

新型冠状病毒肺炎严重程度与免疫指标相关性的 Meta 分析

马立花, 程宇琪, 王湘宇, 杨一帆, 廖莉, 徐健
(昆明医科大学第一附属医院风湿免疫科, 云南昆明 650032)

[摘要] **目的** 分析一系列免疫指标与新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 疾病严重程度之间是否存在强相关性。**方法** 在 EMBASE, PUBMED, Web of Science 等数据库上全面检索相关文献。加权均数差 (WMD)、比值比 (OR) 及其 95% 可信区间 (CI) 作为合并效应值。**结果** 共纳入 36 篇文献, 包含 6 359 例 COVID-19 患者。病情严重组外周血淋巴细胞计数[WMD= $-0.37 \times 10^9/L$, 95%CI ($-0.42 \times 10^9/L$, $-0.31 \times 10^9/L$), $P < 0.001$]、CD4⁺T 细胞计数[WMD= $-215.33 \times 10^6/L$, 95%CI ($-301.80 \times 10^6/L$, $-128.86 \times 10^6/L$), $P < 0.001$]、CD8⁺T 细胞计数[WMD= $-118.89 \times 10^6/L$, 95%CI ($-177.17 \times 10^6/L$, $-60.61 \times 10^6/L$), $P < 0.001$]显著低于轻症组。嗜酸性粒细胞计数在两组间的差异无统计学意义 ($P = 0.07$)。外周血淋巴细胞计数降低为重型 COVID-19 的危险因素[OR=3.67, 95%CI (2.30, 5.88), $P < 0.001$]。病情严重组外周血 C-反应蛋白[WMD=48.56 mg/L, 95%CI (37.63 mg/L, 59.49 mg/L), $P < 0.001$]、白介素-6[WMD=13.80 pg/mL, 95%CI (7.61 pg/mL, 20.00 pg/mL), $P < 0.001$]、白介素-10[WMD=2.12 pg/mL, 95%CI (1.96 pg/mL, 2.27 pg/mL), $P < 0.001$]显著高于轻症组。**结论** 外周血淋巴细胞计数、CD4⁺、CD8⁺T 细胞计数、C-反应蛋白、白介素-6、白介素-10 水平与 COVID-19 疾病严重程度相关。

[关键词] 新型冠状病毒肺炎; 免疫指标; 疾病严重程度; Meta 分析

[中图分类号] R563.19 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2021) 1B-0015-08

Correlation between Immunity-related Indicators and the Severity of Covid-19: A Meta-analysis

MA Li-hua, CHENG Yu-qi, WANG Xiang-yu, YANG Yi-fan, LIAO Li, XU Jian
(Dept. of Rheumatology, The 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032, China)

[Abstract] **Objective** To analyze whether there is a strong association between a range of immune indicators and severity of COVID-19. **Methods** Literatures were searched comprehensively in Embase, PubMed, Web of Science and other databases. Weighted mean difference (WMD), odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) were used as the combined effect value. **Results** A total of 36 studies were included, including 6,359 patients with COVID-19. Peripheral blood lymphocyte, CD4⁺ and CD8⁺ cell counts in severe group were significantly lower than that of the mild group (WMD= $-0.37 \times 10^9/L$, 95%CI: -0.42 to $-0.31 \times 10^9/L$, $P < 0.001$; WMD= $-215.33 \times 10^6/L$, 95%CI: -301.80 to $-128.86 \times 10^6/L$, $P < 0.001$; WMD= $-118.89 \times 10^6/L$, 95%CI: -177.17 to $-60.61 \times 10^6/L$, $P < 0.001$; respectively), while there was no significant difference in eosinophil count between the two groups ($P = 0.07$). A lowered lymphocyte count was determined to be a risk factor for severe COVID-19 (OR=3.67, 95%CI: 2.30 to 5.88, $P < 0.001$). The C-reactive protein (CRP), Interleukin-6 (IL-6) and Interleukin-10 (IL-10) levels in the patients in severe group were significantly higher than that of mild group (WMD=48.56 mg/L, 95%CI: 37.63 to 59.49 mg/L, $P < 0.001$; WMD=13.80 pg/mL, 95%CI: 7.61 to

[收稿日期] 2020-12-13

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (81460256; 81760296)

[作者简介] 马立花 (1996~), 女, 云南昭通人, 在读硕士研究生, 主要从事免疫学方面的研究工作。

[通信作者] 徐健, E-mail: casxujian@163.com

20.00 pg/mL, $P < 0.001$; WMD=2.12 pg/mL, 95% CI: 1.96 to 2.27 pg/mL, $P < 0.001$; respectively) .

Conclusion Peripheral blood lymphocyte count, CD4⁺, CD8⁺T cell count, C-reactive protein, interleukin-6, and interleukin-10 levels were associated with COVID-19 severity.

[**Key words**] COVID-19; Immunity-related indicator; Disease severity; Meta-analysis

新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 是由新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 所致的传染病, 目前仍在流行。尽管 COVID-19 的发病机制尚未完全阐明, 但已知 SARS-CoV-2 通过血管紧张素转换酶 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) 进入人体细胞, 如免疫细胞^[1]。机体免疫系统被 SARS-CoV-2 攻击后, 通常会导致淋巴细胞下降, 肺功能受损和呼吸衰竭^[1]。重型 COVID-19 患者极有可能发生各种致命并发症, 如急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS), 败血性休克, 代谢性酸中毒和凝血功能障碍^[2]。因此, 特别关注重型 COVID-19 患者, 对于控制疾病进展和降低死亡率很重要。

外周血淋巴细胞计数与 COVID-19 严重度之间的相关性仍在争论中。一些研究表明外周血淋巴细胞计数降低与疾病的较差预后有关^[3-4], 而另一些研究发现该指标不足以预测疾病的预后^[5-6]。此外, Qin 等^[7]报道了重度和非重度组之间的嗜酸性粒细胞计数差异具有统计学意义 ($P < 0.001$)。但这种阳性结果与其他研究的结果不一致^[8-9]。一些研究分析 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 在预测 COVID-19 疾病严重程度中的作用, 例如 Liu 等^[10]指出在大多数 COVID-19 患者中随着病情的进展 CRP 水平逐渐升高, 该结论与其他研究的结果不一致^[11-12]。另外, 细胞因子风暴综合征可能与 COVID-19 患者的疾病严重程度有关^[13]。据报道^[14], 重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 组 COVID-19 患者的血浆白细胞介素-10 (IL-10) 水平高于非 ICU 组, 但是两组的白细胞介素-6 (IL-6) 水平没有显著差异 ($P = 0.13$)。然而, 最近的一些研究表明重症 COVID-19 患者的 IL-6 水平明显高于轻症患者^[7]。

总体而言, 现有的研究对上述免疫相关指标与 COVID-19 疾病严重性之间相关性的结论存在不一致之处。本研究进行了一项 Meta 分析, 旨在分析一系列免疫相关指标, 包括外周血淋巴细胞计数、CD4⁺ 和 CD8⁺T 淋巴细胞计数、嗜酸性粒细胞计数、CRP、IL-6 和 IL-10 水平, 与 COVID-19 疾病严重程度之间的相关性, 以便能更好地监测疾病并评估其恶化的风险。

1 资料与方法

1.1 Meta 注册

进行的 Meta 分析是根据 Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 声明^[15]完成的, 并在 International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) 平台完成了注册, 注册号为 CRD42020179641。

1.2 文献检索策略

在 EMBASE、PUBMED、Web of Science、Cochrane Library、中国知网、中国生物医学文献数据库、万方医学网、维普等数据库上面检索相关文献。检索与 COVID-19 疾病严重程度相关的免疫相关指标, 检索日期为 2020 年 3 月 27 日之前。以“COVID-19”, “Lymphocyte Subsets”, “Cytokine”等作为主题词与自由词如“2019-nCoV infection”, “SARS-CoV-2 infection”等相结合进行检索。此外, 为了查找在上述数据库的检索中未查找到的其他可能符合标准的文献, 须查阅所有纳入的文献中引用的参考文献。

1.3 纳入和排除标准

选择满足以下纳入标准的文章: (1) 将 COVID-19 患者分为不同的组, 以反映其病情的严重性; (2) 比较病情严重组和非严重组患者的实验室指标, 指标包括外周血淋巴细胞计数和 / 或淋巴细胞计数下降率和 / 或 CD4⁺ 和 / 或 CD8⁺T 淋巴细胞计数和 / 或嗜酸性粒细胞计数和 / 或 CRP 和 / 或 IL-6 和 / 或 IL-10 水平; (3) 提供与上述实验室指标相关的数据。同时, 排除符合以下标准的文章: (1) 数据不完整; (2) 重复发表; (3) 病例报告、综述或动物研究; (4) 研究对象仅限于家族性病例。

1.4 方法学质量评价

两名研究人员独立地根据 Newcastle-Ottawa Scale (NOS) 进行文献质量评价。该量表由八条项目组成, 满分为 9 分, 若得分在 6 分及以上, 则可认为研究质量高^[16]。

1.5 数据提取与转换

两名研究人员从纳入的文献中提取数据, 并彼此独立地填写到设计好的数据提取表中, 之后再仔细检查两个表格的内容, 找出不一致之处。任何不一致之处都需得到进一步的讨论和解决。提取的数据主要包括第一作者, 发表年份, 病例总数, 重症患者的比例, 外周血淋巴细胞计数下降率, 以及淋巴细胞计数、CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞计数, 嗜酸性粒细胞计数, CRP, IL-6 和 IL-10 水平的均数 ($\bar{x}$) 和标准差 (s) 或中位数 (M) 和四分位数间距 (IQR)。此后, 如果数据满足转换条件, 则将 M 和 IQR 转换为 $\bar{x}$ 和 s ^[17]。

1.6 统计学处理

使用统计分析软件 STATA SE (12.0 版) 进行 Meta 分析, 选择比值比 (odds ratio, OR) 及其 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 描述严重组和非严重组 COVID-19 患者淋巴细胞计数降低的概率之比。对于其他实验室指标, 由于它们是连续性变量, 且在所纳入的研究中使用的单位相同, 因此选择加权均数差 (weighted mean difference, WMD) 及其 95% CI 描述严重组和非严重组 COVID-19 患者之间这些指标的差异。使用 Cochran Q 检验和 I^2 统计量对纳入研究间的异质性进行分析^[18]。 P 值等于或大于 0.1, 则可认为纳入研究间尚无异质性存在。当 I^2 值大于等于 50% 时, 应用随机效应模型进行统计分析, 反之, 采用固定效应模型。对于合并效应值, $P < 0.05$ 为具有统计学意义。

1.7 评价异质性, 敏感性检验和发表偏倚

因所纳入的文献采用了不完全相同的标准将 COVID-19 患者分为严重组和非严重组, 所以笔者根据不同的标准进行亚组分析, 并使用样本量和严重组患者所占的比例进行 Meta 回归分析, 以查找在 Meta 分析中观察到的各研究间异质性的来源。对于 Meta 回归分析, $P < 0.05$ 则被认为具有统计学意义。此外, 通过逐个剔除每个研究后再合并剩余的研究, 进行敏感性分析, 以此评估单个研究对合并效应值 WMD 和 OR 的影响。最后, 采用漏斗图并借助 Egger 检验获得的 P 值判断各研究间有无发表偏倚^[19]。当 $P < 0.10$ 为具有统计学意义。

究, 其中 226 篇是重复研究, 因此被排除在外。阅读剩余文献的标题和摘要后, 排除 330 篇文章, 其中包括 48 篇综述, 19 篇病例报告, 219 篇无关研究及 44 篇未将 COVID-19 患者进行病情严重程度分组。阅读全文后, 由于数据不符合纳入标准, 排除 5 篇文献。最终, 本项 Meta 分析一共纳入 36 项研究^[3-12, 14, 20-44]。文献筛选结果见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征及方法学质量评价结果

纳入研究的基本特征及方法学质量评价结果详见表 1。纳入的 36 项研究包含 COVID-19 患者 6 359 例, 其中病情严重患者 1 568 例。其中 25 项研究根据国家卫生健康委员会颁布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》(从第三版到第七版) 将 COVID-19 患者进行病情严重程度分组^[4-11, 23, 27, 29-35, 37-44]。3 项研究根据 ICU 住院与否将患者进行分组^[12, 14, 21]。根据死亡或存活进行分组的研究有 5 项^[22, 24-26, 36]。1 项基于是否需要机械通气^[20], 1 项基于血氧饱和度^[28], 另外 1 项是根据美国胸科学会关于社区获得性肺炎的指南^[3, 45]进行病情严重程度分组。9 项研究将淋巴细胞计数降低定义为低于正常范围的下限 ($1.1 \times 10^9/L$)^[4, 6, 8, 23, 27, 28, 32, 37, 38]。4 项研究将其定义为低于 $1.0 \times 10^9/L$ ^[14, 31, 39, 40], 1 项研究将其定义为低于 $0.8 \times 10^9/L$ ^[22], 其余研究将其描述为淋巴细胞减少症^[10]。37 项研究的 NOS 得分在 7 到 9 分之间 (表 1), 表明其方法学质量高。

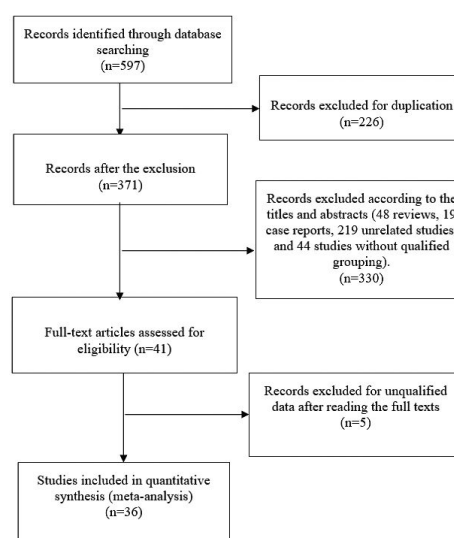


图 1 文献筛选结果图

2 结果

2.1 文献检索结果

全面的电子和手动检索共查找到 597 篇相关研

表 1 纳入研究的基本特征及方法学质量评价结果

研究	年份	国家	<i>n</i>	年龄（岁）	男性[<i>n</i> (%)]	重症患者[<i>n</i> (%)]	文献质量 a
Jin-jin Z ^[8]	2020	China	138	57 (25–87)*	71 (50.7)	56 (40.58)	8
Bo Diao ^[21]	2020	China	499	NA	NA	20 (4.00)	9
Barnaby ^[20]	2020	Singapore	18	47 (31–73)*	9 (50)	6 (33.33)	7
Chaolin H ^[14]	2020	China	41	49 (41–58)	30 (73)	13 (31.71)	9
Chuan Q ^[7]	2020	China	452	58 (47–67)	235 (52.0)	286 (63.27)	7
Dawei W ^[12]	2020	China	138	56 (42–68)	75 (54.3)	36 (26.09)	8
Fei Zhou ^[22]	2020	China	191	56 (46–67)	119 (62)	54 (28.27)	7
GuoQing ^[9]	2020	China	91	50 (36.5–57)	37 (40.66)	9 (9.89)	8
Jing Liu ^[10]	2020	China	40	48.7 ± 13.9	15 (37.5)	13 (32.50)	8
Jingyuan ^[11]	2020	China	61	40 (1–86)*	31 (50.8)	17 (27.87)	7
Kunhua Li ^[23]	2020	China	83	45.5 ± 12.3	44 (53.0)	25 (30.12)	7
Qiurong ^[24]	2020	China	150	NA	102 (68)	68 (45.33)	7
Rong Qu ^[5]	2020	China	30	50.5 (36–65)*	16 (53)	3 (10.00)	8
Suxin I ^[4]	2020	China	135	47 (36–55)	72 (53.3)	40 (29.63)	7
W. Guan ^[3]	2020	China	1099	47 (35–58)	637 (58.1)	173 (15.74)	9
Xiaobo ^[25]	2020	China	52	59.7 ± 13.3	35 (67)	32 (61.54)	8
Yan Deng ^[26]	2020	China	225	NA	124 (55.11)	109 (48.44)	8
Yu Huan ^[27]	2020	China	50	NA	29 (58)	13 (26.00)	7
Zhongliang ^[28]	2020	China	69	42 (35–62)	32 (46)	14 (20.29)	8
Chen Lei ^[33]	2020	China	29	56 (26–79)*	21 (72)	14 (48.28)	8
Liu Min ^[34]	2020	China	30	35 ± 8	10 (33.3)	4 (13.33)	7
宾雁飞 ^[35]	2020	China	54	54.2 ± 17.1	30 (55.6)	9 (16.67)	7
昌仲勇 ^[36]	2020	China	150	55.27 ± 6.33	80 (53.3)	20 (13.30)	7
陈文 ^[37]	2020	China	91	41.59 ± 15.53	43 (47.25)	21 (23.08)	8
程克斌 ^[6]	2020	China	463	51 (43–60)	244 (52.7)	181 (39.09)	7
戴志辉 ^[38]	2020	China	799	44.73 ± 16	NA	75 (9.39)	7
钟少华 ^[41]	2020	China	62	51.8 ± 13.5	40 (64.5)	11 (17.74)	7
赵灿灿 ^[32]	2020	China	189	46.5 ± 16.6	91 (48.1)	36 (19.05)	8
袁婧 ^[31]	2020	China	223	46.5 ± 16.1	105 (47.1)	31 (13.90)	8
熊娟 ^[44]	2020	China	89	53 ± 16.9	41 (46.1)	31 (34.83)	7
肖开虎 ^[40]	2020	China	143	45.13 ± 1.04	73 (51.05)	36 (25.17)	8
向天新 ^[43]	2020	China	49	42.9 (18–78)*	33 (67.3)	9 (18.37)	8
卢子龙 ^[42]	2002	China	101	47.9 ± 18.1	34 (33.67)	34 (33.66)	8
李美瑜 ^[30]	2020	China	66	NA	29 (43.9)	13 (19.70)	8
李丹 ^[39]	2020	China	80	47.8 ± 19.5	40 (50)	17 (21.25)	7
侯可可 ^[29]	2020	China	56	48 ± 13.5	29 (51.8)	18 (32.14)	7

a: Newcastle Ottawa 量表；NA：无法获得；*：中位数（全距）；年龄表示为中位数（四分位间距）或者均数 ± 标准差或者中位数（全距）。

2.3 淋巴细胞计数的 Meta 分析结果

在 36 项纳入的研究中有 28 项研究（共包含 4 352 例患者）比较了病情严重组和非严重组之间外周血淋巴细胞计数的差异。因为各研究间的异质性很高（I²=75.2%；*P* < 0.001），故选择随机效应

模型进行合并分析。Meta 分析结果显示严重组的淋巴细胞计数明显低于非严重组（WMD=−0.37 × 10⁹/L，95%CI：（−0.42 × 10⁹/L，−0.31 × 10⁹/L），*P* < 0.001）（图 2A）。敏感性检验表明该合并结果稳定可靠（图 2C）。漏斗图(图 2B) 和 Egger 检验未

发现任何发表偏倚 ($t=-1.25$, $P=0.22$)。根据不同的分组标准, 将纳入的研究分为四个亚组 (中国指南组, ICU 组, 死亡与幸存组和其他组) 进行亚组分析。亚组分析结果显示非幸存者的淋巴细胞计数显著低于幸存者 ($WMD=-0.404 \times 10^9/L$, 95% CI: $(-0.57 \times 10^9/L, -0.239 \times 10^9/L, P < 0.001)$)。但

是, ICU 患者和非 ICU 患者之间的淋巴细胞计数, 差异无统计学意义 ($WMD=-0.287 \times 10^9/L$, 95% CI: $(-0.575 \times 10^9/L, 0.001 \times 10^9/L)$, $P=0.051$)。使用总样本量和重症患者所占比例进行的 Meta 回归分析的结果无统计学意义 (分别为 $P=0.20$, $P=0.06$)。

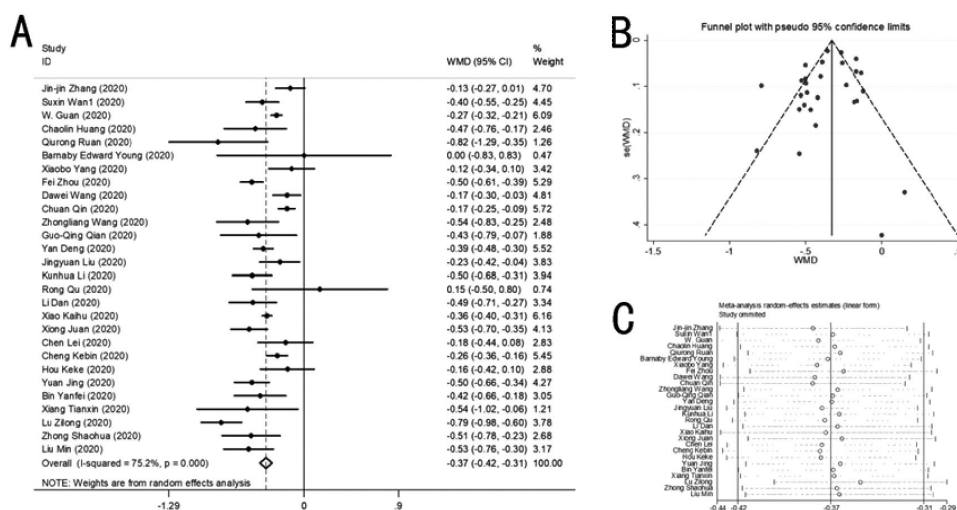


图 2 淋巴细胞计数的 Meta 分析结果
A:数据合并结果; B:漏斗图; C:敏感性分析。

2.4 淋巴细胞计数降低的 Meta 分析结果

将比较了病情严重组和非严重组之间外周血淋巴细胞计数降低的发生率的 15 项研究进行 Meta 分析。结果表明淋巴细胞计数降低为重型 COVID-19 的危险因素 [$OR=3.67$, 95% CI

(2.30, 5.88), $P < 0.001$] (图 3)。敏感性分析结果表明该合并结果稳定, 但漏斗图和 Egger 检验提示存在发表偏倚 ($t=2.89$, $P=0.01$)。Meta 回归分析的结果表明样本量可能是研究间异质性的来源 ($P=0.03$)。

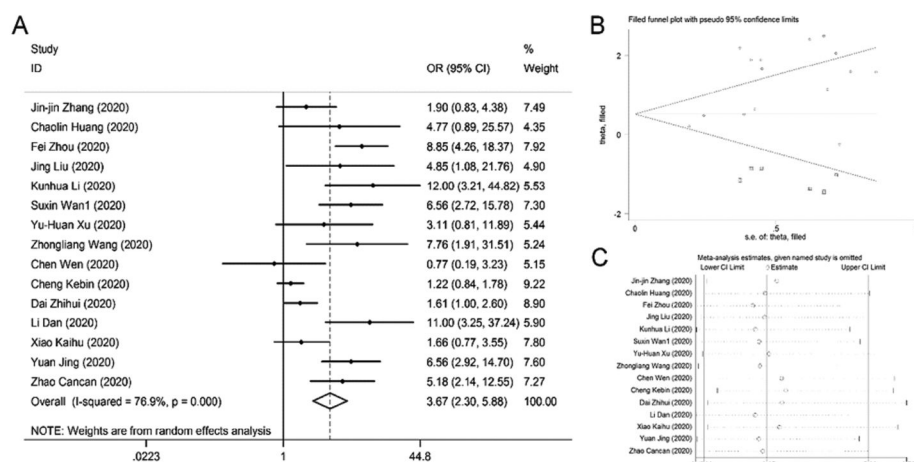


图 3 淋巴细胞计数降低的 Meta 分析结果
A:数据合并结果; B: 漏斗图; C: 敏感性分析。

2.5 嗜酸性粒细胞, CD4⁺ 和 CD8⁺T 淋巴细胞计数的 Meta 分析结果

结果发现与非严重组相比, 严重组 COVID-19 患者的外周血 CD4⁺ 和 CD8⁺T 淋巴细胞计数明显降低 (分别为: $WMD = -215.33 \times 10^6/L$, 95% CI: $(-301.80 \times 10^6/L, -128.86 \times 10^6/L)$, $P < 0.001$; $WMD = -118.89 \times 10^6/L$, 95% CI: $(-177.17 \times 10^6/L, -60.61 \times 10^6/L)$, $P < 0.001$) (图4)。当剔除卢子龙等的研究时, 笔者发现在 CD4⁺T 细胞计数的 Meta 分析中, 研究间的异质性消失 ($I^2 = 0$; $P = 0.51$)。至于嗜酸性粒细胞计数, 本研究结果表明两组之间的差异无统计学意义 ($WMD = -0.011 \times 10^9/L$, 95% CI: $(-0.023 \times 10^9/L, -0.001 \times 10^9/L)$, $P = 0.07$)。然而,

如果剔除 Guoqing 等人的研究, 则结果相反 ($WMD = -0.006 \times 10^9/L$, 95% CI: $(-0.011 \times 10^9/L, -0.001 \times 10^9/L)$, $P = 0.03$)。

2.6 CRP, IL-6 和 IL-10 水平的 Meta 分析结果

本研究结果表明严重组患者的 CRP ($WMD = 48.56 \text{ mg/L}$, 95% CI: $(37.63 \text{ mg/L}, 59.49 \text{ mg/L})$, $P < 0.001$), IL-6 ($WMD = 13.80 \text{ pg/mL}$, 95% CI: $(7.61 \text{ pg/mL}, 20.00 \text{ pg/mL})$, $P < 0.001$) 和 IL-10 水平 ($WMD = 2.12 \text{ pg/mL}$, 95% CI: $(1.96 \text{ pg/mL}, 2.27 \text{ pg/mL})$, $P < 0.001$) 显著高于非严重组 (图 4)。敏感性分析结果表明这三项 Meta 分析的结果是可靠的。

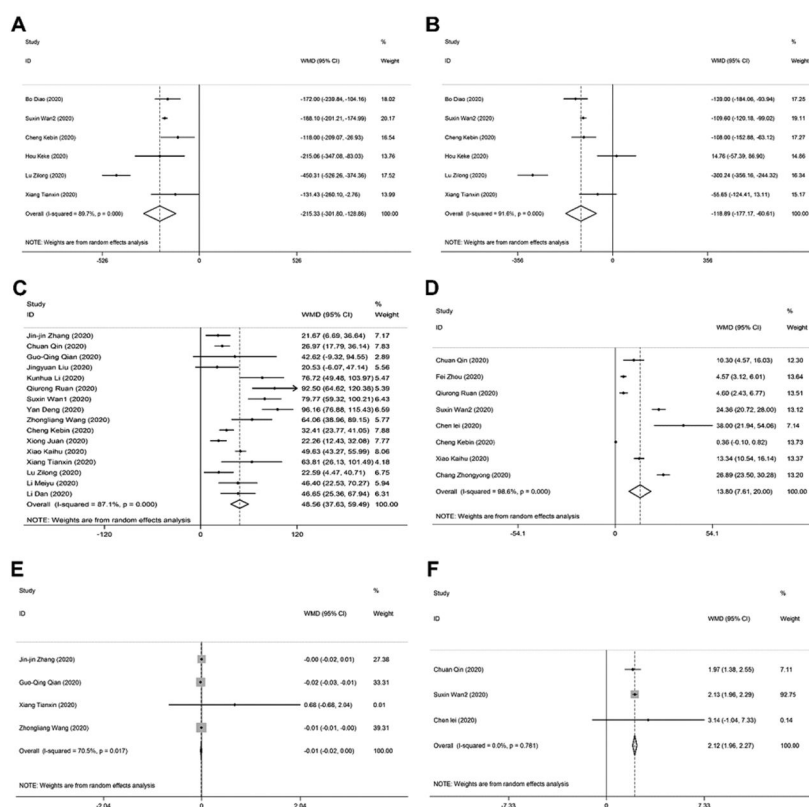


图 4 Meta 分析结果

A: CD4⁺T 淋巴细胞计数; B: CD8⁺T 淋巴细胞计数; C: C-反应蛋白水平; D: 白介素-6 水平; E: 嗜酸性粒细胞计数; F: 白介素-10 水平。

3 讨论

COVID-19 目前仍在流行, 多项研究致力于评估免疫相关指标与 COVID-19 疾病严重程度间的相关性。但是已经发表的相关研究的结果存在不一致性。因此, 本文旨在分析一系列免疫相关指标与

COVID-19 疾病严重程度之间的相关性, 以便能更好地为临床服务。本研究结果表明严重组患者的淋巴细胞、CD4⁺ 和 CD8⁺T 淋巴细胞计数显著低于非严重组, 而在嗜酸性粒细胞计数的 Meta 分析中未得出类似的结果。此外, Meta 分析结果提示淋巴细胞计数降低可作为重型 COVID-19 的危险因素。

对于细胞因子和炎性指标, 笔者的分析结果表明重症患者的 CRP, IL-6 和 IL-10 水平显著高于轻症患者。

在大多数已发表的研究中, COVID-19 患者的淋巴细胞计数普遍降低, 而重症患者则降低地更显著, 这表明 SARS-CoV-2 可能会攻击免疫系统随后导致疾病进展^[3]。通常很难将嗜酸性粒细胞计数的变化与 SARS-CoV-2 感染相关联, 但一项研究表明重症 COVID-19 组和非重症组间嗜酸性粒细胞计数的差异存在统计学差异 ($P < 0.001$)^[7], 这与本文 Meta 分析的结果不同, 原因可能是该单个研究的样本量小。此外, 本研究表明细胞因子风暴可能是该疾病从轻度转变为重度的重要原因。对于能反映炎症水平的 CRP 与 COVID-19 疾病严重程度之间的相关性, 本文的结果表明在治疗 COVID-19 患者期间应密切监测外周血 CRP 水平。

本研究也有局限性。首先, 在大多数指标的分析过程中观察到纳入的研究间存在异质性, 尽管笔者使用样本量和重症患者所占比例进行了 Meta 回归分析, 但其结果大多数均无统计学意义。此外, 在淋巴细胞计数降低的 Meta 分析过程中漏斗图和 Egger 检验的结果表明存在发表偏倚, 因此笔者采用剪补法检测 Meta 分析结果的稳定性, 其结果表明原始合并结果是可信的。

值得注意的是, 除了常用的实验室指标外, Weillie 等^[40]的研究结果表明血清病毒 RNA 与 COVID-19 疾病严重程度相关 ($P < 0.001$)。因此, 笔者建议未来的系统评价和 Meta 分析可以致力于收集证据和数据分析 SARS-CoV-2 RNA 水平与 COVID-19 疾病严重程度之间的关系。

总之, 本研究结果提示外周血淋巴细胞计数、CD4⁺、CD8⁺T 细胞计数、C-反应蛋白、白介素-6、白介素-10 水平与 COVID-19 疾病严重程度相关, 密切关注这些指标的变化将有助于临床医生识别出容易转变为重型 COVID-19 的患者。至于嗜酸性粒细胞计数是否为重型 COVID-19 的危险因素仍不确定, 需要充分的证据支持。

[参考文献]

- [1] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor [J]. *Cell*, 2020, 181(2):271-280.
- [2] Mattiuzzi C, Lippi G. Which lessons shall we learn from the 2019 novel coronavirus outbreak [J]. *Annals of Translational Medicine*, 2020, 8(3):48-54.
- [3] Guan W J, Ni Z Y, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2020, 382(18):1708-1720.
- [4] Wan S, Xiang Y, Fang W, et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing [J]. *J Med Virol*, 2020, 92(7):797-806.
- [5] Qu R, Ling Y, Zhang Y H, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19 [J]. *J Med Virol*, 2020, 92(9):1533-1541.
- [6] 程克斌, 魏明, 沈虹, 等. 普通型和重型新型冠状病毒肺炎康复患者 463 例临床特征分析 [J]. *上海医学*, 2020, 43(04):224-232.
- [7] Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(15):762-768.
- [8] Zhang J J, Dong X, Cao Y Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China [J]. *Allergy*, 2020, 75(7):1730-1741.
- [9] Qian G Q, Yang N B, Ding F, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of 91 hospitalized patients with COVID-19 in zhejiang, china: A retrospective, multi-centre case series [J]. *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians*, 2020, 113(7):474-481.
- [10] Liu J, Li S, Liu J, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients [J]. *EbioMedicine*, 2020, 55(1):102763-102777.
- [11] Liu J, Liu Y, Xiang P, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts severe illness patients with 2019 novel coronavirus in the early stage [J]. *Journal of Translational Medicine*, 2020, 18(1):206-221.
- [12] Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in wuhan, China [J]. *JAMA*, 2020, 323(11):1061-1069.
- [13] Mehta P, McAuley D F, Brown M, et al. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression [J]. *The Lancet*, 2020, 395(10229):1033-1034.
- [14] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *The Lancet*, 2020, 395(10223):497-506.
- [15] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement [J]. *PLoS Medicine*, 2009, 6(7):e1000097.
- [16] Wells G, Shea B, O'Connell D L, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in metaanalyses [J]. *Eur J Epidemiol*, 2000, 25(02):603-605.
- [17] Wan X, Wang W, Liu J, et al. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median,

- range and/or interquartile range[J]. BMC Medical Research Methodology, 2014, 14(6):135.
- [18] Higgins J P, Thompson S G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis [J]. Statistics in Medicine, 2002, 21 (11): 1539-1558.
- [19] Egger M, Davey Smith G, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test[J]. BMJ (Clinical Research), 1997, 315(7109):629-634.
- [20] Young B E, Ong S W X, Kalimuddin S, et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in singapore [J]. JAMA, 2020, 323(15):1488-1494.
- [21] Bo D, Chenhui W, Yingjun T, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. Frontiers in Immunology, 2020, 11(1):827.
- [22] Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study [J]. Lancet (London, England), 2020, 395(10229):1054-1062.
- [23] Li K, Wu J, Wu F, et al. The clinical and chest CT features associated with severe and critical COVID-19 pneumonia[J]. Investigative Radiology, 2020, 55(6):327-331.
- [24] Qiurong R, Kun Y, Wenxia W, et al. Correction to: Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China[J]. Intensive Care Medicine, 2020, 46(6):1294-1297.
- [25] Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study[J]. The Lancet Respiratory Medicine, 2020, 8(5):475-481.
- [26] Deng Y, Liu W, Liu K, et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: A retrospective study[J]. Chinese Medical Journal, 2020, 133(11):1261-1267.
- [27] Xu Y H, Dong J H, An W M, et al. Clinical and computed tomographic imaging features of novel coronavirus pneumonia caused by SARS-CoV-2 [J]. The Journal of Infection, 2020, 80(4):394-400.
- [28] Wang Z, Yang B, Li Q, et al. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in wuhan, china [J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(15):769-777.
- [29] 侯可可, 张娜, 李桃, 等. 新型冠状病毒肺炎不同时期 CT 表现及中性粒细胞/淋巴细胞比值、T 淋巴细胞亚群变化[J]. 放射学实践, 2020, 35(03):272-276.
- [30] 李美瑜, 吕明芳, 李翠芝, 等. 不同临床分型新型冠状病毒肺炎患者的心脏表现特征 [J]. 广东医学, 2020, 41(08):797-800.
- [31] 袁婧, 孙艳雨, 左玉洁, 等. 重庆市 223 例新型冠状病毒肺炎患者的临床特征分析[J]. 西南大学学报(自然科学版), 2020, 42(03):17-24.
- [32] 赵灿灿, 徐鹤, 李淑华, 等. 普通型与重型/危重型 COVID-19 病人的 CT 表现及临床特征比较[J]. 国际医学放射学杂志, 2020, 43(03):257-261.
- [33] Chen L, Liu H G, Liu W, et al. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia [J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2020, 43(3):203-208.
- [34] Liu M, He P, Liu H G, et al. Clinical characteristics of 30 medical workers infected with new coronavirus pneumonia [J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2020, 43(3):209-214.
- [35] 宾雁飞, 吉攀, 梁象东, 等. 武汉市 55 例新型冠状病毒肺炎病例临床特征分析及疗效评价[J]. 广西医科大学学报, 2020, 37(02):338-342.
- [36] 昌仲勇, 杨为斌, 王强, 等. 血清 hs-CRP、IL-6、PCT 对新型冠状病毒肺炎患者的诊断及预后评估的临床意义 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(03):417-420.
- [37] 陈文, 徐磊, 张卿, 等. 荆门市第一人民医院 91 新型冠状病毒肺炎患者的临床特征分析[J]. 内蒙古医科大学学报, 2020, 42(02):117-124.
- [38] 戴志辉, 高立冬, 罗垵炜, 等. 湖南省新型冠状病毒肺炎临床特征分析 [J]. 实用预防医学, 2020, 27(04): 396-399.
- [39] 李丹, 龙云铸, 黄彭, 等. 株洲地区 80 例新型冠状病毒肺炎患者临床特征分析 [J]. 中国感染控制杂志, 2020, 19(03): 227-233.
- [40] 肖开虎, 税莉莉, 庞小华, 等. 重庆市渝东北片区 143 例 2019 冠状病毒病患者临床特征分析[J]. 第三军医大学学报, 2020, 20(1):1-5.
- [41] 钟少华, 林锋, 施理. 2019 冠状病毒肺炎早期临床特点及诊疗分析:62 例报告[J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(04):370-374.
- [42] 卢子龙, 何如愿, 江文洋, 等. COVID-19 患者临床特征及免疫功能分析[J]. 武汉大学学报(医学版), 2020, 41(04):529-532, 546.
- [43] 向天新, 刘家明, 许飞, 等. 江西地区 49 例新型冠状病毒肺炎患者临床特征分析 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2020, 19(02): 154-160.
- [44] 熊娟, 江万里, 周倩, 等. 新型冠状病毒肺炎 89 例临床特征、治疗及预后分析 [J]. 武汉大学学报(医学版), 2020, 41(04):542-546.
- [45] Metlay J P, Waterer G W, Long A C, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia [J]. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America, 2019, 200(7):e45-e67.
- [46] Chen W, Lan Y, Yuan X, et al. Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity [J]. Emerging Microbes & Infections, 2020, 9(1):469-473.