

· 新冠肺炎防控与诊治 ·

文章导读: 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)易导致急危重症,全球疫情已夺去了大约85万人的生命。大量COVID-19重症或危重症患者的临床表现符合脓毒症和脓毒症休克的诊断标准,研究其发病机制和治疗策略对COVID-19的防控有重要意义。鉴于此,笔者综述了COVID-19病毒性脓毒症的临床特征和治疗进展。

COVID-19重症患者通常表现出严重的免疫反应失调,细胞因子风暴和淋巴细胞计数减少是COVID-19脓毒症的典型特点。大量单核细胞和激活的T细胞释放细胞因子,细胞因子进入全身循环,进一步刺激免疫细胞分泌细胞因子,加剧细胞因子风暴和炎症反应。白介素(IL)-6在死亡患者的临床演变过程中呈现持续升高的状态,与患者死亡事件的发生密切相关。此外,随着促炎性细胞因子升高,大多数患者急性期产生的C反应蛋白水平也出现升高。在第7版《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》中,新增了“重型、危重型临床预警指标”一项,将炎性因子如IL-6以及C反应蛋白等进行性上升列为重型或危重型患者临床预警指标。COVID-19住院患者特别是重症患者往往会出现淋巴细胞减少,这种淋巴细胞减少症状尤其以T淋巴细胞减少最为典型。PD-1/PD-L1表达上调导致免疫抑制可能在淋巴细胞减少中发挥了重要作用。

全球现已开展多项应用抗体类药物参与COVID-19重症患者治疗的临床试验,在《诊疗方案》中对糖皮质激素的使用作出了规定。具有免疫调节功能的中药和天然小分子化合物的作用引人注目。以“三药”(血必净注射液、连花清瘟胶囊、金花清感颗粒)和“三方”(清肺排毒汤、化湿败毒方、宣肺败毒方)为代表的中医药在此次COVID-19的治疗中发挥了重要作用。苦参碱注射液已在实验室和临床治疗中显示出治疗COVID-19的有效性。此外,人工肝、间充质干细胞移植疗法等也有望成为COVID-19的有效治疗方法。抗新型冠状病毒药物也在积极的研发过程中。

针对病毒性脓毒症,我们已经进行了有益的探索,但所用方案都难免具有一定的局限性,药物总有效率和效能还有待进一步提高。目前对脓毒症的治疗,国内外还没有公认的特效治疗药物,该项研究仍然任重而道远。

新型冠状病毒肺炎病毒性脓毒症治疗策略研究进展

刘昱^a,李奕^b,王英^c,袁仲兰^a,王彦^a(海军军医大学:a.药学院军特药研究中心;b.长海医院呼吸与危重症医学科;c.长海医院皮肤科,上海200433)

【摘要】 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)已造成全球疫情并仍在持续蔓延。大量COVID-19重症或危重症患者的临床表现符合脓毒症和脓毒症休克的诊断标准,研究其发病机制和治疗策略对COVID-19的防控有重要意义。对COVID-19病毒性脓毒症的临床特征和治疗进展做一综述。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎;严重急性呼吸综合征冠状病毒2;脓毒症;细胞因子风暴

【中图分类号】 R563.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1006-0111(2020)05-0398-06

【DOI】 10.12206/j.issn.1006-0111.202005042

Advances in treatment strategies for COVID-19 viral sepsis

LIU Yu^a, LI Yi^b, WANG Ying^c, YUAN Zhonglan^a, WANG Yan^a(a. Center for Drug Discovery and Development, School of Pharmacy; b. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Changhai Hospital; c. Dermatological Department, Changhai Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

【Abstract】 The corona virus disease 2019 (COVID-19) has recently become pandemic and is still spreading. Many severe or critical COVID-19 cases meet the diagnostic criteria of sepsis and septic shock in the clinical manifestations. It is important to study the pathogenesis and treatment strategy of COVID-19 for the disease prevention and control. This article reviews the clinical features and treatment progress of COVID-19 viral sepsis.

【基金项目】 国家自然科学基金(81772124)

【作者简介】 刘昱,硕士,助教,研究方向:抗感染药物药理学,Email: liuyu120906@163.com

【通讯作者】 王彦,博士,教授,博士生导师,研究方向:抗感染药物药理学,Email: wangyansmmu@126.com

[Key words] COVID-19; SARS-CoV-2; sepsis; cytokine storm

严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(SARS-CoV-2)感染导致的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情正在全球肆虐。根据世界卫生组织公布的数据,截至2020年6月27日,全球累计报告 COVID-19 确诊人数 9 653 048 人,死亡 491 128 人^[1]。研究发现,COVID-19 极易导致有基础疾病的老人死亡,即使对于无基础性疾病、无重症高危因素、病情相对稳定的轻症患者,也有少部分会发生病情的突然恶化,并发急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、脓毒性休克和多脏器功能障碍综合征(MODS)。重症患者常因肺损伤甚至多器官功能障碍而死亡^[2]。

脓毒症是机体对感染的免疫反应失调所导致的危及生命的多器官功能障碍。COVID-19 重症或危重症患者免疫系统异常激活,发生细胞因子风暴,炎症后期外周淋巴计数持续降低,出现循环障碍、肢冷、脉搏细弱、严重肺损伤,有的合并肝、肾等多脏器功能受损,表现出脓毒症的典型特征,符合脓毒症诊断标准(sequential organ failure assessment, SOFA 评分较基线上升 ≥ 2)。免疫反应失调是脓毒症发生的核心机制^[3],医药学专家对 COVID-19 病毒性脓毒症的临床表现和发病机制进行了研究,探索了治疗策略,总结了临床经验^[4]。

1 COVID-19 的免疫反应失调

1.1 细胞因子风暴

COVID-19 细胞因子风暴是一种机体在 SARS-CoV-2 感染后免疫系统异常激活的状态,由免疫细胞大量释放的细胞因子造成严重的全身炎症反应,并最终导致患者的炎症损伤甚至死于多器官功能衰竭^[5-6]。在此情况下,单核细胞和淋巴细胞短时间内在肺组织大量募集,是释放细胞因子的主力军,会造成严重的组织损伤。对 COVID-19 死亡患者进行肺部组织病理解剖结果显示,双肺均出现由淋巴细胞主导并由单核细胞参与的间质炎性细胞浸润^[7]。免疫病理学研究显示,在 COVID-19 患者外周血中 CD14⁺、CD16⁺单核细胞比例增加;而由 CD4⁺T 细胞中 CCR⁺Th17 增加、CD8⁺T 细胞中细胞毒颗粒浓度升高等现象,可知 T 淋巴细胞被过度激活,并将进一步激活成为异常的致病性 T 辅助细胞^[8]。这些炎性单核细胞和致病性 Th1 细胞在 ICU 患者体内所占比例均较非 ICU 患者更高,它们大量进入肺循环可能是患者肺组织出现炎性细胞浸润,导致肺功能障碍并出现肺炎症状的重要原因。作为释放细

胞因子的主力军,CD14⁺、CD16⁺单核细胞可能在细胞因子环境的诱导下高度分泌 IL-6,而激活的 CD4⁺T 细胞也能够高表达 GM-CSF、IL-6 等,并成为异常的致病性 Th1 细胞后更多地产生 IFN- γ 和 GM-CSF 等细胞因子。这些免疫细胞激活产生的细胞因子进入全身循环,将进一步刺激免疫细胞分泌细胞因子,加剧细胞因子风暴和炎症反应的发生^[8]。

由于免疫细胞的激活和大量分泌细胞因子,COVID-19 重症患者往往会出现 IL-6、IL-1 β 以及其他促炎性细胞因子或趋化因子(IL-2、IL-8、IL-17、G-CSF、GM-CSF、IFN- γ 、IP-10、MCP-1、MIP-1 α 、TNF- α)的急剧升高^[9]。作为重要的不良预后稳定指标,IL-6 在死亡患者的临床演变过程中呈现持续升高的状态,与患者死亡事件的发生密切相关^[10]。此外,随着促炎性细胞因子的升高,大多数患者急性期产生的参与促炎性反应的 C 反应蛋白水平也出现升高^[11]。因此,在第 7 版《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》(简称《诊疗方案》)中,已增加了“重型、危重型临床预警指标”一项,将炎性因子如 IL-6 以及 C 反应蛋白等进行性上升列为重型或危重型患者临床预警指标^[4]。ICU 患者的 IL-2、IL-7、IL-10、G-CSF、IP-10、MCP-1、MIP-1 α 和 TNF- α 等细胞因子的血浆浓度也较非 ICU 患者更高,这表示细胞因子风暴与疾病的严重程度之间存在关联^[12]。血浆中较高的 IL-1 β 、IFN- γ 、IP-10 和 MCP-1 水平可能导致 Th1 细胞的激活反应^[12]。相似的细胞因子风暴在严重急性呼吸综合征(SARS)和中东呼吸综合征(MERS)这两种由人类冠状病毒感染引发的疾病中都会出现。研究显示,SARS 患者血清中的 IL-6 以及 IL-1、IL-12、IFN- γ 、趋化因子 IL-8、MCP-1、IP-10 等显著升高^[13-14],而 MERS-CoV 感染患者血浆中出现了明显的促炎性 Th1 和 Th17 反应和促炎细胞因子浓度增加,但没有出现 IL-6 的升高^[15],而除了促炎性细胞因子种类的差别外,在 COVID-19 患者中还出现了 IL-10 等抑炎性细胞因子的升高,这意味着 COVID-19 可能存在有别于 SARS 和 MERS 的免疫应答机制^[12]。

1.2 淋巴细胞计数减少

COVID-19 住院患者中,除了 IL-6 等细胞因子升高外,特别是重症患者往往会出现淋巴细胞减少^[9]。IL-6 的升高与淋巴细胞的减少都是入院患者死亡事件发生的重要相关因素^[10]。一项对全国范围内 1 099 名早期确诊的 COVID-19 患者的回顾

性分析结果显示,有83.2%患者入院时出现淋巴细胞减少,与非重症患者相比,重症患者包括淋巴细胞减少在内的实验室异常更为明显^[11]。COVID-19住院治疗患者临床实验室指标的动态变化显示,生存患者在发病后1周左右淋巴细胞降到最低,随后逐渐好转,而死亡患者的淋巴细胞显著低于生存患者且持续严重降低直至死亡^[10,16]。这种淋巴细胞减少症状尤其以T淋巴细胞减少最为典型,COVID-19患者各种类型的成熟T细胞均低于正常水平,重症环境下更加显著^[17]。包括病理解剖结果在内的多项研究均显示,COVID-19患者特别是重症患者出现了T细胞总数减少、CD4⁺和CD8⁺细胞水平降低^[8,18-19],伴随着T细胞减少出现的PD-1和Tim-3表达升高则提示T细胞出现衰竭^[18]。上述结果表明T细胞亚群也可作为预测病情由轻到重转变的依据之一。在《诊疗方案》中也已将外周血淋巴细胞进行性下降的列为重型、危重型患者临床预警指标^[4]。

淋巴细胞的减少是免疫系统功能异常的重要表现,这与前面所提到的效应T细胞的过度激活之间看似矛盾,实际上这正是脓毒症过程中免疫功能失调的表现,而PD-1可能在其中发挥了重要作用^[20]。PD-1可表达于活化的T细胞表面,与广泛表达于其他细胞表面的PD-L1配体结合后可抑制T细胞增殖,以避免由于T细胞过度激活造成对正常细胞的免疫损伤,是重要的免疫平衡调控受体。机体在感染病毒后,免疫系统首先呈现高度激活状态,细胞因子大量分泌的环境使得PD-1和PD-L1的表达上调,二者的结合增加促进了效应T细胞的凋亡、减少T细胞的增殖分化,其结果就是T细胞的减少。抑炎性细胞因子IL-10可能产生于这一过程并共同参与了免疫抑制^[20]。上述过程伴随而来的不良后果就是免疫系统的过度抑制,这也是部分患者病情突然恶化的重要原因。因此,在COVID-19治疗与研究过程中,可以将PD-1/PD-L1作为关注的一个重点,并考虑将抑制PD-1/PD-L1途径作为重症患者免疫功能异常的干预策略。而除了免疫调节机制外,也有研究表明SARS-CoV-2可能通过受体依赖性S蛋白介导的膜融合途径感染T细胞,尽管尚未能确定这一过程能否诱导T细胞的凋亡,但SARS-CoV-2的直接感染也可能是造成T细胞减少的原因之一^[21]。

综上所述,在机体对抗SARS-CoV-2感染的过程中,一方面各种免疫细胞迅速大量分泌的细胞因子进一步促使T细胞等免疫细胞的过度激活和转

化,进而产生更多的包括IL-6、TNF- α 等在内的细胞因子,引起了细胞因子风暴,另一方面可能恰恰因为免疫系统的过度激活使PD-1/PD-L1表达上调,增强了机体的免疫抑制作用,造成了炎症后期T淋巴细胞数量减少。这种以细胞因子风暴和淋巴细胞减少为特征的宿主免疫反应失调是SARS-CoV-2感染的突出表现^[3],而免疫反应的失调也使患者易发生继发感染和多脏器衰竭的风险。

2 COVID-19病毒性脓毒症的治疗

2.1 抗体类药物

目前针对IL-6的抗体已成为COVID-19治疗的一类有效药物。IL-6大量释放可作为重症、危重症COVID-19肺炎患者不良预后的重要指标^[10,22]。托珠单抗(tocilizumab)^[23]是一种针对IL-6受体的人源化单克隆抗体,是治疗类风湿性关节炎等自身免疫性疾病的重要药物,目前已证明它能够有效阻断由CAR-T治疗(嵌合抗原受体T细胞免疫治疗)引起的细胞因子风暴^[22,24-25]。托珠单抗已在COVID-19治疗中获得应用,在《诊疗方案》增加的免疫治疗的内容中,允许将托珠单抗试用于“双肺广泛病变者及重型患者,且实验室检测IL-6水平升高者”^[4],而在实际诊疗过程中应用托珠单抗的治疗方案也已成功用于救治COVID-19的重症患者。在国内一项临床试验(注册号:ChiCTR2000029765)中,已报道托珠单抗能够快速控制重症患者发热症状和改善呼吸功能,这也使得应用其他针对细胞因子的单克隆抗体治疗COVID-19的细胞因子风暴及炎症反应成为可能^[9]。全球现已开展多项应用抗体类免疫抑制剂参与COVID-19治疗的临床试验,除托珠单抗外,还包括同样作用于IL-6受体的沙利鲁单抗(sarilumab)、TNF- α 抑制剂阿达木单抗(adalimumab)、抗C5药物依库珠单抗(eculizumab)、抗IL-17A药物伊克泽珠单抗(ixekizumab)等^[26]。

2.2 糖皮质激素

对于糖皮质激素能否应用于COVID-19重症患者的治疗,目前仍存在争议。糖皮质激素作为经典的具有抗炎作用的药物,曾经在治疗SARS和MERS的过程中被用于抑制炎症反应,在COVID-19早期的治疗中也作为免疫抑制剂被部分使用。但Russell等结合以往应用糖皮质激素治疗的疗效和出现的不良反应以及后遗症等情况,认为糖皮质激素的应用并未使患者受益,在非临床试验条件下不应使用糖皮质激素治疗COVID-19引起的肺损伤或休克^[27]。我国研究者则相应指出,重症患者大

量炎症因子导致的肺损伤可能会加快疾病进展,出于一线治疗的紧迫需求,对于重症患者可在仔细权衡利弊并谨慎使用的前提下,尝试短程、中小剂量使用糖皮质激素^[28]。在《诊疗方案》中对糖皮质激素的使用作出了规定,提出在重症、危重症救治中对机体炎症反应过度激活患者可以酌情短期内(3~5 d)使用较低剂量(不超过相当于甲泼尼龙 1~2 mg·kg⁻¹·d⁻¹)糖皮质激素治疗^[4]。

2.3 具有免疫调节功能的中药和天然小分子化合物

以“三药”(血必净注射液、连花清瘟胶囊、金花清感颗粒)和“三方”(清肺排毒汤、化湿败毒方、宣肺败毒方)为代表的中医药在此次 COVID-19 的治疗中发挥了重要作用^[29],血必净注射液、宣肺败毒方、清肺排毒汤等中药都有助于细胞因子风暴的抑制和免疫功能的调节^[30-31]。

2.3.1 血必净注射液

血必净注射液由红花、赤芍、川芎、丹参、当归五味中药提取物组成,具有活血化瘀、舒通络脉、溃散毒邪的功效,是我国唯一被批准的治疗脓毒症、全身炎症反应综合征(SIRS)和 MODS 的中成药,临床上广泛用于治疗重症肺炎、慢性阻塞性肺疾病、ARDS 等危重疾病,已被纳入包括社区获得性肺炎、脓毒症、脓毒性休克、MODS 等多种危重病的诊疗指南或专家共识^[32]。研究表明,血必净注射液能够通过抑制 IL-6、TNF- α 、IL-1、IL-8、IL-17 等促炎性细胞因子,抑制晚期炎症细胞因子高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)的表达,抑制 TLR4-NF- κ B 通路的激活发挥抗炎作用,还可以提高脓毒症大鼠 Th1 细胞比例,促进 CD4⁺、CD25⁺ T 细胞(Tregs)凋亡,抑制 PD-1 等凋亡相关蛋白的表达,减少 T 细胞和中性粒细胞的凋亡,进一步改善免疫功能^[32]。在近几年版《诊疗方案》中都将血必净注射液作为治疗 COVID-19 重症、危重症患者的临床用药,主要用于全身炎症反应综合征和多脏器功能衰竭^[4]。《诊疗方案》中推荐的其他具有相似功能的中成药还包括热毒宁注射液、喜炎平注射液、痰热清注射液、醒脑静注射液、参麦注射液以及参附注射液等^[4],大都具有降低 TNF- α 和 IL-6 等细胞因子发挥抗炎活性、调节免疫水平等作用^[33],都适用于重症、危重症患者以及出现全身炎症综合征、脓毒症休克和(或)多脏器衰竭者^[29]。

2.3.2 连花清瘟胶囊(颗粒)

连花清瘟胶囊(颗粒)具有清瘟解毒、宣肺泄热的功效,临床用于治疗流行性感属热毒袭肺证者^[34],对病毒性呼吸系统传染病具有广谱抗病毒、有效抑

菌、退热抗炎、止咳化痰、调节免疫等系统干预作用^[35],体外实验也证明其能够抑制 SARS 冠状病毒^[36],还曾用于治疗甲型 H1N1 流感的临床试验^[37-38]。常规治疗联合应用连花清瘟能明显改善 COVID-19 患者发热、乏力、咳嗽、咳痰、气促、胸闷、食欲减退等临床症状,其中,改善发热、乏力、咳嗽症状有效率达 86.3%,有效降低普通型转重型比例^[35,39]。尽管连花清瘟抗 COVID-19 的机制尚不十分明确,但一项体外实验显示,连花清瘟在 mRNA 水平上能够显著抑制 SARS-CoV-2 在 Vero E6 细胞中的复制,并显著降低促炎性细胞因子(TNF- α , IL-6, MCP-1 和 IP-10)的产生,可通过抑制病毒复制并减少宿主细胞的细胞因子释放而发挥其抗冠状病毒的活性^[40]。目前的《诊疗方案》中,连花清瘟胶囊(颗粒)作为医学观察期乏力伴发热的推荐用药^[4],尚未推荐为临床治疗用中成药,但其突出的疗效和抗病毒作用使其具有作为 COVID-19 临床治疗用药的可能。类似的药物还有金花清感颗粒、疏风解毒胶囊(颗粒)等^[33-34]。

2.3.3 苦参碱注射液

苦参碱注射液已在实验室和临床治疗中显示出治疗 COVID-19 的有效性。苦参碱是中药苦参中含量最高的主要活性成分之一,具有抗病毒、抗炎、抗肿瘤和抗纤维化等作用,对一些 RNA 病毒和 DNA 病毒也有抑制作用^[41-42]。以苦参碱氯化钠注射液对模拟 COVID-19 病理改变的“人冠状病毒肺炎寒湿疫毒袭肺小鼠病证结合模型”开展治疗,可降低肺指数,减轻模型小鼠肺组织病理损伤,升高外周血 CD4⁺ CD8⁺ T 细胞和 B 细胞的百分比,降低肺组织中 IL-6、IL-10、TNF- α 以及 IFN- γ 的含量和病毒载量,其机制可能与调节免疫功能、抑制炎症因子释放、抑制病毒复制等作用有关^[42]。进一步使用苦参碱氯化钠注射液(联合其他方案)对 40 例 COVID-19 确诊患者治疗的结果显示,患者临床症状明显好转、实验室指标特别是淋巴细胞绝对值及比值、C 反应蛋白水平基本恢复,肺部 CT 病灶吸收发生明显改善,且未发现明显不良反应^[43]。总的来说,苦参碱注射液能够较好发挥免疫调节作用,改善 COVID-19 症状,显示了其在 COVID-19 治疗中的应用价值。

除上述药物外,一些中药方剂中常见的单味中药如甘草、丹参、金银花、黄芩、连翘等都可能具有潜在抗细胞因子风暴等免疫调节作用,其中丹参、黄芩等的天然产物中的丹参酮、黄芩苷等成分也发现对 IL-6、IL-1、TNF- α 等促炎性细胞因子具

有抑制作用^[44-46]。

2.4 非药物治疗

除了上述药物治疗方法外,一些非药物治疗方法在 COVID-19 的免疫调节治疗中也已获得应用。《诊疗方案》中推荐的血液净化治疗,如利用人工肝等血液净化系统,通过血浆置换、吸附、灌流、血液/血浆滤过清除炎症因子,以阻断细胞因子风暴,可用于重症、危重症患者细胞因子风暴早中期救治,例如浙大附属一院李兰娟团队使用李氏人工肝治疗使危重型患者 ICU 住院时间明显缩短,血清细胞因子 IL-2、IL-4、IL-6、TNF- α 水平显著下降,呼吸改善,氧饱和度提升,这一治疗方法有利于提高患者救治成功率、降低病死率^[4,47]。

间充质干细胞(MSC)移植疗法将是又一项有望用于 COVID-19 的有效治疗方法。MSC 具有免疫调节作用,经静脉移植后大量细胞在肺中积聚,可以保护肺泡上皮细胞,恢复肺微环境,预防肺纤维化和治愈肺功能障碍,以往的临床前研究和临床研究已经证实了 MSC 移植疗法的安全性和有效性^[48]。一项使用 MSC 移植疗法治疗 COVID-19 的临床试验(ChiCTR2000029990)报告显示,此方法能够迅速而显著地改善重症患者的肺功能及其炎症状况,降低 TNF- α 水平和 C 反应蛋白水平,恢复外周血淋巴细胞的计数和亚群分布^[49]。目前国内已经开展了多项以 MSC 为基础治疗 COVID-19 的临床试验^[9]。

2.5 抗 SARS-CoV-2 病毒药物

对于 COVID-19 病毒性脓毒症的治疗,除了免疫调节方面的治疗之外,从根本上针对 SARS-CoV-2 病毒本身的治疗同样十分重要。目前对于 SARS-CoV-2 病毒并没有特效治疗药物,因此抗病毒小分子药物的研发已经成为全球科学家关注的重点。曾经被视为“明星药物”的瑞德西韦(remdesivir)^[50-51]和羟氯喹^[52]等药物在国内外开展的各项临床研究中的表现都不尽如人意,而这也促使研究者们将目光扩展到更大的范围。丝氨酸蛋白酶抑制剂奈莫司他(nafamostat)是治疗胰腺炎的药物,能够抑制 SARS-CoV-2 病毒外膜与人体细胞膜的融合,2016 年的一项研究指出,奈莫司他能有效抑制 MERS-CoV 感染,此次也有望成为抗 SARS-CoV-2 病毒的候选药物^[53-54]。国内研究者则另辟蹊径选择 M^{pro} 蛋白酶作为新的研究靶点设计和寻找小分子抑制剂^[55-56]。在靶向病毒 M^{pro} 蛋白酶的小分子化合物中,依布硒啉(ebselen)无论在虚拟筛选过程中还是体外活性方面均有突出作用,作

为已经通过临床 I 期试验的药物,依布硒啉在抗 SARS-CoV-2 病毒方面具有一定的应用前景^[55]。

3 总结与展望

肆虐全球的 COVID-19 疫情仍在不断发展,我们对这一疾病的认识也在不断进步,其中病毒性脓毒症的发生需要引起我们的高度重视。免疫反应失调是脓毒症发生的核心机制,其中,细胞因子风暴与淋巴细胞计数减少是 COVID-19 病毒性脓毒症的典型特征。托珠单抗、糖皮质激素、血必净注射液、连花清瘟胶囊、苦参碱注射液等调节免疫功能的药物以及 MSC 移植等非药物疗法对病毒性脓毒症表现出治疗作用。针对病毒性脓毒症,我们已经进行了有益的探索,但所用方案都难免具有一定的局限性,药物总有效率和效能还有待进一步提高。目前对脓毒症的治疗国内外还没有公认的特效治疗药物,我们的研究仍然任重而道远。

【参考文献】

- [1] WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report – 159[EB/OL].(2020-06-27)[2020-06-28]. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
- [2] MEHTA P, MCAULEY D F, BROWN M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression[J]. *Lancet*, 2020, 395(10229): 1033-1034.
- [3] LI H, LIU L, ZHANG D Y, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses[J]. *Lancet*, 2020, 395(10235): 1517-1520.
- [4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[EB/OL].(2020-03-03)[2020-04-16]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [5] CHOUSTERMANN B G, SWIRSKI F K, WEBER G F. Cytokine storm and Sepsis disease pathogenesis[J]. *Semin Immunopathol*, 2017, 39(5): 517-528.
- [6] CHANNAPPANAVAR R, PERLMAN S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology[J]. *Semin Immunopathol*, 2017, 39(5): 529-539.
- [7] XU Z, SHI L, WANG Y J, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(4): 420-422.
- [8] ZHOU Y G, FU B Q, ZHENG X H, et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients[J]. *Natl Sci Rev*, 2020, 7(6): 998-1002.
- [9] CAO X T. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(5): 269-270.
- [10] ZHOU F, YU T, DU R H, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study[J]. *Lancet*, 2020, 395

- (10229): 1054-1062.
- [11] GUAN W J, NI Z Y, HU Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China[J]. *New Engl J Med*, 2020, 382(18): 1708-1720.
- [12] HUANG C L, WANG Y M, LI X W, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 497-506.
- [13] WONG C K, LAM C W K, WU A K L, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome[J]. *Clin Exp Immunol*, 2004, 136(1): 95-103.
- [14] HUANG K J, SU I J, THERON M, et al. An interferon- γ -related cytokine storm in SARS patients[J]. *J Med Virol*, 2005, 75(2): 185-194.
- [15] MAHALLAWI W H, KHABOUR O F, ZHANG Q B, et al. MERS-CoV infection in humans is associated with a pro-inflammatory Th1 and Th17 cytokine profile[J]. *Cytokine*, 2018, 104: 8-13.
- [16] WANG D W, HU B, HU C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China[J]. *JAMA*, 2020, 323(11): 1061-1069.
- [17] QIN C, ZHOU L Q, HU Z W, et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China[J/OL]. *Clin Infect Dis*, (2020-03-12)[2020-04-20]. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>.
- [18] DIAO B, WANG C H, TAN Y J, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19)[J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11: 827. (2020-05-01)[2020-05-05]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00827>.
- [19] WAN S X, YI Q J, FAN S B, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia(NCP) [J/OL]. medRxiv, (2020-02-10)[2020-04-16]. <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021832>.
- [20] SCHÖNRICH G, RAFTERY M J. The PD-1/PD-L1 axis and virus infections: a delicate balance[J/OL]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9: 207. (2019-06-13)[2020-05-10]. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00207>.
- [21] WANG X L, XU W, HU G W, et al. SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion[J/OL]. *Cell Mol Immunol*, (2020-04-07)[2020-05-05]. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0424-9>.
- [22] TANAKA T, NARAZAKI M, KISHIMOTO T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm[J]. *Immunotherapy*, 2016, 8(8): 959-970.
- [23] SANMARTÍ R, RUIZ-ESQUIDE V, BASTIDA C, et al. Tocilizumab in the treatment of adult rheumatoid arthritis[J]. *Immunotherapy*, 2018, 10(6): 447-464.
- [24] LE R Q, LI L, YUAN W S, et al. FDA approval summary: tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome[J]. *Oncol*, 2018, 23(8): 943-947.
- [25] 陈碧珊, 陈吉生. 托珠单抗在新型冠状病毒肺炎的应用研究探讨[J]. *今日药学*, 2020, 30(4): 225-228.
- [26] LYTHGOE M P, MIDDLETON P. Ongoing clinical trials for the management of the COVID-19 pandemic[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2020, 41(6): 363-382.
- [27] RUSSELL C D, MILLAR J E, BAILLIE J K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 473-475.
- [28] SHANG L H, ZHAO J P, HU Y, et al. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia[J]. *Lancet*, 2020, 395(10225): 683-684.
- [29] 邹本良, 李敏, 范铁兵, 等. 中医药治疗重型新型冠状病毒肺炎(COVID-19)经验总结及诊疗方案建议[J/OL]. *中医杂志*, (2020-04-02)[2020-04-16]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2166.r.20200402.1149.002.html>.
- [30] 王毅, 李翔, 张俊华, 等. 基于网络药理学的宣肺败毒汤治疗新型冠状病毒肺炎机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(10): 2249-2256.
- [31] 赵静, 田赛赛, 杨健, 等. 清肺排毒汤治疗新型冠状病毒肺炎机制的网络药理学探讨[J]. *中草药*, 2020, 51(4): 829-835.
- [32] 李承羽, 张晓雨, 刘斯, 等. 血必净注射液治疗新型冠状病毒感染的肺炎(COVID-19)证据基础及研究前瞻[J]. *世界科学技术: 中医药现代化*, 2020, 22(2): 242-247.
- [33] 熊微, 冉京燕, 谢雪佳, 等. 治疗新型冠状病毒肺炎中成药的药理作用与临床应用[J]. *医药导报*, 2020, 39(4): 465-476.
- [34] 陈莉莉, 葛广波, 荣艳, 等. 中药在新冠肺炎防治中的应用和研究进展[J]. *上海中医药大学学报*, 2020, 34(3): 1-8.
- [35] 姚开涛, 刘明瑜, 李欣, 等. 中药莲花清瘟治疗新型冠状病毒肺炎的回顾性临床分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(11): 8-12.
- [36] 朱舜亚, 李晓黄, 魏云玲, 等. 三种中药处方对SARS相关冠状病毒体外抑制作用的初步研究[J]. *生物技术通讯*, 2003, 14(5): 390-392.
- [37] DUAN Z, JIA Z, ZHANG J, et al. Natural herbal medicine Lianhuaqingwen capsule anti-influenza A (H1N1) trial: a randomized, double blind, positive controlled clinical trial[J]. *Chin Med J*, 2011, 124(18): 2925-2933.
- [38] 刘更新, 张艳霞, 杨继清, 等. 莲花清瘟胶囊治疗甲型H1N1流感随机对照临床研究[J]. *疑难病杂志*, 2010, 9(1): 14-16.
- [39] 程德忠, 王文菊, 李毅, 等. 51例新型冠状病毒肺炎患者应用中药莲花清瘟疗效分析: 多中心回顾性研究[J]. *天津中医药*, 2020, 37(5): 509-516.
- [40] LI R F, HOU Y L, HUANG J C, et al. Lianhuaqingwen exerts anti-viral and anti-inflammatory activity against novel coronavirus (SARS-CoV-2)[J/OL]. *Pharmacol Res*, 2020, 156: 104761. (2020-03-20)[2020-04-25]. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104761>.
- [41] 李振, 俞科贤. 苦参多路径抗冠状病毒的机制探究[J]. *中草药*, 2020, 51(4): 888-894.
- [42] 孙静, 赵荣华, 郭姗姗, 等. 苦参碱氯化钠注射液对人冠状病毒肺炎寒湿疫毒袭肺证小鼠病证结合模型的治疗作用[J]. *药科学报*, 2020, 55(3): 366-373.

- tion antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard-eighth edition[M]. CLSI document M07-A8. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2009.
- [9] FURUKAWA Y, SAWAMOTO A, YAMAOKA M, et al. Effects of carbazole derivatives on neurite outgrowth and hydrogen peroxide-induced cytotoxicity in Neuro2a cells[J]. *Molecules*, 2019, 24(7): E1366.
- [10] KOBAYASHI M, TOMITA T, SHIN-YA K, et al. An unprecedented cyclization mechanism in the biosynthesis of carbazole alkaloids in *Streptomyces* [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2019, 58(38): 13349-13353.
- [11] GUTIÉRREZ M, CAPSON T L, GUZMÁN H M, et al. Antiplasmodial metabolites isolated from the marine octocoral *Muricea austera* [J]. *J Nat Prod*, 2006, 69(10): 1379-1383.
- [12] 陈明华, 巫晔翔, 董飏, 等. 链霉菌CPC202950的化学成分研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(7): 1320-1324.
- [13] SOLEDADE M, PEDRAS C, MORALES V M, et al. Phomapyrones: Three metabolites from the blackleg fungus [J]. *Phytochemistry*, 1994, 36(5): 1315-1318.
- [14] 王聪, 王立平, 范杰, 等. 深海链霉菌*Streptomyces malaysiensis* OUCMDZ-2167来源的细胞毒性产物[J]. 有机化学, 2017, 37(3): 658-666.
- [15] MA M, RATEB M E, YANG D, et al. Germicidins H-J from *Streptomyces* sp. CB00361 [J]. *J Antibiot*, 2017, 70(2): 200-203.
- [16] BUTLER M S, ROBERTSON A A B, COOPER M A. Natural product and natural product derived drugs in clinical trials [J]. *Nat Prod Rep*, 2014, 31(11): 1612-1661.
- [17] SCHMIDT A W, REDDY K R, KNÖLKER H J. Occurrence, biogenesis, and synthesis of biologically active carbazole alkaloids [J]. *Chem Rev*, 2012, 112(6): 3193-3328.
- [18] KNÖLKER H J, REDDY K R. Isolation and synthesis of biologically active carbazole alkaloids [J]. *Chem Rev*, 2002, 102(11): 4303-4427.
- [19] KATO S, SHINDO K, KATAOKA Y, et al. Studies on free radical scavenging substances from microorganisms. II. Neocarazostatins A, B and C, novel free radical scavengers [J]. *J Antibiot*, 1991, 44(8): 903-907.
- [20] SHIN-YA K, KUNIGAMI T, KIM J S, et al. Carquinostatin B, a new neuronal cell-protecting substance produced by *Streptomyces exfoliatus* [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 1997, 61(10): 1768-1769.
- [21] SOBOLEVSKAYA M P, DENISENKO V A, MOISEENKO A S, et al. Bioactive metabolites of the marine actinobacterium *Streptomyces* sp. KMM 7210 [J]. *Russ Chem Bull*, 2007, 56(4): 838-840.
- [22] 何其伟, 刘吉开, 杜子伟, 等. 齿贝栓菌的化学成分 [J]. 安徽中医学院学报, 2011, 30(2): 73-76.
- [23] HEIDARI B, MOHAMMADIPANAH F. Isolation and identification of two alkaloid structures with radical scavenging activity from *Actinokineospora* sp. UTMC 968, a new promising source of alkaloid compounds [J]. *Mol Biol Rep*, 2018, 45(6): 2325-2332.
- [24] PETERSEN F, ZÄHNER H, METZGER J W, et al. Germicidin, an autoregulative germination inhibitor of *Streptomyces viridochromogenes* NRRL B-1551 [J]. *J Antibiot*, 1993, 46(7): 1126-1138.
- [收稿日期] 2020-01-15 [修回日期] 2020-03-27
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 403 页)

- [43] 杨明炜, 陈锋, 朱定俊, 等. 苦参碱氯化钠注射液治疗40例新型冠状病毒肺炎的临床疗效分析[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(10): 2221-2231.
- [44] 尹明星, 曹艳, 施春阳, 等. 中药防治细胞因子风暴的研究进展[J]. *中草药*, 2020, 51(5): 1089-1095.
- [45] 何黎黎, 龚贵阳, 封玥, 等. 中药在抗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)引起的细胞因子风暴中的应用分析[J]. *中草药*, 2020, 51(6): 1375-1385.
- [46] 黄晶, 张冰, 林志健. 中药对白介素类细胞因子的影响及其在防治COVID-19炎症风暴中的思考[J]. *中药药理与临床*, 2020, 36(2): 23-28.
- [47] 徐凯进, 蔡洪流, 沈毅弘, 等. 2019冠状病毒病(COVID-19)诊疗浙江经验[J]. 浙江大学学报(医学版), 2020, 49(2): 147-157.
- [48] GOLCHIN A, SEYEDJAFARI E, ARDESHIRYLAJIMI A. Mesenchymal stem cell therapy for COVID-19: present or future [J]. *Stem Cell Rev And Rep*, 2020, 16(3): 427-433.
- [49] LENG Z K, ZHU R J, HOU W, et al. Transplantation of ACE2-mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia [J]. *Aging Dis*, 2020, 11(2): 216-228.
- [50] GREIN J, OHMAGARI N, SHIN D, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe covid-19 [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(24): 2327-2336.
- [51] WANG Y, ZHANG D, DU G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial [J]. *Lancet*, 2020, 395(10236): 1569-1578.
- [52] GELERIS J, SUN Y F, PLATT J, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19 [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(25): 2411-2418.
- [53] HOFFMANN M, SCHROEDER S, KLEINE-WEBER H, et al. Nafamostat mesylate blocks activation of SARS-CoV-2: new treatment option for COVID-19 [J/OL]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64(6): e00754-20. (2020-04-21)[2020-05-10]. <https://doi.org/10.1128/aac.00754-20>.
- [54] YAMAMOTO M, MATSUYAMA S, LI X, et al. Identification of nafamostat as a potent inhibitor of middle east respiratory syndrome coronavirus S protein-mediated membrane fusion using the split-protein-based cell-cell fusion assay [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(11): 6532-6539.
- [55] JIN Z M, DU X Y, XU Y C, et al. Structure of M^{pro} from COVID-19 virus and discovery of its inhibitors [J]. *Nature*, 2020, 582(7811): 289-293.
- [56] DAI W, ZHANG B, SU H, et al. Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the SARS-CoV-2 main protease [J]. *Science*, 2020, 368(6497): 1331-1335.
- [收稿日期] 2020-05-15 [修回日期] 2020-06-28
[本文编辑] 李春德