

· 综述 ·

新型冠状病毒导致多器官功能衰竭的机制探讨

周婧¹, 杨鸣², 张铮^{1*}, 曹丰^{3,4*}

(¹ 火箭军特色医学中心心血管内科, 北京 100088; ² 香港大学李嘉诚医学院眼科学系, 香港 999077; ³ 解放军总医院国家老年疾病临床医学研究中心, ⁴ 解放军总医院第二医学中心, 北京 100853)

【摘要】 2019年末新型冠状病毒(2019-nCoV)很快在全球范围内传播,成为2020年的国际公共卫生事件。目前临床病例数据提示2019-nCoV引起多器官功能衰竭(MODS)是导致患者死亡的重要原因,但是其具体机制仍不清楚。本文结合目前临床数据及前期研究结果,初步探讨2019-nCoV导致MODS的机制。

【关键词】 新型冠状病毒;多器官功能衰竭;血管紧张素转化酶2;炎症因子风暴

【中图分类号】 R563.1; R183

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.03.051

Mechanistic investigation of multiple organ dysfunction syndrome induced by 2019 novel coronavirus

ZHOU Jing¹, YANG Ming², ZHANG Zheng^{1*}, CAO Feng^{3,4*}

(¹ Department of Cardiology, PLA Rocket Force Characteristic Medical Center, Beijing 100088, China; ² Department of Ophthalmology, Li Ka Shing Faculty of Medicine, University of Hong Kong, Hongkong 999077; ³ National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ⁴ Second Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 An outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in the end of 2019 rapidly becomes a public health emergency of international concern in the following 2020. At present, clinical data revealed that multiple organ dysfunction syndrome (MODS) is the leading cause of patient death. However, the detailed mechanism is poorly understood. In this article, we aim to discuss the pathogenesis of MODS induced by 2019-nCoV infection based on current clinical data and previous studies.

【Key words】 2019 novel coronavirus; multiple organ dysfunction syndrome; angiotensin-converting enzyme 2; cytokine storm

Corresponding author: ZHANG Zheng, E-mail: faithword@163.com; CAO Feng, E-mail: fengcao8828@163.com

新型冠状病毒肺炎(novel coronavirus pneumonia, NCP)自2019年12月从湖北省武汉市出现爆发流行,短时间内迅速向全国扩散,随后波及全球26个国家。2020年1月20日,国家卫生健康委员会正式将NCP纳入《中华人民共和国传染病防治法》规定的乙类传染病,并采取甲类传染病的预防、控制措施。2020年1月30日,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)宣布其为国际突发公共卫生事件。进一步高通量测序发现此种病毒属于新的RNA冠状病毒,类似于严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV),但传播力更强。尽管武汉市及随后不少省、直辖市和自治区陆续启动突发公共卫生事件

一级响应并采取封锁措施,但NCP的防控形势仍然异常严峻。截至2月20日,全国累计报告确诊病例74 677例,累计死亡病例2 122例,重症病例11 864例。WHO将这种病毒命名为2019新型冠状病毒(2019 novel coronavirus, 2019-nCoV),2020年2月11日WHO将2019-nCoV感染导致的NCP正式命名为2019冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-2019)。

尽管由2019-nCoV引起的临床表现以呼吸道症状为主,且多为轻症,但也有部分病例出现严重的多器官功能衰竭(multiple organ dysfunction syndrome, MODS),并且在重症及死亡患者中,MODS比例显著增高。因此,明确2019-nCoV感染导致MODS的机

收稿日期: 2020-02-25; 接受日期: 2020-03-05

通信作者:张铮, E-mail: faithword@163.com; 曹丰, E-mail: fengcao8828@163.com

制,对于提高危重症患者的救治率至关重要。

1 2019-nCoV 导致 MODS 的临床数据

根据目前发表的 2019-nCoV 临床研究数据显示,2019-nCoV 感染后主要的症状来自呼吸道,最常见的症状是发热和咳嗽。同时在住院期间,患者最常见的并发症是肺炎,其次为急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)和休克。除此之外,2019-nCoV 也会损伤其他器官。Huang 等^[1]对 41 例 COVID-2019 患者临床特征进行分析发现,合并急性心肌损伤的患者为 5 例(12%),其中 4 例为重症患者;而急性肾脏损伤患者 3 例,均为重症患者。此后,另一项纳入了 99 例感染 2019-nCoV 患者的临床研究发现,这些患者除了表现为肺炎和呼吸衰竭外,还有部分患者出现了急性肾损伤、心力衰竭、脓毒症休克和心脏损伤,死亡率达 11%^[2]。最近,Liu 等^[3]发现,在 137 例 2019-nCoV 感染的患者中,除了肺部的感染,20%的患者其他系统同时出现了功能衰退,如心血管系统、消化系统和神经系统,但是肾功能的衰退最为突出。而进一步通过对纳入 138 例感染 2019-nCoV 的住院患者分析发现,并发休克患者 12 例(8.7%),ARDS 27 例(19.6%),心律失常 23 例(16.7%),急性心脏损伤 10 例(7.2%),急性肾脏损伤 5 例(3.6%),并且在 ICU 治疗的患者比非 ICU 患者更有可能出现以上并发症^[4]。钟南山院士团队通过对 1 099 例患者进行分析,发现住院期间最常见的并发症是肺炎(79.1%),其次是 ARDS(3.37%)和休克(1.00%),急性肾损伤患者 6 例(0.5%),而重症患者的并发症发生率显著高于非重症患者^[5]。综上,2019-nCoV 感染后可能导致 COVID-2019 患者出现 MODS,并且与患者预后直接相关。

2 2019-nCoV 导致 MODS 的可能机制

2.1 2019-nCoV 以血管紧张素转化酶 2 为靶点导致多器官损伤

2019-nCoV 同 SARS-CoV 一样,均属于冠状病毒,而且主要识别 II 型肺泡上皮细胞的血管紧张素转化酶 2(angiotensin converting enzyme-2, ACE2),从而感染细胞,引发炎症反应和肺泡损伤^[6]。最近研究发现,2019-nCoV 的 S 蛋白和 ACE2 受体的亲和力是 SARS 的 10~20 倍^[7]。这表明 2019-nCoV 的感染能力明显加强。除了肺泡上皮细胞,ACE2 同样广泛表达于心脏、肾脏、肝脏、小肠和睾丸等器官的血管内皮细胞。前期通过 SARS-CoV 鼻腔感染的小鼠模

型,研究者发现除了呼吸系统外,心肌组织也可以被 SARS-CoV 感染,并导致心脏 ACE2 的表达量出现明显下降^[8]。而 ACE2 基因敲除小鼠心肌组织则无 SARS-CoV。不仅如此,加拿大学者对 21 例死于 SARS 的患者进行尸检,结果显示 35%的患者心肌组织中检测到 SARS-CoV 基因组;而进一步的临床数据显示,心脏检测出 SARS-CoV 感染的患者病情更重,存活时间更短^[8]。这些证据提示 SARS-CoV 感染呼吸道后,可能通过破坏气血屏障进入循环系统,进一步通过识别 ACE2 感染心肌组织。

王福生院士团队近期针对 COVID-19 患者的病理学研究结果提示,2019-nCoV 引起的病理学特征和 SARS-CoV 以及中东呼吸综合征冠状病毒(Middle East respiratory syndrome, MERS-CoV)极其相似^[9],表现为弥漫性肺泡损伤,伴随肺水肿和肺透明膜的形成。同时肺组织内可见细胞纤维黏液样渗出物。根据以上病理学结果,我们推测,2019-nCoV 有可能通过 ACE2 首先感染 II 型肺泡上皮细胞后,导致气血屏障破坏,并随着血液循环到达全身各处,感染同样表达 ACE2 的器官,如心脏、肾脏、肝脏等,进一步引发剧烈的免疫反应[比如 T-helper-1(Th1)和 Th2 细胞的失衡等],级联放大式地产生大量的细胞因子,最终导致 MODS。

2.2 2019-nCoV 感染诱发炎症因子风暴

炎症因子风暴是指机体微生物感染后引起多种炎症因子如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 1(interleukin 1, IL-1)、IL-6、IL-12、干扰素 α (interferon α , IFN- α)、IFN- β 、IFN- γ 等大量产生,这些炎症介质过度的释放后,不仅杀死了病毒、细菌,也对正常的细胞造成永久的损害,导致各器官受损^[10]。既往研究发现,炎症因子风暴是引起 ARDS 和 MODS 的重要原因^[11]。SARS-CoV 感染可以明显诱导小鼠和猕猴以及人的巨噬细胞^[12]、树突状细胞^[13]以及上皮细胞系 I 型 IFN 的表达^[12-14]。当病原微生物感染人体时,其病原相关分子模式会激活 Toll 样受体,进一步导致免疫系统功能紊乱^[15]。由此可见,SARS-CoV 感染可以导致机体炎症因子风暴,从而导致 MODS。

此次新型病毒的前期研究通过对 41 例 COVID-19 患者进行分析发现,2019-nCoV 感染患者血清中各类炎症因子显著增高(如 IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-10 和 TNF- α 等)^[1]。王福生院士团队对 COVID-19 患者的外周血进行了流式细胞分析。结果显示,外周循环中 CD4 和 CD8 T 淋巴细胞被过度激活。此外,CD4 T 淋巴细胞中高度促炎性 CCR4+CCR6+Th17

的浓度增加,提示 COVID-19 可以过度激活 T 淋巴细胞,导致高细胞毒性免疫损伤^[1]。根据以上结果,我们推测 2019-nCoV 感染肺部后,也可以诱发炎症因子风暴,从而导致 MODS,甚至死亡。但有趣的是,与 SARS-CoV 不同,2019-nCoV 感染在诱导炎症因子风暴的同时,也激活了抑制炎症的 Th2 细胞因子(如 IL-4 和 IL-10)^[1]。尽管如此,2019-nCoV 感染对免疫系统的影响还需要进一步研究。

3 小结

根据临床资料以及前期相关研究结果,我们推测 2019-nCoV 可能通过识别 ACE2 受体感染 II 型肺泡上皮细胞,诱发炎症因子风暴,损伤肺组织并破坏气血屏障。2019-nCoV 可能进一步通过受损的气血屏障进入血液循环,损伤表达 ACE2 的其他器官,加重炎症因子风暴,最终导致 MODS,严重影响患者预后。

【参考文献】

- [1] 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.
- [2] 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*, 2020, 395(10223): 507-513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- [3] Lui K, Fang YY, Deng Y, *et al.* Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei province[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2020. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000744. [Epub ahead of print].
- [4] 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 of print].
- [5] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, *et al.* Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China[J]. *MedRxiv*, 2020. DOI: 10.1101/2020.02.06.20020974. [Epub ahead of print].
- [6] Yu Z, Wang YJ, Zhou YQ, *et al.* Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV [J]. *BioRxiv*, 2020. DOI: 10.1101/2020.01.26.919985. [Epub ahead of print].
- [7] Wrapp D, Wang N, Corbet KS, *et al.* Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation [J]. *Science*, 2020. DOI: 10.1126/science.abb2507. [Epub ahead of print].
- [8] Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, *et al.* SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS [J]. *Eur J Clin Invest*, 2009, 39(7): 618-625. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x.
- [9] Xu Z, Shi L, Wang Y, *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J]. *Lancet Respir Med*, 2020. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X. [Epub ahead of print].
- [10] 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. DOI: 10.1128/MMBR.05015-11.
- [11] Wang H, Ma S. The cytokine storm and factors determining the sequence and severity of organ dysfunction in multiple organ dysfunction syndrome [J]. *Am J Emerg Med*, 2008, 26(6): 711-715. DOI: 10.1016/j.ajem.2007.10.031.
- [12] Yilla M, Harcourt BH, Hickman CJ, *et al.* SARS-coronavirus replication in human peripheral monocytes/macrophages [J]. *Virus Res*, 2005, 107(1): 93-101. DOI: 10.1016/j.virusres.2004.09.004.
- [13] Law HK, Cheung CY, Ng HY, *et al.* Chemokine up-regulation in SARS-coronavirus-infected, monocyte-derived human dendritic cells [J]. *Blood*, 2005, 106(7): 2366-2374. DOI: 10.1182/blood-2004-10-4166.
- [14] Versteeg GA, Bredenbeek PJ, van den Worm SH, *et al.* Group 2 coronaviruses prevent immediate early interferon induction by protection of viral RNA from host cell recognition [J]. *Virology*, 2007, 361(1): 18-26. DOI: 10.1016/j.virol.2007.01.020.
- [15] Theofilopoulos AN, Baccala R, Beutler B, *et al.* Type I interferons (alpha/beta) in immunity and autoimmunity [J]. *Annu Rev Immunol*, 2005, 23: 23307-23336. DOI: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115843.

(编辑:张美)