

细胞因在新型冠状病毒引发的细胞因子风暴中的研究进展

——IL-2、IL-6、肿瘤坏死因子（TNF）

蒋文琴

青海大学附属医院呼吸与危重症医学科 青海西宁 810001

摘要：新型冠状病毒肺炎（COVID-19）是由新型冠状病毒（SARS-CoV-2）感染引起的急性呼吸道传染病。在新冠肺炎中，机体为应对病毒感染而过度释放的细胞因子，称为“细胞因子风暴”，它正逐渐成为导致急性呼吸窘迫综合征以及急性全身性器官功能损害的机制之一。免疫系统在防御和清除病毒方面起重要作用，且免疫功能的失调可能导致新型冠状病毒肺炎（COVID-19）的快速进展。目前研究发现，患者疾病的发生、发展、恶化与体内细胞因子风暴产生以及淋巴细胞亚群紊乱等免疫失衡机制密切相关。其中细胞免疫发挥了至关重要的作用。重症患者血液中诸多炎症因子表达显著升高，主要是促炎细胞因子水平升高（称为细胞因子风暴）引发，如IL-2、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子（TNF）等在COVID-19发病、病情演变以及预后方面的临床意义，有望早期通过预警细胞因子风暴及免疫水平，早期及时治疗，预防危重症的形成，提高重症患者生存率，对改善预后和指导临床诊断工作提供理论依据。

关键词：新型冠状病毒肺炎；细胞因子风暴；细胞免疫

新型冠状病毒肺炎（COVID-19），简称新冠肺炎，是由新型冠状病毒SARS-CoV-2感染引起的急性呼吸道传染病，临床表现从无症状感染、轻度流感样症状、肺炎到严重急性呼吸窘迫综合征，甚至死亡。临床表现主要为发热、乏力和干咳，少数患者伴有咽痛、腹泻、鼻塞、流涕和肌痛等症状，少数患者隐匿起病，无明显临床症状。轻症患者的表现是低热、乏力，重症患者多在发病1周后出现呼吸困难和/或低氧血症，危重者则快速进展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒血症、难以纠正的代谢酸中毒和出血性功能障碍及多器官功能衰竭等^[1]。新型冠状病毒感染可以引发机体产生一系列免疫应答，包括细胞免疫、体液免疫等，细胞COVID-19患者进行免疫监测十分必要，可辅助判断患者的免疫状态^[2]。研究发现，重症肺炎常常表现为复杂的免疫功能紊乱：炎症介质过度释放引起的炎症风暴，血清中促炎因子和促炎趋化因子水平显著提高，例如IL-2、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子（TNF）等；另一方面固有免疫功能减弱和T细胞凋亡造成的免疫抑制，抗炎细胞因子（IL-4、IL-10、IL-13等）作用降低。炎症因子募集更多免疫细胞，造成级联反应，进一步释放大量的细胞因子和炎性介质，会形成免疫系统和外来病原菌的抗衡，若短时间内致病菌无法被清除，炎症因子会启动适应性免疫。当机体仍不能有效地清除病原菌时，大量淋巴细胞会因为过度激活而凋亡，此时机体的细胞因子仍不断地释放，但免疫细胞无法被迅速

动员，最终机体免疫功能紊乱引起严重的综合症状。因此对于细胞因子在炎症风暴中的作用值得认真研究^[3]。故对IL-2、IL-6、肿瘤坏死因子（TNF）在COVID-19中的研究进展进行综述。

一、细胞因子的动态变化

2019冠状病毒病（COVID-19）是一种传染病，已导致全球灾难。它是由严重急性呼吸系统综合症冠状病毒2（SARS-CoV-2）引起的，它会导致与感染相关的大量发病率和死亡率。与大多数感染一样，SARS-CoV-2的毒力是连续发生的：一些感染者无症状，另一些人则出现轻度疾病，而一小部分人会发展为严重或危及生命的COVID-19^[4]。这一高度脆弱的COVID-19患者亚群具有异常令人震惊的实验室和临床生物标志物，包括细胞因子水平变化、非常高的血清铁蛋白和D-二聚体水平、淋巴细胞减少、肝功能障碍、血栓形成倾向、弥散性血管内凝血（DIC）和导致多器官衰竭（MOF）并最终死亡的炎症爆发。此外，中度和重度COVID-19病例主要表现为呼吸系统病变，包括肺泡损伤、急性呼吸窘迫综合征（ARDS）和氧饱和度降低。严重的COVID-19病例可引发严重的炎症反应^[5]。据报道，COVID-19患者的细胞因子分泌增加，重症COVID-19的主要临床表现是肺部恶化。这通常发生在促炎细胞因子水平高的个体中，其中“细胞因子风暴”被认为会驱动疾病发病机制。就实验室检查结果而言，白细胞增多（ $\geq 10 \times 10^9/L$ ）和淋

淋巴细胞减少 ($<0.8 \times 10^9/L$) 在重症病例中比在中度病例中更常见。重症病例的ALT、LDH、D-二聚体和炎症标志物 (包括hsCRP和铁蛋白) 显著高于中度病例。在大多数重症病例中, 促炎细胞因子和抗炎细胞因子 (包括IL-2R、IL-6、TNF- α 和IL-10) 的血清浓度均升高, 明显高于中度病例, 提示细胞因子风暴可能与疾病严重程度有关。同样, SARS的特征也是旺盛的炎症反应和肺损伤。之前一项使用SARS小鼠模型的研究表明, SARS-CoV复制的快速动力学和IFN-I信号转导的延迟促进了炎性单核细胞-巨噬细胞积累, 导致肺细胞因子/趋化因子水平升高、血管渗漏和欠佳T细胞反应^[6]。然而, 他们也有淋巴细胞减少症, 这表明细胞因子风暴的存在可能反映了细胞免疫力无法遏制病毒^[7]。大多数COVID-19患者没有住院, 因为他们要么无症状, 要么临床上存在轻度上呼吸道样疾病。导致住院的临床症状包括危及生命的急性呼吸系统综合症和肺部恶化, 这是严重COVID-19的主要临床表现。这通常发生在促炎细胞因子水平高的患者中, 其中细胞因子风暴被认为会引发疾病发病机制^[8]。SARS-CoV-2感染的强效细胞因子释放机制似乎导致COVID-19患者出现急性肺损伤 (ALI)、ARDS、明显凝血障碍和MOF。一项尝试将1500多例COVID-19住院患者的血清细胞因子浓度与疾病结局相关联, 结果显示IL-2、IL-6、TNF- α 水平与疾病结局和死亡率相关^[9]。一项研究显示, 促炎细胞因子在整个病程中保持升高^[10]。炎性细胞因子的产生会触发新的细胞因子释放, 从而在严重的COVID-19感染期间导致器官损伤。似乎当最终达到一定的反应阈值时, 可以检测到脓毒症 (严重临床综合征)。CSS的临床后果包括持续发热、淋巴肿大、血细胞减少、甘油三酯和铁蛋白升高伴有肝脾肿大、进行性器官衰竭, 如果高细胞因子水平持续存在且长期不受控制, 最终死亡^[11]。从这个角度来看, 呼吸衰竭是最明显的症状, 但心脏和中枢神经系统也会受到影响^[12]。在这个过程中, 多种促炎细胞因子以不受限制的方式从免疫系统的双臂分泌, 这些包括TNF- α 、IFN- γ 、IL-2、IL-6、IL-8和IL-18等, 它们直接导致可怕的细胞因子风暴的形成。

二、细胞因子在肺内的损伤作用

(一) IL

1.IL-2

在COVID-19中, 异常表达的IL-2可不同程度地影响T细胞功能状态, 进而造成异常的免疫应答导致肺损伤。IL-2, 又称为T细胞活化因子, 主要由CD4 + T细

胞和CD8 + T细胞产生^[13]。不同浓度的IL-2通过不同的方式影响T细胞而介导免疫应答作用: 高浓度的IL-2通过结合初始T细胞表面的IL-2受体激活T细胞内JAK1/STAT5信号通路, 从而驱动初始T细胞活化成为CD4 + T细胞和CD8 + T细胞介导免疫应答; 低浓度的IL-2可影响调节性T细胞的稳定性造成免疫反应失控^[14]。Hou等^[15]对389名COVID-19患者的血液检查结果进行分析, 发现IL-2的含量与其他细胞因子的水平呈正相关。Shi^[16]等研究发现: COVID-19重症患者的IL-2水平上升, 而危重症患者的IL-2的水平下降, 且与轻症患者对比, 重症患者和危重症患者的外周血单核细胞中IL-2受体、JAK1和STAT5的表达明显下降, 以上证据提示IL-2通过调控T细胞的方式参与COVID-19的肺组织损伤。对于重症患者而言, 外周血单核细胞的IL-2受体的表达下调意味着IL-2无法通过结合初始T细胞表面的IL-2受体激活JAK1/STAT5信号通路, 导致初始T细胞的活化异常, 削弱感染患者的免疫能力, 增加病毒滴度, 加剧肺损伤程度, 造成自身免疫损伤。不同浓度的IL-2在COVID-19肺损伤中的具体机制尚待更深入的研究。

2.IL-6

IL-6可能通过增加肺部血管通透性损伤肺血管, 介导肺损伤。Udomsinprasert等^[17]的荟萃分析结果显示: 与轻症患者相比, 重症患者血清中IL-6的水平显著升高, 且IL-6的高水平与高病死率相关。IL-6是一种促炎性细胞因子, 主要由巨噬细胞和单核细胞分泌, 其在炎症的急性期募集中性粒细胞到肺部感染部位发挥作用。IL-6可能诱导血管内皮生长因子的分泌, 同时增加肺内细胞黏附分子的表达, 介导肺部毛细血管内皮细胞对血清蛋白通透性增加, 破坏血管壁从而增加血管通透性, 此外, 由于血管通透性增加, 血流中的炎症细胞易于透过血管壁, 趋化到肺部介导炎症反应^[18, 19]。而COVID-19患者血浆检测显示出高水平的IL-6和VEGF^[20], 且肺组织中不同浓度的淤血, 切面见大量黏稠分泌物, 支气管腔内附有黏液性渗出物^[21], 以上证据提示在COVID-19中, IL-6可能通过诱导VEGF的过量表达使肺血管渗漏, 从而导致肺淤血以及肺泡腔与支气管腔内出现渗出物的现象, 而IL-6在COVID-19肺损伤中的作用仍需进一步研究。

(二) TNF

TNF通过诱导分泌IL-6、VEGF和内皮素-1参与COVID-19肺损伤过程。TNF主要由巨噬细胞、内皮细胞、T细胞等细胞分泌, 其作用于细胞表面的TNFR1^[22], 并可通过激活NF- κ B信号通路刺激中性粒细胞分泌

IL-6、前体IL-1 β 等^[23, 24]，诱导炎症反应，参与协调免疫细胞的募集并造成组织损伤。Yan等^[25]研究发现：在肺部炎症早期，TNF- α 通过II型肺泡上皮细胞表面受体激活I κ B激酶（i κ B kinase, IKK）/NF- κ B信号通路，诱导IL-6表达，发挥促炎作用。Udomsinprasert等^[17]的荟萃分析结果显示：轻症患者与重症患者血清中TNF- α 的水平无差异，原因可能是TNF- α 作为一个炎症和免疫级联反应的上游转录调节因子。若能阐明TNF- α 如何介导肺损伤，则有可能成为一个临床有效的治疗靶点。

三、COVID-19与细胞因子风暴

引发ARDS和多器官衰竭的主要原因涉及到细胞因子风暴。SARS、中东呼吸综合征等疾病的发病机制与COVID-19的发病机制相似，都涉及炎症风暴细胞因子风暴、肺部损伤等病理过程。但是，SARS COV-2与SARS病毒有较大的差异，该病毒的传染能力和毒性都更强。多项数据分析表明，新冠患者疾病早期其实并不凶险，但后期会加重，患者迅速进入多器官功能衰竭状态，表现为细胞因子风暴^[26]。细胞因子风暴是指病毒等感染机体后，巨噬细胞、中性粒细胞等炎症细胞广泛浸润并产生大量细胞因子和趋化因子的现象。细胞因子风暴抵抗病毒复制的作用微小，可介导过度的免疫反应造成严重的组织损伤。细胞因子风暴被定义为局部和全身促炎标志物的急性过度产生和不受控制的释放，白细胞介素（interleukin, IL）、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor, TNF）、集落刺激因子和趋化因子等炎症因子参与细胞因子风暴的发生和发展^[27, 28]。现有证据支持细胞因子风暴的强弱与疾病的严重程度相关：炎症因子表达水平异常高，感染肺部细胞触发免疫细胞如巨噬细胞、中性粒细胞、T淋巴细胞被异常激活，并产生大量促炎细胞因子肺炎性细胞的浸润与病毒性肺炎和炎症性肺炎的组织病理学变化一起明显。持续的免疫反应导致肺纤维蛋白的积累，通透性改变，肺血管损伤，最终破坏肺结构，影响肺的通气 and 循环功能。因此，持续严重炎症与COVID-19危重症患者急性呼吸窘迫综合征、多器官功能障碍综合征、弥散性血管内凝血密切相关，是重症患者向危重症患者转变的关键点^[29, 30]。

结语

大量研究表明，COVID-19患者的多种炎症细胞因子水平升高，包括IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-10、IFN- γ 、TNF- α 、IFN- γ 、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子和单核细胞趋化蛋白-1，这些细胞因子与疾病严重程度相关^[20]。在大多数情况下，该疾病由自限性流感样

综合征组成，然而，在易感受试者中，肺细胞感染，尤其是II型肺细胞感染，可引起由丰富炎症细胞浸润的回忆，并大量产生细胞因子，导致双侧肺炎、ARDS和多器官损伤细胞因子风暴导致COVID-19危重症患者出现有害的临床表现甚至急性死亡^[31]。因此获得性免疫应答受损和不受控制的炎症先天应答可能与COVID-19中细胞因子风暴的机制有关。细胞免疫在机体清除冠状病毒过程中发挥决定性作用，随着病情严重程度的增加，IL-2、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子（TNF）水平的升高，其对疾病的严重程度有一定的预测价值。总之，以IL-2、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子（TNF）等为代表的细胞免疫在COVID-19病情监测与转归中具有重要意义，有利于早期发现严重患者以及指导临床治疗。

参考文献

- [1]PRC N H C O T, MEDICINE N A O T C. 新型冠状病毒感染诊疗方案（试行第十版）%J 传染病信息 [J]. 2023, 36(01): 18-25.
- [2]!!! INVALID CITATION !!! [2, 3],
- [3]吴方晖, 宋云扬. 新冠肺炎炎症风暴的机理和诊治研究; proceedings of the 中国毒理学会第十次全国毒理学大会, 中国广东珠海, F, 2023[C].
- [4]AYRES J S. A metabolic handbook for the COVID-19 pandemic [J]. Nature metabolism, 2020, 2(7): 572-85.
- [5]BATAH S S, FABRO A T. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians [J]. Respiratory medicine, 2021, 176(106239).
- [6]CHANNAPPANAVAR R, FEHR A R, VIJAY R, et al. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice [J]. Cell host & microbe, 2016, 19(2): 181-93.
- [7]CHEN G, WU D, GUO W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 [J]. The Journal of clinical investigation, 2020, 130(5): 2620-9.
- [8]PIROFSKI L A, CASADEVALL A. Pathogenesis of COVID-19 from the Perspective of the Damage-Response Framework [J]. mBio, 2020, 11(4):
- [9]DEL VALLE D M, KIM-SCHULZE S, HSIN-HUI H, et al. An inflammatory cytokine signature helps predict COVID-19 severity and death [J]. medRxiv : the preprint server for health sciences, 2020,

- [10]BUSZKO M, PARK J H, VERTHELYI D, et al. The dynamic changes in cytokine responses in COVID-19: a snapshot of the current state of knowledge [J]. *Nature immunology*, 2020, 21(10): 1146-51.
- [11]CHOUSTERMAN B G, SWIRSKI F K, WEBER G F. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis [J]. *Seminars in immunopathology*, 2017, 39(5): 517-28.
- [12]MANGALMURTI N, HUNTER C A. Cytokine Storms: Understanding COVID-19 [J]. *Immunity*, 2020, 53(1): 19-25.
- [13]ABBAS A K, TROTTA E, D R S, et al. Revisiting IL-2: Biology and therapeutic prospects [J]. *Science immunology*, 2018, 3(25):
- [14]FU X, XU M, SONG Y, et al. Enhanced interaction between SEC2 mutant and TCR V β induces MHC II-independent activation of T cells via PKC θ /NF- κ B and IL-2R/STAT5 signaling pathways [J]. *The Journal of biological chemistry*, 2018, 293(51): 19771-84.
- [15]HOU H, ZHANG B, HUANG H, et al. Using IL-2R/lymphocytes for predicting the clinical progression of patients with COVID-19 [J]. *Clinical and experimental immunology*, 2020, 201(1): 76-84.
- [16]SHI H, WANG W, YIN J, et al. The inhibition of IL-2/IL-2R gives rise to CD8(+) T cell and lymphocyte decrease through JAK1-STAT5 in critical patients with COVID-19 pneumonia [J]. *Cell death & disease*, 2020, 11(6): 429.
- [17]UDOMSINPRASERT W, JITTIKOON J, SANGROONGRUANGSRI S, et al. Circulating Levels of Interleukin-6 and Interleukin-10, But Not Tumor Necrosis Factor-Alpha, as Potential Biomarkers of Severity and Mortality for COVID-19: Systematic Review with Meta-analysis [J]. *Journal of clinical immunology*, 2021, 41(1): 11-22.
- [18]TANAKA T, NARAZAKI M, KISHIMOTO T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease [J]. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 2014, 6(10): a016295.
- [19]POLIDORO R B, HAGAN R S, DE SANTIS SANTIAGO R, et al. Overview: Systemic Inflammatory Response Derived From Lung Injury Caused by SARS-CoV-2 Infection Explains Severe Outcomes in COVID-19 [J]. *Frontiers in immunology*, 2020, 11(1626):
- [20]HUANG C, WANG Y, LI X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet (London, England)*, 2020, 395(10223): 497-506.
- [21]刘茜, 王荣帅, 屈国强, et al. 新型冠状病毒肺炎死亡尸体系统解剖大体观察报告[J]. *法医学杂志* [J]. 2020, 36 (01): 21-3.
- [22]KALLIOLIAS G D, IVASHKIV L B. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies [J]. *Nature reviews Rheumatology*, 2016, 12(1): 49-62.
- [23]ZIMMERMANN M, AGUILERA F B, CASTELLUCCI M, et al. Chromatin remodelling and autocrine TNF α are required for optimal interleukin-6 expression in activated human neutrophils [J]. *Nature communications*, 2015, 6(6061):
- [24]YOKOSE K, SATO S, ASANO T, et al. TNF- α potentiates uric acid-induced interleukin-1 β (IL-1 β) secretion in human neutrophils [J]. *Modern rheumatology*, 2018, 28(3): 513-7.
- [25]YAN C, DENG C, LIU X, et al. TNF- α induction of IL-6 in alveolar type II epithelial cells: Contributions of JNK/c-Jun/AP-1 element, C/EBP δ /C/EBP binding site and IKK/NF- κ B p65/ κ B site [J]. *Molecular immunology*, 2018, 101(585-96):
- [26]CHEN N, ZHOU M, DONG X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study [J]. *Lancet (London, England)*, 2020, 395(10223): 507-13.
- [27]XU Z, SHI L, WANG Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J]. *The Lancet Respiratory medicine*, 2020, 8(4): 420-2.
- [28]TISONCIK J R, KORTH M J, SIMMONS C P, et al. Into the eye of the cytokine storm [J]. *Microbiology and molecular biology reviews* : MMBR, 2012, 76(1): 16-32.
- [29]YARMOHAMMADI A, YARMOHAMMADI M, FAKHRI S, et al. Targeting pivotal inflammatory pathways in COVID-19: A mechanistic review [J]. *European journal of pharmacology*, 2021, 890(173620):
- [30]TAGHILOO S, SOLTANSHAHI M, ALIYALI M, et al. Cytokine profiling in Iranian patients with COVID-19; association with clinical severity [J]. *Iranian journal of immunology* : IJI, 2021, 18(1): 54-64.
- [31]DOMINGO P, MUR I, POMAR V, et al. The four horsemen of a viral Apocalypse: The pathogenesis of SARS-CoV-2 infection (COVID-19) [J]. *EBioMedicine*, 2020, 58(102887):