



B6



INFECTIOUS DISEASE

感染专栏

本版责编：裘佳
美编：杜晓静
电话：010-58302828-6858
E-mail: qiuji@530448356@126.com

医师报

2020年5月7日

肺纤维化或将成为新冠肺炎后遗症之一

▲解放军总医院第一医学中心检验科 王钰 张樱

新型冠状病毒与2003年的非典型性肺炎(SARS)病毒同属冠状病毒属,测序结果表明,二者79.5%的基因序列相同。且新冠病毒感染引起的症状与SARS有很多共同点,如造成严重的肺部损伤、胸腔积液,重症可并发严重呼吸窘迫综合征(ARDS),又进一步造成肺损伤,形成恶性循环,即使患者痊愈,也会留下严重的后遗症,如肺纤维化。既往数据显示,SARS患者中分别有36%和30%在感染后3、6个月发展为肺纤维化。由此推断,肺纤维化将可能成为新冠肺炎愈后的后遗症之一。对于治愈出院的新冠肺炎患者要加强随访常检,监控肺功能,在早期阶段采取预防肺纤维化的治疗手段势在必行。

肺纤维化形成源于炎症反应和过度修复

目前肺纤维化的治疗无特效药,患者往往无法获得及时的诊断和治疗,导致持续不断的肺损伤。损伤部位迁延不愈,修复-愈合过程持续进行,不断在损伤处形成疤痕组织,患者最终因不可逆的渐进性呼吸困难而死亡。在临床中,特发性肺纤维化(IPF)约占间质性肺病的20%,中位生存期仅2~5年,因此,了解从肺损伤发生直至形成纤维化的过程中,机体发生的病理生理改变尤为重要。

目前认为,特发性肺纤维化是一种慢性炎症反应过程,所有阶段都伴随先天性和适应性免疫反应,并与其不良预后有关。初始或重复性损伤发生在肺泡上皮细胞(AEC),其排列在大部分肺泡表面。当I型AEC损坏或缺失时,II型AEC开始增殖以覆盖暴露的基底膜。在病理情况下,AEC和免疫细胞(尤其是肺泡巨噬细胞)会释放大量的炎症因子,如白介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF- α)、干

扰素 γ (IFN- γ)、趋化因子等,募集成纤维细胞积聚于损伤区域并分化成分泌胶原蛋白和其他蛋白质的肌成纤维细胞。众多促纤维化因子,如结缔组织生长因子(CTGF)、转化生长因子1(TGF- β 1)、白细胞介素10(IL-10)和纤维母细胞生长因子(FGF),使胶原大量分泌并沉积于肺间质,肺内“瘢痕”不断形成,最终发生特发性肺纤维化。肺纤维化的形成,早期的炎症反应与后期的过度修复缺一不可。

阻断炎症风暴的关键细胞因子降低器官损伤

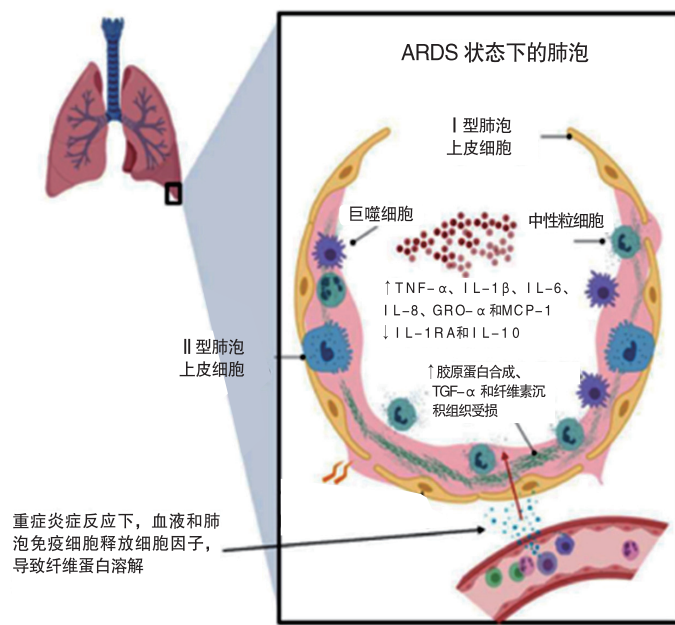


图1 ARDS中肺泡内细胞因子大量释放形成炎症风暴,导致纤维化样改变

肺泡巨噬细胞是决定特发性肺纤维化病程的重要因素

王朝夫教授团队报道发现,新冠肺炎病理改变最大的受累脏器是肺,表现为弥漫性肺损伤,

包括广泛的渗出及出血,肺泡上皮的破坏和反应性增生,以巨噬细胞为主的炎症反应及肺泡间隔纤维组织增生,致使换气功能障碍。其中,小气道内常有黏液性分泌物滞留,甚至有黏液栓形成,是新冠肺炎与SARS及MERS相比的特别之处。

由于肺泡与外界相通,肺泡巨噬细胞直接受外界的各种物理、化学和生物等因素刺激,参与构筑了肺部应对外界侵害的第一道防线。现已明确,巨噬细胞通过两种极化类型参与免疫稳态调节,即M1型极化(经典活化)和M2型极化(替代活化)。

微环境中的IFN γ 、LPS等促炎性因素诱导巨噬细胞的M1型极化,合成、分泌大量如IL-12、TNF α 和IL-6等促炎性细胞因子,在免疫微环境中发挥杀伤外来的病原体、异物和清除内

源性异常的组织、细胞的功能。如果M1型反应得不到有效控制,组织将持续损伤。M2型极化的巨噬细胞通常由微环境中的IL-4和IL-10等诱导形成,通过释放IL-10和TGF- β 1等抑炎性细胞因子,防止过度炎症反应损伤,促进组织损伤的修复,进一步促进成纤维细胞增殖并使其分泌胶原蛋白,促进肺部纤维化进展。

在肺泡损伤阶段,巨噬细胞呈M1型极化,而在修复过程中又呈M2型极化,极大的影响了肺内正常修复过程,导致反应向不可控方向发展。巨噬细胞的极化状态失衡会破坏微环境免疫稳态,成为新冠肺炎患者体内炎症风暴和过度修复的始动因素。肺泡巨噬细胞是决定特发性肺纤维化病程进展和疾病转归的重要因素之一。

在新冠肺炎患者中,表达ACE2的肺泡巨噬细胞成为新冠病毒感染的靶细胞。在重症和晚期ARDS进程中,经典激活性的巨噬细胞和替代激活性巨噬细胞之间的转化可能是引起肺部炎症损伤和纤维化的重要原因(图1)。这一特点部分类似于嗜血细胞综合征(HLH)或巨噬细胞活化综合征(MAS)中“细胞因子风暴综合征”的病理生理改变。

有文章表明,在新冠肺炎患者中观察到促炎因子IL-17、IL-6和抑炎因子IL-10、TGF- β 1水平升高,表明新冠

肺炎患者体内同时存在高水平的促炎因子和抑炎因子,实际已处于严重免疫失衡状态,引发细胞因子风暴。即使平衡不被打破,长期处于这种高水平细胞因子状态下,会出现以正常组织持续损伤和组织持续修复为特点的病理性修复,最终导致组织肺纤维化。

通过借鉴MAS的治疗策略,《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》中已新增重组人源化抗人IL-6受体单抗,阻断新冠病毒感染诱发炎症风暴的关键细胞因子,有效降低炎症反应对患者肺组织和多器官的损伤。



主 编:刘又宁

执行主编:

王 睿 徐英春 黄晓军
邱海波 俞云松 王明贵
陈伯义 胡必杰

本期轮值主编:张 樱

编 委:

陈良安 解立新 施 毅
曹 彬 李光辉 马晓春
张湘燕 刘开彦

青年编委:

余丹阳 蔡 芸 陈文森
胡付品 胡 炯 黄英姿
梁志欣 杨启文 张静萍
周 华

抗体检测不宜作筛查手段

▲《医师报》融媒体记者 裘佳

4月22日,中央应对新冠肺炎疫情工作领导小组会议指出,要做好常态化防控,加快提升检测能力。目前新冠病毒检测手段有哪些?哪些人应该优先检测?

国家卫生健康委临床检验中心副主任李金明研究员介绍,荧光PCR是目前最主要的新冠病毒核酸检测手段,此次应用最广泛的是实时荧光PCR方法。特点是通量大,一台仪器一次可检测90份以上标本,稳定、可靠,且灵敏度高。缺点是需时间较

长,从样本进入实验室到出结果需4~6h。

等温扩增在我国因批准较晚,并未发挥太大的作用。媒体广为报道的国外5min即出结果的某等温扩增,其实并非真正的5min或15min就能出结果。该检测需先做阴性、阳性质控,一次只能做一份样本,每份样本检测都需23min,因此实际出结果需1h左右。由于通量低,如果测10个样本,理论上就需300min以上。我国批准的有一次能

检测两个样本,需时约1.5h。因此这种等温扩增只适用于极少量样本的较快速检测,而不适于大通量检测,且通常价格昂贵。

此外还有NMPA批准的直接杂交方法,无需扩增,约1h能出结果,但目前缺乏临床应用反馈。

核酸检测理论上可做到100%的特异性,在临床中作为疑似病例确诊的金标准。由于不同时间、不同部位的取样,核酸检测存在假阴性。

病毒进入机体,其抗原会使机体产生抗体,一般是先出现IgM抗体,之后出现IgG抗体。抗体检测特异性达不到100%,通常在90%~99%,易受类风湿因子等干扰发生非特异结合造成假阳性,因此其阳性结果不能作为诊断标准。临床上通常对明显疑似感染症状,包括影像学改变,核酸检测阴性时,可做抗体检测。发生IgM和IgG阴阳性转换及IgG滴度4倍以上增加说明近期感染。

李金明研究员表示,把特异性抗体检测用于普通人群如复产复学,或密切接触者如一线医务人员回来后的检测,其阳性结果可能绝大部分都是假的。“在人群流行率较低的情况下,如北京新冠感染率不足十万分之二,武汉的抗体流行率可能是在0.3%,如果抗体检测特异性为99%,即100个人中会做出1个假阳性,也就是10万人可以做出1000个假阳性,其中只有2个真的阳性,可能998个以上的阳性是假的。”