

· 综述 ·

合并肺结核的新型冠状病毒肺炎患者的临床特征及转归分析

滕佩坤 韩秀迪 刘彧展 赵伟业 刘德顺 刘学东

青岛市市立医院呼吸与危重症医学科, 青岛 266011

通信作者: 刘学东, Email: xuedongliu0607@163.com

【摘要】 新型冠状病毒(简称新冠病毒)肺炎(COVID-19)和结核病是两种主要经呼吸道飞沫传播力极强的呼吸道传染病, 发病率高, 均可导致患者免疫力下降, CD4⁺T 细胞降低。COVID-19 可以在结核病诊断之前、同时或之后发生。而肺结核病患者有 COVID-19 流行病学接触史时, 也更容易再合并感染, 目前国内外已相继报道多起结核病院因院感防控措施不力引起 COVID-19 院感事件, 故加强结核病院感防控工作刻不容缓。二者叠加感染会导致预后恶化, 加重患者病情, 给治疗带来更大的困难。另外, 在新冠疫情的背景下, 当胸科医院的肺结核患者出现聚集性发热等症状或病情进展时, 应尽早识别是否合并新冠病毒感染。同时注重识别结核病和 COVID-19 叠加的临床表现、影像学表现等。目前关于 COVID-19 合并肺结核的研究相对匮乏, 且在多方面存在争议, 我国作为结核病高发国, 明确两种传染病的临床特点、转归、治疗等具有重大现实意义。

Clinical characteristics and outcome analysis of COVID-19 patients with pulmonary tuberculosis

Teng Peikun, Han Xiudi, Liu Yuzhan, Zhao Weiye, Liu Deshun, Liu Xuedong

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, China

Corresponding author: Liu Xuedong, Email: xuedongliu0607@163.com

Coronavirus disease (COVID-19) and tuberculosis (TB) are two respiratory infectious diseases with a high incidence of transmission, mainly via respiratory droplets and both can weaken the immune system and lower the number of CD4⁺T cells in patients. COVID-19 can occur before, at the same time or after the diagnosis of TB. Patients with pulmonary TB are more likely to have co-infection when they have a history of epidemiological exposure to COVID-19. At present, many cases of nosocomial infection of COVID-19 caused by ineffective prevention and control measures in tuberculosis hospitals have been reported successively at domestic and overseas. Therefore, it is urgent to strengthen the prevention and control of nosocomial infections in tuberculosis hospitals. The superposition of the two diseases can lead to a worsening prognosis, aggravating the patient's condition and making treatment more difficult. In addition, in the context of the new coronavirus epidemic, early recognition of co-infection with new coronavirus should be made when TB patients in chest hospitals present with symptoms such as aggregated fever or progressive disease. At the same time, we should focus on identifying the clinical and imaging manifestations of TB and COVID-19 co-infection. At present, research on COVID-19 complicated with pulmonary TB is scarce, and there are disputes on many aspects. As a country with a high prevalence of tuberculosis, it is of great practical significance to identify the clinical characteristics, outcomes, and treatment of the two infectious diseases in China.

DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20210610-00416

收稿日期 2022-01-22 本文编辑 吕小东

引用本文: 滕佩坤, 韩秀迪, 刘彧展, 等. 合并肺结核的新型冠状病毒肺炎患者的临床特征及转归分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(4): 85-89. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20210610-00416.



2020 年 3 月 11 日,世界卫生组织(WHO)将新型冠状病毒肺炎(新冠病毒)肺炎(COVID-19)定义为大流行病,成为全球重大突发公共卫生事件。截至目前,WHO 报告了全球有 COVID-19 确诊病例 3 亿多人,包括 550 多万人死亡^[1],已经造成重大的经济和社会负担。

结核病(tuberculosis)是另一种呼吸道传染性疾病,是全球十大死因之一。WHO 最新估算,2020 年全球结核病病死率为 15%,高于 2019 年的 14%。30 个结核病高负担国家中的大多数国家结核病死亡人数都有所增加。因 COVID-19 疫情在全球肆虐,用于结核病预防诊断和治疗费用下降,导致接受治疗的结核病患者数量下降,估计造成 2020 年全球结核病死亡人数约增加 10 万例。我国肺结核疫情十分严峻,是全球第二大结核病高负担国家,仅次于印度^[2]。

肺结核和 COVID-19 症状有一定相似性,须引起关注。研究发现,结核分枝杆菌与新冠病毒(SARS-CoV-2)共同感染同一宿主时,可能会产生协同作用,这两种病原体都对肺组织具有高亲和力^[3]。

因此,迫切需要针对结核病和 COVID-19 混合感染的进一步研究,然而目前相关文献较少见,为此,本文就二者感染的流行病学、临床特点、影像学、转归等进行简要阐述,为今后临床工作提供一定的参考。

一、流行病学

一项荟萃分析结果显示^[4],在 2 765 例 COVID-19 合并结核病的患病率为 0.37%~4.47%,重症 COVID-19 患者的结核病患病率(1.47%, 10/680)高于非重症患者(0.59%, 10/1 703)($OR=2.10$, 95%CI: 0.61~7.18, $P=0.24$, $I^2=36\%$),但差异并无统计学意义。Tadolini 等^[5]发现,在 49 例肺结核合并 COVID-19 患者中,53.0% 的患者既往有肺结核病史,28.5% 的患者先发 COVID-19,18.3% 的患者同时诊断为肺结核和 COVID-19,表明 COVID-19 可以在结核病诊断之前、同时或之后发生。

肺结核和 COVID-19 都是通过人与人之间的呼吸道传播和密切接触传播的,具有很强的传染性。近期印度一项 SEIR 模型预测新德里结核病患病率为 0.55%,53% 的 SARS-CoV-2 感染者出现重症,在采取医疗干预措施的疫情高峰期,可能有 20 880 例 SARS-CoV-2 感染结核病病例,估算有 11 066 例重症患者;而在没有干预措施的情况下,可能有 27 968 例感染 SARS-CoV-2 病例,预计有 14 823 例重症患者^[6]。

二、临床特征

国内《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版)》^[7]指出:COVID-19 以发热、干咳、乏力为主要表现。部分患者以嗅觉、味觉减退或丧失等为首发症状,少数患者伴有鼻塞、流涕、咽痛、肌痛和腹泻等症状。重症患者多在发病 1 周后出现呼吸困难和(或)低氧血症,严重者可快速进展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒症休克、难以纠正的代谢性酸中毒和初凝血功能障碍及多器官功能衰竭等。

肺结核患者临床表现为咳嗽、咳痰,可合并有痰中带血或咯血,并出现全身结核中毒症状,如盗汗、乏力、间断性或持续性午后低热、体重减轻等症状,这些症状往往提示肺结核具有活动性。

COVID-19 和肺结核具有相似的临床表现,如发热、干咳、乏力等。在当前的 COVID-19 大流行期间,患者可能会同时感染 SARS-CoV-2 和结核分枝杆菌,目前仍缺乏特异性。Chen 等^[8]的一项研究中发现两者混合感染患者的呼吸道症状会导致疾病进展快,临床表现更重。这项研究存在一定局限性,如样本量小,缺乏定义结核病存在的临床标准。但也有研究表明^[9],除大多数患者发烧和 1 例患者死亡外,并未观察到其余患者出现明显的疾病进展。

三、实验室检查

对意大利北部地区 Sondrio 省一家医院^[9]的 20 例结核合并 COVID-19 的患者研究发现,以男性居多,有 13 例患者的淋巴细胞减少,仅死亡患者表现出严重的呼吸衰竭,除了 D-二聚体和淋巴细胞计数下降,生化检测无明显异常。一项对 COVID-19 患者的 T 细胞计数和血清细胞因子浓度的回顾性研究^[10]发现,在 522 例 COVID-19 患者中,76% 患者的 T 淋巴细胞数量明显减少。CD4⁺和 CD8⁺细胞计数均严重下降,幸存的 T 细胞表现出严重的耗竭和功能减退,而这种 T 细胞耗竭和功能障碍可诱导活动性结核的发生。

在重症 COVID-19 患者的研究中,严重的细胞因子风暴会引发细胞因子、铁蛋白等升高。感染 SARS-CoV-2 合并心肌损害患者的心肌标志物、脑利钠肽水平升高。有个别报道在 COVID-19 合并肺结核患者的实验室检查中,白细胞减少、淋巴细胞减少,C 反应蛋白、乳酸脱氢酶等升高。但目前,关于 COVID-19 合并肺结核感染对炎症因子、心肌标志物的影响尚不清楚,未来需要大规模试验来研究这一问题。

四、影像学特征

国内《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版)》指出:感染 SARS-CoV-2 患者早期呈现多发小斑片影及间质改变,以肺外带明显。进而发展为双肺多发磨玻璃影、浸润影,严重者可出现肺实变,胸腔积液少见。

活动性肺结核的影像学表现为小叶中心结节、树芽征、边缘模糊结节和大小不等的斑片状实变影,这些征象具有较高诊断价值。而反晕征与结节状簇集征相对少见,主要见于病原学阴性肺结核患者。结节发生钙化、包裹性钙化、空洞内容物钙化、支气管扩张等表现则考虑患者处于稳定期。

据报道^[11],COVID-19 合并肺结核患者的胸部影像学是双侧多发的磨玻璃影,可见支气管充气征,也可表现为“空洞”“树芽征”“铺路石征”“粟粒样”改变。一项全球结核病网络选取来自 8 个国家的 48 例结核病和 COVID-19 患者的研究发现^[5],有 27.1% 患者出现双侧空洞病变,单侧浸润(16/48)明显高于双侧浸润(9/48)。鉴别二者混合感染应与患者初期的影像认真对照,明确是否在原有的影像表现的基础上有新的变化。

五、治疗

最初用于治疗肺结核合并 COVID-19 的药物有羟氯喹、洛匹那韦/利托那韦等^[5, 12]。意大利的一项前瞻性研究表明^[10], 在 20 例结核合并 COVID-19 的患者中, 并未给予抗病毒治疗, 所有患者均接受羟氯喹治疗, 而研究证明, 抗结核药物与羟氯喹之间并不存在药物之间相互作用。研究发现, 羟氯喹^[13]和洛匹那韦/利托那韦^[14]治疗 COVID-19 均未显示任何疗效。一项随机对照临床试验提出^[15], 瑞德西韦治疗并未降低 COVID-19 病死率, 但可使痊愈时间缩短 4 d。

He 等^[11]报告了 3 例 COVID-19 感染的肺结核病例, 所有患者均接受抗病毒治疗, 包括洛匹那韦/利托那韦和阿比多尔, 其中 2 例重症患者同时接受类固醇治疗后出现合并细菌感染和血糖水平异常情况, 提示我们谨慎使用类固醇。但我国第八版新冠肺炎指南明确指出, 对于氧合指标进行性恶化、影像学进展迅速、机体炎症反应过度激活状态的患者, 酌情短期内使用糖皮质激素。WHO 已强烈推荐激素成为重症、危重症新冠肺炎患者的标准治疗^[16]。英国一项名为 RECOVERY 的随机对照临床试验首次证实^[17], 地塞米松使需要有创机械通气的危重 COVID-19 患者病死率降低 2.8%。国际多中心 REMAP-CAP 试验^[18]纳入 403 例重症新冠患者, 经小剂量和大剂量氢化可的松与无氢化可的松治疗比较, 可使达研究终点(患者存活和无器官支持治疗达到 21 d)的患者比例提高 93% 和 80%。

尽管除了糖皮质激素, 抗击新冠肺炎的药物尚未表现出明显的有效性, 但对于肺结核合并 COVID-19 患者的治疗中, 不应停止抗结核药物的使用。未来仍需要大规模临床试验追寻最佳抵抗 SARS-CoV-2 的特效药, 同时应探讨其是否会增加人体对结核分枝杆菌等机会性病原体的易感性。

六、疫苗的现状

卡介苗(BCG)是一种牛分枝杆菌减毒株, 于 1921 年首次用于人类, 现在仍是婴儿和新生儿中使用最广泛的疫苗之一, 其主要用途是预防结核性脑膜炎和播散性结核病。BCG 对呼吸道感染提供非特异性保护的机制已被证实^[19]。首先, 在接种 BCG 后, BCG 抗原和病毒抗原之间有相似的分子结构, 可能导致记忆 B 细胞和 T 细胞群识别 BCG 和再生病原体。其次, BCG 可导致旁观者 B 和 T 细胞的抗原非依赖性激活, 这一机制被称为异种免疫。最后, BCG 可以导致先天免疫细胞的长期激活和重新编程。值得注意的是, 一项对 33 个国家的 15 万名儿童进行了 25 年的研究显示^[20], 接种 BCG 的儿童可降低 40% 的呼吸道感染。同时该疫苗还被证明可降低与 SARS-CoV 结构相同的病毒感染的严重程度^[21]。Miller 等^[22]首次提出了接种 BCG 可能会降低 COVID-19 的病死率。在未广泛接种卡介苗或仅对高危人群接种卡介苗的国家, COVID-19 病死率明显更高^[23]。但也有文章强烈认为^[24], 目前尚无确凿的证据建议将 BCG 推荐用于 COVID-19 的预防, 应考虑疫苗是否会引起局部和全身性并发症。

目前 COVID-19 疫苗被认为是控制此次疫情的最佳干

预措施。完成新冠疫苗全程接种, 在预防重症、降低病死率等方面效果显著。据美国最新报道^[25], 在 137 616 名未接种疫苗的人中有 4 146 人(30.1%)和 344 848 名全程接种疫苗的人中有 3 009 人(8.7%)感染 SARS-CoV-2。未接种的 COVID-19 患者接受急诊治疗(18.5%)或住院治疗(9.0%)的概率是接种疫苗的 COVID-19 感染患者(分别为 8.1% 和 3.9%)的两倍以上。未接种疫苗的患者的病死率(0.43/1 000)也明显高于全程接种疫苗的患者(0.06/1 000)。美国 CDC^[26]建议所有 5 岁以上的人都应接种 COVID-19 疫苗, 以预防并减少 SARS-CoV-2 的传播。相比之下, 若无特殊禁忌证, 我国建议 18 周岁及以上人群都应全程接种。由于疫苗对部分人员的保护效果可能会逐渐减弱, 故我国建议在全程接种疫苗满 6 个月的 18 岁及以上人群中实施加强免疫接种, 可使已经逐步减少的中和抗体快速增长或反弹。

七、临床转归

某些病毒感染, 如麻疹, 会加重肺结核, 这可能是由于细胞免疫功能低下所致。Chen 等^[8]在另一项研究中证实 COVID-19 患者的严重程度与合并活动性和潜伏性结核感染有关。同样近期南非一项关于 COVID-19 死亡危险因素的队列研究^[27]结果显示, 肺结核与 COVID-19 死亡相关。一项 COVID-19 合并其他感染患者病死率影响的 meta 分析^[28], 检索了 20 项研究, 共计 205 702 例患者, 其中 COVID-19 合并结核病患者死亡风险增加约两倍($RR=2.10$, $95\%CI: 1.75\sim 2.51$, $I^2=0$)。Motta 等^[12]的一项研究, 对来自两组(A 组 49 例, B 组 20 例)同时感染结核病和 COVID-19 的患者进行分析发现, 两组患者病死率分别为 11.3% 和 14.3%, 两组共有 11.6% 的患者死于混合感染, 男性居多, 其中有合并症(如高血压、酒精中毒和糖尿病)的老年患者病死率更高。研究还发现 SARS-CoV-2 合并结核分枝杆菌感染加速了病程, 导致死亡。菲律宾一项模型预测发现^[29], COVID-19 合并结核病感染患者的死亡风险比非 COVID-19 合并感染的患者高 2.17 倍, 合并结核病的 COVID-19 患者从发病到死亡时间更短($P=0.0031$); 临床好转概率比未合并结核病感染的 COVID-19 患者低 25%($RR=0.75$, $95\%CI: 0.63\sim 0.91$), 而且转归时间更长($P=0.0046$)。但也有文献报道^[4], 肺结核与 COVID-19 患者的死亡风险增加无关($OR=1.40$, $95\%CI: 0.10\sim 18.93$, $P=0.80$, $I^2=31\%$), 这需要大规模临床试验考究。

Stochino 等^[9]对 19 例肺结核合并 COVID-19 的患者研究发现, 从肺结核诊断到 SARS-CoV-2 检测的中位时间为 30 d (19~69 d), 63% 患者首次核酸检测阳性后 14 d 转为阴性, 最长核酸转阴时间为 42 d。结核病和 COVID-19 可能会影响病情转归, 尤其是在肺结核治疗中断的情况下。目前关于结核病和 COVID-19 患者核酸转阴时间以及新冠抗体转阴时间的研究相对匮乏, 我们期待未来更多研究关注二者混合感染是否会影响患者的病情转归。

八、COVID-19 社交隔离和院感防控

我国报道多起院内感染事件, 2020 年 11 月新英格兰杂

志发表一篇文章指出^[30],我国青岛市的一家结核病医院因胸部计算机断层扫描(CT)室消毒不规范,导致肺结核患者与 COVID-19 共用同一 CT 引发院内交叉感染。同时因院内门禁设置管理不当,肺结核患者的陪护人员出入医院,导致家人感染 SARS-CoV-2。而导致这一聚集性疾病的可能来源是从事港口工作的码头工人,因接触 SARS-CoV-2 感染的海产品而被感染,该文章也首次证实 SARS-CoV-2 可通过“物传人”。近期郑州 COVID-19 疫情局部暴发,同样因医院管制不当导致多人罹患 COVID-19。而国外也报道此例事件,意大利北部地区 Sondrio 省一家医院肺结核患者院内交叉感染 SARS-CoV-2。鉴于国内外多起院感事件发生,我们呼吁医院要加强院感防控工作,陪护人员固定,陪护期间严禁随意出入医院;定期院内行新型冠状病毒核酸检测,重点对疑似病例进行充分的流行病学史调查。

九、总结

目前研究结果表明,COVID-19 与肺结核有许多共同的临床特点,包括临床表现、实验室检查、影像学表现,故在临床思路构建时注重与相关疾病的鉴别诊断。同时,COVID-19 患者的免疫力低下,易引起 CD4⁺T 细胞减低,因此,在明确感染的病原体类型时,应关注是否合并有结核分枝杆菌感染。国内外已相继报道多起肺结核患者院内感染 SARS-CoV-2 病例,我们期盼医院增加院感的防控工作,从而使减轻社会负担。鼓励肺结核患者接种 COVID-19 疫苗,从而构建自身免疫屏障。

十、展望

未来 COVID-19 因与结核病均会导致免疫力低下,是否会增加肺结核的发病率?是否会增加肺结核患者的死亡风险或延迟治愈?混合感染患者最佳的治疗方案是什么?目前还未见关于接种 COVID-19 疫苗后,体内抗体维持时间长短的研究,而且肺结核患者可接种 COVID-19 疫苗的时间仍待研究。接种 BCG 是否能预防 COVID-19 感染,从而降低 COVID-19 的病死率?当前使用的抗击 COVID-19 的药物是否会增加人体对结核分枝杆菌等机会性病原体的易感性,甚至会损坏肉芽肿结构的完整性?未来需要大规模的临床研究来证实假设。针对 COVID-19,进一步科学地寻求结核病院更好的院感防控措施。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] World Health Organization (WHO) (2020) Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation report[EB/OL]. [2022-01-22]. <https://covid19.who.int/>.
- [2] Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021[EB/OL]. [2021-10-14]. Available: Global Tuberculosis Report 2021 (who.int).
- [3] Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing[J]. *Nature*, 2020, 583(7816): 459-468. DOI: 10.1038/s41586-020-2286-9.
- [4] Gao Y, Liu M, Chen Y, et al. Association between tuberculosis and COVID-19 severity and mortality: a rapid systematic review and meta-analysis[J]. *J Med Virol*, 2021, 93(1):194-196. DOI: 10.1002/jmv.26311.
- [5] Tadolini M, Codecasa LR, García-García JM, et al. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases[J]. *Eur Respir J*, 2020, 56(1)DOI: 10.1183/13993003.01398-2020.
- [6] Marimuthu Y, Nagappa B, Sharma N, et al. COVID-19 and tuberculosis: A mathematical model based forecasting in Delhi, India[J]. *Indian J Tuberc*, 2020, 67(2):177-181. DOI: 10.1016/j.ijtb.2020.05.006.
- [7] 国家卫生健康委员会办公厅,国家中医药管理局办公室.关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版)的通知[EB/OL]. [2020-08-19]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202008/0a7bdf12bd4b46e5bd28ca7f9a7f5e5a.shtml>.
- [8] Liu Y, Bi L, Chen Y, et al. Active or latent tuberculosis increases susceptibility to COVID-19 and disease severity [EB/OL]. *MedRxiv*, 2020, Preprint. DOI: 10.1101/2020.03.10.20033795. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.10.20033795v1>.
- [9] Stochino C, Villa S, Zucchi P, et al. Clinical characteristics of COVID-19 and active tuberculosis co-infection in an Italian reference hospital[J]. *Eur Respir J*, 2020, 56(1)DOI: 10.1183/13993003.01708-2020.
- [10] Diao B, Wang C, Tan Y, et al. Reduction and functional exhaustion of t cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:827. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00827.
- [11] He G, Wu J, Shi J, et al. COVID-19 in tuberculosis patients: A report of three cases[J]. *J Med Virol*, 2020, 92(10): 1802-1806. DOI: 10.1002/jmv.25943.
- [12] Motta I, Centis R, D'Ambrosio L, et al. Tuberculosis, COVID-19 and migrants: Preliminary analysis of deaths occurring in 69 patients from two cohorts[J]. *Pulmonology*, 2020, 26(4): 233-240. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2020.05.002.
- [13] Self WH, Semler MW, Leither LM, et al. Effect of hydroxychloroquine on clinical status at 14 days in hospitalized patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2020, 324(21): 2165-2176. DOI: 10.1001/jama.2020.22240.
- [14] RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*, 2020, 396(10259): 1345-1352. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32013-4.
- [15] Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19-final report. *New Engl J Med*, 2020, 383(19): 1813-1826. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764.
- [16] Corticosteroids for COVID-19[EB/OL]. [2020-09-02]. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>.
- [17] Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *New Engl J Med*, 2021, 384(8):693-704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
- [18] Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, et al. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: the REMAP-CAP

- COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2020, 324(13): 1317-1329. DOI: 10.1001/jama.2020.17022.
- [19] Redelman-Sidi G. Could BCG be used to protect against COVID-19? [J]. *Nat Rev Urol*, 2020, 17(6): 316-317. DOI: 10.1038/s41585-020-0325-9.
- [20] de Castro MJ, Pardo-Seco J, Martínón-Torres F. Nonspecific (Heterologous) protection of neonatal BCG vaccination against hospitalization due to respiratory infection and sepsis[J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(11): 1611-1619. DOI: 10.1093/cid/civ144.
- [21] Arts R, Moorlag S, Novakovic B, et al. BCG vaccination protects against experimental viral infection in humans through the induction of cytokines associated with trained immunity[J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 23(1): 89-100.e5. DOI: 10.1016/j.chom.2017.12.010.
- [22] Miller A, Reandelar MJ, Fasciglione K, et al. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study[EB/OL]. *MedRxiv*, 2020. DOI: 10.1101/2020.03.24.20042937. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.24.20042937v2>.
- [23] Miyasaka M. Is BCG vaccination causally related to reduced COVID-19 mortality? [J]. *EMBO Mol Med*, 2020, 12(6): e12661. DOI: 10.15252/emmm.202012661.
- [24] Charoenlap S, Piromsopa K, Charoenlap C. Potential role of *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) vaccination in COVID-19 pandemic mortality: Epidemiological and Immunological aspects[J]. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2020, 38(3): 150-161. DOI: 10.12932/AP-310520-0863.
- [25] Naleway AL, Groom HC, Crawford PM, et al. Incidence of SARS-CoV-2 infection, emergency department visits, and hospitalizations because of COVID-19 among persons aged ≥ 12 years, by COVID-19 vaccination status—Oregon and Washington, July 4–September 25, 2021[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2021, 70(46): 1608-1612. DOI: 10.15585/mmwr.mm7046a4.
- [26] The Advisory Committee on Immunization Practices'Interim Recommendation for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine in Children Aged 5-11 Years — United States, November 2021, CDC; 2021. Accessed November 15, 2021. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7045e1.htm>.
- [27] Western Cape Department of Health in collaboration with the National Institute for Communicable Diseases, South Africa. Risk factors for coronavirus disease 2019 (COVID-19) death in a population cohort study from the Western Cape Province, South Africa[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(7): e2005-e2015. DOI: 10.1093/cid/ciaa1198.
- [28] Sarkar S, Khanna P, Singh AK. Impact of COVID-19 in patients with concurrent co-infections: a systematic review and meta-analyses[J]. *J Med Virol*, 2021, 93(4): 2385-2395. DOI: 10.1002/jmv.26740.
- [29] Sy K, Haw N, Uy J. Previous and active tuberculosis increases risk of death and prolongs recovery in patients with COVID-19[J]. *Infect Dis (Lond)*, 2020, 52(12): 902-907. DOI: 10.1080/23744235.2020.1806353.
- [30] Xing Y, Wong G, Ni W, et al. Rapid response to an outbreak in Qingdao, China[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(23): e129. DOI: 10.1056/NEJMc2032361.