

危重型新型冠状病毒肺炎有创机械通气患者炎性细胞因子水平的变化分析

单鸿伟¹ 吕政² 肖燕³ 李春阳³ 王坚⁴ 贺利平⁵ 陈凤英¹

¹ 内蒙古医科大学附属医院急诊科, 呼和浩特 010050; ² 华中科技大学同济医学院附属协和医院重症医学科, 武汉 430000; ³ 内蒙古医科大学附属医院神经内科, 呼和浩特 010050;

⁴ 内蒙古医科大学附属医院心脏大血管外科, 呼和浩特 010050; ⁵ 内蒙古医科大学附属医院重症医学科, 呼和浩特 010050

单鸿伟为内蒙古医科大学附属医院援鄂医疗队医疗组组长

单鸿伟和吕政对本文有同等贡献

通信作者: 陈凤英, Email: fychen627@sohu.com

【摘要】 目的 探讨危重型新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)有创机械通气(IMV)患者炎性细胞因子水平变化及与预后的关系。方法 2020年2月4日至3月25日内蒙古医科大学附属医院援鄂医疗队在援鄂期间整建制接管华中科技大学同济医学院附属协和医院西院重症监护病房(ICU), 救治接受IMV的危重型新冠肺炎患者43例。回顾性分析患者的临床资料, 包括一般资料、病程及住院期间临床转归, 记录患者IMV前48 h、IMV后48 h及脱机后48 h或死亡前最后一次炎性细胞因子水平, 包括白细胞介素(IL-2、IL-4、IL-6、IL-10)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 采用多因素非条件 Logistic 回归分析筛选影响患者住院期间死亡的独立危险因素。结果 43例患者中病情好转13例, 死亡30例。与存活组比较, 死亡组患者年龄更大(岁: 67.6 ± 7.3 比 58.5 ± 11.9 , $P < 0.05$), 合并高血压、糖尿病和冠心病的比例更高(53.3% 比 15.4%, 63.3% 比 23.1%, 26.7% 比 0%, 均 $P < 0.05$), 发病至入院、入ICU时间及行IMV时间更长(d : 分别为 9.17 ± 5.00 比 5.07 ± 2.49 、 17.10 ± 7.11 比 12.23 ± 5.05 、 17.90 ± 7.46 比 12.61 ± 5.60 , 均 $P < 0.05$)。死亡组患者IMV后IL-6和TNF- α 水平较IMV前48 h和好转组均显著升高, 尤其是IL-6水平明显高于好转组IMV后48 h和脱机后48 h[ng/L: 800.00 (194.25 , 2000.00) 比 22.03 (6.66 , 28.21), 3204.00 (1264.88 , 5000.00) 比 5.00 (3.98 , 12.27), 均 $P < 0.01$]。死亡组患者死亡前最后一次IL-10水平明显高于好转组脱机后48 h[ng/L: 55.89 (26.07 , 100.14) 比 3.53 (2.76 , 12.36), $P < 0.05$]。两组各时间点IL-2和IL-4水平比较差异均无统计学意义。将患者年龄、基础疾病、IMV后IL-6水平纳入多因素非条件 Logistic 回归分析, 结果显示, 年龄[优势比(OR) = 0.821 , 95% 可信区间(95% CI) 为 $0.695 \sim 0.968$]和合并高血压($OR = 0.027$, 95% CI 为 $0.002 \sim 0.378$)、糖尿病($OR = 0.054$, 95% CI 为 $0.005 \sim 0.611$)、冠心病($OR = 0.042$, 95% CI 为 $0.002 \sim 0.968$)等基础疾病以及IMV后的IL-6水平($OR = 0.902$, 95% CI 为 $0.819 \sim 0.994$)是危重型新冠肺炎IMV患者住院期间死亡的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。结论 危重型新冠肺炎IMV患者炎性细胞因子IL-6、IL-10和TNF- α 水平均随病情加重而升高, 以IL-6升高最明显; IL-6是危重型新冠肺炎IMV患者住院期间死亡的独立危险因素。

【关键词】 新型冠状病毒; 新型冠状病毒肺炎; 有创机械通气; 炎性细胞因子; 预后

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金(2018LH08048)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200414-00519

Analysis of the changes of inflammatory cytokine levels in patients with critical coronavirus disease 2019 undergoing invasive mechanical ventilation

Shan Hongwei¹, Lyu Zheng², Xiao Yan³, Li Chunyang³, Wang Jian⁴, He Liping⁵, Chen Fengying¹

¹Department of Emergency, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, Inner Mongolia Autonomous Region, China; ²Department of Critical Care Medicine, Wuhan Union Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430000, Hubei, China; ³Department of Neurology, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, Inner Mongolia Autonomous Region, China; ⁴Department of Cardiovascular Surgery, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, Inner Mongolia Autonomous Region, China; ⁵Department of Intensive Care Unit, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Shan Hongwei is the head of the medical team of Hubei medical team of Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University

Shan Hongwei and Lyu Zheng are contributed equally to the article

Corresponding author: Chen Fengying, Email: fychen627@sohu.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between the changes of inflammatory cytokine levels and prognosis of patients with critical coronavirus disease 2019 (COVID-19) undergoing invasive mechanical ventilation (IMV). **Methods** A retrospective study was conducted. The clinical date of critical COVID-19 patients undergoing IMV who were hospitalized in Wuhan Union Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology from February 4th to March 25th in 2020 were collected. At the same time, the inflammatory cytokine levels including interleukins (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) at 48 hours before IMV and 48 hours after IMV of all the patients, as well as the 48 hours after weaning or right before death were recorded. Multivariate unconditional Logistic regression analysis was used to screen the independent risk factors of death during hospitalization. **Results** Among the 43 patients, 13 patients improved and 30 died. Compared with the survival group, the patients in the non-survival group were older (years old: 67.6 ± 7.3 vs. 58.5 ± 11.9 , $P < 0.05$), with higher rates of hypertension, diabetes and coronary heart disease (53.3% vs. 15.4%, 63.3% vs. 23.1%, 26.7% vs. 0%, all $P < 0.05$), and the time from onset to admission to hospital, admission to ICU and IMV were longer (days: it was 9.17 ± 5.00 vs. 5.07 ± 2.49 , 17.10 ± 7.11 vs. 12.23 ± 5.05 , and 17.90 ± 7.46 vs. 12.61 ± 5.60 , respectively, all $P < 0.05$). The IL-6 and TNF- α levels on 48 hours after IMV in the non-survival patients increased significantly as compared with those before 48 hours and the surviving patients. Especially, the IL-6 levels increased significantly as compared with those at 48 hours after IMV and 48 hours after weaning in the surviving patients [ng/L: 800.00 (194.25, 2000.00) vs. 22.03 (6.66, 28.21), 3204.00 (1264.88, 5000.00) vs. 5.00 (3.98, 12.27), both $P < 0.01$]. The IL-10 level before death in the non-survival patients increased significantly as compared with that at 48 hours after weaning in the surviving patients [ng/L: 55.89 (26.07, 100.14) vs. 3.53 (2.76, 12.36), $P < 0.05$]. There were no significant differences in the levels of IL-2 and IL-4 between the two groups at every time point. The variables of age, basic diseases, the IL-6 level after IMV were included in the multivariate unconditional Logistic regression analysis, which showed that age [odds ratio (OR) = 0.821, 95% confidence interval (95%CI) was 0.695–0.968], hypertension (OR = 0.027, 95%CI was 0.002–0.378), diabetes mellitus (OR = 0.054, 95%CI was 0.005–0.611), coronary heart disease (OR = 0.042, 95%CI was 0.002–0.968) and the IL-6 level after IMV (OR = 0.902, 95%CI was 0.819–0.994) were independent risk factors for death during hospitalization in patients with critical COVID-19 undergoing IMV (all $P < 0.05$). **Conclusions** The levels of inflammatory cytokine including IL-6, IL-10, and TNF- α increased significantly with aggravation in critical COVID-19 patients undergoing IMV, especially IL-6. IL-6 was an independent risk factor for death of critical COVID-19 patients undergoing IMV.

【Key words】 2019 novel coronavirus; Coronavirus disease 2019; Invasive mechanical ventilation; Inflammatory cytokine; Prognosis

Fund program: Natural Science Foundation of Inner Mongolia Autonomous Region of China (2018LH08048)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200414-00519

2019 新型冠状病毒(2019-nCoV)感染后可引发肺炎,国家卫生健康委员会将其命名为“新型冠状病毒肺炎”(简称新冠肺炎)。新冠肺炎分为轻型、普通型、重型和危重型,其中重型和危重型患者大多合并急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、急性肾损伤(AKI)、心脏损伤及肝功能异常,危重型患者28 d病死率可高达61.5%^[1]。有报道显示,2019-nCoV可能作用于淋巴细胞,在体内诱导炎性细胞因子大量释放,造成病情快速进展,从而发生ARDS和感染性休克,最终导致多器官功能衰竭(MOF)^[2];还有研究结果显示,重症监护病房(ICU)新冠肺炎患者白细胞介素(IL-2、IL-7、IL-10)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、 γ -干扰素诱导蛋白-10(IP-10)、单核细胞趋化因子-1(MCP-1)、巨噬细胞炎性蛋白1 α (MIP1 α)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎性细胞因子水平较非ICU患者更高^[3]。本研究旨在通过分析接受有创机械通气(IMV)的危重型新冠肺炎患者住院期间的临床资料,探讨炎性细胞因子的变化趋势及其与预后的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象:2020年2月4日至3月25日内蒙古医科大学附属医院援鄂医疗队在援鄂期间整建制接管华中科技大学同济医学院附属协和医院西院ICU,救治接受IMV的危重型新冠肺炎患者43例。所有患者诊断和临床分型均严格按照国家卫生健康委员会发布的新冠肺炎诊疗方案执行。确诊病例均为经过荧光反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测2019-nCoV核酸和(或)血清2019-nCoV特异性免疫球蛋白M(IgM)抗体、IgG抗体阳性患者。排除院前死亡或临床资料不完善的病例。

1.2 新冠肺炎危重型的诊断标准:符合以下情况之一即诊断为危重型。①出现呼吸衰竭,且需要机械通气;②出现休克;③合并其他器官功能衰竭需要入住ICU监护治疗。

1.3 伦理学:本研究经内蒙古医科大学附属医院批准(审批号:2020019),根据国家医学伦理有关规定,回顾性研究和突发公共卫生事件紧急医学救援免除书面知情同意。

1.4 数据收集

1.4.1 一般资料:收集所有患者的性别、年龄和基础疾病(包括高血压、糖尿病、冠心病和慢性肾功能不全等)。

1.4.2 病程:收集所有患者发病至入院时间、发病至入ICU时间及发病至IMV时间。

1.4.3 炎性细胞因子水平:收集所有患者IMV前48h、IMV后48h以及病情好转患者脱机后48h或死亡患者死亡前最后一次(死亡患者死亡前48h均留存血清样本)血清炎性细胞因子水平,包括IL-2、IL-4、IL-6、IL-10和TNF-α〔采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测〕。

1.4.4 预后:收集所有患者住院期间预后,分为好转组和死亡组。

1.5 统计学方法:使用SPSS 21.0软件对数据进行统计学分析。对计量资料进行正态性检验,符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本t检验,组内不同时间点的数据比较采用重复测量的方差分析;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,两组间比较采用Mann-Whitney U检验。分类变量以频数(率)表示,两组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素非条件Logistic回归分析筛选危重型新冠肺炎IMV患者住院期间死亡的独立危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料(表1):43例接受IMV治疗的危重型新冠肺炎患者中,男性33例(占76.7%),女性10例(23.3%);年龄(64.9 ± 9.7)岁;有29例(67.4%)患者存在基础疾病,其中高血压18例(41.9%),糖尿病21例(48.8%),冠心病8例(18.6%),慢性肾功能不全4例(9.3%)。43例患者住院期间好转13例,死亡30例。与好转组比较,死亡组患者年龄更大,

合并高血压、糖尿病、冠心病等基础疾病的比例更高,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);但两组患者性别及合并慢性肾功能不全的比例差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表1 住院期间不同预后两组危重型新型冠状病毒肺炎IMV患者一般资料比较

组别	例数(例)	性别(例)		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	基础疾病[例(%)]			
		男性	女性		高血压	糖尿病	冠心病	慢性肾功能不全
好转组	13	8	5	58.5±11.9	2(15.4)	3(23.1)	0(0)	1(7.7)
死亡组	30	25	5	67.6±7.3	16(53.3)	19(63.3)	8(26.7)	3(10.0)
χ^2/t 值		2.414		-2.561	5.367	5.882	4.100	0.057
P值		0.120		0.021	0.021	0.015	0.043	0.081

注:IMV为有创机械通气

2.2 病程(表2):死亡组患者发病至入院时间、发病至入ICU时间、发病至IMV时间均较好转组明显延长,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

表2 住院期间不同预后两组危重型新型冠状病毒肺炎IMV患者病程比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	发病至入院时间(d)	发病至入ICU时间(d)	发病至IMV时间(d)
好转组	13	5.07±2.49	12.23±5.05	12.61±5.60
死亡组	30	9.17±5.00	17.10±7.11	17.90±7.46
t值		-2.786	-2.229	-2.283
P值		0.008	0.031	0.028

注:IMV为有创机械通气,ICU为重症监护病房

2.3 IMV前后不同时间点炎性细胞因子水平变化(表3):死亡组患者IMV后48h以及死亡前最后一次IL-6和TNF-α水平均较IMV前48h显著升高,且IL-6水平明显高于好转组IMV后48h和脱机后48h,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);死亡组患者死亡前最后一次IL-10水平明显高于好转组脱机后48h,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者各时间点IL-2和IL-4水平比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表3 住院期间不同预后两组危重型新型冠状病毒肺炎IMV患者炎性细胞因子水平变化比较

组别	时间	例数(例)	IL-2 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)	IL-4 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)	IL-6 [ng/L, $M(Q_L, Q_U)$]	IL-10 [ng/L, $M(Q_L, Q_U)$]	TNF-α [ng/L, $M(Q_L, Q_U)$]
好转组	IMV前48h	13	2.54±0.45	2.33±0.40	16.11(9.50, 21.00)	5.00(3.50, 8.55)	2.00(1.40, 2.53)
	IMV后48h	13	3.08±0.23	2.23±0.37	22.03(6.66, 28.21)	4.98(3.74, 14.87)	2.59(2.16, 2.91)
	脱机后48h	13	3.77±1.28	4.05±2.86	5.00(3.98, 12.27)	3.53(2.76, 12.36)	2.16(1.91, 5.04)
死亡组	IMV前48h	30	3.16±0.96	2.98±1.23	22.00(12.00, 129.21)	4.45(2.79, 6.00)	2.20(2.00, 3.00)
	IMV后48h	30	3.20±0.93	2.81±1.47	800.00(194.25, 2 000.00) ^{ad}	22.86(7.44, 58.31)	3.00(2.43, 4.00) ^e
	死亡前最后一次	30	4.03±1.49	3.06±1.69	3 204.00(1 264.88, 5 000.00) ^{bdf}	55.89(26.07, 100.14) ^e	5.00(3.25, 10.91) ^{eg}

注:IMV为有创机械通气,IL为白细胞介素,TNF-α为肿瘤坏死因子-α;与好转组IMV后48h比较,^a $P < 0.05$;与好转组脱机后48h比较,^b $P < 0.01$,^c $P < 0.05$;与本组IMV前48h比较,^d $P < 0.01$,^e $P < 0.05$;与本组IMV后48h比较,^f $P < 0.01$,^g $P < 0.05$

2.4 多因素非条件 Logistic 回归分析(表 4):将单因素分析中差异有统计学意义的指标,即年龄、合并基础疾病(高血压、糖尿病、冠心病)和 IMV 后炎性细胞因子(IL-6、IL-10、TNF- α)均纳入多因素非条件 Logistic 回归分析,结果显示,高龄和合并高血压、糖尿病、冠心病以及 IMV 后 IL-6 水平升高是危重型新冠肺炎 IMV 患者住院期间死亡的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。

表 4 危重型新型冠状病毒肺炎 IMV 患者住院期间死亡的多因素非条件 Logistic 回归分析

变量	β 值	s_e	χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
年龄	-1.198	0.084	5.483	0.019	0.821	0.695 ~ 0.968
高血压	-3.601	1.341	7.206	0.007	0.027	0.002 ~ 0.378
糖尿病	-2.924	1.240	5.559	0.018	0.054	0.005 ~ 0.611
冠心病	-3.164	1.598	3.920	0.048	0.042	0.002 ~ 0.968
IMV 后 IL-6	-0.103	0.049	4.319	0.038	0.902	0.819 ~ 0.994

注:IMV 为有创机械通气,IL-6 为白细胞介素 -6,OR 为优势比,95%CI 为 95% 可信区间

3 讨论

目前 2019-nCoV 对肺和其他组织器官的损伤机制尚不十分清楚。有研究显示,2019-nCoV 感染后与人体细胞表面的血管紧张素转换酶 2(ACE2)受体结合,而 ACE2 主要表达于肺脏、心脏、肾脏和肠道等组织器官,因此,这些高表达 ACE2 蛋白的器官容易受累,出现靶器官损害^[1, 4-5]。2019-nCoV 除直接导致肺组织等损伤外,还可以使机体启动免疫应答,产生多种炎性细胞因子,如 IL-6、IL-10 和 TNF- α 等,并激活效应细胞,引起免疫细胞进一步激活,造成级联放大效应,形成过度的全身炎症反应而产生大量促炎细胞因子,称为“细胞因子风暴”^[6]。异常升高的细胞因子与过度的免疫细胞在肺中激活、募集,造成肺毛细血管内皮细胞功能障碍及肺泡上皮细胞弥漫性损伤,阻碍了毛细血管与肺泡的气体交换,大量渗出液聚集形成黏液性分泌物在部分小气道滞留,甚至黏液栓阻塞气道,使肺功能急剧恶化,导致 ARDS 和呼吸 - 循环衰竭,这种不受控制的全身炎症反应引起的“细胞因子风暴”伴有休克、弥散性血管内凝血和 MOF,是导致新冠肺炎重症患者死亡的重要因素^[7-11]。

一项分析 123 例新冠肺炎患者细胞免疫和细胞因子状况的研究表明,新冠肺炎患者 IL-6 水平高于正常参考值,且重症组明显高于轻症组^[12]。有研究者认为,2019-nCoV 感染后迅速激活病原体 T 细胞,使 T 细胞数量下降,产生粒 - 巨噬细胞集落刺激因

子(GM-CSF),后者进步激活 CD14⁺ 和 CD16⁺ 等,产生 IL-6 等大量炎性细胞因子,从而导致“细胞因子风暴”,并认为 IL-6 是引发新冠肺炎患者“细胞因子风暴”的关键因子^[13-15]。本研究中通过对危重型新冠肺炎 IMV 患者炎性细胞因子水平进行动态监测,进一步分析了此类患者病情变化过程中细胞因子水平的变化趋势,结果显示,促炎细胞因子水平随病情加重呈明显上升趋势,以 IL-6 水平升高更为显著,特别是死亡组患者在死亡前最后一次 IL-6 水平呈“爆炸式”增长;多因素非条件 Logistic 回归分析提示,危重型新冠肺炎患者 IMV 后 IL-6 水平升高是住院期间死亡的独立危险因素。分析 IL-6 升高的原因可能是 2019-nCoV 与宿主细胞过度结合后,使宿主细胞表面 ACE2 的表达明显下降,ACE2 对 IL-6 的抑制作用消失,导致 IL-6 水平骤然升高^[16]。本研究中病情好转组危重型新冠肺炎患者促炎细胞因子 IL-6 水平在 IMV 过程中有下降趋势。因此,可以推测 IL-6 水平变化可能与危重型新冠肺炎患者预后有关,特别是 IL-6 水平骤然上升可能提示患者预后不良。

有研究显示,2019-nCoV 感染后不仅引起机体释放促炎细胞因子,同时引发机体分泌抑炎细胞因子(如 IL-4 和 IL-10)增加,从而制约促炎因子引起的“炎症风暴”,调节机体的免疫平衡,减轻炎症反应对机体的损伤^[3]。但从本研究结果来看,危重型新冠肺炎 IMV 患者只有 IL-10 在死亡组死亡前较好转组脱机后明显升高,而 IL-4 水平在好转组和死亡组中均无明显变化,说明新冠肺炎患者在危重型阶段时,病毒导致机体免疫功能严重紊乱,抑炎细胞因子的作用比较微弱。

也有研究者认为,2019-nCoV 感染后有部分患者在早期产生的抗体活性较差,不能完全清除病毒,导致持续的病毒复制和炎症反应,引起抗体介导的病毒感染增强效应^[17]。本研究显示,死亡组患者病程无论是发病至入院时间,还是发病至入 ICU 时间及发病至 IMV 时间均较好转组明显延长,其原因有可能与上述机制有关。同时,这也提示我们对于危重型新冠肺炎患者应该给予早期干预和治疗,尽早进入 ICU 接受监测和管理可能是有益的,对于有 IMV 指征的患者应尽早上机以降低病死率。除此之外,本研究结果提示,危重型新冠肺炎 IMV 患者年龄及合并高血压、糖尿病、冠心病等基础疾病也是住院期间死亡的重要影响因素,与其他研究的结果

一致^[2, 18]。

由于本研究中为单中心研究,入选病例数较少,对死亡预测价值有限,故未进一步进行受试者工作特征曲线(ROC)分析;在危重型新冠肺炎救治中,因患者入院时间差异性较大且不可控,故未将病程时间列入多因素 Logistic 回归分析。因此,危重型新冠肺炎 IMV 患者的炎性细胞因子及相关危险因素对临床预后的影响仍需要多地区、多中心、大样本的前瞻性研究进一步证实。

综上所述,新冠肺炎患者发生“细胞因子风暴”是导致病情加重和死亡的重要原因,有关新冠肺炎的诊疗指南和专家共识已经把“细胞因子风暴”的靶向治疗(包括细胞因子拮抗治疗和细胞因子前信号通路封闭治疗等)作为治疗方向和策略^[19-20]。在危重型新冠肺炎患者中,炎性细胞因子 IL-6 依然是引起“细胞因子风暴”的重要因子。本研究提示,危重型新冠肺炎 IMV 患者 IL-6 水平升高可能预示患者预后不良。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8 (5): 475-481. DOI: 10.1016/S2213-2660(20)30079-5.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Zumla A, Hui DS, Azhar EI, et al. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10224): e35-e36. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30305-6.
- [5] Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8 (4): 420-422. DOI: 10.1016/S2213-2660(20)30076-X.
- [6] Guo XJ, Thomas PG. New fronts emerge in the influenza cytokine storm [J]. *Semin Immunopathol*, 2017, 39 (5): 541-550. DOI: 10.1007/s00281-017-0636-y.
- [7] Hui DSC, Zumla A. Severe acute respiratory syndrome: historical, epidemiologic, and clinical features [J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2019, 33 (4): 869-889. DOI: 10.1016/j.idc.2019.07.001.
- [8] 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. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
- [9] Wang FS, Zhang C. What to do next to control the 2019-nCoV epidemic? [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10222): 391-393. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30300-7.
- [10] Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, et al. Cytokine release syndrome [J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6 (1): 56. DOI: 10.1186/s40425-018-0343-9.
- [11] 程行锋, 张芙蓉, 熊瑞华, 等. 2例婴幼儿新型冠状病毒肺炎并发弥散性血管内凝血病例报道 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2020, 27 (1): 46-49. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.01.013.
- [12] Cheng XF, Zhang FR, Xiong RH, et al. A case report of two children with corona virus disease 2019 complicated with diffuse intravascular coagulation [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2020, 27 (1): 46-49. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.01.013.
- [13] Wan SX, Yi QJ, Fan SB, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP) [EB/OL]. (2020-02-10) [2020-03-14].
- [14] Zhou YG, Fu BQ, Zheng XH, et al. Aberrant pathogenic GM-CSF⁺ T cells and inflammatory CD14⁺CD16⁺ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus [EB/OL]. (2020-02-19) [2020-03-14].
- [15] Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools [J]. *Virology*, 2020: 1-6. DOI: 10.1007/s12250-020-00207-4.
- [16] 李若青, 田继刚, 杨芳, 等. 2019-新型冠状病毒感染的肺炎患者血清白蛋白浓度与淋巴细胞水平关系的临床研究 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2020, 29 (4): 478-482. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020022.004.
- [17] Li RQ, Tian JG, Yang F, et al. The clinical study on the relationship between serum albumin concentration and lymphocyte levels in patients with 2019-novel coronavirus pneumonia [J]. *Chin J Emerg Med*, 2020, 29 (4): 478-482. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020022.004.
- [18] Chen HY, Xuan BQ, Yan YQ, et al. Profiling ACE2 expression in colon tissue of healthy adults and colorectal cancer patients by single-cell transcriptome analysis [EB/OL]. (2020-02-15) [2020-03-14].
- [19] Ou X, Liu Y, Lei X, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV [J]. *Nat Commun*, 2020, 11 (1): 1620. DOI: 10.1038/s41467-020-15562-9.
- [20] 许靖, 赵凤德, 韩明锋, 等. 重型/危重型新型冠状病毒肺炎患者的临床特点分析和预警模型构建 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (4): 401-406. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200325-00410.
- [21] Xu J, Zhao FD, Han MF, et al. Analysis of the clinical characteristics and early warning model construction of severe/critical coronavirus disease 2019 patients [J]. *Chin Crit Care Med*, 2020, 32 (4): 401-406. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200325-00410.
- [19] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版) [EB/OL]. (2020-03-04) [2020-03-14]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>. National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment protocol for coronavirus disease 2019 (trial version 7) [EB/OL]. (2020-03-04) [2020-03-14]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [20] 中国研究型医院学会危重医学专业委员会, 中国研究型医院学会危重医学专委会青年委员会. 重型和危重型新型冠状病毒肺炎诊断和治疗专家共识(修订版) [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (3): 269-274. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200218-00188.
- Chinese Research Hospital Association of Critical Care Medicine, Youth Committee of Chinese Research Hospital Association of Critical Care Medicine. Chinese experts' consensus on diagnosis and treatment of severe and critical coronavirus disease 2019 (revised edition) [J]. *Chin Crit Care Med*, 2020, 32 (3): 269-274. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200218-00188.

(收稿日期: 2020-04-14)

广告声明

依照广告审批的相关规定,按照广告厂家的要求,本刊刊登的新活素、血必净及佳维体广告图片和内容均按照广告审查批准文件的原件刊出,故广告内容中“适应症”“禁忌症”未按标准医学名词术语修改为“适应证”“禁忌证”,“其它”未修改为“其他”,“成份”未修改为“成分”,时间单位仍用汉字表示,剂量单位“ml”未修改为“mL”,标示数值范围的标点符号“-”未修改为“~”。特此声明!