

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2020.08.0818

· 专题报道 ·

冠状病毒肺炎细胞因子风暴及免疫调控治疗

汪 婷¹, 蒋政宇², 万小健^{1,3*}, 卞金俊^{1*}

1. 海军军医大学(第二军医大学)长海医院麻醉科, 上海 200433
2. 海军军医大学(第二军医大学)海军特色医学中心麻醉科, 上海 200052
3. 湖北省武汉市火神山医院感染二科, 武汉 430100

[摘要] 细胞因子风暴是一种失控的过度免疫应答, 是冠状病毒肺炎的重要发病机制。病毒劫持机体的免疫系统, 导致免疫调节的负反馈丧失、多种细胞因子异常升高, 损害了肺泡弥散功能并造成多器官功能障碍。靶向冠状病毒肺炎细胞因子风暴的特异性治疗研究, 如粒细胞集落刺激因子、托珠单抗、卡莫他特、血液净化治疗等已取得系列成果, 其可能是缓解新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情的有效手段。但COVID-19具有独特的病理特征, 上述治疗的研究成果仍需进一步临床试验来验证。本文就冠状病毒肺炎细胞因子风暴及免疫调控治疗进展进行综述。

[关键词] 冠状病毒感染; 肺炎; 细胞因子风暴; 粒细胞集落刺激因子; 托珠单抗; 卡莫他特

[中图分类号] R 511 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2020)08-0818-06

Cytokine storm and immunoregulatory therapy of coronavirus pneumonia

WANG Ting¹, JIANG Zheng-yu², WAN Xiao-jian^{1,3*}, BIAN Jin-jun^{1*}

1. Department of Anesthesiology, Changhai Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China
2. Department of Anesthesiology, Naval Special Medical Center, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200052, China
3. Department of Infectious Diseases (II), Huoshenshan Hospital, Wuhan 430100, Hubei, China

[Abstract] Cytokine storm, a runaway overwhelming immune response, plays an important part in the pathogenesis of coronavirus. The virus hijacks the immune system, resulting in a loss of negative feedback on the immune regulation and an overproduction of inflammatory cytokines, which subsequently impairs the pulmonary diffusion function and leads to multi-organ dysfunction. A series of progresses have been achieved in studies targeting the coronavirus cytokine storm, such as granulocyte colony-stimulating factor, tocilizumab, camostat mesylate, and blood purification treatment, which may provide effective ways to alleviate the coronavirus disease 2019 (COVID-19) epidemic. Nevertheless, further clinical verifications of the above research findings are requested due to the unique pathology of COVID-19. This paper reviews the advances in cytokine storm and immunoregulatory therapy of coronavirus pneumonia.

[Key words] coronavirus infections; pneumonia; cytokine storm; granulocyte colony-stimulating factor; tocilizumab; camostat mesylate

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2020, 41(8): 818-823]

由严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)感染所致的新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)与严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)和 中东呼吸综合征(Middle East respiratory syndrome,

MERS)相似, 也表现为严重的呼吸综合征^[1]。根据现有的冠状病毒相关研究结果, 细胞因子风暴(cytokine storm)可能是冠状病毒导致呼吸综合征的重要作用机制^[2-3]。本文对冠状病毒肺炎细胞因子风暴及免疫调控治疗进展进行综述。

[收稿日期] 2020-03-03 [接受日期] 2020-06-21

[基金项目] 国家自然科学基金(81671939, 81871579)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81671939, 81871579)。

[作者简介] 汪 婷, 硕士生。E-mail: shangshui369@163.com

*通信作者(Corresponding authors)。Tel: 021-81870763, E-mail: loverjian@163.com; Tel: 021-31161841, E-mail: jinjunbicu@163.com

1 冠状病毒感染与细胞因子风暴

细胞因子风暴又称炎症风暴或细胞因子释放综合征 (cytokine release syndrome), 于1993年在移植抗宿主病 (graft versus host disease, GVHD) 中被首次提出, 是指机体对病毒、细菌等外界刺激所产生的一种过度免疫应答。细胞因子风暴发生时, 体液中多种细胞因子如 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-12、干扰素 (interferon, IFN) α 、IFN- γ 、单核细胞趋化蛋白1 (monocyte chemoattractant protein, MCP-1) 和 IL-8 等迅速大量产生, 趋化中性粒细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞等至炎症部位, 高效性杀伤病毒的同时也严重损伤自身器官组织。与细胞因子风暴相关的细胞因子主要有 IFN、IL、趋化因子 (chemotactic factor, CF)、集落刺激因子 (colony-stimulating factor, CSF)、TNF 等, 这些细胞因子激活相关的免疫细胞, 被激活的免疫细胞进一步产生更多的细胞因子。生理情况下, 机体可通过辅助性 T 细胞 (T-helper cell, Th) 2、调节性 T 细胞 (T-regulatory cell, Treg) 等产生抗炎细胞因子精确控制此反馈环。但在高致病性病毒感染的病理情况下, 该反馈环失调引起诱导细胞因子产生的正反馈放大, 机体的这种自杀性免疫反应可引起急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 和多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS), 最终导致死亡。

已有相关严重急性呼吸综合征冠状病毒 (severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV) [4-5]、中东呼吸综合征冠状病毒 (Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV) [6]、甲型 H1N1 流感病毒 [7]、禽流感病毒 [8] 等多种病毒感染研究提示, 细胞因子风暴是导致相关致命性肺炎的主要作用机制。有研究检测了 SARS 患者血液、肺与淋巴组织中的细胞因子表达水平, 发现以 IFN- γ 诱导蛋白 10 (IFN- γ -inducible-protein 10, IP-10) 为主要代表的炎性因子升高, 参与了血管内皮细胞和呼吸道上皮细胞的损伤, 导致 ARDS [4]。另一研究表明, SARS-CoV 引起的广泛肺损伤与血清中大量增加的促炎细胞因子如 IL-1 β 、IL-6、IFN- γ 、IP-10、MCP-1 等有关 [5]。一项关于 MERS-CoV 的研究分析了感染急性期患者血浆中的细胞因子反应, 结果表明促炎细胞 Th1、Th17 反应增强, 分

泌大量的 IFN- γ 、TNF- α 、IL-15、IL-17, 而 IL-2、IL-4、IL-5、TGF- α 变化不大, 提示 MERS 的急性期存在显著的促炎细胞因子反应, 可能与疾病的严重程度有关 [6]。Huang 等 [7] 对 41 例 COVID-19 患者临床资料进行总结发现, 有 63% 的患者出现淋巴细胞减少, 同时危重型患者血浆中的 IL-2、IL-7、IL-10、粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)、IP-10、MCP-1、巨噬细胞炎性蛋白 1A (macrophage inflammatory protein 1A, MIP-1A) 和 TNF- α 的水平更高。由此推测, 过量分泌的细胞因子可能激活 Th1, 而病毒诱导的细胞因子风暴决定了疾病的严重程度。此外, 回顾性研究表明, 大多数 COVID-19 患者的淋巴细胞减少, 死亡病例的淋巴细胞减少更严重, 而中性粒细胞计数、D-二聚体持续升高, 凝血酶原时间延长 [8]。该研究推测, 病毒入侵引起细胞因子风暴, 可能导致中性粒细胞增多并激活凝血功能, 进而造成患者死亡。综上所述, 细胞因子风暴可能是 COVID-19 的重要发病机制: 病毒入侵导致免疫调节的负反馈丧失、多种细胞因子异常升高, 增多的细胞因子可募集更多的免疫细胞; 这将造成肺毛细血管内皮细胞及肺泡上皮细胞弥漫性损伤、大量的渗出液阻塞气道, 导致 ARDS。随后细胞因子入血并循环至全身, 全身的细胞因子风暴进一步引起 MODS [9]。此外, COVID-19 的诊疗方案也明确推荐病程中监测细胞因子以降低死亡率、提高疗效 [10]。

目前临床上对冠状病毒引发的细胞因子风暴尚无特异性治疗手段, 多采用抗感染药物、糖皮质激素及对症支持等非特异性联合治疗措施。单克隆抗体、G-CSF、IFN 等针对性免疫调节治疗方法目前仍在研究阶段。

2 靶向细胞因子风暴的治疗进展

2.1 G-CSF 或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)

G-CSF 是刺激粒细胞增殖、促进其分化的关键调节因子, 被广泛用于肿瘤放射治疗与化学治疗所致的白细胞减少症。肺泡 II 型上皮细胞可通过表达 GM-CSF 的刺激因子, 并根据不同的 GM-CSF 浓度来精确地调节 GM-CSF 的产生, 激活先天性及适应性免疫反应提高机体清除病毒的能力。

GM-CSF还可以刺激肺泡上皮细胞增殖,来修复被破坏的肺部屏障,保护肺部免受病毒入侵后的继发性细菌感染。冠状病毒入侵表达血管紧张素转换酶2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)的肺泡Ⅱ型上皮细胞,破坏肺部生理屏障并导致GM-CSF调节失衡^[11-12]。

有研究在建立小鼠流感病毒模型3d后给予高于生理剂量的GM-CSF雾化处理,结果发现与对照组相比,GM-CSF减轻了流感病毒所致的肺部炎症渗出,并明显改善小鼠存活率^[13]。提示高剂量的GM-CSF通过IFN- γ 使促炎性的M1型巨噬细胞转变为M2型,可能是病毒性肺炎的有效治疗方法之一。另有研究选择35例白细胞减少的SARS患者,试验性给予G-CSF治疗后,其白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞和血小板均明显增加,肺部炎症反应并未加重,住院时间明显缩短且随访1年内未发生二次感染^[14]。该研究结果表明G-CSF可上调患者的免疫功能,下调机体的炎症反应,对SARS合并白细胞减少者有着安全、确切的疗效。GM-CSF可能通过以下机制增强机体的抗病毒能力:在髓样干细胞水平,GM-CSF不仅刺激造血祖细胞及粒细胞的增殖,还促进单核/巨噬细胞和树突状细胞的增殖分化,增强其活性,显著激活了机体自身的抗病毒免疫力。此外,G-CSF能通过TGF- β 1诱导产生CD4⁺CD25⁺Treg,Treg分泌大量的抑炎因子IL-10平衡被打乱的免疫系统。但研究发现COVID-19患者外周血中G-CSF的水平增高,在入住ICU的重型患者中更加明显^[2]。据此推测,阻滞GM-CSF或应用抗GM-CSF药物可能是COVID-19的另一种疗法。这与上述补充GM-CSF的研究结果相反,可能的原因包括:(1)两者检测的样本均较少(<50例),未能全面反映COVID-19炎症风暴的细胞因子谱;(2)疾病的不同阶段检测结果可能不尽相同;(3)缺乏大样本的随机对照试验提供可靠证据。GM-CSF对COVID-19细胞因子风暴的具体作用尚不清楚,目前的注册临床试验(ChiCTR2000030007)尚未公布结果,相关结论亟待进一步研究。

2.2 托珠单抗(tocilizumab) IL-6是细胞因子风暴病理过程中的关键因子。若IL-6生成过多(血清IL-6>1000pg/mL)可导致血管渗漏、组织缺氧、低血压和心肌功能障碍,最终导致MODS

和弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)。此外,IL-6还能降低自然杀伤(natural killer, NK)细胞的穿孔素及颗粒酶,使其对病毒的杀伤能力降低。细胞因子风暴中,IL-6表达时间长于TNF- α 和IL-1,提示阻断IL-6的治疗具有更广的治疗窗,IL-6是治疗细胞因子风暴的合适靶分子。

托珠单抗是一种人源化抗IL-6受体单克隆抗体,可以阻止IL-6与可溶性的受体结合,进而阻断IL-6的信号转导通路,有望成为细胞因子风暴的有效治疗选择^[15]。研究证实COVID-19患者血清IL-6水平增高^[2-3],托珠单抗可能是其靶向性的有效治疗措施之一,目前已有相应的临床试验注册:ChiCTR2000029765、ChiCTR2000030442。ChiCTR2000029765的第一阶段临床研究纳入14例存在双肺弥漫性病变的COVID-19患者,其中11例持续发热,给予托珠单抗联合常规治疗后患者体温均降至正常,4例患者的肺部病灶吸收好转,14例患者以氧合指数为指标的呼吸功能均有不同程度改善^[16]。

2.3 糖皮质激素 在冠状病毒导致的肺炎中,大量的细胞因子释放是一种失调的抗病毒免疫反应,其可导致病情进展,甚至发展为威胁患者生命的ARDS。糖皮质激素具有抗炎、抗病毒、抗过敏、抗休克的作用,可以非特异性地对抗免疫性炎症反应。2003年,SARS流行期间糖皮质激素是应用最多且最有效的辅助治疗药物。

有研究选择1287例重症SARS患者,比较了不同类型、不同剂量糖皮质激素的治疗效果,结果表明,口服低剂量泼尼松龙组与静脉滴注高剂量甲泼尼龙组患者死亡率最低,且继发性感染少,而氯化可的松组继发性感染发生率最高,推测其抗炎作用较弱,未能彻底控制SARS,促进了早期的病毒复制^[17]。另一项随机对照研究在ARDS的早期阶段应用低剂量(1mg·kg⁻¹·d⁻¹)糖皮质激素维持治疗28d,与安慰剂组相比,糖皮质激素组患者肺功能明显改善,无需辅助性通气治疗的患者达80%^[18]。此项研究也表明,缓慢减量撤药可减少病情反复需要再次辅助通气的患者比例,增加其存活时间。另有一项回顾性研究以氧合指数来判断糖皮质激素对ARDS的治疗效果,发现小剂量(相当于甲泼尼龙1~3mg·kg⁻¹·d⁻¹)、短疗程(8~14d)

改善肺功能的效果最好, 建议氧合指数 < 300 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 或伴有急性肺损伤的患者应及早应用糖皮质激素治疗^[19]。但该研究未统计糖皮质激素的类型, 可能影响最终的临床疗效判断。长期、大剂量使用糖皮质激素不良反应严重, 可引起继发性感染、骨坏死和糖尿病、高血压等^[20]。以上研究结果提示, 轻症患者不建议应用糖皮质激素, 伴有急性肺损伤的重症患者建议早期应用, 并根据 SARS 的严重程度来调整用量。COVID-19 诊疗方案指出, 可根据患者呼吸困难程度、胸部影像学进展情况, 酌情短期(3~5 d)、小剂量(相当于甲泼尼龙 $1\sim 2$ mg·kg⁻¹·d⁻¹)使用糖皮质激素^[10]。糖皮质激素的给药时机、剂量、疗程尚处于临床探索阶段。既往研究提示, 糖皮质激素治疗中, ARDS 生理学上的缓解通常比临床上的缓解慢^[21]。血清高水平的细胞因子可以持续 > 4 周, 远比达到无需呼吸支持的临床缓解时间长^[22]。糖皮质激素治疗的时间应根据生理上(而不是临床上)疾病的持续时间及停药后下丘脑-垂体-肾上腺轴的恢复时间进行个体化确定^[18]。

2.4 IFN 作为宿主的主要抗病毒分子, IFN 促进巨噬细胞吞噬抗原及 NK 细胞清除受感染的靶细胞, 能限制病毒传播, 并发挥免疫调节作用。IFN 通过 Janus 蛋白酪氨酸激酶/信号转导子和转录激活子(Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK-STAT) 信号通路结合受体启动下游的信号转导, 激活多种干扰素刺激基因(interferon-stimulated gene, ISG), 使之编码具有抗病毒、抗增殖或免疫调节特性的蛋白质。IFN 常被用来治疗病毒性疾病如乙型肝炎、丙型肝炎、白血病和淋巴瘤。动物实验提示, 冠状病毒感染后, 机体大量的 IFN 产生越早病毒的复制就越少、死亡率越低^[23]。在病毒感染早期, 雾化吸入 IFN- α 可以迅速提高治疗浓度, 能直接抑制肺部的细胞因子风暴, 是一种有效的治疗手段^[10]。有研究利用人体捐献肺, 比较了 SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 感染的免疫激活差异, 发现 SARS-CoV-2 感染的肺组织产生的 IFN 较少, 建议外源性给予 IFN 激发 SARS-CoV-2 感染机体的抗病毒免疫力^[24]。另有基于多种动物实验的临床前数据证实, IFN- λ 能减少 SARS-CoV-2 的传播风险及其所致疾病的严重程度^[25]。

2.5 Ig 静脉免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIg) 制剂能中和抗原, 阻断吞噬细胞上的 Fc 段受体, 调节细胞因子反应及免疫细胞功能。一项纳入了 3 例重型 COVID-19 患者的研究报道, 在患者 ARDS 发作时给予大剂量(25 g/d) IVIg 后患者的临床状况改善, 相关的实验室及影像学检查好转^[26]。该研究建议在临床恶化的早期可予大剂量 IVIg 阻止疾病进展, 并改善 COVID-19 的预后。

2.6 胸腺肽 胸腺肽能诱导 T 细胞分化、增殖和成熟, 并提高巨噬细胞的抗原提呈及吞噬病原体的能力。通过促进 IL-2 的产生, 胸腺肽能增强机体的抗炎能力。作为一种免疫增强剂, 其被广泛用于肝炎、自身免疫性疾病及肿瘤的辅助治疗。一项研究比较了 22 例重症 SARS 患者使用或不使用胸腺肽 $\alpha 1$ 的疗效, 结果显示胸腺肽组的肺纤维化发生率较低; 提示胸腺肽 $\alpha 1$ 可用于冠状病毒感染, 改善肺纤维化程度^[27]。而死亡 COVID-19 患者的病理报告也表明, 患者外周血的 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞数量显著减少, 可能与疾病严重程度和死亡率有关^[3]。因此, 胸腺肽可能有助于重建 COVID-19 患者 T 细胞免疫, 并抑制细胞因子风暴, 从而助其渡过免疫病理损伤期, 但这还需要进一步的临床实验来证实。

2.7 血液净化治疗 除了靶向炎症风暴中的特异细胞因子来治疗 COVID-19 外, 新发展起来的非特异性广谱血液净化治疗也有着良好的应用前景。血液透析、血液滤过、血浆置换和血液灌流是 4 种经典的血液净化技术, 是药物与毒物中毒、肾功能衰竭、多器官功能衰竭、败血症等疾病的主要治疗方法。一项纳入 6 例重型 COVID-19 患者的回顾性研究表明, 血浆置换治疗可使患者凝血酶原时间延长, CRP 增高, 炎性因子水平降低^[28]。但血液净化对细胞因子风暴相关疾病的疗效各研究结果不一。因此, 需要进一步探究血液净化治疗 COVID-19 细胞因子风暴的确切临床获益, 并摸索其合适的模式和治疗的时机、疗程及频率。

2.8 维生素 C 作为人体不能合成的必需抗氧化剂和酶促辅助因子, 维生素 C 能阻止激活的中性粒细胞在肺泡腔聚集、减轻肺泡上皮水通道损伤并促进水通道表达, 从而增加肺泡渗出液的清除。它还通过减少细胞外中性粒细胞的聚集来缓解其血管毒性。另外, 维生素 C 在癌症及病毒感染治疗中能增

强机体免疫能力、减少细胞因子风暴并抑制氧化过程,推荐将其用于 COVID-19 的治疗^[29]。但目前尚无维生素 C 治疗 COVID-19 的临床研究报道。

2.9 蛋白酶抑制剂 蛋白酶抑制剂能结合逆转录病毒蛋白酶催化基因、抑制其活性来破坏病毒颗粒的组装。其中,乌司他丁来源于人、无免疫原性,是应用较为广泛的广谱蛋白酶抑制剂,能减少心肌抑制因子(myocardial inhibitory factor, MDF)的产生,改善休克时的循环状态。乌司他丁通过稳定溶酶体膜、抑制炎性介质(IL-6、IL-8)的释放能明显增强免疫功能,已被广泛用于治疗急性胰腺炎、辅助治疗休克、减少体外循环并发症。近日发布的上海市 COVID-19 救治共识建议应用大剂量(160万 U/8 h)广谱蛋白酶抑制剂^[30]。Cell 近期发表的一项研究选用特殊的细胞系证实了 SARS-CoV-2 入侵宿主细胞所需的关键蛋白酶和 SARS-CoV 一样,均为组织蛋白酶 B/L(cathepsin B/L, CatB/L)和跨膜丝氨酸蛋白酶 2(transmembrane protease serine 2, TMPRSS2)^[31]。该研究指出, TMPRSS2 蛋白酶抑制剂能抑制细胞 SARS-CoV-2 感染,具有抗病毒的潜力。能抑制 TMPRSS2 蛋白酶活性的药物卡莫他特是一种丝氨酸蛋白酶抑制剂,在日本被广泛用于缓解慢性胰腺炎的急性炎症^[32]。因此,作为一种已被证实具备临床安全性的药物,卡莫他特可能是靶向 SARS-CoV-2 感染宿主的特异性蛋白酶,具备潜在的 COVID-19 治疗前景,值得进一步研究。

3 小结

作为 21 世纪以来第 3 次冠状病毒引起的传染病, COVID-19 的传播能力较 SARS 和 MERS 高,危重型患者治疗有一定难度。其中,由病毒感染引发的细胞因子风暴在 ARDS 病理生理学机制中具有重要作用。病毒劫持机体的免疫系统,导致机体免疫调控网络失衡、多种细胞因子异常升高,局部失调的免疫反应损害了肺部氧合功能,也造成 MODS。对于 COVID-19,抗病毒、抗炎和脏器支持是治疗的关键。抗病毒治疗依赖临床疗效确切的抗病毒药物及疫苗,短期内难以实现;脏器支持是治疗环节的中心,但受到机体炎症等因素影响;因此,调节细胞因子风暴的免疫治疗可能是 COVID-19 的重要辅助治疗手段。鉴于尚不明

确具备治疗作用的抗体种类和含量,血浆疗法的安全性及有效性有待进一步研究证实。总体而言, SARS-CoV-2 是一种新型冠状病毒,其感染所致的 COVID-19 具有独特的病理特征,既往积累的免疫调控治疗经验仍需进一步的临床试验来予以验证。

[参考文献]

- [1] LI Q, GUAN X, WU P, WANG X, ZHOU L, TONG Y, et al. Early Transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382: 1199-1207.
- [2] HUANG C, WANG Y, LI X, REN L, ZHAO J, HU Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet*, 2020, 395: 497-506.
- [3] XU Z, SHI L, WANG Y, ZHANG J, HUANG L, ZHANG C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8: 420-422.
- [4] XU J, ZHONG S, LIU J, LI L, LI Y, WU X, et al. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus in the brain: potential role of the chemokine mig in pathogenesis[J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 41: 1089-1096.
- [5] WONG C K, Lam C W, WU A K, IP W K, LEE N L, CHAN I H, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome[J]. *Clin Exp Immunol*, 2004, 136: 95-103.
- [6] MAHALLAWI W H, KHABOUR O F, ZHANG Q, MAKHDOUN H M, SULIMAN B A. MERS-CoV infection in humans is associated with a pro-inflammatory Th1 and Th17 cytokine profile[J]. *Cytokine*, 2018, 104: 8-13.
- [7] WANG W, YANG P, ZHONG Y, ZHAO Z, XING L, ZHAO Y, et al. Monoclonal antibody against CXCL-10/IP-10 ameliorates influenza A (H1N1) virus induced acute lung injury[J]. *Cell Res*, 2013, 23: 577-580.
- [8] IMAI Y, KUBA K, NEELY G G, YAGHUBIAN-MALHAMI R, PERKMANN T, VAN-LOO G, et al. Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury[J]. *Cell*, 2008, 133: 235-249.
- [9] 杨晨茜, 瞿娇, 刘怡彤, 孟思伟, 王冰琳, 冯美卿, 等. 新型冠状病毒肺炎的免疫失衡及干预策略[J]. *中国药理学通报*, 2020, 36: 445-453.
- [10] 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(试行第六版)[EB/OL]. (2020-02-18) [2020-03-20]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2/files/b218cfe b1bc54639af227f922bf6b817.pdf>.

- [11] DAMIANI G, MCCORMICK T, LEAL L O, GHANNOUM M A. Recombinant human granulocyte macrophage-colony stimulating factor expressed in yeast (sargramostim): a potential ally to combat serious infections[J/OL]. *Clin Immunol*, 2020, 210: 108292. doi: 10.1016/j.clim.2019.108292.
- [12] UCHIDA K, BECK D C, YAMAMOTO T, BERCLAZ P Y, ABE S, STAUDT M K, et al. GM-CSF autoantibodies and neutrophil dysfunction in pulmonary alveolar proteinosis[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356: 567-579.
- [13] HALSTEAD E S, UMSTEAD T M, Davies M L, KAWASAWA Y I, SILVEYRA P, HOWYRLAK J, et al. GM-CSF overexpression after influenza A virus infection prevents mortality and moderates M1-like airway monocyte/macrophage polarization[J/OL]. *Respir Res*, 2018, 19: 3. doi: 10.1186/s12931-017-0708-5.
- [14] 李建国, 张拥军, 伍卫, 陈瑞, 尹松梅, 魏菁, 等. 重组人粒细胞集落刺激因子对严重急性呼吸综合征患者白细胞减少的治疗效果[J]. *医师进修杂志*, 2004, 27: 21-22, 37.
- [15] TANAKA T, NARAZAKI M, KISHIMOTO T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm[J]. *Immunotherapy*, 2016, 8: 959-970.
- [16] 张建红, 朱立勤, 刘子艳, 刘玉媛. 托珠单抗在新型冠状病毒治疗中的临床药学指引[J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40: 1077-1080.
- [17] YAM L Y, LAU A C, Lai F Y, SHUNG E, CAHN J, WONG V. Corticosteroid treatment of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong[J]. *J Infect*, 2007, 54: 28-39.
- [18] MEDURI G U, BRIDGES L, SHIH M C, MARIK P E, SIEMIENIUK R A C, KOCAK M. Prolonged glucocorticoid treatment is associated with improved ARDS outcomes: analysis of individual patients' data from four randomized trials and trial-level meta-analysis of the updated literature[J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42: 829-840.
- [19] 贾卫东, 邓西龙, 唐小平, 尹焯标, 张复春, 杨湛, 等. SARS 治疗中糖皮质激素应用剂量的探讨[J]. *南方医科大学学报*, 2009, 29: 2284-2287.
- [20] ZHAO R, WANG H, WANG X, FENG F. Steroid therapy and the risk of osteonecrosis in SARS patients: a dose-response meta-analysis[J]. *Osteoporos Int*, 2017, 28: 1027-1034.
- [21] MEDURI G U, ANNANE D, CHROUSOS G P, MARIK P E, SINCLAIR S E. Activation and regulation of systemic inflammation in ARDS: rationale for prolonged glucocorticoid therapy[J]. *Chest*, 2009, 136: 1631-1643.
- [22] KELLUM J A, KONG L, FINK M P, WEISSFELD L A, YEALY D M, FINSKY M R, et al. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study[J]. *Arch Intern Med*, 2007, 167: 1655-1663.
- [23] GONZÁLEZ-NAVAJAS J M, LEE J, DAVID M, RAZ E. Immunomodulatory functions of type I interferons[J]. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12: 125-135.
- [24] CHU H, CHAN J F, WANG Y, YUEN T T, CHAI Y, HOU Y, et al. Comparative replication and immune activation profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in human lungs: an *ex vivo* study with implications for the pathogenesis of COVID-19 [J/OL]. *Clin Infect Dis*, 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa410.
- [25] O'BRIEN T R, THOMAS D L, JACKSON S S, PROKUNINA-OLSSON L, DONNELLY R P, HARTMANN R. Weak induction of interferon expression by SARS-CoV-2 supports clinical trials of interferon lambda to Treat early COVID-19 [J/OL]. *Clin Infect Dis*, 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa453.
- [26] CAO W, LIU X, BAI T, FAN H, HONG K, SONG H, et al. High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with coronavirus disease 2019 [J/OL]. *Open Forum Infect Dis*, 2020, 7: ofaa102. doi: 10.1093/ofid/ofaa102.
- [27] 袁静, 骆子义, 胡毅文, 周伯平, 王召钦, 刘艳, 等. 46例严重急性呼吸综合征患者的临床特征与药物治疗[J]. *医药导报*, 2003, 22: 832-834.
- [28] 骆嵩, 杨丽娟, 王春, 刘传苗, 李殿明. 血浆置换和托珠单抗治疗六例2019冠状病毒病(COVID-19)重型患者临床分析[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2020, 49: 227-231.
- [29] BORETTI A, BANIK B K. Intravenous vitamin C for reduction of cytokines storm in acute respiratory distress syndrome[J/OL]. *PharmaNutrition*, 2020, 12: 100190. doi: 10.1016/j.phanu.2020.100190.
- [30] 上海市新型冠状病毒病临床救治专家组. 上海市2019冠状病毒病综合救治专家共识[J/OL]. *中华传染病杂志*, 2020. doi: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2020.0016.
- [31] HOFFMANN M, KLEINI-WEBER H, SCHROEDER S, KRUGER N, HERRLER T, ERICHSEN S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor[J]. *Cell*, 2020, 181: 271-280.
- [32] RAMSEY M L, NUTTALL J, HART P A. A phase 1/2 trial to evaluate the pharmacokinetics, safety, and efficacy of NI-03 in patients with chronic pancreatitis: study protocol for a randomized controlled trial on the assessment of camostat treatment in chronic pancreatitis (TACTIC)[J/OL]. *Trials*, 2019, 20: 501. doi: 10.1186/s13063-019-3606-y.