

# 基于新冠肺炎病理生理机制的治疗策略

高钰琪<sup>△</sup>

(陆军军医大学高原军事医学系, 极端环境医学教育部重点实验室, 军队高原医学重点实验室, 重庆 400038)

**[摘 要]** 自新型冠状病毒肺炎发生以来, 疫情迅速蔓延, 截至2020年2月26日, 全国累计确诊78 497例, 累计死亡2 744例。该病可表现为轻型、普通型、重型和危重型, 其中80%以上病例为轻型和普通型, 重型和危重型的病例数较少, 但救治难度大, 病死率高。深入研究掌握新冠肺炎的发病机制, 有针对性地及时阻断或逆转其病理生理发展进程, 阻止病情恶化, 对提高治愈率、降低病死率具有重要意义。本文通过分析新冠肺炎的基本病理生理机制, 重点探讨预防和阻止普通型COVID-19向危重型发展转化的抗炎、抗氧化和抗缺氧等干预策略, 为临床治疗提供参考。

**[关键词]** 新型冠状病毒肺炎; 急性呼吸窘迫综合征; 细胞因子风暴; 氧化应激; 低氧血症

**[中图分类号]** R363; R512.99; R563.1

**[文献标志码]** A

## Therapeutic strategies for COVID-19 based on its pathophysiological mechanisms

GAO Yu-qi

(College of High Altitude Military Medicine, Key Laboratory of Extreme Environmental Medicine, Ministry of Education, Key Laboratory of High Altitude Medicine of PLA, Army Medical University, Chongqing 400038, China. E-mail: gaoy66@yahoo.com)

**[ABSTRACT]** An outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) began in Wuhan, China in early December 2019, which was dominated by pneumonia. The overall confirmed cases in mainland China had reached 78 497 as of 26 February 2020. Part of them became seriously ill similar to the medical conditions caused by severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus, and was associated with ICU admission and high mortality. Therefore, how to prevent the patients from becoming serious is a key point in the treatment and control of COVID-19. This review provides an overview of pathophysiology of cytokine storm which was associated with COVID-19 severity, and proposes that anti-inflammation, antioxidation and oxygen-therapy at the early stage are better therapeutic option to save COVID-19 patients.

**[KEY WORDS]** Coronavirus disease 2019; Acute respiratory distress syndrome; Cytokine storm; Oxidative stress; Hypoxemia

自新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)发生以来, 疫情迅速蔓延, 截至2020年2月26日, 全国累计确诊78 497例, 累计死亡2 744例。鉴于COVID-19对公众健康的危害极大, 各级政府、卫生防疫、医疗、科研部门高度重视, 围绕病原体鉴定、溯源、病例筛查、人群隔离、疾病诊断、疫苗和新药, 以及治疗方案等开展了大量研究。国家卫生健康委员会制定了《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》, 并已修订至第六版, 对指导临床诊治发挥了积极作用<sup>[1]</sup>。由于该病为新发传染病, 对其发病机制缺乏深入认识, 尚缺乏特异有效的药物和疫苗, 治疗措施

多为对症和支持治疗。

COVID-19的基本病理生理机制是病毒与机体细胞膜上的血管紧张素转换酶2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)结合后, 在进入细胞的同时, 引起局部和全身的炎症反应、氧化应激、组织、细胞缺氧等, 病程的发生发展和转归取决于损伤与抗损伤反应的斗争和力量对比, 轻者可无明显表现, 重者可发展为急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)、脓毒症休克、难以纠正的代谢性酸中毒和出血功能障碍及多器官功能衰竭等, 严重者导致死亡。该病可表现为轻型、普通型、

**[收稿日期]** 2020-02-29

**[修回日期]** 2020-03-01

<sup>△</sup>通讯作者 Tel: 023-68752331; E-mail: gaoy66@yahoo.com

重型和危重型,其中80%以上病例为轻型和普通型<sup>[2]</sup>,重型和危重型的病例数较少,但救治难度大,病死率高。深入研究掌握新冠肺炎的发病机制,有针对性地及时阻断或逆转其病理性发展进程,阻止病情恶化,对提高治愈率、降低病死率具有重要意义。本文通过分析新冠肺炎的基本病理生理机制,重点探讨预防和阻止普通型COVID-19向危重型发展转化的抗炎、抗氧化和抗缺氧等干预策略,为临床治疗提供参考。

## 1 COVID-19的病因学和发生发展规律

**1.1 病因学** 通过对COVID-19患者支气管肺泡灌洗液的深度宏基因组测序证实,其病原体为一种新型冠状病毒(2019 novel coronavirus, 2019nCoV)<sup>[3]</sup>。国际病毒分类委员会(International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV)基于病毒学分类原则、种系发生计算原理和已建立的病毒命名共识,发现引发肺炎的冠状病毒为新发现病毒,且与引发严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)的冠状病毒具有高度亲缘性,因此将该病毒命名为SARS冠状病毒2(SARS coronavirus 2, SARS-CoV-2)<sup>[4]</sup>。随后,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)将SARS-CoV-2引起的肺炎命名为COVID-19。研究证明,SARS-CoV-2通过其表面刺突的S蛋白与细胞膜表面的ACE2结合,侵染宿主细胞<sup>[5]</sup>,病毒在进入细胞后进行病毒复制、扩增、释放的同时启动机体的防御反应和疾病过程。ACE2在人体各个组织广泛表达,在肺泡上皮、小肠上皮和血管内皮细胞的表达尤为丰富,SARS-CoV-2感染人体后可引起以肺脏损伤为主的全身多器官损伤。

**1.2 COVID-19的基本临床特征和转归** COVID-19病例多为轻型和普通,多数患者预后良好,约20%的患者病情严重。重症患者多在发病一周后出现呼吸困难和/或低氧血症,严重者可快速进展为ARDS、多器官功能衰竭等,危及生命<sup>[1]</sup>。研究显示,在44 672例确诊的COVID-19病例中,轻/中度患者36 160例,占80.9%,重度病例6 168例,占13.8%,危重病例2 087例,占4.7%,死亡1023例,占危重病例的49%,占有所有病例的2.29%;合并有心血管疾病、糖尿病、慢性呼吸道疾病、高血压和癌症患者的病死率较无合并症者高得多<sup>[2]</sup>。对1 099例经基因检测确诊COVID-19病例临床特征的分析结果显示,最常见的症状为发热(87.9%)和咳嗽(67.7%),少有腹泻。入院时接受了CT检查的840例中有76.4%显示有肺炎表现,50%有磨玻璃样改变,46%可见双侧片状阴影。82.1%有淋巴细胞减少,36.2%血小

板减少,5%入住ICU,15例(1.36%)死亡。严重肺炎是进入ICU、机械通气或死亡的独立危险因素。疾病的严重程度(血氧饱和度、呼吸频率、白细胞/淋巴细胞及胸部CT改变)预示不良的临床转归<sup>[6]</sup>。

虽然SARS-CoV-2刺突表面糖蛋白的氨基酸发生了一些改变,但总体上与SARS-CoV相似,都属于SARS相关冠状病毒,均以ACE2为结合受体,推测COVID-19可能与SRAS具有相同的或相似的病理变化<sup>[7]</sup>。对SARS患者的研究显示,病毒复制主要发生于起病后1~2周内,病毒载量在发病后10 d开始持续下降,但肺部情况的恶化却也出现在这段时间,约20%患者发展为ARDS。发病后3周左右,所有患者IgG抗体阳性,咽拭子、肛拭子、血清等多种标本病毒检测均为阴性。即使是死亡病例,在病程后期肺内也没有明显病毒复制<sup>[8]</sup>。对一例发病后2周死亡的COVID-19病理检查结果也显示,肺组织内未见病毒包涵体,提示此时已没有明显的病毒复制<sup>[9]</sup>。

上述研究结果提示,SARS-CoV-2感染是COVID-19的始动因素,病情的严重程度与感染的病毒量和自身的免疫功能有关。大多数患者在辅助治疗下可通过自身免疫功能清除病毒、修复炎性损伤而痊愈,少数患者病情严重,甚至死亡。

## 2 COVID-19的基本病理生理机制

COVID-19是由SARS-CoV-2引起的以肺为主要靶器官的全身多器官损伤性疾病,其病理生理机制与SARS、中东呼吸综合征(Middle East respiratory syndrome, MERS)等疾病相似,都涉及炎症、发热、缺氧、水、电解质、酸碱平衡紊乱、休克等多个基本病理过程。免疫细胞过度活化、细胞因子风暴、过度氧化应激可能是COVID-19、SARS和MERS等疾病引起ARDS、脓毒症休克及多器官功能衰竭并导致死亡的共同病理生理基础。

**2.1 过度炎症反应与细胞因子风暴(cytokine storm)** 各种类型的病毒性肺炎严重时都引起严重肺损伤和ARDS。ARDS的主要病理特征是炎症导致的肺微血管通透性增高,肺泡腔渗出富含蛋白质的液体,进而导致肺水肿及透明膜形成。ARDS的本质是多种炎症细胞(巨噬细胞、中性粒细胞、血管内皮细胞、血小板)及其释放的炎症介质和细胞因子间接介导的肺脏炎症反应<sup>[10]</sup>。

ACE2是SARS-CoV-2的结合受体,SARS-CoV-2基因组第501位点碱基向T的特异突变增强了其与人体ACE2的结合能力<sup>[5]</sup>。ACE2在人体各个组织广泛表达,最丰富的是在肺泡上皮、小肠上皮和血管内皮细胞。但此次COVID-19患者多以肺部表现为主,

少有腹泻,提示肺脏是SARS-CoV-2的主要靶器官<sup>[6]</sup>。病毒进入细胞后可诱导释放MCP-1、GM-CSF、M-CSF等细胞因子,与巨噬细胞表面的相应受体结合使之活化。活化的巨噬细胞一方面可募集大量单核吞噬细胞,一方面启动特异性免疫反应,同时产生释放大量IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6、MCP-1等炎症因子,引起组织损伤。MCP-1还可促进血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)的合成,进一步加重炎症反应<sup>[11]</sup>。Huang等<sup>[12]</sup>检测了41例COVID-19病人(ICU病人13例,非ICU病人28例)血浆中27种炎症免疫反应细胞因子的表达,结果显示,病人血浆中IL1B、IL1RA、IL7、IL8、IL9、IL10、basic FGF、GCSF、GMCSF、IFN $\gamma$ 、IP10、MCP1、MIP1A、MIP1B、PDGF、TNF $\alpha$ 和VEGF浓度均显著高于正常成人,而ICU病人血浆中IL2、IL7、IL10、GCSF、IP10、MCP1、MIP1A和TNF $\alpha$ 浓度显著高于非ICU病人,提示炎症风暴与病人的严重程度密切相关。Xu等<sup>[9]</sup>报道了一例COVID-19死亡患者肺组织病理学检查结果,双肺显示有弥散性肺泡损伤、透明膜形成、肺间质中以淋巴细胞为主的单核细胞炎性浸润等病理学改变,与病理学特征与SARS和MERS高度相似。外周血流式细胞检测结果显示,CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T细胞显著减少,但T细胞过度活化,CD4<sup>+</sup>T细胞中高度促炎的CCR4<sup>+</sup>CCR6<sup>+</sup>Th17增多,CD8<sup>+</sup>T富含细胞毒性颗粒。

以往研究表明,病毒感染可通过激活转录因子NF- $\kappa$ B、AP1及ATF2等引发细胞因子大量分泌<sup>[13]</sup>。有关SARS-CoV-2感染后引发炎症风暴的具体机制尚不清楚,推测SARS-CoV-2感染后激活免疫细胞,释放TNF $\alpha$ 、IL-1、干扰素、趋化因子等,介导大量免疫细胞向肺组织聚集浸润,同时激活细胞内信号转导通路,启动瀑布式炎症级联反应,释放大量细胞因子,并不断激活更多的炎症细胞,形成恶性循环,最终导致细胞因子风暴。此外,SARS-CoV-2的敏感细胞受体ACE2本身也在炎症反应发生中发挥重要作用。ACE2的功能是将Ang I降解为Ang (1-9),将Ang II降解为Ang (1-7)。Ang II是促炎分子,可直接结合于NF- $\kappa$ B促进炎症细胞因子的转录表达。而Ang 1-7可与其特异的Mas受体结合调控PI3/AKT和ERK信号通路发挥抗炎效应<sup>[14]</sup>。在ACE/Ang II诱导的肺损伤模型中,随着NF- $\kappa$ B的活化,ICAM-1表达增多,导致血管通透性增加,肺水肿程度加重<sup>[15]</sup>。冠状病毒与ACE2结合导致ACE2可用数量减少,Ang II转换为Ang (1-7)的过程受抑,而Ang I经ACE生成的Ang II不断增加,导致Ang II的堆积,从而加重炎症反应<sup>[16]</sup>。

**2.2 氧化应激(过氧化损伤)** 活性氧(reactive oxygen species, ROS)是介导氧化应激的主要成分,ROS主要有超氧阴离子( $\cdot\text{O}_2^-$ )、过氧化氢( $\text{H}_2\text{O}_2$ )、羟自由基( $\cdot\text{OH}$ )及一氧化氮等。生理条件下体内ROS在氧化和抗氧化系统的调控下处于低水平动态平衡状态。在病毒感染等病理因素作用下,ROS产生过多或清除不足,过量的ROS可引起脂质氧化、蛋白质损伤和DNA断裂等,导致和加重组织损伤。炎症细胞和炎症介质是启动早期炎症反应与维持炎症反应的主要因素,在ARDS的发生发展中起关键作用。炎症细胞除了释放炎性细胞因子外,大量中性粒细胞在肺内聚集、激活还可通过“呼吸爆发”释放氧自由基,导致组织、细胞损伤<sup>[10]</sup>。新近研究表明,病毒感染导致的免疫细胞过度激活和持续炎症表型的维持有赖于免疫细胞通过代谢转换调控细胞因子和ROS的产生<sup>[17]</sup>。ROS的产生主要有两个方面,一是NADPH氧化酶(NADPH oxidase, NOX)以NADPH为电子供体介导ROS的生成,二是氧化磷酸化受到抑制,由线粒体复合物I和III的电子泄漏促进线粒体ROS (mitochondrial ROS, mtROS)形成<sup>[18]</sup>。病毒复制需要细胞提供大量的能量,这高度依赖于宿主细胞的能量代谢<sup>[19]</sup>。病毒感染后,宿主细胞糖酵解途径显著增强,为病毒的存活和复制提供能量的同时,也介导大量ROS的产生。有证据表明,来自NOX2的ROS在甲型流感病毒(influenza A virus, IAV)引起的小鼠肺损伤和炎症中起关键作用,抑制NOX2氧化酶活性或敲除NOX2可显著改善IAV引起的肺部炎症损伤,包括减少IAV感染小鼠支气管肺泡灌洗液中炎症细胞数量,同时显著降低肺组织中的病毒滴度及超氧化物含量<sup>[20]</sup>,提示ROS可能促进病毒存活、复制和肺组织的炎症反应。另有研究显示,IAV感染可直接引起肺泡上皮细胞ROS生成增加、谷胱甘肽生成减少以及超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性降低,引起细胞严重的氧化应激反应,同时激活炎症反应相关信号通路激活、促进炎症细胞因子生成,进一步加重急性肺损伤<sup>[21]</sup>。

**2.3 低氧血症** 缺氧可损伤多种器官、组织、细胞的代谢和功能。COVID-19患者发生低氧血症的主要机制,一是炎症损伤肺泡上皮细胞和肺毛细血管内皮细胞,肺泡-毛细血管膜通透性增加,引起肺间质和肺泡水肿,影响氧的弥散;二是肺表面活性物质减少,肺泡表面张力增高,导致肺泡萎陷,有效参加气体交换的肺泡数量减少,通气/血流比例失调。患者的缺氧程度随病情加重而加重,进展至ARDS时则导致顽固性低氧血症和呼吸衰竭。严重低氧血症



既是 ARDS 的病理特征,也是反过来导致和加重全身各脏器功能损伤的重要原因。

缺氧和免疫及炎症反应之间的关系日益受到关注<sup>[22]</sup>。我们以往的研究显示,缺氧可通过上调肺血管内皮 ICAM-1、VACM-1、E-selectin 等粘附分子表达,促进白细胞与肺血管内皮粘附,引起肺组织炎症细胞浸润,激活肺泡巨噬细胞分泌大量炎症因子,以及增强低剂量 LPS 引起的 TLR4 信号通路,放大炎症反应等多种途径,在高原肺水肿发生中发挥重要作用<sup>[23-24]</sup>。此外,大量研究显示,缺氧可引起多种组织、细胞的氧化应激损伤。上述结果提示,缺氧不仅可直接引起广泛的组织、细胞损伤,还可引起或加重炎症反应、氧化应激等损伤性病理生理过程,可能是 COVID-19 发生发展的重要机制。

### 3 普通型 COVID-19 的治疗策略

普通型 COVID-19 有发热、呼吸道等症状,影像学可见肺炎表现<sup>[1]</sup>,部分病例可发展为重型或危重型。对普通型病例,在依照诊疗方案加强支持治疗,保证充分热量,维持水、电解质、酸碱平衡、抗病毒治疗的同时,应重点加强病情监测,适时采用抗炎、抗氧化和抗缺氧治疗,以预防和阻止其向危重型的转化。

**3.1 抗炎治疗** 大量研究表明,免疫细胞的过度活化和促炎性细胞因子大量释放,引起细胞因子风暴是导致 ARDS、脓毒症休克、多器官衰竭和死亡的主要机制。抑制过多的免疫细胞活化和细胞因子产生,阻断细胞因子风暴是救治危重症患者的重要措施。对于危重型患者,在给予生命支持的同时,可使用糖皮质激素抑制过度的炎症反应,并积极采用血浆置换、吸附、灌流、血液/血浆滤过等体外血液净化技术,以清除血液中的炎性因子和细胞毒性物质<sup>[1]</sup>。

有关应用糖皮质激素治疗病毒性肺炎尚有争议<sup>[25]</sup>,争论的焦点之一是应用时机和剂量。及时适量应用糖皮质激素从源头上适度抑制免疫细胞过度活化和细胞因子持续大量产生有利于预防和阻止病情恶化<sup>[7-9]</sup>。对于普通型患者,应加强对呼吸、心率、血氧饱和度、血液生化指标(肝酶、心肌酶、肾功能等)及胸部影像学改变的监测,积极开展细胞因子检测。对发病超过 7~10 d,生理、生化指标或胸部影像学提示病情加重,或有炎症因子升高者,可短期内(3~5 d)给予小剂量糖皮质激素,建议使用剂量为相当于地塞米松  $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

**3.2 抗氧化治疗** ROS 在炎症细胞过度激活和组织、细胞损伤中具有重要作用,抗氧化治疗对于呼吸系统感染性疾病的治疗是有益的<sup>[26]</sup>。NOX2 抑制剂

罗布麻宁(apocynin)可显著抑制流感诱导的细胞因子和活性氧的产生<sup>[20]</sup>。维生素 E (vitamin E, Vit E) 具有清除自由基,抑制炎症细胞在肺部聚焦等作用。维生素 C (vitamin C, Vit C) 是有效的抗氧化剂。*N*-乙酰半胱氨酸(*N*-acetyl cysteine, NAC)具有抗氧化、抗炎、降低气道病原菌致病力及免疫调节等多方面的作用,临床研究显示其对肺损伤有保护作用<sup>[27]</sup>。中药提取物姜黄素(curcumin)<sup>[21]</sup>和大黄酸(rhein)<sup>[28]</sup>均可通过抑制病毒介导的氧化应激及炎症反应来抑制 IAV 的吸附和复制。柠檬酸代谢产物依他卡酸(itaconate)可通过激活核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2-related factor 2, NRF2)发挥抗炎和抗氧化作用<sup>[29]</sup>。组蛋白脱乙酰酶抑制剂可抑制呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)介导的炎症反应和氧化应激,从而抑制 RSV 在肺泡上皮细胞中的复制<sup>[30]</sup>。上述研究提示,合理使用 Vit C、Vit E、NAC 等抗氧化制剂可抑制或减轻过度氧化应激损伤,有助于 COVID-19 的治疗。

**3.3 抗缺氧治疗** 对于重型、危重型患者,应依据病情采取吸氧、高流量鼻导管氧疗、无创机械通气、有创机械通气及体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)治疗。

对于普通型患者,可给予低流量(2~3 L/min)吸氧。每隔 20~30 min 缓慢深呼吸 5~10 次,一方面可增加肺泡通气量,利于气体交换;另一方面可使更多的新鲜空气(氧气)进入肺内,置换呼吸道解剖无效腔(死腔)中的残留气体,提高肺泡气氧分压;同时用力吸气可进一步增大胸腔腔内负压,有助于防止肺泡萎陷、不张。

密切监测血氧饱和度、动脉血气分析和氧合指数。由于血红蛋白氧解离曲线呈“S”型,动脉血氧分压轻度降低处于“S”型上端平缓段时,血氧饱和度仍可维持在较高水平。由于普通型 COVID-19 患者可能存在肺间质水肿等病理改变,静息时(尤其是吸氧的情况下)血氧饱和度一旦发生明显降低,往往提示病情加重,应进行动脉血气分析,判断氧合情况,并予以及时处理。

### [参 考 文 献]

- [1] 国家卫生健康委办公厅,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(试行第六版)的通知[EB/OL]. (2020-02-19) [2020-02-29]. <http://www.nhc.gov.cn/zqyqj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>.
- [2] 中国疾病预防控制中心新型冠状病毒肺炎应急响应机制流行病学组. 新型冠状病毒肺炎流行病学特征分析

- [J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(2):145-151.
- [3] Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China [J/OL]. Nature, 2020 (2020-02-03) [2020-02-29]. <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2008-3>. DOI: 10.1038/s41586-020-2008-3.
  - [4] Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. Severe acute respiratory syndromerelated coronavirus: the species and its viruses - a statement of the Coronavirus Study Group [EB/OL]. (2020-02-11) [2020-02-29]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1>.
  - [5] Wan Y, Shang J, Graham R, et al. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS [J/OL]. J Virol, 2020 (2020-01-29) [2020-02-29]. <https://jvi.asm.org/content/early/2020/01/23/JVI.00127-20.long>. DOI: 10.1128/JVI.00127-20.
  - [6] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China [EB/OL]. (2020-02-09) [2020-02-29]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.06.20020974v1>.
  - [7] 丁彦青, 卞修武. 从SARS尸体解剖发现, 浅析冠状病毒性疾病-19(COVID-19)[J]. 中华病理学杂志, 2020, 49(00):E003-E003.
  - [8] 留永健, 杨燕丽, 徐燕. 应对新冠肺炎, 我们能从SARS中得到哪些借鉴[J/OL]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43 (2020-02-22) [2020-02-29]. <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1182620.htm>. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20200218-00119.
  - [9] Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J/OL]. Lancet, 2020 (2020-02-18) [2020-02-29]. [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30076-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30076-X/fulltext). DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
  - [10] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学[M]. 9版. 北京:人民卫生出版社, 2018:41-61.
  - [11] Company C, Piqueras L, Naim Abu Nabah Y, et al. Contributions of ACE and mast cell chymase to endogenous angiotensin II generation and leucocyte recruitment *in vivo* [J]. Cardiovasc Res, 2011, 92(1):48-56.
  - [12] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. Lancet, 2020, 395(10223):497-506.
  - [13] Mogensen TH, Paludan SR. Molecular pathways in virus-induced cytokine production[J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2001, 65(1):131-150.
  - [14] Passos-Silva DG, Verano-Braga T, Santos RA. Angiotensin-(1-7): beyond the cardio-renal actions[J]. Clin Sci (Lond), 2013, 124(7):443-456.
  - [15] Celec P. Nuclear factor kappa B--molecular biomedicine: the next generation[J]. Biomed Pharmacother, 2004, 58 (6-7):365-371.
  - [16] Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. Lessons from SARS: control of acute lung failure by the SARS receptor ACE2[J]. J Mol Med (Berl), 2006, 84(10):814-820.
  - [17] Erlich J, To E, Liong S, et al. Targeting evolutionary conserved oxidative stress and immunometabolic pathways for the treatment of respiratory infectious diseases[J/OL]. Antioxid Redox Signal, 2020 (2020-02-1) [2020-02-29]. <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/ars.2020.8028>.
  - [18] Adam-Vizi V, Chinopoulos C. Bioenergetics and the formation of mitochondrial reactive oxygen species [J]. Trends Pharmacol Sci, 2006, 27(12):639-645.
  - [19] Smallwood HS, Duan Susu, Morfouace M, et al. Targeting metabolic reprogramming by influenza infection for therapeutic intervention [J]. Cell Rep, 2017, 19(8):1640-1653.
  - [20] Vlahos R, Stambas J, Bozinovski S, et al. Inhibition of Nox2 oxidase activity ameliorates influenza A virus-induced lung inflammation[J]. PLoS Pathog, 2011, 7(2):e1001271.
  - [21] Dai J, Gu L, Su Y, et al. Inhibition of curcumin on influenza A virus infection and influenzal pneumonia via oxidative stress, TLR2/4, p38/JNK MAPK and NF- $\kappa$ B pathways[J]. Int Immunopharmacol, 2018, 54:177-187.
  - [22] Eltzschig HK, Carmeliet P. Hypoxia and inflammation [J]. N Engl J Med, 2011, 364(7):656-665.
  - [23] 高钰琪, 黄斌. 炎症反应与高原病[J]. 第三军医大学学报, 2016, 38(3):215-219.
  - [24] Wu G, Xu G, Chen DW, et al. Hypoxia exacerbates inflammatory acute lung injury via the Toll-like receptor 4 signaling pathway[J]. Front Immunol, 2018, 9:1667.
  - [25] Jin YH, Cai L, Cheng ZS, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version) [J]. Mil Med Res, 2020, 7(1):4.
  - [26] Selemidis S. Targeting reactive oxygen species for respiratory infection: fact or fancy? [J]. Respirology. 2019, 24 (1):15-16.
  - [27] Paterson RL, Galley HF, Webster NR. The effect of *N*-acetylcysteine on nuclear factor-kappa B activation, interleukin-6, interleukin-8, and intercellular adhesion molecule-1 expression in patients with sepsis [J]. Crit Care Med, 2003, 31(11):2574-2578.
  - [28] Wang QW, Su Y, Sheng JT, et al. Anti-influenza A virus activity of rhein through regulating oxidative stress, TLR4, Akt, MAPK, and NF- $\kappa$ B signal pathways [J]. PLoS One, 2018, 13(1):e0191793.
  - [29] Mills EL, Ryan DG, Prag HA, et al. Itaconate is an anti-inflammatory metabolite that activates Nrf2 via alkylation of KEAP1[J]. Nature. 2018, 556(7699):113-117.
  - [30] Feng Q, Su Z, Song S, et al. Histone deacetylase inhibitors suppress RSV infection and alleviate virus-induced airway inflammation[J]. Int J Mol Med, 2016, 38(3):812-822.

(责任编辑: 罗 森)