doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2020.24.011

免疫疗法治疗重症新冠肺炎合理性及药学监护探讨

郑 洁,闫抗抗,王 焱
(陕西省西安市第三医院,陕西 西安 710018)

摘要:目的 探讨免疫疗法治疗重型、危重型新型冠状病毒肺炎(COVID－19)的有效性和安全性,为合理用药及药学监护提供参考。**方法** 查阅国内外文献,分析用于 COVID－19 重症感染患者免疫治疗的一线药物托珠单抗和糖皮质激素的作用机制、临床应用、注意事项、药学监护内容,针对个体差异给出合理用药及监护建议。**结果与结论** 以托珠单抗和糖皮质激素为代表的免疫疗法治疗重型、危重型 COVID－19 有一定疗效,可缓解细胞因子风暴,临床应用中应严格把控药物使用指征、最佳剂量和疗程,针对特殊病理、生理人群需加强药学监护。

关键词:新型冠状病毒肺炎;细胞因子风暴;免疫治疗;托珠单抗;糖皮质激素;药学监护;文献分析
中图分类号:R95;R978 **文献标识码:**A **文章编号:**1006－4931(2020)24－0035－05

Rational Administration and Pharmaceutical Care of Drugs for Severe Patients with Coronavirus Disease 2019 Based on Immunotherapy

ZHENG Jie, YAN Kangkang, WANG Yan
(*Xi'an Third Hospital, Xi'an, Shaanxi, China 710018*)

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of immunotherapy in the treatment of severe and critical patients with coronavirus disease 2019(COVID－19), and to provide a reference for rational drug use and pharmaceutical care. **Methods** The domestic and foreign literature was reviewed to analyze the mechanism of action, clinical application, matters needing attention and pharmaceutical care of the first－line drugs(tochizumab and glucocorticoid) for immunotherapy in severe patients with COVID－19, and the reasonable drug use and care suggestions were given according to individual differences. **Results and Conclusion** Immunotherapy represented by tochizumab and glucocorticoid has a certain curative effect in the treatment of severe and critical patients with COVID－19, which can alleviate the cytokine storm. In clinical application, the indications, optimal dosage and course of treatment should be strictly controlled, and pharmaceutical care should be strengthened for patients with special diseases and physiology.

Key words: coronavirus disease 2019; cytokine storm; immunotherapy; tocilizumab; glucocorticoid; pharmaceutical care; literature analysis

细胞因子风暴的出现是新型冠状病毒肺炎(COVID－19)患者从轻症走向重症的转折点,可致患者除肺以外的多个脏器功能损害,严重危及生命,至今仍未发现特效药物,国家卫生健康委员会《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》[1]针对重型、危重型患者首次提出免疫疗法,推荐使用托珠单抗或酌情短期内使用糖皮质激素以抑制细胞因子风暴。但在我国,托珠单抗干预细胞因子风暴的适应证尚未获批,属超说明书用药,且该药应用于 COVID－19 的资料有限,存在用药风险;糖皮质激素治疗 COVID－19 的风险与获益也尚无确切循证医学证据,国内外应用存在较大争议。为此,整理细胞因子风暴的相关研究,分析总结干预细胞因子风暴的免疫疗法主要药物的临床应用情况及注意事项,为临床一线抗击 COVID－19 提供用药参考。

1 细胞因子风暴的概念及发生机制

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、药物等多种因素引起的全身性炎性反应[2]。细胞因子风暴、细胞因子释放综合征(CRS)及高细胞因子血症在很多时候是同一个概念[3],均显示出机体在受到外界干扰后的过度应激状态。

细胞因子风暴的发生机制目前尚不完全清楚,现有研究表明,其发生过程涉及细胞因子促炎与抗炎的平衡调节。细胞因子主要包括白细胞介素(IL)、干扰素(IFN)、肿瘤坏死因子(TNF)、趋化因子(chemokines)、集落刺激因子(CSFs)等。当病毒入侵宿主后,可激活宿主细胞内可感知病毒遗传物质[4]的模式识别受体(PRRs)并与其配体结合,会立即触发信号级联反应,从而导致特定的促炎细胞因子产生[5]。一旦免疫系统被过度激活,大量促炎细胞因子不受调控地释放,便会引发细胞因子风暴。新型冠状病毒作为一种新的、高致病的病原体,易诱发免疫系统的过激反应。

2 引发细胞因子风暴的关键细胞因子

寻找有效药物,就需先找到药物的关键作用靶点,通过免疫疗法干扰与细胞因子风暴发生有关的关键细胞因子及其信号通路,成为潜在有效的治疗选择。关键细胞因子在不同病原体诱发的细胞因子风暴中有所不同。BERMEJO－MARTIN 等[6]的研究显示,IL－15,IL－12p70,IL－6 水平在甲型 H1N1 流感重症患者体内

第一作者:郑洁,女,硕士研究生,研究方向为临床药学,(电子信箱)446824808@qq.com。

持续升高，且 IL－6 水平越高，患者动脉血氧分压（PaO_2）越低，甚至危及生命。IL－6，IL－12，IFN－γ，TGF－β 等促炎细胞因子[7]水平在严重急性呼吸综合征冠状病毒（SARS－CoV）感染的重症患者体内急剧升高，IL－15，IL－17，IFN－γ，TNF－α 等细胞因子[8]在中东呼吸综合征冠状病毒（MERS－CoV）诱发的细胞因子风暴中发挥了关键作用。

WAN 等[9]从免疫细胞活性、细胞因子水平等方面对 123 例轻型和重型 COVID－19 患者展开研究，结果重型患者的 IL－6 和 IL－10 水平较高。有研究统计分析了 33 例 COVID－19 重型患者的血液免疫学指标，发现 IL－6 和粒细胞－巨噬细胞集落刺激因子（GM－CSF）呈高水平表达，或许是引发其细胞因子风暴中的关键细胞因子[10]。

3 治疗药物分析

3.1 托珠单抗

3.1.1 治疗经验

托珠单抗（tocilizumab）于 2013 年在中国上市，获批的适应证是类风湿关节炎（RA）和全身型幼年特发性关节炎（sJIA）[11]。托珠单抗为重组人源化抗人 IL－6 受体单克隆抗体[12]，是目前中国上市的唯一 IL－6 通路抑制剂。其可特异性结合 IL－6 受体（溶解型和膜结合型），从而阻断 IL－6 与其受体结合，进而中断 IL－6 信号通路；作为靶向治疗药物，在自身免疫性疾病的治疗中有重要地位[13]。2017 年 8 月 30 日，美国食品和药物管理局（FDA）批准基因泰克公司（Genentech）修订托珠单抗注射液说明书，适应证增加可用于治疗 CRS。托珠单抗注射液给药方式为静脉输注，药品需在 2～8 ℃下避光保存和运输，不得冷冻[14]。

骆嵩等[15]回顾性分析了 6 例 COVID－19 重型患者的临床资料，其中 3 例给予托珠单抗（8 mg/kg，每次最大剂量不超过 800 mg）静脉滴注。结果患者炎性因子水平下降不显著，且对淋巴细胞计数、凝血酶原时间的改善也不明显。或与样本量小有关，提示还需进一步扩大样本进行多中心研究。

截至 2020 年 3 月 26 日，中国临床试验注册中心官网显示已注册的研究托珠单抗单独或联用治疗 COVID－19 安全性和有效性的多中心、随机对照试验有 3 项，其中 1 项研究来自中国科学技术大学[16]。该研究预计纳入 188 例确诊 COVID－19 且伴 IL－6 水平升高的重型患者和含重症高危因素的普通型患者。第一阶段临床试验，14 例 COVID－19 患者均采用“托珠单抗＋常规治疗”，11 例发热患者 24 h 内体温全部降至正常，呼吸功能氧合指数均不同程度改善，临床疗效较好。

3.1.2 治疗方案

托珠单抗应用于 COVID－19 的适应证是临床诊断为重型及危重型，胸部 CT 显示广泛病变，且体内 IL－6 水平升高。成人患者首剂 4～8 mg/kg，推荐剂量为 400 mg，溶于 0.9% 氯化钠注射液 100 mL 静脉滴注[1]。若首次使用 24 h 后仍发热不退，可追加 1 剂（剂量同前），给药间隔≥12 h，给药总次数≤2 次。

3.1.3 注意事项

FDA 于 2015 年用风险摘要等信息替换了处方和生物药物说明书上以前标注的妊娠风险字母类别（A，B，C，D，X 分类），该药风险摘要提示，妊娠妇女使用该药的数据有限，不足以确定是否存在与药物有关的重大先天缺陷和流产风险。单克隆抗体在妊娠晚期会主动跨胎盘转运，并可能影响子宫内暴露于本药的婴儿的免疫反应[17]。因此，建议有生育能力的妇女应在该药治疗期间及之后 3 个月内进行有效避孕。妊娠期仅在衡量益处大于风险的情况下可考虑使用该药。

母乳喂养期间使用该药的信息很少。虽然内源性免疫球蛋白用同位素标记后可在母乳中检测到，但由于托珠单抗在消化系统中易快速降解，故托珠单抗不太可能通过乳汁吸收[17]。因此建议，哺乳期需权衡该药对母婴的影响，以决定是否停止哺乳或停用该药。

加拿大和英国卫生部门均于 2019 年发布托珠单抗可致严重肝功能损伤的警示信息。有关 COVID－19 研究的临床数据显示，感染者会出现肝功能损伤[18]，原因与新型冠状病毒攻击人体胆管细胞及细胞因子风暴的出现有关，也不排除药物因素。因此建议临床医师在治疗活动期肝病或肝功能损伤患者时，应慎重选用托珠单抗，并做好肝功能监测，及时把握好用药时机与剂量。

目前尚无托珠单抗致肾功能损害的报告，但大量病例研究显示，使用该药的 COVID－19 患者可能出现不同程度的肾功能损伤[19]，需慎用。建议轻度肾功能损伤患者（肌酐清除率不小于 50～80 mL/min）无须调整托珠单抗剂量；中度或重度肾功能损伤患者需谨慎选用该药，也可考虑肾脏替代疗法[1]。

COVID－19 重型患者常多药联用，故需特别警惕药物的相互作用，托珠单抗与经细胞色素 50（CYP450）代谢药物联用时，会导致 CYP450 底物药物的代谢增加[20]，且托珠单抗的消除半衰期长，停止治疗后对 CYP450 的作用也可能持续数周。托珠单抗与其他药物联用有不同程度的相互作用发生[21]，详见表 1。

3.1.4 药学监护要点

治疗前应了解患者合并症控制情况及正在使用药品的情况，根据病情评估初始用药方案，制订药学监护计划。重点关注托珠单抗是否有使用指征、用法用量、合

表 1 托珠单抗联合用药相互作用

类别	药品	相互作用效应	建议
生物类抗风湿药	英夫利西单抗、利妥昔单抗、阿达木单抗	联用可致严重免疫抑制，增加感染风险	避免联用
口服避孕药	炔诺孕酮、左炔诺孕酮、米非司酮	经 CYP3A4 代谢，联用可能降低该药浓度，导致避孕失败	避免联用，药效不能保证，以防避孕失败，请采用其他避孕措施
调血脂药	辛伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀	经 CYP3A4 代谢，联用可降低该类药物疗效	谨慎联用
抑制胃酸分泌药	奥美拉唑	经 CYP2C19、CYP3A4 代谢，联用可能降低奥美拉唑血药浓度	谨慎联用
免疫抑制药	环孢素	经 CYP3A4 代谢，联用可能降低环孢素血药浓度	谨慎联用，建议行环孢素血药浓度监测
抗凝血药	华法林	经 CYP2C9 代谢，联用可能减弱华法林抗凝作用	谨慎联用，建议行华法林血药浓度监测
中枢性镇咳药	右美沙芬	生物利用度可能不受影响，但活性代谢物右啡烷（经 CYP3A4 代谢）浓度可能降低	谨慎联用
抗病毒药	利巴韦林	联用可增加肝功能损伤风险	谨慎联用，密切监测肝功能
	磷酸氯喹	经 CYP2D6 和 CYP3A4 代谢，可致磷酸氯喹浓度降低，降低抗病毒疗效	谨慎联用
	阿比多尔	经 CYP3A4 代谢，可致阿比多尔浓度降低，影响抗病毒疗效	谨慎联用

并用药的相互作用、不良反应等，对于妊娠及基础肝病患者等特殊人群，需重点监护，及时调整给药方案。密切监测患者 CYP450，避免联用具有肝毒性的药物。潜伏性慢性肝炎或肝硬化患者若需使用托珠单抗，应增加对转氨酶、胆红素、血清白蛋白、凝血功能的监测，尤其在治疗开始后的最初数月，若患者出现严重肝功能损伤应给予保肝治疗。密切监测血常规、降钙素原、超敏 C 反应蛋白等感染指标，以及 IL－6 水平等免疫指标，评估疗效。

3.2 糖皮质激素

3.2.1 治疗经验

在炎症早期，糖皮质激素能减轻毛细血管扩张、炎性细胞渗出、白细胞浸润及吞噬效应，在炎症后期能抑制毛细血管和纤维母细胞的过度增生[22]。糖皮质激素可抑制免疫反应诱导及效应期 IL－1，IL－2，INF－γ，TNF－α 等多种细胞因子基因表达[23]，进一步抑制促炎细胞因子的转录和翻译过程。

目前，糖皮质激素在病毒性肺炎中的应用存在一定争议，因其既可减轻过度的炎性反应，也可因免疫抑制作用延缓病毒清除。国外的研究认为，除临床试验外，不应将糖皮质激素用于新型冠状病毒引起的肺损伤或休克[24]。陈实等[25]研究 109 例 COVID－19 患者的临床特征发现，小剂量应用糖皮质激素可控制患者肺部病变，改善一般情况。ZHOU 等[26]对 15 例 ICU 救治的重型 COVID－19 患者展开研究，发现糖皮质激素虽未降低远期死亡率，但可有效抑制细胞因子风暴，为患者争取更多时间来延缓多器官损伤的进展和休克，强调糖皮质激素的适当使用有一定临床获益。大剂量糖皮质激素治疗 COVID－19 确实存在继发感染、远期并发症等风险。但对于重型患者，大量炎性因子导致的多脏器损伤可能会造成疾病进展过快，甚至威胁生命。故其用于 COVID－19 重型患者时应把握时机、剂量和疗程。

3.2.2 治疗方案

目前，国内有关糖皮质激素的临床治疗方案推荐仍以中小剂量及短程使用为主，首选甲泼尼龙，其与激素受体的结合率显著高于其他糖皮质激素，起效快，免疫抑制作用强，且半衰期相对短，对下丘脑－垂体－肾上腺（HPA）轴的抑制作用也相对较弱。具体治疗方案推荐见表 2。给药途径建议静脉滴注为主，病情缓解明显可逐渐过渡为口服。

3.2.3 注意事项

严格掌握适应证，不推荐轻型、普通型 COVID－19 患者使用；不应将糖皮质激素用于退热；已知对氢化可的松、甲泼尼龙、地塞米松或其赋形剂过敏者禁用糖皮质激素；若 COVID－19 伴肾病综合征、支气管哮喘、自身免疫病等基础疾病，并长期规律使用糖皮质激素，经专科会诊后可继续使用；糖皮质激素宜小剂量短程使用为主，做到个体化使用；当患者伴难治性高血压，正接受口服降糖药或胰岛素治疗的糖尿病，青光眼，近 3 个月出现活动性消化道出血，继发细菌或真菌感染，处于免疫抑制状态和严重淋巴细胞减低（外周血淋巴细胞绝对值低于 300 个/μL）应慎用糖皮质激素[27]。对于 COVID－19 重型、危重型患者出现的细胞因子风暴，首选托珠单抗或

表 2 COVID－19 患者糖皮质激素治疗方案推荐

文献出处	适应人群	给药剂量	疗程
新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第七版）[1]－国家卫健委	氧合指标进行性恶化、影像学进展迅速、过激炎性反应状态的患者	不超过相当于甲泼尼龙 2 mg/（kg·d）	3～5 d
新型冠状病毒肺炎糖皮质激素使用的建议－中华医学会呼吸病学分会	感染 10 d 内，肺炎进展快速，且在静息未吸氧状态下，血氧饱和度≤93%，呼吸频率≥30 次/分，氧合指数≤300 mmHg 的 COVID－19 确诊成人（年龄≥18 岁）患者	体质量＜80 kg，甲泼尼龙每次 20 mg，体温≥38 ℃日剂量可增至 40 mg，每日 2 次；体质量≥80 kg，甲泼尼龙每次 40 mg，体温≥38 ℃，可增加至 60～80 mg，每日 2 次	6 d

血液净化[1]治疗，而不要依赖糖皮质激素的剂量调整。

3.2.4 药学监护要点

综合考虑患者病情进展及伴发疾病，评估糖皮质激素用药获益与风险，重型及危重型患者在明确适应证后方可使用。针对可能出现的代谢紊乱、血压升高、血糖升高、肥胖、消化性溃疡和精神欣快感、失眠甚至是精神病、癫痫发作等药品不良反应，除密切监测患者的血常规、电解质水平、血压、血糖等相关实验室指标及临床表现外，还应仔细分析患者目前所用药物的相互作用，并做好有关药品不良反应的防治措施。治愈出院患者需长期(6个月至3年)随访，以免遗漏糖皮质激素带来的延迟性不良反应。

4 小结

目前已有报道证实，细胞因子风暴的发生是造成COVID-19患者病情恶化甚至死亡的重要原因。应对病毒感染，机体既要有效调动免疫系统以及时清除病毒感染，又要警惕过度激活免疫系统引发细胞因子风暴。临床需针对患者的病情进展、免疫功能进行快速有效评估，尽早识别细胞因子风暴。但对于细胞因子风暴目前尚无特效治疗药物，临床主要采用托珠单抗或糖皮质激素对其进行干预，托珠单抗相较于糖皮质激素具有靶向治疗优势，也可考虑血液净化治疗。在临床实际应用中，加强药学监护十分必要。针对COVID-19患者，建议尽早制订药学监护计划，从患者入院至出院，给予全程药学监护，密切监测患者感染、细胞因子水平等相关指标，定期评估药物疗效，尽量规避药物间的不良相互作用，对于可能出现的药品不良反应要做好救治措施，以保证临床治疗安全有效。出院时需对患者进行用药教育，指导出院带药的正确使用，最后还要做好定期随访工作，关注远期治愈效果，以及药物可能带来的后遗症。

参考文献：

[1] 国家卫生健康委员会办公厅，国家中医药管理局办公室．关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)的通知[EB/OL]．(2020-03-04)[2020-03-20]. http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml.

[2] GERLACH H. Agents to reduce cytokine storm[J]. F1000Res, 2016,5:2909.

[3] ZHANG YL, JIANG CY. Cytokine storms: the dominant hand in acute respiratory distress syndrome[J]. Life Sci, 2015, 27(5): 554-557.

[4] MEDZHITOV R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response[J]. Nature, 2007, 449(7164): 819-826.

[5] 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)：117-118.

[6] BERMEJO-MARTIN JF, ORTIUZ LR, PUMAROLA T, et al. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza[J]. Crit Care, 2009, 13(6): R201.

[7] CHANNAPPANAVAR R, PERLMAN S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology[J]. SeminImmunopathol, 2017, 39(5): 529-539.

[8] KINDLER E, THIEL V, WEBER F. Interaction of SARS and MERS Coronaviruses with the Antiviral Interferon Response[J]. Adv Virus Res, 2016, 96: 219-243.

[9] WAN SX, YI QJ, FAN SB, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines inperipheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia(NCP)[J/OL]. medRxiv. (2020-02-12)[2020-03-25]. http://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021832.

[10] ZHOU Y, FU B, ZHENG X, et al. Aberrant pathogenic GM-CSF$^+$ T cells and inflammatory CD14$^+$ CD16$^+$ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus[J/OL]. bioRxiv. (2020-02-12)[2020-03-25]. https://doi.org/10.1101/2020.02.12.945576.

[11] LEE DW, GARDNER R, PORTER DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome[J]. Blood, 2014, 124(2): 188-195.

[12] JONES SA, SCHELLER J, ROSE-JOHN S. Therapeutic strategies for the clinical blockade of IL-6/gp130 signaling[J]. J Clin Invest, 2011, 121(9): 3375-3383.

[13] SHI Q, ZHAO Y, ZHANG ZY, et al. The efficacy and safety of tocilizumab combined with disease-modifying anti-rheumatoid drugs in the treatment of active rheumatoid arthritis: a multi-center, randomized, double-blinded, placebo controlled trial[J]. Chin J Intern Med, 2013, 52(4): 323-329.

[14] LER Q, LI L, YUAN W, et al. FDA Approval Summary: Tocilizumab for Treatment of Chimeric Antigen Receptor T Cell-Induced Severe or Life-Threatening Cytokine Release Syndrome[J]. The Oncologist, 2018, 23(8): 943-947.

[15] 骆 嵩，杨丽娟，王 春，等．血浆置换和托珠单抗治疗六例2019冠状病毒病(COVID-19)重型患者临床分析[J/OL]．浙江大学学报(医学版)．(2020-03-17)[2020-03-25]. http://kns.cnki.net/kcms/detail/33.1248.R.20200317.1146.002.html.

[16] The first affiliated hospital of university of science and technology. The efficacy and safety of tocilizumab in the treatment of novel coronavirus pneumonia: a multi-center, randomized, double-blinded trial[EB/OL]. (2020-02-13)[2020-03-25]. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0.

[17] KANEKO K, SUGITANI M, GOTO M, et al. Tocilizumab and pregnancy: four cases of pregnancy in young women with rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF biologics with exposure to tocilizumab[J]. Mod Rheumatol Sep, 2016, 26(5): 672-675.

[18] CHAI XQ, HU LF, ZHANG Y, et al. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection[J/OL]. BioRxiv. (2020-02-03)[2020-03-25]. http://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766.