

病毒性感染中毒症——一个亟待重视的概念

徐逸天 曹彬

中日友好医院呼吸中心呼吸与危重症医学科 国家呼吸医学中心 国家呼吸疾病临床医学研究中心 中国医学科学院呼吸病学研究院 中国医学科学院北京协和医学院研究生院中日友好医院 100029

通信作者:曹彬,Email:caobin_ben@163.com

【摘要】 病毒性感染中毒症是病毒攻击宿主后,宿主对病毒感染反应失调导致的危及生命的器官功能障碍。不同于细菌为感染病原体的脓毒症,病毒性感染中毒症长期以来一直没有引起足够的重视。而事实上,急性呼吸窘迫综合征、急性肾损伤、心肌损伤等类似脓毒症的多脏器功能障碍的表现在重型和危重型新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者中很常见,合并病毒核酸血症者脏器损伤风险更高,“病毒性感染中毒症”或许是对此类临床表现和特征的更为准确的概括。病原体的鉴别诊断、发病机制的研究、生物标志物的辅助、个体化的免疫治疗、更具针对性研究的开展对于改善病毒性感染中毒症预后将具有巨大的潜在价值。本文试图在 COVID-19 大流行的背景下强调此概念的重要性和进一步概述目前存在的相关科学问题。

截至 2021 年 3 月 22 日,新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)全球大流行已造成 122 822 505 人被感染,2 709 041 人死亡^[1]。许多危重型 COVID-19 患者除严重的呼吸系统损伤之外,还可出现急性肾损伤、心肌损伤等肺外脏器功能障碍,达到了“sepsis”的诊断标准^[2-6]。尽管长期以来细菌被认为是“sepsis”的首要病因^[7],但是在无细菌感染证据的前提下我们显然无法将上述脏器功能损伤归因于细菌感染^[5]。重症 COVID-19 患者病毒核酸血症阳性率高达 37%,且核酸血症阳性者较阴性者发生急性肾损伤、急性肝损伤、ARDS 以及死亡的风险更高^[8]。基于以上观察,我们认为使用“病毒性感染中毒症(viral sepsis)”来描述这些重症 COVID-19 患者并发的“sepsis”更为准确^[9]。COVID-19 疫情的出现赋予了这一概念前所未有的重要性,迫切需要进一步的认识和理解。

一、病毒性感染中毒症的定义和诊断

依据 Sepsis-3 的定义,“sepsis”是指宿主对感染反应失调导致的危及生命的器官功能障碍,其临床诊断主要是依靠序贯器官功能衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA),即有感染证据的同时,SOFA \geq 2 分^[10]。虽然“sepsis”常译为“脓毒症”^[11],但多数情况下中文语境中的“脓毒症”意味着细菌为感染病原体。而且,虽然 Sepsis-3 认为引起“sepsis”的病原体并不仅限于细菌,但是对抗感染治疗的建议仅强调了广谱抗菌药物的应用。为了和细菌感染引起的

脏器损伤,也就是“脓毒症”予以区分,本文借助“viral sepsis”这一英文表述,提出“病毒性感染中毒症”的概念,符合 SOFA 评分诊断标准的同时也强调了病毒为感染病原体。因而,病毒性感染中毒症可以定义为宿主对病毒感染反应失调导致的危及生命的器官功能障碍^[12],临床诊断可以根据 SOFA 评分结合病毒感染的病原学证据来做出。

病毒性感染中毒症长期以来一直被低估,主要原因是诊断不足^[13]。有研究发现近 42% 的符合 Sepsis-3 定义的患者细菌培养阴性^[14],而约 40%~61% 的病毒导致的成人社区获得性肺炎患者符合 Sepsis-3 的诊断标准^[15-16]。而在使用了多重 PCR 的情况下,冬季符合 Sepsis-3 定义的患者有 70% 可检出病毒^[13]。诊断不足反映了以下几个方面的问题:医院现有的病毒检测的敏感度较低^[17],这一方面和选择的检测方法有关,另一方面也和样本的来源有关,比如快速抗原检测法敏感度不如 RT-PCR 法^[18],鼻咽拭子标本敏感度不如下呼吸道抽取标本^[19];许多医院不具备能够常规、快速对多种病毒核酸同时进行多重检测的微生物检测平台^[20];许多呼吸道病毒感染在健康人群多表现为自限性疾病而不被常规考虑;非流行期的散发病例亦有可能因为缺少特异性的临床表现而被忽视了病毒感染的可能;缺少有效的抗病毒药物导致医生认为病原学诊断不会给患者带来明显的获益^[21]。诊断不足造成了对这类患者采用和细菌感染引起的脓毒症一样的广谱抗菌药物进行 1 h 集束化治疗^[22],这直接

DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20201123-01111

收稿日期 2020-11-23 本文编辑 吕小东

引用本文:徐逸天,曹彬.病毒性感染中毒症——一个亟待重视的概念[J].中华结核和呼吸杂志,2021,44(7):674-679. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20201123-01111.



导致抗菌药物滥用并进而产生抗菌药物耐药、菌群失调、治疗费用增加、院内感染风险升高等一系列负面影响^[12]。因此,病原体的鉴别诊断显得尤为重要。

常规的病原学实验室检查相对耗时比较长,这对于病毒性感染中毒症这样一个医学急症是不利的。因此,研发和利用快速且准确的检测方法极其重要。即时检测(point-of-care testing, POCT)给我们提供了快速检测导致患者出现脓毒症表现的病原体的能力^[23],同时 POCT 也可以对血浆蛋白、白细胞的物理性状和免疫学标志进行检测^[24]。

必须要强调的是,尽管上文强调了病原学鉴别诊断的重要性,但在既往的脓毒症临床研究中进行严格的病原学区分的并不多见,新兴的检测手段也存在着标准化和普及的问题,这直接导致了目前对于病毒性感染中毒症可能的发病机制和具体细节并不完全清楚。因此,下文对于病毒性感染中毒症发病机制的探讨主要来自于针对呼吸道病毒感染患者的研究中的重症病例,或者是针对脓毒症患者的研究中有病毒感染证据的病例。

二、病毒性感染中毒症可能的发病机制

尽管病原体不同,但病毒性感染中毒症和细菌引起的脓毒症在病理生理机制上可能有许多相似之处。目前认为可能的病理生理过程包括病原体进入易感的宿主体内后,诱发固有免疫和适应性免疫异常、过度反应,IL-1、IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)等促炎因子大量释放,形成了“细胞因子风暴”,造成全身系统性的高炎症状态,导致细胞和组织的损伤、多器官功能障碍、甚至死亡,这在严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)、中东呼吸综合征(Middle East respiratory syndrome, MERS)、甲型流感以及 COVID-19 中都有报道^[25]。但与此同时,淋巴细胞凋亡异常增加、淋巴细胞功能耗竭、部分抗炎细胞因子表达升高可能意味着患者体内出现了一个高炎症反应和免疫抑制共存的状态^[9, 26-27]。尽管目前对于观察到的免疫抑制状态在病毒性感染中毒症病情恶化、器官衰竭的病理生理过程中发挥的具体作用尚不甚清楚,但目前推测固有免疫可能在疾病初期的高炎症反应中发挥了主要作用;而随着疾病进展,适应性免疫系统的瘫痪导致的免疫抑制可能通过引起病原体清除障碍、继发感染、潜伏病原体激活、炎症迁延从而对高炎症反应导致的器官衰竭起到了助推作用^[28]。同时由于研究发现 T 细胞适应性免疫能够调节早期过度激活的固有免疫系统^[29],因此在 T 细胞数量减少、功能严重受损的情况下,固有免疫的过度激活很可能将不受控制^[30],形成恶性循环。因此,以“细胞因子风暴”为特征的免疫系统过度激活和以淋巴细胞减少和功能耗竭为特征的免疫系统损伤构成了 COVID-19 病毒性感染中毒症的免疫稳态失衡^[31-33]。

淋巴细胞减少是病毒性感染中毒症的典型特征,多达 83% 的 COVID-19 住院患者出现了淋巴细胞减少^[6],包括 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、NK 细胞^[34],且减少程度随病情的

恶化而更为显著^[5, 34-35],是死亡的危险因素^[36]。尽管该现象在脓毒症中同样存在^[37],但 COVID-19 病毒性感染中毒症更为显著^[38],持续时间更长^[39]。淋巴细胞减少的具体机制仍未完全明确,尤其在病毒性感染中毒症中更是亟待阐明的一个现象,淋巴细胞减少可能是多种细胞、细胞因子间相互作用下调诱导的免疫抑制的具体体现^[40],即“细胞因子风暴”的间接结果^[41]。除了细胞数量上的变化,免疫抑制更直接的表现是功能上的变化。相较于健康人和轻症患者,重症 COVID-19 患者仅存的 T 淋巴细胞分泌干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)的功能受到了严重的抑制^[42],且呈现为功能抑制的耗竭表型,T 细胞免疫球蛋白黏蛋白-3(T-cell immunoglobulin mucin 3, TIM-3)、程序性死亡蛋白-1(programmed death-1, PD-1)等抑制性标志物的表达显著上升^[43-44],相似的情况还有抑制性受体 NKG2A 在 NK 细胞和 CD8⁺T 细胞上的表达^[43]。介导凋亡的死亡受体 Fas(CD95)的表达同样也有所上升,并且和 CD4⁺T 细胞计数呈负相关以及在 CD4⁺T 细胞上和 PD-1 百分比呈正相关^[30]。而在病理学层面,活检发现伴有淋巴细胞减少的患者的脾和淋巴结有不同程度的萎缩^[41],T、B 淋巴细胞有不同程度的减少^[45]。这些都提示了重症 COVID-19 患者的免疫系统,尤其是负责清除病毒感染细胞的细胞免疫出现了严重的损伤。其他可能导致淋巴细胞减少的因素还包括炎症部位对淋巴细胞的大量异常募集、血清趋化因子浓度过低等^[46],尚未证实 SARS-CoV-2 可以直接感染淋巴细胞并进行复制,但流感病毒可以直接感染并杀伤 NK 细胞^[47]。

中性粒细胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)在重症感染的病理生理过程中是一把双刃剑,一方面它可以在胞外杀灭病原体,另一方面 NETs 产生过多或者清除障碍会导致血栓形成,内皮和组织损伤^[48]。NETs 不仅存在于细菌所导致的脓毒症中,它还可以针对包括真菌、病毒、原虫在内广泛的病原体。在 COVID-19 患者的血清、气管抽吸样本、肺组织活检中发现了 NETs 浓度上升,外周血中性粒细胞可产生高水平的 NETs,并且 SARS-CoV-2 的复制可以诱导 NETs 释放,进而诱导肺上皮细胞死亡^[49]。NETs 的生成失调以及与血小板之间的相互作用是 COVID-19 免疫血栓形成的重要机制^[50]。因此,NETs 可能在 SARS-CoV-2 等病毒性感染中毒症中发挥了重要的作用。

在脓毒症患者中凝血激活常常发生,并且可以导致血栓形成乃至弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)^[51]。相似地,COVID-19 重型和危重型患者凝血系统功能紊乱很常见^[52]。研究显示约 2.5% 的 COVID-19 患者和 71.4% 的 COVID-19 死亡患者满足了 DIC 的诊断标准^[53-54],并且 D-二聚体是 COVID-19 院内死亡的独立危险因素^[5],提示内皮损伤和出凝血障碍是病毒性感染中毒症重要的病理生理环节。

此外,肠道菌群紊乱及其所导致的肠道屏障功能受损、免疫调节紊乱被认为在脓毒症中发挥了潜在的作用^[46],其和脓毒症表现为互为因果、恶性循环的关系^[55]。目前,有研究表明

SARS-CoV-2 感染可以改变粪便菌群,机会致病菌的相对丰度增加,部分细菌的变化和病情严重程度相关,且该影响在病毒被清除后仍然存在^[56-57],但是对菌群紊乱在病毒为病原的这一特定的出现脓毒症表现的患者亚群中的作用研究甚少。

病毒性感染中毒症的发生和发展是一个涉及多因素的极其复杂的病理生理学过程,尽管目前的研究涵盖多系统、多器官、多细胞、多分子,但如何从整体上进行系统地把握和整合,仍然是当前的难题。

三、病毒性感染中毒症的诊断、分类和治疗需要寻找有潜在辅助价值的生物标志物

目前对病毒性感染中毒症的诊断、分类和治疗主要是基于传统的临床特征“表型”,而病毒性感染中毒症群体由于异质性较大,相同“表型”的患者其“内型”可能存在潜在的差别^[58],如果能像肿瘤疾病一样找到兼顾敏感度和特异度的标志物,或是像肿瘤疾病的靶向治疗和免疫治疗一样通过一些标志物(及其组合)能够对异质性极大、治疗反应性不同的患者群体进一步分类分层治疗,则能对病毒性感染中毒症的早期诊断和个体化治疗予以极大的帮助。目前临床上有一些简单的可应用于辅助诊断和分类的常规指标包括降钙素原(PCT)、铁蛋白、淋巴细胞减少、中性粒细胞-淋巴细胞比值等^[46]。其中,PCT于2017年被FDA正式批准用于辅助脓毒症的抗菌药物治疗^[59],它可以在一定程度上帮助我们区分“sepsis”的病原体类别,从而避免不必要的抗菌药物使用^[60-61]。此外,也有一些指标尽管并非病毒特异性,但能够对病毒性感染中毒症的发生、严重程度、机体状态、预后等起到一定的参考作用,包括IL-6、中性粒细胞PD-(L)1、单核细胞HLA-DR、骨髓来源的抑制性细胞(myeloid derived suppressor cell, MDSC)等^[46, 62]。遗憾的是,上述指标多数只能反映疾病的某一方面的特点。缺少特异性,不能全面而综合地反映出感染反应的整体强度,是这些指标的通病。严格意义上来说,这些指标均还够不上病毒性感染中毒症理想的“生物标志物”。因此,当前任何辅助指标的使用都应该紧密结合临床实际状况。同时,积极寻找更有助于疾病的诊断、治疗、患者分类、预后判断、病情变化预测等方面的新指标(及其组合)具有重大的临床意义和价值。转录组学研究可以发现不同患者的差异表达基因,这为寻找可以区分感染和非感染性炎症、脓毒症和病毒性感染中毒症、重症和轻症、治疗高反应性和治疗惰性患者的生物标志物提供潜在可能^[63]。

四、病毒性感染中毒症未来个体化免疫治疗的理论基础和潜在方法

病毒性感染中毒症和细菌性引起的脓毒症的一个重要区别是,可供选择的抗病原体治疗手段非常有限,这一程度上也解释了为什么COVID-19病毒性感染中毒症病死率要高于及时、有效抗菌药物治疗后的脓毒症^[64]。这提示我们在探索、寻找病毒性感染中毒症更好的治疗手段时,新型、高效的抗病毒药物的研发固然重要,但不应只局限于病原体的清除,尤其是在面对诸如COVID-19等尚无有效抗病

毒药物的病毒感染性疾病时^[65],也应考虑其他潜在的治疗思路,而个体化免疫治疗给我们提供了一个全新的视角。所谓“个体化”可能会打破传统的以临床特征为标准的重症疾病分类方法,而改为以生物标志物为指导动态进行评估,以期识别最可能从当下的治疗中获益的患者^[58],因此病毒性感染中毒症免疫治疗的探索和相关生物标志物的寻找二者是相辅相成的^[27]。事实上,这个思路并不新颖,恶性肿瘤的治疗已经在短短十几年的时间内因此取得了革命性的突破。由于病毒性感染中毒症患者可能同时存在免疫激活和免疫抑制状态^[46],未来其“个体化”治疗很可能是视患者实时的情况一分为二动态调整的,既可以是免疫抑制疗法,也可以是免疫刺激疗法,适时地启动,也应该适时地结束^[46]。免疫抑制疗法早前在“sepsis”的治疗中被寄予厚望,但临床试验收效甚微^[66],且有造成病毒清除延迟进而扩散、继发感染的风险^[41]。尽管在疫情初期就有报道IL-6受体抑制剂tocilizumab治疗重型COVID-19患者观察到了临床获益^[67],但其确切疗效至今仍不明朗,“REMAP-CAP”研究报道了tocilizumab和另一种IL-6受体抑制剂sarilumab提高了患者90 d内的生存率^[68],但更多的研究(“EMPACTA”研究、“COVACTA”研究、“BACC Bay Tocilizumab Trial”研究)似乎并不支持上述结论^[69-71]。然而,“RECOVERY Collaborative Group”实施的迄今最大规模的tocilizumab治疗COVID-19的临床研究所提供的新证据似乎又更加肯定了tocilizumab,目前该研究尚未正式发表^[72]。这提示病毒性感染中毒症是一个异质性强、影响因素多的病理生理过程^[73]。IL-1受体拮抗剂anakinra可以使具有巨噬细胞活化综合征特征的脓毒症患者的28 d存活率得到显著的提升^[74],而在本次COVID-19中发现其可以降低重症患者的有创机械通气和死亡风险^[75]。牛津大学的“RECOVERY”研究早前报道了地塞米松治疗COVID-19可以降低接受机械通气和无机械通气氧疗患者的28 d病死率,但未降低无呼吸支持患者的28 d病死率^[76],而在最近更新的“成人COVID-19 ICU患者拯救脓毒症运动指南”认可了对重型或危重型COVID-19患者进行短期全身性皮质类固醇治疗(强推荐,中等质量证据)^[77-78]。潜在的免疫刺激疗法包括IL-7、IL-15、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)等细胞因子,以及抗PD-(L)1、抗CTLA-4等免疫检查点抑制剂^[28, 73, 79]。目前已经有一项抗PD-L1应用于脓毒症的Ib期临床试验,结果显示患者对单剂量抗PD-L1给药耐受性较好,单核细胞HLA-DR的表达随时间而上升^[80]。但是,同样地,这些免疫刺激疗法在病毒性感染中毒症中研究甚少。“免疫状态可能决定了COVID-19的治疗效果^[81]”,这是全球数以千计的COVID-19临床试验告诉我们的宝贵经验。

五、病毒性感染中毒症亟需更具针对性的研究

诚如上文所述,本文对于病毒性感染中毒症的观察和总结多数并非来自于直接针对病毒性感染中毒症患者的临床或基础研究,这就势必造成了从中得到的信息缺乏针对

性且难以做出深入的探究,尤其是想要对病毒性感染中毒症和细菌造成的脓毒症在发病机制和病理生理过程的关键环节上进行清晰明确的横向对比显得十分困难,我们必须承认这是本文撰写过程中的局限性。造成这一困境的原因包括:(1)病毒性感染中毒症的基础研究缺乏合适的标准化动物模型,当前所使用的“sepsis”模型均将病毒这一重要的病原体排除在外^[82],而利用病毒感染模型的研究又很少对病毒性感染中毒症进行评估,这导致对病毒性感染中毒症的病理生理过程和发病机制的理解非常被动。(2)由于病毒性感染中毒症诊断不足且当前常规的临床检测手段如何完全排除细菌合并感染似乎也并非易事^[83],因此想要开展纯粹针对病毒性感染中毒症的临床研究并不容易。直到 COVID-19 以及海量研究结果的伴随出现才给我们很好的机会来观察、研究这一类患者群体。但也正因如此,对此类患者的重视和更具针对性研究的开展俨然已是迫在眉睫。

总之,COVID-19 给予了我们更全面、深入认识病毒性感染中毒症的机会,其诸多方面亟需进一步的探究。除了依靠临床特征,我们需要寻找和验证更客观的生物标志物来准确定义和动态描述其“内型”特征。对发病机制的认识不足限制了治疗方法的突破,有限的潜在干预手段也亟需更严格的临床试验来验证。抗病毒治疗联合免疫治疗所组成的个体化治疗可能是治疗病毒性感染中毒症的发展方向。而未来上述方面的进步和突破,必将建立在更多直接针对病毒性感染中毒症的基础和临床研究之上。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) weekly epidemiological update and weekly operational update[EB/OL]. [2021-03-22]. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- [6] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
- [7] 宁永忠,王辉.病毒性脓毒症的流行病学和处置[J].中华医院感染学杂志, 2018, 28(10):1446-1449. DOI:10.11816/cn.ni.2018-180860.
- [8] Li H, Gu X, Li H, et al. Risk factors of viral RNAemia and its association with clinical prognosis among patients with severe COVID-19[J]. *Chest*, 2021. DOI: 10.1016/j.chest.2020.11.071.
- [9] Odabasi Z, Cinel I. Consideration of severe coronavirus disease 2019 as viral sepsis and potential use of immune checkpoint inhibitors[J]. *Crit Care Explor*, 2020, 2(6): e0141. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000141.
- [10] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [11] 医学名词审定委员会呼吸病学名词审定委员会.呼吸病学名词[M].北京:科学出版社,2018.
- [12] Lin GL, McGinley JP, Drysdale SB, et al. Epidemiology and immune pathogenesis of viral sepsis[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:2147. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02147.
- [13] Ljungström LR, Jacobsson G, Claesson B, et al. Respiratory viral infections are underdiagnosed in patients with suspected sepsis[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2017, 36(10):1767-1776. DOI: 10.1007/s10096-017-2990-z.
- [14] Phua J, Ngerng W, See K, et al. Characteristics and outcomes of culture-negative versus culture-positive severe sepsis[J]. *Crit Care*, 2013, 17(5): R202. DOI: 10.1186/cc12896.
- [15] Zhou F, Wang Y, Liu Y, et al. Disease severity and clinical outcomes of community-acquired pneumonia caused by non-influenza respiratory viruses in adults: a multicentre prospective registry study from the CAP-China Network[J]. *Eur Respir J*, 2019, 54(2). DOI: 10.1183/13993003.02406-2018.
- [16] Cillóniz C, Dominedò C, Magdaleno D, et al. Pure viral sepsis secondary to community-acquired pneumonia in adults: risk and prognostic factors[J]. *J Infect Dis*, 2019, 220(7):1166-1171. DOI: 10.1093/infdis/jiz257.
- [17] Burk M, El-Kersh K, Saad M, et al. Viral infection in community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Respir J*, 2016, 25(140): 178-188. DOI: 10.1183/16000617.0076-2015.
- [18] Chartrand C, Tremblay N, Renaud C, et al. Diagnostic accuracy of rapid antigen detection tests for respiratory syncytial virus infection: systematic review and Meta-analysis[J]. *J Clin Microbiol*, 2015, 53(12): 3738-3749. DOI: 10.1128/JCM.01816-15.
- [19] van Someren Grève F, Juffermans NP, Bos L, et al. Respiratory viruses in invasively ventilated critically ill patients-a prospective multicenter observational study[J]. *Crit Care Med*, 2018, 46(1): 29-36. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002752.
- [20] Schreckenberger PC, McAdam AJ. Point-counterpoint: large multiplex pcr panels should be first-line tests for detection of respiratory and intestinal pathogens[J]. *J Clin Microbiol*, 2015, 53(10): 3110-3115. DOI: 10.1128/JCM.00382-15.
- [21] Drews SJ, Branche AR, Falsey AR, et al. What is the role of rapid molecular testing for seniors and other at-risk adults with respiratory syncytial virus infections? [J]. *J Clin Virol*, 2019, 117: 27-32. DOI: 10.1016/j.jcv.2019.05.010.



- [22] Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update[J]. *Crit Care Med*, 2018, 46(6):997-1000. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003119.
- [23] Gu X, Zhou F, Wang Y, et al. Respiratory viral sepsis: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment [J]. *Eur Respir Rev*, 2020, 29(157). DOI: 10.1183/16000617.0038-2020.
- [24] Oeschger T, McCloskey D, Koppaarth V, et al. Point of care technologies for sepsis diagnosis and treatment[J]. *Lab Chip*, 2019, 19(5):728-737. DOI: 10.1039/c8lc01102h.
- [25] Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, et al. The COVID-19 cytokine storm; what we know so far[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:1446. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01446.
- [26] 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.
- [27] Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(12): 862-874. DOI: 10.1038/nri3552.
- [28] 孙剑会, 刘迪, 张华才, 等. 病毒性脓毒症的发病机制及其对严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 脓毒症治疗的指导意义 [J]. *中华危重症医学杂志 (电子版)*, 2020, 13(1):8-14. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2020.01.003.
- [29] Kim KD, Zhao J, Auh S, et al. Adaptive immune cells temper initial innate responses[J]. *Nat Med*, 2007, 13(10): 1248-1252. DOI: 10.1038/nm1633.
- [30] Bellesi S, Metafuni E, Hohaus S, et al. Increased CD95 (Fas) and PD-1 expression in peripheral blood T lymphocytes in COVID-19 patients[J]. *Br J Haematol*, 2020, 191(2):207-211. DOI: 10.1111/bjh.17034.
- [31] 解立新, 谢社玲. 新型冠状病毒肺炎免疫失衡与免疫调节治疗 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43(9):717-721. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20200527-00645.
- [32] Tay MZ, Poh CM, Rénia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(6):363-374. DOI: 10.1038/s41577-020-0311-8.
- [33] Li H, Liu L, Zhang D, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses[J]. *Lancet*, 2020, 395(10235): 1517-1520. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30920-X.
- [34] 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. DOI: 10.1093/cid/ciaa248.
- [35] Liu J, Li S, Liu J, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients[J]. *EBioMedicine*, 2020, 55: 102763. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102763.
- [36] 覃伟, 胡冰竹, 张竹, 等. 重症新型冠状病毒肺炎的临床特征及死亡因素分析 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43(8): 648-653. DOI:10.3760/cma.j.cn112147-20200320-00380.
- [37] Jensen IJ, Sjaastad FV, Griffith TS, et al. Sepsis-induced T cell immunoparalysis: the ins and outs of impaired T cell immunity[J]. *J Immunol*, 2018, 200(5): 1543-1553. DOI: 10.4049/jimmunol.1701618.
- [38] Ren C, Yao RQ, Ren D, et al. Comparison of clinical laboratory tests between bacterial sepsis and SARS-CoV-2-associated viral sepsis[J]. *Mil Med Res*, 2020, 7(1):36. DOI: 10.1186/s40779-020-00267-3.
- [39] Chen Z, John Wherry E. T cell responses in patients with COVID-19[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(9): 529-536. DOI: 10.1038/s41577-020-0402-6.
- [40] Girardot T, Rimmelé T, Venet F, et al. Apoptosis-induced lymphopenia in sepsis and other severe injuries[J]. *Apoptosis*, 2017, 22(2):295-305. DOI: 10.1007/s10495-016-1325-3.
- [41] 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. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108393.
- [42] Remy KE, Mazer M, Striker DA, et al. Severe immunosuppression and not a cytokine storm characterizes COVID-19 infections[J]. *JCI Insight*, 2020, 5(17). DOI: 10.1172/jci.insight.140329.
- [43] Zheng M, Gao Y, Wang G, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients[J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(5):533-535. DOI: 10.1038/s41423-020-0402-2.
- [44] Diao B, Wang C, Tan Y, et al. Reduction and functional exhaustion of t cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:827. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00827.
- [45] 许霞, 常晓娜, 潘华雄, 等. 新型冠状病毒感染疾病十例穿刺尸检病例脾脏病理学改变 [J]. *中华病理学杂志*, 2020, 49(6): 576-582. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20200401-00278.
- [46] Rubio I, Osuchowski MF, Shankar-Hari M, et al. Current gaps in sepsis immunology: new opportunities for translational research[J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(12): e422-422e436. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30567-5.
- [47] Mao H, Tu W, Qin G, et al. Influenza virus directly infects human natural killer cells and induces cell apoptosis [J]. *J Virol*, 2009, 83(18): 9215-9222. DOI: 10.1128/JVI.00805-09.
- [48] Camicia G, Pozner R, de Larrañaga G. Neutrophil extracellular traps in sepsis[J]. *Shock*, 2014, 42(4): 286-294. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000221.
- [49] Veras FP, Pontelli MC, Silva CM, et al. SARS-CoV-2-triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology[J]. *J Exp Med*, 2020, 217(12). DOI: 10.1084/jem.20201129.
- [50] Middleton EA, He XY, Denorme F, et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome[J]. *Blood*, 2020, 136(10): 1169-1179. DOI: 10.1182/blood.2020007008.
- [51] Iba T, Levi M, Levy JH. Sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2020, 46(1): 89-95. DOI: 10.1055/s-0039-1694995.
- [52] Miesbach W, Makris M. COVID-19: Coagulopathy, risk of thrombosis, and the rationale for anticoagulation[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2020, 26: 1076029620938149. DOI: 10.1177/1076029620938149.
- [53] Arachchilage D, Laffan M. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia[J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(5): 1233-1234. DOI: 10.1111/jth.14820.
- [54] Beltrán-García J, Osca-Verdegal R, Pallardó FV, et al. Sepsis and coronavirus disease 2019: common features and anti-inflammatory therapeutic approaches[J]. *Crit Care Med*, 2020, 48(12): 1841-1844. DOI: 10.1097/CCM.



- 000000000004625.
- [55] Haak BW, Wiersinga WJ. The role of the gut microbiota in sepsis[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2(2): 135-143. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30119-4.
- [56] Zuo T, Zhang F, Lui G, et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization [J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(3): 944-955. e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.048.
- [57] Gu S, Chen Y, Wu Z, et al. Alterations of the gut microbiota in patients with coronavirus disease 2019 or H1N1 influenza [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(10): 2669-2678. DOI: 10.1093/cid/ciaa709.
- [58] Reddy K, Calfee CS, McAuley DF. ARDS subphenotypes beyond the syndrome: a step towards treatable traits? [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021. DOI: 10.1164/rccm.202101-0218ED.
- [59] U. S. Food and Drug Administration. FDA clears test to help manage antibiotic treatment for lower respiratory tract infections and sepsis [EB/OL]. [2017-02-23]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-clears-test-help-manage-antibiotic-treatment-lower-respiratory-tract-infections-and-sepsis>.
- [60] Schuetz P, Bolliger R, Merker M, et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms for different types of acute respiratory infections based on previous trials[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2018, 16(7):555-564. DOI: 10.1080/14787210.2018.1496331.
- [61] Schuetz P, Beishuizen A, Broyles M, et al. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2019, 57(9): 1308-1318. DOI: 10.1515/cclm-2018-1181.
- [62] Schrijver IT, Théroude C, Roger T. Myeloid-derived suppressor cells in sepsis[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 327. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00327.
- [63] Sweeney TE, Wong HR, Khatri P. Robust classification of bacterial and viral infections via integrated host gene expression diagnostics[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(346): 346ra91. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf7165.
- [64] Coz Yataco AO, Simpson SQ. Coronavirus disease 2019 sepsis: a nudge toward antibiotic stewardship[J]. *Chest*, 2020, 158(5): 1833-1834. DOI: 10.1016/j.chest.2020.07.023.
- [65] 胡展维, 于鲲鹏, 王广发. 新型冠状病毒肺炎抗病毒治疗药物及其进展 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43(12): 1096-1099. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20200724-00841.
- [66] Marshall JC. Why have clinical trials in sepsis failed? [J]. *Trends Mol Med*, 2014, 20(4): 195-203. DOI: 10.1016/j.molmed.2014.01.007.
- [67] Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(20): 10970-10975. DOI: 10.1073/pnas.2005615117.
- [68] REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19[J]. *N Engl J Med*, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2100433.
- [69] Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(1):20-30. DOI: 10.1056/NEJMoa2030340.
- [70] Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia [J]. *N Engl J Med*, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2028700.
- [71] Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(24): 2333-2344. DOI: 10.1056/NEJMoa2028836.
- [72] Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial [J]. *MedRxiv*, 2021, 2021.02.11.21249258. DOI: 10.1101/2021.02.11.21249258.
- [73] Hutchins NA, Unsinger J, Hotchkiss RS, et al. The new normal: immunomodulatory agents against sepsis immune suppression[J]. *Trends Mol Med*, 2014, 20(4): 224-233. DOI: 10.1016/j.molmed.2014.01.002.
- [74] Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, et al. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: reanalysis of a prior phase III trial[J]. *Crit Care Med*, 2016, 44(2): 275-281. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001402.
- [75] Huet T, Beaussier H, Voisin O, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study[J]. *Lancet Rheumatol*, 2020, 2(7): e393-e400. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30164-8.
- [76] Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(8): 693-704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
- [77] Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F, et al. Surviving sepsis campaign guidelines on the management of adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the ICU: first update[J]. *Crit Care Med*, 2021, 49(3): e219-e234. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004899.
- [78] WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne J, Murthy S, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2020, 324(13): 1330-1341. DOI: 10.1001/jama.2020.17023.
- [79] Wakeley ME, Gray CC, Monaghan SF, et al. Check point inhibitors and their role in immunosuppression in sepsis [J]. *Crit Care Clin*, 2020, 36(1): 69-88. DOI: 10.1016/j.ccc.2019.08.006.
- [80] Hotchkiss RS, Colston E, Yende S, et al. Immune checkpoint inhibition in sepsis: a phase 1b randomized, placebo-controlled, single ascending dose study of antiprogrammed cell death-ligand 1 antibody (BMS-936559) [J]. *Crit Care Med*, 2019, 47(5): 632-642. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003685.
- [81] Cully M. Immune status could determine efficacy of COVID-19 therapies[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(7): 431-434. DOI: 10.1038/d41573-020-00110-3.
- [82] 吴彩军, 李春盛. 脓毒症动物模型制作及评价 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2013, 22(2): 215-218. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2013.02.026.
- [83] Musher DM. Pure viral sepsis secondary to community-acquired pneumonia in adults: risk and prognostic factors[J]. *J Infect Dis*, 2020, 222(2): 333-334. DOI: 10.1093/infdis/jiz654.