

## 新型冠状病毒肺炎防治研究专题

渝东北片区新型冠状病毒肺炎患者不同病情状态下  
淋巴细胞、白细胞介素-6及炎症指标的变化靳云洲<sup>1</sup>, 李明芳<sup>2</sup>, 郑胜<sup>3</sup>, 张吉琴<sup>1</sup>, 屈云飞<sup>1</sup>, 张俭荣<sup>1</sup>

(1. 重庆三峡中心医院 心脏大血管外科, 重庆, 404100;

2. 重庆三峡医药高等专科学校, 重庆, 404100; 3. 重庆三峡中心医院 创伤外科, 重庆, 404100)

**摘要:** 目的 分析新型冠状病毒肺炎患者不同病情状态下淋巴细胞、白细胞介素-6及炎症指标的变化。方法 选取2020年1月28日—2020年2月21日重庆三峡中心医院收治的74例新型冠状病毒肺炎患者,包括27例重症患者、18例危重症患者和29例轻症患者。根据不同病情状态将抽取的74例COVID-19患者分为5组,其中重症及危重症患者分为A、B、C、D组,轻症为E组,部分患者因病情进展会多次统计。采用流式细胞分析仪及血常规分析仪分别检测患者不同病情状态下的淋巴细胞、IL-6及炎症指标的水平。结果 不同程度的重症患者的IL-6与CRP水平均显著高于轻症患者( $P < 0.01$ ),且A组患者[行气管插管、体外膜肺氧合(ECMO)及死亡前患者]的IL-6水平均显著高于其他4组患者( $P < 0.05$ );呼吸困难越严重的患者,其淋巴细胞计数、T淋巴细胞、B淋巴细胞、 $CD4^+T$ 、 $CD8^+T$ 水平越低,且不同程度重症患者与轻症患者均有显著差异( $P < 0.05$ );呼吸困难症状越严重的患者,其淋巴细胞比率越低,且A组患者与其他组患者相比有显著差异( $P < 0.01$ );5组患者PCT指标无显著差异( $P > 0.05$ )。结论 IL-6、淋巴细胞、CRP指标能预测新型冠状病毒肺炎患者的病情变化。

**关键词:** 新型冠状病毒肺炎; 呼吸困难; 淋巴细胞亚群; 白细胞介素-6; 炎症指标

中图分类号: R 446.11 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2020)06-001-04 DOI: 10.7619/jcmp.202006001

## Changes of lymphocyte, interleukin-6 and inflammatory indexes in patients with coronavirus disease 2019 under different conditions of disease in northeast division of Chongqing

JIN Yunzhou<sup>1</sup>, LI Mingfang<sup>2</sup>, ZHENG Sheng<sup>3</sup>, ZHANG Jiqin<sup>1</sup>,  
QU Yunfei<sup>1</sup>, ZHANG Jianrong<sup>1</sup>

(1. Department of Cardiovascular Surgery, Chongqing Three Gorges Center Hospital, Chongqing, 404100;

2. Chongqing Three Gorges Medical College, Chongqing, 404100; 3. Department of Trauma Surgery,

Chongqing Three Gorges Center Hospital, Chongqing, 404100)

**ABSTRACT: Objective** To analyze the changes of lymphocyte, interleukin-6 (IL-6) and inflammatory indexes in patients with coronavirus disease 2019 under different conditions of disease in northeast division of Chongqing. **Methods** A total of 74 patients with coronavirus disease 2019 in Chongqing Three Gorges Central Hospital from January 28, 2020 to February 21, 2020 were selected, which including 27 severe cases, 18 critical cases and 29 mild cases. They were divided into five groups according to their disease status, among whom the critically ill patients were divided into groups A, B, C and D, and the mild ill patients into group E. Some patients were counted several times due to disease progression. Flow cytometer and blood routine analyzer were used to detect the levels of lymphocyte, IL-6 and inflammatory indexes in patients with different conditions of disease. **Results** The levels of IL-6 and CRP in severe patients with different conditions of disease were significantly higher

收稿日期: 2020-03-13 录用日期: 2020-03-28

基金项目: 重庆市万州区第一批新冠肺炎防控应急科技攻关专项项目(2020008; 2020001);

重庆市万州区科技计划资助项目(wzstc-2019044);

重庆市科卫联合重点第一批新冠肺炎防控应急科研专项(No2020NCPZX07)

通信作者: 张俭荣 jinyunzhou123@163.com

than those in mild patients ( $P < 0.01$ ), and the level of IL-6 in group A [patients with endotracheal intubation, extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and pre-death status] was significantly higher than that in the other four groups ( $P < 0.05$ ). The more severe the dyspnea was, the lower the lymphocyte count, T-lymphocyte, B-lymphocyte,  $CD4^+$ T and  $CD8^+$ T levels were, and there were significant differences between severe patients with different conditions and mild patients ( $P < 0.05$ ). The more severe the dyspnea symptom was, the lower the lymphocyte ratio was, and there was a significant difference between group A and other groups ( $P < 0.01$ ). There was no significant difference in PCT among five groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** IL-6, lymphocyte and CRP can predict the change of coronavirus disease 2019.

**KEY WORDS:** coronavirus disease 2019; dyspnea; lymphocyte subsets; interleukin-6; inflammatory indexes

2019 年 12 月起,一种新型冠状病毒肺炎(简称“新冠肺炎”)在中国湖北省武汉市爆发并迅速波及全国<sup>[1-2]</sup>。2020 年 1 月 12 日,世界卫生组织(WHO)将造成本次疫情的肺炎命名为 2019 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)<sup>[3]</sup>。COVID-19 是近 20 年来在人类中出现的第 3 种冠状病毒肺炎,导致全世界公共卫生机构处于紧张戒备状态<sup>[4]</sup>。病毒的快速扩散及传播证明 COVID-19 在人群中具有较强的传播力<sup>[5]</sup>。重庆市万州区地处渝东北片区,与湖北恩施、十堰、宜昌 3 个地级市紧密接壤,疫情也较为严重。重庆三峡中心医院被重庆市卫生健康委员会确定为渝东北片区唯一的新冠肺炎集中救治中心,承担渝东北十个区县新冠肺炎确诊患者的收治任务。截至 2020 年 2 月 21 日,我院共收治新冠肺炎患者 248 例。本研究对 248 例新冠肺炎患者进行抽样分组研究,分析新冠肺炎患者不同病情状态下淋巴细胞、白细胞介素-6(IL-6)及炎症指标的变化,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月 28 日—2020 年 2 月 21 日重庆三峡中心医院收治的 74 例新冠肺炎患者,包括 27 例重症患者、18 例危重症患者和 29 例轻症患者,均经病毒核酸检测确诊,具有完整淋巴细胞亚群分析资料及 IL-6、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、淋巴细胞比率等资料。所有患者中男 42 例(56.76%),女 32 例(43.24%),年龄 22~82 岁。27 例重症患者中男 16 例,女 11 例,年龄 25~82 岁;18 例危重患者中男 9 例,女 9 例,年龄 50~82 岁;29 例轻症患者中男 17 例,女 12 例,年龄 22~54 岁。

### 1.2 仪器与方法

根据呼吸困难程度将 74 例新冠肺炎患者分为 5 组,其中重症及危重症患者设为 A、B、C、D 组,轻症患者设为 E 组,部分患者因病情进展会多次统计。A 组包括必须气管插管才能维持呼吸患者 9 例次,气管插管后仍需体外膜肺氧合(ECMO)患者 2 例次,死亡前状态患者 3 例(统计 4 例,剔除其中非新管肺炎因素死亡 1 例);B 组为需要无创呼吸机辅助通气的新冠肺炎患者 16 例次;C 组为 AirVo 高流量湿化治疗仪辅助通气的新肺炎患者 23 例次;D 组为高流量吸氧的新肺炎患者 39 例次;E 组为一般吸氧的轻症新冠肺炎患者 29 例。

采用流式细胞分析仪及血常规分析仪检测 A、B、C、D、E 组患者的淋巴细胞计数、淋巴细胞比率、IL-6、CRP、PCT、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、 $CD4^+$ T、 $CD8^+$ T、自然杀伤(NK)细胞、 $CD4^+$ T/ $CD8^+$ T 水平。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 23.0 软件对数据进行记录并分析。计数资料采用频数、构成比描述,计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )表示,多样本均数的比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 5 组患者淋巴细胞计数及亚群比较

5 组患者的淋巴细胞计数、淋巴细胞比率、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、 $CD4^+$ T、 $CD8^+$ T、NK 细胞、 $CD4^+$ T/ $CD8^+$ T 比较,除  $CD4^+$ T/ $CD8^+$ T 无显著差异外( $P > 0.05$ ),其他指标均有显著差异( $P < 0.01$ ),见表 1。多重比较发现,A、B、C、D 组患者的淋巴细胞计数、淋巴细胞比率、T 淋巴

细胞、B 淋巴细胞、CD4<sup>+</sup>T、CD8<sup>+</sup>T、NK 细胞均显著低于 E 组患者 ( $P < 0.05$ )。A 组淋巴细胞计数显著低于 C 组 ( $P < 0.05$ ) 和 D 组 ( $P < 0.01$ )；A 组淋巴细胞比率显著低于 B、C、D 组 ( $P < 0.01$ )；A 组 T 淋巴细胞水平显著低于 D 组 ( $P < 0.01$ )；A 组 CD4<sup>+</sup>T 水平显著低于 C ( $P < 0.05$ ) 组和 D 组 ( $P < 0.01$ )；A 组 NK 细胞水平显著低于 D 组 ( $P < 0.01$ )。见表 1。

## 2.2 5 组患者不同病情状态下 IL-6 及炎症指标比较

多重比较发现, A、B、C、D 组患者 IL-6 水平均显著高于 E 组患者 ( $P < 0.01$ )。A 组 IL-6 水平

显著高于 B 组 ( $P < 0.05$ )、C 组 ( $P < 0.01$ ) 和 D 组 ( $P < 0.01$ )，B 组 IL-6 水平显著高于 D 组 ( $P < 0.05$ )；B 组与 C 组、C 组与 D 组 IL-6 水平比较无显著差异 ( $P > 0.05$ )。A、B、C、D、E 组新冠肺炎患者炎症指标 PCT、CRP 比较均有显著差异 ( $P < 0.01$ )。多重比较发现, A、B、C、D 组新冠肺炎重症患者的 CRP 水平均显著高于 E 组轻症患者 ( $P < 0.01$ )，但 A、B、C、D 组新冠肺炎重症患者的 CRP 指标无显著差异。A、B、C、D、E 组新冠肺炎患者的 PCT 水平在组间两两比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 新冠肺炎患者不同程度呼吸困难时期淋巴细胞、IL-6 及炎症指标的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	A 组	B 组	C 组	D 组	E 组	F 值	P 值
淋巴细胞计数/( $\times 10^6/L$ )	370.70 $\pm$ 100.30	563.90 $\pm$ 229.10	629.80 $\pm$ 361.20	759.00 $\pm$ 366.00	1 157.00 $\pm$ 532.00	12.371	0.01
淋巴细胞比率/%	3.07 $\pm$ 0.99	10.30 $\pm$ 4.41	11.20 $\pm$ 5.99	14.60 $\pm$ 6.53	34.37 $\pm$ 56.19	4.157	0.01
T 淋巴细胞/( $\times 10^6/L$ )	240.60 $\pm$ 94.00	349.50 $\pm$ 154.40	421.10 $\pm$ 293.10	498.50 $\pm$ 294.00	790.30 $\pm$ 407.30	10.223	0.01
B 淋巴细胞/( $\times 10^6/L$ )	75.90 $\pm$ 48.49	127.60 $\pm$ 79.60	119.10 $\pm$ 114.40	125.70 $\pm$ 76.30	203.00 $\pm$ 121.00	5.016	0.01
CD4 <sup>+</sup> T/( $\times 10^6/L$ )	132.30 $\pm$ 56.60	208.20 $\pm$ 105.30	254.00 $\pm$ 162.40	307.40 $\pm$ 197.00	459.60 $\pm$ 258.00	8.562	0.01
CD8 <sup>+</sup> T/( $\times 10^6/L$ )	109.80 $\pm$ 93.40	141.10 $\pm$ 104.40	170.30 $\pm$ 171.80	194.00 $\pm$ 149.80	307.70 $\pm$ 164.00	5.725	0.01
NK 细胞/( $\times 10^6/L$ )	43.00 $\pm$ 22.50	71.00 $\pm$ 66.80	78.50 $\pm$ 47.70	120.80 $\pm$ 89.90	150.80 $\pm$ 144.00	4.148	0.01
CD4 <sup>+</sup> T/CD8 <sup>+</sup> T	2.42 $\pm$ 2.46	2.02 $\pm$ 1.49	1.89 $\pm$ 1.17	1.81 $\pm$ 0.91	1.58 $\pm$ 0.54	1.182	0.32
IL-6/(pg/mL)	307.20 $\pm$ 187.50	89.77 $\pm$ 40.52	41.49 $\pm$ 39.60	29.65 $\pm$ 41.16	5.00 $\pm$ 6.63	45.711	0.01
CRP/(mg/L)	195.10 $\pm$ 152.40	108.90 $\pm$ 95.10	93.90 $\pm$ 80.70	59.20 $\pm$ 51.30	13.40 $\pm$ 17.10	14.459	0.01
PCT/(ng/mL)	8.08 $\pm$ 18.30	0.61 $\pm$ 1.69	0.12 $\pm$ 0.11	0.38 $\pm$ 1.41	0.05 $\pm$ 0.03	4.628	0.01

NK 细胞: 自然杀伤细胞; IL-6: 白细胞介素-6; CRP: C 反应蛋白; PCT: 降钙素原。

## 3 讨论

新冠肺炎主要病变在肺部, 主要表现为发热、咳嗽、气促等。肺部病变严重程度可直接反映疾病严重程度, 不同程度的肺部病变会导致不同程度的呼吸困难。结合我院实际情况, 临床上一般先给予吸氧治疗; 吸氧后呼吸困难仍不能改善者, 给予高流量吸氧; 高流量吸氧仍然不能改善者, 给予 AirVo 高流量湿化治疗仪辅助通气; 若患者呼吸困难仍然不能缓解, 可考虑加用无创呼吸机辅助通气; 部分患者表现为更严重的呼吸困难及不能缓解的低氧血症, 需要气管插管机械通气<sup>[6-7]</sup>。

一般情况下, 病毒侵入机体后, 天然免疫细胞通过有效的抗病毒反应而产生大量细胞因子。细胞因子是在各种不同的免疫原、丝裂原或其他刺激因子诱导下, 由多种细胞合成或者分泌的, 是具有广泛生物学活性的低分子蛋白, 可用于细胞间信号传导和相互作用。细胞因子既可发挥免疫调节作用, 也可引发多种疾病, 甚至引起细胞因子风暴(炎症风暴), 导致脏器功能损伤、衰竭甚至死亡<sup>[8]</sup>。CD4<sup>+</sup>T 细胞等释放大量促炎因子和趋化

因子, 随病情发展而发生过度反应。大量增加的细胞因子[如 IL-1、IL-6、IL-10、IL-12、IL-17、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、 $\alpha$  干扰素 (IFN- $\alpha$ )、 $\beta$  干扰素 (IFN- $\beta$ )、 $\gamma$  干扰素 (IFN- $\gamma$ )、单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1) 等]导致巨噬细胞、树突状细胞 (DC) 及其他免疫细胞等活化, 释放的细胞因子通过自分泌和旁分泌等级联反应进一步活化更多的免疫细胞, 造成免疫转化失衡, 正反馈不断增强, 负反馈受到抑制或者缺失, 导致细胞因子风暴产生, 进一步损伤自身免疫系统以及正常组织细胞功能<sup>[9-10]</sup>。新冠肺炎患者常伴有细胞因子及淋巴细胞及亚群的变化。目前至少发现了约 40 种白细胞介素 (IL), 其功能多样、复杂<sup>[11-12]</sup>。通过对我院 74 例新冠肺炎患者的回顾性分析, 细胞因子中 IL-6 变化尤为明显。在特定的条件下, IL-6 是抗炎和促炎的双重免疫调节因子, IL-6 与可溶性白介素-6 受体 (sIL-6R) 结合促进单核细胞向巨噬细胞的分化, 同时也抑制调节性 T 细胞, 进而引发急性免疫病理反应<sup>[13]</sup>。当细胞因子风暴爆发时, 单个或者多个器官疾病过度表现, 导致多脏器功能衰竭, 危及生命<sup>[14-15]</sup>。

新冠肺炎患者淋巴细胞计数、淋巴细胞比率、

CRP、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、CD4<sup>+</sup>T、CD8<sup>+</sup>T 在轻症患者(一般吸氧状态)与重症患者(高流量吸氧以上)间有显著差异。A、B、C、D、E 组患者淋巴细胞计数、淋巴细胞比率、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、CD4<sup>+</sup>T、CD8<sup>+</sup>T、NK 细胞均值逐渐升高。A 组淋巴细胞计数与 C、D、E 组有显著差异。除了 NK 细胞外, A、B、C、D 组其他指标与 E 组比较有显著差异,但 A、B、C、D 组间无显著差异。5 组 NK 细胞比较无显著差异。5 组 CD4<sup>+</sup>T/CD8<sup>+</sup>T 变化无规律且无显著差异,可能与 CD4<sup>+</sup>T、CD8<sup>+</sup>T 水平变化在疾病各个时期并不同步有关。重症患者外周血 IL-6 指标较轻症患者明显增加。重症患者外周血淋巴细胞计数、淋巴细胞比率、CRP、PCT、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、CD4<sup>+</sup>T、CD8<sup>+</sup>T 等较轻症患者明显降低。若淋巴细胞计数显著降低,则提示患者极其危重,有使用无创呼吸机、气管插管、ECMO 甚至死亡的可能。

5 组患者 PCT 无显著差异,可能与 PCT 主要是细菌感染的指标,病毒感染变化不明显有关。CRP 也是感染指标之一,从分析结果来看,重症患者 CRP 明显高于轻症患者,可能与重症患者合并不同程度细菌感染有关。A、B、C、D 组 IL-6 与 E 组比较有显著差异,同时 A 组 IL-6 与 B、C、D 组也有显著差异。分析发现, A 组患者 IL-6 明显较高,可能与患者发生炎症风暴有关。有研究<sup>[16]</sup>分析 2019 年 12 月 16 日—2020 年 1 月 2 日武汉市首批 41 例新冠肺炎确诊患者临床资料,认为 SARS-CoV-2 感染的危重患者可能与细胞因子风暴有关。结合作者经验判断, IL-6 均值越高,提示发生炎症风暴可能性越大,患者预后越差,从 A、B 组 IL-6 水平区间判断,当 IL-6 大于 130 pg/mL 时,发生炎症风暴可能性会大大提高,但需要更大样本数据支持。

通过对本组病例分析显示, A 组淋巴细胞比率显著低于其他 4 组,且区间范围与其他 4 组无交叉,分析原因为 A 组患者合并较重的细菌感染,导致粒细胞增多;同时,患者自身淋巴细胞减少导致淋巴细胞比率下降明显。当淋巴细胞比率低于 5% 时,提示病情可能较为凶险。

#### 参考文献

[1] Killerby M E, Biggs H M, Midgley C M, et al. Middle east respiratory syndrome coronavirus transmission[J]. Emerg In-

fect Dis, 2020, 26(2): 191-198.

- [2] Zhang W, Du R H, Li B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes[J]. Emerg Microbes Infect, 2020, 9(1): 386-389.
- [3] World Health Organization. Novel coronavirus (2019-nCoV) situationreport-12 [R]. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200201-sitrep-12-ncov.pdf> sfvrsn = 273c5d35\_2.
- [4] Munster V J, Koopmans M, van Doremalen N, et al. A novel coronavirus emerging in China: key questions for impact assessment[J]. N Engl J Med, 2020, 382(8): 692-694.
- [5] 蔡洁皓,王相诗,葛艳玲,等. 上海首例儿童新型冠状病毒病毒感染[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(00): E002-002.
- [6] 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.
- [7] 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, 2020. DOI: 10.1001/jama. 2020. 1585.
- [8] 王玉亮,王峰,耿洁. 细胞因子与细胞因子风暴[J]. 天津医药, 2020, 48(4): 259-264.
- [9] Maucourant C, Queiroz GAN, Samri A, et al. Zika virus in the eye of the cytokine storm[J]. Eur Cytokine Netw, 2019, 30(3): 74-81.
- [10] Chen H, Wang F, Zhang P, et al. Management of cytokine releasesyndrome related to CAR-T cell therapy [J]. Front Med, 2019, 30(3): 74-81.
- [11] Tavakolpour S, Mahmoudi H, Mirzazadeh A, et al. Pathogenic and protective roles of cytokines in pemphigus: A systematic review[J]. Cytokine, 2020, 129: 155026-155033.
- [12] Steinmann S, Schoedsack M, Heinrich F, et al. Hepatic ILC2 activity is regulated by liver inflammation-induced cytokines and effector CD4<sup>+</sup>T cells[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 1071-1077.
- [13] Mahmud-Al-Rafat A, Majumder A, Taufiqur Rahman K M, et al. Decoding the enigma of antiviral crisis: Does one target molecule regulate all[J]. Cytokine, 2019, 115: 13-23.
- [14] Gupta K K, Khan M A, Singh S K. Constitutive inflammatory cytokine storm: a major threat to human health[J]. J Interferon Cytokine Res, 2020, 40(1): 19-23.
- [15] 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. DOI: 10.1001/jama. 2020. 1585.
- [16] 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.