

• 论 著 •

生化及炎症指标在新型冠状病毒肺炎患者中的变化特征和应用价值

吕 宁, 陆加刚, 罗莎莎, 肖颜玉, 吴 驰, 张文萍, 曲久鑫
(深圳市第三人民医院检验科, 广东深圳 518020)

摘 要: **目的** 分析新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者入院首日的生化及炎症指标结果, 以及不同临床分型患者的相关指标变化情况和在早期临床诊断中的价值。 **方法** 回顾性分析 2019 年 12 月至 2020 年 2 月该院收治住院的 246 例 COVID-19 患者的临床资料, 依据诊断标准分为轻症组患者($n=198$)、重症组患者($n=48$)。比较和分析不同组别患者的生化及炎症指标结果, 评估炎症指标在疾病临床分型诊断中的价值。 **结果** 两组患者 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、白细胞介素(IL)-6、总蛋白(TP)、清蛋白(ALB)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、直接胆红素(DBIL)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、尿素(Urea)、肌酐(Cr)、胱抑素 C(Cys-C)、氯离子(Cl^-)水平比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。CRP、PCT 和 IL-6 单独检测时诊断重症 COVID-19 患者的曲线下面积(AUC)分别为 0.825、0.746、0.756。CRP 与 IL-6 联合检测的诊断效能最佳, AUC 为 0.851, 灵敏度为 85.42%, 特异度为 73.23%。 **结论** COVID-19 患者早期的生化及炎症指标多为正常, 而重症患者部分生化指标变化更显著, 提示受损程度高。炎症指标 CRP、IL-6 的联合检测可用于鉴别诊断重症 COVID-19。

关键词: 新型冠状病毒肺炎; 炎症指标; 灵敏度; 特异度
DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.20.017 **中图法分类号:** R446.1
文章编号: 1673-4130(2020)20-2501-05 **文献标识码:** A

Characteristics and application of biochemical and inflammatory indicators in COVID-19 patients
LYU Ning, LU Jiagang, LUO Shasha, XIAO Yanyu, WU Chi, ZHANG Wenping, QU Jiuxin
(Department of Clinical Laboratory, Third People's Hospital of Shenzhen,
Shenzhen, Guangdong 518020, China)

Abstract: **Objective** To analyze the Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) patients' biochemical and inflammatory indicators on the first day of admission, as well as the changes in related indicators of patients with different clinical types and their value in early diagnosis. **Methods** Clinical data of 246 COVID-19 patients from December 2019 to February 2020 were retrospectively analyzed. According to the diagnostic criteria, patients were divided into mild group ($n=198$) and severe group ($n=48$). The biochemical and inflammatory indexes of different groups of patients were compared and analyzed, and the value of inflammatory indicators were evaluated in identification the clinical types. **Results** Levels of C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), interleukin (IL)-6, total protein (TP), albumin (ALB), gamma glutamyltranspeptidase (GGT), direct bilirubin (DBIL), creatine kinase isoenzyme (CK-MB), lactate dehydrogenase (LDH), aspartate aminotransferase (AST), Urea, creatinine (Cr), Cystatin C (Cys-C) and chloride ion (Cl^-) between the two groups had statistical significances ($P<0.05$). AUC of single detection of CRP, PCT and IL-6 in diagnosis severe COVID-19 were 0.825, 0.746 and 0.756. The combined detection of CRP and IL-6 had the best diagnostic value, AUC was 0.851, sensitivity was 85.42% and specificity was 73.23%. **Conclusion** The biochemical and inflammatory indicators in the early stage of patients with COVID-19 are mostly normal, while the changes of the indicators in severe patients is obvious, and the degree of damage in high. The combined detection of CRP and IL-6 can be used to differentiate severe COVID-19.

Key words: Corona Virus Disease 2019; inflammatory indicators; sensitivity; specificity

作者简介: 吕宁, 男, 副主任技师, 主要从事生化免疫方面的研究。

本文引用格式: 吕宁, 陆加刚, 罗莎莎, 等. 生化及炎症指标在新型冠状病毒肺炎患者中的变化特征和应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(20): 2501-2505.

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的病原体为新型冠状病毒(SARS-CoV-2),该病的暴发和流行已成为国际关注的突发公共卫生事件。临床生化检验作为常规临床检验的主要组成部分,可直接反映人体生理状态及心脏、肝脏、肾脏等多种器官的功能,对其进行分析可了解有关疾病的生化基础,疾病发生和进展中的变化^[1]。SARS-CoV-2 对不同器官的损伤与临床表现密切相关,除导致肺炎,还会损伤心脏、肝脏、肾脏等多个脏器,导致相关的生化指标出现异常^[2]。与轻型患者相比,重型或危重型患者的变化更显著^[3-4]。炎症指标中的 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、白细胞介素(IL)-6 也可在病毒感染后升高,灵敏地反映机体的感染情况和恢复程度^[5]。但前期研究存在样本例数少,重症患者占比高,较少关注感染早期的变化特征等问题。

本文纳入深圳地区 246 例 COVID-19 确诊感染

患者,分析不同临床分型患者在入院后首次进行 27 项常规生化指标和炎症指标检测的结果,探讨 COVID-19 患者感染早期的生化和炎症指标变化特征与临床症状间的相关性,及其对重症患者进行早期快速分类的鉴别诊断价值,有助于临床对不同患者进行个性化评估,了解基础状态,实现精准治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2019 年 12 月至 2020 年 2 月在本院住院的 246 例 COVID-19 确诊患者为研究对象,其中男 119 例,年龄 2~81 岁,中位年龄 44.0 岁;女 127 例,年龄 1~72 岁,中位年龄 45.0 岁。根据患者病情,将轻型和普通型患者分为轻症组,共 198 例,其中轻型 7 例、普通型 191 例;将重型和危重型患者分为重症组,共 48 例,其中重型 36 例、危重型 12 例。246 例患者的相关临床资料见表 1。

表 1 246 例 COVID-19 患者的临床资料

组别	n	中位 年龄(岁)	性别[n(%)]		合并症[n(%)]				
			男	女	糖尿病	高血压	心脑血管疾病	肿瘤	其他
总体	246	44.5	119(48.4)	127(51.6)	13(5.3)	33(13.4)	5(2.0)	1(0.4)	23(9.3)
轻症组	198	40.0	86(43.4)	112(56.6)	11(5.6)	25(12.6)	5(2.5)	1(0.5)	21(10.6)
重症组	48	56.5	33(68.8)	15(31.2)	2(4.2)	8(16.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(4.2)

组别	n	主要症状[n(%)]						武汉暴露史[n(%)]	
		发热	咳嗽、咳痰	呼吸困难	肌肉酸痛	头痛	腹泻	是	否
总体	246	169(68.7)	89(36.2)	13(5.3)	10(4.1)	11(4.5)	6(2.4)	166(67.5)	80(32.5)
轻症组	198	125(63.1)	64(32.3)	7(3.5)	9(4.5)	7(3.5)	3(1.5)	134(67.7)	64(32.3)
重症组	48	44(91.7)	25(52.1)	6(12.5)	1(2.1)	4(8.3)	3(6.3)	32(66.7)	16(33.3)

1.2 诊断和分型标准 患者符合《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版)》^[6]的确诊标准,经核酸检测确认。分型标准:(1)轻型,临床症状轻微,影像学未见肺炎表现。(2)普通型,具有发热、呼吸道等症状,影像学可见肺炎表现。(3)重型,符合以下任何一条即可诊断,出现气促,呼吸频率≥30 次/分钟;静息状态下,血氧饱和度≤93%;动脉血氧分压(PaO₂)/吸氧浓度(FiO₂)≤300 mm Hg。肺部影像学显示 24~48 h 内病灶明显进展>50%者按重型管理。(4)危重型,符合以下情况之一者即可诊断,出现呼吸衰竭,且需要机械通气;出现休克;合并其他器官功能衰竭需 ICU 监护治疗^[6]。

1.3 方法 所有患者于入院首日清晨采集空腹静脉血,经离心分离血清后检测 27 项指标,包括炎症指标:CRP、PCT、IL-6;肝功能检测指标:总蛋白(TP)、清蛋白(ALB)、前清蛋白(PA)、碱性磷酸酶(ALP)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、γ-谷氨酰转肽酶(GGT)、

胆碱酯酶(CHE)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、总胆汁酸(TBA);心肌酶检测指标 4 项:肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST);血脂检测指标:三酰甘油(TG)、总胆固醇(CHOL);肾功能检测指标:尿酸(UA)、尿素(Urea)、肌酐(Cr)、胱抑素 C(Cys-C)、肾小球滤过率(eGFR);电解质检测指标:钾离子(K⁺)、钠离子(Na⁺)、氯离子(Cl⁻)。各指标参考范围如下:CRP<8 mg/L,PCT<0.1 ng/mL,IL-6 0~7 pg/mL,TP 65~85 g/L,ALB 40~55 g/L,PA 200~400 mg/L,ALP 45~125 U/L,ALT 0~45 U/L,GGT 0~49 U/L,CHE 5 000~12 000 U/L,TB 1.7~21.0 μmol/L,DB 1.7~6.8 μmol/l,TBA 0~15 μmol/L,CK 50~310 U/L,CK-MB 0~5 ng/mL,LDH 109~245 U/L,AST 0~45 U/L,TG 0.56~1.70 mmol/L,CHOL 2.86~5.98 mmol/L,UA 214~488 μmol/L,Urea 3.1~8.0 mmol/L,Cr 57~

97 $\mu\text{mol/L}$, Cys-C 0.00~1.21 mg/L, eGFR 90~250 mL/min, K^+ 3.5~5.5 mmol/L, Na^+ 135~145 mmol/L, Cl^- 96~108 mmol/L。

1.4 仪器与试剂 生化指标检测使用西门子 AD-VIA2400 生化分析仪及专用配套试剂;炎症指标 PCT、IL-6 使用罗氏 E 601 电化学发光免疫分析仪及专用配套试剂,所有项目严格按照仪器和试剂说明书进行操作。所有检测项目严格执行每日室内质控,近期通过国家卫生健康委员会临床检验中心或广东省临床检验中心的室间质评。

1.5 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计学软件进行分析,计数资料以百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。计量资料进行正态性检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布计量资料以中位数和四分位数间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,组间比较采用非参数检验 (Mann-Whitney U)。炎症指标的诊断效能采用受试工作者特征曲线 (ROC 曲线) 进行评价,ROC 曲线下面积 (AUC) 在 0.5~0.7

时表示准确性较低,AUC 为 0.7~0.9 时表示具有一定程度的准确性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 COVID-19 患者生化和炎症指标的检测情况 两组患者 CRP、PCT、IL-6、TP、ALB、GGT、DBIL、CK-MB、LDH、AST、Urea、Cr、Cys-C、 Cl^- 水平比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

2.2 炎症指标 CRP、PCT、IL-6 对两组 COVID-19 患者的诊断价值 CRP、PCT 和 IL-6 单独检测时诊断重症 COVID-19 患者的 AUC 分别是 0.840、0.817、0.768,灵敏度分别为 81.25%、68.75%、64.29%,特异度分别为 75.76%、79.80%、84.28%。CRP 对重症 COVID-19 患者的诊断效能优于 IL-6、PCT。因确诊患者的 PCT 中位水平在参考范围 ($<0.1\text{ ng/mL}$) 内,不纳入联合诊断评估,联合 CRP 和 IL-6 诊断重症 COVID-19 患者的 AUC 为 0.851,特异度和灵敏度分别 73.23% 和 85.42%,优于 CRP、PCT 和 IL-6 单独检测的诊断效能。见表 3。

表 2 两组 COVID-19 患者生化及炎症指标的比较

组别	<i>n</i>	CRP[$\text{mg/L}, M(P_{25}, P_{75})$]	PCT[$\text{ng/mL}, M(P_{25}, P_{75})$]	IL-6[$\text{pg/mL}, M(P_{25}, P_{75})$]	TP($\text{g/L}, \bar{x} \pm s$)	
轻症组	198	5.56(1.21, 16.01)	0.033(0.022, 0.049)	5.39(1.73, 13.03)	68.83 $\pm$ 4.94	
重症组	48	30.59(19.64, 58.92)	0.066(0.046, 0.093)	21.8(5.10, 33.82)	67.75 $\pm$ 6.89	
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
组别	<i>n</i>	ALB($\text{g/L}, \bar{x} \pm s$)	PA($\text{mg/L}, \bar{x} \pm s$)	ALP($\text{U/L}, \bar{x} \pm s$)	ALT[$\text{U/L}, M(P_{25}, P_{75})$]	GGT[$\text{U/L}, M(P_{25}, P_{75})$]
轻症组	198	43.14 $\pm$ 3.17	191.56 $\pm$ 63.91	68.63 $\pm$ 31.93	18(12, 27)	23.0(15.0, 35.5)
重症组	48	39.88 $\pm$ 4.22	143.89 $\pm$ 65.79	63.00 $\pm$ 23.71	26(19, 40)	40.5(24.0, 57.0)
<i>P</i>		<0.01	0.848	0.205	0.727	<0.01
组别	<i>n</i>	CHE($\text{U/L}, \bar{x} \pm s$)	TBIL[$\text{mmol/L}, M(P_{25}, P_{75})$]	DBIL[$\text{mmol/L}, M(P_{25}, P_{75})$]	TBA[$\text{mmol/L}, M(P_{25}, P_{75})$]	
轻症组	198	7 945.08 $\pm$ 1 474.31	12.10(8.48, 16.80)	4.10(2.90, 5.80)	3.90(2.60, 7.20)	
重症组	48	7 187.61 $\pm$ 1 677.82	10.45(7.95, 18.88)	4.45(3.45, 7.95)	4.10(2.70, 6.98)	
<i>P</i>		0.299	0.695	0.033	0.841	
组别	<i>n</i>	CK [$\text{U/L}, M(P_{25}, P_{75})$]	CK-MB [$\text{ng/mL}, M(P_{25}, P_{75})$]	LDH [$\text{U/L}, M(P_{25}, P_{75})$]	AST ($\text{U/L}, \bar{x} \pm s$)	TG [$\text{mmol/L}, M(P_{25}, P_{75})$]
轻症组	198	56.5(30.00, 87.50)	0.70(0.53, 1.08)	197.00(165.00, 243.00)	26.51 $\pm$ 17.37	0.99(0.72, 1.58)
重症组	48	71.85(46.00, 116.50)	0.94(0.68, 1.52)	272.50(200.50, 424.30)	36.05 $\pm$ 20.42	1.04(0.77, 1.30)
<i>P</i>		0.179	<0.01	<0.01	<0.01	0.802
组别	<i>n</i>	CHOL($\text{mmol/L}, \bar{x} \pm s$)	UA($\text{mmol/L}, \bar{x} \pm s$)	Urea[$\text{mmol/L}, M(P_{25}, P_{75})$]	Cr($\text{mmol/L}, \bar{x} \pm s$)	Cys-C($\text{mg/L}, \bar{x} \pm s$)
轻症组	198	4.21 $\pm$ 1.03	290.45 $\pm$ 96.17	3.66(2.94, 4.31)	62.15 $\pm$ 17.04	0.76 $\pm$ 0.15
重症组	48	4.18 $\pm$ 1.11	263.70 $\pm$ 99.61	4.34(3.55, 5.44)	77.95 $\pm$ 29.70	1.05 $\pm$ 0.32
<i>P</i>		0.451	0.559	<0.01	<0.01	<0.01
组别	<i>n</i>	eGFR($\text{mL/min}, \bar{x} \pm s$)	K ⁺ [$\text{mmol/L}, M(P_{25}, P_{75})$]	Na ⁺ ($\text{mmol/L}, \bar{x} \pm s$)	Cl ⁻ [$\text{mmol/L}, M(P_{25}, P_{75})$]	
轻症组	198	112.80 $\pm$ 26.29	3.91(3.66, 4.20)	137.82 $\pm$ 10.11	104.10(101.85, 105.80)	
重症组	48	91.32 $\pm$ 19.92	3.87(3.54, 4.20)	135.97 $\pm$ 3.54	100.95(98.60, 104.28)	
<i>P</i>		0.611	0.421	0.951	<0.01	

表 3 CRP、PCT、IL-6 诊断重症 COVID-19 患者的 ROC 曲线分析

指标	AUC	标准误	95%CI	P	最佳临界值	特异度(%)	灵敏度(%)
CRP	0.840	0.029	0.782~0.888	<0.01	16.09 mg/L	75.76	81.25
PCT	0.817	0.036	0.757~0.868	<0.01	0.052 ng/mL	79.80	68.75
IL-6	0.768	0.043	0.704~0.825	<0.01	19.07 pg/mL	84.28	64.29
CRP+IL-6	0.851	0.029	0.794~0.897	<0.01	1.88	73.23	85.42

3 讨 论

冠状病毒(CoV)在自然界广泛存在,近年来频繁出现和引起暴发感染。SARS-CoV-2 基因组序列特征与严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)和中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)有明显区别^[7-9]。患者中以轻症患者为主,重症患者占 19.5%(48/246),其中有 3 例患者死亡,这一比例与中国疾病预防控制中心的全国流行病学数据以及钟南山团队调查的全国数据基本一致^[10-11]。

SARS-CoV-2 感染后大多数患者表现为轻度、中度症状,随病程进展可出现不同器官功能的损伤。SARS-CoV-2 主要结合宿主细胞的人血管紧张素转化酶 2(ACE2)进入细胞内繁殖并损伤细胞,而 ACE2 除在肺泡上皮细胞高表达外,其他组织如呼吸道、心脏、肝脏、肾脏、胃肠道中也有表达,因此病毒可引起多器官受损^[12]。此前研究发现,COVID-19 患者的生化及炎症相关指标可出现 ALB 水平下降,LDH 水平升高,CK 升高,肌红蛋白增高,少见轻度低钠血症及低钾血症,这些指标的变化出现于部分患者中,且受患者基础性疾病和多器官损害程度影响较大^[7]。本研究通过分析 246 例 COVID-19 患者的入院时生化及炎症指标检测结果,对比不同分型患者在感染早期生化及炎症指标的水平差异,观察病毒感染与器官损伤的相关性,总结变化特点,探讨上述指标用于评估病情,鉴别分型的应用价值。

本研究中多数患者在入院时生化指标多在参考范围内,提示 SARS-CoV-2 感染早期没有过度累及肝脏、肾脏、心脏等器官。与比较轻组,重症组患者共有 14 个生化及炎症指标差异有统计学意义($P<0.05$),但仅 LDH、CRP、IL-6 高于参考范围。重症组中肝功能指标 TP 和 ALB 水平低于轻组,提示重症患者的肝脏合成转化功能受损。与肝细胞膜损伤有关的 AST 水平在重症组中高于轻组,差异有统计学意义($P<0.01$),但仍在参考范围内。与胆管损伤高度相关的生化指标 GGT 水平在重症组中显著高于轻组,差异有统计学意义($P<0.01$)。由于胆管上皮细胞特异性表达 ACE2,比肝细胞高 20 倍,推测重症患者的肝脏异常可能不是由于病毒直接损伤肝细胞,而是由胆管细胞功能障碍等原因引起的,如治疗药物毒性和全身炎症反应诱导的继发性肝脏损伤^[12-13]。重症组 CK-MB、AST 水平高于轻组,但均在参考范围

内,提示两组患者的心脏累及程度均较轻。另外重症组 LDH 水平显著高于参考范围,推测所有 LDH 的异常升高与 LDH 在组织中分布广泛有关,心、肺、肾等组织受损时均可使 LDH 升高,存在累积效应。

SARS-CoV-2 感染还可能造成肾脏损伤,约 3%~10%感染 SARS-CoV-2 的患者肾功能出现异常,包括 Cr 或尿素氮升高,7%的患者出现急性肾损伤^[14]。本研究中重症组患者肾功能 3 项指标中 Urea、Cr、Cys-C 的水平高于轻组,差异有统计学意义($P<0.01$),但处于参考范围内,提示轻、重症患者在感染早期均没有发生严重的肾损伤。

SARS-CoV-2 感染会促进细胞因子的分泌,这些细胞因子又将淋巴细胞和白细胞募集到感染部位,诱发体内细胞因子发生“炎症风暴”,过度的炎症反应也会引起组织损伤和病情加重。本研究中重症组患者的炎症相关指标 CRP、IL-6 高于参考范围,但 PCT 在参考范围内,两组间差异有统计学意义($P<0.05$),与文献报道结果相似^[4-5]。采用 ROC 曲线分析 CRP、PCT 和 IL-6 对 COVID-19 重症患者的诊断鉴别价值,CRP、PCT 和 IL-6 单独检测诊断重症患者的 AUC 分别为 0.840、0.817、0.768,灵敏度分别为 81.25%、68.75%、64.29%,特异度分别为 75.76%、79.80%、84.28%。CRP 对重症患者的诊断效能优于 IL-6、PCT。同时,CRP 与 IL-6 联合检测诊断重症 COVID-19 患者的 AUC 为 0.851,特异度和灵敏度分别为 73.23%和 85.42%,优于 CRP、PCT 和 IL-6 单独检测的诊断效能。

4 结 论

本研究对 COVID-19 患者的入院时生化及炎症指标分析后结果提示感染早期患者的肝脏、肾脏、心脏损伤较轻,但重症患者的损伤程度有加重趋势。主要表现为蛋白合成减少、GGT、LDH 明显升高。由于病毒激活体内的炎症反应,患者的炎症相关指标 CRP、IL-6 出现升高,重症患者升高更为显著,联合检测 CRP 和 IL-6 对 COVID-19 病情分型有一定的鉴别诊断价值,可判断患者病情的动态变化,有利于临床采取更为合理的治疗方案。本研究不足之处为部分患者的入院时间与其发病时间不一致,住院期间没有结合其他特异性指标如抗体进行动态监测,以更好地评估 COVID-19 患者的治疗效果和临床结局。

参考文献

[1] 刘映霞,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]. 中国科学:生命科学,2020,50(3):258-269.

[2] 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.

[3] LU H, AI J, SHEN Y, et al. A descriptive study of the impact of diseases control and prevention on the epidemics dynamics and clinical features of SARS-CoV-2 outbreak in Shanghai, lessons learned for metropolis epidemics prevention[J/OL]. medRxiv. (2020-02-23) [2020-03-05]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.19.20025031v1>

[4] XU X W, WU X X, JIANG X G, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series[J]. BMJ, 2020, 368:m606.

[5] 石亚玲,区静怡,陈星,等. 多种炎症指标在 2019 新型冠状病毒肺炎的表达水平及临床应用价值[J]. 中华检验医学杂志,2020,43(4):346-351.

[6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会办公厅,国家中医药管理局办公室. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)的通知:国卫办医函〔2020〕145 号[EB/OL]. (2020-02-19)[2020-03-25]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>.

[7] 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]. The Lancet, 2020, 395(10223):507-513.

[8] 庄英杰,陈竹,李进,等. 26 例新型冠状病毒肺炎确诊病例临床和流行病学特征[J]. 中华医院感染学杂志,2020,30(6):817-820.

[9] CHEN Z, HU J, ZHANG Z, et al. Caution: Clinical characteristics of COVID-19 patients are changing at admission[J]. The Lancet. (2020-03-02) [2020-03-25]. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3546044.

[10] YANG Y, LU Q, LIU M, et al. Epidemiological and clinical features of the 2019 novel coronavirus outbreak in China[J]. medRxiv. (2020-02-21) [2020-03-25]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.10.20021675v2>.

[11] GUAN W J, LIANG W H, ZHAO Y, et al. Comorbidity and its impact on 1 590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis[J]. Euro Respir J, 2020, 55(5): 2000547.

[12] HAMMING I, TIMENS W, BULTHUIS M L C, 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.

[13] 胡利琳,王玮珺,朱清静,等. 新型冠状病毒肺炎相关肝损伤:病因分析及治疗策略[J]. 中华肝脏病杂志,2020,28(2):97-99.

[14] FAN C, LI K, DING Y, et al. ACE2 expression in kidney and testis may cause kidney and testis damage after 2019-nCoV infection[J]. medRxiv. (2020-02-13) [2020-03-25]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.12.20022418v1>

(收稿日期:2020-03-28 修回日期:2020-05-13)

(上接第 2500 页)

[11] QURESHI A I, PALESCH Y Y. Antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage (ATACH) II: design, methods, and rationale[J]. Neurocrit Care, 2011, 15(3):559-576.

[12] MCCARRON M O, HOFFMANN K L, DELONG D M, et al. Intracerebral hemorrhage outcome: apolipoprotein E genotype, hematoma, and edema volumes[J]. Neurology, 1999, 53(9):2176-2179.

[13] WADA R, AVIV R I, FOX A J, et al. CT angiography “spot sign” predicts hematoma expansion in acute intracerebral hemorrhage[J]. Stroke, 2007, 38(4):1257-1262.

[14] APPELBOOM G, PIAZZA M, HAN J E, et al. von Willebrand factor genetic variant associated with hematoma expansion after intracerebral hemorrhage[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013, 22(6):713-717.

[15] LEE K R, KAWAI N, KIM S, et al. Mechanisms of edema formation after intracerebral hemorrhage: effects of thrombin on cerebral blood flow, blood-brain barrier permeability, and cell survival in a rat model[J]. J Neurosurg, 1997, 86(2):272-278.

[16] XI G H, KEEP R F, HOFF J T. Mechanisms of brain injury after intracerebral haemorrhage[J]. Lancet Neurol, 2006, 5(1):53-63.

[17] XI G H, REISER G, KEEP R F. The role of thrombin and thrombin receptors in ischemic, hemorrhagic and traumatic brain injury: deleterious or protective? [J]. J Neurochem, 2003, 84(1):3-9.

[18] HUYNH T J, AVIV R I, DOWLATSHAHI D, et al. Validation of the 9-Point and 24-Point hematoma expansion prediction scores and derivation of the PREDICT A/B scores[J]. Stroke, 2015, 46(11):3105-3110.

[19] LAURIDSEN S V, HVAS A M, SANDGAARD E A, et al. Coagulation profile after spontaneous intracerebral hemorrhage: a cohort study[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(11):2951-2961.

(收稿日期:2020-02-02 修回日期:2020-06-03)