

新型冠状病毒肺炎患者外周血液学指标的改变 ——基于有限资料的回顾性研究

谢 荣, 仲照东, 韩 丹, 李 珍, 朱小瑛, 夏宁余, 程范军[△]

华中科技大学同济医学院附属协和医院血液科, 武汉 430022

摘要:目的 探讨新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)患者外周血液学指标变化特征。方法 系统回顾并分析已发表的 COVID-19 相关文献, 评估 COVID-19 患者血常规和凝血功能异常指标, 研究这些指标变化与疾病诊断、治疗及预后的关系。结果 检索到 623 例患者的相关临床资料, 其中白细胞减少($<4 \times 10^9/L$)者占 23.25% (95%CI: 13.31%~32.78%), 白细胞升高($>10 \times 10^9/L$)者占 18.86% (95%CI: 12.24%~25.09%), 中性粒细胞增多($>6.3 \times 10^9/L$)者占 38.38%, 淋巴细胞减少($<1 \times 10^9/L$)者占 55.98% (95%CI: 39.00%~72.97%), 嗜酸性粒细胞减少($<0.02 \times 10^9/L$)者占 52.9%, 血小板减少($<100 \times 10^9/L$)者占 33.29%, 45.95% 患者出现贫血(血红蛋白 <100 g/L), 32.08% 患者 D-二聚体升高(<0.5 mg/L), 31.51% 患者凝血酶原时间延长(>13 s), 30.30% 患者凝血酶原时间缩短(<10 s)。随着病情进展, 患者淋巴细胞逐渐减少, D-二聚体逐渐升高, 直至死亡, 且嗜酸性粒细胞减少和淋巴细胞减少呈正相关。结论 新型冠状病毒肺炎患者病情进展迅速, 临床可根据外周血液学指标变化, 对疑诊患者早期诊断, 判断预后, 抢先治疗, 以减少 ICU 入住率, 减少患者死亡。

关键词:新型冠状病毒肺炎; 淋巴细胞减少; 嗜酸性粒细胞减少; D-二聚体升高

中图分类号: R512.99 **DOI:** 10.3870/j.issn.1672-0741.2020.02.001

Influence of SARS Coronavirus-2 on Peripheral Hematological Characteristics ——A Retrospective Research Based on Limited Data

Xie Rong, Zhong Zhaodong, Han Dan *et al*

*Institute of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong
University of Science and Technology, Wuhan 430022, China*

Abstract Objective To investigate the hematological characteristics of Coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Methods** We performed a systematic review of the published literatures about COVID-19. Clinical data were collected, and laboratory data of the blood system were analyzed. We analyzed the relationship between the hematological abnormal changes and disease diagnosis, treatment, and prognosis. **Results** Totally, 623 patients were included. For these patients, leukopenia ($WBC < 4 \times 10^9/L$) accounted for 23.25% (95%CI 13.31%-32.78%); leukocytosis ($WBC > 10 \times 10^9/L$) accounted for 18.86% (95%CI 12.24%-25.09%), neutrophilic leukocytosis (neutrophils $> 6.3 \times 10^9/L$) accounted for 38.38%; lymphopenia (lymphocytes $< 1 \times 10^9/L$) accounted for 55.98% (95%CI 39.00%-72.97%), decreased eosinophils ($< 0.02 \times 10^9/L$) accounted for 52.9%, decreased platelets ($< 100 \times 10^9/L$) 33.29%, anemia (hemoglobin < 100 g/L) occurred in 45.95% patients, D-dimer (< 0.5 mg/L) elevated in 32.08% patients, prothrombin time (> 13 s) increased in 31.51% patients, and decreased in 30.30% patients (< 10 s). As the disease progressed and clinical status deteriorated, lymphocytes decreased, and D-dimer increased over time. Besides, the absolute number of circulating eosinophils was correlated positively with that of lymphocytes. **Conclusion** COVID-19 progressed rapidly, and we can according to patients' blood system changes, early diagnose suspected patients, judge patients' prognosis, and give preemptive therapy, in order to reduce the ICU bed occupancy rate and patients' mortality.

Key words coronavirus disease 2019; lymphopenia; eosinophils; D-dimer

2019 年 12 月以来, 湖北省武汉市发现首例病毒性肺炎病例, 2020 年 1 月 3 日分离出新型冠状病毒并完成基因测序。2020 年 2 月 11 日, 世界卫生组织(WHO)将其命名为 2019 冠状病毒病 (corona-

virus disease 2019, COVID-19), 同日, 世界病毒学会将该病毒命名为 SARS-CoV-2^[1]。新型冠状病毒与 SARS-CoV 为同一种属, 其传染力极强, 呈聚集性及医院内爆发流行^[2], 严重者可导致急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 及多器官功能衰竭 (MODS) 甚至死亡^[3]。COVID-19 患者常表现有血液系统异常, 主要表现为白细胞减少, 淋巴细胞减少, 凝血功能异

谢 荣, 女, 1992 年生, 博士研究生, E-mail: xierong@hust.edu.cn
[△]通讯作者, Corresponding author, E-mail: chengfanjun001@sina.com

常等。为了探讨 COVID-19 患者外周血液学指标的变化特征,我们回顾性分析了已发表的相关文献,开展了本研究。

1 资料与方法

通过研读已发表的相关文章收集整理影像学检查和 RT-PCR 诊断的 SARS-CoV-2 感染患者的临床表现、实验室检查等资料,总结 COVID-19 患者外

周血液学指标的变化特征。纳入本文统计的病例共 623 例。观察分析的实验室检查指标主要包括:白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血小板计数、血红蛋白含量、D-二聚体含量、凝血酶原时间等。

2 结果

纳入研究的 COVID-19 患者血液系统异常表现见表 1。

表 1 COVID-19 患者血液系统异常表现[例(%)]
Table 1 The peripheral blood changes of COVID-19 patients[n(%)]

作者	病例数	白细胞		淋巴细胞减少 ($<1.0 \times 10^9/L$)	嗜酸性粒细胞减少 ($<0.02 \times 10^9/L$)	中性粒细胞升高 ($>6.3 \times 10^9/L$)
		升高 ($>10 \times 10^9/L$)	减少 ($<4 \times 10^9/L$)			
Wang ^[4]	138	-	-	97(70.29)	-	-
刘敏 ^[13]	30	4(13.33)	8(26.67)	12(40.00)	-	-
Chen ^[5]	99	24(24.24)	9(9.09)	35(35.35)	-	38(38.38)
Huang ^[14]	41	12/40(30.00)	10/40(25.00)	26/41(63.41)	-	-
张明强 ^[15]	9	1(11.11)	-	2(22.22)	-	-
Chen ^[10]	29	6(20.69)	6(20.69)	20(68.97)	-	-
刘敏 ^[16]	137	26(18.98)	51(37.23)	99(72.26)	-	-
Jiang ^[6]	140	17(12.30)	27(19.60)	104(75.36)	73(52.90)	-
平均百分比(95%CI)		18.86(12.24~25.09)	23.25(13.31~32.78)	55.98(39.00~72.97)	52.90	38.38

作者	病例数	血小板		血红蛋白减少 ($<130 g/L$)	D-二聚体升高 ($>0.5 mg/L$)	凝血酶原时间		死亡病例
		升高 ($>300 \times 10^9/L$)	减少 ($<100 \times 10^9/L$)			升高 ($>13 s$)	减少 ($<10 s$)	
Wang ^[4]	138	-	-	-	-	80(57.97)	-	6(4.35)
刘敏 ^[13]	30	-	-	-	5(16.67)	-	-	1(3.33)
Chen ^[5]	99	4(4.04)	12(12.12)	50(50.51)	36(36.36)	5(5.05)	30(30.30)	11(11.11)
Huang ^[14]	41	-	2/40(5.00)	-	-	-	-	6(14.63)
张明强 ^[15]	9	5(55.55)	-	-	-	-	-	-
Chen ^[10]	29	-	24(82.75)	12(41.38)	-	-	-	2(6.90)
刘敏 ^[16]	137	-	-	-	-	-	-	16(11.68)
Jiang ^[6]	140	-	-	-	35(43.21)	-	-	-
平均百分比(95%CI)		29.80	33.29	45.95	32.08	31.51	30.30	8.67(3.95~13.38)

研究发现,623 例患者中白细胞减少($<4 \times 10^9/L$)者占 23.25%(95%CI:13.31%~32.78%),白细胞升高($>10 \times 10^9/L$)者占 18.86%(95%CI:12.24%~25.09%),中性粒细胞增多($>6.3 \times 10^9/L$)者占 38.38%。随着病情的进展,部分重症患者出现白细胞、中性粒细胞计数升高,死亡患者的白细胞计数和中性粒细胞计数高于存活者,且在疾病进展过程中持续升高,直至死亡^[4]。这种现象一方面

可能与病毒入侵引起的细胞因子风暴有关,另一方面,激素的使用也可导致白细胞升高,还需考虑合并其他微生物感染的可能性^[5]。

本研究中,淋巴细胞减少($<1 \times 10^9/L$)者占 55.98%(95%CI:39.00%~72.97%),嗜酸性粒细胞减少($<0.02 \times 10^9/L$)者占 52.9%。且随着病情进展,淋巴细胞计数持续下降,死亡患者出现更严重的淋巴细胞减少^[4]。COVID-19 患者血液系统实验

室检查主要表现为淋巴细胞减少,这可能意味着 COVID-19 主要靶向杀伤淋巴细胞,尤其是 T 淋巴细胞,和 SARS-COV 相似^[5]。值得注意的是,有研究发现,重症患者和非重症患者入院后外周血嗜酸性粒细胞计数绝对值与淋巴细胞计数绝对值呈正相关,但是重症和非重症患者嗜酸性粒细胞计数下降的比例无显著差异^[6]。

研究中 32.08% 患者的 D-二聚体升高 (< 0.5 mg/L), 31.51% 患者凝血酶原时间延长 (> 13 s), 30.30% 患者缩短 (< 10 s)。在病情进展过程中, D-二聚体持续升高,重症或危重症患者 D-二聚体水平远高于轻症患者^[4,6]。凝血功能激活可能与持续炎症反应有关。

血小板减少 ($< 100 \times 10^9/L$) 的患者占 33.29%, 45.95% 患者出现贫血 (血红蛋白 < 100 g/L)。尽管由病毒感染引发的自身免疫抗体或免疫复合物的形成和释放可能在导致血小板减少中发挥重要作用,但也可能直接感染造血干/祖细胞、巨核细胞和血小板,诱导其生长抑制和凋亡。

3 讨论

SARS-CoV-2 属于 β 属的冠状病毒,常为多形性,直径为 50~200 nm。S 蛋白是病毒的主要蛋白之一,其编码基因可用于病毒分型。N 蛋白包裹病毒基因组,可作为诊断抗原^[1]。SARS-CoV-2 所致的肺炎,其传染性强,致死率高,威胁到全球各地人民的生命安全。

在实验室检查方面,大多数 COVID-19 患者的血常规表现为淋巴细胞绝对值降低。这一结果表明, SARS-CoV-2 可能主要作用于淋巴细胞,特别是 T 淋巴细胞,病毒颗粒通过呼吸道黏膜扩散,最初是通过 ACE2 受体进入纤毛支气管上皮细胞,然后感染其他细胞,在体内诱发细胞因子风暴,产生一系列免疫反应,引起外周血白细胞和淋巴细胞等免疫细胞的变化,甚至造成 ARDS、MODS^[5,7]。病毒在下呼吸道的复制和异常的免疫反应可能会对疾病的严重程度产生影响,类似于在 SARS 和 MERS 中所证实的情况^[3]。一些研究表明,淋巴细胞总数的大幅减少表明冠状病毒消耗了许多免疫细胞,抑制了人体细胞免疫功能。T 淋巴细胞损伤可能是导致患者病情恶化的重要因素^[8]。由于随着疾病进展,患者淋巴细胞进行性下降,直至患者死亡,故或许可以淋巴细胞减少的程度作为患者死亡风险的评判指标之一^[9]。

陈蕾等^[10]发现重症患者和非重症患者入院后

外周循环中嗜酸性粒细胞计数与淋巴细胞计数水平呈正相关。该课题组尚未公开发表的研究资料显示,嗜酸性粒细胞减少与疾病的严重程度相关,危重症患者中嗜酸性粒细胞减少的比例高于重症患者,死亡患者中有半数以上患者嗜酸性粒细胞明显减少。因此,嗜酸性粒细胞减少可作为可疑患者 SARS-CoV-2 感染的诊断指标。在有典型症状和影像学改变且伴有或不伴有淋巴细胞减少的患者中,嗜酸性粒细胞减少可能是重要的诊断线索。

COVID-19 患者血常规的主要表现为血细胞减少,我们推测其机制可能为: SARS-CoV-2 直接侵入造血细胞或感染骨髓基质细胞等,加重细胞凋亡,导致造血抑制;肺部可能是成熟巨核细胞释出血小板的器官之一, COVID-19 患者通常有广泛肺泡损害,包括充血、水肿、透明膜形成和肺纤维化,使肺部有效毛细血管床减少,从而导致血小板生成减少。同时,炎症损伤使肺部血小板聚集、血栓形成,也导致血小板消耗及破坏增加^[11]。

COVID-19 患者的血液学指标异常,最常见的是血细胞减少和免疫功能异常。所以对于血细胞显著减少的患者来说,可以尝试细胞生长因子治疗,如 G-CSF,可以通过促进内源性造血干细胞和内源性细胞因子动员,增强免疫系统抵抗病毒的能力,这可能将成为血常规异常的 COVID-19 患者潜在的治疗方向^[11]。SARS-CoV-2 感染后,可诱发细胞因子风暴,造成严重后果,故可以尝试使用靶向细胞因子的单克隆抗体,危重症患者进行血浆置换,无合并感染者给予小剂量免疫抑制剂,静脉注射免疫球蛋白,在恰当时机合理使用糖皮质激素或许可改善患者预后^[12]。

回顾性研究发现,罹患 COVID-19 的患者白细胞计数在正常范围和减少的居多,如白细胞计数增高,尤其是中性粒细胞计数增高常提示合并细菌感染;大部分患者淋巴细胞减少,且下降程度与病情的严重程度有一定关系;嗜酸性粒细胞减少与淋巴细胞减少基本平行,可以成为诊断的辅助指标; D-二聚体和 APTT 在一定程度上可以反映炎症反应强度,并与病情演化有相关性。作为最为常见的辅助检查手段,血常规的检查结果对临床诊断、治疗方案、疾病转归具有重要价值,值得进一步研究来探索其异常机制,以利早期干预,改善预后。

参 考 文 献

- [1] Lai C C, Shih T P, Ko W C, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges[J].

- Int J Antimicrob Agents, 2020, 55(3): 105924.
- [2] Chan J F, Yuan S, Kok K H, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission; a study of a family cluster[J]. Lancet, 2020, 395(10223): 514-523.
- [3] Zhang Y, Xu J, Li H, et al. A novel coronavirus (COVID-19) outbreak; A call for action [J]. Chest, 2020, 157(4): E99-E101.
- [4] 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, 323(11): E1-E9.
- [5] 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.
- [6] Zhang J J, Dong X, Cao Y Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China[J]. Allergy, 2020 Feb 19. doi: 10. 1111/all. 14238. [Epub ahead of print]
- [7] Zhou P, Yang X L, Wang X G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. Nature, 2020, 579(7798): 270-290.
- [8] Liu W J, Zhao M, Liu K, et al. T-cell immunity of SARS-CoV: Implications for vaccine development against MERS-CoV[J]. Antiviral Res, 2017, 137: 82-92.
- [9] Guo L, Wei D, Zhang X, et al. Clinical features predicting mortality risk in patients with viral pneumonia: the MuLBSTA score[J]. Front Microbiol, 2019, 10: 2752.
- [10] 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.
- [11] Yang M, Hon K L, Li K, et al. The effect of SARS coronavirus on blood system; its clinical findings and the pathophysiologic hypothesis[J]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi, 2003, 11(3): 217-221.
- [12] Morse J S, Lalonde T, Xu S, et al. Learning from the past: Possible urgent prevention and treatment options for severe acute respiratory infections caused by 2019-nCoV[J]. Chembiotech, 2020, 21(5): 730-738.
- [13] 刘敏, 贺鹏, 刘辉国, 等. 30 例医务人员新型冠状病毒肺炎的临床特征分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(3): 209-214.
- [14] 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.
- [15] 张明强, 王小辉, 安宇林, 等. 2019 新型冠状病毒肺炎早期临床特征分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(3): 215-218.
- [16] Kui L, Fang Y Y, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province [J]. Chin Med J (Engl), 2020 Feb 7. doi: 10. 1097/CM9. 0000000000000744. [Epub ahead of print]

(2020-03-11 收稿)

声 明

本文内容已经过同行评议,以优先出版方式在线发表,可作为有效引用数据。由于优先发表的内容尚未完成规范的编校流程,故本文最终以印刷版及基于印刷版的网络版为准。

特此声明。

《华中科技大学学报(医学版)》编辑部