

Views & Comments

人工肝血液净化系统——一种针对 COVID-19 细胞因子风暴的有效救治方法

章益民^a, 俞亮^a, 汤灵玲^b, 朱梦飞^b, 金燕琪^a, 王周晗^a, 李兰娟^a^a State Key Laboratory for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, National Clinical Research Center for Infectious Diseases, Collaborative Innovation Center for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China^b Department of Infectious Diseases, Shulan (Hangzhou) Hospital Affiliated to Zhejiang Shuren University Shulan International Medical College, Hangzhou 310022, China

2019新型冠状病毒(2019-nCoV)[也称为严重急性呼吸综合征冠状病毒-2(SARS-CoV-2)]感染引起的2019冠状病毒病(COVID-19)已进入全球大流行状态,是国际公共卫生关注的焦点,其临床治疗具有挑战性[1]。2019-nCoV是继SARS-CoV和MERS-CoV之后20年内新突发的第三种致死性的冠状病毒[2]。COVID-19确诊人数和死亡人数仍在不断上升中。根据国家卫生健康委员会的数据,截至2020年3月9日,中国大陆确诊80 754例,3136例死亡[3],粗病死率约为3.88%。鉴于重症患者的较高死亡率(14.4%)(根据重症患者占4794/17 721估算)[3],迫切需要新的治疗策略以提高重症患者的救治成功率[4]。

“细胞因子风暴”(即高细胞因子血症)在SARS、MERS、H5N1流感、H7N9流感重症感染中均存在,研究表明其与疾病的严重程度相关并可作为死亡的预测指标[5,6]。研究表明SARS患者细胞因子/趋化因子IL-1、IL-6、IL-8、IL-12、IFN- γ 、IP-10、MCP-1升高,与炎症和肺部广泛损伤相关[7]。MERS-CoV患者IFN- γ 、IL-15、IL-17和TNF- α 升高[8]。在感染H5N1流感的患者中,IFN- γ 、IL-6、IL-8、IL-10、IP-10、MCP-1、MIG水平高于健康对照[5]。此外,H7N9流感患者34种细胞因子和趋化因子浓度升高,如HGF、IL-6、IL-18、IP-10、

MCP-1、MIF、MIG、SCF和SCGF- β 等[6];值得注意的是,这些细胞因子/趋化因子大多数是促炎性的。

前期的研究表明,在COVID-19重症患者中也存在细胞因子风暴,促炎性细胞因子/趋化因子(如IL-2、IL-7、IL-10、GCSF、IP-10、MCP-1、MIP1A和TNF- α 等)显著升高并与疾病严重程度相关[2]。研究显示致死性冠状病毒或流感病毒感染会诱导机体产生过度和异常的免疫反应,与严重的肺部病变相关,并可导致死亡[2,6,9-11]。因此,抑制COVID-19患者体内过强炎症反应对于降低重症、危重症COVID-19患者的死亡率甚为关键[2,12,13]。相关研究表明,激素治疗SARS或MERS患者并不能降低病死率,但会导致病毒延迟清除[14,15]。有文献报道,湖北省多家三级医院的临床经验显示,激素治疗在肺部影像明显进展的重症COVID-19患者中获益不明显[13]。

在治疗SARS-CoV感染所致急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者时,有专家建议采用针对细胞因子风暴的治疗方法来救治过度炎症反应而导致的呼吸衰竭[16]。人工肝血液净化系统由血浆置换、血浆吸附、血液/血浆滤过等血液净化模块组成,可有效清除细胞因子/趋化因子[17,18]。前期应用人工肝血液净化系统治疗发生细胞因子风暴、病情迅速进展的H7N9流感患者的研究

[18,19]表明：一次人工肝血液净化治疗后，患者血液中17种细胞因子/趋化因子（碱性FGF、G-CSF、GM-CSF、IFN- γ 、IL-1RA、IL-12p70、IL-17A、IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-8、IL-9、PDGF-bb、RANTES、TNF- α 和VEGF）浓度显著降低并在后续的治疗中维持在较低的水平[18]。

在重症H7N9流感伴发细胞因子风暴患者的治疗中获得的经验表明，血浆置换模块能高效地清除细胞因子[18]，这与血浆置换能清除血液中大分子的能力一致[17,20]。但使用连续静脉-静脉血液滤过（CVVH）模块进行细胞因子清除时，细胞因子/趋化因子水平略有增加[18]，这反映了CVVH模块清除炎症因子的速率低于炎症因子释放的速度，这可能与血液滤过不能清除蛋白结合细胞因子相关[17]。人工肝血液净化系统中血浆置换和CVVH模块的联合还可以纠正代谢紊乱，进行有效的容量管理，改善心功能不全[18]。

鉴于人工肝血液净化系统在重症H7N9患者救治中的有效性，人工肝血液净化系统通过清除炎症因子、阻断细胞因子风暴的作用，也能在COVID-19重症患者的救治中发挥作用（图1）。《2019冠状病毒病（COVID-19）诊疗浙江经验》表明，接受人工肝血液净化系统治疗的

COVID-19危重症患者预后良好[21]。

基于上述证据，近期发布了《人工肝血液净化系统应用于重型、危重型新型冠状病毒肺炎治疗的专家共识》[22]。专家共识建议对伴细胞因子风暴和肺部影像学表现快速进展的COVID-19感染患者应用人工肝血液净化治疗。这个治疗方案也被纳入《新冠肺炎诊疗方案（试行第七版）》[23]。

《人工肝血液净化系统应用于重型、危重型新型冠状病毒肺炎治疗的专家共识》[22]中列出了重型和危重型COVID-19患者进行人工肝血液净化治疗的下列适应证：①炎症因子（如IL-6）的浓度 \geq 正常上限5倍，或每日上升速度大于1倍；②肺部影像学快速进展，CT或X线提示肺受累百分比每天进展10%或以上；③基础疾病需要人工肝治疗患者。

应该注意的是，条件①和②需同时满足，而对符合条件③的患者就可以进行人工肝血液净化治疗。

今后可在以下几方面进行进一步的研究：开展具有清除促炎细胞因子（如TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-6和IL-18）能力的新型李氏人工肝（Li-ALS）[24]治疗伴细胞因子风暴的COVID-19患者多中心临床研究；同时可开展COVID-19患者的细胞因子风暴产生的关键免疫细胞类

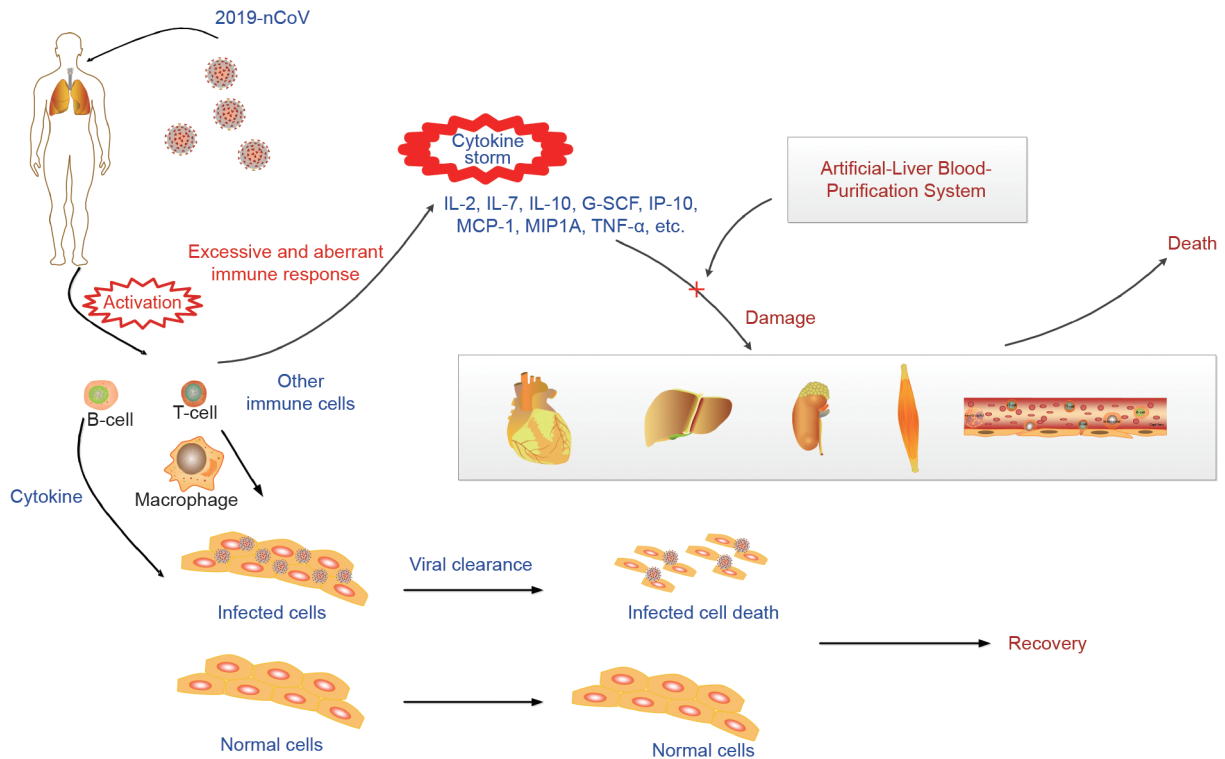


图1. 人工肝血液净化系统消除炎症细胞因子/趋化因子，减轻细胞因子风暴引起的2019-nCoV感染损伤。

型和分子通路的基础研究，以阐明人工肝血液净化系统通过阻断细胞因子风暴、逆转重症COVID-19患者的疾病进程的机制。作为针对细胞因子风暴的疗法，人工肝血液净化系统在降低重型和危重型COVID-19患者的病死率方面具有良好的潜力。

致谢

本工作受中央高校基本科研业务费专项资金(2019FZA7001)、十三五“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项(2017ZX10202202002001)、国家自然科学基金青年科学基金项目(81600497)资助。

References

- [1] Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. Epub 2020;Feb:24.
- [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. *Lancet* 2020;395(10223):497-506.
- [3] National Health Commission of the People's Republic of China. March 10: daily briefing on novel coronavirus cases in China [Internet]. Beijing: National Health Commission of the People's Republic of China 2020 [updated 2020 Mar 10; cited 2020 Mar 12]. Available from: http://en.nhc.gov.cn/2020-03/10/c_77552.htm.
- [4] Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. Epub 2020 Feb 28
- [5] de Jong MD, Simmons CP, Thanh TT, Hien VM, Smith GJ, Chau TN, et al. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. *Nat Med* 2006;12(10):1203-7.
- [6] Guo J, Huang F, Liu J, Chen Y, Wang W, Cao B, et al. The serum profile of hypercytokinemia factors identified in H7N9-infected patients can predict fatal outcomes. *Sci Rep* 2015;5:10942.
- [7] Wong CK, Lam CW, Wu AK, Ip WK, Lee NL, Chan IH, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol* 2004;136(1):95-103.
- [8] Mahallawi WH, Khabour OF, Zhang Q, Makhadmeh HM, Suliman BA. MERS-CoV infection in humans is associated with a pro-inflammatory Th1 and Th17 cytokine profile. *Cytokine* 2018;104:8-13.
- [9] Hui DSC, Zumla A. Severe acute respiratory syndrome: historical, epidemiological, and clinical features. *Infect Dis Clin North Am* 2019;33(4):869-89.
- [10] Azhar EI, Hui DSC, Memish ZA, Drosten C, Zumla A. The Middle East respiratory syndrome (MERS). *Infect Dis Clin North Am* 2019;33(4):891-905.
- [11] Zumla A, Hui DS, Azhar EI, Memish ZA, Maeurer M. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option. *Lancet* 2020;395(10224):E35-6.
- [12] Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395(10223):507-13.
- [13] Kui L, Fang Y, Deng Y, Liu W, Wang M, Ma J, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei province. *Chin Med J*. Epub 2020 Feb 5
- [14] Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med* 2006;3(9):e343.
- [15] Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197(6):757-67.
- [16] Salto-Tellez M, Tan E, Lim B. ARDS in SARS: cytokine mediators and treatment implications. *Cytokine* 2005;29(2).
- [17] Hughes RD. Review of methods to remove protein-bound substances in liver failure. *Int J Artif Organs* 2002;25(10):911-7.
- [18] Liu X, Zhang Y, Xu X, Du W, Su K, Zhu C, et al. Evaluation of plasma exchange and continuous veno-venous hemofiltration for the treatment of severe avian influenza A (H7N9): a cohort study. *Ther Aphereseis Dial* 2015;19(2):178-84.
- [19] Gao HN, Lu HZ, Cao B, Du B, Shang H, Gan JH, et al. Clinical findings in 111 cases of influenza A (H7N9) virus infection. *N Engl J Med* 2013;368(24):2277-85.
- [20] Sadeghi M, Daniel V, Wang H, Zeier M, Schemmer P, Mehrabi A, et al. Plasmapheresis adjusts inflammatory responses in potential kidney transplant recipients. *Transplantation* 2013;95(8):1021-9.
- [21] Xu K, Cai H, Shen Y, Ni Q, Chen Y, Hu S, et al. Management of corona virus disease-19(COVID-19): the Zhejiang experience. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2020; 49(2):147-57. Chinese.
- [22] National Clinical Research Center for Infectious Diseases, State Key Laboratory for Diagnosis and Treatment of Infectious Disease. Expert consensus on the application of artificial-liver blood-purification system in the treatment of severe COVID-19. *Chin J Clin Infect Dis*. Epub 2020 Feb. Chinese.
- [23] National Health Commission of the People's Republic of China, National Administration of Traditional Chinese Medicine. Guideline for diagnosis and treatment of COVID-19 (7th version) [Internet]. [updated 2020 Mar 3; cited 2020 Mar 12]. Available from: <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989/files/ce3e6945832a438eae415350a8ce964.pdf>. Chinese.
- [24] Zhou N, Li J, Zhang Y, Lu J, Chen E, Du W, et al. Efficacy of coupled low-volume plasma exchange with plasma filtration adsorption in treating pigs with acute liver failure: a randomised study. *J Hepatol* 2015;63(2):378-87.