**细胞因子吸附疗法在COVID-19危重患者中的应用:理论基础和当前临床经验的综述**

翻译：段欣 阜外心血管病医院

审校：李平 华中科技大学附属协和医院

**1.前言**

COVID-19大流行引发全球最大的健康危机，特别是对重症监护病房(icu)。该病不仅传染性和致死率高，而且造成全球经济负担和严重的经济损失。根据(世卫组织最新的共识数据(网站访问时间:2021年4月27日)，全球报告的病例超过1.46亿例，死亡人数超过300万。越来越多的证据表明，大量COVID-19危重患者经常表现为病毒RNA和免疫应答异常，伴有细胞因子风暴或细胞因子释放综合征(CRS)的高炎症状态，死亡率高。这些COVID-19患者的细胞因子谱与继发性噬血细胞淋巴组织细胞增多症(sHLH)，—严重的高炎症综合征，相类似。来自中国和意大利的报告显示，公认的HLH标志铁蛋白水平升高，进一步证实了与严重COVID-19病例的机制相似。

上述机制支持体外细胞因子清除可能对有类似于高炎症状态的COVID-19患者有益作用的假设。因此，认识到高炎症在COVID-19重症病例中发挥核心作用，再加上对替代治疗方式的迫切需求，导致全球出现数千种细胞因子吸附治疗。本综述的目的是总结细胞因子吸附治疗COVID-19的全球经验和临床结果。

**2.早期经验**

随着COVID-19病危患者数量急剧增加，全球重症监护病房已不堪重负，许多专家开始认识到这一新型临床综合征的一些重要和独特特征。Ronco等人在《柳叶刀呼吸医学》杂志上发表的一篇文章概述了对其独特病理生理学的早期认识，以及全球专家尝试新的治疗模式的愿望。一些国家医学协会在大流行早期将细胞因子吸附治疗纳入其治疗指南(图1)。意大利肾脏学会最早推荐使用细胞因子吸附疗法治疗急性肾损伤(AKI) 3期持续肾替代治疗的COVID- 19患者。浙江大学医学院新冠肺炎防控手册和哥伦比亚/巴拿马指南也推荐危重病例早期使用抗细胞因子风暴治疗。2020年4月10日，美国食品和药物管理局细胞因子吸附疗法对细胞因子吸附疗法进行紧急使用授权，用于“确诊或即将发生呼吸衰竭的COVID-19危重患者”。

**3.COVID-19细胞吸附治疗的基本原理**

宿主免疫反应有两种触发因素:损伤(指手术引起的组织损伤、实际损伤、缺血-再灌注损伤、无菌性炎症等)或病原体相关的损伤。在这些情况下检测到的循环介质分别被称为损伤相关分子模式(DAMP)和病原体相关分子模式(PAMP)，两者都能导致细胞因子和其他炎症介质的全身释放。已经发现高水平的促炎和抗炎介质与高死亡率有关。细胞因子吸附疗法细胞因子吸附疗法是一种吸附性血液净化技术，旨在消除血液中升高的细胞因子和其他炎症介质，通过调节细胞因子风暴作为系统性高炎症的辅助治疗。

吸附器最初用于细胞因子血浆浓度升高患者，也可以有效去除肌红蛋白和胆红素,以及抗血栓形成的替格瑞洛和利伐沙班。该吸附剂可以去除全血中分子量低于60kda的疏水物质。值得注意的是，物理化学机制保护细胞因子不能被完全清除。脓毒性休克动物随机实验中初步证实了细胞因子吸附疗法能够有效清除循环炎症细胞因子。细胞因子吸附疗法于2011年在欧盟(EU)获得批准。全球已经有超过13万种细胞因子吸附疗法被用于系统性高炎症和难治性休克的治疗。有文献记载的HLH病例中也成功使用了细胞因子吸附疗法。最近关于HLH患者管理的建议提到了细胞因子吸附，这可能有助于从有害细胞因子风暴中拯救危重患者。

当标准治疗不能使患者达到足够的临床稳定时，细胞吸附疗法应被视为一种辅助治疗。应在诊断为感染性休克或发展为危及生命的COVID-19后的24小时内尽早开始治疗。每个吸附器最多可使用24小时，直到达到充分的临床改善。通过该设备的流速建议在150 ml/min至700 ml/min之间，该设备可在纯血液灌流模式下单独使用，或通过集成到ECMO或CRRT管路。使用细胞因子吸附疗法需要抗凝，当与其他体外设备联合使用时通常不需要特别抗凝管理。已有临床经验和已发表的报告表明，细胞因子吸附疗法经常与快速血流动力学稳定有关，这表现在血管活性药需求减少，血清乳酸水平降低，肺功能改善。值得注意的是，该装置的安全性是可靠的，而且迄今为止还没有报道任何与该装置相关的意外不良事件。

关于炎症是否是COVID-19的典型特征，文献中一直有激烈的争论。早期的报道基于观察到的白介素- (IL-) 6水平升高强调了细胞因子风暴的存在。最近的两篇文章比较了COVID-19重症患者与脓毒症、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)和其他疾病患者的细胞因子水平，得出结论:细胞因子风暴不是COVID-19的典型特征。大多数报道细胞因子吸附疗法的患者适应症包括以下特征：(i)血管麻痹型休克需要大量升压药物；(ii)细胞因子和/或炎症生物标志物水平升高；(iii)在治疗开始前，至少有2-3个或更多的器官系统衰竭。

COVID-19的临床表现变化很大，从无症状病例到多系统器官衰竭，与脓毒症和ARDS的临床表现非常相似。因此，虽然高炎症可能不是所有COVID-19危重患者的主要特征，但一些ICU患者中观察到细胞因子风暴，且在标准药物治疗后没有改善，可受益于细胞因子吸附疗法体外细胞因子清除。

除了细胞因子，其他炎症介质如激活补体因子(C3a和C5a)甚至缓激肽等物质可能是导致危重COVID-19的重要因素，并可以解释复杂的高度可变的肺外表现。细胞因子吸附疗法体外实验显示C3a和C5a可以有效去除。细胞因子的合成和分泌在患者中是一个持续的过程，在危重患者中尤为明显。细胞因子吸附疗法治疗的广泛作用范围，除细胞因子外，还可以去除多种炎性物质。

高凝血状态是COVID-19的另一个显著临床特征，可能由血管内皮细胞损伤触发。在一项前瞻性多中心研究中，26%的COVID-19危重患者出现静脉血栓栓塞。病毒直接损伤似乎是一个重要因素，然而，炎症对凝血激活也可能参与其中，从而为靶向调节免疫反应失调的治疗方法(如血液吸附)增加了另一个潜在的有益作用。

**4.临床数据**

鉴于这是一个相对较新的适应症领域，细胞因子吸附疗法治疗COVID-19已发表数据量仍然有限。Alharthy最近发表的病例系列回顾性分析了50例需要持续肾替代治疗(CRRT)的COVID-19患者，他们也接受了细胞因子吸附疗法。该人群的诊断包括感染性休克、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)和CRS。细胞吸附法(联合CRRT)显著降低了患者对血管加压素的需求、顺序器官衰竭评估(SOFA)评分、乳酸、IL-6和铁蛋白水平，改善了PaO2/ FiO2 比率。来自德国的8例静脉-静脉体外膜氧合(vv-ECMO)患者的随机对照数据初步分析显示，尽管基线较高，但细胞因子吸附疗法 + ECMO组(n=4)的IL-6降低更明显。

另一项来自意大利的观察性研究报告了9例需要持续正压通气的COVID-19重症肺炎患者，其中5例患者使用细胞因子吸附疗法进行血液灌流，其余4例患者作为对照组未使用细胞因子吸附疗法进行血液灌流。结果显示，用细胞因子吸附疗法治疗的患者较对照组有较好的临床病程。除1例患者外，5例细胞因子吸附疗法患者全部存活，其中2例需要插管和机械通气，而所有对照组患者都需要插管和机械通气，最终死亡。最近，一项对4例SARS-CoV-2肺炎患者的小型回顾性分析报告了2例单独使用tocilizumab (TCZ)治疗的患者和2例TCZ联合细胞因子吸附疗法的患者结局。所有患者均机械通气，检测治疗前、治疗中、治疗后IL-6、c反应蛋白(CRP)和PaO 2/ FiO2。所有患者IL-6在治疗期间增加;终止后，其值仅在细胞因子吸附疗法处理组中急剧下降。相反，所有患者CRP均下降; 三名患者PaO 2/ FiO2加重，一名患者稳定。

最近发表的另一篇论文包括22例COVID-19患者，他们因病情严重而接受ECMO，但在其他方面未选择[57]。第一组11名患者将细胞因子吸附疗法连接到ECMO管路中，然后与随后的11名未使用细胞因子吸附疗法的ECMO患者进行比较。细胞因子吸附疗法组8例患者存活60天(73%)，而对照组7例(64%)。

根据现有数据，图1描述了血液吸附作为COVID-19患者辅助治疗的潜在适应症。

受到病例数少，且不同研究死亡率差别大的影响细胞因子吸附疗法疗法对COVID-19患者死亡率的影响还不能得到确切结论。然而,细胞因子吸附疗法被证明与快速血流动力学稳定,改善呼吸功能相关,这两者都是恢复的必要先决条件。细胞因子吸附疗法具有很好的安全性，其基础是高生物相容性、浓度依赖的去除(有助于防止生理介质的完全去除)和大小选择性(排除白蛋白、凝血因子和免疫球蛋白等较大物质)。

**5.讨论**

尽管缺乏大型随机临床试验，但在COVID-19危重患者中使用细胞因子吸附疗法已经引起了全世界的关注，治疗的患者数量也在不断增加。在迄今汇编的13个报告病例系列和研究中，有5个已经在国际同行评议期刊上发表，而对于其他病例，数据分析正在进行或在编写中。所有报告的共同特征是使用细胞因子吸附疗法作为辅助治疗有一定的益处，并且这种治疗是安全的，具有良好耐受性。

*5．1．目标患者人群。*根据现有发表的数据，在这些COVID-19危重患者中，细胞因子吸附疗法的最常见适应症似乎是血流动力学不稳定、需要肾替代治疗和需要ECMO的严重ARDS。在一项研究中，当患者不需要血管加压药或机械通气时就开始治疗，除此之外，大多数患者在研究开始时病情非常严重。这表明，对于那些病情危重且对常规医疗没有反应的人，通常会将细胞因子吸附疗法作为辅助治疗。然而，进一步的研究需要更精确地定义合适的患者特征和细胞因子吸附疗法起始的最佳时间点。

*5．2．治疗应用。*在有临床资料的153例已发表的用细胞因子吸附疗法治疗的COVID-19患者中，101例使用了细胞因子吸附疗法联合CRRT。之前提到的大多数研究也都将细胞因子吸附疗法与CRRT结合使用。迄今为止，只有一项研究测试了细胞因子吸附疗法作为难治性脓毒性休克患者的血液灌流治疗，结果表明，CRRT不应被视为启动细胞因子吸附疗法的先决条件。值得注意的是，接受ECMO患者中约10%同时接受了细胞因子吸附疗法。

*5．3．生物标志物的水平。*一般来说, COVID-19患者生物标志物水平低于脓毒性休克或败血症ARDS。然而，目前还没有明确的标志物阈值来指示细胞因子吸附疗法的开始，而且目前还不清楚将来是否会建立这样的阈值，因为生物标志物水平受多种因素的影响，其中最重要的是受个体宿主反应的影响。这与炎症标志物在感染性休克、ARDS、胰腺炎或创伤等其他疾病状态中的分布非常分散相似，这些疾病的诊断和治疗的阈值还没有明确定义。然而，COVID-19患者中相对较低的炎性生物标志物水平似乎并不排除细胞因子风暴的存在;因此，何时开始细胞因子吸附作为辅助治疗仍然是一个挑战。

*５．４．结果。*6个研究报道了生存率，其变化范围从50到81%。观察到的死亡率一般低于预测，并优于无细胞吸附对照组患者 。血液动力学和氧合作为治疗的效果，临床结果也得到了改善(图1)。

血流动力学稳定已多次被报道为细胞因子吸附疗法的主要特征和好处，这一发现已在6个COVID-19中研究中得到证实，并且一致报道了患者血流动力学的改善。

急性呼吸衰竭是COVID-19最可怕的并发症，经常需要有创机械通气甚至ECMO支持。来自英国的最新数据表明，随着管理经验的增加，入院后24小时内的插管率下降了约50%，死亡率也明显降低(分别为39.4%和20.7%)，而病情的严重程度，与疫情爆发初期相似。然而，世界范围内机械通气患者的死亡率仍然很高。在目前的细胞因子吸附疗法病例报告和病例研究中，所有7个研究都报道了氧合改善。总体而言，现有证据支持这样的观点，即细胞因子吸附疗法可能对COVID-19严重ARDS患者有益，包括那些需要ECMO支持的患者。表1总结了现有文献的概述。

*5．5．研究的局限性。*由于细胞因子吸附疗法需要体外循环，它被认为是一种具有所有潜在并发症的有创干预，涉及大静脉插管，包括与插管本身和必要的抗凝相关的短期和长期不良事件。因此，必须特别注意密切监测凝血情况。治疗费用也很昂贵;因此，应用还取决于实际预算。然而，正如我们之前所强调的，与治疗相关的严重不良事件尚未被报道。

**6.结论**

COVID-19患者中一部分发展为危重状态，这些严重的、有潜在生命危险的并发症通常是由于宿主免疫反应异常引起的高炎症性血管麻痹性休克、严重低氧血症和炎症标志物水平升高。幸运的是，常规重症监护治疗对大多数患者有效。然而，有一亚组患者尽管接受了充分的支持性治疗，病情仍未好转，并发展为更严重的疾病。在这一人群中，体外细胞因子吸附似乎显示了显著的优势。尽管仍有几个悬而未决的问题，但在这些危重患者中使用细胞因子吸附疗法的早期证据令人鼓舞。希望不久将会有更多的数据，帮助我们进一步定义和微调细胞因子吸附疗法在COVID-19危重患者治疗中的作用。



