

· 综述 ·

免疫衰老影响老年人重型新型冠状病毒肺炎发病机制的研究进展

侯传东^{1,2}, 王紫宁^{1,2}, 卢学春^{2*}

(¹ 解放军医学院, 北京 100853; ² 中国人民解放军总医院第二医学中心血液科, 国家老年疾病临床医学研究中心, 北京 100853)

【摘要】 免疫衰老是免疫系统随年龄增长而发生最为显著的改变。免疫衰老与感染性疾病、自身免疫性疾病和恶性肿瘤等存在密切关系, 且导致老年人在感染 SARS-CoV-2 后, 容易进展成为重型新型冠状病毒肺炎 (COVID-19)。免疫衰老通过先天性免疫系统和适应性免疫系统, 改变免疫细胞数量、表型及功能, 造成免疫系统功能障碍和炎症反应失衡, 增加老年患者的死亡风险和预后不良事件。通过分析免疫衰老与重型 COVID-19 之间的关系, 有助于发现老年重型 COVID-19 的有效治疗方法, 改善老年患者的生存及预后。

【关键词】 老年人; 免疫衰老; 新型冠状病毒肺炎

【中图分类号】 R592 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.12.200

Research advances in mechanism of how immunosenescence contributes to severe coronavirus disease 2019 in the elderly

Hou Chuandong^{1, 2}, Wang Zining^{1, 2}, Lu Xuechun^{2*}

(¹Medical School of Chinese PLA, Beijing 100853, China; ²Department of Hematology, Second Medical Center, National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Immunosenescence is the most significant change in immune system with aging. It is closely associated with infectious diseases, autoimmune diseases and malignant tumors, and leads to the progression of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the elderly after SARS-CoV-2 infection. Immunosenescence changes the frequency, phenotype and function of immune cells in the innate and adaptive immune systems, results in immune dysfunction and imbalance of inflammatory response, and thus increases the risk of death and adverse prognostic events in elderly patients. In this article, we analyzed the relationship between immunosenescence and severe COVID-19 in order to explore effective treatment of severe COVID-19 in the elderly and improve the survival and prognosis of the elderly patients.

【Key words】 aged; immunosenescence; coronavirus disease 2019

This work was supported by the National Key Research and Development Program(2020YFC200270006), Multi-center Clinical Research Project of National Clinical Research Center for Geriatric Diseases (Chinese PLA General Hospital) (NCRCG-PLAGH-20230010) and Military Logistics Health Special Project(23BJJ25).

Corresponding author: Lu Xuechun, E-mail: luxuechun@126.com

免疫衰老是指个体衰老过程中发生的免疫失调现象, 包括淋巴器官的重塑以及免疫系统功能的改变, 此过程通常伴随着感染、自身免疫性疾病和恶性肿瘤的发生^[1]。研究发现, 宿主是决定异质性传染性疾病新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 的关键因素^[2]。免疫衰老导致 60 岁及以上合并有基础疾病的老年人容易进展成为重型 COVID-19。本综述主要阐述免疫衰老发生的病理学改变和加重老年患者病情的可能机制。

1 老年人 COVID-19 的流行病学特点及临床表现

已有数据表明, 老年人群 COVID-19 的发病率和重症肺炎发病率显著高于年轻人。在 60 岁及以上的老年群体中, 发病率和死亡率随年龄增加呈上升趋势^[3]。可见, 年龄是影响 COVID-19 预后及临床分型的重要因素之一。尽管 SARS-CoV-2 具有多种变异, 但老年人感染后具有普遍相似的临床表现,

收稿日期: 2023-03-09; 接受日期: 2023-04-10

基金项目: 国家重点研发计划 (2020YFC2002706); 国家老年疾病临床医学研究中心多中心临床研究项目 (NCRCG-PLAGH-20230010); 军队后勤保健课题 (23BJJ25)

通信作者: 卢学春, E-mail: luxuechun@126.com

包括:咳嗽、咳痰、咽痛、咽干等上呼吸道症状和发热、肌肉酸痛、乏力等全身症状。在此基础上,老年人重型 COVID-19 表现为进行性的呼吸困难、气促和血氧饱和度降低,即急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)和其他全身系统性炎症反应所导致的临床表现。除免疫衰老的影响外,老年人多病共存也是影响 COVID-19 临床表现及预后的关键因素之一^[4]。合并高血压、糖尿病、冠心病、慢性肾脏疾病及慢性阻塞性肺疾病的患者,与无基础疾病的患者相比,其病程更长且病情更加严重。可能原因为:(1) SARS-CoV-2 入侵的是表达血管紧张素转化酶 2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)受体的细胞^[5]。在小肠、睾丸、心脏、肾脏等组织中 ACE2 的表达水平最高,在肺组织、结肠、肝脏和胰腺等组织中 ACE2 表达水平中等^[6]。若患者合并上述器官的基础疾病,病毒入侵后可引起该器官及系统功能异常、加速炎症反应导致器官功能衰竭,从而造成病情加重或死亡率增加。(2)患有基础疾病的老年人,其体内单核细胞和巨噬细胞表面 CD32a 表达增多,CD32a 介导了抗体依赖性增强,并通过信号转导释放促炎细胞因子,这些促炎因子包括 γ -干扰素(interferon, IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等^[7]。炎症反应的增强可能会引发炎症风暴进而导致老年人 COVID-19 病情加重。

2 重型 COVID-19 的病理学特征

重型 COVID-19 死亡患者尸检组织学检查显示^[8],全肺微血管通透性增高并伴有大量液体渗出,肺泡弥漫性损伤伴有组织坏死,左右肺均显示透明膜形成且左肺伴有明显肺水肿。除此之外,肺间质内出现大量单个核细胞炎性浸润,主要为高度细胞毒性的 CD8⁺T 细胞和过度活化的 Th17 细胞^[9]。一项 COVID-19 患者支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)的单细胞层面实验^[8]发现 T 细胞在重型和普通型 COVID-19 的患者中具有不同的特征,重型 COVID-19 患者 CD8⁺T 细胞扩增较少、增值性更高且具有更多的表型异质性,而普通型 COVID-19 患者 BALF 存在较大比例的具有组织驻留特征和扩增特性的 CD8⁺效应 T 细胞。研究发现重型 COVID-19 患者 BALF 中具有更高水平的 IL-8、IL-6 及 IL-1 β 等^[9]。同时发现重型 COVID-19 患者 BALF 内主要为单核细胞来源的巨噬细胞,这些巨噬细胞具有很强的促炎性质^[9]。总之,老年重型 COVID-19 患者肺部炎症反应更加严重,炎症损

伤范围更加广泛。

3 免疫衰老对老年人重型 COVID-19 的影响

3.1 先天性免疫衰老的影响

通常认为衰老主要发生在适应性免疫系统,但先天性免疫系统衰老同样与老年人发生重型 COVID-19 密切相关,其中包括单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞及树突状细胞的衰老等。

3.1.1 单核细胞和巨噬细胞 随着年龄的增长,表型为 CD16⁺的促炎单核细胞数量增加,这与老年人的慢性炎症状态有关^[10]。此外,单核细胞 Toll 样受体的表达水平随着年龄的上升而下降^[11],损害了先天免疫应答过程。老年人重型 COVID-19 患者肺组织内巨噬细胞数量增多,且衰老的巨噬细胞比例升高,但抗炎能力降低如分泌 IL-10 量减少^[12]。与此同时,衰老的巨噬细胞在早期阶段具有免疫抑制性,降低了 SARS-CoV-2 入侵后第一时间的免疫效率,且加速肺组织纤维化的发生^[13]。

3.1.2 中性粒细胞 老年人的中性粒细胞杀菌活性和呼吸爆发降低,中性粒细胞胞外诱捕网形成减少^[14],且衰老中性粒细胞具有异常定植和脱颗粒增加的特点^[15]。因此,衰老中性粒细胞不仅在免疫功能方面存在缺陷,而且产生许多的炎性物质加重炎症反应。

3.1.3 树突状细胞 试验发现急性 COVID-19 患者外周血单核细胞和树突状细胞的抗原提呈能力降低^[16]。树突状细胞数量与年龄增长呈负相关,且树突状细胞分泌炎症因子水平上升,如髓样树突状细胞中磷酸肌醇 3-激酶激活减少会导致老年人体内一些炎症因子数量增加^[11]。重型 COVID-19 患者树突状细胞低表达人类白细胞抗原,且其表达水平也低于轻型患者^[17]。上述衰老改变使老年人在感染 SARS-CoV-2 早期不能及时产生免疫应答,导致疾病进展和病情加重。

3.1.4 自然杀伤细胞 自然杀伤(nature killer, NK)细胞是先天免疫系统中不需要预先致敏即可产生非特异性细胞毒性杀伤作用的淋巴细胞。NK 细胞可分为 CD56^{dim}和 CD56^{bright}两个亚群。随着年龄的增长,CD56^{dim}亚群随之扩大而 CD56^{bright}亚群随之减少^[18],并伴随整体复制能力下降。CD56^{dim}亚群分泌穿孔素和粒酶 B 杀伤靶细胞的细胞毒作用更强。NK 细胞衰老后,分泌细胞因子能力和杀伤靶细胞作用增强,加重 COVID-19 炎症反应^[11]。研究发现,重型 COVID-19 患者 NK 细胞数目明显减少^[19],且 NK 细胞表型和功能的改变导致在老年人感染早期无法产生有效的免疫反应。实际上先天免疫反应与适应性免疫反应的协调对于控制病毒早期

感染至关重要,而轻型和普通型 COVID-19 患者可以产生足够的先天免疫反应对抗早期感染^[20]。先天免疫系统功能失调和免疫衰老共同导致炎症反应失衡,最终加重老年人 COVID-19 病情^[16]。

3.2 适应性免疫衰老的影响

适应性免疫由浆细胞产生抗体维持的体液免疫和 T 细胞介导杀伤作用的细胞免疫共同组成。体液免疫衰老和细胞免疫衰老都对老年人 COVID-19 造成了不利影响。

3.2.1 体液免疫衰老 体液免疫所产生抗体水平随着年龄的增长而降低,实验发现衰老 B 细胞维持物理突变的能力减弱,降低了抗体的有效滴度^[21]。动物实验中同样证实感染 SARS-CoV-2 初期,老年猕猴产生的 IgG 量明显少于年轻猕猴^[22]。老年人重型 COVID-19 患者存在淋巴细胞绝对值减少的现象,导致 CD4⁺T 细胞与 B 细胞之间信号传导发生障碍,且老年人 T 细胞受体(T cell receptor, TCR)与 B 细胞受体的多样性降低会影响有效抗体滴度。此外,体液免疫衰老过程中抗体寿命降低和自身抗体水平的升高会导致抗病毒能力降低和自身免疫疾病的发生。实验发现,COVID-19 患者倾向于产生多种自身抗体^[23],如抗心磷脂抗体、狼疮抗凝物和 β 2 糖蛋白 I,这些自身抗体与细胞膜上蛋白质结合,导致凝血功能障碍甚至微血管血栓形成。研究发现,重型 COVID-19 患者自身抗体水平明显高于轻型和普通型疾病患者^[24]。

3.2.2 细胞免疫衰老 TCR 的多样性有利于细胞免疫应对多种未知的病原体,但是随着年龄的增长,老年人体内 naïve T 细胞的受体多样性减少^[25]。一方面,青春期后成人胸腺萎缩导致 TCR 多样性、T 细胞输出数量减少,且 T 细胞免疫活性和记忆 T 细胞数量降低^[26]。另一方面,其他慢性抗原刺激会产生克隆性 T 细胞记忆库,即克隆性 TCR 增多,老年人感染巨细胞病毒后可出现这一现象^[26]。实验发现,重型 COVID-19 患者 T 细胞对 SARS-CoV-2 S 蛋白 N 端片段的反应性低于普通型患者反应性^[27],且这种低反应性与 COVID-19 患者的病情严重程度密切相关。

COVID-19 患者外周血淋巴细胞数量降低与病情严重程度密切相关。胸腺萎缩使 T 细胞输出降低和衰老的 T 细胞复制能力降低导致老年人 T 细胞数量下降^[16]。还存在其他可能的机制如重型 COVID-19 患者 T 细胞异常迁移和 SARS-CoV-2 S 蛋白介导 T 细胞凋亡^[28]。试验证实,轻型 COVID-19 患者组织中 CD8⁺T 细胞总数高于重型患者^[8]。除此之外,一项流感病毒实验发现,老年人 CD8⁺T 细胞增殖减少会导致抗病毒药物疗效减低^[29]。

T 细胞表型随年龄增长发生改变,衰老 T 细胞表面 CD28 分子表达量逐渐降低^[30],CD28 分子表达缺失导致协同刺激信号通路障碍和 SARS-CoV-2 入侵人体后 T 细胞增殖效能下降。衰老 CD4⁺T 细胞的 BCL-6 表达量降低和 RUNX3 表达量增加导致 CD39 表达增加^[31]。CD39 可以增大 ATP 酶活性,通过产生腺苷和激活 cAMP/PKA 途径抑制记忆和滤泡辅助 T 细胞分化^[31]。衰老的 CD8⁺T 细胞复制能力在逐渐降低的同时上调抑制性受体,如程序性死亡受体-1,抑制 CD8⁺T 细胞抗病毒能力^[32]。

3.3 炎症衰老

衰老细胞产生过量的细胞因子,加重了组织内微环境炎症状态,还通过自分泌和旁分泌方式分泌细胞因子加速周围细胞衰老,这种异常的炎症反应称为炎症衰老。炎症衰老是低度、无菌性、慢性、全身性和系统性的炎症反应,常伴有循环 IL-6 水平升高。重型 COVID-19 患者中 IL-6 水平常常高于轻型患者,因此 IL-6 被认为是评估 COVID-19 病情严重程度的指标之一。临床证据显示,糖皮质激素治疗对 IL-6 等其他炎症因子水平升高的患者有积极的治疗作用。一项研究指出,地塞米松可以降低重型 COVID-19 患者 28 d 死亡率^[33]。直接证据显示重症 COVID-19 患者支气管肺泡灌洗液中颗粒酶 A、颗粒酶 K、整合素 α 1 和趋化因子受体 6 等有关白细胞活化、迁移等分子表达水平升高,且促炎细胞因子如 IL-6、IL-8 等水平也高于轻型和普通型患者,反映了重型 COVID-19 患者肺内过度炎症反应的状态^[9]。

4 免疫治疗重症 COVID-19 现状

据免疫学原理,免疫治疗通过增强或抑制免疫功能以达到免疫系统稳态并治疗疾病。糖皮质激素在治疗 COVID-19 方面已得到广泛的应用,并且对于合并严重细菌感染的患者有非常好的治疗效果。糖皮质激素治疗可以降低重型 COVID-19 患者体内过度的炎症反应,减轻组织损伤。但是使用糖皮质激素药物治疗会增加轻度患者的死亡风险^[33],这提示适当的免疫反应是抵抗病毒的有效方式。有研究提出输注 COVID-19 恢复期患者血浆可以抑制病毒复制并改善炎症反应^[34]。此外,实验发现 IFN- β 治疗对冠状病毒感染有效,COVID-19 住院患者接受雾化吸入 IFN- β 后临床改善和康复的可能性显著增加^[35]。患者循环 IL-6 水平与 COVID-19 病情严重程度相关,在重症监护室的重型 COVID-19 患者中使用 IL-6 受体拮抗剂可以改善生存状况和预后结局^[36]。

综上,老年人群存在免疫细胞数量及功能的不同改变,是老年人体内炎症反应失衡与免疫功能障

碍的主要免疫病理学机制之一,并增加了老年人 COVID-19 的疾病严重程度和预后不良风险。探讨免疫衰老的发生机制及影响,有望为寻找预防危重症 COVID-19 的发生和制定更为有效的 COVID-19 治疗策略提供依据。

【参考文献】

[1] Lian J, Yue Y, Yu W, *et al.* Immunosenescence: a key player in cancer development[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 151. DOI: 10.1186/s13045-020-00986-z.

[2] Wiersinga W, Rhodes A, Cheng A, *et al.* Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review[J]. *JAMA*, 2020, 324(8): 782–793. DOI: 10.1001/jama.2020.12839.

[3] Wu Z, McGoogan J. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention [J]. *JAMA*, 2020, 323(13): 1239–1242. DOI: 10.1001/jama.2020.2648.

[4] 彭丁, 杨爽, 李邦一, 等. 老年重症及危重症新型冠状病毒感染患者预后的危险因素分析[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2021, 20(8): 600–603.

[5] Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. *J Pathol*, 2020, 251(3): 228–248. DOI: 10.1002/path.5471.

[6] Li M Y, Li L, Zhang Y, *et al.* Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues[J]. *Infect Dis Poverty*, 2020, 9(1): 45. DOI: 10.1186/s40249-020-00662-x.

[7] Kadkhoda K. COVID-19: an immunopathological view [J]. *mSphere*, 2020, 5(2): e003344–20. DOI: 10.1128/mSphere.00344-20.

[8] Xu Z, Shi L, Wang Y, *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(4): 420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.

[9] Liao M, Liu Y, Yuan J, *et al.* Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19 [J]. *Nat Med*, 2020, 26(6): 842–844. DOI: 10.1038/s41591-020-0901-9.

[10] Ong S, Hadadi E, Dang T, *et al.* The pro-inflammatory phenotype of the human non-classical monocyte subset is attributed to senescence[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3): 266. DOI: 10.1038/s41419-018-0327-1.

[11] Tizazu AM, Mengist HM, Demeke G. Aging, inflammaging and immunosenescence as risk factors of severe COVID-19 [J]. *Immun Ageing*, 2022, 19(1): 53. DOI: 10.1186/s12979-022-00309-5.

[12] Prattichizzo F, Bonafè M, Olivieri F, *et al.* Senescence associated macrophages and "macrophage-aging": are they pieces of the same puzzle? [J]. *Aging*, 2016, 8(12): 3159–3160. DOI: 10.18632/aging.101133.

[13] Parimon T, Hohmann M, Yao C. Cellular senescence: pathogenic mechanisms in lung fibrosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6214. DOI: 10.3390/ijms22126214.

[14] Ortmann W, Kolaczowska E. Age is the work of art? Impact of neutrophil and organism age on neutrophil extracellular trap formation[J]. *Cell Tissue Res*, 2018, 371(3): 473–488. DOI: 10.1007/s00441-017-2751-4.

[15] Sapay E, Greenwood H, Walton G, *et al.* Phosphoinositide 3-kinase inhibition restores neutrophil accuracy in the elderly: toward targeted treatments for immunosenescence [J]. *Blood*, 2014, 123(2): 239–248. DOI: 10.1182/blood-2013-08-519520.

[16] Muller L, Di Benedetto S. How immunosenescence and inflammaging may contribute to hyperinflammatory syndrome in COVID-19 [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12539. DOI: 10.3390/ijms222212539.

[17] Schulte-Schrepping J, Reusch N, Paclik D, *et al.* Severe COVID-19 is marked by a dysregulated myeloid cell compartment [J]. *Cell*, 2020, 182(6): 1419–1440. e1423. DOI: 10.1016/j.cell.2020.08.001.

[18] Gounder S, Abdullah B, Radzuanb N, *et al.* Effect of aging on NK cell population and their proliferation at *ex vivo* culture condition [J]. *Anal Cell Pathol (Amst)*, 2018, 2018: 7871814. DOI: 10.1155/2018/7871814.

[19] Masselli E, Vaccaresza M, Carubbi C, *et al.* NK cells: a double edge sword against SARS-CoV-2 [J]. *Adv Biol Regul*, 2020, 77: 100737. DOI: 10.1016/j.jbior.2020.100737.

[20] Vardhana S, Wolchok J. The many faces of the anti-COVID immune response [J]. *J Exp Med*, 2020, 217(6): e20200678. DOI: 10.1084/jem.20200678.

[21] Frasca D. Senescent B cells in aging and age-related diseases: their role in the regulation of antibody responses [J]. *Exp Gerontol*, 2018, 107: 55–58. DOI: 10.1016/j.exger.2017.07.002.

[22] Singh D, Singh B, Ganatra S, *et al.* Responses to acute infection with SARS-CoV-2 in the lungs of rhesus macaques, baboons and marmosets [J]. *Nat Microbiol*, 2021, 6(1): 73–86. DOI: 10.1038/s41564-020-00841-4.

[23] Dotan A, Muller S, Kanduc D, *et al.* The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity [J]. *Autoimmun Rev*, 2021, 20(4): 102792. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102792.

[24] Bertin D, Brodovitch A, Beziane A, *et al.* Anticardiolipin IgG autoantibody level is an independent risk factor for COVID-19 severity [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72(11): 1953–1955. DOI: 10.1002/art.41409.

[25] Britanova O, Putintseva E, Shugay M, *et al.* Age-related decrease in TCR repertoire diversity measured with deep and normalized sequence profiling [J]. *J Immunol*, 2014, 192(6): 2689–2698. DOI: 10.4049/jimmunol.1302064.

[26] Goronzy J, Weyand C. Mechanisms underlying T cell ageing [J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(9): 573–583. DOI: 10.1038/s41577-019-0180-1.

[27] Braun J, Loyal L, Frentsch M, *et al.* SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19 [J]. *Nature*, 2020, 587(7833): 270–274. DOI: 10.1038/s41586-020-2598-9.

[28] Li X, Geng M, Peng Y, *et al.* Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19 [J]. *J Pharm Anal*, 2020, 10(2): 102–108. DOI: 10.1016/j.jppha.2020.03.001.

[29] Gruver A, Hudson L, Sempowski G. Immunosenescence of ageing [J]. *J Pathol*, 2007, 211(2): 144–156. DOI: 10.1002/path.2104.

[30] Weng N, Akbar A, Goronzy J. CD28(–) T cells: their role in the age-associated decline of immune function [J]. *Trends Immunol*, 2009, 30(7): 306–312. DOI: 10.1016/j.it.2009.03.013.

[31] Cao W, Fang F, Gould T, *et al.* Ecto-NTPDase CD39 is a negative checkpoint that inhibits follicular helper cell generation [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(7): 3422–3436. DOI: 10.1172/jci132417.

[32] Franco F, Jaccard A, Romero P, *et al.* Metabolic and epigenetic regulation of T-cell exhaustion [J]. *Nat Metab*, 2020, 2(10): 1001–1012. DOI: 10.1038/s42255-020-00280-9.

[33] Horby P, Lim W, Emberson J, *et al.* Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(8): 693–704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.

[34] Wang X, Guo X, Xin Q, *et al.* Neutralizing antibody responses to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in coronavirus disease 2019 inpatients and convalescent patients [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(10): 2688–2694. DOI: 10.1093/cid/ciaa721.

[35] Monk P, Marsden R, Tear V, *et al.* Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(2): 196–206. DOI: 10.1016/s2213-2600(20)30511-7.

[36] Gordon A, Mouncey P, Al-Beidh F, *et al.* Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19 [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(16): 1491–1502. DOI: 10.1056/NEJMoa2100433.