

# 冠状病毒肺炎的细胞因子风暴与治疗研究进展

刘通<sup>1</sup>, 林玮<sup>2</sup>, 张燕丽<sup>1</sup>, 崔琳<sup>1</sup>, 李鹏飞<sup>1</sup>, 张敏<sup>1</sup>

(1. 西藏民族大学, 陕西省咸阳市 712082; 2. 山东第一医科大学基础医学研究所, 山东省济南市 250032)

[关键词] 细胞因子; 冠状病毒肺炎; 细胞因子风暴; 急性呼吸窘迫综合征; 缺氧诱导因子-1

[摘要] 冠状病毒肺炎的主要临床表现为乏力、干咳、发热,少数严重者可引发重症肺炎。细胞因子风暴(CS)是造成重症冠状病毒肺炎患者死亡的重要原因。过度激活的免疫炎症反应引起大量炎性细胞浸润和促炎细胞因子、趋化因子的极度升高,会导致急性肺损伤(ALI)和急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。本文对CS在几种高致病性、传染性冠状病毒感染中的作用和相应治疗策略研究进展进行综述,以期对冠状病毒肺炎的临床治疗提供指导。

[中图分类号] R364.5

[文献标识码] A

## Research progress on cytokine storm and treatment of coronavirus pneumonia

LIU Tong<sup>1</sup>, LIN Wei<sup>2</sup>, ZHANG Yanli<sup>1</sup>, CUI Lin<sup>1</sup>, LI Pengfei<sup>1</sup>, ZHANG Min<sup>1</sup>

(1. Xizang Minzu University, Xianyang, Shaanxi 712082, China; 2. Institute of Basic Medicine, Shandong First Medical University, Jinan, Shandong 250032, China)

[KEY WORDS] cytokines; coronavirus pneumonia; cytokine storm; acute respiratory distress syndrome; hypoxia inducible factor-1

[ABSTRACT] The main clinical manifestations of coronavirus pneumonia are fever, fatigue, dry cough, and a few severe cases may cause severe pneumonia. Cytokine storm(CS) is an important cause of death in patients with severe coronavirus pneumonia. Excessive immune inflammatory reaction, with a large number of inflammatory cell infiltrations and the extreme increase of proinflammatory cytokines and chemokines will lead to acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS). This article reviews the research progress on the role of cytokine storm in several highly pathogenic and infectious coronavirus infections and the corresponding treatment strategies, in order to provide guidance for clinical treatment of coronavirus pneumonia in the future.

自 2019 年 12 月起,全球陆续报告了多例新的冠状病毒感染人的病例,随后国际病毒分类委员会将此新型冠状病毒命名为严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2,SARS-CoV-2)。新冠病毒感染可引发机体过度免疫应答,激发细胞因子风暴(cytokine storm,CS),导致严重的呼吸综合征,甚至致人死亡。2020 年 1 月 24 日,《柳叶刀》发表的新冠病毒感染病例首批临床数据报告显示,新冠肺炎的严重程度与 CS 呈正相关<sup>[1]</sup>,可导致多数人死于多器官功能衰竭。CS 可能是冠状病毒导致呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome,ARDS)的重要作用机制。本文就

冠状病毒肺炎 CS 以及治疗措施进展进行综述,以期对今后的临床治疗提供指导。

## 1 细胞因子及细胞因子风暴

细胞因子是机体产生炎症时不可或缺的一部分。细胞因子由多种免疫细胞产生,包括 T、B 淋巴细胞、巨噬细胞(macrophages)、自然杀伤细胞(natural killer cell,NK)和树突状细胞(dendritic cell,DC)等。当病毒入侵时,受感染机会启动固有免疫反应,此时固有免疫细胞表面的模式识别受体(pattern recognition receptors,PRRs)识别入侵病

[收稿日期] 2020-10-16

[修回日期] 2021-03-04

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81860719);西藏科技厅自然科学基金项目(2021 年);西藏民族大学新冠肺炎疫情应急项目(XZMDYJ04)

[作者简介] 刘通,硕士研究生,研究方向为肿瘤免疫,E-mail 为 luckyltong@163.com。通信作者张敏,博士,教授,硕士研究生导师,研究方向为肿瘤免疫,E-mail 为 zhangmin-wen@163.com。

毒的分子结构,这些分子结构叫做病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns,PAMPs),PAMPs与PRRs的结合触发对入侵病毒的炎症反应,从而激活相关信号通路,以激发产生干扰素(interferon,IFN)和其他细胞因子<sup>[2]</sup>。固有免疫反应中最重要的3种促炎细胞因子是白细胞介素-1(interleukin-1,IL-1)、白细胞介素-6(interleukin-1,IL-6)及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ ,TNF- $\alpha$ ),其主要来自于免疫反应中的巨噬细胞、肥大细胞、上皮细胞及内皮细胞等。细胞因子与主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex,MHC)分子、白细胞分化抗原(cluster of differentiation,CD)、补体、黏附分子、抗体等免疫分子一样,既参与疾病的发生,又与机体免疫调节密不可分。但特定条件下,大量的细胞因子在短时间内迅速增加会引起“细胞因子风暴”,严重危及生命安全。

细胞因子风暴又称炎症风暴或细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome,CRS),是指机体感染病原微生物后,IL-6、IL-1、TNF- $\alpha$ 和IFN等多种促炎细胞因子表达水平在短时间内大量升高导致的一种严重的异常免疫反应,严重损伤自身器官组织。冠状病毒感染人肺泡上皮细胞后,在胞内增殖并激活诱导肺组织免疫细胞如CD4<sup>+</sup>T细胞增加,活化的CD4<sup>+</sup>T细胞进一步分化为辅助性T细胞1(T helper cell 1,Th1)和辅助性T细胞2(T helper cell 2,Th2),其中Th1细胞主要产生IL-2、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\beta$ 、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor,GM-CSF),此为初级细胞因子的释放。GM-CSF进入血液循环后募集和活化更多的CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>炎性单核细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞等其他免疫细胞,进一步分泌更多细胞因子,导致细胞因子水平不断攀升,此为二级细胞因子的释放。这些炎症因子又可活化更多的免疫细胞来释放大量的细胞因子,由此形成正反馈反应<sup>[3]</sup>。细胞因子在短时间内增加,引起ARDS和多器官功能障碍综合征,直至死亡。

## 2 冠状病毒感染引起的细胞因子风暴

### 2.1 冠状病毒的概述

冠状病毒是冠状病毒科正冠状病毒亚科的成员,属于套式病毒目,根据其基因组结构和系统发育关系,一共分为4个属: $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 及 $\delta$ 冠状病毒属。 $\alpha$ 冠状病毒属和 $\beta$ 冠状病毒属只感染哺乳动物。 $\gamma$ 冠状病毒属和 $\delta$ 冠状病毒属可以感染鸟类,但其中

一些也感染哺乳动物<sup>[4]</sup>。当前有7种能感染人的冠状病毒(human coronaviruses,HCoVs):HCoV-229E、HCoV-OC43、严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus,SARS-CoV)、HCoV-NL63、HCoV-HKU1、中东呼吸综合征冠状病毒(middle east respiratory syndromecoronavirus,MERS-CoV)<sup>[5]</sup>以及SARS-CoV-2。SARS-CoV和MERS-CoV这两种高致病性病毒属 $\beta$ 冠状病毒属,可在人类中引起严重的呼吸综合征,而其他4种人类冠状病毒(HCoV-NL63、HCoV-OC43、HCoV-229E和HKU1)虽可以引起婴幼儿和老年人严重感染,但在免疫力较强的宿主中只引发轻微的上呼吸道疾病<sup>[6]</sup>。依据目前的基因序列数据库,人类冠状病毒都起源于动物,包括SARS-CoV、MERS-CoV、HCoV-NL63和HCoV-229E被认为起源于蝙蝠;HCoV-OC43和HKU1可能起源于啮齿动物<sup>[7]</sup>。SARS-CoV-2的起源尚无定论。随着人和动物活动范围的交集逐渐增加,跨物种感染的机会也逐步提升,而且家畜也可能作为中间宿主产生重要影响,使病毒能够从自然宿主传播到人类,所以人类受到冠状病毒的威胁与日俱增。

### 2.2 SARS-CoV与细胞因子风暴

SARS-CoV能感染气管和肺泡上皮细胞(alveolar epithelial cell,AEC),当SARS-CoV感染AEC时会产生大量的趋化因子、CCL3、CCL5、CCL2和CXCL10<sup>[8]</sup>,趋化免疫细胞浸润到炎症部位,介导炎症性损伤。Zhao等<sup>[9]</sup>证实人体内83%的血管紧张素转换酶2(angiotensin converting enzyme 2,ACE2)在肺泡II型上皮细胞(alveolar epithelial cell II,AEC II)上表达,提示这些细胞可作为包括SARS-CoV在内的病毒侵袭的宿主细胞。此外,在表达ACE2的AEC II中检测出多种高水平的病毒复制相关基因,包括病毒复制调控基因、病毒生命周期调控基因、病毒组装基因和病毒基因组复制基因<sup>[9]</sup>,这充分显示出表达ACE2的AEC II能促进HCoVs在肺组织内的复制。然而当SARS-CoV感染DC、单核-巨噬细胞和其他外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell,PBMC)时,并不能在胞内复制产生病毒,但能令其释放大量细胞因子<sup>[10-11]</sup>。SARS-CoV感染DC时,会诱导低水平抗病毒细胞因子白细胞介素-12p40(interleukin-12p40,IL-12p40)、IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ 和IFN- $\gamma$ 的表达,适当上调促炎细胞因子TNF- $\alpha$ 和IL-6的表达,且显著上调炎症性趋化因子CCL2、CCL3、CCL5和CXCL10的表

达<sup>[11]</sup>。同时,巨噬细胞感染 SARS-CoV 时会产生 IFN 和其他促炎细胞因子<sup>[10]</sup>。这些激增的细胞因子和趋化因子便是导致 SARS 患者严重肺损伤的主要原因。重症患者血清促炎细胞因子 IFN- $\gamma$ 、IL-1、IL-6、IL-12、转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )和趋化因子 CCL2、CXCL10、CXCL9、IL-8 水平明显高于非重症患者<sup>[12-14]</sup>,这些细胞因子的过度释放都是造成 CS 的直接原因,然而 SARS 重症患者的抗炎细胞因子 IL-10 水平非常低<sup>[12]</sup>。这些研究表明,当 AEC、DC 和巨噬细胞感染 SARS-CoV 后,导致细胞因子和趋化因子激增,这在 SARS 患者 CS 的发病机制中起重要作用。

### 2.3 MERS-CoV 与细胞因子风暴

MERS-CoV 具有与 SARS-CoV 相似的感染机制,MERS-CoV 感染 AEC 后,可诱导 IFN- $\gamma$  和细胞因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 IL-8 的强烈应答,但此免疫反应产生较迟缓<sup>[15]</sup>。唯独不同的是,MERS-CoV 在感染幼稚和活化的人单核巨噬细胞以及 DC 后,都可以在其胞内进行复制,并且只有在活化的 T 细胞才能进行病毒复制<sup>[16-18]</sup>。MERS-CoV 感染单核细胞系 THP-1 细胞,以及人外周血单核细胞来源的巨噬细胞和 DC 时,可诱导其产生促炎细胞因子和趋化因子,如 CCL-2、CCL-3、CCL-5、IL-2 和 IL-8,并形成正反馈反应<sup>[16-17]</sup>从而导致 CS。但是,一般单核巨噬细胞和 DC 对 IFN- $\alpha/\beta$  的诱导作用并不明显,只有浆细胞样树突状细胞(plasmacytoid dendritic cells, pDC)被 MERS-CoV 感染时会产生大量的 IFN<sup>[19]</sup>。最近的研究表明,在 MERS 患者血清中,细胞因子及趋化因子水平与其外周血中性粒细胞及单核细胞数量成正相关,与轻中度 MERS 患者相比,重度患者血清中细胞因子 IL-6、IL-8、IFN- $\alpha$  和趋化因子 CXCL10 和 CCL5 水平升高<sup>[20-21]</sup>,这同样是 MERS 患者引发 CS 的主要因素。而且,经过对 MERS 患者 CS 高死亡率的研究表明,由于 MERS-CoV 能够在人巨噬细胞和 DC 中复制,导致这两种细胞的促炎细胞因子和趋化因子分泌异常,从而诱导迟发性的炎症细胞因子释放,使得固有免疫反应和抗病毒效应减弱<sup>[15]</sup>。

### 2.4 SARS-CoV-2 与细胞因子风暴

虽然 SARS-CoV-2 能在 AEC II 中复制,但在肺泡巨噬细胞和 DC 中还没有证实类似的情况<sup>[22]</sup>。大部分的证据表明,部分新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)重症患者出现了 SARS 和 MERS 患者中类似的 CS。Huang 等<sup>[1]</sup>报道

了 COVID-19 患者的炎症因子水平,检测 41 例住院患者(包括 13 例重症监护病房患者和 28 例非重症监护病房患者)的细胞因子水平,发现 IL-1 $\beta$ 、IL-1RA、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、GM-CSF、IFN $\gamma$ 、干扰素- $\gamma$  诱导蛋白-10(interferon  $\gamma$  inducible protein-10, IP-10)、粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)、血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)、巨噬细胞炎症蛋白-1 $\alpha$ (macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$ , MIP-1 $\alpha$ )、血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、TNF- $\alpha$  均高于健康成人水平,其中 IL-2、IL-7、IL-10、G-CSF、IP10、MCP-1、MIP1 $\alpha$ 、TNF- $\alpha$  在危重患者血清中显著升高,该研究指出 CS 与 SARS-CoV-2 感染所引发疾病的严重程度有关。有报道证实了患有 COVID-19 的危重患者 IL-6 水平也有升高<sup>[23]</sup>,是 CS 发生的重要因素。然而与 SARS-CoV 感染不同的是,SARS-CoV-2 感染还引发了抑制炎症的 Th2 类细胞因子,如 IL-4 和 IL-10 的分泌增加,但其作用机制尚不明确。SARS-CoV-2 感染中 Th1 和 Th2 型细胞因子产生以及作用机制还需进一步深入研究。

另外,COVID-19 患者免疫状况研究表明,虽然重症 COVID-19 患者外周血淋巴细胞减少,但其仍处于活化状态。有研究分析了 123 例患者外周血淋巴细胞亚群和细胞因子变化量,所有患者淋巴细胞均有减少的情况,轻度组和重度组 CD8<sup>+</sup>T 细胞减少率分别为 28.43% 和 61.9%,NK 细胞减少率分别为 34.31% 和 47.62%,血清中 IL-6 水平显示重症组显著高于非重症组<sup>[24]</sup>。此外,CD4<sup>+</sup>T 细胞和 CD8<sup>+</sup>T 细胞表达的人类白细胞抗原 DR(human leucocyte antigen-DR, HLA-DR)增加,CD4<sup>+</sup>CCR4<sup>+</sup>CCR6<sup>+</sup>辅助性 T 细胞 17(T helper cell 17, Th17)也增加,并且 CD8<sup>+</sup>T 细胞高表达穿孔素和颗粒酶等细胞毒颗粒<sup>[25]</sup>。与其他 COVID-19 患者相同,重症 COVID-19 患者大部分显示极高的 C 反应蛋白、红细胞沉降率及高水平的 IL-6、TNF、IL-1、IL-8、IL-2R 等,并伴随弥漫性血管内凝血、ARDS,主要表现为血栓形成、血小板减少、顽固性坏疽等。Siddiqi 等<sup>[26]</sup>在研究中提出了一个三阶段分类模型,认为 COVID-19 疾病表现出三个严重程度的递增。第一阶段是早期感染阶段,患者症状较轻常只需对症治疗;第二阶段即

病毒性肺炎阶段,伴有咳嗽、缺氧等症状,必要时使用皮质类固醇治疗;第三阶段为全身性炎症综合征,体内细胞因子水平显著升高,通常使用皮质类固醇与细胞因子抑制剂来减少全身炎症反应。只有 COVID-19 的少部分患者会过渡到疾病的第三阶段,也就是最严重的阶段,病情预后很差。因此,如何抑制 CS,何时开始抗炎治疗是降低 COVID-19 病死率的关键。

## 2.5 冠状病毒产生细胞因子风暴的临床免疫特征比较

综上所述,虽然不同类型冠状病毒肺炎所产生的 CS 临床特点区别不明显,但是患者的免疫细胞分布以及细胞因子的表达存在明显差异(表 1)。这可能和不同类型冠状病毒的感染机制以及引发免疫状态改变不同有关。监测不同类型冠状病毒感染导致的不同的细胞因子表达为精准个性化治疗冠状病毒提供思路。

表 1 不同类型冠状病毒产生细胞因子风暴的临床特点以及免疫细胞和细胞分子表达的差异比较

冠状病毒肺炎	细胞因子风暴的临床特点	患者的免疫细胞分布	细胞因子的表达
SARS	通常在经历呼吸道感染等症状后出现低氧血症和肺炎,严重者发展为 ARDS <sup>[27]</sup>	机体中大量单核巨噬细胞和中性粒细胞的聚集导致 Th1 细胞升高 <sup>[14]</sup>	SARS-CoV 诱导的 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ 和 IP-10 明显高于 MERS-CoV <sup>[15]</sup> ,但细胞因子 IL-10 则低表达 <sup>[12]</sup>
MERS	造成最常见的临床症状包括呼吸急促和呼吸困难,这些症状可迅速发展为肺炎 <sup>[28]</sup> ;MERS-CoV 引起的细胞因子风暴也会引起胃肠道症状,如腹痛、呕吐和腹泻;大多数呼吸困难的 MERS 患者进展为严重肺炎	CD4 <sup>+</sup> T 细胞、Th1 和 Th2 均下调 <sup>[29]</sup>	患者机体中 IL-1 中、IL-6 和 IL-8 高于 SARS 患者 <sup>[15]</sup>
COVID-19	许多正常细胞被攻击,肺换气功能被剧烈破坏,造成透明膜和肺水肿等病理特征,结果导致呼吸功能障碍甚至引发 ARDS <sup>[30]</sup> ;可造成除腹痛、腹泻、肾功能不全等症状,还可导致多器官衰竭	患者 T 细胞数量减少,并向 CD4 <sup>+</sup> T 细胞和调节性 T 细胞(Treg)转变;Th17 和滤泡辅助 T 细胞(Th)升高,未观察到 Th1 型细胞免疫应答反应 <sup>[31]</sup>	与 SARS-CoV 感染不同,SARS-CoV-2 感染还引发抑制炎症的 Th2 细胞因子,例如 IL-4 和 IL-10 分泌的增加 <sup>[1]</sup>

## 2.6 不同病毒感染引起细胞因子风暴的差异

CS 在不同病毒感染性疾病中释放的细胞因子种类有很大区别。肆虐非洲的埃博拉病毒(Ebola virus),导致其高死亡率的主要原因之一是异常的固有免疫反应所引发的 CS,产生极高的细胞因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、IL-15 和 IL-16;趋化因子和 MIP-1 $\alpha$ 、MIP-1b、MCP-1、巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colonystimulating factor, M-CSF)、巨噬细胞游走抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)、IP-10 等<sup>[32]</sup>。此外,Wauquier 等<sup>[32]</sup>还在死亡病例中发现 T 淋巴细胞产生的细胞因子 IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-9、IL-13 的水平极低,外周血细胞中 CD4<sup>+</sup>T 细胞和 CD8<sup>+</sup>T 细胞显著下降,T 细胞表面 CD95 表达升高。在流感病毒感染的患者中,不同病毒引起的 CS 所产生的细胞因子类型不同。文献<sup>[33]</sup>研究发现,当机体被 H1N1 型流感病毒入侵时,大多出现以分泌 Th1 和 Th17 型细胞因子为主的固有免疫反应,例如 IL-8、IL-9、IL-17、IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-15、IL-12p70 等细胞因子均分泌较高,其中 IL-

15、IL-12p70、IL-6 是病情发展至危重的显著标志。De Jong 等<sup>[34]</sup>比较了 18 名 H5N1 型流感患者的外周血免疫细胞及细胞因子变化,发现 T 淋巴细胞数较低且 CD4<sup>+</sup>T 细胞与 CD8<sup>+</sup>T 细胞的比率倒置,细胞因子中 MCP-1、IL-8、IL-6 和 IL-10 水平升高。不同病毒感染引起细胞因子风暴的差异如表 2 所示。

表 2 不同病毒感染引起细胞因子风暴的差异

引发病毒	细胞因子
Ebolavirus	IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、IL-15、IL-16、MIP-1 $\alpha$ 、MIP-1 $\beta$ 、MCP-1、M-CSF、MIF、IP-10 <sup>[32]</sup>
H1N1	IL-8、IL-9、IL-17、IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-15、IL-12p70 <sup>[33]</sup>
H5N1	MCP-1、IL-8、IL-6、IL-10 <sup>[34]</sup>
SARS	IFN- $\gamma$ 、IL-1、IL-6、IL-8、IL-12、TGF- $\beta$ 、CCL2、CXCL10、CXCL9 <sup>[12-14]</sup>
MERS	IFN、IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6、IL-8、CCL-2、CCL-3、CCL-5 <sup>[15-17]</sup>
COVID-19	IL-2、IL-7、IL-10、G-CSF、IP10、MCP-1、MIP1 $\alpha$ 、TNF- $\alpha$ <sup>[1]</sup>

### 3 新型冠状病毒肺炎治疗措施

COVID-19 是一种病毒感染性疾病,主要表现为发热和肺炎,由于 CS 发生于危重病人,可导致 ARDS 和多器官损害,甚至死亡,抗病毒和抑制过度炎症反应是治疗重症患者的主要措施。

#### 3.1 中药

已有研究显示,中药在抑制 CS 方面效果显著。据报道,用于治疗呼吸道感染性疾病的中药制品可能对 COVID-19 的治疗有帮助<sup>[35]</sup>,其中,莲花清瘟胶囊对流感病毒具有单独的抗病毒作用,可与西药协同抗病毒<sup>[36]</sup>。根据《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)》中医方案部分,本病属于中医“疫”病范畴,莲花清瘟胶囊颗粒、金花清感颗粒、疏风解毒胶囊颗粒等中药可治疗新冠肺炎引起的乏力、发热等症状。

#### 3.2 皮质类固醇

值得注意的是,虽然在治疗时使用皮质类固醇对抑制机体过度失调的系统性炎症反应表现出优越的药理效果<sup>[37]</sup>,但是此方法仍然存在争议。2020 年 1 月 28 日世界卫生组织发布的关于严重急性呼吸道感染临床管理的临时指南强调,除非有其他原因,否则不推荐常规使用全身皮质类固醇,而且并没有数据显示 SARS 或 MERS 患者能从皮质类固醇的治疗中受益,这可能是由于皮质类固醇抑制肺部炎症的同时也抑制了正常的免疫反应和病原体的清除<sup>[38]</sup>。

#### 3.3 IL-6 抗体

在细胞水平上,Zhou 等<sup>[3]</sup>的结果表明,SARS-CoV-2 感染后,CD4<sup>+</sup>T 细胞迅速活化,产生 GM-CSF 等炎性细胞因子,从而诱导活化 CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>单核细胞,且表达高水平的 IL-6。因此,阻断 GM-CSF 或 IL-6 受体可能会降低 SARS-CoV-2 引起的免疫病理反应。托珠单抗是一种人源化的 IL-6 单克隆抗体,能够与 IL-6 特异性结合产生多种生物活性,可用于治疗类风湿性关节炎<sup>[39]</sup>。目前,研究人员正在开展托珠单抗对新冠肺炎患者疗效和不良反应的临床实验。

#### 3.4 血浆

恢复期血浆疗法称为被动免疫疗法,注射康复者的恢复期血浆可作为重症和危重症患者的一种治疗方法<sup>[40]</sup>,COVID-19 幸存者血浆中针对病毒的中和抗体可以立即发挥作用。《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)》提出应用康复者血浆治疗“适用于病情进展较快、重型和危重型患

者”,《新冠肺炎康复者恢复期血浆临床治疗方案(试行第二版)》进一步指导对康复者血浆的用法用量治疗。

#### 3.5 缺氧诱导因子-1

缺氧诱导因子-1(HIF-1)作为调节血管紧张素转换酶 1(ACE1)表达的转录因子在冠状病毒感染和治疗中可能发挥积极作用。HIF-1 是近几年在肿瘤免疫逃逸方面的热点话题,它是普遍表达在人体或哺乳动物缺氧条件下的一种转录因子。HIF-1 是由  $\alpha$  亚基和  $\beta$  亚基组成的异源二聚体,HIF-1 $\alpha$  代表 HIF-1 的活性,经研究表明 HIF-1 $\alpha$  可通过抑制中性粒细胞凋亡调控肺组织急性炎症反应<sup>[41]</sup>。当体内发生炎症风暴时,会导致单器官或多器官系统炎症反应的过度表达,其中最严重的并发症之一就是呼吸衰竭引起的低氧血症。SARS-CoV-2 利用 ACE2 作为受体结合并感染细胞,这种受体广泛存在于肺、肾、心脏和动脉等组织细胞中<sup>[42]</sup>,且在生理条件下,ACE1 与其具有同源性的 ACE2 存在着动态平衡的关系。在 COVID-19 患者体内所造成的低氧血症条件下,ACE1 被 HIF-1 上调表达,而 ACE2 的表达则明显降低<sup>[43]</sup>。由于 ACE2 表达水平与新冠肺炎感染程度成正相关<sup>[44]</sup>,ACE2 的上调才是导致 COVID-19 临床预后恶化的主要原因。在高海拔地区(海拔 2 500 m 以上)COVID-19 患者不容易发生严重的不良反应,这是由于对低氧环境的生理适应性决定的,包括由高原环境引起的病毒半衰期的缩减,以及作为肺上皮细胞病毒的主要结合靶点 ACE2 的表达抑制<sup>[45]</sup>。对 HIF-1 进一步研究可能作为 COVID-19 治疗的新突破口。

### 4 结语与展望

冠状病毒感染是一种主要表现为发热和肺炎的病毒性传染病,抗病毒和抑制过度炎症反应是治疗重症患者的主要措施。由于 CS 发生于危重病人,可导致 ARDS 和多器官损害,甚至死亡。中药的早期干预应引起足够的重视,根据《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)》内容,中药应该与西药联合运用,共同达到提高治愈率的效果。此外,在正确的窗口时间进行抗炎治疗是至关重要的,应根据患者的个体化进行量身定制,检测细胞因子并尽快从中寻找出相关标志物,应用细胞因子受体相关抗体,将会降低 CS 带来的损害。而且,对 HIF-1 与 ACE2 的关系进行更深入的研究,也将是一种治疗 COVID-19 的新思路。

## [参考文献]

- [1] HUANG C, WANG Y, LI X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet*, 2020, 395(1223): 497-506.
- [2] THOMPSON M R, KAMINSKI J J, KURT-JONES E A. Pattern recognition receptors and the innate immune response to viral infection[J]. *Viruses*, 2011, 3(6): 920-940.
- [3] ZHOU Y G, FU B Q, ZHENG X H, et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients[J]. *National Science Review*, 2020, 7(6): 998-1002.
- [4] WOO P C, LAU S K, LAM C S, et al. Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus[J]. *J Virol*, 2012, 86(7): 3995-4008.
- [5] YIN Y, WUNDERINK R G. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia[J]. *Respirology*, 2018, 23(2): 130-137.
- [6] SHUO S, WONG G, SHI W F, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses[J]. *Trends Microbiol*, 2016, 24(6): 490-502.
- [7] FORNI D, CAGLIANI R, CLERICI M, et al. Molecular evolution of human coronavirus genomes[J]. *Trends Microbiol*, 2017, 25(1): 35-48.
- [8] YEN Y T, LIAO F, HSIAO C H, et al. Modeling the early events of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in vitro[J]. *J Virol*, 2006, 80(6): 2684-2693.
- [9] ZHAO Y, ZHAO Z X, WANG Y J, et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 202(5): 756-759.
- [10] CHEUNG C Y, POON L L, NG I H, et al. Cytokine responses in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected macrophages in vitro: possible relevance to pathogenesis[J]. *J Virol*, 2005, 79(12): 7819-7826.
- [11] LAW H K, CHEUNG C Y, NG H Y, et al. Chemokine up-regulation in SARS-coronavirus-infected, monocyte-derived human dendritic cells[J]. *Blood*, 2005, 106(7): 2366-2374.
- [12] JY C, HSUEH P R, CHENG W C, et al. Temporal changes in cytokine/chemokine profiles and pulmonary involvement in severe acute respiratory syndrome[J]. *Respirology*, 2006, 11(6): 715-722.
- [13] WANG C H, LIU C Y, WAN Y L, et al. Persistence of lung inflammation and lung cytokines with high-resolution CT abnormalities during recovery from SARS[J]. *Respir Res*, 2005, 6(1): 42-53.
- [14] WONG C K, LAM C W, WU A K, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome[J]. *Clin Exp Immunol*, 2004, 136(1): 95-103.
- [15] LAU S K, LAU C C, CHAN K H, et al. Delayed induction of proinflammatory cytokines and suppression of innate antiviral response by the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: implications for pathogenesis and treatment[J]. *J Gen Virol*, 2013, 94(Pt 12): 2679-2690.
- [16] ZHOU J, CHU H, LI C, et al. Active replication of Middle East respiratory syndrome coronavirus and aberrant induction of inflammatory cytokines and chemokines in human macrophages: implications for pathogenesis[J]. *J Infect Dis*, 2014, 209(9): 1331-1342.
- [17] TYNELL J, WESTENIUS V, RÖNKKÖ E, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus shows poor replication but significant induction of antiviral responses in human monocyte-derived macrophages and dendritic cells[J]. *J Gen Virol*, 2016, 97(2): 344-355.
- [18] CHU H, ZHOU J, WONG B H, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus efficiently infects human primary T lymphocytes and activates the extrinsic and intrinsic apoptosis pathways[J]. *J Infect Dis*, 2016, 213(6): 904-914.
- [19] SCHEUPLEIN V A, SEIFRIED J, MALCZYK A H, et al. High secretion of interferons by human plasmacytoid dendritic cells upon recognition of Middle East respiratory syndrome coronavirus[J]. *J Virol*, 2015, 89(7): 3859-3869.
- [20] KIM E S, CHOE P G, PARK W B, et al. Clinical progression and cytokine profiles of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection[J]. *J Korean Med Sci*, 2016, 31(11): 1717-1725.
- [21] CHAN-KI M, CHEON S, NA-YOUNG H, et al. Comparative and kinetic analysis of viral shedding and immunological responses in MERS patients representing a broad spectrum of disease severity[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 25359-25370.
- [22] ABASSI Z, KNANEY Y, KARRAM T, et al. The lung macrophage in SARS-CoV-2 infection: a friend or a foe? [J]. *Front Immunol*, 2020, 11(11): 1312-1316.
- [23] RUAN Q, YANG K, WANG W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China[J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(5): 846-848.
- [24] WAN S X, YI Q J, FAN S B, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP)[J]. *Med Rxiv*, 2020. DOI: 10.1101/2020.02.10.20021832.
- [25] XU Z, LEI S, WANG Y J, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(4): 420-422.
- [26] SIDDIQI H K, MEHRA M R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2020, 39(5): 405-407.
- [27] VAN DEN BRAND J M, HAAGMANS B L, VAN RIEL D, et al. The pathology and pathogenesis of experimental severe acute respiratory syndrome and influenza in animal models [J]. *J Comp Pathol*, 2014, 151(1): 83-112.
- [28] ARABI Y M, ARIFI A A, BALKHY H H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection[J]. *Ann Intern Med*, 2014, 160(6): 389-397.
- [29] ALOSAIMI B A. MERS-CoV infection is associated with downregulation of genes encoding Th1 and Th2 cytokines/chemokines and elevated inflammatory innate immune response in the lower respiratory tract[J]. *FASEB J*, 2020, 34(S1): 1.
- [30] 张艳丽, 蒋澄宇. 细胞因子风暴: 急性呼吸窘迫综合征中的主宰生命之手[J]. *生命科学*, 2015, 27(5): 554-557.
- [31] SCHULTHEIß C, PASCHOLD L, SIMNICA D, et al. Next generation sequencing of T and B cell receptor repertoires from COVID-19 patients showed signatures associated with severity of disease[J]. *Immunity*, 2020, 53(2): 442-455.

- [32] WAUQUIER N, BECQUART P, PADILLA C, et al. Human fatal Zaire Ebola virus infection is associated with an aberrant innate immunity and with massive lymphocyte apoptosis[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2010, 4(10): e837-e846.
- [33] BERMEJO-MARTIN J F, ORTIZ DE LEJARAZU R, PUMAROLA T, et al. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza[J]. *Crit Care*, 2009, 13(6): R201-R211.
- [34] DE JONG M D, SIMMONS C P, THANH T T, et al. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia[J]. *Nat Med*, 2006, 12(10): 1203-1207.
- [35] REN J L, ZHANG A H, WANG X J. Traditional Chinese medicine for COVID-19 treatment[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 155: 104743-104744.
- [36] DING Y, ZENG L, LI R, et al. The Chinese prescription lianhua-qingwen capsule exerts anti-influenza activity through the inhibition of viral propagation and impacts immune function[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1): 130-140.
- [37] MARTINEZ M. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64(5): e00320-e00399.
- [38] RUSSELL C D, JONATHAN E M, BAILLIE J K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury [J]. *Lancet*, 2020, 395(1223): 473-475.
- [39] HASHIZUME M, TAN S L, TAKANO J, et al. Tocilizumab, a humanized anti-IL-6R antibody, as an emerging therapeutic option for rheumatoid arthritis: molecular and cellular mechanistic insights [J]. *Int Rev Immunol*, 2015, 34(3): 265-279.
- [40] ZHANG L, LIU Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: a systematic review[J]. *J Med Virol*, 2020, 92(5): 479-490.
- [41] 张科东, 周凤, 付红艳, 等. 缺氧诱导因子 1 $\alpha$  对肺组织急性炎症的调控作用研究[J]. *国际呼吸杂志*, 2020, 40(3): 183-188.
- [42] LU R J, ZHAO X, LI J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding[J]. *Lancet*, 2020, 395(1224): 565-574.
- [43] ZHANG R F, WU Y L, ZHAO M, et al. Role of HIF-1 $\alpha$  in the regulation ACE and ACE2 expression in hypoxic human pulmonary artery smooth muscle cells[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2009, 297(4): L631-L640.
- [44] ROTHAN H A, BYRAREDDY S N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak[J]. *J Autoimmun*, 2020, 109: 102433-102436.
- [45] ARIAS-REYES C, ZUBIETA-DEURIOSTE N, POMA-MACHICAO L, et al. Does the pathogenesis of SARS-CoV-2 virus decrease at high-altitude? [J]. *Respir Physiol Neuro Biol*, 2020, 277: 103443-103446.

(此文编辑 朱雯霞)

(上接第 350 页)

#### [参考文献]

- [1] WAN Y M, Li, YU Y H, et al. Telbivudine versus lamivudine and entecavir for treatment-naïve decompensated hepatitis B virus-related cirrhosis[J]. *Clin Exp Med*, 2017, 17(2): 233-241.
- [2] 徐小元, 丁惠国, 李文刚, 等. 肝硬化诊治指南[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(11): 2408-2425.
- [3] THIELE M, BOGS C, ALLEGRETTI G, et al. 2-dimensional shear wave elastography rather than HVPG significantly improves MELD-Na to predict survival in decompensated cirrhosis patients[J]. *Hepatology*, 2016, 64(S1): 704.
- [4] LEE M, LEE J H, OH S, et al. CLIF-SOFA scoring system accurately predicts short-term mortality in acutely decompensated patients with alcoholic cirrhosis: a retrospective analysis [J]. *Liver Int*, 2015, 35(1): 46-57.
- [5] SHI Y, SHU Z, SUN W, et al. Risk stratification of decompensated cirrhosis patients by chronic liver failure consortium scores: classification and regression tree analysis[J]. *Hepatol Res*, 2017, 47(4): 328-337.
- [6] CAO Z, LIU Y, WANG S, et al. The impact of HBV flare on the outcome of HBV-related decompensated cirrhosis patients with bacterial infection[J]. *Liver Int*, 2019, 39(10): 1943-1953.
- [7] CHISHINA H, HAGIWARA S, NISHIDA N, et al. Clinical factors predicting the effect of tolvaptan for refractory ascites in patients with decompensated liver cirrhosis[J]. *Dig Dis*, 2016, 34(6): 659-664.
- [8] WEI L, KAO J H. Benefits of long-term therapy with nucleoside analogues in treatment-naïve patients with chronic hepatitis B[J]. *Curr Med Res Opin*, 2017, 33(3): 495-504.
- [9] RODRIGUES S G, BRABANDT B, STIRNIMANN G, et al. Adipopenia correlates with higher portal pressure in patients with cirrhosis[J]. *Liver Int*, 2019, 39(9): 1672-1681.
- [10] VIRABHAK S, YASUI K, YAMAZAKI K, et al. Cost-effectiveness of direct-acting antiviral regimen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in treatment-naïve and treatment-experienced patients infected with chronic hepatitis C virus genotype 1b in Japan[J]. *J Med Econ*, 2016, 19(12): 1144-1156.
- [11] 王畅, 牛俊奇. 速尿是利福昔明治疗失代偿期肝硬化患者疗效恶化的因素[J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(11): 2608.
- [12] 李郑红, 董育玮, 陆伦根. 肝肾综合征发生的危险因素、诊断和最新分型[J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(11): 2411-2414.
- [13] 胡晨波. 成人肝硬化伴第二性征发育异常 1 例报告[J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(9): 2063-2064.
- [14] 韩焕钦, 欧进军, 冯冰, 等. 尿液 IGFBP7 及 TIMP-2 在失代偿期乙型肝炎肝硬化急性肾损伤中的应用价值[J]. *中华肝脏病杂志*, 2020, 28(9): 760-765.
- [15] 康玮玮, 段丽萍, 徐曼曼, 等. 慢加急性肝衰竭与失代偿性肝硬化患者合并急性肾损伤的临床特点比较[J]. *中华肝脏病杂志*, 2020, 28(5): 391-396.

(此文编辑 朱雯霞)