

· 论著 ·

氨溴索治疗新型冠状病毒肺炎的临床效果分析

李力¹, 张鑫², 戴慕巍³, 郑欢伟⁴, 康海燕⁴, 许怡⁵, 胡倩⁴, 杨莉⁵, 高会霞⁵, 王瑜玲⁶, 江平⁶, 戴二黑⁵ (1. 石家庄市第五医院重症医学科, 石家庄 050021; 2. 石家庄市第五医院结核科, 石家庄 050021; 3. 河北医科大学第四医院, 河北省肿瘤医院骨科, 石家庄 050019; 4. 石家庄市第五医院感染科, 石家庄 050021; 5. 石家庄市第五医院检验科, 石家庄 050021; 6. 石家庄市第五医院内科, 石家庄 050021)

【摘要】目的 观察盐酸氨溴索治疗新型冠状病毒肺炎的临床疗效和安全性。**方法** 选取2020年1—6月在石家庄市第五医院住院的68例新型冠状病毒肺炎患者, 随机分为对照组和观察组, 每组34例。观察组和对照组患者均给予 α 干扰素500万U, 雾化, 2次/d; 阿比多尔0.2g, 口服, 3次/d, 疗程10d。观察组患者在接受常规治疗的基础上予盐酸氨溴索葡萄糖注射液(30mg, 2次/d, 静脉滴注)治疗, 疗程2周。比较两组患者临床疗效、血清炎症指标变化及药物不良反应发生率。**结果** 观察组治疗总有效率(85.3%)显著高于对照组(70.6%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组临床症状改善时间、肺部影像学改善时间以及住院时间均短于对照组, 但差异均无统计学意义($P > 0.05$)。观察组治疗后的降钙素原(PCT)和C反应蛋白(CRP)水平较治疗前均明显降低($P < 0.05$), 白细胞计数和淋巴细胞计数较治疗前均明显升高($P < 0.05$); 对照组治疗后CRP水平较治疗前明显降低($P < 0.05$), 白细胞计数和淋巴细胞计数较治疗前均明显升高($P < 0.05$), 但PCT水平治疗前、后无明显差异($P > 0.05$)。观察组和对照组患者治疗期间均无不良反应发生。**结论** 新型冠状病毒肺炎患者应用盐酸氨溴索治疗有助于促进其临床症状缓解及肺部病灶吸收并可减低炎症反应。

【关键词】 新型冠状病毒; 肺炎; 氨溴索; 临床效果; C反应蛋白; 降钙素原

DOI: 10.19871/j.cnki.xfcrbzz.2022.03.006

Analysis of the clinical effect of ambroxol hydrochloride on the treatment of COVID-19

Li Li¹, Zhang Xin², Dai Muwei³, Zheng Huanwei⁴, Kang Haiyan⁴, Xu Yi⁵, Hu Qian⁴, Yang Li⁵, Gao Huixia⁵, Wang Yuling⁶, Jiang Ping⁶, Dai Erhei⁵ (1. Intensive care unit, The Fifth Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050021, China; 2. Department of Tuberculosis, The Fifth Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050021, China; 3. Department of Orthopaedic, The Fourth Hospital of Hebei Medical University and Hebei Cancer Hospital, Shijiazhuang 050019, China; 4. Department of Infectious Disease, The Fifth Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050021, China; 5. Department of Laboratory Medicine, The Fifth Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050021, China; 6. Department of Internal Medicine, The Fifth Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050021, China)

【Abstract】 Objective To observe the clinical efficacy and safety of ambroxol hydrochloride on the treatment of Coronavirus disease 2019(COVID-19). **Method** A total of 68 patients with COVID-19 hospitalized in the Fifth Hospital of Shijiazhuang from January to June 2020 were selected and divided into control group and observation group, with 34 cases in each group. Both observation group and control group were given interferon- α 5 million U, atomized, twice a day; arbidol 0.2g, orally, 3 times/d, for 10d. Observation group was treated with ambroxol hydrochloride glucose injection (30 mg, twice a day, iv drip) on the basis of conventional treatment for 2 weeks. The clinical efficacy, changes in serum inflammatory indexes and the incidence of adverse drug reactions were compared between the two groups. **Result** The total effective rate of observation group (85.3%) was significantly higher than that in the control group (70.6%) ($P < 0.05$). The clinical symptoms improvement time, pulmonary imaging improvement time and hospitalization time in the observation group were shorter

基金项目: 1. 2020年度河北省科技计划民生科技专项(20277734D); 2. 石家庄市重点研发计划项目(防治新型冠状病毒感染专项)(201460513A-1, 201460513A-4); 3. 石家庄市科学技术研究与发展计划(211200443)

通信作者: 戴二黑, Email: daieh2008@126.com; 郑欢伟, Email: 13323119317@163.com

引用格式: 李力, 张鑫, 戴慕巍, 等. 氨溴索治疗新型冠状病毒肺炎的临床效果分析[J/CD]. 新发传染病电子杂志, 2022, 7(3): 27-31. Li Li, Zhang Xin, Dai Muwei, et al. Analysis of the clinical effect of ambroxol hydrochloride on the treatment of COVID-19[J/CD]. Electronic Journal of Emerging Infectious Diseases, 2022, 7(3): 27-31.

than those in the control group, but the differences were not statistically significant ($P>0.05$). The levels of serum PCT and CRP in the observation group were significantly lower after treatment than before ($P<0.05$), leukocyte count and lymphocyte count were significantly higher than those before treatment ($P<0.05$). In the control group the CRP level after treatment was significantly lower than that before treatment ($P<0.05$), the leukocyte count and lymphocyte count were significantly higher than those before treatment ($P<0.05$), but there was no significant difference in PCT level before and after treatment ($P>0.05$). There was no adverse reaction in the observation group and the control group during the treatment period. **Conclusion** Ambroxol hydrochloride treatment for COVID-19 patients can promote the remission of clinical symptoms and absorption of pulmonary lesions, and reduce inflammatory response, which is worthy of popularization and application.

【Key words】 Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; Pneumonia; Ambroxol; Clinical effect; C-reactive protein; Procalcitonin

新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 是一种由 SARS-CoV-2 感染引起的急性病毒感染性疾病。由于 SARS-CoV-2 新的变异株特别是德尔塔和奥密克戎变异株不断出现, 目前 COVID-19 仍在全球蔓延, 是国际公认的突发公共卫生事件。虽有抗 COVID-19 药物帕克斯洛维德 (Paxlovid)、单克隆抗体、静脉注射 COVID-19 人免疫球蛋白、康复者恢复期血浆等抗病毒治疗方法, 但因供应不足、价格昂贵等原因限制了其广泛应用。寻找其他便捷安全有效的治疗药物迫在眉睫。COVID-19 主要以发热、干咳、乏力为主要临床表现, 肺内各级支气管黏膜部分上皮脱落, 腔内可见分泌物和黏液, 小支气管和细支气管易见黏液栓形成。氨溴索作为呼吸系统常用的呼吸道润滑祛痰药和黏液溶解药, 可增强呼吸道黏稠分泌物的消除作用, 改善患者的呼吸状况, 安全性较高。因此, 本研究旨在观察氨溴索在 COVID-19 中的临床疗效及不良反应, 探讨氨溴索在治疗 COVID-19 患者中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1—6 月在石家庄市第五医院住院的 68 例 COVID-19 患者作为研究对象, 将患者随机分为观察组和对照组, 每组 34 例。将接受常规治疗的患者纳入对照组, 将接受盐酸氨溴索治疗的患者纳入观察组。按照纳入时两组的基线水平如年龄、性别、基础疾病、临床分型等用倾向性评分法以 1:1 进行匹配。本研究通过了医院医学伦理管理委员会批准 (批准号: 2020003)。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准: 符合《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第五版)》^[1] 诊断标准的 COVID-19 患者及无症状感染者, 患者的确诊由专家组会诊决定。排除标准: 氨溴索过敏者; 拒绝治疗者。

1.3 治疗方法 两组患者均接受支持治疗, 包括卧床

休息, 根据病情加强支持治疗, 保证充分能量摄入, 维持水、电解质平衡, 维持内环境稳定。观察组和对照组患者全部给予 α 干扰素 500 万 U, 雾化, 2 次/d; 阿比多尔 0.2 g, 口服, 3 次/d, 疗程 10 d。观察组患者在接受常规治疗的基础上予盐酸氨溴索葡萄糖注射液 (30 mg, 2 次/d, 静脉滴注, 石家庄鹏海制药股份有限公司生产) 治疗, 疗程 2 周。

1.4 观察及评价指标 比较两组患者临床指标和临床疗效、血清炎性指标变化及药物不良反应发生率。

1.4.1 临床指标和临床疗效 比较两组的住院时间、咳嗽与咳痰等症状改善时间、胸部 CT 影像学改善时间。

疗效判定标准 (临床疗效判定以开始治疗后第 14 天为时间节点判断治疗效果): ①显效, 经过治疗后, 患者的发热、咳嗽等临床症状明显缓解, 胸部 CT 检查发现阴影基本吸收; ②有效, 经过治疗后, 患者的发热、咳嗽等临床症状好转, 胸部 CT 检查发现阴影明显吸收; ③无效, 经过治疗后, 患者的发热、咳嗽等临床症状均未得到改善, 甚至加重。治疗总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.4.2 血清炎性指标水平变化 监测两组患者的治疗前及治疗后的血常规中 WBC 计数和淋巴细胞计数、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、PCT 等指标的变化。采用胶乳免疫比浊法测定血清 CRP 水平, 试剂由安图生物工程股份有限公司提供; 采用荧光素增强免疫化学发光法测定血清 PCT 水平, 试剂由南京诺尔曼生物技术股份有限公司提供。

1.4.3 不良反应 详细记录并比较两组患者治疗期间不良反应的发生情况。

1.5 统计学分析 使用 SPSS 25.0 统计软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差表示, 采用两独立样本的 t 检验进行统计分析; 不符合

正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用秩和检验进行统计分析。计数资料用例数(%)表示,并采用 χ^2 检验进行统计分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基本资料比较 基础疾病包括肿瘤、冠心病、高血压、糖尿病等。两组患者的年龄、性别、基础疾病、COVID-19临床分型等指标对比,差异均无统计学意义($P>0.05$) (表1)。

表1 研究对象基本临床特征比较

指标	观察组($n=34$)	对照组($n=34$)	P 值
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	47.1 \pm 14.6	47.7 \pm 19.1	0.898
性别[例(%)]			0.225
男	14(41.2)	19(55.9)	
女	20(58.8)	15(44.1)	
基础疾病[例(%)]			0.808
有	19(55.9)	18(52.9)	
无	15(44.1)	16(47.1)	
临床分型[例(%)]			0.128
无症状感染者/轻型	5(14.7)	3(8.8)	
普通型	22(64.7)	29(85.3)	
重型/危重型	7(20.6)	2(5.9)	

2.2 两组患者临床治疗效果比较 观察组治疗总有效率(85.3%)显著高于对照组(70.6%),差异有统计学意义($P<0.05$) (表2)。

表2 观察组与对照组患者临床治疗效果比较

组别	例数(例)	显效[例(%)]	有效[例(%)]	无效[例(%)]	总有效率(%)
观察组	34	20(58.8)	9(26.5)	5(14.7)	85.3
对照组	34	16(47.1)	8(23.5)	10(29.4)	70.6
P 值					0.022

2.3 两组患者主要临床指标改善时间比较 观察组临床症状改善时间、肺部影像学改善(阴影缩小、密度变淡)时间和住院时间与对照组差异均无统计学意义($P>0.05$) (表3)。

表3 观察组与对照组患者主要临床指标改善时间比较

指标	观察组	对照组	P 值
临床症状改善时间($\bar{x}\pm s$, d)	9.7 \pm 5.0	13.6 \pm 8.1	0.051
肺部影像改善时间[$M(P_{25}, P_{75})$, d]	8.0(5.0, 10.0)	11.0(6.8, 16.3)	0.058
住院时间($\bar{x}\pm s$, d)	21.7 \pm 10.3	23.5 \pm 11.9	0.502

2.4 两组患者治疗前后血清炎症指标水平比较 观察组治疗后的PCT和CRP水平较治疗前均明显降低($P<0.05$), WBC计数和淋巴细胞计数较治疗前均明显升高($P<0.05$)。对照组治疗后CRP水平较治疗前明显降低($P<0.05$), WBC计数和淋巴细胞计数较治疗前均明显升高($P<0.05$),而对照组PCT水平治疗前后差异无统计学意义($P>0.05$) (表4)。

2.5 两组患者不良反应发生率比较 观察组及对照组

表4 观察组与对照组患者治疗前后血清炎症指标水平的比较

指标	治疗前	治疗后	P 值
观察组			
PCT[$M(P_{25}, P_{75})$, ng/ml]	0.01(0.01, 0.05)	0.01(0.01, 0.01)	0.012
CRP[$M(P_{25}, P_{75})$, mg/L]	2.2(0.1, 21.0)	0.2(0.02, 1.6)	0.001
WBC($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9/L$)	5.4 \pm 1.8	6.1 \pm 1.3	0.030
LYM($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9/L$)	1.5 \pm 0.7	2.0 \pm 0.4	<0.001
对照组			
PCT[$M(P_{25}, P_{75})$, ng/ml]	0.02(0.01, 0.1)	0.01(0.01, 0.08)	0.752
CRP[$M(P_{25}, P_{75})$, mg/L]	4.0(0.1, 12.2)	0.2(0.0, 1.5)	0.002
WBC($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9/L$)	5.7 \pm 1.6	6.6 \pm 1.2	<0.001
LYM($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9/L$)	1.6 \pm 0.7	2.1 \pm 0.7	<0.001

注: CRP为C反应蛋白; LYM为淋巴细胞。

用药过程中均无恶心、呕吐、发热等症状加重及出现新发症状如皮疹等不良反应。

3 讨论

SARS-CoV-2属于 β 属,其基因特征与严重急性呼吸综合征相关冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)和中东呼吸综合征相关冠状病毒(Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV)有明显区别^[2,3]。SARS-CoV-2可通过飞沫、密切接触、气溶胶等形式传播,人群普遍易感,具有高度传染性,目前在全球范围传播,对人类健康构成重大威胁。COVID-19的临床特征包括发热、咳嗽和肺炎,重症患者可进展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒血症、凝血障碍及多器官衰竭,甚至死亡^[4,5]。虽然现阶段针对COVID-19有Paxlovid、单克隆抗体、静脉注射COVID-19人免疫球蛋白、康复者恢复期血浆等抗病毒治疗方法^[6,7],有一定的临床效果,但由于药物的可及性不高、价格昂贵等原因,目前仅适用于病程早期轻型和普通型且伴有进展为重型高风险因素的患者。因此,仍然有很多可以缓解COVID-19患者症状的药物用于临床或进入临床试验阶段。对于COVID-19患者更多的是强调对症支持治疗,如卧床休息,根据病情加强支持治疗,保证充分能量摄入,维持水、电解质平衡,维持内环境稳定;密切监测生命体征变化等。由于COVID-19患者的尸检结果显示,呼吸道中有许多黏液性分泌物,因此,预防和清除呼吸道内黏性分泌物是改善COVID-19患者症状及对治疗的主要措施之一。

氨溴索,其化学成分为盐酸溴环己胺醇,是一种用于治疗呼吸系统疾病的溶黏剂,可减少呼吸道黏液的停留,促进痰液排出,改善患者咳嗽等症状。氨溴索主要通过促进II型肺泡细胞合成和分泌肺泡表面活性物质防止肺泡炎症损伤^[8],同时氨溴索作为可能的血管紧张素转换酶2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)结合剂之一,抑制SARS-CoV-2刺突

糖蛋白结合患者体内的ACE2受体^[8], 氨溴索还具有一定的抗肺纤维化作用^[9], 因此, 氨溴索也被推荐为防治COVID-19用药之一^[10]。氨溴索安全性高, 耐受性好。本研究中34例观察组患者在使用氨溴索期间无皮疹、发热等不良反应发生, 这也进一步印证了氨溴索是一种安全的药物。据报道^[11, 12], 氨溴索具有抗炎、抗氧化、抗病毒和抗菌活性, 氨溴索不仅是一种祛痰药, 还是肺泡Ⅱ型细胞合成表面活性剂的有效诱导剂^[13], 可能有助于抵抗病毒的先天免疫机制^[14]。有研究甚至指出可以低门槛使用氨溴索, 例如, 在有可能发生严重COVID-19感染的人群(如老年人)中进行预防, 或在与感染者接触后, 或在无COVID-19症状的SARS-CoV-2核酸检测呈阳性后使用^[15]。有研究报道67.5%的COVID-19患者存在咳嗽症状, 应用氨溴索可有效缓解患者咳嗽、咳痰等临床症状^[16]。本研究结果显示, 观察组治疗总有效率(85.3%)明显高于对照组(70.6%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。可见, 对COVID-19患者使用盐酸氨溴索治疗更有利于改善临床症状、提高患者的临床疗效。本研究中, 观察组各项临床症状改善时间、肺部影像学改善时间、住院时间与对照组差异无统计学意义。

淋巴细胞是机体免疫应答的重要组成部分, SARS-CoV-2可能作用于淋巴细胞尤其是T淋巴细胞^[17, 18]。很多研究都证实, 大多数COVID-19患者都出现WBC计数及淋巴细胞的减少^[19-21]。在我们的研究中, 两组患者治疗前、后WBC均在正常水平, 但两组患者治疗后WBC、淋巴细胞均较治疗前显著升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。随着疾病恢复, 人体免疫重建, 外周血WBC、淋巴细胞功能与数量逐渐恢复正常, 同时外周血WBC和淋巴细胞的恢复也有助于SARS-CoV-2的清除。提示WBC和淋巴细胞计数可作为COVID-19患者康复及免疫重建的实验室指标, 这与Chen等^[22]的研究结果一致。

CRP是炎症反应发生时相蛋白的一种, 亦是机体感染严重程度的重要指标^[23]。本研究结果显示两组患者在治疗前均出现了CRP的升高, 这和SARS-CoV-2感染后机体出现急性炎症反应有关。而经过治疗后, 两组患者CRP水平均较治疗前下降, 差异有统计学意义, 可能与疾病恢复及炎症反应缓解有关。PCT正常情况下主要由甲状腺的C细胞产生, 细菌感染是诱导PCT产生及升高的主要原因, 而病毒性感染一般不引起PCT升高, 但有研究报道与轻型及普通型COVID-19患者相比, 重症及危重症患者的PCT水平明显升高^[24, 25], 这可能与重症患者免疫低下易合并细

菌感染有关。本研究中观察组治疗前后PCT水平有明显差异, 可能与观察组患者中重型和危重型病例占比高(7/34)有关, 而对照组患者中重型比例低(2/34), 对照组治疗前后PCT水平均在正常范围之内且差异无统计学意义, 符合COVID-19是病毒性感染的特点。

由于本研究中总体样本量不够大, 且重型及危重型患者更少, 仅有9例, 对统计结果有一定的影响, 且未对两组患者进行临床分型亚组对比分析, 存在一定的局限性, 今后需要联合其他COVID-19定点医院开展前瞻性、多中心大样本临床研究, 以进一步证实盐酸氨溴索在COVID-19治疗中的价值。综上所述, 针对COVID-19患者采用盐酸氨溴索治疗不但有助于缓解其临床症状, 减轻炎症反应, 而且安全性较高。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会办公厅, 国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)[EB/OL]. [2020-02-20]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/05/content_5474791.htm.
- [2] ZHU N, ZHANG D, WANG W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(8):727-733.
- [3] CHAN JFW, KOK KH, ZHU Z, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9(1): 221-236.
- [4] GORBALENYA AE, BAKER SC, BARIC RS, et al. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying SARS-CoV-2 and naming it SARS-CoV-2[J]. *Nat Microbiol*, 2020, 5(4): 536-544.
- [5] 中国疾病预防控制中心新型冠状病毒肺炎应急响应机制流行病学组. 新型冠状病毒肺炎流行病学特征分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2020, 41(2): 145-151.
- [6] PARUMS DV. EDITORIAL: Current Status of Oral Antiviral Drug Treatments for SARS-CoV-2 Infection in Non-Hospitalized Patients[J]. *Med Sci Monit*, 2022, 28: e935952.
- [7] 郭津含, 陈建林, 葛岚岚, 等. 金银花对轻型新型冠状病毒肺炎治疗的药理价值[J/CD]. *新发传染病电子杂志*, 2021, 6(3):181-188.
- [8] HULL JD, LYON RA. In vitro pharmacology of ambroxol: Potential serotonergic sites of action[J]. *Life Sci*, 2018, 197: 67-72.
- [9] 田卓民, 杜韵泽, 何慧英, 等. 沐舒坦治疗康复期 SARS 肺间质病变1例[J]. *临床肺科杂志*, 2004, 9(5): 556-557.
- [10] 李敏, 王进. 氨溴索治疗2019新型冠状病毒肺炎的研究现状[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(9): 1157-1159.
- [11] MALERBA M, RAGNOLI B. Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2008, 4(8): 1119-1129.

- [12] PALEARI D, ROSSI GA, NICOLINI G, et al. Ambroxol: a multifaceted molecule with additional therapeutic potentials in respiratory disorders of childhood[J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2011, 6(11): 1203-1214.
- [13] DEPFENHART M, VILLIERS D, LEMPERLE G, et al. Potential new treatment strategies for COVID-19: is there a role for bromhexine as add-on therapy?[J]. *Intern Emerg Med*, 2020, 15(5): 801-812.
- [14] ALKOTAJI M. Azithromycin and ambroxol as potential pharmacotherapy for SARS-COV-2[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2020, 56(6):10619
- [15] CARPINTEIRO A, GRIPP B, HOFFMANN M, et al. Inhibition of acid sphingomyelinase by ambroxol prevents SARS-CoV-2 entry into epithelial cells[J]. *J Biol Chem*, 2021, 296: 100701.
- [16] 李菁, 朱凌云. 南京市79例普通型新型冠状病毒肺炎患者的用药情况分析及应用合理性评价[J]. *山东医药*, 2020, 60(15):22-26.
- [17] 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
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] CHAN JFW, YUAN S, KOK KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 514-523.
- [21] 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.
- [22] Tan L, Wang Q, Zhang D, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1):33.
- [23] 陈国华, 潘志伟, 白珺. 盐酸氨溴索对婴幼儿重症肺炎潮气呼吸肺功能的影响[J]. *泰山医学院学报*, 2018, 39(3):324-325.
- [24] 唐劲松, 宣春, 林景涛, 等. C-反应蛋白、白介素-6及降钙素原检测在新冠肺炎中的临床意义[J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(7):839-841.
- [25] 郭蕊, 陈媛媛, 于智君, 等. 新型冠状病毒肺炎不同分型患者血清淋巴细胞计数、CRP、PCT、细胞因子水平变化及临床意义[J]. *海南医学*, 2021, 32(24):3155-3158.

【收稿日期】 2022-02-24