

· 新型冠状病毒肺炎 ·

临床生化检验指标在 COVID-19 疾病进展及治疗中的应用评价

贺 勇, 干 伟, 张 玫, 聂 鑫, 宋昊岚, 何 誅, 赵艳华, 梁珊珊, 李小玲, 李贵星[△]

(四川大学华西医院实验医学科, 四川成都 610041)

摘要: 新型冠状病毒(SARS-CoV-2)引发新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的流行,该病为新发的传染病,其来源、病理机制等诸多方面尚未完全清楚。该病的诊断、变化及治疗评价需要检验提供重要的依据,该病在发生、发展过程中会引起肺、肾脏、肝脏、心脏等多器官损伤,而这些器官是否受损及受损的程度依赖临床检验的结果。该文重点阐述 COVID-19 发生、发展及治疗过程中合理选择实验室检查项目及检查结果的临床意义,以期为该病的准确治疗、疾病进展、疗效评估等提供理论依据。

关键词: 新型冠状病毒; 新型冠状病毒肺炎; 临床生化检验指标

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.08.003

中图法分类号: R563.1

文章编号: 1673-4130(2020)08-0906-04

文献标识码: A

Evaluation of clinical biochemical indexes in the progression and treatment of COVID-19

HE Yong, GAN Wei, ZHANG Mei, NIE Xin, SONG Haolan, HE He, ZHAO Yanhua,

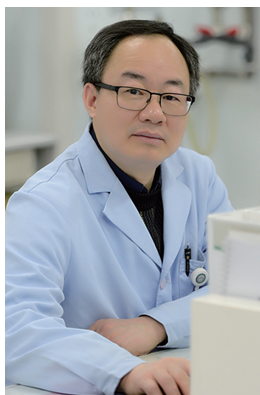
LIANG Shanshan, LI Xiaoling, LI Guixing[△]

(Department of Laboratory Medicine, West China Hospital, Sichuan University,

Chengdu, Sichuan 610041, China)

Abstract: A novel coronavirus called severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has caused the epidemic of corona virus disease 2019 (COVID-19). The disease is a newly emerging infectious disease, and its source, pathological mechanism and other aspects are not fully understood. Laboratory results provide an important basis for its diagnosis, change and treatment evaluation. It will cause damage to multiple organs such as lung, kidney, liver, heart in the disease occurrence and development. Whether this organ is damaged or not and the level of damage depends on results of laboratory examination. This paper focuses on the clinical significance of rational selection of laboratory examination items and examination results in the development and treatment of COVID-19, so as to provide a theoretical basis for the accurate treatment, disease progression and efficacy evaluation.

Key words: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; corona virus disease 2019; clinical biochemical indexes



李贵星

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)是以肺部病变为主的新发传染病,通过飞沫、接触等途径在人与人之间迅速传播。国家卫生健康委员会将 COVID-19 纳入法定传染病乙类管理,采取甲类传染病的预防和控制措施^[1-2]。COVID-19 临床表现以发热、乏力、干咳为主,少数患者有鼻塞、流涕、咽痛和腹泻等症状,也有部分患者没有发

热等临床症状,表现为无症状病毒携带者^[2]。多数患者发病后表现为轻症或普通型,经治疗后可好转出院,部分患者随着疾病的发生、发展转为重症或危重症,出现呼吸困难和低氧血症,并进展为急性呼吸窘迫综合征(ARDS)及严重的代谢性酸中毒,严重者可引发患者死亡。COVID-19 是目前全球面临的一种新发传染病,其来源、病理机制、治疗策略等诸多方面尚未完全明了,在疾病的发生、发展和治疗过程中,实验室检查对于监测患者的疾病变化及治疗效果的评价非常重要,多个诊治方案^[2-3]均要求定期对患者进行相关实验室检查。笔者通过对成都地区的四川大学

专家简介: 李贵星,四川大学华西医院实验医学科,教授,硕士研究生导师,华西临床医学院检验系生化教研室负责人;中华医学会检验分会临床生物化学学组委员;四川省康复医学会检验医学专委会副主任委员。研究方向:肝胆、心脏、肾脏、内分泌疾病发生的生化机制及诊断和评价标志物研究。在 SCI 及核心期刊发表论著 115 篇。作为副主编及编者编写国家规划教材及专著 21 部。负责及主研国家级和省部级课题 10 项,获省级奖项 3 项。

[△] 通信作者, E-mail: liguixing27@163.com。

本文引用格式: 贺勇,干伟,张玫,等. 临床生化检验指标在 COVID-19 疾病进展及治疗中的应用评价[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(8): 906-909.

华西医院等医院收治的数十例 COVID-19 患者的临床资料和实验室指标进行分析,重点探讨 COVID-19 患者在疾病发生、发展过程中生化检验指标的变化趋势,从实验室角度分析 COVID-19 发生、发展及治疗过程中生化检验指标的变化特点,以期为临床治疗 COVID-19 提供有价值的信息。本文重点通过肝功能指标、肾功能指标、心脏标志物、血气分析、乳酸及皮质醇等检查项目的临床意义及结果的解读进行评述。

COVID-19 患者在入院时均有不同程度的肺部损伤,在笔者观察的患者中,多数患者入院时均没有明显肝功能指标、肾功能指标和心脏标志物等的异常,提示新型冠状病毒(SARS-CoV-2)主要损伤的器官是肺,目前已清楚 SARS-CoV-2 进入细胞是通过病毒表面的刺突 S 蛋白和人体细胞表面的血管紧张素转化酶 2(ACE2)蛋白结合,以复合物的形式通过包膜内陷的方式进入细胞内繁殖并损伤细胞^[4]。ACE2 蛋白除肺泡上皮细胞高表达外,其他组织如肝、肾、心、肠道细胞也有表达,理论上 SARS-CoV-2 也会进入肝、肾、心、肠道细胞内并引发损伤。笔者所研究的这些患者入院时均表现为轻症或普通型,实验室指标显示早期并没有肝脏、肾脏、心脏损伤,仅表现为肺损害。实验室数据表明,虽然这些组织细胞也表达 ACE2 蛋白,由于尚不清楚的原因,或者这些细胞表达 ACE2 蛋白构象不同,这些器官没有受攻击或者非主要的受攻击器官。SARS-CoV-2 主要攻击的靶器官是呼吸道,这和 COVID-19 临床表现以呼吸道为主相符合。笔者对 COVID-19 患者进行分析,对临床生化指标在该病进展及治疗过程中的变化总结如下。

1 肝功能指标

传统的肝功能指标包括总胆红素(TB)、直接胆红素(DB)、间接胆红素(IB)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总蛋白(TP)、清蛋白(ALB)、碱性磷酸酶(ALP)和谷氨酰转氨酶(GGT)。多数 COVID-19 患者入院时肝功能指标表现为正常,有少数患者在追踪观察中,出现肝脏损伤,肝功能指标 ALT 和 AST 水平升高,胆红素指标(TB、DB、IB)正常,蛋白水平正常或轻度降低。胆红素正常表明肝脏的生物转化能力没有受损,蛋白水平正常说明肝脏合成功能也没有受损,单纯 ALT 和 AST 水平升高表明肝细胞膜通透性增加,细胞质中的酶逸出使血液中的 ALT 和 AST 水平升高。COVID-19 患者经确诊入院后,均会采取抗病毒等药物治疗,部分合并细菌感染的患者还会使用抗菌药物,这些外用的药物进入体内后均会通过肝脏转化,包括依赖细胞色素 p450 酶系进行氧化、还原和水解反应(一相反应),该反应过程会产生一些毒性物质从而损伤肝细胞,而在滑面内质网进行的二相结合反应是没有毒性的,有些药物在未进行转化前就具有肝细胞毒性,因此,这类患者出现的肝损伤主要是外用药物引起,可能不是 SARS-CoV-2 直接损伤所致。有研究报道,ACE2 在胆管上皮细胞呈现高表达,而 GGT 和 ALP

主要存在于胆管上皮细胞的细胞质中和细胞膜上,COVID-19 患者 GGT 和 ALP 水平多表现为正常,似乎也表明 SARS-CoV-2 没有攻击胆管上皮细胞^[5-6]。有些危重症患者有严重的脓毒血症、全身炎症反应综合征(SIRS)或存在较重的低氧血症,这些因素也会损伤肝细胞,重者可表现为肝细胞坏死,此时患者肝功能指标除 ALT 和 AST 大幅升高外,胆红素(TB、DB、IB)也会明显升高,而蛋白水平表现为急剧降低。笔者观察的 COVID-19 患者伴肝功能受损案例中,多数仅表现为转氨酶升高,临床更换抗病毒或(和)抗菌药物后,或者加用保肝药物后均出现转氨酶水平降低。肝功能实验室指标的变化均符合药物性肝炎的表现,不符合病毒性肝炎的指标变化,病毒性肝炎急性发作时,除转氨酶大幅升高外,胆红素也会明显升高。个别 COVID-19 危重症患者肝功能指标表现出病毒性肝炎的变化,即 ALT、AST、TB、DB、IB 均出现升高,仔细分析发现这类患者除肺部症状严重外,同时存在其他的严重并发症或多个并发症,机体表现为多器官功能障碍(MODS)状态,此时肝功能受损可能是 COVID-19 的严重并发症所致。COVID-19 患者肝功能检查的目的主要在于治疗过程中评价药物的影响,当出现肝功能受损时及时更换治疗药物或加用保肝药物,对于危重症患者检查肝功能可评估并发症对肝脏的损害程度。

2 肾功能指标

传统的肾功能指标包括尿素(UREA)、肌酐(CREA)和基于肌酐水平计算的肾小球滤过率(eGFR)。在笔者观察的患者中,除去入院时已有肾功能受损的 COVID-19 患者,入院后出现肾功能严重受损,特别是表现为急性肾损伤(AKI)目前尚未观察到,由于抗病毒和抗菌药物等使用,大多数药物需要通过肾脏排出,这些药物可导致肾小球滤过功能及肾小管重吸收功能障碍从而表现肾功能受损。当然,COVID-19 患者并发的脓毒血症、SIRS 及低氧血症也会损伤肾脏,表现出相应的肾功能指标阳性的变化,SARS-CoV-2 是否会直接损伤肾脏有待进一步的研究证实。COVID-19 患者肾功能检查的目的主要在于治疗过程中评价药物对肾的影响,其次危重症患者会出现严重的代谢性酸中毒,肾功能检查有利于酸中毒分析及治疗方案选择。除常规血清学指标评价肾脏功能外,尿液中总蛋白、清蛋白、转铁蛋白、 α_1 -微球蛋白、 β_2 -微球蛋白等检测对于区分肾小球和肾小管性肾脏损伤有重要意义。

3 心脏标志物

经典的心脏蛋白类标志物包括肌红蛋白(MYO)、磷酸肌酸激酶同工酶-MB 质量(CK-MB-mass)、心肌肌钙蛋白(cTn)和利钠肽(NT-pro-BNP 或 BNP)四项。MYO、CK-MB-mass 和 cTn 是反映心肌损伤的标志物,而利钠肽反映心脏的功能指标。在 MYO、CK-MB-mass 和 cTn 三项指标中,MYO 相对分子质量小,更易从心肌细胞中释放而成为心肌损伤

的早期标志物,但是,MYO 不具有器官特异性,在所有肌细胞(包括平滑肌、骨骼肌、心肌细胞等)均广泛存在,因此 MYO 水平升高并不具有明确的心肌损伤价值,当患者有肺损伤同时存在其他并发症,特别是患者出现 MODS 时表现为多器官功能受损,此时 MYO 升高的临床价值更不明显。cTn 是心肌细胞特有的标志物,其水平升高仅反映心肌细胞的损伤,因此,评价 COVID-19 患者有无心肌损伤及损伤的程度时,建议测定 cTn。有研究发现,COVID-19 患者有 MYO 升高^[7],而 COVID-19 诊治方案中^[2]也建议测定 MYO 反映心肌的损伤。由于 MYO 的组织特异性较差,判断心肌损伤时建议选择 cTn 而非 MYO。

实际临床观察发现,多数 COVID-19 患者在入院时及整个治疗期间,cTn 均没有异常。在观察的患者中,有 2 例患者在入院时 cTn 就明显升高,并且在整个治疗过程中其水平变化不大,分析 2 例患者发现入院时已有慢性肾衰竭,患者 eGFR 结果显示属于慢性肾衰 5 期,此时 cTn 升高仅表明心肾综合征等相关原因导致心肌细胞受损,并不能说明 SARS-CoV-2 损伤心肌细胞。也有少数患者入院后出现 cTn 由正常转为升高,如果患者有胸痛存在,需要注意鉴别患者是否发生了急性心肌梗死(AMI),此时可通过心电图及 cTn 水平动态观察来进行诊断和鉴别诊断。需要注意的是,COVID-19 患者入院后并发的脓毒血症、SIRS 及低氧血症一样会导致心肌细胞损伤从而表现为胸痛和 cTn 水平升高,在临床中需要注意区别。在观察的患者中,尚不能证明 SARS-CoV-2 直接攻击了心脏,目前的病例显示心肌受损是源于患者已有的基础疾病或病情发展过程中并发症所致。

利钠肽是反映心脏功能的指标,早期推出利钠肽检测是为了鉴别呼吸困难是心源性还是肺源性,心源性呼吸困难患者利钠肽水平显著高于肺源性呼吸困难。近年来,利钠肽检测主要用于诊断心力衰竭及其治疗评价。COVID-19 患者临床表现之一为呼吸困难,早期测定利钠肽有利于鉴别诊断,而后期治疗过程测定的临床意义更重要,当患者并发心脏损伤和(或)肾脏损伤及出现高血压时,监测利钠肽水平可准确反映心脏的功能状态。

4 乳酸脱氢酶(LDH)

研究及临床诊治方案提到 LDH 的检测^[8],目前 LDH 总活性的实验室检测通常采用酶法。LDH 有 5 种同工酶,各种同工酶分布于全身各种组织器官中,红细胞中也大量存在,同时肿瘤细胞也会表达大量的 LDH。在笔者观察的 COVID-19 患者中,多数 LDH 表现为正常,有部分患者表现为升高,由于 LDH 检测为总活性及其组织存在的广泛性,包括肺、肾、心脏等任何组织受损均会出现 LDH 水平升高,血管内溶血及标本采集时溶血也会使红细胞中大量 LDH 释放表现为升高,因此出现 LDH 升高其临床价值不大。在明确某种疾病时,如骨骼肌损伤,LDH 水平变化可反映病变是加重或减轻。

5 血气分析指标

血气分析是通过分析动脉血中的氧分压(PO_2)、二氧化碳分压(PCO_2)及酸碱度(pH),并在此基础上,计算出动脉血中的氧饱和度(SO_2)、碱剩余(BE)等指标。COVID-19 患者主要损伤器官为肺,而肺的主要功能是气体交换,吸入氧气呼出二氧化碳(CO_2),COVID-19 患者表现为呼吸频率增快,病理改变以炎性渗出为主,气体交换主要是通过肺泡和肺动脉毛细血管之间的压力差通过弥散方式进行,这种炎性渗出直接影响了氧气从肺泡弥散进入肺动脉毛细血管,同时也影响 CO_2 从肺动脉毛细血管弥散进入肺泡,患者血气结果表现为 PO_2 降低而 PCO_2 升高。氧从肺泡进入毛细血管后主要与红细胞中的血红蛋白结合进行运输, SO_2 是结合氧的血红蛋白占总血红蛋白的比值,正常情况下其值在 95%~98%。如果进入毛细血管的氧减少,导致血红蛋白结合的氧减少, SO_2 表现为降低,最终导致全身组织细胞缺氧,无氧酵解增加,出现严重的代谢性酸中毒,长期缺氧使细胞损伤或坏死,最终表现为 MODS。在 COVID-19 诊治方案中,一直将 SO_2 结果作为区分普通型、重型及危重型的标准之一,在静息状态下 $SO_2 \leq 93\%$ 定义为重型^[2]。由于患者入院后均会给予吸氧,诊疗方案给出氧合指数作为判断标准,氧合指数为 PO_2 /吸氧浓度(FiO_2),其正常值为 400~500 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),当氧合指数 ≤ 300 mm Hg 定义为重型。在临床实际观察中,血气分析的检测非常重要,不管是 SO_2 还是氧合指数,都是真实反映机体呼吸代谢的可靠指标,多数患者出现呼吸困难症状和血气结果表现一致,由于个体差异存在,有部分患者没有明显的呼吸困难症状,但病情却急剧恶化,此时再检测发现 SO_2 和氧合指数已大幅降低。COVID-19 患者主要损伤器官为肺,包括 SARS-CoV-2 对肺泡上皮的损伤及炎性反应引起的炎性损伤,结果表现为肺泡结构受损和大量的炎性渗出,直接影响气体交换,因此血气分析的结果可反映肺部的损伤状态。轻症或普通型的患者,肺部损伤轻,血气结果多表现为正常,随着疾病加重, SO_2 和氧合指数表现为降低,若不及时干预,当氧合指数 ≤ 200 mm Hg,出现 ARDS,患者将会出现生命危险。血气分析对 COVID-19 患者病情的监测非常重要,定期检测必不可少。需要注意的是,血气分析是临床检验中非常特殊的一项检查项目,除了需要采集动脉血外,标本的混匀、密闭、及时送检、及时分析等诸多方面需要严格按标准化操作程序(SOP)进行,以免错误的结果给临床带来错误的信息,最终影响患者的诊治。

6 乳酸(Lac)指标

Lac 项目检测是临床检验中不太常用的项目,机体中的 Lac 主要来源于红细胞和组织细胞对葡萄糖进行无氧酵解的结果。葡萄糖经一系列酶催化形成丙酮酸,再经 LDH 催化形成 Lac,Lac 经血液循环到

达肝脏,经糖异生转变成葡萄糖。严重的缺氧、剧烈运动及重症肝病等均会导致 Lac 水平升高,COVID-19 患者 Lac 水平变化可反映机体的缺氧状态,在无法进行血气分析的医院可通过 Lac 测定间接反映机体的呼吸功能,同时也可反映机体代谢性酸中毒的程度。

7 皮质醇(PTC)

PTC 测定在诊治方案中未提及。PTC 是由肾上腺皮质产生的一种糖皮质激素,临床中测定 PTC 常用于柯兴氏综合征和艾迪生氏病的诊断和鉴别诊断。PTC 在体内的作用很多,除调节糖、蛋白代谢外,也是体内的一种重要的抗炎激素。COVID-19 患者病情加重与过度的炎症反应密切相关^[9-10],如过高的炎症因子如白细胞介素-6(IL-6)等表达引起的炎症加重是危重症发生和患者死亡的重要因素,在最近 COVID-19 的诊治方案提出,对危重症患者使用糖皮质激素(甲泼尼龙)或血必净进行抗炎治疗是有必要的^[2]。笔者在对 COVID-19 患者由轻症或普通型转重症的观察中,发现炎症因子 IL-6 升高及反映炎症状态的指标 C-反应蛋白(CRP)和血清淀粉样蛋白 A(SAA)均出现大幅升高,及时给予糖皮质激素或血必净等抗炎治疗后,这些炎症因子和炎症指标均大幅下降,患者明显好转,表明抗炎治疗的有效性。笔者在日常工作中发现,当机体出现炎症反应时,作为抗炎的重要物质 PTC 也会相应升高,由于个体差异的存在,相同的炎症程度其 PTC 升高的变化并不一致。因此一方面为了对抗炎症应合理使用糖皮质激素,另一方面为了避免 PTC 水平过高引起不良后果,建议在使用糖皮质激素前,先给患者检查其自身的 PTC 水平,根据 PTC 水平调整用药剂量,达到治疗目的又减少不良反应发生。需要注意的是,PTC 体内分泌具有时间节律性,不同时间其水平不一致,建议固定时间点采集避免水平波动对结果的影响。

8 电解质和血糖指标

电解质和血糖指标检测对于有电解质平衡紊乱及糖代谢紊乱基础疾病的患者有重要意义。对 COVID-19 患者进行治疗的同时需要对其基础疾病进行治疗,有时需要进行更多的检验项目(如糖化血红蛋白、口服葡萄糖耐量试验等)检查以达到更好的治疗效果。

9 其他项目

对 COVID-19 疾病进展和治疗评价有意义的其他实验室检查指标有血常规分析、炎症因子检测、SARS-CoV-2 相关抗体检测等,目前已有相关研究报告^[2-3],本文不再赘述。

综上所述,COVID-19 是一种新发的传染病,目前对其来源、病理过程等诸多方面尚不完全清楚,对该病的诊断及治疗仍处于探索的过程。就目前已有的数据来看,SARS-CoV-2 主要攻击呼吸系统,其中肺是主要的受损器官,血气分析检查是反映肺受损及受损程度的重要手段。虽然 ACE2 蛋白的广泛表达,但

除肺外,心、肝、肾等器官可能没有受 SARS-CoV-2 攻击或者不是 SARS-CoV-2 主要攻击器官,但这些器官相关实验室检查对于疾病的进展程度判断及治疗的评价非常重要。本文基于对成都地区部分 COVID-19 患者的病史和数据分析得出的经验性结果,由于总例数少、重症和危重症患者少及新发传染病的复杂性,难免存在错误或不足之处,需要更多更深入的研究,同时需要流行病学调查、临床医学、病理学、检验医学、药理学等多学科的努力。

参考文献

- [1] HUANG C, WANG Y, LI X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J/OL]. Lancet, 2020[2020-02-23]. <http://www.doc88.com/p-09299964036858.html>.
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第 6 版)[EB/OL]. (2020-02-18)[2020-02-24]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.sht.ml>.
- [3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎防控方案(第 5 版)[EB/OL]. (2020-02-21)[2020-02-21]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3578/202002/dc7f3a7326e249c0bad0155960094b0b.shtml>.
- [4] XU X, CHEN P, WANG J, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission[J]. Sci China Life Sci, 2020, 63(3): 457-460.
- [5] HARMER D, GILBERT M, BOMMN R, et al. Quantitative mRNA expression profiling of ACE2, a novel homologue of angiotensin-converting enzyme[J]. FEBS Lett, 2002, 532(1/2): 107-110.
- [6] HAMMING I, TIMENS W, BULTHUIS ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus: a first step in understanding SARS pathogenesis[J]. J Pathol, 2004, 203(2): 631-637.
- [7] 刘霞霞, 杨扬, 张聪, 等. 新型冠状病毒(2019-nCoV)感染患者肺损伤相关的临床及生化指标研究[J/OL]. 中国科学(生命科学), 2020[2020-02-23]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5840.Q.20200212.0801.006.html>.
- [8] 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.
- [9] SODHI C P, WOHLFORD-LENANE C, YAMAGUCHI Y, et al. Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of desArg9 bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPS-induced neutrophil infiltration[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2018, 314(1): 17-31.
- [10] SODHI C P, NGUYEN J, YAMAGUCHI Y, et al. A dynamic variation of pulmonary ACE2 is required to modulate neutrophilic inflammation in response to Pseudomonas aeruginosa lung infection in mice[J]. J Immunol, 2019, 203(11): 3000-3012.