

• 专家述评 •

# 后疫情时代新型冠状病毒感染并发症临床检验挑战与对策

高铭萱, 杨翔, 陈鸣, 府伟灵<sup>△</sup>

陆军军医大学第一附属医院检验科, 重庆 400038

**摘要:**2022 年 12 月我国进入新型冠状病毒感染后疫情时代, 病毒感染及其相关并发症的大量出现对我国疫情防控和医疗资源的合理调配提出了新要求。如何在后疫情时代对新型冠状病毒感染及其并发症开展有效的指标判读及诊断, 对于严峻的防控形势有着至关重要的作用。本文列举了新型冠状病毒感染及包括脓毒症、呼吸系统、循环系统、神经系统疾病在内的常见并发症的检测指标, 并对其检测意义进行了解读, 对目前新型检验技术和方法进行了展望, 希望助力后疫情时代的新型冠状病毒感染临床检验工作。

**关键词:**后疫情时代; 新型冠状病毒感染; 并发症

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2023.11.001 **中图法分类号:**R446.5

**文章编号:**1673-4130(2023)11-1281-04 **文献标志码:**A

## Challenges and countermeasures of clinical testing of complications of conoronavirus disease 2019 in the post-epidemic era

GAO Mingxuan, YANG Xiang, CHEN Ming, FU Weiling<sup>△</sup>

Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Army Medical  
University, Chongqing 400038, China

**Abstract:** In December 2022, China entered the post-epidemic era of the conoronavirus disease 2019. The significant occurrence of virus infections and related complications has put forward new requirements for China's epidemic prevention and control, as well as the rational allocation of medical resources. How to effectively interpret and diagnose the conoronavirus disease 2019 and its complications with indicators in the post-epidemic era plays a crucial role in facing the severe prevention and control situation. This article lists the common detection indicators for complications of the conoronavirus disease 2019, including sepsis, respiratory system, circulatory system, nervous system diseases, and interprets their detection significance. Also describes the new testing technologies and indicators that are expected to become more efficient, hoping to assist the clinical laboratory work of the conoronavirus disease 2019 in the post-epidemic era.

**Key words:** post-epidemic era; conoronavirus disease 2019; complication



2022 年 12 月 7 日国务院联防联控机制综合组发布《关于进一步优化落实新冠肺炎疫情防控措施的通知》, 2022 年 12 月 26 日国家卫健委发布公告, 于 2023 年 1 月 8 日起对新型冠状病毒感染实施“乙类乙管”, 这一系列举措标志着我国近 3 年的新型冠状病毒感染疫情进入了后疫情时代。目前在普遍接种疫苗的背景下, 大规模传播的奥密克戎毒株导致的重症率和病死率已趋于季

节性流感水平, 但其传播力及导致相关并发症的能力仍然是后疫情时代中最大的威胁。尤其是在后疫情时代的第一波感染高峰期, 短期大量患者就医所引发的严重医疗资源挤兑使得医院各科室均承担了巨大压力。而这其中由于新型冠状病毒感染后引发的包括呼吸系统、神经系统、循环系统等多种并发症(图 1), 成为了新型冠状病毒感染后医患关注的重点。本文将介绍新型冠状病毒感染及其相关并发症临床检验的指标及意义, 并对目前新型检验技术和方法进行展望, 希望能对后疫情时代的新型冠状病毒感染及相关并发症的防治提供可用参考。

**专家简介:** 府伟灵, 教授, 主任医师, 博士生导师。国家“973 计划”项目首席科学家, 现任中国医师学会检验分会副会长、中华医学会检验分会副主委。国务院政府特殊津贴获得者, 获“国之名医”卓越贡献奖、“吴-杨奖”, 2015 年中央军委主席习近平主席签署通令记三等功。主要从事太赫兹/拉曼无标记检测技术、医院感染防治、战创伤感染的防治研究工作。主持国家“973”、“863”计划、国家自然科学基金重点项目等高显示度课题 30 余项, 以第一或通讯作者发表国内外论文 500 余篇, 其中 SCI 论文 100 余篇, 获国家科技进步奖、军队科技进步奖等国家及省部级科技成果奖 15 项, 授权国内外专利 93 件。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: weiling\_fu@126.com.

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20230317.0959.002.html\(2023-03-20\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20230317.0959.002.html(2023-03-20))

## 1 新型冠状病毒感染及常见并发症

根据现行《新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)》要求,目前针对新型冠状病毒本身检测而言,最常用的方法仍是采用荧光定量 PCR 对病毒核酸的核壳蛋白基因及开放读码框基因进行定量检测,也可通过血清学检测新型冠状病毒特异性免疫球蛋白(Ig)M、IgG 抗体。同时,胶体金法的病毒抗原检测试剂盒也可进行早期初步判断,但抗原检测无法有效排除假阴性情况的发生。事实上,在目前临床检验中,包括淋巴细胞计数、C 反应蛋白、降钙素原、D-二聚体等在内的指标,对于新型冠状病毒感染患者的监测仍然具有较为重要的临床意义和价值。尤其是当新型冠状病毒感染导致相关并发症产生时,包括血常规、生化、免疫检测等结果可为临床判断患者病情及预测发展趋势提供可靠的参考数据。以下笔者将对新型冠状病毒感染后疫情时代的常见并发症进行分类讨论(表 1)。

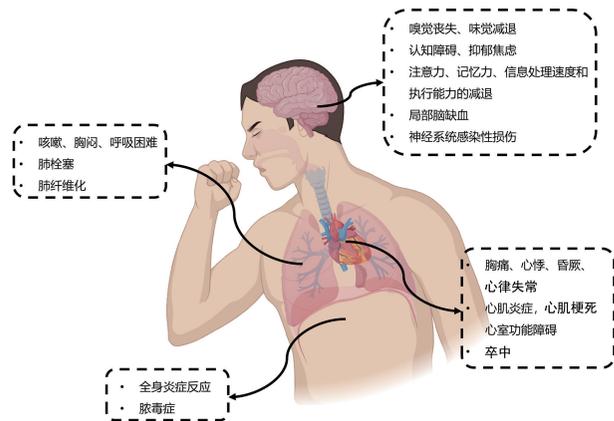


图 1 新型冠状病毒感染后常见的并发症类型

**1.1 并发脓毒症的检验** 脓毒症是由于宿主对感染的反应失调而导致的危及生命的器官功能障碍<sup>[1]</sup>。新型冠状病毒感染患者的许多急性表现与其他病原体所引起的脓毒症症状相类似,如发烧或者寒战、呼吸困难、疼痛及精神问题。从住院患者及尸检结果中也发现了与脓毒症相类似的特征,如补体系统激活、免疫系统重编程、细胞因子风暴等。由于目前对器官功能障碍的潜在机制了解太少,而器官功能障碍是脓毒症和新型冠状病毒感染发病机制中的核心问题,所以目前尚没有完善的发病机制对新型冠状病毒感染如何引发脓毒症进行解释,但可证实的是重症新型冠状病毒感染患者血清细胞因子及趋化因子是处于较高水平的<sup>[2]</sup>。因此,比对脓毒症的相关指标,对新型冠状病毒感染患者,尤其是存在感染性基础疾病的这类人群,在感染早期可监测肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 、IL-6 等促炎细胞因子,同时关注 C 反应蛋白、D-二聚体、外周血淋巴细胞计数、铁蛋白、降钙素原等指标,并以此作为病情发展的判断依据,从而尽可能在细胞因子风暴发生的早期对患者进行干预治疗,以避免病情的快速发展。

**1.2 呼吸系统并发症的检验** 由于新型冠状病毒首

先攻击人体肺部,因此在后疫情时代可能会存在大量患者表现出非器质性损伤的呼吸功能障碍(包括咳嗽、胸闷、呼吸困难、肺活量下降)等症状。而对于更加严重的患者,或可能出现肺栓塞甚至肺纤维化等并发症。而由新型冠状病毒感染引发的肺部损伤,可使患者发生类似于急性呼吸窘迫综合征的呼吸系统功能障碍,在极大程度上是导致患者死亡的主要原因。国外已有相关报道证实,413 例新型冠状病毒感染的住院患者中,肺栓塞发病率为 25%,而在 ICU 重症患者中,其发并率可能更高<sup>[3]</sup>。因此对于可能出现肺栓塞的患者,应重点关注其 D-二聚体、C 反应蛋白水平变化,并通过血气分析提示患者肺栓塞程度严重性,同时结合胸部 CT、肺通气量等对患者进行评估。由于肺纤维化成因复杂,目前难以在支气管肺泡灌洗液或者血液中发现对临床有用的生物标志物,但已有相关研究证实患者外周血中基质金属蛋白酶-7 水平与病死率及疾病的进展呈高度相关性,但该指标短期(3 个月)内变化所提供的预后价值较为有限<sup>[4]</sup>。

**1.3 循环系统并发症的检验** 新型冠状病毒感染引起的心血管并发症在后疫情时代成为了大家所关注的重点,已有研究表明新型冠状病毒感染所引起的缺氧及肺部微血管损伤会导致心脏应激压力增大及心肌细胞坏死<sup>[5]</sup>。处于新型冠状病毒感染急性期后的患者,有可能会出现一系列心血管异常,包括心肌炎、心肌梗死、心室功能障碍、心律失常等症状,尤其是对于合并糖尿病或高血压等基础疾病的患者而言,其可能通过引发炎症并对机体施压从而增加心血管损伤及卒中的风险。在一项对 3 762 例患者进行的国际在线调查中,有多达 86% 的患者表示在感染后 7 个月内出现了包括胸痛、心悸、昏厥的症状<sup>[5]</sup>。在相关检验指标中,可关注丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、肌红蛋白、肌钙蛋白、肌酸激酶、肌酸激酶同工酶、乳酸脱氢酶等生化检测指标。同时,由于可能发生的心肌细胞坏死会引起局部微血管效应,并引发诸如 IL-6、IL-16、IL-17、IL-22、干扰素- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  水平升高致使患者处于高凝状态,因此该部分指标也可纳入检测中。

**1.4 神经系统并发症的检验** 新型冠状病毒感染后会普遍出现神经及精神相关的症状,主要包括嗅觉丧失、味觉减退、认知障碍、抑郁焦虑等,并伴随着注意力、记忆力、信息处理速度和执行能力的减退。其发生原因除了因免疫介导的神经细胞失调外,也有可能由于局部缺血、神经系统感染或细胞病毒性免疫反应等神经系统损伤所引起。虽然新型冠状病毒对神经系统直接侵袭性感染发生的可能性较小,但是由于其他系统(如呼吸系统)炎症所导致的全身性趋化因子改变,或者神经系统自身抗体及 T 细胞所导致的自身免疫性脑炎,使得神经系统疾病仍然可能成为新型冠状病毒感染的并发症之一<sup>[6]</sup>。而对于有可能发展为

神经系统并发症的患者,可同时检测脑脊液蛋白水平、细胞计数等指标,并以此作为判断的参考依据。

表 1 后疫情时代新型冠状病毒感染与相关并发症的常见症状及可检测指标

所属系统	症状	可检测指标
全身炎症反应(脓毒症)	发热或低体温、心率增快、意识改变、长时间水肿	TNF、IL-1 $\beta$ 、IL-6、C 反应蛋白、D-二聚体、外周血淋巴细胞计数、铁蛋白、降钙素原
呼吸系统	非器质性损伤的呼吸功能障碍(包括咳嗽、胸闷、呼吸困难、肺活量下降),肺栓塞,肺纤维化	D-二聚体、C 反应蛋白、血气分析、基质金属蛋白酶-7
循环系统	胸痛、心悸、昏厥、心肌炎、心肌梗死、心室功能障碍、心律失常、卒中	丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、肌红蛋白、肌钙蛋白、肌酸激酶、肌酸激酶同工酶、乳酸脱氢酶、IL-6、IL-16、IL-17、IL-22、干扰素- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$
神经系统	嗅觉丧失,味觉减退,认知障碍,抑郁焦虑,注意力、记忆力、信息处理速度和执行能力的减退,局部脑缺血,神经系统感染性损伤	脑脊液蛋白水平、细胞计数

## 2 新型检验指标与技术

自新型冠状病毒感染暴发开始,快速和大规模的诊断检测在病患管理及延缓疾病传播方面发挥着至关重要的作用。在后疫情时代,利用高效诊断工具实现对新型冠状病毒感染能力的评估,以及检测疾病严重程度或并发症等方面仍然具有较高的需求,而新的检验诊断标志物也在不断被发现。例如,在一项全基因组关联研究中发现,一个靠近胞质分裂 2 基因的致病变异位点与 65 岁以下的重症风险相关,并且这种风险等位基因在东亚人种中很普遍,但在欧洲人群中很少见<sup>[7]</sup>。同时,该研究发现与该基因相关的胞质分裂 2 蛋白水平降低会增加病情的严重程度,因此其可作为潜在的生物标志物进行探索。同时一项针对新型冠状病毒感染患者的血液图谱技术证实了涉及 AP-1/p38 MAPK 的免疫持续激活是感染的一个重要特征<sup>[8]</sup>。而对于核酸检测而言,更多与恒温扩增相关的技术被开发并使用。例如,采用环介导等温扩增技术可实现 1 h 内的高特异性检测<sup>[9]</sup>,而采用重组酶聚合酶扩增技术或者规则成簇间隔短回文重复序列及其相关蛋白扩增技术甚至可以在更短时间(约 20 min)内实现单拷贝核酸标志物的检测<sup>[10]</sup>。虽然以上方法目前尚处于临床研究的早期阶段,但是新技术的开发将势必为后疫情时代更加简便、高选择性、高兼容性的临床检验需求提供有力支撑。与此同时,基于流行病学、进化、免疫、蛋白质序列建模进行的氨基酸突变预测<sup>[11]</sup>,对未来可能产生的变异毒株也有着较好的监测能力。

## 3 挑战与对策

随着新型冠状病毒感染管理的逐步放开,广大人民群众感染新型冠状病毒的风险也大大增加。虽然病毒的致病性与病死率已大大降低,但如前所述,其感染所导致的并发症往往有着更为严重的后果。因此,在后疫情时代临床检验工作仍然面临着诸多挑战。例如,检验人员在采集标本和操作检验仪器时,需要与患者密切接触,容易面临感染风险。而随着入

院就诊的患者数量增加,检验物资的缺乏往往也容易导致检验结果报告延迟等问题。因此临床检验人员应加强自身防护,可采用自动化检验设备以有效提高检验效率及准确度。而寻找更直观有效的检验标志物,以及对检验技术的更新升级依然是后疫情时代,乃至整个检验医学发展过程中最为关键的部分。而通过加强国际合作,共同开发新型检测指标、检验技术,将有效提高全球应对新型冠状病毒感染疫情的能力。同时可加强对临床检验人员的培训,学习新的检验方法和技术,提高自身素质和能力,为疫情防控做出更大贡献。

## 4 总结与展望

在后疫情时代,新型冠状病毒感染及相关并发症的诊断治疗逐步成为了公众和医疗机构所关注的重点。如何能够利用现有指标实现对疾病的早期发现与诊断,开发新型的检验、检测技术以提高灵敏度、缩短检测时间,是实现精准防控,防止再次大规模流行的关键点。关注新型冠状病毒感染本身导致患者检验指标的改变,并以此对病情的发展做出判断固然有着极为重要的临床意义,但同时面对患有基础性疾病或者其他并发症的患者时进行更加精准的、个性化的临床检验指标判读,对于提高患者生存率及改善预后效果也是必不可少的。而相关人员提前对可能出现的变异毒株进行预测,可以在新一轮病毒传播之前做好公共卫生和临床的应对措施。希望本文可以为广大临床检验工作者在后疫情时代的新型冠状病毒感染临床检验指标的解读中提供一定帮助。

## 参考文献

- [1] 曹钰,柴艳芬,邓颖,等.中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J].临床急诊杂志,2018,19(9):567-588.
- [2] TUFAN Z K, KAYAASLAN B, MER M. COVID-19 and sepsis[J]. Turk J Med Sci, 2021, 51(SI-1): 3301-3311.
- [3] RIYAH I S, DEV H, BEHZADI A, et al. Pulmonary embolism in hospitalized patients with COVID- (下转第 1287 页)

充叶酸可以明显降低血清 HCY 水平,揭示叶酸缺乏可能会导致血清 HCY 水平升高,进而是冠状动脉病变的潜在风险因素<sup>[13-14]</sup>。本研究中 TT 基因型患者的血清叶酸水平较 CC 基因型及 CT 基因型低( $P < 0.05$ ),提示 TT 基因对 HCY 及叶酸水平有明显影响。

综上所述,MTHFR 基因 C667T 位点 TT 基因型是 CHD 的风险基因,与中度及重度的 CHD 发病风险相关。TT 基因型 CHD 患者中血清 HCY 水平更高、叶酸水平更低,是冠状动脉病变程度加重的危险因素。

## 参考文献

- [1] 王学惠,赵文鸽,李慧丹,等.同型半胱氨酸和脂蛋白 a 对冠心病影响的性别差异性分析[J].重庆医学,2019,48(19):3270-3274.
- [2] GRABOWSKI M, BANECKI B, KADZIŃSKI L, et al. The model homologue of the partially defective human 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase, considered as a risk factor for stroke due to increased homocysteine level, can be protected and reactivated by heat shock proteins[J]. Metab Brain Dis, 2016, 31(5):1041-1045.
- [3] 易帆,曾召琼,李萍,等.同型半胱氨酸在冠心病发病机制中的研究进展[J].国际检验医学杂志,2019,40(11):1365-1368.
- [4] 张贞,宁兴旺,匡敏,等.湖南地区冠心病患者 MTHFR C677T 基因多态性与血浆同型半胱氨酸及血脂水平关系的研究[J].国际检验医学杂志,2018,39(20):2492-2495.
- [5] 刘义波.血清同型半胱氨酸与冠心病相关性分析[J/CD].心血管外科杂志(电子版),2019,8(2):28.
- [6] 梁灵,王名南,周萍.血清同型半胱氨酸在不同类型冠状动脉粥样硬化性心脏病中的表达及与冠状动脉病变程度

的关系[J].实用医技杂志,2019,26(5):566-567.

- [7] 张诗吟,陆建忠.湖州地区冠心病患者 MTHFR C677T 基因多态性及 Hcy 水平及其与冠心病发病的关联研究[J].实用预防医学,2019,26(9):1146-1149.
- [8] MECH A W, FARAH A. Correlation of clinical response with homocysteine reduction during therapy with reduced B vitamins in patients with MDD who are positive for MTHFR C677T or A1298C polymorphism: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. J Clin Psychiatry, 2016, 77(5):668-671.
- [9] 阴淑莹,牛亚芊芊,李爱英. H 型高血压合并冠心病 MTHFR 基因 C677T 多态性与冠状动脉病变的分析[J].内蒙古医科大学学报,2019,41(4):408-410.
- [10] 房大广.亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性对老年冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血浆同型半胱氨酸水平的影响[J].中国老年学杂志,2018,38(12):2827-2829.
- [11] DIMITROULAS T, SANDOO A, HODSON J, et al. Associations between asymmetric dimethylarginine, homocysteine, and the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism (rs1801133) in rheumatoid arthritis[J]. Scand J Rheumatol, 2016; 45(4):267-273.
- [12] 高淑华,罗晋武. H 型高血压与冠心病及冠状动脉病变程度的关系探讨[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(6):913-914.
- [13] 韩慧慧,赵伟丽,芦军.血清 Hcy、NSE、miR-146a 在脑梗死继发癫痫患者中的表达及其临床意义[J].神经损伤与功能重建,2022,17(08):482-483.
- [14] 陈斌,康品方,李妙男,等. MTHFR C677T 基因多态性、同型半胱氨酸与早发冠心病的相关性[J].山西医科大学学报,2022,53(8):992-997.

(收稿日期:2022-11-03 修回日期:2023-01-31)

(上接第 1283 页)

- [1] 19: a multicenter study[J]. Radiology, 2021, 301(3): E426-E433.
- [4] KHAN F A, STEWART I, SAINI G, et al. A systematic review of blood biomarkers with individual participant data meta-analysis of matrix metalloproteinase-7 in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Eur Respir J, 2021, 59(4): 2101612.
- [5] DAVIS H E, ASSAF G S, MCCORKELL L, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact[J]. EClinicalMedicine, 2021, 38:101019.
- [6] TANDON M, KATARIA S, PATEL J, et al. A comprehensive systematic review of CSF analysis that defines neurological manifestations of COVID-19[J]. Int J Infect Dis, 2021, 104:390-397.
- [7] NAMKOONG H, EDAHIRO R, TAKANO T, et al. DOCK2 is involved in the host genetics and biology of severe COVID-19[J]. Nature, 2022, 609(7928):754-760.

- [8] COVID-19 Multi-omics Blood Atlas (COMBAT) Consortium. A blood atlas of COVID-19 defines hallmarks of disease severity and specificity[J]. Cell, 2022, 185(5): 916-938.
- [9] FOWLER V L, ARMSON B, GONZALES J L, et al. A highly effective reverse-transcription loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP) assay for the rapid detection of SARS-CoV-2 infection[J]. J Infect, 2021, 82(1):117-125.
- [10] WELCH N L, ZHU M L, HUA C, et al. Multiplexed CRI SPR-based microfluidic platform for clinical testing of respiratory viruses and identification of SARS-CoV-2 variants[J]. Nat Med, 2022, 28(5):1083-1094.
- [11] MAHER M C, BARTHA I, WEAVER S, et al. Predicting the mutational drivers of future SARS-CoV-2 variants of concern[J]. Sci Transl Med, 2022, 14(633): eabk3445.

(收稿日期:2023-02-13 修回日期:2023-03-15)