

炎症因子在新型冠状病毒肺炎中的作用及对预后的影响^{*}

华中科技大学同济医学院附属同济医院 周敏 宗秋 赵建平 许淑云 贾鹏^{1*}, 武汉 430030

摘要 目的: 探讨炎症因子在新型冠状病毒肺炎(COVID-19)中的作用及对预后的影响。方法: 回顾性分析 60 例 COVID-19 患者的临床特征、血清多项炎症细胞因子水平、治疗及转归情况。依据患者是否发生严重事件(无创或有创机械性通气, 转入 ICU 或死亡), 分为严重事件组(25 例)和非严重事件组(35 例), 比较 2 组临床特征、治疗和转归情况, 并行单因素及多因素 logistic 回归分析影响预后的危险因素。结果: COVID-19 严重事件组患者 25 例, 中位年龄显著高于非严重事件组(72.0 岁 vs 57.0 岁, $P < 0.05$)。严重事件组中 13 例(52.0%)患者使用无创呼吸机, 7 例(28.0%)气管插管使用有创呼吸机, 7 例(28%)患者死亡。与非严重事件组相比, 严重事件组患者具有血白细胞计数较高、血白蛋白水平较低的特点, 且血超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、降钙素原、铁蛋白水平、血 IL-2R、IL-6 水平显著升高(均 $P < 0.05$)。多因素回归分析显示高龄和血清 IL-6 水平升高是 COVID-19 患者出现严重事件的独立危险因素(年龄 $OR = 1.148$, 95% CI 1.043 ~ 1.263, $P = 0.005$; IL-6 $OR = 1.020$, 95% CI 1.002 ~ 1.037, $P = 0.027$)。结论: 高龄、血清 IL-6 水平升高是 COVID-19 患者病情加重的独立危险因素, 临床需重视老年 COVID-19 患者, 动态监测血清 IL-6 因子水平对预测患者临床预后具有重要意义。

关键词 新型冠状病毒肺炎; 严重急性呼吸综合征; 冠状病毒 2; 细胞因子释放综合征; 白介素-6; 危险因素
中图分类号 R563.1 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20200406

The role of inflammatory cytokine in COVID-19 and its effect on clinical prognosis ZHOU Min, ZONG Qiu, ZHAO Jian-ping, XU Shu-yun, JIA Peng^{1*}. Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract Objective: To investigate the role of inflammatory cytokines in COVID-19 and their effect on clinical prognosis. Methods: In this retrospective cohort study, the laboratory confirmed COVID-19 patients were included from a designated hospitals in Wuhan. The clinical data including clinical characteristics, multiple inflammatory markers, course and outcome were collected from medical records. The patients were divided into severe event group and non-severe event group according to the occurrence of severe events defined as a condition as follows: admission to an intensive care unit (ICU), the use of mechanical ventilation, or death. Univariate and multivariate analyses were performed to assess the risk factors associated with severe events. Results: The median age of patients in severe event group ($n = 25$) was 72.0 years (62.5, 83.0), significantly higher than in the non-severe event group ($n = 35$), which was 57.0 years (44.0, 65.0). In the severe event group, 13 (52%) patients received non-invasive mechanical ventilation, 7 (28%) patients were subjected to endotracheal intubation and received invasive mechanical ventilation, and a total of 7 patients died (28.0%). The COVID-19 patients in severe event group showed relatively higher white blood cell counts and decreased blood albumin than in non-severe event group ($P < 0.05$). The sera hs-CRP, procalcitonin, ferritin levels in severe event group were significantly higher than those in non-severe event group ($P < 0.05$). The IL-2 receptor and IL-6 levels were significantly increased in severe event group as compared with those in non-severe group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression model showed that advanced age and IL-6 level were the independent risk factors of severe events in COVID-19 (advanced age: $OR = 1.148$, 95% CI 1.043-1.263, $P = 0.005$; IL-6: $OR = 1.020$, 95% CI 1.002-1.037, $P = 0.027$). Conclusion: Advanced age and the serum IL-6 level are the independent risk factors of severe events in COVID-19 patients. The clinical attention to elderly COVID-19 patients should be suggested. The dynamic monitoring of serum IL-6 levels may be meaningful for predicting the clinical prognosis of patients.

Key words COVID-19; Severe acute respiratory syndrome; Coronavirus 2 (SARS-CoV-2); Cytokine release syndrome; IL-6; Risk factor

^{*}基金项目: 国家自然科学基金(No:81700032)

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院

^{*}通信作者: 贾鹏, E-mail: jpdoc@163.com

新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 是由一种新的冠状病毒--严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 引起的呼吸道传染性疾病。近来,有研究认为 COVID-19 患者病情由轻症转为重症,与炎症因子释放有着重要关系^[1]。本研究拟观察 COVID-19 患者炎症因子释放的过程及特征,探讨炎症细胞因子水平对患者临床预后的影响。

资料与方法

一般资料 选取华中科技大学同济医学院附属同济医院中法新城院区 2020 年 2 月 5 日~18 日入院的 COVID-19 患者为研究对象,纳入标准:①符合《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(第五版)》的确诊标准,符合诊疗方案中的临床表现,且核酸检测结果为阳性;②患者结局转归明确。纳入患者按照诊疗期间是否发生临床严重事件进行分组。临床严重事件的定义^[2]:患者需要使用机械性通气(无创或有创呼吸机),转入 ICU 治疗或死亡。随访截止时间 2020 年 3 月 3 日。本研究经医院伦理委员会批准,并获许免除患者签署知情同意书。

方法

1. 病史资料 采用回顾性研究的方法,数据来自住院电子病历,收集患者的一般临床资料、实验室检查、影像、治疗及预后相关资料。采用 Real Time-PCR 方法对患者鼻咽拭子、痰或下呼吸道分泌物进行新型冠状病毒核酸检测。2 次核酸检测间隔 24 h。正向引物 (F): GGGGAAGTCTCTCTGCTAGAAT, 反向引物 (R): CAGACATTTTGCTCTCAAGCTG。荧光探针 (P): 5'-FAM-TTGCTGCTGCTTGACAGATT-TAMRA-3'^[3]。患者入院时实验室检查包括:血常规、肝肾功能、乳酸脱氢酶 (LDH)、血白蛋白、凝血功能、D-二聚体、心肌钙蛋白 (cTnI)、血清铁蛋白、降钙素原、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-2 受体 (IL-2 receptor, IL-2R)、IL-6、IL-8、IL-10、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。

2. 肺部影像学检查 患者均行肺部高分辨率 CT (high resolution CT, HR-CT) 检查,由 2 名影像科医师共同对全部 CT 影像进行回顾性读片。将小叶间隔增厚、网格样、条索影改变均归为间质性病变^[4]。

3 治疗 患者均按照 COVID-19 治疗方案进行^[5],包括氧疗、呼吸机治疗(无创或有创)、抗病毒治疗、全身性激素治疗、静脉注射免疫球蛋白 (intra-

venous immunoglobulin, IVIG) 等。

统计学处理 使用 SPSS 20.0 统计学软件。符合正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 *t* 检验;不符合正态分布的以中位数 (P25, P75) 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以频数 (n) 和百分数 (%) 表示,组间比较采用 Pearson χ^2 检验或 Fisher 精确检验,建立 Cox 回归模型进行预后的单因素或多因素回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

人口学及临床特征 本研究共纳入 COVID-19 患者 60 例,年龄 26.0~92.0 岁,中位年龄 62.0 (51.3, 73.8) 岁,男性 31 例 (51.7%)。依据是否发生临床严重事件,分为严重事件组 (25 例) 和非严重事件组 (35 例)。严重事件组患者中位年龄显著高于非严重事件组 ($P < 0.05$),见表 1。

患者常见症状依次为发热 52 例 (86.7%)、咳嗽 47 例 (78.3%)、呼吸困难 33 例 (55.0%)、肌肉酸痛 8 例 (13.3%) 等。29 例 (48.3%) 患者合并有一种或多种基础疾病,最常见合并症是高血压 18 例 (30%) 和糖尿病 18 例 (30%)。严重事件组中合并糖尿病患者比例明显多于非严重事件组 (44% *vs* 20%, $P < 0.05$)。严重事件组 3 例 (5%) 患者合并慢性阻塞性肺病。

实验室检查和肺部影像学表现 严重事件组患者的血白细胞计数高于非严重事件组 ($P < 0.05$)。2 组 COVID-19 患者均存在血淋巴细胞计数下降 $0.8 \times 10^9/L$ (0.5, 1.2) 和低白蛋白血症 34.2 g/L (29.2, 37.5)。且严重事件组低蛋白血症比非严重事件组更严重 ($P < 0.05$)。严重事件组患者血 D-二聚体水平较非严重事件组升高 ($P < 0.05$), cTnI 水平与非严重事件组无统计学差异,见表 1。

肺部 HRCT 示患者均有不同程度的影像学异常,见表 1。

炎症相关标志物水平 患者血 hs-CRP、降钙素原、铁蛋白、IL-2R、IL-6、TNF- α 水平均高于正常范围。严重事件组患者 hs-CRP、降钙素原、铁蛋白水平显著高于非严重事件组 (均 $P < 0.05$)。严重事件组患者血 IL-2R、IL-6、IL-8、IL-10 的水平高于非严重事件组 (均 $P < 0.05$)。TNF- α 水平 2 组间比较,无显著性差异 ($P = 0.065$),见表 2。

从起病至入院,将患者各时间点血 hs-CRP、IL-6、铁蛋白水平绘制成统计分析图,发现严重事件

表 1 COVID-19 患者人口学及临床特征

组别	例	男 [例(%)]	年龄 (岁)	临床症状[例(%)]		
				发热	咳嗽	呼吸困难
非严重事件组	35	18(51.4)	57.0(44.0, 65.0)	30(85.7)	25(71.4)	18(51.4)
严重事件组	25	13(52.0)	72.0(62.5, 83.0)*	22(62.9)	22(88.0)	15(42.9)
总数	60	31(51.7)	62.0(51.3, 73.8)	52(86.7)	47(78.3)	33(55.0)

组别	例	临床症状[例(%)]			合并症[例(%)]			
		胸痛	肌痛	腹泻	高血压	糖尿病	冠心病	慢性阻塞性肺病
非严重事件组	35	3(8.6)	3(8.6)	14(40.0)	8(22.9)	7(20.0)	2(6.3)	0(0.0)
严重事件组	25	0(0.0)	5(14.3)	5(14.3)	10(40.0)	11(44.0)	6(24.0)	3(8.6)
总数	60	3(5.0)	8(13.3)	19(31.7)	18(30.0)	18(30.0)	8(13.3)	3(5.0)

组别	例	白细胞计数 ($\times 10^9/L$)		淋巴细胞计数 ($\times 10^9/L$)		血红蛋白 (g/L)	血小板 ($\times 10^9/L$)
非严重事件组	35	5.5(4.2, 6.9)		0.8(0.6, 1.3)		128.0(112.0, 137.0)	199.0(133.0, 265.0)
严重事件组	25	7.3(4.9, 11.4)*		0.9(0.5, 1.1)		121.0(94.0, 130.5)	144.0(113.0, 235.0)
总数	60	5.9(4.5, 8.4)		0.8(0.5, 1.2)		127.5(108.1, 135.0)	193.0(119.0, 242.0)

组别	例	ALT (U/L)		AST (U/L)		TB($\mu\text{mol/L}$)	BUN (mmol/L)	Scr (mmol/L)
非严重事件组	35	21.0(11.0, 28.0)		21.0(17.0, 36.0)		9.1(6.6, 11.5)	4.1(3.5, 5.8)	66.0(51.0, 90.0)
严重事件组	25	19.0(12.0, 38.5)		31.0(19.0, 52.5)		12.2(7.8, 14.5)	5.0(4.2, 8.2)	54.0(41.0, 88.0)
总数	60	20.0(12.0, 31.0)		27.5(18.0, 37.0)		9.9(7.1, 13.8)	4.6(3.5, 6.5)	63.0(47.3, 90.0)

组别	例	血白蛋白(g/L)		LDH (U/L)		cTnI (pg/mL)	D-dimer($\mu\text{g/L}$)
非严重事件组	35	36.0(33.2, 39.2)		250.0(210, 377)		11.4(3.0, 25.1)	0.7(0.4, 1.7)
严重事件组	25	30.8(26.7, 33.6)*		302.0(247, 535)		16.8(5.9, 26.7)	2.1(1.2, 7.5)*
总数	60	34.2(29.2, 37.5)		294.0(226, 390)		13.4(3.7, 25.1)	1.2(0.5, 2.3)

组别	例	肺部 HRCT[例(%)]				
		单肺叶	双肺叶	磨玻璃影	斑片实变影	间质性改变
非严重事件组	35	2(3.3)	33(94.3)	34(97.1)	16(45.7)	3(8.6)
严重事件组	25	2(3.3)	23(92.0)	22(88.0)	14(56.0)	8(32.0)
总数	60	4(6.7)	56(93.3)	56(93.3)	30(50.0)	11(18.3)

注:ALT:丙氨酸转氨酶;AST:天门冬氨酸转氨酶;TB:总胆红素;BUN:尿素氮;Scr:血肌酐;D-dimer:D二聚体

与非严重事件组比较,* $P < 0.05$

表 2 COVID-19 患者炎症相关标记物水平[M(P25,P75)]

组别	例	hsCRP (mg/L)	降钙素原 (ng/mL)	血清铁蛋白 ($\mu\text{g/L}$)	IL-2R (U/mL)
正常范围		0.0 ~ 1.0	0.02 ~ 0.05	15.0 ~ 150.0	223.0 ~ 710.0
非严重事件组	35	35.5(8.3, 69.6)	0.1(0.0, 0.1)	586.0(387.9, 932.6)	641.0(486.0, 928.0)
严重事件组	25	57.3(32.1, 101.7)*	0.1(0.1, 0.2)*	1272.2(775.6, 2365.3)*	1033.0(593.0, 1545.0)*
总数	60	44.6(12.1, 78.9)	0.1(0.0, 0.2)	848.5(437.1, 1350.0)	813.0(490.0, 1088.0)

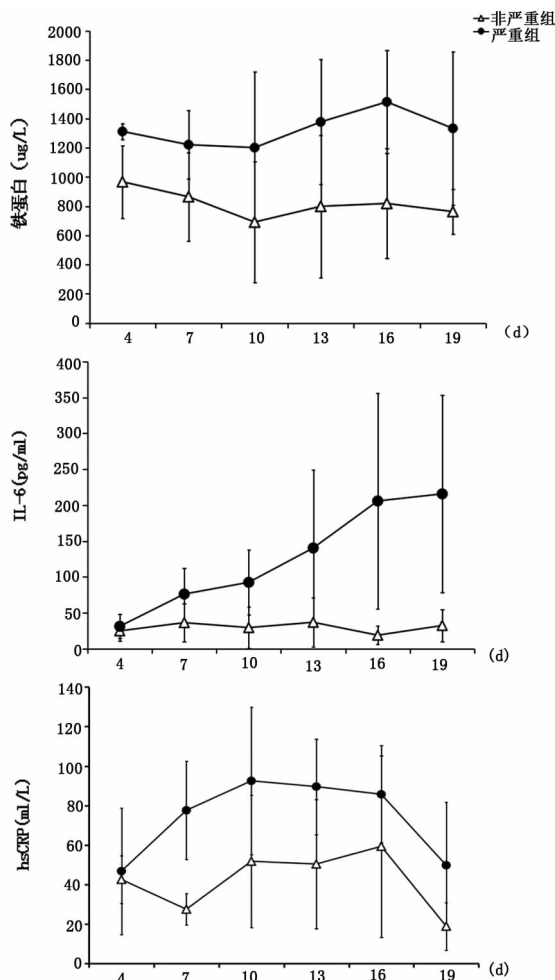
组别	例	IL-6 (pg/mL)	IL-8 (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)	TNF- α (pg/mL)
正常范围		0.0 ~ 7.0	0.0 ~ 62.0	0.0 ~ 9.1	0.0 ~ 8.1
非严重事件组	35	19.5(5.6, 54.4)	12.6(7.9, 22.7)	5.4(5, 6.9)	8.7(7.3, 11.0)
严重事件组	25	46.3(20.5, 233.7)*	21.8(10.6, 50.1)*	6.4(5, 14.8)*	10.2(7.8, 15.4)
总数	60	29.7(11.4, 73.2)	16.3(9.1, 30.4)	5.9(5, 9.8)	9.3(7.5, 13.2)

注:与非严重事件组比较,* $P < 0.05$

组患者血 IL-6 从发病后第 4 天开始升高,且高于非严重事件组。随着时间的推移,血 IL-6 水平持续升高,且升高幅度大于非严重事件组。2 组血 hs-CRP 和血清铁蛋白的变化趋势与 IL-6 一致,见图 1。

治疗及转归 所有患者根据病情给予个体化治

疗。吸氧患者 46 例(76.7%),严重事件组 22 例(88.0%),非严重事件组 24 例(68.5%),2 组无统计学差异。共有 13 例(21.7%)患者使用无创呼吸机,7 例(11.7%)患者病情进展,进行气管插管使用有创呼吸机。病情加重入住 ICU 患者 7 例(11.6%)。



注:横轴为距患者起病时出现症状的时间

图1 患者血IL-6、铁蛋白、hs-CRP的变化趋势

药物治疗方面,使用抗生素治疗患者 56 例(93.3%),2 组比较无统计学差异。抗病毒治疗使用洛匹那韦/利托那韦 43 例(55.0%),严重事件组 18 例(72%),非严重事件组 25 例(71.4%);使用阿比多尔 36 例(60%),严重事件组 13 例(52%),非严重事件组 23 例(65.7%)。2 组间比较,均无统计学差异。全身糖皮质激素治疗 36 例(60%),IVIG 治疗 33 例(55%),2 组间均无统计学差异。

截止到随访终点,38 例(63.3%)出院,15 例(25%)继续在院治疗,7 例(11.6%)患者死亡。患者住院期间出现的并发症包括急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS) 6 例(10%)、脓毒症休克 2 例(3.3%)、上消化道出血 1 例(1.7%)。7 例死亡患者中,3 例 ARDS,2 例脓毒症休克,2 例呼吸循环衰竭。

严重事件的危险因素 单因素回归分析显示,患者年龄、血白细胞计数、血白蛋白水平、血 hs-CRP、血清铁蛋白、血 IL-2R、IL-6 水平是患者发生严

重事件的危险因素(均 $P < 0.05$),见表 3。

表 3 COVID-19 患者严重事件相关危险因素单因素分析

单因素回归	OR	95% CI	P 值
年龄	1.110	1.050 ~ 1.180	<0.0001
性别	1.023	0.370 ~ 2.860	0.965
血白细胞计数 ($\times 10^9/L$)			
<4	1		
4 ~ 10	0.094	0.012 ~ 0.721	0.023
>10	0.140	0.026 ~ 0.753	0.022
血淋巴细胞计数	0.617	0.245 ~ 1.56	0.31
血白蛋白	0.763	0.657 ~ 0.885	<0.001
血 hs-CRP	1.012	1.001 ~ 1.024	0.028
血降钙素原	85.780	0.830 ~ 9159.000	0.062
血铁蛋白	1.001	1.000 ~ 1.001	0.04
血 IL-2R	1.001	1.000 ~ 1.002	0.04
血 IL-6	1.019	1.004 ~ 1.033	0.013
血 IL-8	1.014	0.994 ~ 1.033	0.17
血 IL-10	1.089	0.989 ~ 1.199	0.082

将以上因素纳入多因素 logistic 回归模型,得出患者出现临床严重事件的独立危险因素为高龄($OR = 1.149$, 95% CI 1.044-1.265, $P = 0.005$)和血清 IL-6 水平升高($OR = 1.020$, 95% CI 1.002 ~ 1.037, $P = 0.027$),而血白蛋白水平升高是发生临床严重事件的保护性因素($OR = 0.754$, 95% CI 0.596 ~ 0.956, $P = 0.019$),见表 4。

表 4 COVID-19 患者严重事件危险因素多因素回归分析

多因素回归	OR	95% CI	P 值
年龄	1.148	1.044 ~ 1.263	0.005
血 hs-CRP	0.996	0.977 ~ 1.014	0.635
血铁蛋白	1.000	1.000 ~ 1.001	0.247
血白蛋白	0.754	0.596 ~ 0.956	0.019
血 IL-6	1.020	1.002 ~ 1.037	0.027

讨 论

本研究发现严重事件患者与非严重事件患者均以发热、干咳、呼吸困难为主要症状,胸部 HRCT 均以双肺磨玻璃影和斑片实变影为主。但严重事件患者年龄明显更大,血白蛋白水平更低,D-二聚体水平更高。严重事件患者血清炎症相关标志物水平异常,包括 hs-CRP、降钙素原、铁蛋白,以及炎症细胞因子 IL-2R、IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 水平均较非严重事件患者明显升高。多因素回归分析提示血 IL-6 水平升高、高龄是 COVID-19 患者发生临床严重事件,出现不良预后的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。

hs-CRP 是宿主受到微生物入侵或组织损伤等刺激时肝细胞合成的急性相蛋白,降钙素原是细菌

感染的敏感指标^[6]。本文严重事件组患者白细胞计数偏高、淋巴细胞计数下降、hs-CRP 及降钙素原升高,提示严重事件患者存在细菌感染可能,与严重事件患者的不良预后有关,与其他文献报道一致^[7]。

细胞因子释放综合征 (cytokine release syndrome, CRS) 是指淋巴细胞在应用单克隆抗体、细胞因子等治疗或感染后出现活化、溶解,并释放出大量细胞因子,对患者造成系列性相关损害的综合征^[8]。严重的 CRS 常常激发体内“细胞因子风暴”,危及生命,需要正压呼吸或机械通气治疗。有研究认为严重的 CRS 的出现,是 COVID-19 患者从轻症向重症、危重症转换的重要节点,认为 CRS 是人体免疫系统针对 SARS-CoV-2 病毒和感染产生的不受控的、过度的反应^[1]。COVID-19 患者的免疫状态存在着巨噬细胞异常活化, Giamarellos-Bourboulis 等^[9]用细菌脂多糖刺激 SARS-CoV-2 病毒感染病人的外周血单核细胞,发现患者的免疫失调模式不同于细菌败血症等感染。严重 COVID-19 患者的外周血单核细胞,在脂多糖刺激后持续分泌 TNF- α 和 IL-6,引起淋巴细胞减少,并持续以正反馈方式产生多种细胞因子和过度炎症,最终会突破某个阈值而无限放大,形成严重 CRS。这一报道与本研究发现的严重事件组患者多项炎症标志物升高一致。本研究揭示,严重事件患者的炎症因子水平种类各有差异,但都以 IL-6 升高为主要特点。这与之前 Zhou 等^[10]研究一致。

IL-6 由巨噬细胞过度分泌,通过 JAK/STAT3、Ras/MEK/MAPK/PI3K/Akt 多条信号通路产生大量的生物学效应,损伤组织器官^[11]。已有研究报道了 IL-6 与 COVID-19 的重要关联性^[12]。本研究发现严重事件患者血 IL-6、铁蛋白、hs-CRP 水平从起病后开始持续升高,第 10~16 天到达峰值,各时间点普遍高于非严重事件患者。本文中血清 IL-6 因子水平每增加一个单位,患者出现临床严重事件的风险增加 2%。

已有研究者提出了特异性抑制 IL-6 水平治疗 COVID-19 的可能,并进行回顾性报道^[13]。部分患者在托珠单抗 (Tocilizumab) 治疗后临床转归改善。但目前还缺乏大样本量临床随机对照试验结果支持。其他针对 CRS 的治疗包括全身糖皮质激素、JAK 信号抑制剂、血液净化治疗、输注康复患者血浆、干细胞治疗等^[14]。其疗效还存在着争议,需要进一步临床试验结果支持。

本研究中影响患者预后的另一个重要危险因素是患者的年龄。对于 2003 年严重急性呼吸综合征 (severe acute respiratory syndrome, SARS)、2012 年中东呼吸综合征 (Middle East respiratory syndrome, MERS)、目前的 SARS-CoV-2 爆发情况,均有证据表明高龄是与死亡密切相关的危险因素^[15,16]。本研究中严重事件组患者年龄偏大,合并高血压、糖尿病更为常见。一方面,年龄相关的免疫力缺陷使得老年患者感染不易控制,同时老年人合并慢性基础疾病,尤其高血压、糖尿病对炎症因子释放的敏感反应,更容易使基础疾病急性加重,进一步增加了老年患者患 COVID-19 后的病情加重风险^[17]。而严重事件组患者较低血白蛋白水平,对患者的免疫状态也造成不良影响。因此,临床需要重视合并高血压病、糖尿病、心血管疾病的老年患者,尽早筛查并注意监测。对已入院的老年 COVID-19 患者,应该重视控制慢性基础疾病。

本研究属于临床回顾性研究,由于病例样本量相对偏小,对全面反映 COVID-19 重症患者的特征可能具有一定局限性。

参考文献

- 1 Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 10][J]. J Infect. 2020;S0163-4453(20)30165-1.
- 2 Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China[J]. N Engl J Med. 2020;382(18):1708 - 1720.
- 3 Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in Lancet. 2020 Jan 30][J]. Lancet, 2020, 395(10223): 497-506.
- 4 Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study [J]. Lancet Infect Dis. 2020;20(4):425 - 434.
- 5 华中科技大学同济医学院附属同济医院, 北京协和医院, 中日友好医院, 等. 重症新型冠状病毒感染肺炎诊疗与管理共识 (武汉同济医院新型冠状病毒肺炎救治协作组)[J]. 内科急危重症杂志. 2020, 26(1):1-5.
- 6 Simon L, Gauvin F, Amre DK, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis [J]. Clin Infect Dis, 2004, 39(2):206-217.
- 7 邹小静, 余姗姗, 胡明, 等. 危重症新型冠状病毒肺炎 15 例临床分析[J]. 内科急危重症杂志, 2020, 26(2):116-118.
- 8 Davila ML, Riviere I, Wang X, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia [J]. Sci Transl Med, 2014, 6(224):224-225.

(下转第 291 页)

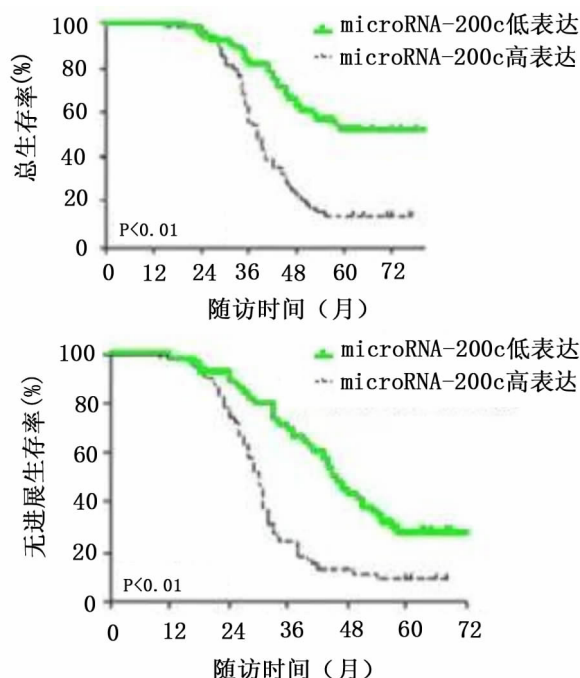


图1 NSCLC组织中microRNA-200c表达水平与患者预后的关系

(zinc finger E box binding protein-1, ZEB1)和ZEB2的表达,诱导肿瘤细胞的上皮-间质转化过程,从而增加肿瘤细胞的侵袭和转移能力,进而影响患者预后^[16,17]。这可能是其机制。组织中microRNA-200c高表达提示NSCLC患者预后不良,microRNA-200c可作为评估NSCLC患者预后的分子标志物。

本研究为单中心研究,样本量较少;且NSCLC组织标本获取时间不一致造成组织中microRNA-200c检测时间不一致,或许对研究结果产生影响。

参考文献

- Venkatesulu BP, Mallick S, Singh A, et al. Non small cell carcinoma of lung with metachronous breast metastasis and cardiac tamponade: Unusual presentation of a common cancer[J]. J Egypt Natl Cane Inst, 2015,27(3):165-169.
- Sun Z, Wang Z, Liu X, et al. New development of inhibitors targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in personalized treatment of non-small-cell lung cancer[J]. Anticancer Drugs, 2015,26(1):1-14.
- 陈婧, 张亚芬, 陆奎英. 不同剂量瑞舒伐他汀对于急性脑梗死患者血清相关miRNAs水平的影响[J]. 内科急危重症杂志, 2018,24(1):31-33.
- Koo T, Cho BJ, Dan HK, et al. MicroRNA-200c increases radiosensitivity of human cancer cells with activated EGFR-associated signaling[J]. Oncotarget, 2017,8(39):65457-65468.
- Zhang H, Sun Z, Li Y, et al. MicroRNA-200c binding to FN1 suppresses the proliferation, migration and invasion of gastric cancer cells[J]. Biomed Pharmacother, 2017,88(1):285-292.
- Zhang G, Zhang W, Li B, et al. MicroRNA-200c and microRNA-141 are regulated by a FOXP3-KAT2B axis and associated with tumor metastasis in breast cancer[J]. Breast Cancer Res, 2017,19(1):73-81.
- 支修益, 吴一龙, 马胜林, 等. 原发性肺癌诊疗规范(2011年版)[J]. 中国肺癌杂志, 2012,15(12):677-688.
- Rice TW, Blackstone EH, Rusch VW. 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Esophagus and Esophagogastric Junction[J]. Ann Surg Oncol, 2010,17(7):1721-1724.
- Mei J, Wang DH, Wang LL, et al. MicroRNA-200c suppressed cervical cancer cell metastasis and growth via targeting MAP4K4[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018,22(3):623-631.
- Kurata A, Yamada M, Ohno SI, et al. Expression level of microRNA-200c is associated with cell morphology in vitro and histological differentiation through regulation of ZEB1/2 and E-cadherin in gastric carcinoma[J]. Oncol Rep, 2018,39(1):91-100.
- Tayel SI, Eam F, Gohar S F, et al. Potential role of MicroRNA 200c gene expression in assessment of colorectal cancer[J]. Arch Biochem Biophys, 2018,647(1):41-46.
- Mi KK, Sang BJ, Kim JS, et al. Expression of microRNA miR-126 and miR-200c is associated with prognosis in patients with non-small cell lung cancer[J]. Virchows Arch, 2014,465(4):463-471.
- Si L, Tian H, Yue W, et al. Potential use of microRNA-200c as a prognostic marker in non-small cell lung cancer[J]. Oncol Lett, 2017,14(4):4325-4330.
- Li J, Li X, Ren S, et al. miR-200c overexpression is associated with better efficacy of EGFR-TKIs in non-small cell lung cancer patients with EGFR wild-type[J]. Oncotarget, 2014,5(17):7902-7916.
- Valastyan S, Reinhardt F, Benaich N, et al. A pleiotropically acting microRNA, miR-31, inhibits breast cancer metastasis[J]. Cell, 2009,137(6):1032-1046.
- Eggers JC, Martino V, Reinbold R, et al. microRNA miR-200b affects proliferation, invasiveness and stemness of endometrial cells by targeting ZEB1, ZEB2 and KLF4[J]. Reprod Biomed Online, 2016,32(4):434-445.
- Guan T, Dominguez CX, Amezquita RA, et al. ZEB1, ZEB2, and the miR-200 family form a counterregulatory network to regulate CD8+ T cell fates[J]. J Exp Med, 2018,215(4):1153-1168.

(2018-09-30 收稿 2020-07-26 修回)

(上接第287页)

- Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure[J]. Cell Host Microbe, 2020,27(6):992-1000.
- 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, 2020,395(10229):1054-1062.
- Zegeye MM, Lindkvist M, Fälför K, et al. Activation of the JAK/STAT3 and PI3K/AKT pathways are crucial for IL-6 trans-signaling-mediated pro-inflammatory response in human vascular endothelial cells[J]. Cell Commun Signal, 2018,16(1):55. Published 2018 Sep 5.
- 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(10229):814-818.
- Luo P, Liu Y, Qiu L, et al. Tocilizumab treatment in COVID-19: A

- single center experience[J]. J Med Virol, 2020,92(7):814-818.
- Zhang W, Zhao Y, Zhang F, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China[J]. Clin Immunol, 2020,214:108393.
- Choi KW, Chau TN, Tsang, et al. Outcomes and Prognostic Factors in 267 Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong[J]. Ann Intern Med, 2003,139(9):715-723.
- Hong KH, Choi JP, Hong SH, et al. Predictors of mortality in middle east respiratory syndrome (MERS)[J]. Thorax, 2018,73(3):286-289.
- Guo WN, Li M, Dong Y, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2020,31:e3319.

(2020-05-11 收稿, 2020-06-22 修回)