

## COVID-19 的免疫學

整個身體的

## 細胞因子

## 釋放綜合徵的發病機制

兇  
猛  
橫  
行| 吳宣鋒醫師  
高雄長庚紀念醫院內科部總醫師| 李禎祥醫師  
高雄長庚醫院內科部副部長  
高雄長庚醫院感染醫學科教授

## 引言

從2019年底新型冠狀病毒感染的第二例在中國武漢被診斷，經過六個月後的今天，演變為全球超過七百萬人感染，死亡率近百分之五的全球流行性疾病。台灣也無法置身事外，確診案例超過400例，其中更造成7人死亡<sup>[1]</sup>。相對於世界各國，台灣雖然遭受不太大的衝擊，但有賴醫界通力合作，損害控制在極小的範圍。面對這全球新興傳染性疾病侵襲，身為地球村的一分子，自不能了解此疾病的致病原因。我們整理關於致病機轉的論文與各位先進分享，也祈望全球疫情逐漸平息。

## 致病菌

冠狀病毒屬於冠狀病毒科，為一群有外套膜之單股正鏈RNA病毒，可將其細分為四個亞科：Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus和Deltacoronavirus。Alphacoronavirus和Betacoronavirus僅感染哺乳類，而Gammacoronavirus和Deltacoronavirus則感染鳥類為主。Alphacoronavirus 和 Betacoronavirus 通常造成呼吸道以及腸胃道症狀，其中屬於alpha 亞科的 HCoV-NL63 和 HCoV-229E 以及Beta 亞科的 HCoV-OC43 和 HKU1一般在免疫正常的人身上造成輕微呼吸道症狀；Beta亞科還包含在2002年被分離出的嚴重急性呼吸道症候群冠狀病毒 (SARS-CoV)，與2012年被發現的中東呼吸症候群冠狀病毒 (MERS-CoV) 則在人體具有高度傳染力以及致病力，且造成嚴重呼吸道疾患<sup>[2]</sup>。2019年底新發現的新型冠狀病毒，爾後經世界衛生組織正名為SARS-COV-2，在病毒學上即是屬於Betacoronavirus，不同於SARS-CoV及MERS-CoV為第七種會感染人類的冠狀病毒。基因分析顯示，SARS-COV-2與SARS-CoV有80%的基因是相同的，其中包含大部分的蛋白質的編碼基因，相較之下與MERS-CoV只有50%的基因是相同<sup>[3]</sup>。

## 致病機轉

新型冠狀病毒藉由外套膜上的Spike protein(S protein)和宿主的angiotensin converting enzyme 2 receptors (ACE2 receptor)結合，這點和過去SARS-CoV及MERS是類似的，SARS-CoV-2與ACE2的結合(Affinity)甚至是SARS-CoV的10到20倍，這也是SARS-CoV-2之所以比SARS-CoV更有致病力的其中一個原因。病毒和ACE2接受器結合後，會進入宿主細胞並開始進行複製，然後造成器官進一步損傷<sup>[4-6]</sup>。ACE2接受器在人體高度表現在肺泡以及小腸上皮，符合SARS-CoV-2在呼吸道與腸胃道的分泌物具有高度傳染力的特徵。同時ACE2接受器也表現在血管上皮和平滑肌細胞；在腎臟，ACE2接受器主要表現在近曲小管 (Proximal tubular cell)的刷狀緣 (Brush border)，在腎絲球的壁細胞 (Parietal cell)和足細胞 (Podocyte)則較少。其他包括心臟及口腔及鼻腔的黏膜，甚至血液中的單核球以及巨噬細胞，也有ACE2接受器的分佈。因為ACE2接受器廣泛的分佈在身體的器官與組織，不僅所以ACE2接受器在其傳染途徑扮演重要的角色，也可能和病毒造成的病生理變化相關<sup>[3, 6, 7]</sup>。

身體細胞上的Type2 transmembrane serine protease (TMPRSS2)則是扮演幫助SARS-CoV-2進入細胞的角色。病毒進入細胞之前，TMPRSS2會將套膜上的Spike protein分為S1/S2和S2'兩部分，使病毒能和宿主細胞的細胞膜融合，進而使病毒被宿主細胞吞嚥 (Endocytosis)以及內化 (Internalization)<sup>[8]</sup>。TMPRSS2這個蛋白酶也被視為藥物治療的潛在目標，其中卡莫司他 (Camostatmesylate)作為蛋白酶的抑制劑，單方卡莫司他 (NCT04321096)或者合併必賴克慶 (Hydroxychloroquine) (NCT04338906)用來治療SARS-CoV-2感染的試驗也正在進行中<sup>[3]</sup>。

SARS-CoV-2感染後會活化身體內的先天免疫系統 (Innate immune)以及後天性免疫 (Adaptive immune)，然後持續到病毒被清除。免疫系統雖然可以快速且協調地抵禦病毒的感染，但在抵禦病毒感染的過程中，免疫系統如果過度反應，釋放出過多的發炎物質，將會傷害到一般的組織，傷害的範圍更可能是全身性的，包含急性呼吸窘迫症候群 (Acute Respiratory Distress

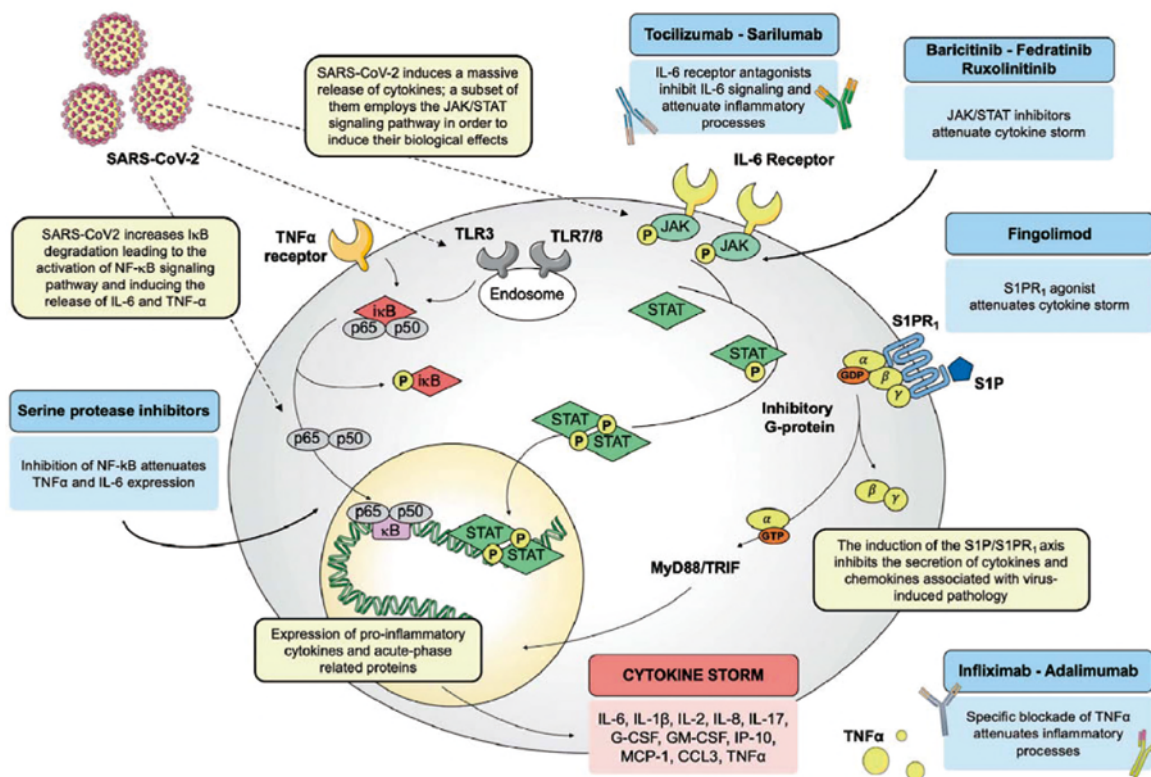
Syndrome, ARDS)。所謂的“細胞激素風暴 (Cytokine storm)”，貼切地形容原本快速且防禦病毒侵襲的免疫反應，反應過度且失控後反過來造成傷害的情況。過去SARS以及MERS感染人體時，有發現有類似的情形<sup>[9]</sup>。COVID-19病人身上，發現有血清中的介白素-6 (Interleukin-6, IL-6)上升，而且可能和發生ARDS有關，而IL-6相關的免疫產物C-反應蛋白 (C-reactive protein, CRP)也被應用在SARS-CoV-2感染中作為生物標記<sup>[7]</sup>。因此同樣屬於Beta-冠狀病毒的家族，SARS-CoV-2亦有類似細胞激素風暴的表現，並導致重症發生。

COVID-19病患上，已經發現淋巴球和嗜中性球減少可能直接與發生重症甚至死亡相關。進一步研究重症病人，屬於淋巴系統的CD4細胞、CD8細胞、B細胞和自然殺手細胞 (NK cell)呈現大幅減少的情形已被觀察到，而且連單核球、嗜酸性球以及嗜鹼性球的數量也跟著下降。反之，眾多發炎物質則呈現增加的趨勢，包含介白素-6、介白素-1 $\beta$ 、介白素-2、介白素-8、介白素-17、白血球生長激素 (G-CSF)、顆粒單核球群落刺激生長因子 (GM-CSF)、干擾素誘導蛋白-10 (IP-10)、單核細胞趨化蛋白 (MCP-1)、和腫瘤壞死因子 (TNF  $\alpha$ )。

除了細胞激素的濃度上升之外，嗜中性球-淋巴球比值 (Neutrophil-lymphocyte-ratio, NLR)的上升也被發現和疾病嚴重度有關，這些訊息都暗示發炎反應的過度活化在重症的致病機轉中扮演重要角色<sup>[3]</sup>。在一個452名病患的回溯性研究中，作者發現重症病患的T細胞顯著的下降，其中包含調節T細胞 (regular T cell)與記憶T細胞 (memory T cell)。由於輔助T細胞主要功能為調控免疫反應，因此調節T細胞的減少被認為和免疫反應過度相關<sup>[10]</sup>。而記憶T細胞的減少，則可能造成部分痊癒病患“復陽”的機會。但是淋巴球上的ACE2接受器並不多，也因此不排除SARS-CoV-2可能直接攻擊淋巴器官 (例如：骨髓，脾臟，胸腺)的可能性，但目前尚無研究可證實這點。

### Cytokine release syndrome是如何產生的？

SARS-CoV-2作為RNA病毒，藉由與ACE2接受器結合進入宿主細胞，免疫系統中的 Toll-like receptor 等模式辨認受體(Pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) 會辨識病毒RNA並與之結合，活化不同的免疫路徑，進而刺激細胞激素分泌以及CD4T細胞分化。這些路徑包括NF-κB/TNF α路徑，IL-6/JAK/STAT路徑以及sphingosine-1-phosphate receptor 1路徑(圖一)。



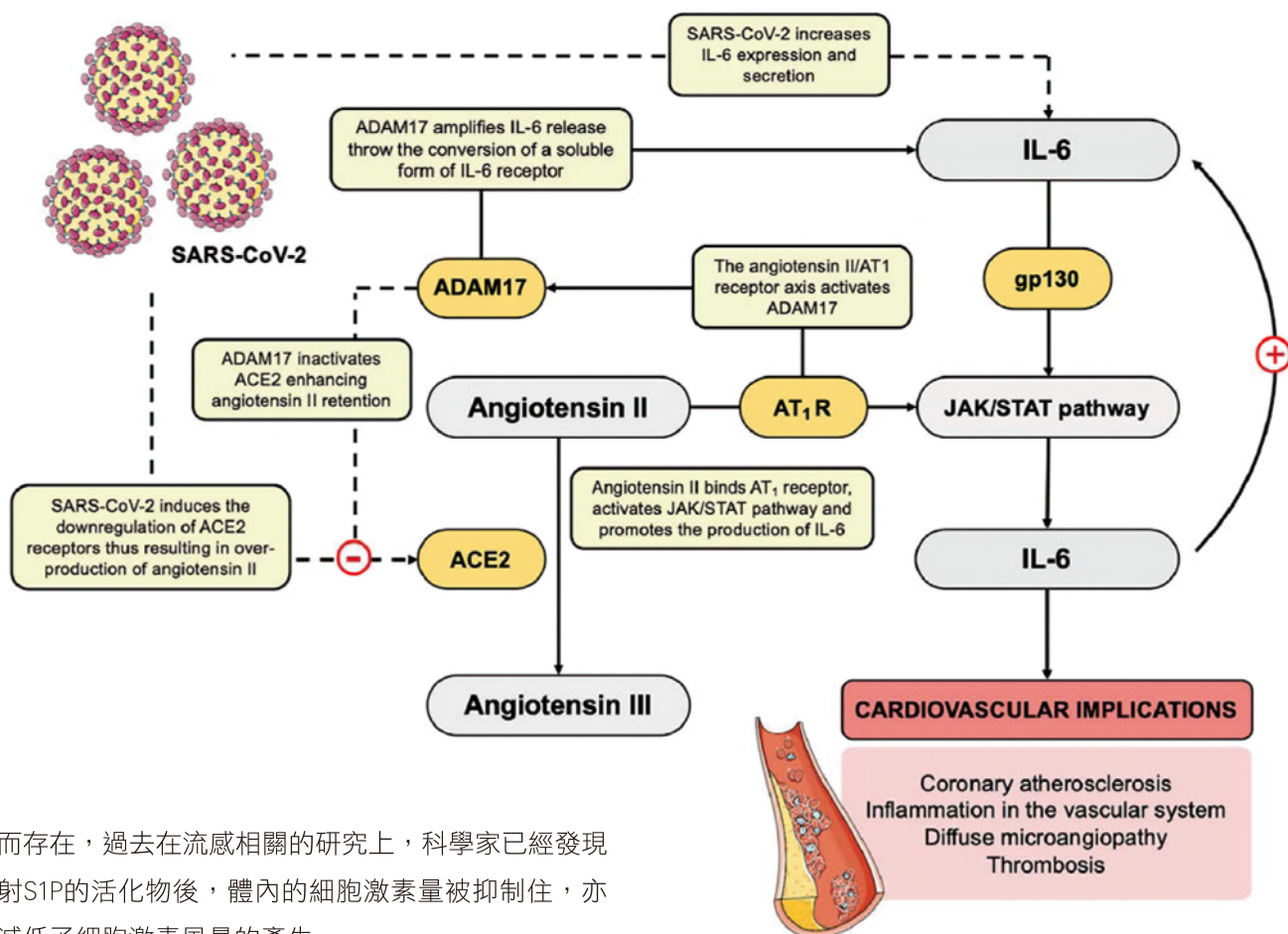
▲(圖一) SARS-CoV-2經由NF-κB, JAK-STAT和Sphingosine-1-phosphate receptor 1 (S1PR<sub>1</sub>)三種路徑，引發各種細胞激素分泌，導致細胞激素風暴發生。許多調解免疫路徑活化的藥物，目前也正在進行臨床試驗中。(圖片來源：<https://doi.org/10.1038/s41392-020-0191-1>)

NF-κB一般存在細胞質中並且由 inhibitory proteins (IκBs) 調控，IκBs如果被磷酸化然後被降解，就會使得NF-κB活化進一步刺激發炎物質相關的基因，並開始進行轉譯，最後的蛋白質產物就包含IL-6以及TNF α。事實上，SARS-CoV-2套膜上的S蛋白就和IκBs的降解有關。IL-6其中一個功能是活化JAK/STAT路徑，這個路徑主要是傳導來自細胞外的訊號，JAK蛋白接受例如IL-6的訊號後，將STAT蛋白磷酸化，然後磷酸化的STAT蛋白會進入細胞核，活化相關的基因表現，產生眾多細胞激素和生長因子甚至包含IL-6本身，進而引發細胞激素風暴。巨噬細胞、內皮細胞以及平滑肌細胞等不同組織也都會產生IL-6，然後促進動脈粥狀硬化發生。因此，有研究指出病人血中高濃度的IL-6和心血管

疾病的發生是有關的 [11]，這可能或許部分解釋了COVID-19病人之所以容易形成血栓。Angiotensin II也可以經由JAK/STAT這條路徑刺激IL-6產生(圖二)，有趣的是SARS-CoV-2降低了ACE2的表現，減少了Angiotensin II轉變成Angiotensin III的機會，使得Angiotensin II表現量比平常更多，造成發炎反應過度。Angiotensin II也被報告過可以活化NF-κB和ADAM17，ADAM17則可以回過頭抑制ACE2活性，使Angiotensin II濃度累積。可以發現JAK/STAT路徑中包含有正回饋的機制，也使得這個免疫反應有可能失控的機會。Sphingosine-1-phosphate receptor 1 (S1PR<sub>1</sub>) 路徑則影響淋巴球的運送、血管通透性以及細胞激素的製造。但是它是作為抑制與避免免疫過度反



▼ (圖二) SARS-CoV-2造成ACE2接受器的表現量降低，間接地使得IL-6正回饋加強。過多的IL-6促進細胞激素過多分泌，也造成血管內皮功能異常，讓血管硬化以及血栓容易形成。(圖片來源：<https://doi.org/10.1038/s41392-020-0191-1>)



應而存在，過去在流感相關的研究上，科學家已經發現注射S1P的活化物後，體內的細胞激素量被抑制住，亦會減低了細胞激素風暴的產生。

### 對器官造成的影響

SARS-COV-2感染最主要也最常造成呼吸道的症狀，原因即是病毒感染呼吸道上皮，並直接造成細胞損傷所造成。而在COVID-19的重症病患上，肺部的病理組織發現有瀰漫性肺泡損傷 (Diffused alveolar damage) 的情形。和過去SARS所造成的ARDS病理表現類似。過去的研究也已經知道 IL-6是造成ARDS的重要激素 [12]，同時SARS-COV-2所造成細胞激素風暴，其中重要的產物就是IL-6。過度的發炎造成，包含間質水腫，肺泡裡推積過多蛋白質以及纖維蛋白的滲出液，使氣體交換惡化。第二型肺泡細胞負責分泌介面活性速以及修補受傷的上皮，但是第二型肺細胞 (Type 2 pneumocyte) 上也有ACE2接受器，因此病毒進入後也直接造成細胞破壞，肺泡便在不斷的破壞與再生之間，最後造成第二型肺細胞以及間質增厚，使的氣體交換進一步惡化。

ACE2在心血管細胞上有足夠的量，導致病毒感染並直接造成破壞，同時ACE2本身所具有的抑制發炎反應的功能也被抑制 [6]。除了直接對細胞造成破壞之外，細胞激素所引發的過度發炎狀態會造成急性或慢性的心肌細胞受損 [13]。對心血管的影響也包含血管的內皮細胞被破壞，導致血栓容易生成，隨著疾病嚴重程度上升，大量血栓形成會消耗血液中的凝血因子，進而引發的瀰漫性的血管內凝血功能異常 (Disseminated intravascular coagulation, DIC)，這也解釋了D-dimer在COVID-19重症病患之所以會上升。血栓的形成是全身性的，包含動脈與靜脈，因此肺栓塞也是COVID-19病患呼吸衰竭的其中一個原因 [6]。腸胃道黏膜以及肝細胞也具有ACE2接受器，因此腸道黏膜的受損也直接導致腹瀉甚至血便的情形。肝細胞受損會導致肝臟酵素上升，血液中白蛋白下降，凝血功能異常 [6]。

原理類似，SARS-COV-2感染腎臟的近曲小管細胞和足細胞，導致病人出現蛋白尿以及血尿的症狀<sup>[6]</sup>。而SARS-COV-2感染引起的細胞激素風暴也造成內皮細胞失能以及血管通透性上升，血壓下降所導致的低血容狀態也會引發急性腎衰竭；甚至SARS-COV-2攻擊心臟後導致心肌梗塞或心衰竭也會回過頭來造成腎損傷<sup>[14]</sup>。

## 結論

SARS-COV-2感染造成疾病的路徑不是單一原因，至少包含了透過ACE2接受器感染細胞，並直接造成細胞損傷，我們也發現病毒攻擊免疫系統造成細胞激素風暴，進一步引發重症甚至死亡，免疫系統功能低下的結果除了增加病毒廓清的難度，也可能跟病毒復發(Relapse)有關。透過了解病毒的致病機轉，將有助於了解未來可能的治療方式，目前使用類固醇調控免疫的治療方式也獲得初步成果<sup>[15]</sup>，IL-6抑制劑(Tocilizumab)相關的研究的正在進行中，相信在不久的將來醫界可以更了解此一新興病毒，並給予COVID-19病人更完善的治療。



吳宣鋒醫師  
長庚大學醫學系畢業  
高雄長庚紀念醫院內科部總醫師  
高雄長庚紀念醫院呼吸胸腔科暨重症照顧研究員



李禎祥醫師  
中國醫學大學醫學系畢業  
長庚大學臨床醫學研究所碩士  
高雄長庚醫院內科部副部長  
高雄長庚醫院感染醫學科教授

## 參考文獻

- [1] <https://www.cdc.gov.tw/> Access date: 20200613
- [2] Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019;17(3):181-92.
- [3] Catanzaro M, Fagiani F, Racchi M, Corsini E, Govoni S, Lanni C. Immune response in COVID-19: addressing a pharmacological challenge by targeting pathways triggered by SARS-CoV-2. *Signal Transduct Target Ther* 2020;5(1):84.
- [4] Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature* 2020;581(7807):215-20.
- [5] Sia SF, Yan LM, Chin AWH, Fung K, Choy KT, Wong AYL, et al. Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. *Nature* 2020.
- [6] Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 2020;46(4):586-90.
- [7] Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020;368(6490):473-4.
- [8] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020;181(2):271-80 e8.
- [9] Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017;39(5):529-39.
- [10] Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020.
- [11] Qu D, Liu J, Lau CW, Huang Y. IL-6 in diabetes and cardiovascular complications. *Br J Pharmacol* 2014;171(15):3595-603.
- [12] Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2017;377(6):562-72.
- [13] Prabhu SD. Cytokine-induced modulation of cardiac function. *Circ Res* 2004;95(12):1140-53.
- [14] Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020.
- [15] [https://www.recoverytrial.net/files/recovery\\_dexamethasone\\_statement\\_160620\\_v2final.pdf](https://www.recoverytrial.net/files/recovery_dexamethasone_statement_160620_v2final.pdf) Access date:20200620