

# 武汉地区重型及危重型 2019 新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 患者 D-二聚体、炎症指标、细胞因子与疾病严重程度的关系

张婕<sup>1,2</sup> 高晓玲<sup>3</sup> 李登举<sup>4</sup> 蒋毅<sup>5</sup> 刘燕<sup>6</sup> 庞玲<sup>7</sup> 许东<sup>7</sup> 杨林花<sup>8</sup>

<sup>1</sup>山西医科大学,太原 030001;<sup>2</sup>山西医科大学第一医院消化内科,太原 030001;<sup>3</sup>山西医科大学第二医院呼吸与危重症医学科,太原 030001;<sup>4</sup>华中科技大学同济医学院附属同济医院血液科,武汉 430030;<sup>5</sup>山西医科大学第一医院呼吸与危重症医学科,太原 030001;<sup>6</sup>山西医科大学第一医院重症医学科,太原 030001;<sup>7</sup>华中科技大学同济医学院附属同济医院感染科,武汉 430030;<sup>8</sup>山西医科大学第二医院血液科,太原 030001

通信作者:许东,Email:89650793@qq.com;杨林花,Email:yanglh5282@163.com

**【摘要】** 目的 分析 2019 新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 重型及危重型患者 D-二聚体、炎症指标、细胞因子水平与疾病严重程度的关系。方法 收集华中科技大学同济医院中法新城院区山西援鄂国家医疗一队 2020 年 2 月 8 日至 3 月 25 日收治的 41 例 COVID-19 患者病例资料,重型 28 例,危重型 13 例,比较不同临床分型 COVID-19 患者的基本临床特征,入院时 D-二聚体、炎症指标 [WBC、ANC、降钙素原 (PCT)、超敏 C-反应蛋白 (hsCRP)]、细胞因子 (IL-2R、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ ) 水平;比较有无 D-二聚体异常患者的细胞因子 (IL-2R、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ ) 水平;并比较抗凝治疗前后患者 D-二聚体、细胞因子指标 (IL-2R、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ ) 水平变化。结果 41 例患者中,男 23 例 (56.1%),女 18 例 (43.9%),平均年龄 (55.4 $\pm$ 11.9) 岁。危重型患者平均年龄 [(61.1 $\pm$ 10.4) 岁] 高于重型患者 [(52.8 $\pm$ 11.7) 岁], 差异有统计学意义 ( $t=2.264, P=0.032$ )。危重型患者合并高血压 ( $\chi^2=10.420, P=0.001$ )、心血管疾病 ( $\chi^2=6.972, P=0.008$ )、脑血管疾病 ( $\chi^2=6.972, P=0.008$ ) 比例高于重型患者。危重型患者出现呼吸困难、盗汗及乏力症状比例均高于重型患者,差异均有统计学意义 ( $\chi^2$  分别为 14.898、6.972、7.823,  $P$  值分别为  $<0.001, 0.008, 0.005$ )。危重型患者 D-二聚体、WBC、ANC、PCT、hsCRP、IL-8 水平均高于重型患者,差异均有统计学意义 ( $P$  值均  $<0.05$ )。D-二聚体异常患者 IL-2R、IL-8、TNF- $\alpha$  水平均较 D-二聚体正常者增高,差异均有统计学意义 ( $P$  值均  $<0.05$ )。8 例预防性抗凝治疗患者 D-二聚体、IL-2R、IL-6、IL-8 抗凝治疗后比治疗前水平降低。结论 COVID-19 危重型患者存在更严重的凝血-免疫功能紊乱,动态监测 D-二聚体、细胞因子水平有助于早期识别 COVID-19 危重型患者,抗凝治疗可能通过纠正凝血-免疫功能紊乱促进疾病好转。

**【关键词】** 新型冠状病毒肺炎; 凝血功能; D-二聚体; 细胞因子

基金项目:山西省卫生健康委员会新冠肺炎科研专项 (05)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.11.008

## Association of D-dimer, inflammatory markers, cytokines abnormality, and disease severity in COVID-19 severe/critical patients in Wuhan

Zhang Jie<sup>1,2</sup>, Gao Xiaoling<sup>3</sup>, Li Dengju<sup>4</sup>, Jiang Yi<sup>5</sup>, Liu Yan<sup>6</sup>, Pang Ling<sup>7</sup>, Xu Dong<sup>7</sup>, Yang Linhua<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; <sup>2</sup> Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; <sup>3</sup> Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; <sup>4</sup> Department of Hematology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei 430030, China; <sup>5</sup> Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; <sup>6</sup> Department of Critical Care Medicine, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; <sup>7</sup> Department of Infectious Disease, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei 430030, China;

<sup>8</sup> Department of Hematology, The Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China  
Corresponding author: Xu Dong, Email: 89650793@qq.com; Yang Linhua, Email: yanglh5282@163.com

**【Abstract】 Objective** To analyze the association of D-dimer levels, inflammatory indicators, cytokine abnormality, and disease severity in COVID-19 severe/critical type patients. **Methods** The medical records of 41 patients were collected from a single center in Wuhan from February 8, 2020 to March 25, 2020. The patients were divided into severe type group (28 patients) and critical type group (13 patients). The levels of D-dimer, WBC, ANC, PCT, hsCRP, IL-2R, IL-6, IL-8, and TNF- $\alpha$  were compared among patients with different clinical types of COVID-19 infection. Moreover, the changes in the cytokines were analyzed in patients with different D-dimer levels. And, the levels of D-dimer, IL-2R, IL-6, IL-8, and TNF- $\alpha$  before and after anticoagulant therapy were assessed. Statistical analyses were performed using Student *t* test, Mann-Whitney *U* test, and Chi-square test. **Results** Among the 41 patients, 23 were men (56.1%) and 18 were women (43.9%); the median patient age was 57 y. The age of the critical type patients [(61.1±10.4)y] was higher than that of severe type patients [(52.8±11.7)y]; the difference was significant ( $t = -2.264, P = 0.032$ ). The proportion of critical type patients with chronic diseases, especially hypertension, cardiovascular disease, and cerebrovascular disease, was higher as compared to that in those with severe type patients; the differences were significant (all  $P < 0.05$ ). The prevalence of dyspnea, sweats, and fatigue symptoms in the critical type patients was higher than that in those with severe type disease; the differences were significant ( $\chi^2 = 14.898, 6.972, 7.823; P < 0.001, 0.008, 0.005$ ). The levels of D-dimer, WBC, ANC, PCT, hsCRP, and IL-8 in critical type patients were higher than those in severe type patients; the differences were significant (all  $P < 0.05$ ). The levels of IL-2R, IL-8, and TNF- $\alpha$  in patients with abnormal D-dimer were higher as compared to those in patients with normal D-dimer levels; the differences were significant (all  $P < 0.05$ ). Eight patients were treated with prophylactic anticoagulation; the levels of D-dimer, IL-2R, IL-6 and IL-8 after anticoagulant therapy were lower than those before treatment. **Conclusions** COVID-19 critical type patients have more serious coagulation-immune dysfunction and dynamic monitoring of D-dimer and cytokines levels helps in identifying critical type patients as early as possible; anticoagulant therapy may improve the patient's condition by correcting coagulation-immune dysfunction.

**【Key words】** COVID-19; Coagulation; D-dimer; Cytokines

**Fund program:** Covid-19 Special Scientific Research of Health Commission of Shanxi Province(05)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.11.008

目前研究表明,2019新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者常合并凝血功能异常,重型及危重型患者的凝血功能障碍更加明显,且重型患者D-二聚体水平明显高于轻型患者<sup>[1-2]</sup>。同时,重型及危重型患者血浆中多种类型细胞因子(IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6、IL-10、G-SCF、TNF- $\alpha$ 等)水平较轻型患者增高,提示细胞因子释放综合征(CRS)可能加速疾病进展<sup>[2-3]</sup>。但目前关于COVID-19重型及危重型患者凝血功能与免疫功能关系的研究较少,二者协同促进疾病进展的机制尚未完全清楚。本研究通过回顾性分析COVID-19重型及危重型患者的临床资料,分析D-二聚体、炎症指标及细胞因子水平异常的特点和关系,为进一步认识COVID-19提供参考。

## 病例与方法

### 一、病例

以2020年2月8日至3月25日华中科技大学同济医院中法新城院区山西援鄂国家医疗一队收治的65例COVID-19确诊患者为研究对象。诊断、临床分型及出院标准均参照《新型冠状病毒肺炎诊疗

方案(试行第七版)》标准。从华中科技大学同济医院电子病历系统中核对患者资料,排除临床资料不完整的病例。最终有41例COVID-19患者纳入本研究,其中重型28例、危重型13例。

### 二、研究方法

回顾性分析不同临床分型患者的基本临床特征、入院时D-二聚体、炎症指标[WBC、ANC、降钙素原(PCT)、超敏C-反应蛋白(hsCRP)]、细胞因子指标(IL-2R、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ )、有无D-二聚体异常患者的细胞因子(IL-2R、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ )水平,以及患者抗凝治疗前后D-二聚体、细胞因子指标(IL-2R、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ )水平。

### 三、统计学处理

应用SPSS 26.0进行统计学分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本*t*检验。非正态分布计量资料以中位数(下四分位数,上四分位数)表示,组间比较采用Mann-Whitney *U*检验。计数资料以例数和百分数表示,组间比较采用卡方检验或Fisher精确概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、基本临床特征

41 例重型/危重型 COVID-19 患者平均年龄为  $(55.4 \pm 11.9)$  岁,男 23 例 (56.1%),女 18 例 (43.9%)。起病至入院的中位时间为 10.0 (7.0, 12.5)d。20 例 (48.8%) 患者合并基础疾病。临床症状主要包括发热 (87.8%)、咳嗽 (85.4%)、纳差 (73.2%),其次为呼吸困难 (56.1%)、胸痛/胸闷 (41.5%) 等。

危重型患者与重型患者临床特征比较见表 1,危重型患者的平均年龄高于重型患者 [ $(61.1 \pm 10.4)$  岁对  $(52.8 \pm 11.7)$  岁,  $t = 2.264, P = 0.032$ ]; 合并基础疾病,尤其是合并高血压、心血管疾病、脑血管疾病的比例更高 ( $P$  值均  $< 0.05$ ); 出现呼吸困难、盗汗及乏力症状的比例更高 ( $P$  值均  $< 0.05$ )。

### 二、不同临床分型 COVID-19 患者的 D-二聚体、炎症指标及细胞因子水平分析

重型及危重型患者 D-二聚体、hsCRP 水平,危重型患者 PCT、IL-2R 水平均高于正常参考值。危重型患者 D-二聚体、WBC、ANC、PCT、hsCRP、IL-8

水平均明显高于重型患者 ( $P$  值均  $< 0.05$ ) (表 2)。

### 三、有无 D-二聚体异常的 COVID-19 重型及危重型患者细胞因子水平分析

41 例 COVID-19 重型及危重型患者中, D-二聚体正常者 10 例、异常升高者 31 例。D-二聚体异常升高的 COVID-19 重型及危重型患者 IL-2R、IL-8、TNF- $\alpha$  水平均高于 D-二聚体正常者 [IL-2R:  $0.860 (0.473, 1.073)$  U/L 对  $0.526 (0.248, 0.627)$  U/L,  $z = 2.489, P = 0.012$ ; IL-8:  $12.2 (8.0, 21.5)$  ng/L 对  $7.2 (5.0, 8.5)$  ng/L,  $z = 2.461, P = 0.013$ ; TNF- $\alpha$ :  $7.3 (6.1, 10.0)$  ng/L 对  $5.9 (4.8, 7.6)$  ng/L,  $z = 2.021, P = 0.042$ ]; D-二聚体异常升高组 IL-6 水平高于 D-二聚体正常组,但差异无统计学意义 [ $4.6 (2.0, 11.5)$  ng/L 对  $2.7 (1.5, 11.7)$  ng/L,  $z = 0.963, P = 0.345$ ]。

### 四、抗凝治疗

41 例患者中, 10 例 (24.4%) 患者因 D-二聚体升高、长期卧床及基础疾病 (例如冠状动脉介入术后) 的原因, 在氧疗 (最高给氧方式为无创呼吸机)、中西药抗病毒及糖皮质激素等基础治疗上给予低分子肝素 ( $4\ 000 \sim 6\ 000$  IU/d) 预防性抗凝治疗, 其中危重型 7 例, 重型 3 例。预防性抗凝治疗时间为

表 1 不同临床分型 2019 新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 患者基本临床特征比较

临床特征	总体 (41 例)	重型 (28 例)	危重型 (13 例)	统计值	$P$ 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	55.4 $\pm$ 11.9	52.8 $\pm$ 11.7	61.1 $\pm$ 10.4	$t = -2.264$	0.032
性别 [例 (%)]				$\chi^2 = 1.333$	0.248
男	23 (56.1)	14 (50.0)	9 (69.2)		
女	18 (43.9)	14 (50.0)	4 (30.8)		
起病至入院时间 [d, $M (P_{25}, P_{75})$ ]	10.0 (7.0, 12.5)	10.0 (7.0, 11.8)	12.0 (7.0, 24.0)	$z = 1.568$	0.128
基础疾病 [例 (%)]	20 (48.8)	9 (32.1)	11 (84.6)	$\chi^2 = 9.784$	0.002
高血压	14 (34.1)	5 (17.9)	9 (69.2)	$\chi^2 = 10.420$	0.001
糖尿病	7 (17.1)	4 (14.3)	3 (23.1)	$\chi^2 = 0.485$	0.486
慢性乙型肝炎	4 (9.8)	2 (7.1)	2 (15.4)	$\chi^2 = 0.685$	0.408
心血管疾病	3 (7.3)	0 (0.0)	3 (23.1)	$\chi^2 = 6.972$	0.008
脑血管疾病	3 (7.3)	0 (0.0)	3 (23.1)	$\chi^2 = 6.972$	0.008
临床症状 [例 (%)]					
发热	36 (87.8)	25 (89.3)	11 (84.6)	$\chi^2 = 0.181$	0.671
畏寒/寒战	8 (19.5)	4 (14.3)	4 (30.8)	$\chi^2 = 1.536$	0.215
咳嗽	35 (85.4)	25 (89.3)	10 (76.9)	$\chi^2 = 1.086$	0.297
咳痰	16 (39.0)	12 (42.9)	4 (30.8)	$\chi^2 = 0.545$	0.460
呼吸困难	23 (56.1)	10 (35.7)	13 (100.0)	$\chi^2 = 14.898$	$< 0.001$
纳差	30 (73.2)	19 (67.9)	11 (84.6)	$\chi^2 = 1.270$	0.260
恶心/呕吐	11 (26.8)	7 (25.0)	4 (30.8)	$\chi^2 = 0.151$	0.698
腹泻	16 (39.0)	11 (39.3)	5 (38.5)	$\chi^2 = 0.003$	0.960
头晕/头痛	13 (31.7)	9 (32.1)	4 (30.8)	$\chi^2 = 0.008$	0.930
咽痛	3 (7.3)	1 (3.6)	2 (15.4)	$\chi^2 = 1.827$	0.176
胸痛/胸闷	17 (41.5)	13 (46.4)	4 (30.8)	$\chi^2 = 0.897$	0.344
心慌/心悸	8 (19.5)	4 (14.3)	4 (30.8)	$\chi^2 = 1.536$	0.215
盗汗	3 (7.3)	0 (0.0)	3 (23.1)	$\chi^2 = 6.972$	0.008
乏力	13 (31.7)	5 (17.9)	8 (61.5)	$\chi^2 = 7.823$	0.005

(7.0±2.7)d。抗凝治疗后 8 例患者复查 D-二聚体、IL-2R、IL-6、IL-8 水平,均较治疗前降低(表 3)。

五、转归

41 例患者治疗过程中均未发现明显临床出血及血栓形成事件,全部患者均达到出院标准。

讨 论

COVID-19 在人群中普遍易感,老年人和患有高血压、糖尿病、心脏病等基础疾病的人群感染风险增加,且预后较差<sup>[4-6]</sup>。临床症状早期以发热、乏力及呼吸道症状为主,部分重症患者隐匿起病,经 7~10 d 可逐渐出现胸闷、呼吸困难等症状<sup>[4]</sup>。本研究结果显示,COVID-19 危重型患者的平均年龄高于重型患者,合并基础疾病(高血压、心脑血管疾病)和出现呼吸困难、盗汗及乏力症状比例更高。

COVID-19 患者可伴有不同程度的凝血功能障碍,约 50% 患者在诊疗过程中出现 D-二聚体水平增高,重型及危重型患者 D-二聚体水平明显高于轻型及普通型患者,死亡病例中 D-二聚体水平增高比例可达 100%<sup>[2,7]</sup>。D-二聚体作为纤维蛋白特异性降解产物,其水平升高提示体内存在高凝状态和继发性纤溶亢进。本研究同样发现,COVID-19 重型及危重型患者 D-二聚体水平均增高,危重型患者 D-二聚体水平高于重型患者,提示重型及危重型患者普遍存在凝血激活和继发性纤溶亢进,且凝血功能障碍与 COVID-19 疾病进展密切相关。有研究表明, D-二聚体水平显著升高与 COVID-19 患者体内大量

微血栓形成相关,危重型患者出现严重微循环障碍提示预后不良<sup>[8]</sup>。在危重型患者中,高龄、合并基础疾病、因氧疗长期卧床等危险因素也进一步加重了血栓形成的风险。

SARS-CoV-2 进入人体后迅速被病原体相关分子模式(PAMP)及损伤相关分子模式(DAMP)识别,病毒引起免疫损伤的同时激活免疫防御机制清除病毒,但若免疫系统调节失衡就会引起 CRS。CRS 使体液中细胞因子(IL-1、IL-6、IL-8、IFN-α、TNF-α等)水平升高,趋化中性粒细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞等聚集造成失控性炎症损伤,并通过正反馈放大效应导致微血管体系损伤,激活凝血的同时抑制纤溶及抗凝系统,使微血管内广泛血栓形成弥散性血管内凝血(DIC),发生微循环障碍甚至多器官功能衰竭(MODF)<sup>[9-10]</sup>。目前认为,COVID-19 合并的 DIC 属于脓毒症 DIC,又称高凝型 DIC,而弥漫性微血管损害导致的 MODF 是 COVID-19 危重型患者死亡的重要原因<sup>[11]</sup>。前期报道证实,COVID-19 患者血浆细胞因子水平显著增高,并推测 IL-6 为核心的 CRS 可能是 COVID-19 患者出凝血紊乱的关键机制<sup>[1-2,12-13]</sup>。Patel 等<sup>[14]</sup>发现,IL-8 与脓毒症的发病机制以及 DIC 中凝血紊乱的严重程度相关。本研究结果发现,COVID-19 危重型患者中除 D-二聚体水平增高外,炎症指标(WBC、ANC、PCT、hsCRP)及 IL-8 均明显高于重型患者,提示危重型患者存在更严重的凝血-免疫功能紊乱及炎症反应,IL-8 明显升高提示危重型患者合并脓毒症 DIC 的风

表 2 不同临床分型 COVID-19 患者 D-二聚体、炎症指标及细胞因子水平

组别	例数	D-二聚体 (mg/L FEU)	WBC (×10 <sup>9</sup> /L)	ANC (×10 <sup>9</sup> /L)	PCT (μg/L)	hsCRP (mg/L)	IL-2R (U/L)	IL-6 (ng/L)	IL-8 (ng/L)	TNF-α (ng/L)
重型	28	0.7 (0.4, 1.8)	5.1 (4.1, 6.4)	3.9 (2.6, 4.9)	0.05 (0.03, 0.09)	35.0 (9.7, 92.8)	0.604 (0.424, 0.913)	3.8 (1.5, 11.4)	8.6 (6.1, 14.6)	7.1 (5.5, 8.5)
危重型	13	1.3 (0.8, 2.7)	6.6 (6.4, 11.9)	5.9 (5.0, 10.0)	0.15 (0.04, 0.26)	92.2 (60.0, 141.9)	1.008 (0.478, 1.363)	4.7 (2.5, 11.4)	17.1 (9.9, 28.2)	7.2 (5.8, 14.0)
z 值		2.214	3.068	3.446	2.775	2.606	1.849	0.621	2.243	0.645
P 值		0.026	0.002	<0.001	0.005	0.008	0.066	0.552	0.025	0.533

注: COVID-19: 2019 新型冠状病毒肺炎; PCT: 降钙素原; hsCRP: 超敏 C-反应蛋白; 正常参考值: D-二聚体 < 0.5 mg/L FEU, WBC (3.5~9.5) × 10<sup>9</sup>/L, ANC (1.8~6.3) × 10<sup>9</sup>/L, PCT (0.02~0.05) μg/L, hsCRP < 1.0 mg/L, IL-2R (0.223~0.710) U/L, IL-6 < 7.0 ng/L, IL-8 < 62.0 ng/L, TNF-α < 8.1 ng/L

表 3 8 例重型及危重型 2019 新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 患者抗凝治疗前后相关指标比较

组别	D-二聚体(mg/L FEU)	IL-2R(U/L)	IL-6(ng/L)	IL-8(ng/L)	TNF-α(ng/L)
治疗前	1.8(1.3, 4.5)	1.007(0.867, 1.455)	5.5(3.1, 15.1)	31.6(15.3, 45.7)	7.1(6.0, 14.7)
治疗后	0.5(0.3, 0.7)	0.546(0.367, 0.652)	4.3(3.5, 5.8)	10.1(6.9, 15.4)	10.8(7.1, 13.7)
正常参考值	< 0.5	0.223~0.710	< 7.0	< 62.0	< 8.1

险增加。

2013 年 Engelman 等<sup>[15]</sup>提出免疫血栓形成 (Immunothrombosis) 概念,用于描述某些情况下血管(尤其是微血管)内血栓形成具有重要的生理性免疫防御功能,具体是指由先天性免疫细胞(如中性粒细胞、单核细胞)和特定血栓分子介质(如组织因子等)形成的血管内支架,可以识别病原体并遏制其扩散,但若调控失常则可促进病理性血栓形成,并认为免疫血栓形成是 DIC 发生的关键事件。Zuo 等<sup>[16]</sup>进一步研究发现,由中性粒细胞释放的中性粒细胞胞外诱捕网(NET)调控失常可引起炎症加重和微血管血栓形成,其水平与 COVID-19 疾病的严重程度相关。本研究发现,在 COVID-19 重型及危重型患者中,D-二聚体异常升高同时伴有 IL-2R、IL-8、TNF- $\alpha$ 水平增高。由此推测,COVID-19 疾病进展是一个凝血-免疫功能紊乱的动态变化过程,从生理性免疫血栓形成,到免疫系统调控失常后 CRS 导致脓毒症 DIC 的发生。加之细胞因子(如 IL-6、TNF- $\alpha$ )可通过诱导细胞表面组织因子表达再次激活凝血级联,使凝血-免疫功能紊乱形成恶性循环,进一步加速了疾病进展<sup>[14]</sup>。目前认为,入院时 D-二聚体水平 > 1 mg/L 是 COVID-19 重型的危险因素,> 2.36 mg/L 提示器官功能损伤的风险增加<sup>[4,13]</sup>。有研究发现,当 D-二聚体联合 IL-6 检测时对早期预测 COVID-19 患者严重程度具有较高的特异性和敏感性<sup>[17]</sup>。结合本研究结果,同时动态监测 D-二聚体及细胞因子有助于早期识别危重型患者,尤其是易发生脓毒症 DIC 的患者。本研究同时发现,在氧疗、抗病毒、糖皮质激素等基础治疗上给予低分子肝素预防性抗凝治疗,可在降低 D-二聚体水平的同时使 IL-2R、IL-8 水平明显下降,提示抗凝治疗可能通过纠正凝血-免疫功能紊乱促进疾病好转。

综上所述,COVID-19 危重型患者存在更严重的凝血-免疫功能紊乱,动态监测 D-二聚体、细胞因子水平有助于早期识别 COVID-19 危重型患者,抗凝治疗可能通过纠正凝血-免疫功能紊乱促进疾病好转。本研究结果提示临床应重视 COVID-19 出凝血问题以及抗凝治疗潜在的获益。

#### 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]. *Lancet*, 2020, 395 (10223):497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [2] 梅恒, 胡豫. 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者出凝血功能障碍病因分析及诊治策略[J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(3): 185-191. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0002.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会, 中国医师协会呼吸医师分会. 新型冠状病毒肺炎防治专家意见[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43 (6):473-489. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-112147-20200321-00392.
- [4] Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate forms of Coronavirus Disease 2019 [J]. *medRxiv*, 2020. DOI: 10.1101/2020.02.16.20023903.
- [5] Liu K, Fang YY, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133 (9):1025-1031. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000744.
- [6] Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review [J]. *JAMA*, 2020, 324 (8):782-793. DOI: 10.1001/jama.2020.12839.
- [7] Feng Y, Ling Y, Bai T, et al. COVID-19 with Different Severities: A Multicenter Study of Clinical Features [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 201 (11):1380-1388. DOI: 10.1164/rcm.202002-0445OC.
- [8] 张炎, 曹玮, 肖盟, 等. 合并肢端缺血表现的危重型新型冠状病毒肺炎七例临床分析[J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(4):302-307. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0006.
- [9] Arachchillage D, Laffan M. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia [J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18 (5):1233-1234. DOI: 10.1111/jth.14820.
- [10] 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]. *Lancet*, 2020, 395 (10223):507-513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- [11] 汪婷, 蒋政宇, 万小健, 等. 冠状病毒肺炎细胞因子风暴及免疫调控治疗[J/OL]. *第二军医大学学报*:1-7[2020-06-30]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1001.R.20200628.1110.002.html>.
- [12] Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis [J]. *Nature*, 2002, 420(6917):885-891. DOI: 10.1038/nature01326.
- [13] 许莹, 钱雅君, 顾勤, 等. 新型冠状病毒肺炎患者 D-二聚体与炎症因子和器官功能的关系探讨[J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32(5):559-563. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200414-00518.
- [14] Patel P, Walborn A, Rondina M, et al. Markers of Inflammation and Infection in Sepsis and Disseminated Intravascular Coagulation [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2019, 25: 1076029619843338. DOI: 10.1177/1076029619843338.
- [15] Engelman B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(1):34-45. DOI: 10.1038/nri3345.
- [16] Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, et al. ANCRophil extracellular traps in COVID-19 [J]. *JCI Insight*, 2020, 5 (11): e138999. DOI: 10.1172/jci.insight.138999.
- [17] Gao Y, Li T, Han M, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19 [J]. *J Med Virol*, 2020, 92 (7):791-796. DOI: 10.1002/jmv.25770.

(收稿日期:2020-07-17)

(本文编辑:刘爽)