

哮喘对新型冠状病毒感染及其病情发展的影响和潜在机制^{*}

华中科技大学同济医学院附属同济医院 白文学 岳俊卿 谢敏^{*}, 武汉 430030

关键词 新型冠状病毒肺炎; 哮喘; 易感性

中图分类号 R562.2⁺5

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20200501

新型冠状病毒肺炎(世界卫生组织命名为 2019 Corona Virus Disease, COVID-19)是由严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)引起的全球性流行病, 人群对其普遍易感。某些基础疾病与 COVID-19 的进展、治疗以及预后密切相关, 但支气管哮喘作为最重要的慢性气道疾病之一, 其与新型冠状病毒感染的确切联系目前尚不明确。新型冠状病毒感染的风险以及感染后疾病进展的风险, 一直是哮喘患者在大流行期间争论的主要话题, 本文旨在探讨哮喘患者的新型冠状病毒易感性和患有 COVID-19 的重症程度及转归, 分析其潜在机制, 从而为临床实践提供科学资料。

目前已经确定了某些合并症如高血压、糖尿病、冠心病、癌症为 COVID-19 高风险因素, 相比之下, 支气管哮喘是否为危险因素是有争议的, 并且显示出明显的地区差异。由于哮喘是世界范围内最常见的慢性炎症性呼吸道疾病之一, 而 SARS-CoV-2 主要影响上下呼吸道, 导致明显的炎症反应, 因此, 人们对哮喘与 SARS-CoV-2/COVID-19 之间可能存在的临床和病理生理联系提出了疑问。本文分析 COVID-19 患者中合并哮喘的全球患病比例和特点, 并表述了不同哮喘类型(主要是 2 型哮喘与非 2 型哮喘)的患者在 SARS-CoV-2 感染、COVID-19 的发展及 COVID-19 预后方面的风险, 对未来 COVID-19 诊断及免疫治疗的发展具有重要意义。

哮喘合并 COVID-19 的全球流行病学

中国最大的 COVID-19 流行病学研究包含 72 314 例病例, 其中 44 672 例被归类为 COVID-19 确诊病例(诊断基于咽拭子样本的阳性病毒核酸检测

结果), 这项研究未将哮喘确定为严重 COVID-19 的危险因素^[1]。武汉大学中南医院分析了 290 名住院的 COVID-19 患者, 只发现了一名哮喘患者^[2]。另一项武汉 191 例 COVID-19 患者(金银潭医院 135 例, 武汉市肺科医院 56 例)的回顾性分析, 在合并症中无哮喘患者报道^[3]。一项华中科技大学同济医院大样本的回顾性研究, 分析了 548 例 COVID-19 患者, 其中合并哮喘的患者 5 例(0.9%)^[4], 而武汉市成人哮喘患病率为 6.4%^[5], 因而武汉地区报道哮喘合并 COVID-19 的比例远远低于同一地区哮喘的患病率。

随后在来自俄罗斯、沙特阿拉伯和巴西的研究也报道了相似的证据, COVID-19 患者的哮喘发病率较低, 分别为 1.8%、2.7% 和 1.5%^[6-8], 而这三个国家普通人群哮喘患病率分别为 6.9%、8.2%、13.9%^[9-11]。在印度一项回顾性流行病学研究中, COVID-19 的合并症中没有提及哮喘^[12]。意大利布雷西亚和维罗纳 COVID-19 患者的哮喘发病率分别为 1.92%、1.96%, 另一个在意大利伦巴第地区经实验室确认的 1 591 名 COVID-19 住院患者的回顾性病例系列, 没有提及哮喘患者(意大利普通人群哮喘患病率为 6%)^[13,14]。

然而, 有一些国家报道了比较高的哮喘合并 COVID-19 病例比例, 例如 COVID-19 患者中哮喘的患病率在加泰罗尼亚和爱尔兰较高, 分别为 6.8% 和 8.8% (普通人群哮喘患病率分别为 5%、7%)^[15-17]。来自 10 家隶属于美国西北大学医学院的数据显示, COVID-19 患者的哮喘患病率为 14.4%, 而美国普通人群哮喘患病率为 8%~9%^[18,19]。基于英国 16 749 名 COVID-19 患者的 ISARIC 研究, 报道了大约 14% 的哮喘患病率; 一项基于人群的前瞻性队列研究, 分析了来自英国生物银行的数据, 并报道了 COVID-19 患者约 17.9% 的

^{*}基金项目: 国家自然科学基金(No:81670020)

^{*}通信作者: 谢敏, E-mail: xie_m@126.com

哮喘患病率,此外,另一项研究也分析了英国生物银行的数据,报道称 448 名 COVID-19 阳性者的哮喘患病率为 18.2%,英国普通人群哮喘发病率约为 13%,并补充说患有哮喘的成年人患严重 COVID-19 的风险更高^[20,21]。一项澳大利亚儿科研究,回顾性分析了从第一个 COVID-19 阳性确诊病例当天开始,到急诊科或新成立的呼吸道感染诊所,进行 SARS-CoV-2 检测的所有儿科患者(0~18 岁),COVID-19 阳性患者中有四分之一有哮喘(25%),而澳大利亚 0~17 岁年轻人的哮喘患病率为 10.3%^[22~23]。

哮喘患者罹患 COVID-19 的重症程度和转归

哮喘患者倾向发展为重症 COVID-19 的临床报道 在韩国全国性队列研究中,提示哮喘和过敏性鼻炎的共患病与 SARS-CoV-2 检测阳性率增加以及 COVID-19 临床结果恶化有关,特别是非过敏性哮喘患者比过敏性哮喘患者更容易出现 SARS-CoV-2 检测阳性和 COVID-19 的严重临床后果^[24];英国生物银行分析的一项研究报道称成人哮喘患者患严重 COVID-19 的风险更高,这是由非过敏性哮喘患者的风险增加引起的^[25];一项基于全科医生记录的患者数据显示,严重哮喘(定义为近期口服糖皮质激素的哮喘)导致 COVID-19 相关死亡的风险增高^[26]。MMWR(Morbidity and Mortality Weekly Report)的一项数据显示,在因 COVID-19 住院的 18~49 岁患者中,27%有哮喘病史^[27]。

哮喘患者不易发展为重症 COVID-19 的临床报道 在纽约市的一家四级急诊,一家社区医院和一家儿科医院收治的 1 298 名小于 65 岁的重症 COVID-19 患者中(12.6%的哮喘患病率),在住院时间、气管插管、气管造口术放置、再次入院或死亡方面,哮喘患者与非哮喘患者相比没有显著差异^[28]。在华中科技大学同济医院收治的 548 例 COVID-19 患者中,重度和非重度 COVID-19 患者的哮喘患病率无显著差异^[29]。在斯特拉斯堡大学医院胸科住院的 106 名 COVID-19 患者中,哮喘患者与非哮喘患者在严重程度(住院时间、所需最大氧流量、无创通气需求和重症监护病房转移)方面没有显著差异^[30]。意大利一项对 355 例 COVID-19 死亡患者的研究报道称,一些合并症与死亡风险增加有关,但哮喘未列在其中^[31]。瑞士一项研究纳入了 200 名在洛桑大学医院住院的 COVID-19 患者,报道哮喘患病率为 4.0%,需要机械通气患者中的哮喘患病率

为 1/37(2.7%),不需要机械通气患者中的哮喘患病率为 7/163(4.3%)^[32]。Lieberman-Cribbin 等^[33]发现来自西奈山卫生系统 COVID-19 患者中,哮喘合并症和 COVID-19 死亡率之间在统计学上无显著相关性。一项研究数据显示,在调整体重指数和年龄这两个危险因素后,哮喘似乎也不是住院 COVID-19 患者插管的独立危险因素^[34]。IRSA(Italian Registry of Severe Asthma)数据显示,严重哮喘对 COVID-19 导致的临床进展和住院率没有影响^[35]。

哮喘影响 COVID-19 感染和病情发展的潜在机制

哮喘 Th2 型炎症对 ACE2 受体表达的影响 Th2 型哮喘多伴白介素-4(IL-4)、IL-5 和 IL-13 产生水平增加,血液和气道嗜酸性粒细胞增多,与肥大细胞激活相关的总 IgE 抗体和过敏原特异性 IgE 抗体水平增加。ACE-2 是 SARS-CoV-2 进入宿主细胞的主要受体,ACE-2 主要表达于鼻上皮、肺、心、肾和肠,但很少表达于免疫细胞,在哮喘患者的鼻和支气管上皮细胞中检测到 ACE-2 转录物水平显著降低,这与过敏原暴露、过敏原致敏和高 IgE 水平有关,而非特应性哮喘与 ACE-2 表达降低无关^[36~38]。ACE-2 基因表达水平与 2 型生物标志物呈负相关,白介素-13 可降低鼻和支气管上皮中 ACE-2 基因的表达^[39,40]。

哮喘患者的交叉免疫 过敏性哮喘患者对 SARS-CoV-2 过敏原交叉反应性 T 细胞可能起积极作用,提示异源免疫在 COVID-19 结果中的潜在重要性^[41,42]。具体而言,某些人群中的交叉反应性 CD4+T 细胞可能被招募到一个扩增的初级 SARS-CoV-2 特异性反应中,因此,如果过敏性哮喘患者对各自的交叉反应性过敏原过敏,他们的 T 细胞库中可能携带潜在的 SARS-CoV-2 交叉反应性 T 细胞,这将为过敏性哮喘患者在对抗 SARS-CoV-2 感染方面提供优于其他哮喘患者的显著优势,但需要进一步的实验研究来证实这个概念。此外,呼吸道中还有其他天然免疫分子也可能具有抗病毒功能,如甘露糖结合凝集素(MBL)、表面活性剂蛋白 A(SP-A)和 D(SP-D),在哮喘和呼吸道过敏患者的支气管肺泡灌洗液中发现 MBL 和 SP-D 的浓度较高,且可与 SARS-Cov-2 的 S 蛋白结合,抑制其与 ACE2 受体的结合,从而能够保护肺泡巨噬细胞免受病毒诱导的激活^[43]。

嗜酸性粒细胞的抗病毒作用 血嗜酸性粒细胞增多症是 2 型炎症的公认生物标志物,而嗜酸性粒

细胞具有重要的抗病毒特性,这包括单链 RNA 通过 TLR-7/MyD88 依赖机制激活嗜酸性粒细胞,嗜酸性粒细胞衍生的神经毒素(EDN)是一种核糖核酸酶^[44~47]。严重的 COVID-19 患者嗜酸性粒细胞减少,在洛匹那韦治疗后恢复正常,这提示了嗜酸性粒细胞在 COVID-19 中的作用^[48~50]。

哮喘治疗药物的影响 吸入糖皮质激素类固醇(inhaled corticosteroid, ICS)可能预防或减轻冠状病毒感染的发展^[51]。控制哮喘药物 ICS 在防御和抵抗 SARS-CoV-2 感染方面的积极作用,可能的机制有:①降低 ACE2 受体的表达;②巨噬细胞浸润在 COVID-19 患者肺部损伤中有重要作用,布地奈德等 ICS 可抑制粒细胞巨噬细胞集落刺激因子的合成,并通过此作用抑制巨噬细胞浸润^[52];③抑制 SARS-CoV-2 的复制,例如由冠状病毒产生的非结构蛋白 15 会削弱维甲酸诱导的基因样受体识别胞浆中病毒 RNA 的能力,从而促进病毒的复制,而环索奈德靶向非结构蛋白 15 而产生抗病毒特性^[27]。此外,有假说认为,在雾化 β_2 激动剂药物中,若存在 EDTA 赋形剂(一种钙螯合剂)可以阻断 SARS-CoV-2 感染。SARS-CoV-2 表面 S 蛋白含有两个关键的钙依赖融合结构域,这些病毒钙依赖结合区只有在被宿主表面蛋白酶 TMPRSS2 切割后才能促进膜融合, TMPRSS2 的 SRCR 结构域和 LDLRA 结构域也需要钙,钙螯合剂可能通过抑制 TMPRSS2 对新型冠状病毒 S 蛋白的切割起到抗病毒作用^[53]。

一些生物制剂可能起到保护作用,但生物哮喘治疗在 COVID-19 患者中的作用有待进一步研究^[52]。

哮喘患者的合并症 与 2 型哮喘患者相比,非 2 型哮喘的患者罹患严重 COVID-19 的风险更高,非 2 型哮喘的内型主要是 1 型和/或 17 型 T 细胞反应,分子表型为炎症体相关和代谢/线粒体途径^[54],这些哮喘患者中的许多人合并肥胖、2 型糖尿病、高血压等代谢综合征^[55],最新的许多研究已证实 COVID-19 患者并存这些疾病,其严重程度和死亡率的风险更高。

最新的文献报道 CD147mRNA 的表达与体重指数呈正相关,高糖浓度也可上调 CD147mRNA 的表达^[56],CD147 在 T 细胞和上皮细胞中作为 SARS-CoV-2 的受体是新型冠状病毒进入人体的重要途径,人源化的抗 CD147 抗体治疗已经被证明可以减轻炎症,改善重症 COVID-19 患者^[57~59]。因此,肥胖型哮喘患者可能表现出与经典 Th2 型哮喘不同的

COVID-19 易感性和重症倾向性。另外,重症哮喘患者表达较高的 IL-6 炎症因子水平,而 IL-6 也参与了重症 COVID-19 患者的炎症风暴,部分患者在托珠单抗治疗后临床转归改善^[60~62]。非 Th2 型哮喘患者可以表现出较强的 Th1 免疫反应,这也可能加重以 Th1 型炎症为主的 COVID-19 患者的炎症反应,导致严重的临床结局^[24]。

其它机制 相关文献报道,ACE D/D 基因型患者哮喘发病风险更高,这种基因型患者血清中免疫反应性 ACE 浓度高于其他基因型患者,由于 SARS-CoV-2 利用 ACE2 侵入人体细胞。具有 ACE D/D 基因型的哮喘患者是否为 COVID-19 的危险因素,需要未来进一步的研究^[27]。

哮喘患者的自我防护水平可能会比一般人群更高,当哮喘患者意识到新型冠状病毒是导致哮喘病情恶化的诱因时,他们会更为遵守社会距离和卫生预防规则,并在定期使用哮喘药物时更加规范和谨慎。

小 结

哮喘是一组异质性疾病,由于目前大部分 COVID-19 合并哮喘的研究报道未详细描述哮喘的分型,在确定哮喘是否为 COVID-19 的易感因素、哮喘对 COVID-19 进展和预后影响上进行研究的临床报道存在局限性,但总体来说,相较于 2 型哮喘,非 2 型哮喘更容易出现 SARS-CoV-2 检测阳性和严重 COVID-19 症状。目前的研究证据支持继续对哮喘患者进行维持治疗。未来可能需进一步细化哮喘亚型,了解哮喘与 COVID-19 感染的潜在相互作用机制,并在更大样本、分型更全面的群体进行研究,排除其他混杂因素,以提高我们对哮喘与 COVID-19 关系的理解,从而指导临床实践。

参 考 文 献

- 1 Wu ZY, Mcgoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention[J]. JAMA, 2020, 323(13): 1239-1242.
- 2 Zhang JJ, Cao YY, Dong X, et al. Distinct characteristics of COVID-19 patients with initial rRT-PCR-positive and rRT-PCR-negative results for SARS-CoV-2[J]. Allergy, 2020, 75(7): 1809-1812.
- 3 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.
- 4 Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan[J]. J Allergy Clin Immunol, 2020,

- 146(1):110-118.
- 5 Wang X D, Zheng M, Lou H F, et al. An increased prevalence of self-reported allergic rhinitis in major Chinese cities from 2005 to 2011 [J]. *Allergy*, 2016, 71(8):1170-1180.
- 6 Avdeev S, Moiseev S, Brovko M, et al. Low prevalence of bronchial asthma and chronic obstructive lung disease among intensive care unit patients with COVID-19 [J]. *Allergy*, 2020. [Online ahead of print].
- 7 Shabrawishi M, Al-Gethamy MM, Naser AY, et al. Clinical, Radiological and Therapeutic Characteristics of Patients with COVID-19 in Saudi Arabia [J]. *PLoS One*, 2020, 15(8):e0237130.
- 8 Rezende LFM, Thome B, Schweitzer M C, et al. Adults at high-risk of severe coronavirus disease-2019 (Covid-19) in Brazil [J]. *Revista de Saúde Pública*, 2020, 54:50.
- 9 Chuchalin AG, Khaltayev N, Antonov NS, et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2014, 9:963-974.
- 10 Musharrafieh U, Tamim H, Houry R, et al. A nationwide study of asthma correlates among adolescents in Saudi Arabia [J]. *Asthma Res Pract*, 2020, 6(1):3.
- 11 Oliveira TB, Persigo ALK, Ferrazza CC, et al. Prevalence of asthma, allergic rhinitis and pollinosis in a city of Brazil: A monitoring study [J]. *Allergol Immunopathol*, 2020, S0301-0546(20):30070-30077.
- 12 Aggarwal A, Shrivastava A, Kumar A, et al. Clinical and epidemiological features of SARS-CoV-2 patients in SARI ward of a tertiary care centre in New Delhi [J]. *J Assoc Physicians India*, 2020, 68(7):19-26.
- 13 Caminati M, Lombardi C, Micheletto C, et al. Asthmatic patients in COVID-19 outbreak: Few cases despite many cases [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(3):541-542.
- 14 Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy [J]. *JAMA*, 2020, 323(16):1574-1581.
- 15 Prieto-Alhambra D, Ballo E, Coma-Redon E, et al. Hospitalization and 30-day fatality in 121,263 COVID-19 outpatient cases [J]. *medRxiv*, 2020:2020-2025.
- 16 Butler MW, O'Reilly A, Dunican EM, et al. Prevalence of comorbid asthma in COVID-19 patients [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(2):334-335.
- 17 "Prevalence of Severe Asthma in Spanish Hospitals-Full Text View-Clinical Trials. gov." <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03137043> (accessed Jun. 25, 2020).
- 18 Chhiba KD, Patel GB, Vu THT, et al. Prevalence and characterization of asthma in hospitalized and nonhospitalized patients with COVID-19 [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(2):307-314.
- 19 "Asthma Prevalence." <https://www.cdc.gov/asthma/data-visualizations/prevalence.htm> (accessed Jun. 25, 2020).
- 20 Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 16,749 hospitalised UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol [J]. *medRxiv*, 2020:2020-2024.
- 21 Khawaja AP, Warwick AN, Hysi PG, et al. Associations with covid-19 hospitalisation amongst 406,793 adults: the UK Biobank prospective cohort study [J]. *medRxiv*, 2020:2020-2025.
- 22 Ibrahim LF, Tosif S, McNab S, et al. SARS-CoV-2 testing and outcomes in the first 30 days after the first case of COVID-19 at an Australian children's hospital [J]. *Emerg Med Australasia*, 2020, 32(5):801-808.
- 23 Petrie S. COVID-19, Australia: Epidemiology Report 15 (Reporting week to 23:59 AEST 10 May 2020) [J]. *Commun Dis Intell* (2018), 2020, 44.
- 24 Yang JM, Koh HY, Moon SY, et al. Allergic disorders and susceptibility to and severity of COVID-19: A nationwide cohort study [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(4):790-798.
- 25 Zhu Z, Hasegawa K, Ma B, et al. Association of asthma and its genetic predisposition with the risk of severe COVID-19 [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(2):327-329.
- 26 Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY [J]. *Nature*, 2020, 584(7821):430-436.
- 27 Hosoki K, Chakraborty A, Sur S. Molecular mechanisms and epidemiology of COVID-19 from an allergist's perspective [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(2):285-299.
- 28 Lovinsky-Desir S, Deshpande DR, De A, et al. Asthma among hospitalized patients with COVID-19 and related outcomes [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, S0091-6749(20):31100-31103.
- 29 Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(1):110-118.
- 30 Grandbastien M, Piotin A, Godet J, et al. SARS-CoV-2 Pneumonia in Hospitalized Asthmatic Patients Did Not Induce Severe Exacerbation [J]. *J Allergy Clin Immunol: In Practice*, 2020, 8(8):2600-2607.
- 31 Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy [J]. *JAMA*, 2020, 323(18):1775-1776.
- 32 Regina J, Papadimitriou-Olivgeris M, Burger R, et al. Epidemiology, risk factors and clinical course of SARS-CoV-2 infected patients in a Swiss university hospital: an observational retrospective study [J]. *medRxiv*, 2020:2020-2025.
- 33 Lieberman-Cribbin W, Rapp J, Alpert N, et al. The Impact of Asthma on Mortality in Patients With COVID-19 [J]. *Chest*, 2020, S0012-3692(20):31645-31657.
- 34 Broadhurst R, Peterson R, Wisnivesky J, et al. Asthma in COVID-19 Hospitalizations: An Overestimated Risk Factor? [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2020. [Online ahead of print].
- 35 Antonicelli L, Tontini C, Manzotti G, et al. Severe asthma in adults does not significantly affect the outcome of COVID-19 disease: Results from the Italian Severe Asthma Registry [J]. *Allergy*, 2020:10-1111.
- 36 Wu C, Zheng M. Single-Cell RNA Expression Profiling Shows that ACE2, the Putative Receptor of Wuhan 2019-nCoV, Has Significant Expression in the Nasal, Mouth, Lung and Colon Tissues, and Tends to be Co-Expressed with HLA-DRB1 in the Four Tissues. Preprints 2020, 2020020247.
- 37 Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial

- Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues [J]. *Cell*, 2020, 181(5):1016-1035.
- 38 Jackson DJ, Busse WW, Bacharier LB, et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(1):203-206.
- 39 Bradding P, Richardson M, Hinks TSC, et al. ACE2, TMPRSS2, and furin gene expression in the airways of people with asthma-implications for COVID-19 [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(1):208-211.
- 40 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.
- 41 Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals [J]. *Cell*, 2020, 181(7):1489-1501.
- 42 Braun J, Loyal L, Frentsch M, et al. Presence of SARS-CoV-2 reactive T cells in COVID-19 patients and healthy donors [J]. *medRxiv*, 2020: 2020-2024.
- 43 Wang J, Pawankar R, Tsai H, et al. COVID-19 and Asthma, the Good or the Bad [J]? *Allergy*, 2020 [Online ahead of print].
- 44 Morais-Almeida M, Pit  H, Aguiar R, et al. Asthma and the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Literature Review [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2020, 181(9):680-688.
- 45 Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma [J]. *Am J Res Crit Care Med*, 2009, 180(5):388-395.
- 46 Phipps S, Lam CE, Mahalingam S, et al. Eosinophils contribute to innate antiviral immunity and promote clearance of respiratory syncytial virus [J]. *Blood*, 2007, 110(5):1578-1586.
- 47 Domachowske JB, Dyer KD, Bonville CA, et al. Recombinant human eosinophil-derived neurotoxin/RNase 2 functions as an effective antiviral agent against respiratory syncytial virus [J]. *J Infect Dis*, 1998, 177(6):1458-1464.
- 48 Zhang J, Dong X, Cao Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China [J]. *Allergy*, 2020, 75(7):1730-1741.
- 49 Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(15):762-768.
- 50 Liu F, Xu A, Zhang Y, et al. Patients of COVID-19 may benefit from sustained Lopinavir-combined regimen and the increase of Eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression [J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 95:183-191.
- 51 Heffler E, Detoraki A, Contoli M, et al. COVID-19 in Severe Asthma Network in Italy (SANI) patients; Clinical features, impact of comorbidities and treatments [J]. *Allergy*, 2020. [Online ahead of print].
- 52 García-Moguel I, Díaz Campos R, Alonso Charterina S, et al. COVID-19, severe asthma, and biologics [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2020, 125(3):357-359.
- 53 Cashman DP. Why the lower reported prevalence of asthma in patients diagnosed with COVID-19 validates repurposing EDTA solutions to prevent and manage treat COVID-19 disease [J]. *Med Hypotheses*, 2020, 144:110027.
- 54 Kuo CS, Pavlidis S, Loza M, et al. T-helper cell type 2 (Th2) and non-Th2 molecular phenotypes of asthma using sputum transcriptomics in U-BIOPRED [J]. *Eur Respir J*, 2017, 49(2):1602135.
- 55 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.
- 56 Bao W, Min D, Twigg SM, et al. Monocyte CD147 is induced by advanced glycation end products and high glucose concentration: possible role in diabetic complications [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2010, 299(5):C1212-C1219.
- 57 Wang K, Chen W, Zhou Y, et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route; CD147-spike protein [J]. *bioRxiv*, 2020:2020-2023.
- 58 Wang X, Xu W, Hu G, et al. SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion [J]. *Cell Mol Immunol*, 2020:1-3.
- 59 Bian H, Zheng Z, Wei D, et al. Meplazumab treats COVID-19 pneumonia; an open-labelled, concurrent controlled add-on clinical trial [J]. *medRxiv*, 2020:2020-2023.
- 60 Peters MC, McGrath KW, Hawkins GA, et al. Plasma interleukin-6 concentrations, metabolic dysfunction, and asthma severity: a cross-sectional analysis of two cohorts [J]. *Lancet Respir Med*, 2016, 4(7):574-584.
- 61 Pedersen SF, Ho Y. SARS-CoV-2: a storm is raging [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(5):2202-2205.
- 62 周敏, 宗秋, 赵建平, 等. 炎症因子在新型冠状病毒肺炎中的作用及对预后的影响 [J]. *内科急危重症杂志*, 2020, 26(4):283-287 + 291.

(2020-08-20 收稿)