

COVID-19 | 新冠肺炎之细胞因子风暴

1月24日，国际顶尖医学期刊《柳叶刀》在线发表了中国新型冠状病毒（SARS-CoV-2）感染病例首批临床数据报告指出，在危重病人中可见细胞因子风暴发生

截至2月20日16时，新冠肺炎在我国累计确诊74677例，死亡2122例，给我国人民的生命安全及经济发展带来了严重的危害。为什么新型冠状病毒感染肺炎会引发比普通冠状病毒感染更高的病死率呢？其中一种被广泛认可的理论是：**细胞因子风暴(图1)造成的多器官衰竭是导致新型冠状病毒肺炎重症病人死亡的重要因素。**

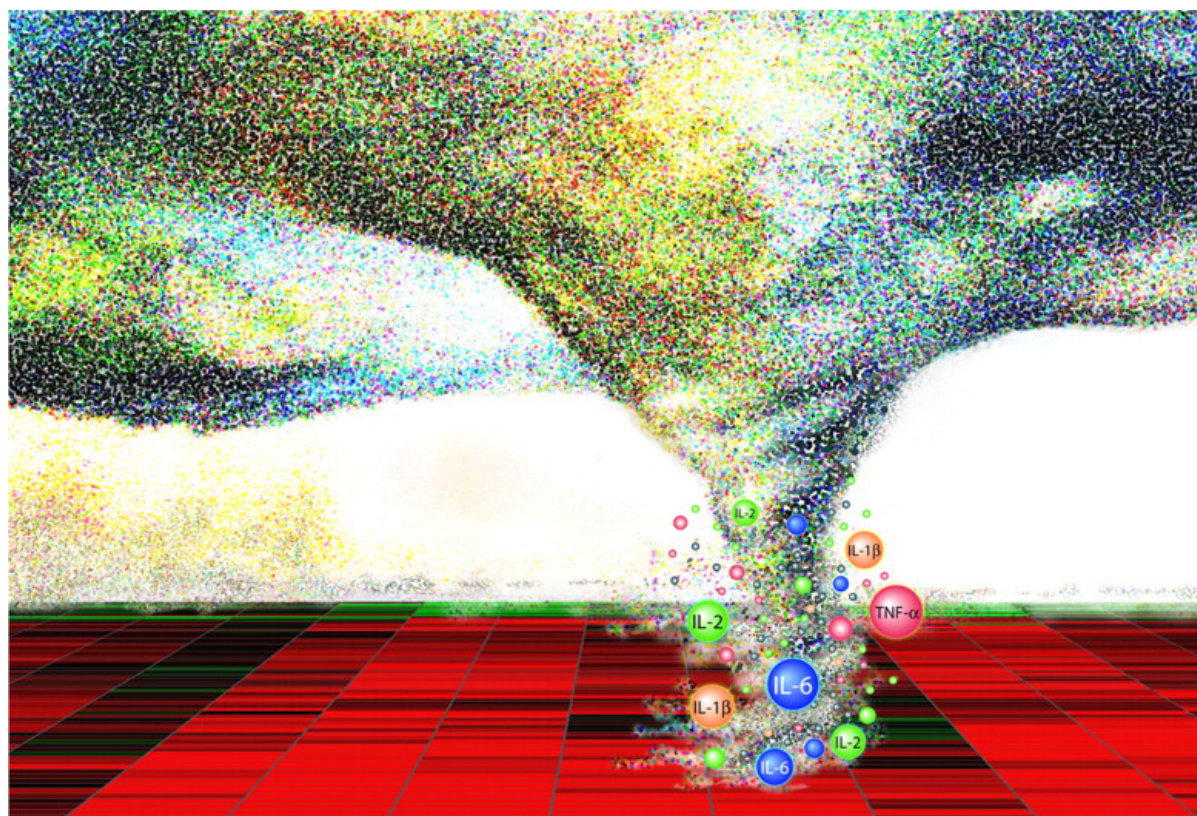


图1. 细胞因子风暴意象图^[1]

1月24日，国际顶尖医学期刊《柳叶刀》在线发表了中国新型冠状病毒（SARS-CoV-2）感染病例首批临床数据报告指出，在危重病人中可见细胞因子风暴发生^[2]。

2月14日，在国家卫生与健康委员会办公厅和国家中医药管理局办公室联合发布的“关于印发新型冠状病毒肺炎重型、危重型病例诊疗方案（试行第二版）的通知”中明确将白介素6作为病情恶化的临床警示指标。目前，多项新冠肺炎细胞因子风暴的研究项目已获得科技部批准。

了解细胞因子风暴之前，需要先知**什么是细胞因子？**

何为细胞因子？

细胞因子是指机体经过刺激后由多种细胞合成、分泌的具有调节免疫反应、血细胞生成、细胞生长以及损伤组织修复等多种功能的小分子蛋白质，根据其功能不同分为白细胞介素、干扰素、肿瘤坏死因子超家族、集落刺激因子、趋化因子、生长因子等(表1)。细胞因子广泛作用于各个系统，对细胞间相互作用、细胞的增殖分化和效应功能有重要的调节作用(来自维基百科)。

表1. 细胞因子的分类以及引起的免疫反应^[1]

Type	Actions
Interferons	Regulation of innate immunity, activation of antiviral properties, antiproliferative effects
Interleukins	Growth and differentiation of leukocytes; many are proinflammatory
Chemokines	Control of chemotaxis, leukocyte recruitment; many are proinflammatory
Colony-stimulating factors	Stimulation of hematopoietic progenitor cell proliferation and differentiation
Tumor necrosis factor	Proinflammatory, activates cytotoxic T lymphocytes

在正常情况下，为了维持生理平衡，抵抗病原微生物的侵袭，防止肿瘤发生，机体产生的细胞因子可以在细胞之间传递信息，调节各类细胞生理过程，提高机体免疫力。在炎症反应中，免疫细胞可以通过分泌细胞因子，招募更多的免疫细胞迅速地清除病原体。

何为细胞因子风暴？

细胞因子风暴，即炎症风暴，又称为细胞因子瀑布级联(cytokine cascade)，或高细胞因子血症 (hypercytokinemia)，最早Ferrara等于1993年在移植物抗宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) 中提出，是由感染、药物或某些疾病引起的机体过度免疫^[3]。

在炎症反应中，处于感染部位的免疫细胞会分泌细胞因子，细胞因子会诱导更多免疫细胞前往受感染部位；同时，细胞因子也会激活这些免疫细胞，被激活的免疫细胞则会产生更多的细胞因子，诱导更多免疫细胞前往，这样就形成了一个正反馈调节^[4]。正常情况下，这一正反馈调节受到一定的调控。然而在某些情况下，这种调节机制失灵，机体内免疫细胞被大量活化，进而分泌更多细胞因子，即细胞因子风暴。

病原微生物例如病毒感染后机体免疫系统的应答，本意是要将病毒清除，结果却产生了失控的过激反应，免疫调控网络失衡、负反馈的缺失和正反馈的不断自我放大，使得多种细胞因子异常升高，最终导致单一器官或多器官损伤、功能衰竭而致死。由此我们发现最终的罪魁祸首并非病毒本身，而是病毒劫持的机体自身免

疫系统。

SARS冠状病毒、甲型H1N1流感病毒、禽流感病毒以及新型的冠状病毒SARS-CoV-2都能够引起细胞因子风暴（表2）。细胞因子风暴的临床症状因人而异。轻者会出现发热、无力、关节痛和肌肉痛等；重者会出现急性呼吸窘迫综合征、脓毒性休克、难以纠正的代谢性酸中毒和凝血功能障碍和多器官功能衰竭等^[4, 5]。

表2 不同原因诱发的细胞因子风暴中涉及的主要细胞因子（表格来源于BioArt）

诱发原因	细胞因子
CAR-T	IFN- γ , IL-2, IL-2Ra, IL-6, sIL-6R, GM-CSF, IL-1, IL-10, IL-12, TNF- α , IFN- α , MCP-1, MIP-1A
H5N1	MCP-1, CXCL10, CXCL9, IL-8
H1N1	IL-8, IL-9, IL-17, IL-6, TNF- α , IL-15, IL-12p70, IL-6
SARS-CoV	IL-1 β , IL-6, IL-12, IFN- γ , IP10, MCP-1
MERS-CoV	IFN- γ , TNF- α , IL-15, IL-17
SARS-CoV-2(新冠病毒)	IL-6*, IL-2, IL-7, IL-10, G-SCF, IP10, MCP-1, MIP-1A, TNF- α

*曹永彬等曾发表文章指出新冠病毒肺炎重症患者中IL6水平变化并不显著，但笔者推测估计是和样本量较少有关(ICU:n=13, Non-ICU:n=28)。

新冠病毒肺炎与细胞因子风暴

大量的新冠病毒SARS-CoV-2可以通过血管紧张素转化酶2（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新型冠状病毒的主要入侵对象。肺部免疫细胞过度活化，产生大量细胞因子，通过正反馈循环的机制形成炎症风暴。

持续性的细胞因子风暴，使得肺泡血管通透性增大（图2），导致肺部白细胞浸润、肺水肿、肺纤维化，最终导致肺泡被组织液填满，病人失去呼吸能力，血氧持续下降，二氧化碳浓度积累又造成血液中毒，肾衰竭，严重的甚至死亡。

一旦形成细胞因子风暴，免疫系统在杀死病毒的同时，也会杀死大量肺的正常细胞，在肺部CT上表现为大片白色，即“白肺”。ACE2在人体中还高表达于血管内皮细胞、心脏、肾脏、肝脏、消化道等组织器官，所有表达ACE2的组织器官都可能是新型冠状病毒与免疫细胞的战场，最终导致多器官衰竭，危及生命。

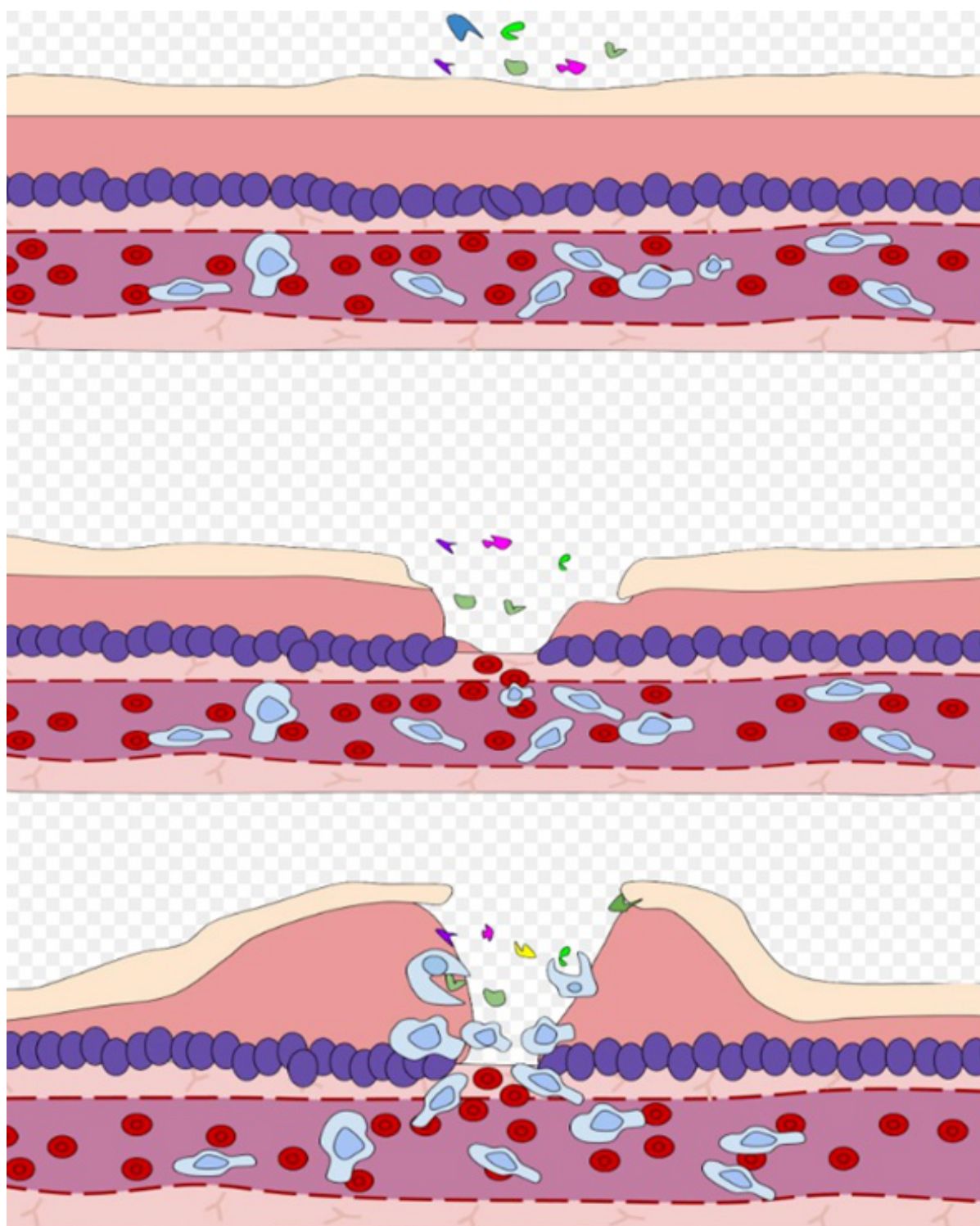


图2. 细胞因子风暴导致血管通透性增加（图片来自于网络）

陈永平等通过对外周血中细胞因子的状况分析发现，新冠病毒肺炎重症组21例患者的IL-4、IL-10、IL-17、TNF α 均在正常值范围内；TNF α 和IFN 水平在轻、重症组无显著差异；IL-6高表达情况出现在重症组的比例（76.19%）明显高于轻症组（30.39%）^[6]。明确新冠病毒感染诱发细胞因子风暴的关键细胞因子以及参与调节的细胞，阻断其信号传导，将大大降低炎症反应对病人肺组织和多器官的损伤。

表2. 123例新冠肺炎患者外周血中细胞因子表达水平^[6]。

groups	groups	IL-4	IL-6	IL-10	IL-17	TNF	IFN
	0 (n, %)	-	57(55.88)	-	-	-	5(4.90)
Mild group	within normal values (n, %)	102(100.00)	14(13.73)	102(100.00)	102(100.00)	100(98.04)	92(90.20)
	above normal values (n, %)	-	31(30.39)	-	-	2(1.96)	5(4.90)
	0 (n, %)	-	3(14.29)	-	-	-	-
severe group	within normal values (n, %)	21(100.00)	2(9.52)	21(100.00)	21(100.00)	21(100.00)	20(95.24)
	above normal values (n, %)	-	16(76.19)	-	-	-	1(4.76)

*注：括号前为患者数，括号中为比例。

针对于细胞因子风暴中某种特异细胞因子进行靶向治疗，找到调控免疫平衡的节点，从而控制细胞因子风暴的产生、进展，减轻肺毛细血管内皮细胞以及肺泡上皮细胞的损伤，是最终达到有效治疗新冠肺炎的途径，如靶向于特异细胞因子的单克隆抗体或核酸适配体(aptamer)。

近日，中国科学技术大学研究团队已成功采用针对IL-6受体的重组人源化单克隆抗体“托珠单抗”作为抑制剂，在临床试验中取得重要成果（图3）。相信，在全国医疗科研人员以及全国人民的共同努力下，战胜新冠肺炎指日可待！！

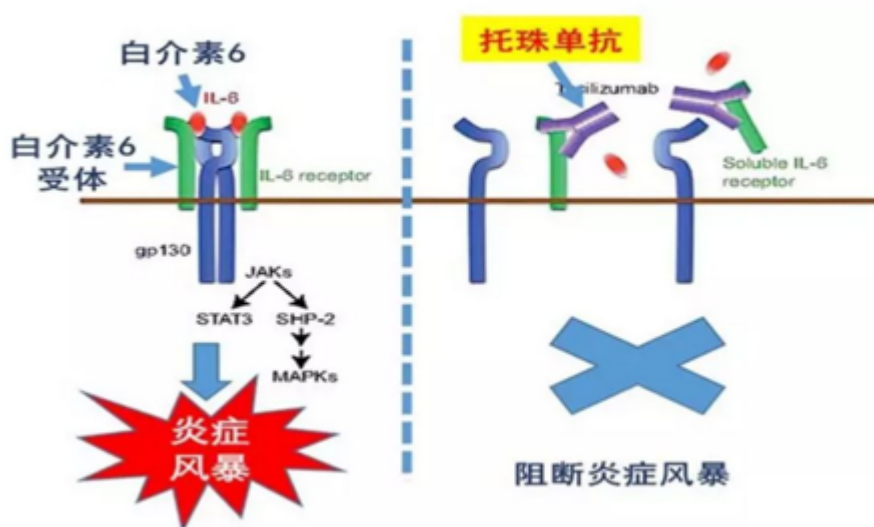


图3. 针对细胞因子IL-6的抗体“托珠单抗”阻断炎症风暴（图片来源于网络）

为了更加深入地研究细胞因子在新冠肺炎中的功能，南模生物自主研发了新冠肺炎细胞因子风暴中的多种细胞因子基因修饰小鼠模型，以期科学家们和医疗工作者全面解析新型冠状病毒的致病机制及快速研发出治疗新冠肺炎的药物提供必不可少的动物模型。

细胞因子名称	基因修饰类型
IL-6	Il6-(Luc-EGFP), Il6-KO, Il6&Il6R-HU
IL-2	Il2-(Venus-Luci), Il2-CKO, IL2-HU, Il2-KO
IL-7	Il7-HU , Il7-KO
IL-10	Il10-CKO,Il10-KO
IP10(Cxcl10)	Cxcl10-KO
MIP-1A (Ccl3)	Ccl3-KO

除此之外，南模生物还针对其他多种疾病相关的细胞因子开发了相应基因修饰小鼠模型，您可以登录在网站中搜索查询或拨打400-728-0660电话进行咨询！！

南模生物将用实际行动伴您

一起共渡难关，一起迎接美好的春天！

References

1. Jennifer RT, Marcus JK, Cameron P. S, et al. Into the Eye of the Cytokine Storm. Microbiol Mol Biol Rev. 2012, 76(1): 16-32.
2. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
3. Ferrara JL, Abhyankar S, Gilliland DG. Cytokine storm of graft-versus-host disease: a critical effector role for interleukin-1. Transplant Proc, 1993, 25: 1216-7.
4. Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. Semin Immunopathol. 2017, 39(5):517-528.
5. Shimabukuro VA, Gödel P, Subklewe M, et al. Cytokine release syndrome. J Immunother Cancer, 2018. 6(1): 56.
6. Wan S, Yi Q, Fan S, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). medRxiv,

2020.doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021832>.