

新型冠状病毒肺炎期间风湿病患者应用生物制剂的安全性评估

华中科技大学同济医学院附属同济医院 陈余雪 沈桂芬 董凌莉 涂巍 陈雨*, 武汉 430030

摘要 目的:评估风湿病患者在新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情期间应用生物制剂(包括依那西普、阿达木单抗、托法替布、巴瑞替尼、托珠单抗)的安全性,为风湿病患者在疫情爆发期间能否使用生物制剂提供临床指导。方法:通过电话随访和自制问卷的方式,对1154名在COVID-19疫情爆发(即2019年12月)前有生物制剂使用记录的湖北省风湿病患者进行随访调查,收集患者的临床资料,包括性别、年龄、疾病诊断、病程、合并症、用药史、有无疾病复发、COVID-19暴露史、是否感染COVID-19等。结果:排除疫情期间不在湖北居住(2019年12月~2020年4月)、失访或死亡(死因非COVID-19),及停用生物制剂超过该药物五个半衰期以上的患者,湖北省共计有999例患者纳入研究。所有使用生物制剂患者均未感染COVID-19,仅1例患者在停用巴瑞替尼1个月后感染COVID-19。相较于疫情期间停用生物制剂的患者而言,使用巴瑞替尼的风湿病患者复发率较低。其他生物制剂组如托珠单抗、依那西普、阿达木单抗中,停药组和用药组的激素及抗风湿类药物(DMARDs)使用率、疾病复发率比较差异无显著统计学意义。结论:疫情期间风湿病患者使用生物制剂并不会增加感染SARS-CoV-2的风险,可持续使用生物制剂或靶向抑制剂,以降低疾病复发率及感染风险。

关键词 新型冠状病毒肺炎; SARS-CoV-2; 生物制剂; 风湿免疫性疾病

中图分类号 R563.1 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20210207

Safety of background biological therapies in rheumatic patients during COVID-19 epidemic CHEN Yu-xue, SHEN Gui-fen, DONG Ling-li, TU Wei, CHEN Yu*. Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract Objective: To evaluate the safety of background use of biological agents (etanercept, adalimumab, tofacitinib, tocilizumab, and baricitinib) in patients with rheumatic disease during the COVID-19 epidemic, aiming to provide real-world evidence for the management guidelines in patients with rheumatic diseases during the pandemic. Methods: A total of 1154 patients with rheumatic diseases who had used biological agents before the epidemic (December 2019) were recruited. Demographic and clinical data, including gender, age, diagnosis, duration, symptoms, signs, recent exposure history, comorbidities and medication history were collected through a telephone follow-up. Results: We excluded patients who were not living in Hubei during the outbreak, lost follow-up, or died (not because of COVID-19). Those who had withdrawal time of bDMARDs or tsDMARDs over five half time were also excluded. A total of 999 patients were enrolled from 1154 rheumatic patients who were using or had used biological target therapy in Hubei, China. All patients were not infected with COVID-19. Only 1 patient died of COVID-19 infection one month after the withdrawal of baricitinib. As compared with the withdrawal group, the recurrence rate of rheumatic disease was significantly lower in patients treated with baricitinib, but not in those treated with tocilizumab, etanercept, or adalimumab. Conclusion: Rheumatic patients treated with background biological therapies (bDMARDs or tsDMARDs) do not seem to be at increased risk of SARS-CoV-2 infections. We suggest to continue all biological therapies as usual, since medicines interruption could lead to recurrence of disease, which may in turn cause higher infectious risk, including COVID-19.

Key words Coronavirus disease 2019; SARS-CoV-2; Biologics; Rheumatic disease

新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)是由SARS-CoV-2病毒感染所致,SARS-CoV-2病毒通过表达受体血管紧张素转换酶2(angiotensin converting enzyme, ACE2)攻击人体各种组织器官,导致不同的临床表现^[1,2]。重症患者合并

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)时可在其外周血中检测到大量炎症因子,提示免疫紊乱和促炎症因子增加与疾病发生及进展密切相关^[3]。风湿病患者因自身免疫状态紊乱及长期免疫抑制剂治疗,导致其罹患COVID-19几率明显升高^[4]。临床上多种改善病情的抗风湿类药物(disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs)

* 通信作者:陈雨, E-mail: chenyu0720@126.com

曾被应用于治疗 COVID-19,包括羟氯喹、托法替布、巴瑞替尼、托珠单抗等^[4~7]。本中心前期研究表明,风湿病患者中正在使用小剂量激素或羟氯喹的患者感染 COVID-19 大部分属于轻型和普通型,从而提示风湿病患者中小剂量激素和羟氯喹的使用并不会加重感染 COVID-19 的严重程度^[4]。生物制剂作为目前治疗风湿性疾病的重要方法,具有免疫调节功能及抑制炎症风暴等作用,在疫情期间风湿病患者继续应用生物制剂的安全性如何,是否会增加感染 SARS-CoV-2 的风险,值得进行深入研究。我们通过电话随访和自制问卷调查的形式对湖北省 1 154 名曾使用过生物制剂的患者进行了评估,总结分析湖北省风湿病患者在 COVID-19 期间应用生物制剂的安全性,为后续临床用药提供指导。

资料与方法

一般资料 COVID-19 疫情期间,我们对 1154 名有使用生物制剂记录(包括依那西普、阿达木单抗、托珠单抗、巴西替尼、托法替布)的湖北省风湿病患者进行电话问卷调查,排除疫情期间不在湖北居住(2019 年 12 月~2020 年 4 月)、失访或死亡(死因非 COVID-19)患者后,进一步排除了使用过上述生物制剂但停用时间超过该药物 5 个半衰期以上的患者(托珠单抗停用时间超过 3 个月,阿达木单抗或依那西普停用时间超过 1 个月,巴西替尼或托法替布停用时间超过 0.5 个月),共计有 999 例患者纳入此次问卷调查。

方法 根据患者是否在疫情期间停用药物将其分为用药组和停药组,收集患者的临床资料,包括性别、年龄、疾病诊断、病程、合并症、用药史、有无疾病复发、COVID-19 暴露史、是否感染 COVID-19 等。临床资料由 2 名经验丰富的临床医生分别进行回顾和提取。本研究获得华中科技大学同济医学院同济医院制度审查委员会和医学伦理委员会批准,并取得患者知情同意。

统计学处理 采用 SPSS 21.0 和 GraphPad Prism version 7.00 统计学软件,将分类变量定义为率和百分比,连续变量定义为均值和标准差(SD)或中位数和四分位距(IQR)。组间有序分类变量的比较采用 Mann-Whitney U 检验或独立 *t* 检验,无序分类变量的比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

2019 年 12 月~2020 年 4 月疫情期间共计有

999 例风湿病患者在湖北居住,使用过或正在使用生物制剂者纳入了本次研究。纳入患者的疾病主要为类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)68.6%,其次是强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)26.7%,其他包括系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)、原发性干燥综合征(Sjögren's syndrome, SS)、幼年特发性关节炎(juvenile idiopathic arthritis, JIA)、银屑病关节炎(psoriasis arthritis, PsA)、嗜酸性筋膜炎(eosinophilic fasciitis)、皮炎(dermatomyositis, DM)、大动脉炎(Takayasu arteritis, TKA)、成人 Still 病(adult onset Still's disease, AOSD),见图 1。999 例患者中,186 例患者使用托珠单抗,43 例患者使用巴瑞替尼,290 例患者使用依那西普,449 例患者使用托法替布,31 例患者使用阿达木单抗。停药组和用药组患者的性别、年龄、诊断、体重、身高、病程及合并症比例比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。托法替布用药组中,使用 DMARDs 药物的患者比例明显低于停药组(均 $P < 0.05$),但两组间复发率无明显差异。巴瑞替尼停药组患者的疾病复发率较用药组患者明显升高($P < 0.05$)。在其他生物制剂组如托珠单抗、依那西普、阿达木单抗中,停药组和用药组的激素及 DMARDs 使用率及疾病复发率比较,差异无显著统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 1~5。

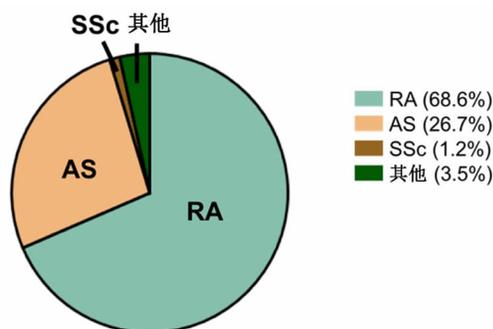


图 1 COVID-19 爆发期间使用生物制剂的风湿病患者疾病种类分布图

共有 3 例患者在疫情期间(2020 年 1 月初~2020 年 3 月 31 日)出现了发热,仅有 1 例巴瑞替尼停药组患者最终确诊了 COVID-19 感染。该患者为 70 岁老年女性,诊断 RA 7 年余,同时合并有间质性肺炎、骨关节炎及高血压,其在应用巴瑞替尼 1 个月后因疫情无法购药停用 1 个月,于 2020 年 1 月被丈夫传染 SARS-CoV-2 病毒,确诊 1 周后死亡。

讨论

风湿免疫性疾病患者本身存在免疫紊乱,再加

表1 COVID-19爆发期间风湿病患者使用生物制剂托珠单抗的安全性评估

组别	例	性别(例)		平均年龄(岁)	平均身高(cm)	平均体重(kg)	病种(例)
		男	女				
用药组	100	12	88	53.1	162.1	56.1	RA(87); RA+SS(5); TKA(1); DM(1); SSc(1); AOSD(1); EF(1); JIA(2); CTD(1)
停药组	86	15	71	49.5	161.1	55.7	RA(70); SSc(11); RA+SS(5)
组别	例	病程(年)	合并症(例)	强的松(例)	DMARDs(例)	NSAIDs(例)	复发率[例(%)]
用药组	100	7.9	20	25 (2.5~20 mg qd)	70	6	23(23.0)
停药组	86	6.8	20	24 (2.5~15 mg qd)	52	8	23(26.7)

注:与用药组比较,* $P < 0.001$ (CTD:结缔组织病;NSAIDs:非甾体抗炎药)

表2 COVID-19爆发期间风湿病患者使用生物制剂巴瑞替尼的安全性评估

组别	例	性别(例)		平均年龄(岁)	平均身高(cm)	平均体重(kg)	病种(例)
		男	女				
用药组	24	10	14	47.8	164.7	58.0	RA(24)
停药组	19	2	17	52.8	161.1	54.3	RA(19)
组别	例	病程(年)	合并症(例)	强的松(例)	DMARDs(例)	NSAIDs(例)	复发率[例(%)]
用药组	24	4.96	7	7 (2.5~10 mg qd)	8	3	5(20.8)
停药组	19	8.30	7	7 (2.5~20 mg qd)	22	8	15(78.9)*

注:与用药组比较,* $P < 0.05$

表3 COVID-19爆发期间风湿病患者使用生物制剂托法替布的安全性评估

组别	例	性别(例)		平均年龄(岁)	平均身高(cm)	平均体重(kg)	病种(例)
		男	女				
用药组	328	89	239	51.4	162.9	61.3	RA(309); AS(7); PsA(4); SSc(1); PM(1); SAPHO(1); SS(1); JIA(1); 血管炎(3)
停药组	121	40	81	52.1	163.2	63.1	RA(115); PsA(2); AS(2); DM(1); BD(1)
组别	例	病程(年)	合并症(例)	强的松(例)	DMARDs(例)	NSAIDs(例)	复发率[例(%)]
用药组	328	6.7	53	121 (5~10 mg qd)	142	0	53(16.2)
停药组	121	6.4	29	36 (5~10 mg qd)	60*	6	29(24.0)

注:与用药组比较,* $P < 0.05$ (PM:多发性肌炎;SAPHO:滑膜炎-痤疮-脓疱病-骨髓炎综合症;BD:白塞病)

表4 COVID-19爆发期间风湿病患者使用生物制剂依那西普的安全性评估

组别	例	性别(例)		平均年龄(岁)	平均身高(cm)	平均体重(kg)	病种(例)
		男	女				
用药组	175	128	47	41.3	168.4	66.0	AS(143); RA(30); JIA(2)
停药组	115	76	39	42.2	167.1	73.7	AS(95); RA(20)
组别	例	病程(年)	合并症(例)	强的松(例)	DMARDs(例)	NSAIDs(例)	复发率[例(%)]
用药组	175	5.9	16	12 (2.5~10 mg qd)	16	3	36(20.6)
停药组	115	4.9	11	3 (2.5~10 mg qd)	14	9	19(16.5)

表5 COVID-19爆发期间风湿病患者使用生物制剂阿达木单抗的安全性评估

组别	例	性别(例)		平均年龄(岁)	平均身高(cm)	平均体重(kg)	病种(例)
		男	女				
用药组	26	15	11	36.5	168	65.0	AS(17); RA(9)
停药组	5	3	2	33	170	67.8	AS(3); PsA(1); RA(1)
组别	例	病程(年)	合并症(例)	强的松(例)	DMARDs(例)	NSAIDs(例)	复发率[例(%)]
用药组	26	11.4	4	1 (5 mg qd)	5	0	1(3.8)
停药组	5	6.2	0	1 (10 mg qd)	1	0	3(60.0)

上长期使用免疫抑制治疗(包括传统 DMARDs 和生物制剂),感染 COVID-19 的几率较普通人群增加^[8],这在我们前期的研究中也得以证实^[4]。在本次研究中,我们通过调查疫情爆发期间风湿病患者感染 COVID-19 及生物制剂使用情况,评估了中国湖北省风湿病患者在疫情爆发期间使用生物制剂的安全性。结果表明,疫情期间继续使用生物制剂不会增加 COVID-19 感染,因此推荐风湿病患者疫情期间继续使用生物制剂或靶向抑制剂,以降低感染风险。

现有研究显示,各种炎症因子(如 TNF- α 、IL-6、IL-17、IL-23)不仅是风湿疾病的致病因素,还参与 COVID-19 引起的生理和病理性宿主反应,靶向这些炎症细胞因子的生物制剂可能是治疗 COVID-19 感染的潜在疗法^[3,9]。德国 Georg Schett 博士通过对比 534 例接受生物制剂稳定治疗的免疫炎症性疾病患者、259 例未接受生物制剂治疗的免疫炎症性疾病患者、285 例治疗患者的医护以及 971 例健康者的 COVID-19 患病率,发现健康对照组的患病率为 2.27%,医护的患病率为 4.21%,未接受生物制剂的免疫炎症性疾病患者的患病率为 3.09%,而接受生物制剂治疗的免疫炎症性疾病患者的患病率最低,仅为 0.75%。从而间接证明了炎症因子在 COVID-19 引起的生理和病理性宿主反应的作用,表明在 COVID-19 疫情期间,自身免疫性炎症性疾病患者应持续使用生物制剂进行治疗^[10]。西班牙的一项研究通过评估接受生物制剂治疗的患者感染 COVID-19 风险,也得到了类似结果,该研究显示,接受生物制剂的风湿病患者感染 COVID-19 风险较低^[11]。与本研究具有一致性。

IL-6 阻断剂可抑制 JAK/STAT 通路激活和下游炎症作用,可能是 COVID-19 患者肺损伤的潜在治疗方法^[12,13]。IL-6 受体阻滞剂托珠单抗可显著改善 COVID-19 重症患者的缺氧症状和肺部影像学表现^[14]。有研究表明,使用托珠单抗的风湿病患者均未感染 SARS-CoV-2^[15]。在前期研究中,确诊为重症 COVID-19 的 1 例 RA 患者在住院期间使用托珠单抗治疗后,不仅 SARS-CoV-2 感染得以控制,RA 症状也较前改善^[2]。本研究中,共有 186 名风湿病患者使用托珠单抗治疗,包括 RA、AS、PsA、JIA、多发性肌炎、血管炎和 SSc。这些患者大多同时联合其他 DMARDs 治疗,均未感染 COVID-19。从而提示在疫情大流行的情况下,继续使用托珠单抗是安全的。

西班牙的一项研究显示,使用糖皮质激素会加重感染 COVID-19 的风湿病患者的病情^[16]。本研究

中,疫情期间继续使用巴瑞替尼的患者较停药组相比,使用糖皮质激素和 DMARDs 的比例明显减少且疾病复发率显著下降,目前仅有 1 例 RA 患者在停用巴瑞替尼 1 个月后感感染 SARS-CoV-2 并死于 COVID-19,提示疫情期间继续使用巴瑞替尼有助于风湿病患者减少糖皮质激素和 DMARDs 药物的用量以达到临床缓解,同时不会增加患者感染 SARS-CoV-2 的风险。

TNF- α 抑制剂也被认为可以抑制 SARS-CoV-2 引起的细胞因子风暴^[17]。在本研究的队列中,无论疫情期间是否停药,321 例接受 TNF- α 抑制剂(即伊那西普及阿达木单抗)治疗的风湿病患者均未感染 COVID-19,且停药组与非停药组间复发率比较,差异无统计学意义,这提示 TNF- α 抑制剂可能不是影响 COVID-19 感染的危险因素。

本研究尚存在局限性。首先,此项研究主要为电话随访,对于疾病活动和复发是通过电话问卷患者的自我感觉来评估的,缺乏客观的实验室检测,因此可能导致对真实临床预后的低估。其次,由于样本量相对较小,在分析数据时有些组间数据量少,容易引起偏差。

参考文献

- 1 Mao R, Qiu Y, He JS, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(7):667-678.
- 2 Ye C, Cai S, Shen G, et al. Clinical features of rheumatic patients infected with COVID-19 in Wuhan, China[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(8):1007-1013.
- 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.
- 4 Zhong J, Shen G, Yang H, et al. COVID-19 in patients with rheumatic disease in Hubei province, China: a multicentre retrospective observational study[J]. *Lancet Rheumatol*, 2020, 2(9):e557-e564.
- 5 Kim AHJ, Sparks JA, Liew JW, et al. A Rush to Judgment? Rapid Reporting and Dissemination of Results and Its Consequences Regarding the Use of Hydroxychloroquine for COVID-19[J]. *Ann Intern Med*, 2020, 172(12):819-821.
- 6 Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression [J]. *Lancet*, 2020, 395(10229):1033-1034.
- 7 Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223):e30-e31.
- 8 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.
- 9 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.

(下转第 134 页)

外的患者,而ICU中颅脑损伤的患者常合并应激性高血糖、血脂代谢紊乱,血脂代谢紊乱不仅与炎症有一定的关系,还可影响患者的预后。在今后对ICU颅脑损伤患者的治疗中应积极预防并改善脂代谢紊乱,更好地改善患者的预后。

参考文献

- Remaley AT, Norata GD, Catapano AL. Novel concepts in HDL pharmacology[J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 103:423-428.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference [J]. *Crit Care Med*, 2003, 31(4):1250-1256.
- 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(10):833-850.
- Briassoulis G, Venkataraman S, Thompson A. Cytokines and metabolic patterns in pediatric patients with critical illness[J]. *Clin Dev Immunol*, 2010, 2010:354047.
- Prieto MB, Cid JL. Malnutrition in the critically ill child: The importance of enteral nutrition[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2011, 8:435-866.
- Lekkou A, Mouzaki A, Siagris D, et al. Serum lipid profile, cytokine production, and clinical outcome in patients with severe sepsis[J]. *J Crit Care*, 2014, 29:723-727.
- Golucci AP, Marson FA, Ribeiro AF, et al. Lipid profile associated with the systemic inflammatory response syndrome and sepsis in critically ill patients[J]. *Nutrition*, 2018, 55-56:7-14.
- Ngaosuwan K, Hounngam N, Limpisook P, et al. Apolipoprotein A-V is not a major determinant of triglyceride levels during human sepsis[J]. *J Crit Care*, 2015, 30:727-731.
- Ilias I, Vassiliadi DA, Theodorakopoulou M, et al. Adipose tissue lipol-

- ysis and circulating lipids in acute and subacute critical illness: effects of shock and treatment[J]. *J Crit Care*, 2014, 29(6):1130.
- Peng YS, Chen YC, Tian YC, et al. Serum levels of apolipoprotein A-I and high-density lipoprotein can predict organ failure in acute pancreatitis[J]. *Crit Care*, 2015, 19:88.
 - 吴贵军, 毛万里, 凌云, 等. 血脂异常与脓毒症住院死亡的关系分析[J]. *内科急危重症杂志*, 2013, 19(5):290-291.
 - 梁建峰, 李智勇, 董海山, 等. 458例ICU急性肾损伤患者预后影响因素的Logistic回归分析[J]. *内科急危重症杂志*, 2019, 25(3):202-205.
 - 金炯, 梁永杰. 120例危重病患者高密度脂蛋白及炎症因子的监测分析[J]. *中国急救医学杂志*, 2014, 34(7):5-11.
 - Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2005, 6:2-8.
 - Morin EE, Guo L, Schwendeman A, et al. HDL in sepsis: risk factor and therapeutic approach[J]. *Front Pharmacol*, 2015, 6:244.
 - Yu Y, Cui Y, Zhao Y, et al. The binding capability of plasma phospholipid transfer protein, but not HDL pool size, is critical to repress LPS induced inflammation[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:20845.
 - Grin PM, Dwivedi DJ, Chathely KM, et al. Low-density lipoprotein (LDL)-dependent uptake of gram-positive lipoteichoic acid and gram-negative lipopolysaccharide occurs through LDL receptor[J]. *Sci Rep*, 2018, 8:10496.
 - Ting HJ, Stice JP, Schaff UY, et al. Triglyceride-rich lipoproteins prime aortic endothelium for inflammatory responses to TNF- α [J]. *Circ Res*, 2007, 100:381-390.
 - 舒燕, 何森, 陈晓平, 等. 甘油三酯和高密度脂蛋白胆固醇与炎症的关系[J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40(2):125-130.

(2019-10-15 收稿 2020-07-25 修回)

(上接第120页)

- Schett G, Sticherling M, Neurath MF. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? [J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(5):271-272.
- Loarce-Martos J, García-Fernández A, López-Gutiérrez F, et al. High rates of severe disease and death due to SARS-CoV-2 infection in rheumatic disease patients treated with rituximab: a descriptive study [J]. *Rheumatol Int*, 2020, 40(12):2015-2021.
- Riegler LL, Jones GP, Lee DW. Current approaches in the grading and management of cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T-cell therapy[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2019, 15:323-335.
- Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, et al. Cytokine release syndrome[J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1):56.
- Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19

- patients with tocilizumab[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2020, 117(20):10970-10975.
- Favalli EG, Ingegnoli F, Cimaz R, et al. What is the true incidence of COVID-19 in patients with rheumatic diseases? [J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(2):e18.
 - Ruiz-Irastorza G, Pijoan JI, Bereciartua E, et al. Second week methylprednisolone pulses improve prognosis in patients with severe coronavirus disease 2019 pneumonia: An observational comparative study using routine care data[J]. *PLoS One*, 2020, 15(9):e0239401.
 - Ricardo JW, Lipner SR. Considerations for safety in the use of systemic medications for psoriasis and atopic dermatitis during the COVID-19 pandemic[J]. *Dermatol Ther*, 2020, 33(5):e13687.

(2021-03-29 收稿 2021-04-12 修回)