

2019新型冠状病毒肺炎(COVID-19)对血液系统的影响及其机制

张梦莹 王化泉 邵宗鸿

天津医科大学总医院血液科 300052

通信作者:邵宗鸿, Email: shaozonghong@sina.com

基金项目:天津市科技重大专项与工程(18ZXDBSY00140)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.07.015

Effect of COVID-19 on the blood system and its mechanism

Zhang Mengying, Wang Huaquan, Shao Zonghong

Department of Hematology, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Corresponding author: Shao Zonghong, Email: shaozonghong@sina.com

2019新型冠状病毒(2019-nCoV)所引起的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)已形成全球大流行的趋势^[1-6]。COVID-19涉及全身多个系统,主要表现为发热、呼吸困难、急性心肌损伤、急性胃肠炎、急性肝损伤、急性脑炎、淋巴细胞减少、凝血障碍和弥散性血管内凝血(DIC)、急性肾损伤、横纹肌溶解综合征等,是导致患者病情恶化的重要原因^[7]。本综述旨在探讨2019-nCoV对血液系统的影响及其机制。

一、2019-nCoV病原学特点

冠状病毒(coronaviruses, CoV)属于冠状病毒科,正冠状病毒亚科的冠状病毒属。冠状病毒基因组为单股正链RNA,大小27 000~32 000 bp,是所有RNA病毒基因组中最大的。基因组由5'-端非编码区、非结构蛋白ORF1a/b编码区、4种主要结构蛋白编码区以及3'-端非编码区组成^[8]。结构蛋白编码区主要编码刺突蛋白(spike protein, S蛋白)、包膜蛋白(envelope protein, E蛋白)、膜蛋白(membrane protein, M蛋白)和核衣壳蛋白(nucleocapsid protein, N蛋白)。S蛋白含有受体结合区域(receptor binding domain, RBD),能特异性结合宿主细胞表面受体,介导病毒进入宿主细胞^[9]。

国际病毒分类学委员会将CoV分为 α 、 β 、 γ 和 δ 属。这些CoV可感染多种宿主,包括禽类、猪和人类等。人类冠状病毒(human coronaviruses, HCoV)感染主要是指感染人类的 α 或 β 属CoV。目前已知HCoV包括: α 属的HCoV-229E和HCoV-NL63, β 属的HCoV-OC43、HCoV-HKU1、中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)和严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)^[9-10]。此次导致武汉不明原因肺炎的2019-nCoV为 β 属的新型冠状病毒^[11-12]。其形态为圆形或椭圆形,直径60~140 nm,刺突样结构包裹在病毒衣壳外,在电镜下呈皇冠样^[13]。Lu等^[14]通过同源结构模型构建发现,2019-nCoV的RBD与SARS-CoV相似,Hoffmann等^[15]证实SARS-CoV的受体血管紧张素转化酶2(ACE2)也是2019-nCoV的细胞受体,并且需要细胞蛋白酶TMPRSS2的参与才能完成

入侵。2019-nCoV基因组全长约30 kb,其基因特征与SARS-CoV和MERS-CoV有明显区别^[16]。目前研究显示与蝙蝠SARS样冠状病毒(BatCoV RaTG13)的同源性达96.3%^[17],提示蝙蝠可能是2019-nCoV的自然宿主。Lam等^[18]通过RNA高通量测序发现,在来自马来亚穿山甲的样品中发现了2019-nCoV相关冠状病毒的两个亚种,其中一个亚种受体结合域与2019-nCoV表现出很强的相似性(97.4%),提示穿山甲可能是2019-nCoV转染给人的中间宿主。

二、COVID-19对血液系统的影响

COVID-19患者常出现异常的血液学改变,包括白细胞减少、淋巴细胞减少^[19]和血小板减少。同时部分患者D-二聚体水平升高。研究表明,与非2019-nCoV感染患者相比,2019-nCoV感染患者的外周血WBC较低(尤其低于 $4 \times 10^9/L$ 的比例较高)、PLT较低^[20]。

1. 白细胞、淋巴细胞及血小板的减少:COVID-19患者实验室检查中部分患者出现血细胞计数下降。Huang等^[21]发表于Lancet的报道显示,41例COVID-19患者白细胞减少的发生率为25%;血小板减少的发生率为5%,淋巴细胞减少的发生率为63%。进一步亚组分析显示,淋巴细胞减少的发生率为35%,而85%的死亡病例出现淋巴细胞减少^[22]。钟南山院士团队涉及1 099例COVID-19患者的多中心回顾性研究结果显示,白细胞减少占33.7%,淋巴细胞减少占83.2%,血小板减少占36.2%,D-二聚体升高占46.4%。其中173例危/重型患者的实验室检查异常较非危/重型突出,在危/重型患者中,白细胞减少占61.1%,淋巴细胞减少占96.1%,血小板减少占57.7%,D-二聚体升高占59.6%^[23]。Chen等^[12]研究发现,在99例确诊为2019-nCoV感染的患者中,白细胞减少发生率为9%,血小板减少发生率为12%,淋巴细胞减少发生率35%,中性粒细胞增高比例38%,D-二聚体升高比例为36%。一项纳入189例确诊COVID-19患者的回顾性研究显示,重型患者白细胞、淋巴细胞及中性粒细胞

异常比例均高于普通型^[24]。上述研究结果表明,2019-nCoV感染可导致患者血细胞计数水平的下降。

2. 外周血CD4⁺和CD8⁺T淋巴细胞亚群的下降:COVID-19患者的血液学改变除了血小板减少和白细胞减少外,还观察到外周血CD4⁺和CD8⁺T淋巴细胞亚群显著降低。一项纳入北京市46例COVID-19患者的回顾性研究中,根据《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)》分型标准^[25]将患者分为轻型、普通型、危/重型(重型+危重型)3组。白细胞计数下降12例,T淋巴细胞计数下降4例,CD4⁺T淋巴细胞计数下降17例,CD8⁺T淋巴细胞计数下降7例,轻型、普通型、危/重型3组患者T淋巴细胞绝对值下降和CD8⁺T淋巴细胞绝对值下降的病例数比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);3组CD4⁺T淋巴细胞绝对值降低的患者比例分别为轻型11.1%、普通型47.8%、危/重型45.4%^[26]。一项纳入12例确诊感染2019-nCoV患者的研究显示,最常见的实验室指标异常是淋巴细胞减少(50%)、淋巴细胞百分比降低(41.7%)以及CD8⁺细胞计数降低(58.3%)^[27]。因此,在COVID-19患者外周血淋巴细胞亚群分析中,T淋巴细胞绝对值、CD4⁺T淋巴细胞绝对值、CD8⁺T淋巴细胞绝对值均有不同程度的下降。

3. 凝血指标异常:2019-nCoV感染不仅对血细胞计数有影响,还对凝血系统产生了一定的影响,部分患者出现凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)延长及D-二聚体升高,且PT延长和D-二聚体升高在ICU患者与非ICU患者间的差异有统计学意义^[21]。一项纳入79例COVID-19患者的回顾性分析显示,在重型及危重型组24例和普通型组55例患者的实验室检查中,血常规检查中分别有13.9%、49.4%、19%的患者伴有白细胞计数、淋巴细胞绝对值、血小板计数的减少,分别有36.7%、13.9%出现中性粒细胞百分比及绝对值的升高;凝血常规检查中,分别有40.5%、30.4%、3.8%的患者出现PT、APTT、D-二聚体的增高或延长。重型及危重型组较普通型组患者的淋巴细胞计数降低更为明显,而中性粒细胞百分比、D-二聚体升高更加显著^[28]。一项单中心回顾性研究纳入武汉市138例确诊COVID-19的患者,97例(70.3%)出现淋巴细胞计数下降[中位数 $0.8(0.6 \sim 1.1) \times 10^9/L$],80例(58%)出现PT延长[中位时间 $13.0(12.3 \sim 13.7)s$],对33例COVID-19患者(5例死亡)的实验室检查结果进行了动态追踪,死亡者中性粒细胞计数、D-二聚体水平持续增加,而淋巴细胞计数持续下降直至死亡。大多数COVID-19患者会出现明显的淋巴细胞计数下降,死亡患者在第5天淋巴细胞降至极低水平,与存活患者比较降幅大且时程长。死亡患者的D-二聚体水平于7~9d超过正常值,并维持较高水平^[2]。一项报道2例COVID-19合并DIC患者的研究显示,2例重症/危重症患者同时伴有血小板计数进行性降低、D-二聚体明显升高、PT延长、纤维蛋白原(FIB)极度减少,推测多个脏器(肺、脑、肝脏、心脏)微血管内微血栓形成,伴有凝血因子的消耗,发生了DIC^[29]。因此COVID-19导致的凝血功能障碍,尤其是危重疾病常见的DIC会使COVID-19患者死亡风险增加,在临床中应该受到足够重视。

三、2019-nCoV感染导致血液学异常改变的发病机制

COVID-19患者外周血T淋巴细胞数量显著降低,肺组织中浸润的CD8⁺T淋巴细胞数量很少,但作用机制尚不清楚。2019-nCoV与SARS-CoV的病毒基因有高度同源性^[3],推测与SARS-CoV一样,2019-nCoV可能主要作用于淋巴细胞,尤其是T淋巴细胞。因此推测其发病机制可能与病毒直接攻击血细胞和免疫损伤有关^[3]。

1. 病毒感染:冠状病毒的S蛋白负责结合感染宿主的受体蛋白,使病毒具有侵入和感染宿主细胞的能力。目前,已发现的人类冠状病毒受体有3种,即氨基肽酶N(aminopeptidase, APN, 又名CD13)^[30]、二肽基肽酶4(dipeptidyl peptidase 4, DPP4, 又名CD26)^[31]以及ACE2^[32]。Zhou等^[11]通过病毒基因组的测序发现2019-nCoV与SARS-CoV有75%~80%的序列相同,与蝙蝠冠状病毒在全基因组水平上相似度高达96%。2019-nCoV能够跨物种传播到人的原因之一是具有与SARS-CoV类似的结合受体和结合特性。与SARS-CoV一样,2019-nCoV与人体细胞结合的受体也是ACE2^[33-34],但不能使用已知受体APN和DPP4^[11]。ACE2在肺泡、气管、支气管上皮细胞以及肺泡巨噬细胞广泛表达^[35]。ACE2还表达于血管内皮细胞、肠黏膜细胞、肾小管上皮细胞以及免疫细胞^[36]。2019-nCoV通过S蛋白与人ACE2相互作用进入机体后,可迅速被体内的病原相关分子模式(PAMP)识别,激活先天免疫系统清除病毒,但过度激活可以引起细胞因子风暴,造成微血管体系损伤,激活凝血系统的同时抑制纤溶及抗凝系统等,微血管内广泛血栓形成DIC,导致微循环障碍^[37]。病毒诱发免疫系统过度活化导致CD4⁺、CD8⁺T淋巴细胞等免疫细胞耗竭,淋巴细胞计数减少^[38]。

还有报道SARS-CoV和MERS-CoV均可诱导T细胞凋亡^[39-40]。SARS患者外周血中淋巴细胞明显减少,特别是T淋巴细胞,CD4⁺、CD8⁺T淋巴细胞各亚型均明显下降。SARS-CoV感染能够导致脾脏和淋巴结出血坏死,淋巴滤泡缩小,淋巴细胞密度降低^[41]。而且有证据表明SARS-CoV可能直接感染T淋巴细胞并导致T淋巴细胞耗竭^[42],可能与SARS冠状病毒诱导细胞凋亡有关^[43]。SARS恢复期患者外周CD4、CD8细胞高表达Fas抗原;死亡患者肺组织内II型肺泡上皮细胞及肺泡间隔、肺门淋巴结内的单个核细胞有较多的Fas抗原表达,CD4阳性细胞少见。证明T细胞的Fas/FasL凋亡途径是SARS患者的免疫发病机制之一,也是T淋巴细胞降低的原因之一^[44]。COVID-19患者的CD4⁺、CD8⁺T淋巴细胞也明显受损,因而也可能存在T细胞凋亡。近期在COVID-19患者系统尸检中也初步观测到脾脏和淋巴结中CD4⁺T淋巴细胞和CD8⁺T淋巴细胞数量减少以及变性、坏死,推测T淋巴细胞可能也是2019-nCoV病毒感染的重要靶细胞或反应细胞^[3]。

2. 通过激发机体免疫应答对血液系统产生免疫损伤:病毒颗粒通过呼吸道黏膜传播并感染其他细胞,在体内诱发细胞因子风暴,免疫细胞分泌大量促炎细胞因子TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 、IL-6、IL-8等,细胞因子增殖引发促炎级联反应,产生一系列免疫炎症反应^[45-46],并引起外周白细胞和免疫细胞(如淋巴细胞)的变化^[12]。此次被2019-nCoV感染的患者血

浆中多种细胞因子(IL-1 β 、IL-6、IL2、IL-2R、IL-7、IL-10、G-SCF、IP10、MCP1、MIP1A、TNF- α 等)浓度明显升高,且危/重型患者升高的程度显著高于普通型患者,表明细胞因子风暴可能是导致病情加重的重要原因^[21,47]。有的患者随病程发展出现外周血中性粒细胞显著、持续增高,伴随促炎因子IL-6和IL-10等显著升高^[3]。在流感患者中,中性粒细胞是细胞因子调控和炎性介质释放的关键^[48],推测其数量显著增加与细胞因子风暴的发生关系密切^[3]。

COVID-19患者免疫系统被过度激活,释放大炎症因子^[21],可引发免疫反应介导造血系统损伤,或造成周围自身细胞的免疫炎性损伤、微血管体系损伤、凝血系统异常激活、纤溶及抗凝系统抑制等^[49]。中国科技大学附属第一医院研究团队通过对33例COVID-19患者血液30项免疫学指标的全面分析后推测IL-6是诱发细胞因子风暴的重要通路,其机制可能为2019-nCoV感染后,T细胞被激活后产生大量粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子和IL-6,从而诱发细胞因子风暴^[50]。IL-6在细胞因子风暴中起核心作用^[51],其可通过多种途径引起凝血障碍。例如刺激肝脏合成更多的血小板生成素、FIB等,通过上调血管内皮生长因子的表达来破坏血管屏障的稳定性,刺激单核细胞表达更多的组织因子加剧外源性凝血系统活化,生成的凝血酶反过来又可以诱导血管内皮产生更多的IL-6及其他细胞因子,这样细胞因子风暴与凝血紊乱形成了恶性循环^[52]。病毒感染激发机体免疫应答在清除病毒的同时造成了严重的免疫器官的损害和大量的T淋巴细胞死亡^[53]。

COVID-19是一种可以累及全身多脏器的新发传染病,病毒直接攻击和免疫损伤同时存在。外周血象的变化是评估2019-nCoV病毒感染和疾病进程的重要指标,动态观察淋巴细胞及其亚群的变化将有助于病情判断。病理机制的进一步研究对于认识和理解该病的发生发展规律、提高防治水平具有重要意义。

参考文献

- [1] Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle [J]. *J Med Virol*, 2020, 92(4):401-402. DOI: 10.1002/jmv.25678.
- [2] 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. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
- [3] 姚小红, 李廷源, 何志承, 等. 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)三例遗体多部位穿刺组织病理学研究 [J]. *中华病理学杂志*, 2020, 49(5): 411-417. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193.
- [4] Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold [J]. *JAMA*, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.0757.
- [5] Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, et al. A Novel Coronavirus Emerging in China - Key Questions for Impact Assessment [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(8):692-694. DOI: 10.1056/NEJMp2000929.
- [6] Hui DS, I Azhar E, Madani TA, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China [J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 91:264- 266. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.01.009.
- [7] 空军军医大学西京医院赴武汉重症医疗队. 新型冠状病毒肺炎合并症处置专家建议 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2020, 27(1):1-5. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.01.001.
- [8] van Boheemen S, de Graaf M, Lauber C, et al. Genomic characterization of a newly discovered coronavirus associated with acute respiratory distress syndrome in humans [J]. *mBio*, 2012, 3(6). DOI: 10.1128/mBio.00473-12.
- [9] Li F. Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins [J]. *Annu Rev Virol*, 2016, 3(1):237- 261. DOI: 10.1146/annurev-virology-110615-042301.
- [10] 田怀玉. 2019-nCoV: 来自冠状病毒的新挑战 [J]. *中华预防医学杂志*, 2020, 54(3): 235-238. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2020.03.002.
- [11] Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin [J]. *Nature*, 2020, 579(7798):270-273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.
- [12] 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.
- [13] Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(8):727-733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
- [14] Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding [J]. *Lancet*, 2020, 395(10224):565- 574. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- [15] Hoffmann M, Weber H, Krueger N, et al. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells [J]. *BioRxiv*, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.01.31.929042>.
- [16] Benvenuto D, Giovanetti M, Ciccozzi A, et al. The 2019-new coronavirus epidemic: Evidence for virus evolution [J]. *J Med Virol*, 2020, 92(4):455-459. DOI: 10.1002/jmv.25688.
- [17] Paraskevis D, Kostaki EG, Magiorkinis G, et al. Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event [J]. *Infect Genet Evol*, 2020, 79:104212. DOI: 10.1016/j.meegid.2020.104212.
- [18] Lam TT, Shum MH, Zhu HC, et al. Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins [J]. *Nature*, 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2169-0.
- [19] Chan KW, Wong VT, Tang S. COVID-19: An Update on the Epidemiological, Clinical, Preventive and Therapeutic Evidence and Guidelines of Integrative Chinese-Western Medicine for the Management of 2019 Novel Coronavirus Disease [J]. *Am J Chin Med*, 2020:1-26. DOI: 10.1142/S0192415X20500378.
- [20] 李妍, 徐胜勇, 杜铁宽, 等. 2019新型冠状病毒肺炎临床特点及筛查流程探讨 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2020, 29(2020-02-12). DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020.0007.
- [21] 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.
- [22] 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. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
- [23] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China [J]. *N Engl J Med*, 2020 [2020-02-09]. DOI: 10.1101/2020.02.06.20020974.
- [24] 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. DOI: 10.19300/j.2020.L18073.
- [25] 中华人民共和国卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版) [EB/OL]. (2020-02-05) [2020-02-05]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653p/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440.shtml>.
- [26] 温珂, 李文刚, 张大伟, 等. 北京市 46 例新型冠状病毒肺炎患者流行病学及临床特征分析 [J]. *中华传染病杂志*, 2020, 38 (2020-02-26). DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20200219-00086.
- [27] Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury [J]. *Sci China Life Sci*, 2020, 63 (3):364-374. DOI: 10.1007/s11427-020-1643-8.
- [28] 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(4):453-459.
- [29] 王雅丹, 张守鹏, 魏求哲, 等. 合并弥散性血管内凝血新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 二例报告及文献复习 [J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41 (3): 245-247. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0001.
- [30] 杨默, 韩锦伦, 李桂霞, 等. SARS 冠状病毒对血液系统的影响及可能的机制 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2003, 11 (3):217-221. DOI: 10.3969/j.issn.1009-2137.2003.03.001.
- [31] Raj VS, Mou H, Smits SL, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC [J]. *Nature*, 2013, 495(7440):251-254. DOI: 10.1038/nature12005.
- [32] Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus [J]. *Nature*, 2003, 426(6965):450-454. DOI: 10.1038/nature02145.
- [33] Wan Y, Shang J, Graham R, et al. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus [J]. *J Virol*, 2020, 94(7). DOI: 10.1128/JVI.00127-20.
- [34] Xu X, Chen P, Wang J, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission [J]. *Sci China Life Sci*, 2020, 63(3):457-460. DOI: 10.1007/s11427-020-1637-5.
- [35] Liu L, Wei Q, Alvarez X, et al. Epithelial cells lining salivary gland ducts are early target cells of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in the upper respiratory tracts of rhesus macaques [J]. *J Virol*, 2011, 85 (8):4025-4030. DOI: 10.1128/JVI.02292-10.
- [36] Guo Y, Korteweg C, McNutt MA, et al. Pathogenetic mechanisms of severe acute respiratory syndrome [J]. *Virus Res*, 2008, 133(1):4-12. DOI: 10.1016/j.virusres.2007.01.022.
- [37] Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis [J]. *Nature*, 2002, 420(6917):885-891. DOI: 10.1038/nature01326.
- [38] van der Poll T, van de Veerdonk FL, Scicluna BP, et al. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets [J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17 (7):407-420. DOI: 10.1038/nri.2017.36.
- [39] Zhou J, Chu H, Chan JF, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: virus-host cell interactions and implications on pathogenesis [J]. *Virology*, 2015, 12:218. DOI: 10.1186/s12985-015-0446-6.
- [40] Chu H, Zhou J, Wong BH, et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Efficiently Infects Human Primary T Lymphocytes and Activates the Extrinsic and Intrinsic Apoptosis Pathways [J]. *J Infect Dis*, 2016, 213 (6):904-914. DOI: 10.1093/infdis/jiv380.
- [41] Ding Y, Wang H, Shen H, et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China [J]. *J Pathol*, 2003, 200(3):282-289. DOI: 10.1002/path.1440.
- [42] Gu J, Gong E, Zhang B, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS [J]. *J Exp Med*, 2005, 202 (3):415-424. DOI: 10.1084/jem.20050828.
- [43] Wong RS, Wu A, To KF, et al. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis [J]. *BMJ*, 2003, 326 (7403):1358-1362. DOI: 10.1136/bmj.326.7403.1358.
- [44] 郎振为, 张立洁, 张世杰, 等. 严重急性呼吸综合征 3 例尸检病理分析 [J]. *中华病理学杂志*, 2003, 32 (3):201-204. DOI: 10.3760/j.issn.0529-5807.2003.03.003.
- [45] Liu B, Li M, Zhou Z, et al. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? [J]. *J Autoimmun*, 2020, 10: 102452. DOI:10.1016/j.jaut.2020.102452.
- [46] Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression [J]. *Lancet*, 2020, 395(10229):1033-1034. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
- [47] Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate forms of Coronavirus Disease 2019 [J]. *medRxiv*, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.02.16.20023903>.
- [48] Teijaro JR. The role of cytokine responses during influenza virus pathogenesis and potential therapeutic options [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2015, 386:3-22. DOI: 10.1007/82_2014_411.
- [49] 梅恒, 胡豫. 新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 患者出凝血功能障碍病因分析及诊治策略 [J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41 (3): 185-191. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0002.
- [50] 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 [J]. *bioRxiv*, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.02.12.945576>.
- [51] Zhang C, Wu Z, Li JW, et al. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2020, 29:105954. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2020.105954.
- [52] Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm [J]. *Immunotherapy*, 2016, 8(8):959-970. DOI:10.2217/imt-2016-0020.
- [53] Song Z, Xu Y, Bao L, et al. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight [J]. *Viruses*, 2019, 11(1). DOI: 10.3390/v11010059.

(收稿日期:2020-03-30)

(本文编辑:刘爽)