

发热伴血小板减少综合征中补体 C5a 参与炎症因子风暴及对预后的判断价值^{*}

王大成 曹科 段剑峰 李孝尧 陈鸣 虞文魁

(南京大学医学院附属鼓楼医院重症医学科, 江苏 南京 210008)

【摘要】 目的 探讨补体 C5a 在发热伴血小板减少综合征(SFTS)的炎症因子风暴和预测疾病严重程度的作用。**方法** 回顾性分析 2017 年~2021 年我院收治的 SFTS 患者,根据 SFTS 病情分级,将其分为轻症组($n=73$)、重症组($n=21$)、危重症组($n=28$)。分析患者的一般临床资料、实验室检查指标进行相关性分析,使用 Pearson 或 Spearman 相关检验对补体 C5a 与实验室检查指标,使用连续动态分析(GEE)来进行分析补体 C5a 的变化,使用受试者工作特征(ROC)曲线下面积评估 C5a 对于疾病严重程度和预后的作用。**结果** 重症组和危重症组的血清补体 C5a 水平明显高于轻症组,SFTS 患者的补体 C5a 水平与 IL-6 呈正相关性($r=0.246, P=0.0024$),与 TNF- α 水平呈正相关($r=0.261, P=0.0017$),与严重评分水平呈正相关($r=0.4757, P<0.001$)。补体 C5a 的动态分析显示轻症组的补体 C5a 水平呈现动态平衡,低于正常水平,而重症组的补体 C5a 水平呈现持续下降的趋势,危重症组患者的补体 C5a 水平持续位于高位。补体 C5a 预测 SFTS 疾病严重程度的 AUC 曲线下面积为 0.9332(95%CI:0.8438~0.9692, $P<0.001$),预测 SFTS 预后的 AUC 曲线面积为 0.8946(95%CI:0.8218~0.9341, $P<0.001$)。**结论** 补体 C5a 参与了 SFTS 患者的炎症因子风暴,可以有效预测 SFTS 患者的疾病严重程度和预后。

【关键词】 发热伴血小板减少综合征;补体系统;炎症因子风暴;预测价值

【中图分类号】 R558 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2022.12.010

The involvement of complement C5a in inflammatory cytokine storm and its prognostic value in severe fever with thrombocytopenia syndrome

WANG Dacheng, CAO Ke, DUAN Jianfeng, LI Xiaoyao, CHEN Ming, YU Wenkui

(Intensive Care Unit, The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China)

【Abstract】 Objective To investigate the role of complement C5a in inflammatory cytokine storm of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) and predict the severity of disease. **Methods** Patients with SFTS admitted from 2017 to 2021 were retrospectively analyzed, and their general clinical data and laboratory test indicators were analyzed. Pearson or Spearman correlation test was used to analyze the changes of complement C5a and laboratory test indicators, and continuous dynamic analysis (GEE) was used to analyze the changes of complement C5a. Area under the Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to assess the effect of C5a on disease severity and prognosis. **Results** The level of complement C5a in the severe and critical groups was significantly higher than that in the general group ($376.2 \pm 66.4, 404.2 \pm 75.3$ vs 220.47 ± 45.34), and there were a positive correlation between the complement C5a level and il-6 in SFTS patients ($r=0.246, P=0.0024$), a positively correlation with TNF- α level ($r=0.261, P=0.0017$), and a positively correlation with severity score ($r=0.4757, P<0.001$). According to the dynamic analysis of complement C5a, the complement C5a level of the normal group showed a dynamic balance, lower than the normal level, while the complement C5a level of the severe group showed a continuous downward trend, and the complement C5a level

基金项目:国家自然科学基金(82002082);2020 年江苏省“双创博士”课题(N0.76523900)

通信作者:虞文魁, E-mail: yudrnj2@163.com

引用本文:王大成,曹科,段剑峰,等.发热伴血小板减少综合征中补体 C5a 参与炎症因子风暴及对预后的判断价值[J].西部医学,2022,34(12):

1772-1776. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2022.12.010

of the critically ill group remained high. The AUC curve area of complement C5a in predicting the severity of SFTS was 0.9332 (95%CI: 0.8438-0.9692, $P<0.001$), and the AUC curve area in predicting the prognosis of SFTS was 0.8946 (95%CI: 0.8218-0.9341, $P<0.001$). **Conclusion** Complement C5a is involved in the inflammatory factor storm of SFTS patients and can effectively predict the disease severity and prognosis of SFTS patients.

【Key words】 Severe fever with thrombocytopenia syndrome; Complement system; Inflammatory cytokine storm; Predictive value

发热伴血小板减少综合征(Severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS)是由新型布尼亚病毒感染导致的新型传染病,2009 年在中国中部地区首次报道^[1],后发病范围不断扩大,从中国中部逐步扩大到全中国、东亚地区、太平洋沿岸^[2-6],年发病人数以 6% 的速度增长,年发病人数已超过 5000 人/年^[7-8],死亡率为 6%~30%,对于 SFTS 的治疗尚无特效的药物及疫苗,多以对症处理为主,被 WHO 列为十大需要重点关注的传染病之一^[9]。已有多项研究证实,炎症因子风暴导致的多器官功能障碍是 SFTS 患者死亡的主要原因^[10-11]。补体系统是固有免疫系统通过介导、放大炎症反应来应对病毒感染^[12]。过敏性休克素 C5a 是补体激活过程中 C5 裂解释放的一种有效的免疫调节剂,可以诱导中性粒细胞和单核细胞产生 IL-6、TNF- α 和 IL-1 等炎症因子,在多种疾病中可以作为衡量病情严重程度的指标。Carvelli 等^[13]在一项研究中发现,COVID-19 患者的 C1q 和 C2 表达上调,血液和骨髓细胞中发现高水平的 C5aR1 表达,循环中的 C5a 水平与炎症因子 IL-6 成正比,在动物实验上,阻断 C5a-C5aR1 轴可以降低。Alosaimi 等^[14]在另外一项关于 COVID-19 的研究中发现,死亡组患者的血清补体 C5a 水平升高,与外周血中的 IL-1 β 、IL-6、IL-8 水平成正比,补体 C5a 水平可以反应疾病的严重程度;孙萍等^[15]在关于脓毒症的动物实验研究中,CLP 小鼠在手术后 24 h 后血清补体 C5a、IL-1a 水平高于正常组和假手术组。因此,我们推测补体 C5a 也可能参与了 SFTS 介导炎症因子风暴。本研究纳入 2017 年~2021 年南京大学医学院附属鼓楼医院收治的 SFTS 患者,探讨补体 C5a 在诱导 SFTS 的炎症因子风暴中的作用,为寻找新的治疗方法提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2017 年~2021 年南京市鼓楼医院收治的 SFTS 患者的一般资料,包括年龄、性别、住院时间、发病至入院时间、临床症状分析。入组标准:①SFTSV RNA 阳性。②住院时间 ≥ 72 h。排除标准:①伴有 HIV、肿瘤等免疫缺陷情况。②病例资料遗失较多。依据袁义美^[16]对于 SFTS 病情的分级,

将 SFTS 患者分为轻症组($n=73$)、重症组($n=21$)、危重症组($n=28$)。

1.2 数据收集 根据制造商的方案,采用基于 LEG-ENDplex 珠的多重分析方法(Biolegend)测定不同患者血清中细胞因子的浓度。收集患者白细胞(WBC)计数、血小板(PLT)计数、淋巴细胞计数(Lym)、中性粒细胞计数(N)、血红蛋白(HB)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、肌酐(Cr)、C 反应蛋白、CKMB、D-二聚体、凝血酶原时间(PT)、活化凝血酶原时间(APTT)、乳酸脱氢酶(LDH)、白介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、补体 C5a 的数量等。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 21.0 软件进行数据分析,符合正态分布的数据用($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布时用 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,根据正态性检验结果选择独立样本 t 检验或 Mann-Whitney U 检验对两组间数据进行比较;计数资料以(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,两个连续变量之间的相关性使用 Pearson 或 Spearman 相关检验,连续动态指标使用连续动态分析(GEE)来进行分析,使用受试者工作特征(ROC)曲线下面积评估预测准确性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SFTS 患者的基线资料比较 本研究共纳入 122 例 SFTS 患者,其中轻症组 73 例,重症组 21 例,危重症组 28 例。重症组与危重症组的发病年龄较轻症组的发病年龄更大($P<0.05$),发病至入院时间较长($P<0.05$);重症组与危重症组的血清 D 二聚体、APTT、ALT、AST、CKMB、LDH、Cr 水平高于轻症组,淋巴细胞计数、ALB 水平低于轻症组($P<0.05$),血小板、白细胞计数、血红蛋白、C 反应蛋白、血钠、血钙水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 SFTS 患者的血清补体 C5a 水平的相关性分析 SFTS 患者的补体 C5a 水平与 D-二聚体、APTT、C 反应蛋白、CKMB、LDH、IL-6、TNF- α 水平呈正相关($r=0.251, 0.273, 0.296, 0.367, 0.354, 0.246, 0.261$, $P<0.05$),与其他指标未见明显相关性,见表 2。

表 1 SFTS 基线资料比较 $[(\bar{x}\pm s), n(\times 10^{-2})]$

Table 1 Comparison of baseline data of SFTS

基线资料	轻症组(n=73)	重症组(n=21)	危重症组(n=28)	P	基线资料	轻症组(n=73)	重症组(n=21)	危重症组(n=28)	P
年龄(岁)	60.45±8.78	66.4±10.47	69.3±12.31	0.0412	AST	155.27±35.40	215.3±43.40	266.40±52.10	0.0062
发病至入院时间(d)	6.43±1.32	8.34±1.45	10.23±1.34	0.0328	ALB	34.97±6.43	31.20±5.46	28.50±5.23	0.0002
死亡人数	0(0.00)	0(0.00)	28(100.00)	<0.0001	LDH	958.67±232.30	1534.00±364.20	1673.80±464.20	0.0002
血小板	75.05±16.43	73.20±15.20	67.30±14.20	0.3439	C 反应蛋白	20.98±4.54	24.30±5.43	25.34±5.18	0.2962
白细胞	2.67±0.67	2.48±0.47	2.21±0.46	0.752	CKMB	26.10±6.30	36.40±7.40	44.30±7.67	<0.0001
中性粒细胞	1.79±0.45	1.63±0.39	1.56±0.40	0.437	Cr	75.59±16.32	147.20±24.30	202.40±33.10	0.0013
淋巴粒细胞	0.63±0.14	0.436±0.12	0.37±0.12	0.0304	C5a	220.47±45.34	376.20±66.40	404.20±75.30	<0.0001
血红蛋白	123.50±35.30	117.3±32.10	114.20±28.90	0.058	IL-6	18.50±4.76	38.20±8.87	62.30±13.45	<0.0001
D-二聚体	2.31±0.53	4.23±0.88	5.38±1.03	<0.0001	TNF-α	8.6±1.89	11.13±3.23	18.34±3.68	<0.0001
APTT	32.40±8.43	45.2±9.78	58.2±12.43	<0.0001	血钠	137.20±9.30	134.20±8.40	133.60±10.20	0.684
ALT	74.70±16.78	125.3±26.40	146.2±32.30	0.0216	血钙	2.13±0.23	2.07±0.17	2.10±0.19	0.615

表 2 补体 C5a 与实验室指标相关性分析

Table 2 Correlation analysis of complement C5a and laboratory index

变量	F	r	P
血小板	2.506	-0.151	0.116
白细胞	0.222	-0.053	0.638
中性粒细胞计数	3.518	-0.164	0.063
淋巴细胞计数	2.927	-0.148	0.0895
D-二聚体	9.886	0.251	0.0021
APTT	10.39	0.273	0.0016
C 反应蛋白	11.63	0.296	0.0009
CKMB	20.37	0.367	<0.0001
LDH	18.06	0.354	<0.0001
白蛋白	2.325	0.148	0.13
IL-6	9.673	0.246	0.0024
TNF-α	11.324	0.261	0.0017

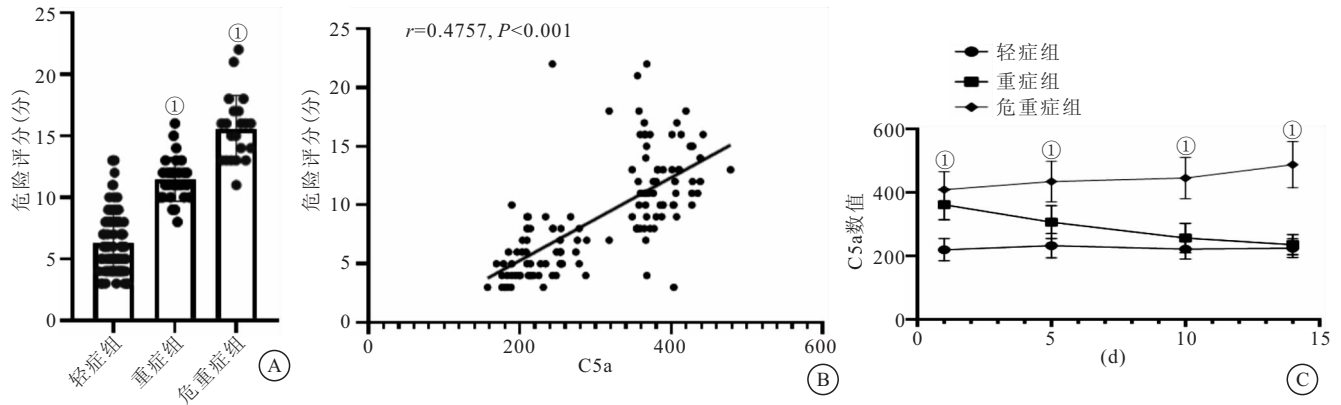


图 1 不同组别的补体 C5a 水平及补体 C5a 水平与严重度评分相关性

Figure 1 Complement C5a level in different groups and the correlation between complement C5a level and severity score

注: A. 不同组别的严重度评分; B. 补体 C5a 与 SFTS 严重度评分的相关性分析; C. 不同组别的补体 C5a 水平的动态变化。与轻症组比较, ① $P<0.05$

2.4 补体 C5a 对于 SFTS 患者疾病严重程度和预后的分析 我们使用 ROC 曲线来评估补体 C5a 作为预测 SFTS 患者严重程度及预后的预测因素。补体 C5a 预测 SFTS 疾病严重程度的 AUC 曲线下面积为 0.9332 (95% CI: 0.8438~0.9692, $P<0.001$), 预测 SFTS 预后的 AUC 曲线面积为 0.8946 (95% CI: 0.8218~0.9341, $P<0.001$), 见图 2。

3 讨论

SFTS 是一种由布尼亚病毒感染导致的新型传染

2.3 住院期间 SFTS 患者血清补体 C5a 水平及动态变化 重症组和危重症组的血清补体 C5a 水平明显的高于轻症组, 见表 1。重症组和危重症组的危险评分明显高于轻症组, 血清补体 C5a 水平与严重评分水平呈相关($r=0.4757, P<0.001$); 补体 C5a 的动态分析显示轻症组的补体 C5a 水平呈现动态平衡, 低于正常水平, 而重症组的补体 C5a 水平呈现持续下降的趋势, 危重症组患者的补体 C5a 水平持续位于高位, 见图 1。

病, 传播速度快, 发病区域范围广, 感染人数多, 造成的经济负担越来越重。炎症因子风暴导致的多器官损伤是导致 SFTS 患者死亡的一个重要原因^[10-11]。补体 C5a 是一种高效的免疫调节剂, 可以调节中性粒细胞和单核细胞产生 IL-6、TNF-α 等多种炎症因子, 具有放大、扩增炎症因子风暴的作用。现有对于 SFTS 的治疗, 多以对症治疗为主, 尚无特效的疫苗和抗病毒药物。本研究通过回顾性分析 2017~2021 年南京鼓楼医院医院收治的 SFTS 患者, 分析其临床表现和

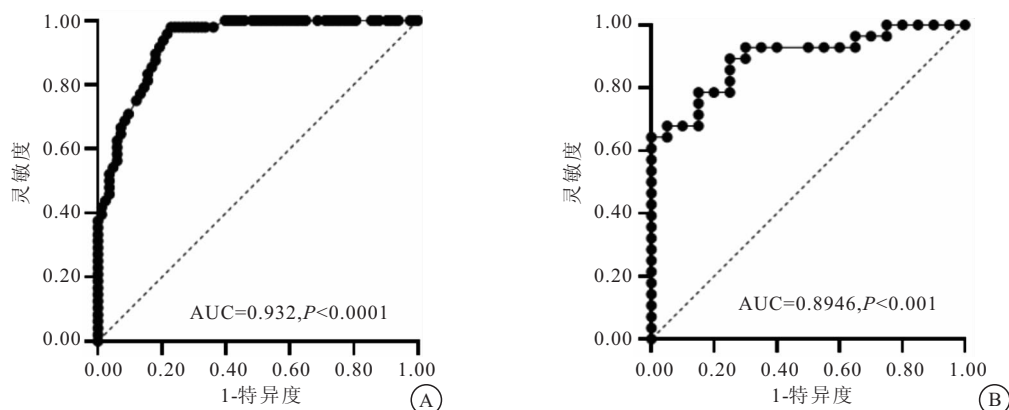


图 2 补体 C5a 对于疾病严重程度和预后的预测价值

Figure 2 The predictive value of complement C5a for disease severity and prognosis

注: A. 补体 C5a 对于疾病严重程度的 ROC 曲线; B. 补体 C5a 对于疾病预后的 ROC 曲线

实验室检查,分析补体 C5a 与相关实验室检查的相关性,使用 ROC 曲线来验证补体 C5a 对于判断疾病严重程度和预后的作用。

本研究发现重症组与危重症组的发病年龄较轻,重症组的发病年龄更大,发病至入院时间较长,重症组与危重症组的血清 D-二聚体、APTT、ALT、AST、CKMB、LDH、BUN 水平高于轻症组;淋巴细胞计数、ALB 水平低于轻症组 ($P < 0.05$),与既往的研究结果类似^[17-20]。

补体系统是先天性免疫系统应对病毒感染的主要免疫系统,具有放大扩增炎症反应的作用。而补体 C5a 是最小的炎症片段,可以诱导中性粒细胞和单核细胞产生 IL-6、TNF- α 和 IL-1 等多种炎症因子,也可以调节肥大细胞、树突状细胞及巨噬细胞分泌趋化因子^[21-22]。本研究中,重症组和危重症组的血清补体 C5a 水平明显高于轻症组,与既往在 COVID-19 的研究结果相一致^[23]。IL-6、TNF- α 水平的高低往往代表着炎症水平的高低,已有多项研究证实 IL-6 水平升高是 SFTS 患者死亡的危险因素^[24-25]。本研究中,重症组与危重症组的 IL-6、TNF- α 水平明显高于轻症组,而在相关性分析上,血清补体 C5a 水平与 IL-6、TNF- α 水平呈正相关 ($r = 0.246, 0.0017, P < 0.05$),提示补体 C5a 参与了 SFTS 的炎症因子风暴,与既往在脓毒症、AECOPD 的研究结果一致^[26-27]。C 反应蛋白是一类可以反应炎症因子水平的指标,在本研究中,危重症组和重症组的 C 反应蛋白水平与轻症组水平无差异,但缺乏持续动态监测的数据,而在相关性分析上,血清补体 C5a 水平与 C 反应蛋白水平呈正相关 ($r = 0.296, P < 0.05$)。在补体 C5a 的动态分析上,轻症组的补体 C5a 水平呈现动态平衡,低于正常水平,而重症组的补体 C5a 水平呈现持续下降的趋势,危重症组

患者的补体 C5a 水平持续位于高位。我们使用 ROC 曲线来判断补体 C5a 对于疾病的严重程度和预后的判断价值,预测 SFTS 疾病严重程度的 AUC 曲线下面积为 0.9332 (95%CI: 0.8438~0.9692, $P < 0.001$),预测 SFTS 预后的 AUC 曲线面积为 0.8946 (95%CI: 0.8218~0.9341, $P < 0.001$)。ROC 曲线显示补体 C5a 水平可以良好的反应疾病的严重程度和预后,与既往关于 COVID-19 和脓毒症的结果一致^[28]。

4 结论

补体 C5a 参与了 SFTS 患者的炎症因子风暴,可以有效预测 SFTS 患者的疾病严重程度和预后。

作者贡献: 本文得到了所有作者的认可。通信作者主要在实验的选题和设计方面做出了重大的贡献;第一作者参与了数据采集、分析、文章撰写等方面,其余作者分别参与了数据采集、数据分析等方面。本稿件的提交不存在任何利益冲突。我想代表我的合著者声明,所描述的工作是原创的研究,以前未发表过,也未考虑在其他地方发表,全部或部分。所有作者都阅读并批准了最终的手稿。

【参考文献】

- [1] YU X J, LIANG M F, ZHANG S Y, *et al.* Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China[J]. N Engl J Med, 2011, 364: 1523-1532.
- [2] HE Z Q, WANG B H, LI Y, *et al.* Severe fever with thrombocytopenia syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiology, clinical signs, routine laboratory diagnosis, risk factors, and outcomes[J]. BMC Infect Dis, 2020, 20: 575.
- [3] MOURYA D T, YADAV P D, BASU A, *et al.* Malsoor virus, a novel bat phlebovirus, is closely related to severe fever with thrombocytopenia syndrome virus and heartland virus[J]. J Virol, 2014, 88: 3605-3609.
- [4] MCMULLAN LAURA K, FOLK SCOTT M, KELLY AU-BREE J, *et al.* A new phlebovirus associated with severe febrile illness in Missouri[J]. N Engl J Med, 2012, 367: 834-841.

- [5] SHARMA D, KAMTHANIA M. A new emerging pandemic of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS)[J]. *Vir-usdisease*, 2021, 32(2):220-227.
- [6] WANG J N, SELLECK P, YU M, *et al.* Novel phlebovirus with zoonotic potential isolated from ticks, Australia[J]. *Emerg Infect Dis*, 2014, 20: 1040-1043.
- [7] LI H, LU Q B, XING B, *et al.* Epidemiological and clinical features of laboratory-diagnosed severe fever with thrombocytopenia syndrome in China, 2011-17: a prospective observational study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18: 1127-1137.
- [8] LIU K, ZHOU H, SUN R X, *et al.* A national assessment of the epidemiology of severe fever with thrombocytopenia syndrome, China[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 9679.
- [9] MEHAND M S, MILLETT P, AL-SHORBAJI F, *et al.* World Health Organization Methodology to Prioritize Emerging Infectious Diseases in Need of Research and Development[J]. *Emerg Infect Dis*, 2018, 24(9):e171427.
- [10] KWON J S, KIM M C, KIM J Y, *et al.* Kinetics of viral load and cytokines in severe fever with thrombocytopenia syndrome [J]. *J Clin Virol*, 2018, 101: 57-62.
- [11] HE Z Q, WANG B H, LI Y, *et al.* Changes in peripheral blood cytokines in patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome[J]. *J Med Virol*, 2021, 93: 4704-4713.
- [12] REIS E S, MASTELLOS D C, HAJISHENGALLIS G, *et al.* New insights into the immune functions of complement[J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19: 503-516.
- [13] CARVELLI J, DEMARIA O, VÉLY F, BATISTA L, *et al.* Association of COVID-19 inflammation with activation of the C5a-C5aR1 axis[J]. *Nature*, 2020, 588: 146-150.
- [14] ALOSAIMI B, MUBARAK A, HAMED M E, *et al.* Complement Anaphylatoxins and Inflammatory Cytokines as Prognostic Markers for COVID-19 Severity and In-Hospital Mortality[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 668725.
- [15] 孙萍, 王东强, 周春雷, 等. 脓毒症大鼠补体及细胞因子的变化[J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29(4):364-367.
- [16] 袁义美, 崔宁, 袁春. 发热伴血小板减少综合征命名、临床分期及分型的建议[J]. *中华传染病杂志*, 2016, 34(1):57-58.
- [17] DENG B C, ZHOU B, ZHANG S J, *et al.* Clinical features and factors associated with severity and fatality among patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome Bunyavirus infection in Northeast China[J]. *PLoS One*, 2013, 8: e80802.
- [18] LIU J W, FU H M, SUN D P, *et al.* Analysis of the laboratory indexes and risk factors in 189 cases of severe fever with thrombocytopenia syndrome[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2020, 99: e18727.
- [19] HE F, ZHENG X X, ZHANG Z R. Clinical features of severe fever with thrombocytopenia syndrome and analysis of risk factors for mortality[J]. *BMC Infect Dis*, 2021, 21: 1253.
- [20] WANG F, WU Y J, JIAO J, *et al.* Risk Factors and Clinical Characteristics of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome[J]. *Int J Gen Med*, 2020, 13: 1661-1667.
- [21] ORT M, DINGEMANSE J, VAN DEN ANKER J, *et al.* Treatment of Rare Inflammatory Kidney Diseases: Drugs Targeting the Terminal Complement Pathway[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 599417.
- [22] MOLLNES T E, HUBER-LANG M. Complement in sepsis-when science meets clinics[J]. *FEBS Lett*, 2020, 594(16):2621-2632.
- [23] CUGNO M, MERONI P L, GUALTIEROTTI R, *et al.* Complement activation and endothelial perturbation parallel COVID-19 severity and activity[J]. *J Autoimmun*, 2021, 116: 102560.
- [24] YOO J R, KIM T J, HEO S T, *et al.* IL-6 and IL-10 Levels, Rather Than Viral Load and Neutralizing Antibody Titers, Determine the Fate of Patients With Severe Fever With Thrombocytopenia Syndrome Virus Infection in South Korea[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 711847.
- [25] HU L F, KONG Q X, YUE C C, *et al.* Early-Warning Immune Predictors for Invasive Pulmonary Aspergillosis in Severe Patients With Severe Fever With Thrombocytopenia Syndrome[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 576640.
- [26] 段珊. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清补体 C5a 水平及其与肺功能、IL-6、CRP 水平相关性研究[J]. *陕西医学杂志*, 2020. DOI:10.3969/j.issn.1000-7377.2020.11.019
- [27] BOSMANN M, WARD P A. Role of C3, C5 and anaphylatoxin receptors in acute lung injury and in sepsis[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 946:147-159.
- [28] CYPRIAN F S, SULEMAN M, ABDELHAFEZ I, *et al.* Complement C5a and Clinical Markers as Predictors of COVID-19 Disease Severity and Mortality in a Multi-Ethnic Population[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 707159.

(收稿日期:2022-05-15;修回日期:2022-10-24;编辑:黎仕娟)