

托珠单抗治疗 COVID-19 导致继发感染风险的 Meta 分析

罗 娅¹⁾, 余彦廷³⁾, 张 雪²⁾, 王重娟²⁾

(1)大理大学药学院, 云南 大理 671013; 2)昆明医科大学附属延安医院药学部, 云南 昆明 650051; 3)昆明市第三人民医院急诊科, 云南 昆明 650051)

[摘要] **目的** 通过 Meta 分析评估托珠单抗(tocilizumab, TCZ)治疗新型冠状病毒感染(corona virus disease 2019, COVID-19)导致的继发感染风险, 为托珠单抗在 COVID-19 患者中应用的安全性提供循证依据。**方法** 在 The Cochrane Library、PubMed、Web of Science、中国知网、中国生物医学文献数据库以及万方数据库中检索了 2019 年 12 月 19 日至 2022 年 12 月 30 日期间使用托珠单抗治疗 COVID-19 患者的相关研究, 筛选并提取文献中发生继发感染的的数据, 利用 RevMan 5.4.1 进行 Meta 分析。**结果** 共筛选了 1691 篇参考文献, 纳入 18 项研究, 涉及 3933 名患者。托珠单抗+标准治疗组继发感染发生率为 19.14%(331/1729), 标准治疗组继发感染发生率为 12.11%(267/2204)。Meta 分析结果显示, 托珠单抗+标准治疗组继发感染发生率高于标准治疗组 [RR = 1.35, 95%CI (1.05, 1.74), P=0.02]。亚组分析显示, 使用不同剂量的托珠单抗发生继发感染的风险不同。托珠单抗给药剂量为 400 ~ 800 mg/d 的亚组继发感染发生率明显高于标准治疗组, 差异具有统计学意义 [RR = 1.48, 95%CI (1.19, 1.84), P=0.0004]; ≤400 mg/d 继发感染发生率也显著高于标准治疗组, 差异具有统计学意义 [RR = 1.87, 95%CI (1.28, 2.72), P=0.001]; 托珠单抗给药剂量为 6 ~ 8 mg/kg 亚组与标准治疗组比较差异无统计学意义。**结论** 与标准治疗相比, 托珠单抗可能增加 COVID-19 患者发生继发感染的风险, 临床给药前应仔细评估使用托珠单抗治疗的利益和风险。但是, 目前仍需要更多大样本、高质量的研究来进一步评估。

[关键词] 托珠单抗; COVID-19; 继发感染; Meta 分析

[中图分类号] R563.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2024)02-0057-08

A Meta-analysis of the Risk of Secondary Infection of Tocilizumab in the Treatment of COVID-19

LUO Ya¹⁾, YU Yanting³⁾, ZHANG Xue²⁾, WANG Zhongjuan²⁾

(1) School of Pharmacy, Dali University, Dali Yunnan 671013; 2) Dept. of Pharmacy, Yan'an Hospital Affiliated to Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650051; 3) Dept. of Emergency, The 3rd People's Hospital of Kunming, Kunming Yunnan 650051, China)

[Abstract] **Objective** Meta-analysis was conducted to assess the risk of secondary infection caused by tocilizumab (TCZ) in the treatment of Corona Virus Disease 2019 (COVID-19), in order to provide an evidence-based basis for the safety of tocilizumab in patients with COVID-19. **Methods** Cochrane Library, PubMed, Web of Science, CNKI, SinoMed and Wanfang databases were searched in computer to collect randomized controlled trial and cohort study of treating COVID-19 with tocilizumab from December 19, 2019 to December 30, 2022. A meta-analysis of the results of each study was performed using RevMan 5.4.1 software. **Results** A total of 1691 references were screened and eighteen studies involving 3933 patients were included. The incidence of secondary infection in the tocilizumab with the standard treatment group and standard treatment group was 19.14% (331/1729)

[收稿日期] 2023-10-24

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(82060744)

[作者简介] 罗娅(1996~), 女, 重庆人, 在读硕士研究生, 主要从事临床药学研究工作。

[通信作者] 王重娟, E-mail: zhongjuanwang7@163.com; 张雪, E-mail: 837197724@qq.com

and 12.11% (267/2204), respectively. Meta-analysis showed that the tocilizumab + standard treatment group had a higher incidence of secondary infection than the standard treatment group [RR = 1.35, 95%CI (1.05, 1.74), $P = 0.02$]. The results of the subgroup analysis showed that the risk of secondary infection with different doses of tocilizumab was different. The incidence of secondary infection was significantly higher in the subgroup with doses of 400 ~ 800 mg/d tocilizumab than in the standard care group [RR = 1.48, 95%CI (1.19, 1.84), $P = 0.0004$]. The incidence of secondary infection in subgroups with doses of ≤ 400 mg/d tocilizumab was also significantly higher than that in the standard treatment group [RR = 1.87, 95%CI (1.28, 2.72), $P = 0.001$]. However, there was no statistical significance between the subgroup 6 ~ 8 mg/kg tocilizumab and the standard treatment group.

Conclusions Tocilizumab may increase the risk of secondary infection in patients with COVID-19 compared with standard treatment, and the benefits and risks of tocilizumab should be carefully evaluated before clinical administration. Moreover, large and high-quality studies are needed for further evaluation.

[**Key words**] Tocilizumab; COVID-19; Secondary infection; Meta-analysis

自新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)疫情爆发以来,由严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, SARS-CoV-2)感染引起的病例迅速增加,全球的医疗卫生系统面临严峻挑战,死亡人数不断上升。在 COVID-19 危重患者中,急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)和多器官功能障碍是主要致命原因。SARS-CoV-2 感染引发肺泡上皮细胞损伤,导致先天免疫系统和适应性免疫反应失调,大量促炎细胞因子和趋化因子的释放引发细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS),该病理过程在 COVID-19 中起着重要作用,加重 ARDS 并导致广泛组织损伤^[1]。

白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)是促炎细胞因子家族中至关重要的成员之一,其通过 JAK-STAT 或 MAPK/NF- κ B-IL-6 通路激活细胞因子释放综合征(CRS)。研究人员指出, SARS-CoV-2 感染可选择性地诱导高水平的 IL-6 并导致淋巴细胞耗尽^[2],因此在 COVID-19 患者的治疗过程中干扰 IL-6 信号传导可使患者获益。

托珠单抗(tocilizumab, TCZ)是一种重组人源化抗人 IL-6 受体的单克隆抗体。其主要机制是结合膜结合型 IL-6 受体(mIL-6R)和可溶性 IL-6 受体(sIL-6R),从而抑制 JAK-STAT 或 MAPK / NF- κ B-IL-6 信号通路,阻断经典和反式信号传导通路的下游效应,以减轻 COVID-19 患者的细胞因子释放综合征(CRS)^[3]。根据目前的证据,托珠单抗在应对 COVID-19 相关细胞因子风暴方面可能相对合适和安全。尽管如此,由于托珠单抗是一种免疫调节剂,感染是其常见不良反应,应用时应警惕其继发感染风险增加^[4]。现有报告通常

将继续发感染限制为记录在案的血流感染,这可能大大低估了托珠单抗治疗在危重患者中的感染并发症。目前已有许多关于使用托珠单抗的安全性的研究,但由于样本量不足、药物实验剂量及纳排标准不统一,尚不足以对托珠单抗导致的继发感染风险做出评价。

本研究对多个相关临床随机对照试验和队列研究进行文献综述和荟萃分析,以综合评估临床使用托珠单抗治疗 COVID-19 导致的继发感染风险。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 (1)研究类型:包括随机对照实验和队列研究。(2)研究对象:符合以下条件的 COVID-19 患者:①经鼻咽拭子聚合酶链反应或血清 IgM 抗体检测呈阳性,确认感染 SARS-CoV-2^[5-6];②年龄在 18 岁及以上;③无语言限制。(3)干预措施:试验组接受托珠单抗联合标准治疗(TCZ+SOC),对照组仅接受标准治疗(SOC)。(4)结局指标:感染事件,包括细菌感染、真菌感染、皮肤和软组织的感染等。

1.1.2 排除标准 (1)来自不同数据库的重复文献;(2)实验类型是动物实验;(3)文献类型是会议摘要、病例报告、指南、信件等类型;(4)不能获得全文也不能有效地提取数据。文献筛选由 2 名研究者独立进行,首先是阅读标题与摘要初步筛选,然后再复筛全文纳入与排除文献。如遇分歧,与第三名研究人员协商综合判定。

1.2 检索策略

使用系统检索方法,检索包括 The Cochrane

Library、PubMed、Web of Science、中国知网、中国生物医学文献数据库(SinoMed)以及万方数据库,以收集 2019 年 12 月 19 日至 2022 年 12 月 30 日期间关于托珠单抗治疗 COVID-19 的相关临床随机对照试验和队列研究。采用了中文和英文的检索词,中文检索词包括:“新型冠状病毒”“新型冠状病毒肺炎-19”“严重急性呼吸系统综合症冠状病毒-2”“托珠单抗”“IL-6 阻断剂”“IL-6 受体拮抗剂”;英文检索词包括“COVID-19”“Novel Coronavirus”“SARS-CoV-2”“Tocilizumab”“IL-6 Blockade”“IL-6 Receptor Antagonist”。

1.3 文献筛选及资料提取

2 名研究者对原始研究进行独立审查并提取数据,由第 3 名研究人员核对并裁定分歧,建立数据提取表。数据提取内容包括包括出版详情(第一作者、年份国家)、患者特征(年龄)、干预等。

1.4 文献质量评价

使用 Review Manager 5.4.1 对偏倚风险进行评估。Cochrane 偏倚风险评估工具主要包括 7 个方面的评估:随机方法、分配隐藏、受试者和研究者盲法、结果测量者盲法、结果数据的完整性、选择性报告研究结果以及其他偏倚来源。针对每个方面,对其进行详细评价,并将结果划分为高风险偏倚、不确定风险偏倚、低风险偏倚 3 个等级进行判定。

1.5 统计学处理

使用 RevMan 5.4.1 软件进行 Meta 分析。在该分析中,将继发感染风险作为二分类变量,并使用风险比(risk ratio, RR)作为效应指标,同时为每个效应量提供 95% 置信区间(confidence interval, CI)。为了评估研究结果的异质性,笔者使用 P 值或 I^2 进行分析。当 P 值小于 0.1 或 I^2 大于 50% 时,表示研究结果存在异质性,并选择随机效应模型。反之,选择固定效应模型。采用 $\alpha = 0.05$ 作为显著性水平进行统计分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

在各个数据库进行初步检索后共找到 1691 篇文献。其中,中文文献 605 篇,中国知网的文献有 183 篇,中国生物医学文献数据库有 407 篇,万方数据库有 15 篇。外文文献有 1086 篇,其中 PubMed 有 48 篇,Web of Science 有 794 篇,The Cochrane Library 有 244 篇。使用 EndNote 软件去

重后,剩下 1312 篇文献。根据阅读标题和摘要进行初步筛选后,筛选出了 201 篇文献。然后,对这些文献进行全文复审,并根据纳排标准最终选择了 18 篇文献进行分析^[5-22]。文献筛选流程和结果,见图 1。

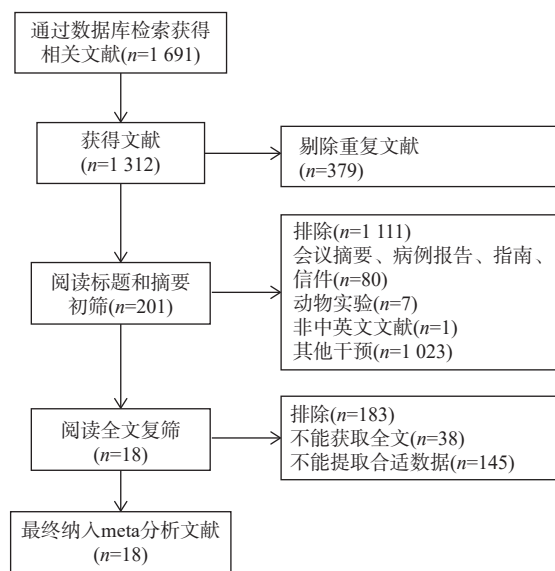


图 1 文献筛选流程图

Fig. 1 Flow chart of the literature screening

2.2 纳入文献基本特征

共纳入 18 篇文献^[5-22], 这些文献涵盖了 3933 名患者, 其中试验组有 1729 名患者, 对照组有 2204 名患者。这些文献来自不同的国家, 其中 2020 年、2021 年和 2022 年的发表文献数量分别为 9 篇、6 篇和 3 篇。详细信息见表 1。

2.3 文献的偏倚风险评估

根据 Meta 分析的结果显示, 有 10 篇文献描述了随机化过程, 9 篇文献采用了盲法。此外, 还有 4 篇文献涉及到选择性报道的问题。总体而言, 纳入的文献的整体质量是中等的。关于文献的偏倚风险评估结果, 见图 2、图 3。

2.4 Meta 分析结果

在纳入的文献中, 提取了关于托珠单抗联合标准治疗(TCZ+SOC)与单独标准治疗(SOC)的对照结果。这些文献涉及了多个国家的中重度乃至危重度 COVID-19 患者。在 TCZ+SOC 组中, 继发感染的发生率为 19.14%(331/1729), 而 SOC 组的继发感染发生率为 12.11%(267/2204)。根据异质性分析, 笔者发现 P 值为 52%, 说明这些研究具有异质性, 因此最终采用了随机效应模型进行 Meta 分析。Meta 分析的结果表明, TCZ+SOC 组的继发感染发生率高于 SOC 组, 差异具有统计学意义 [RR = 1.35, 95%CI(1.05, 1.74), $P = 0.02$]。

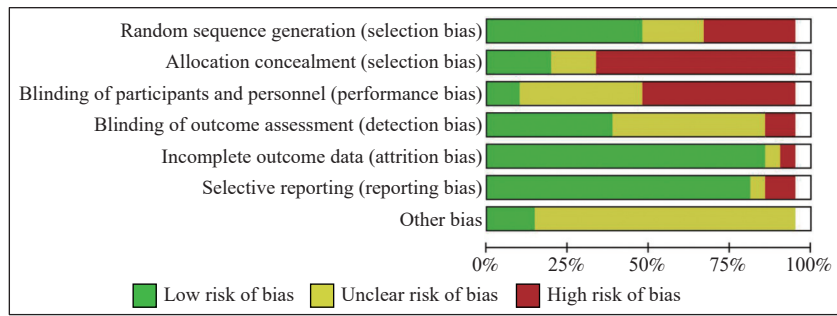


图 3 纳入文献的偏倚风险

Fig. 3 Bias risk of the included studies

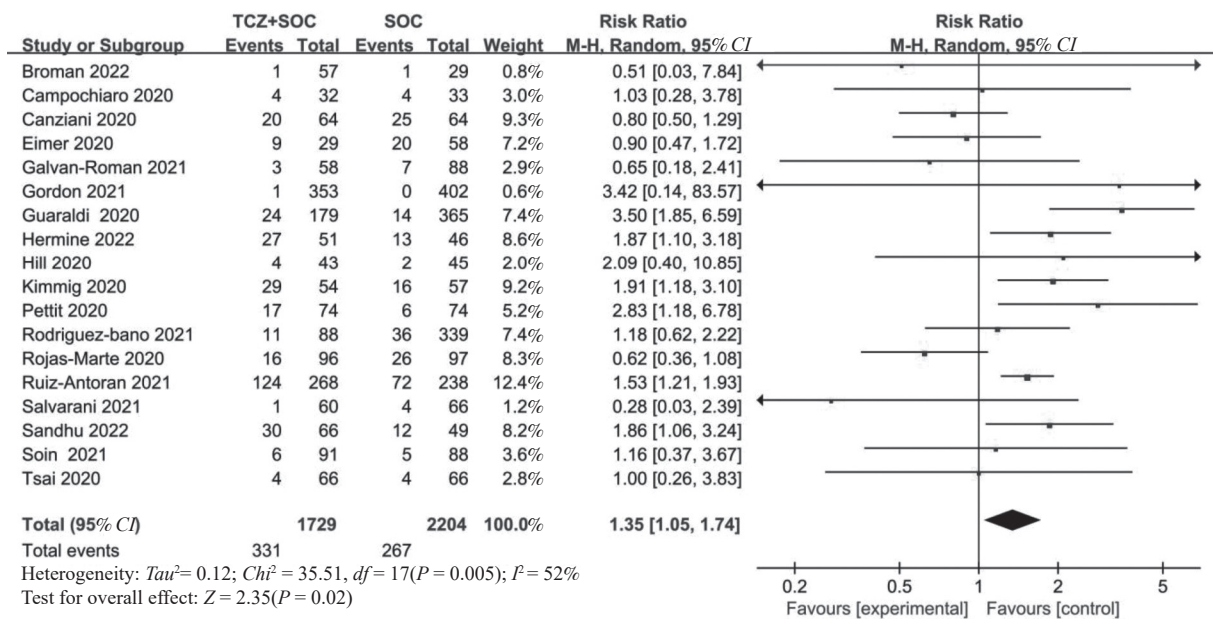


图 4 托珠单抗治疗 COVID-19 继发感染发生率 Meta 分析

Fig. 4 Meta-analysis of the risks of secondary infection of tocilizumab in the treatment of COVID-19

并的 RR 仍为 1.35, 95%CI 为 1.05 ~ 1.74, 与总体合并效应值一致, 表明该研究结论的可靠性。敏感性分析结果, 见图 6。

2.6 发表偏倚评估

大部分研究的散点位于漏斗图的上方, 呈现一定的偏向分布, 这提示可能存在一定的发表偏倚现象。而一些研究的散点位于漏斗图的底部, 这意味着这些研究的质量可能较低, 可能受到小样本效应的影响。继发感染发生率的漏斗图, 见图 7。

3 讨论

IL-6 受体拮抗作为一种免疫调节干预方法, 被认为可以平衡宿主免疫失调并支持皮质类固醇的有益作用, 这对于应对 COVID-19 感染引起的“细胞因子风暴”具有潜在的治疗作用^[23]。作为

一种 IL-6 受体拮抗剂, 托珠单抗在 COVID-19 大流行期间受到了广泛关注。早期的随机对照试验和队列研究都报告了托珠单抗在疗效和安全性方面的明显积极作用。托珠单抗的疗效已经得到确认, 然而, 作为免疫反应中的重要细胞因子, IL-6 可能具有双刃剑的作用。研究表明, IL-6 缺陷的小鼠对于病毒、细菌和真菌病原体的免疫反应较弱^[24]。托珠单抗通过干扰 IL-6 受体信号的传导, 可以减少患者的细胞因子释放风暴, 但同时也可能削弱宿主的抗感染免疫力^[25]。关于长期使用这种免疫抑制剂是否会导致继发感染, 各项研究提供了新的信息, 但这些信息仍然存在异质性^[26], 还需要进一步的研究来探讨。

Meta 分析结果提示, 利用托珠单抗治疗 COVID-19 患者后, 继发感染发生率明显高于对照组。有研究表明, 使用托珠单抗治疗的人发生严重细菌、真菌、皮肤和软组织感染的风险较

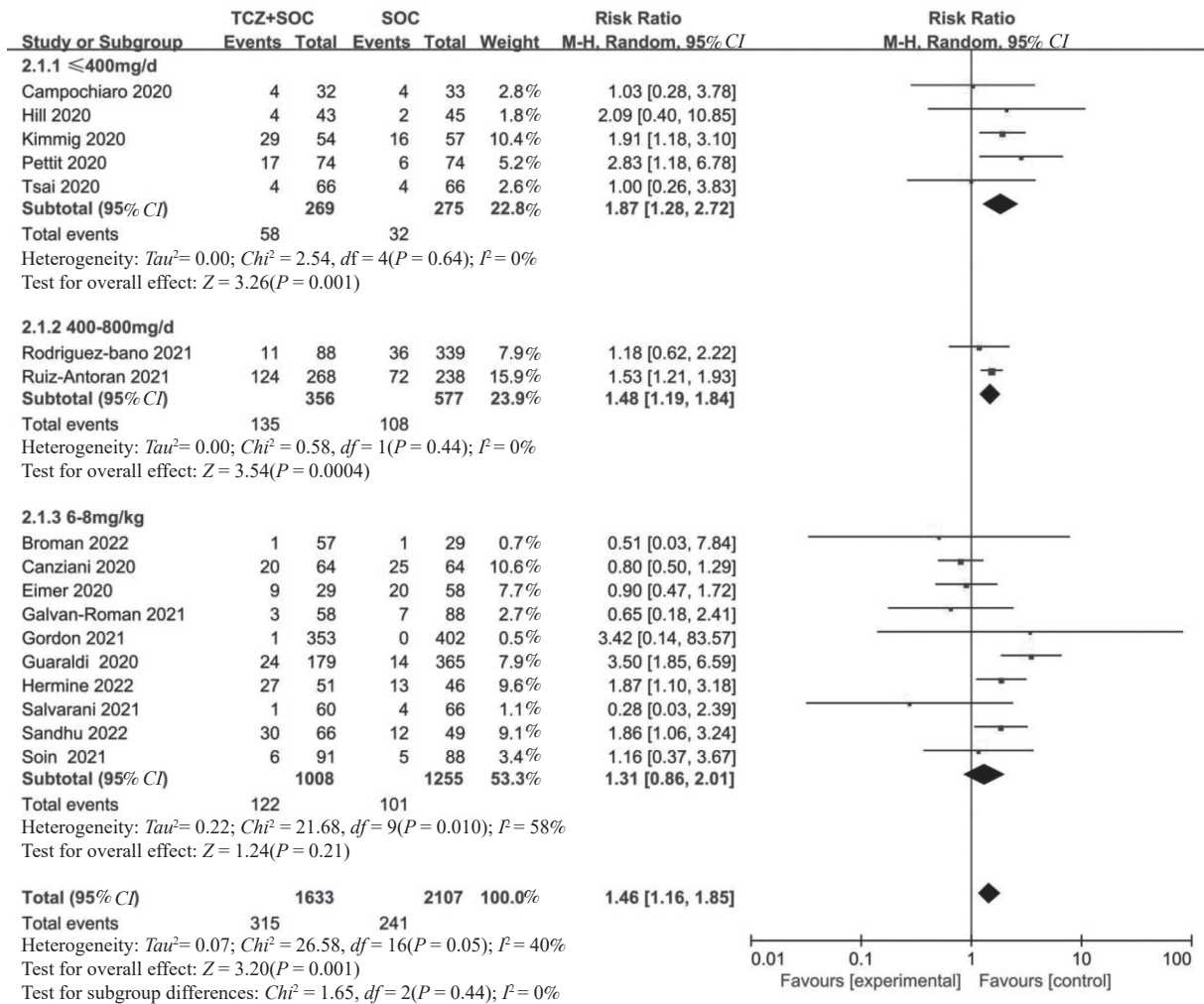


图 5 托珠单抗+标准治疗组与标准治疗组发生继发感染风险各剂量亚组分析

Fig. 5 Analysis of dose subgroups of tocilizumab with standard care group and standard care group for secondary infection risk

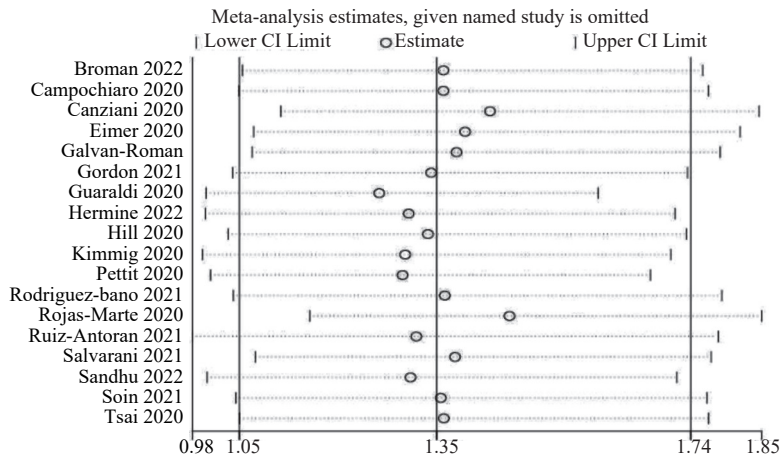


图 6 托珠单抗治疗 COVID-19 致继发感染的敏感性分析结果

Fig. 6 Results of tocilizumab in the treatment of COVID-19 induced secondary infection risk sensitivity analysis

高 [27-30]。这是由于 IL-6 是一种强免疫调节剂，当被托珠单抗等药物阻断时，可致机体免疫功能严重低下。这可能会增加患者感染风险，尤其是在重症监护患者中 [31]。因此，在使用托珠单抗治

疗之前，应权衡治疗的利益和风险；在使用托珠单抗治疗期间和治疗后，如出现感染，应密切监测患者的体温、中性粒细胞减少、乏力等症状。临床医生应增加对托珠单抗可能导致病原体清除

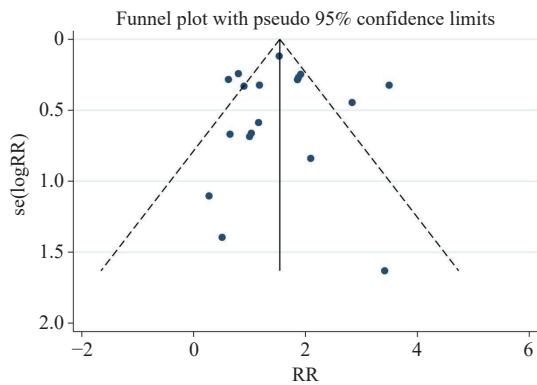


图7 托珠单抗治疗 COVID-19 致继发感染风险的漏斗图
Fig.7 Funnel plot of the risk of secondary infection of tocilizumab in the treatment due to COVID-19

困难和感染发展的潜在副作用的认识,及时与患者及其家人讨论额外的风险与益处。同时,笔者建议在必要时对接受托珠单抗治疗的 COVID-19 患者进行密切监测。

研究存在局限性:(1)大部分研究没有对分配隐藏进行详细描述,这可能会导致选择偏倚;(2)纳入的各项研究对继发感染事件的定义和报告并不一致,同时各项研究对于药物的使用注意事项以及剂量没有统一的标准,这可能会使结果受到主观性的影响;(3)托珠单抗疗效已经得到肯定,然而国内关于其致继发感染风险的高质量随机、对照临床试验证据尚且不足。经过严格的纳排标准筛选之后,国内研究未被纳入其中;(4)在大多数试验中,没有在出院后进行随访,也没有评估出院后的继发感染率。托珠单抗的半衰期约为 10 d,其潜在免疫抑制作用可能会随着时间的推移而持续存在。纳入的研究少,样本量相对较小,可能无法检测到微小的差异,使本研究的推广价值受限,需要更大的样本量来确定治疗组之间的差异。

综上所述,托珠单抗在治疗 COVID-19 患者时,可增加继发感染的风险,这可能会加重患者特别是免疫力较低患者的病情。但由于样本量和选择偏倚的限制与影响,需要设计更为严谨的随机双盲对照试验来验证托珠单抗治疗 COVID-19 患者的继发感染风险的发生,特别是多中心、大样本的随机双盲对照试验。

[参考文献]

[1] Ragab D, Eldin H S, Taimah M, et al. The COVID-19 cytokine storm; what we know so far[J]. *Front Immunol*,

2020, 11: 1446.
[2] Liu B, Lim, Zhou Z, et al. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)?[J]. *J Autoimmun*, 2020, 111: 102452.
[3] Tang Y, Liu J, Zhang D, et al. Cytokine storm in COVID-19: The current evidence and treatment strategies[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1708.
[4] Yang X, Yu Y, Xu J, 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.
[5] Broman N, Feuth T, Vuorinen T, et al. Early administration of tocilizumab in hospitalized COVID-19 patients with elevated inflammatory markers; COVIDSTORM—a prospective, randomized, single-centre, open-label study[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2022, 28(6): 844-851.
[6] Campochiaro C, Della-Torre E, Cavalli G, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: A single-centre retrospective cohort study[J]. *Eur J Intern Med*, 2020, 76: 43-49.
[7] Canziani L M, Trovati S, Brunetta E, et al. Interleukin-6 receptor blocking with intravenous tocilizumab in COVID-19 severe acute respiratory distress syndrome: A retrospective case-control survival analysis of 128 patients[J]. *J Autoimmun*, 2020, 114: 102511.
[8] Eimer J, Vesterbacka J, Svensson A K, et al. Tocilizumab shortens time on mechanical ventilation and length of hospital stay in patients with severe COVID-19: A retrospective cohort study[J]. *J Intern Med*, 2021, 289(3): 434-436.
[9] Galván-Román J M, Rodríguez-García S C, Roy-Vallejo E, et al. IL-6 serum levels predict severity and response to tocilizumab in COVID-19: An observational study[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147(1): 72-80.e8.
[10] Gordon A C, Angus D C, Derde L P G, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(12): 1147-1149.
[11] Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: A retrospective cohort study[J]. *Lancet Rheumatol*, 2020, 2(8): e474-e484.

- [12] Hermine O, Mariette X, Porcher R, et al. Effect of interleukin-6 receptor antagonists in critically ill adult patients with COVID-19 pneumonia: Two randomised controlled trials of the CORIMUNO-19 Collaborative Group[J]. *Eur Respir J*, 2022, 60(2): 2102523.
- [13] Hill J A, Menon M P, Dhanireddy S, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19: Clinical outcomes, inflammatory marker kinetics, and safety[J]. *J Med Virol*, 2021, 93(4): 2270-2280.
- [14] Kimmig L M, Wu D, Gold M, et al. IL-6 inhibition in critically ill COVID-19 patients is associated with increased secondary infections[J]. *Front Med(Lausanne)*, 2020, 7: 583897.
- [15] Pettit N N, Nguyen C T, Mutlu G M, et al. Late onset infectious complications and safety of tocilizumab in the management of COVID-19[J]. *J Med Virol*, 2021, 93(3): 1459-1464.
- [16] Rodríguez-Baño J, Pachón J, Carratalà J, et al. Treatment with tocilizumab or corticosteroids for COVID-19 patients with hyperinflammatory state: A multicentre cohort study (SAM-COVID-19) [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2021, 27(2): 244-252.
- [17] Rojas-Martel G, Khalid M, Mukhtar O, et al. Outcomes in patients with severe COVID-19 disease treated with tocilizumab: A case-controlled study[J]. *QJM*, 2020, 113(8): 546-550.
- [18] Ruiz-Antorán B, Sancho-López A, Torres F, et al. Combination of tocilizumab and steroids to improve mortality in patients with severe COVID-19 infection: A Spanish, multicenter, cohort study[J]. *Infect Dis Ther*, 2021, 10(1): 347-362.
- [19] Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: A randomized clinical trial[J]. *JAMA Intern Med*, 2021, 181(1): 24-31.
- [20] Sandhu G, Piraino S T, Piticar J. Secondary infection risk in patients with severe COVID-19 pneumonia treated with tocilizumab[J]. *Am J Ther*, 2022, 29(3): e275-e278.
- [21] Soin A S, Kumar K, Choudhary N S, et al. Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): An open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(5): 511-521.
- [22] Tsai A, Diawara O, Nahass R G, et al. Impact of tocilizumab administration on mortality in severe COVID-19[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 19131.
- [23] Abidi E, El Nekidy W S, Alefishat E, et al. Tocilizumab and COVID-19: Timing of administration and efficacy[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 825749.
- [24] Kopf M, Baumann H, Freer G, et al. Impaired immune and acute-phase responses in interleukin-6-deficient mice[J]. *Nature*, 1994, 368(6469): 339-342.
- [25] Cai S, Sun W, Li M, et al. A complex COVID-19 case with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab[J]. *Clin Rheumatol*, 2020, 39(9): 2797-2802.
- [26] Lefèvre C, Ploque A, Tran M, et al. Should we interfere with the interleukin-6 receptor during COVID-19: What do we know?[J]. *Rev Mal Respir*, 2023, 40(1): 24-37.
- [27] Narazaki M, Kishimoto T. The two-faced cytokine IL-6 in host defense and diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3528.
- [28] Lang V R, Englbrecht M, Rech J, et al. Risk of infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2012, 51(5): 852-857.
- [29] Pawar A, Desai R J, Solomon D H, et al. Risk of serious infections in tocilizumab versus other biologic drugs in patients with rheumatoid arthritis: A multidatabase cohort study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(4): 456-464.
- [30] Davis J S, Ferreira D, Paige E, et al. Infectious complications of biological and small molecule targeted immunomodulatory therapies[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2020, 33(3): e00035-19.
- [31] Douedi S, Chaudhri M, Miskoff J. Anti-interleukin-6 monoclonal antibody for cytokine storm in COVID-19[J]. *Ann Thorac Med*, 2020, 15(3): 171-173.