

新型冠状病毒肺炎诊治——阿司匹林和维生素C



周福祥*, 付云, 肖国辉

武汉大学中南医院放化疗科 (武汉 430071)

【摘要】病毒感染激活 cGAS-STING 信号通路, 诱导包括干扰素在内的一系列细胞因子表达增加的抗病毒反应。如果抗病毒效应未能有效抑制病毒复制并清除病毒, 靶细胞大量破坏叠加细胞因子级联反应, 大量白细胞聚集, 正常肺泡组织将被病毒和严重的炎症反应所破坏。初步尸检病理证实肺泡、支气管上皮细胞及间质结构破坏和炎症反应。在没有有效抗病毒药物情况下早期抗病毒免疫和抗氧化应激是阻止病情进展的主要措施。阿司匹林在阻断 cGAS-STING- 细胞因子分泌起重要作用。高剂量维生素 C 在肺部重症感染治疗中可减轻氧化应激和促进修复, 降低死亡率和缩短 ICU 住院时间。推荐临床早期干预。

【关键词】新型冠状病毒肺炎; cGAS-STING 通路; 氧化应激; 阿司匹林; 高剂量维生素 C

The recommendation of early clinical intervention of aspirin and high dose vitamin C for 2019 novel coronavirus pneumonia

Fu-Xiang ZHOU*, Yun FU, Guo-Hui XIAO

Department of Radiation and Medical Oncology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China.

*Corresponding author: Fu-Xiang ZHOU, E-mail: happyzhoufx@sina.com

【Abstract】 Viral infection activates the cGAS-STING signaling pathway and induces an antiviral response with increased expression of a series of cytokines including interferon. If the antiviral effect fails to effectively inhibit virus replication and eliminate the virus, normal alveolar tissue will be destroyed by the virus and serious inflammatory reaction. The primary autopsy confirmed the destruction of bronchoalveolar epithelial cells and interstitial tissues and server inflammatory injury. In the absence of effective antiviral drugs, it is important that the antiviral immunity and anti-oxidant stress are the main measures to prevent the progress of the disease. Aspirin plays an important role in blocking the pathway of cGAS-STING-cytokines. High dose vitamin C can alleviate the oxidative injury and promote tissue repair, therefor to reduce the mortality of 2019 novel coronavirus pneumonia and shorten the days staying in ICU. Early clinical intervention of aspirin and high dose vitamin C is recommended.

【Keywords】 Novel coronavirus pneumonia; cGAS-STING pathway; Oxidative stress; Aspirin; High dose vitamin C

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.2020.03.03

* 通信作者: 周福祥, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, E-mail: happyzhoufx@sina.com

截至2020年2月24日,新型冠状病毒感染导致有43 369例在院治疗,其中重症患者8 675人^[1]。国家卫生健康委员会公布的新新型冠状病毒肺炎(Coronavirus disease 2019, COVID-19)诊疗方案已推荐至第六版,可见COVID-19的诊疗方案也是在不断总结经验。笔者现就COVID-19的病理发病机制和治疗进行总结,报告如下。

1 病理发病机制

1.1 抗病毒信号通路与细胞因子

根据病毒致病性研究,DNA病毒感染激活cGAS-STING信号通路,诱导包括干扰素在内的一系列细胞因子表达增加,形成炎症小体,多环节阻断DNA病毒复制并诱导白细胞趋化参与清除局部受感染的细胞。但是这一抗病毒反应存在自限性,如果抗病毒效应未能有效抑制病毒复制并清除病毒,这一反应将持续存在。如果病毒感染更多的细胞,这一反应将被放大,靶细胞大量破坏叠加细胞因子级联反应,致使大量白细胞聚集,正常肺泡组织将被病毒和严重的炎症反应所破坏。

如何早期阻断cGAS-STING通路,避免细胞因子发生风暴炎症级联反应,从而减轻局部损伤。研究者认为关键环节是如何早期阻断cGAS-STING信号通路。这与研究者的相关类似研究采用放射线照射引起mtDNA片段释放,激活cGAS-STING通路,释放细胞因子产生放射损伤相似(资料已整理待发表)。

1.2 氧化应激与正常肺泡细胞损伤

病毒感染后,大量肺泡细胞被病毒和炎症反应所破坏,氧化应激爆发,耗竭抗氧化体系,形成了“飓风”效应,这时候需要大量抗氧化剂来减轻或隔离损伤反应,这也是最主要的阻断病毒感染损伤正常肺泡组织的重要环节。

1.3 NCP病理报告

2020年2月17日,王福生教授团队在《柳叶刀—呼吸医学》上发表了新型冠状病毒肺炎逝者病理报告^[2]。报告显示,患者双侧肺泡损伤伴细胞性纤维黏液样渗出物,右肺可见明显肺细胞脱落和透明膜形成,左肺组织

表现为肺水肿伴透明膜形成,提示患者有急性呼吸窘迫综合征。双肺可见间质单核炎性细胞浸润,以淋巴细胞为主。肺泡腔内可见多核合胞体细胞,胞核大,双亲性颗粒物质,核仁明显,呈病毒性细胞病变样改变。未发现明显的核内或胞浆内病毒包涵体。

根据报告结果提示逝者左右肺都有病毒感染,但不同的组织学表现提示病理改变是局部因素主导、局部病毒感染程度不同所致,全身性因素不是主要因素。研究者认为逝者病理报告结果印证了病毒感染并破坏肺泡上皮细胞是病理生理改变主要原因的判断。“细胞因子风暴”是局部性继发改变,特别是不支持所谓细胞免疫和体液免疫“自我损伤”是主导因素,局部炎症因子和炎症细胞聚集是机体抗病毒反应的结果。

2 NCP治疗

2.1 病因治疗

目前国内有多个机构正在进行临床研究,期待找到较好的病因治疗方案。

2.2 病理阻断

主要包括cGAS-STING通路活化的“细胞因子风暴”和“氧化应激飓风”效应。针对这两个环节的干预措施分别是阿司匹林和大剂量维生素C,越早越好。国内外研究表明非甾体抗炎药阿司匹林使cGAS乙酰化,阻断cGAS-STING通路活化^[3-6]。现有的氯喹在临床治疗提示有效也是其抗炎症反应的药理作用所致^[7]。

非甾体抗炎药阿司匹林,具有退热作用,还具有抗炎作用。美国第一例COVID-19病例在起病后每4h的650mg乙酰氨基酚联合每6h的600mg布洛芬非甾体抗炎药退烧同时抗炎症反应的治疗。在病程的第11d应用瑞德西韦,不到24h体温控制^[8],但是这很难用抗病毒治疗解释。王广发^[9]认为抗HIV药物“克立芝”可治疗COVID-19。目前尚无临床数据支持这两个药物可有效治疗COVID-19。

2.3 激素的使用

激素有强大的抗炎作用,但也有强大的免疫抑制作用。在没有有效的抗病毒治疗时应用激素,要慎之又慎。如果贸然使用,不

但不能减轻炎症反应,而且容易促进病毒复制,造成病情进展迅速,从而影响病毒清除,致使病程延长。

炎症因子风暴主要是病毒感染肺泡上皮广泛激活 cGAS-STING 通路、并导致“氧化应激飓风”所致,大剂量激素在抢救时效果不理想也反面支持这一推断。因此,激素的应用争议仍将持续。临床小剂量应用以减轻肺组织水肿,同时避免免疫抑制等副作用,其效果需要临床证据支持。

2.4 高剂量维生素C应用

国外研究纳入了 167 名收治入 ICU 的脓毒症合并出现急性呼吸衰竭的患者^[10],静脉注射维生素 C 组(50 mg/kg, 5.0% 葡萄糖水溶液, n=84)和安慰剂组(5.0% 葡萄糖水溶液, n=83),每 6 h 一次,持续 96 h。结果表明,28 d 全因死亡率降低 16.0% (安慰剂组 vs 维生素 C 组: 46.3% vs 29.8%; HR 0.55, $P=0.03$), 28 d 无 ICU 天数减少 3 d (7.7 d vs 10.7 d, $P=0.03$)。60 d 无住院日,维生素 C 组较安慰剂组多 7 d (22.6 d vs 15.5 d, $P=0.04$)。

研究者采用每天 12-24 g (500-1000 mg/kg, 持续推注 3-4 h, 每 12 h 一次)治疗放射性副反应有良好的效果,且安全有效(资料已整理待发表)。维生素 C 半衰期比较短,单次 10g 静脉注射约 0.5-1 h^[11],需要持续应用或多剂给药。维生素 C 在产生抗体(IgG)与补体的过程当中为必要之成分。本院在前期抗放射性肺损伤治疗经验(12 g 静脉推注 3-4 h, 每 12 h 一次)基础上,目前的高剂量维生素 C 治疗重症 COVID-19 的临床研究正在进行中。

研究者认为普通型 COVID-19 患者也建议应用维生素 C 以有效降低重症患者死亡率,避免进展成重症型 COVID-19。COVID-19 康复期建议口服常规剂量维生素 C 和阿司匹林肠溶片 2-4 周,可减轻肺部纤维化后遗症。

参考文献

- 1 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 疫情通报:截至 2 月 24 日 24 时新型冠状病毒肺炎疫情最新情况 [EB/OL]. (2020-02-25) [Access on 2020-03-10]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqtb/202002/67e6c59a84bd4f07b6ca4a4c5ff>

- 2 Xu Z, Shi L, Wang YJ, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome[J]. *Lancet Respir Med*, [published online ahead of print February 18, 2020]. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- 3 Wang C, Guan Y, Lv M, et al. Manganese increases the sensitivity of the cGAS-STING pathway for double-stranded DNA and is required for the host defense against DNA viruses[J]. *Immunity*, 2018, 48(4): 675-687. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.03.017.
- 4 Goto A, Okado K, Martins N, et al. The kinase IKK β regulates a STING- and NF- κ B-dependent antiviral response pathway in drosophila[J]. *Immunity*, 2018, 49(2): 225-234. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.07.013.
- 5 Wang YT, Ning XH, Gao PF, et al. Inflammasome activation triggers caspase-1-mediated cleavage of cGAS to regulate responses to DNA virus infection[J]. *Immunity*, 2017, 46(3): 393-404. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.02.011.
- 6 Dai J, Huang YJ, He X, et al. Acetylation blocks cGAS activity and inhibits self-DNA-induced autoimmunity[J]. *Cell*, 2019, 176(6): 1447-1460. DOI: 10.1016/j.cell.2019.01.016.
- 7 中华人民共和国国家卫生健康委员会, 国家中医药管理局. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)的通知 [EB/OL]. (2020-02-18) [Access on 2020-03-10]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/19/content_5480948.htm.
- 8 Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(10): 929-936. DOI: 10.1056/NEJMoa2001191.
- 9 长沙晚报. 北大一院王广发:一种抗艾滋病病毒的药对我很有效 [EB/OL]. (2020-01-24) [Access on 2020-02-06]. <https://new.qq.com/omn/20200124/20200124A04FVA00>.
- 10 Fowler AA, Truwit JD, Hite RD, et al. Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure: The CITRIS-ALI randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019, 322(13): 1261-1270. DOI: 10.1001/jama.2019.11825.
- 11 陈建斌, 饶邦复, 朱治本, 等. 静脉注射大剂量维生素 C 的药代动力学研究 [J]. *中国药理学杂志*, 1995, 20(3): 678-679. [Chen JB, Rao BF, Zhu ZB, et al. Study on pharmacokinetics of intravenous high-dose vitamin C[J]. *Chinese Pharmaceutical Journal*, 1995, 20(3): 678-679.]

收稿日期: 2020 年 2 月 26 日 修回日期: 2020 年 3 月 10 日

本文编辑: 翁 鸿 杨智华