



2021/5/18

呼籲衛福部超前部署防備病毒災難

王振祥 博士編撰

- 急性呼吸窘迫綜合症已經被證實是 COVID-19 感染相關發病率和死亡率的主要原因。
- COVID-19 細胞因子風暴綜合症也已經被證實，而這是導致因急性呼吸窘迫綜合症而死亡之因。
- MSC 具有強大而廣泛的免疫調節活性，可以調節免疫，防止免疫風暴的產生而致死。
- 有一些臨床試驗已經證明 MSC 及其外泌體，對 COVID-19 重症患者的治療有顯著的效果。
- 當一切公衛的防衛和疫苗的免疫力都被病毒快速變種突破時，此療法將是一種最後較可靠的對抗武器。
- 以恩慈條款將此武器提早納入醫療的彈藥庫中，將使台灣有備無患，較無後顧之憂，因此事宜乃攸關國家安全。
- 另外，有此超前具遠見的部署，將可安定民心，削減社會恐慌和動亂的可能，因其可能將 COVID-19 感染的後果減降至僅是一個較嚴重的感冒。
- 因此，本協會切盼各方社會賢達，協會，學會等，能團結力量，來推動此一提議，敦促衛福部能以恩慈條款來開放利用 MSC 及其外泌體於 COVID-19 重症患者，以挽救其生命。

感染 COVID-19 急症及死亡之主因

急性呼吸窘迫綜合徵（Acute respiratory distress syndrome, ARDS）是 COVID-19 感染相關發病率和死亡率的主要原因。最近的臨床證據表明，靶向肺組織的細胞因子和趨化因子水平升高，產生免疫風暴大肆破壞肺部，乃是其中主要的病因。



有三個研究的證據可以支持 COVID-19-CSS (COVID-19-cytokine storm syndrome) 的存在。第一，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 [1]。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 [2]。第二，一項針對 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，但是確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。第三，一些 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 [3,4]。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 [4]。

MSC 及其外泌體挽救 COVID-19 患者生命之潛力

MSC 具有強大而廣泛的免疫調節活性。在多項研究表明，MSC 具有令人印象深刻的抑制肺損傷，減少炎症，抑制免疫反應和幫助清除肺泡液的能力。另外，MSC 產生具有抗菌作用並減輕疼痛的分子。通過靜脈內途徑給藥後，細胞直接轉移到大部分被隔離的肺中，這對於治療肺部疾病非常有用。MSC 的體內安全性已在多項人類臨床試驗中得到證實，包括對急性呼吸窘迫綜合徵 (ARDS) 的研究。最近，在正在進行的 COVID-19 疾病和其他病毒性呼吸道疾病中應用 MSC 已證明降低了患者的死亡率，並在某些情況下改善了長期肺功能。本協會提議 MSC 作為治療 COVID-19 的一種治療選擇，以降低發病率和死亡率；使用它們可以減少對關鍵醫院資源的需求。持續一波波的 COVID-19 疫情給全球造成了巨大的醫療保健和社會經濟負擔，人類目前真的迫切地需要利用它們了。

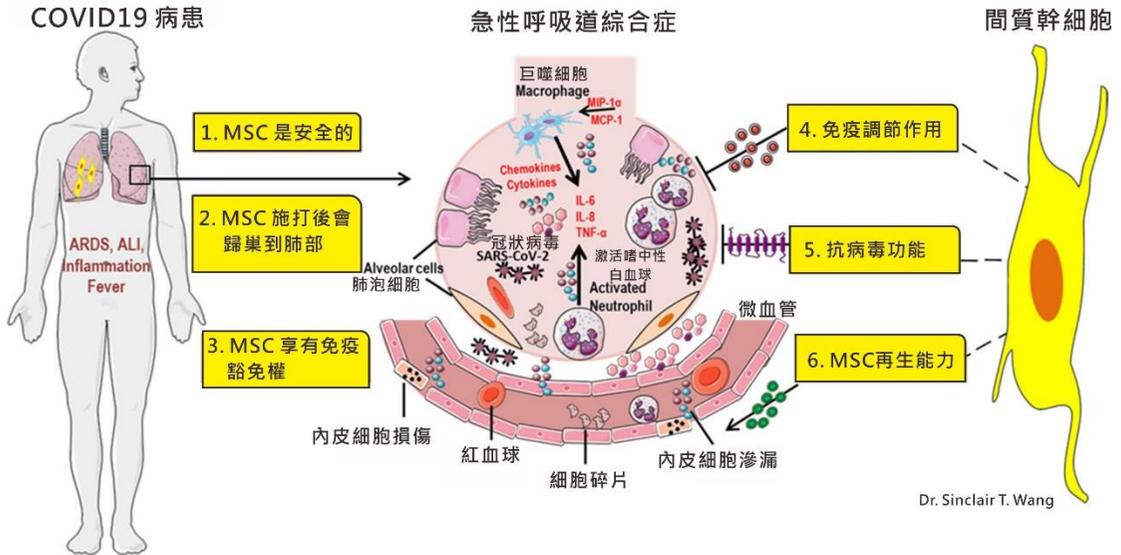
MSC 治療的運作機制

已知 MSC 通過幾種與急性肺損傷有關的機制起作用：MSC 會暫時滯留在肺中進行作用；MSC 具有免疫逃避性；MSC 具有免疫調節作用。

MSC 治療作用的特異機制：抗發炎；抗細菌感染；抗病毒感染；抑制肺纖維化；促進肺組織



再生；受損細胞的抗凋亡；肺泡液清除；產生細胞外泌體。



在重症患者的 COVID-19 受試者中進行 MSC 治療的原理。具有嚴重 COVID-19 的受試者可能會出現嚴重的炎症介導的併發症。在肺部巨噬細胞和嗜中性粒細胞等免疫細胞被激活，促炎性細胞因子 (IL-6, TNF-α) 被釋放，內皮細胞受到損傷。在這種情況下，MSC 具有潛在的優勢，因為它們具有 (I) 安全，(II) 肺部居住，(III) “享有免疫特權”，(IV) 免疫調節，(V) 抗菌和 (VI) 再生的優點。

MSC 治療的臨床試驗

Liang 及其同事報告了感染 COVID-19 的重症 65 歲女性的治療方法 (5)。2020 年 1 月 27 日，患者出現疲勞，發燒和咳嗽被送進醫院。最初接受抗病毒治療 (洛匹那韋/利托那韋)，吸入 IFN-γ，奧司他韋和靜脈注射莫西沙星，血必淨，甲基潑尼松龍和免疫球蛋白治療，以及用呼吸機維持呼吸。幾天後，她被診斷出患有急性呼吸衰竭的重症 COVID-19 型，並被轉移到 ICU 進行呼吸機支持。最終，停用糖皮質激素和抗病毒療法，並在 1 週後靜脈內施用 50×10^6 個 MSC。沒有發現明顯的不良反應。輸注第三劑後兩天，她以正常的生命體徵和實驗室值以



及陰性的咽拭子測試 COVID-19 抗原轉出 ICU。

Leng 及其同事報告了對 7 例 COVID-19 患者進行 MSC 靜脈給藥的類似改善，並注意到其功能預後得到改善並促進了恢復 (6)。在 MSC 輸注之前，所有患者均表現出高燒，呼吸急促，低氧飽和度和肺炎。當症狀惡化時，患者靜脈接受 1×10^6 MSC / kg 體重，幾乎所有症狀都在 MSC 輸注後 2-4 天內消退，沒有任何不良影響。胸部 CT 檢查顯示肺炎浸潤明顯消退。在 MSC 輸注後一到兩週，大多數患者的 COVID-19 核酸檢測結果均為陰性，而未觀察到任何不良反應。MSC 輸注後改善的潛在機制似乎是強大的抗炎活性的結果。此類過程包括外周淋巴細胞數量增加，C 反應蛋白減少以及分泌過度激活的細胞因子的免疫細胞（CXCR3 + CD4 + T 細胞，CXCR3 + CD8 + T 細胞和 CXCR3 + NK 細胞）減少，另外一組 CD14 + CD11c + CD11bmid 調節樹突狀細胞（DC）的數量有增加。注入 MSC 的患者表現出 TNF- α 水平降低，同時 IL-10 濃度升高，提示細胞因子環境改善。RNA 測序表明，注入的 MSC 對 ACE2 和 TMPRSS2 呈陰性，這意味著 MSC 不受 COVID-19 感染。

由於 MSC 和其外泌體具有內源性修復和減少與 COVID-19 發病率和死亡率有關的有害炎症反應的能力，因此可以在同情心的基礎上，也就是所謂恩慈條款的緊急人道特許上使用它們。

參考文獻

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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).



5. Liang, Bing et al. "Clinical remission of a critically ill COVID-19 patient treated by human umbilical cord mesenchymal stem cells: A case report." *Medicine* vol. 99,31 (2020): e21429. doi:10.1097/MD.00000000000021429
6. Leng, Zikuan et al. "Transplantation of ACE2⁻ Mesenchymal Stem Cells Improves the Outcome of Patients with COVID-19 Pneumonia." *Aging and disease* vol. 11,2 216-228. 9 Mar. 2020, doi:10.14336/AD.2020.0228

備註:

此篇文章只供協會成員內部參閱，請不要隨便轉發，因有關 **COVID-19** 的訊息一定要經由衛福部官方發布，本文作者沒有要傳播謠言，動搖社會的意圖。轉發者自負法律責任。