

血清 hs-CRP、IL-6、PCT 对新型冠状病毒肺炎患者的诊断及预后评估的临床意义

昌仲勇, 杨为斌, 王 强, 廖国林*

武汉市普仁医院 检验科, 湖北 武汉 430081

摘要:目的 探讨检测超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素 6(IL-6)、降钙素原(PCT)对新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者预后评估的临床价值。方法 选择 150 例 COVID-19 患者按诊断标准分为 4 组: 轻型组(48 例)、普通型组(45 例)、重型组(35 例)、危重型组(22 例), 测定各组患者血清 hs-CRP、IL-6、PCT 水平, 并分析血清 hs-CRP、IL-6、PCT 水平对 COVID-19 患者预后评估以及对死亡风险的预测。结果 对于血清 hs-CRP、IL-6、PCT 水平, 危重型组>重型组>普通型组>轻型组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。随着患者病情的加重, APACHE II 评分也逐渐升高, 但差异无统计学意义。血清 hs-CRP、IL-6、PCT 三者联合检测对患者预后的判断强于单一项目。与存活组比较, 死亡组的 hs-CRP、IL-6、PCT 明显升高, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。血清 hs-CRP、IL-6、PCT 水平联合检测在预测 COVID-19 死亡风险的准确率大于单一项目($P<0.05$), 与 APACHE II 评分相差不大。结论 血清 hs-CRP、IL-6、PCT 联合检测有助于判断 COVID-19 患者的预后, 并且可以用来评估 COVID-19 患者的死亡风险。

关键词: 新型冠状病毒肺炎; 超敏 C 反应蛋白; 白细胞介素 6; 降钙素原

中图分类号: R927.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)03-0417-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.03.005

Clinical significance of serum hs-CRP, IL-6, and PCT in diagnosis and prognosis of patients with COVID-19

CHANG Zhong-yong, YANG Wei-bin, WANG Qiang, LIAO Guo-lin

Department of Clinical Laboratory, Wuhan Puren Hospital, Wuhan 430081, China

Abstract: Objective To explore the clinical value of detecting hs-CRP, interleukin 6(IL-6) and procalcitonin (PCT) in evaluating the prognosis of patients with COVID-19. **Methods** Patients (150 cases) with COVID-19 were divided into four groups according to diagnostic criteria: mild group (48 cases), normal group (45 cases), serious group (35 cases), and critical group (22 cases). The serum levels of hs-CRP, IL-6, and PCT were measured, serum levels of hs-CRP, IL-6, and PCT were analyzed to assess the prognosis of COVID-19 and to predict the risk of death. **Results** For the levels of hs-CRP, IL-6, and PCT, the critical group > serious group > normal group > mild group, with significant difference ($P < 0.05$). APACHE II score increased with the progression of COVID-19, but there was no significant difference. The combined detection of hs-CRP, IL-6, and PCT was more effective than the single item in predicting the prognosis of patients. Compared with the survival group, hs-CRP, IL-6, and PCT in death group were significantly increased ($P < 0.05$). The accuracy in predicting the risk of death from COVID-19 of the combined detection of hs-CRP, IL-6, and PCT was more than the detection of single item ($P < 0.05$), and similar to that of APACHE II. **Conclusion** The combination of serum hs-CRP, IL-6, and PCT can be used to predict the prognosis of patients with COVID-19 and to assess the risk of death in patients with COVID-19.

Key words: COVID-19; high sensitivity C-reactive protein; interleukin 6; procalcitonin

2019 年 12 月新型冠状病毒肺炎(COVID-19)在武汉爆发流行, 由于病毒传染性极强, 又正值春节临近使得很多人感染 COVID-19, 并迅速向全国

蔓延开来。截止 2020 年 2 月 24 日国家卫健委网站公布全国共有确诊病 77 779 例, 其中重症 9 126 例, 死亡 2 663 例, 并且现在在世界范围内都有蔓延的

收稿日期: 2020-02-29

作者简介: 昌仲勇, 男, 学士, 主管技师, 主要从事临床检验诊断学。

*通信作者 廖国林, 男, 学士, 主任技师。E-mail: shuqiaonet@126.com

趋势。国家将 COVID-19 定为乙类传染病，甲类管理防控，经呼吸道飞沫和密切接触传播是其主要的传播途径^[1]。武汉市普仁医院为武汉市最早发热定点医院，同时也改造了 400 张病床位收治疑似和确诊的患者。本研究旨在观察 COVID-19 患者血清中超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、白细胞介素 6 (IL-6) 和降钙素原 (PCT) 水平，并分析三者之间的相关性，阐述每个指标在治疗 COVID-19 中的临床价值，分析三者联合在 COVID-19 治疗中的临床意义及在危重症患者死亡风险评估中的价值。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集 2020 年 1 月—2020 年 2 月在武汉市普仁医院住院 COVID-19 患者 150 例，其中男 80 例，女 70 例，年龄 27~81 岁，平均年龄 (55.27±6.33) 岁。根据 COVID-19 的临床表现诊断分级将其分为轻型组 ($n=48$ ，临床症状轻微，影像学未见肺炎表现)、普通型组 ($n=45$ ，具有发热、呼吸道等症状，影像学可见肺炎表现)、重型组 ($n=35$ ，符合下列任何 1 条：(1) 出现气促，呼吸频率 ≥ 30 次/min；(2) 静息状态下，指氧饱和度 $< 93\%$ ，(3) 动脉血氧分压 (pO_2) / 吸氧浓度 (FiO_2) ≤ 300 mmHg (1 mmHg = 133 Pa)。高海拔 (海拔超过 1 000 m) 地区应根据以下公式对 pO_2/ FiO_2 进行校正： $pO_2/ FiO_2 \times [大气压 (mmHg)/760]$ 。肺部影像学显示 24~48 h 内病灶明显进展 $> 50\%$ 者按重型管理) 和危重型 ($n=22$ ，符合以下情况之一者：(1) 出现呼吸衰竭，且需要机械通气；(2) 出现休克；(3) 合并其他器官功能衰竭需 ICU 监护治疗)。轻型组：男 26 例，女 22 例；普通型组：男 24 例，女 21 例；重型组：男 18 例，女 17 例；危重型组：男 12 例，女 10 例。按照国家卫健委发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第六版)》^[2] 诊断标准对 COVID-19 患者进行诊断，再按患者治愈状况分为死亡组、存活组。选取 40 例 (男 22 例，女 18 例) 同一时期住院非 COVID-19 患者，另外再选取 40 例 (男 21 例，女 19 例) 健康对照组 (1 月上旬健康体检者)。所有研究对象均无基础性疾病。

1.2 方法

分别抽取各组患者静脉血 3 mL，3 500 r/min 离心 15 min，取血清用于检测。使用西门子 Immulite 1000 化学发光分析仪检测 IL-6 水平；采用罗氏 cobas 6000 全自动免疫化学发光分析仪测定 hs-

CRP、PCT 水平。试剂盒、定标品均为厂家原装提供；急性生理与慢性健康状况评分 II (APACHE II) 评分主要由 A 项 (急性生理学评分)、B 项 (年龄评分)、C 项 (慢性健康评分) 3 部分组成^[3]。A 项中共 12 个项目，每项评分 0~4 分，B 项 0~6 分，C 项 2~5 分，根据 APACHE II 评分标准计算得分。

1.3 统计学处理

所有计量资料均取 3 次以上测定的平均值，以 $\bar{x} \pm s$ 表示，多组别比较采用单因素方差分析，数据采用 SPSS 18.0 统计软件进行分析。各组间相互比较用 LSD- t 检验。病死率、准确率的比较采用 χ^2 检验。联合诊断采用多因素回归分析建立 logistic 回归模型，诊断效能采用受试者工作特征曲线 (ROC) 下面积表示。

2 结果

2.1 一般资料

健康对照组、非 COVID-19 组和 COVID-19 组在性别、APACHE II 评分上比较均无统计学意义，见表 1。

表 1 3 组患者的一般资料 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 General information of patients in three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n /例	男/例	女/例	APACHE II 评分
健康对照	40	21	19	—
非 COVID-19	40	22	18	12.40±3.90
COVID-19	150	80	70	17.97±3.82

—: 无

—: no data

2.2 各组 hs-CRP、IL-6、PCT 水平及 APACHE II 评分

与健康对照组比较，非 COVID-19 组的 hs-CRP、IL-6、PCT 水平差异无统计学意义；对于 hs-CRP、IL-6、PCT 水平，危重型组 $>$ 重型组 $>$ 普通型组 $>$ 轻型组，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。随着患者病情的加重，APACHE II 评分也逐渐升高，但差异无统计学意义，见表 2。

2.3 hs-CRP、IL-6、PCT 及三者联合诊断 COVID-19 的效能

联合诊断采用多因素回归分析建立 logistic 回归模型，诊断效能采用 ROC 下面积表示。经多因素回归分析，建立 hs-CRP、IL-6、PCT 的联合诊断模型方程，结果显示三者联合诊断 COVID-19 的效能最

高, 见表3。

2.4 存活组和死亡组的 hs-CRP、IL-6、PCT 水平
与存活组比较, 死亡组的 hs-CRP、IL-6、PCT 明显升高, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表4。

2.5 hs-CRP、IL-6、PCT 及 APACHE II 预测 COVID-19 死亡风险的准确率

血清 hs-CRP、IL-6、PCT 单独用于 COVID-19

病死率预测值小于三者联合, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 三者联合应用对于 COVID-19 病死的预测值为 65.00% 与应用 APACHE II 评分对 COVID-19 病死的预测值 70.00% 结果相差不大, 两者相比差异无统计学意义。三项检测在预测 COVID-19 死亡风险的准确率小于三者联合, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$); 三者联合准确率与 APACHE II 评分预测的准确率相差不大, 差异无统计学意义, 见表5。

表2 各组 hs-CRP、IL-6、PCT 水平及 APACHE II 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on levels of hs-CRP, IL-6, PCT, and APACHE II scores in different groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	PCT/(ng·mL ⁻¹)	APACHE II 评分
健康对照	40	1.5 ± 0.8	2.25 ± 0.98	0.028 ± 0.008	—
非 COVID-19	40	3.5 ± 1.3	4.68 ± 1.21	0.046 ± 0.025	—
轻型	48	5.4 ± 3.5 [*]	10.43 ± 2.33 [*]	0.258 ± 0.089 [*]	—
普通型	45	15.1 ± 5.5 ^{*▲}	45.11 ± 5.21 ^{*▲}	1.125 ± 0.258 ^{*▲}	12.4 ± 3.9
重型	35	25.7 ± 6.2 ^{*▲△}	88.74 ± 8.55 ^{*▲△}	5.174 ± 1.029 ^{*▲△}	19.2 ± 7.1
危重型	22	35.7 ± 8.3 ^{*▲△#}	123.56 ± 12.33 ^{*▲△#}	12.364 ± 1.398 ^{*▲△#}	28.0 ± 6.8

与非 COVID-19 组比较: ^{*} $P < 0.05$; 与轻型组比较: [▲] $P < 0.05$; 与普通型组比较: [△] $P < 0.05$; 与重型组比较, [#] $P < 0.05$

^{*} $P < 0.05$ vs non-COVID-19 group; [▲] $P < 0.05$ vs mild group; [△] $P < 0.05$ vs normal group; [#] $P < 0.05$ vs severe group

表3 hs-CRP、IL-6、PCT 及三者联合后判断预后的 ROC 曲线

Table 3 ROC curve of prognosis determined by hs-CRP, IL-6, PCT and the combination of three factors

检测变量	曲线下面积	标准误	渐进 Sig	95%置信区间
hs-CRP	0.906	0.024	0.000	0.856~0.973
IL-6	0.901	0.039	0.000	0.851~0.951
PCT	0.905	0.028	0.000	0.855~0.969
Logit(hs-CRP+IL-6+PCT)	0.972	0.028	0.000	0.932~0.999

表4 存活组和死亡组的 hs-CRP、IL-6、PCT 水平 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 hs-CRP, IL-6, and PCT levels in survival group and death group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	PCT/(ng·mL ⁻¹)
存活	130	12.2 ± 5.7	38.35 ± 3.87	2.135 ± 0.227
死亡	20	42.2 ± 8.5 [*]	65.24 ± 7.58 [*]	9.581 ± 1.032 [*]

与存活组比较: ^{*} $P < 0.05$

^{*} $P < 0.05$ vs survival group

表5 hs-CRP、IL-6、PCT 及 APACHE II 预测 COVID-19 死亡风险的准确率

Table 5 Accuracy in predicting COVID-19 mortality risk by hs-CRP, IL-6, PCT, and APACHE II

项目	hs-CRP	IL-6	PCT	三者联合	APACHE II
病死率/%	35.00	40.00	30.00	65.00 ^{*▲△}	70.00
准确率/%	57.14	62.50	66.67	84.62 ^{*▲△}	85.71

与 hs-CRP 同一项目比较: ^{*} $P < 0.05$; 与 IL-6 同一项目比较: [▲] $P < 0.05$; 与 PCT 同一项目比较: [△] $P < 0.05$

^{*} $P < 0.05$ vs hs-CRP in the same project; [▲] $P < 0.05$ vs IL-6 in the same project; [△] $P < 0.05$ vs PCT in the same project

3 讨论

COVID-19 是由新型冠状病毒感染导致的肺部炎症, 传染性强, 病情变化迅速, 严重病例可导致呼吸困难和器官功能障碍, 最后甚至死亡。2019 年 12 月以来武汉爆发流行的 COVID-19, 已经在全球有蔓延的趋势, 国务院已经将其列为乙类传染病, 按照甲类管理, 到目前为止已经有超过 7 万的感染患者, 在全国上下万众一心、众志成城“战疫”的同时, 全国的医务人员也是纷纷支援湖北, 尤其是武汉重灾区, 虽然暂时没有特效药, 但是已经有 2 万多名患者治愈了^[4]。

目前, COVID-19 主要通过病毒核酸检测来确诊, 并且也同时通过呼吸频率、心率、体温、动脉血氧分压, 且结合白细胞计数、hs-CRP、APACHE II 评分等检测指标来进行对患者进行判断分级, 但是这些诊断缺乏特异性。主要由 A、B、C 项 3 部分组成的 APACHE II 评分, 虽然能够很直观地评价 COVID-19 的严重程度, 但是对于 COVID-19 早期评价缺乏敏感性。寻找能够在早期可以判断 COVID-19 严重程度的检测指标不仅可以改善患者预后, 甚至可以降低病死率。虽然结合影像学检查可以辅助判断, 但是也缺乏特异性。目前暂时还没有发现能够在早期判断 COVID-19 严重程度的单一生物标志物, 那么血清生物标志物的联合检测在提高 COVID-19 的治疗和监测中就体现了更大的价值^[5]。

hs-CRP 是一种在感染中显著升高的急性时相反应蛋白, 根据提升程度或与其他指标相结合, 可以提示细菌或病毒感染。目前随着对 hs-CRP 的不断深入研究, 人们发现 hs-CRP 不仅仅能反映机体炎症反应, 对其他众多疾病也具有较好的监测作用。IL-6 是一种在体内传递信息, 激活和调节免疫细胞的细胞因子。如果 IL-6 表达失调, 则可引起许多疾病, 临床主要表现为发病时 IL-6 水平增高。PCT 与 hs-CRP 相同, 可以提示机体内的炎症状态, COVID-19 患者中会显著高于非 COVID-19。APACHE II 评分用来定量评价患者病情严重程度和预后, 病死率与其分值有很大的相关性。本研究结果发现健康对照组、非 COVID-19 组、轻型组、普通型组、重型组、危重型组血清中 hs-CRP、IL-6、PCT 水平均逐渐增加, 并且 APACHE II 评分也随着严重程度的变化而逐渐升高。经多因素回归分析, hs-CRP、IL-6、

PCT 联合判断 COVID-19 预后的效能明显高于 hs-CRP、IL-6、PCT 单指标的效能, ROC 曲线下面积分别是 0.972、0.906、0.901、0.905, 显示可以用联合检测血清中 hs-CRP、IL-6、PCT 水平来对 COVID-19 进行早期预判, 甚至可以判断感染的严重程度。结果显示血清中 hs-CRP、IL-6、PCT 水平在存活组、死亡组间有很大可比性, 死亡组 3 项检测水平均远高于存活组。hs-CRP、IL-6、PCT 三者联合应用对于 COVID-19 病死的预测值显著高于其单独分析的预测值, 且三者联合检测对于 COVID-19 病死的预测值为 65.00%, 与应用 APACHE II 评分对 COVID-19 病死的预测值 70.00% 相差不大。本研究显示 hs-CRP、IL-6、PCT 联合应用预测 COVID-19 死亡风险较单独在预测 COVID-19 死亡风险的准确率显著提高达到 84.62%, 与 APACHE II 评分预测 COVID-19 死亡风险的准确率 85.71% 无明显差异, 这表明 COVID-19 的死亡风险临床可通过测定血清中 hs-CRP、IL-6、PCT 水平来评估^[6]。

综上所述, 联合检测患者血清中 hs-CRP、IL-6、PCT 水平可以较早地对 COVID-19 的预后进行判断, 并且可以结合其他指标来分析 COVID-19 严重程度, 以便对患者进行早期干预治疗, 降低病死率。同时本研究显示血清 hs-CRP、IL-6、PCT 的进行性增加可能是疾病不良预后的表现, 感染患者死亡风险较高。

参考文献

- [1] 房晓伟, 梅清, 杨田军, 等. 2019 新型冠状病毒感染的肺炎 79 例临床特征及治疗分析 [J]. 中国药理学通报, 2020, 36(4): 12-18.
- [2] 国家卫生健康委员会, 国家中医药管理局. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版) [J]. 中国病毒病杂志, 2020, 10(2): 88-92.
- [3] 沈忠明, 张敏莉, 朱莎, 等. APACHE II 评分在专科 ICU 危重产科患者病情评估中的应用价值 [J]. 云南医药, 2018, 39(5): 399-403.
- [4] 曾勉, 常敏婵, 何婉媚, 等. 新型冠状病毒肺炎危重症患者的临床诊治(附 12 例报告) [J]. 中国临床医学, 2020, 27(1): 1-4.
- [5] 王凌航. 新型冠状病毒感染的特征及应对 [J]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2020, 14(1): 1-5.
- [6] 朱星成, 段勇, 王冬菊, 等. PCT、hs-CRP、SAA 检测在脓毒血症早期诊断的临床应用价值 [J]. 实用检验医师杂志, 2014, 6(1): 27-30.