

恶性实体肿瘤使用和未使用免疫检查点抑制剂治疗患者新型冠状病毒感染后临床特征的对比分析

张科宇¹, 刘超², 杨倩², 郝佳俊², 李亮亮², 王文丽², 李索妮³, 蔡小勇^{2*}

¹陕西省森林工业职工医院肿瘤科, 陕西 西安

²汉阴县人民医院肿瘤科, 陕西 安康

³陕西省肿瘤医院内一科, 陕西 西安

收稿日期: 2025年3月8日; 录用日期: 2025年3月31日; 发布日期: 2025年4月10日

摘要

背景: 随着医学科学的不断发展, 免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICIs)在恶性实体肿瘤中的应用越来越广泛。而新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)作为一种可能引发肺炎的呼吸道疾病, 在使用和未使用ICIs治疗的恶性实体肿瘤患者中临床表现是否存在差异是临床关注问题之一。虽然COVID-19不会暴发流行, 但临床中仍时常可见, 一旦患者合并感染, 是否影响临床治疗决策, 仍然是需要关注的问题, 故本研究纳入感染后患者进行相关分析, 以期为临床选择提供指导。**目的:** 分析ICIs治疗组和非ICIs治疗组的恶性实体肿瘤患者感染新型冠状病毒后的临床表现, 探索两组之间临床表现差异以及可能的原因。**方法:** 回顾性收集2022-12至2023-02期间就诊于陕西省肿瘤医院内一科的实体肿瘤患者, 按照是否接受免疫检查点抑制剂分为ICIs治疗组和非ICIs治疗组, 使用卡方检验分析两组新冠感染发生率是否存在差别。同时, 在阳性患者中, 使用卡方检验分析两组发热症状、咳嗽咳痰症状及肺炎发生率之间是否存在差异, 使用两独立样本t检验分析两组患者阳性持续时间。**结果:** 最终纳入191例住院实体肿瘤患者, 其中, ICIs治疗组68例, 非ICIs治疗组123例, 两组中阳性感染分别为57例和98例, COVID-19感染在两组中的发生率不具有统计学意义($p = 0.48$)。其中, 阳性患者共计155人, ICIs治疗组57人, 非ICIs治疗组98人, 两组发热发生率无统计学差异($p = 0.67$); 阳性持续天数两组间无统计学差异($p = 0.79$); 咳嗽咳痰症状两组间无统计学差异($p = 0.99$); 复查胸部CT共计142例, ICIs治疗组中, 肺炎发生率较非ICIs组升高, 差异具有统计学意义($p = 0.03$); 咳嗽咳痰症状与肺炎之间不存在相关性($p = 0.82$)。**结论:** ICIs经治的实体肿瘤患者中COVID-19感染后肺炎的发生率明显增加, 可能与ICIs激活机体免疫使肺内免疫稳态失衡, 增加淋巴细胞肺内浸润, 而COVID-19感染后启动机体炎性因子释放, 同样导致机体免疫功能失衡, 两者相互作用相关。

关键词

恶性实体肿瘤, COVID-19, 免疫检查点抑制剂治疗, 病毒性肺炎, 队列研究, 回顾性研究, 临床特征分析

*通讯作者。

Comparative Analysis of Clinical Characteristics of Patients with Malignant Solid Tumors Treated with and without Immunocheckpoint Inhibitors after COVID-19 Infection

Keyu Zhang¹, Chao Liu², Qian Yang², Jiajun Hao², Liangliang Li², Wenli Wang², Suoni Li³, Xiaoyong Cai^{2*}

¹Department of Oncology, Sengong Hospital of Shaanxi Province, Xi'an Shaanxi

²Department of Oncology, Hanyin County People's Hospital, Ankang Shaanxi

³Department of Internal Medicine One, Shaanxi Provincial Cancer Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Mar. 8th, 2025; accepted: Mar. 31st, 2025; published: Apr. 10th, 2025

Abstract

Background: With the continuous development of medical science, the application of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in malignant solid tumors is becoming increasingly widespread. However, as a respiratory disease that may cause pneumonia, whether the clinical manifestations of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in patients with malignant solid tumors treated with and without ICIs are different is one of the clinical concerns. Although COVID-19 does not have an outbreak, it is still commonly seen in clinical practice. Once a patient is co infected, whether it affects clinical treatment decisions remains a concern. Therefore, this study included post infection patients for relevant analysis in order to provide guidance for clinical selection. **Objective:** Therefore, the purpose of this study is to analyze the clinical manifestations of patients with malignant solid tumors infected with COVID-19 in the ICIs treatment group and the non-ICIs treatment group, and explore the differences in clinical manifestations between the two groups and the possible reasons. **Methods:** Retrospectively collect the solid tumor patients who visited the First Department of Shaanxi Cancer Hospital from December 2022 to February 2023, and divide them into the ICIs treatment group and the non-ICIs treatment group according to whether they accept the inhibitors of the immune checkpoint, and use chi-square test to analyze whether there is a difference in the incidence of COVID-19 infection between the two groups. At the same time, among positive patients, we use chi-square test to analyze whether there are differences between the two groups in fever symptoms, cough and phlegm symptoms, and pneumonia incidence, and use the two-independent sample t test to analyze the positive duration. **Results:** Finally, 191 hospitalized solid tumor patients were included, including 68 in the ICIs treatment group and 123 in the non-ICIs treatment group. There were 57 and 98 positive infections in both groups, respectively. The incidence of COVID-19 infection in both groups was not statistically significant ($p = 0.48$). Among them, there were a total of 155 positive patients, including 57 in the ICIs treatment group and 98 in the non-ICIs treatment group. There was no statistically significant difference in the incidence of fever between the two groups ($p = 0.67$); There was no statistically significant difference in the duration of positivity between the two groups ($p = 0.79$); There was no statistically significant difference in cough and phlegm symptoms between the two groups ($p = 0.99$); A total of 142 chest CT cases were rechecked. Among the ICIs treatment group, the incidence of pneumonia was higher than that of the non-ICIs group, with a statistically significant difference ($p = 0.03$); There is no correlation between cough and sputum symptoms and

pneumonia ($p = 0.82$). Conclusion: The incidence of pneumonia after COIVD-19 infection in solid tumor patients treated with ICIs is significantly increased, which may be due to the activation of the body's immune system by ICIs, which leads to imbalance of immune homeostasis in the lungs and increases infiltration of lymph node cells in the lungs. However, COIVD-19 infection triggers the release of inflammatory factors in the body, which also leads to imbalance of immune function in the body. The interaction leads to a significant increase in the incidence of pneumonia.

Keywords

Malignant Solid Tumor, COIVD-19, Immune Checkpoint Inhibitor Therapy, Viral Pneumonia, Cohort Study, Retrospective Study, Analysis of Clinical Features

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

恶性肿瘤患者因为癌症本身和抗癌治疗的影响常处于免疫抑制状态，所以 COIVD-19 流行期间，恶性肿瘤患者感染 COVID-19 后出现其他并发症的风险可能更高。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICIs)是一种阻断程序性细胞死亡介导受体的单克隆抗体，可以导致 T 细胞活化增强抗肿瘤作用，已经成为恶性肿瘤治疗的常用手段之一。但是 ICIs 也可能引起免疫介导的毒副反应，包括 T 细胞介导的免疫反应、自身抗体释放以及炎症因子释放等等，而 COIVD-19 感染后也会导致体内免疫系统激活，以及炎症因子的释放，所以，使用 ICIs 治疗的恶性肿瘤患者感染 COIVD-19 后临床特征是否会发生改变呢？本文对 2022-12 至 2023-02 防疫政策调整群体免疫后入院的实体肿瘤患者的临床特征进行统计，以期对感染后患者的临床治疗选择提供参考。

2. 对象与方法

2.1. 研究对象

回顾性收集 2022-12 至 2023-02 期间收治于陕西省肿瘤医院内一科的实体肿瘤患者的临床资料及临床症状。纳入标准：经病理确诊的实体肿瘤患者。新型冠状病毒肺炎诊断依据《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)》，即需要满足以下两个条件之一：(1) 新型冠状病毒核酸检测阳性；(2) 未接种新型冠状病毒疫苗者新型冠状病毒特异性免疫球蛋白(IgM)抗体和 IgG 抗体均为阳性。排除临床资料缺失或无准确随访资料的患者。按照既往是否使用 ICIs 治疗(包括目前正在使用以及既往使用，停药时间 3 个月以内患者)分为 ICIs 治疗组和非 ICIs 治疗组。

2.2. 研究方法

收集患者的一般资料、临床症状以及影像学资料。一般资料包括年龄、性别、既往抗肿瘤治疗药物种类。临床特征包括最高体温、是否存在咳嗽咳痰症状以及 COIVD-19 感染后转阴天数。影像学资料为胸部 CT，根据 CT 描述及影像学表现判定患者是否存在新发肺炎。

2.3. 统计学方法

采用 SPSS 26.0 进行统计学分析，计数资料比较采取 χ^2 检验或连续校正 χ^2 检验；计量资料采用 $\bar{x} \pm s$

表示, 比较采用独立样本的 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 一般资料及 COIVD-19 感染在两组中的差别

根据纳入及排除标准, 2022-12 至 2023-02 期间于陕西省肿瘤医院住院符合入组条件的患者共计 191 例, 男性 118 例, 女性 73 例, 平均年龄为 59.4 岁。ICIs 治疗组共 68 人, 其中 COIVD-19 阳性 57 人, 阴性 11 人; 非 ICIs 治疗组共 123 人, COIVD-19 阳性 98 人, 阴性 25 人。两组患者中, COIVD-19 感染率差异无统计学意义($P > 0.05$) (见表 1)。

Table 1. Comparison between whether immunotherapy was used and COIVD-19 infection rate [n (%)]

表 1. 是否使用免疫治疗与 COIVD-19 感染率之间比较[n (%)]

组别	例数	是否有发热症状	
		是	否
ICIs 治疗组	68	57 (83.82)	11 (16.18)
非 ICIs 治疗组	123	98 (79.67)	25 (20.33)
χ^2 值		0.493	
P 值		0.483	

3.2. 发热症状在两组中的差别

阳性患者共计 155 人, 其中 ICIs 治疗组 57 人, 有发热症状 38 人, 无发热症状 19 人; 非 ICIs 治疗组, 98 人, 有发热症状 62 人, 无发热症状 36 人。统计结果显示, 发热症状在 ICIs 治疗组和非 ICIs 治疗中的发生率无统计学差异($P > 0.05$) (见表 2)。

Table 2. Comparison between whether immunotherapy was used and fever [n (%)]

表 2. 是否使用免疫治疗与发热之间比较[n (%)]

组别	例数	是否有发热症状	
		是	否
ICIs 治疗组	57	38 (66.67)	19 (33.33)
非 ICIs 治疗组	98	62 (63.27)	36 (36.73)
χ^2 值		0.182	
P 值		0.670	

3.3. 咳嗽、咳痰症状在两组中的差别

所有阳性患者中, ICIs 治疗组中出现咳嗽、咳痰症状者 39 人, 非 ICIs 治疗组中出现咳嗽、咳痰症状者 67 人。统计结果显示, 咳嗽咳痰症状在 ICIs 治疗组和非 ICIs 治疗中的发生率无明显统计学差异($P > 0.05$) (见表 3)。

Table 3. Comparison between immunotherapy and cough and sputum [n (%)]
表 3. 是否使用免疫治疗与咳嗽、咳痰之间比较[n (%)]

组别	例数	是否有咳嗽或咳痰	
		是	否
ICIs 治疗组	57	39 (68.42)	18 (31.58)
非 ICIs 治疗组	98	67 (68.37)	31 (31.63)
χ^2 值		0.000	
P 值		0.994	

3.4. 肺炎的发生率在两组中的差别

COIVD-19 感染并完善胸部 CT 检查者共 142 例，ICIs 治疗组 52 例，发生肺炎 46 例，未发生肺炎 6 例；非 ICIs 治疗组 90 例，发生肺炎 66 例，未发生肺炎 24 例。统计结果显示，肺炎的发生率在 ICIs 治疗组明显升高，与非 ICIs 治疗组相比差异具有统计学意义($P < 0.05$) (见表 4)。

Table 4. Whether immunotherapy is used or not is associated with the development of pneumonia [n (%)]
表 4. 是否使用免疫治疗与肺炎发生之间关系[n (%)]

组别	例数	影像学是否有炎症	
		是	否
ICIs 治疗组	52	46 (88.46)	6 (11.54)
非 ICIs 治疗组	90	66 (73.33)	24 (26.67)
χ^2 值		4.527	
P 值		0.033	

3.5. 咳嗽、咳痰症状与肺炎有无相关性

阳性患者并完善胸部 CT 检查者共 142 例；有咳嗽、咳痰症状者 97 例，其中发生肺炎者 77 例，未发生肺炎者 20 例；无咳嗽、咳痰患者 45 例，其中发生肺炎者 35 例，未发生肺炎者 10 例。统计结果显示，咳嗽、咳痰与肺炎是否发生无相关性($P > 0.05$) (见表 5)。

Table 5. Comparison of cough, sputum and pneumonia [n (%)]
表 5. 是否咳嗽、咳痰与肺炎发生之间比较[n (%)]

组别	例数	影像学是否有炎症	
		是	否
有咳嗽或咳痰	97	77 (79.38)	20 (20.62)
无咳嗽或咳痰	45	35 (77.78)	10 (22.22)
χ^2 值		0.047	
P 值		0.828	

3.6. 转阴天数在两组中的差别

阳性患者 155 人, ICI 治疗组 57 人, 平均转阴天数为 10.42 ± 8.45 天; 非 ICI 治疗组 98 人, 平均转阴天数为 10.77 ± 7.18 天。统计结果显示, 两组转阴天数间差异不具有统计学意义($P > 0.05$) (见表 6)。

Table 6. Immunotherapy and duration of COVID-19 infection ($\bar{x} \pm s$)

表 6. 免疫治疗与新冠感染持续时间关系($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	新冠感染持续时间($\bar{x} \pm s$, 天)
ICIs 治疗组	97	10.42 ± 8.45
非 ICIs 治疗组	45	10.77 ± 7.18
<i>t</i> 值		-0.270
<i>P</i> 值		0.788

4. 讨论

恶性实体肿瘤发病率一直居高不下, 并呈逐年增加趋势[1]。随着医学科学的不断发展, 免疫检查点抑制剂已经成为恶性肿瘤治疗的一项突破性进展, 在大多数恶性实体肿瘤的一线及二线治疗中发挥着举足轻重的作用[2]。ICIs 通过下调 T 细胞的抑制功能发挥作用, 激活 T 细胞杀伤肿瘤细胞。虽然免疫系统的激活是 ICIs 治疗的基础, 但它也是免疫治疗相关不良反应(immune related adverse events, irAEs)背后的驱动因素[3]。而 2019 年 12 月突发的 COVID-19 流行, 成为重大公共卫生事件, 越来越多的数据显示, 在 COVID-19 流行期间, 恶性肿瘤患者因为疾病本身或放化疗后更差的免疫力, 感染风险增加, 并且并发症出现的风险更高[4][5]。淋巴细胞减少症、检查点高表达导致 T 细胞耗竭、炎症细胞因子风暴是与新冠病毒不良结局相关的 3 个最重要的免疫学表现, 而 ICIs 潜在可能重新激活耗竭的 T 细胞, 从而加重新冠病毒导致的炎症因子风暴, 从而导致器官损伤[6]。然而上述均为发病机制相关推测, 所以本研究对恶性实体肿瘤 ICIs 治疗组和非 ICIs 治疗患者临床症状进行统计分析, 以期明确两组临床症状是否存在显著差异, 回答 ICIs 治疗后感染 COVID-19 是否面临症状加重及严重脏器损伤问题。

首先, 既往有研究表明, 当患者合并高血压、糖尿病、恶性肿瘤、自身免疫性疾病等基础疾病时, 发生新型冠状病毒肺炎的风险及进展至重症的风险将显著高于无基础疾病患者[7]。但是并没有相关文献比较 ICIs 治疗组与非 ICIs 治疗组 COVID-19 感染率之间的差异, 本文对相关数据进行分析, 结果发现, 无论近期是否使用 ICIs 治疗, 两组 COVID-19 的感染率无明显统计学差异。由此来看, ICIs 的使用并不会带来 COVID-19 感染风险增加。但是 ICIs 治疗组发展成为重症几率是否增加不得而知, 因为科室为普通病房, 本研究并未纳入 ICU 所入住的重症患者。

从临床症状角度来看, 研究发现, 患有 Omicron 的新冠肺炎患者最常见的症状是咳嗽、咳痰、发热、咽痛、咽部瘙痒、流鼻涕和鼻塞[8]。与本研究随访观察临床症状基本一致, 因此, Omicron 感染在恶性实体肿瘤患者中与无肿瘤基础疾病患者相比并未带来新的或某些特异性症状。而本研究统计学结果显示, 发热症状在 ICIs 治疗组与非 ICIs 治疗组发生率之间无统计学差异。ICIs 治疗后, 可能会诱发机体炎症因子的释放, 包括 IL-1 β 、IL-6、IL-17、肿瘤坏死因子(TNF)- α 和干扰素(IFN)- γ 等, 轻者导致患者出现发热, 重则出现细胞因子风暴[9][10]。而 COVID-19 的感染同样会导致机体炎症因子的释放, 所以从理论角度推测 ICIs 治疗组可能发热的风险更高, 但根据本研究统计结果, 两组发热的发生率并无明显统计学差异, 但本研究入组人数仍偏少, 可能存在一定的偏倚。

姜天俊等[11]的研究结果显示,对于 COIVD-19 轻症患者而言咳嗽咳痰等发生率为 41.5%,而重症组咳嗽咳痰的发生率虽然较轻症组高,但与轻症组的发生率相比差异无明显统计学意义。本研究纳入患者均为轻症,咳嗽咳痰的发生率为 68.4%。并且在 ICI_s 治疗组和非 ICI_s 治疗组中,虽然 ICI_s 组咳嗽咳痰发生率高,但差异并不具有统计学意义。

在肺炎的发生方面,本研究统计结果显示,ICI_s 治疗组肺炎的发生率明显高于非 ICI_s 治疗组,两组差异具有统计学意义。从影像学表现来看,COIVD-19 所致肺炎在初始常表现为 GGO(磨玻璃密度 ground glass opacity, GGO),当肺泡腔内渗出量明显增加时,肺泡腔内气体会被取代,从而融合形成实变。而铺路石征的出现主要因为小叶间质炎症渗出增厚,同时肺泡腔内大量巨噬细胞浸润[12],在上述基础上可能同时存在支气管充气征及病灶内或病灶边缘血管增粗改变[13]。而 COIVD-19 感染所致病毒性肺炎及免疫性肺炎在影像学表现上无法进行明确区分。从发生机制角度来看,免疫性肺炎发生可能的机制包括两方面,T 细胞对肿瘤细胞与机体正常组织中所表达的交叉抗原活性增加,活化的 T 细胞在介导对肿瘤杀伤的同时也会损害肺泡上皮等从而导致肺炎发生[14]。另一方面,活化的 T 淋巴细胞可以分泌大量炎症因子,参与免疫性肺炎的发生、发展,其中,IL-6 在肿瘤微环境中就具有促炎作用[15]。而当机体感染 COIVD-19 后同样会释放包括 IL-6 在内的大量细胞因子,从而导致病毒性肺炎的发生。所以,本研究统计结果提示 ICI_s 治疗组肺炎的发生率增加,可能为 COIVD-19 感染后细胞因子释放与 ICI_s 共同作用,导致发生率增加;当然,因为两者在影像学上无法区分,也可能存在部分患者使用 ICI_s 治疗后发生免疫性肺炎,恰巧感染 COIVD-19,复查胸部 CT 后被划分至病毒性肺炎行列导致总体发生率增加。

咳嗽咳痰的发生可能与病毒对支气管及肺泡的损伤相关,ICI_s 治疗组咳嗽咳痰症状发生率高,提示炎症因子等的释放,与病毒相互作用,可能导致咳嗽咳痰症状加重,这与影像学表现提示 ICI_s 治疗组中肺炎发生率明显增加结果一致。但咳嗽咳痰症状最终统计结果无明显统计学差异,可能与数据量少以及入院患者均为轻症存在一定相关性。

总之,ICI_s 治疗后 COIVD-19 感染的患者临床症状相比非 ICI_s 治疗组并未加重,未出现预期外的相关临床症状。但肺炎的发生率明显增加,所以,对于 ICI_s 治疗后且 COIVD-19 感染的患者,免疫治疗可能通过双重免疫激活引发细胞因子风暴,加重病情。而接受过 ICI_s 治疗后的患者,可能通过增强体内 T 细胞活性,在控制肿瘤的同时改善 COIVD-19 感染后的肺部炎症和器官功能障碍。COIVD-19 感染对免疫治疗的影响因患者免疫状态、肿瘤类型及感染严重程度而异。现有证据支持在多数情况下,合理暂停治疗后重启是安全的,且免疫治疗本身未显著增加新冠死亡风险。未来需进一步扩大临床研究样本,优化治疗策略,以实现肿瘤控制与感染管理的平衡。从而积极干预,避免不可逆改变的发生或延误治疗危及生命。

本研究存在一定的局限性,例如患者的年龄、肿瘤类型、疾病分期、合并症等可能影响肺炎的发生率,可能对研究结论结果存在一定的影响。另外,ICI_s 相关肺炎的发生与患者免疫状态、药物相互作用及感染风险高度关联,需通过多维度评估。

基金项目

本文受到西安市科技计划(医学研究一般项目 No. 2024YXYJ0179)项目资助。

利益冲突

本文作者之间无利益冲突。

声明

该病例报道已获得病人的知情同意。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Wu, Q., Qian, W., Sun, X. and Jiang, S. (2022) Small-Molecule Inhibitors, Immune Checkpoint Inhibitors, and More: FDA-Approved Novel Therapeutic Drugs for Solid Tumors from 1991 to 2021. *Journal of Hematology & Oncology*, **15**, Article No. 143. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01362-9>
- [3] Iranzo, P., Callejo, A., Assaf, J.D., Molina, G., Lopez, D.E., Garcia-Illescas, D., *et al.* (2022) Overview of Checkpoint Inhibitors Mechanism of Action: Role of Immune-Related Adverse Events and Their Treatment on Progression of Underlying Cancer. *Frontiers in Medicine*, **9**, Article 875974. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.875974>
- [4] Zhang, L., Zhu, F., Xie, L., Wang, C., Wang, J., Chen, R., *et al.* (2020) Clinical Characteristics of Covid-19-Infected Cancer Patients: A Retrospective Case Study in Three Hospitals within Wuhan, China. *Annals of Oncology*, **31**, 894-901. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.296>
- [5] Wang, Q., Berger, N.A. and Xu, R. (2021) Analyses of Risk, Racial Disparity, and Outcomes among US Patients with Cancer and COVID-19 Infection. *JAMA Oncology*, **7**, 220-227. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.6178>
- [6] Pezeshki, P.S. and Rezaei, N. (2021) Immune Checkpoint Inhibition in COVID-19: Risks and Benefits. *Expert Opinion on Biological Therapy*, **21**, 1173-1179. <https://doi.org/10.1080/14712598.2021.1887131>
- [7] Yousif, M.Y.E., Eljack, M.M.F.A., Haroun, M.S., *et al.* (2022) Clinical Characteristics and Risk Factors Associated with Severe Disease Progression among COVID-19 Patients in Wad Medani Isolation Centers: A Multicenter Retrospective Cross-Sectional Study. *Health Science Reports*, **5**, e523.
- [8] Li, Q., Zhang, L., Feng, L.M., *et al.* (2022) Symptoms Associated with Nucleic Acid Turning-Negative-Time in COVID-19 Patients? *Acupuncture and Herbal Medicine*, **2**, 207-209. <https://doi.org/10.1097/HM9.0000000000000037>
- [9] Shimabukuro-Vornhagen, A., Gödel, P., Subklewe, M., Stemmler, H.J., Schlößer, H.A., Schlaak, M., *et al.* (2018) Cytokine Release Syndrome. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **6**, Article 56. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0343-9>
- [10] Fajgenbaum, D.C. and June, C.H. (2020) Cytokine Storm. *New England Journal of Medicine*, **383**, 2255-2273. <https://doi.org/10.1056/nejmra2026131>
- [11] 姜天俊, 黄辉煌, 宋兵, 等. 重症 2019 冠状病毒病早期临床特征及重症化危险因素分析[J]. 解放军医学院学报, 2020, 41(12): 1171-1175.
- [12] Yang, Q., Liu, Q., Xu, H., Lu, H., Liu, S. and Li, H. (2020) Imaging of Coronavirus Disease 2019: A Chinese Expert Consensus Statement. *European Journal of Radiology*, **127**, Article 109008. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109008>
- [13] 纪丙军, 齐庆梅, 王聪, 等. 新型冠状病毒肺炎与其他社区获得性肺炎不同病期的 CT 表现及动态分析[J]. 实用放射学杂志, 2021, 37(8): 1266-1270.
- [14] Postow, M.A., Sidlow, R. and Hellmann, M.D. (2018) Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *New England Journal of Medicine*, **378**, 158-168. <https://doi.org/10.1056/nejmra1703481>
- [15] Zhai, X., Zhang, J., Tian, Y., Li, J., Jing, W., Guo, H., *et al.* (2020) The Mechanism and Risk Factors for Immune Checkpoint Inhibitor Pneumonitis in Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Cancer Biology and Medicine*, **17**, 599-611. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0102>