

# 冠状病毒与肾脏损伤的研究进展

徐雨薇, 卢国元

(苏州大学附属第一医院 肾内科, 江苏 苏州, 215006)

**摘要:** 近年来,冠状病毒(CoV)对全球公共卫生造成巨大威胁。新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者主要表现为肺部损伤,但患者也存在全身多器官的损害,肾脏是常被累及的肺外器官之一。因此,需要对 COVID-19 患者肾脏损伤进一步研究,以便医疗人员调整治疗方案,改善疾病预后。本文对冠状病毒相关肾脏损伤的研究进展进行综述,以进一步认识冠状病毒相关肾脏损伤的机制、临床表现和可能有效的治疗方法。

**关键词:** 冠状病毒; 新型冠状病毒肺炎; 急性肾损伤; 细胞因子风暴; 血管紧张素转换酶 2; 呼吸系统

中图分类号: R 373; R 334 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)14-128-05 DOI: 10.7619/jcmp.20211626

## Research progress of coronavirus and kidney injury

XU Yuwei, LU Guoyuan

(Department of Nephrology, First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu, 215006)

**Abstract:** In recent years, coronavirus (CoV) has posed a huge threat to global public health. Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) mainly presented with lung injury. They also have damage in multiple organs throughout the body, and kidney is one of the most frequently involved extrapulmonary organs. Therefore, further studies of renal injury in patients with COVID-19 are needed so that health care providers can adjust treatment regimens to improve disease outcomes. The research progress of coronavirus associated kidney injury was reviewed to further understand the mechanism, clinical manifestations and possible effective treatment of coronavirus associated kidney injury.

**Key words:** coronavirus; Coronavirus Disease 2019; acute kidney injury; cytokine storm syndrome; angiotensin converting enzyme 2; respiratory system

冠状病毒是一种广泛存在于自然界中的呼吸道病毒,其宿主包括人类、脊椎动物和无脊椎动物。自 1965 年分离出人冠状病毒至今,共发现 7 种人致病性冠状病毒。冠状病毒可引起温和的上呼吸道感染症状,也可在原有疾病的基础上引起严重的呼吸系统疾病,重症患者还可能合并有其他脏器损伤。近年来冠状病毒频繁出现,但由于其极易变异,给防治带来很大难度。本文就冠状病毒相关肾脏损伤的机制、临床表现和可能有效的治疗方法进行综述。

### 1 冠状病毒概述

1965 年, TYRRELL D A 等<sup>[1]</sup>从普通感冒患者鼻洗液中分离出首株人冠状病毒 B814。冠状病毒属于单链正股 RNA 病毒,包膜上有排列间隔

较宽的钉状突起<sup>[2]</sup>。冠状病毒包膜上有 3 种糖蛋白: S 蛋白、M 蛋白、E 蛋白,少数病毒有血凝素-脂酶(HE)。S 蛋白是决定病毒毒力的关键因素; M 蛋白与病毒包膜形成和出芽有关; E 蛋白在包膜形成和病毒出芽中起重要作用; HE 蛋白只存在于部分冠状病毒,其决定了病毒的宿主范围,还能引起红细胞凝集以及对红细胞产生吸附。

冠状病毒的感染过程包括吸附入侵、基因合成、成熟病毒包装和病毒释放 4 个步骤。病毒通过 S1 亚基和 S2 亚基与宿主细胞膜融合<sup>[3]</sup>。病毒进入胞质后,以自身基因组 5' 端一段序列为模板,完成基因组 RNA 的复制。新合成的基因组 RNA 和 N 蛋白组成核衣壳,在内质网或高尔基体上组装呈新的病毒颗粒,以出芽方式释放。

## 2 冠状病毒感染致肾损伤的发病机制和临床表现

目前发现的 7 种致病性人冠状病毒中, HCoV-OC43、HCoV-229E、HCoV-NL63、HCoV-HKU1 感染主要表现为轻微的自限性疾病。而 SARS-CoV、中东呼吸综合征病毒(MERS-CoV)、SARS-CoV-2 这 3 种病毒感染会在原发病的基础上引起严重的呼吸系统疾病,甚至发生多脏器损伤<sup>[4]</sup>。SARS-CoV-2 累及肾脏主要表现为蛋白尿、血尿、少尿、血尿素氮、血肌酐升高,部分患者发展为急性肾损伤(AKI)。合并 AKI 的患者进展为重症的风险显著增高,是死亡的重要危险因素。

### 2.1 冠状病毒肾损伤发生机制

2.1.1 病毒直接损伤:与 SARS-CoV 相似, SARS-CoV-2 也以血管紧张素转换酶 2(ACE2)为受体,且其和 ACE2 的亲合力是 SARS-CoV 的 10~20 倍,这是 SARS-CoV-2 传染性较强的原因之一<sup>[5-7]</sup>。搜索数据库显示 ACE2 在肾脏有分布,且近端肾小管细胞 ACE2 阳性细胞的比例约为呼吸道上皮细胞的 2 倍<sup>[8]</sup>,这表明肾脏是 SARS-CoV-2 的潜在靶器官。SARS-CoV-2 的 S 蛋白与近端肾小管细胞 ACE2 受体相结合,利用跨膜丝氨酸蛋白酶(TMPRSS2)裂解并激活 S 蛋白,介导病毒进入,同时 ACE2 裂解,其表达下调,裂解后的 ACE2 到细胞外,进一步刺激靶细胞摄取病毒,增强病毒感染细胞的能力。单细胞转录组测序研究<sup>[9]</sup>(scRNA-seq)证实了 ACE2 和 TMPRSS2 在人类肾脏细胞中的表达。一项研究<sup>[10]</sup>也发现 TMPRSS2 抑制剂可阻断 SARS-CoV-2 进入细胞,由此推测 ACE2 和 TMPRSS2 共表达是病毒进入宿主细胞的关键因素。但 scRNA-seq 也发现肾脏近端小管细胞高表达 ACE2,但其 TMPRSS2 表达不显著,这与共表达 ACE2 和 TMPRSS2 的 II 型肺泡上皮细胞不同。YAN R H 等<sup>[11]</sup>发现肾脏和肠道内的氨基酸转运蛋白 BOAT1 表达水平高,而肺部细胞 BOAT1 表达水平非常低,甚至不表达,BOAT1 可以影响细胞 TMPRSS2 对 ACE2 的切割,从而降低病毒进入细胞的效率。以上研究也表明冠状病毒感染患者出现肾脏损伤可能存在其他机制。SHARMA P 等<sup>[12]</sup>在肾组织中发现病毒样颗粒,但其病理学特征和新冠病毒不符。既往 PEIRIS J S 等<sup>[13]</sup>在 SARS-CoV 感染患者的肾组织中发现了 SARS 病毒。HUANG C L 等<sup>[14]</sup>在新型

冠状病毒肺炎(COVID-19)患者的血液和尿液中均检测出病毒片段。虽然 PACCIARINI F 等<sup>[15]</sup>研究发现, SARS-CoV 在近端小管上皮细胞中持续性复制,并没有产生显著的细胞病变效应,但即使是肾小管细胞的轻微功能损伤也与 SARS 患者的不良预后相关。以上结果提示肾脏是冠状病毒的潜在靶器官,但冠状病毒是否通过直接入侵肾脏靶细胞,引起肾脏损伤,以及引起肾脏损伤的具体机制还有待进一步阐明。

2.1.2 细胞因子风暴和肾脏损伤:“细胞因子风暴”(CSS)是机体应对病毒、细菌等外界刺激产生的过度炎症反应,杀伤病原体的同时也损害自身器官组织。既往研究<sup>[16]</sup>表明 SARS-CoV、MERS-CoV 等多种病毒感染可引起机体炎症因子水平增加,导致多器官衰竭和高病死率。COVID-19 细胞因子风暴发生的机制可能是机体感染 SARS-CoV-2 后, CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞激活,产生细胞因子招募并激活巨噬细胞,产生高水平的转录因子,刺激下游促炎免疫反应信号转导通路<sup>[17]</sup>。研究<sup>[14, 18-20]</sup>表明大多数重度 COVID-19 患者血清促炎细胞因子水平显著升高,包括白细胞介素(IL)-6 和 IL-1 $\beta$ ,以及 IL-2、IL-8、IL-17、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、粒细胞巨噬细胞刺激因子(GM-CSF)、干扰素诱导蛋白 10(IP-10)、单核细胞趋化因子-1(MCP-1),趋化因子巨噬细胞炎性蛋白-1 $\alpha$ (MIP-1 $\alpha$ )和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),其中 IL-6、IL-10 和 GM-CSF 以及  $\gamma$  干扰素(IFN- $\gamma$ )、TNF- $\alpha$  等炎性介质已被证明是 COVID-19 中引起细胞因子风暴的主要因子。HUANG C L 等<sup>[14]</sup>研究了来自武汉的 41 名 COVID-19 确诊患者,发现有 63% 的患者出现淋巴细胞减少,并且 ICU 患者和非 ICU 患者血浆细胞因子水平均有升高,进一步比较后发现 ICU 患者的 IL-2、IL-7、IL-10、G-CSF、IP-10、MCP-1、TNF- $\alpha$  的血浆浓度高于非 ICU 患者。以上研究提示 COVID-19 患者存在细胞因子风暴现象,且细胞因子水平和疾病严重程度相关。研究<sup>[21]</sup>表明炎症细胞和细胞因子在 AKI 和其他肾脏疾病中发挥重要作用。在顺铂诱导的 AKI 中, IL-1 $\beta$  水平增加了 2 倍以上,并且伴随着中性粒细胞聚集。在缺血-再灌注的 AKI 中,使用 IL-1 受体阻滞剂能显著减少白细胞在肾脏的浸润,同时 IL-1 受体敲除能加速肾功能的恢复。在 AKI 早期, M1 型巨噬细胞可分泌 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等炎性细胞因子,最终导致肾脏组织细胞的损伤<sup>[22]</sup>。COCKWELL P 等<sup>[23]</sup>

对肾小球肾炎患者的研究发现,患者肾小管和肾小球中浸润的淋巴细胞、近端小管上皮细胞等中均有不同程度的 MIP-1 $\alpha$  表达,并发现 MIP-1 $\alpha$  对中性粒细胞、单核细胞、T 淋巴细胞等有趋化作用。在肾毒性肾炎模型中<sup>[24]</sup>, TNF- $\alpha$  可介导肾小球损伤。细胞因子风暴累及肾脏损伤的机制可能是: SARS-CoV-2 感染 II 型肺泡上皮细胞后,大量细胞因子使肺毛细血管内皮细胞和肺泡上皮细胞弥漫性损伤,随后细胞因子循环入血,损伤肾脏。SARS-CoV-2 通过 ACE2 进入靶细胞,引起大量细胞因子在肾脏聚集,使患者出现肾损伤表现。细胞因子风暴可能是冠状病毒导致多器官损伤的重要机制,大量细胞因子通过多种途径在肾脏累积,引起肾功能不全。

与单纯肺炎患者相比,肺炎合并 AKI 患者机体细胞因子水平更高,持续性的全身高炎症负荷状态可能会导致免疫抑制和感染清除能力下降。一项研究<sup>[25]</sup>发现合并 AKI 的患者淋巴细胞计数更低,且患者的降钙素原和 C 反应蛋白水平均升高,提示可能有继发性细菌感染。所以,AKI 可能导致新的炎症发生,对潜在炎症性疾病的预后具有重大影响。

**2.1.3 ACE2 与肾脏损伤:** ACE2 在肾小管和肾小球上皮细胞、血管平滑肌细胞、小叶间动脉内皮细胞和系膜细胞中高度表达。一方面,ACE2 在肾脏中的分布提示肾脏是 SARS-CoV-2 的潜在感染器官;另一方面,ACE2/Ang-(1-7)/MasR 轴能够在肾脏中拮抗 ACE/Ang II/AT1R 轴带来的肾脏损伤,在一定程度上有肾脏保护作用。而 SARS-CoV-2 和 ACE2 受体结合导致 ACE2 水平下调,虽然一定程度上降低了病毒的易感性,但导致 ACE/Ang II/AT1R 轴和 ACE2/Ang-(1-7)/MasR 轴失衡,Ang II 水平则绝对或者相对升高,诱发肾脏细胞凋亡,纤维化程度加重,引起氧化应激和炎症反应等一系列病理变化。此外,在生理状态下,Ang-(1-7) 会抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 MAPK) 和核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 的表达以及炎症细胞因子 IL-6、TNF- $\alpha$  和 IL-8 的浓度,而 SARS-CoV-2 感染导致 ACE2 水平下调,水解产物 Ang-(1-7) 减少,导致炎症因子释放增加,加重肾脏和其他脏器损伤<sup>[26]</sup>。

**2.1.4 免疫复合物沉积:** 免疫复合物沉积也可能损害肾脏,但 SARS 患者肾脏标本数据显示肾小球组织学正常,没有明显电子致密物沉积,这

表明主动免疫介导导致肾小球肾炎的可能性很低。但还需要更多关于 COVID-19 患者肾脏组织学的研究,以明确有无免疫复合物沉积导致的损伤。

**2.1.5 其他因素:** 治疗 COVID-19 的一部分药物可能引起肾脏损伤,但具体的肾损伤药物以及肾损伤程度还需通过更多的病例进行研究,在治疗过程中对药物的使用需要更加慎重。研究<sup>[27-28]</sup>发现,48.4% 的 COVID-19 危重患者需要机械通气,而有创机械通气是发生 AKI 的危险因素。重症和危重症 COVID-19 患者常合并糖尿病、高血压等基础疾病,且易有低氧血症、低血压、电解质和酸碱代谢紊乱等情况,均易引起肾损伤。

## 2.2 肾脏病理表现

SU H 等<sup>[29]</sup>研究了 26 例 COVID-19 死亡病例的肾组织发现,所有患者均存在不同程度的急性肾小管损伤,部分患者存在红细胞管型和色素管型。在测试细胞内病毒的 9 个样品中,有 7 个样本中鉴定出类似冠状病毒的颗粒,其中 3 名患者的病毒核蛋白抗体免疫染色阳性。但目前关于 COVID-19 患者的肾脏病理报道存在样本量不足等问题,需要进一步研究。

## 2.3 肾脏临床表现

患者主要表现为蛋白尿、血尿、少尿、血尿素氮、血肌酐升高,部分患者发展为 AKI,来自中国的研究<sup>[14, 30-36]</sup>表明 AKI 发生率为 0.5% ~ 29.0%。CHENG Y C 等<sup>[36]</sup>分析了武汉 710 例 COVID-19 患者尿液和肾功能检查,结果显示,44.0% 患者出现蛋白尿,26.9% 患者出现血尿;15.0% 患者的 SCr 水平升高,14.1% 患者的 BUN 水平升高,所有患者中约 3.2% 出现 AKI,其中入院时已有 SCr 基线水平升高的患者 AKI 发生率为 9.1%,高于入院时 SCr 正常的患者 (2.0%)。此外,该研究发现患者血肌酐和尿素氮水平升高,发生 AKI 分别使得院内死亡风险增加 3.61、2.51 和 2.21 倍。而 HIRSCH J S 等<sup>[25]</sup>发现在 5 499 名美国 COVID-19 确诊患者中 AKI 发生率为 36.6%,其中 1 期占 46.5%,2 期占 22.4%,3 期占 31.1%,AKI 患者中 35% 患者死亡,且 AKI 严重程度与病死率相关。作者还发现合并呼吸衰竭的患者易发生 AKI,接受机械通气的患者 AKI 发生率高于非机械通气患者,分别为 89.7% 和 21.7%。WANG D W 等<sup>[31]</sup>发现,138 名确诊患者中收住 ICU 的患者 AKI 发生率 8.3%,而非 ICU 患者 AKI 发生率为 2.0%。XIAO G H 等<sup>[37]</sup>

的一项单中心前瞻性队列研究中, AKI 的发生率为 5%, 其中 13% 的患者既往患有肾脏疾病。各项研究中患者 AKI 发生率不一致可能是由于样本量和研究对象的疾病进程不同, 但众多研究均提示重症患者 AKI 发生率更高, 既往有肾病史的患者 AKI 发生率更高, 且 AKI、血尿或蛋白尿以及既往肾脏病史独立地与更高的死亡风险相关。

### 3 治疗

#### 3.1 一般治疗

一般治疗主要包括休息、营养和体液支持, 维持血压和改善氧合等。目前使用的抗病毒药物主要有: 干扰素  $\alpha$ 、洛匹那韦/利托那韦、利巴韦林、氯喹等。研究<sup>[38]</sup>认为重症 COVID-19 患者可尝试低、中剂量糖皮质激素治疗, 可有效抑制炎症细胞因子风暴, 并且糖皮质激素可改善近端肾小管缺血再灌注损伤、降低氧化应激等来抑制肾小管细胞的凋亡。抗 IL-6 单克隆抗体托珠单抗也被用于治疗重症 COVID-19 患者<sup>[39]</sup>。此外, 一项临床研究<sup>[40]</sup>发现使用连花清瘟胶囊治疗轻型和普通型新冠肺炎患者, 可抑制机体炎症反应, 改善临床症状, 同时降低病情转重风险。

#### 3.2 连续性肾脏替代治疗

目前认为细胞因子风暴是 COVID-19 患者由轻症转向重症、由单一肺损伤转为多脏器功能衰竭的重要基础。早期控制、清除过量细胞因子是控制病情的关键。血液净化能有效清除循环中的过量炎性因子和代谢毒素, 阻断细胞因子风暴。对于 COVID-19 合并急性肾损伤, 尤其是血肌酐显著升高的患者, 应该首选连续性肾脏替代治疗 (CRRT)。《新型冠状病毒感染合并急性肾损伤诊治专家共识》建议重症患者 CRRT 启动时机可适当提前, 在 AKI 2 期即应考虑启动 CRRT。其适用患者包括合并 MODS 脓毒症、ARDS 等高炎症反应患者, 严重代谢紊乱患者, 合并急性肾损伤、心力衰竭患者等。但目前一些研究表明没有紧急适应证的情况, 是否启动 RRT 在患者病死率或肾脏恢复方面没有差异。专家建议对于 COVID-19 伴急性肾损伤患者急性 RRT 的开始时机应根据临床实际情况评估, 而不是仅仅取决于血清肌酐或尿素氮的水平。

### 4 结论

COVID-19 是给全球带来重大公共卫生安全

威胁的疾病。冠状病毒引发肾损伤的机制尚无定论, 一系列研究表明细胞因子风暴在其中发挥重要作用。虽然 COVID-19 患者直接肾脏受累的发生率相对较低, 但肾损伤往往是多器官功能障碍的标志, 且合并 AKI 是患者进展为重症的危险因素, 增加患者的死亡风险。COVID-19 患者合并肾损伤的远期预后尚无报道, 但如果患者尿常规持续异常或肾功能不能恢复到正常水平, 极有可能导致发展为慢性肾脏病。因此, 在临床工作中应加强对肾功能的检测, 早期发现肾脏损伤, 从而改善患者预后和生存质量。

#### 参考文献

- [1] TYRRELL D A, BYNOE M L. Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures[J]. Br Med J, 1965, 1 (5448): 1467 - 1470.
- [2] WEISS S R, LEIBOWITZ J L. Coronavirus pathogenesis[J]. Adv Virus Res, 2011, 81: 85 - 164.
- [3] LI F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins[J]. Annu Rev Virol, 2016, 3(1): 237 - 261.
- [4] KIN N, MISZCZAK F, LIN W, et al. Genomic analysis of 15 human coronaviruses OC43 (HCoV-OC43s) circulating in France from 2001 to 2013 reveals a high intra-specific diversity with new recombinant genotypes[J]. Viruses, 2015, 7 (5): 2358 - 2377.
- [5] LI W H, MOORE M J, VASILIEVA N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus[J]. Nature, 2003, 426(6965): 450 - 454.
- [6] WRAPP D, WANG N S, CORBETT K S, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation[J]. Science, 2020, 367(6483): 1260 - 1263.
- [7] ZHOU P, YANG X L, WANG X G, et al. Addendum: a pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. Nature, 2020, 588(7836): E6.
- [8] ZOU X, CHEN K, ZOU J W, et al. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection[J]. Front Med, 2020, 14(2): 185 - 192.
- [9] CHEN Q L, LI J Q, XIANG Z D, et al. Localization of cell receptor-related genes of SARS-CoV-2 in the kidney through single-cell transcriptome analysis[J]. Kidney Dis (Basel), 2020, 6(4): 258 - 270.
- [10] HOFFMANN M, KLEINE-WEBER H, SCHROEDER S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor[J]. Cell, 2020, 181(2): 271 - 280. e8.
- [11] YAN R H, ZHANG Y Y, LI Y N, et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2[J]. Science, 2020, 367(6485): 1444 - 1448.
- [12] SHARMA P, UPPAL N N, WANCHOO R, et al. COVID-

- 19-associated kidney injury: a case series of kidney biopsy findings[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31(9): 1948 – 1958.
- [13] PEIRIS J S, CHU C M, CHENG V C, *et al.* Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study[J]. *Lancet*, 2003, 361(9371): 1767 – 1772.
- [14] HUANG C L, WANG Y M, LI X W, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 497 – 506.
- [15] PACCIARINI F, GHEZZI S, CANDUCCI F, *et al.* Persistent replication of severe acute respiratory syndrome coronavirus in human tubular kidney cells selects for adaptive mutations in the membrane protein[J]. *J Virol*, 2008, 82(11): 5137 – 5144.
- [16] CHANNAPPANAVAR R, PERLMAN S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology [J]. *Semin Immunopathol*, 2017, 39(5): 529 – 539.
- [17] 廖娟, 文彬, 邓鑫. 细胞因子风暴在新型冠状病毒肺炎病情加重中的作用研究进展[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2020, 36(10): 941 – 947.
- [18] QIN C, ZHOU L Q, HU Z W, *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.
- [19] TAN M K, LIU Y X, ZHOU R P, *et al.* Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou, China[J]. *Immunology*, 2020, 160(3): 261 – 268.
- [20] 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.
- [21] HOLDSWORTH S R, GAN P Y. Cytokines: names and numbers You should care about [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(12): 2243 – 2254.
- [22] SABERI M, WOODS N B, DE LUCA C, *et al.* Hematopoietic cell-specific deletion of toll-like receptor 4 ameliorates hepatic and adipose tissue insulin resistance in high-fat-fed mice[J]. *Cell Metab*, 2009, 10(5): 419 – 429.
- [23] COCKWELL P, HOWIE A J, ADU D, *et al.* In situ analysis of C-C chemokine mRNA in human glomerulonephritis[J]. *Kidney Int*, 1998, 54(3): 827 – 836.
- [24] MCADOO S P, PUSEY C D. Is there a role for TNF $\alpha$  blockade in ANCA-associated vasculitis and glomerulonephritis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32(suppl\_1): i80 – i88.
- [25] HIRSCH J S, NG J H, ROSS D W, *et al.* Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19[J]. *Kidney Int*, 2020, 98(1): 209 – 218.
- [26] 王秋桐, 吴爽, 赵瑞. 从新型冠状病毒引发的细胞因子风暴寻找治疗药物[J]. *中国新药与临床杂志*, 2021, 40(4): 251 – 256.
- [27] KLEIN S J, HUSAIN-SYED F, KARAGIANNIDIS C, *et al.* Interactions between lung and kidney in the critically ill[J]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 2018, 113(6): 448 – 455.
- [28] 徐申, 胡洪涛, 胡玉刚, 等. 62例危重型新型冠状病毒肺炎并发急性肾损伤的临床特征[J]. *武汉大学学报: 医学版*, 2020, 41(4): 537 – 541.
- [29] SU H, YANG M, WAN C, *et al.* Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China[J]. *Kidney Int*, 2020, 98(1): 219 – 227.
- [30] Chen T, Wu D, Chen H, *et al.* Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study[J]. *BMJ*, 2020: 368: m1091.
- [31] WANG D W, 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.
- [32] GUAN W J, NI Z Y, HU Y, *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(18): 1708 – 1720.
- [33] YANG X B, YU Y, XU J Q, *et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(5): 475 – 481.
- [34] ZHOU F, YU T, DU R H, *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.
- [35] CHEN N S, 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.
- [36] CHENG Y C, LUO R, WANG K, *et al.* Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19 [J]. *Kidney Int*, 2020, 97(5): 829 – 838.
- [37] XIAO G H, HU H B, WU F, *et al.* Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a single-center retrospective observational study[J]. *J South Med Univ*, 2021, 41(2): 157 – 163.
- [38] 刘世贞, 尹良红, 刘璠娜. 新型冠状病毒肺炎合并急性肾损伤的相关研究进展[J]. *赣南医学院学报*, 2020, 40(11): 1100 – 1106.
- [39] NEELAPU S S, TUMMALA S, KEBRIAEI P, *et al.* Chimeric antigen receptor T-cell therapy-assessment and management of toxicities[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(1): 47 – 62.
- [40] 陈超武, 李晓良, 刘亚峰, 等. 连花清瘟胶囊治疗新型冠状病毒肺炎临床研究[J]. *中西医结合研究*, 2021, 13(1): 1 – 4.

(本文编辑: 周娟)