汉斯预印本

未经同行评审

The Value of Blood Routine and Related Indexes for Early Differential Diagnosis in Novel Coronavirus Pneumonia: A Preliminary Study

Tingting Zhou^{1,2}, Fengxian Wei², Zhao Liu³, Fanqi Wu^{1,2}, Hong Wang^{1,2}, Yixin Wan^{1,2}

Received: Feb.18th, 2020, published: Feb.21th, 2020

Abstract

Objective: To explore the value of blood routine and related indexes in the early differential diagnosis of new coronavirus pneumonia (NCP). Methods: A retrospective analysis of hospitalized patients diagnosed as NCP (n=5), suspected (n=11) and other pneumonia (n=12) during January 23, 2020 to February 10, 2020 were conducted. The data in blood routine test at initial visit as well as calculated neutrophil/ lymphocyte ratio (NLR), platelet/ lymphocyte ratio (PLR), and lymphocyte/monocyte ratio (LMR) were collected and compared. And the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the area under the curve (AUC) for early differential diagnosis of NCP. Results: Compared with suspected cases and other pneumonia patients, early NCP patients were associated with significantly reduced counts of WBC, BA# and PLT (P < 0.05). ROC analysis showed that the AUC of WBC was 0.95 (95%CI, 0.87 to 1.03), AUC of BA# was 0.86 (95%CI, 0.70 to 1.01), and AUC of PLT was 0.85 (95%CI, 0.64 to 1.07). Conclusions: Based on limited number of cases, all of the reduction of WBC, BA# and PLT in blood routine is valuable for the early differential diagnosis of NCP patients, while the finding needs to be further confirmed by large sample studies.

Keywords

New Coronavirus Pneumonia, Blood Routine, Early Diagnosis, Differential Diagnosis

基于血常规及相关指数对NCP早期鉴别诊断的 初步探讨

周婷婷^{1,2},魏丰贤²,刘 钊³,武凡祺^{1,2},王 虹^{1,2},万毅新^{1,2}

¹Department of Respiratory Medicine, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou, China

²Lanzhou University Second Clinical Medical College, Lanzhou, China

³Department of Radiology, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, China Email: zhoutt20@126.com, xinyiwan @ outlook.com

汉斯预印本 未经同行评审

1兰州大学第二医院呼吸内科, 甘肃 兰州

²兰州大学第二临床医学院, 甘肃 兰州

3兰州大学第一医院放射科,甘肃 兰州

Email: zhoutt20@126.com, xinyiwan @ outlook.com

收稿日期: 2020年2月18日; 发布日期: 2020年2月21日

摘 要

目的:探讨血常规及相关指数在新型冠状病毒肺炎(NCP)早期鉴别诊断中的价值。方法:回顾性分析2020年1月23日至2020年2月10日兰州大学第二医院确诊的5例NCP患者、11例疑似病例及同期住院的12例其他肺炎患者的血常规、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)和淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)的差异,运用受试者工作特征(ROC)曲线的曲线下面积(AUC)评价其对NCP早期鉴别诊断的价值。结果:与疑似病例和其他肺炎患者相比,NCP患者早期WBC、BA#和PLT均降低,存在显著性差异(P<0.05)。ROC分析显示,WBC对应AUC为0.95(95% CI = 0.87~1.03),BA#对应AUC为0.86(95% CI = 0.70~1.01),PLT对应AUC为0.85(95% CI = 0.64~1.07)。结论:基于有限的临床病例,血常规中WBC、BA#和PLT下降均对NCP患者的早期鉴别诊断具有参考价值,但此结论仍需大样本研究进一步证实。

关键词

新型冠状病毒肺炎,血常规,早期诊断,鉴别诊断

1. 引言

新型冠状病毒性肺炎(novel coronavirus pneumonia, NCP),简称新冠肺炎,是由新型冠状病毒(2019-nCoV)感染引起的以肺部炎性病变为主要损害的疾病[1]。2019-nCoV 属于 β 属的冠状病毒,其蝙蝠 SARS 样冠状病毒同源性达 85%以上[2]。NCP 患者及隐性感染者为目前主要的传染源,经呼吸道飞沫和接触传播是主要的传播途径[3]。人群普遍易感,基于已发表的多项研究显示潜伏期 1~14 天,多为 3~7 天,临床常见发热、乏力和干咳症状[2]。依据临床表现及预后分为轻型、普通型、重型和危重型[1],目前全国累计已达 6 万余例,患者分布以湖北省为主。该病已列为急性呼吸道传染病的乙类传染病,并按甲类进行管理。现已有一系列的文献总结了确诊病例的流行病学和临床基本特征[3] [4] [5] [6] [7],而本研究拟通过对比分析发热患者诊断中常用的血常规及相关指数,运用受试者工作特征(ROC)曲线初步探讨其对 NCP 早期鉴别诊断的应用价值。

2. 资料与方法

2.1. 病例收集

于 2020 年 1 月 23 日至 2020 年 2 月 10 日同期就诊于兰州大学第二医院急诊的患者,先行急诊预检分诊后,主要依据有无发热、外地、可疑疫情或疫区人员接触史判断,如有以上情况则进一步就诊于发热门诊,如无以上情况则继续急诊就诊。经血常规和 CT 检查后,结合流行病学史、症状和辅助检查结果进一步决定,是否需隔离观察或住院治疗。本研究回顾性分析了其中所有在发热病房隔离观察或呼吸内科住院治疗的患者。限于防疫需求本研究已向兰州大学第二医院伦理委员会申请快速审查并备案,及结合现有已发表文章[5],已向我院伦理委员会申请免除签署参与研究患者的知情同意书。

汉斯预印本 未经同行评审

2.2. 分组和纳入/排除标准

2.2.1. 分组和诊断标准排除标准

本回顾性研究中发热门诊初筛疑似病例均符合《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第五版 修正版)》[1]中疑似病例的诊断标准,再次行回顾性临床诊断。依据诊断结果,分为三组:新冠肺炎组(NCP)为同时具备呼吸道标本或血液标本 RT-PCR 检测或病毒基因测序显示 2019-nCov 核酸阳性或高度同源。疑似病例组(Suspected)为发热病房隔离观察并经连续两次呼吸道病原核酸检测阴性者(采样时间至少间隔1天)。而其他肺炎(Others)组为同期呼吸内科住院,且经急诊或发热门诊初筛排外疑似病例的肺炎患者。

2.2.2. 排除标准

排除: (1) 同期的因呼吸道症状急诊就诊的非住院或失访患者; (2) 其他院内发热,如外伤、胆囊炎、盆腔炎、蜂窝织炎和皮肌炎等可能合并肺部疾病的的院内会诊患者; (3) 呼吸内科住院的非感染性疾病,如肿瘤、血管炎和机化性肺炎等患者; (4) 合并白血病、骨髓增生异常综合征、原发性血小板增多症、脾亢和贫血等会明确影响血常规检测结果的患者。

2.3. 资料提取

由 2 名独立的研究组进行纳入病例的流行病学史、主要症状和辅助检查 3 方面资料提取,并进行交叉核对。

2.3.1. 流行病学史

(1) 发病前 14 天内有疫区的旅居史; (2) 发病前 14 天内与 NCP 患者有接触史,或曾接触过来自疫区的发热或有呼吸道症状的患者; (3) 聚集性发病。

2.3.2. 主要症状

(1) 全身症状,如发热、乏力、肌肉酸痛等; (2) 呼吸道症状,如胸闷、干咳、咽干、咳痰等; (3) 消化道症状,如腹泻、纳差、腹痛、腹胀等胃肠不适。

2.3.3. 辅助检查

所有纳入患者均通过 SYSMEXME 2100 血细胞分析仪和肺高分辨 CT 完善初次就诊时的血常规和胸部 CT。(1) 血常规提取指标包括: 依据临床观察及部分已发表文献和广泛交流的 PPT 教学内容选取了 9项指标(WBC、NE%、LY%、LY#、BA#、HGB、PLT、PDW、PCT), 收集正常/异常人数比例,并同时计算了目前大量文献报道的 NLR、PLR 和 LMR 指数[8] [9] [10]。其中,NLR = 中性粒细胞/淋巴细胞计数比值,PLR = 血小板/淋巴细胞计数比值,LMR = 淋巴细胞/单核细胞计数。(2) 胸部 CT 特征,主要区分正常和异常 2 种,正常定义为无肺炎征象者,反之为异常者。

2.4. 统计分析

数据分析应用 Prism 6.01 统计学软件进行。其中计数资料以例数并百分比(%)表示,组间对比采用多个独立样本的非参数检验;计量资料以均数 \pm 标准差表示,组间对比采用非配对资料的单因素方差分析(ANOVA),或中位数表示,组间对比采用非参数检验。对于组间有显著性差异的血常规指标,进一步合并疑似组和其他肺炎组病例(即非 NCP 患者)后绘制 ROC 曲线,计算曲线下面积(AUC),利用Youden 指数最大值对应的检测值作为最佳界值(cut-off 值),并计算敏感性和特异性。以 P < 0.05 为有统计学差异。

3. 结果

3.1. 纳入患者一般资料

共纳入 28 例患者, 其中 NCP 组 5 例, 疑似组 11 例, 其他肺炎组 12 例。男女各 14 例, 平均年龄为 47.32 ± 20.70 岁, 其性别、年龄组间对比并无显著性差异。部分患者具有相关流行病学史; 所有患者的 胸部 CT 均有异常表现,表现感染性疾病的特点,其中 NCP 和疑似组均回报为病毒性肺炎表现多考虑;同时大部分患者具有全身、呼吸道或消化道症状。依据医学参考值将其列举为正常或异常,血常规部分指标、NLR、PLR 和 LMR 在组间亦无明显差异; 具体见表 1。

Table 1. Basic characteristics of the included 3 groups 表 1. 三组患者的一般资料

	NCP $(n = 5)$	Suspected $(n = 11)$	Others $(n = 12)$	P value
性别(男/女)	1/4	6/5	7/5	0.33
年龄(岁)	58.40 ± 11.82	38.64 ± 22.47	50.67 ± 19.97	0.16
流行病学史				
疫区旅居史	4	2	0	< 0.01
接触史	0	0	0	NA
聚集性发病	2	2	0	0.89
临床表现				
全身症状	3	7	8	0.96
呼吸道症状	5	11	12	NA
消化道症状	2	2	2	0.53
血常规(正常/异常)				
WBC	2/3	8/3	8/4	0.44
NE%	2/3	7/4	4/8	0.33
LY%	3/2	5/6	3/9	0.35
LY#	3/2	9/2	10/2	0.53
BA#	5/0	11/0	12/0	NA
HGB	4/1	8/3	8/4	0.85
PLT	4/1	8/3	7/5	0.62
PDW	4/1	11/0	9/3	0.21
PCT	4/1	9/2	6/6	0.22
NLR 指数	3.71 ± 2.88	4.53 ± 3.08	5.94 ± 4.94	0.52
PLR 指数	229 ± 246	194 ± 120	292 ± 186	0.41
LMR 指数	2.70 ± 0.675	2.51 ± 1.12	2.97 ± 2.09	0.79

3.2. 血常规分析结果

进一步依据血常规平均数进行分析发现,NCP、疑似组和其他肺炎组在 WBC 计数(4.02 ± 0.53 v.s. 7.40 ± 2.25 v.s. 7.34 ± 2.39)、BA#(median, 0 v.s. 0.010 v.s. 0.025)、PLT 计数(149.80 ± 74.27 v.s. 222.5 ± 63.25 v.s. 312.5 ± 139.4)均值方面出现显著性降低(P < 0.05);在 PCT (0.19 ± 0.08 v.s. 0.24 ± 0.07 v.s. 0.32 ± 0.14)和

汉斯预印本 未经同行评审

HGB (128.20 ± 14.20 v.s. 152.90 ± 23.75 v.s. 133.30 ± 23.32)均值方面出现较为一致的降低趋势,在 PDW (14.50 ± 1.82 v.s. 12.58 ± 1.84 v.s. 12.49 ± 3.25)方面出现上升趋势;但组间差异均无统计学意义(P > 0.05);见图 1。

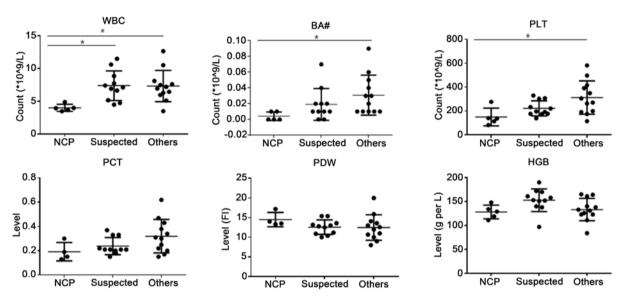


Figure 1. Comparison of parameters in blood routine of the included 3 group **图 1.** 三组血常规中主要结果平均值的对比分析

3.3. 血常规分析结果

使用 ROC 曲线对 WBC、BA#、PLT、PCT、PDW 和 HGB 分析,结果显示: WBC 对应 AUC 为 0.95 (95% CI = 0.87~1.03),BA#对应 AUC 为 0.86 (95% CI = 0.70~1.01),PLT 对应 AUC 为 0.85 (95% CI = 0.64~1.07),PCT 对应 AUC 为 0.80 (95% CI = 0.55~1.05),PDW 对应 AUC 为 0.78(95% CI = 0.60~0.96),HGB 对应 AUC 为 0.73 (95% CI = 0.53~0.92)。ROC 分析提示 WBC (cut-off 值为 5.02 时)、BA# (cut-off 值为 0.015 时)和 PLT (cut-off 值为 1.58 时)对 NCP 具有较好的鉴别诊断价值;见图 2。

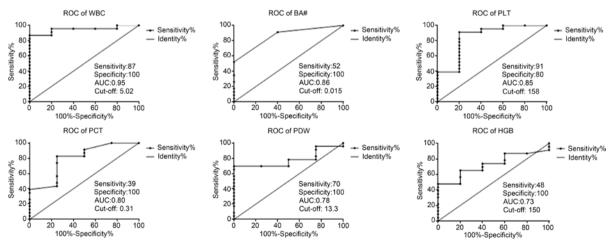


Figure 2. ROC analysis of blood routine for NCP differential diagnosis 图 2. 血常规鉴别诊断 NCP 的 ROC 分析结果

汉斯预印本 未经同行评审

4. 讨论

当前 NCP 疫情的防控形势不断变化,对社会乃至个人仍有重要影响[11] [12]。2019 年 12 月以来,NCP 疑似病例及确诊病例逐日增加,近期每日新增人数才逐渐出现下降趋势。《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》也随着疾病认识的深入和诊疗经验的积累快速更新至第五版。但在临床工作中,发热门诊初筛、确诊,住院病房会诊、排除 NCP 及其疑似病例,对医院就诊流程和疫情期间的紧急管理模式,以及确诊病例的恰当诊疗仍然具有一定挑战。而且,医务人员的分配、医疗资源使用、诊疗器械和医用防护用品的供需在武汉仍需重点关注。而其中最为核心的是诊断 NCP 患者及隐性感染者,切断 NCP 流行的传染源[12]。随着疫情在全国的发展和大规模包含春运、返工时的人流交换,依据流行病学史来判断疑似病例的临床实用性下降性、困难较前增加。

目前确诊病例的"金标准"一直为核酸检测,虽然理论上核酸检测特异度高,但受到采样部位、方法、次数、标本保存和试剂一致性等的影响,存在一定的"假阴性"结果[13]。而且部分医疗机构试剂盒不足,增加了疑似病例传染病病房单间隔离的负担。过度依赖核酸检测结果亦不利于潜在实际病例的早期诊疗。故而在试行第五版(修正版)诊疗方案中,增加了以 CT 特征为主要依据,并同时伴有"① 发热和/或呼吸道症状,② 发病早期白细胞总数正常或减少,或淋巴细胞计数减少"的湖北省内临床诊断病例类型。

其中血常规检验因方便快捷,能提供反映机体生理、病理状态的较为早期的基本信息,常列为疾病初步诊断的首选之一。其不仅能为疾病的诊断提供进一步的线索,某些情况下还能成为疾病诊断的重要依据之一。尤其在基层抑或社区医院中就诊病员量显著增加的情况,血常规结果直观、易读,血液标本采集条件易于实现,有助于缩短接诊时间、减少聚集、降低聚集性发病风险,同时有助于各级医疗机构对疑似病例的初筛。在NCP各版诊疗方案中,血常规中WBC及淋巴细胞计数均是临床表现中含症状和影像学特征在内的必要条件之一。

本文通过回顾性分析 NCP 患者初次就诊的血常规特点,对比了 NCP 组、疑似组合同期其他肺炎组的血常规及相关指数,发现:① 就医学参考值(4~10×10 9/L)而言,NCP 患者和正常人对比,早期可能存在 WBC 正常或减低的情况;② 在大部分病例合并发热的(非正常人群)情况下,WBC 相对于医学参考值的正常和异常比例在三组病例间并无显著性差异;③ 但 NCP 患者较其他 2 组肺炎患者的早期 WBC 显著降低,最佳区分界值为 5.02×10 9/L 时可将其进行区分,需要注意的是,其不同于正常患者的医学参考值。故而,本文作者建议,目前 NCP 诊断中需要明确的一个重要问题在于:不同环境下的防疫工作的初筛的重点是将 NCP 患者同正常人群相区分,还是同其他发热和/或肺炎患者相鉴别?本研究的关注点基于血常规对 NCP、疑似病例和其他肺炎的鉴别价值,限于有限样本,推荐的 WBC 区分值为 5.02×10 9/L,而此结论更为适合于应用在医院环境内,尤其发热门诊、发热病房和会诊患者中。

同时诊疗方案指出 NCP 患者或合并淋巴细胞计数减少,但本研究中仅部分患者出现了淋巴细胞减少。其中 1 例患者初次就诊时淋巴细胞减少(白细胞正常),最终诊断为危重型 NCP,既往合并 2 型糖尿病; 1 例淋巴细胞计数减少(白细胞降低),诊断为危重型 NCP,无明确基础疾病;另外 3 例淋巴细胞计数正常(1 例白细胞正常,2 例白细胞降低),均以普通型就诊,无明确基础疾病。虽然 2 例危重型患者均出现淋巴细胞减少,但总体均值无明显差异,考虑可能与本研究纳入的多为早期普通型有关,同时考虑淋巴细胞减少可能与高龄、NCP 严重程度和合并基础疾病有关。WBC 降低对 NCP 有鉴别诊断价值,联合淋巴细胞减少可能有助于危重型 NCP 的分型诊断和预测不良预后。

此外,本研究发现 BA#、PLT、PCT、PDW 和 HGB 同样具有 NCP 鉴别诊断价值,这与目前部分临床观察结果相一致。尤其 BA#和 PLT 的 AUC 均≥0.85,具有较好的区分度,或可将其与 WBC、淋巴细

汉斯预印本 未经同行评审

胞联合分析,可能有助于降低其他因素干扰,进一步提高血常规的鉴别诊断价值。另外,LMR/NLR/PLR 是肿瘤研究中常用的基于血常规的预后预测指标之一,同时在肺部疾病中亦有预测价值[8] [9]。但本研究 未发现其显著性差异,考虑其主要为预后而非诊断预测指标,本研究中主要采集的为首次就诊时而非动 态的血常规有关。结合既往研究中对于预后的较高预测价值,动态观测 LMR/NLR/PLR 可能有助于危重型 NCP 不良预后的鉴别,以及有助于激素和有创呼吸支持治疗时机的把握,但仍需其他研究进一步结合 预后情况进行论证。

既往有部分学者呼吁将 CT 作为 NCP 诊断的主要依据,目前第五版修正版中湖北省 NCP 临床诊断标准已将其采纳[13] [14]。在确诊病例诊断标准不变的同时,临床表现在疑似病例、临床诊断病例的初筛和确定中越来越重要。近期有学者进一步针对全人群筛查提出了 CT 评分系统,建议 2 分以下无需隔离及特殊治疗;3 分居家隔离并抗炎对症等口服药物治疗,病情进展时需进一步申请核酸检测;4 分及以上医院隔离并依照 NCP 方案治疗,同时需紧急申请核酸检测;但其临床使用实际效果尚未见数据支持。通过血常规初筛需急诊 CT 检查者,并联合 CT 评分,或有助于进一步筛选急需申请核酸检测者,对于优化诊治流程和提高医疗资源使用效率可能有重要意义。

在中医诊断中,将其分为早期、中期、重症期、恢复期四期,对应寒湿郁肺、疫毒闭肺、内闭外脱、肺脾气虚四型,分别可予以汤剂和/或中成药治疗[15]。目前已有多篇文章报道中西医结合治疗可缩短病程,改善患者预后,充分说明中医辩证论治对于 NCP 的分型诊断和治疗具有重要作用。

本文的局限性主要如下: ① 纳入 NCP 病例较少,大部分具有发热和 CT 肺炎表现,考虑由于隐形感染和轻型 NCP 患者的存在[5],这可能导致选择性偏倚; ② 本研究中对照组选取的主要为同期住院或隔离的肺炎患者,不同于医学参考值的全人群,所有应用该结论时应充分考虑筛查对象所代表人群;③ 血常规为机体敏感指标,可受到多种因素影响,尤其 NCP 合并其他感染时。④ 本研究仅为初步研究,对NCP 诊断有一定指导意义,但结论仍需大样本、高质量研究进一步证实。

综上所述,基于有限的临床病例,除 WBC 和 LY 外,临床中 BA#和 PLT 下降同样对 NCP 患者早期 鉴别诊断具有参考价值,但此结论仍需大样本研究进一步证实。

参考文献

[11] 国家卫健委、新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)[J/OL],中国中西医结合杂志, 2020: 1-3, http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2787.R.20200208.1034.002.html, %% %Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019[J]. New England Journal of Medicine, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.%% %Hui D S, I Azhar E, Madani T A, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health—The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China[J]. International Journal of Infectious Diseases, 2020, 91: 264-266, % % Li O, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus - infected pneumonia[J]. New England Journal of Medicine, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316%%%Wei-jie Guan, Zheng-vi Ni, Yu Hu, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China [J], medRxiv, 2020; 20020974, DOI: 10.1101/2020.02.06.20020974, % % 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: 507-513.%%%Jin, Y., Cai, L., Cheng, Z. et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). Military Med Res, 2020, 7: 4. DOI: 10.1186/s40779-020-0233-6.%%%潘颖, 管世鹤, 杨凯, et al. 外周血血小 板/淋巴细胞比值在非小细胞肺癌诊断中的价值 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016(12):1683-1686.%%%叶涛, 杨 银,王凯,等.中性粒细胞/淋巴细胞比率预测慢性阻塞性肺疾病患者并发2型糖尿病的价值:前瞻性队列研究[J]. 南方医科大学学报, 2017(10): 1308-1314.%%%魏丰贤, 倪彬, 蔡润津, 等. 肝硬化门静脉高压患者断流术后血小 板形态及其相关指数的回顾性分析[J]. 第十届全国疑难及重症肝病大会论文汇编, 2019: 176, ID 055.%%%姚璜, 杨盛力,魏守蓉.新形势下应对新型冠状病毒,防控为首[J/OL].医药导报,2020: 1-9. http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1293.R.20200211.2022.005.html,%%%李舍予.黄文治,廖雪莲,等.新型冠状病 毒感染 医院内防控的华西紧急推荐 [J/OL].中国循证医学杂志, 2020: 1-9.

汉斯预印本

未经同行评审

[2020-02-15], http://kns.cnki.net/kcms/detail/51.1656.r.20200204.1640.004.html.%%%钟飞扬,张寒菲,王彬宸,等.新 型 冠 状 病 毒 肺 炎 的 CT 影 像 学 表 现 [J/OL]. 武 汉 大 学 学 报 (医 学 版), 2020: 1-5. https://doi.org/10.14188/j.1671-8852.2020.0061.%%%高璐,张静平.杜永浩,等.输入性新型冠状病毒肺炎的 CT 表现 交 通 大 学 学 学 [J/OL]. 西 安 报 (医 版 2020:), 1-9. http://kns.cnki.net/kcms/detail/61.1399.r.20200213.1259.009.html.%%徐旭,张莹,李新,李晓霞.各地区中医药 预 防 新 型 冠 状 病 毒 (COVID-19) 肺 炎 方 案 分 析 [J/OL]. 中 草 药 , 2020: 1-7. http://kns.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20200214.1506.002.html.