

细胞因子在新型冠状病毒肺炎中的作用机制及其监测价值

姚立腾¹ 闵建平² 苏海翔^{2*}

1.甘肃省武威市人民医院, 甘肃 武威, 733000;

2.甘肃省医学科学研究院/甘肃省肿瘤医院, 甘肃 兰州, 730050

摘要: 新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 是人类感染新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 引起的以肺炎为主要症状的新发传染病, 具有很强的传染性和致病性。研究证明, COVID-19 重症、危重症患者体内的细胞因子水平明显高于轻症。细胞因子风暴 (CS) 的发生是轻症转为重症或危重症的重要原因。以白介素 6 (IL-6) 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 为主的细胞因子是引发 CS 的主要因素。对 IL-6、GM-CSF 等细胞因子的动态检测不仅可用于诊断感染和预警 CS, 还可监测 COVID-19 重症的进程以及辅助判断预后, 在 COVID-19 的诊断、病情观察、免疫阻断治疗以及疗效监测等方面有重要的价值。

关键词: 新型冠状病毒肺炎; 细胞因子; 细胞因子风暴

新型冠状病毒肺炎 (简称新冠肺炎 Corona Virus Disease 2019, COVID-19) 是人类感染新型冠状病毒 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, SARS-CoV-2) 引起的以肺炎为主的新发传染性疾病。与 2003 年严重急性呼吸综合征 (Severe acute respiratory syndrome, SARS) 不同, 绝大多数 COVID-19 患者早期的症状并不严重, 但约有 20% 的患者在病程后期突然加重^[1], 出现凝血功能障碍、急性呼吸窘迫征 (Acute respiratory distress syndrome, ARDS) 和多脏器功能衰竭 (Multiple organ failure, MOF) 等, 导致部分重症患者最终死亡。造成重症患者高死亡率的主要原因是重症缺乏深入的监测方法和有效的治疗手段^[2]。大量研究发现^[3-6], 细胞因子风暴 (cytokine storm, CS) 是 COVID-19 患者病情恶化乃至死亡的重要因素之一。本文就细胞因子在 COVID-19 疾病进展中的作用机制和临床监测价值进行综述。

1 细胞因子及其抗炎免疫作用

细胞因子是由机体免疫细胞或非免疫细胞经刺激分泌的一类小分子多肽或蛋白，不仅活性高，且具有广泛的生物学功能。主要包括白介素（interleukin, IL）、干扰素（interferon, IFN）、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor, TNF）、集落刺激因子（colony stimulating factor, CSF）、转化生长因子- β 、生长因子、趋化性细胞因子等 7 大家族。在炎症反应中，多种细胞因子与其特异性受体结合，通过调控免疫反应从而发挥生理功能。一部分细胞因子具有激活免疫细胞、促进炎性反应的功能，称为促炎细胞因子；另一部分细胞因子能够抵抗炎症反应，称为抗炎细胞因子。当机体发生病原体感染时，免疫系统产生的促炎细胞因子促进炎症的进展；而抗炎细胞因子负责抑制炎症反应并清除病原体。两方面共同作用，因而呈现出复杂的免疫反应。

2 SARS-CoV-2 诱导的细胞因子谱及细胞因子风暴

2.1 SARS-CoV-2 诱导产生的细胞因子谱 近年来，随着人们对流感病毒、SARS-CoV、MERS-CoV 及其引发疾病的深入研究，发现不同的病毒诱导机体所表达的细胞因子谱不尽相同。近期，由中国疾病预防控制中心和中国医学科学院等单位共同开展了一项研究^[7]，检测了 12 例 COVID-19 患者血液中的 48 种细胞因子水平。结果显示，与对照组相比，COVID-19 患者血液中有 38 种细胞因子水平显著升高，且 17 种与血液中 SARS-CoV-2 的病毒载量相关，15 种与肺部损伤相关联。Huang C 等新近发表于 Lancet 的研究显示^[8]，13 例入住 ICU

的 COVID-19 重症患者的 IL-2、IL-7、IL-10、G-CSF、干扰素诱导蛋白 10、单核细胞趋化蛋白 1、巨噬细胞炎症蛋白-1A 和 TNF- α 的水平较高。Lancet 在线发表相关研究显示^[1,9,10]，COVID-19 患者体内升高的 IL-2、IL-6、IL-7、IL-10、IFN- γ 、TNF- α 等与 COVID-19 的严重程度有关，52% 的患者表现出 IL-6 升高，尤其在重症和危重症患者中显著升高^[11]。由此可见，SARS-Cov-2 诱导机体产生多种细胞因子的广泛表达，上述部分细胞因子在不同病程时期表现为显著的持续变化，可能是参与 COVID-19 重症化的关键细胞因子。

2.2 COVID-19 细胞因子风暴及其机制 CS 又称高细胞因子血症，最早由 Ferrara J. L. 于 20 世纪 90 年代在移植物抗宿主排斥反应引起炎症病理状态中发现并予报道^[12]。CS 通常继发于严重感染后，是由促炎细胞因子水平急剧升高引发的一种严重异常免疫反应。SARS-CoV-2 感染人肺泡上皮细胞后，在细胞内大量复制并激活肺泡组织内固有的免疫细胞（主要为 CD4⁺T 淋巴细胞）。活化的 CD4⁺T 细胞增殖分化为 Th1 细胞和 Th2 细胞，其中参与细胞免疫的 Th1 细胞分泌 IL-2、IL-6、IFN- γ 与 GM-CSF 等细胞因子入血，完成初级细胞因子释放。进入血液循环的 GM-CSF 募集并激活 CD14⁺CD16⁺ 炎性单核细胞等多种免疫细胞，活化的 CD14⁺CD16⁺ 炎性单核细胞进一步分泌其他种类的细胞因子并使之逐渐呈现高水平状态，完成二级细胞因子释放。促炎细胞因子又可募集和激活更多免疫细胞释放超量的细胞因子，形成一个正向反馈环路^[13]。

通常情况下，机体对这一反馈是可以控制的。在某些病理状态下，

这种正向反馈中的细胞因子分泌水平超过机体阈值，反馈环路超出机体控制进而引发级联效应，形成严重的过度免疫反应^[14]。如此一来，免疫细胞在杀死 SARS-CoV-2 的同时，猛烈攻击肺泡组织中的正常细胞，导致极端的“自杀式攻击”，从而形成 CS^[13]。虽然特异性免疫应答是机体清除病毒的主要途径^[15]，但在机体持续感染或不能有效清除病毒时，体内的非特异性免疫应答会逐渐增强。相比于 CD4⁺T 细胞介导的特异性免疫应答，CD14⁺CD16⁺单核细胞介导的非特异性免疫应答在 COVID-19 患者 CS 的形成中，发挥着更为重要的作用。

魏海明教授团队的最新研究揭示^[16]，GM-CSF 在 CS 启动中的或许发挥着更重要的作用。因为从机制上看，阻断 IL-6 仅降低了血液和组织中 IL-6 的浓度，并不能阻断 CD14⁺CD16⁺炎性单核细胞的活化及其二级细胞因子的分泌；而阻断 GM-CSF 不仅降低了血液和组织中 GM-CSF 的浓度，而且阻断了 CD14⁺CD16⁺炎性单核细胞的活化及其二级细胞因子的释放。由此可见，IL-6 和 GM-CSF 是参与 COVID-19 患者 CS 的两种关键细胞因子^[17]。CS 导致肺组织内大量的免疫细胞、细胞因子以及代谢物堆积阻塞肺泡，造成肺泡气体交换障碍，最终导致 ARDS 发生^[18]。继而，缺氧和炎性物质的大量渗出又可引发凝血功能紊乱、MOF 等一系列继发性病理状态，甚至死亡^[19]。

2.3 血管紧张素转换酶 2 的免疫调节作用 SARS-CoV-2 感染人体是通过其棘突糖蛋白（S 蛋白）识别宿主细胞表面的受体—血管紧张素转换酶 2（angiotensin converting enzyme 2, ACE2）从而进入肺泡上皮细胞。宿主细胞主要是高表达 ACE2 的 II 型肺泡上皮细胞

(alveolar epithelial type II cells, AT II)^[20]。AT II 细胞对于 S 蛋白的易感性取决于 AT II 细胞表面 ACE2 的表达水平, 所以 ACE2 是 SARS-CoV-2 感染宿主细胞的“钥匙”。ACE2 与 ACE 同属于肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (Renin-angiotensin-aldosterone System, RAAS) 与激肽-缓激肽系统家族, ACE 促进血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 生成, ACE2 催化 Ang II 转化为 Ang1-7。正常情况下肺部的 ACE2 与 ACE 保持相对平衡, 这种平衡状态有助于避免肺组织损伤的发生^[21]。SARS-CoV-2 感染 AT II 细胞后, ACE2 表达下调, 而 ACE 仍保持在原来的水平, ACE2 与 ACE 的平衡被打破, 容易引发肺组织损伤; 另一方面, 低水平的 ACE2 不能使 Ang II 转化为 Ang1-7, 从而导致 Ang II 呈现高水平, 激活 RAAS 系统和 AT1 受体^[22]。进而, 肺组织平滑肌强烈收缩, 肺泡毛细血管通透性增加, 激活了炎性细胞的非特异性免疫反应, 大量渗出的炎性细胞和炎性组织液堆积于肺泡形成肺水肿, 进一步加重了肺损伤^[23,24]。由此可见, ACE2 在 COVID-19 病程中发挥着关键作用, 它是 SARS-CoV-2 打开宿主 AT II 细胞大门的“钥匙”; SARS-CoV-2 感染后, 低水平的 ACE2 激活 RAAS 系统, 促成 CS^[22, 24]。除肺部以外, ACE2 在心脏、肾脏、肝脏和消化道中亦呈高水平表达^[25]。由此推断, SARS-CoV-2 感染导致的心肌功能下降、肝肾功能损害以及 MOF 可能与 ACE2 有关^[26]。

3 细胞因子在 COVID-19 疾病中的监测价值

COVID-19 患者一旦发生 CS, 将导致病情迅速加重, 往往难以逆转。有报道显示^[27], COVID-19 患者血液中 IL-6、IL-8、GM-CSF 等细胞因

子的升高可以诱发多种病理状态，如血管通透性增加、血栓形成和心肌收缩力下降等，进而导致低血压、DIC 和 MOF。因此，如何对 CS 的发生进行早期监测预警，并依此给予对症治疗，是降低重症率和死亡率的一个关键^[28]。

有多个版本的专家共识和诊疗方案提出，可通过检测细胞因子来监测 COVID-19 病情。国家卫健委发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》第五版以及《上海市 2019 冠状病毒病综合救治专家共识》提出，在病情进展阶段可出现 IL-6、IL-8 等细胞因子水平升高，有必要进行监测^[30]。《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》第七版中，在重型、危重型病例的免疫治疗中，对于双肺广泛病变及重型患者，且实验室检测 IL-6 水平升高者，可用 IL-6 受体阻断剂托珠单抗治疗。监测患者体内 IL-6 的水平亦可反映托珠单抗的阻断效果。

在 COVID-19 临床实践中，相比于其他细胞因子，检测 IL-6 和 GM-CSF 的水平在 COVID-19 诊断、病程观察、免疫治疗以及疗效监测等方面的临床价值较为突出。关于 IL-6 和 GM-CSF 的标本来源，国内外多项研究通过检测血清中 IL-6、GM-CSF 等细胞因子浓度的变化评估肺组织的炎性状况和损伤程度^[31-35]，也有通过肺泡灌洗液检测 IL-6、IL-8 的水平^[36]。IL-6、GM-CSF 等细胞因子的实验室检测方法主要有分子生物学和免疫学检测。目前，国内县级以上医院广泛采用化学发光免疫分析法进行检测。此方法检测细胞因子不仅较高的灵敏度，而且自动化程度高，实验室周转时间短。

4 结语

SARS-CoV-2 具有很强的传染性和致病性，在 COVID-19 的整个病程中，CS 的发生是导致轻症向重症、危重症发展的重要因素之一。调控 CS 可能是扭转病情恶化、降低重症率和死亡率的关键。监测 COVID-19 患者体内细胞因子尤其是 IL-6 与 GM-CSF 的动态变化，可以及早预警 CS 的发生，而且有助于评估 COVID-19 患者的病情进展和预后，为 COVID-19 的诊疗提供重要依据。

参考文献

- [1] 严雨晨, 赵超, 牛辰, 等. 细胞因子风暴易发因素检测和动态监测利于重症和危重新型冠状病毒肺炎的防控 [J/OL]. 中华传染病杂志, 2020, 38 (2020-02-25).
<http://rs.yiigle.com/yufabiao/1182679.htm>.
- [2] Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, et al. A novel coronavirus emerging in China - key questions for impact assessment[J]. N Engl J Med, 2020, 382(8): 692-694.
- [3] 饶冬梅. 病原体感染引发细胞因子风暴的相关研究进展[J]. 医学信息, 2014, 27(2): 480-481.
- [4] Gambotto A, Barratt-Boyes SM, de Jong DM, et al. Human infection with highly pathogenic H5N1 influenza virus[J]. Lancet, 2008, 371(9622): 1464-1475.
- [5] Lau SK, Lau CC, Chan KH, et al. Delayed induction of proinflammatory cytokines and suppression of innate antiviral response by the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: implications for pathogenesis and treatment[J]. J Gen Virol, 2013, 94(Pt 12): 2679- 2690.
- [6] Wong CK, Lam CW, Wu AK, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome[J]. Clin Exp Immunol, 2004,136(1):95-103.
- [7] Liu YX, Zhang C, Huang FM, et al. Elevated levels of plasma cytokines in COVID-19 reflect viral load and lung injury[J/OL]. National Science review, nwaa037,(2020-03-09).
<https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa037>.
- [8] 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.
- [9] Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and

- immunosuppression[J]. Lancet, 2020, 10229(395): 1033-1034.
- [10] 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, 395:507-513.
- [11] Fang Y, Zhang H, Xu Y, *et al.* CT Manifestations of Two Cases of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia[J]. Radiology, 2020 , 295 (1): 208-209.
- [12] Ferrara J L. Cytokine dysregulation as a mechanism of graft versus host disease[J]. Curr Opin Immunol, 1993, 5(5): 794-799.
- [13] Mahallawi WH, Khabour OF, Zhang Q, *et al.* MERS-CoV infection in humans is associated with a pro-inflammatory Th1 and Th17 cytokine profile[J].Cytokine,2018,104:8-13.
- [14] Xie J Y, Wang M S, Cheng A C, *et al.* Cytokine storms are primarily responsible for the rapid death of ducklings infected with duck hepatitis A virus type 1[J]. Scientific Reports, 2018, 8(1): 6596.
- [15] Iwasaki A, Medzhitov R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system[J]. Science, 2010, 327(5963):291-295.
- [16] Zhou YG, Fu BQ, Wei HM *et al.* Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients[J/OL]. National Science Review, 2020, nwaa041, (2020-03-13) . <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa041>.
- [17] Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm[J]. Immunotherapy, 2016, 8(8): 959-970.
- [18] He L, Ding Y, Zhang Q, *et al.* Expression of elevated levels of pro-inflammatory cytokines in SARS-CoV-infected ACE2+ cells in SARS patients: relation to the acute lung injury and pathogenesis of SARS[J]. J Pathol, 2006, 210(3): 288-297.
- [19] 安纪红. 感染与细胞因子风暴[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2013,7 (6): 925-926.
- [20] 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.
- [21] Wösten-van Asperen RM, Lutter R, Specht PA, *et al.* Acute respiratory distress syndrome leads to reduced ratio of ACE/ACE2 activities and is prevented by angiotensin-(1-7) or an angiotensin II receptor antagonist. J Pathol. 2011, 225(4):618–627.

- [22] Patel VB, Zhong JC, Grant MB, et al. Role of the ACE2/angiotensin 1-7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure[J]. *Circ Res*, 2016, 118(8): 1313-1326.
- [23] Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure[J]. *Nature*, 2005, 436(7047): 112-116.
- [24] Kuba K, Imai Y, Ohto-Nakanishi T, et al. Trilogy of ACE2: a peptidase in the renin-angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters[J]. *Pharmacol Ther*, 2010, 128(1): 119-128.
- [25] Harmer D, Gilbert M, Borman R, et al. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme[J]. *FEBS letters*, 2002, 532(1-2):107-110.
- [26] Jia H. Pulmonary angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and inflammatory lung disease[J]. *Shock*, 2016, 46(3): 239-248.
- [27] Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT, et al. Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury[J]. *Crit Care Med*, 2005, 33(1):1-232.
- [28] 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[J]. *生命科学*, 2015, 27(5): 554-557.
- [29] Wang H, Ma S. The cytokine storm and factors determining the sequence and severity of organ dysfunction in multiple organ dysfunction syndrome[J]. *Am J Emerg Med*, 2008, 26(6):711-715.
- [30] 新型冠状病毒病临床救治专家组. 上海市 2019 冠状病毒病综合救治专家共识 [J/OL]. *中华传染病杂志*, 2020, 38 (2020-03-01). <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1183266.htm>.
- [31] Moser C, Jensen PO, Pressler T, et al. Serum concentrations of GM-CSF and G-CSF correlate with the Th1/Th2 cytokine response in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection[J]. *APMIS*, 2005, 113(6): 400-409.
- [32] Arakawa S, Suzukawa M, Watanabe K, et al. Secretory immunoglobulin A induces human lung fibroblasts to produce inflammatory cytokines and undergo activation[J]. *Clin Exp Immunol*, 2019, 195(3): 287-301.
- [33] De Grove KC, Provoost S, Brusselle GG, et al. Insights in particulate matter-induced allergic airway inflammation: Focus on the epithelium[J]. *Clin Exp Allergy*, 2018, 48(7): 773-786.
- [34] Knobloch J, Yanik SD, Sandra, Körber S, et al. TNF α -induced airway smooth muscle cell

proliferation depends on endothelin receptor signaling, GM-CSF and IL-6[J].*Biochem Pharmacol*, 2016, 116: 188-99.

- [35] 李玉杰, 海金龙, 田淑萍. 超敏 C 反应蛋白、白细胞介素-6 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子测定在肺炎支原体肺炎患儿中的作用[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2013, 28(12): 956-958.
- [36] Raymondos K, Martin MU, Schmudlach T, et al. Early alveolar and systemic mediator release in patients at different risks for ARDS after multiple trauma[J]. *Injury*, 2012,43(2):189-195.