

重症新型冠状病毒感染患者免疫病理机制 及免疫治疗的研究进展

高军龙 甘亮亮 郭龙飞 袁媛

甘肃省人民医院急诊重症医学科,甘肃兰州 730000

通信作者:高军龙, Email: gaojunlong17@126.com

【摘要】 新型冠状病毒感染(COVID-19)出现以来,全球相关学者投入巨大精力研究其致病原理,重症免疫机制得到进一步阐述,为合理的治疗提供了理论支持。COVID-19重症免疫机制较为复杂,主要涉及先天性免疫反应中干扰素(IFN)诱导缺陷、中性粒细胞活化、单核/巨噬细胞肺部过度浸润、树突状细胞和自然杀伤细胞(NK细胞)功能障碍、补体系统过度激活以及细胞因子风暴形成;适应性免疫反应中B细胞抗体成熟延迟、T细胞反应延迟和亚群失衡。目前COVID-19免疫治疗可能有效的措施主要有恢复期血浆、中和性单克隆抗体、皮质类固醇、白细胞介素-1(IL-1)抑制剂、IL-6抑制剂、IFN抑制剂、Janus激酶(JAK)抑制剂、补体C3和C5抑制剂、氟伏沙明、胸腺肽 α 1等,但上述方案也有一定局限性,甚至出现不良临床结局。因此COVID-19重症免疫机制以及免疫治疗措施需要进一步研究。

【关键词】 新冠肺炎; 免疫机制; 免疫治疗

基金项目: 甘肃省兰州市科技计划项目(2022-5-62)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.03.026

Progress of immunopathology and immunotherapy in patients with severe coronavirus disease 2019

Gao Junlong, Gan Liangliang, Guo Longfei, Yuan Yuan

Department of Emergency of Critical Care Medicine, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, Gansu, China

Corresponding author: Gao Junlong, Email: gaojunlong17@126.com

【Abstract】 Since the outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19), relevant scholars around the world have invested great efforts in studying the pathogenesis of COVID-19. The mechanism of the immune disorders of critical cases is further elucidated, providing implement system, and formation of cytokine storm; and adaptive immunity, such as delay in B cell antibody maturation, delay in T cell response and subset alteration of T cell. Currently, effective measures for COVID-19 immunotherapeutic support for adequate treatment. Current researches show that the immune mechanism of severe COVID-19 is complex, mainly involving innate immunity, such as defects in interferon (IFN) induction, activation of neutrophils, excessive lung perfusion of mononuclear phagocytes, dysfunction of dendritic cells and natural killer cells, overactivation of the copy include convalescent plasma, neutralizing monoclonal antibodies, corticosteroids interleukin-1 (IL-1) inhibitors, IL-6 inhibitors, IFN preparations, Janus kinase (JAK) inhibitors, complement C3 and C5 inhibitors, fluvoxamine, thymosin alpha 1, etc. However, these approaches also have certain limitations and even adverse clinical outcomes. Therefore, the immune mechanism and immunotherapeutic measures of severe COVID-19 need to be further studied.

【Key words】 Coronavirus disease 2019; Immune mechanism; Immunotherapy

Fund program: Science and Technology Plan Projects of Lanzhou City, Gansu Province (2022-5-62)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.03.026

新型冠状病毒感染(coronavirus disease 2019, COVID-19)因受免疫遗传和后天环境影响导致预测个体病情发展具有一定挑战性。老年及存在免疫缺陷的COVID-19患者可能发展为急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS),病死率明显高于流感相关ARDS;而另一方面很多COVID-19患者为无症状^[1],且导致COVID-19的严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)毒株不断变异,形成明显的免疫逃逸性和传染性,因此,COVID-19需要引起临床工作者的高度关注。

COVID-19引起的广泛肺实变及免疫功能紊乱是患者死亡的主要原因。病情的恶化被认为与病毒复制无关,而

是患者的免疫稳态被打破,自身免疫损伤远远超过了病毒本身的作用,其中炎症反应起着核心作用^[2-3],这对重症监护病房(intensive care unit, ICU)医生来说既熟悉又陌生,对COVID-19重症患者的治疗,取决于对免疫反应失衡的理解。现通过总结重症COVID-19的免疫调节机制,从而为COVID-19的治疗提供依据。

1 重症 COVID-19 的免疫调节机制

1.1 干扰素(interferon, IFN)反应缺陷: IFN是控制黏膜病毒最重要的早期细胞因子,在COVID-19患者中观察到IFN反应迟钝和障碍,包括IFN产生的先天缺陷、IFN自身抗体存在、IFN- α 受体2(IFN- α receptors 2, IFNAR2)低表达、浆细胞样树突状细胞(plasmacytoid dendritic cell, pDC)和髓系细胞IFN

产生受损以及病毒编码的 IFN 拮抗蛋白存在等,是 COVID-19 病情进展的重要机制。

1.1.1 IFN-I: IFN-I (包括 IFN- α 和 IFN- β) 主要来源于 pDC 和局部感染的上皮细胞。约 20% 的 COVID-19 重症病例存在 IFN-I 先天缺陷和自身抗体^[4]。Zhang 等^[5] 研究显示, 3.5% 的 COVID-19 患者涉及 Toll 样受体 3 (toll-like receptor 3, TLR3) 和 IFN 调节因子 7 (IFN regulatory factor 7, IRF7) 依赖的 IFN-I 先天免疫缺陷、IFN-I 产生受损, 部分重症流感肺炎患者同样存在上述缺陷。中和 IFN-I 自身抗体在 70 岁后急剧升高, 约 10% 的 COVID-19 重症患者有高浓度的 IFN- α 和 (或) IFN- ω 自身抗体, 而在普通患者中未发现^[6]。Van der Wijst 等^[7] 研究显示, 在 COVID-19 危重患者中髓系细胞 IFN-I 刺激基因 (IFN-I stimulated gene, ISG-I) 应答一直较低, IFN-I 免疫受损。ISG-I 缺乏与髓系细胞表面抑制性受体白细胞相关免疫球蛋白样受体 1 (leukocyte-associated immunoglobulin-like receptor 1, LAIR1) 的升高有关。Pairó-Castineira 等^[8] 研究显示, IFNAR2 低表达与 COVID-19 的严重程度相关, IFNAR2 表达水平升高可降低疾病进展的概率。另外, SARS-CoV、中东呼吸综合征冠状病毒 (Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV) 和 SARS-CoV-2 等编码多种病毒蛋白拮抗 IFN 而进行主动免疫逃避^[2]。

1.1.2 INF-II: IFN- γ 是由活化的自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK 细胞) 和 T 淋巴细胞产生的 IFN-II。IFN- γ 可促进巨噬细胞活化, 增强细胞毒性 T 细胞的杀伤活性。COVID-19 重症患者 CD4⁺ T 细胞表达的 IFN- γ 水平明显低于普通型, Hu 等^[9] 研究显示, IFN- γ 水平降低是 COVID-19 肺纤维化的危险因素, 肺纤维化患者出院时血浆 IFN- γ 水平较无纤维化患者低。但有研究显示, COVID-19 死亡患者病程早期和晚期血中 IFN- γ 明显高于生存者^[10]。

1.1.3 IFN-III: 在黏膜感染中, IFN-III (IFN- λ) 较 IFN-I 表现出更强大的局部抗病毒活性, 且不引起广泛的炎症反应。高水平的 IFN-III 与 COVID-19 患者病毒载量高有关, 但有助于快速清除病毒, 减轻疾病严重程度, 较高的 IFN- λ / IFN-I 比值与危重患者预后改善有关。而 COVID-19 重症患者 IFN- λ 产生减少和滞后, 抗病毒反应障碍, 同样促炎细胞因子产生增加^[11]。

1.2 中性粒细胞显著活化: 与重症流感肺炎相比, COVID-19 重症患者早期中性粒细胞计数及活化程度升高, 是病情进展的强预测因子, 预示着较高的病死率^[12]。中性粒细胞活化的指标包括颗粒蛋白抵抗素、髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO)、脂质运载蛋白-2、肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF)、白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8) 和粒/巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, G/M-CSF) 等^[12]。COVID-19 患儿很少表现出严重的呼吸道症状, 可能与中性粒细胞黏附分子 CD11b、CD66b 和选择素表达降低、抑制性受体 LAIR1、程序性死亡配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 表达升高, 以及中性粒细胞功能抑制、肺组织浸润减少有关^[13]。SARS-CoV-2 可直接

诱导中性粒细胞胞外陷阱 (neutrophil extracellular trap, NET) 释放, 重症患者血浆、肺泡灌洗液和肺组织中 NET 的含量明显升高。NET 除具有杀伤微生物的活性外, 还会破坏肺泡上皮细胞, 诱导微血管血栓形成, 加速肺衰竭的进程^[14]。

1.3 单核/巨噬细胞

1.3.1 单核/巨噬细胞肺部过度浸润加剧局部及全身炎症反应: 单核/巨噬细胞在驱动“细胞因子风暴 (cytokine storm, CS)”中发挥着关键作用。COVID-19 死亡患者肺泡腔和肺泡间隔内存在大量异常活化的巨噬细胞密集浸润, 显示高度炎症化^[15]。重症患者支气管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 中促炎单核细胞富集, 抗炎肺泡巨噬细胞耗竭^[16]。SARS-CoV-2 感染巨噬细胞促进 ISG15 过表达, ISG15 可诱导多种促炎细胞因子分泌, 加剧肺组织的炎症反应^[17]。

1.3.2 促纤维化表型巨噬细胞过度激活驱动 COVID-19 相关 ARDS 的发生: M2 型巨噬细胞具有抑制炎症反应的作用, 是组织修复和纤维化的重要介质。重症 COVID-19 患者伴多种辅助性 T 细胞 2 (T helper 2 cell, Th2) 细胞因子的增加, 包括 IL-4、IL-5、IL-13 等, 诱导 M2 巨噬细胞过度激活, 转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 信号过早激活, 并与成纤维细胞、肌成纤维细胞等进行信号转导, 共同触发肺纤维化反应。COVID-19 促肺纤维化与特发性肺间质纤维化的免疫病理机制存在显著相似性^[17]。

1.4 树突状细胞 (dendritic cell, DC) 缺失及功能障碍: COVID-19 患者外周血 DC 计数减少和功能障碍与疾病严重程度有关。重症 COVID-19 患者 pDC 功能缺陷, 主要组织相容性复合体 II (major histocompatibility complex-II, MHC-II) 减少, 抗原呈递能力下降, IFN- α 产生减少, 而肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 和核转录因子- κ B (nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B)、IL-6 等促炎信号因子及 p53 凋亡信号因子上调^[18]。高龄 COVID-19 患者病死率增加可能与 DC 功能障碍有关。动物研究显示, 老年小鼠肺组织前列腺素 D2 (prostaglandin PGD2) 水平升高, PGD2 受体 D 前列腺素 1 (D prostanoid 1, DP1) 的激活抑制了 DC 向引流淋巴结迁移, 导致 T 细胞活化减少, 病毒扩散, 单核细胞等过度浸润; 特异性阻断 DP1 信号可增强 DC 向引流淋巴结迁移, 保护老年小鼠免受 SARS-CoV 及 SARS-CoV2 感染^[19]。

1.5 NK 细胞计数减少和功能障碍, 病毒清除延迟: NK 细胞是天然淋巴细胞, 具有病毒杀伤活性。COVID-19 病毒载量的下降与 NK 细胞计数和功能状态密切相关。NK 细胞计数下降, 病毒载量清除明显延迟^[20]。重症患者 NK 细胞调控分子 CD244 和程序性死亡受体 1 (programmed cell death, PD-1) 表达升高, NK 细胞 2 族成员 D (NK group 2 member D, NKG2D) 表达降低, 血清穿孔素、颗粒酶 A 等细胞毒效应分子水平下降^[21]。研究显示, COVID-19 重症患者血清 TGF- β 水平于感染的前 2 周达到峰值, IFN 驱动的 NK 细胞激活与过早产生的 TGF- β 应答信号叠加, 显著抑制了 NK 细胞的功能, 使 IFN- γ 和 TNF 产生障碍, 导致早期病毒控制失效^[20]。

1.6 免疫指标人白细胞 DR 抗原 (human leukocyte antigen-

DR, HLA-DR)表达降低:HLA-DR是抗原呈递的重要媒介,对T细胞活化至关重要。单核细胞HLA-DR(monocyte HLA-DR, mHLA-DR)可以用于评估脓毒症患者的免疫功能和预后,mHLA-DR表达降低提示全身免疫抑制,与ICU患者不良结局有关。普通型和轻型COVID-19患者mHLA-DR表达正常,而89%的危重患者转入ICU时mHLA-DR明显下调^[22]。重症COVID-19患者外周骨髓系细胞和pDC的HLA-DR表达明显下降,与病情严重程度和ICU机械通气密切相关^[23]。

1.7 补体系统过度激活导致内皮损伤,免疫血栓形成:补体系统对识别和消除病原体至关重要,但补体过度激活会导致肺泡上皮细胞和血管内皮损伤,并与凝血系统串扰导致广泛的免疫性血栓形成,约10%的COVID-19住院患者有血栓形成,肺泡毛细血管微血栓发生率是流感患者的9倍^[24]。呼吸衰竭患者入院时补体C4d、C5a和膜攻击复合物等均明显高于非呼吸衰竭者。补体C3水平升高与年轻COVID-19患者病情进展有关,可溶性C5a水平与COVID-19的病情严重程度成比例,C5a水平升高提示患者预后不良^[25]。

1.8 免疫反应不协调引起CS:机体对SARS-CoV-2的免疫反应失调可导致CS,使患者病情进展和病死率增加。COVID-19重症患者多种细胞因子水平显著升高,Liu等^[26]研究显示,死亡患者的IL-2R、IL-6、IL-8、IL-10和TNF比康复患者高2~20倍,其中IL-2R和IL-6与病死率的增加明显相关。Thwaites等^[27]研究发现,GM-CSF在COVID-19死亡患者中显著升高,而流感患者GM-CSF变化不明显。Perreau等^[28]研究发现,HGF和C-X-C基序趋化因子配体13(C-X-C motif chemokine ligand 13, CXCL13)是最好的预测入住ICU和预后的指标。Karki等^[29]研究显示,SARS-CoV-2感染释放的多种细胞因子中,只有TNF- α 和IFN- γ 联合才能诱导明显的炎症、细胞死亡,导致小鼠肺泡广泛损伤和致命性细胞因子休克。使用抗TNF- α 和IFN- γ 中和抗体(neutralizing antibody, Nab)可以保护小鼠免受SARS-CoV-2感染、脓毒症、噬血细胞综合征和细胞因子休克等原因导致的死亡。

也有研究表明,相比细菌性脓毒症等导致的CS,COVID-19重症患者细胞因子水平降低^[18]。研究证实,重症COVID-19患者外周血中不成熟中性粒细胞、骨髓来源的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)样单核细胞等增加,pDC和淋巴细胞功能缺陷,细胞因子释放减少,而血中炎症因子升高可能来源于局部肺组织免疫细胞^[23]。因此,对于不同模式的CS的理解有待进一步研究探讨。

1.9 B细胞及抗体:特异性B细胞产生的抗体结合SARS-CoV-2特定抗原靶位发挥抗病毒作用,抗体的增加与病毒载量的减少有关,但对临床结局的影响尚未明确。另外抗体可能放大感染或引发有害的免疫损伤,抗体依赖性增强(antibody dependent enhancement, ADE)也不能忽视。

1.9.1 SARS-CoV-2感染早期缺少Nab对预后的预测作用:SARS-CoV-2感染早期阶段可快速产生Nab,Nab可迅速降低病毒载量,预防病情进展。普通患者入院时Nab活性显著高于重症患者,早期SARS-CoV-2的免疫应答峰值减弱是

COVID-19重症患者的主要特征之一。延迟产生Nab的患者病情迅速进展,病死率显著升高^[30]。

1.9.2 Nab峰值水平升高而中和效价指数降低与病情严重程度有关:Nab峰值水平与COVID-19的严重程度呈正相关^[31]。危重症患者抗受体结合域(receptor binding domain, RBD)和抗刺突蛋白Spike的免疫球蛋白(IgG、IgM和IgA)3种抗体均呈阳性,其中IgG和IgA抗体水平最高,与最高的中和效价相关,轻症患者抗Spike的IgG和IgA抗体水平及中和效价最低^[32]。死亡患者抗Spike的IgM和IgG峰值水平高于出院患者^[30]。

1.9.3 IgG无岩藻糖基化Fc片段会加重全身炎症反应:抗体岩藻糖基化包膜病毒在免疫反应中发挥着关键作用。COVID-19重症患者独特的血清学特征是高浓度无岩藻糖基化Fc片段IgG抗体。无岩藻糖基化Fc片段可激活Fc γ 受体Fc γ R IIIa,促进肺泡巨噬细胞产生促炎细胞因子,导致CS和免疫介导的肺损伤,诱导微血管血栓形成^[33]。

1.10 T淋巴细胞

1.10.1 T细胞计数水平降低,亚群比例失调,促炎细胞因子释放增加:早期产生针对SARS-CoV-2不同抗原表位的特异性T细胞是轻症患者的特征之一。COVID-19重症患者外周血T细胞计数明显降低,免疫功能抑制,细胞亚群间比例失调,Th1、Th2、Th17细胞等活化,CD4⁺T细胞亚群比例增加,CD8⁺T细胞亚群和先天性T细胞比例明显减少。与外周血比较,BALF中T细胞衰竭,抑制性分子PD-1、T细胞免疫球蛋白黏蛋白-3(T cell immunoglobulin mucin-3, TIM-3)和CD244表达升高,血清穿孔素、颗粒酶A等细胞毒效应分子下降,但促炎细胞因子及趋化因子水平升高^[34]。年龄增大,基础疾病增加,特异性T细胞反应的协调性不足,IFN- γ 分泌减少,IFN- γ ⁺T细胞水平降低与ICU患者较高的急性生理学及慢性健康状况评分II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)有关。另外,死亡患者淋巴器官萎缩、骨髓增生减少,常无特异性的T细胞反应^[35]。

1.10.2 病程早期Th17细胞过度活化,可加重全身炎症反应:COVID-19患者早期产生的IL-6和TGF- β 等可促进T细胞向Th2和Th17细胞分化,IL-17、GM-CSF产生增加,促炎反应加剧。调节性T细胞(regulatory cell, Treg)与Th17比例失衡在COVID-19重症患者全身炎症及免疫介导的肺损伤中发挥着重要作用^[36]。因此,在COVID-19早期阶段干预Th17的应答可能会减轻病情,缩短病程并改善临床结局。

1.10.3 Treg的过度增加可导致病毒清除障碍:叉头框蛋白(foxhead box transcription factor P3⁺, FoxP3⁺)Treg是免疫自稳的关键执行者,Treg的过度增加可能与免疫抑制和病毒持续存在有关。有研究显示,清除SARS-CoV-2感染所需时间延长的患者,Treg数量明显增加,其通过表面抑制分子如细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)和分泌免疫抑制细胞因子如IL-10、TGF- β 、移动抑制因子(migration inhibition factor, MIF),导致NK细胞、T细胞和单核/巨噬细胞数量减少及功能障碍^[37]。

Treg 数量增加与 COVID-19 患者预后有关,而重症患者的康复与 Treg 细胞减少、特异性 T 细胞反应增强有关^[38]。

2 COVID-19 免疫调节的措施

2.1 恢复期血浆:早期使用高滴度抗体的 COVID-19 恢复血浆 (COVID-19 convalescent plasma, CCP) 可使患者血浆抗体滴度迅速升高。COVID-19 老年患者出现轻微症状后 72 h 内使用高滴度抗体的 CCP,可延缓 COVID-19 的进展,相对风险降低 48%^[39]。而重症或已接受机械通气的患者使用高水平抗体滴度 CCP 不能降低病死率^[40]。Joyner 等^[41]认为,只有在 COVID-19 诊断 3 d 内接受高滴度抗体 CCP 可以降低病死率。但供体选择和血浆抗体性质或水平方面尚缺乏标准化控制,研究显示,应使用来自抗体水平较高的接种过疫苗的捐赠者 CCP。CCP 抗体水平与供者年龄增加、发热、肌痛消失,疲劳、完成疫苗接种、AB 血型 and 疾病严重程度相关^[42]。

2.2 Nab: 中性和单克隆抗体 (单抗, monoclonal antibodies, mAbs) 是预防和治疗 SARS-CoV-2 感染的关键药物。mAbs 大多以刺突蛋白为靶点,阻止病毒进入宿主细胞,激活 Fc 片段介导抗体依赖的细胞吞噬或细胞毒性作用,可快速清除病毒。BR II-196 联合 BR II-198 等多种 mAbs 已证明对 COVID-19 有效,可显著降低重症风险^[43]。但随着 SARS-CoV-2 的不断变异,一些单抗药物会完全失去病毒中和活性,这对特效药的选择提出了新的挑战。

2.3 皮质类固醇: 一项纳入 7 项随机临床试验的 Meta 分析显示,给予皮质类固醇治疗 COVID-19 重症患者与较低的 28 d 全因病死率相关,且没有严重不良事件发生^[44]。地塞米松可降低有创机械通气或氧疗患者 28 d 病死率,但在未接受呼吸机支持的患者中并无改善作用,地塞米松在病情严重的患者中最有效,且对男性患者的临床益处更明显。但过度使用皮质类固醇,特别是在疾病早期,可能会对疾病无益^[45]。

2.4 IL-1 抑制剂: 阿那白滞素是重组 IL-1 受体抑制剂,可治疗超炎症反应。阿那白滞素用于重症 COVID-19 相关 ARDS 或超炎症反应患者可使进展为严重呼吸衰竭的相对风险降低 70%,提高 21 d 存活率,缩短住院时间,且安全耐受性良好^[46]。卡那单抗是一种 IL-1 β 单抗,治疗重症 COVID-19 可迅速改善氧合指数,缩短有创机械通气时间,降低炎症标志物水平,改善患者预后^[47]。

2.5 IL-6 抑制剂: 在重度细胞因子释放综合征的治疗中,IL-6 抑制剂托珠单抗是首选药物。COVID-19 重症患者接受 IL-6 受体拮抗剂托珠单抗或沙利单抗治疗能明显缩短 ICU 器官功能支持时间和住院时间,降低病死率,且无明显不良反应^[48]。COVID-19 治疗的随机评价 (the randomized evaluation of COVID-19 therapy, RECOVERY) 临床试验证明,与地塞米松相比,托珠单抗提供了更大的益处,而且是全身皮质类固醇的额外益处^[49]。也有研究显示,重症 COVID-19 患者使用托珠单抗并不能改善临床症状,降低病死率^[50]。IL-6 抑制剂的使用需要参考患者炎症标志物水平,在重症患者中使用可能出现最大临床获益。

2.6 IFN 治疗: 国家诊疗方案推荐使用 IFN- α 雾化吸入治

疗 COVID-19。重症 COVID-19 患者在常规基础上早期接受 IFN β -1a 治疗显著提高了 14 d 出院率,降低了 28 d 病死率^[51]。国内的一项 2 期临床试验显示,COVID-19 非重症患者接受 IFN β -1b 治疗可以加速病毒转阴,改善临床症状^[52]。采用 Peg-IFN- λ 1 治疗可使 COVID-19 门诊患者病毒载量迅速下降,缩短病毒脱落时间,防止病情恶化^[53]。

2.7 GM-CSF 抑制剂: GM-CSF 对 COVID-19 临床结局的影响还不太明确。Temesgen 等^[54]研究显示,COVID-19 重症患者早期使用 GM-CSF 中和单抗仑兹鲁单抗治疗,可阻止过度的炎症反应,快速改善临床症状,提高无创机械通气患者生存率。玛弗利木单抗可迅速降低重症患者体温,减少对有创机械通气的需求^[55]。

2.8 C3 和 C5 抑制剂: C3 和 C5 抑制剂能引起明显的抗炎反应,C5aR1 单抗可阻止 C5a 介导的髓系细胞的招募和激活,防止 COVID-19 患者肺部过度炎症和内皮损伤^[25]。初步研究显示,用 C5 单抗艾库组单抗或 C3 靶向药物 AMY-101 治疗可消除 COVID-19 的高炎症状态,显著改善肺功能^[56]。一项回顾性队列研究显示,C5 阻断剂依库株单抗治疗重症 COVID-19 耐受性良好,降低可溶性 C5b-9 水平,减少血栓沉积,改善患者呼吸功能,能降低病死率^[57]。

2.9 氟伏沙明: 氟伏沙明是常用的抗抑郁药物,通过激活免疫细胞内质网伴侣膜蛋白 Sigma-1 受体和 X-box 蛋白,显著抑制 IL-1 β 、IL-6、IL-8 和 IL-12 等促炎细胞因子释放,避免致命性感染性休克的发生;另外氟伏沙明可降低 5-羟色胺进入血小板的水平,抑制血小板活性,降低血栓形成风险。有临床研究显示,高风险 COVID-19 患者病程早期服用氟伏沙明 (100 mg,每日 2 次,连续 10 d),能使总体病死率降低约 90%,对相关重症医疗护理的需求下降约 65%^[58]。氟伏沙明降低了 COVID-19 患者的住院需求,但其有效性、安全性及是否对其他治疗如单抗有附加作用还需要进一步明确。

2.10 胸腺肽 α 1 (thymopeptide α 1, T α 1): T α 1 是临床常用的免疫增强剂,可促进 T 细胞成熟和相关细胞因子分泌,可用于治疗脓毒症、肝炎等。Liu 等^[59]研究显示,COVID-19 患者使用 T α 1 可增加 T 细胞数量,降低患者病死率,在 CD8⁺ T 细胞低于 400 μ L 或 CD4⁺ T 细胞低于 650 μ L 的 COVID-19 患者中获益更多。然而一部分研究显示,T α 1 治疗 COVID-19 无效,甚至与重症患者延迟康复相关,这些矛盾结果背后的原因尚不清楚^[60]。

2.11 血液净化治疗: 血液净化治疗 COVID-19 危重患者,可以控制 CS 和改善凝血功能。治疗性血浆置换 (therapeutic plasma exchange, TPE) 可显著降低细胞因子水平,改善预后。有研究显示,TPE 可快速纠正 CS,显著提高患者 28 d 生存率,在发病前 12 d 内接受 TPE 可进一步降低病死率^[61]。具有吸附功能的高通量膜和细胞因子吸附柱是近年来新兴膜技术的两个代表,相关临床研究正在进行。使用细胞因子吸附柱治疗重症 COVID-19 可快速降低铁蛋白、降钙素原 (procalcitonin, PCT)、IL-6 等炎症标志物水平^[62]。但有临床研究显示,COVID-19 重症患者早期行静脉-静脉体外膜肺氧合

(veno-venous extracorporeal membrane oxygenation, VV-ECMO)联合细胞因子吸附并没有降低血清IL-6水平,且会导致患者生存率下降(18%比76%),具体机制尚不明确^[63]。

2.12 间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC):一项随机、双盲对照试验显示,采用脐带MSC(umbilical cord-MSC, UC-MSC)治疗COVID-19相关ARDS可显著提高患者生存率(91%比42%),促进患者康复^[64]。也有研究显示,采用UC-MSC治疗可减少重症COVID-19患者全肺病变体积,且随访症状显著少于安慰剂组^[65]。目前有多项COVID-19干细胞治疗的临床注册试验,这些研究结果有望进一步验证MSC疗效。

2.13 Janus激酶(Janus kinase, JAK)抑制剂:JAK抑制剂通过下调JAK/信号转导和转录激活因子(signaling transcriptional and transduced activator, STAT)信号通路,抑制I/II型细胞因子受体,缓解CS。巴瑞替尼是一种口服JAK1/2的选择性抑制剂,一项Meta分析显示,COVID-19患者使用JAK抑制剂巴瑞替尼可减少ICU住院率和有创机械通气需求,改善预后^[66]。托法替尼是口服JAK1/3选择性抑制剂,可减少Th1和Th17型细胞因子释放。有研究显示,托法替尼可降低COVID-19患者28d呼吸衰竭发生率或病死率^[67]。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Hu B, Guo H, Zhou P, et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19 [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2022, 20 (5): 315. DOI: 10.1038/s41579-020-00459-7.
- [2] Wong LY, Perlman S. Immune dysregulation and immunopathology induced by SARS-CoV-2 and related coronaviruses: are we our own worst enemy? [J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 22 (1): 47-56. DOI: 10.1038/s41577-021-00656-2.
- [3] 滕晓蕾, 谢云, 陈道南, 等. 重症新冠肺炎与重症社区获得性肺炎临床特征对比 [J]. *中华危重病急救医学*, 2022, 34 (5): 485-491. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20211013-01477.
- [4] Andreakos E, Abel L, Vinh DC, et al. A global effort to dissect the human genetic basis of resistance to SARS-CoV-2 infection [J]. *Nat Immunol*, 2022, 23 (2): 159-164. DOI: 10.1038/s41590-021-01030-z.
- [5] Zhang Q, Bastard P, Liu ZY, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19 [J]. *Science*, 2020, 370 (6515): eabd4570. DOI: 10.1126/science.abd4570.
- [6] Bastard P, Gervais A, Le Voyer T, et al. Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ~20% of COVID-19 deaths [J]. *Sci Immunol*, 2021, 6 (62): eabl4340. DOI: 10.1126/sciimmunol.abl4340.
- [7] van der Wijst MGP, Vazquez SE, Hartoularos GC, et al. Type I interferon autoantibodies are associated with systemic immune alterations in patients with COVID-19 [J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13 (612): eabh2624. DOI: 10.1126/scitranslmed.abh2624.
- [8] Pairo-Castineira E, Clohisey S, Klaric L, et al. Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19 [J]. *Nature*, 2021, 591 (7848): 92-98. DOI: 10.1038/s41586-020-03065-y.
- [9] Hu ZJ, Xu J, Yin JM, et al. Lower circulating interferon-gamma is a risk factor for lung fibrosis in COVID-19 patients [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 585647. DOI: 10.3389/fimmu.2020.585647.
- [10] Gadotti AC, de Castro Deus M, Telles JP, et al. IFN- γ is an independent risk factor associated with mortality in patients with moderate and severe COVID-19 infection [J]. *Virus Res*, 2020, 289: 198171. DOI: 10.1016/j.virusres.2020.198171.
- [11] Galani IE, Rovina N, Lampropoulou V, et al. Untuned antiviral immunity in COVID-19 revealed by temporal type I/III interferon patterns and flu comparison [J]. *Nat Immunol*, 2021, 22 (1): 32-40. DOI: 10.1038/s41590-020-00840-x.
- [12] Meizlish ML, Pine AB, Bishai JD, et al. A neutrophil activation signature predicts critical illness and mortality in COVID-19 [J]. *Blood Adv*, 2021, 5 (5): 1164-1177. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003568.
- [13] Seery V, Raiden SC, Algieri SC, et al. Blood neutrophils from children with COVID-19 exhibit both inflammatory and anti-inflammatory markers [J]. *EBioMedicine*, 2021, 67: 103357. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103357.
- [14] Veras FP, Pontelli MC, Silva CM, et al. SARS-CoV-2-triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology [J]. *J Exp Med*, 2020, 217 (12): e20201129. DOI: 10.1084/jem.20201129.
- [15] Melms JC, Biermann J, Huang HC, et al. A molecular single-cell lung atlas of lethal COVID-19 [J]. *Nature*, 2021, 595 (7865): 114-119. DOI: 10.1038/s41586-021-03569-1.
- [16] Cao XT. ISG15 secretion exacerbates inflammation in SARS-CoV-2 infection [J]. *Nat Immunol*, 2021, 22 (11): 1360-1362. DOI: 10.1038/s41590-021-01056-3.
- [17] Wendisch D, Dietrich O, Mari T, et al. SARS-CoV-2 infection triggers profibrotic macrophage responses and lung fibrosis [J]. *Cell*, 2021, 184 (26): 6243-6261.e27. DOI: 10.1016/j.cell.2021.11.033.
- [18] Wack A. Monocyte and dendritic cell defects in COVID-19 [J]. *Nat Cell Biol*, 2021, 23 (5): 445-447. DOI: 10.1038/s41556-021-00685-y.
- [19] Zhao JC, Zhao JX, Legge K, et al. Age-related increases in PGD(2) expression impair respiratory DC migration, resulting in diminished T cell responses upon respiratory virus infection in mice [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121 (12): 4921-4930. DOI: 10.1172/JCI59777.
- [20] Witkowski M, Tizian C, Ferreira-Gomes M, et al. Untimely TGF β responses in COVID-19 limit antiviral functions of NK cells [J]. *Nature*, 2021, 600 (7888): 295-301. DOI: 10.1038/s41586-021-04142-6.
- [21] Li MY, Guo WN, Dong YL, et al. Elevated exhaustion levels of NK and CD8⁺ T cells as indicators for progression and prognosis of COVID-19 disease [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 580237. DOI: 10.3389/fimmu.2020.580237.
- [22] 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会, 中国人民解放军重症医学专业委员会, 重症免疫研究协作组. 脓毒症免疫抑制诊治专家共识 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (11): 1281-1289. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201123-00719.
- [23] Spinetti T, Hirzel C, Fux M, et al. Reduced monocytic human leukocyte antigen-DR expression indicates immunosuppression in critically ill COVID-19 patients [J]. *Anesth Analg*, 2020, 131 (4): 993-999. DOI: 10.1213/ANE.0000000000005044.
- [24] Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19 [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383 (2): 120-128. DOI: 10.1056/NEJMoa.2015432.
- [25] Carvelli J, Demaria O, Vély F, et al. Association of COVID-19 inflammation with activation of the C5a-C5aR1 axis [J]. *Nature*, 2020, 588 (7836): 146-150. DOI: 10.1038/s41586-020-2600-6.
- [26] Liu QQ, Cheng AY, Wang YR, et al. Cytokines and their relationship with the severity and prognosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a retrospective cohort study [J]. *BMJ Open*, 2020, 10 (11): e041471. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-041471.
- [27] Thwaites RS, Sanchez Sevilla Uruchurtu A, Siggins MK, et al. Inflammatory profiles across the spectrum of disease reveal a distinct role for GM-CSF in severe COVID-19 [J]. *Sci Immunol*, 2021, 6 (57): eabg9873. DOI: 10.1126/sciimmunol.abg9873.
- [28] Perreau M, Suffiotti M, Marques-Vidal P, et al. The cytokines HGF and CXCL13 predict the severity and the mortality in COVID-19 patients [J]. *Nat Commun*, 2021, 12 (1): 4888. DOI: 10.1038/s41467-021-25191-5.
- [29] Karki R, Sharma BR, Tuladhar S, et al. Synergism of TNF- α and IFN- γ triggers inflammatory cell death, tissue damage, and mortality in SARS-CoV-2 infection and cytokine shock syndromes [J]. *Cell*, 2021, 184 (1): 149-168.e17. DOI: 10.1016/j.cell.2020.11.025.
- [30] Lucas C, Klein J, Sundaram ME, et al. Delayed production of neutralizing antibodies correlates with fatal COVID-19 [J]. *Nat Med*, 2021, 27 (7): 1178-1186. DOI: 10.1038/s41591-021-01355-0.
- [31] Xu X, Nie S, Wang YQ, et al. Dynamics of neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19: an

- observational study [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6 (1): 197. DOI: 10.1038/s41392-021-00611-6.
- [32] Garcia-Beltran WF, Lam EC, Astudillo MG, et al. COVID-19-neutralizing antibodies predict disease severity and survival [J]. *Cell*, 2021, 184 (2): 476-488.e11. DOI: 10.1016/j.cell.2020.12.015.
- [33] Larsen MD, de Graaf EL, Sonneveld ME, et al. Afucosylated IgG characterizes enveloped viral responses and correlates with COVID-19 severity [J]. *Science*, 2021, 371 (6532): eabc8378. DOI: 10.1126/science.abc8378.
- [34] 郎明健, 张智, 付国齐, 等. 新型冠状病毒肺炎向重型发展的临床特征及实验室指标 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2020, 27 (1): 23-26. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.01.007.
- [35] Sattler A, Angermair S, Stockmann H, et al. SARS-CoV-2-specific T cell responses and correlations with COVID-19 patient predisposition [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130 (12): 6477-6489. DOI: 10.1172/JCI140965.
- [36] De Biasi S, Meschiari M, Gibellini L, et al. Marked T cell activation, senescence, exhaustion and skewing towards TH17 in patients with COVID-19 pneumonia [J]. *Nat Commun*, 2020, 11 (1): 3434. DOI: 10.1038/s41467-020-17292-4.
- [37] Yang B, Fan JP, Huang J, et al. Clinical and molecular characteristics of COVID-19 patients with persistent SARS-CoV-2 infection [J]. *Nat Commun*, 2021, 12 (1): 3501. DOI: 10.1038/s41467-021-23621-y.
- [38] Neidleman J, Luo XY, George AF, et al. Distinctive features of SARS-CoV-2-specific T cells predict recovery from severe COVID-19 [J]. *Cell Rep*, 2021, 36 (3): 109414. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109414.
- [39] Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, et al. Early high-titer plasma therapy to prevent severe COVID-19 in older adults [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384 (7): 610-618. DOI: 10.1056/NEJMoa2033700.
- [40] Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, et al. Safety update: COVID-19 convalescent plasma in 20 000 hospitalized patients [J]. *Mayo Clin Proc*, 2020, 95 (9): 1888-1897. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.06.028.
- [41] Joyner MJ, Carter RE, Senefeld JW, et al. Convalescent plasma antibody levels and the risk of death from COVID-19 [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384 (11): 1015-1027. DOI: 10.1056/NEJMoa2031893.
- [42] Leon J, Merrill AE, Rogers K, et al. SARS-CoV-2 antibody changes in patients receiving COVID-19 convalescent plasma from normal and vaccinated donors [J]. *Transfus Apher Sci*, 2022, 61 (2): 103326. DOI: 10.1016/j.transci.2021.103326.
- [43] Dougan M, Nirula A, Azizad M, et al. Bamlanivimab plus etesevimab in mild or moderate COVID-19 [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385 (15): 1382-1392. DOI: 10.1056/NEJMoa2102685.
- [44] WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a Meta-analysis [J]. *JAMA*, 2020, 324 (13): 1330-1341. DOI: 10.1001/jama.2020.17023.
- [45] RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384 (8): 693-704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
- [46] Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milonis H, et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial [J]. *Nat Med*, 2021, 27 (10): 1752-1760. DOI: 10.1038/s41591-021-01499-z.
- [47] Generali D, Bosio G, Malberti F, et al. Canakinumab as treatment for COVID-19-related pneumonia: a prospective case-control study [J]. *Int J Infect Dis*, 2021, 104: 433-440. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.12.073.
- [48] REMAP-CAP Investigators. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19 [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384 (16): 1491-1502. DOI: 10.1056/NEJMoa2100433.
- [49] RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial [J]. *Lancet*, 2021, 397 (10285): 1637-1645. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0.
- [50] Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384 (16): 1503-1516. DOI: 10.1056/NEJMoa2028700.
- [51] Davoudi-Monfared E, Rahmani H, Khalili H, et al. A randomized clinical trial of the efficacy and safety of interferon β -1a in treatment of severe COVID-19 [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64 (9): e01061-20. DOI: 10.1128/AAC.01061-20.
- [52] Hung IF, Lung KC, Tso EY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10238): 1695-1704. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31042-4.
- [53] Feld JJ, Kandel C, Biondi MJ, et al. Peginterferon lambda for the treatment of outpatients with COVID-19: a phase 2, placebo-controlled randomised trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9 (5): 498-510. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30566-X.
- [54] Temesgen Z, Burger CD, Baker J, et al. Lenzilumab in hospitalised patients with COVID-19 pneumonia (LIVE-AIR): a phase 3, randomised, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2022, 10 (3): 237-246. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00494-X.
- [55] De Luca G, Cavalli G, Campochiaro C, et al. GM-CSF blockade with mavrilimumab in severe COVID-19 pneumonia and systemic hyperinflammation: a single-centre, prospective cohort study [J]. *Lancet Rheumatol*, 2020, 2 (8): e465-e473. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30170-3.
- [56] Mastellos DC, Pires da Silva BGP, Fonseca BAL, et al. Complement C3 vs C5 inhibition in severe COVID-19: early clinical findings reveal differential biological efficacy [J]. *Clin Immunol*, 2020, 220: 108598. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108598.
- [57] Ruggenti P, Di Marco F, Cortinovis M, et al. Eculizumab in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) requiring continuous positive airway pressure ventilator support: retrospective cohort study [J]. *PLoS One*, 2021, 16 (12): e0261113. DOI: 10.1371/journal.pone.0261113.
- [58] Reis G, Dos Santos Moreira-Silva EA, Silva DCM, et al. Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the TOGETHER randomised, platform clinical trial [J]. *Lancet Glob Health*, 2022, 10 (1): e42-e51. DOI: 10.1016/S2214-109X(21)00448-4.
- [59] Liu YP, Pan Y, Hu ZH, et al. Thymosin alpha 1 reduces the mortality of severe coronavirus disease 2019 by Restoration of lymphocytopenia and reversion of exhausted T cells [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71 (16): 2150-2157. DOI: 10.1093/cid/ciaa630.
- [60] Liu J, Shen YF, Wen ZL, et al. Efficacy of thymosin alpha 1 in the treatment of COVID-19: a multicenter cohort study [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 673693. DOI: 10.3389/fimmu.2021.673693.
- [61] Kamran SM, Mirza ZE, Naseem A, et al. Therapeutic plasma exchange for coronavirus disease-2019 triggered cytokine release syndrome: a retrospective propensity matched control study [J]. *PLoS One*, 2021, 16 (1): e0244853. DOI: 10.1371/journal.pone.0244853.
- [62] 焦金梁, 布祖克拉·阿布都艾尼, 李梦晨, 等. 内毒素吸附膜在治疗新型冠状病毒肺炎中的应用进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2022, 34 (5): 538-541. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210803-01120.
- [63] Supady A, Weber E, Rieder M, et al. Cytokine adsorption in patients with severe COVID-19 pneumonia requiring extracorporeal membrane oxygenation (CYCOV): a single centre, open-label, randomised, controlled trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9 (7): 755-762. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00177-6.
- [64] Lanzoni G, Linetsky E, Correa D, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells for COVID-19 acute respiratory distress syndrome: a double-blind, phase 1/2a, randomized controlled trial [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2021, 10 (5): 660-673. DOI: 10.1002/sectm.20-0472.
- [65] Shi L, Yuan X, Yao WQ, et al. Human mesenchymal stem cells treatment for severe COVID-19: 1-year follow-up results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *BioMedicine*, 2022, 75: 103789. DOI: 10.1016/j.biomed.2021.103789.
- [66] Chen CX, Wang JJ, Li H, et al. JAK-inhibitors for coronavirus disease-2019 (COVID-19): a meta-analysis [J]. *Leukemia*, 2021, 35 (9): 2616-2620. DOI: 10.1038/s41375-021-01266-6.
- [67] Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, et al. Tofacitinib in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385 (5): 406-415. DOI: 10.1056/NEJMoa2101643.

(收稿日期: 2023-03-09)

(责任编辑: 邸美仙)