



(扫描二维码查看原文)

· COVID-19 专栏 ·

COVID-19 相关生物标志物的临床使用价值研究进展

王秋桐¹, 安耀震², 刘颖¹, 赵瑞³

【摘要】 COVID-19 是一种由新型冠状病毒引起的具有高传染性和死亡率的呼吸系统疾病, 病情发展迅速, 并伴随致命的并发症, 且患者多预后不良。本文归纳总结了 C 反应蛋白、白介素 6、乳酸脱氢酶、中性粒细胞与淋巴细胞比值、淋巴细胞计数、血小板计数、D-二聚体、心肌肌钙蛋白等生物标志物在 COVID-19 的早期临床辅助诊断、疾病严重程度区分、分级诊疗、病情进展预测和预后改善等方面的积极作用。通过以上分析表明, 深入生物标志物在 COVID-19 中的使用价值, 能够更好地辅助 COVID-19 的早期诊断、治疗和预后改善。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎; 生物学标记物; 综述

【中图分类号】 R 512.99 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.051

王秋桐, 安耀震, 刘颖, 等. COVID-19 相关生物标志物的临床使用价值研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29 (4): 1-6. [www.syxnf.net]

WANG Q T, AN Y Z, LIU Y, et al. Research progress of clinical application value of biomarkers associated with COVID-19 [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29 (4): 1-6.

Research Progress of Clinical Application Value of Biomarkers Associated with COVID-19 WANG Qiutong¹, AN Yaozhen², LIU Ying¹, ZHAO Rui³

1. Cangzhou Medical College • Hebei • China, Cangzhou 061001, China

2. Cangzhou Central Hospital, Cangzhou 061001, China

3. Beijing Chao-yang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

Corresponding author: ZHAO Rui, E-mail: zhaorui19861020@163.com

【Abstract】 COVID-19 is a respiratory disease with high infectivity and mortality caused by novel coronavirus, which develops rapidly, and accompanied by fatal complications and many patients have poor prognosis. This paper summarized the positive role of C-reactive protein, interleukin-6, lactate dehydrogenase, neutrophil to lymphocyte ratio, lymphocyte count, platelet count, D-dimer, cardiac troponin and other biomarkers in early clinical auxiliary diagnosis, disease severity differentiation, hierarchical diagnosis and treatment, disease progression prediction and prognosis improvement of COVID-19. The above analysis shows that in-depth study of the value of biomarkers in the use of COVID-19 can better assist the early diagnosis, treatment and prognosis of COVID-19.

【Key words】 COVID-19; Biological markers; Review

截至 2021 年 2 月, 世界卫生组织公布的数据显示, 全球近 240 多个国家 COVID-19 确诊人数超过 1 亿人, 死亡人数累计 230 万余人^[1]。新型冠状病毒可通过飞沫、呼吸道分泌物、与 COVID-19 患者直接接触等方式传播^[2], 也有证据表明, 无症状感染者亦可传播病毒^[3]。生物标志物可能会协助 COVID-19 的疾病早期预判、进展监测及辅助评估患者预后。目前, 医学界针对 COVID-19 尚无特效治疗药物, 因而寻找可早期判别疾病严重程度、指导分级诊疗及预测患者预后的相关生物标志物, 对精准治疗有重大指导意义。

COVID-19 患者临床症状以发热、干咳、呼吸急促和头

痛较为常见^[4], 有基础病史 (高血压、糖尿病、心血管疾病等) 的危重型患者 70% 以上还会迅速发展为急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)、代谢性酸中毒、凝血功能障碍、急性心肌损伤或多器官功能衰竭 (multiple organ failure, MOF), 且其继发性死亡率较高^[5-6]。而这些主要临床症状可借助生物标志物进行早期识别, 为重症患者的早期干预治疗和预后的改善提供客观依据。原中华人民共和国卫生和计划生育委员会和中医药管理局联合发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第七版)》提到, 重型和危重型 COVID-19 患者淋巴细胞计数 (lymphocyte, LC) 进行性减少, 白介素 6 (interleukin 6, IL-6)、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 进行性上升^[7]; 有些研究还提到乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、肌酸激酶 (creatinine kinase, CK) 和心肌肌钙蛋白 (cardiac troponin, cTn) 与 COVID-19

1.061001 河北省沧州市, 沧州医学高等专科学校

2.061001 河北省沧州市中心医院

3.100020 北京市, 首都医科大学附属北京朝阳医院

通信作者: 赵瑞, E-mail: zhaorui19861020@163.com

疾病严重程度有关^[8-9]。笔者通过检索相关文献发现,白细胞计数(white blood cell count, WBC)、D-二聚体(D-Dimer, D-D)、降钙素原(procalcitonin, PCT)等20余种生物标志物的变化亦对COVID-19患者分级诊疗、病情严重程度判断及预后预测具有一定作用。本文旨在探讨COVID-19相关生物标志物的临床使用价值,以期为临床诊疗提供参考。

1 COVID-19 相关生物标志物的分类

笔者将20余种生物标志物按类别划分为:血液学生物标志物、生物化学标志物、炎症因子生物标志物、凝血生物标志物、肾脏生物标志物5大类进行分析,发现重型和危重型COVID-19患者相关的生物标志物异常变化更明显,详见表1。

表1 重型和危重型 COVID-19 患者主要生物标志物异常变化

Table 1 The major biomarker changes in the severe and critical COVID-19 patients

分类	增加	减少
血液学生物标志物	WBC、NC、NLR	LC、PLT、EOS、TC、BC、NK细胞计数、Hb
生物化学标志物	ALT、AST、TBIL、BUN、CK、LDH、MB、CK-MB、cTnI	白蛋白
炎症因子生物标志物	ESR、CRP、SF、PCT、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10	-
凝血生物标志物	PT、D-D	-
肾脏生物标志物	Cr	-

注:WBC=白细胞计数,NC=中性粒细胞计数,NLR=中性粒细胞与淋巴细胞比值,LC=淋巴细胞计数,PLT=血小板计数,EOS=嗜酸粒细胞计数,TC=T淋巴细胞计数,BC=B淋巴细胞计数,NK=自然杀伤,Hb=血红蛋白,ALT=丙氨酸氨基转移酶,AST=天冬氨酸氨基转移酶,TBIL=总胆红素,BUN=尿素氮,CK=肌酸激酶,LDH=乳酸脱氢酶,MB=肌红蛋白,CK-MB=肌酸激酶同工酶,cTnI=心肌肌钙蛋白I,Cr=肌酐,ESR=红细胞沉降率,CRP=C反应蛋白,SF=血清铁蛋白,PCT=降钙素原,IL-2=白介素2,IL-6=白介素6,IL-8=白介素8,IL-10=白介素10,PT=凝血酶原时间,D-D=D-二聚体;-为无相关内容

2 血液学生物标志物

与COVID-19相关的血液学生物标志物主要有:WBC、LC、中性粒细胞计数(neutrophil count, NC)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、血小板计数(platelet count, PLT)、嗜酸粒细胞计数(eosinophil count, EOS)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)等。

研究显示,80%重型、危重型COVID-19患者均存在WBC增加,但仅有约20%的轻型COVID-19患者存在WBC增加^[10]。一项回顾性研究发现,与非重症患者相比,重症患者WBC和NC明显增加($5.6 \times 10^9/L$ 比 $4.9 \times 10^9/L$, $P < 0.001$; $4.3 \times 10^9/L$ 比 $3.2 \times 10^9/L$, $P < 0.001$),由于重症患者LC偏低,故NLR明显增加(5.5与3.2, $P < 0.001$)^[11]。一项汇总了3377例COVID-19患者的Meta分析结果表明,COVID-19患者WBC明显增加及LC、PLT下降可能是疾病进展的潜在标志^[12]。但WBC预测疾病进展的准确性也会受到糖皮质激素治疗和某些病毒、细菌的影响。

T淋巴细胞和自然杀伤(natural killer, NK)细胞作为控制病毒感染所必需的细胞毒性淋巴细胞,其功能衰竭与

COVID-19疾病进展呈正相关,且危重型患者血液中T淋巴细胞、NK细胞、B淋巴细胞总数相对参考范围下限偏低^[13]。低水平 CD_4^+ T淋巴细胞是预测COVID-19病情严重程度的独立影响因素,高 CD_4^+ T淋巴细胞/ CD_8^+ T淋巴细胞患者常临床疗效不佳^[14],而特异性T淋巴细胞亚群与住院期间死亡率和危重症有关联,若 CD_4^+ T淋巴细胞、 CD_8^+ T淋巴细胞、B淋巴细胞分别低于104、85、82个/ μl 的预警值,则COVID-19患者在住院期间死亡风险更高^[15]。

有文献指出,EOS与LC呈正相关,入院患者EOS水平极低可能和预后不良存在关系^[16]。LIU等^[17]的研究也提到,入院前COVID-19患者EOS较低,出院时恢复至参考范围,可认为EOS恢复至参考范围可能是COVID-19患者临床症状改善的一个指标。但LIPPI等^[18]认为,EOS减少与COVID-19病情进展并无关联[WMD=-0.01 $\times 10^9$, 95%CI(-0.07 $\times 10^9$, 0.04 $\times 10^9$), $P=0.99$]。所以将EOS作为生物标志物预测COVID-19的灵敏度和特异度还有待大样本临床数据进一步验证。

NLR作为一种炎症标志物,在评估COVID-19患者疾病严重程度和临床结局方面也有重要价值,COVID-19患者NLR升高可能由于感染病毒后导致病理性低密度NC增加及淋巴细胞死亡通路相关基因表达增强所引起。相关研究已证明,NLR是COVID-19患者疾病严重程度的独立影响因素^[19]和危重症患者早期潜在生物标志物^[20]。LAGUNAS-RANGEL^[21]在Meta分析中也证实,重型和急危重型COVID-19患者的NLR明显升高与较差的临床结局存在联系。

研究显示,重型和危重型COVID-19患者Hb($P < 0.0033$)和红细胞计数(red blood cell count, RBC)($P < 0.0047$)明显低于参考范围下限^[22],推测可能与病毒直接侵害骨髓前体,造成细胞造血异常或抑制造血功能有关,这种推测在PRILUTSKIY等^[23]的COVID-19患者尸检报告中也有提及,该现象还有待进一步深入研究。PLT也与危重型COVID-19患者死亡率及疾病严重程度分层存在独立相关性,低PLT常预示着疾病恶化和死亡风险增加^[24]。COVID-19患者出现微血栓现象与PLT偏低也有直接联系^[25],分析原因为受伤的肺组织和内皮细胞激活了肺组织的血小板,促进了肺内微血栓的聚集,血小板消耗量增加。一项纳入113例COVID-19患者的研究通过多因素Cox回归分析计算出纤维蛋白原与白蛋白比值(fibrinogen to albumin ratio, FAR)和PLT是疾病进展的独立影响因素^[26],受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC曲线)分析也提示 $FAR < 0.0883$ 和 $PLT > 135 \times 10^9/L$ 的COVID-19患者不太可能发展成重症。

此外,还有证据显示,COVID-19患者中的单核细胞可激活两个可溶性标志物——可溶性 CD_{14} (soluble CD_{14} , s CD_{14})和可溶性 CD_{163} (soluble CD_{163} , s CD_{163}),进而对疾病严重程度进行评估,危重型COVID-19患者的s CD_{14} (2444.0 ng/ml)、s CD_{163} (911.5 ng/ml)水平明显高于健康对照组(1788.0 ng/ml, 495.6 ng/ml, $P < 0.0001$),且s CD_{14} 水平与LDH($P=0.001$)、CRP($P < 0.001$)、PCT($P=0.009$)、

血清铁蛋白 ($P=0.009$)、IL-6 ($P < 0.001$) 等炎症因子水平呈正相关, sCD₁₆₃ 水平还与患者入院时间呈正相关 ($P=0.016$)^[27], 以上数据表明, 单核细胞的这些可溶性激活标志物可用于监测单核细胞活性和外周血单核细胞炎症细胞因子的变化状态, 也暗示了这些变化可能与 COVID-19 病情进展存在关联。

总之, 与轻型 COVID-19 患者相比, 重型和危重型 COVID-19 患者的 WBC、EOS、Hb、PLT 减少, NC、NLR 增加, 这些血液学生物标志物的变化有助于临床医生早期预判 COVID-19 患者疾病严重程度和预后。

3 生物化学标志物

与 COVID-19 相关的生物化学标志物主要有: 丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate amino transferase, AST)、CK、LDH、cTn 等。

AIKAWA 等^[28]的荟萃分析结果指出, COVID-19 患者中, 有心血管疾病病史者死亡率更高, 新型冠状病毒引发的病毒性心肌炎和后期进展为 MOF 均会造成患者心肌损伤, hs-cTn 水平升高与住院期间死亡率增加明显相关 [$OR=22.7$, 95%CI (13.6, 38.1), $P < 0.001$], 可以为疾病进展和死亡率预测提供参考。HENRY 等^[29]和 CHEN 等^[30]的研究均指出, 出现 MOF 的危重型 COVID-19 患者的 ALT、AST、CK、cTn 水平均明显升高。CHEN 等^[30]的前瞻性试验还提示, cTn 水平 > 0.05 ng/ml 是 COVID-19 患者死亡风险的独立预测因素。COVID-19 也会破坏患者的肝功能, 可能与新型冠状病毒直接与肝细胞结合有关, 也有可能是炎症因子免疫反应导致肝脏受损。一项纳入 5 711 例 COVID-19 患者的多中心回顾性队列研究指出, COVID-19 患者 ALT 与 AST 明显上升, 且与死亡率密切相关, 早期识别危重型患者心肌损伤有助于 ICU 分诊治疗, 并可提示及时使用强心剂和血管收缩药物^[31]。

LDH 是葡萄糖代谢中乳酸转化的主要酶物质, 其水平升高可提示病毒存在或有肺损伤。重型 COVID-19 患者的 LDH 水平高于非重型 COVID-19 患者 (248 U/L 与 151 U/L, $P=0.002$), 且重型 COVID-19 患者入院治疗几天后仍维持较高水平 LDH (160 U/L 与 218 U/L, $P=0.002$)^[32], 所以 LDH 水平可能是预测重型 COVID-19 患者的潜在标志物, 若与 CT 联用, 可能会更加有利于疾病严重程度的预判。

同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 作为 COVID-19 生物标志物的相关研究较少, 尤其是关于心血管疾病合并 COVID-19 患者的前瞻性研究更是罕见。YANG 等^[33]针对 273 例入院第 1 周行胸部 CT 检查的 COVID-19 患者的血液学指标和生化参数进行研究, 发现, 胸部 CT 检查示病情进展的患者 (71 例) Hcy 水平明显高于胸部 CT 检查示病情未进展的患者 (202 例) (10.7 μ mol/L 与 9.3 μ mol/L, $P=0.006$); 此外, 预测 COVID-19 患者胸部 CT 检查示病情进展的 Hcy 最佳截断值为 10.58 μ mol/L。

4 炎症因子生物标志物

CRP 是肝脏细胞产生的血浆蛋白, 是临床上常用的急性炎症反应标志物, 其水平与 COVID-19 病情严重程度呈正相关^[34]。一项单中心回顾性研究指出, 重型 COVID-19 患

者 CRP 水平明显高于非重型 COVID-19 患者 (57.9 mg/L 与 33.2 mg/L, $P < 0.001$)^[11]。LIU 等^[35]的研究还发现, 当 CRP 水平 > 41.8 mg/L 时, 患者进展为危重症的风险明显增加 [$HR=4.394$, 95%CI (1.924, 10.033), $P < 0.001$]。以上两项研究均证实了 CRP 是 COVID-19 患者临床诊断和判别病情严重程度的一个强有力的生物标志物。

血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A, SAA) 也是一种急性炎症反应标志物和疾病严重程度的敏感指标, 对 COVID-19 患者预后有一定预测价值^[36]。CRP、SAA、LC、SAA/LC 预测重型 COVID-19 的 ROC 曲线下面积从大到小分别为 SAA/LC、CRP、SAA、LC, 表明 SAA/LC 可能是区分重型 COVID-19 患者和轻型 COVID-19 患者的可靠指标; 此外, 若患者从入院到康复出院的过程中 SAA、SAA/LC 持续下降, 则意味着患者可能会有更好的预后, 动态监测 SAA 水平并联合 CT 检查可能对 COVID-19 的诊断和治疗具有重要价值^[37]。

COOMES 等^[38]的荟萃分析提到, 重型 COVID-19 患者 IL-6 水平比非重型 COVID-19 患者高出 2.9 倍, ARDS 发生率和死亡率也明显偏高 ($P=0.02$)。LIU 等^[35]的 Cox 回归分析结果显示, IL-6 水平 > 32.1 pg/ml 时, 可以用作预测 COVID-19 病情严重程度的指标 [$HR=2.375$, 95%CI (1.058, 5.329), $P < 0.001$]。

在人体出现严重感染或炎症反应时, PCT 水平会急剧上升, 比参考范围上限高出百倍, 当 PCT 水平 > 0.07 ng/ml 时, 患者发生严重疾病的可能性明显升高 ($P < 0.000 1$)^[35]。LIPPI 等^[39]的 Meta 分析也提示, PCT 水平升高使患者转变成重型 COVID-19 的风险提升了近 5 倍 [$OR=4.76$, 95%CI (2.74, 8.29)]。虽然 PCT 在患者初诊时可协助预判疾病严重程度, 但会受到类似充血性心力衰竭等基础病的干扰, 在预测患者预后方面并不可靠。

此外, 相关临床研究还提到了 IL-2、IL-7、IL-10、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- α 、干扰素诱导蛋白 (interferon induced protein, IP)-10、单核细胞趋化蛋白 (monocyte chemotactic protein, MCP)-1、巨噬细胞炎症蛋白 (macrophage inflammatory protein, MIP)-1 α 、粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF), 这些指标不仅与 COVID-19 疾病严重程度存在关联, 还可能与患者死亡率有关^[6, 12, 40-42], 但 IP-10、MCP-1 目前只限于应用于重型、危重型 COVID-19 患者, 其他类型患者还有待进一步研究。

5 凝血生物标志物

凝血生物标志物异常常与患者预后不良有关, 尤其是危重型 COVID-19 患者会存在严重的凝血功能障碍及血栓形成。研究显示, COVID-19 患者 D-D 水平较参考范围上限增加 40% 左右, 与严重并发症发生率、死亡率存在相关性, 也是疾病严重程度的独立预测因子^[43-44]。亦有研究显示, D-D 水平有助于 ICU COVID-19 患者的分流和早期恶化的检测 (重型 COVID-19 患者中位 D-D 水平为 2.4 mg/L, 非重型 COVID-19 患者的中位 D-D 水平为 0.5 mg/L, $P=0.004 2$)^[5]。D-D 水平 > 1.0 μ g/ml 时会增加 COVID-19 患者的死亡风险

($P < 0.0033$), $> 2.0 \mu\text{g/ml}$ 可以作为预测住院期间死亡率的一个临界值^[45]。凝血酶原时间 (prothrombin time, PT) 可能与疾病严重程度及死亡率有关。WANG 等^[46]的一项涉及 296 例 COVID-19 患者的回顾性研究指出, 治疗期间死亡患者的平均 PT 和活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT) 长于生存患者。TANG 等^[47]也得出相似结论, 死亡患者 PT 明显延长, 而且 D-D 和纤维蛋白降解产物 (fibrinogen degradation products, FDP) 水平也明显高于生存患者。在急危重症 COVID-19 患者的抢救过程中, 机械通气的效果并不理想, 甚至会导致局部肺损伤, 这与重型 COVID-19 患者常伴随较严重的凝血功能异常和继发性纤溶存在一定关联。在 COVID-19 治疗中加入抗凝治疗具有重要应用价值, 由于 COVID-19 患者普遍存在 PT、APTT、FDP、D-D 等凝血参数异常升高、PLT 严重减少, 极易造成血液高凝态并伴弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC)^[48], 再加之危重症 COVID-19 患者抢救使用体外膜肺氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 可能会增加血栓性疾病的发病率^[49-50], 临床中需密切关注 COVID-19 患者的凝血指标, 出现预警时应及时干预。

6 肾脏生物标志物

COVID-19 的表现不仅是弥漫性肺泡损伤和急性呼吸衰竭, 肺部发生感染后, 病毒可能会进入血液, 在肾脏中积聚并损害肾脏细胞, 因而肾脏生物标志物变化或许与 COVID-19 存在关联。XIANG 等^[51]研究表明, 重型 COVID-19 患者反映肾小球滤过率功能的生物标志物——尿素、Cr、半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C (cystatin C, CysC) 水平明显高于轻中型 COVID-19 患者 ($P < 0.001$), 这 3 个指标也可能在判别重型 COVID-19 和轻型 COVID-19 上有一定的应用价值。CHENG 等^[52]的一项纳入 701 例 COVID-19 患者的前瞻性研究显示, 基线 Cr 水平升高的患者急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 的发生率明显高于基线 Cr 水平正常的患者 (11.9% 与 4.0%, $P < 0.001$); 住院期间 Cr 水平升高的患者死亡率为 33.7%, 高于住院期间 Cr 水平正常的患者 (13.2%); Cox 回归分析结果显示, 蛋白尿 [$HR=6.80, 95\%CI (2.97, 15.56)$]、血尿 [$HR=8.89, 95\%CI (4.41, 17.96)$]、Cr 峰值 $> 133 \mu\text{mol/L}$ [$HR=3.09, 95\%CI (1.95, 4.87)$] 是 COVID-19 患者院内死亡的影响因素。综上, COVID-19 患者入院时出现肾功能不全和住院期间出现 AKI, 会增加治疗期间的死亡率。所以在 COVID-19 的治疗中, 临床医生有必要对住院患者早期进行肾功能筛查和预防肾脏损伤, 对肾脏疾病及时干预可能有助于降低 COVID-19 患者死亡率并改善预后。

7 小结与展望

综上所述, COVID-19 相关生物标志物可能在该疾病的临床早期辅助诊断 (D-D)、疾病严重程度区分 (CD₈⁺T 淋巴细胞、CD₄⁺T 淋巴细胞/CD₈⁺T 淋巴细胞、NLR、PLT、LDH、CRP、IL-6、PCT、尿素、Cr、CysC、SAA/LC)、疾病进展预测 (WBC、LC、FAR、sCD₁₄、sCD₁₆₃、PT)、ICU 患者分级治疗 (ALT、AST、D-D) 和预后改善 (SAA、EOS、NLR、cTn、D-D、SAA/LC) 等方面有一定的应用价值, 这

不但有利于整合医疗资源配置、提升临床治疗效果和严重并发症的预防, 也有助于患者改善预后和降低死亡率。但目前世界范围内对该疾病的研究尚在起步期, 期待未来在世界范围内进行大样本量的临床试验来验证这些生物标志物的作用。此外, 血管紧张素 (angiotensin, Ang) II^[53]、Ang-(1-7)、alamandine^[54]、可溶性细胞间黏附分子 1 (soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1)^[55] 等新的生物标志物也正在研究中, 这些生物标志物可用于 COVID-19 的筛选、临床管理和严重并发症的预防, 但其应用价值还需要大样本量的临床试验予以验证。

作者贡献: 王秋桐进行文章的构思与设计, 撰写论文; 王秋桐、赵瑞进行文章的可行性分析, 论文的修订, 负责文章的质量控制及审校; 王秋桐、安耀震、刘颖进行文献/资料收集与整理; 赵瑞对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 新冠肺炎全球疫情实时动态 [EB/OL]. (2021-02-07) [2021-02-09]. <https://www.chinanews.com/m/34/2020/0318/1388/globalfeiyang.html>.
- [2] LI Q, GUAN X, WU P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (13): 1199-1207. DOI: 10.1056/nejmoa2001316.
- [3] GAO M, YANG L, CHEN X, et al. A study on infectivity of asymptomatic SARS-CoV-2 carriers [J]. *Respir Med*, 2020, 169: 106026. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106026.
- [4] GUAN W J, NI Z Y, HU Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (18): 1708-1720. DOI: 10.1056/nejmoa2002032.
- [5] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20) 30183-5.
- [6] GUZIK T J, MOHIDDIN S A, DIMARCO A, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options [J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116 (10): 1666-1687. DOI: 10.1093/cvr/cvaa106.
- [7] 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第七版) 的通知 [EB/OL]. (2020-03-04) [2021-02-09]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [8] DU R H, LIANG L R, YANG C Q, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study [J]. *Eur Respir J*, 2020, 55 (5): 2000524. DOI: 10.1183/13993003.00524-2020.
- [9] ZHANG G, ZHANG J, WANG B, et al. Analysis of clinical characteristics and laboratory findings of 95 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a retrospective analysis [J]. *Respir Res*, 2020, 21 (1): 74. DOI: 10.1186/s12931-020-01338-8.

- [10] CHEN N, 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. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20) 30211-7.
- [11] QIN C, ZHOU L, HU Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71 (15): 762-768. DOI: 10.1093/cid/ciaa248.
- [12] HENRY B M, DE OLIVEIRA M H S, BENOIT S, et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2020, 58 (7): 1021-1028. DOI: 10.1515/cclm-2020-0369.
- [13] ZHANG C, WANG X M, LI S R, et al. NKG2A is a NK cell exhaustion checkpoint for HCV persistence [J]. *Nat Commun*, 2019, 10 (1): 1507. DOI: 10.1038/s41467-019-09212-y.
- [14] WANG F, NIE J, WANG H, et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia [J]. *J Infect Dis*, 2020, 221 (11): 1762-1769. DOI: 10.1093/infdis/jiaa150.
- [15] XU B, FAN C Y, WANG A L, et al. Suppressed T cell-mediated immunity in patients with COVID-19: a clinical retrospective study in Wuhan, China [J]. *J Infect*, 2020, 81 (1): e51-60. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.012.
- [16] DU Y Z, TU L, ZHU P J, et al. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan. A retrospective observational study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 201 (11): 1372-1379. DOI: 10.1164/rccm.202003-0543OC.
- [17] LIU F, XU A, ZHANG Y, et al. Patients of COVID-19 may benefit from sustained Lopinavir-combined regimen and the increase of Eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression [J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 95: 183-191. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.013.
- [18] LIPPI G, HENRY B M. Eosinophil count in severe coronavirus disease 2019 [J]. *QJM*, 2020, 113 (7): 511-512. DOI: 10.1093/qjmed/hcaa137.
- [19] XIA X T, WEN M Y, ZHAN S F, et al. An increased neutrophil/lymphocyte ratio is an early warning signal of severe COVID-19 [J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2020, 40 (3): 333-336. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2020.03.06.
- [20] 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): 1061-1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
- [21] LAGUNAS-RANGEL F A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis [J]. *J Med Virol*, 2020, 92 (10): 1733-1734. DOI: 10.1002/jmv.25819.
- [22] YUAN X, HUANG W, YE B, et al. Changes of hematological and immunological parameters in COVID-19 patients [J]. *Int J Hematol*, 2020, 112 (4): 553-559. DOI: 10.1007/s12185-020-02930-w.
- [23] PRILUTSKIY A, KRITSELS M, SHEVTSOV A, et al. SARS-CoV-2 infection-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Am J Clin Pathol*, 2020, 154 (4): 466-474. DOI: 10.1093/ajcp/aqaa124.
- [24] TANG N, BAI H, CHEN X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy [J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18 (5): 1094-1099. DOI: 10.1111/jth.14817.
- [25] XU P, ZHOU Q, XU J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients [J]. *Ann Hematol*, 2020, 99 (6): 1205-1208. DOI: 10.1007/s00277-020-04019-0.
- [26] BI X J, SU Z X, YAN H X, et al. Prediction of severe illness due to COVID-19 based on an analysis of initial fibrinogen to albumin ratio and platelet count [J]. *Platelets*, 2020, 31 (5): 674-679. DOI: 10.1080/09537104.2020.1760230.
- [27] GÓMEZ-RIAL J, CURRÁS-TUALA M J, RIVERO-CALLE I, et al. Increased serum levels of sCD₁₄ and sCD₁₆₃ indicate a preponderant role for monocytes in COVID-19 immunopathology [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 560381. DOI: 10.3389/fimmu.2020.560381.
- [28] AIKAWA T, TAKAGI H, ISHIKAWA K, et al. Myocardial injury characterized by elevated cardiac troponin and in-hospital mortality of COVID-19: an insight from a meta-analysis [J]. *J Med Virol*, 2021, 93 (1): 51-55. DOI: 10.1002/jmv.26108.
- [29] HENRY B M, SANTOS DE OLIVEIRA M H S, BENOIT S, et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2020, 58 (7): 1021-1028. DOI: 10.1515/cclm-2020-0369.
- [30] CHEN T, WU D, CHEN H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study [J]. *BMJ*, 2020, 368: m1091. DOI: 10.1136/bmj.m1091.
- [31] LEI F, LIU Y M, ZHOU F, et al. Longitudinal association between markers of liver injury and mortality in COVID-19 in China [J]. *Hepatology*, 2020, 72 (2): 389-398. DOI: 10.1002/hep.31301.
- [32] FERRARI D, MOTTA A, STROLLO M, et al. Routine blood tests as a potential diagnostic tool for COVID-19 [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2020, 58 (7): 1095-1099. DOI: 10.1515/cclm-2020-0398.
- [33] YANG Z, SHI J, HE Z, et al. Predictors for imaging progression on chest CT from coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12 (7): 6037-6048. DOI: 10.18632/aging.102999.
- [34] KANTRI A, ZIATI J, KHALIS M, et al. Hematological and biochemical abnormalities associated with severe forms of COVID-19: a retrospective single-center study from Morocco [J]. *PLoS One*, 2021, 16 (2): e0246295. DOI: 10.1371/journal.

- pone.0246295.
- [35] LIU F, LI L, XU M, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19 [J]. *J Clin Virol*, 2020, 127: 104370. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104370.
- [36] 宋辉, 柏涛, 石嘉恒, 等. 多个炎性指标对新型冠状病毒肺炎患者预后的预测价值研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2020, 28(6): 13-16. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.06.003.
- [37] LI H, XIANG X, REN H, et al. Serum amyloid A is a biomarker of severe coronavirus disease and poor prognosis [J]. *J Infect*, 2020, 80 (6): 646-655. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.035.
- [38] COOMES E A, HAGHBAYAN H. Interleukin-6 in COVID-19: a systematic review and meta-analysis [J]. *Rev Med Virol*, 2020, 30 (6): 1-9. DOI: 10.1002/rmv.2141.
- [39] LIPPI G, PLEBANI M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 505: 190-191. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.004.
- [40] RUAN Q, YANG K, WANG W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(5): 846-848. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x.
- [41] ZHOU F, YU T, DU R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10229): 1054-1062. DOI: 10.1016/s0140-6736 (20) 30566-3.
- [42] MEHTA P, MCAULEY D F, BROWN M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10229): 1033-1034. DOI: 10.1016/s0140-6736 (20) 30628-0.
- [43] LIPPI G, FAVALORO E J. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: a pooled analysis [J]. *Thromb Haemost*, 2020, 120(5): 876-878. DOI: 10.1055/s-0040-1709650.
- [44] SUN Y, DONG Y, WANG L, et al. Characteristics and prognostic factors of disease severity in patients with COVID-19: the Beijing experience [J]. *J Autoimmun*, 2020, 112: 102473. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102473.
- [45] ZHANG L, YAN X, FAN Q, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with COVID-19 [J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18 (6): 1324-1329. DOI: 10.1111/jth.14859.
- [46] WANG K, ZUO P Y, LIU Y W, et al. Clinical and laboratory predictors of in-hospital mortality in patients with coronavirus disease-2019: a cohort study in Wuhan, China [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71 (16): 2079-2088. DOI: 10.1093/cid/ciaa538.
- [47] TANG N, LI D, WANG X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia [J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18 (4): 844-847. DOI: 10.1111/jth.14768.
- [48] TERPOS E, NTANASIS-STATHOPOULOS I, ELALAMY I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19 [J]. *Am J Hematol*, 2020, 95 (7): 834-847. DOI: 10.1002/ajh.25829.
- [49] BEYLS C, HUETTE P, ABOU-ARAB O, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19-associated severe acute respiratory distress syndrome and risk of thrombosis [J]. *Br J Anaesth*, 2020, 125 (2): e260-262. DOI: 10.1016/j.bja.2020.04.079.
- [50] 李建朝, 高洁, 钱晓亮, 等. 体外膜肺氧合辅助救治危重型新型冠状病毒肺炎患者三例报道并文献复习 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2020, 28 (8): 19-22. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.08.004.
- [51] LI J C, GAO J, QIAN X L, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of patients with severe COVID-19: three cases report and literature review [J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2020, 28 (8): 19-22. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.08.004.
- [52] XIANG J, WEN J, YUAN X, et al. Potential biochemical markers to identify severe cases among COVID-19 patients [J]. *medRxiv*, 2020. [Epub ahead of print]. (2020-03-19) [2021-02-19]. <https://doi.org/10.1101/2020.03.19.20034447>.
- [53] CHENG Y C, LUO R, WANG K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19 [J]. *Kidney Int*, 2020, 97 (5): 829-838. DOI: 10.1016/j.kint.2020.03.005.
- [54] AKSOY H, KARADAG A S, WOLLINA U. Angiotensin II receptors: impact for COVID-19 severity [J]. *Dermatol Ther*, 2020, 33 (6): e13989. DOI: 10.1111/dth.13989.
- [55] FRANCO R, RIVAS-SANTISTEBAN R, SERRANO-MARÍN J, et al. SARS-CoV-2 as a factor to disbalance the renin-angiotensin system: a suspect in the case of exacerbated IL-6 production [J]. *J Immunol*, 2020, 205 (5): 1198-1206. DOI: 10.4049/jimmunol.2000642.
- [56] VASSILIOU A G, KESKINIDOU C, JAHAJ E, et al. ICU admission levels of endothelial biomarkers as predictors of mortality in critically ill COVID-19 patients [J]. *Cells*, 2021, 10 (1): 186. DOI: 10.3390/cells10010186.

(收稿日期: 2021-01-12; 修回日期: 2021-03-08)

(本文编辑: 崔丽红)