

疫情下如何战胜炎症风暴

▲ 吉林大学第一医院呼吸与危重症医学科 李丹



李丹教授

新冠病毒感染性疾病 (COVID-19) 已处于全球流行状态, 发病人数和死亡人数仍在持续上升。虽然多数 COVID-19 患者病情较轻, 通过支持性治疗即可逐渐康复。但部分患者会发展为危重型, 表现为急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 甚至多器官功能衰竭 (MODS)。危重患者病情加重的影响因素众多, 其中感染后免疫功能失调与炎症风暴的发生是病情加重的重要因素之一。

天然免疫激活后第一轮细胞因子释放并非“炎症风暴”

目前, 炎症风暴并没有统一、确切的定义, 通常认为指疾病导致细胞因子产生自放大的级联反应, 而极端数量的炎症介质可导致脏器损伤和功能衰竭。COVID-19 的流行, 使炎症风暴这个名词再次出现在讨论中心。在本次疫情早期, 曹彬教授在总结 41 例 COVID-19 重症病例的临床特点和细胞因子分泌

情况时, 提出炎症风暴与疾病严重程度有关。之后世界各国的研究进一步证实 COVID-19 重症病例中炎症风暴的存在。

目前研究表明, 炎症风暴与 COVID-19 患者 ARDS、MODS 有密切关系。新冠病毒侵入呼吸道上皮后在细胞内迅速复制、扩散, 进一步感染更多免疫细胞。在感染早期, 临

床上测得炎症指标急剧升高, 同时患者的循环中可检测到高水平的 TNF- α , IL-1 β , IL-1Ra, sIL-2R α , IL-6, IL-10, IL-17, IL-18, IFN- γ , MCP-3, M-CSF, MIP-1a, G-CSF, IP-10 和 MCP-1, 表明天然免疫系统迅速激活。这些细胞因子的水平结合临床表现可将患者区分成轻、中、重型。重型患者血液中的细胞因子以

IL-1 β , IL-1Ra, IL-6, IL-7, IL-10, IP-10 和 TNF- α 为主。无论动物实验还是临床研究均已表明, 体内异常增高的细胞因子会对机体产生严重危害。目前 COVID-19 诊治经验发现, 多数重症病例的临床症状加重并非出现在起病之初。因此, 天然免疫激活后引发的第一轮细胞因子释放往往不是“炎症风暴”。

天然免疫不能早期有效控制病毒复制导致“炎症风暴”

在 COVID-19 后期 (感染后第 7~10 d), 部分患者出现症状突然加重, 伴有 C 反应蛋白等急性期炎症反应标志物快速升高、凝血功能异常激活及细胞破坏。这些表现类似于肿瘤患者应用 CAR-T 细胞治疗时的细胞因子释放综合征, 或反应性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症。当细胞因子含量升高到一定程度, 机体出现 ARDS、DIC 或 MODS 时, 称为“炎症风暴”。

研究发现, 第二轮细胞因子风暴的出现与天然免疫不能早期有效控制病

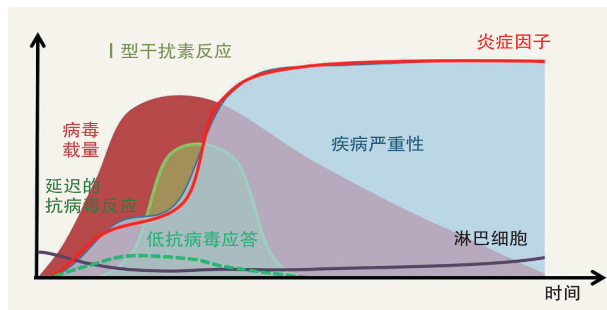


图 1 重症 COVID-19 患者体内细胞因子分泌和抗病毒反应强度的动力学变化 (JAMILLOUX Y, et al. Autoimmun Rev.2020,19:102567.)

毒复制有关。可能因素包括: 宿主免疫功能低下、初始病毒载量过高、I 型干扰素释放延迟等。这些因素互相影响, 造成天然免疫活化失调, 适应性免

疫不能充分建立。一方面快速复制的病毒抑制干扰素释放, 延缓病毒清除, 持续激活固有免疫细胞使更多中性粒细胞和单核巨噬细胞浸润到肺组织, 并

释放大量炎症因子进一步引起组织损伤 (图 1)。另一方面, 炎症风暴还可通过多种机制抑制 T 细胞的克隆增殖, 诱导免疫细胞凋亡, 患者表现为持续的淋巴细胞减低症。

有人把重症 COVID-19 患者免疫失调分成两种: 一种是由 IL-1 β 介导的巨噬细胞活化综合征; 另一种是由 IL-6 驱动的免疫细胞功能失调, 主要表现为 CD14 表面 HLA-DR 缺失, 造成抗原提呈缺陷, 包括 NK 细胞等广泛淋巴细胞减少。

相比单一免疫调节 阻断“炎症风暴”更依赖综合治疗

针对细胞因子风暴的治疗从脓毒症开始已进行了长期、大量的研究。第一个被尝试的治疗药物是糖皮质激素。尽管取得一些效果, 但目前仍没有大规模高质量的随机对照研究能证明糖皮质激素可明显提高脓毒症患者的生存率。在 COVID-19 患者中, 几项应用激素治疗的研究也没有得出一致的结论。原因可能由于糖皮质激素是一种非选择的免疫抑制剂, 在控制炎症同时会广泛抑制天然免疫系统及适应性免疫系统, 造成病毒清除延迟和增加继发感染的机会。

研究者们随后尝试靶向性免疫抑制治疗。在确认 TNF- α 和 IL-1 β 是炎症风暴主要炎症因子后, 多项阻断相关细胞因子的临床研究陆续开展。但随之得到的阴性结果使抗炎症风暴的免疫治疗研究沉寂了一段时间。总结这些研究失败的原因, 除与患者感染后入组时机难以选择有关外, 与宿主和病原体交互作用的复杂性关系更加密切。我们很难把炎症风暴看作一个独立的疾病, 它可能是许多不同种类疾病在后期的一个共同表现, 单一治疗不可能适用于所有情况。由此

人们意识到细胞因子风暴的治疗想要开启新时代, 必然要更加个体化的治疗方案。

COVID-19 暴发后, 临床医生结合以往经验, 针对 COVID-19 的炎症风暴开展了多个临床和基础研究。其中国内使用 IL-6 受体靶向单克隆抗体进行的一项临床研究取得了满意的治疗效果。尽管样本量少, 具体疗效仍需更多数据评估, 但这项研究表明: 拮抗炎性细胞因子在治疗 COVID-19 重症患者中可能有效。

此外, 针对免疫调节的药物如干扰素、糖皮质

激素、丙种球蛋白、氯喹、乌司他丁、干细胞、血液净化治疗等均在部分患者或动物模型中取得了一些效果, 有望在未来适当时机成为改善 COVID-19 病死率的手段。

值得进一步尝试的治疗还包括 IL-1 家族受体拮抗剂、IFN- λ 拮抗剂、TNF 阻断剂、IFN- α/β 抑制剂、抑制单核巨噬细胞招募其他免疫细胞等。同时相比单一免疫调节治疗, 阻断炎症风暴更依赖于综合治疗, 包括有效的病毒清除、精准的应用时机、支持治疗为机体获取的时间等。

建立感染和免疫失衡量化评估体系迫在眉睫

▲ 《医师报》融媒体记者 裘佳



解立新教授

“相关研究显示, COVID-19 重症患者淋巴细胞及 T 淋巴细胞下降, 细胞因子大量释放, 免疫过度与免疫抑制同步存在, 考虑存在免疫失衡。”解放军总医院呼吸与危重症医学部主任解立新教授在第十五届 301 呼吸疾病高峰论坛上介绍了感染与免疫失衡的关系。

免疫过度没有明确的指标, 目前一些证据认为, 包括 CD4/CD8 > 2.5、IL-6 增高、mHLA-DR 基本正常、外周血淋巴细胞正常等。免疫麻痹包括单核细胞表面 HLA-DR 阳性率 < 30%, 产生促炎因子能力下降, 全血受 500 pg/ml 内毒素刺激后 TNF- α 产生 < 200pg/ml, CD4/CD8 < 1.4。

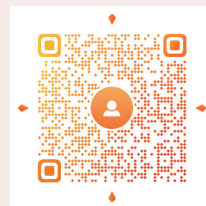
解教授团队既往研究显示, IL-6 低剂量促进 HLA-DR 表达, 增强免疫; 高剂量抑制 HLA-DR 表达, 抑制免疫, 最小抑制剂量为 10 ng/ml, 之后其抑制作用呈剂量依赖性增强。IL-6 免疫抑制作用呈时间依赖性增强, 自 72 h 起效果显著, 96 h 效果更明显。IL-6R α 可改善 IL-6 对 HLA-DR 的抑制作用, 此改善作用随 IL-6R α 剂量增加而增强。IL-10 可抑制 HLA-DR 表达, 其抑制作用随剂量增加而增加, 呈时间依赖性增强, 自 72 h 起显著。

另有研究显示, 反复严重感染导致 T 淋巴细胞尤其是 CD4+T 淋巴细胞减少, CD4+T 细胞表面 PD-1 表达明显增加, Treg 数量增加, 因此 T 细胞数量减少, 且功能受严重抑制, 导致 T 细胞耗竭。

为此, 解教授总结了团队经验。他表示, 动态监测重症感染免疫失衡变化有一定规律可循: IL-6、TNF- α / IL-10 动态变化能反映宿主免疫变化, HLA-DR 能反映宿主免疫向靶向免疫使传导的能力, T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞绝对值、尤其是 T 淋巴细胞亚群功能的变化能反映靶向免疫。

通过动态监测免疫功能变化能在一定程度上指导免疫调节药物如糖皮质激素、IL-7、胸腺肽 $\alpha-1$ 等的靶向应用。

如何精确监测免疫失衡、阐明其机制、研发精确调控的免疫调节药物虽曙光在前, 仍是任重道远。研究和建立感染和免疫失衡量化评估体系迫在眉睫。



阅读更多精彩内容
扫一扫



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
陈佰义 胡必杰
本期轮值主编: 李 丹
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