

重型新型冠状病毒肺炎的发病机制 与血液净化治疗的应用

裴茂华 王瑶 陈倩 龚作炯

武汉大学人民医院感染科, 湖北武汉 430060

通信作者: 龚作炯, Email: zjgong@163.com

【摘要】 2019 年出现新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)疫情。人群对新型冠状病毒(2019-nCoV)普遍易感,目前还没有特效治疗药物,对重型、危重型患者的有效救治是降低新冠肺炎病死率的关键。重型新冠肺炎患者的病情会急剧恶化而出现多器官功能衰竭(MOF),其机制可能是由“炎症风暴”引起。血液净化治疗能清除炎症因子,阻断“炎症风暴”,从而减轻炎症反应对机体的损伤,对重型、危重型新冠肺炎患者的救治有重要价值。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎; 发病机制; 血管紧张素转化酶 2; 炎症风暴; 血液净化治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.04.031

Pathogenesis of severe corona virus disease 2019 and application of blood purification therapy Pei Maohua, Wang Yao, Chen Qian, Gong Zuojiong

Department of Infectious Disease, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China

Corresponding author: Gong Zuojiong, Email: zjgong@163.com

【Abstract】 In December 2019, corona virus disease 2019 (COVID-19) occurred. People are generally susceptible with 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), as a result, the effective treatment of severe and critical cases is the key to reduce the fatality rate of this disease. Severe cases of COVID-19 will develop a sharp deterioration of multiple organ failure (MOF), which is caused by "inflammatory storm". Blood purification treatment can remove inflammatory factors, block "cytokine storm", and result in reducing the inflammatory response to the injury of the body. This technique has great value to the treatment of severe and critical COVID-19 patients.

【Key words】 Corona virus disease 2019; Pathogenesis; Angiotensin converting enzyme 2; Inflammatory storm; Blood purification therapy

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.04.031

新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)由新型冠状病毒引起,2020年1月12日世界卫生组织(WHO)将该病毒命名为“2019-nCoV”,2020年2月11日国际病毒分类委员会(ICTV)将该病毒命名为“SARS CoV-2”。2019-nCoV属于 β 属的冠状病毒,有包膜,颗粒呈圆形或椭圆形,常为多形性,直径 $60 \sim 140 \mu\text{m}$ ^[1],主要经呼吸道飞沫和接触传播,人群普遍易感。新冠肺炎临床可分为轻型、普通型、重型和危重型^[2],重型及危重型患者病情迅速进展,可发展为重症肺炎,出现急性呼吸窘迫综合征(ARDS)和感染性休克,部分患者伴有心、肾功能损害,导致多器官功能障碍综合征(MODS)^[3]。目前对于重型新冠肺炎患者的治疗,器官支持、降低“炎症因子风暴”、维持内环境稳定显得尤为重要。现就重型新冠肺炎的发生机制及血液净化治疗在其中的应用进行综述。

1 血管紧张素转化酶 2(ACE2)在感染和细胞损伤中发挥重要作用

冠状病毒可以通过呼吸道或肠道感染人体导致疾病,2019-nCoV是目前已知的第7种可以感染人的冠状病毒。冠状病毒侵入宿主细胞的过程需要宿主细胞膜表面受体的参与,不同冠状病毒利用的细胞受体不尽相同。细胞表面成分介导病毒进入的主要受体是与病毒感染有关的最明显的宿主细胞蛋白。冠状病毒依赖受体进入细胞,对其存活和

复制具有重要意义。已知有几种病毒在进入靶细胞后能诱导受体表达下调,因此这些宿主细胞成分的自然生理功能可能会受到严重损害,并伴随着受感染细胞、器官或个体的病变。与之矛盾的是,病毒强烈受益于受体表达的下调^[4],因为它导致了可控和有效的感染过程。受体下调可以防止已经在进行病毒复制的细胞受到感染,这通常是确保病毒颗粒有效释放所必需的^[5-6]。已知许多病毒会诱导细胞受体下调,包括人类免疫缺陷病毒(HIV)、麻疹病毒、丙型肝炎病毒、6型人类疱疹病毒以及冠状病毒^[7]。

2003年导致“非典”的严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)表面的S蛋白与受体识别并结合,通过一种新的网格蛋白和小泡无关的内吞途径进入宿主细胞^[8]。目前的研究表明,2019-nCoV的受体是ACE2^[9]。SARS-CoV是利用ACE2作为细胞融合和体内感染的必需受体,此外,ACE2保护小鼠肺部免受急性肺损伤及SARS-Spike蛋白介导的肺损伤,提示ACE2在SARS感染和ARDS保护中起双重作用^[10]。SARS-CoV刺突蛋白与ACE2结合后,下调细胞表面ACE2的表达量,这种ACE2受体下调的现象引起肺组织肾素-血管紧张素系统(RAS)活性失调,导致急性肺衰竭;心肌ACE2表达下调可导致一些SARS患者的心脏损害。针对SARS的相关研究得出启示:2019-nCoV致病机制与ACE2有密切关系,其通过ACE2受体介导侵入细胞,下

调 ACE2 导致肺部和其他相关器官损伤^[7]。

血管紧张素转化酶(ACE)和 ACE2 是在 RAS 中具有不同关键功能的同系物。ACE 裂解血管紧张素 1(Ang 1)生成血管紧张素 1-9(Ang 1-9)。Ang 1-9 在 ACE 催化后可以产生血管紧张素 1-7(Ang 1-7), ACE2 还可作用于血管紧张素 II(Ang II)产生 Ang 1-7。ACE2 的主要生理作用是降低 Ang I、Ang II 和脱精氨酸缓激肽(Des-Arg),促进 Ang 1-7 生成,后者通过特异性 Mas 受体发挥舒张血管、抗炎、抗增生、抗纤维化和抗肺泡上皮细胞凋亡等作用,达到拮抗 Ang II 的生物学作用。ACE2 可降低 Ang I 水平,同时还能降低 Ang II^[11]。2019-nCoV 与细胞结合后,可下调 ACE2 水平,导致肺内 ACE2 水平下降,而 ACE 未受影响,肺内 ACE2 和 ACE 失衡,Ang II 水平升高,过度激活肺部 G 蛋白偶联的 Ang II 1 型受体(AT1 受体),导致肺部毛细血管通透性增加,随之出现肺水肿,诱发干咳,同时加重炎症反应和细胞凋亡,加速肺损伤。AT1 受体主要协调 Ang II 大多数经典的生理活动,并在多种器官中大量表达,包括肝脏、肾脏、大脑、肺脏、心脏和血管系统^[12]。这也是部分患者出现急性肾损伤、心肌损伤、消化道症状、高血压等的可能原因^[3]。

2 “炎症风暴”是新冠肺炎进展的重要因素

新冠肺炎初期表现并不严重,但部分患者后期会出现急剧恶化的多器官功能衰竭(MOF),机制上是一种“炎症风暴”。2019-nCoV 诱发“炎症风暴”的机制为 2019-nCoV 感染人体后,可以通过 ACE2 进入细胞,因此高表达 ACE2 又直接接触外界的肺组织成为了 2019-nCoV 的主要入侵对象。肺部免疫细胞过度活化,会触发白细胞、内皮细胞和上皮细胞的激活,通过正反馈循环机制释放更多的炎症介质,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL-1、IL-6、IL-8 和 IL-10),导致细胞和组织损伤,这被称为“炎症风暴”^[13]。大量免疫细胞和组织液聚集在肺部,会阻塞肺泡与毛细血管间的气体交换,导致 ARDS。一旦形成“炎症风暴”,免疫系统在杀死病毒的同时,也会杀死大量的正常肺细胞,严重破坏肺的换气功能,在胸部 CT 上表现为大片白色,即“白肺”,患者表现为呼吸衰竭,直至缺氧死亡。中国科学技术大学魏海明教授团队与徐晓玲主任医师团队开展联合攻关,发现了 2019-nCoV 感染致重症肺炎“炎症风暴”的关键机制为:2019-nCoV 感染后,迅速激活病源性 T 细胞,产生粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和 IL-6 等细胞因子;GM-CSF 会进一步激活 CD14⁺、CD16⁺ 炎症性单核细胞,产生更多的 IL-6 和其他炎症因子,从而形成“炎症风暴”,导致严重肺部和其他器官的免疫损伤,因此,IL-6 和 GM-CSF 是引发新冠肺炎患者炎症风暴的 2 个关键炎症因子^[14]。

3 血液净化治疗的应用

阻断“炎症风暴”是抗休克、抗低氧血症和纠正 MOF 等治疗中的关键环节。血液净化治疗是把患者血液引出体外并通过一种净化装置,除去其中某些致病物质,净化血液,达到治疗疾病的目的。血液净化包括血液透析、血液滤过、血液灌流、血浆置换、免疫吸附等。通过血液净化治疗降低患者体内的“炎症风暴”,可能成为治疗重型新冠肺炎患者

的有效措施。

3.1 人工肝血液净化系统:李兰娟院士发明的李氏人工肝系统是一整套体外机械装置,借助这台仪器把患者的血液引流出来,在体外进行血浆置换、血浆吸附、血液滤过等步骤,清除血液中的胆红素、内毒素等有害物质,补充白蛋白和凝血因子等有益物质,暂时替代肝脏解毒、蛋白质合成和部分代谢功能,使肝细胞得到再生的机会,肝功能得以恢复。根据人工肝能清除肝衰竭患者炎症因子的原理,临床上曾创造性将李氏人工肝用于重症 H7N9 救治,显著降低了 H7N9 的病死率^[15]。因此,对于“炎症风暴”引起的重症肺炎、MOF 患者,考虑使用李氏人工肝系统进行血液净化,去除炎症因子,从而减轻炎症反应对机体的损伤^[16]。

3.2 连续性肾脏替代治疗(CRRT):CRRT 指在 24 h 内连续性或接近 24 h 内给予患者连续性血液净化的方式,其可代替受损肾脏功能。CRRT 于 20 世纪 90 年代末就被研究证实可非特异性地清除炎症介质^[17]。

因此,当新冠肺炎患者肾脏或心脏功能受损,或水和电解质失衡时,可以考虑使用 CRRT 以达到两个方面的目的:①针对肾脏的支持治疗,保护肾功能,改善水电解质紊乱;②针对病毒入侵失控的炎症反应进行控制^[18]。

3.3 血浆置换、血浆吸附或特异性细胞因子吸附:血浆置换、血浆吸附等也能去除炎症因子,净化血液。当患者重要器官功能尚可,炎症反应比较剧烈时可以考虑采用血浆置换或血浆吸附。恢复期患者因为感染过 2019-nCoV,体内会产生特异性抗体,血浆治疗将含有特异性抗体的血浆进行严格处理后,回输给其他患者,起到抗病毒的作用。如果使用恢复期患者的血浆进行血浆置换,由于含有特异性抗体,效果可能更佳。

4 需要解决的问题及未来研究方向

新冠肺炎是一种自限性疾病,其发病机制和致病机制还有待进一步研究,“炎症风暴”导致疾病进展和恶化,进而发展为重症肺炎,出现 MODS 等。血液净化治疗能去除部分炎症因子,从而缓解临床症状,但不能从根本上消除炎症反应。因此,抑制炎症反应,阻止“炎症风暴”仍是治疗重型新冠肺炎需要努力的方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (8): 727-733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎的肺炎诊疗方案(试行第六版)[EB/OL]. (2020-02-19) [2020-02-24]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>. National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment of pneumonia caused by novel coronavirus (trial version 4) [EB/OL]. (2020-02-19) [2020-02-24]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>.
- [3] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- [4] Stoddart CA, Gelezunas R, Ferrell S, et al. Human immunodeficiency virus type 1 Nef-mediated downregulation of CD4 correlates with

- Nef enhancement of viral pathogenesis [J]. *J Virol*, 2003, 77 (3): 2124–2133. DOI: 10.1128/jvi.77.3.2124–2133.2003.
- [5] Michel N, Allespach I, Venzke S, et al. The Nef protein of human immunodeficiency virus establishes superinfection immunity by a dual strategy to downregulate cell–surface CCR5 and CD4 [J]. *Curr Biol*, 2005, 15 (8): 714–723. DOI: 10.1016/j.cub.2005.02.058.
- [6] Ross TM, Oran AE, Cullen BR. Inhibition of HIV-1 progeny virion release by cell–surface CD4 is relieved by expression of the viral Nef protein [J]. *Curr Biol*, 1999, 9 (12): 613–621. DOI: 10.1016/s0960-9822(99)80283-8.
- [7] Wevers BA, van der Hoek L. Renin–angiotensin system in human coronavirus pathogenesis [J]. *Future Virol*, 2010, 5 (2): 145–161. DOI: 10.2217/fvl.10.4.
- [8] Wang H, Yang P, Liu K, et al. SARS coronavirus entry into host cells through a novel clathrin–and caveolae–independent endocytic pathway [J]. *Cell Res*, 2008, 18 (2): 290–301. DOI: 10.1038/cr.2008.15.
- [9] Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin [J]. *Nature*, 2020, 579: 270–273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.
- [10] Imai Y, Kuba K, Penninger JM. Angiotensin–converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2007, 64 (15): 2006–2012. DOI:10.1007/s00018-007-6228-6.
- [11] Rice GI, Thomas DA, Grant PJ, et al. Evaluation of angiotensin–converting enzyme (ACE), its homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism [J]. *Biochem J*, 2004, 383 (Pt 1): 45–51. DOI: 10.1042/BJ20040634.
- [12] Higuchi S, Ohtsu H, Suzuki H, et al. Angiotensin II signal transduction through the AT1 receptor: novel insights into mechanisms and pathophysiology [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2007, 112 (8): 417–428. DOI: 10.1042/CS20060342.
- [13] Monard C, Rimmelé T, Ronco C. Extracorporeal blood purification therapies for sepsis [J]. *Blood Purif*, 2019, 47 Suppl 3: 1–14. DOI: 10.1159/000499520.
- [14] 新浪科技. 中科大对新冠“炎症风暴”研究取得重要进展 [EB/OL]. (2020-02-18) [2020-02-24]. <https://tech.sina.com.cn/roll/2020-02-18/doc-iimxxstf2330636.shtml>.
- [15] 高海女. H7N9 禽流感病毒与 H5N1、pH1N1 等流感病毒临床特征的对比分析 [D]. 杭州: 浙江大学, 2013.
- [16] 李兰娟, 金建华. 人工肝血液净化系统应用于重型、危重型新型冠状病毒肺炎治疗的专家共识 [J]. *中华临床感染病杂志*, 2020, 13 (1): 1–3. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2020.01.001.
- [17] Li LJ, Jin JH. Expert consensus on the application of artificial liver blood purification system in the treatment of severe and critical COVID-19 [J]. *Chin J Clin Infect Dis*, 2020, 13 (1): 1–3. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2020.01.001.
- [18] De Vriese AS, Colardyn FA, Philippé JJ, et al. Cytokine removal during continuous hemofiltration in septic patients [J]. *J Am Soc Nephrol*, 1999, 10 (4): 846–853.
- [19] 陈敏华, 孙仁华, 李茜. 脓毒症伴急性肾损伤患者连续性肾脏替代治疗时机的探讨 [J/CD]. *中华危重症医学杂志 (电子版)*, 2016, 9 (3): 149–153. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2016.03.002.
- [20] Chen MH, Sun RH, Li Q. Timing of continuous renal replacement therapy in sepsis patients with acute kidney injury [J/CD]. *Chin J Crit Care Med (Electr Ed)*, 2016, 9 (3): 149–153. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2016.03.002.

(收稿日期: 2020-02-24)

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊常用不需要标注中文的缩略语

- 日常生活活动能力 (ability of daily life, ADL)
- 静息能量消耗 (resting energy expenditure, REE)
- 呼吸商 (respiratory quotient, RQ)
- 呼吸频率 (respiratory rate, RR)
- 平均动脉压 (mean artery pressure, MAP)
- 原发性肺动脉高压 (primary pulmonary hypertension, PPH)
- 慢性阻塞性肺疾病
(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)
- 急性呼吸窘迫综合征
(acute respiratory distress syndrome, ARDS)
- 多器官功能衰竭 (multiple organ failure, MOF)
- 时间加权平均容许浓度
(permissible concentration–time weighted average, PC–TWA)
- 短时间接触容许浓度
(permissible concentration–short term exposure limit, PC–STEL)
- 急性一氧化碳中毒 (acute carbon monoxide poisoning, ACOP)
- 横纹肌溶解症 (rhabdomyolysis, RM)
- 急性细菌性脑膜炎 (acute bacterial meningitis, ABM)
- 连续性肾脏替代治疗
(continuous renal replacement therapy, CRRT)
- 医院信息系统 (hospital information system, HIS)
- 血液灌流 (hemoperfusion, HP)
- 血浆置换 (plasma exchange, PE)
- 高频振荡通气 (high frequency oscillation ventilation, HFOV)
- 常频机械通气 (conventional mechanical ventilation, CMV)
- 无应激试验 (non–stress test, NST)
- 总体表面积 (total burn body surface arwas, TBSA)
- 烧伤后天数 (post–burn days, PBD)
- 粒细胞–巨噬细胞集落刺激因子
(granulocyte–macrophage colony stimulating factor, GM–CSF)
- 脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)
- Toll 样受体 (Toll–like receptor, TLR)
- 1 秒用力呼气容积
(forced expiratory volume in one second, FEV1)
- γ–干扰素 (interferon–γ, IFN–γ)
- 急性生理学与慢性健康状况评分 II
(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)
- 序贯器官衰竭评分
(sepsis–related organ failure assessment, SOFA)
- 格拉斯哥昏迷评分 (Glasgow coma scale, GCS)
- 世界卫生组织 (World Health Organization, WHO)
- 反转录–聚合酶链反应 (reverse transcription, RT–PCR)
- 重症监护病房 (intensive care unit, ICU)
- 严重急性呼吸综合征
(severe acute respiratory syndrome, SARS)
- 中东呼吸综合征 (Middle East respi–ratory syndrome, MERS)