



2021/4/6

COVID-19 細胞因子風暴綜合症：閾值的概念

王振祥 博士編譯

編者前言： COVID-19 細胞因子風暴綜合症已經被證實，病毒量非關鍵，體內免疫反應所產生細胞因子的量方是關鍵；而此乃是因個人的免疫系統健全與否而定。同理應用於 COVID-19 疫苗，如無視於免疫系統的個別差異而施打疫苗，細胞因子風暴產生的風險定存在。因此，調節免疫系統應先於疫苗施打；在免疫系統健全之下，即便感染也無大礙，打疫苗也較無風險。幹細胞和腸道益生菌被證實對 COVID-19 有助益，因其均潛藏著免疫調節的功能。

COVID-19 的大流行使得醫學的實踐立足於一個可以俯視新的不同時代的門檻 [1]，並導致了 COVID-19 細胞因子風暴綜合徵（COVID-19-CSS, cytokine storm syndrome）概念的進展。在大流行早期，預後較差的患者中可以觀察到高水平的發炎性細胞因子，例如白介素 6（interleukin-6, IL-6）。與其他細胞因子風暴綜合症，例如，吞噬性淋巴細胞組織細胞增多症（haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH）以過度和有害的免疫反應為特徵的對照，導致了適應不良的免疫反應，驅動了 COVID-19 相關的發病率和死亡率想法的產生。同時，增加了對測試和使用免疫抑制療法（例如細胞因子阻滯和 JAK 抑制）的支持 [2]。但是，懷疑高細胞血症是病理性的主張遭到了懷疑主義者的質疑，他們認為抑制針對微生物病原體的免疫反應與數十年的醫學教學背道而馳。對 COVID-19-CSS 的批評者認為，高清除率可能是病毒清除所必需的，並且觀察到與其他炎性疾病，例如急性呼吸窘迫綜合徵（acute respiratory distress syndrome, ARDS）和細菌性敗血症相比，COVID-19 的中值 IL-6 水平較低 [3]。

但是，已經出現了三個研究證據來支持 COVID-19-CSS 的存在。首先，幾項大型研究表明，IL-6 水平高於 80 pg / mL 是呼吸衰竭和死亡的最佳實驗室預測指標 [4]。炎症標誌物，例如 C 反應蛋白和 IL-6 是預後模型的重要組成部分，例如 ISARIC 4C 模型等 [5]。在常規使用 IL-6 阻斷的條件下，例如類風濕性關節炎和巨細胞動脈炎（giant cell arteritis），IL-6 水平通常僅適度升



高，低於 100 pg / mL。其次，一項針對 21 位患者的 2020 年屍檢研究表明，許多致命 COVID-19 病例與廣泛的多器官炎症相關，但僅零星地存在一些病毒。這一發現意味著存在有適應不良的免疫反應，導致持續的中性粒細胞活化和器官損傷。最後，一些 COVID-19 患者受益於免疫抑制。第一個證據顯示出降低死亡率的藥物是地塞米松 (dexamethasone)，儘管皮質類固醇的多效性和 RECOVERY 試驗中詳細的炎症標記數據不足限制了其證實 CSS 概念的程度 [3,7]。病況嚴重患者所用的安挺樂(tocilizumab) 和住院患者中所用的愛滅炎 (baricitinib) 均有顯示出效益，這提供了更充分的證據，表明某些 COVID-19 的患者受益於免疫抑制療法 [7]。

病毒感染會引起細胞因子風暴的看法，在諸如愛潑斯坦-巴爾病毒相關的 HLH (Epstein-Barr virus-associated HLH, EBV-HLH) 等罕見疾病中均已經被廣為接受。EBV-HLH 的醫療標準是基於依托泊苷的化療 (etoposide-based chemotherapy)。一個新的閾值概念是將細胞因子風暴的保護傘範圍從諸如 EBV-HLH 的罕見疾病擴展到某些大流行疾病患者。

在教育中，閾值概念不僅是一些核心概念，而且是會引發一種轉變的理解，而學習者如果沒有這種理解就無法精進 [8,9]。一般閾值概念通常是應用於既定的原則；但是，新的概念也可能徹底改變某一學門，例如，細菌學理論 (germ theory) 在 1800 年代末徹底革新了醫學，而導致了無菌技術的出現，放棄了無效的概念，例如瘴氣 (miasmas) (有毒的空氣) 的概念，最終產生了有效的抗微生物療法和疫苗 [10]。病理性免疫激活的概念及其治療必然結果，即免疫抑制，用來治療某一感染，無疑是麻煩和具有變革性的。CSS 不適用於所有 COVID-19 的患者；鑑別具有免疫錯誤射擊的患者和找出其最恰當的免疫調節療法，將需要進行進一步的臨床試驗。鑑於未來必然會出現新的大流行病，學習如何在我們目前有限的時空中，鑑別和調節適應不良的免疫反應，乃是一個非常重要的學習機會。

原文出處

Chen, LYC and Quach, TTT. COVID-19 cytokine storm syndrome: a threshold concept. The Lancet, COMMENT | VOLUME 2, ISSUE 2, E49-E50, FEBRUARY 01, 2021, DOI:[https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30223-8](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30223-8)



參考文獻

1. Awdish RLA. The liminal space. *N Engl J Med* 2020; **383**: e17.
2. England JT, Abdulla A, Biggs CM, et al. Weathering the COVID-19 storm: lessons from hematologic cytokine syndromes. *Blood Rev* 2020; published online May 15. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100707>.
3. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med* 2020; **8**: 1233–44.
4. Chen LYC, Hoiland RL, Stukas S, Wellington CL, Sekhon MS. Confronting the controversy: interleukin-6 and the COVID-19 cytokine storm syndrome. *Eur Respir J* 2020; **56**: 2003006.
5. Webb BJ, Peltan ID, Jensen P, et al. Clinical criteria for COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome: a cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020; **2**: e754–63.
6. Schurink B, Roos E, Radonic T, et al. Viral presence and immunopathology in patients with lethal COVID-19: a prospective autopsy cohort study. *Lancet Microbe* 2020; **1**: e290–99.
7. Gordon AC. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19—preliminary report. *medRxiv* 2021; published online Jan 7. <https://doi.org/10.1101/2021.01.07.21249390> (preprint).
8. Chen LYC, Poole G. Grappling with troublesome knowledge. *Med Educ* 2018; **52**: 584–86.
9. Meek SEM, Neve H, Wearn A. Threshold concepts and troublesome knowledge. In: Nestel D, Reedy G, McKenna L, Gough S, eds. *Clinical education for the health professions: theory and practice*. Singapore: Springer Singapore; 2020: 1–23.
10. Karamanou M, Panayiotakopoulos G, Tsoucalas G, Kousoulis AA, Androutsos G. From miasmas to germs: a historical approach to theories of infectious disease transmission. *Infez Med* 2012; **20**: 58–62.