·专家论坛·

浅谈新型冠状病毒肺炎“细胞因子风暴”的防治

毛恩强

上海交通大学医学院附属瑞金医院急诊科，200025
通信作者：毛恩强，Email：maoeq@yeah.net

【摘要】 根据本课题组研究成果，提出防治新型冠状病毒肺炎患者发生“细胞因子风暴”的策略。静脉输注大剂量维生素C（100～300 mg·kg^{-1}·d^{-1}）和肠道灌注生大黄可阻抑休克时肠上皮－树突样细胞转分化而降低细胞因子的表达；经结肠液体复苏可显著降低多器官内细胞因子表达。抗凝和维生素C保护内皮细胞而降低细胞因子的表达。间断短时血液滤过（ISVVH）可在转录水平和翻译后水平降低促炎细胞因子而上调白细胞介素-10（IL-10）水平。大剂量蛋白酶抑制剂（乌司他丁＞100×10^4 U/d）可抑制肺间质内弹力蛋白酶活性，防止细胞因子过度释放。总之，蛋白酶抑制剂、大剂量维生素C、抗凝、保护肠道微生态稳态和肠黏膜上皮以及经结肠途经补液可预防细胞因子风暴，而ISVVH则是治疗细胞因子风暴的良好方法。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎；　细胞因子风暴；　维生素C；　经结肠补液；　血液滤过

基金项目：上海市科委第二批应急科技攻关项目（20411950300，20411950301）

DOI：10.3969/j.issn.1008-9691.2020.02.002

Prevention and treatment of "cytokine storm" in corona virus disease 2019　*Mao Enqiang*

Emergency Department, Ruijin Hospital Affiliated to School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China

Corresponding author: Mao Enqiang, Email: maoeq@yeah.net

【Abstract】 According to our researching results, to put forward the strategy of prevention and treatment of "cytokine storm" in patients with corona virus disease 2019 (COVID-19). High-dose vitamin C (100-300 mg·kg^{-1}·d^{-1}) via intravenous infusion and by intestinal perfusion rhubarb can inhibit intestinal epithelial-dendritic cells transformation and reduce the expression of cytokines during shock. Fluid resuscitation via colon can significantly reduce the expression of cytokines in multiple organs. Anticoagulation and vitamin C can protect endothelial cells and reduce the expression of cytokines. Intermittent short veno-venous hemofiltration (ISVVH) can reduce pro-inflammatory cytokines and up-regulate interleukin-10 (IL-10) level at transcription and post translation levels. High-dose protease inhibitor (Ulinastatin > 1 million units/day) can inhibit elastase activity in pulmonary interstitium and prevent excessive release of cytokines. In conclusion, protease inhibitors, high-dose vitamin C, anticoagulation, protection of intestinal microecological homeostasis and intestinal epithelium, as well as fluid infusion via colon can prevent cytokine storm. ISVVH is a good method to treat cytokine storm.

【Key words】 Corona virus disease 2019;　Cytokine storm;　Vitamin C;　Fluid infusion via colon;　Hemofiltration

Fund program: The Second Batch of Emergency Science and Technology Projects of Shanghai Science and Technology Committee (20411950300, 20411950301)

DOI：10.3969/j.issn.1008-9691.2020.02.002

新型冠状病毒（2019-nCoV）可损伤肺脏，导致肺气体交换出现异常而发生低氧血症和高碳酸血症，从而引发过度全身炎症反应和多器官功能不全。

新型冠状病毒肺炎（简称新冠肺炎）普通型患者症状类似普通感冒，仅重型和危重型患者才有发生“细胞因子风暴”的可能。重型患者常伴有轻度呼吸困难或伴有胸闷和全身炎症反应综合征（SIRS）。除肺功能低下外，其他器官功能仅有较轻损伤，例如心脏（肌钙蛋白轻度升高）、肝脏（转氨酶和总胆红素轻度升高）、肾脏和凝血功能轻度异常（D-二聚体轻微升高）。危重型患者往往并发多器官功能障碍综合征（MODS），可发生休克早期代偿或休克，有严重的呼吸窘迫或伴胸闷，可见肌钙蛋白、肌酸激酶和肌红蛋白明显升高。肝功能异常，可伴有总胆红素升高，也可伴有丙氨酸转氨酶或天冬氨酸转氨酶升高；肾功能严重损伤，肌酐清除率显著降低，可发生急性肾功能衰竭；伴有纤维蛋白降解产物（FDP）或D-二聚体的显著升高（FDP＞10 mg/L，D-二聚体＞5 mg/L）。2019-nCoV侵袭机体后对免疫系统的影响有3种状态：① 病毒和机体的免疫系统处于共生状态，无任何炎症反应和器官功能损伤；② 病毒导致大量T细胞死亡使机体炎症反应低下，但病毒可直接损伤多器官（病毒血症）；③ 病毒与机体的免疫系统处于相斥状态，可诱发“细胞因子风暴”，从而导致多器官功能衰竭（MOF），尤其是白细胞介素-6（IL-6）和白细胞介素-8（IL-8）的显著升高及白细胞介素-10（IL-10）的降低尤为突出。本研究主要探讨大量细胞因子的产生部位和机制。

1　新冠肺炎导致MODS的机制

由于新冠肺炎患者均伴有不同程度的低氧血症，因此其导致“细胞因子风暴”、MODS的机制与休克患者是一致的。早期防止发生“细胞因子风暴”

和后期阻断“细胞因子风暴”是提高治愈率的两大关键节点。

1.1 肺脏产生细胞因子：2019–nCoV导致肺间质病变非常严重。肺功能恶化的主要原因为肺间质病变，导致大量中性粒细胞浸润激活释放大量弹力蛋白酶（PMNE）和细胞因子，PMNE水解损伤肺泡弹力纤维，进一步加重肺间质病变，招募更多的中性粒细胞浸润在肺间质，产生大量细胞因子，形成恶性循环，这是导致“细胞因子风暴”的机制之一。H7N9死亡患者的肺病理切片可见大量中性粒细胞浸润和肺实变，也就是人们常说的“肉肺”。因此，采用蛋白酶抑制剂尽早抑制PMNE活性，防止肺间质内细胞因子释放的恶性循环，是阻断“细胞因子风暴”发生的重要策略，同时可改善肺泡气体弥散功能。

1.2 内皮损伤导致大量细胞因子释放：机体的单层内皮细胞面积总和约400 m^2，个数为1.2×10^{18}个。机体在缺氧条件下，内皮细胞释放大量细胞因子，同时启动微循环的凝血功能，进一步加重微循环缺氧而导致细胞因子持续释放。维生素C在内皮细胞相关功能的保护中具有十分重要的作用，是防止内皮损伤和微血栓形成的重要保证。

1.3 肠道上皮细胞–树突样细胞（DC）转分化：本研究显示，肠道黏膜上皮细胞受到缺氧损伤后可发生功能上的改变，部分肠黏膜上皮细胞可转分化为DC细胞而具备抗原呈递能力[1]，将肠道内的一些物质作为抗原呈递给肠道黏膜下的淋巴细胞。机体75%的淋巴组织在肠道内，因此一旦大量抗原被呈递给肠道黏膜下的T淋巴细胞，其可释放大量有害物质、细胞因子以及损伤相关的分子模式（DAMP），如高迁移率组蛋白B1（HMGB1）等。而这些物质经由肠道淋巴管收集汇合后注入胸导管，首先进入肺脏而加重肺损伤，引发MODS。肠道一旦发生缺氧，必然引起肠道微生态环境的改变，其结果是肠道菌群丰度发生改变而产生新的抗原物质。一旦肠道黏膜固有的DC细胞和肠上皮转分化而来的树突样细胞特异性细胞间黏附分子–3结合非整合素（DC–SIGN）细胞一起进行抗原呈递，即可产生大量的细胞因子。有研究表明，结扎肠系膜淋巴管的休克大鼠肺脏几乎不发生损伤，而本研究显示，经结肠补液或液体复苏较静脉途径可显著防止肺脏损伤和保护肾、肝和肠等多器官功能[2–3]。

由上可见，上述几个部位是产生大量细胞因子的主要场所。当然，肝脏、肾脏在缺氧状态也可以释放细胞因子。

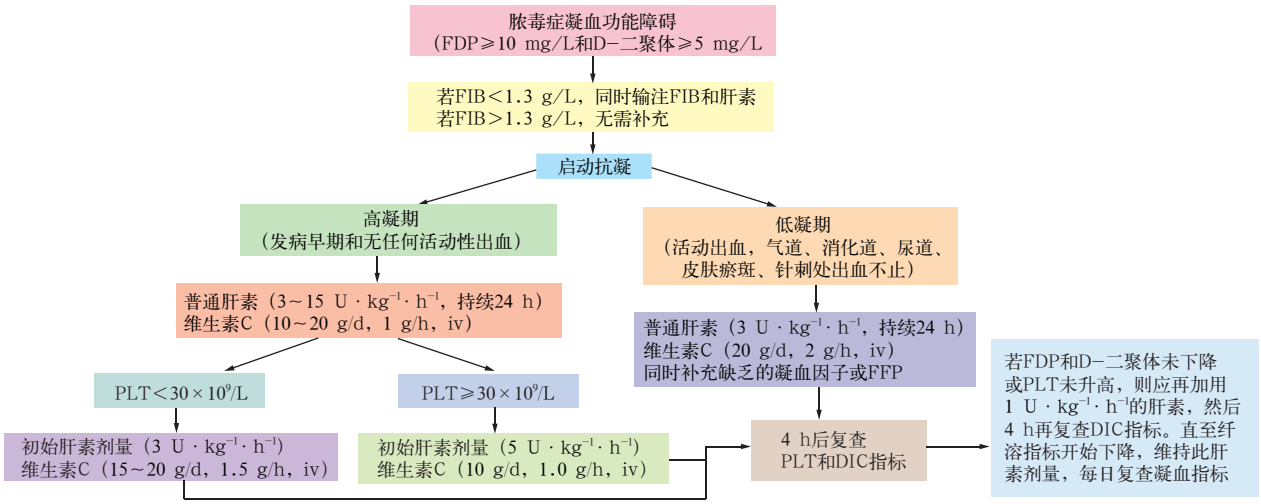
2 预防和治疗“细胞因子风暴”的临床策略

2.1 预防“细胞因子风暴”的措施

2.1.1 广谱蛋白酶抑制剂：抑制肺间质内大量中性粒细胞激活后释放的PMNE活性，防止肺间质内细胞因子形成的瀑布样反应。抑肽酶作用较弱，目前应用较少，而人体自身产生的蛋白酶抑制剂（如乌司他丁）具有很强的抑制作用，但需使用较大剂量方有效果。普通型患者可给予每日$60\sim100\times10^4$ U，重型和危重型患者可应用超大剂量（$>100\times10^4$ U）。

2.1.2 保护内皮细胞功能：① 大剂量维生素C可通过沉默信息调节因子–1（SIRT1）途径抑制休克时肾脏核因子–κB（NF–κB）表达和上调血红素氧合酶–1（HO–1）而抑制休克大鼠肾脏肿瘤坏死因子–α（TNF–α）、白细胞介素–1β（IL–1β）的释放，从而显著保护休克大鼠的肾脏功能，维生素C可抑制炎症反应并降低肝脏、肾脏和肺脏的损伤[4–5]。维生素C可抑制休克大鼠肠上皮–DC细胞转分化，降低TNF–α、IL–1β和IL–6的表达释放，从而抑制全身炎症反应，同时降低肠道的损伤[6–8]；笔者初步的研究显示，经肠道灌注生大黄可以显著抑制肠上皮细胞–DC转分化，静脉输注大剂量维生素C可恢复肠道内正常菌群的丰度。上述几个方面的研究均支持在新冠肺炎患者中使用大剂量维生素C。由于肠道对维生素C的吸收有饱和效应，因此必须经静脉途径使用才能达到治疗剂量。普通型患者给予维生素C 100 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$，重型患者可给予200 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$，危重型患者可给予300 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$。持续使用时间以氧合指数显著改善为目标，大约在1周左右。在使用过程中，应注意其对床旁血糖监测的影响，可发生假性低血糖或高血糖，虽发生率极低，但一旦发现血糖异常，应立即停止使用。② 肝素抗凝防止微血栓形成而保护内皮细胞，从而减少细胞因子的释放（图1）。普通型和重型患者可给予低分子肝素。一旦FDP>10 mg/L和D–二聚体>5 mg/L则改用普通肝素进行抗凝。当FDP>10 mg/L和D–二聚体>5 mg/L后，氧合指数正常可以改为低分子肝素。

2.1.3 保护肠道内皮和改善肠道微生态：经结肠输液或液体复苏可显著减少多器官内细胞因子表达释放并保护多器官功能。休克（缺氧）时经结肠补液或液体复苏可以显著降低血清TNF–α水平及肺脏和肠道内骨髓过氧化物酶（MPO）水平，肝脏、肺脏和肠道的损伤显著降低。本研究已完成的临床实验结果显示，经结肠液体复苏可显著保护休克患者的肺脏和肠道功能。



注：FDP为纤维蛋白降解产物，FIB为纤维蛋白原，PLT为血小板计数，FFP为新鲜冰冻血浆，iv为静脉注射，DIC为弥散性血管内凝血

图1　普通肝素抗凝流程

286例新冠肺炎患者发病距入院时间平均为(6±4)d，接近1周，因发烧和饮食摄入量低下而发生不同程度的体液缺乏。患者因低氧血症导致多器官损伤，尤其是肠道损伤，因此，肠道微生态异常和肠上皮-DC细胞转分化已经发生。所以对入院患者必须尽快补充足够的液体和恢复目标化的喂养。

重型和危重型新入院患者经结肠补液，温开水500～1 000 mL/d（200 mL/h）肛管内滴注（需要留置肛管），可持续2～3 d；排便后可经胃管注入生大黄（15～20 g加150 mL温开水泡制）或大承气汤。普通型患者也可服用益菌生（如杜密克）改善肠道微生态。这一策略的机制基于缺氧状态下肠黏膜可发生DC细胞的转分化，而生大黄可抑制这一病理变化，降低肠道黏膜下淋巴细胞的过度激活。尽早启动肠内营养是保护肠道微生态的重要策略，在疏通肠道后，24 h内应启动肠内营养，建议采用整蛋白喂养。

2.2　治疗“细胞因子风暴”的措施：一旦发生细胞因子风暴，除上述预防措施外，需尽快启动针对性的治疗方法。① 细胞因子单抗是一个有效的方法，但目前仍待进一步明确；② 必须紧急启动血液净化。血液净化不但可以直接物理清除细胞因子，还可以从转录水平调控促炎细胞因子的释放[9-10]。建议采用间断短时血液滤过（ISVVH），启动时机以IL-6超过正常值的3倍，同时伴有氧合指数＜300 mmHg（1 mmHg≈0.133 kPa）为标准。置换液采用碳酸氢钠配方，治疗剂量40～45 mg·kg^{-1}·d^{-1}，每天持续6～10 h，特殊情况下可采用24 h的治疗时间。抗凝采用普通肝素为宜。

综上所述，并非全部新冠肺炎患者都发生细胞因子风暴，因此早期往往以预防为主。需避免所有重症患者均采取IL-6的单克隆抗体和血液净化治疗，只有IL-6超过正常值3倍才给予积极干预。

利益冲突　作者声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Ma L, Fei J, Chen Y, et al. Vitamin C attenuates hemorrhagic shock-induced dendritic cell-specific Intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin expression in tubular epithelial cells and renal injury in rats [J]. Chin Med J (Engl), 2016, 129 (14): 1731-1736. DOI: 10.4103/0366-6999.185868.

[2] 刘勇军，毛恩强，欧阳彬，等. 肠系膜淋巴管结扎对失血性休克大鼠的器官保护作用 [J]. 中华危重病急救医学，2009, 21 (5): 274-277, 321. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.05.006.
Liu YJ, Mao EQ, Ouyang B, et al. Protecting effect of mesenteric lymph duct iigation on vital organs of rats with hemorrhagic shock [J]. Chin Crit Care Med, 2009, 21 (5): 274-277, 321. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.05.006.

[3] Xie R, Wang J, Yao Y, et al. Fluid resuscitation via the rectum ameliorates hemodynamic disorders through adjusting aquaporin expression in an experimental severe acute pancreatitis model [J]. Exp Ther Med, 2019, 17 (1): 437-443. DOI: 10.3892/etm.2018.6934.

[4] Qi MZ, Yao Y, Xie RL, et al. Intravenous Vitamin C attenuates hemorrhagic shock-related renal injury through the induction of SIRT1 in rats [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 501 (2): 358-364. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.04.111.

[5] Zhao B, Fei J, Chen Y, et al. Vitamin C treatment attenuates hemorrhagic shock related multi-organ injuries through the induction of heme oxygenase-1 [J]. BMC Complement Altern Med, 2014, 14: 442. DOI: 10.1186/1472-6882-14-442.

[6] Zhao B, Fei J, Chen Y, et al. Pharmacological preconditioning with vitamin C attenuates intestinal injury via the induction of heme oxygenase-1 after hemorrhagic shock in rats [J]. PLoS One, 2014, 9 (6): e99134. DOI: 10.1371/journal.pone.0099134.

[7] Ma L, Chen Y, Song X, et al. Vitamin C attenuates hemorrhagic hypotension induced epithelial-dendritic cell transformation in rat intestines by maintaining GSK-3β activity and E-cadherin expression [J]. Shock, 2016, 45 (1): 55-64. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000486.

[8] Chen Y, Ma L, Song X, et al. Beneficial effects of fluid resuscitation via the rectum on hemodynamic disorders and multiple organ injuries in an experimental severe acute pancreatitis model [J]. Pancreatology, 2015, 15 (6): 626-634. DOI: 10.1016/j.pan.2015.09.001.

[9] 毛恩强，汤耀卿，张圣道，等. 短时血液滤过对重症胰腺炎的影响 [J]. 中华外科杂志，1999, 37 (3): 141-143.
Mao EQ, Tang YQ, Zhang SD, et al. Effects of short veno-venous hemofiltration on severe acute pancreatitis [J]. Chin J Surg, 1999, 37 (3): 141-143.

[10] 李磊，汤耀卿，毛恩强，等. 急性重症胰腺炎血液滤过治疗的机制 [J]. 世界华人消化杂志，2004, 12 (12): 2822-2825. DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2004.12.012.
Li L, Tang YQ, Mao EQ, et al. Mechanism of hemofiltration in treatment of severe acute pancreatitis [J]. World Chin J Digestol, 2004, 12 (12): 2822-2825. DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2004.12.012.

（收稿日期：2020-02-17）