

COVID-19 患者血浆凝血指标及 D-二聚体水平检测对临床分型的鉴别价值

付忠晓, 黄俊, 王长征, 汤璇, 邓明凤

(华中科技大学同济医学院附属荆州中心医院检验医学部, 湖北荆州 434000)

摘要: **目的** 探讨新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 患者疾病分型中血浆凝血指标及 D-二聚体的鉴别价值。**方法** 选取 2020 年 1 月 25 日~2 月 24 日在荆州市中心医院诊断为 COVID-19 的 52 例患者住院期间检查的 101 份血凝标本, 将样本按采血时患者的疾病分期分为轻症 ($n=31$) 和重症 ($n=70$)。应用非配对 t 检验和受试者工作曲线 (ROC 曲线) 分析探讨凝血指标以及 D-二聚体水平与患者疾病严重程度的关系, 其中凝血指标包括活化部分凝血活酶时间 (APTT)、凝血酶时间 (TT)、凝血酶原时间 (PT) 和血浆纤维蛋白原 (Fg)。**结果** 101 份血凝标本中, 重症组凝血指标中的 APTT, TT 和 PT 以及 D-二聚体水平显著高于轻症组, 差异均具有统计学意义 ($P<0.05$)。而 Fg 含量差异无统计学意义 ($P>0.05$)。APTT, TT, PT, D-二聚体, APTT+TT, APTT+PT 和 TT+PT 的 ROC 曲线下面积 (AUC) 分别为 0.605, 0.749, 0.760, 0.949, 0.764, 0.758 和 0.865。**结论** 单独 D-二聚体、凝血指标联合使用对 COVID-19 疾病分型有很好的诊断价值, 可辅助临床诊疗, 进一步推广于临床。

关键词: 新型冠状病毒肺炎; D-二聚体; 凝血指标; 临床分型

中图分类号: R373.19; R446.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2021) 02-118-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2021.02.028

Preliminary Study on the Differential Value of Coagulation Indexes and D-dimer Level in the Clinical Classification of COVID-19 Patient

FU Zhong-xiao, HUANG Jun, WANG Chang-zheng, TANG Xuan, DENG Ming-feng

(Department of Laboratory Medicine, Jingzhou Central Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Jingzhou 434000, China)

Abstract: **Objective** To explore the differential value of plasma coagulation indexes and D-dimer in the disease classification of patients with novel coronavirus pneumonia (COVID-19). **Methods** From January 25 to February 24, 2020, 101 blood coagulation specimens from 52 patients diagnosed with COVID-19 in Jingzhou Central Hospital were selected. The samples were divided into mild ($n=31$) and severe ($n=70$) according to the disease stage of the patients at the time of blood collection. Unpaired t test and receiver operating curve (ROC curve) analysis were used to analysis explore relationship between coagulation indicators and the level of D-dimer and the severity of the patient's disease, where in the coagulation indicators comprise activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT), prothrombin time (PT) and plasma fibrinogen (Fg). **Results** Among 101 blood coagulation specimens, the levels of APTT, TT, PT and D-dimer in the coagulation index of the severe group were significantly higher than those of the mild group ($P<0.05$), the difference was statistically significant, but the Fg content was not statistically significant ($P>0.05$). The area under the ROC curve (AUC) of APTT, TT, PT, D-dimer, APTT+TT, APTT+PT and TT+PT were 0.605, 0.749, 0.760, 0.949, 0.764, 0.758 and 0.865 respectively. **Conclusion** The use of D-dimer alone and combined use of coagulation indicators have a good diagnostic value for COVID-19 disease classification. It can assist clinical diagnosis and treatment, and be further promoted in clinical practice.

Keywords: novel coronavirus pneumonia; D-dimer; coagulation index; clinical classification

新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 因 2019 年 12 月武汉不明肺炎病例而被发现, 2020 年 2 月 11 日被世卫组织统一命名, 研究证实其属于 β 属的正链 RNA 病毒, 具有包膜结构, 病毒颗粒直径大

约 60~140 nm, 呈类圆形^[1]。自 2019 年 12 月底武汉报道第一例开始, 目前疫情已蔓延到美国、日本、韩国及意大利等多个国家与地区^[2]。随着病情进展, 患者可出现发热、咳嗽、气短和呼吸

基金项目: 病毒学国家重点实验室 2020 年度开放基金 (2020IOV001)。

作者简介: 付忠晓 (1990-), 女, 硕士, 主管技师, 主要从事病毒感染与免疫方面的研究, E-mail: 930370195@qq.com。

通讯作者: 邓明凤 (1960-), 女, 主任技师, 硕士生导师, E-mail: jzlc002@163.com。

困难,严重者可呼吸衰竭、肾衰竭甚至死亡。目前针对新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者还没有特效药,更多的是对症、支持疗法。相关疫苗还处于研发阶段,尚未运用于临床。前期研究从COVID-19患者的血细胞检测、肝功能、肾功能及电解质等临床实验室结果分析了疾病的发生发展进程^[3]。血栓与止血是人体凝血系统的两种疾病风险表现。目前发现当COVID-19患者进展到重症时,机体凝血机制会失衡,临床治愈率会大打折扣,甚至会危及生命。因此探索COVID-19患者早期分型诊断的有效指标尤为重要。活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)分别是人体反映内、外源性凝血途径的筛选试验。临床上延长常见于内、外源性凝血途径的凝血因子出现障碍,对内、外源性因子缺陷、肝素治疗监测、弥散性血管内凝血的早期诊断有着广泛的用途。凝血酶时间(TT)是反映血浆中纤维蛋白原转变为纤维蛋白过程有无异常的筛选指标之一。D-二聚体是交联纤维蛋白经纤溶酶水解所产生的特异性降解产物之一,其升高表明机体存在继发性纤溶亢进,导致机体形成血栓。这些常规指标可用于出血性疾病的筛查和静脉血栓栓塞性疾病的预判。基于此,我们的研究纳入了血浆凝血指标及D-二聚体水平指标,以期对COVID-19患者的临床分型提供参考,现将研究结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 本研究回顾性选取2020年1月25日~2月24日期间在荆州市中心医院诊断为COVID-19的52例患者住院期间检查的101份血凝标本,该52例患者均为入院后确诊为新冠肺炎病例轻症型,随着疾病的发生发展,其中47例,病情稳定,治疗效果显著,5例进展为重症型,住院期间共采集了101份血凝样本,按照采血时疾病的临床分型,将101份样本按采血时患者疾病分期分为轻症型(轻型/普通型)70份和重症型(重型/危重型)31份。

确诊病例标准: 依据关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)的通知^[4]。临床分型:

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、呼吸道症状,影像学可见肺炎表现。③重型:符合下列任何一条:(1)出现气促,RR \geq 30次/min;(2)静息状态下,指氧饱和度 \leq 93%;(3)动脉血氧分压(PaO₂)/吸氧浓度(FiO₂) \leq 300 mmHg,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:(1)出现呼吸衰竭,且需要机械通气;(2)出现休克;并发其他器官功能衰竭需ICU监

护治疗。纳入标准:符合新型冠状病毒肺炎确诊标准,排除并发有肿瘤、血液病及心血管疾病等其它基础性疾病的患者。医院伦理委员会批准此次研究,并与患者或家属签定知情同意书。

1.2 仪器与试剂 2019-nCoV核酸检测仪是圣湘生物全自动核酸提取仪,配套试剂是圣湘生物2019-nCoV核酸检测试剂盒(PCR-荧光探针法)。凝血指标及D-二聚体水平检测是沃芬公司的TOP-700全自动血凝仪及配套试剂。

1.3 方法 所有患者均采集3ml静脉血于枸橼酸钠抗凝真空管中,3 500 r/min,离心10 min。检测血浆APTT, TT, PT及D-二聚体水平。

1.4 统计学分析 选择SPSS2.0统计学软件对本次研究中的数据进行处理与分析。经正态性与方差齐性检验,正态分布数据均采用均数 \pm 标准差表示($\bar{x} \pm s$),数据分析采用非配对 t 检验等, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。采用ROC曲线分析评价血浆APTT, TT, PT及D-二聚体水平对COVID-19分型的鉴别价值。

2 结果

2.1 轻症组与重症组患者APTT, TT, PT, Fg及D-二聚体水平比较 见图1。31例重症组患者血浆APTT, TT, PT及D-二聚体水平均值显著高于70例轻症组,且差异有统计学意义($P<0.05$),但两组之间Fg含量比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

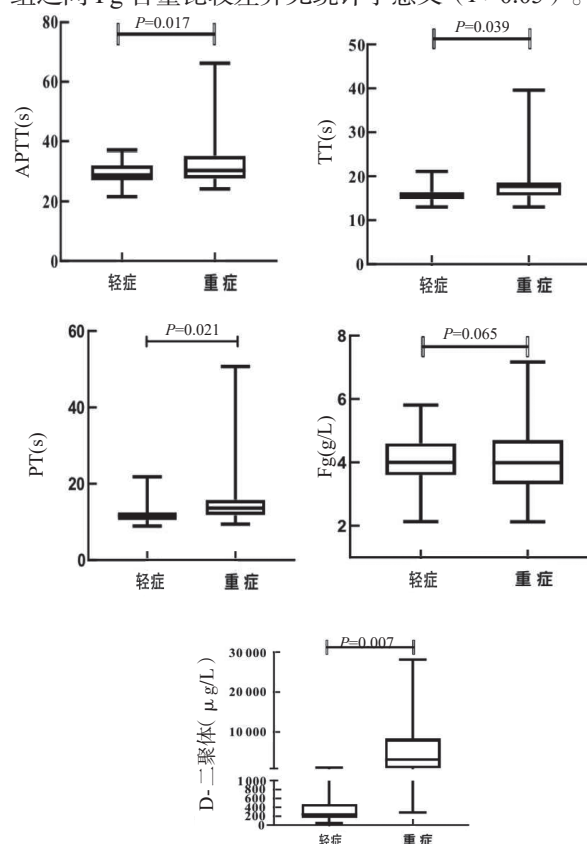


图1 轻症组与重症组患者APTT, TT, PT, Fg及D-二聚体水平比较

2.2 血浆 APTT, TT, PT 及 D-二聚体水平在鉴别轻重症患者中的诊断价值 见表1, 图2。其中 APTT, TT, PT 及 D-二聚体的 AUC 分别为 0.605, 0.749, 0.760 及 0.949, 且 APTT 分别与 TT 及 PT

联合鉴别轻重症患者时, 其 AUC 分别为 0.764, 0.758, TT 与 PT 联合鉴别时, 其 AUC 为 0.865, 即凝血指标联合使用均能提高其鉴别临床轻重症分型能力。

表1 APTT, TT, PT 及 D-二聚体水平对鉴别轻重症患者的诊断效能 (n=101)

指标	最佳阈值	AUC	95%CI	灵敏度	特异度
APTT	37.6 (s)	0.605	0.475 ~ 0.735	0.167	1.000
TT	17.5 (s)	0.760	0.649 ~ 0.871	0.533	0.942
PT	16.2 (s)	0.749	0.640 ~ 0.858	0.489	0.901
二聚体	997 (ug/L)	0.949	0.906 ~ 0.992	0.833	0.944

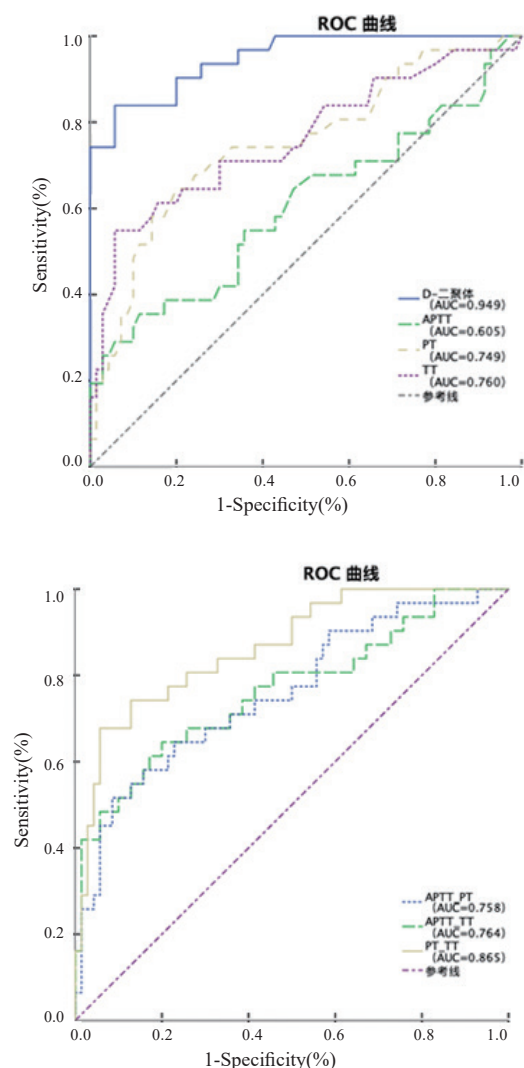


图2 D-二聚体及凝血指标联合使用鉴别轻重症患者的 ROC 曲线

3 讨论

COVID-19 患者在临床上以发热、干咳、乏力为主要表现。少数患者伴有鼻塞、流涕、咽痛、肌痛和腹泻^[4], 部分重症患者甚至发生呼吸衰竭。新型冠状病毒引起的呼吸系统传染病, 出凝血功能障碍可发生于轻重度患者。当前国内疫情虽然得到

有效控制, 但国际疫情形势不容乐观, “外防输入、内防反弹”不能松懈。就我国疫情分析, 大多数患者预后较好, 但进展为重症, 预后将大打折扣。因此 COVID-19 患者早诊早治尤为重要。基于此, 我们的研究从凝血的相关指标入手, 以期 COVID-19 患者临床分型的诊疗提供参考。

在生理情况下, 机体内存在着正常的止血、凝血、抗凝血以及纤维蛋白溶解和抗纤溶系统, 它们之间互相作用、制约, 共同维持着动态平衡。而病理情况下, 这些系统的一个或几个环节发生异常, 则可破坏这个动态平衡而引起出血或血栓形成^[5]。之前发表在《柳叶刀》杂志上的研究证实 COVID-19 患者中 6% 的患者 APTT 延长, 16% 的患者 APTT 缩短; 25% 的患者 TT 延长; 30% 的患者 PT 缩短; 36% 的患者 D-二聚体水平升高, 由此初步证实了 COVID-19 患者出凝血状态异常^[1]。华中科技大学附属同济医学院唐宁教授曾证实 COVID-19 患者发展到重症时, 机体内产生大量细胞因子可致血管内皮损伤、血管壁通透性增加, 从而导致凝血过程激活, 患者发生 DIC 和静脉血栓的风险显著增加^[6]。

前期发现 COVID-19 患者血清中同样存在许多细胞因子, 比如 TNF- α , IL-1 β , IL-8, IL-2, IL-2R, IL-6 和 IL-10 等, 且重症患者明显高于轻症患者^[7-8]。这些炎症因子高表达提示机体存在较强的炎症反应。细胞因子风暴可能是导致病情迅速进展的重要原因^[8-9]。因此推测 COVID-19 患者可能通过机体的炎症因子水平, 导致机体凝血机制失衡, 进而诱导血栓发生发展。

本研究发现 COVID-19 患者重症组较轻症组具有更长的凝血时间, 这之前发表的研究结果基本一致^[10]。单从凝血指标的角度分析对轻重症患者有一定的鉴别价值。既往的研究表明 COVID-19 重症患者出现更难以纠正的凝血功能障碍可能的原因有: 一方面是低氧和高凝状态。低氧会引起血小板功能的变化, 包括血小板黏附性增强、血小板聚集性增强及血小板释放反应增强, 导致高凝状态, 凝

血功能异常^[11]。另一方面是当疾病进展到后期时,体内细胞因子风暴可能会使病情迅速进展,进一步导致凝血功能紊乱^[12]。本研究发现轻重症患者之间Fg差异无统计学意义。另外,本研究创新性的探讨了凝血指标联合使用对轻重症 COVID-19 患者的鉴别价值,发现当凝血指标联合时,尤其是PT与TT联合能更好地鉴别轻重症患者。

本研究还发现 COVID-19 患者重症组较轻症组具有更高水平的血浆D-二聚体,分析其可能的原因可能有两个方面:①重症组患者处于持续缺氧状态,缺氧会加速超氧化物的生成,抑制一氧化氮的产生,导致血管内皮细胞损伤^[13]。正常的内皮细胞具有抗凝作用,缺氧会破坏内皮的抗凝作用^[14],进而激活组织型纤溶酶原加速纤溶酶生成^[15],导致高水平的D-二聚体;②重症组患者机体产生的炎症介质会影响凝血酶激活的纤溶抑制物(TAFI),其对于纤溶的调节作用不容忽视,从而导致纤溶系统失衡^[16]。当机体D-二聚体水平升高又会导致血液呈高凝状态^[17]。机体处于高凝状态消耗体内部分凝血因子,导致APTT与TT会延长,进一步促进凝血功能亢进^[18]。另外,当严重感染时,血浆中纤维蛋白增多,这些纤维蛋白会覆盖在病毒表面,使病毒能有效地逃避特异性抗体的识别及免疫细胞的攻击,形成免疫逃逸^[19],促进微血栓的形成,使病情持续恶化。重症患者出凝血功能障碍,治疗难度大,死亡率高。COVID-19患者并发的出凝血功能障碍是一个动态过程,因此临床诊治中医生需要密切监测患者的出凝血指标及D-二聚体水平,便于更好地预测病情,临床上需予以重视。

本研究的局限之处在于,由于收集的样本来自临床患者,较多轻症患者在整個住院治疗过程中仅采集一次血凝标本,而疾病进展迅速的重症患者相对较多,但依然不能较好地实时动态观察病情的变化。另外本研究为本院少数患者的回顾性研究,纳入的病例可能存在选择性偏倚,在接下来的研究中将联合多中心,分析更多的病例及全面细化血浆凝血指标及D-二聚体水平在新冠肺炎患者病情发生发展过程中的动态变化,进一步探讨其与疾病的进展及预后等的相关性,为临床更好地诊疗提供新思路。

综上所述,本研究发现 COVID-19 患者血浆凝血指标及D-二聚体水平与疾病严重程度呈一定的相关性。探讨了血浆凝血指标联合使用在鉴别轻重症患者中的诊断价值。研究创新性发现D-二聚体水平及凝血指标联合使用有助于提高疾病的分型鉴别能力,为 COVID-19 患者早期临床的及时诊治提供新策略,从而减少疫情的扩散及降低患者死亡

率。

参考文献:

- [1] 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 (London, England), 2020, 395(1223): 507-513.
- [2] Seven days in medicine:8-14 Jan 2020 [EB/OL]. BMJ,2020:368. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.b132>.
- [3] 周玉平,朱传新,龚娇芳,等.新型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.
- [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] WOODSIDE D G, LIU S, GINSBERG M H. Integrin activation[J].Thrombosis Haemostasis, 2001, 86(1): 316-323.
- [6] ZHANG L, LONG Y, XIAO H, et al. Use of D-dimer in oral anticoagulation therapy[J]. International Journal of Laboratory Hematology, 2018, 42(5): 503-507.
- [7] TANAKA T, NARAZAKI M, KISHIMOTO T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm[J]. Immunotherapy, 2016, 8(8): 959-970.
- [8] CHEN Guang, WU Di, GUO Wei, et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate forms of Coronavirus Disease 2019[J]. J Clin Invest, 2020, 130(5):2620-2629.
- [9] 闫美田,郑雨桐,孙艳美,等.新型冠状病毒肺炎患者血液CRP,CREA,ALB,IL-6水平检测对疾病预后的应用价值分析[J].现代检验医学杂志,2020,35(2): 106-109.
YAN Meitian, ZHENG Yutong, SUN Yanmei, et al. Analysis of the value of detection of blood CRP,CREA,ALB and IL-6 level in patients with new coronavirus pneumonia to the prognosis of the disease[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020,35(2): 106-109.
- [10] 陈蕾,刘辉国,刘威,等.2019新型冠状病毒肺炎29例临床特征分析[J/OL].中华结核和呼吸杂志,2020,43(3):203-208.
CHEN Lei, LIU Huiguo, LIU Wei, et al. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia [J/OL]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2020,43(3):203-208(下转第147页)