新型冠状病毒肺炎(COVID-19)并发细胞因子风暴的临床特征、机制与对策

袁诗如, 程涛*

中国医学科学院血液病医院(血液学研究所), 实验血液学国家重点实验室, 天津 300020

* 联系人, E-mail: chengtao@ihcams.ac.cn

收稿日期: 2020-03-19; 接受日期: 2020-05-15; 网络版发表日期: 2020-05-27

新型冠状病毒, 又名严重急性呼吸道综合征冠状病毒-2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2), 是已知的冠状病毒家族中第7个能够感染人类的成员, 其引起的新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)具有传染性强、发病率高等特点, 为医疗和公共卫生系统带来了巨大威胁^[1]. 研究指出, 发热、肌痛、咳嗽或精神不振是该疾病的常见症状^[1]. 研究发现, 在新型冠状病毒感染重型及危重型患者中, 可观察到细胞因子风暴(cytokine storm)发生^[2], 引起肺组织广泛水肿、肺毛细血管渗漏, 可进展为急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS), 甚至多器官功能衰竭. 细胞因子风暴是目前CAR-T(chimeric antigen receptor T-cell)治疗后最常见的并发症, 常见的干预措施包括托珠单抗(to-cilizumab)及糖皮质激素等, 这为发生细胞因子风暴的新型冠状病毒感染患者的治疗提供了思路. 研究细胞因子风暴在新冠病毒感染重型及危重型病人中的临床特征及相关免疫因子变化, 才能更好地指导临床预测、监测及治疗新冠病毒感染后细胞因子风暴.

1 细胞因子风暴的概念

细胞因子风暴最早于移植物抗宿主病(graft-ver-

sus-host disease, GVHD)中提出, 随后研究逐渐发现, 感染、药物等不同因素也可引起该症状, 导致体液中多种细胞因子, 如TNF- α , IL-6, MCP1等大量产生进而引起全身性炎症反应^[3,4], 患者多表现为高热、肌痛或疲劳, 重者出现低血压、血管渗漏及低氧血症等, 甚至危及生命^[3]. 有研究报道, COVID-19患者的解剖结果可发现其存在肺细胞脱落和透明膜形成等病理特征, 与SARS和MERS(middle east respiratory syndrome)患者的特征相似, 提示COVID-19患者发生了ARDS^[5], 对COVID-19临床特征的研究也支持了COVID-19患者在感染后期可进展至ARDS, 其原因与细胞因子风暴密不可分^[6]. 细胞因子风暴受多因素影响, 当其达到一定程度后, 可在炎症信号下进一步放大, 引起全身性炎症反应以及多器官损伤.

2 细胞因子风暴在新冠病毒感染重型及危重型病人中的表现

研究表明, 新型冠状病毒通过血管紧张素转化酶2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)进入细胞^[7], 高表达ACE2且易进入的肺组织成为新型冠状病毒的主要入侵对象. 机体感染SARS-CoV-2后, 肺泡细胞分泌TNF, IL-6等细胞因子招募炎症细胞, 在杀伤病毒的

引用格式: 袁诗如, 程涛. 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)并发细胞因子风暴的临床特征、机制与对策. 中国科学: 生命科学, 2020, 50

英文版见: Yuan S R, Cheng T. Characteristics, mechanisms and treatments of cytokine storm after COVID-19 (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2020, 50, doi: 10.1360/SSV-2020-0066

同时也攻击自身肺组织, 并招募更多免疫细胞聚集, 形成细胞因子风暴, 大量正常细胞被攻击, 严重破坏肺换气功能, 形成肺水肿和透明膜等病理特征, 最终导致呼吸功能障碍甚至发生ARDS^[8], 肺部CT上表现大片白色实变影^[9]。除肺部外, ACE2还表达于心脏、肾脏、肝脏、消化道等器官, 因此病毒诱发的细胞因子风暴可使多脏器受损: 攻击消化道可致患者腹泻、恶心^[10]; 攻击肾脏, 患者表现为蛋白尿、血肌酐升高等肾功能不全症状^[11]。临床见SARS-CoV-2患者的死因不仅为呼吸衰竭, 还包括心脏、肾脏、肝脏等多脏器衰竭。

3 新型冠状病毒感染后细胞因子风暴的发生机制

病原微生物表面存在人体没有的一种独特的分子结构, 被称为病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMPs), 比如病毒RNA。机体固有免疫系统细胞上存在识别PAMP的模式识别受体(pattern-recognition receptors, PRRs)^[12]。新型冠状病毒RNA入侵细胞后, 被固有免疫系统识别, 激活免疫细胞, 比如巨噬细胞激活后, 可吞入病毒颗粒并利用溶酶体的水解酶水解病毒。如果病毒侥幸逃脱释放出RNA, 则会被胞内体膜表面识别RNA的模式识别受体TLR7识别并诱导蛋白复合体形成, 促进NF- κ B等转录因子向核内转移, 激活促炎症细胞因子的表达, 该信号级联通路的启动最终导致被感染的细胞产生多种细胞因子(如IFN- γ , IL-1 β , TNF- α , IL-6), 从而进一步招募并激活效应细胞及其他细胞(如CD8⁺ T细胞、自然杀伤细胞(natural killer, NK)、调节性T细胞和T-helper-2(Th2)细胞)消灭病毒和受感染的细胞, 并分泌更多的细胞因子(包括IFN- γ 和IL-10等)抑制病毒复制, 这些细胞因子与各自的受体结合, 导致肺纤维化、内皮功能障碍并继续放大炎症反应, 形成细胞因子风暴, 最终可扩散至全身导致多器官功能衰竭^[13]。

研究发现, 新型冠状病毒感染的ICU患者和非ICU患者的初始血浆IL-1 β , IL-1Ra, IL-2, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, 碱性FGF, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , IP10, MCP1, MIP1 α , MIP1 β , PDGF, TNF- α 和VEGF浓度均高于健康的成年人^[2]。ICU患者与非ICU患者之间的进一步比较表明, ICU患者的IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IP10, MCP1, MIP1 α 和TNF- α 的血浆浓度高于非ICU患者。IP10和

MCP1提示了Th1细胞活化的可能^[2], IL-2促进自然杀伤细胞活化, TNF- α 增强单核/巨噬细胞吞噬功能, IP10招募中性粒细胞。多种免疫细胞的活化形成正反馈通路, 进一步释放细胞因子放大炎症反应, 形成细胞因子风暴。此外, 研究发现, 需要ICU入院的患者比不需要ICU入院的患者具有更高的G-CSF, IP10, MCP1, MIP1 α 和TNF- α 浓度, 这表明细胞因子风暴与疾病严重程度有关。然而, 与SARS-CoV感染不同, 新型冠状病毒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^[2]。因此, 仍需要进一步研究以查明SARS-CoV-2感染中的Th1和Th2反应及其发病机制, 并建立由新型冠状病毒所致疾病中细胞因子风暴的诊断标准。

不可忽视的是, 细胞因子风暴的发生存在个体差异。存在冠心病、糖尿病、肾功能不全等基础疾病的患者, 更容易发生细胞因子风暴, 导致病情加速, 引发多脏器衰竭。此外, 相对于老年人和幼儿, 青壮年发生“炎症风暴”时的反应往往更剧烈, 推测与青壮年群体免疫力强更容易产生过度免疫相关。

4 新型冠状病毒感染后细胞因子风暴的防治策略

4.1 预警因素

新型冠状病毒感染后, 细胞因子风暴的防治关键是早发现、早治疗。目前认为存在以下几个重症预警因素: 淋巴细胞下降、持续氧合指数下降、乳酸脱氢酶升高、D-二聚体升高等。研究发现, 大多数COVID-19患者的淋巴细胞绝对值降低, 提示了与SARS-CoV一样, 新型冠状病毒可能主要作用于淋巴细胞, 尤其是T淋巴细胞^[14], 因此淋巴细胞下降是一个重要提示指标。此外, 临床观察到加重的病人曾有超过12 h氧合指数偏低, 可以推测, 这类病人因为缺氧可能诱发了细胞因子风暴。及时监测患者上述预警因素的变化水平, 及早干预是细胞因子风暴的防治关键。

4.2 消除引起细胞因子风暴的病原体

目前没有确认有效的抗病毒治疗方法。治疗流感的经典药物奥司他韦是目前常用的抗病毒药物。还可试用 α -干扰素雾化吸入及洛匹那韦/利托那韦治疗。针对新型冠状病毒的特效药仍在临床试验中, 比如瑞德西韦^[15]。

4.3 抑制炎症反应

(1) 激素. 对流感、SRAS和MERS的回顾性研究发现, 既往在SARS、MERS病毒感染患者应用糖皮质激素, 总体来看不能改善预后, 反而引起了治愈延迟、继发感染、骨质疏松等问题, 因此不建议临床使用糖皮质激素治疗新型冠状病毒肺炎^[16]. 该结论的提出可能是因为临床中存在糖皮质激素滥用的情况, 中和了在重症患者中治疗的获益. 因此, 及时诊断细胞因子风暴, 准确把握糖皮质激素的应用时机非常重要. 对于激素的使用, 强调临床应用场景, 如果有细胞因子风暴的客观证据, 及时检测血浆中相关细胞因子的水平, 将增加激素使用的适应症, 提倡短时、适量使用激素, 在拮抗过度炎症反应的同时, 保留尽可能多的有换气功能的肺组织.

(2) 抑制细胞因子的药物. 研究发现, 新型冠状病毒感染患者(包括重症和非重症患者)血浆中的大多数炎症因子水平, 如VEGF, TNF- α , IL-6等细胞因子显著升高^[2], 表明患者机体内发生了严重的急性炎症反应, 甚至已经产生了细胞因子风暴, 这提示在感染可控的情况下, 抑制细胞因子的药物理论上也可用于治疗新型冠状病毒引起的细胞因子风暴. 目前已有多种细胞因子抑制剂用于临床研究和救治, 包括中和IL-6受体的抗体托珠单抗, 常用于治疗风湿性关节炎和脓毒症, 已被美国食品和药物监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗CAR-T细胞疗法引起的细胞因子风暴; TNF- α 拮抗剂, 如益赛普、阿达木单抗, 已用于治疗风湿性关节炎等自身免疫性疾病^[17]. 建议新型冠状病毒重症及危重症患者试用益赛普、托珠单抗注射液等免疫抑制剂降低细胞因子释放水平. 目前针对抗IL-6单抗在新型冠状病毒肺炎中的有效性及安全性的多中心、随机对照临床研究正在进行. 在第一阶段的临床研究中, 14例新冠肺炎患者治疗前有两肺弥漫性病变, 其中11例持续发热. 采用“托珠单抗+常规治疗”的新治疗方案治疗后, 11例发热患者体温全部降至正常, 呼吸功能氧合指数均有不同程度的改善; 4例患者肺部CT病灶吸收好转.

(3) 抑制血管渗漏的药物. 研究发现, 新型冠状病毒患者血浆中VEGF水平显著升高^[2]. 新型冠状病毒感染后, 患者呼吸困难, 引起缺氧从而使VEGF表达上调. 炎症细胞和新型冠状病毒感染的呼吸道上皮细胞也是

产生VEGF的重要来源. VEGF是截至目前发现的诱导血管通透性最强的因子^[18], 血管渗漏能导致肺功能损伤和心肺水肿, 提示针对VEGF的靶向药物理论上可以治疗新型冠状病毒感染重型及危重型患者. 目前抗VEGF的中和性药物包括抗VEGF抗体和游离性受体, 其中贝伐珠单抗已获国家药品监督管理局的审批, 其在临床上有近20年的肿瘤治疗经验, 其安全性得到了广泛的认可^[19]. 如果患者出现细胞因子释放综合征、急性呼吸窘迫综合征导致肺水肿等危及生命的情况, 建议试用贝伐珠单抗抑制肺水肿和组织间液的渗出, 改善呼吸窘迫综合征.

(4) 体外血液净化技术. 体外血液净化技术, 如大容量血液过滤、级联血液过滤、血浆置换、血浆耦合过滤吸附等, 可以控制过度的炎症因子. 有研究报道了采用血液过滤成功治疗托珠单抗及糖皮质激素治疗无效的一例细胞因子风暴患者^[20], 提示血液净化理论上也可用于治疗新型冠状病毒引起的细胞因子风暴.

国家卫生健康委员会发布的《关于印发新型冠状病毒诊疗方案(试行第七版)的通知》提出, 血液净化治疗能清除炎症因子, 阻断“细胞因子风暴”, 从而减轻炎症反应对机体的损伤, 可用于重症、危重症患者细胞因子风暴早中期的救治.

4.4 支持治疗

对于新型冠状病毒感染后发生细胞因子风暴的病人需提供有力的支持治疗, 维持患者水电解质平衡. 呼吸支持方面, 非ICU患者主要给予吸氧; ICU患者可使用高流量吸氧、无创通气、有创通气, 体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)等^[9]. 临床发现新型冠状病毒肺炎患者和SARS、重症流感的区别之一是, 虽然新型冠状病毒肺炎患者症状轻, 无呼吸急促, 呼吸窘迫不明显, 但氧合指数已明显下降, CT提示多肺野病变. 因此, 氧疗是非常重要的支持治疗措施, 可以推测早期保证患者氧供充足, 进展为新型冠状病毒感染重症的可能性将降低.

5 结语

新型冠状病毒引起的肺炎传染性强、发病率高, 在感染重型及危重型患者中可见细胞因子风暴发生, 病情可进展为急性呼吸窘迫综合征, 甚至多器官功能

衰竭,这也对细胞因子风暴的临床与基础研究提出了更高的要求.淋巴细胞下降与IL-6等细胞因子水平的变化是重要的预警因素,连续监测患者预警因素的变化水平,及早干预是细胞因子风暴的防治关键,强有力的综合生命支持是提高治愈率的基石.细胞因子风暴作为目前CAR-T治疗后最常见的并发症,其干预措施包括糖皮质激素、托珠单抗及贝伐珠单抗等,

这为新型冠状病毒感染的重型及危重型患者发生的细胞因子风暴的治疗提供了思路.随着临床病例的增加,更多临床试验的开展与对细胞因子风暴机制的进一步研究,特别是细胞因子风暴发生过程中血液学和免疫学的精细动态变化,将有助于提出更好的预测、监测及治疗新型冠状病毒感染后细胞因子风暴的策略.

参考文献

- 1 Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*, 2020, 382: 1199–1207
- 2 Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020, 395: 497–506
- 3 Porter D, Frey N, Wood P A, et al. Grading of cytokine release syndrome associated with the CAR T cell therapy tisagenlecleucel. *J Hematol Oncol*, 2018, 11: 35
- 4 Ferrara J L, Abhyankar S, Gilliland D G. Cytokine storm of graft-versus-host disease: A critical effector role for interleukin-1. *Transplant Proc*, 1993, 25(1Pt2): 1216–1217
- 5 Tisoncik J R, Korth M J, Simmons C P, et al. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2012, 76: 16–32
- 6 Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*, 2020, 8: 420–422
- 7 Xu X, Chen P, Wang J, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci*, 2020, 63: 457–460
- 8 Jiang Y L, Jiang C Y. Cytokine storm in ARDS (in Chinese). *Chin Bull Life Sci*, 2015, 27: 44–47 [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. *生命科学*, 2015, 27: 44–47]
- 9 Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 2020, 323: 1061
- 10 Zhang H, Kang Z, Gong H, et al. The digestive system is a potential route of 2019-nCoV infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. *bioRxiv*, 2020
- 11 Wong C K, Lam C W K, Wu A K L, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol*, 2004, 136: 95–103
- 12 Janeway C A. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol*, 1989, 54: 1–13
- 13 Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*, 2010, 140: 805–820
- 14 Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 2020, 395: 507–513
- 15 Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19: 149–150
- 16 Russell C D, Millar J E, Baillie J K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*, 2020, 395: 473–475
- 17 Zamora-Atenza C, Diaz-Torne C, Geli C, et al. Adalimumab regulates intracellular TNF α production in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16: R153
- 18 Eriksson A, Cao R, Pawliuk R, et al. Placenta growth factor-1 antagonizes VEGF-induced angiogenesis and tumor growth by the formation of functionally inactive PlGF-1/VEGF heterodimers. *Cancer Cell*, 2002, 1: 99–108
- 19 Bogani G, Ditto A, Martinelli F, et al. Role of bevacizumab in uterine leiomyosarcoma. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018, 126: 45–51
- 20 Liu Y, Chen X, Wang D, et al. Hemofiltration successfully eliminates severe cytokine release syndrome following CD19 CAR-T-cell therapy. *J Immunother*, 2018, 41: 406–410