

炎症因子风暴在新型冠状病毒肺炎中的作用

陈彦昕¹, 陈泳诗¹, 谢健鸿¹, 周艳芳^{1*}, 甘兵^{2*} (1. 广东医科大学基础医学院, 广东东莞 523808; 2. 广东医科大学附属第三医院呼吸内科, 广东佛山 528318)

摘要: 新型冠状病毒(COVID-19)肺炎传染性强, 重症患者出现急性呼吸窘迫综合征及多器官功能衰竭等严重并发症, 导致存活率降低。重症患者产生并发症及死亡的重要原因是因为病毒感染引发的免疫过激导致的“细胞因子风暴”。现将 COVID-19 肺炎中炎症因子风暴涉及的细胞因子、炎症介质与发病、转归的关系作一综述。

关键词: 新型冠状病毒肺炎; 炎症因子; 呼吸衰竭

中图分类号: R 563

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2021)05-0651-04

Role of cytokine storm in COVID-19 pneumonia

CHEN Yan-xin¹, CHEN Yong-shi¹, XIE Jian-hong¹, ZHOU Yan-fang^{1*}, GAN Bing^{2*} (1. School of Basic Medicine, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China; 2. Department of Respiratory Medicine, Third Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Foshan 528318, China)

Abstract: The novel coronavirus (COVID-19) pneumonia is highly contagious. Severe cases are associated with severe complications such as acute respiratory distress syndrome, multiple organ failure and so on, leading to the decrease of survival rate. The "cytokine storm" caused by virus-induced immune hyperactivation contributes to severe complications and deaths. This review highlights the relationship between cytokine storm-associated cytokines and mediators and occurrence and outcome in COVID-19 pneumonia.

Key words: COVID-19 pneumonia; cytokine; respiratory failure

2019 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)至今仍在全球范围内持续蔓延, 且各年龄段均有发现, 已成为一个世界性的卫生问题。COVID-19 由新型冠状病毒(SARS-COV-2)引发, 可导致严重的肺部损伤甚至死亡, 而重症患者产生并发症及死亡的重要原因是病毒感染引发的免疫过激导致的“炎症风暴”。本文现将 SARS-COV-2 的致病特点及炎症风暴涉及的细胞因子、炎症介质与 COVID-19 发病、转归的关系作一综述。

1 SARS-COV-2 的致病特点

SARS-COV-2 与 2003 年国内爆发的严重急性呼吸综合征相关冠状病毒(SARSr-CoV)相似, 但传染性更强, 潜伏期更长; COVID-19 感染人群基数大, 引起

的重症、危重症及死亡人数众多, 且中老年患者和慢性基础疾病患者病情尤为严重, 通常预后较差^[1]。SARS-COV-2 在体外培养时, 96 h 就会出现在人的呼吸道上皮细胞, 感染人体后, 先出现发热、干咳、呼吸困难等症状, 其胸部 X 片具有特征性的肺部磨玻璃影、浸润影的病理学改变。当病情持续发展, 机体免疫力低下或是自身合并一些呼吸系统的疾病, 则会出现以急性呼吸窘迫综合征(ARDS)为主、并伴有难以复原的代谢性酸中毒和凝血功能受到阻碍等较为严重的疾病。SARS-COV-2 引起患者死亡的因素除自身毒性外, 多种外在因素也发挥着重要作用, 比如自身有基础疾病、机体免疫力低下、超重和肥胖等。有学者对 25 例死亡病例临床记录分析发现, 死亡病例平均年龄为(71.48±12.42)岁, 且有潜在疾病, 所有患者均死于呼吸衰竭^[2]; 60 岁以上及存在其他基础疾病患者的病死率明显高于其余患者^[3]。超重和肥胖是潜在的风险因素, 肥胖患者的呼气储备量、功能性容量和呼吸系统的顺应性都比正常患者低, 其通气困难、强烈的炎症反应均可导致死亡^[4-7]。此外, 对 COVID-19 患者的性别研究中发现, 危重患者较多为男性^[8-9]。

基金项目: 广东省自然科学基金(No. 2021A1515012437),
广东省大学生创新创业项目(No. S202010571049)

收稿日期: 2020-10-22; **修订日期:** 2021-04-06

作者简介: 陈彦昕(1998-), 女, 在读本科生

通信作者: 周艳芳, 女, 教授, E-mail: yfzhou@gdmu.edu.cn

甘兵, 男, 主任医师, E-mail: gbhlm@126.com

这些数据表明 COVID-19 可能存在性别倾向(男性比女性更易受到病毒影响),而这种性别倾向与吸烟或 X 染色体上免疫相关基因有关^[10]。

2 COVID-19 与呼吸衰竭

研究发现,COVID-19 最常见的损伤器官是肺部,其次是心脏、肾脏和肝脏^[2, 11-12]。呼吸衰竭往往是引起 COVID-19 患者死亡的主要原因^[2]。COVID-19 患者的病理切片表现为肺微血管内皮的破损、弥漫性的肺泡上皮损伤、肺透明膜形成、肺水肿和渗出性肺炎^[13-14]。细胞因子和炎症介质是 ARDS 的主要诱发因素。两者可以从多方面引起 ARDS,主要原因之一是这两类刺激信号都能作用于中性粒细胞,进而对呼吸系统的相关组织和器官造成损伤。促炎和抑炎因子的相对数量增多也是导致呼吸衰竭的重要原因,在发病过程中两者的数量都可能增加,有助于机体消灭病原体,促进细胞修复和发生局限病变。若是促炎因子过多,就会加速呼吸衰竭的发生;若是抑炎因子过多,如 TGF- β_1 增多就有可能出现肺纤维化等疾病。促炎和抑炎因子比例严重失衡,则会引发全身炎症反应综合征或器官衰竭等病变。

3 COVID-19 与炎症风暴

引发 ARDS 和多器官衰竭的主要原因涉及到炎症风暴,即细胞因子风暴。SARS、中东呼吸综合征等疾病的发病机制与 COVID-19 的发病机制相似,都涉及炎症风暴、肺部损伤等病理过程。但是,SARS-COV-2 与 SARS 病毒有较大的差异,该病毒的传染能力和毒性都更强。多项数据分析表明,新冠患者疾病早期其实并不凶险,但后期会加重,患者迅速进入多器官功能衰竭状态,表现为炎症风暴^[11-12]。炎症风暴指机体免疫系统被某些因素异常激活,产生大量炎性介质,致机体出现全身炎症反应、多器官功能衰竭和高铁蛋白血症等临床表现的综合征。机体在感染病原微生物后,免疫细胞会分泌大量的细胞因子。细胞因子通过自分泌、旁分泌和内分泌的方法调节免疫、造血系统,刺激细胞的增殖与分化。据文献报道,在 25 例死亡病例中大多数患者的炎症标志物(SAA、PCT 和 CRP 等)的检测指标水平升高,说明 COVID-19 患者存在严重的炎症级联反应^[2]。大量研究证据提示,炎症因子的级联反应与 COVID-19 患者的严重程度、病理进展、器官损害及死亡率密切相关^[15-16]。

3.1 炎症风暴与炎症因子

血清细胞因子水平的广泛变化被认为在 COVID-19

发病机制中起着关键作用^[17]。促炎细胞因子和趋化因子的大量产生导致细胞因子风暴,凝血异常、过度氧化应激、线粒体通透性转变、重要器官损害、免疫系统衰竭,最终发展为弥散性血管内凝血和多器官衰竭^[18]。Mahat 等^[19]对 54 项研究进行系统回顾和荟萃分析发现,相比轻症患者,严重 COVID-19 组患者 C 反应蛋白(CRP)水平显著升高,红细胞沉降率(ESR)、原降钙素(PCT)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-10 (IL-10)、白细胞介素-2 受体 (IL-2R)、血清淀粉样蛋白 A (SAA)和中性粒细胞/淋巴细胞比率(NLR)均增高,死亡组 CRP、PCT、IL-6、铁蛋白、NLR 水平明显高于存活组。COVID-19 导致机体炎症风暴发生的关键细胞因子及炎症介质仍需进一步研究。周敏等^[20]对 60 例 COVID-19 患者检测发现,危重症患者的 IL-6 的指标均高于普通患者。与非 ICU 患者相比,入住 ICU 治疗的 COVID-19 的重症患者血清中 IL-2、IL-7、IL-10、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、巨噬细胞炎症蛋白 1A (MIP-1A)和 TNF- α 等的表达均增高,提示炎症风暴与新冠肺炎的严重程度呈正相关,诱发的严重呼吸系统损伤与 ICU 住院和高死亡率相关^[21]。Liu 等^[22]研究认为,SARS-COV-2 感染致使炎症风暴的两个关键炎性因子为粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和 IL-6,它们在进入机体后可以迅速激活炎症性的 T 细胞和单核巨噬细胞,使得机体产生炎症风暴。使用 174 种炎症相关细胞因子阵列比较重症 COVID-19 患者与轻症患者或健康者的细胞因子谱发现,重症 COVID-19 患者中瘦素、趋化因子 CXCL-10、IL-6、IL-10、IL-12 和 TNF- α 为差异表达最高的细胞因子。而且,瘦素在预测疾病严重程度方面与 CXCL-10 和 TNF- α 高度一致,并与体质量指数、淋巴细胞计数减少和疾病进展相关^[23]。针对 6212 名 COVID-19 患者细胞因子的 Meta 分析发现,IL-6 和 IL-10 或可作为判断 COVID-19 患者疾病严重程度和死亡率的生物标志物^[24]。COVID-19 患者应用抗 IL-6 受体单抗^[25]及 IL-6 拮抗剂^[26]治疗,均显示出较好的临床效果。

3.2 炎症风暴与炎症细胞

病毒在突破皮肤和口腔、鼻腔黏膜的免疫屏障后,多种免疫细胞将会发挥吸附、吞噬、裂解的功能。细胞因子是免疫细胞间负责传递信息的“免疫信使”。SARS-COV-2 致病性较强,具有较强的繁殖能力,潜伏期和发病初期 SARS-COV-2 在感染机体后,通过结合 II 型肺泡上皮细胞上的血管紧张素转化酶 2 (ACE2)内吞进入细胞^[27-30],并在肺上皮细胞高表达^[31],促使肺中的免疫细胞活化并分泌大量炎症因

子,如果在一定时间内病情没有得到有效的控制,机体损伤时所引发的多种细胞因子会导致免疫细胞被大量活化,而活化的免疫细胞又释放大量的促炎细胞因子和趋化因子^[32]。免疫细胞过度活化,使机体中的免疫反应失去控制,这可能是新冠病毒肺炎患者产生严重免疫损伤的原因。

单核细胞/巨噬细胞过度激活,形成细胞因子风暴,随后导致急性肺损伤,引发ARDS,这是感染COVID-19的一个严重后果。研究表明COVID-19死者体内中性粒细胞增高,淋巴细胞数量显著降低,提示患者机体内释放了大量的炎症介质^[2]。多形核白细胞(以中性粒细胞为主)在细胞因子和炎症介质的作用下,变形能力下降,在肺内滞留同时被激活,进而释放大量的细胞因子和炎症介质,损伤肺泡上皮细胞。最终,正常细胞破裂死亡,大量组织液滞留于肺部,严重阻碍肺通气与换气,导致呼吸衰竭。最新研究显示,COVID-19患者和正常健康个体之间单核细胞数量无显著差异,但是发生了显著的形态学和功能改变,表现出混合M1/M2巨噬细胞极化的特征,IL-6、IL-10、TNF- α 分泌水平更高^[33]。

免疫衰老导致的免疫反应迟钝也是老年人容易出现危重型COVID-19的重要原因。研究发现,高龄和NLR升高是聚集性发病家庭中SARS-CoV-2感染患者死亡的危险因素^[34]。外周血检测发现,COVID-19患者发生炎症风暴过程中,出现T淋巴细胞过度激活,并伴随严重的免疫功能损伤^[14],具体表现为CD4⁺和CD8⁺T淋巴细胞数量减少,但是促炎症Th17比例升高及CD8⁺T淋巴细胞中含有高浓度的细胞毒性颗粒。

细胞因子能介导大量免疫细胞向肺组织聚集浸润,以激活细胞内信号转导途径,释放大量的细胞因子,与炎性细胞不断被大量激活,构成恶性循环,最终形成细胞因子风暴^[34]。促炎细胞因子的大量增殖会使得巨噬细胞、内皮细胞和其他一系列免疫细胞发生活化。而内皮细胞的活化所释放的细胞因子通过自分泌和旁分泌等级联反应,不断募集更多免疫细胞,形成正反馈级联反应,造成失控的自身免疫反应,免疫系统过度应答而形成细胞因子级联反应,导致细胞因子风暴的启动,损伤自身免疫系统稳态和正常组织细胞功能,最终造成器官严重损伤或呼吸和其他功能的衰竭。

4 总结

炎症风暴与呼吸衰竭的发生有着极为密切的关

系,机制极其复杂,涉及的组织和细胞繁多。避免过量的免疫细胞活化和产生大量细胞因子,阻断细胞因子风暴成为救治危重症患者的重要措施之一^[35]。迄今为止,临床上对于细胞因子风暴尚无特异性治疗手段。通过特异性抗体联合抗感染药物和糖皮质激素的非特异性治疗是细胞因子风暴和ARDS的有效治疗手段,但是治疗效果仍然存在争议。从器官、组织、细胞等方向继续研究炎症风暴与COVID-19的关系,了解呼吸衰竭与炎症风暴之间的联系,探讨COVID-19的发病机制,将为临床提供更多的有效治疗方案。

参考文献:

- [1] 鞠秀丽. 间充质干细胞治疗新型冠状病毒肺炎的潜在机制和研究进展[J]. 山东大学学报(医学版), 2020, 58(3):25-30.
- [2] LI X, WANG L, YAN S, et al. Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: A retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China [J]. Int J Infect Dis, 2020, 94:128-132.
- [3] LIN Q S, HU T J, ZHOU X H. Estimating the daily trend in the size of the COVID-19 infected population in Wuhan [J]. Inf Dis Prev, 2020, 9(1):69.
- [4] 王玲, 聂泽富, 黄婷婷. 92例新型冠状病毒肺炎患者流行病学及临床特征分析[J]. 微生物学免疫学进展, 2020, 48(5): 39-44.
- [5] KASS D A, DUGGAL P, CINGOLANI O. Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages [J]. Lancet, 2020, 395(10236):1544-1545.
- [6] DIETZ W, SANTOS-BURGOA C. Obesity and its Implications for COVID-19 Mortality [J]. Obesity (Silver Spring, Md), 2020, 28(6):1005.
- [7] RYAN D H, RAVUSSIN E, HEYMSFIELD S. COVID 19 and the patient with obesity-the editors speak out [J]. Obesity (Silver Spring), 2020, 28(5):847.
- [8] 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.
- [9] ZHANG J J, DONG X, CAO Y Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China [J]. Allergy, 2020, 75(7):1730-1741.
- [10] CAI H. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19 [J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(4):20.
- [11] 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 [J]. Lancet, 2020, 395(10223):507-513.

- [12] WANG D, HU B, HU C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China [J]. *Jama*, 2020, 323(11):1061-1069.
- [13] KUKOWSKA-LATALLO J F, BIELINSKA A U, JOHNSON J, et al. Efficient transfer of genetic material into mammalian cells using Starburst polyamidoamine dendrimers [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996, 93(10):4897-4902.
- [14] XU Z, SHI L, WANG Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(4):420-422.
- [15] YARMOHAMMADI A, YARMOHAMMADI M, FAKHRI S, et al. Targeting pivotal inflammatory pathways in COVID-19: A mechanistic review [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 890: 173620.
- [16] TAGHILOO S, SOLTANSHAHI M, ALIYALI M, et al. Cytokine profiling in Iranian patients with COVID-19; Association with clinical severity [J]. *Iran J Immunol*, 2021, 18(1):68-80.
- [17] ZAFER M M, EL-MAHALLAWY H A, ASHOUR H M. Severe COVID-19 and sepsis: immune pathogenesis and laboratory markers [J]. *Microorganisms*, 2021, 9(1):159.
- [18] YOKOTA S, MIYAMAE T, KUROIWA Y, et al. Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cytokine storms for more effective treatments from an inflammatory pathophysiology [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(4):801.
- [19] MAHAT R K, PANDA S, RATHORE V, et al. The dynamics of inflammatory markers in coronavirus disease-2019 (COVID-19) patients: A systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Epidemiol Glob Health*, 2021, 11:100727.
- [20] 周敏, 宗秋, 赵建平, 等. 炎症因子在新型冠状病毒肺炎中的作用及对预后的影响 [J]. *内科急危重症杂志*, 2020, 26(04):283-291.
- [21] HUANG C, WANG Y, LI X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223):497-506.
- [22] LIU J, LI S, LIU J, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients [J]. *EBioMedicine*, 2020, 55:102763.
- [23] WANG J, XU Y, ZHANG X, et al. Leptin correlates with monocytes activation and severe condition in COVID-19 patients [J]. *J Leukoc Biol*, 2021, Jan 6. doi: 10.1002/JLB.5HI1020-704R. Online ahead of print.
- [24] UDOMSINPRASERT W, JITTIKOON J, SANGROON-GRUANGSRI S, et al. Circulating levels of interleukin-6 and interleukin-10, but not tumor necrosis factor-alpha, as potential biomarkers of severity and mortality for COVID-19: Systematic review with meta-analysis [J]. *J Clin Immunol*, 2021, 41(1):11-22.
- [25] XU X, HAN M, LI T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(20):10970-10975.
- [26] MEANWATTHANA J, MAJAM T. Interleukin-6 antagonists: Lessons from cytokine release syndrome to the therapeutic application in severe COVID-19 infection [J]. *J Pharm Pract*, 2021 Mar 24; 8971900211000691. doi: 10.1177/08971900211000691. Online ahead of print.
- [27] 陈思锋. 2019新型冠状病毒导致的致命肺渗漏的病理生理学机制和防治策略: 兼论血透的应用与依据 [J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36(3):562-567.
- [28] LETKO M, MARZI A, MUNSTER V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses [J]. *Nat Microbiol*, 2020, 5(4): 562-569.
- [29] 师悦嫒, 汪德强. 2019-nCoV 入胞机制及其抑制剂的研究进展 [J]. *重庆医科大学学报*, 2020, 45(7):845-848.
- [30] 杨吕, 何庆. 血管紧张素转换酶 2 在新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 发病机制及治疗中的作用研究进展 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2020, 34(8):575-583.
- [31] HAMMING I, TIMENS W, BULTHUIS M L, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis [J]. *J Pathol*, 2004, 203(2):631-637.
- [32] 高钰琪. 基于新冠肺炎病理生理机制的治疗策略 [J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36(3):568-572, 576.
- [33] ZHANG D, GUO R, LEI L, et al. Frontline Science: COVID-19 infection induces readily detectable morphologic and inflammation-related phenotypic changes in peripheral blood monocytes [J]. *J Leukocyte Biol*, 2021, 109(1):13-22.
- [34] LI J, GONG X, WANG Z, et al. Clinical features of familial clustering in patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Virus research*, 2020, 286:198043.
- [35] MEHTA P, MCAULEY D F, BROWN M, et al. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression [J]. *Lancet*, 2020, 395(10229):1033-1034.