

细胞因子与细胞因子风暴

王玉亮^{1△}, 王峰², 耿洁¹

摘要: 细胞因子是一类能在细胞间传递信息、具有免疫调节和效应功能的低分子质量蛋白或多肽, 通过调节免疫反应的强度和持续时间在免疫系统中起重要作用。在感染期间通过免疫细胞产生细胞因子引发炎症反应, 对于早期清除病原体至关重要。然而, 细胞因子在高炎症状态下被过度分泌释放可能会引发患者体内发生“细胞因子风暴”(或高细胞因子血症)的现象, 从而在组织和关键器官内产生无节制的炎症。细胞因子风暴与流感、败血症/败血性休克、急性呼吸窘迫综合征等密切相关, 最终导致多器官功能衰竭。本文概述了细胞因子分类及生物学功能、细胞因子风暴临床及损伤机制、2019 新型冠状病毒(2019-nCoV)诱发细胞因子风暴的治疗, 为细胞因子风暴综合症的防治提供指导。

关键词: 细胞因子类; 冠状病毒属; 呼吸窘迫综合征, 成人; 细胞因子风暴; 2019 新型冠状病毒; 高炎症状态

中图分类号: R446.6 **文献标志码:** A **DOI:** 10.11958/20200323

Cytokine and cytokine storm

WANG Yu-liang^{1△}, WANG Feng², GENG Jie¹

1 Department of Clinical Laboratory Medicine, the 2nd Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China; 2

Department of Genetics, School of Basic Medical Sciences, Tianjin Medical University

△Corresponding Author E-mail: wang_yu_l@163.com

Abstract: Cytokines are a diverse group of small molecule proteins or peptides that are secreted by cells for the purpose of intercellular delivery signaling and communication, which play an important role in the immune system by regulating both the intensity and duration of the immune response. During infection, the triggering of the inflammatory response, especially through the production of cytokines, is essential for the early elimination of pathogens. However, cytokines are intensely secreted and released during a hyperinflammatory state that may trigger a dangerous condition known as "cytokine storm" (or hypercytokinemia), resulting in uncontrolled inflammation in tissues and key organs. Cytokine storms are closely related to influenza, sepsis/septic shock and acute respiratory distress syndrome, which ultimately lead to multiple organ failure. This review outlines the classification and biological functions of cytokines, the clinic and damage mechanism of cytokine storms, and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), which provides guidance for the prevention and treatment of cytokine storm syndrome.

Key words: cytokines; coronavirus; respiratory distress syndrome, adult; cytokine storm; 2019-nCoV; hyperinflammatory state

随着社会的发展和人类活动交流的频繁, 传染病有比以前更加快速的传播途径, 也给当今社会和医疗技术带来巨大挑战。细胞因子风暴(高细胞因子血症)这一术语首次在 1993 作为移植物抗宿主病(GVHD)的发病机制被提出^[1]。该术语在传染病研究中的使用始于 2000 年初, 在有关巨细胞病毒、噬血细胞性淋巴组织细胞增生症、流感病毒、严重急性

呼吸综合征(SARS)冠状病毒(SARS-CoV)等报道中被使用^[2]。细胞因子风暴是引起急性呼吸窘迫综合征和多器官衰竭的重要原因, 其浓度与疾病的严重程度和预后相关。本文概述了细胞因子分类及生物学功能、细胞因子风暴临床及损伤机制、2019 新型冠状病毒(2019-nCoV)诱发细胞因子风暴的治疗, 为细胞因子风暴综合症的防治提供指导。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81470982), 天津市卫生行业重点攻关项目(16KG105)

作者单位: 1 天津医科大学第二医院检验科(邮编 300211); 2 天津医科大学基础医学院遗传学系

作者简介: 王玉亮(1973), 男, 博士, 主任技师, 硕士研究生导师, 主要从事检验医学、肿瘤/移植免疫、干细胞基础与转化等相关研究

△通讯作者 E-mail: wang_yu_l@163.com

1 细胞因子及其功能

1.1 细胞因子概述 细胞因子是由免疫原、丝裂原或其他刺激剂诱导多种细胞合成并分泌产生的,具有广泛生物学活性的低分子质量蛋白或多肽,用于细胞间信号传导和相互作用。细胞因子是一个通用名称,可被分为白细胞介素(IL)、干扰素(IFN)、肿瘤坏死因子(TNF)、集落刺激因子(CSF)、趋化因子和生长因子等。细胞因子具有调节固有免疫、适应性免疫、血细胞生成、细胞生长分化以及损伤组织修复等多种生物学功能。众多细胞因子在机体内相互促进或相互制约,形成极其复杂的细胞因子免疫调节网络。特定的细胞因子以自分泌、旁分泌或内分泌3种方式发挥生物学作用,具有多效性、重叠性、拮抗性和协同性等多种特性。作为一把“双刃剑”,细胞因子和其他免疫分子一样,既可发挥免疫调节作用,在一定条件下也可参与多种疾病的发生,甚至引发细胞因子风暴及细胞因子风暴综合征,导致多器官损伤、功能衰竭而死亡。

1.2 IL IL是一类能够双向调节免疫系统的细胞因子家族,主要参与免疫细胞的分化和激活。最初,最初,IL泛指由白细胞产生的细胞因子,在细胞间发挥作用。研究发现,IL是由多种细胞类型产生并作用于多种细胞的一类细胞因子。IL可划分为IL-1细胞因子家族、共 γ 链细胞因子家族、IL-10细胞因子家族、IL-12细胞因子家族等。目前至少发现了40种IL,分别命名为IL-1~IL-40,其功能多样、复杂重叠^[3-5]。

1.3 IFN IFN是机体应对各种不同的刺激(包括病毒)时所产生的一类特殊的蛋白质或糖蛋白,分为IFN- α 、IFN- β 、IFN- γ 3类。I型IFN中包括IFN- α 和IFN- β ,主要由先天免疫系统,如巨噬细胞、树突状细胞(DC)和骨髓单核细胞产生;II型干扰素IFN- γ 主要由先天免疫系统,如自然杀伤(NK)细胞和获得性免疫系统如T辅助(Th)1细胞、细胞毒性T淋巴细胞和B细胞产生,可一同促进免疫应答,具有抗病毒、抗肿瘤和免疫调节作用。

1.4 TNF TNF是一种促炎性细胞因子,可分为TNF- α 和TNF- β 2种。TNF主要由单核巨噬细胞以及其他免疫细胞,包括DC、B细胞、NK细胞和T细胞产生。在机体感染病毒(如流感病毒、登革热病毒和埃博拉病毒)时,外周血中TNF- α 的高表达可通过激活T细胞促进IL-1、IL-6、IL-8和IL-12等细胞因子的产生及分泌,从而导致机体发热、巨噬细胞募集等一系列炎性反应^[6]。

1.5 CSF CSF主要包括粒细胞巨噬细胞集落刺激

因子(GM-CSF),巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)和粒细胞集落刺激因子(G-CSF),可刺激造血祖细胞增殖和分化。CSF也是促炎细胞因子网络的一部分,参与炎症的发生发展。研究发现,CSF可通过上调炎症部位产生细胞因子的巨噬细胞数量,使炎症反应持续发生并导致炎症的级联放大效应。

1.6 趋化因子 趋化因子是一类具有7~15 ku的低分子质量的细胞因子大家族,根据其氨基端半胱氨酸排列基序可分为C-X-C基序(CXC)、C-C基序(CC)、C-X3-C基序(CX3C)、C基序(C)四个趋化因子亚族。一般来说,CXC趋化因子是中性粒细胞的趋化因子,如CXC趋化因子配体8(CXCL8);CC趋化因子是单核细胞和淋巴细胞亚群的趋化因子,如单核细胞趋化蛋白-1(CCL2/MCP-1);CX3C趋化因子亚族已知仅有一个成员,即CX3C趋化因子配体1(CX3CL1);C趋化因子亚族已知有2个成员,分别是C趋化因子配体(XCL)1和XCL2。趋化因子及其受体能够控制所有免疫细胞的迁移和归巢,并促进胚胎形成、先天和获得性免疫系统的发育以及肿瘤转移等多种过程。一部分趋化因子具有促炎性,在炎症期间控制骨髓、血液和外周组织之间的天然免疫细胞运输,而另一部用于维持机体稳态,并参与组织发育或控制细胞迁移^[7]。

1.7 生长因子 生长因子是一类能够影响多种细胞的生长、分化、凋亡及调节免疫的多肽类物质,其种类繁多,包括类胰岛素生长因子(IGF)、表皮生长因子(EGF)和转化生长因子- β (TGF- β)等。IGF主要由肝脏合成,其不仅具有胰岛素样功能,还能促进细胞分化和增殖,对组织、器官及个体发育具有重要的促进作用。EGF具有多种生物活性,在调节细胞生长、迁移、凋亡、增殖、分化以及保护肠屏障等方面发挥着重要作用,被广泛应用于治疗皮肤损伤和医学美容等。TGF- β 具有3个亚型——TGF- β 1,- β 2和- β 3。TGF- β 1是最常见的类型,具有免疫抑制作用,可以下调DC、T细胞等细胞主要组织相容性复合体(MHC)II类分子的表达,抑制T细胞、巨噬细胞的增殖活化。同时TGF- β 1也具有促进软骨细胞等细胞的增殖和具有趋化因子的作用^[8]。上述细胞因子的分类及其主要功能见表1。

2 细胞因子风暴

2.1 细胞因子风暴及其临床表现 细胞因子风暴与多种传染性和非传染性疾病有关,是由感染、药物等多种因素诱发的全身系统性炎症反应^[9]。与细胞因子风暴有关的炎症始于局部组织,并通过循环液

Tab. 1 Major types and actions of cytokines

表 1 细胞因子的类型及其主要功能

类型	成分	功能
IL	IL-1、IL-2、...、IL-40	免疫细胞增殖和分化
IFN	IFN- α 、IFN- β 、IFN- γ	调节先天免疫、活化抗病毒性质和抗增殖作用
TNF	TNF- α 、TNF- β	促炎、激活细胞毒性T细胞
CSF	GM-CSF、M-CSF、G-CSF	刺激造血祖细胞增殖和分化
趋化因子	CXCL8、CCL2、CX3CL1、XCL... 多是促炎因子	控制趋向性和募集白细胞，多是促炎因子
生长因子	IGF、EGF、TGF- β ...	促进细胞生长、分化和个体发育

及全身。具体表现为血流量增加升高局部温度(发热)、肌肉痛/关节痛、恶心、皮疹、精神不振等轻度类似流感的急性炎症症状,动员机体免疫系统抵抗病原体感染。急性炎症反应也以促炎细胞因子或趋化因子释放为特征。炎症开始后不久即开始了补偿性修复过程,在许多情况下,修复过程可以完全恢复组织和器官功能。病原体在感染状态下试图扰乱精密的免疫调节系统以逃避免疫反应,并演化出多种逃避策略以实现大量复制^[10]。有些情况下,病原体可以逃脱免疫应答进而不会诱导有效地免疫反应;而在其他情况下,某些病原体能过度地刺激免疫系统,当局部组织结构遭到破坏时,失调的炎性细胞因子/趋化因子可能溢出到循环系统中,引起大规模的炎症级联反应。当风暴来袭时,导致单器官或多器官系统炎症反应过度表现,如肺部症状[低氧血症、血管渗漏引起的肺水肿,甚至急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)]、心血管症状(低血压、心律失常、心肌损害、休克)、血液系统症状(血细胞持续降低、凝血障碍、弥漫性血管内凝血)、急性肾损伤、多器官功能衰竭,甚至危及生命^[11-12]。这种不受控制的全身性炎症反应是由初次免疫细胞过度激活和扩增所致的极端炎症反应介质释放所引起。长期以来,冠状病毒(CoV)是导致人类轻度和重度呼吸系统疾病的重要原因。CoV可分为低致病性和高致病性CoV。低致病性CoV感染上呼吸道,并引起轻度、感冒样呼吸道疾病。而高致病性CoV,如SARS-CoV、中东呼吸综合征(MERS)-CoV以及2019-nCoV主要感染下呼吸道并引起致命性肺炎。高致病性CoV引起的重度肺炎通常与病毒快速复制、大量炎性细胞浸润和促炎性细胞因子/趋化因子过度分泌释放有关。临床研究发现,重症感染患者中普遍存在细胞因子风暴现象,造成肺毛细血管内皮细胞以及肺泡上皮细胞的弥漫性损伤,进

而导致ARDS的发生,使病情短期内出现恶化,伴随呼吸衰竭,并最终多器官衰竭致死。细胞因子风暴是临床表现凶险的重要因素^[13-15]。

北京地坛医院首次证实2019-nCoV攻击中枢神经系统,通过基因测序证实脑脊液中存在2019-nCoV,临床诊断病毒性脑炎。《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)》中增加了病理改变,除肺脏、脾脏、肺门淋巴结和骨髓、心脏和血管、肝脏和胆囊、肾脏之外,也同时提及“脑组织充血、水肿,部分神经元变性”。

2.2 细胞因子风暴的损伤机制 导致细胞因子风暴的原因是机体免疫反应失调。最初,活化的T细胞或裂解的免疫效应细胞释放大促炎细胞因子和趋化因子等,但随病程发展产生了失控的过激反应。这些暴增的促炎细胞因子和趋化因子(包括IL-1、IL-6、IL-17、IL-12、TNF- α 、IFN- α 、IFN- β 、IFN- γ 、MCP-1等)导致了巨噬细胞、DC、其他免疫细胞和内皮细胞的活化,后者释放的细胞因子通过自分泌和旁分泌等级联反应进一步活化更多免疫细胞,造成免疫调控网络失衡、负反馈的缺失和正反馈的不断自我放大,形成细胞因子级联反应,导致细胞因子风暴的启动,损伤自身免疫系统稳态和正常组织细胞功能^[16-18]。值得注意的是,IL-6是在特定条件发挥促炎及抗炎双重作用的免疫调节因子,IL-6与其可溶性受体(sIL-6R)结合启动单核细胞向巨噬细胞的分化,吸引其他免疫细胞,同时也抑制调节性T细胞(Treg)引发急性免疫病理反应^[19]。

香港大学病理学系通过组织学和病毒学对SARS患者的病理组织样本进行研究,结果显示SARS重症患者的肺组织均有弥漫性肺泡损害,形态学变化是支气管上皮剥脱,纤毛丢失和鳞状化生,肺泡和肺间质中的巨噬细胞明显增加,释放促炎细胞因子,据此推测SARS-CoV感染后引起炎性介质释放^[20]。SARS-CoV感染后诱发了IFN- γ 相关的细胞因子风暴,该细胞因子风暴与SARS患者的免疫病理损害相关,提示IFN- γ 可能是SARS晚期引发急性肺损伤的标志^[21]。此外,SARS-CoV通过与肺上皮细胞和单核细胞的动态相互作用,创造了有利于SARS-CoV感染更多肺细胞的环境。所募集的单核细胞产生一组独特的趋化因子,这些趋化因子募集更多的中性粒细胞、单核细胞以及活化的T细胞迁移和累积,最终导致肺损伤^[22]。

与SARS-CoV相似,人呼吸道上皮细胞被MERS-CoV感染可诱导IFN、IL-1 β 、IL-6和IL-8显著升高^[23]。虽然MERS-CoV在初始以及活化的人

单核巨噬细胞和DC中均能复制,但只有活化的T细胞才支持MERS-CoV复制,这与SARS-CoV相反^[24]。骨髓系白血病单核细胞系以及人外周血单核细胞衍生的巨噬细胞和DC感染MERS-CoV,诱导了促炎性细胞因子和趋化因子(IL-2、IL-8、CCL-2、CCL-3、CCL-5)水平显著升高^[25]。最近的研究表明,与轻中度MERS患者相比,重度患者的血清促炎细胞因子(IL-6和IFN- α)和趋化因子(IL-8、CXCL-10和CCL-5)显著升高^[26]。MERS患者血清高水平细胞因子和趋化因子与肺组织和外周血中的中性粒细胞和单核细胞数量增加有关,表明这些细胞在肺病理中发挥作用。

2020年2月,Huang等^[27]在《Lancet》上发表研究成果分析武汉一家定点医院收治2019-nCoV患者血浆细胞因子水平,结果指出2019-nCoV感染患者血浆炎症因子IL-1 β 、IFN- γ 、IFN- γ 诱导蛋白10(IP-10)和MCP-1浓度显著升高,其可能导致活化Th1反应;进一步研究显示,ICU收治患者比非ICU患者具有更高浓度的G-CSF、IP-10、MCP-1、巨噬细胞炎症蛋白1 α (MIP1 α)和TNF- α ,该研究指出细胞因子风暴与2019-nCoV感染疾病严重程度有关。然而与SARS-CoV感染不同,2019-nCoV感染还引发抗炎Th2类细胞因子,如IL-4和IL-10分泌增加,有必要进一步研究Th1和Th2在2019-nCoV感染发病中的作用机制。

2.3 2019-nCoV肺炎相关细胞因子风暴的防治
孙美丽等^[28]指出,血管紧张素转化酶2(ACE2)是2019-nCoV的主要功能性受体,2019-nCoV与ACE2的结合导致ACE2耗竭,ACE2/Ang(1~7)/Mas受体通路受到抑制,下调ACE2水平促使肺内肾素-血管紧张素系统(RAS)失衡,使2019-nCoV肺炎患者病死风险增加。因此,针对2019-nCoV感染患者,在严密监测血压的情况下可以考虑应用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)及血管紧张素II-1型受体(AT1R)抑制剂,这很有可能是降低2019-nCoV感染患者机体损害的有效方式,减轻患者肺部炎症反应,降低病死风险。现有研究表明,中药在抑制细胞因子风暴方面有一定的优势。尹明星等^[29]根据《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版)》,综合目前各项研究成果,提出新冠肺炎疑似或确诊初期,应及早使用清热解毒、宣肺透解等功效的中药,在一定程度上可调节机体免疫系统,避免细胞因子风暴的大爆发,与西医治疗相辅相成,协同提高感染性疾病的治愈率,降低重症发生率。刘闰平等^[30]从中医药干预细胞因子风暴治疗SARS和流感重症文献分析入手,运

用数据挖掘和网络药理学方法获知其干预细胞因子风暴密切相关的作用路径和潜在靶点,构建现有治疗重症2019-nCoV肺炎复方中高频次关键药味与干预细胞因子风暴密切相关的作用路径和潜在靶点,有效地遏制了2019-nCoV肺炎患者细胞因子风暴的发生和发展,促进其良好的临床转归,为加强中西医结合,提高中医药治疗重症2019-nCoV肺炎患者的参与度提供了有益的参考。恢复期血浆疗法称为被动免疫疗法,注射康复者的恢复期血浆可作为重症和危重症患者的一种治疗方法^[31]。根据《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)》康复者血浆治疗“适用于病情进展较快、重型和危重型患者”,来自国家卫生健康委的数据,截至3月3日,全国有768人次捐献血浆,已有261例用于临床治疗。通过对2月份监测的情况,输注48h监测的159人次,指标好转或者症状改善的有105例,占比为66.03%。随着临床实践的逐步开展,干细胞技术正在临床抗疫一线发挥效力,为更多重症患者带来希望。2月21日上午,国务院应对新型冠状病毒感染肺炎疫情联防联控机制举行新闻发布会。发布会上,科学技术部副部长徐南平介绍,现在已有4例新冠肺炎重症患者通过干细胞治疗出院,接下来会进一步扩大临床效果。获治的4例重症患者采用的是间充质干细胞。间充质干细胞疗法不仅可抑制细胞因子风暴和过激免疫反应^[32],还支持肺细胞的修复。此外,间充质干细胞静脉输入人体后,还可分泌细胞营养分子,从而具有改善肺部细胞微环境、保护肺泡上皮细胞、改善肺功能的作用,显著改善重症及危重症患者的预后,有效规避细胞因子风暴,为新冠肺炎患者的临床治疗提供了新思路。

临床上必须针对患者的免疫功能、炎症以及感染状况进行定位,关键要早发现、早诊断,加强对症治疗。促炎和抗炎机制的平衡对于维持机体免疫稳态至关重要。但某些病毒,如高致病性冠状病毒会诱导过度及长时间细胞因子/趋化因子释放(细胞因子风暴),细胞因子风暴引起的免疫病理反应是导致病情严重甚至死亡的关键原因。因此,针对这些促炎性细胞因子和趋化因子的治疗性干预措施可能有助于缓解不良的炎症反应。同时,根据《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)》内容,根据病情有条件者可行细胞因子检测,尽快在这些因子中寻找出相关标志物,对相关细胞因子浓度的高低与疾病的严重程度的相关性的研究,将有助于指导临床评估疾病严重程度、疗效及预后。

参考文献

- [1] Ferrara JL. Cytokine dysregulation as a mechanism of graft versus host disease [J]. *Curr Opin Immunol*, 1993, 5 (5) : 794-799. doi: 10.1016/0952-7915(93)90139-j.
- [2] Oldstone MB, Rosen H. Cytokine storm plays a direct role in the morbidity and mortality from influenza virus infection and is chemically treatable with a single sphingosine-1-phosphate agonist molecule [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2014, 378: 129-147. doi:10.1007/978-3-319-05879-5_6.
- [3] Tavakolpour S, Mahmoudi H, Mirzazadeh A, et al. Pathogenic and protective roles of cytokines in pemphigus: A systematic review [J]. *Cytokine*, 2020, 129: 155026. doi: 10.1016/j.cyt.2020.155026. [Epub ahead print].
- [4] Steinmann S, Schoedsack M, Heinrich F, et al. Hepatic ILC2 activity is regulated by liver inflammation-induced cytokines and effector CD4⁺ T cells [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 1071. doi:10.1038/s41598-020-57985-w.
- [5] Catalan-Dibene J, Vazquez MI, Luu VP, et al. Identification of IL-40, a novel B cell-associated cytokine [J]. *J Immunol* 2017, 199 (9):3326-3335. doi:10.4049/jimmunol.1700534.
- [6] Cruceriu D, Baldasici O, Balacescu O, et al. The dual role of tumor necrosis factor- α (TNF- α) in breast cancer: molecular insights and therapeutic approaches [J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2020, 43(1): 1-18. doi:10.1007/s13402-019-00489-1.
- [7] Bikfalvi A, Billotet C. The CC and CXC chemokines: major regulators of tumor progression and the tumor microenvironment [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020, 318 (3) : C542-C554. doi: 10.1152/ajpcell.00378.2019.
- [8] Haque S, Morris JC. Transforming growth factor- β : A therapeutic target for cancer [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2017, 13(8): 1741-1750. doi:10.1080/21645515.2017.1327107.
- [9] Gerlach H. Agents to reduce cytokine storm [J]. *F1000Res*, 2016, 5:2909. doi:10.12688/f1000research.9092.1.
- [10] 安纪红. 感染与细胞因子风暴 [J]. *中华实验和临床感染病杂志 (电子版)*, 2013, 7(6): 925-926. *An JH. Infection and cytokine storm [J]. Chin J Exp Clin Infect Dis (Electronic Edition)*, 2013, 7(6):925-926. doi:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2013.06.035.
- [11] Gupta KK, Khan MA, Singh SK. Constitutive inflammatory cytokine storm: a major threat to human health [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2020, 40(1): 19-23. doi:10.1089/jir.2019.0085.
- [12] Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China [J]. *JAMA*, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.1585. [Epub ahead print].
- [13] Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology [J]. *Semin Immunopathol*, 2017, 39 (5) : 529-539. doi:10.1007/s00281-017-0629-x.
- [14] Baharoon S, Memish ZA. MERS-CoV as an emerging respiratory illness: A review of prevention methods [J]. *Travel Med Infect Dis*, 2019: 101520. doi:10.1016/j.tmaid.2019.101520. [Epub ahead print].
- [15] Xu Z, Li S, Tian S, et al. Full spectrum of COVID-19 severity still being depicted [J]. *Lancet*, 2020. pii: S0140-6736(20)30308-1. doi:10.1016/S0140-6736(20)30308-1.
- [16] Maucourant C, Queiroz GAN, Samri A, et al. Zika virus in the eye of the cytokine storm [J]. *Eur Cytokine Netw*, 2019, 30(3) : 74-81. doi:10.1684/ecn.2019.0433.
- [17] Chen H, Wang F, Zhang P, et al. Management of cytokine release syndrome related to CAR-T cell therapy [J]. *Front Med*, 2019, 13 (5):610-617. doi:10.1007/s11684-019-0714-8.
- [18] Indalao IL, Sawabuchi T, Takahashi E, et al. IL-1 β is a key cytokine that induces trypsin upregulation in the influenza virus-cytokine-trypsin cycle [J]. *Arch Virol*, 2017, 162 (1) : 201-211. doi:10.1007/s00705-016-3093-3.
- [19] Mahmud-Al-Rafat A, Majumder A, Taufiqur Rahman KM, et al. Decoding the enigma of antiviral crisis: Does one target molecule regulate all ? [J]. *Cytokine*, 2019, 115: 13-23. Doi: 10.1016/j.cyt.2018.12.008.
- [20] 饶冬梅. 病原体感染引发细胞因子风暴的相关研究进展 [J]. *医学信息*, 2014, 27 (2) : 480-481. Rao DM. Research progress on cytokine storm caused by pathogen infection [J] *Medical Information*, 2014, 27 (2) : 480-481. doi: 10.3969/j.issn.1006-1959.2014.04.625.
- [21] Huang KJ, Su IJ, Theron M, et al. An interferon- γ -related cytokine storm in SARS patients [J]. *J Med Virol*, 2005, 75 (2) : 185-194. doi:10.1002/jmv.20255.
- [22] Yen YT, Liao F, Hsiao CH, et al. Modeling the early events of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in vitro [J]. *J Virol*, 2006, 80 (6) : 2684-2693. doi: 10.1128/JVI.80.6.2684-2693.2006.
- [23] Lau SKP, Lau CCY, Chan KH, et al. Delayed induction of proinflammatory cytokines and suppression of innate antiviral response by the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: implications for pathogenesis and treatment [J]. *J Gen Virol*, 2013, 94(Pt 12) : 2679-2690. doi:10.1099/vir.0.055533-0.
- [24] Chu H, Zhou J, Wong BH, et al. Middle east respiratory syndrome coronavirus efficiently infects human primary T lymphocytes and activates the extrinsic and intrinsic apoptosis pathways [J]. *J Infect Dis*, 2016, 213(6) : 904-914. doi:10.1093/infdis/jiv380.
- [25] Tynell J, Westenius V, Rönkkö E, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus shows poor replication but significant induction of antiviral responses in human monocyte-derived macrophages and dendritic cells [J]. *J Gen Virol*, 2016, 97 (2) : 344-355. doi:10.1099/jgv.0.000351.
- [26] Kim ES, Choe PG, Park WB, et al. Clinical progression and cytokine profiles of middle east respiratory syndrome coronavirus infection [J]. *J Korean Med Sci*, 2016, 31 (11) : 1717-1725. doi: 10.3346/jkms.2016.31.11.1717.
- [27] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223) : 497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [28] 孙美丽, 杨建民, 孙玉萍, 等. RAS 抑制剂是治疗新型冠状病毒肺炎的可能选择之一 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43 (00) : E014. Sun ML, Yang JM, Sun YP, et al. Inhibitors of RAS Might Be a Good Choice for the Therapy of COVID-19 Pneumonia [J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2020, 43 (00) : E014. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0014.
- [29] 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. Yin MX, Cao Y, Shi CY, et al. Research progress on prevention and treatment of cytokine storm with traditional Chinese medicine [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(5): 1089-1095. doi: 20200227.1610.002. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20200227.1610.002.html>.
- [30] 刘闰平, 葛俊德, 钟颖, 等. 基于干预细胞因子风暴文献挖掘的中医药治疗重症新型冠状病毒肺炎探讨[J]. 中草药, 2020, 51(5): 1096-1105. Liu RP, Ge JD, Zhong Y, et al. Traditional Chinese medicine for treatment of COVID-19 based on literature mining of targeting cytokine storm [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(5): 1096-1105. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20200303.1317.004.html>.
- [31] Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review [J]. J Med Virol, 2020. doi: 10.1002/jmv.25707. [Epub ahead print].
- [32] Jin Y, Yang L, Zhang Y, et al. Effects of age on biological and functional characterization of adipose-derived stem cells from patients with end-stage liver disease [J]. Mol Med Rep, 2017, 16(3): 3510-3518. doi: 10.3892/mmr.2017.6967.

(2020-02-24收稿 2020-03-06修回)

(本文编辑 李鹏)