



(OSID码)

· COVID-19 专栏 ·

炎症指标与新型冠状病毒肺炎患者病情相关性的 Meta 分析

吉攀, 朱洁云, 钟枝梅, 李红园, 庞杰龙, 李柏成, 张剑锋

【摘要】 背景 目前,临床尚缺乏大规模的临床研究和循证证据证明炎症指标与新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者病情的关系。目的 分析炎症指标与 COVID-19 患者病情的相关性,以期提高临床对 COVID-19 的诊治水平。方法 计算机检索 PubMed、Scopus、Web of Science、Embase、中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台、维普网(VIP)和中国生物医学文献数据库(CBM),筛选报道 COVID-19 患者炎症指标的相关文献,检索时间为 2020-01-01 至 2020-05-05。采用 Stata 12.0 软件进行 Meta 分析,比较轻型组与重型组患者白细胞计数(WBC)、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、红细胞沉降率(ESR)、白介素 6(IL-6)、白介素 10(IL-10)及肿瘤坏死因子 α (TNF- α),死亡组与存活组患者 WBC、CRP、PCT、ESR、IL-6。结果 共纳入 45 项回顾性研究,共包括 7 834 例 COVID-19 患者。Meta 分析结果显示,重型组患者 WBC [加权均值差(WMD)=1.02, 95%CI (0.66, 1.39)]、CRP [WMD=33.56, 95%CI (26.10, 41.01)]、PCT [WMD=0.08, 95%CI (0.05, 0.11)]、ESR [WMD=10.62, 95%CI (5.58, 15.67)]、IL-6 [WMD=29.51, 95%CI (19.29, 39.74)]、IL-10 [WMD=2.13, 95%CI (1.97, 2.28)] 高于轻型组 ($P<0.05$)。死亡组患者 WBC [WMD=4.03, 95%CI (3.56, 4.50)]、CRP [WMD=74.18, 95%CI (56.63, 91.73)]、PCT [WMD=0.26, 95%CI (0.11, 0.42)]、ESR [WMD=10.94, 95%CI (4.79, 17.09)]、IL-6 [WMD=59.88, 95%CI (19.46, 100.30)] 高于存活组 ($P<0.05$)。结论 炎症指标升高可能是 COVID-19 患者病情加重或死亡的危险因素,故炎症指标可作为 COVID-19 患者住院期间病情恶化的早期预警指标。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎; 炎症指标; 预后; Meta 分析**【中图分类号】** R 563.19 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.11.001

吉攀, 朱洁云, 钟枝梅, 等. 炎症指标与新型冠状病毒肺炎患者病情相关性的 Meta 分析 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28 (11): 1-8. [www.syxnf.net]

JI P, ZHU J Y, ZHONG Z M, et al. Correlation between inflammatory markers and COVID-19 patients' condition: a meta-analysis [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28 (11): 1-8.

Correlation between Inflammatory Markers and COVID-19 Patients' Condition: a Meta-analysis JI Pan, ZHU Jieyun, ZHONG Zhimei, LI Hongyuan, PANG Jielong, LI Bocheng, ZHANG Jianfeng
Department of Emergency, the Second Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530007, China
Corresponding author: ZHANG Jianfeng, E-mail: zhangjianfeng930@163.com

【Abstract】 **Background** At present, there is still a lack of large-scale clinical research and evidence-based medical evidence to prove the correlation between inflammation markers and COVID-19 patients' condition. **Objective** To analyze the correlation between inflammation markers and COVID-19 patients' condition, in order to improve the clinical diagnosis and treatment of COVID-19. **Methods** The PubMed, Scopus, Web of Science, Embase, CNKI, Wanfang Data, VIP and CBM were searched to identify studies published between January 1, 2020 and May 5, 2020 that assayed inflammatory markers in COVID-19 patients. Stata 12.0 software was used for meta-analysis. While blood cell (WBC), C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), erythrocyte sedimentation rate (ESR), interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were compared between mild group and severe group. WBC, CRP, PCT, ESR and IL-6 were compared between death group and survival group. **Results** A total of 45 studies were included, involving 7 834 COVID-19 patients. Meta-analysis results showed that, the WBC [WMD=1.02, 95%CI (0.66, 1.39)], CRP [WMD=33.56, 95%CI (26.10, 41.01)], PCT [WMD=0.08, 95%CI (0.05, 0.11)], ESR [WMD=10.62, 95%CI (5.58, 15.67)], IL-6 [WMD=29.51, 95%CI (19.29, 39.74)], and IL-10 [WMD=2.13, 95%CI (1.97, 2.28)] in the severe group were higher than those in mild group ($P<0.05$). WBC [WMD=4.03, 95%CI (3.56, 4.50)], CRP

基金项目: 广西重点研发计划项目(桂科 AB20058002)

530007 广西壮族自治区南宁市, 广西医科大学第二附属医院急诊科

通信作者: 张剑锋, E-mail: zhangjianfeng930@163.com

[WMD=74.18, 95% CI (56.63, 91.73)], PCT [WMD=0.26, 95% CI (0.11, 0.42)], ESR [WMD=10.94, 95% CI (4.79, 17.09)], and IL-6 [WMD=59.88, 95% CI (19.46, 100.30)] in death group were higher than those in survival group ($P<0.05$). **Conclusion** Elevated inflammation markers may be risk factors for COVID-19 patients' aggravation or death. Therefore, monitoring these markers may allow early identification or even prediction of disease progression.

【Key words】 Coronavirus disease 2019; Inflammatory marker; Prognosis; Meta-analysis

随着新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 在全球暴发流行, 多个国家和地区相继出现较为严重的疫情。根据世界卫生组织实时统计数据显示, 截至欧洲中部时间 2020-05-16 10:00, 全球累计确诊 COVID-19 病例约 440 万, 死亡病例超过 30 万^[1], 且全球新增确诊 COVID-19 病例数量仍处于快速上升阶段。据报道, COVID-19 患者多为轻型或普通型, 预后良好; 部分患者为重型, 救治难度大、病死率高^[2]。既往研究结果显示, 与轻型 COVID-19 患者相比, 重型 COVID-19 患者白细胞计数 (white blood cell, WBC)、降钙素原 (procalcitonin, PCT)、白介素 6 (interleukin-6, IL-6)、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 等炎症指标均升高^[3-6]。Meta 分析结果亦显示, PCT、IL-6 升高提示 COVID-19 病情可能加重^[7-8]。本研究采用 Meta 分析方法, 分析了炎症指标与 COVID-19 患者病情的相关性, 以期提高临床对 COVID-19 的诊治水平。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

1.1.1 文献纳入标准 (1) 研究类型: 队列研究、病例对照研究、病例分析。(2) 研究对象: COVID-19 确诊患者。

(3) 分组: 轻型组包括临床分型为轻型和普通型 COVID-19 患者, 重型组包括临床分型为重型、危重型 COVID-19 患者。轻型 COVID-19: 临床症状轻微, 影像学检查未见肺炎表现。普通型 COVID-19: 伴有发热、呼吸道症状, 影像学检查可见肺炎表现。成年人符合下列任意一项为重型 COVID-19: ①出现气促, 呼吸频率 ≥ 30 次/min; ②静息状态下, 指氧饱和度 $\leq 93\%$; ③动脉血氧分压 (PaO₂) / 吸入氧浓度 (FiO₂) ≤ 300 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)。符合下列任意一项为危重型 COVID-19: 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并需要在 ICU 监护治疗^[9]。(4) 结局指标: WBC、CRP、PCT、红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)、IL-6、白介素 10 (interleukin-10, IL-10)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)。

1.1.2 文献排除标准 (1) 研究对象相同的文献; (2) 重复发表文献; (3) 样本量 <40 的研究或短篇病例报道; (4) 炎症指标为住院期间或出院时检测的文献; (5) 需要分析的数据不全或缺失, 联系作者仍无法获取数据的文献。

1.2 文献检索策略 计算机检索 PubMed、Web of Science、Scopus、Embase、中国知网 (CNKI)、万方数据知识服务平台、维普网 (VIP) 及中国生物医学文献数据库 (CBM), 检索时间为 2020-01-01 至 2020-05-05, 筛选 COVID-19 患者炎症指标的相关文献, 并手动检索纳入文献的参考文献。采用主题词和自由词相结合的检索方式, 并根据数据库特点

本文研究价值:

新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 的病原学、治疗、预后及重症化预测因子仍是目前亟待研究的科学问题, 本文以预后及重症化预测因子为切入点, 并通过 Meta 分析方法发现, 白细胞计数 (WBC)、C 反应蛋白 (CRP)、降钙素原 (PCT)、红细胞沉降率 (ESR)、白介素 6 (IL-6)、白介素 10 (IL-10) 等炎症指标升高可能是 COVID-19 患者病情加重或死亡的危险因素, 这对早期预警 COVID-19 患者病情变化具有一定参考价值。

调整检索策略。中文检索词: 2019-nCoV、SARS-CoV-2、COVID-19、新型冠状病毒、白介素、血液学指标、实验室指标、血沉、降钙素原、C-反应蛋白、IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α ; 英文检索词: 2019-nCoV、Coronavirus、COVID-19、SARS-CoV-2、IL-6、IL-10、TNF- α 、ESR、procalcitonin、C-reactive protein、Laboratory finding。

本文检索策略:

以 PubMed 为例, 具体检索策略如下:

```
# 1 2019-nCoV OR Coronavirus 2019 OR COVID-19 OR SARS-CoV-2 [Title/Abstract]
# 2 IL-6 OR IL-10 OR TNF- $\alpha$  OR ESR OR procalcitonin OR C-reactive protein OR Laboratory finding [All Fields]
# 3 # 1 AND # 2
```

1.3 文献筛选与数据提取 由两位研究员独立筛选文献、提取资料并交叉核对, 若有分歧则由第三名研究员协助判断, 并尽量联系作者补充缺失的资料。主要提取的数据内容如下:

(1) 第一作者、发表时间、样本量、研究类型、研究对象及年龄; (2) 患者入院或首次就诊时结局指标相关数据; (3) 研究质量评价的相关要素。

1.4 质量评价 采用纽卡斯尔-渥太华量表 (Newcastle-Ottawa Scale, NOS) 评价纳入研究质量, 该量表包括研究人群选择、组间可比性、暴露因素的确定 3 个方面, 总分 9 分, 以 NOS 评分 ≥ 6 分为高质量研究^[10]。

1.5 统计学方法 采用 Stata 12.0 软件进行 Meta 分析, 若原始研究数据是以四分位数表示的连续变量, 则采用 HOZO 等^[11]提出的方法计算 ($\bar{x} \pm s$), 连续变量以加权均值差 (weighted mean difference, WMD) 及其 95% CI 表示。采用 Q 检验 (检验水准 $\alpha=0.1$) 结合 I^2 判断文献间统计学异质性大小, 以 $P \geq 0.10$ 且 $I^2 < 50\%$ 为无统计学异质性, 采用固定效应模型进行 Meta 分析; 以 $P < 0.10$ 或 $I^2 \geq 50\%$ 为有统计学异质性, 分析异质性来源, 在排除明显临床异质性影响后, 采用随机效应模型进行 Meta 分析; 有明显临床异质性时采用亚组分析或敏感性分析或仅进行描述性分析。纳入文献数 ≥ 10 时, 绘制

倒漏斗图以评价文献发表偏倚。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果 初检获得相关文献 1 651 篇,逐层筛选后最终纳入 45 篇文献^[3-6, 12-52],均为回顾性研究。文献筛选流程及结果见图 1。

2.2 纳入文献的基本特征及质量评价结果 45 篇文献^[3-6, 12-52]共包括 7 834 例 COVID-19 患者,研究对象均为中国人;纳入研究的 NOS 评分为 6~9 分,均为高质量研究,详见表 1。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 轻型组与重型组患者炎症指标比较 37 篇文献^[3-6, 12-15, 20-39, 41-44, 47-49, 51-52]比较了轻型组与重型组患者炎症指标。Meta 分析结果显示,重型组患者 WBC、CRP、PCT、ESR、IL-6 及 IL-10 均高于轻型组,差异有统计学意义 ($P<0.001$);轻型组与重型组患者 TNF- α 比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$,见表 2)。

2.3.2 死亡组与存活组患者炎症指标比较 8 篇文献^[16-19, 40, 45-46, 50]比较了死亡组与存活组患者炎症指标。Meta 分析结果显示,死亡组患者 WBC、CRP、PCT、ESR、IL-6 高于存活组,差异有统计学意义 ($P<0.05$,见表 3)。

2.3.3 敏感性分析 敏感性分析结果显示,依次剔除每项文献后轻型组与重型组患者 WBC、CRP、PCT、ESR、IL-6、TNF- α 及死亡组与存活组患者 WBC、CRP、PCT、ESR、IL-6 比较的合并效应量值均未发生方向性改变,提示结果均较稳定。

2.4 发表偏倚 针对纳入文献数 ≥ 10 的指标绘制倒漏斗图,结果显示,报道轻型组与重型组 WBC、CRP、IL-6 的文献分布不对称,提示可能存在发表偏倚;报道轻型组与重型组 PCT、ESR 的文献分布较对称,提示发表偏倚的可能性较小,见图 2。

3 讨论

既往研究表明,COVID-19 患者伴有多种炎症指标升高^[45],且炎症指标升高程度与 COVID-19 病情严重程度呈正相关^[12]。TAN 等^[53]研究发现,重型与轻型 COVID-19 患者肺部 CT 检查结果无明显差异,但重型 COVID-19 患者感染初始 CRP 即明显升高。中华人民共和国国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[9]

亦指出,外周血炎症因子如 IL-6、CRP 等升高可能是重型 COVID-19 的预警指标,故动态监测炎症指标有助于早期识别重型 COVID-19 患者。

本次 Meta 分析共纳入 45 篇文献,共包括 7 834 例 COVID-19 患者,Meta 分析结果显示,重型组患者 WBC、CRP、PCT、ESR、IL-6 及 IL-10 均高于轻型组,死亡组患者 WBC、CRP、PCT、ESR、IL-6 高于存活组,分析其原因可能为:重型或死亡的 COVID-19 患者多为高龄且合并高血压、糖尿病等慢性病,而大多数慢性病与感染性疾病有共同特征,如较高的炎症反应状态、免疫功能减弱等^[54]。DOOLEY 等^[55]研究表明,血糖代谢紊乱可导致糖尿病患者巨噬细胞和淋巴细胞功能损伤,免疫功能低下,进而使机体更易并发感染。CRP 是炎症、感染和组织损伤的敏感标志物,当机体遭受细菌感染时其水平迅速升高;与此同时,大量来源于甲状腺外的 PCT 产生并释放到血液循环中^[7]。既往研究表明,WBC 明显升高与 COVID-19 患者病情恶化及预后不良有关^[30]。因此,临床上可通过联合监测 WBC、CRP 和 PCT 水平来评估患者病情,鉴别有无合并细菌感染,进而避免抗菌药物滥用;此外,还能指导细菌感染患者及时启动抗感染治疗,避免感染加重而导致脓毒症、脓毒性休克等。

CHEN 等^[47]研究发现,危重型 COVID-19 患者 IL-6 水

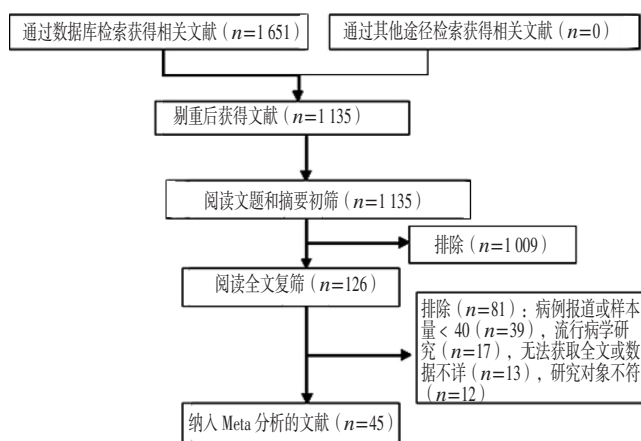


图 1 文献筛选流程及结果

Figure 1 Flow chart and results for literature screening

表 2 轻型组与重型组患者炎症指标比较的 Meta 分析结果

Table 2 Meta analysis results for comparison of inflammatory markers between mild group and severe group

炎症指标	纳入文献 (篇)	样本量 (例)	统计学同质性检验结果		效应模型	Meta 分析结果	
			P 值	I ² (%)		WMD (95%CI)	P 值
WBC	32	5 762	<0.001	73.9	随机效应模型	1.02 (0.66, 1.39)	<0.001
CRP	27	4 193	<0.001	92.7	随机效应模型	33.56 (26.10, 41.01)	<0.001
PCT	23	3 864	<0.001	89.8	随机效应模型	0.08 (0.05, 0.11)	<0.001
ESR	12	2 810	<0.001	73.7	随机效应模型	10.62 (5.58, 15.67)	<0.001
IL-6	10	1 360	<0.001	90.8	随机效应模型	29.51 (19.29, 39.74)	<0.001
IL-10	5	881	0.639	0	固定效应模型	2.13 (1.97, 2.28)	<0.001
TNF- α	5	821	<0.001	91.3	随机效应模型	0.04 (-0.51, 0.59)	0.887

注: WMD= 加权均值差

表 1 纳入文献的基本特征及质量评价
Table 1 Basic features and quality assessment of the involved literatures

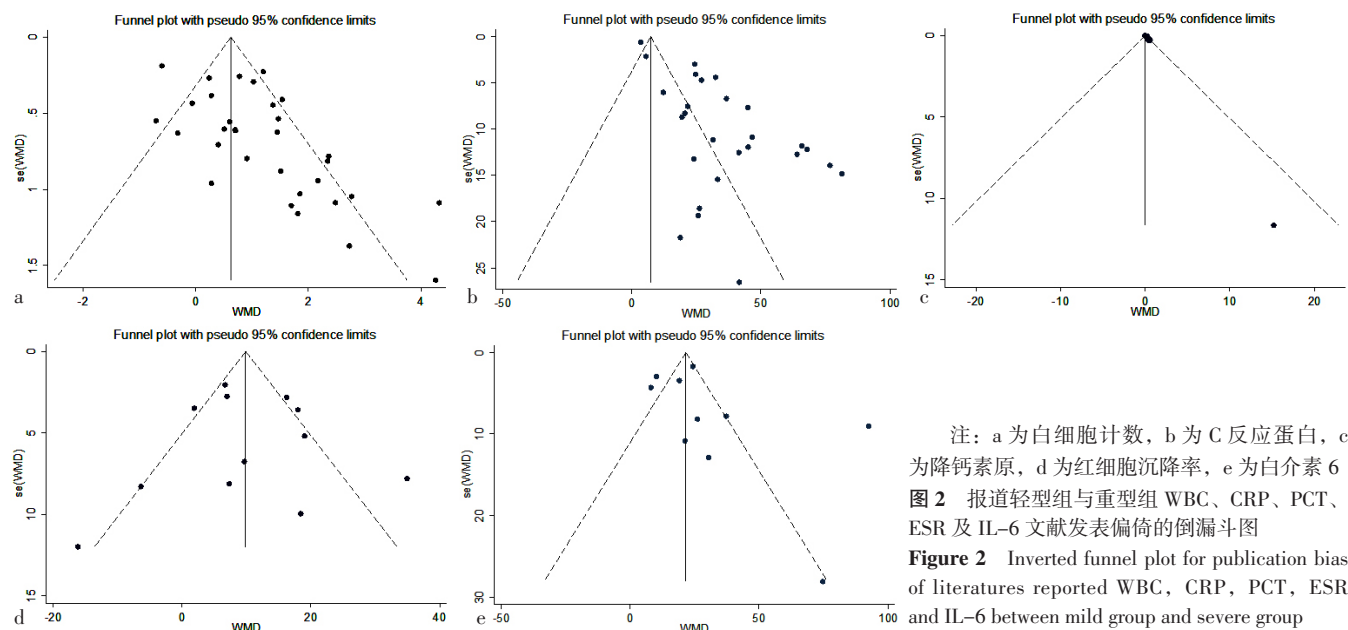
第一作者	发表时间	样本量 (例)	研究类型	研究对象	年龄 (岁)	结局指标	NOS 评分 (分)
HUANG C L ^[3]	2020-01-24	41	单中心回顾性研究	轻型和重型 COVID-19 患者	49 (41~58)	WBC	7
WANG S ^[4]	2020-04-16	123	单中心回顾性研究	轻型和重型 COVID-19 患者	43.1 ± 13.1/61.2 ± 15.6	IL-10, TNF-α	8
QIN C ^[5]	2020-03-12	452	单中心回顾性研究	轻型和重型 COVID-19 患者	52.1 ± 15.1/60.3 ± 13.4	WBC, CRP, PCT, ESR, IL-6, IL-10, TNF-α	8
GAO Y ^[6]	2020-03-17	43	单中心回顾性研究	轻型和重型 COVID-19 患者	45.2 ± 7.7/43.0 ± 14.0	WBC, CRP, PCT, IL-6	6
魏微霄 ^[12]	2020-03-18	95	单中心回顾性研究	轻型、重型和危重型 COVID-19 患者	45.5 ± 58.6/56.7 ± 39.8/66.3 ± 28.2	WBC, PCT	7
左方田 ^[13]	2020-04-14	50	单中心回顾性研究	轻型和重型 COVID-19 患者	46.6 ± 16.3/53.7 ± 10.1	WBC, CRP, PCT	8
LIU W ^[14]	2020-02-28	79	多中心回顾性研究	轻型和重型 COVID-19 患者	38 (33, 57)	WBC, CRP, PCT, ESR	7
石亚玲 ^[15]	2020-02-27	164	单中心回顾性研究	轻型、重型和危重型 COVID-19 患者	NR	WBC, PCT	8
DENG Y ^[16]	2020-03-20	225	多中心回顾性研究	存活和死亡 COVID-19 患者	43 ± 18/68 ± 9	WBC, CRP	8
ZHOU F ^[17]	2020-03-11	191	多中心回顾性研究	存活和死亡 COVID-19 患者	56 (46~67)	WBC, PCT, IL-6	8
CHEN T ^[18]	2020-03-26	274	单中心回顾性研究	存活和死亡 COVID-19 患者	62 (44~70)	WBC, CRP, PCT, ESR, IL-6	7
WANG Y ^[19]	2020-04-08	344	单中心回顾性研究	存活和死亡 COVID-19 患者	52~72	WBC, CRP, PCT, IL-6	7
程克斌 ^[20]	2020-03-12	463	单中心回顾性研究	轻型和重型 COVID-19 患者	15~90	WBC, CRP, PCT, ESR	7
WANG D ^[21]	2020-02-08	138	单中心回顾性研究	轻型和重型 COVID-19 患者	56 (42~68)	WBC	7
袁婧 ^[22]	2020-03-06	223	单中心回顾性研究	轻型和重型 COVID-19 患者	46.5 ± 16.0	WBC, PCT	9
房晓伟 ^[23]	2020-02-25	79	单中心回顾性研究	轻型和重型 COVID-19 患者	45.0 ± 16.6	WBC, CRP	6
钟少华 ^[24]	2020-03-26	62	单中心回顾性研究	轻型、重型和危重型 COVID-19 患者	51.8 ± 13.5	WBC	6
GUAN W J ^[25]	2020-02-28	1 099	多中心回顾性研究	轻型、重型和死亡 COVID-19 患者	47.0	WBC	9
QIAN G Q ^[26]	2020-03-17	88	多中心回顾性研究	轻型和重型 COVID-19 患者	50.0 (36.5~57.0)	WBC, CRP	9
LI K ^[27]	2020-02-29	83	单中心回顾性研究	轻型和重型 COVID-19 患者	45.5 ± 12.3	WBC, CRP, PCT	7
ZHANG J J ^[28]	2020-02-19	140	单中心回顾性研究	轻型和重型 COVID-19 患者	57.0	WBC, CRP, PCT, TNF-α	7
陈文 ^[29]	2020-03-17	91	单中心回顾性研究	轻型、重型和危重型 COVID-19 患者	41.6 ± 15.6	WBC	7
李丹 ^[30]	2020-03-26	80	单中心回顾性研究	轻型和重型 COVID-19 患者	47.8 ± 19.5	WBC, CRP, PCT, ESR	7
李丹 ^[31]	2020-04-02	62	单中心回顾性研究	轻型、重型和危重型 COVID-19 患者	49 ± 37/59 ± 31	WBC, CRP, PCT	6
高文 ^[32]	2020-03-31	90	单中心回顾性研究	轻型、重型和危重型 COVID-19 患者	51.7 ± 18.6	WBC, CRP, PCT	7
XIE H S ^[33]	2020-04-02	79	单中心回顾性研究	轻型和重型 COVID-19 患者	60 (48~66)	WBC, CRP, ESR	7
彭昱东 ^[34]	2020-03-02	112	单中心回顾性研究	轻型和重型 COVID-19 患者	62 (55, 67)	WBC, PCT	7
陈敏 ^[35]	2020-02-27	54	单中心回顾性研究	轻型、重型和死亡 COVID-19 患者	43.8~69.0	WBC, CRP, PCT, ESR	6
凌云 ^[36]	2020-03-18	292	单中心回顾性研究	轻型和重型 COVID-19 患者	48.7 ± 15.7/65.5 ± 15.7	WBC, CRP, PCT, ESR	9
宾雁飞 ^[37]	2020-02-29	55	单中心回顾性研究	轻型和重型 COVID-19 患者	53.9 ± 17.1	WBC	6
夏欣田 ^[38]	2020-04-07	63	单中心回顾性研究	轻型和重型 COVID-19 患者	62.3 ± 15.1/64.6 ± 14.9	WBC	6
刘思嘉 ^[39]	2020-04-02	342	单中心回顾性研究	轻型、重型和危重型 COVID-19 患者	NR	WBC, CRP, PCT, ESR	7
安徽 ^[40]	2020-04-16	110	单中心回顾性研究	存活和死亡 COVID-19 患者	NR	WBC, PCT, ESR	7
FENG Y ^[41]	2020-04-10	476	单中心回顾性研究	轻型、重型和危重型 COVID-19 患者	NR	WBC, CRP, PCT, ESR	8
CAI Q ^[42]	2020-04-02	298	单中心回顾性研究	轻型和重型 COVID-19 患者	42.7 ± 18.7/61.5 ± 7.6	WBC, CRP, PCT, ESR, IL-6	6
ZHENG F ^[43]	2020 年 3 月	161	单中心回顾性研究	轻型和重型 COVID-19 患者	40.7 ± 15.0/56.5 ± 15.2	WBC, CRP	7
唐劲松 ^[44]	2020-04-13	40	单中心回顾性研究	轻型、重型和危重型 COVID-19 患者	NR	WBC, PCT, IL-6	8
WANG L ^[45]	2020-03-30	339	单中心回顾性研究	存活和死亡 COVID-19 患者	68.7 ± 7.5/76.3 ± 9.9	WBC, PCT, IL-6	7
TU W J ^[46]	2020-04-06	174	单中心回顾性研究	存活和死亡 COVID-19 患者	50.0 ± 18.7/71.3 ± 21.6	WBC, IL-6	8
CHEN X ^[47]	2020-04-17	48	单中心回顾性研究	轻型、重型和危重型 COVID-19 患者	52.8 ± 14.2/63.7 ± 15.2/79.6 ± 12.6	WBC, PCT, IL-6	6
WANG Z L ^[48]	2020-03-16	69	单中心回顾性研究	轻症和重症 COVID-19 患者	40.0 ± 14.5/69.8 ± 12.4	WBC, CRP, PCT, ESR, IL-6, IL-10, TNF-α	7
邹青旭 ^[49]	2020-04-21	50	单中心回顾性研究	轻症、重症和危重型 COVID-19 患者	62.3 ± 10.6/65.8 ± 11.1/72.4 ± 8.5	WBC, IL-10	6
贺行巍 ^[50]	2020-04-21	56	单中心回顾性研究	存活和死亡 COVID-19 患者	64.8 ± 12.3/69.7 ± 13.0	WBC, ESR	8
ZHU Z ^[51]	2020-04-22	127	单中心回顾性研究	轻型和重型 COVID-19 患者	49.95 ± 15.52/57.50 ± 11.70	WBC, CRP, ESR, IL-6, IL-10, TNF-α	8
李国华 ^[52]	2020-04-28	110	单中心回顾性研究	轻型、重型和危重型 COVID-19 患者	63.91 ± 11.77	CRP, ESR, IL-6, IL-10	7

注: COVID-19= 新型冠状病毒肺炎, WBC= 白细胞计数, IL-10= 白介素 10, TNF-α= 肿瘤坏死因子 α, CRP=C 反应蛋白, PCT= 降钙素原, ESR= 红细胞沉降率, IL-6= 白介素 6, NOS= 纽卡斯尔-渥太华量表; NR 为文中未报告

表3 死亡组与存活组患者炎症指标比较的 Meta 分析结果

Table 3 Meta analysis results for comparison of inflammatory markers between death group and survival group

炎症指标	纳入文献 (篇)	样本量 (例)	统计学异质性检验结果		效应模型	Meta 分析结果	
			P 值	I ² (%)		WMD (95%CI)	P 值
WBC	7	1 657	0.122	40.4	固定效应模型	4.03 (3.56, 4.50)	<0.001
CRP	7	1 522	<0.001	76.4	随机效应模型	74.18 (56.63, 91.73)	<0.001
PCT	5	1 258	<0.001	93.2	随机效应模型	0.26 (0.11, 0.42)	0.001
ESR	3	440	0.902	0	固定效应模型	10.94 (4.79, 17.09)	<0.001
IL-6	5	1 322	<0.001	98.0	随机效应模型	59.88 (19.46, 100.30)	0.004



平约为其他分型患者的 10 倍,且极高的 IL-6 水平与患者死亡率升高相关。本次 Meta 分析结果显示,重型或死亡的 COVID-19 患者 IL-6 水平明显升高。分析其原因可能如下: (1) IL-6 具有很强的促炎作用; (2) 细胞因子风暴是一种全身炎症反应,其特征是促炎细胞因子急剧增加^[56],而 IL-6 可参与到细胞因子风暴中^[57],进而可导致多器官功能衰竭^[58]。

综上所述,当前证据表明,炎症指标升高可能是 COVID-19 患者病情加重或死亡的危险因素,故炎症指标可作为 COVID-19 患者住院期间病情恶化的早期预警指标。本次 Meta 分析纳入文献数量多,样本量较大,且均为高质量研究,结果较为可靠。但也存在一些局限性: (1) 纳入研究多为单中心研究,可能存在选择偏倚; (2) 多数研究未明确患者的纳入标准,且患者病程不一致; (3) 纳入研究均为回顾性研究,存在混杂偏倚; (4) 报道轻型组与重型组患者 WBC、CRP、PCT、ESR、IL-6 的研究存在较大的统计学异质性,且因无合适截点,故未进行亚组分析; (5) 因 COVID-19 为新发传染病,故发表偏倚较大,在解释结果时应注意; (6) 部分炎症因子的研究报道较少,检验效能可能不足。

作者贡献: 吉攀撰写论文并对文章负责; 朱洁云进行论文的构思与设计、可行性分析,论文的修订; 钟枝梅、李红园负责收集资料、提取并分析数据; 庞杰龙、李柏成进行文

献检索、收集资料、数据整理与分析; 张剑锋进行审校,并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] WHO. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports (Situation report-117) [EB/OL]. (2020-05-16) [2020-05-16]. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
- [2] LAI C C, SHIH T P, KO W C, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges [J]. Int J Antimicrob Agents, 2020, 55 (3): 105924. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924.
- [3] HUANG C L, WANG Y M, LI X W, 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] WAN S, YI Q, FAN S, et al. Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients [J]. Br J Haematol, 2020, 189 (3): 428-437. DOI: 10.1111/bjh.16659.

- [5] QIN C, ZHOU L, HU Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China [J/OL]. Clin Infect Dis. (2020-03-12) [2020-05-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=32161940>.
- [6] GAO Y, LI T T, HAN M F, 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.
- [7] LIPPI G, PLEBANI M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis [J]. Clin Chim Acta, 2020, 505: 190-191. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.004.
- [8] AZIZ M, FATIMA R, ASSALY R. Elevated interleukin-6 and severe covid-19: a meta-analysis [J/OL]. J Med Virol. (2020-04-28) [2020-05-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=32343429>.
- [9] 中华人民共和国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) [2020-05-16]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989/files/ce3e6945832a438eaae415350a8ce964.pdf>.
- [10] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa Scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses [J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25 (9): 603-605. DOI: 10.1007/s10654-010-9491-z.
- [11] HOZO S P, DJULBEGOVIC B, HOZO I. Estimating the mean and variance from the Median, range, and the size of a sample [J]. BMC Med Res Methodol, 2005, 5: 13. DOI: 10.1186/1471-2288-5-13.
- [12] 魏微霄, 贺小平, 应斌武, 等. 急性时相蛋白联合生化指标与 COVID-19 临床分型的相关性研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41 (13): 1602-1607. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.13.016.
WEI Z X, HE X P, YING B W, et al. The correlation between acute phase protein combined biochemical indicators and clinical classification of COVID-19 [J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2020, 41 (13): 1602-1607. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.13.016.
- [13] 左方田, 李长力, 董照刚, 等. 新型冠状病毒肺炎患者的临床特点及与严重程度的相关性分析 [J]. 天津医药, 2020, 48 (7): 583-587. DOI: 10.11958/20200400.
ZUO F T, LI C L, DONG Z G, et al. Analysis of the correlation between clinical characteristics and disease severity in patients with novel coronavirus pneumonia [J]. Tianjin Medical Journal, 2020, 48 (7): 583-587. DOI: 10.11958/20200400.
- [14] LIU W, TAO Z W, WANG L, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease [J]. Chin Med J (Engl), 2020, 133 (9): 1032-1038. DOI: 10.1097/cm9.0000000000000775.
- [15] 石亚玲, 区静怡, 陈星, 等. 多种炎症指标在新型冠状病毒肺炎的表达水平及临床应用价值 [J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43 (4): 346-351. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20200214-00073.
- SHI Y L, QU J Y, CHEN X, et al. Expressions of multiple inflammation markers in the patients with COVID-19 and their clinical values [J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2020, 43 (4): 346-351. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20200214-00073.
- [16] 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]. Chin Med J (Engl), 2020, 133 (11): 1261-1267. DOI: 10.1097/cm9.0000000000000824.
- [17] ZHOU F, YU T, DU R H, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [J]. Lancet, 2020, 395 (10229): 1054-1062. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20) 30566-3.
- [18] CHEN T, WU D, CHEN H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study [J/OL]. BMJ. (2020-03-31) [2020-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=32234718>.
- [19] WANG Y, LU X F, LI Y S, et al. Clinical course and outcomes of 344 intensive care patients with COVID-19 [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2020, 201 (11): 1430-1434. DOI: 10.1164/rccm.202003-0736le.
- [20] 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 (4): 224-232. DOI: 10.19842/j.cnki.issn.0253-9934.2020.04.008.
CHENG K B, WEI M, SHEN H, et al. Clinical characteristics of 463 patients with common and severe coronavirus disease 2019 [J]. Shanghai Medical Journal, 2020, 43 (4): 224-232. DOI: 10.19842/j.cnki.issn.0253-9934.2020.04.008.
- [21] 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.
- [22] 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 (3): 17-24. DOI: 10.13718/j.cnki.xdjk.2020.03.003.
YUAN J, SUN Y Y, ZUO Y J, et al. A retrospective analysis of the clinical characteristics of 223 NCP patients in Chongqing [J]. Journal of Southwest University: Natural Science, 2020, 42 (3): 17-24. DOI: 10.13718/j.cnki.xdjk.2020.03.003.
- [23] 房晓伟, 梅清, 杨田军, 等. 2019 新型冠状病毒感染的肺炎 79 例临床特征及治疗分析 [J]. 中国药理学通报, 2020, 36 (4): 453-459. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2020.04.002.
FANG X W, MEI Q, YANG T J, et al. Clinical characteristics and treatment strategies of 79 patients with COVID-19 [J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2020, 36 (4): 453-459. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2020.04.002.

- [24] 钟少华, 林锋, 施理. 新型冠状病毒肺炎的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 (4): 370-374.DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2020.04.05.
ZHONG S H, LIN F, SHI L. Clinical characteristics and outcomes of the patients with COVID-19: a report of 62 cases [J]. Medical Journal of Chinese PLA, 2020, 45 (4): 370-374.DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2020.04.05.
- [25] GUAN W J, NI Z Y, HU Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China [J]. N Engl J Med, 2020, 382 (18): 1708-1720.DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
- [26] 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, 2020, 113 (7): 474-481.
- [27] LI K, WU J, WU F, et al. The clinical and chest CT features associated with severe and critical COVID-19 pneumonia [J]. Invest Radiol, 2020, 55 (6): 327-331.DOI: 10.1097/rli.0000000000000672.
- [28] 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.DOI: 10.1111/all.14238.
- [29] 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 (2): 117-124.
CHEN W, XU L, ZHANG Q, et al. Clinical characteristics of 91 novel coronavirus pneumonia patients in Jingmen First People's Hospital [J]. Journal of Inner Mongolia Medical University, 2020, 42 (2): 117-124.
- [30] 李丹, 王梦龙, 何兵, 等. 62 例新型冠状病毒肺炎患者的实验室指标分析 [J/OL]. 武汉大学学报 (医学版). (2020-04-02) [2020-05-16]. <https://doi.org/10.14188/j.1671-8852.2020.0220>.
- [31] 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 (3): 227-233.DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20206514.
LI D, LONG Y Z, HUANG P, et al. Clinical characteristics of 80 patients with COVID-19 in Zhuzhou City [J]. Chinese Journal of Infection Control, 2020, 19 (3): 227-233.DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20206514.
- [32] 高文, 杨雪, 郑小勤, 等. 北京地区 90 例新型冠状病毒肺炎患者临床特征分析 [J]. 解放军医学院学报, 2020, 41 (3): 208-211.DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2020.03.002.
GAO W, YANG X, ZHENG X Q, et al. Clinical characteristics of 90 patients with COVID-19 hospitalized in a Grade-A hospital in Beijing [J]. Academic Journal of Chinese PLA Medical School, 2020, 41 (3): 208-211.DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2020.03.002.
- [33] XIE H S, ZHAO J M, LIAN N F, et al. Clinical characteristics of non-ICU hospitalized patients with coronavirus disease 2019 and liver injury: a retrospective study [J]. Liver Int, 2020, 40 (6): 1321-1326.DOI: 10.1111/liv.14449.
- [34] 彭昱东, 孟凯, 官红权, 等. 心血管病患者感染新型冠状病毒肺炎 112 例临床特点及转归 [J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48 (6): 450-455.DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20200220-00105.
PENG Y D, MENG K, GUAN H Q, et al. Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV [J]. Chinese Journal of Cardiology, 2020, 48 (6): 450-455.DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20200220-00105.
- [35] 陈敏, 安徽, 夏飞, 等. COVID-19 不同临床分型患者病例资料回顾性分析 [J]. 医药导报, 2020, 39 (4): 459-464.DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2020.04.007.
CHEN M, AN W, XIA F, et al. Retrospective analysis of COVID-19 patients with different clinical subtypes [J]. Herald of Medicine, 2020, 39 (4): 459-464.DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2020.04.007.
- [36] 凌云, 林逸骁, 钱志平, 等. 新型冠状病毒肺炎患者重症化危险因素的临床分析 [J]. 中华传染病杂志, 2020, 38 (4): 193-198.DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20200211-00055.
LING Y, LIN Y X, QIAN Z P, et al. Clinical analysis of risk factors for severe patients with corona virus disease 2019 [J]. Chinese Journal of Infectious Diseases, 2020, 38 (4): 193-198.DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20200211-00055.
- [37] 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 (2): 338-342.DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2020.02.034.
BIN Y F, JI P, LIANG X D, et al. Clinical characteristics of 55 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China [J]. Journal of Guangxi Medical University, 2020, 37 (2): 338-342.DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2020.02.034.
- [38] 夏福田, 温敏勇, 詹少锋, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值可作为重型 COVID-19 的预警信号 [J]. 南方医科大学学报, 2020, 40 (3): 333-336.DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2020.03.06.
XIA X T, WEN M Y, ZHAN S F, et al. An increased neutrophil/lymphocyte ratio is an early warning signal of severe COVID-19 [J]. Journal of Southern Medical University, 2020, 40 (3): 333-336.DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2020.03.06.
- [39] 刘思嘉, 程丰, 杨晓玉, 等. 鄂州市 342 例 2019 新型冠状病毒肺炎实验室确诊病例实验室检测指标与临床分型相关性分析 [J/OL]. 检验医学. (2020-04-02) [2020-05-16]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1915.r.20200401.1647.004.html>.
- [40] 安徽, 夏飞, 陈敏, 等. 新型冠状病毒肺炎死亡患者 11 例临床特征分析 [J]. 实用医学杂志, 2020, 36 (9): 1125-1130.DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2020.09.002.
AN W, XIA F, CHEN M, et al. Clinical features of 11 deaths cases with COVID-19 [J]. The Journal of Practical Medicine, 2020, 36 (9): 1125-1130.DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2020.09.002.
- [41] 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/rccm.202002-0445oc.
- [42] CAI Q, HUANG D, OU P, et al.COVID-19 in a designated infectious diseases hospital outside Hubei Province, China [J] . Allergy, 2020, 75 (7) : 1742-1752.
- [43] ZHENG F, TANG W, LI H, et al.Clinical characteristics of 161 cases of Corona virus disease 2019 (COVID-19) in Changsha [J] . Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24 (6) : 3404-3410.DOI: 10.26355/eurrev_202003_20711.
- [44] 唐劲松, 宣春, 林景涛, 等 .C- 反应蛋白、白介素 -6 及降钙素原检测在新冠肺炎中的临床意义 [J] . 实用医学杂志, 2020, 36 (7) : 839-841.DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2020.07.002. TANG J S, XUAN C, LIN J T, et al.Clinical significance of detecting C-reactive protein, interleukin-6 and procalcitonin in COVID-19 [J] .The Journal of Practical Medicine, 2020, 36 (7) : 839-841.DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2020.07.002.
- [45] WANG L, HE W, YU X, et al.Coronavirus disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up [J] .J Infect, 2020, 80 (6) : 639-645. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.019.
- [46] TU W J, CAO J, YU L, et al.Clinicolaboratory study of 25 fatal cases of COVID-19 in Wuhan [J] .Intensive Care Med, 2020, 46 (6) : 1117-1120.DOI: 10.1007/s00134-020-06023-4.
- [47] CHEN X, ZHAO B, QU Y, et al.Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients [J/OL] .Clin Infect Dis. (2020-04-17) [2020-05-16] . <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=32301997>.
- [48] WANG Z L, YANG B H, LI Q W, et al.Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China [J] .Clin Infect Dis, 2020, 71 (15) : 769-777.
- [49] 邹青旭, 林风武, 王岩, 等 . 老年新型冠状病毒肺炎患者血清 IL-2R、IL-6、TNF- α 水平变化及临床意义 [J] . 长春中医药大学学报, 2020, 36 (4) : 692-694.DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2020.04.023. ZOU Q X, LIN F W, WANG Y, et al.Changes and clinical significance of serum IL-2R, IL-6 and TNF- α in elderly patients with COVID-19 [J] .Journal of Changchun University of Traditional Chinese Medicine, 2020, 36 (4) : 692-694.DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2020.04.023.
- [50] 贺行巍, 赖金胜, 程佳, 等 . 重型 / 危重型新型冠状病毒肺炎患者合并心肌损伤对预后的影响 [J] . 中华心血管病杂志, 2020, 48 (6) : 456-460.DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20200228-00137. HE X W, LAI J S, CHENG J, et al.Impact of complicated myocardial injury on the clinical outcome of severe or critically ill COVID-19 patients [J] .Chinese Journal of Cardiology, 2020, 48 (6) : 456-460.DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20200228-00137.
- [51] ZHU Z, CAI T, FAN L Y, et al.Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019 [J] .Int J Infect Dis, 2020, 95: 332-339.DOI: 10.1016/j.ijid.2020.04.041.
- [52] 李国华, 李玲, 何敏, 等 . 多种炎症指标联合淋巴细胞亚群在 COVID-19 不同临床分型的临床诊断价值分析 [J] . 重庆医科大学学报, 2020, 45 (7) : 971-975.DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002465.
- [53] TAN C C, HUANG Y, SHI F X, et al.C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early [J] .J Med Virol, 2020, 92 (7) : 856-862. DOI: 10.1002/jmv.25871.
- [54] YANG J, ZHENG Y, GOU X, et al.Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis [J] .Int J Infect Dis, 2020, 94: 91-95.
- [55] DOOLEY K E, CHAISSON R E.Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics [J] .Lancet Infect Dis, 2009, 9 (12) : 737-746.DOI: 10.1016/s1473-3099 (09) 70282-8.
- [56] 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.
- [57] TANIGUCHI K, KARIN M.IL-6 and related cytokines as the critical lynchpins between inflammation and cancer [J] .Semin Immunol, 2014, 26 (1) : 54-74.DOI: 10.1016/j.smim.2014.01.001.
- [58] ZHANG C, WU Z, LI J W, et al.Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality [J] .Int J Antimicrob Agents, 2020, 55 (5) : 105954.DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954. (收稿日期: 2020-07-16; 修回日期: 2020-09-28) (本文编辑: 谢武英)