、IL-2R、IL-8、IL-10、肿瘤坏死因子(TNF)-α检测试剂盒(西门子公司),IL-6 检测试剂盒(罗氏公司),试剂及校准品均与仪器原装配套使用。超敏 C 反应蛋白(hs-

CRP)检测试剂盒(日本电化生研株式会社)。

1.3 检测方法 白细胞计数(WBC)、中性粒细胞绝对值(NEUT#)和淋巴细胞绝对值(LYM#)采用半导体流式激光细胞法进行检测,血小板计数(PLT)采用流体液压聚焦法于 XN9000 全自动血液分析仪上进行检测,中性粒细胞绝对值与淋巴细胞绝对值比值(NLR)为 NEUT#/LYM# 计算值;纤维蛋白原(FIB)采用磁珠法进行检测,D-二聚体采用比浊法于 STAGO 全自动凝血分析仪上进行检测;hs-CRP 采用胶乳增强免疫比浊法于 cobas 8000 全自动生化分析仪上进行检测;IL-1β、白细胞介素 2 受体(IL-2R)、IL-8、IL-10、TNF-α采用免疫化学发光法于 IMMULITE 1000 免疫分析仪上进行检测;IL-6 采用电化学发光法于 cobas e602 全自动免疫分析仪上进行检测。

1.4 观察指标 采用回顾性分析方法,通过实验室的电子病历系统查询并记录患者性别、年龄、入院 24 h 内首次 WBC、NEUT#、LYM#、NLR、PLT、FIB、D-二聚体、hs-CRP、IL-1β、IL-2R、IL-6、IL-8、IL-10、TNF-α、基础疾病(有无高血压、糖尿病、冠心病)等临床资料,同时观察患者的住院天数,以患者治愈出院或者死亡作为观察终点,并记录患者的临床结局(治愈或者死亡)。

1.5 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件进行数据处理及统计分析。采用 Shapiro-Wilk 检验对数据进行正态性检验,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;呈偏态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般情况比较 重型新冠肺炎组与普通重症肺炎组在年龄、性别及有无基础疾病(高血压、糖尿病、冠心病)方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);而重型新冠肺炎组患者的住院天数明显长于普通重症肺炎组,病死率明显低于普通重症肺炎组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般情况比较

组别	<i>n</i>	年龄	性别[<i>n</i> (%)]		基础疾病[<i>n</i> (%)]			临床结局[<i>n</i> (%)]		住院天数
		($\bar{x} \pm s$, 岁)	男	女	高血压	糖尿病	冠心病	死亡	治愈	[<i>d</i> , $M(P_{25}, P_{75})$]
重型新冠肺炎组	125	64.39±13.46	73(58.40)	52(41.60)	51(40.80)	35(28.00)	12(9.60)	33(26.40)	92(73.60)	30(19,43)
普通重症肺炎组	31	60.55±17.30	18(58.06)	13(41.94)	11(35.48)	8(25.81)	1(3.23)	17(54.84)	14(45.16)	15(6,21)
<i>t</i> / χ^2 / <i>U</i>		1.153	0.001		0.293	0.060	1.321	9.224		766.50
<i>P</i>		>0.05	>0.05		>0.05	>0.05	>0.05	<0.05		<0.05

2.2 两组患者炎症因子水平比较 重型新冠肺炎组 WBC、NEUT#、NLR、D-二聚体、hs-CRP、IL-1β、IL-2R、IL-6、IL-8、IL-10 和 TNF-α 明显低于普通重症肺炎组,而 LYM#、PLT 和 FIB 明显高于普通重症肺炎组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 两组死亡患者炎症因子水平比较 重型新冠肺

炎组死亡患者 NEUT#、NLR、IL-1β、IL-2R、IL-6、IL-8 和 IL-10 均低于普通重症肺炎组死亡患者,差异有统计学意义($P<0.05$),而 WBC、LYM#、PLT、FIB、D-二聚体、hs-CRP、TNF-α 在两组死亡患者间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者炎症因子水平比较[$M(P_{25},P_{75})$]

组别	<i>n</i>	WBC($\times 10^9/L$)	NEUT#($\times 10^9/L$)	LYM#($\times 10^9/L$)	NLR	PLT($\times 10^9/L$)
重型新冠肺炎组	125	6.64(4.70,8.43)	4.83(3.31,6.90)	0.74(0.55,1.03)	6.04(3.51,11.11)	209.0(153.0,270.0)
普通重症肺炎组	31	9.98(5.56,20.14)	8.33(4.42,19.00)	0.58(0.34,0.86)	14.62(7.47,25.94)	148.0(91.0,263.0)
<i>U</i>		1 267.5	1 178.5	1 320.5	985.5	1 343.5
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

组别	<i>n</i>	FIB(g/L)	D-二聚体($\mu g/mL$)	hs-CRP(mg/L)	IL-1β(pg/mL)	IL-2R(U/mL)
重型新冠肺炎组	125	5.61(4.48,6.47)	1.33(0.74,2.74)	65.3(19.5,123.9)	5.0(5.0,5.0)	701.0(521.5,1 130.0)
普通重症肺炎组	31	4.76(2.92,6.25)	2.75(2.07,8.84)	119.3(87.3,187.0)	5.0(5.0,8.3)	1 415.0(1 095.0,1 958.0)
<i>U</i>		1 473.0	1 010.0	974.0	1 490.0	733.0
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

组别	<i>n</i>	IL-6(pg/mL)	IL-8(pg/mL)	IL-10(pg/mL)	TNF-α(pg/mL)
重型新冠肺炎组	125	21.95(6.10,62.33)	16.5(9.4,25.4)	5.6(5.0,11.9)	9.1(6.9,11.9)
普通重症肺炎组	31	108.80(33.89,552.40)	66.6(43.9,583.0)	14.4(5.5,48.2)	14.5(8.0,24.0)
<i>U</i>		887.0	547.5	1 121.0	1 100.5
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 3 两组死亡患者炎症因子水平比较[$M(P_{25},P_{75})$]

组别	死亡患者(<i>n</i>)	WBC($\times 10^9/L$)	NEUT#($\times 10^9/L$)	LYM#($\times 10^9/L$)	NLR
重型新冠肺炎组	33	7.18(5.24,9.24)	6.20(4.33,8.22)	0.70(0.53,0.86)	8.36(5.51,18.42)
普通重症肺炎组	17	10.19(6.50,50.52)	8.48(5.76,19.25)	0.59(0.36,0.78)	16.67(10.28,30.02)
<i>U</i>		187.0	176.0	216.5	159.0
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

组别	死亡患者(<i>n</i>)	PLT($\times 10^9/L$)	FIB(g/L)	D-二聚体($\mu g/mL$)
重型新冠肺炎组	33	167.0(133.0,249.0)	5.61(4.46,6.64)	2.43(0.94,7.32)
普通重症肺炎组	17	139.0(72.5,247.0)	4.60(2.02,5.99)	2.51(1.81,12.06)
<i>U</i>		213.0	190.0	245.5
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05

组别	死亡患者(<i>n</i>)	hs-CRP(mg/L)	IL-1β(pg/mL)	IL-2R(U/mL)	IL-6(pg/mL)
重型新冠肺炎组	33	84.1(49.3,158.2)	5.0(5.0,5.0)	1 128.0(622.0,1 513.0)	43.38(18.81,141.25)
普通重症肺炎组	17	119.3(78.8,174.7)	5.0(5.0,7.0)	1 605.0(1064.0,2 443.0)	186.40(42.73,567.20)
<i>U</i>		203.0	199.0	151.0	142.0
<i>P</i>		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

组别	死亡患者(<i>n</i>)	IL-8(pg/mL)	IL-10(pg/mL)	TNF-α(pg/mL)
重型新冠肺炎组	33	23.0(14.9,57.6)	9.2(5.8,17.6)	9.9(8.2,14.3)
普通重症肺炎组	17	105.0(49.0,750.0)	21.0(8.2,86.1)	14.0(8.5,28.0)
<i>U</i>		91.0	175.5	188.0
<i>P</i>		<0.05	<0.05	>0.05

3 讨 论

炎症因子风暴是引起 ARDS 和 MODS 的重要原因,也是加重新冠肺炎病情,甚至导致患者死亡的重要因素^[6]。炎症因子是免疫细胞分泌的具有广泛生物学活性的低分子质量蛋白,包括 IL、干扰素 (IFN)、TNF、集落刺激因子 (CSF)、趋化因子和生长因子等^[7]。病毒等病原体感染机体后,会激活组织器官内的免疫细胞大量分泌多种炎症因子和趋化因子,启动炎症因子风暴,随后白细胞和淋巴细胞被募集到病灶部位,并持续激活和扩增,试图通过释放炎症介质消灭病毒^[8],但过度增加的炎症因子不仅会招募更多免疫细胞,同时也损伤了自身的免疫系统稳态和正常细胞的功能。本研究发现重型新冠肺炎患者及普通重症肺炎患者体内 IL-2R、IL-6、IL-8、hs-CRP 指标都出现不同程度升高,表明两组患者体内都出现了炎症反应。此外,还发现两组患者体内 D-二聚体也有所升高,说明体内存在高凝状态和继发性纤维蛋白溶解亢进,是急性血栓形成的敏感标志物^[9],炎症性疾病、全身或局部感染、自身免疫性疾病、组织损伤及坏死、外科手术后都会引起患者 D-二聚体水平升高。

有研究发现,新冠肺炎患者可出现炎症因子水平升高,并与疾病严重程度呈正相关,可能与患者存在免疫失衡及其导致的炎症因子释放综合征 (CRS) 有关^[10-12]。本研究发现重型新冠肺炎组 WBC、NEUT#、NLR、D-二聚体、hs-CRP、IL-1 β 、IL-2R、IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 明显低于普通重症肺炎组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 重型新冠肺炎组死亡患者 NEUT#、NLR、IL-1 β 、IL-2R、IL-6、IL-8、IL-10 低于普通重症肺炎组死亡患者,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。此外,重型新冠肺炎组病死率低于普通重症肺炎组。黄建辉^[13]发现,重症肺炎患者体内 IL-6、IL-8 水平与病情的严重程度呈正相关,两者水平越高,患者预后就越差。TNF- α 的大量释放会诱发过度的炎症反应,造成组织器官的损伤^[14]。凡利敏等^[15]研究发现,高水平的血清 TNF- α 、IL-10 提示重症肺炎的预后状况相对较差。本研究提示重型新冠肺炎组患者体内的炎症反应较普通重症肺炎组轻,过度的炎症反应可导致机体的器官损伤,是患者死亡的重要原因之一。

本文仅为回顾性研究,普通重症肺炎组样本量较少,且没有对其按具体感染病原体进行分类研究,不同病原体感染引起肺炎所致的炎症反应程度情况还需要后续继续进行更大样本及更深入的研究。

综上所述,重型新冠肺炎及普通重症肺炎引起的炎症因子风暴严重程度不一样,相应的炎症因子的表达水平也有差异。普通重症肺炎患者体内的炎症因子水平更高,可能预示着患者体内的炎症因子风暴更

严重,监测肺炎患者炎症因子水平有助于临床的诊断和治疗。

参考文献

- [1] CHANNAPPANAVAR R, PERLMAN S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology[J]. Semin Immunopathol, 2017, 39(5): 529-539.
- [2] 易慧, 谢灿茂. 重症肺炎临床及预后因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2008, 18(1): 56-58.
- [3] 陈蕾, 刘辉国, 刘威, 等. 2019 新型冠状病毒肺炎 29 例临床特征分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(3): 203-208.
- [4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第七版) 的通知 (国卫办医函 [2020]184 号) [EB/OL]. (2020-03-03) [2021-02-01]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南 (2016 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4): 253-279.
- [6] 邓燕君, 刘博文, 贺桢翔, 等. 基于网络药理学和分子对接法探索藿香正气口服液预防新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 活性化合物研究[J]. 中草药, 2020, 51(5): 1113-1122.
- [7] 王玉亮, 王峰, 耿洁. 细胞因子与炎症因子风暴[J]. 天津医药, 2020, 48(6): 494-499.
- [8] TEIJARO J R. Cytokine storms in infectious diseases[J]. Semin Immunopathol, 2017, 39(5): 501-503.
- [9] 梅恒, 胡豫. 新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 患者出凝血功能障碍病因分析及诊治策略[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(3): 185-191.
- [10] HUANG C, WANG Y, LI X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. Lancet, 2020, 395(10223): 497-506.
- [11] CHEN G, WU D, GUO W, et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate forms of coronavirus disease 2019[J]. J Clin Invest, 2020, 130(5): 2620-2629.
- [12] NEGAR M, MAHDI G, MOHAMMAD A S, et al. Cytokine release syndrome: inhibition of pro-inflammatory cytokines as a solution for reducing COVID-19 mortality[J]. Eur Cytokine Netw, 2020, 31(3): 81-93.
- [13] 黄建辉. 血清 IL-6 和 IL-8 检测在诊治重症肺炎方面的应用价值分析[J]. 当代医药论丛, 2017, 15(15): 176-177.
- [14] 陈瑞琳, 张程程, 武润苗, 等. 重症肺部感染患者血清炎症因子、凝血功能及 SchE 水平的变化及意义[J]. 国际呼吸杂志, 2019, 39(1): 22-25.
- [15] 凡利敏, 何翰夫, 张意, 等. 发病早期促炎和抗炎性因子检测水平与重症肺炎患者预后转归的关联分析[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(6): 712-715.