



## 细胞因子风暴

Cytokine Storm (<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra2026131?query=nejmyxqy>)

David C. Fajgenbaum ...

传染病 (/index.php?c=article&m=article\_class&id=9) 呼吸系统疾病 (/index.php?c=article&m=article\_class&id=7)  
其他 (/index.php?c=article&m=article\_class&id=1) • 2020.12.03

### 相关阅读

- 重症COVID-19 (/article/YXQYcp2009575)
- tisagenlecleucel治疗儿童和年轻成人B细胞淋巴细胞白血病 (/article/YXQYoa1709866)

严重急性呼吸综合征2型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 大流行提醒我们, 有效的宿主免疫应答发挥关键作用, 而免疫失调会产生破坏性影响。今年距离首次描述嵌合抗原受体 (CAR) T细胞疗后的细胞因子风暴已有10年<sup>1</sup> (<http://#1>), 距离文献中首次使用细胞因子风暴一词描述异基因造血干细胞移植后的急性移植物抗宿主病这一移植综合征已有27年<sup>2</sup> (<http://#2>)。最初创建“细胞因子释放综合征”一词是为了描述输入muromonab-CD3 (OKT3) 之后的类似综合征<sup>3</sup> (<http://#3>)。细胞因子风暴和细胞因子释放综合征是危及生命的全身性炎症综合征, 涉及循环系统内细胞因子水平升高和免疫细胞过度活化, 其触发原因可以是各种治疗、病原体、癌症、自身免疫病和单基因病。

从历史角度来看, 细胞因子风暴以前被认为是一种发生于全身性感染 (如脓毒症) 和免疫治疗 (如Coley毒素) 之后的流感样综合征<sup>4</sup> (<http://#4>)。鼠疫耶尔森菌感染 (即鼠疫) 以前曾引起流行 (如黑死病), 并触发肺泡巨噬细胞产生过量细胞因子, 造成细胞因子风暴<sup>5</sup> (<http://#5>)。过度免疫应答被怀疑是1918—1919年流感大流行的患者死因之一。事实上, 与引起甲型流感的常用参考毒株相比, 从1918年大流行分离出的一种重构H1N1病毒在小鼠中引发了明显的肺部炎症<sup>6</sup> (<http://#6>)。认识到引起器官功能障碍的可能是对病原体的免疫应答, 而非病原体本身, 以及认识到类似的细胞因子风暴综合征可在无明显感染的情况下发生之后, 我们开始研究免疫调节剂和细胞因子导向疗法。用于消除细胞因子风暴的最早靶向疗法之一是抗白介素-6受体单克隆抗体托

三 单抗，它于20世纪90年代开发出来，用于治疗特发性多中心型卡斯尔曼病。还有多种其他疾病被认为是细胞因子风暴的原因，并被作为免疫导向疗法的靶点，如脓毒症、原发性和继发性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症（HLH）、自身炎症性疾病和2019冠状病毒病（COVID-19）。

细胞因子风暴或细胞因子释放综合征目前尚无获得广泛认可的定义，关于这些疾病与适当炎症反应之间的区别，目前也有分歧。美国国立癌症研究所基于《不良事件通用术语标准》

(*Common Terminology Criteria for Adverse Events CTCAE*) 做出的定义过于宽泛，因为炎症综合征的标准也可以适用于其他生理状态，而美国移植和细胞疗法学会 (American Society for Transplantation and Cellular Therapy) 定义所基于的标准则过度关注细胞因子风暴的医源性原因 (<http://#7>)。虽然细胞因子风暴在无病原体而细胞因子水平升高的疾病中容易识别，但重度感染后正常应答和失调应答的界限却是模糊的，特别是考虑到某些细胞因子可能既有助于控制感染，同时也对宿主有害。这些炎症介质的相互依赖使得正常应答和失调应答之间的区别进一步复杂化。

对于临床医师而言，识别细胞因子风暴非常重要，因为它具有预后和治疗意义。在这篇综述中，我们为细胞因子风暴提出了统一定义；讨论了该综合征的病理生理学特征、临床表现和治疗；并且概述了以下几方面病因：医源性、病原体诱发、肿瘤诱发和单基因病。我们的目标是向临床医师提供概念框架，统一定义，以及管理细胞因子风暴所必需的分期、评估和治疗工具。

## 临床特征和实验室异常

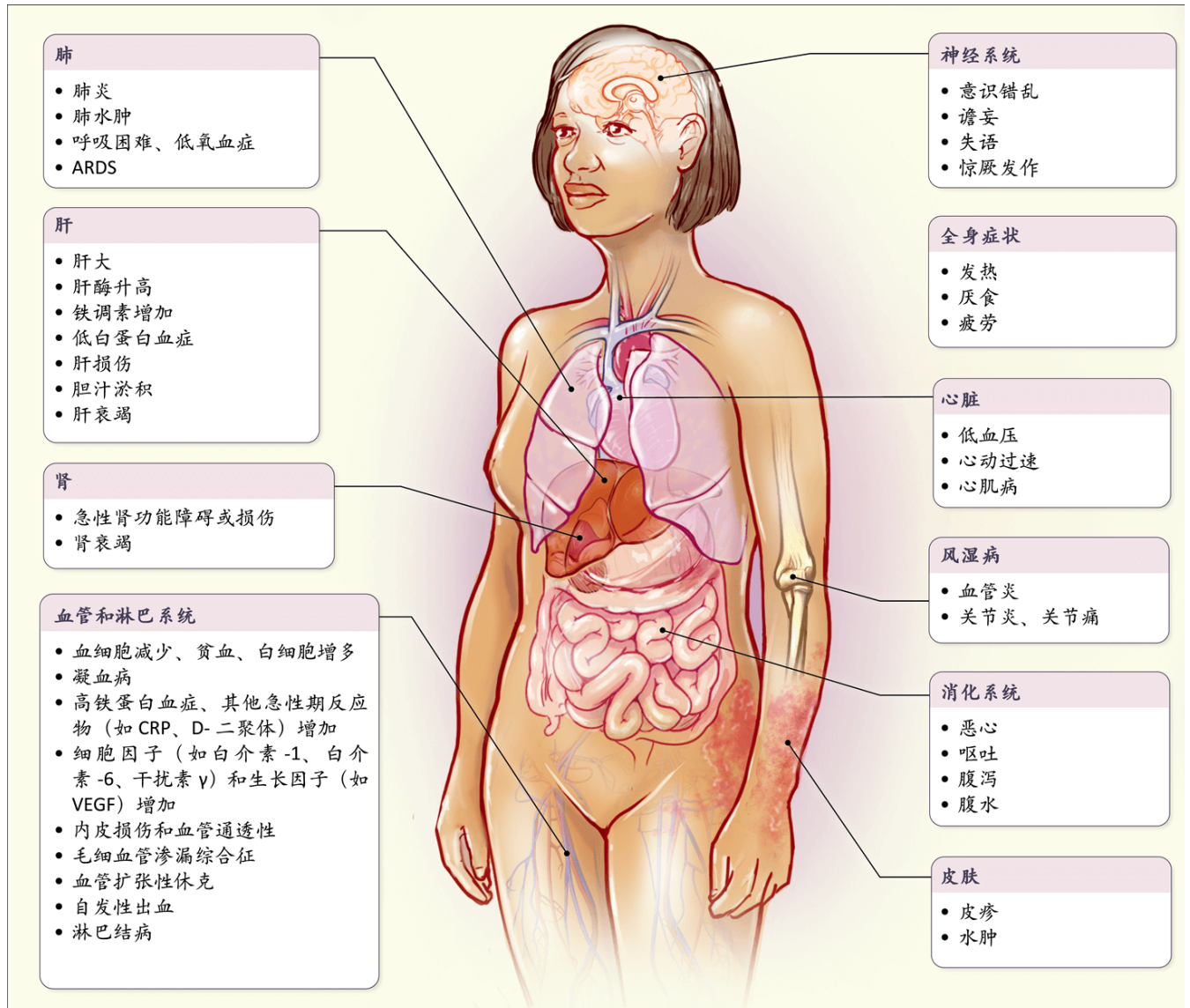
细胞因子风暴是一个总称术语，涵盖数种以全身症状、全身炎症和多器官功能障碍为特征的免疫失调性疾病，如果治疗不当，可能导致多器官功能衰竭（图1）。细胞因子风暴的发病和持续时间不同，具体取决于病因和给予的治疗<sup>7</sup> (<http://#7>)。虽然细胞因子风暴的最初驱动因素可能不同，但后期临床表现却趋同并经常重叠。几乎全部细胞因子风暴患者均有发热，重度病例可能有高热<sup>8</sup> (<http://#8>)。此外，患者可能有疲劳、厌食、头痛、皮疹、腹泻、关节痛、肌痛和神经精神症状。这些症状可能是由细胞因子诱发的组织损伤或急性期生理变化直接导致，也可能是由免疫细胞介导的应答导致。病例可迅速发展为弥散性血管内凝血，并伴有血管闭塞或灾难性出血、呼吸困难、低氧血症、低血压、止血失衡、血管扩张性休克和死亡。许多患者有呼吸系统症状，包

(<https://a.app.qq.com/o/simple.jsp?pkgname=cn.com.nejm&from=singlemessage>)

包括咳嗽和呼吸急促，并且可发展为急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 伴低氧血症。可能需要机械通气。过度炎症、凝血病和低血小板计数的联合作用使细胞因子风暴患者成为自发性出血的高危患者。

(<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra2001546>)图1. 细胞因子风暴的临床表现

细胞因子风暴可表现为各种临床和实验室异常。但所有病例均有循环系统内细胞因子水平升高、急性全身炎症症状和继发性器官



功能障碍 (常为肾、肝或肺功能障碍)。ARDS表示急性呼吸窘迫综合征, CRP表示C反应蛋白, VEGF表示血管内皮生长因子。

重度细胞因子风暴病例还可发生肾衰竭、急性肝损伤或胆汁淤积, 以及与应激相关的心肌病或Takotsubo综合征样心肌病<sup>9</sup> (<http://#9>)。肾功能障碍、内皮细胞死亡和急性期低白蛋白血症的合作用可导致毛细血管渗漏综合征和全身性水肿, 即与接受大剂量白介素-2治疗的癌症患者相似 (<https://a.app.qq.com/o/simple.jsp?pkgname=cn.com.nejm&from=singlemessage>)

pkgname=cn.com.nejm&from=singlemessage)

变化<sup>10</sup> (<http://#10>)。与T细胞免疫治疗相关的神经毒性被称为与免疫效应细胞相关的神经毒性综合征或与细胞因子释放综合征相关的脑病<sup>7</sup> (<http://#7>)。神经毒性作用常常迟发，即在细胞因子风暴发生几日后出现。

细胞因子风暴的实验室检查结果因人而异，受基础病因影响。非特异性炎症标志物（如C反应蛋白）普遍升高，并且与严重程度相关<sup>11</sup> (<http://#11>)。许多患者出现高甘油三酯血症及各种血细胞计数异常，如白细胞增多、白细胞减少、贫血、血小板减少，以及铁蛋白和D-二聚体水平升高。循环系统内的细胞计数变化很可能是由于以下几方面的复杂相互作用：细胞因子诱发的骨髓内细胞生成和动员变化、免疫介导的破坏和趋化因子诱导的迁移。患者通常有血清炎症细胞因子水平显著升高，如干扰素 $\gamma$ （或者CXCL9和CXCL10，干扰素 $\gamma$ 诱导的趋化因子）、白介素-6、白介素-10和可溶性白介素-2受体 $\alpha$ （T细胞激活的标志物）。在CAR T细胞疗法诱发的细胞因子风暴其他几种细胞因子风暴疾病中可观察到血清白介素-6水平显著升高<sup>8</sup> (<http://#8>)。

细胞因子风暴患者的评估方法应完成以下三个主要目标：确定基础疾病（并排除可能与细胞因子风暴有相似表现的疾病），确定严重程度，确定临床轨迹。应对所有细胞因子风暴疑似病例进行全面感染检查，以及肾功能和肝功能的实验室评估。应测定炎症急性期生物标志物（如CRP和铁蛋白）和血细胞计数，因为这些指标与疾病活动度有关。如果呼吸评估需要，应进行动脉血气分析。细胞因子曲线可能有助于确定相对于基线值的趋势，但获得这些结果通常需要一段时间，因此无法成为即时检查的一部分，也无法指导治疗决策。确定细胞因子风暴的基础疾病可能比较困难。细胞因子风暴并非排除性诊断，而且可能涵盖多种疾病。例如，患者可能同时患脓毒症和细胞因子风暴。重要的是区分医源性原因（如CAR T细胞疗法）导致的细胞因子风暴和全身感染引起的细胞因子风暴，因为对败血症患者使用免疫抑制治疗可能有害。遗憾的是，仅仅根据临床表现，我们很难区分脓毒症导致的细胞因子风暴和CAR T细胞疗法导致的细胞因子风暴。在CAR T细胞疗法导致的细胞因子风暴患者体内，血清细胞因子（最明显的是干扰素 $\gamma$ ）的升幅通常超过脓毒症导致的细胞因子风暴患者，后者循环系统内的白介素-1 $\beta$ 、降钙素原和内皮损伤标志物水平通常较高<sup>12</sup> (<http://#12>)。因此，综合使用各种检测法排除感染并测定血清细胞因子可能有助于确定细胞因子风暴的病因。然而，CAR T细胞疗法和其他非感染性原因也可以与感染同时存在，而感染也可以在治疗过程中发生，因此需要持续监测感染情况。考虑细胞因子风暴时应排除的疾病包括过敏和对微生物感染的生理反应。

(<https://a.app.qq.com/o/simple.jsp?>

[pkgname=cn.com.nejm&from=singlemessage\)](https://a.app.qq.com/o/simple.jsp?pkgname=cn.com.nejm&from=singlemessage)



用于预测和评估细胞因子风暴严重程度的分级系统因病因而异。血清生物标志物（包括糖蛋白130[gp130]、干扰素 $\gamma$ 和白介素-1受体拮抗剂(IL1RA)）可预测CAR T细胞疗法诱发的细胞因子风暴的严重程度<sup>13</sup> (<http://#13>)，另外有分级量表可评估当前的严重程度<sup>7</sup> (<http://#7>)。HScore和MS分类与HLH相关的细胞因子风暴，HLH-2004可指导治疗。对于其他原因导致的细胞因子风暴，依据CTCAE的“免疫系统疾病”部分进行分级 ([https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_)

## 细胞因子风暴的病理生理学特征

炎症涉及一套在多细胞生物体中进化形成的生物机制，该机制可通过激活先天和适应性免疫应答来抑制侵入体内的病原体并应对损伤。我们期望免疫系统识别外来侵入者、对病原体负担做出相应应答并随后恢复稳态。这一应答需要以下两方面达到平衡，一方面是生成足够细胞因子来消除病原体，另一方面是避免过多细胞因子导致临床附带损伤的过度炎症反应。细胞因子在协调抗菌效应细胞和提供调节信号（这些信号可引导、增强和消除免疫应答）方面发挥关键作用。细胞因子的半衰期短，因此通常可以避免在淋巴组织以外和炎症部位以外发挥作用。细胞因子持续生成及因而导致的循环系统内细胞因子水平升高通常被认为是病理性的，但为了控制一些播散性感染，上述情况可能是必要的。细胞因子水平升高会对全身产生影响，并对重要器官系统造成附带损伤。

细胞因子风暴中的免疫系统过度激活可能是由以下原因引起：不适当的触发或危险感知，在无病原体的情况下引发应答（如在涉及炎性小体不适当激活的遗传病或特发性多中心卡斯尔曼病中）；不适当或无效的应答幅度，涉及效应免疫细胞的过度激活（如CAR T细胞疗法引起的细胞因子风暴）、压倒性的病原体负担（如脓毒症）或未控制的感染和长时间免疫激活（如与EB病毒[EBV]相关的HLH）；或者未能消除免疫应答并恢复稳态（如在原发性HLH中）（图2）。上述各种状况均出现负反馈机制失效，而负反馈机制的作用是避免过度炎症以及过度生成炎性细胞因子和可溶性介质。过度生成细胞因子会导致度炎症和多器官衰竭。调节性细胞类型、促炎细胞因子的诱饵受体（如IL1RA）和抗炎细胞因子（如白介素-10）对于拮抗炎症细胞群和避免免疫系统过度活跃非常重要。



(<https://a.app.qq.com/o/simple.jsp?>

[pkgname=cn.com.nejm&from=singlemessage\)](https://a.app.qq.com/o/simple.jsp?pkgname=cn.com.nejm&from=singlemessage)

## 风暴的病理生理学特征

(/)

细胞因子风暴可以由以下原因引起：不适当识别（如在超敏反应中）或者无效识别和免疫逃避（如在EB病毒[EBV]相关噬血性淋巴瘤组织细胞增生症[HLH]中），不适当应答以及效应物应答和细胞因子生成过度（如在CAR T细胞疗法中），免疫逃逸导致无应答（如在脓毒症中），或者无法终止炎症或恢复稳态（如在HLH中）。可抑制信号通路的药物举例见方框内。COVID-19表示2019冠状病毒病，CS表示细胞因子风暴，IL1RA表示白介素-1受体拮抗剂，IP-10表示干扰素诱导蛋白10，JAK-STAT3表示Jan激酶信号转导蛋白和转录活化因子3，MAPK表示丝裂原活化蛋白激酶，MCP-1表示单核细胞趋化蛋白1，MIP-1 $\alpha$ 表示巨噬细胞趋化蛋白1 $\alpha$ ，mTOR表示哺乳动物雷帕霉素靶蛋白，NF- $\kappa$ B表示核因子 $\kappa$ B，TNF表示肿瘤坏死因子，Tregs表示调节性T细胞。

由于细胞因子风暴<sup>14</sup> (<http://#14>)目前并无统一定义，并且关于细胞因子风暴和生理性炎症反应之间的区别存在分歧，因此我们提出识别细胞因子风暴的以下三项标准：循环系统内细胞因子水平升高，全身急性炎症症状，以及有超出对病原体（如果有病原体）正常应答水平的炎症导致的继发性器官功能障碍（通常为肾、肝或肺功能障碍）或者细胞因子驱动的器官功能障碍（如果无病原体）。如果中和细胞因子的药物或抗炎药物可改善结局，则进一步支持过多细胞因子所产生的病理作用以及将疾病归类为细胞因子风暴。然而，上述药物治疗无效不一定能排除细胞因子风暴，因为基础疾病可能产生了影响、其他细胞因子可能是疾病驱动因素或者治疗时机可能欠佳。

简而言之，细胞因子风暴涉及可引起附带损伤的免疫应答，且附带损伤可能超过免疫应答的直接益处。因此，在病原体负担高的情况下，如果未发生过度继发性器官功能障碍，则通过很高的炎症反应来控制感染可能是适合的，然而在与癌症相关的HLH或特发性多中心卡斯尔曼病中，同样高水平的细胞因子属于病理状态，即细胞因子风暴，因为并无需要免疫应答的病原体，并且中和细胞因子的药物和其他抗炎药物对患者有益。由于细胞因子半衰期短，循环系统内的细胞因子水平可能无法准确反映局部组织内的水平，而且并非世界各地都有测定条件，因此循环系统内的细胞因子的水平很难测定。对于超出正常范围的细胞因子水平升高，我们并未提出具体阈值，而且由于缺乏证据，我们也不推荐特定的细胞因子组合，也无法列出必定会升高的细胞因子。但我们相信未来这将是一个重要研究领域，可以从多学科系统性评估中获益。

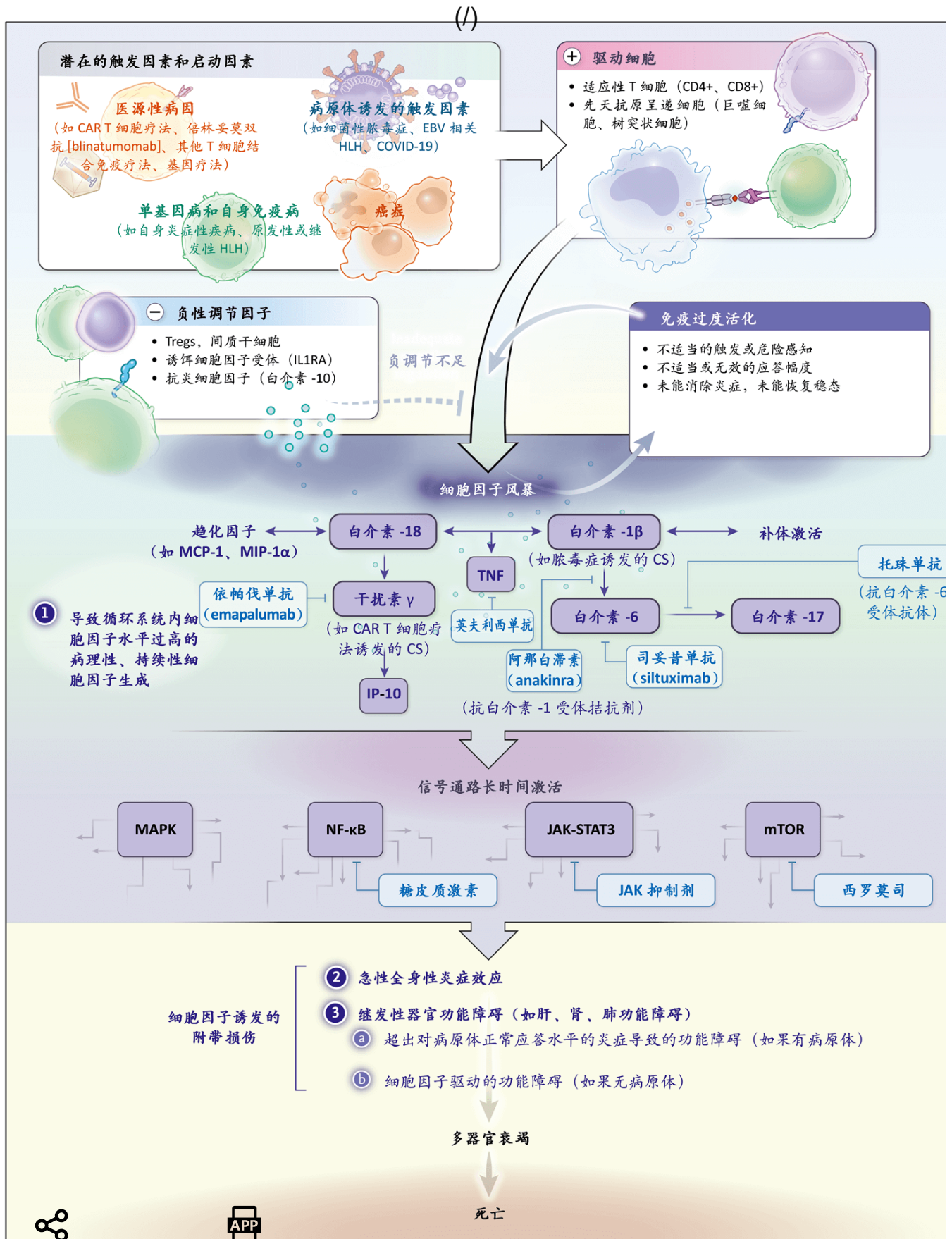
## 参与细胞因子风暴的细胞类型



先天免疫系统的细胞是抵抗病原体的第一道防线。中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞可识别病原体、生成细胞因子和趋化因子。其他先天免疫细胞，如树突状细胞、 $\delta$  T细胞和自然杀伤细胞（NK）<sup>15</sup> (<http://#15>)。先天免疫细胞利用模式识别受体（不是针对任何



定抗原的受体) 识别各种入侵微生物并做出应答, 其应答方式是生成细胞因子, 进而激活适应性



免疫系统的细胞。

(<https://a.app.qq.com/o/simple.jsp?>

pkgname=cn.com.nejm&from=singlemessage)



细胞因子风暴的发病机制中最常涉及的先天细胞包括中性粒细胞、巨噬细胞和NK细胞。中性粒细胞可产生中性粒细胞胞外陷阱，这是一个纤维网络，可促进血栓形成，并在细胞因子风暴期间增加生成的细胞因子。巨噬细胞是组织常驻细胞，常由循环系统内的单核细胞产生，不分裂；它们具有多种功能，包括吞噬衰老细胞、组织修复和免疫调节，以及抗原呈递。在多种形式的细胞因子风暴中，巨噬细胞被激活并分泌过量细胞因子，最终造成重度组织损伤，导致器官衰竭。细胞因子风暴患者的骨髓活检标本中常可观察到噬血细胞性巨噬细胞。干扰素 $\gamma$ 可诱导巨噬细胞噬血细胞，这可能导致了细胞因子风暴患者常见的血细胞减少<sup>16</sup> (<http://#16>)。在某些类型的细胞因子风暴中，NK细胞的细胞溶解功能减弱，这可能导致长时间抗原刺激和炎症难以消除<sup>17</sup> (<http://#17>)。过多的白介素-6可能减少穿孔素和颗粒酶的生成，从而介导NK细胞功能受损。

适应性免疫系统包括B细胞和T细胞。T细胞分化成具有不同效应细胞功能的许多亚群，这些群可能参与了细胞因子风暴（图3）。对抗病毒感染的宿主防御主要由1型辅助性T（Th1）细胞和细胞毒性T淋巴细胞（CTL）负责。Th1细胞调节巨噬细胞的募集，而2型辅助性T（Th2）细胞募集嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞，9型辅助性T（Th9）细胞募集肥大细胞，17型辅助性T（Th17）细胞募集中性粒细胞<sup>18</sup> (<http://#18>)。细胞因子风暴期间常发生过度Th1型炎症反应。Th1细胞产生大量干扰素 $\gamma$ 、诱导迟发性超敏反应、激活巨噬细胞并且在对抗细胞内病原体的过程中必不可少<sup>19</sup> (<http://#19>)。在细胞因子风暴的医源性原因中，有一些涉及T细胞过度活化（如CAR T细胞疗法和抗CD28抗体治疗），这表明活化的T细胞具有启动细胞因子风暴的能力。CTL对感染细胞或肿瘤细胞的杀伤作用由颗粒介导，上述杀伤作用受损是某些类型细胞因子风暴的关键<sup>20</sup> (<http://#20>)。HLH小鼠模型和细胞因子风暴患者的数据表明，CTL的杀伤功能丧失导致了T细胞长时间活化，从而触发了炎症组织损伤级联<sup>21-23</sup> (<http://#21-23>)。Th17细胞在宿主防御（特别是抗真菌）中起重作用，异常Th17细胞功能可能导致自身免疫<sup>24</sup> (<http://#24>)。巨噬细胞活化综合征（一种继发性HLH）的实验模型证明，Th17细胞可能是独立于干扰素 $\gamma$ 的细胞因子风暴驱动因素<sup>25</sup> (<http://#25>)。B细胞通常与细胞因子风暴的发病机制无关。然而，耗竭B细胞可有效治疗某些细胞因子风暴（如与人类疱疹病毒8型[HHV-8]相关的多中心卡斯尔曼病），因此提示这些细胞能够启动或扩大细胞因子风暴，特别发生感染病毒时。

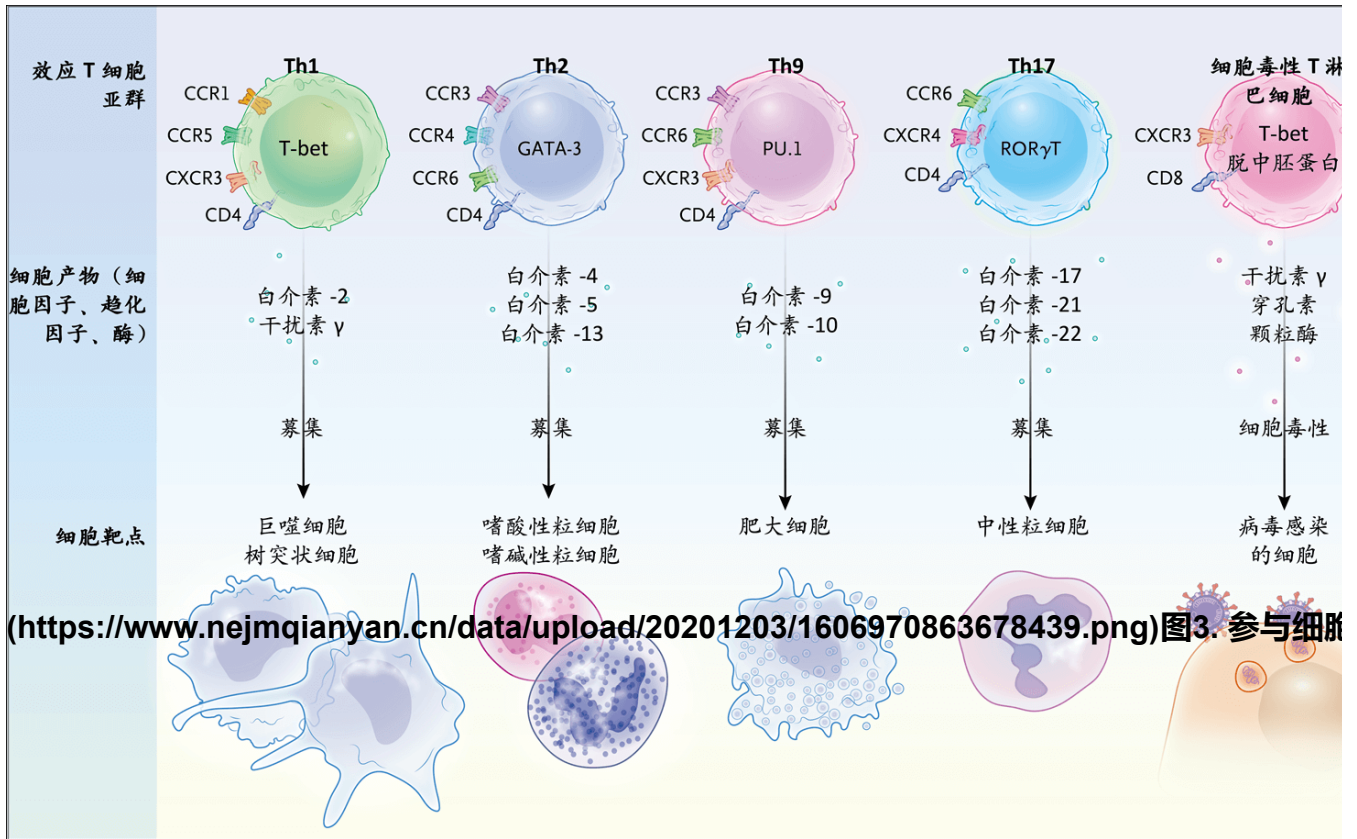


(<https://a.app.qq.com/o/simple.jsp?>

[pkgname=cn.com.nejm&from=singlemessage\)](https://a.app.qq.com/o/simple.jsp?pkgname=cn.com.nejm&from=singlemessage)



(/)



### 因子风暴的效应T细胞亚群

图中显示了以下T细胞亚群的主转录因子 (T-bet、GATA-3、PU.1、RORγT和脱中胚蛋白[eomes])、效应分子和细胞靶点：1型、2型、9型和17型辅助性T细胞 (分别为Th1、Th2、Th9和Th17) 和细胞毒性T淋巴细胞。

如上所述，相对而言，我们是近些年才对细胞因子风暴这一疾病有所认识。分子克隆技术的出现帮助我们发现了细胞因子风暴涉及的全套细胞因子和趋化因子 (表1)；了解到多种不同状况可导致细胞因子风暴 (表2) 之后，也推动了我们对此一疾病的认识。将重组细胞因子 (如白介素-1、白介素-6、白介素-12、白介素-18、肿瘤坏死因子[TNF]和干扰素γ) 给予动物模型或用于疗癌症患者之后，它们可产生重度毒性作用或导致死亡，这与细胞因子在细胞因子风暴中作为过度炎症介质发挥核心作用相符<sup>27-29</sup> (http://#27-29)。反过来，使用单克隆抗体中和特定细胞因子可以减轻症状和改善器官功能，这个表明过高水平的某些细胞因子在多种类型的细胞因子风暴中发挥关键作用。



(https://a.app.qq.com/o/simple.jsp?

pkgname=cn.com.nejm&from=singlemessage)



## 表1. 细胞因子风暴中的可溶性介质\*

退出 (/index.php?c=home&m=logout) Q

(<https://www.nejmqianyan.cn/data/upload/20201203/1606970888205854.png>)

\* BLC表示B淋巴细胞趋化因子; COVID-19表示2019冠状病毒病; CRP表示C反应蛋白; CTL表示细胞毒性T淋巴细胞; CXCL3和C-X-C基序趋化因子配体; GM-CSF表示粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子; IP-10表示干扰素诱导蛋白10; MCP-1表示单核细胞趋蛋白1; MIG表示干扰素γ诱导的单核因子; MIP-1α和MIP-1β分别表示巨噬细胞炎症蛋白1α和1β; NK表示自然杀伤细胞; Th1、Th2、Th9和Th17分别表示1型、2型、9型和17型辅助性T细胞; VEGF表示血管内皮生长因子。

† 在特发性多中心卡斯尔曼病中, CXCL13是所有细胞因子或趋化因子中升幅最大的。

## 表2. 细胞因子风暴的临床原因、病理驱动因素和治疗方法\*

(<https://www.nejmqianyan.cn/data/upload/20201203/1606970902557031.png>)

\* CAR表示嵌合抗原受体, CMV表示巨细胞病毒, COVID-19表示2019冠状病毒病, EBV表示EB病毒, HHV-8表示人类疱疹病毒8型, HIV表示人类免疫缺陷病毒, HLH表示噬血细胞性淋巴组织细胞增生症, JAK1表示Janus激酶1, JAK2表示Janus激酶2, M表示巨噬细胞活化综合征, MCD表示多中心卡斯尔曼病, mTOR表示哺乳动物雷帕霉素靶蛋白, SARS-CoV-2表示严重急性呼吸综合征冠状病毒2。

复杂且相互连接的细胞类型、信号通路和细胞因子网络参与了细胞因子风暴。干扰素γ、白介素-1、白介素-6、TNF和白介素-18是细胞因子风暴中水平常升高的关键细胞因子, 被认为具有核心免疫病理作用。细胞因子升高的模式因微生物群、遗传特征和基础疾病等因素而不同<sup>30</sup>

(<http://#30>)。分泌各种细胞因子的具体免疫细胞尚未完全明了, 而且很可能在不同细胞因子风暴有所不同。干扰素γ主要由活化的T细胞和NK细胞分泌, 是巨噬细胞的强效激活物。临床上, 干扰素γ会引起发热、寒战、头痛、头晕和疲劳<sup>31</sup> (<http://#31>)。依帕伐单抗 (emapalumab) 是与干扰素γ结合的单克隆抗体, 最近被批准用于治疗原发性HLH患者的细胞因子风暴<sup>32</sup> (<http://#32>)。依帕伐单抗可能对其他细胞因子风暴也有效, 如巨噬细胞活化综合征或与CAR T细胞相关的细胞因子风暴, 但用于后者时依帕伐单抗可能会减弱CAR T细胞的抗癌作用。

发热是细胞因子风暴的临床标志, 可由白介素-1、白介素-6或TNF通过不同机制引起。白介素-1由两个基因编码 (*IL1A*和*IL1B*), 这两个基因与相同的白介素-1受体结合, 激活细胞内信号通路级联, 包括核因子κB (NF-κB)。白介素-1受体拮抗剂阿那白滞素 (anakinra) 单独用药或与其他药物联合用药可有效治疗某些类型的细胞因子风暴<sup>33,34</sup> (<http://#33,34>)。

白介素-6是细胞因子风暴中急性炎症反应和病理生理特征的重要介质, 其水平在各种基础免疫病理疾病<sup>35,36</sup> (<http://#35-36>)和细胞因子风暴小鼠模型<sup>37</sup> (<http://#37>)中均显著升高。托珠单抗 (针对白介素-6受体[白介素-6R]的单克隆抗体) 和司妥昔单抗 (siltuximab, 可直接中和白介素-6) 已被证明对多种细胞因子风暴有效, 包括HLH、特发性多中心卡斯尔曼病和CAR T细胞诱发的细胞因子风暴<sup>38</sup> (<http://#38>)。

(<https://a.app.qq.com/o/simple.jsp?pkgname=cn.com.nejm&from=singlemessage>)

白介素-6是比较复杂的细胞因子之一，因为它既可以由多个器官系统的免疫细胞和非免疫细胞生成，又可以作用于多个器官系统的免疫细胞和非免疫细胞。它通过两个主要通路（称作典型顺式和反式信号传导）进行信号传导<sup>38</sup> (<http://#38>)。膜结合白介素-6R不具有细胞内信号域，而是通过与膜结合gp130之间的相互作用进行信号传导。在顺式信号传导中，可溶性白介素-6与膜结合白介素-6R结合，形成白介素-6-白介素-6R复合物，该复合物与gp130结合，随后启动通过细胞内结构域进行的信号传导。

下游信号传导是由JAK（Janus激酶）和STAT3（信号传导与转录激活因子3），以及Akt-mTOR（哺乳动物雷帕霉素靶蛋白）和MAPK-ERK（丝裂原活化的蛋白激酶细胞外信号调节激酶）通路介导。膜结合gp130普遍表达，而膜结合白介素-6R主要在免疫细胞表达。顺式信号传导的激活可对免疫系统产生多重效应，进而可能导致细胞因子风暴<sup>38</sup> (<http://#38>)。循环系统内有高水平白介素-6的情况下（在细胞因子风暴中可能发生）可发生反式信号传导，其过程是白介素-6可溶性白介素-6R结合，进而可能在所有细胞表面与gp130二聚体形成复合物。产生的白介素-6-可溶性白介素-6R-gp130-JAK-STAT3信号传导之后可在不表达膜结合白介素-6R的细胞（如内皮细胞）内激活。这导致全身过度炎症，其中涉及单核细胞趋化蛋白1（MCP-1）、白介素-8和更多白介素-6分泌，血管内皮生长因子（VEGF）增多，内皮细胞上E-钙黏素表达减少，这会导致血管通透性过高、渗漏、低血压和肺功能障碍<sup>38</sup> (<http://#38>)。

TNF是一种强效、多功能的促炎细胞因子，属于TNF-TNF受体超家族。除诱导发热、增强自身炎症和激活抗微生物反应（如白介素-6）之外，TNF还可诱导细胞凋亡和调节免疫。TNF和TNF-TNF受体超家族的其他细胞因子是NF-κB的强效诱导物，可使多种促炎症基因表达。在中毒性休克的小鼠模型中，对于超抗原驱动细胞因子风暴，TNF是产生驱动作用的细胞因子<sup>39</sup> (<http://#39>)。抗TNF疗法对某些自身炎症驱动细胞因子风暴有效，因此表明了这些疗法在细胞因子风暴治疗中的潜在作用，但抗TNF疗法对脓毒症患者有局限性和危险，因此需要开展更多研究。

白介素-18是白介素-1家族的一员<sup>40</sup> (<http://#40>)，白介素-1家族最近被发现与细胞因子风暴相关。炎性小体可将白介素-18和白介素-1β从前体激活。炎性小体是多分子胞质传感器，可检测病原微生物和无菌应激源并在细胞焦亡过程中激活半胱天冬酶1，从而使白介素-1β和白介素-18/非活性前体形式变为活性形式<sup>41,42</sup> (<http://#41,42>)。巨噬细胞和树突状细胞是生物活性白介素-18的主要来源，而白介素-18具有多种促炎作用。最重要的是，白介素-18能够与白介素-12或白介素-15同作用，刺激T细胞和NK细胞分泌干扰素，从而促进I型抗病毒反应。白介素-18受体在NK细胞

| 介质                                | 主要细胞来源                         | 类型和功能  |
|-----------------------------------|--------------------------------|--|
| 退出 (/index.php?c=home&m=logout) Q |                                |  |
| <b>细胞因子和生长因子</b>                  |                                |  |
|                                   | (/)                            |  |
| 白介素 -1                            | 巨噬细胞、上皮细胞; 焦亡 (pyroptotic) 的细胞 | 促炎报警细胞因子; 热原功能、激活巨噬细胞和 Th17 细胞                                 |
| 白介素 -2                            | T 细胞                           | 效应 T 细胞和调节性 T 细胞生长因子   |
| 白介素 -6                            | 巨噬细胞、T 细胞、内皮细胞                 | 促炎细胞因子; 热原功能、增加抗体生成、诱导急性期反应物                                   |
| 白介素 -9                            | Th9 细胞                         | 防止蠕虫感染、激活肥大细胞, 在 COVID-19 中 I 型干扰素相关 <sup>26</sup>             |
| 白介素 -10                           | 调节性 T 细胞、Th9 细胞                | 抗炎细胞因子; 抑制 Th1 细胞和细胞因子释放                                       |
| 白介素 -12                           | 树突状细胞、巨噬细胞                     | 激活 Th1 通路; 诱导 Th1 细胞、CTL 和 NK 细胞分泌干扰素 $\gamma$ ; 与白介素 -18 协同作用 |
| 白介素 -17                           | Th17 细胞、NK 细胞、3 型先天淋巴样细胞       | 促进中性粒细胞炎症、预防细菌和真菌感染  |
| 白介素 -18                           | 单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞                | 促炎报警细胞因子; 激活 Th1 通路、与白介素 -1 协同作用                               |
| 白介素 -33                           | 巨噬细胞、树突状细胞、肥大细胞、上皮细胞           | 促炎报警细胞因子; 扩增 Th1 和 Th2 细胞、激活 NK 细胞、CTL 和肥大细胞                   |
| 干扰素 $\gamma$                      | Th1 细胞、CTL、1 型先天淋巴样细胞、NK 细胞    | 促炎细胞因子; 激活巨噬细胞   |
| 肿瘤坏死因子                            | 巨噬细胞、T 细胞、NK 细胞、肥大细胞           | 增加血管通透性; 热原功能  |
| GM-CSF                            | Th17 细胞                        | 促炎细胞因子   |
| VEGF                              | 巨噬细胞                           | 血管生成   |
| <b>趋化因子</b>                       |                                |  |
| 白介素 -8 (CXCL8)                    | 巨噬细胞、上皮细胞                      | 募集中性粒细胞  |
| MIG (CXCL9)                       | 单核细胞、内皮细胞、角质形成细胞               | 干扰素诱导的趋化因子; 募集 Th1 细胞、NK 细胞、浆细胞样树突状细胞                          |
| IP-10 (CXCL10)                    | 单核细胞、内皮细胞、角质形成细胞               | 干扰素诱导的趋化因子; 募集巨噬细胞、Th1 细胞、NK 细胞                                |
| MCP-1 (CCL2)                      | 巨噬细胞、树突状细胞、心肌细胞                | 募集 Th2 细胞、单核细胞、树突状细胞、嗜碱性粒细胞                                    |
| MCC $\alpha$ (CCL3)               | 巨噬细胞、中性粒细胞、树突状细胞、NK 细胞、肥大细胞    | 募集巨噬细胞、Th1 细胞、NK 细胞、嗜酸性粒细胞、树突状细胞; 热原功能                         |
| MIP-1 $\beta$ (CCL4)              | 巨噬细胞、中性粒细胞、内皮细胞                | 募集巨噬细胞、Th1 细胞、NK 细胞、树突状细胞                                      |
| BLC (CXCL13)                      | B 细胞、滤泡树突状细胞                   | 募集 B 细胞、CD4 T 细胞、树突状细胞   |
| 血浆蛋白                              |                                |  |

(<https://e.app.qq.com/o/simple.jsp?pkgname=cn.com.nejm&from=singlemessage>)





|                       |   |  |  |
|-----------------------|---|--|--|
| CRP                   | 肝细胞   | 单体 CRP 可增加白介素 -8 和 MCP-1 的分泌; 白介素 -6 可增加 CRP 的表达 |  |
| 补体                    | 肝细胞、其他细胞  | (1) 补体激活可促发细胞因子风暴中的组织损伤; 补体抑制可减轻细胞因子风暴的免疫病理作用    |  |
| 铁蛋白                   | 普遍存在  | 细胞内储存铁的主要部位                                      |  |
| <b>细胞因子风暴的类型和触发因素</b> | <b>原因</b>   | <b>发挥驱动作用的病理细胞或细胞因子</b>                          | <b>常用治疗方法</b>  |
| <b>医源性触发因素</b>        |   |  |  |
| CAR T 细胞疗法            | 输入 CAR T 细胞   | 巨噬细胞、CAR T 细胞、白介素 -6、白介素 -1 $\beta$              | 抗白介素 -6 抗体, 糖皮质激素  |
| 倍林妥莫双抗                | 输入与 CD19 和 CD3 特异性 T 细胞受体结合的抗体                                  | 激活 T 细胞、巨噬细胞、白介素 -6                              | 抗白介素 -6 抗体, 糖皮质激素  |
| <b>病原体诱发的触发因素</b>     |   |  |  |
| 细菌性脓毒症                | 血源性细菌感染   | 异质性和多元驱动因素                                       | 抗生素静脉给药  |
| EBV 相关 HLH            | 有遗传易感性的患者感染 EBV   | 干扰素 $\gamma$ 、TNF、CD8+ T 细胞                      | B 细胞耗竭疗法, 糖皮质激素  |
| HHV-8 相关 MCD          | 合并感染 HIV、有遗传易感性或同时有这两种情况的患者感染 HHV-8                             | 病毒白介素 -6、白介素 -6                                  | B 细胞耗竭疗法   |
| COVID-19              | 感染 SARS-CoV-2, 可能发生于易感者   | 未知驱动因素   | 糖皮质激素  |
| <b>单基因病和自身免疫病</b>     |   |  |  |
| 原发性 HLH               | 颗粒介导的细胞毒性的调节基因发生生殖细胞系突变   | CD8+ T 细胞、干扰素 $\gamma$                           | T 细胞抑制或消融、干扰素抑制剂、糖皮质激素   |
| 继发性 HLH 或 MAS         | 病毒原因 (EBV 或 CMV)、自身免疫病 (类风湿关节炎或成年发病型斯蒂尔病) 或者有遗传易感性的患者发生肿瘤 (淋巴瘤) | CD8+ T 细胞、干扰素 $\gamma$ 、白介素 -1 $\beta$ 、骨髓细胞自身炎症 | 除 T 细胞抑制或消融、白介素 -1 $\beta$ 抑制剂、JAK1 和 JAK2 抑制剂、糖皮质激素之外还应治疗基础病因 |
| 自身炎症性疾病               | 先天性免疫系统和炎性小体激活方面的调节基因发生生殖细胞系突变                                  | 先天细胞、TNF、白介素 -1 $\beta$                          | 抗 TNF 抗体、抗白介素 -1 抗体  |
| 特发性 MCD               | 未知原因  | 白介素 -6、激活的 T 细胞、mTOR                             | 抗白介素 -6 抗体、西罗莫司、环孢素、细胞毒性化疗、糖皮质激素                               |

上持续表达, 并且在大多数 T 细胞被激活后诱导表达。白介素-1 $\beta$ 和白介素-18也是巨噬细胞分泌白介素-6的强效诱导物<sup>43</sup> (<http://#43>)。

([https://a.app.qq.com/o/simple.jsp?](https://a.app.qq.com/o/simple.jsp?pkgname=cn.com.nejm&from=singlemessage)

[pkgname=cn.com.nejm&from=singlemessage\)](https://a.app.qq.com/o/simple.jsp?pkgname=cn.com.nejm&from=singlemessage)





巨噬细胞活化综合征导致的细胞因子风暴患者的血清白介素-18水平高<sup>44</sup> (<http://#44>)，而白介素-18是严重程度的生物标志物，与高铁蛋白血症、转氨酶水平升高和疾病发作相关<sup>45</sup> (<http://#45>)。白介素-18的促炎作用通常可被白介素-18结合蛋白 (IL18BP) 抑制，因为IL18BP能阻止白介素-18与其受体结合<sup>46</sup> (<http://#46>)。血清内的游离白介素-18与结合白介素-18-IL18BP复合物比值是巨噬细胞活化综合征严重程度的重要指标<sup>44,47</sup> (<http://#44,47>)。tadekinig alfa是一种重组IL18BP，目前正研究应用其治疗过度炎症。

趋化因子是可促进多种免疫细胞功能（包括白细胞募集和迁移）的一类细胞因子。炎症期间迁移失调可能在过度炎症中起一定作用。许多调节性细胞因子（如白介素-10和天然细胞因子拮抗物[如IL1RA]）可作为缓冲机制限制全身性脱靶效应。白介素-10可抑制TNF、白介素-1、白介素-1和IL-12的生成，并下调抗原呈递。此外，在缺乏白介素-10的小鼠中，感染会导致细胞因子风暴<sup>48</sup> (<http://#48>)。虽然发生细胞因子风暴时，白介素-10和IL1RA常常升高，但这一结果很可能反映对促炎细胞因子的继发性（但不充分的）反向调节应答。治疗药物阿那白滞素可模拟IL1RA的源性免疫调节作用。

血浆蛋白（如补体蛋白）和其他炎性介质可能参与了细胞因子风暴的发病机制。这些可溶蛋白能够识别病原体、增强细胞应答并对细胞因子信号传导做出反馈。实际上，细胞因子可促进补体蛋白生成，而补体蛋白又会增强或抑制细胞因子生成。因此，补体可高效清除微生物，但补体过多的情况下也可导致附带损伤。在细胞因子风暴中，我们可观察到免疫复合物消耗的补体增多，进而导致低补体血症<sup>49</sup> (<http://#49>)。目前正在评估应用补体抑制剂治疗细胞因子风暴。

## 医源性细胞因子风暴

CAR T细胞经过基因工程改造，用于识别和清除CD19+淋巴瘤细胞；输入CAR T细胞可诱发细胞因子风暴，以及超生理水平的干扰素 $\gamma$ 和白介素-6<sup>50</sup> (<http://#50>)。高度活化的CAR T细胞是细胞因子风暴的启动因素。虽然一些研究提示发挥驱动作用的细胞因子是由CAR T细胞释放，进而导致T细胞活化和炎症细胞因子释放这一正反馈环<sup>51</sup> (<http://#51>)，但最近的小鼠研究提示，细胞因子和介导细胞因子风暴严重程度的因子并非CAR T细胞生成，而是巨噬细胞生成，并且可通过白介素-6和白介素阻滞剂逆转<sup>52-54</sup> (<http://#52-54>)。肿瘤溶解很可能也是通过诱导靶细胞焦亡

(<https://a.app.qq.com/o/simple.jsp?>

[pkgname=cn.com.nejm&from=singlemessage\)](https://a.app.qq.com/o/simple.jsp?pkgname=cn.com.nejm&from=singlemessage)

促进细胞因子风暴<sup>55</sup> (<http://#55>)。由于白介素-6阻滞剂可高效逆转大多数患者的症状和器官功能障碍，因此在CAR T细胞疗法诱发的细胞因子风暴中，白介素-6可能是发挥驱动作用的细胞因子。皮质激素和白介素-1抑制剂也可有效治疗此类细胞因子风暴。

使用其他与T细胞结合的免疫疗法（如blinatumomab，这是一种与CD19+和CD3+ T细胞结合的双特异性抗体）时，也可观察到细胞因子风暴<sup>56</sup> (<http://#56>)。与CAR T细胞类似，活化的T细胞可启动细胞因子风暴，巨噬细胞活化可推动blinatumomab诱发的细胞因子风暴；抗白介素-6抗体也对此类细胞因子风暴有效<sup>36</sup> (<http://#36>)。另外一种使用抗CD28超拮抗剂TGN1412激活T细胞疗法也产生了令人遗憾的后果，这表明迅速激活大量T细胞可在输入后几分钟内导致重度细胞因子风暴<sup>57</sup> (<http://#57>)。然而，并非所有接受CAR T细胞或blinatumomab治疗的患者都会发生细胞因子风暴，所以可能有其他因素（如CAR结构和设计<sup>51</sup> (<http://#51>)、疾病负担<sup>58</sup> (<http://#58>)和宿主基因组背景<sup>59</sup> (<http://#59>)) 在其中产生影响。在最近一项关于NK细胞CAR疗法的研究中，并无细胞因子风暴，甚至并无白介素-6水平升高的病例报告<sup>60</sup> (<http://#60>)，这可能是由于与T细胞相比，NK细胞生成的白介素-6较少，并且与骨髓细胞之间有不同串流方式。细胞因子风暴的其他医源性病因包括利妥昔单抗<sup>35</sup> (<http://#35>)、基因疗法、免疫检查点抑制剂、心脏旁路手术<sup>61</sup> (<http://#61>)和异基因干细胞移植，以及用于恐怖战争的生物制剂，如葡萄球菌肠毒素B和土拉热弗朗西丝菌

## 病原体诱发的细胞因子风暴

细胞因子风暴也可由自然发生的微生物感染导致。虽然关于相对频率的数据有限，但感染很可能是细胞因子风暴的最常见触发因素。为了控制广泛感染而适量生成的细胞因子与过度生成的细胞因子难以区分。导致脓毒症的播散性细菌感染可诱导多种细胞因子生成，而这些细胞因子可能导致发热、细胞死亡、凝血病和多器官功能障碍。免疫应答在尝试清除病原体过程中造成的附带损伤可能比病原体本身更为致命。某些细菌（包括链球菌和金黄色葡萄球菌）可产生超抗原，而超抗原可与主要组织相容性复合体和T细胞受体交联，导致T细胞的多克隆活化、细胞因子生成和中毒性休克综合征。超抗原是最强的T细胞丝裂原，而浓度低于0.1 pg/mL的细菌超抗原已经足以以不受控的方式刺激T细胞，进而导致发热、休克和死亡。

在与脓毒症相关的细胞因子风暴中，目前尚不清楚是哪些免疫细胞和细胞因子推动了病理性过度炎症。抗生素主要治疗手段，包括使用针对细胞因子的单克隆抗体，以及利用分离术或医疗器械从循环系统内清除细胞因子的结果令人失望<sup>62</sup> (<http://#62>)。虽然这些研究中治

≡ 疗无效的原因可能是治疗时机不当，但也可能除细胞因子水平升高外，还有其他宿主或病原体因素产生重要影响。例如，应用白介素-1β阻滞剂治疗在脓毒症患者的试验获得了阴性结果，但二)分析发现，铁蛋白水平升高的患者亚组似乎可从上述治疗中获益<sup>63</sup> (<http://#63>)。

播散性病毒感染也可诱发严重的细胞因子风暴。对微生物产生过度炎症反应的患者在检测病原体、效应和调节机制或者消除炎症方面常常有缺陷。例如，穿孔素是消除感染和炎症的关键，而在缺乏正常功能穿孔素的患者中，CD8+ T细胞生成干扰素γ和TNF的时间延长，此类患者感染EBV或巨细胞病毒后会与HLH相关的细胞因子风暴<sup>64</sup> (<http://#64>)。实验模型提示，在这些患者中，缺陷穿孔素介导的细胞溶解会导致细胞因子风暴，其机制是上述细胞溶解会导致淋巴细胞与抗原呈递细胞之间的结合时间延长，并导致携带抗原的树突状细胞发生清除障碍，这些情况导致T细胞和巨噬细胞持续活化和增殖、噬血细胞作用以及促炎细胞因子的自分泌环<sup>21,65-67</sup> (<http://#21,65-67>)。此外，研究者对2009年H1N1流感大流行期间死于凝血病和噬血细胞作用的，的数据进行了回顾性分析，结果发现之前已确定的与HLH相关细胞因子风暴关联的生殖细胞系突变<sup>30</sup> (<http://#30>)。因此，在具有遗传易感性的患者中，病原体启动了细胞因子风暴，T细胞活化启动了细胞因子风暴。环孢素和抗白介素-6受体单克隆抗体疗法对某些病毒驱动的HLH相关细胞因子风暴有效，这表明了T细胞活化和白介素-6的关键作用。另外一种由病原体诱发的细胞因子风暴与HHV-8相关的多中心卡斯尔曼病。在这种疾病中，不受控的HHV-8感染（也称作卡波西肉瘤病毒）会导致细胞因子风暴，其驱动因素主要是HHV-8感染的浆母细胞过度生成白介素-6和病白介素-6<sup>68</sup> (<http://#68>)。与HHV-8相关的多中心卡斯尔曼病患者有人类免疫缺陷病毒感染或遗传感性导致的免疫功能低下，因此难以控制HHV-8感染，而HHV-8在一般人群中是常见的、通常无状的感染<sup>69</sup> (<http://#69>)。最近一项研究表明，对于与HHV-8相关的多中心卡斯尔曼病患者，托珠抗疗效很小且疗效持续时间很短，原因可能是不依赖于被中和白介素-6受体的病毒白介素-6信号导<sup>70</sup> (<http://#70>)。和与EBV相关的HLH相同<sup>71</sup> (<http://#71>)，利妥昔单抗对与HHV-8相关的多中心斯尔曼病患者非常有效，因为B细胞耗竭疗法去除了HHV-8的主要储存库<sup>72</sup> (<http://#72>)。许多其他微生物也可触发细胞因子风暴，包括其他疱疹病毒（如单纯疱疹病毒）和其他流感病毒（如H5N1）。

与细菌感染患者相比，对病毒感染患者采取靶向治疗更为困难，因为现有抗病毒药较少。免疫球蛋白和恢复期患者血浆静脉给药有时有助于控制病原体，并产生有益的免疫调节作用。对于某些病毒感染，在感染早期使用促炎细胞因子可能有助于在免疫应答造成损害之前控制病毒<sup>73</sup> ([https://a.app.qq.com/e/simple.jsp?](https://a.app.qq.com/e/simple.jsp?pkgname=cn.com.nejm&from=singlemessage) (<http://#73>)).

## 单基因或自身免疫性细胞因子风暴

我们偶尔可见病原体在单基因病患者中触发细胞因子风暴的情况；细胞因子风暴的其他原因还有自身免疫、肿瘤或特发性原因。在原发性HLH患者中，颗粒介导的细胞毒性存在各种常染色体隐性单基因异常，这一情况可导致细胞因子风暴。常见的病理性突变包括*PRF1*、*UNC13D*、*STXBP1*、*RAB27A*、*STX11*、*SH2D1A*、*XIAP*和*NLRC4*突变<sup>23</sup> (<http://#23>)。在继发性HLH患者中，病毒、自身免疫或肿瘤性疾病会触发细胞因子风暴，而且在原发性HLH发生改变的基因，上述患者常存在杂合多态性<sup>65,74</sup> (<http://#65,74>)。高水平的干扰素 $\gamma$ 、TNF、白介素-1、白介素-4、白介素-6、白介素-8、白介素-10、CXCL9、CXCL10和白介素-18常与HLH相关。抗干扰素 $\gamma$ 抗体伐帕单抗最近已经被批准用于治疗原发性HLH，作为根治疗法异基因干细胞移植之前的过渡。

糖皮质激素、环孢素、抗白介素-1抗体、JAK1和JAK2抑制剂、抗白介素-6抗体和细胞毒性T细胞对原发性或继发性HLH患者有益，这一情况提示上述药物靶向的通路是发病机制的关键。环磷酰胺和依托泊苷具有广泛的细胞毒性，但在清除活化的CD8+ T细胞方面尤其有效；这两种药物对原发性HLH、继发性HLH（包括巨噬细胞活化综合征）患者和相应模型通常有效<sup>75</sup> (<http://#75>)。依托泊苷也靶向巨噬细胞，包括参与调节炎症的巨噬细胞，因此也可能产生有害作用。目前已有使用alemtuzumab广泛消融T细胞和B细胞，以及使用抗胸腺细胞球蛋白消融T细胞报道；消融很可能是通过耗竭致病性CD8+ T细胞及其他一些细胞类型来发挥作用<sup>76</sup> (<http://#76>)。使用环孢素对T细胞进行非消融性抑制可能也有帮助<sup>77</sup> (<http://#77>)。

自身炎症性疾病的特征是在看似无原因的情况下发生炎症，以及在无感染和自身免疫表现的情况下发生细胞因子风暴。在自身炎症性疾病患者中，调节先天性免疫系统和炎性小体活化的基因发生生殖细胞系突变。数种遗传病与先天免疫系统发生调节改变相关，包括家族性地中海热（*MEFV*）、TNF受体相关周期性综合征（*TNFRSF1A*）、高免疫球蛋白D伴周期性发热综合征（*MVK*）、家族性寒冷性自身炎症性综合征（*NLRP3*）、穆克尔-韦尔斯综合征（Muckle-Wells syndrome, *NLRP3*）、新生儿发病的多系统炎症综合征（*NLRP3*）、ADA2缺乏症（*CECR1*）、*NLRC4*炎性小体病、X连锁淋巴组织增生性疾病2型（*XIAP*）、Takenouchi-Kosaki综合征（*CDC42*）以及威斯科特-奥尔德里奇综合征（*CDC42*）。虽然上述疾病患者全部有周期性发热

但只是部分有细胞因子风暴。考虑到原发性遗传缺陷和有效治疗方法，先天细胞极有可能是主要

≡ 的细胞驱动因素，而TNF、白介素-1、白介素-18或这些细胞因子的组合很可能驱动了发病。遗传性免疫缺陷综合征（如慢性肉芽肿病和STAT1功能获得性疾病）患者反而会因暴发性感染出现细胞因子风暴<sup>78</sup> (<http://#78>)。

特发性多中心卡斯尔曼病是与HHV-8相关多中心卡斯尔曼病类似的另外一种细胞因子风暴，但病因未知。血小板减少、全身水肿、发热、网状纤维化和器官肥大（TAFRO）亚型的患者往往细胞因子风暴最严重<sup>79</sup> (<http://#79>)。虽然病因未知，但白介素-6是大部分患者发病的驱动因素。此，研究者开发了靶向白介素-6受体的托珠单抗和直接靶向白介素-6的司妥昔单抗，而且日本（托珠单抗）和美国以及许多其他国家（司妥昔单抗）的监管机构批准了这两种药物用于治疗特发性多中心卡斯尔曼病。司妥昔单抗和托珠单抗均可减少疾病发作，并使约1/3 ~ 1/2的患者达到持续缓解<sup>80</sup> (<http://#80>)。然而，一些循环系统内白介素-6水平低的患者对白介素-6阻滞剂有应答，而一全身白介素-6水平高的患者却无应答。研究者最近开发并验证了一种包含7种蛋白的检测法，该测法可预测哪些特发性多中心卡斯尔曼病患者最有可能从司妥昔单抗获益

(<https://ashpublications.org/blood/article/132/Supplement%201/3716/265269/Serum-Proteomics-Reveals-Distinct-Subtypes?searchresult=1>)。

未出现器官进行性功能障碍并且抗白介素-6疗法无效的特发性多中心卡斯尔曼病患者常接受细胞毒性化疗联合治疗，从而非特异地清除过度炎症细胞<sup>81</sup> (<http://#81>)。可考虑作为治疗靶点的其他升高的血清细胞因子和细胞信号通路包括CXCL13、CXCL10（干扰素诱导蛋白10 [IP-10]）、VEGF-A<sup>82</sup> (<http://#82>)、I型干扰素<sup>83</sup> (<http://#83>)、mTOR复合物1（mTORC1）<sup>84</sup> (<http://#84>)和JAK-STAT3。依据这些研究结果，我们利用mTORC1抑制剂西罗莫司治疗抗白介素-6疗法无效的特发性多中心卡斯尔曼病患者<sup>85</sup> (<http://#85>)。目前一项进行中的临床试验正在尚未发生暴发性细胞因子风暴的活动性疾病患者中评价西罗莫司的效果（在ClinicalTrials.gov注册号为NCT03933904）。

## 与COVID-19相关的细胞因子风暴

COVID-19由SARS-CoV-2引起，其特征是异质性症状，范围从轻度疲劳至危及生命的肺炎、细胞因子风暴和多器官衰竭。细胞因子风暴在SARS患者中已有报道，且与不良结局相关<sup>86</sup> (<http://#86>)。虽然SARS的细胞因子风暴和器官衰竭机制的研究中<sup>14</sup> (<http://#14>)，但COVID-19

(<https://aapp.org.cn/oa/single.jsp?pkgname=cn.com.nejm&from=singlemessage>)





患者（特别是病情最重的患者）中有关于噬血细胞作用和细胞因子水平升高，以及免疫抑制剂有效的报道，因此提示细胞因子风暴可能参与了COVID-19的发病机制<sup>87,88</sup> (<http://#87,88>)。

在与COVID-19相关的细胞因子风暴患者中，水平升高的血清细胞因子包括白介素-1 $\beta$ 、白介素-6、IP-10、TNF、干扰素 $\gamma$ 、巨噬细胞炎症蛋白（MIP）1 $\alpha$ 和1 $\beta$ ，以及VEGF<sup>89,90</sup> (<http://#89,90>)。较高的白介素-6水平与较短的生存期呈强相关<sup>91</sup> (<http://#91>)。在COVID-19中，循环系统内活化CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup> T细胞和成浆细胞的相对频率增加<sup>92</sup> (<http://#92>)。除了升高的全身细胞因子水平和活化免疫细胞之外，我们还观察到COVID-19患者有数种临床和实验室检查结果异常，如CRP和二聚体水平升高、低白蛋白血症、肾功能障碍和渗出，这些情况与细胞因子风暴患者一致。研究者发现，反映过度炎症和组织损伤的实验室检查结果可预测COVID-19患者的结局恶化<sup>93</sup> (<http://#93>)。

虽然我们在重症COVID-19病例中观察到免疫失调<sup>26</sup> (<http://#26>)，但尚不清楚重症病例的机制是免疫活动过度还是未能消除炎症反应（因持续病毒复制或免疫失调导致）。鼻咽病毒载量和细胞因子（如干扰素 $\alpha$ 、干扰素 $\gamma$ 和TNF）水平之间的关联，以及中度病例不断降低的病毒载量（重症病例并无这一情况）提示，免疫应答与病毒负荷呈正相关<sup>26</sup> (<http://#26>)。另外，我们在最严重的COVID-19病例中发现 I 型干扰素免疫先天障碍和抗 I 型干扰素自身抗体，因此提示抗病应答不足可能是部分COVID-19患者的病因之一<sup>94,95</sup> (<http://#94,95>)。在无症状患者（有效控制SARS-CoV-2）和重症COVID-19患者（无法控制病毒）之间，宿主免疫应答和免疫相关症状有巨大差异，因此提示宿主免疫失调在部分病例的发病机制中起一定作用。另外一个假设的机制涉及因SARS-CoV-2和自身抗原之间的分子模拟导致的自身免疫。一些患者亚组可能涉及这些机制，感染后多系统炎症综合征患儿，这是一种似乎可通过免疫调节疗法（如免疫球蛋白静脉给药、糖皮质激素，以及抗白介素-1和抗白介素-6疗法）减轻的疾病。多系统炎症综合征患者很明显符合细胞因子风暴的定义，因为SARS-CoV-2不再存在；然而，尚不清楚细胞因子风暴是COVID-19的驱动因素还是继发过程。此外，我们现在已经知晓SARS-CoV-2感染患者可能无症状，也可能出现同严重程度的急性COVID-19、慢性COVID-19或多系统炎症综合征。一个关键问题是哪些因素导致一小部分患者出现了重度细胞因子风暴样表型。合并症（如高血压、糖尿病和肥胖症）与比较严重的COVID-19病情相关，原因可能是原有的慢性炎症状态，或者因免疫应答而发生器官功能障碍的门槛较低。

(<https://a.app.qq.com/o/simple.jsp?>

[pkgname=cn.com.nejm&from=singlemessage\)](https://a.app.qq.com/o/simple.jsp?pkgname=cn.com.nejm&from=singlemessage)



在与COVID-19相关的细胞因子风暴和许多其他细胞因子风暴之间，考虑治疗方案时有几项要注意的重要区别。首先，SARS-CoV-2感染触发的细胞因子风暴所需的治疗方案可能与其他原发导致的细胞因子风暴不同。细胞因子可能即是细胞因子风暴的关键构成成分，也是抗微生物应答的重要因素。因此，就像在流感病毒中见到的情况一样，阻断细胞因子信号事实上有可能妨碍SARS-CoV-2清除、增加继发感染风险并导致较差结局<sup>96</sup> (<http://#96>)。在对SARS-CoV-2的健康应答和有害的细胞因子风暴中，白介素-6和其他细胞因子可能都发挥了关键作用，因此尤其重要的在适当的时间对适当的COVID-19患者采取治疗。在抗白介素-6受体抗体方面，虽然偶有治疗有效的病例报道，但两项大规模、随机、对照试验表明对于COVID-19住院患者并无生存获益<sup>97,98</sup> (<http://#97,98>)。

其次，感染和疾病的原发部位很有可能造成了免疫应答和细胞因子风暴机制的差异，而这个对治疗方案有影响。例如，在与HHV-8相关的多中心卡斯尔曼病患者中，选择性清除病毒的主要储存库是有益的，但在COVID-19患者中却不可能做到这一点。

第三，淋巴细胞减少在细胞因子风暴中并不常见，但它是重症COVID-19的一个标志。目前不清楚在COVID-19中观察到的淋巴细胞减少是由于淋巴细胞的组织浸润，还是由于淋巴细胞被破坏。

第四，各种细胞因子风暴均可发生凝血问题，但血栓栓塞事件似乎在与COVID-19相关的细胞因子风暴更为频繁<sup>99</sup>。最后，虽然尚未在同一平台上同时检测COVID-19相关细胞因子风暴和其他细胞因子风暴的细胞因子情况，但初步结果提示，在COVID-19中，循环系统内数种细胞因子（如白介素-6）和其他炎症标志物（如铁蛋白）的升高幅度小于其他一些细胞因子风暴<sup>26</sup> (<http://#26>)。在SARS-CoV-2感染期间，肺组织内炎症介质的水平仍然未知。

虽然仍有许多未知因素，但最近的一项随机对照试验表明，地塞米松降低了最严重COVID-19病例（特征包括CRP水平升高和需要吸氧）的死亡率，同时有可能导致了轻症患者结局恶化，这一情况提示过度的后期炎症导致了死亡<sup>88</sup> (<http://#88>)。对7项随机试验进行的荟萃分析表明，在1000名重症COVID-19患者中，糖皮质激素治疗后的28天全因死亡率低于常规治疗或安慰剂治疗后的死亡率<sup>100</sup> (<http://#100>)。一项观察性研究提示，当CRP水平较高时，COVID-19患者使用糖皮质激素的疗效较好，而当CRP水平较低时，疗效较差，这个与前文的观察结果一致<sup>101</sup> (<http://#101>)。进一步的支持证据是在COVID-19患者中，有病例报道指出针对白介素-1、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子，以及JAK1和JAK2的靶向拮抗剂有效<sup>102-105</sup> (<http://#102-105>)。同样，目前观察到在病程早期

≡ 给药的促炎药物（如吸入型干扰素β）具有良好效果，这个与实验模型的结果一致，即增强抗病活性的免疫刺激疗法在早期有益（后期很可能有害），而免疫抑制疗法在后期有益，早期有害。与地塞米松的情况相同，研究中的治疗时机和纳入的患者亚组很可能会影响结局。

虽然对于免疫失调和细胞因子风暴在COVID-19中的作用知之甚少，但目前有数百种免疫调节药物正在研究中<sup>102</sup> (<http://#102>)。其中许多疗法已被用于其他细胞因子风暴。目前正研究使用卡纳单抗（canakinumab，抗白介素-1β单克隆抗体）和阿那白滞素治疗COVID-19诱发的ARDS。卡替尼（Acalabrutinib）是布鲁顿酪氨酸激酶的选择性抑制剂（布鲁顿酪氨酸激酶可调节B细胞和巨噬细胞信号传导和活化）；阿卡替尼可能能够抑制COVID-19中的过度炎症反应<sup>106</sup> (<http://#106>)。JAK1和JAK2抑制剂已被批准用于治疗多种自身免疫病和肿瘤，它有可能抑制I型干扰素、白介素-6（和其他gp130家族受体）、干扰素γ、白介素-2及其他细胞因子的下游信号传导<sup>107</sup> (<http://#107>)。与抗白介素-6抗体疗法非常类似，如果用药时间过早（此时对SARS-CoV-2免疫应答在控制病毒复制和清除方面发挥重要作用），抑制布鲁顿酪氨酸激酶和JAK的治疗方案能有害或无用。

## 治疗

细胞因子风暴的一般治疗策略包括旨在维持关键器官功能的支持性治疗，控制基础疾病和消除导致免疫系统异常激活的触发因素，以及靶向免疫调节或非特异性免疫抑制（旨在限制被激活的免疫系统造成的附带损伤）。正如本综述中所指出的，许多药物对细胞因子风暴这一总称下的多种疾病都有效，还有更多药物可能对尚未研究过的多种状况有效。

鉴于针对免疫系统各个方面的新疗法越来越多，我们也具备了探索疾病生物学机制的能力，因此接下来的研究重点应该是发现可用于各种细胞因子风暴药物，以及可为适当患者（不论基础疾病如何）选择适当药物的精准诊断方法<sup>108,109</sup> (<http://#108,109>)。对全身性幼年特发性关节炎患者进行的一项研究表明，其中有些患者亚组的细胞因子谱是以白介素-6和白介素-18为主，这个提示现有的一些疗法可能有效<sup>110</sup> (<http://#110>)。同样，最近发现生物标志物可有效预测阿那白滞素托珠单抗治疗有效的成年发病型斯蒂尔病患者<sup>111</sup> (<http://#111>)。精准肿瘤学取得的进展提示，我需要对细胞因子风暴开展类似研究，从而可以跨越疾病界限识别出特异性治疗靶点，以及识别出

([https://a.app.qq.com/o/simple.jsp?](https://a.app.qq.com/o/simple.jsp?pkgname=cn.com.nejm&from=singlemessage)

[pkgname=cn.com.nejm&from=singlemessage\)](https://a.app.qq.com/o/simple.jsp?pkgname=cn.com.nejm&from=singlemessage)

提示某些药物有效的标志。JAK信号是细胞因子风暴中的一个有趣靶点，因为可以同时靶向多个细胞因子-受体对，这种方法可能对不同细胞因子驱动的多种疾病有效。此外，研究者正在评估通过血浆置换和血浆过滤柱（可吸附细胞因子）治疗细胞因子风暴。

我们在治疗细胞因子风暴时一定要应考虑几个因素。使用现有药物（抗白介素-6、抗干扰素或抗白介素-1 $\beta$ 抗体）中和循环系统内水平升高的某一细胞因子并不一定有效，而阻断循环系统内偏低或正常的某一细胞因子却可能有效（如果该细胞因子是过度炎症回路的关键组分成分或者如果组织内的水平可能升高）。此外，本综述中提到的各种治疗方法均具有其独特的副作用和风险特性。所有靶向药物均具有靶点特异性风险，而联合治疗较单药治疗有更多的潜在风险。此外，病理性过度炎症本身就是一种免疫缺陷，可使患者面临感染风险，而免疫抑制剂极有可能进一步增加感染风险。在这样一个分析细胞因子谱和实施个体化用药的时代，我们对患者采取经验性治疗时必须实施监测并采取适当预防措施，而且一定要通过随机对照试验评估疗效和安全性。

如果要推进细胞因子风暴的研究和治疗，我们必须汇总“组学”研究的样本，而且不同疾病的专家要彼此合作。2021年将引入细胞因子释放综合征的国际疾病分类（第10版）代码，这有助于我们依据电子病历研究其自然史、发病机制和治疗。我们希望在生物标志物指导下对细胞因子风暴采取个体化治疗，一旦在这方面取得足够的科学进展，下一步就需要通过可靠、快速且可及的检测方法测定血浆和组织内的可溶性炎症介质。

## 总结

炎症反应期间的轻度、继发性器官功能障碍如果有助于宿主战胜感染并存活，那么这种炎症反应在进化上就是可以接受的。如果炎症反应导致过度器官功能障碍，使宿主（在无通气支持和透析的情况下）在生存和繁殖适度方面面临风险，那么这种炎症反应就是病理性的。我们体内存在调节免疫应答和预防细胞因子风暴的广泛调节机制。然而，医源性原因、病原体、癌症、自身免疫和自身炎症机制等仍然可能导致细胞因子风暴。鉴别具有保护作用的炎症反应和病理性的细胞因子风暴将影响我们采取的治疗方案，但两者的鉴别相当困难。细胞因子风暴尚无统一定义，而且在如何定义以及某些疾病（如COVID-19）是否应纳入细胞因子风暴疾病谱方面，仍有许多争议。我们根据以下标准提出了细胞因子风暴的统一定义：循环系统内细胞因子水平升高，急性全身炎症症状，以及由此导致的继发性器官功能障碍。在与特发性多中心卡斯尔曼病、HLH或CAR-T细胞疗法相关的细胞因子风暴中，我们所采取

靶向疗法已将这一致命疾病转变为通常可逆的状态。考虑到我们在“多组学”分析和免疫系统的治  
性调节方面取得的进展，以及在细胞因子风暴这一总称下所做的协同努力，我们预计细胞因子区  
暴患者的结局将持续改善。

Disclosure forms provided by the authors are available at NEJM.org.

We thank our colleagues Michael Jordan, Taku Kambayashi, Ivan Maillard, Sheila Pierson, Ruth-Anne Langan Pai, Dan Ra  
Patricia Tsao, Frits van Rhee, Dermot Kelleher, Shanmuganthan Chandrakasan, Amber Cohen, Alexis Phillips, John Wherry, a  
Charles Dinarello for their critical review and feedback.

## 作者信息

David C. Fajgenbaum, M.D., and Carl H. June, M.D.

From the Department of Medicine, Division of Translational Medicine and Human Genetics, Center for Cytokine Storm Treatm  
and Laboratory (D.C.F.), and the Center for Cellular Immunotherapies and the Parker Institute for Cancer Immunotherapy  
(C.H.J.), Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia. Address reprint requests to Dr. Fajgenbaum :  
davidfa@penmedicine.upenn.edu or to Dr. June at cjune@upenn.edu.

## 参考文献

1. Morgan RA, Yang JC, Kitano M, Dudley ME, Laurencot CM, Rosenberg SA. Case report of a serious adverse event followin  
the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2. *Mol Ther* 2010;18:843-851.
2. Ferrara JL, Abhyankar S, Gilliland DG. Cytokine storm of graft-versus-host disease: a critical effector role for interleukin-1.  
*Transplant Proc* 1993;25:1216-1217.
3. Chatenoud L, Ferran C, Bach JF. The anti-CD3-induced syndrome: a consequence of massive in vivo cell activation. *Curr T  
Microbiol Immunol* 1991;174:121-134.
4. Coley WB. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas: with a report of ten original cases. *Am  
Med Sci* 1893;105:487-511.
5. Pechous RD, Sivaraman V, Price PA, Stasulli NM, Goldman WE. Early host cell targets of *Yersinia pestis* during primary  
pneumonic plague. *PLoS Pathog* 2013;9(10):e1003679-e1003679.
6. Kash JC, Tumpey TM, Proll SC, et al. Genomic analysis of increased host immune and cell death responses induced by 19  
influenza virus. *Nature* 2006;443:578-581.
7. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity  
associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:625-638.
8. Grupp SA, Kalos M, Barrett D, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med*  
2013;368:1509-1518.
9. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N Engl J Me*  
2015;373:929-938.
10. Schwartztruber DJ. Guidelines for the safe administration of high-dose interleukin-2. *J Immunother* 2001;24:287-293.
11. Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome.  
*Blood* 2014;124:188-195.
12. Diorio C, Shaw PA, Pequignot E, et al. Diagnostic biomarkers to differentiate sepsis from cytokine release syndrome in  
critically ill children. *Blood Adv* 2020;4:5174-5183.
13. Teachey DT, Lacey SF, Shaw PA, et al. Identification of predictive biomarkers for cytokine release syndrome after chimeric  
antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Discov* 2016;6:664-679.
14. Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a “cytokine storm” relevant to COVID-19? *JAMA Intern Med* 2020;180:1152-1154.
15. Hashimoto D, Chow A, Noizat C, et al. Tissue-resident macrophages self-maintain locally throughout adult life with minima  
contribution from circulating monocytes. *Immunity* 2013;38:792-804.
16. Zoller EE, Lykens JE, Terrell CE, et al. Hemophagocytosis causes a consumptive anemia of inflammation. *J Exp Med*  
2010;208:1203-1214.
17. Perez N, Virelizier J-L, Arenzana-Seisdedos F, Fischer A, Griscelli C. Impaired natural killer activity in lymphohistiocytosis  
syndrome. *J Pediatr*, 1984;104:569-573.
18. Sallusto F. Heterogeneity of human CD4+ T cells against microbes! *Annu Rev Immunol* 2016;34:317-334.
19. Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional  
properties. *Annu Rev Immunol* 1989;7:415-453.





20. Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, Cron RQ. The immunology of macrophage activation syndrome. *Front Immunol* 2019;10:119-119.
21. Jordan MB, Hildeman D, Kappler J, Marrack P. An animal model of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): CD8+ T cells and interferon gamma are essential for the disorder. *Blood* 2004;104:735-743.
22. Zhang K, Jordan MB, Marsh RA, et al. Hypomorphic mutations in PRF1, MUNC13-4, and STXBP2 are associated with adult-onset familial HLH. *Blood* 2011;118:5794-5798.
23. Schulert GS, Cron RQ. The genetics of macrophage activation syndrome. *Genes Immunol* 2020;21:169-181.
24. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 cells. *Annu Rev Immunol* 2009;27:485-517.
25. Avau A, Mitera T, Put S, et al. Systemic juvenile idiopathic arthritis-like syndrome in mice following stimulation of the immune system with Freund's complete adjuvant: regulation by interferon- $\gamma$ . *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1340-1351.
26. Lucas C, Wong P, Klein J, et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature* 2020;584:463-469.
27. Doherty GM, Lange JR, Langstein HN, Alexander HR, Buresh CM, Norton JA. Evidence for IFN-gamma as a mediator of the lethality of endotoxin and tumor necrosis factor-alpha. *J Immunol* 1992;149:1666-1670.
28. Cohen J. IL-12 deaths: explanation and a puzzle. *Science* 1995;270:908-908.
29. Atkins MB. Interleukin-2: clinical applications. *Semin Oncol* 2002;29:Suppl 7:12-17.
30. Schulert GS, Zhang M, Fall N, et al. Whole-exome sequencing reveals mutations in genes linked to hemophagocytic lymphohistiocytosis and macrophage activation syndrome in fatal cases of H1N1 influenza. *J Infect Dis* 2016;213:1180-1188.
31. Vadhan-Raj S, Nathan CF, Sherwin SA, Oettgen HF, Krown SE. Phase I trial of recombinant interferon gamma by 1-hour infusion. *Cancer Treat Rep* 1986;70:609-614.
32. Locatelli F, Jordan MB, Allen C, et al. Emapalumab in children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *N Engl J Med* 2020;382:1811-1822.
33. Eloiseily EM, Weiser P, Crayne CB, et al. Benefit of anakinra in treating pediatric secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arthritis Rheumatol* 2020;72:326-334.
34. Durand M, Troyanov Y, Laflamme P, Gregoire G. Macrophage activation syndrome treated with anakinra. *J Rheumatol* 2010;37:879-880.
35. Winkler U, Jensen M, Manzke O, Schulz H, Diehl V, Engert A. Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC C2B8). *Blood* 1999;94:2217-2224.
36. Teachey DT, Rheingold SR, Maude SL, et al. Cytokine release syndrome after blinatumomab treatment related to abnormal macrophage activation and ameliorated with cytokine-directed therapy. *Blood* 2013;121:5154-5157.
37. van der Stegen SJ, Davies DM, Wilkie S, et al. Preclinical in vivo modeling of cytokine release syndrome induced by ErbB-retargeted human T cells: identifying a window of therapeutic opportunity? *J Immunol* 2013;191:4589-4598.
38. Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting interleukin-6 signaling in clinic. *Immunity* 2019;50:1007-1023.
39. Faulkner L, Cooper A, Fantino C, Altmann DM, Sriskandan S. The mechanism of superantigen-mediated toxic shock: not a simple Th1 cytokine storm. *J Immunol* 2005;175:6870-6877.
40. Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity* 2013;39:1003-1018.
41. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006;440:237-241.
42. Frank D, Vince JE. Pyroptosis versus necroptosis: similarities, differences, and crosstalk. *Cell Death Differ* 2019;26:99-114.
43. Netea MG, Kullberg BJ, Verschueren I, Van Der Meer JW. Interleukin-18 induces production of proinflammatory cytokines in mice: no intermediate role for the cytokines of the tumor necrosis factor family and interleukin-1beta. *Eur J Immunol* 2000;30:3057-3060.
44. Mazodier K, Marin V, Novick D, et al. Severe imbalance of IL-18/IL-18BP in patients with secondary hemophagocytic syndrome. *Blood* 2005;106:3483-3489.
45. Shimizu M, Yokoyama T, Yamada K, et al. Distinct cytokine profiles of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome with particular emphasis on the role of interleukin-18 in its pathogenesis. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1645-1653.
46. Dinarello CA, Novick D, Kim S, Kaplanski G. Interleukin-18 and IL-18 binding protein. *Front Immunol* 2013;4:289-289.
47. Novick D, Kim S, Kaplanski G, Dinarello CA. Interleukin-18, more than a Th1 cytokine. *Semin Immunol* 2013;25:439-448.
48. Benfante EM, Canna SW, Stadel K, et al. Repeated TLR9 stimulation results in macrophage activation syndrome-like disease in mice. *J Clin Invest* 2011;121:2264-2277.
49. Gorelik M, Torok KS, Kietz DA, Hirsch R. Hypocomplementemia associated with macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease: 6 cases. *J Rheumatol* 2011;38:396-397.
50. Porter DL, Hwang WT, Frey NV, et al. Chimeric antigen receptor T cells persist and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia. *Sci Transl Med* 2018;10(433):raa1139.

退出 (/index.php?c=home&m=logout) Q

(https://a-app.qq.com/o/simple.jsp?pkgnam=cn.com.nejm&from=singlemessage)

pkgnam=cn.com.nejm&from=singlemessage)



51. Xu XJ, Tang YM. Cytokine release syndrome in cancer immunotherapy with chimeric antigen receptor engineered T cells. *Cancer Lett* 2014;343:172-178.
52. Singh N, Hofmann TJ, Gershenson Z, et al. Monocyte lineage-derived IL-6 does not affect chimeric antigen receptor T-cell function. *Cytotherapy* 2017;19:867-880.
53. Giavridis T, van der Stegen SJC, Eyquem J, Hamieh M, Piersigilli A, Sadelain M. CAR T cell-induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade. *Nat Med* 2018;24:731-738.
54. Norelli M, Camisa B, Barbiera G, et al. Monocyte-derived IL-1 and IL-6 are differentially required for cytokine-release syndrome and neurotoxicity due to CAR T cells. *Nat Med* 2018;24:739-748.
55. Liu Y, Fang Y, Chen X, et al. Gasdermin E-mediated target cell pyroptosis by CAR T cells triggers cytokine release syndrome. *Sci Immunol* 2020;5(43):eaax7969-eaax7969.
56. Topp MS, Gökbuget N, Stein AS, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16:57-66.
57. Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, et al. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *N Engl J Med* 2006;355:1018-1028.
58. Frey NV, Porter DL. Cytokine release syndrome with novel therapeutics for acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;2016:567-572.
59. Dahmer MK, Randolph A, Vitali S, Quasney MW. Genetic polymorphisms in sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:Suppl:S73.
60. Liu E, Marin D, Banerjee P, et al. Use of CAR-transduced natural killer cells in CD19-positive lymphoid tumors. *N Engl J Med* 2020;382:545-553.
61. Nebelsiek T, Beiras-Fernandez A, Kilger E, Möhnle P, Weis F. Routine use of corticosteroids to prevent inflammation response in cardiac surgery. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2012;7:170-174.
62. Fisher CJ Jr, Dhainaut JF, Opal SM, et al. Recombinant human interleukin 1 receptor antagonist in the treatment of patient with sepsis syndrome: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JAMA* 1994;271:1836-1843.
63. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, et al. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: reanalysis of a prior phase III trial. *Crit Care Med* 2016;44:275-281.
64. Lykens JE, Terrell CE, Zoller EE, Risma K, Jordan MB. Perforin is a critical physiologic regulator of T-cell activation. *Blood* 2011;118:618-626.
65. Zhang M, Bracaglia C, Prencipe G, et al. A heterozygous RAB27A mutation associated with delayed cytolytic granule polarization and hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Immunol* 2016;196:2492-2503.
66. Terrell CE, Jordan MB. Perforin deficiency impairs a critical immunoregulatory loop involving murine CD8(+) T cells and dendritic cells. *Blood* 2013;121:5184-5191.
67. Pachlopnik Schmid J, Ho C-H, Chrétien F, et al. Neutralization of IFN $\gamma$  defeats haemophagocytosis in LCMV-infected perforin- and Rab27a-deficient mice. *EMBO Mol Med* 2009;1:112-124.
68. Polizzotto MN, Uldrick TS, Wang V, et al. Human and viral interleukin-6 and other cytokines in Kaposi sarcoma herpesvirus associated multicentric Castlemans disease. *Blood* 2013;122:4189-4198.
69. Dispenzieri A, Fajgenbaum DC. Overview of Castleman disease. *Blood* 2020;135:1353-1364.
70. Ramaswami R, Lurain K, Peer CJ, et al. Tocilizumab in patients with symptomatic Kaposi sarcoma herpesvirus-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 2020;135:2316-2319.
71. Chellapandian D, Das R, Zellek K, et al. Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens. *Br J Haematol* 2013;162:376-382.
72. Dalla Pria A, Pinato D, Roe J, Naresh K, Nelson M, Bower M. Relapse of HHV8-positive multicentric Castleman disease following rituximab-based therapy in HIV-positive patients. *Blood* 2017;129:2143-2147.
73. Grajales-Reyes GE, Colonna M. Interferon responses in viral pneumonias. *Science* 2020;369:626-627.
74. Kaufman KM, Linghu B, Szustakowski JD, et al. Whole-exome sequencing reveals overlap between macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis and familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:3486-3495.
75. Johnson TS, Terrell CE, Millen SH, Katz JD, Hildeman DA, Jordan MB. Etoposide selectively ablates activated T cells to control the immunoregulatory disorder hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Immunol* 2014;192:84-91.
76. Marsh RA, Allen CE, McClain KL, et al. Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:101-109.
77. Mouy R, Stephan JL, Pillet P, Haddad E, Hubert P, Prieur AM. Efficacy of cyclosporine A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis: report of five cases. *Pediatr* 1996;129:750-754.
78. Fajtelson Y, Grunebaum E. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and primary immune deficiency disorders. *Clin Immunol* 2014;155:118-125.
79. Iwaki N, Fajgenbaum DC, Marsh RA, et al. Clinicopathologic analysis of 21 HHV-8-negative multicentric Castleman disease cases demonstrates a distinct subtype. *Am J Hematol* 2016;91:220-226.

退出 (/index.php?c=home&m=logout) Q

(1)

(https://a.app.qq.com/o/simple.jsp?pkgname=cn.com.nejm&from=singlemessage)



80. Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, et al. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. *Blood* 2005;106:2627-2632.
81. van Rhee F, Voorhees P, Dispenzieri A, et al. International, evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood* 2018;132:2115-2124.
82. Pierson SK, Stonestrom AJ, Shilling D, et al. Plasma proteomics identifies a 'chemokine storm' in idiopathic multicentric Castleman disease. *Am J Hematol* 2018;93:902-912.
83. Langan Pai R-A, Sada Japp A, Gonzalez M, et al. Type I IFN response associated with mTOR activation in the TAFRO subtype of idiopathic multicentric Castleman disease. *JCI Insight* 2020;5(9):e135031-e135031.
84. Arenas DJ, Floess K, Kobrin D, et al. Increased mTOR activation in idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood* 2020;135:1673-1684.
85. Fajgenbaum DC, Langan R-A, Sada Japp A, et al. Identifying and targeting pathogenic PI3K/AKT/mTOR signaling in IL-6-blockade-refractory idiopathic multicentric Castleman disease. *J Clin Invest* 2019;129:4451-4463.
86. Huang K-J, Su I-J, Theron M, et al. An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients. *J Med Virol* 2005;75:181-194.
87. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020;368:473-474.
88. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 — preliminary report. *N Eng Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
89. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
90. Zhu Z, Cai T, Fan L, et al. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. *Int J Infect Dis* 2020;95:332-339.
91. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang H-H, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med* 2020;26:1636-1643.
92. Mathew D, Giles JR, Baxter AE, et al. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. *Science* 2020;369(6508):eabc8511-eabc8511.
93. Caricchio R, Gallucci M, Dass C, et al. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm. *Ann Rheum Dis* 2020 September 25 (Epub ahead of print).
94. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020 September 24 (Epub ahead of print).
95. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, et al. Auto-antibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020 September 24 (Epub ahead of print).
96. Lauder SN, Jones E, Smart K, et al. Interleukin-6 limits influenza-induced inflammation and protects against fatal lung pathology. *Eur J Immunol* 2013;43:2613-2625.
97. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, et al. Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2020 October 20 (Epub ahead of print).
98. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* 2020 October 21 DOI: 10.1056/NEJMoa2028836.
99. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thromb Res* 2020;191:148-150.
100. Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA* 2020;324:1330-1341.
101. Keller MJ, Kitsis EA, Arora S, et al. Effect of systemic glucocorticoids on mortality or mechanical ventilation in patients with COVID-19. *J Hosp Med* 2020;15:489-493.
102. Fajgenbaum DC, Khor JS, Gorzewski A, et al. Treatments administered to the first 9152 reported cases of COVID-19: a systematic review. *Infect Dis Ther* 2020;9:435-449.
103. De Luca G, Cavalli G, Campochiaro C, et al. GM-CSF blockade with mavrilimumab in severe COVID-19 pneumonia and systemic hyperinflammation: a single-centre, prospective cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020;2(8):e465-e473.
104. Bronte V, Ugel S, Tinazzi E, et al. Baricitinib restrains the immune dysregulation in patients with severe COVID-19. *J Clin Invest* 2020 November 03 (Epub ahead of print).
105. Rodriguez-Garcia JL, Sanchez-Nievas G, Arevalo-Serrano J, Garcia-Gomez C, Jimenez-Vizuet JM, Martinez-Alfaro E. Baricitinib improves respiratory function in patients treated with corticosteroids for SARS-CoV-2 pneumonia: an observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2020 October 06 (Epub ahead of print).
106. Roschewski M, Lionakis MS, Sharman JP, et al. Inhibition of Bruton tyrosine kinase in patients with severe COVID-19. *Sci Immunol* 2020;5(48):eabd0110-eabd0110.
107. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): the perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol* 2020;214:108393-108393.
108. Behrens EM, Koenig DM. Review: cytokine storm syndrome: looking toward the precision medicine era. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1135-1143.



109. de Jesus AA, Hou Y, Brooks S, et al. Distinct interferon signatures and cytokine patterns define additional systemic autoinflammatory diseases. *J Clin Invest* 2020;130:1669-1682. [退出 \(/index.php?c=home&m=logout\)](#)
110. Shimizu M, Nakagishi Y, Yachie A. Distinct subsets of patients with systemic juvenile idiopathic arthritis based on their cytokine profiles. *Cytokine* 2013;61:345-348. [\(/\)](#)
111. Vercruyse F, Barnetche T, Lazaro E, et al. Adult-onset Still's disease biological treatment strategy may depend on the phenotypic dichotomy. *Arthritis Res Ther* 2019;21:53-53.

[服务条款 \(/index.php?c=service\)](#) | [隐私政策 \(/index.php?c=privacy\)](#) | [联系我们 \(/index.php?c=contact\)](#)

NEJM

医学前沿

[\(index.php?c=about\)](#) (<https://www.nejmgroup.org/>) (<https://jmre.org.cn/>)

NEJM  
GROUP

  J-MED

<https://a.app.qq.com/o/simple.jsp?>

[pkgname=cn.com.nejm&from=singlemessage\)](#)

《NEJM医学前沿》© 2021 年版权所有。保留所有权利。沪ICP备15038381号 (<https://beian.miit.gov.cn>)



(/)



(https://a.app.qq.com/o/simple.jsp?

pkgname=cn.com.nejm&from=singlemessage)