

新型冠状病毒肺炎患者早期外周血实验室检查结果分析

白 欢, 沈 玲, 袁 旭, 王 旭, 唐 宁 (华中科技大学同济医学院附属同济医院检验科, 武汉 430030)

摘要: **目的** 分析新型冠状病毒肺炎 (corona virus disease 2019, COVID-19) 患者早期外周血实验室检查结果特征, 为临床早期识别提供参考。**方法** 选取2020年1月11日至2020年2月18日所有在华中科技大学同济医学院附属同济医院发热门诊就诊且新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 核酸检测阳性的626例患者作为研究组, 另选取同期发热门诊且SARS-CoV-2核酸检测连续两次或两次以上阴性的254例疑似患者作为对照组, 分析两组患者首次就诊发热门诊时血常规检测、生化常规、炎症标志物等31项血液学指标的特征。**结果** 较对照组相比, 研究组白细胞 (white blood cell, WBC)、淋巴细胞 (lymphocyte, LYMPH)、血小板 (platelet, PLT)、血清钙 (serum calcium, Ca) 显著降低, 超敏C反应蛋白 (hypersensitive C-reactive protein, hsCRP) 显著升高, 差异具有统计学意义 ($U=72\ 655, 62\ 369.5, 63\ 573, t=2.944, U=37\ 014.5$, 均 $P<0.05$), 且在结果分布上差异亦具有统计学意义。研究组 WBC 多正常或降低, WBC 正常者占比 85.3%, 降低者占比 9.4%, LYMPH 降低者占比 43.1%, PLT 降低者占比 12.8%, Ca 降低者占比 61.8%, hsCRP 高于 10mg/L 者占比 66.2% ($\chi^2=12.792, 9.523, 11.222, 7.562$ 和 36.316, 均 $P<0.01$)。余 26 项血液学指标 (Cl, Na, K, HCO_3 , Urea, UA, Cr, TBA, CHE, ALB, ALT, ALP, LDH, TP, PCT, DBIL, GLB, IBIL, TBIL, γ -GGT, TCHOL, AST, Hb, RBC, NEUT, MON) 两组比较差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。**结论** WBC, LYMPH, PLT, Ca 和 hsCRP 在 COVID-19 患者发病初期即存在显著改变, 联合检测并观察以上指标特征, 可为临床早期识别提供重要参考。

关键词: 新型冠状病毒肺炎; 早期诊断; 超敏 C 反应蛋白; 低钙血症

中图分类号: R373.19; R446.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2020) 05-093-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2020.05.024

Analysis of the Characteristics of Hematological Parameters in the Early Stages of COVID-19

BAI Huan, SHEN Ling, YUAN Xu, WANG Xu, TANG Ning

(Department of Clinical Laboratory, Tongji Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

Abstract: Objective To analyze the characteristics of hematological parameters in the early stages of COVID-19, for the purpose of providing some reference values for the early recognition of COVID-19. **Methods** Retrospectively enrolled 626 outpatients admitted to the Fever Clinic of Tongji Hospital of Huazhong University of Science and Technology in Wuhan from January 11 to February 18, 2020, with the positive results of SARS-CoV-2 nucleic acid, were treated as research group. In addition, 254 outpatients admitted to the Fever Clinic at the same period, with at least two consecutive negative results of SARS-CoV-2 nucleic acid were enrolled, and treated as control group. The results of 31 hematological parameters, such as routine blood testing, routine biochemical testing and inflammatory biomarkers were collected and compared. **Results** Compared with the results of control group, in research group, white blood cell (WBC), lymphocyte (LYMPH), platelet (PLT), serum calcium (Ca) were significantly reduced, however, hypersensitive C-reactive protein (hsCRP) was significantly increased ($U=72\ 655, 62\ 369.5, 63\ 573, t=2.944, U=37\ 014.5$, all $P<0.05$). Furthermore, the composition ratio of abnormal results among WBC, LYMPH, PLT, Ca, hsCRP also had significant differences, in research group, WBC most were normal or reduced, normal WBC accounted for 85.3%, decreased WBC for 9.4%, and decreased LYMPH accounted for 43.1%, decreased PLT for 12.8%, decreased Ca accounted for 61.8%, and hsCRP, which was higher than 10mg/L, accounted for 66.2% ($\chi^2=12.792, 9.523, 11.222, 7.562, 36.316$, all $P<0.01$). The other 26 hematological parameters, such as Cl, Na, K, HCO_3 , Urea, UA, Cr, TBA, CHE, ALB, ALT, ALP, LDH, TP, PCT, DBIL, GLB, IBIL, TBIL, γ -GGT, TCHOL, AST, Hb, RBC, NEUT and MON, had no significant differences between two groups (all $P>0.05$). **Conclusion** WBC, LYMPH, PLT, Ca and hsCRP had significant alters in the early stages of COVID-19. Combined detection and observation of these hematological parameters may provide important reference

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (编号: 31600666)。

作者简介: 白欢 (1987-), 男, 主管技师, 研究方向: 临床检验诊断学, E-mail: huanzi1987_hust@163.com。

通讯作者: 沈玲, E-mail: baobeisling@163.com。

values for the early recognition of COVID-19.

Keywords: COVID-19; early diagnosis; hypersensitive C-reactive protein; hypocalcemia

新型冠状病毒肺炎 (corona virus disease 2019, COVID-19) 自 2019 年 12 月于湖北武汉暴发起, 截至 2020 年 6 月 13 日 24 时, 累计已造成中国 83 132 人确诊感染, 4 634 人死亡^[1], 当前国内疫情虽趋平稳, 但国际形势愈发严峻, 至今全球累计已有确诊感染报道病例超 755 万, 死亡病例超 42 万^[2], 且感染及死亡数字仍在不断攀升, 境外输入风险持续增加, 加之国内无症状感染者的不断出现, 亦成为潜在的传染源, 具有一定的传播风险^[3], “外防输入、内防反弹” 责任重大, 丝毫不可掉以轻心。

新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 核酸及血清学抗体检查, 是确诊 COVID-19 的主要检查手段^[4], 然而受限于 SARS-CoV-2 核酸检测假阴性率较高及血清学抗体的产生存在固有时间窗口期^[5-6], 对于 SARS-CoV-2 感染早期疾病排查仍存在一定的局限性, 加之部分医疗机构, 尤其是基层医疗机构并不具备核酸及抗体检测能力, 标本外送所带来的时间延误亦会造成疫情传播蔓延的潜在可能, 寻找病程早期敏感的血液学指标仍具有十分重要的意义。基于此, 我们的研究纳入最常规的 31 项外周血实验室检查指标, 以期对 COVID-19 患者早期识别及临床诊疗提供参考, 现将研究结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2020 年 1 月 11 日 ~ 2 月 18 日所有在华中科技大学同济医学院附属同济医院发热门诊就诊且 SARS-CoV-2 核酸检测阳性的 626 例患者为研究组, 其中男性 315 例, 女性 311 例, 年龄 15 ~ 95 岁, 中位年龄 54 岁, 所有入选病例参照《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案 (试行第七版)》标准^[4] 最终明确诊断为新型冠状病毒肺炎; 另选取同期就诊发热门诊且 SARS-CoV-2 核酸检测连续两次或两次以上阴性的 254 例疑似患者为对照组, 其中男性 123 例, 女性 131 例, 年龄 14 ~ 83 岁, 中位年龄 49 岁。所有纳入对照组的病例必须满足:

① SARS-CoV-2 核酸检测连续两次或两次以上为阴性 (采样时间至少间隔 1 天); ② 整个就诊病程中无核酸阳性记录; ③ 未入住我院发热病房。研究组与对照组病例排除标准包括血液系统疾病、严重肝肾功能不全、透析、恶性实体瘤化疗或术后、妊娠等。

1.2 仪器与试剂 白细胞 (white blood cell, WBC)、中性粒细胞 (neutrophil, NEUT)、淋巴细胞 (lymphocyte, LYMPH)、单核细胞 (monocyte, MON)、红细胞 (red blood cell, RBC)、血红蛋白 (hemoglobin, Hb)、血小板 (platelet, PLT) 采用 Sysmex XN-9000 血细胞分析仪及其配套检测试剂; 丙氨酸氨基转移酶

(alanine aminotransferase, ALT)、门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、总蛋白 (total protein, TP)、清蛋白 (albumin, ALB)、总胆红素 (total bilirubin, TBIL)、直接胆红素 (direct bilirubin, DBIL)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、 γ -谷氨酰转移酶 (γ -glutamyltransferase, γ -GGT)、总胆固醇 (total cholesterol, TCHOL)、乳酸脱氢酶 (lactic dehydrogenase, LDH)、胆碱酯酶 (cholinesterase, CHE)、总胆汁酸 (total bile acid, TBA)、尿素 (urea, Urea)、肌酐 (creatinine, Cr)、尿酸 (uric acid, UA)、碳酸氢根 (bicarbonate radical, HCO_3^-)、血清钾 (serum potassium, K)、血清钠 (serum sodium, Na)、血清氯 (serum chlorine, Cl)、血清钙 (serum calcium, Ca) 和超敏 C 反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hsCRP) 采用 Roche Cobas8000 全自动生化分析仪, hsCRP 检测试剂盒来自日本电化生研株式会社, TBA 检测试剂盒来自北京豪迈生物工程有限公司, 其余项目检测试剂盒为 Roche 配套检测试剂盒; 降钙素原 (procalcitonin, PCT) 采用 Roche Cobas602 电化学发光免疫分析仪及其配套检测试剂盒。另球蛋白 (globulin, GLB)、间接胆红素 (indirect bilirubin, IBIL) 非测量项目, 为换算项目。

1.3 研究方法 采用回顾性分析方法, 纳入血常规、生化常规、炎症标志物等 31 项血液学指标, 选取研究组与对照组就诊发热门诊的首次检查结果纳入研究, 分析比较两组病例以上 31 项血液学指标的差异。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据处理。Kolmogorov-Smirnov 法对数据进行正态性检验, 正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示; 偏态分布的计量资料以 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示。正态分布且方差齐性的数据间比较用独立样本 t 检验, 偏态分布数据间比较用 Mann-Whitney U -test 检验, 两组数据构成比的比较用卡方检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组与对照组年龄、性别及血细胞检测结果比较 见表 1。研究组与对照组比较, 年龄和年龄段分布差异有统计学意义 ($P < 0.001$), 性别间差异无统计学意义 ($P < 0.05$)。与对照组相比, 研究组 WBC, LYMPH, PLT 均显著降低, 差异有统计学意义 ($U = 72\ 655, 62\ 369.5, 63\ 573$, 均 $P < 0.05$), 且在结果分布上, 研究组 WBC 多正常或降低, WBC 正常者占比 85.3%, 降低者占比 9.4%, 另 LYMPH 降低者占比 43.1%, PLT 降低者占比 12.8%, 与对

照组相比差异亦有统计学意义 ($\chi^2=12.792, 9.523, 11.222$, 均 $P<0.01$)。而 Hb, RBC, NEUT, MON 两组比较差异均无统计学意义 ($U=77\ 298 \sim 79\ 226$, 均 $P>0.05$)。

表 1 研究组与对照组血细胞分析结果比较 [M(P₂₅,P₇₅), n (%)]

项目	研究组 (n=626)	对照组 (n=254)	U/χ^2	P
年龄 (岁)	54(41, 64)	49(37,60)	66 546.5 [*]	<0.001
<45	193 (30.8)	104 (40.9)		
45~65	301 (48.1)	117 (46.1)	11.945 [#]	0.003
>65	132(21.1)	33(13.0)		
性别 男	315(50.3)	123(48.4)	0.259 [#]	0.611
女	311(49.7)	131(51.6)		
WBC($\times 10^9/L$)	5.2(4.3, 6.7)	5.6(4.3, 7.3)	72 655 [*]	0.045
<3.5	59 (9.4)	31 (12.2)		
3.5~9.5	534 (85.3)	194/254(76.4)	12.792 [#]	0.002
>9.5	33(5.3)	29 (11.4)		
NEUT($\times 10^9/L$)	3.5(2.6, 4.8)	3.5(2.5, 5.2)	79 083 [*]	0.902
LYMPH($\times 10^9/L$)	1.2(0.9, 1.5)	1.4(1.0, 1.8)	62 369.5 [*]	<0.001
<1.1	270 (43.1)	81(31.9)	9.523 [#]	0.002
≥ 1.1	356 (56.9)	173 (68.1)		
MON($\times 10^9/L$)	0.5(0.4, 0.6)	0.5(0.3, 0.7)	79 226 [*]	0.936
RBC($\times 10^{12}/L$)	4.6(4.2, 5.0)	4.6 (4.3, 4.9)	78 635.5 [*]	0.8
Hb(g/L)	139.0 (130.0, 150.0)	140.0 (130.0, 152.0)	77 298 [*]	0.519
PLT($\times 10^9/L$)	181.0 (148.8, 229.0)	207.5 (164.8, 268.0)	63 573 [*]	<0.001
<125	80(12.8)	13 (5.1)	11.222 [#]	0.001
≥ 125	546 (87.2)	241 (94.9)		

注: *表示 Mann-Whitney U-test 检验的 U 值, #表示卡方检验的 χ^2 值。

2.2 研究组与对照组生化常规结果比较 见表 2。研究组 Ca 显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($t=2.944, P=0.004$), 且在结果分布上, 研究组 Ca 降低者占比达 61.8%, 而对照组 Ca 降低者占比仅为 31.3%, 两者相比差异有统计学意义 ($\chi^2=7.562, P=0.006$); 余 21 项生化常规指标 (Cl, Na, K, HCO₃, Urea, UA, Cr, TBA, CHE, ALB, ALT, ALP, LDH, TP, DBIL, GLB, IBIL, TBIL, γ -GGT, TCHOL, AST) 两组比较差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。

2.3 研究组与对照组炎症标志物结果比较 见表 2。研究组 hsCRP 较对照组显著升高, 差异有统计学意义 ($U=37\ 014.5, P<0.001$), 且在结果分布上, 研究组 hsCRP 重度升高 ($>10\text{mg/L}$) 占比达 66.2%, 而对照组 hsCRP 重度升高占比为 47.9%, 两者相比差异亦有统计学意义 ($\chi^2=36.316, P<0.001$); 而 PCT 在两组病例间比较差异无统计学意义 ($U=4\ 438.5, \chi^2=5.380$, 均 $P>0.05$)。

3 讨论

新型冠状病毒肺炎 (corona virus disease 2019, COVID-19) 是由严重急性呼吸道综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 感染引起的肺炎, 部分患者肺部病变进展较快, 可出现严重急性呼吸综合征 (severe acute respiratory syndrome, SARS) 表现。重症患者救治效果差, 救治难度大^[7]。当前国内疫情虽得到有效控制, 然而国际形势不容乐观, 境外输入风险持续增加, 加之国内无症状感染者不断出现, 亦成为潜在的传染源, 具有一定的传播风险^[3], “外防输入、内防反弹”任务艰巨, 仍不可丝毫放松。考虑 SARS-CoV-2 核酸及抗体检测固有的局限^[5-6], 寻找疾病早期敏感的实验室指标仍具有重要意义, 基于此, 我们的研究从最常规的血液学指标入手, 以期对 COVID-19 患者早期识别及临床诊疗提供参考。

COVID-19 患者早期白细胞正常或降低, 淋

巴细胞降低,既往已有大量文献报道证实^[8-10],并将此写入最新的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[4],本研究中94.7%的COVID-19患者表现为白细胞正常或降低,另有43.1%的COVID-19患者淋巴细胞减少,与对照组相比存在显著性差异,提示临床诊疗中对疾病早期的识别需特别关注白细胞和淋巴细胞的水平。血小板是反映机体凝血状况的重要指标,在炎症过程中

往往存在反应性升高,但在本研究中我们发现,COVID-19患者PLT计数显著低于对照组,且血小板减少病例数占比(12.8%)亦显著高于对照组(5.1%),提示COVID-19患者病程早期可能已存在凝血激活、血小板消耗,以及SARS-CoV-2在感染早期可能已侵袭骨髓,抑制了骨髓的正常生板,致使血小板减少。

表2 研究组与对照组生化常规结果比较 [M(P₂₅,P₇₅), n (%), $\bar{x} \pm s$]

项目	研究组 (n=626)	对照组 (n=254)	U/t/ χ^2	P
ALT(U/L)	21.0 (15.0, 33.0)	27.0 (14.0, 44.0)	4 270.5*	0.227
AST(U/L)	26.0 (22.0, 38.0)	26.0 (22.8, 40.5)	4 671*	0.698
≤ 40	105/138(76.1)	53/70(75.7)	0.004#	0.953
> 40	33/138(23.9)	17/70(24.3)		
TP(g/L)	74.4 ± 5.5	75.3 ± 5.0	4 392.5*	0.255
ALB(g/L)	40.3(35.7, 43.5)	41.2(36.5, 44.2)	4 171*	0.194
GLB(g/L)	34.9(31.2, 37.5)	33.8(30.4, 37.9)	4 478.5*	0.595
TBIL(μmol/L)	8.0(5.8, 11.9)	8.2(6.0, 11.3)	4 545*	0.714
DBIL(μmol/L)	3.4(2.6, 5.1)	3.8(2.9, 5.3)	4 451*	0.548
IBIL(μmol/L)	4.2(2.9, 6.0)	4.5(3.1, 6.1)	4 541.5*	0.708
ALP(U/L)	66.0(54.0, 85.0)	66.0(51.5, 80.0)	4 318*	0.351
γ-GGT(U/L)	27.0(19.0, 44.8)	28.0(18.0, 42.5)	4 618*	0.854
TCHOL(mmol/L)	3.8(3.2, 4.3)	3.8(3.4, 4.3)	4 668*	0.952
LDH(U/L)	251.0(198.0, 320.0)	235.0(201.0, 287.5)	4 320.5*	0.278
≤ 225	55/136(40.4)	31/70(44.3)	0.281#	0.596
> 225	81/136(59.6)	39/70(55.7)		
CHE(U/L)	7690.5 ± 1914.7	8025.9 ± 1726.7	1928*	0.312
TBA(μmol/L)	3.8(2.0, 6.3)	3.0(1.9, 4.9)	1814*	0.15
Urea(mmol/L)	4.8(3.2, 6.4)	4.1(2.9, 5.6)	1080.5*	0.334
Cr(μmol/L)	77.5(59.0, 102.0)	76.0(66.0, 97.0)	1220*	0.995
≤ 104	51/66(77.3)	31/37(83.8)	0.619#	0.431
> 104	15/66(22.7)	6/37(16.2)		
UA(μmol/L)	258.2 (182.0, 326.8)	263.8 (212.0, 324.0)	1131*	0.782
HCO ₃ (mmol/L)	22.3 (19.1, 23.5)	22.1 (20.4, 24.5)	1025*	0.304
K(mmol/L)	4.0(3.7, 4.5)	4.1(3.7, 4.3)	796.5*	0.793
Na(mmol/L)	136.8 (133.2, 140.9)	139.0 (134.9, 140.8)	661.5*	0.296
< 136	22/55(40.0)	8/28(28.6)	1.050#	0.306
136~145	33/55(60.0)	20/28(71.4)		
Cl(mmol/L)	99.1(95.6, 102.5)	101.5(96.4, 103.4)	643*	0.221
Ca(mmol/L)	2.1 ± 0.1	2.2 ± 0.1	2.944*	0.004
< 2.15	34/55(61.8)	10/32(31.3)	7.562#	0.006
2.15~2.50	21/55(38.2)	22/32(68.8)		

注: *表示 Mann-Whitney U-test 检验的 U 值, *表示独立样本 t 检验的 t 值, #表示卡方检验的 χ^2 值。

表3 研究组与对照组炎症标志物结果比较 [M(P₂₅,P₇₅), n (%)]

项目	研究组 (n=626)	对照组 (n=254)	U/χ^2	P
hsCRP(mg/L)	20.2(6.0, 45.7)	9.0(1.5, 31.5)	37 014.5 [*]	<0.001
<1	27/523(5.2)	34/190 (17.9)	36.316 [#]	<0.001
1~3	48/523 (9.2)	25/190 (13.2)		
3 ~ 10	102/523 (19.5)	40/190 (21.1)		
>10	346/523 (66.2)	91/190 (47.9)		
PCT(ng/ml)	0.05(0.03, 0.08)	0.04(0.02, 0.06)	4 438.5 [*]	0.073
<0.05	67/149 (45.0)	40/70 (57.1)	5.380 [#]	0.068
0.05 ~ 0.5	78/149 (52.3)	30/70 (42.9)		
0.5 ~ 2.0	4/149 (2.7)	0/70		
≥ 2.0	0/149	0/70		

注: *表示 Mann-Whitney U-test 检验的 U 值, #表示卡方检验的 χ^2 值。

血钙水平在 COVID-19 的既往研究中鲜有报道, 我们研究发现 COVID-19 病程早期即普遍存在低钙血症, 研究组中低钙血症的病例数占比高达 61.8%, 而对照组低钙血症病例数占比仅为 31.3%, 两组数据间比较差异有统计学意义 ($P<0.01$), 这在我们的认识里属于首次研究报道。值得关注的是, COVID-19 病程进展至重症阶段时普遍存在呼吸系统功能障碍, 若氧合指数 $\leq 300\text{mmHg}$, 即可在序贯器官衰竭 (SOFA) 评分中积 2 分以上, 加上患者本身确定为 SARS-CoV-2 感染, 这已满足脓毒症 3.0 的定义^[11], 因此大量的重症 COVID-19 患者符合脓毒症的诊断。既往已有大量关于脓毒症与低钙血症的研究报道^[12-14], 证实脓毒症患者中普遍存在低钙血症, 且低钙血症与脓毒症患者预后相关, 脓毒症患者发生低钙血症时病死率更高。但脓毒症时血钙降低的具体机制尚未完全阐明, 可能因为病原菌感染时, 侵袭损伤细胞膜, 导致细胞膜对钙离子的通透性增加, 胞外钙内流, 并且三磷酸腺苷 (ATP) 合成降低, 供能减少, 钙泵活性减低, 胞内钙蓄积, 从而导致血钙降低。COVID-19 患者在病程早期已表现出显著的低钙血症, 与 COVID-19 患者预后是否相关尚需后续的研究证实, 但在本研究中, 关注 COVID-19 患者早期的低钙血症可能对 SARS-CoV-2 感染的早期识别有益。

hsCRP 是机体受到微生物入侵或组织损伤等炎症性刺激时在白细胞介素 -6 (IL-6) 诱导下由肝细胞合成的急性时相反应蛋白, 是急性炎症的非特异性敏感标志物^[15]。本研究中 hsCRP 在 COVID-19 研究组与对照组中有良好的区分作用, COVID-19 研究组 hsCRP 显著升高, 其中 66.2% 的病例 hsCRP 超过 10mg/L, 提示 SARS-CoV-2 感染早期, 机体即存在显著的炎症反应, 而病程进展至后期的“炎症因子风暴”可能是部分患者病情突然加重,

并死于多器官功能衰竭的主要原因^[16]。

值得强调的是, COVID-19 是一种传染性极强的呼吸道疾病, 主要攻击的靶器官为人体的肺部^[7,17]。另在我们的研究中发现, COVID-19 病程早期已有相当一部分病人出现肝肾功能不全, 表现为 ALT, AST, LDH 和 Cr 等指标异常, 提示 SARS-CoV-2 在感染早期可能已侵袭人体肝、肾, 造成肝肾脏器的损伤, 现已有相关的研究报道^[18-19]证实其可能性, 另存在很大一部分 COVID-19 患者在感染早期已存在明显电解质紊乱, 除上述讨论的 61.8% 的患者血钙降低外, 另有 40% 的患者出现低钠血症。

本研究的局限之处在于, 由于 SARS-CoV-2 核酸检测受检测试剂盒质量、取材、病毒感染部位等诸多因素影响, 假阴性率较高^[5, 20], 对照组尽管纳入的病例为核酸检测两次或两次以上阴性的病例, 但仍不能完全排除 SARS-CoV-2 感染。另外本研究为单中心回顾性研究, 纳入病例可能存在选择性偏倚, 仍需后续设计更为严谨的前瞻性研究进一步验证。

综上所述, COVID-19 传染性强, 疾病进展快, 病程早期绝大多数患者表现为白细胞计数正常或减低, 血钙降低, hsCRP 显著升高, 部分患者淋巴细胞、血小板减少, 并出现肝肾功能不全、电解质紊乱, 病程早期密切关注以上血液学指标特征, 有助于对疑似患者的早期识别, 从而减少疫情的蔓延与扩散。

参考文献:

- [1] 卫生应急办公室. 截至 6 月 13 日 24 时新型冠状病毒肺炎疫情最新情况 [R/OL]. (2020-06-14). <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqfkd/202006/b85d2888ac6e4a96b2a0d5e0a6d66f95.shtml>.
Health Emergency Office. Latest developments in epidemic situation of COVID-19 up to 24: 00 on June 13 [R/OL]. (2020-06-14). <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqfkd/202006/b85d2888ac6e4a96b2a0d5e0a6d66f95>.

- shtml.
- [2] World Health Organization. Coronavirus disease(-COVID-19): Situation Report-145[EB/OL].[2020-06-14].https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200613-covid-19-sitrep-145.pdf?sfvrsn=bb7c1dc9_2.
 - [3] 叶莹, 范威, 王文华, 等. 新型冠状病毒肺炎聚集性疫情中无症状感染者与确诊患者的流行差异[J]. 中国感染控制杂志, 2020, 19(6): 492-497.
YE Ying, FAN Wei, WANG Wenhua, et al. Difference in epidemic characteristics between asymptomatic infected persons and confirmed cases in COVID-19 clustered epidemics[J]. Chinese Journal of Infection Control, 2020, 19(6): 492-497.
 - [4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 国卫办医函〔2020〕184号: 关于印发新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)的通知[EB/OL].(2020-03-04). <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
National Health Commission of the People's Republic of China. Medical Letter of the State Health Office [2020] No. 184: Notification on the issuance of COVID-19 medical program (trial seventh edition) [EB/OL].(2020-03-04). <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
 - [5] 里进, 叶光明, 陈良君, 等. 新型冠状病毒(2019-nCoV)核酸检测假阴性结果原因分析及对策[J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(3): 221-225.
LI Jin, YE Guangming, CHEN Liangjun, et al. Causes and countermeasures of false-negative results for 2019 novel coronavirus nucleic acid test[J]. Chin J Lab Med, 2020, 43(3): 221-225.
 - [6] ZENG Zhikun, CHEN Liangjun, PAN Yunbao, et al. Re: profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: the first report[J]. The Journal of Infection, 2020, 81(1): e80-e81.
 - [7] 刘茜, 王荣帅, 屈国强, 等. 新型冠状病毒肺炎死亡尸体系统解剖大体观察报告[J]. 法医学杂志, 2020, 36(1): 21-23.
LIU Qian, WANG Rongshuai, QU Guoqiang, et al. General observation of systemic autopsy of a COVID-19 death[J]. Journal of Forensic Medicine, 2020, 36(1): 21-23.
 - [8] CHEN Nanshan, ZHOU Min, DONG Xuan, 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.
 - [9] WANG Dawei, HU Bo, HU Chang, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China [J]. the Journal of the American Medical Association, 2020, 323(11): 1061-1069.
 - [10] HUANG Chaolin, WANG Yeming, LI Xingwang, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. Lancet, 2020, 395(10223): 497-506.
 - [11] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. the Journal of the American Medical Association, 2016, 315(8): 801.
 - [12] LUSCHINI M A, FLETCHER D J, SCHOEFLER G L. Incidence of ionized hypocalcemia in septic dogs and its association with morbidity and mortality: 58 cases (2006-2007)[J]. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (San Antonio, Tex: 2001), 2010, 20(4): 406-412.
 - [13] COLLAGE R D, HOWELL G M, ZHANG Xianghong, et al. Calcium supplementation during sepsis exacerbates organ failure and mortality via Calcium/calmodulin-dependent protein kinase signaling[J]. Critical Care Medicine, 2013, 41(11): e352-e360.
 - [14] 费明明, 李平, 陶小根, 等. 血钙水平对脓毒症患者预后的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(4): 418-421.
FEI Mingming, LI Ping, TAO Xiaogen, et al. Influence of hypocalcemia on the prognosis of septic patients[J]. Chin Crit Care Med, 2019, 31(4): 418-421.
 - [15] OPAL S M, WITTEBOLE X. Biomarkers of infection and sepsis[J]. Critical Care Clinics, 2020, 36(1): 11-22.
 - [16] WAN Suxin, YI Qingjie, FAN Shibing, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP)[J]. medRxiv, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021832>.
 - [17] XU Zhe, SHI Lei, WANG Yijin, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome[J]. Lancet Respiratory Medicine, 2020, 8(4): 420-422.
 - [18] CHAI Xiaoqiang, HU Longfei, ZHANG Yan, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection[J]. bioRxiv, 2020. DOI: 10.1101/2020.02.03.931766.
 - [19] CHENG Yichun, LUO Ran, WANG Kun, et al. Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients[J]. medRxiv, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.02.18.20023242>.
 - [20] 周玉平, 朱传新, 龚娇芳, 等. 新冠肺炎患者临床实验室检测结果分析[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(2): 83-87.
ZHOU Yuping, ZHU Chuanxin, GONG Jiaofang, et al. Analysis of clinical laboratory test results in patients with novel coronavirus pneumonia[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(2): 83-87.

收稿日期: 2020-05-31

修回日期: 2020-06-25