

· 慢病专题: 呼吸系统相关疾病 ·

病毒性肺炎重症化的形成机制及危险因素研究进展

邱姊环¹, 彭虹^{2△}, 黄丹¹, 李郑朝¹

(1. 遵义医科大学, 贵州 遵义, 563000; 2. 贵州省人民医院感染科, 贵州 贵阳 550000)

[摘要] 病毒性肺炎是呼吸系统常见的疾病之一, 主要是由多种病毒引起的肺部炎症, 通过呼吸道传播, 常见于儿童、老年人及免疫功能低下的人群。普通病毒性肺炎重症化后, 严重影响患者预后, 增加不良事件发生风险。目前, 研究中关于病毒性肺炎重症化的危险因素较多, 比如患者年龄、基础疾病、免疫功能低下、病毒感染类型等。该文重点对病毒性肺炎重症化的形成机制及危险因素研究进行综述。

[关键词] 病毒性肺炎; 重症化; 危险因素; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2026.02.011

中图法分类号: R563.1

文章编号: 1009-5519(2026)02-0302-06

文献标识码: A

Research progress on the formation mechanism and risk factors of severe viral pneumoniaQIU Zihuan¹, PENG Hong^{2△}, HUANG Dan¹, LI Zhengchao¹

(1. Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563000, China; 2. Department of Infectious Diseases, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang, Guizhou 550000, China)

[Abstract] Viral pneumonia is one of the common diseases of the respiratory system. It is mainly caused by a variety of viruses and transmitted through the respiratory tract. It is common in children, the elderly and people with low immune function. After the patients with common viral pneumonia are severe, the adverse prognostic events of the patients are seriously affected. Current research identifies multiple risk factors for the severity of patients with viral pneumonia, including age, underlying diseases, low immune function, type of viral infection, etc. This article focuses on the formation mechanism and risk factors of severe viral pneumonia.

[Key words] Viral pneumonia; Severe; Risk factors; Review

病毒性肺炎是指由各种病毒引起的肺部炎症, 病原体入侵肺实质并在肺实质中过度生长超出宿主的防御能力导致肺泡腔内出现渗出物, 主要表现为肺泡和肺间质的炎症反应。病毒性肺炎全年均可发生, 但多见于冬春季节, 具有较高的传染性和一定的致死率。世界范围内最常见的呼吸道病毒主要是流感病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒等, 其中以各型流感病毒为主, 高致病性毒株诱发的大流行较为常见, 重症化率和病死率均较高; 副流感病毒、呼吸道合胞病毒及腺病毒虽然也可以引起较大范围的传播, 但由于病毒株毒力较弱, 多发生在婴幼儿、老年人和免疫功能缺陷等特殊人群中^[1-3]。一般认为, 除病毒株毒力外, 影响呼吸道病毒感染者重症化的关键宿主因素为人种、年龄、并发症和宿主是否存在免疫缺陷^[4-6]。很多深入研究也证实, 患者免疫状态和部分关联蛋白能作为预测病程重症化的参考指标, 其中对淋巴细胞数量、功能^[6]和部分免疫相关信号通路^[7-8]的研究较为深入。因此, 临床中需重视并解决病毒性肺炎患者发生重症化的问题, 现针对病毒性肺炎重症化形成机制及危险因素进行综述。

1 发病机制

病毒在进入宿主后, 通过其包膜或衣壳表面的吸附蛋白与靶细胞特异性结合, 因为宿主细胞的易感性, 所以病毒可直接作用导致损伤的发生。呼吸道病毒可通过血管紧张素转换酶 2 (ACE2) 受体进入肺泡上皮细胞和内皮细胞, 直接感染这些细胞。肺泡上皮细胞和内皮细胞可能发生变性、坏死或脱落, 导致细胞结构的破坏^[9]。ACE2 是 RAAS 系统的关键因子, 在新冠病毒感染的肺炎患者中^[10], 病毒侵入细胞后导致 ACE/ACE2 系统的失衡, 并且进一步激活 RAAS 系统, 从而增加组织对新冠病毒感染的易感性。在另一项研究中^[11], ACE2 与新冠病毒蛋白 C 端结构域相结合, 增加了受体结合的亲和力, 从而加重病情进展。对比流感病毒导致的肺炎患者^[12], ACE2 通过催化病毒蛋白水解使其被激活进而发挥作用。有趣的是, 研究者发现^[13], 在合并有甲型流感病毒感染时, 新冠病毒感染的载量会进一步增加, 从而导致更严重的肺部损伤。另外, 病毒感染激活了细胞内的信号通路, 比如干扰素信号通路, 导致细胞凋亡或坏死^[14]。毛细血管内皮细胞的损伤会导致血管通透性增加, 使液体和

蛋白质从血管中渗出到肺泡和间质中,从而形成肺水肿。同时,流感病毒也可以侵犯气管、支气管甚至是肺泡,导致流感病毒性肺炎的发生。

在受到呼吸道病毒感染后,人体的免疫系统被激活,进而释放大量的炎症介质,如白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等,这一过程加剧了肺部的炎症反应^[15]。IL-6由大量的基质细胞和免疫细胞分泌,具有促炎和抗炎作用,其与IL-6受体结合导致RAAS/RAAF/丝裂原活化蛋白激酶通路的激活、糖蛋白130二聚化、JAK1信号传导等,从而导致炎症反应的发生^[16]。此外,研究发现^[17],TNF- α 和TNF- γ 的协同作用激活了JAK/STAT1/IRF1信号轴,诱导一氧化氮产生,进一步导致细胞凋亡,故可能通过阻断相关信号通路,控制肺部组织炎症,使患者从中受益。病毒感染后,肺泡巨噬细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞等免疫细胞被激活^[18],这些细胞通过识别病毒表面的抗原或病毒释放的信号分子,启动免疫应答。同时,炎症细胞(如中性粒细胞、单核细胞)被募集到感染部位,进一步加剧局部炎症反应^[19]。长时间炎症反应会使肺组织结构出现破坏,在启动自身的修复过程中有可能导致异常的组织重塑和纤维化形成。成纤维细胞和肌成纤维细胞在修复过程中被激活,大量分泌胶原蛋白和其他细胞外基质成分,从而形成瘢痕组织^[20]。在许多新冠病毒感染患者中^[21],淋巴细胞和嗜酸性粒细胞的减少,导致抗病毒和免疫调节的缺陷,这与P53等信号通路相关,表明其有可能成为病情严重程度评估的预测因子。

2 病因

2.1 类型 病毒性肺炎可以分为外源性感染和内源性感染。外源性感染通常指通过空气飞沫传播,而内源性感染则多见于免疫系统受损患者。各种呼吸道病毒可以通过飞沫传播或直接接触传播,感染后可引起呼吸道炎症,导致病毒性肺炎的发生。常见的病原体包括流感病毒、副流感病毒、腺病毒、冠状病毒、呼吸道合胞病毒、巨细胞病毒等。

2.2 宿主及基础疾病 病毒性肺炎的发生与宿主有一定关系,比如患者的年龄、基础疾病(包括糖尿病、冠心病等)。针对儿童患者来说,肺炎是常见的呼吸系统疾病,相关数据显示,截至2022年,全球肺炎发病率已经超过14%,婴幼儿肺炎50%以上是由病毒引起^[22]。在中国的住院儿童患者中,病毒感染为46.9%~73.0%^[23]。病毒感染婴幼儿时,存在一定的季节性,主要感染的病毒包括呼吸道合胞病毒、腺病毒、流感病毒、副流感病毒、新型冠状病毒等。有研究发现,在婴幼儿和儿童中,当患儿存在以下因素时,要更加注意肺炎重症化的发生:年龄<2月龄、基础疾病(早产儿、先天性心脏病、支气管肺发育不良、呼吸道畸形、严重过敏或哮喘、遗传代谢性疾病、神经和肌肉疾病、免疫缺陷病、贫血、II度及以上营养不良、慢性肝肾疾病等)、病程>1周,经积极治疗,病情无好

转^[22]。针对成年患者来说,成人社区获得性肺炎(CAP)最为常见,在65岁以上人群中住院率约为2%,在新冠病毒感染流行期间,有23%的患者发现了病毒的病原体^[24]。我国成人CAP患者中病毒检出率为15.0%~34.9%,流感病毒占首位,其他病毒包括副流感病毒、鼻病毒、腺病毒、人偏肺病毒及呼吸道合胞病毒等。国外一项研究表明,老年人更容易感染社区病毒性肺炎,从而导致患病率增加^[25]。

当病毒感染肺部引起相关临床症状后,很多存在基础疾病的患者较无基础疾病患者发生重症化的概率大大增加。有研究发现,糖尿病患者感染呼吸道病毒后,入住ICU的风险显著增加^[26]。其原因是血糖升高,导致免疫抑制反应、肺泡功能障碍、内皮功能障碍等^[26]。在此类患者中^[27],会发生相关炎症细胞(如巨噬细胞、单核细胞、T细胞)的过度募集,从而在反馈回路中加重炎症反应;另外,在内皮细胞中细胞因子的增加,进一步加重了细胞炎症因子风暴及肺部病变。一项纳入132例新冠病毒感染患者的研究结果显示^[28],对于血糖控制不佳的患者更需要重症监护病房的护理,也更容易产生不良结果。另外一项回顾性研究发现^[29],在139例新型冠状病毒感染患者中,有糖尿病组的患者发生重症化的概率显著高于非糖尿病组。由此可见,血糖升高大大增加了病毒性肺炎患者发生重症化的概率,故对糖尿病患者来说,积极控制血糖,防治感染尤其重要。另外,冠心病患者由于基础疾病的存在,更容易受到病毒性肺炎的影响。有研究表明,冠心病患者在感染病毒性肺炎后,住院风险呈显著的增加趋势^[30]。病毒性肺炎患者中,心肌损伤的发生率较高,且冠心病患者在感染病毒性肺炎后,心肌损伤的风险进一步增加^[31]。然而,在纳入370例免疫功能低下(非免疫缺陷病毒感染)的患者研究中,流感病毒和非流感病毒患者的疾病严重程度是相似的,这可能与该试验病原体检测和诊断不完整等局限性相关。在患有慢性阻塞性肺疾病、肺癌等呼吸系统疾病患者中,呼吸道病毒的感染无疑增大了患者的重症率和死亡率。多项研究均表明,在感染呼吸道病毒后,本身具有的呼吸系统疾病均是发展为重症肺炎的高危因素^[32-35]。在针对合并免疫缺陷的人群中,目前研究发现^[36],尽管合并艾滋病(HIV)病毒感染,但并不加重病程的进展,这有可能是由于不同的病毒在同一宿主中发生复制,由于病毒的干扰,呼吸道病毒的载量发生减少;另一方面是由于治疗HIV的药物抑制了呼吸道病毒的复制。在针对合并有恶性肿瘤患者中,有研究发现^[37-39],此类患者的病理改变更为显著,通常表现为水肿、蛋白的渗出、肺泡壁细胞反应性增生等,伴有炎性细胞的浸润。未来应更加积极地探索此类患者的疾病发生机制,以更加明确是否存在疾病的进展风险。在诊治有相关基础疾病的病毒性肺炎患者时,更应该积极控制患者的基础疾病,以免在此基础上,加重患者呼吸道症状等,进而加

重疾病进展,甚至导致不良预后的发生。

2.3 病毒载量(VL) 近年来,很多研究均发现 VL 的多少可能与疾病的严重程度有关。VL 可以用于评估病毒感染的严重程度和传播能力,是监测治疗效果、预测疾病进展和指导治疗方案的重要工具。其采用实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)法进行分析测定。在很多针对儿童病毒性肺炎的研究中^[39-40],感染的 VL 越高,病毒性肺炎患者的临床表现更严重,进入重症监护的风险也越高。TSUKAGOSHI 等^[41]研究发现,在疾病严重程度越高的患者,VL 高于无症状或轻症组患者。一项回顾性研究显示^[42],在采集患者的呼吸道样本中,重症患者的 VL 明显高于轻症患者,并且轻度组中,呼吸道样本中的 VL 在发病后第 2 周达到峰值,而重度组在第 3 周 VL 继续较高。此外,VL 与疾病严重程度、淋巴细胞计数(L)及炎症标志物,包括 C 反应蛋白(CRP)和 IL-6 增加有关^[43],更加有助于对患者进行分层管理。

3 生物学指标

目前,对于诊断是否存在病毒性肺炎,在实验室检查中最常见的方法是检测病毒核酸,该方法有很高的敏感性,但是由于考虑到多种因素,例如标本采集不规范、患者的费用等方面问题,病毒核酸的检测在实际工作中常常会受到很多限制。如何更好地探索肺炎患者病毒感染的临床预测因子对患者有很高的需求。目前,临床中常用来评估病毒性肺炎的严重程度指标包括 CRP、降钙素原(PCT)、血清淀粉样蛋白 A(SAA)、乳酸脱氢酶(LDH)、L、白细胞计数(WBC)等,这类指标已经广泛被应用于临床。多项研究表明,IL-6、CRP、铁蛋白、PCT、WBC、LDH 等相关炎症指标与病毒性肺炎的严重程度相关^[44-45]。在一项针对 194 例新冠肺炎患者的回顾性研究发现^[46],重症组中的 CRP、白蛋白(ALB)、CRP/ALB、CAP/L 等指标均高于非重症组,此外,该研究还发现 D-二聚体和 ALB 与疾病严重程度的相关性最大。但由于敏感度有限,随着科学的发展和临床的需求,研究者发现一些新的生物学指标^[47-50],比如 γ 干扰素诱导蛋白 10(IP-10)、黏液样糖蛋白(KL-6),这 2 个指标均可以在病毒性肺炎中检测出,患者的病情与疾病的发展程度呈正相关。IP-10 主要作用在新生血管的抑制、细胞趋化与凋亡、控制细胞的生长等方面,该指标在抗感染和免疫调节方面均可以发挥作用。IP-10 能够招募多种免疫细胞,包括 T 淋巴细胞、自然杀伤细胞(NK 细胞)和巨噬细胞等,这些细胞被吸引到感染部位,参与抗病毒免疫反应^[51]。KL-6 主要由 II 型肺泡上皮细胞再生产生,当肺泡上皮细胞受到损害时,人体血清中 KL-6 含量增加,故该指标也可作为评估肺损伤的敏感指标^[52]。

4 联合模型

采用单一的指标来预测疾病的严重程度往往特异性不高,这就需要进一步发现一些病毒性肺炎相关

重症化的模型构建,采用多指标联合评估,更好地为患者提供精准治疗。一项构建的重症新冠病毒感染患者的风险模型研究发现^[53],高龄(≥ 60 岁)、高血压、淋巴细胞、低白蛋白血症和 NLR 是独立的高危因素,进一步采用多因素 logistic 回归分析构建预测模型,结果显示 ROC 曲线面积均大于单一指标面积,其敏感性和特异性分别为 90.5%和 84.2%。TANAKA 等^[54]在预测病毒性肺炎严重程度的研究中发现,铁蛋白联合 KL-6 的预测效能均大于单一指标(血药浓度曲线分别为 0.781、0.745 和 0.709)。在使用胸部计算机断层扫描严重程度评分(CTSS)加 LDH 的联合诊断模型中发现^[55],该模型能够预测病毒性肺炎的进展,该实验把影像学特点和血清学指标进行整合,体现了多维度的分析方式。另一项研究通过蛋白组学筛选和机器学习策略发现^[56],血清中的第一蛋白同源物(OAF)、D-多巴色素脱羧酶(DDT)和肌红蛋白(MB)是预测病毒性肺炎是否向重症进展的最佳指标。该研究采用蛋白组学技术来识别与疾病严重程度相关的生物标志物,这一发现为病毒性肺炎的早期诊断和病情监测提供了新的思路 and 工具。

5 治疗

针对病毒性肺炎的治疗方案,目前包括抗病毒治疗、对症支持治疗、合并症与重症管理、中医中药辅助治疗等。在抗病毒药物选择上,需要根据感染的病毒类型选择抗病毒药物。目前临床上抗病毒药物种类繁多,包括广谱抗病毒药物(利巴韦林、阿比多尔)、抗疱疹药物(阿昔洛韦、更昔洛韦)、神经氨酸酶抑制剂(奥司他韦、扎那米韦)、干扰素等^[57]。目前,随着科研的进展,人们发现了很多新型抗病毒药物,例如针对新冠病毒感染的奈马特韦/利托那韦(Paxlovid),其是由 2 种活性药物奈马特韦(nirmatrelvir)和利托那韦(ritonavir)组成^[58],在病毒复制过程中,该药物通过抑制必要的蛋白酶以此发挥其抗病毒作用。有研究发现,该药物在轻度或中度感染患者中有明显疗效,可有效预防患者重症化的进展^[59-60]。另外,针对流感病毒感染的药物玛巴洛沙韦(Baloxavir)^[61-62]可以有效降低病毒滴度和 RNA 载量,早期治疗流感高危患者可以减少患者并发症的发生。有研究发现,很多天然成分也具有潜在的抗病毒活性,比如黄芪、鱼腥草、黄连素、芍药苷、黄芩素等^[57]。

在使用糖皮质激素治疗过程中,目前指南推荐使用在重症患者中^[63],地塞米松通过抑制 T 细胞和 B 细胞活性产生作用,但是其有可能会增加病毒的易感性,但低剂量用药可以有效降低患者的死亡风险。在我国,推荐使用甲泼尼龙辅助治疗新冠病毒感染的剂量为 $< 2 \sim 3$ mg/kg^[64]。值得注意的是,由于患者的疾病严重程度不同,故使用糖皮质激素的时机、治疗的剂量应采取个体化治疗。另外,使用 JAK 抑制剂治疗也是目前讨论的热点,WHO 公布的指南^[65]推荐该药用于重度和急重度伴有炎症标志物升高的新冠

感染患者中,首选药物为 Baricitinib,推荐剂量为 4 mg 口服,每天 1 次,疗程 14 d 或直至出院,也可以选择托法替布作为替代治疗。但如何选择用药、安全性和如何调节免疫平衡等方面目前还存在很大的争议。综上所述,目前针对病毒性肺炎的治疗依然面临着诸多挑战,尤其是面对病毒的突变和耐药性的增加。未来,应该更加注重个体化治疗,针对不同病毒的感染进行更加精准的治疗。

6 小结与展望

病毒性肺炎患者重症化的形成加重了患者的病情进展,大大降低患者的生活质量,早期识别影响病毒性肺炎患者重症化的危险因素并及时采取预防措施,对该类患者具有重要的临床意义。当前,国内外对于病毒性肺炎的研究大多都集中在新冠病毒感染患者中,针对其他呼吸道病毒的感染研究较少,这与 2019 年新冠病毒大流行有关。但当前我国病毒性肺炎患者在甲流、乙流等流感病毒感染中占有很大比例,但是重症化机制、危险因素及其预防策略的研究尚缺乏系统性的研究成果。研究者应该对此提高重视,不仅仅局限于某个单一的病毒研究,还需要纳入更多的其他病毒感染的病例研究,更好地加强对危险因素的识别能力,提高预防及治疗的意识。在临床中,很多肺炎患者不仅仅表现为单一的病毒感染,也可能合并多种病毒或其他细菌、真菌感染,混合感染可能加速患者病情的进展。由此可见,混合感染可能对于预测疾病的严重程度具有一定的价值。但当前的研究较少,可能是因为患者存在混杂感染,难以界定是不是因病毒感染起病,其他因素(细菌、真菌等)是导致病情加重的原因。另外,当前病原学诊断技术也存在局限性,比如诊断试剂及技术等多种因素,导致诊断的特异性及早期的识别不足。未来希望有更多病毒类型的临床数据,进一步探索重症化共同机制及差异性特征;希望有更多的多中心、大样本的临床研究来预测病毒性肺炎重症化的形成及有更好的预测模型为临床工作提供更加精准的指导。

参考文献

- [1] STRENG A, GOETTLER D, HAERLEIN M, et al. Spread and clinical severity of respiratory syncytial virus a genotype ON1 in Germany, 2011-2017[J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1): 613.
- [2] ZARAKET R, SALAMI A, BAHMAD M, et al. Prevalence, risk factors, and clinical characteristics of rotavirus and adenovirus among lebanese hospitalized children with acute gastroenteritis[J]. Heliyon, 2020, 6(6): e04248.
- [3] HAUSE A M, AVADHANULA V, MACCATO M L, et al. Clinical characteristics and outcomes of respiratory syncytial virus infection in pregnant women[J]. Vaccine, 2019, 37(26): 3464-3471.
- [4] MELCHIOR T B, PEROSA A H, CAMARGO C N, et al. Influenza virus prevalence in asymptomatic and symp-

tomatic subjects during pandemic and postpandemic periods[J]. Am J Infect Control, 2015, 43(5): 460-464.

- [5] IROH TAM P Y, ZHANG L, COHEN Z. Clinical characteristics and outcomes of human rhinovirus positivity in hospitalized children[J]. Ann Thorac Med, 2018, 13(4): 230-236.
- [6] RUSSELL C D, PARAJULI A, GALE H J, et al. The utility of peripheral blood leucocyte ratios as biomarkers in infectious diseases: a systematic review and meta-analysis[J]. J Infect, 2019, 78(5): 339-348.
- [7] LIU D, TAN Y R, BAJINKA O, et al. Th17/IL-17 axis regulated by airway microbes get involved in the development of asthma[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2020, 20(4): 411-415.
- [8] FONSECA W, MALINCZAK C A, SCHULER C F, et al. Uric acid pathway activation during respiratory virus infection promotes Th2 immune response via innate cytokine production and ILC2 accumulation[J]. Mucosal Immunol, 2020, 13(4): 691-701.
- [9] 国家感染性疾病临床医学研究中心, 中华医学会感染病学分会, 中国研究型医院学会生物治疗学专业委员会. 间充质干细胞治疗新型冠状病毒肺炎专家共识(2021 年, 北京)[J]. 传染病信息, 2021, 34(2): 99-106.
- [10] BEYERSTEDT S, CASARO E B, RANGEL E B. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2021, 40(5): 905-919.
- [11] WANG Q H, ZHANG Y F, WU L L, et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2[J]. Cell, 2020, 181(4): 894-904.
- [12] HEINDL M R, RUPP A L, SCHWERDTNER M, et al. ACE2 acts as a novel regulator of TMPRSS2-catalyzed proteolytic activation of influenza a virus in airway cells[J]. J Virol, 2024, 98(4): e0010224.
- [13] BAI L, ZHAO Y L, DONG J Z, et al. Coinfection with influenza a virus enhances SARS-CoV-2 infectivity[J]. Cell Res, 2021, 31(4): 395-403.
- [14] BROSNAHAN S B, JONKMAN A H, KUGLER M C, et al. COVID-19 and respiratory system disorders: current knowledge, future clinical and translational research questions[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2020, 40(11): 2586-2597.
- [15] MASTERSON C H, CECCATO A, ARTIGAS A, et al. Mesenchymal stem/stromal cell-based therapies for severe viral pneumonia: therapeutic potential and challenges[J]. Intensive Care Med Exp, 2021, 9(1): 61-63.
- [16] COPAESCU A, SMIBERT O, GIBSON A, et al. The role of IL-6 and other mediators in the cytokine storm associated with SARS-CoV-2 infection[J]. J Allergy Clin Immunol, 2020, 146(3): 518-534.
- [17] KARKI R, SHARMA B R, TULADHAR S, et al. Synergism of TNF- α and IFN- γ triggers inflammatory cell death, tissue damage, and mortality in SARS-CoV-2 infection and cytokine shock syndromes[J]. Cell, 2021, 184

- (1):149-168.
- [18] HUANG W J, TANG X X. Virus infection induced pulmonary fibrosis[J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1):496-500.
- [19] JAKOBSSON J, COTGREAVE I, FURBERG M, et al. Potential physiological and cellular mechanisms of exercise that decrease the risk of severe complications and mortality following SARS-CoV-2 infection [J]. *Sports (Basel)*, 2021, 9(9):121.
- [20] GUPTA S K, SRIVASTAVA M, MINOCHA R, et al. Alveolar regeneration in COVID-19 patients: a network perspective[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(20):11279.
- [21] AZKUR A K, AKDIS M, AZKUR D, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19[J]. *Allergy*, 2020, 75(7):1564-1581.
- [22] Respiratory Group of the Chinese Medical Association Science Branch. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in children (2024 revision) [J]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 2024, 62(10):920-930.
- [23] ZHU Y, XU B P, LI C C, et al. A multicenter study of viral aetiology of Community-Acquired pneumonia in hospitalized children in Chinese mainland [J]. *Virol Sin*, 2021, 36(6):1543-1553.
- [24] WOMACK J, KROPA J. Community-acquired pneumonia in adults: rapid evidence review [J]. *Am Fam Physician*, 2022, 105(6):625-630.
- [25] FURMAN C D, LEINENBACH A, USHER R, et al. Pneumonia in older adults [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2021, 34(2):135-141.
- [26] RONCON L, ZUIN M, RIGATELLI G, et al. Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome [J]. *J Clin Virol*, 2020, 127(1):104354.
- [27] ERENER S. Diabetes, infection risk and COVID-19 [J]. *Mol Metab*, 2020, 39:101044.
- [28] LI Y M, HAN X Y, ALWALID O, et al. Baseline characteristics and risk factors for short-term outcomes in 132 COVID-19 patients with diabetes in Wuhan China: a retrospective study [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020 (1661):108299.
- [29] 陈夕, 童瑾, 向建华, 等. 139 例新型冠状病毒肺炎患者流行病学特点对重症化影响的回顾性研究 [J]. *重庆医学*, 2020, 49(17):2802-2806.
- [30] 曹彬. 病毒性肺炎和病毒性感染中毒症 [J/CD]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2023, 15(1):4-7.
- [31] 姜超, 罗东雷, 郭靖涛, 等. 新型冠状病毒病 (COVID-19) 并发心肌损伤的研究现状 [J]. *心脏杂志*, 2020, 32(4):434-439.
- [32] ZHAO J Y, XU J, JIN J M, et al. Clinical characteristics of viral pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2021, 44(2):88-95.
- [33] CHINER-VIVES E, CORDOVILLA-PEREZ R, DE LA ROSA-CARRILLO D, et al. Short and Long-Term impact of COVID-19 infection on previous respiratory diseases [J]. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*, 2022, 58(1):39-50.
- [34] SINGH D, MATHIOUDAKIS A G, HIGHAM A. Chronic obstructive pulmonary disease and COVID-19: interrelationships [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2022, 28(2):76-83.
- [35] YAO Y, LU M, LIU Y, et al. The effects and management of viral pneumonia on lung cancer patients [J]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2020, 23(4):255-260.
- [36] MAKOTI P, FIELDING B C. HIV and human coronavirus coinfections: a historical perspective [J]. *Viruses*, 2020, 12(9):937.
- [37] LIANG W H, GUAN W J, CHEN R C, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(3):335-337.
- [38] TIAN S F, HU W D, NIU L, et al. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(5):700-704.
- [39] HIJANO D R, BRAZELTON DE CARDENAS J, MARON G, et al. Clinical correlation of influenza and respiratory syncytial virus load measured by digital PCR [J]. *PLoS One*, 2019, 14(9):e0220908.
- [40] XIE L Y, ZHANG B, XIAO N G, et al. Epidemiology of human adenovirus infection in children hospitalized with lower respiratory tract infections in Hunan, China [J]. *J Med Virol*, 2019, 91(3):392-400.
- [41] TSUKAGOSHI H, SHINODA D, SAITO M, et al. Relationships between Viral Load and the Clinical Course of COVID-19 [J]. *Viruses*, 2021, 13(2):304.
- [42] ZHENG S F, FAN J, YU F, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study [J]. *BMJ*, 2020, 369(1):1443.
- [43] FAJNZYLBER J, REGAN J, COXEN K, et al. SARS-CoV-2 viral load is associated with increased disease severity and mortality [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):5493.
- [44] GONG J, DONG H, XIA Q S, et al. Correlation analysis between disease severity and inflammation-related parameters in patients with COVID-19: a retrospective study [J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20(1):963.
- [45] GJUZELOVA A A, NAKOVA V V, NANOVIĆ Z, et al. Association of inflammatory markers with disease severity and outcome in covid-19 patients [J]. *Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki*, 2023, 44(1):89-95.
- [46] BARAN B, YETKIN N A, TUTAR N, et al. The role of sequentially monitored laboratory values and inflammatory biomarkers in assessing the severity of COVID-19 [J]. *Cureus*, 2024, 16(1):e51458.
- [47] HAROUN R A H, OSMAN W H, EESSA A M. Interferon- γ -induced protein 10 (IP-10) and serum amyloid A (SAA) are excellent biomarkers for the prediction of COVID-19 progression and severity [J]. *Life Sci*, 2021, 269(1):119019.

- [48] FRIX A N, SCHONEVELD L, LADANG A, et al. Could KL-6 levels in COVID-19 help to predict lung disease? [J]. *Respir Res*, 2020, 21(1): 309.
- [49] ZANZA C, ROMENSKAYA T, MANETTI A C, et al. Cytokine storm in COVID-19; immunopathogenesis and therapy[J]. *Medicina(Kaunas)*, 2022, 58(2): 144-147.
- [50] CHEN Y, WANG J L, LIU C X, et al. IP-10 and MCP-1 as biomarkers associated with disease severity of COVID-19[J]. *Mol Med*, 2020, 26(1): 97-99.
- [51] WANG Y C, TSAI C H, WANG Y C, et al. SARS-CoV-2 nucleocapsid protein, rather than spike protein, triggers a cytokine storm originating from lung epithelial cells in patients with COVID-19[J]. *Infection*, 2024, 52(3): 955-983.
- [52] GAO Y, DU T, YANG L, et al. Research progress of KL-6 in respiratory system diseases[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2024, 61(7): 599-615.
- [53] HU H F, DU H, LI J, et al. Early prediction and identification for severe patients during the pandemic of COVID-19: A severe COVID-19 risk model constructed by multivariate logistic regression analysis [J]. *J Glob Health*, 2020, 10(2): 020510.
- [54] TANAKA H, TOYA E, CHUBACHI S, et al. Combined use of serum ferritin and KL-6 levels as biomarkers for predicting COVID-19 severity[J]. *Respir Investig*, 2024, 62(6): 1132-1136.
- [55] ROMANO C, COZZOLINO D, CUOMO G, et al. Prediction of SARS-CoV-2-Related lung inflammation spreading by V: ERITAS (vanvitelli early recognition of inflamed thoracic areas spreading)[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(9): 2434.
- [56] DI B, JIA H L, LUO O J, et al. Identification and validation of predictive factors for progression to severe COVID-19 pneumonia by proteomics [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 217.
- [57] ZHANG H, GE C X, FISHER D, et al. Antiviral treatment for viral pneumonia; current drugs and natural compounds[J]. *Virology*, 2025, 22(1): 62-65.
- [58] AMANI B A B E, safety of nirmatrelvir/ritonavir. (Paxlovid) for COVID-19: A rapid review and meta-analysis [J]. *J Med Virol*, 2023, 95(2): e28441.
- [59] MARZI M, VAKIL M K, BAHMANYAR M, et al. Paxlovid: mechanism of action, synthesis, and in silico study [J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 7341493.
- [60] NAJJAR-DEBBINY R, GRONICH N, WEBER G, et al. Effectiveness of paxlovid in reducing severe coronavirus disease 2019 and mortality in High-Risk patients[J]. *Clin Infect Dis*, 2023, 76(3): e342-e349.
- [61] SHIRAIISHI C, KATO H, HAGIHARA M, et al. Comparison of clinical efficacy and safety of baloxavir marboxil versus oseltamivir as the treatment for influenza virus infections; a systematic review and meta-analysis[J]. *J Infect Chemother*, 2024, 30(3): 242-249.
- [62] ISON M G, PORTSMOUTH S, YOSHIDA Y, et al. Early treatment with baloxavir marboxil in high-risk adolescent and adult outpatients with uncomplicated influenza (CAPSTONE-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20(10): 1204-1214.
- [63] MEYBODI S M, RABORI V S, SALKHORDE D, et al. Dexamethasone in COVID-19 treatment: Analyzing monotherapy and combination therapy approaches [J]. *Cytokine*, 2024, 184(1): 156794.
- [64] ZHOU W, LIU Y S, TIAN D D, et al. Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 18.
- [65] World Health Organization. Therapeutics and COVID-19: living guideline [S/OL]. (2022-11-23) [2024-08-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>.

(收稿日期: 2025-03-09 修回日期: 2025-09-29)

(上接第 301 页)

- [23] 查慧贤, 刘扣英, 王晨, 等. 稳定期慢性阻塞性肺疾病病人运动康复的最佳证据总结[J]. *护理研究*, 2021, 35(22): 3985-3990.
- [24] BRICKER J B, WATSON N L, MULL K E, et al. Efficacy of smartphone applications for smoking cessation: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Intern Med*, 2020, 180(11): 1472-1480.
- [25] HAGEN N A, BIONDO P D, BRASHER P M A, et al. Formal feasibility studies in palliative care: why they are important and how to conduct them[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2011, 42(2): 278-289.
- [26] BESTALL J C, PAUL E A, GARROD R, et al. Usefulness of the medical research council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Thorax*, 1999, 54(7): 581-586.
- [27] JONES P W, HARDING G, BERRY P, et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test [J]. *Eur Respir J*, 2009, 34(3): 648-654.
- [28] 沈蓝君, 程云. 稳定期慢性阻塞性肺疾病患者肺康复依从性的研究进展[J]. *中华护理杂志*, 2020, 55(5): 710-715.
- [29] 游书秋, 王伟忆, 曾磊, 等. 同伴互助学习对慢性阻塞性肺疾病患者肺康复锻炼的作用[J]. *护理实践与研究*, 2022, 19(2): 244-247.
- [30] COCHRANE B B, LEWIS F M, GRIFFITH K A. Exploring a diffusion of benefit: does a Woman with breast cancer derive benefit from an intervention delivered to her partner? [J]. *Oncol Nurs Forum*, 2011, 38(2): 207-214.
- [31] 张卉, 张腾, 李新, 等. 基于 IMB 技巧模型的 COPD 患者肺康复依从性影响因素的结构方程模型分析[J]. *护理实践与研究*, 2022, 19(18): 2732-2735.

(收稿日期: 2025-02-26 修回日期: 2025-09-12)