

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.17.042

新型冠状病毒肺炎患者血小板减少的临床意义及影响因素分析*

刘燕¹ 幸奠霞^{1Δ} 黄鸿¹ 邓静¹ 王霞¹ 覃燕华¹ 张一¹
吴小婷¹ 范仕兵² 傅国平³

(1 重庆大学附属三峡医院 / 重庆三峡中心医院老年医学科 重庆 404000;

2 重庆大学附属三峡医院 / 重庆三峡中心医院神经外科 重庆 404000;

3 重庆大学附属三峡医院 / 重庆三峡中心医院呼吸内科 重庆 404000)

摘要 目的:分析新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者临床特征,研究血小板减少在 COVID-19 中的发生率及临床意义,并探讨血小板减少的相关危险因素。**方法:**回顾性分析我院 2020 年 1 月 24 日至 2020 年 3 月 9 日收治的 47 例 COVID-19 患者,发生血小板减少的患者记为实验组(27 例),血小板正常的患者记为对照组(20 例),记录患者一般临床资料及入院后各实验室检测指标,分析血小板减少的临床意义及影响因素。**结果:**入组患者中血小板减少发生率为 57.45%。两组患者中白细胞计数、中性粒细胞比率、白蛋白、肌酐、白细胞介素 6(IL-6)比较差异无统计学意义($P>0.05$),血小板计数、最低血小板计数、D 二聚体最高值、降钙素原、CD4⁺T 淋巴细胞计数、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)比较差异有统计学意义($P<0.05$),实验组患者死亡率、危重症比例、呼吸机使用比例、多器官功能衰竭比例、住院费用较对照组明显增多($P<0.05$)。二元 Logistic 回归分析显示 D 二聚体、CD4⁺T 淋巴细胞计数、TNF- α 是引起血小板减少的影响因素($P<0.05$)。**结论:**COVID-19 患者的血小板减少发生率高,且血小板减少提示患者病情重,预后差,D 二聚体、CD4⁺T 淋巴细胞计数、TNF- α 是引起血小板减少的影响因素。

关键词:新型冠状病毒肺炎;血小板减少;临床意义;影响因素

中图分类号:R373.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)17-3384-04

Analysis of the Clinical Significance and Influencing Factors for Thrombocytopenia with COVID-19*

LIU Yan¹, XING Dian-xia^{1Δ}, HUANG Hong¹, DENG Jing¹, WANG Xia¹, QIN Yan-hua¹, ZHANG Yi¹, WU Xiao-ting¹,
FAN Shi-bing², FU Guo-ping³

(1 Department of Geriatrics, Chongqing Three Gorges Central Hospital, Chongqing, 404000, China;

2 Department of Neurosurgery, Chongqing Three Gorges Central Hospital, Chongqing, 404000, China;

3 Department of Respiratory Medicine, Chongqing Three Gorges Central Hospital, Chongqing, 404000, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the clinical characteristics with novel corona virus disease 2019 (COVID-19), to investigate the incidence and clinical significance of thrombocytopenia with COVID-19 and to explore the related risk factors of thrombocytopenia. **Methods:** A retrospective analysis of 47 patients with COVID-19 who were admitted to our hospital from January 24, 2020 to March 9, 2020. The patients with thrombocytopenia were recorded as the experimental group (27 cases), and patients with normal platelet were recorded as control group (20 cases). The general clinical data and laboratory test indexes after admission were recorded. The clinical significance and influencing factors of thrombocytopenia were analyzed. **Results:** Thrombocytopenia occurred in 57.45% of enrolled patients. There were no significant difference in leukocyte count, neutrophil ratio, albumin, creatinine and interleukin 6 (IL-6) between the two groups ($P>0.05$). The differences in platelet count, lowest platelet count, highest D-dimer, calcitonin, CD4⁺T lymphocyte count, and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were statistically significant ($P<0.05$). The mortality rate, critical illness rate, ventilator use rate, multi-organ failure rate and hospitalization expenses of the experimental group were significantly higher than those of the control group ($P<0.05$). Binary Logistic regression analysis showed that D dimer, CD4⁺T lymphocyte count and TNF- α were influential factors for thrombocytopenia ($P<0.05$). **Conclusion:** The incidence of thrombocytopenia in COVID-19 is high, and thrombocytopenia indicated that the patient are seriously ill, and which has a poor prognosis. D-dimer, CD4⁺T lymphocyte count and TNF- α are the influencing factors for thrombocytopenia.

Key words: Novel corona virus disease 2019; Thrombocytopenia; Clinical significance; Influencing factors

Chinese Library Classification(CLC): R373.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)17-3384-04

* 基金项目:中央高校基本科研业务费资助项目(NO2020CDJYGRH-YJ03)

作者简介:刘燕(1985-),女,硕士,主治医师,研究方向:呼吸系统疾病诊治,E-mail: lyliuyan1985@163.com

Δ 通讯作者:幸奠霞(1982-),女,硕士,副主任医师,研究方向:老年心血管、呼吸系统疾病,E-mail: xialuyan-1982@163.com

(收稿日期:2020-04-08 接受日期:2020-04-30)

前言

2019年12月湖北省武汉市发生首例不明肺炎并迅速蔓延至全国^[1,2],甚至波及美国、意大利、西班牙、德国、日本、韩国等多个国家。经过我国科学家基因测序,发现该病由 β 冠状病毒引起^[3],其基因特征与 SARS-CoV 和 MERS-CoV 有明显区别。世界卫生组织将武汉不明肺炎疫情的新型冠状病毒命名为"2019新型冠状病毒(2019-ncov)"^[4]。根据新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)^[5],将新型冠状病毒肺炎(COVID-19)分为轻型、普通型、重症、危重症。我们发现 COVID-19 临床表现多样,具有咳嗽、乏力、咽痛、呼吸困难等症状,有的仅为咽拭子新型冠状病毒核酸检测阳性,无任何临床不适症状,有的患者病情进展迅速,甚至死亡。学者张彦平报道,截止2月11日统计,全国的粗病死率为2.3%^[6]。实验室检查血常规差异亦很大,不同的血常规表现,呈现不同的临床表现。血小板是血常规中的重要一员,它主要通过粘附、聚集、释放等过程参与生理性止血,同时,血小板在炎症反应中亦发挥重要作用。血小板减少是重症感染患者常见的并发症^[7,8]。针对新型冠状病毒感染患者是否存在血小板减少,是否能帮助临床医生判断病情预后,现对我院收治的47例 COVID-19 患者作回顾性研究,分析血小板减少的相关危险因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院2020年1月24日至2020年3月9日收治的 COVID-19 患者47例为研究对象。纳入标准:COVID-19 诊断及

分型标准符合新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)指南^[9]。血小板减少标准符合《WS/T 405-2012 血细胞分析参考区间》中的有关规定^[10]。排除标准:入住病区不足24小时者,新冠孕妇因行剖宫产术入住重症肺炎病区者。发生血小板减少的患者记为实验组(27例),血小板正常的患者记为对照组(20例)。

1.2 方法

收集所有入组患者性别、年龄、基础疾病等临床资料,记录入院24小时的血常规、住院期间最低血小板计数、白蛋白、D二聚体最高值、降钙素原、白细胞介素6(IL-6)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、CD4⁺T 细胞计数、肌酐等实验室指标,统计患者的死亡率、重症例数、危重症例数、呼吸机使用情况、多器官功能衰竭例数、住院费用以及抗生素使用时间。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 统计软件进行分析,正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,偏态分布计量资料以中位数(四分位数)表示。两组独立样本的计量资料服从正态分布采用 t 检验,偏态分布采用秩和检验;计数资料采用 χ^2 检验;采用二元 Logistic 回归分析血小板减少的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较

患者47例,男性25例,女性22例,年龄31-82岁,平均(61.85 $\pm$ 14.45)岁。其中重症33例,危重症14例。血小板减少患者27例,发生率为57.45%。实验组与对照组在性别、年龄、基础疾病等一般临床资料中比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 实验组与对照组的基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between the experimental group and the control group

Groups	Gender(male/female)	Age(year)	Basic diseases
Experimental group(n=27)	15/12	65.14 $\pm$ 12.45	15
Control group(n=20)	10/10	57.40 $\pm$ 16.03	8
χ^2/t	0.045	1.864	0.451
P	0.832	0.069	0.502

2.2 两组患者实验室指标比较

两组白细胞计数、中性粒细胞比率、淋巴细胞比率、白蛋白、肌酐、IL-6 比较差异无统计学意义($P > 0.05$),血小板计数、最低血小板计数、D二聚体最高值、降钙素原、CD4⁺T 淋巴细胞计数、TNF- α 比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组其他资料比较

实验组患者中出现4例死亡病例,对照组无死亡病例。实验组在病情发展至诊断分型达危重症者有12例,重症患者15例,对照组有2例危重症,重症患者18例。实验组患者死亡率、危重症比例、呼吸机使用比例、多器官功能衰竭比例、住院费用较对照组明显增多($P < 0.05$),见表3。

2.4 血小板减少影响因素的二元 Logistic 回归分析

以是否发生血小板减少为因变量,以上述结论中有统计学差异的指标作为自变量纳入二元 Logistic 回归分析,结果显示:D二聚体、CD4⁺T 淋巴细胞计数、TNF- α 是引起血小板减少

的影响因素($P < 0.05$),见表4。

3 讨论

自2019年,武汉出现第一例新型冠状病毒肺炎以来,陆续全国多地出现感染者。该病主要以咳嗽、乏力、发热、咽痛等为主要表现,年龄大合并基础疾病的患者容易重症化,出现急性呼吸窘迫综合征和多器官衰竭^[10,11]。有学者研究发现,患者从发病至入住ICU仅需10.5天^[12]。因此,早期寻找生物指标,可以辅助临床医生对病情进行判断,早期识别危重症患者,基层医院早期转诊,综合医院早期综合干预,从而降低死亡率。

血常规是临床上简单、易行的检查项目,各层医疗机构均能开展检查。血小板为血常规项目之一,临床上易获得。血小板为血液重要组成部分,主要参与止血功能,但同时可以维持血管壁的完整性,并在体内凝血及炎症反应中发挥重要作用^[13-15]。目前国内有研究报道,血小板减少是重症感染患者的常见并

表 2 实验组与对照组实验室指标比较

Table 2 Comparison of laboratory indicators between the experimental group and the control group

Indicators	Experimental group(n=27)	Control group(n=20)	t/Z	P
White blood cell count(× 10 ⁹ /L)	6.02 ± 2.80	5.71 ± 2.01	0.427	0.671
Neutrophil ratio(%)	80.4(52.10 -96.40)	78.85(59.60- 90.70)	0.303	0.582
Lymphocyte ratio(%)	13.50(2.70 -33.80)	15.20(7.00 -27.10)	0.123	0.726
Lowest platelet count(× 10 ⁹ /L)	95.00(70.00- 115.00)	73.00(149.25 -256.50)	5.810	0.000
Platelet count(× 10 ⁹ /L)	127.00(106.00 -160.00)	217.5(149.75- 290.25)	3.787	0.000
Albumin(g/L)	35.49 ± 4.46	35.97 ± 3.92	0.378	0.707
Creatinine(μmol/L)	69.62 ± 23.37	58.45 ± 23.34	1.622	0.112
Highest D-dimer(μg/mL)	3.90(1.62- 14.44)	1.19(0.64 -2.00)	-3.120	0.002
Procalcitonin(ng/mL)	0.114(0.077 -0.238)	0.074(0.045 -0.107)	-2.152	0.031
CD4 ⁺ T lymphocyte count(n/uL)	233.77 ± 135.22	333.70 ± 174.53	-2.213	0.032
TNF-α(pg/mL)	2.41(1.41 -4.00)	5.20(1.90 -7.65)	2.679	0.007
IL-6(pg/mL)	17.35(4.55- 63.98)	16.14(8.51- 45.04)	0.075	0.940

表 3 两组患者其他资料比较

Table 3 Comparison of other data between the two groups

Other data	Experimental group(n=27)	Control group(n=20)	Z/t /x ²	P
Mortality n(%)	4(14.81)	0(0.00)	21.043	0.000
Severe case n(%)	15(55.56)	18(90.00)	0.833	0.361
Critical illness n(%)	12(44.44)	2(10.00)	8.471	0.000
Ventilator use n(%)	14(51.85)	3(15.00)	5.062	0.024
Multi-organ failure n(%)	13(48.15)	3(15.00)	5.882	0.015
Hospitalization expenses(ten thousand yuan)	6.79(3.89 -9.34)	3.46(2.60 -7.31)	5.915	0.014
Duration of antibiotic use(day)	13.07 ± 7.52	10.80 ± 6.10	1.106	0.275

表 4 血小板减少影响因素的二元 Logistic 回归分析

Table 4 Binary Logistic regression analysis of influencing factors of thrombocytopenia

Variable	B	Standard error	Wald	P	OR	95% confidence interval	
						Lower limit	Upper limit
D-dimer	0.217	0.114	3.641	0.048	1.243	0.994	1.544
CD4 ⁺ T lymphocyte count	-0.007	0.003	4.927	0.026	0.993	0.986	0.999
TNF-α	-0.883	0.290	9.257	0.002	0.413	0.234	0.730

发症之一^[16,17]。血小板减少是脓毒症患者死亡的独立预测因素^[18,19]。Van der Linden T 等研究发现 ICU 患者中血小板减少发生率可达 44%，甚至高达 66%^[20]。本研究发现，在 COVID-19 重症患者中，血小板减少发生率为 57.45%，与 Van der Linden T 报道基本一致，但本研究发现，新型冠状病毒感染初期血小板减少发生率并非如此，而是随着病情进展，血小板减少发生率增加。Mo Yang 等报道 SARS 冠状病毒感染亦可引起血小板减少，约 20%-45%^[21]。由此可见，新型冠状病毒(2019-ncov)与非典型肺炎(SARS)冠状病毒类似，可能引起感染患者危重化，出现脓毒症，甚至导致死亡。

既往的研究及临床工作发现感染患者出现血小板减少，多提示病情复杂与危重。重症患者出现血小板减少的出血事件及输血量显著增加，甚至死亡风险明显增高^[22-24]。谢东等人的研究

发现败血症常伴有血小板减少^[25]。既往有学者认为细菌感染、病毒感染容易引起血小板减少，尤其革兰阴性菌感染^[26]。本研究发现实验组血小板计数、最低血小板计数、D 二聚体最高值、降钙素原、CD4⁺T 淋巴细胞计数、TNF-α 与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)，提示血小板减少患者更可能在冠状病毒感染基础上合并细菌感染，且本研究亦发现血小板减少患者的抗生素平均使用天数长于对照组但是没有统计学差异。此外，本研究还发现实验组危重症患者较对照组明显增多，且出现 4 例死亡病例，呼吸机的使用比例、住院费用以及发生多器官功能衰竭发生率亦明显升高($P < 0.05$)。由此，本研究推测 COVID-19 出现血小板减少提示病情重，预后差。

血小板主要由骨髓巨核细胞成熟分化而来，外周血的血小板主要分布于外周血液、脾脏和肝脏。国外的学者发现大鼠的

肺脏在血小板的起源、巨核细胞脱落及释放中起到重要作用^[27]。COVID-19 患者主要以上呼吸道感染或肺部感染为主要临床表现,胸部 CT 提示肺部磨玻璃影,危重症患者常常提示多发磨玻璃影。这提示 COVID-19 患者可能因肺部的严重损伤,导致血小板减少,但具体机制尚不明确。Raza A 等研究发现在间日疟相关的血小板减少症中,TNF- α 随着血小板减少程度增加而增加^[28]。Mokhtar GM 等学者发现血小板减低可促进 IL-6、TNF- α 等炎症介质释放^[29],但本研究发现 IL-6 水平在两组患者中并无显著差异,可能与样本数量有限有关,或需进一步动态分析 IL-6 的变化。本研究 Logistic 回归分析显示 TNF- α 是引起血小板减少的影响因素 ($P<0.05$),提示 TNF- α 参与了 COVID-19 患者血小板的减少。既往的研究发现 SARS 与中东呼吸综合征 (MERS) 均伴有淋巴细胞减少,本研究发现 COVID-19 患者中普遍存在着淋巴细胞下降,血小板减少患者中下降更明显。ZhaoY 等研究发现 CD4⁺T 淋巴细胞群紊乱会引起免疫紊乱导致血小板减少^[30],本研究亦发现 Logistic 回归分析显示 CD4⁺T 淋巴细胞是引起血小板减少的影响因素 ($P<0.05$)。D 二聚体在机体参与了微循环障碍、弥散性血管内凝血、深静脉血栓形成等病理过程,亦是临床上容易获得的实验指标。既往研究发现 D 二聚体水平与血小板计数呈负相关,本研究亦发现 D 二聚体为血小板减少的影响因素 ($P<0.05$)。

综上所述,COVID-19 血小板减少发生率高,D 二聚体、CD4⁺T 淋巴细胞计数、TNF- α 是引起血小板减少的影响因素,在救治 COVID-19 重症及危重症患者时,要重视血小板减少,积极寻找血小板减少的因素,早期干预,改善患者预后。本研究为回顾性研究,样本量较少,且为单中心研究,故研究结果存在一定程度的偏倚,若进行大样本、多中心研究,则更具有临床价值。

参考文献(References)

- [1] Rubin EJ, Baden LR, Morrissey S, et al. Medical journals and the 2019-nCoV outbreak[J]. N Engl J Med, 2020, 27, 382(9): 866
- [2] The Lancet. Emerging understandings of 2019-nCoV[J]. Lancet, 2020, 395(10221): 311
- [3] Lu H. Drug treatment options for the 2019-new Coronavirus (2019-nCoV)[J]. Biosci Trends, 2020, 14(1): 69-71
- [4] Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novel Coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR [J]. Euro Surveillance, 2020, 25(3): 2000045
- [5] 国家卫生健康委员会国家中医药管理局. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[J]. 江苏中医药, 2020, 52(4): 1-6
- [6] 张彦平. 新型冠状病毒肺炎流行病学特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(2): 145-151
- [7] Zarychanski R, Houston DS. Assessing thrombocytopenia in the intensive care unit: the past, present, and future [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2017, 2017(1): 660-666
- [8] Knöbl P. Thrombopenie auf der Intensivstation: Diagnose, Differenzialdiagnose und Therapie[J]. Med Klin Intensivmed Notfmed, 2016, 111(5): 425-433
- [9] 王宏, 叶琴, 陆琳, 等. WS/T 405-2012 血细胞分析参考区间[J]. 中华检验医学杂志, 2015, 38(1): 62-63
- [10] 孟锐, 王昱, 郁水华, 等. 胸腺素 α -1 联合小剂量醋酸泼尼松对高龄重症患者呼吸机肺炎临床疗效及免疫功能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(11): 2087-2089, 2067
- [11] Song F, Shi N, Shan F, et al. Emerging 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia[J]. Radiology, 2020, 295(1): 210-217
- [12] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. Lancet (London, England), 2020, 395(1223): 497-506
- [13] Greinacher A, Selleng S. How I evaluate and treat thrombocytopenia in the intensive care unit patient[J]. Blood, 2016, 128(26): 3032-3042
- [14] Kim HS, Lee E, Cho YJ, et al. Linezolid-induced thrombocytopenia increases mortality risk in intensive care unit patients, a 10 year retrospective study[J]. J Clin Pharm Ther, 2019, 44(1): 84-89
- [15] Cremer M, Sallmon H, Kling PJ, et al. Thrombocytopenia and platelet transfusion in the neonate [J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2016, 21(1): 10-18
- [16] 夏小梅, 朱云波, 杨早香, 等. 重症感染患者与血小板减少相关性探讨[J]. 中国社区医师, 2018, 34(26): 135-136
- [17] Boyce K, Brar H, Stabler SN. Piperacillin/tazobactam-induced immune-mediated thrombocytopenia in the intensive care unit[J]. J Clin Pharm Ther, 2016, 41(6): 730-732
- [18] 张怡, 宗媛, 武敏, 等. 脓毒症患者血常规动态变化及预后相关性分析[J]. 重庆医学, 2018, 12(35): 4548-4550
- [19] Ree IMC, Fustolo-Gunnink SF, Bekker V, et al. Thrombocytopenia in neonatal sepsis: Incidence, severity and risk factors [J]. PLoS One, 2017, 12(10): e0185581
- [20] Van der Linden T, Souweine B, Dupic L, et al. Management of thrombocytopenia in the ICU (pregnancy excluded)[J]. Ann Intensive Care, 2012, 2(1): 42
- [21] Yang M, Hon KL, Li K, et al. The Effect of SARS Coronavirus on Blood System: Its Clinical Findings and the Pathophysiologic Hypothesis[J]. Journal of Experimental Hematology, 2003, 11(3): 217-221
- [22] Aluru N, Samavedam S. Thrombocytopenia in Intensive Care Unit[J]. Indian J Crit Care Med, 2019, 23(Suppl 3): S185-S188
- [23] Ostadi Z, Shadvar K, Sanaie S, et al. Thrombocytopenia in the intensive care unit[J]. Pak J Med Sci, 2019, 35(1): 282-287
- [24] Lauzier F, Arnold DM, R abbat C, et al. Risk factors and impact of major bleeding in critically ill patients receiving heparin thromboprophylaxis[J]. Intensive Care Med, 2013, 39(12): 2135-2143
- [25] 谢东, 王松, 罗永靖, 等. 非放化疗血小板减少症 224 例临床分析[J]. 西南国防医药, 2013, 23(4): 412-413
- [26] 陈涛. 重症感染合并血小板减少症的影响因素及其相关性分析[J]. 重庆医学, 2016, 45(1): 51-55
- [27] Lefrangais E, OrtizMufioz G, Caudrillier A, et al. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors[J]. Nature, 2017, 544(7648): 105-109
- [28] Raza A, Khan MS, Ghanchi NK, et al. Tumour necrosis factor, interleukin-6 and interleukin-10 are possibly involved in Plasmodium vivax-associated thrombocytopenia in southern Pakistani population [J]. Malar J, 2014, 13(3): 323
- [29] Mokhtar GM, El-Beblawy NM, Adly AA, et al. Cytokine gene polymorphism [tumor necrosis factor- α (-308), IL-10 (-1082), IL-6 (-174), IL-17F, 1RaVNTR] in pediatric patients with primary immune thrombocytopenia and response to different treatment modalities[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2016, 27(3): 313-323
- [30] Zhao Y, Han P, Liu L, et al. Indirubin modulates CD4⁺T-cell homeostasis via PDI/PTEN/AKT signalling pathway in immune thrombocytopenia[J]. J Cell Mol Med, 2014, 23(3): 1885-1898