

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.02.031

View this article at: https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.02.031

## 细胞因子风暴在 2019 新型冠状病毒肺炎肺损伤中的作用

姜慧欣<sup>1,2</sup>, 黄学涵<sup>1,3</sup>, 林果<sup>1,3</sup>, 李志标<sup>1,4</sup>, 陈思豪<sup>1,3</sup> 综述 张润声<sup>5</sup>, 吴启文<sup>6</sup>, 涂永生<sup>1</sup> 审校

- (1. 广州医科大学基础医学院生理学教研室, 广州 511436; 2. 广州医科大学第二临床学院, 广州 511436;  
3. 广州医科大学第一临床学院, 广州 511436; 4. 广州医科大学第三临床学院, 广州 511436;  
5. 广州市增城区人民医院消化内科, 广州 511300; 6. 广州市增城区人民医院感染科, 广州 511300)

**[摘要]** 2019新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)是一种以肺为主要靶器官的全身多器官损伤性疾病。细胞因子风暴在COVID-19患者肺损伤中发挥重要作用, 严重急性呼吸窘迫综合征冠状病毒-2靶向血管紧张素转换酶2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)感染肺部的细胞, 并引起以活化的巨噬细胞、中性粒细胞和T细胞为主的复杂免疫反应, 这些细胞和受感染的细胞可在短时间内分泌大量的炎症因子, 同时, 炎症因子又可趋化更多的炎症细胞参与肺损伤过程, 从而放大炎症效应造成肺的免疫损伤, 此外, 细胞因子风暴介导的其他器官损伤也可能对肺造成影响。本文总结了肺内细胞因子风暴的发生机制, 并就炎症细胞[巨噬细胞(M1型与M2型巨噬细胞)、中性粒细胞和效应T细胞(辅助性T细胞17)]、细胞因子[白细胞介素(interleukin, IL)(IL-2, IL-17, IL-6, IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF) (TNF- $\alpha$ )、集落刺激因子(粒细胞集落刺激因子与粒细胞巨噬细胞集落刺激因子)]和趋化因子(干扰素- $\gamma$ 诱导蛋白10与巨噬细胞炎性蛋白1a)在COVID-19患者肺损伤的作用以及细胞因子风暴引发的肾衰竭和心脏损伤对肺的影响进行综述。

**[关键词]** 2019新型冠状病毒肺炎; 细胞因子风暴; 肺损伤

## Role of cytokine storm in lung injury of coronavirus disease 2019

JIANG Huixin<sup>1,2</sup>, HUANG Xuehan<sup>1,3</sup>, LIN Guo<sup>1,3</sup>, LI Zhibiao<sup>1,4</sup>, CHEN Sihao<sup>1,3</sup>, ZHANG Runsheng<sup>5</sup>, WU Qiwen<sup>6</sup>, TU Yongsheng<sup>1</sup>

(1. Department of Physiology, School of Basic Medical Sciences, Guangzhou Medical University, Guangzhou 511436; 2. Second Clinical Medical College, Guangzhou Medical University, Guangzhou 511436; 3. First Clinical Medical College, Guangzhou Medical University, Guangzhou 511436; 4. Third Clinical Medical College, Guangzhou Medical University, Guangzhou 511436; 5. Department of Gastroenterology, Zengcheng District People's Hospital of Guangzhou, Guangzhou 511300; 6. Department of Infectious Diseases, Zengcheng District People's Hospital of Guangzhou, Guangzhou 511300, China)

收稿日期 (Date of reception): 2020-09-30

通信作者 (Corresponding author): 涂永生, Email: tuys@gzhmu.edu.cn

基金项目 (Foundation item): 广东省自然科学基金 (2018A0303130256); 广东省医学科研基金 (A2017315, A2018390, A2019042); 中国国家大学生创新创业培训计划 (202010570003); 中国国家大学生科技创新专项资金 (2018A028); 广东省大学生科技创新专项资金 (2018A009); 广东省科技创新战略专项资金 (pdjh2018b0419, pdjh2020b0486, pdjh2021b0411); 广州医科大学大学生实验室开放项目 (20181057000); 广州医科大学大学生科技创新项目 (2017A006)。This work was supported by the Natural Science Foundations of Guangdong Province (2018A0303130256), the Medical Scientific Research Foundation of Guangdong Province (A2017315, A2018390, and A2019042), the National College Students' Innovation Entrepreneurship Training Program of China (202010570003), Special Funds for the Scientific and Technological Innovation of National College Students of China (2018A028), Special Funds for the Scientific and Technological Innovation of Guangdong Provincial College Students (2018A009), Special Funds for the Strategy of Guangdong Provincial Scientific and Technological Innovation, and "Climbing Program" Special Funds (pdjh2018b0419, pdjh2020b0486, and pdjh2021b0411), the Laboratory Open Project for College Students of Guangzhou Medical University (20181057000), and the Guangzhou Medical University College Students Science Technology Innovation Project (2017A006), China.

**Abstract** Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a systemic multi-organ injury disease with the lung as the main target organ. Cytokine storm plays an important role in lung injury in patients with COVID-19. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 enters target cells via interaction with angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptor, thus triggering a complex immune response characterized by activation of macrophages, neutrophils, and T cells. These cells and infected cells release several types of inflammatory cytokines in a short time, drawing more inflammatory cells to the infected tissue to participate in the damage process, which amplifies the effects of inflammation causing immune damage to the lung. Furthermore, other organs damage mediated by the cytokine storm could affect the lung. Therefore, this paper summarizes the mechanisms of cytokine storm in lung and reviews the effects of inflammatory cells [macrophages (M1-type macrophages and M2-type macrophages), neutrophils and effector T cells (T helper cell 17)], cytokines [interleukins (IL) (IL-2, IL-17, IL-6, IL-1 $\beta$ ), tumor necrosis factor (TNF) (TNF- $\alpha$ ), colony stimulating factor (granulocyte colony stimulating factor and granulocyte-macrophage colony stimulating factor)] and chemokines (interferon-inducible protein 10 and macrophage inflammatory protein-1a) on lung injury in COVID-19 patients, and the effects of cytokine storm-induced renal failure and heart injury on lung.

**Keywords** coronavirus disease 2019 (COVID-19); cytokine storm; lung injury

2019新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)患者存在不同程度的肺损伤,造成相应的呼吸道症状<sup>[1]</sup>。短时间内发生的细胞因子风暴对患者的肺组织造成了严重的病理损伤,显微镜下可见巨噬细胞、中性粒细胞与淋巴细胞在肺内广泛浸润<sup>[2]</sup>。Huang等<sup>[1]</sup>和Xiong等<sup>[3]</sup>的临床研究表明:患者血浆和支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)检测均显示出高水平的促炎细胞因子和趋化因子,以上病理表现及临床研究结果提示肺损伤与细胞因子风暴密切相关。急性肺损伤是肺内出现细胞因子风暴的常见后果,感染患者常因急性肺损伤而出现低氧血症,严重者可发展为急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS),甚至死亡<sup>[4]</sup>,故研究细胞因子风暴在肺损伤中的过程及机制有助于解释COVID-19的致病规律以及获得潜在的治疗靶点,促进研究结果向临床转化。

## 1 细胞因子风暴简介

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。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<sup>[5-6]</sup>。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:大部分COVID-19患者血浆检测显示出高水

平的促炎细胞因子和趋化因子,而需要重症监护的患者血浆中IL-7、IL-10、粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)、CXC趋化因子配体10(C-X-C motif chemokine ligand 10, CXCL10)、巨噬细胞炎性蛋白1a(macrophage inflammatory protein-1a, MIP-1a)和TNF- $\alpha$ 浓度更高<sup>[1]</sup>。相关随机对照临床试验研究及荟萃分析结果显示:使用细胞因子抑制剂治疗可能降低患者的病死率并缩短病情改善时间<sup>[7-9]</sup>,故抗细胞因子治疗可能是一种有潜力的治疗手段。

## 2 肺内细胞因子风暴的发生机制

COVID-19患者肺内细胞因子风暴由严重急性呼吸系统综合征冠状病毒-2(severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, SARS-CoV-2)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,促炎细胞因子又可趋化更多的炎症细胞参与肺部损伤,并形成正反馈效应,这种正反馈效应放大了肺部炎症作用,造成了肺组织的损伤。SARS-CoV-2是一种有包膜的单链RNA冠状病毒,其通过血管紧张素转换酶2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)和跨膜丝氨酸蛋白酶2(transmembrane protease serine 2, TMPRSS2)作用于靶细胞<sup>[10]</sup>。在肺内,ACE2和TMPRSS2共表达于II型肺泡上皮细胞,SARS-CoV-2通过蛋白质外壳上的刺突蛋白与II型肺泡上皮细胞的ACE2结合,与此同时,TMPRSS2在病毒刺突蛋白的S1/S2和S2'处切割,导致刺突蛋白构象发生变化,病毒进而发生膜融

合入胞<sup>[11]</sup>。病毒进入靶细胞之后, 细胞内的Toll样受体7识别病毒的RNA, 并驱动内质网和高尔基体翻译并装配病毒蛋白组分, 病毒装配完成后, 感染细胞释放出子代病毒<sup>[12]</sup>, 导致肺组织内病毒滴度增高。与此同时, 在肺的微血管内, SARS-CoV-2的核衣壳蛋白可与血管内皮细胞的甘露糖相关丝氨酸蛋白酶2结合激活凝集素途径, 介导其产生补体C3a(component 3a, C3a)和C5a并在感染细胞表面形成C5b-9攻膜复合物, 引起细胞裂解死亡, 募集巨噬细胞和中性粒细胞等炎症细胞趋化到肺部, 随后死亡细胞被吞噬清除, 在清除过程中可分泌IL-6、IL-8等细胞因子参与细胞因子风暴的发生<sup>[13]</sup>。肺部的非免疫细胞(如肺泡上皮细胞、血管内皮细胞)的模式识别受体识别SARS-CoV-2后, 产生IL-6并激活细胞内核因子 $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)通路并产生TNF- $\alpha$ , 可溶性白细胞介素-6受体 $\alpha$ (soluble interleukin-6 receptor  $\alpha$ , sIL-6R $\alpha$ )和表皮细胞生长因子(epidermal growth factor, EGF), 从而激活肿瘤坏死因子受体-核因子 $\kappa$ B(tumor necrosis factor receptor-nuclear factor kappa-B, TNFR-NF- $\kappa$ B), 白细胞介素-6受体-信号转导和转录激活因子3(interleukin-6 receptor-signal transducer and activator of transcription 3, IL-6R-STAT3), 和EGF-NF- $\kappa$ B信号通路<sup>[14]</sup>, 上述炎性级联反应进一步增强了感染细胞内NF- $\kappa$ B的活

性并建立了炎性回路, 使受感染的非免疫细胞大量产生IL-6、TNF- $\alpha$ 、GM-CSF等细胞因子参与细胞因子风暴的形成<sup>[15]</sup>。低水平的干扰素应答可促进受感染的肺泡上皮细胞释放单核细胞趋化因子(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、趋化因子CCL2和CCL7, 诱导血液中的单核细胞趋化到肺部, 激活其Janus激酶(Janus kinase, JAK)-STAT信号通路, 使单核细胞分化成巨噬细胞<sup>[16]</sup>, 以巨噬细胞为主导的先天免疫应答启动, 巨噬细胞的模式识别受体识别病毒并呈递病毒抗原给T淋巴细胞, 进而诱导T淋巴细胞分化成为效应T细胞: 辅助性T细胞1(T helper cell 1, Th1)和辅助性T细胞17(T helper cell 17, Th17)。Th1细胞分泌IL-6、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)和TNF- $\alpha$ , 进一步活化单核细胞, 继而使IL-6水平进一步增高<sup>[17]</sup>; Th17细胞分泌的IL-17和IL-1 $\beta$ 在炎症反应中发挥重要作用: IL-17促进GM-CSF的分泌增多趋化中性粒细胞在肺内发挥损伤作用; IL-1 $\beta$ 同时发挥促炎功能以扩大肺组织中的炎症<sup>[18]</sup>。在上述过程中, 除了IL-6、GM-CSF、TNF- $\alpha$ 、IL-17和IL-1 $\beta$ 等主要的细胞因子之外, 还有其他细胞因子如IL-2、CXCL10、MIP-1a等参与细胞因子风暴的损伤过程, 这些细胞因子与其受体结合导致肺部炎症反应放大(图1), 最终造成患者肺损伤。

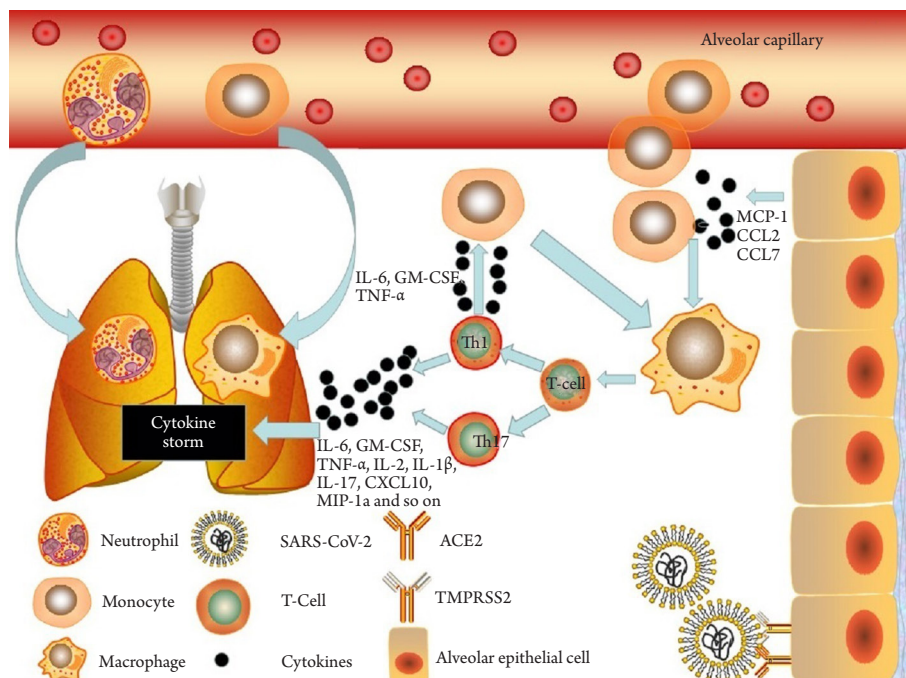


图1 肺感染SARS-CoV-2后引起的细胞因子风暴

Figure 1 Cytokine storm induced by SARS-CoV-2 in the infected lung

### 3 炎症细胞对肺功能损伤的影响

#### 3.1 巨噬细胞

在COVID-19肺损伤过程中,巨噬细胞在炎症发生、消退和组织修复方面发挥重要作用。巨噬细胞可被趋化因子CXCL10募集,而Xiong等<sup>[3]</sup>和Zhou等<sup>[19]</sup>的临床研究表明COVID-19患者的BALF中出现水平较高的CXCL10和巨噬细胞;Xu等<sup>[20]</sup>针对健康人与COVID-19患者的BALF进行单细胞RNA测序对比分析,结果发现COVID-19患者的BALF中出现高水平的巨噬细胞,且巨噬细胞具有产生大量细胞因子和趋化因子的功能;Shaath等<sup>[21]</sup>针对重症患者和轻症患者的BALF进行单细胞转录组对比分析发现: BALF中巨噬细胞的水平与COVID-19患者的病情严重程度呈正相关。COVID-19患者的巨噬细胞受肺内CXCL10趋化作用的影响,聚集在肺部,通过识别病原体相关的分子模式发挥免疫防御功能,可分化成为M1或M2型巨噬细胞执行不同的功能<sup>[22]</sup>。M1型巨噬细胞释放大量促炎因子,如IL-1 $\beta$ 、IL-6等,从而募集血管中的中性粒细胞趋化到肺部感染部位发挥损伤作用<sup>[22]</sup>。随着机体各方面免疫机制的响应,肺内的致病因素逐渐被清除,M2型巨噬细胞逐渐取代M1型巨噬细胞并发挥抗炎作用,可在降低促炎因子水平的同时产生抗炎因子如IL-10,清除坏死细胞和凋亡的中性粒细胞,抑制诱导型一氧化氮合酶的表达并刺激精氨酸酶1的表达,从而阻止反应性一氧化氮的产生,减轻炎症反应<sup>[23-24]</sup>。此外,M2型巨噬细胞通过表达IL-4和IL-13刺激转化生长因子的产生,从而促进胶原蛋白沉积,导致肺间质组织纤维化<sup>[25-26]</sup>。此外,Toldo等<sup>[27]</sup>的离体实验研究表明:SARS-CoV-2的开放阅读框8b蛋白可激活巨噬细胞内的NLRP3炎症小体,进而介导巨噬细胞产生IL-1家族的细胞因子参与细胞因子风暴。

#### 3.2 中性粒细胞

中性粒细胞主要通过形成中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs)参与COVID-19肺损伤过程。Shaath等<sup>[21]</sup>针对重症患者和轻症患者的BALF进行单细胞转录组分析发现,中性粒细胞在BALF中的水平与COVID-19患者的病情严重程度相关,且中性粒细胞的活性在重症患者中异常增高,导致重症患者体内出现激烈的炎症反应。NETs是以DNA和组蛋白为主要成分的细胞外网,由中性粒细胞释放,可发挥控制感染的作用,若失去调控可加剧炎症并形成血栓<sup>[28]</sup>。

NETs通过以下方式参与肺损伤:一方面,NETs的组蛋白可引起肺内毛细血管渗漏并诱导血管内皮细胞及肺泡上皮细胞死亡;另一方面,受损的肺泡上皮细胞和血管内皮细胞可通过损伤相关分子模式分泌IL-1 $\beta$ 等炎症因子,促进NETs形成<sup>[29]</sup>。此外,NETs可诱导巨噬细胞分泌IL-1 $\beta$ ,而IL-1 $\beta$ 可发挥募集中性粒细胞的作用并促进中性粒细胞合成神经酰胺,从而增加NETs的合成<sup>[30]</sup>。Zuo等<sup>[31]</sup>研究发现患者血清中含有高水平的NETs特定标志物:髓过氧化物酶-DNA和瓜氨酸化组蛋白H3。Zuo等<sup>[31]</sup>通过体外研究发现:健康人的中性粒细胞暴露于COVID-19患者的血清,可形成NETs。以上研究结果表明COVID-19患者体内存在诱导中性粒细胞形成NETs的环境,NETs在COVID-19肺损伤过程中发挥重要作用:NETs的组蛋白成分可损伤血管内皮细胞和肺泡上皮细胞导致肺组织结构受损。此外,NETs可诱导巨噬细胞分泌IL-1 $\beta$ ,IL-1 $\beta$ 可通过诱导中性粒细胞在肺组织中的聚集发挥促炎作用,IL-1 $\beta$ 也可促进NETs形成从而增强NETs的损伤作用,加剧肺损伤。

#### 3.3 效应T细胞

辅助性T细胞17(T helper cell 17, Th17)所介导的Th17型应答促进肺部炎症的发生和发展,导致肺损伤。Th17细胞是由T淋巴细胞经抗原提呈细胞呈递抗原信息后被活化,增殖并分化形成一种效应T细胞<sup>[32]</sup>。Th17型应答是指Th17细胞分泌多种炎症因子(如IL-17、IL-1 $\beta$ 等),导致严重的炎症反应。Meckiff等<sup>[33]</sup>针对来自40例不同严重程度的COVID-19患者的超过100 000个病毒反应性CD4<sup>+</sup>T细胞进行单细胞转录组分析发现:与轻症患者对比,重症患者的CD4<sup>+</sup>T细胞亚群数量更多,其中Th17细胞的数量与病情的严重程度相关,且在疾病的早期,Th17细胞的反应活动更剧烈。此外,COVID-19患者外周血检测显示淋巴细胞数目减少,但淋巴细胞却处于过度激活的状态:CD4<sup>+</sup>T细胞亚群中具有高度促炎效应的CCR4<sup>+</sup>CCR6<sup>+</sup>Th17细胞增加<sup>[5]</sup>,这提示外周血中的大量淋巴细胞可能被促炎细胞因子和趋化因子募集到肺组织中,并分化成具有促炎效应的CCR4<sup>+</sup>CCR6<sup>+</sup>Th17细胞,CCR4<sup>+</sup>CCR6<sup>+</sup>Th17细胞介导的Th17型应答,参与了COVID-19患者的肺损伤:CCR4<sup>+</sup>CCR6<sup>+</sup>Th17细胞分泌IL-17、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、趋化因子CXCL-10、MIP-1和基质金属蛋白酶等介质,发挥多方面的损伤作用:IL-17诱导分泌G-CSF从而募集中性粒细胞趋化到感染部位发挥吞噬功能,

并可诱导中性粒细胞形成NETs; IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 发挥广泛促炎作用; 趋化因子CXCL-10、MIP-1可发挥趋化巨噬细胞和中性粒细胞的作用, 进一步加重肺组织损伤; 基质金属蛋白酶参与肺组织损伤和重塑<sup>[17]</sup>。

## 4 炎症因子在肺中的损伤作用

### 4.1 IL

#### 4.1.1 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<sup>+</sup>T细胞和CD8<sup>+</sup>T细胞产生<sup>[34]</sup>。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<sup>+</sup>T细胞和CD8<sup>+</sup>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<sup>[35]</sup>。Hou等<sup>[36]</sup>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等<sup>[37]</sup>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; 危重症患者体内低水平的IL-2可能通过影响调节性T细胞的状态, 使其无法发挥调节免疫反应的功能, 导致肺部炎症失控, 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。

#### 4.1.2 IL-17

IL-17家族中的IL-17A和IL-17F通过参与Th17应答介导肺组织内强烈的炎症反应。IL-17A和IL-17F主要来源于Th17细胞, 可通过结合细胞表面的IL-17受体发挥促炎效应<sup>[38]</sup>。肺组织受病原体感染时, 足量的IL-17可通过诱导多种趋化因子(如趋化因子CXCL1、CCL2、CCL7)的分泌, 募集巨噬细胞和中性粒细胞趋化到肺部, 从而发挥吞噬清除病原体的功能; 但过量的IL-17可导致过度

的炎症反应, 使感染组织结构受损<sup>[39]</sup>。由前文可知, 强烈的Th17应答介导COVID-19患者肺部严重的炎症反应, 由Th17细胞分泌产生的IL-17A和IL-17F可能通过以下途径发挥作用: 二者可结合肺泡上皮细胞表面的IL-17受体, 导致肺泡上皮细胞产生多种趋化因子, 如趋化因子CXCL1、CCL2、CCL7, 募集巨噬细胞和中性粒细胞趋化到肺部发挥吞噬病毒的作用, 从而介导炎症反应; 若IL-17的分泌得不到及时控制, 则可能导致肺部出现失控的炎症反应, 巨噬细胞和中性粒细胞可损伤肺泡上皮细胞从而影响肺泡的气体交换功能, 进而影响氧合过程, 导致机体出现相应的呼吸道症状。一份针对患银屑病的COVID-19患者使用IL-17抑制剂ixekizumab的病例报告显示: 该患者在病程中未出现呼吸困难等临床表现<sup>[40]</sup>。这虽不能有力说明IL-17抑制剂对COVID-19的肺部症状产生有效的治疗效果, 但抑制IL-17为COVID-19的临床治疗提供了一个潜在的治疗方向, IL-17参与COVID-19的肺损伤机制仍有待更多研究证实, 而IL-17家族的其他成员是否参与COVID-19肺损伤需要进一步研究阐明。

#### 4.1.3 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<sup>[41]</sup>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。而Boregowda等<sup>[8]</sup>针对抗IL-6的单克隆抗体Tocilizumab的荟萃分析结果显示: Tocilizumab治疗COVID-19可显著降低病死率。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<sup>[42]</sup>。IL-6可能诱导血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)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<sup>[42-43]</sup>。而COVID-19患者血浆检测显示出高水平的IL-6和VEGF<sup>[1]</sup>, 且肺组织中出现不同程度的淤血, 切面见大量黏稠分泌物, 支气管腔内附有黏液性渗出物<sup>[26]</sup>, 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。

#### 4.1.4 IL-1 $\beta$

IL-1 $\beta$ 通过诱导分泌TNF- $\alpha$ 和IL-6介导肺损伤。IL-1 $\beta$ 是一种促炎性细胞因子,可由蛋白酶水解IL-1 $\beta$ 的前体而产生。COVID-19患者血浆中高水平的IL-1 $\beta$ <sup>[1]</sup>提示,IL-1 $\beta$ 通过与细胞表面的IL-1受体结合形成复合物诱导TNF- $\alpha$ 和IL-6的分泌,导致巨噬细胞和中性粒细胞在肺组织中聚集并发挥损伤作用,IL-6可进一步诱导分泌VEGF,导致肺血管损伤。此外,细胞外环境中的IL-1 $\beta$ 可通过促进细胞旁分泌和自分泌的机制发挥促炎作用,导致肺部发生严重的炎症反应<sup>[44]</sup>,介导COVID-19肺组织损伤的发生和发展。Caracciolo等<sup>[45]</sup>对一名并发ARDS的重症患者使用靶向IL-1 $\beta$ 的单克隆抗体Canakinumab进行同情治疗,结果发现患者IL-6等细胞因子水平降低,呼吸困难症状得到改善,虽然上述病例报告不能说明病情改善是Canakinumab起作用,但结合COVID-19患者体内高水平的IL-1 $\beta$ ,IL-1 $\beta$ 单克隆抗体可能代表着一种治疗方法,而靶向IL-1 $\beta$ 治疗COVID-19的疗效需要更多严格的基础实验和临床试验研究结果进行佐证。

#### 4.2 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<sup>[46]</sup>,并可通过激活NF- $\kappa$ B信号通路刺激中性粒细胞分泌IL-6、前体IL-1 $\beta$ 等<sup>[47-48]</sup>,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<sup>[49]</sup>研究发现:在肺部炎症早期,TNF- $\alpha$ 通过II型肺泡上皮细胞表面受体激活I $\kappa$ B激酶(I $\kappa$ B kinase, IKK)/NF- $\kappa$ B信号通路,诱导IL-6表达,发挥促炎作用。此外,TNF- $\alpha$ 也可通过诱导内皮素-1表达从而刺激气道平滑肌细胞分泌GM-CSF,促进肺纤维化<sup>[50]</sup>。由于COVID-19患者血浆检测显示出高水平的TNF- $\alpha$ 、IL-6、VEGF和GM-CSF<sup>[1]</sup>,肺间质出现纤维化的病理表现<sup>[26]</sup>,故在肺内TNF- $\alpha$ 可能作用于中性粒细胞和II型肺泡上皮细胞表面的TNF受体1,分别激活中性粒细胞内的IKK/NF- $\kappa$ B信号通路和II型肺泡上皮细胞内的NF- $\kappa$ B信号通路,分泌IL-6,继而诱导VEGF的过量分泌,进而损伤肺血管和肺泡上皮细胞屏障,导致血管渗漏和肺泡水肿。此外,TNF- $\alpha$ 可能诱导内皮素-1表达,进而刺激气道平滑肌细胞分泌GM-CSF导致肺纤维化。Udomsinprasert等<sup>[41]</sup>的荟萃分析结果显示:轻症患者与重症患者血清中TNF- $\alpha$ 的水平无差异,原因可能是TNF- $\alpha$ 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- $\alpha$ 如何介导肺损伤,则有可能成为一个临床有效的治疗靶点。

#### 4.3 CSF

G-CSF和GM-CSF主要通过增强中性粒细胞和巨噬细胞的作用参与COVID-19肺损伤。G-CSF和GM-CSF均为CSF家族成员,可刺激造血祖细胞增殖分化。G-CSF可由巨噬细胞、内皮细胞等分泌,可与表达在中性粒细胞的粒细胞CSF受体结合,启动细胞内JAK/STAT/信号转导抑制因子(suppressor of cytokine signaling, SOCS)和丝氨酸-苏氨酸激酶(v-akt murine thymoma viral oncogene homolog, Akt)信号通路,促进中性粒细胞增殖和趋化<sup>[51]</sup>。GM-CSF由巨噬细胞、T细胞、成纤维细胞、内皮细胞、上皮细胞和肿瘤细胞等细胞产生,可刺激中性粒细胞和巨噬细胞的增殖并增强二者的吞噬作用,使巨噬细胞表面的Toll样受体2表达上调,促进促炎细胞因子(如TNF、IL-6、IL-1 $\beta$ 等)分泌,诱导分化为M1型巨噬细胞,造成组织损伤<sup>[52]</sup>。COVID-19患者血浆中G-CSF和GM-CSF水平较高<sup>[1]</sup>,且Temesgen等<sup>[7]</sup>针对COVID-19重症患者的临床随机对照试验研究结果发现:GM-CSF单克隆抗体Lenzilumab治疗患者发生ARDS的比例降低,临床表现改善的时间明显缩短。上述临床研究结果提示二者在COVID-19肺损伤中可能起一定的作用:G-CSF和GM-CSF可能主要由肺内巨噬细胞产生。G-CSF作用于中性粒细胞表面的受体激活细胞内JAK/STAT/SOCS和Akt信号通路,趋化中性粒细胞,导致中性粒细胞在肺内的广泛浸润;GM-CSF发挥增强中性粒细胞和巨噬细胞的吞噬作用的效应,进一步增加促炎细胞因子的分泌,介导肺组织损伤。

#### 4.4 趋化因子

在病毒感染中,趋化因子与其受体结合通过以下方式发挥抗病毒作用:诱导受感染细胞凋亡,随后巨噬细胞和中性粒细胞被激活,发挥吞噬清除功能<sup>[53]</sup>。Yang等<sup>[54]</sup>研究发现:COVID-19患者体内的CXCL10、MIP-1a、CXCL9等多种趋化因子的表达水平与疾病的严重程度相关,其中CXCL10和MIP-1a水平在需要重症监护患者体内更高<sup>[5]</sup>,因此趋化因子CXCL10和MIP-1a可能在COVID-19肺损伤中起关键作用。

##### 4.4.1 CXCL10

趋化因子CXCL10趋化淋巴细胞和巨噬细胞参与肺损伤。CXCL10又称干扰素- $\gamma$ 诱导蛋白10,

是由干扰素- $\gamma$ 诱导产生, 通过特异性结合表达在淋巴细胞和巨噬细胞等细胞表面的受体CXC趋化因子受体3(chemokine (C-X-C motif) receptor 3, CXCR3)发挥趋化作用<sup>[55]</sup>。SARS-CoV和中东呼吸综合征冠状病毒(middle east respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV)的感染患者体内发现CXCL10表达上调。此外, Coperchini等<sup>[53]</sup>研究发现SARS-CoV和MERS-CoV感染的肺泡上皮细胞和巨噬细胞可释放含CXCL10在内的多种趋化因子。Chen等<sup>[56]</sup>对COVID-19重症患者和危重患者的回顾性研究发现: 危重患者血清中CXCL-10的水平显著高于重症患者。目前尚无关于CXCL10在COVID-19肺损伤中作用机制的具体研究。根据上述对SARS-CoV和MERS-CoV的研究, COVID-19患者体内高水平的CXCL10提示, 肺内病毒感染的肺泡上皮细胞和巨噬细胞可能是CXCL10的主要来源, CXCL10通过结合淋巴细胞和巨噬细胞表面受体CXCR3发挥趋化作用, 募集淋巴细胞和巨噬细胞在肺部感染部位发挥炎症作用, 参与肺组织损伤。

#### 4.4.2 MIP-1a

趋化因子MIP-1a通过趋化炎症细胞导致肺组织发生剧烈的炎症。MIP-1a可由淋巴细胞、中性粒细胞、肺泡巨噬细胞、成纤维细胞等细胞分泌, 其通过结合细胞表面受体发挥趋化作用<sup>[57]</sup>。Adamidi等<sup>[58]</sup>研究发现: 在肺部炎症发展过程中, 胞外基质糖蛋白YKL-40可诱导感染的细胞分泌MIP-1a。目前尚无关于MIP-1a在COVID-19肺损伤中的作用机制的具体研究, 但COVID-19患者血清中出现高水平的MIP-1a和肺组织中巨噬细胞和中性粒细胞广泛浸润的现象<sup>[5,26]</sup>提示: 肺内受病毒感染的细胞和巨噬细胞等可能是MIP-1a的主要来源, MIP-1a通过结合巨噬细胞和中性粒细胞表面的受体发挥重要的趋化作用, 募集巨噬细胞和中性粒细胞, 造成肺组织内炎症细胞的广泛浸润, 参与肺组织损伤。

## 5 细胞因子风暴引发的其他器官损伤对肺的影响

机体受病原体感染后, 免疫系统被激活, 机体产生过多的细胞因子加剧炎症反应, 形成的细胞因子风暴无差别攻击全身细胞, 引起全身炎症, 造成多器官功能衰竭甚至导致死亡。COVID-19患者常见的受累器官是肺, 原因是: 肺循环接受来自全身组织的静脉血, 以及包含其

中的病原体、毒素、炎症介质和代谢产物; 肺组织中的巨噬细胞和活化的炎症细胞可发挥促炎作用, 释放活性氧、溶酶体酶等血管活性物质和炎症介质。在COVID-19中, ACE2作为SARS-CoV-2侵入靶细胞的位点, 其表达于人体的肠细胞、肾小管、胆囊、心肌细胞、内皮细胞<sup>[59]</sup>。故SARS-CoV-2感染参与胃肠道、肾、胆囊、心脏和凝血系统的损伤, 其中肾和心脏损伤可能参与并加重肺损伤。

### 5.1 肾衰竭对肺的影响

肾衰竭可能通过引发肺水肿参与影响肺功能。Hirsch等<sup>[60]</sup>的临床研究发现: 37%的COVID-19住院患者发生急性肾衰竭(acute kidney injury, AKI), 而AKI的发展与COVID-19患者的病情加重和预后不良相关。Kolhe等<sup>[61]</sup>的回顾性研究发现: 出现AKI的COVID-19患者出现肺损伤的比例更高, 为28.0%。AKI导致的尿毒症使机体累积毒素, 从而影响肺顺应力学和气体交换功能: 体液过多导致肺泡水肿和代谢酸中毒, 从而导致AKI患者过度换气<sup>[62]</sup>。

急性肺损伤是AKI患者常见的肾外问题, 目前公认的潜在机制是AKI引发心源性肺水肿或非心源性肺水肿。心源性肺水肿的主要原因是尿量减少和心输出量下降引起的患者体内液体超负荷。Wiedemann等<sup>[63]</sup>临床研究发现: 对急性肺损伤患者实施限制性液体管理, 可改善患者的肺功能。非心源性肺水肿是指在AKI期间, 全身炎症和氧化应激增加, 损伤肺泡-毛细血管屏障, 导致肺间质液体增多造成肺水肿<sup>[62]</sup>。Liu等<sup>[64]</sup>和Simmons等<sup>[65]</sup>临床研究表明: 炎症因子IL-6和IL-8水平升高与患者使用呼吸机时间的延长和病死率的上升相关。基于临床现象, Yabuuchi等<sup>[66]</sup>的基础研究证明炎症因子表达增加参与肺损伤过程。研究<sup>[67]</sup>发现AKI并发ARDS患者的IL-6水平升高, 此外, 也有动物实验<sup>[68]</sup>证明阻断IL-6或降低血清IL-6浓度可减轻肺损伤的程度。上述临床观察结果和基础实验研究结果表明: 控制炎症并减轻肺水肿可能是治疗COVID-19患者AKI并发肺损伤的一种方式。目前尚无直接证据表明COVID-19患者出现的AKI参与肺损伤, 鉴于AKI对患者的危害程度大, 深入研究AKI与肺损伤之间的关系及相关机制对指导临床治疗具有重要意义。

### 5.2 心脏损伤对肺的影响

心脏损伤可能通过心肌损伤、心肌炎和心律

不齐导致心力衰竭来影响肺功能。SARS-CoV-2感染可在无任何已知心脏病患者中引起心肌损伤、心肌炎、心律不齐的心脏疾病表现,上述患者最终可能出现心力衰竭<sup>[69]</sup>。Chen等<sup>[70]</sup>对来自中国的799名COVID-19患者的临床研究发现,有49%死亡的患者和3%的康复患者出现心力衰竭。心力衰竭导致肺水肿,患者因而出现呼吸困难症状<sup>[71-73]</sup>。此外,炎症触发的肺血管通透性增加在COVID-19患者肺水肿的发生发展中起重要作用<sup>[74]</sup>。若不及时治疗,反复的代偿失调可能导致肺组织重构,即内皮功能障碍、成纤维细胞增殖、组织纤维化和细胞外基质增生<sup>[75]</sup>,从而影响肺泡的通气功能,肺血管收缩,最终导致肺动脉高压<sup>[76]</sup>。COVID-19患者心脏损伤是否通过上述过程影响肺功能仍需进一步证实。

## 6 结语

细胞因子风暴是COVID-19患者出现肺损伤的主要原因,参与形成细胞因子风暴的细胞和因子复杂多样,细胞与因子之间相互关联构成一个复杂的网络,且细胞因子风暴导致的多脏器损伤对肺可能造成一定的影响,而目前对于该过程涉及的机制尚未清晰,故细胞因子风暴在损伤中的具体作用机制有待进一步研究,这些作用机制均可能为COVID-19的药物研发和治疗提供新思路。

## 参考文献

- 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.
- Tian S, Hu W, Niu L, et al. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with Lung Cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(5): 700-704.
- Xiong Y, Liu Y, Cao L, et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9(1): 761-770.
- Liu J, Zheng X, Tong Q, et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV[J]. *J Med Virol*, 2020, 92(5): 491-494.
- Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(4): 420-422.
- Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, et al. Into the eye of the cytokine storm[J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2012, 76(1): 16-32.
- Temesgen Z, Assi M, Shweta FNU, et al. GM-CSF neutralization with lenzilumab in severe COVID-19 pneumonia: a case-cohort study[J]. *Mayo Clin Proc*, 2020, 95(11): 2382-2394.
- Boregowda U, Perisetti A, Nanjappa A, et al. Addition of tocilizumab to the standard of care reduces mortality in severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7: 586221.
- Toniati P, Piva S, Cattalini M, et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy[J]. *Autoimmun Rev*, 2020, 19(7): 102568.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder 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(2): 271-280.e8.
- Benton DJ, Wrobel AG, Xu P, et al. Receptor binding and priming of the spike protein of SARS-CoV-2 for membrane fusion[J]. *Nature*, 2020, 588(7837): 327-330.
- Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues[J]. *Cell*, 2020, 181(5): 1016-1035.e19.
- Rambaldi A, Gritti G, Micò MC, et al. Endothelial injury and thrombotic microangiopathy in COVID-19: Treatment with the lectin-pathway inhibitor narsoplimab[J]. *Immunobiology*, 2020, 225(6): 152001.
- Hojyo S, Uchida M, Tanaka K, et al. How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality[J]. *Inflamm Regen*, 2020, 40: 37.
- Hariharan A, Hakeem AR, Radhakrishnan S, et al. The Role and Therapeutic Potential of NF-kappa-B Pathway in Severe COVID-19 Patients[J]. *Inflammopharmacology*, 2020. doi: 10.1007/s10787-020-00773-9.
- Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(6): 355-362.
- Pelaia C, Tinello C, Vatrella A, et al. Lung under attack by COVID-19-induced cytokine storm: pathogenic mechanisms and therapeutic implications[J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2020, 14: 1753466620933508.
- Wu D, Yang XO. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2020, 53(3): 368-370.
- Zhou Z, Ren L, Zhang L, et al. Heightened innate immune responses in the respiratory tract of COVID-19 patients[J]. *Cell Host Microbe*, 2020, 27(6): 883-890.e2.
- Xu G, Qi F, Li H, et al. The differential immune responses to COVID-19 in peripheral and lung revealed by single-cell RNA sequencing[J]. *Cell*



- Discov, 2020, 6: 73.
21. Shaath H, Vishnubalaji R, Elkord E, et al. Single-cell transcriptome analysis highlights a role for neutrophils and inflammatory macrophages in the pathogenesis of severe COVID-19[J]. *Cells*, 2020, 9(11): 2374.
  22. Huang X, Xiu H, Zhang S, et al. The role of macrophages in the pathogenesis of ALI/ARDS[J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018: 1264913.
  23. Herold S, Mayer K, Lohmeyer J. Acute lung injury: how macrophages orchestrate resolution of inflammation and tissue repair[J]. *Front Immunol*, 2011, 2: 65.
  24. Johnston LK, Rims CR, Gill SE, et al. Pulmonary macrophage subpopulations in the induction and resolution of acute lung injury[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2012, 47(4): 417-426.
  25. Duru N, Wolfson B, Zhou Q. Mechanisms of the alternative activation of macrophages and non-coding RNAs in the development of radiation-induced lung fibrosis[J]. *World J Biol Chem*, 2016, 7(4): 231-239.
  26. 刘茜, 王荣帅, 屈国强, 等. 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*, 2020, 36(1): 21-23.  
LIU Qian, WANG Rongshuai, QU Guoqiang, et al. General observation report on system anatomy of dead corpses of COVID-19[J]. *Journal of Forensic Medicine*, 2020, 36(1): 21-23.
  27. Toldo S, Bussani R, Nuzzi V, et al. Inflammasome formation in the lungs of patients with fatal COVID-19[J]. *Inflamm Res*, 2021, 70(1): 7-10.
  28. Twaddell SH, Baines KJ, Grainge C, et al. The emerging role of neutrophil extracellular traps in respiratory disease[J]. *Chest*, 2019, 156(4): 774-782.
  29. Saffarzadeh M, Juenemann C, Queisser MA, et al. Neutrophil extracellular traps directly induce epithelial and endothelial cell death: a predominant role of histones[J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e32366.
  30. Meher AK, Spinosa M, Davis JP, et al. Novel role of IL (Interleukin)-1 $\beta$  in neutrophil extracellular trap formation and abdominal aortic aneurysms[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(4): 843-853.
  31. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19[J]. *JCI Insight*, 2020, 5(11): e138999.
  32. Schorer M, Kuchroo V, Joller N. Role of co-stimulatory molecules in T helper cell differentiation[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1189: 153-177.
  33. Meckiff BJ, Ramirez-Suástegui C, Fajardo V, et al. Imbalance of Regulatory and Cytotoxic SARS-CoV-2-Reactive CD4(+) T Cells in COVID-19[J]. *Cell*, 2020, 183(5): 1340-1353.e16.
  34. Abbas AK, Trotta E, R Simeonov D, et al. Revisiting IL-2: Biology and therapeutic prospects[J]. *Sci Immunol*, 2018, 3(25): 892.
  35. Fu X, Xu M, Song Y, et al. Enhanced interaction between SEC2 mutant and TCR V $\beta$  induces MHC II-independent activation of T cells via PKC $\theta$ /NF- $\kappa$ B and IL-2R/STAT5 signaling pathways[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(51): 19771-19784.
  36. Hou H, Zhang B, Huang H, et al. Using IL-2R/lymphocytes for predicting the clinical progression of patients with COVID-19[J]. *Clin Exp Immunol*, 2020, 201(1): 76-84.
  37. 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 Dis*, 2020, 11(6): 429.
  38. Pappu R, Ramirez-Carrozzi V, Sambandam A. The interleukin-17 cytokine family: critical players in host defence and inflammatory diseases[J]. *Immunology*, 2011, 134(1): 8-16.
  39. Gurczynski SJ, Moore BB. IL-17 in the lung: the good, the bad, and the ugly[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2018, 314(1): L6-L16.
  40. Balestri R, Rech G, Girardelli CR. SARS-CoV-2 infection in a psoriatic patient treated with IL-17 inhibitor[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020, 34(8): e357-e358.
  41. 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]. *J Clin Immunol*, 2021, 41(1): 11-22.
  42. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2014, 6(10): a016295.
  43. Polidoro RB, Hagan RS, 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]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1626.
  44. Pinkerton JW, Kim RY, Robertson AAB, et al. Inflammasomes in the lung[J]. *Mol Immunol*, 2017, 86: 44-55.
  45. Caracciolo M, Macheda S, Labate D, et al. Case report: canakinumab for the treatment of a patient with COVID-19 acute respiratory distress syndrome[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1942.
  46. Kalliolias GD, Ivashkiv LB. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(1): 49-62.
  47. Zimmermann M, Aguilera Fb, Castellucci M, et al. Chromatin remodelling and autocrine TNF $\alpha$  are required for optimal interleukin-6 expression in activated human neutrophils[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6061.
  48. Yokose K, Sato S, Asano T, et al. TNF- $\alpha$  potentiates uric acid-induced interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) secretion in human neutrophils[J]. *Mod Rheumatol*, 2018, 28(3): 513-517.
  49. Yan C, Deng C, Liu X, et al. TNF- $\alpha$  induction of IL-6 in alveolar type II epithelial cells: contributions of JNK/c-Jun/AP-1 element, C/EBP $\delta$ /C/EBP binding site and IKK/NF- $\kappa$ B p65/ $\kappa$ B site[J]. *Mol Immunol*, 2018, 101: 585-596.
  50. Knobloch J, Peters H, Jungck D, et al. TNF $\alpha$ -induced GM-CSF release from human airway smooth muscle cells depends on activation

- of an ET-1 autoregulatory positive feedback mechanism[J]. *Thorax*, 2009, 64(12): 1044-1052.
51. Liongue C, Wright C, Russell AP, et al. Granulocyte colony-stimulating factor receptor: stimulating granulopoiesis and much more[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2009, 41(12): 2372-2375.
52. Shiomi A, Usui T. Pivotal roles of GM-CSF in autoimmunity and inflammation[J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 568543.
53. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, et al. The cytokine storm in COVID-19: an overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2020, 53: 25-32.
54. Yang Y, Shen C, Li J, et al. Plasma IP-10 and MCP-3 levels are highly associated with disease severity and predict the progression of COVID-19[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(1): 119-127.e4.
55. Romagnani P, Crescioli C. CXCL10: a candidate biomarker in transplantation[J]. *Clin Chim Acta*, 2012, 413(17-18): 1364-1373.
56. Chen Y, Wang J, Liu C, et al. IP-10 and MCP-1 as biomarkers associated with disease severity of COVID-19[J]. *Mol Med*, 2020, 26(1): 97.
57. Maurer M, Von Stebut E. Macrophage inflammatory protein-1[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2004, 36(10): 1882-1886.
58. Adamidi T, Soultizis N, Neofytou E, et al. Expression of YKL-40 and MIP-1a proteins in exudates and transudates: biomarkers for differential diagnosis of pleural effusions? A pilot study[J]. *BMC Pulm Med*, 2015, 15: 150.
59. Hikmet F, Méar L, Edvinsson Å, et al. The protein expression profile of ACE2 in human tissues[J]. *Mol Syst Biol*, 2020, 16(7): e9610.
60. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19[J]. *Kidney Int*, 2020, 98(1): 209-218.
61. Kolhe NV, Fluck RJ, Selby NM, et al. Acute kidney injury associated with COVID-19: A retrospective cohort study[J]. *PLoS Med*, 2020, 17(10): e1003406.
62. Basu RK, Wheeler DS. Kidney-lung cross-talk and acute kidney injury[J]. *Pediatr Nephrol*, 2013, 28(12): 2239-2248.
63. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(24): 2564-2575.
64. Liu KD, Altmann C, Smits G, et al. Serum interleukin-6 and interleukin-8 are early biomarkers of acute kidney injury and predict prolonged mechanical ventilation in children undergoing cardiac surgery: a case-control study[J]. *Crit Care*, 2009, 13(4): R104.
65. Simmons EM, Himmelfarb J, Sezer MT, et al. Plasma cytokine levels predict mortality in patients with acute renal failure[J]. *Kidney Int*, 2004, 65(4): 1357-1365.
66. Yabuuchi N, Sagata M, Saigo C, et al. Indoxyl sulfate as a mediator involved in dysregulation of pulmonary aquaporin-5 in acute lung injury caused by acute kidney injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 18(1): 11.
67. Liu KD, Glidden DV, Eisner MD, et al. Predictive and pathogenetic value of plasma biomarkers for acute kidney injury in patients with acute lung injury[J]. *Crit Care Med*, 2007, 35(12): 2755-2761.
68. Altmann C, Ahuja N, Kiekhaefer CM, et al. Early peritoneal dialysis reduces lung inflammation in mice with ischemic acute kidney injury[J]. *Kidney Int*, 2017, 92(2): 365-376.
69. Keri VC, Hooda A, Kodan P, et al. Intricate interplay between Covid-19 and cardiovascular diseases[J]. *Rev Med Virol*, 2020. doi: 10.1002/rmv.2188.
70. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study[J]. *BMJ*, 2020, 368: m1091.
71. Katz SD, Hryniewicz K, Hriljac I, et al. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure[J]. *Circulation*, 2005, 111(3): 310-314.
72. Shechter M, Matetzky S, Arad M, et al. Vascular endothelial function predicts mortality risk in patients with advanced ischaemic chronic heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2009, 11(6): 588-593.
73. Parrinello G, Greene SJ, Torres D, et al. Water and sodium in heart failure: a spotlight on congestion[J]. *Heart Fail Rev*, 2015, 20(1): 13-24.
74. Ritter S, Rudiger A, Maggiorini M. Transpulmonary thermodilution-derived cardiac function index identifies cardiac dysfunction in acute heart failure and septic patients: an observational study[J]. *Crit Care*, 2009, 13(4): R133.
75. Guazzi M, Phillips SA, Arena R, et al. Endothelial dysfunction and lung capillary injury in cardiovascular diseases[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2015, 57(5): 454-462.
76. Guglin M, Khan H. Pulmonary hypertension in heart failure[J]. *J Card Fail*, 2010, 16(6): 461-474.

本文引用: 姜慧欣, 黄学涵, 林果, 李志标, 陈思豪, 张润声, 吴启文, 涂永生. 细胞因子风暴在2019新型冠状病毒肺炎肺损伤中的作用[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(2): 462-471. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.02.031

**Cite this article as:** JIANG Huixin, HUANG Xuehan, LIN Guo, LI Zhibiao, CHEN Sihao, ZHANG Runsheng, WU Qiwen, TU Yongsheng. Role of cytokine storm in lung injury of coronavirus disease 2019[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2022, 42(2): 462-471. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.02.031