

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

陈思锋[△]

(复旦大学基础医学院生理与病理生理学系,上海 200032)

[摘要] 自2019年12月爆发以来,2019新型冠状病毒已在全球造成2 872人死亡(截至2020年2月28日),并且有超过8 000名患者仍处于严重状况。该病毒和由该病毒引起的医疗状况被分别命名为SARS-CoV-2和COVID-19。虽然已经广泛应用了抗病毒、对症和功能支持性疗法,每天仍有大量患者死于该病毒感染。SARS-CoV-2主要通过2型肺泡上皮细胞上的血管紧张素转化酶2(ACE2)首先感染肺,其最常见的致命并发症是急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。SARS-CoV-2在世界范围内的大流行可能仍然存在。其它病毒感染引起的肺炎亦可导致ARDS,出现类似的危重情形,这些病毒包括如非典型的严重急性呼吸综合征(SARS)、中东呼吸窘迫综合征(MERS)和流感病毒引起的肺炎。因此,制定更有效的降低病毒所致的ARDS死亡率的策略,不但是当前抗新冠疫情的迫切需要,也是全球范围内降低病毒性肺炎死亡率的长期需要。ARDS曾被称为湿肺,血管泄漏导致的肺水肿是其最重要的病理特征之一,重型COVID-19的临床表现和胸部计算机断层扫描图像特征(白肺)符合ARDS。确定水肿液从何处及如何渗漏到肺部,是制定基于机制的预防和阻止水从肺毛细血管向肺间质渗漏的策略,降低湿肺死亡率的关键。对于轻度和中度病例,非甾体抗炎药(如用于类风湿关节炎的药物)可能有助于防止和减少这种漏水。免疫抑制剂(如西罗莫司和他克莫司)可能使病毒感染、免疫反应和非免疫炎症造成的损伤高峰时间错开,从而降低肺漏水程度,防止危及生命情况出现。使用清火中草药可能也有抗炎作用。对于严重病例,血液透析可能是消除大多数炎症介质和细胞毒性物质的有效策略,应该能用即用,预计在患者从重症转为危重症前使用效果好。

[关键词] 2019新型冠状病毒;急性呼吸窘迫综合征;肺水肿;血液透析

[中图分类号] R363; R512.99; R563.1 **[文献标志码]** A

Pathophysiology-based mechanism and management strategies for dead-ly leaking lungs caused by 2019 novel coronavirus: application and rationale of blood dialysis

CHEN Si-feng

(Department of Physiology and Pathophysiology, School of Basic Medical Sciences, Fudan University, Shanghai 200032, China. E-mail: chen1216@fudan.edu.cn)

[ABSTRACT] The 2019 novel coronavirus has killed 2 872 people globally (updated on 28 February 2020) since the outbreak began in December 2019 and more than 8 000 patients are still in severe conditions. The virus and medical conditions caused by the virus were named as SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) and COVID-

[收稿日期] 2020-02-28

[修回日期] 2020-02-29

[△]通讯作者 陈思锋(Tel: 15900577521; E-mail: chen1216@fudan.edu.cn),复旦大学特聘教授、博士生导师,主要研究急性肺损伤和心血管疾病的病理生理机制和细胞治疗。曾任复旦大学基础医学院生理与病理生理学系主任、复旦大学肾脏与高血压研究中心主任、美国阿巴拉马州大学医学院(伯明翰)内科学助理教授。在美国工作10年,2008年全职回国。近5年牵头和主持科技部国家重点研发计划重点专项、国家自然科学基金(重点项目、重大国际合作项目、重大研究计划和面上项目)、国家重点基础研究发展计划(973)课题。在美国主持(PI)和承担(Co-PI)美国NIH研究项目4项。在SCI杂志发表论著70余篇,包括Cir Res、JEM、PNAS、JASN、AJT、Theranostics、EBiomedicine等杂志。目前担任中国生理学会副理事长、中国病理生理学会常务理事、中国微循环学会常务理事、中国病理生理学会微循环专业委员会和中国生理学会循环专业委员会副主任委员、上海生理科学会理事长和上海病理生理协会副理事长等。

19 (coronavirus disease 2019), respectively. Although antiviral, symptomatic, and functionally supportive treatments have been applied, many patients die each day from infection with the virus. SARS-CoV-2 infects the lungs using angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) at type 2 alveolar epithelial cells as a gate. The most common deadly complication of COVID-19 is acute respiratory distress syndrome (ARDS). SARS-CoV-2 infection may become pandemic. ARDS is caused by various similar viruses, such as severe acute respiratory syndrome (SARS), Middle East respiratory syndrome (MERS), and influenza viruses. Thus, strategies for decreasing the mortality of virus-initiated ARDS are needed at the urgent, long-term, and broad levels. ARDS was previously referred to as wet lungs with vascular leaking, which described the clinical manifestations and chest computed tomography images of COVID-19-ARDS. Determining from where and how water is leaking into the lungs will lead to the development of mechanism-based management strategies for reducing mortality. These approaches can be used to prevent and stop water leakage from the pulmonary capillary into the lung interstitial space. For mild and moderate cases, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, such as those used for rheumatoid arthritis, may be useful for preventing and decreasing this water leakage. Administration of immunosuppressants, such as sirolimus and tacrolimus, may stagger the peak times of injuries caused by viral infection, immune response, and non-immune inflammation to decrease the extent of water leakage and prevent life-threatening conditions. Using “anti-flame” (Qing-Huo) Chinese herbs may also be useful. For severe case, blood dialysis can be an effective strategy for eliminating most inflammatory mediators and cytotoxic substances, and should be used as early as possible.

[KEY WORDS] 2019 novel coronavirus/SARS-CoV-2; Acute respiratory distress syndrome; Pulmonary edema; Blood dialysis

自2019年12月爆发以来,2019新型冠状病毒已在全球造成2 872人死亡(截至2020年2月28日),并且有超过8 000名患者仍处于严重状况。该病毒和由该病毒引起的医疗状况被分别命名为SARS-CoV-2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)和COVID-19(coronavirus disease 2019)。虽然已经广泛应用了抗病毒、对症和功能支持性疗法,每天仍有大量患者死于该病毒感染。SARS-CoV-2主要通过2型肺泡上皮细胞上的血管紧张素转化酶2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)首先感染肺,其最常见的致命并发症是急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)^[1]。SARS-CoV-2在世界范围内大流行的可能性仍然存在。其它病毒感染引起的肺炎亦可导致ARDS,出现类似的危重情形,这些病毒包括如非典型的严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)、中东呼吸窘迫综合征(Middle East respiratory syndrome, MERS)和流感病毒引起的肺炎^[2-4]。因此,制定更有效的降低病毒所致的ARDS死亡率的策略,不但是当前抗新冠疫情的迫切需要,也是全球范围内降低病毒性肺炎死亡率的长期需要。ARDS曾被称为湿肺,血管泄漏导致的肺水肿是其最重要的病理特征之一^[5],重型COVID-19的临床表现和胸部计算机断层扫描图像特征(白肺)符合ARDS^[6-8]。确定水肿液从何处及如何渗漏到肺部,是制定基于机制的预防和阻止水从肺毛细血管向肺间质渗漏的策略,降低湿肺死亡率的关键。对于轻度和中度病例,非甾体抗

炎药(如用于类风湿关节炎的药物)可能有助于防止和减少这种漏水。免疫抑制剂(如西罗莫司和他克莫司)可能使病毒感染、免疫反应和非免疫炎症造成的损伤高峰时间错开,从而降低肺漏水程度,防止危及生命情况出现。使用清火中草药可能也有抗炎作用。对于严重病例,血液透析可能是消除大多数炎症介质和细胞毒性物质的有效策略,应该能用即用,预计在患者从重症转为危重症前使用效果好。

1 水从哪里漏到肺:肺毛细血管通透性升高是否是湿肺的主要机制

1.1 肺泡上皮屏障和肺毛细血管内皮屏障通透性增高引起肺水肿 ARDS最初被称为休克肺、湿肺、肺透明膜病和蚬港肺等。无论何种起因,临床过程都是持续恶化的肺水肿,直至呼吸衰竭和死亡。损伤因素可以经由呼吸道、肺血液循环或两个途径同时引起肺损伤。肺和空气之间的机械屏障是由肺泡1型和2型肺泡上皮细胞组成的细胞单层。肺毛细血管的内皮细胞单层是肺和血液循环之间的机械屏障。氧气从肺泡弥散到肺毛细管内,然后通过血液特别是血液中的红细胞运输到全身组织。如果肺泡充满水肿液或肺泡崩塌(肺不张),则可供肺摄取的氧气减少。如果肺间质水肿,即肺泡与肺毛细管之间充满水肿液,则氧气从肺泡到达血液所需弥散的距离增加,影响血液从肺泡摄取氧气。对肺泡上皮细胞屏障的损伤导致水和蛋白质从肺组织间隙渗漏到肺泡,如果渗透到肺泡的水分较少,水分可通过呼吸蒸发掉,留下胶冻状的蛋白质,在病理上表现为透

明膜形成。肺毛细血管内皮细胞破坏或者收缩导致毛细血管通透性增高,血液中的水和蛋白质渗漏到肺间质,引起间质水肿。触发ARDS的因素可能存在于呼吸道、肺间质和血液循环中,所有三条途径均可能存在于COVID-19。明确哪些因素最重要、哪些可预防和哪些可治疗,是当前临床决策的迫切需要。

1.2 SARS-CoV-2引起的致命肺水肿的特征 SARS-CoV-2被认为是通过ACE2感染细胞的^[9-10]。ACE2在2型肺泡上皮细胞^[9]、血管内皮细胞^[11-12]和小肠上皮细胞^[13]的腔面表达。SARS-CoV-2可通过飞沫、气溶胶和直接接触传播。由于大多数气溶胶颗粒的直径小于5 μm,气溶胶中的病毒很容易到达肺泡,并利用ACE2作为通道感染肺部。虽然通过肠细胞感染的可能性不能完全排除,但病毒在一些病人的粪便中被发现,说明病毒是进入肠道,而不是从肠道进入体内的。因此,2型肺泡上皮细胞是SARS-CoV-2所伤害的第一批细胞。由于感染初期,病毒载量低,而且病毒可能只是穿越细胞而不杀死细胞,因此2型肺泡上皮细胞受损对肺水肿(湿肺)的贡献不应被夸大。COVID-19早期表现为干咳、无泡沫痰、肺泡内胶冻状物质等症状和体征表明,肺泡上皮屏障通透性增加不是SARS-CoV-2引起的致命湿肺的主要机制,最少不是唯一的主要机制,肺毛细血管内皮屏障的破坏应受到足够重视。

2 致命性COVID-19肺渗漏的机制

2.1 血管内皮细胞上ACE2可能介导了组织器官的二次感染病和血管内皮细胞损伤 血管内皮细胞上ACE2^[11-12]的功能是将血管紧张素II分解为血管紧张素1-7,以调节血压。SARS-CoV-2在血液中可以检测到。因此,血液中的病毒可以通过肺毛细血管内皮细胞上的ACE2二次感染肺部,除了增加肺部的病毒载量外,内皮细胞上的ACE2与病毒结合,使内皮细胞被病原体标记,使内皮细胞成为宿主免疫系统识别和攻击的目标。这或许可以解释为什么SARS-CoV-2引起的器官水肿比其他病毒引起的器官水肿严重。

2.2 病毒载量和机体免疫的相互作用 虽然SARS-CoV-2感染的细节仍不清楚。一般来说,大多数受感染的细胞不会直接被病毒杀死。免疫反应和炎症是杀伤病毒的主要力量,但它们也可能伤害被感染的细胞和周边的旁观者细胞。免疫反应和炎症的程度取决于病毒载量。在大多数情况下,呼吸道中的病毒被非特异的固有免疫力杀死,从而使机体避免被感染。如果被感染,在潜伏期,病毒在体内复制,如果宿主免疫反应迅速而强烈,患者清除病毒前

可能不出现症状或只有轻微的疾病。如果免疫反应延迟和弱,患者可能长期成为病毒载体但没有症状。最坏的情况可能是患者对病毒有延迟但强烈的免疫反应,此时强烈的免疫反应与高病毒载量同时出现,可能诱发炎症风暴。

2.3 炎症风暴引起毛细血管通透性升高 炎症风暴是一个灾难性的事件,炎症反应恶性循环,不断级联放大,最终使机体无法承受。为了应对一种新病毒,最少需要几天时间获得免疫反应才能发挥作用,所以COVID-19往往早期并不重,炎症爆发时突然出现SARS-CoV-2-ARDS。抗病毒后天免疫反应由专为病原体/外来抗原设计的淋巴细胞介导,攻击病原体和携带病原体的细胞,直到病毒被免疫/炎症级联反应清除。

典型的免疫/炎症级联反应从释放细胞因子^[14-15]开始,细胞因子是免疫细胞释放的小蛋白质,细胞因子风暴是炎症风暴^[16-17]的一部分。典型的免疫/炎症级联反应释放的第一波炎症因子由细胞因子组成,包括白细胞介素、肿瘤坏死因子和干扰素等。白细胞介素和肿瘤坏死因子调节淋巴细胞增殖和凋亡、炎症、发热、趋化性细胞因子释放等许多功能。干扰素干扰病毒复制。第二批释放的炎症因子是在第一批炎症因子刺激下,由免疫/炎症细胞释放的趋化性细胞因子,它们介导白细胞定向迁移到受感染或受损的组织,这个过程称为浸润。浸润由内皮细胞和白细胞上的各种细胞粘附分子精确调控。被激活的内皮细胞表达细胞粘附分子,趋化性细胞因子促进白细胞通过其上的黏附蛋白配体结合到内皮细胞上对应的黏附蛋白,然后定向迁移到发炎/受伤的组织,所以被激活的内皮细胞上的粘附分子决定了白细胞浸润的部位和数量。白细胞浸润在炎症中起着核心作用。在组织内,白细胞进一步被激活并炎症介质和自由基等非特异性消毒剂样物质。在许多情况下,炎症引起的伤害比致病因素本身造成的伤害严重得多。活化的白细胞,包括淋巴细胞、巨噬细胞和粒细胞等,在病灶中和仍在血液循环中的激活白细胞释放第三波炎症介质和消毒剂样物质^[18],这些炎症和消毒剂样物质可被吸收入血,进一步激活更多的炎细胞,形成不断升级放大的炎症风暴,直到病原体被消灭或者患者死亡。消毒剂样物质的作用是非特性的,即可杀灭病原体,又可杀伤患者体内正常细胞,包括血管内皮细胞,引起血管壁通透性升高。

2.4 炎症风暴产生的升高血管壁通透性物质种类 消毒剂样物质和部分炎症介质损害血管内皮细胞,血管内皮细胞受损和被炎症介质激活后收缩均

增加毛细血管壁通透性,导致血液中的水和蛋白质从毛细血管渗漏到组织间隙^[19]。主要的促进血管通透性升高的炎症相关物质包括:促炎性细胞因子、趋化性细胞因子、白三烯、前列腺素、血小板激活因子、补体、组胺、缓激肽、活性氧和一氧化氮等^[14,17-20]。

2.5 COVID-19时肺水肿时比其它器官水肿更严重 虽然全身炎症影响体内所有毛细血管,但COVID-19时肺水肿时比其它器官水肿更严重,可能原因有四个。首先,肺是第一个感染SARS-CoV-2的器官,病毒载量高;第二,肺毛细血管床的总面积比任何其它器官大;第三,全身所有血液均经过肺进行气体交换。第四,肺是绝大多数静脉回流的血液,包括其中的代谢废物、炎症细胞、炎症介质、毒性物质等,首先接触的器官。

3 如何防止和阻止器官渗漏?

严重的水肿导致器官功能障碍,患者器官功能障碍是否导致患者死亡,取决于水肿的强度和器官原有的代偿能力两个因素。器官原有的基础性疾病降低器官的功能储备,使患者更难存活。

3.1 抗病毒药物 目前,没有一种药物足以治疗肺部渗漏。现有临床和在研的抗病毒药物^[21-23]作用机理都是抑制病毒生长,但不杀死病毒,需要免疫和炎症反应来杀死体内已有的病毒。所以应尽早使用抗病毒药物,以减少患者的病毒载量。操控免疫和炎症反应对病毒杀灭作用和对组织损伤之间的平衡,是一个极具挑战性的难题。

3.2 免疫抑制剂 因为糖皮质激素抑制身体几乎所有的功能,所以除非患者处于危及生命的状况,否则不应持续和高剂量使用糖皮质激素。为了对过强的免疫性炎症反应进行削峰填谷,使病人度过难关,可以择时选用副作用较小的免疫抑制剂药物,如西罗莫司^[23]和他克莫司。

3.3 SARS-CoV-2感染痊愈患者的血浆 SARS-CoV-2感染痊愈患者的血浆^[22]可识别病毒抗原,触发杀灭病毒的免疫反应。但抗血清也可能针对携带病毒的细胞,因此,如果使用时机不对,也可能加重细胞损伤。

3.4 非甾体抗炎药 用于治疗风湿性关节炎的非甾体激素类药物,可减少白三烯、前列腺素和血小板激活因子等脂质介质合成。如氯喹,通过抑制磷脂酶A2起作用^[24]。磷脂酶A2水解磷脂酰胆碱的sn-2酯,产生脂肪酸(通常是花生四烯酸)和溶血磷脂。花生四烯酸是白三烯和前列腺素生物合成的底物,而溶血磷脂是合成血小板激活因子的底物,血小板激活因子、白三烯和许多前列腺素都是强促炎因子,

可提高血管壁通透性。磷脂酰胆碱是细胞膜的主要成分,磷脂酰胆碱被水解和溶血磷脂的产生对细胞膜造成损害。前列腺素是环氧合酶(cyclooxygenase, COX)-1和COX-2的产物,可被阿司匹林和布洛芬抑制。因为大多数促炎类前列腺素是COX-2的产物,所以COX-2抑制剂塞来昔布(celecoxib)是一种更具选择性的抗水肿药物。因磷脂酶A2的各种产物都具有相应的生物学功能,所以非甾体抗炎药具有不同程度的副作用,但在治疗致命性肺渗漏时仍不失为可选药物。

3.5 中药 来自多家医院的信息表明,抗炎(清火)中草药对COVID-19有效,尽管这些结果未经过严格的双盲性临床实验验证,但从许多清火的中草药具有显著抑制炎症的事实判断^[25],它们对COVID-19具有潜在治疗作用。

3.6 抗氧化剂 氧化还原反应是机体能量和激素合成等不可缺少的代谢过程,抗氧化剂很难达到治疗剂量而不对机体造成无法承受的副作用。抗氧化剂的非抗氧化作用也有副作用,如维生素C,作为酸性物质,可加重酸中毒。

3.7 调节细胞ACE2水平的药物 针对ACE2的药物的效果很难预测,因为ACE2的表达水平和位置决定了感染的难易程度、病毒的细胞分布以及被病毒标记的细胞数量。此外,ACE2是重要的血压调节酶,高血压患者可能需要因此调整用药方案。

3.8 干细胞 干细胞通过分化为脏器特定的功能细胞、血管内皮细胞、旁分泌发挥治疗作用,因此可能对COVID-19有治疗效果。但干细胞治疗具有多个固有的副作用,就COVID-19而言,特别需要指出的是异体干细胞引起的免疫排斥反应,有可能加重免疫反应,使炎症风暴加重。

3.9 抗体治疗 针对促炎细胞因子^[26-27]抗体,如白细胞介素1 β 、肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素6的抗体,可有效抑制特定的细胞因子^[16,26],但鉴于炎症风暴涉及大量不同的细胞因子,单用一种或数种细胞因子抗体,可能不足以治疗由炎症风暴引起的湿肺。抗原抗体结合所诱发的炎症免疫反应,可能成为炎症风暴新的促发因素,对机体有害无益。

3.10 血液透析 血液透析可以消除分子量小于15 kD的不需要的物质,以及一些分子量为15~35 kD的中型分子;临床常以分子量26 kD的 α 1-微球蛋白的清除率作为评估中分子物质透析效果的指标^[28-29]。趋化性细胞因子、白三烯、前列腺素、血小板激活因子、补体、组胺、缓激肽、活性氧簇和一氧化氮等的分子量均小于10 kD;大多数促炎细胞因子(如

肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 1β 和白细胞介素 6 等)的分子量均小于 20 kD 。因此,血液透析可消除引起血管壁通透性升高的大多数炎症介质和细胞毒性物质,可作为COVID-19炎症暴发所致的致命性肺渗漏的救命手段。

鉴于炎症风暴时毛细血管损害和通透性升高涉及众多类别的炎症介质和非特异细胞毒性物质,当病毒感染、免疫反应和非免疫炎症引起的损伤高峰同时出现时^[30],针对其中一类或几种类别的治疗措施可能不足以挽救患者的生命。唯一能够清除所有类别的毒性物质的治疗措施是血液透析。所以对于重症COVID-19,血透应做到能用即用。

4 总结

◆ SARS-CoV-2感染导致的肺毛细血管通透性升高需要得到特别重视。

◆ 炎症风暴导致危及生命的肺水肿。

◆ 血中的SARS-CoV-2通过肺毛细血管上的ACE2二次感染肺,加重肺感染。

◆ 血中的SARS-CoV-2通过与全身毛细血管上的ACE2结合,进入组织器官,并标记血管内皮细胞,进而使血管内皮细胞受到免疫攻击。

◆ 病毒载量、免疫反应和炎症高峰相遇时,易发生炎症风暴。

◆ 血液透析可以消除血液中的大多数炎症介质和细胞毒性物质,对于重症COVID-19,血透应做到能用即用。

◆ 血液透析只能预防和阻止肺渗漏,不能治疗已经发生的肺实变,在重症转为危重症之前使用才能取得理想效果。

◆ 抗病毒药物、糖皮质激素、免疫抑制剂、非甾体抗炎药、清火中草药、抗氧化剂、ACE2调节剂、干细胞、抗血清、促炎性细胞因子抗体的疗效和副作用之间必须仔细权衡。

◆ 基础疾病减少器官的功能储备,使患者难以承受因SARS-CoV-2感染引起的器官水肿和功能障碍。

[参 考 文 献]

[1] Liu J, Liu Y, Xiang P, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts severe illness patients with 2019 novel coronavirus in the early stage[EB/OL]. (2020-02-12) [2020-02-26]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.10.20021584v1>.

[2] Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: the species and its viruses - a statement of the Coronavirus Study Group [EB/OL]. (2020-02-11) [2020-02-26]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1>.

[3] Liu J, Zheng X, Tong Q, et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV[J/OL]. *J Med Virol*, 2020 (2020-02-13) [2020-02-26]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25709>.

[4] Steimer DA, Hernandez O, Mason DP, et al. Timing of ECMO initiation impacts survival in influenza-associated ARDS [J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2019, 67 (3) : 212-215.

[5] Cutts S, Talboys R, Paspula C, et al. Adult respiratory distress syndrome[J]. *Ann R Coll Surg Engl*, 2017, 99 (1):12-16.

[6] Ai JW, Zhang HC, Xu T, et al. Optimizing diagnostic strategy for novel coronavirus pneumonia, a multi-center study in Eastern China [EB/OL]. (2020-02-17) [2020-02-26]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.13.20022673v1>.

[7] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China [EB/OL]. (2020-02-09) [2020-02-26]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.06.20020974v1>.

[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] Bao L, Deng W, Huang B, et al. The pathogenicity of 2019 novel coronavirus in hACE2 transgenic mice [EB/OL]. (2020-02-11) [2020-02-26]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.939389v1>.

[10] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, et al. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells [EB/OL]. (2020-01-31) [2020-02-26]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.31.929042v1>.

[11] Wiener RS, Cao YX, Hinds A, et al. Angiotensin converting enzyme 2 is primarily epithelial and is developmentally regulated in the mouse lung [J]. *J Cell Biochem*, 2007, 101(5):1278-1291.

[12] Soler MJ, Ye M, Wysocki J, et al. Localization of ACE2 in the renal vasculature: amplification by angiotensin II type 1 receptor blockade using telmisartan [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2009, 296(2):F398-F405.

[13] Camargo SM, Singer D, Makrides V, et al. Tissue-specific amino acid transporter partners ACE2 and collectrin differentially interact with hartnup mutations [J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(3):872-882.

[14] Behrens EM, Koretzky GA. Review: cytokine storm syndrome: looking toward the precision medicine era [J]. *Ar-*

- thritis Rheumatol, 2017, 69(6):1135-1143.
- [15] Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology [J]. *Semin Immunopathol*, 2017, 39(5):529-539.
- [16] Weaver LK, Behrens EM. Weathering the storm: improving therapeutic interventions for cytokine storm syndromes by targeting disease pathogenesis[J]. *Curr Treatm Opt Rheumatol*, 2017, 3(1):33-48.
- [17] Dennis EA, Norris PC. Eicosanoid storm in infection and inflammation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(8):511-523.
- [18] Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, et al. The immunology of macrophage activation syndrome [J]. *Front Immunol*, 2019, 10:119.
- [19] Siddall E, Khatri M, Radhakrishnan J. Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management [J]. *Kidney Int*, 2017, 92(1):37-46.
- [20] El-Benna J, Hurtado-Nedelec M, Marzaioli V, et al. Priming of the neutrophil respiratory burst: role in host defense and inflammation [J]. *Immunol Rev*, 2016, 273(1):180-193.
- [21] Beck BR, Shin B, Choi Y, et al. Predicting commercially available antiviral drugs that may act on the novel coronavirus (2019-nCoV), Wuhan, China through a drug-target interaction deep learning model [EB/OL]. (2020-02-02 [2020-02-26]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.31.929547v1>.
- [22] Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: a systemic review [J/OL]. *J Med Virol*, 2020 (2020-02-13) [2020-02-26]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25707>.
- [23] Zhou Y, Hou Y, Shen J, et al. Network-based drug repurposing for human coronavirus [EB/OL]. (2020-02-05) [2020-02-26]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.03.20020263v1>.
- [24] Zidovetzki R, Sherman IW, Cardenas M, et al. Chloroquine stabilization of phospholipid membranes against diacylglycerol-induced perturbation [J]. *Biochem Pharmacol*, 1993, 45(1):183-189.
- [25] Guan F, Lam W, Hu R, et al. Majority of Chinese medicine herb category "Qing Re Yao" have multiple mechanisms of anti-inflammatory activity [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):7416.
- [26] Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm [J]. *Immunotherapy*, 2016, 8(8):959-970.
- [27] Liu Q, Zhou YH, Yang ZQ. The cytokine storm of severe influenza and development of immunomodulatory therapy [J]. *Cell Mol Immunol*, 2016, 13(1):3-10.
- [28] Yang F, Tao F, Li C, et al. Self-assembled membrane composed of amyloid-like proteins for efficient size-selective molecular separation and dialysis [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):5443.
- [29] Masakane I, Sakurai K. Current approaches to middle molecule removal: room for innovation [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2018, 33(suppl_3):iii12-iii21.
- [30] Gerlach H. Agents to reduce cytokine storm [J]. *F1000Res*, 2016,5:2909.

(责任编辑: 罗 森)