

· 新冠肺炎防治 · 新技术与新理念 ·

新型冠状病毒肺炎诱发肺纤维化的机制
及相关治疗研究进展

王珏 王彬杰 杨加彩 王明滢 陈成 罗高兴 贺伟峰

陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院全军烧伤研究所,创伤、烧伤与复合伤

国家重点实验室,重庆市疾病蛋白质组学重点实验室 400038

通信作者:贺伟峰,Email:hweifeng7412@aliyun.com



【摘要】 2019 年 12 月暴发于中国武汉的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)与 2003 年暴发于中国广州的严重急性呼吸综合征(SARS)是由同源性较高的高致命性冠状病毒导致的。新型冠状病毒传播性强、进展迅速,在全球范围内造成不良的社会影响和巨大经济损失,但目前尚无针对 COVID-19 的疫苗或特效药物。肺纤维化是一种进行性纤维化的肺部疾病,是导致 SARS 幸存者愈后肺功能障碍及生存质量下降的主要因素。大量流行病学、病毒免疫学及目前的临床证据支持肺纤维化有可能成为 COVID-19 患者的严重并发症之一。目前暂无关于 COVID-19 引发肺纤维化的机制的报道,本文就现有理论依据重点讨论 COVID-19 肺部持续损伤的可能机制、异常免疫机制在引发和促进肺纤维化中的关键作用以及相关治疗措施。

【关键词】 肺纤维化; 细胞因子类; 免疫系统; 新型冠状病毒肺炎; 急性呼吸窘迫综合征

基金项目:国家自然科学基金面上项目(31872742)

DOI:10.3760/cma.j.cn501120-20200307-00132

Research advances in the mechanism of pulmonary fibrosis induced by coronavirus disease 2019 and the corresponding therapeutic measures

Wang Jue, Wang Binjie, Yang Jiakai, Wang Mingying, Chen Cheng, Luo Gaoxing, He Weifeng

State Key Laboratory of Trauma, Burns, and Combined Injury, Institute of Burn Research, the First Affiliated Hospital of Army Medical University (the Third Military Medical University), Chongqing Key Laboratory for Disease Proteomics, Chongqing 400038, China

Corresponding author: He Weifeng, Email: hweifeng7412@aliyun.com

【Abstract】 Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreaked in Wuhan, China in December 2019 and the severe acute respiratory syndrome (SARS) outbreaked in Guangzhou, China in 2003 were caused by highly pathogenic coronaviruses with high homology. Since the 2019 novel coronavirus is highly contagious and spreads rapidly. It has caused negative social effects and massive economic loss globally. Currently there is no vaccine or effective drugs. Pulmonary fibrosis is a pulmonary disease with progressive fibrosis, which is the main factor leading to pulmonary dysfunction and declined quality of life in SARS survivors after recovery. Extensive epidemiological, viral immunological and current clinical evidences support the possibility that pulmo-

nary fibrosis may be one of the major complications in COVID-19 patients. At present there is no report on the mechanism by which COVID-19 induces pulmonary fibrosis. With the existing theoretical basis, this article focuses on discussing the possible mechanism of COVID-19 sustained lung damaging, the key role of abnormal immune mechanism in the initiation and promotion of pulmonary fibrosis, and the corresponding therapeutic measures.

【Key words】 Pulmonary fibrosis; Cytokines; Immune system; Coronavirus disease 2019; Acute respiratory distress syndrome

Fund program: General Program of National Natural Science Foundation of China (31872742)

DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200307-00132

2020 年 3 月 11 日,世界卫生组织(WHO)宣布新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情构成“全球大流行”^[1]。根据 WHO 官网的每日疫情报告显示,截至 2020 年 3 月 14 日,COVID-19 全球确诊病例数达 142 539 例,波及除中国以外的 135 个国家、领土和地区^[2],在全球范围内造成不良的社会影响和巨大经济损失。目前大量证据支持 COVID-19 可导致肺纤维化^[3]。严重急性呼吸综合征(SARS)的幸存者多数肺部有不同程度的纤维化^[4],肺纤维化的病因目前尚不明确,新型冠状病毒所致的异常免疫反应尤其是非特异性免疫,可诱发细胞因子风暴^[5],由肺上皮细胞和微血管内皮细胞的损伤、缺血缺氧导致组织细胞损伤等各个方面的原因致肺损伤,加之机械通气是治疗重型 COVID-19 并发症 ARDS 的主要手段,可能加重肺损伤。若这些病因不能得到及时清除,会导致肺组织持续炎症损伤,发展成肺纤维化。因此,肺纤维化可能将成为本次疫情过去后的并发症。本文重点分析探讨了 COVID-19 病程中肺部持续损伤可能是肺纤维化的主要原因,异常免疫反应在促进肺纤维化的关键作用,Fb 作为肺纤维化的效应细胞的来源与功能,旨在为现阶段治疗 COVID-19 提供更多的思路及策略,指导医师制订更加利于患者的治疗措施,通过早期干预,减少并发症、降低病死率。

1 肺纤维化可能是影响 COVID-19 患者愈后生存质量的重要并发症

肺纤维化是不同原因导致肺部慢性炎症反应的病理结果,病理生理表现为异常激活的肺泡上皮细胞产生细胞介质诱导 Fb 募集、转化为肌 Fb,引起肺组织、气道收缩并降低肺顺应性;大量 ECM 过度沉积导致肺部结构进行性破坏、瘢痕

形成^[6]。特发性肺纤维化(IPF)特指病因未明的肺纤维化,是肺纤维化的主要表现形式。IPF 临床表现为进行性的呼吸困难,终末期特征是严重的肺动脉高压伴肺心病,IPF 患者约 40% 最终死于呼吸衰竭,5 年生存率(20%)低下^[7]。此次疫情中,来自病毒的生物源性持续肺损伤以及机械通气的医源性持续肺损伤或许是导致肺纤维化的重要原因。

病毒性肺炎常常导致 IPF,其确切机制目前尚不明确,常最终导致不可逆的限制性肺功能恶化和死亡。目前我国 COVID-19 疫情临床表现、严重程度与 SARS 非常相似^[8]。新型冠状病毒与 SARS 病毒具有一定亲缘性,共享 79.5% 的基因序列^[9],且都以人刺突蛋白识别血管紧张素转换酶 2 (ACE2)受体为靶点,进入人黏膜上皮细胞进行复制^[10]。有学者在 2 例肺腺癌接受肺叶切除合并新型冠状病毒感染患者的肺部标本中观察到,COVID-19 患者肺部早期病理变化表现为病毒性间质性肺炎,肺部出现弥漫性肺泡损伤,肺水肿比较突出^[11]。提示早期感染的轻型 COVID-19 患者,即使病情好转出院后,也有进一步进展为肺纤维化的潜在隐患。根据一项包含 50 466 例 COVID-19 住院患者的荟萃分析显示,14.8% 的 COVID-19 患者出现 ARDS^[12],低于 SARS 患者的 20%^[13];ARDS 的幸存者常并发肺纤维化,而 SARS 患者中分别有 36% 和 30% 在感染后 3、6 个月发展为肺纤维化^[13-14]。因此,轻型、重型 COVID-19 患者都有进展为肺纤维化的可能。

另外,大量并发 ARDS 的 COVID-19 患者和 SARS 患者治疗过程中需要机械通气维持呼吸功能,而机械通气相关性肺损伤是呼吸机对患者造成的重大不良反应^[15]。机械通气的有害作用不仅由局部炎性细胞因子的全身释放介导,机械应力导致肺损伤的细胞分子机制也参与其中。Gurkan 等^[16]指出,机械通气导致的肺部伤害可成为继发于急性肺损伤(ALI)的第 2 次打击,加重 ALI,诱发肺纤维化。这些变化的潜在机制可能是上皮间质转化(EMT)和由细胞拉伸和机械通气引起的促纤维化介质的释放^[17]。

2 肺组织持续损伤是引发肺纤维化的关键原因

Fb 募集和胶原沉积是机体对组织损伤后修复和抵御潜在外来病原微生物入侵的固有反应。当造成组织损伤的病因不能得到及时清除,从而导致组织持续损伤,则最终会发展成组织纤维化。COVID-19 除病毒本身导致的肺损伤外,其他因素也发挥了极其重要的作用。

2.1 特异性免疫损伤

机体特异性针对病毒清除的获得性免疫主要分为以下 2 类:以产生高效价特异性抗病毒抗体的 B 淋巴细胞为主的体液免疫和以杀伤病毒感染细胞的 CD8⁺T 细胞为主的细胞免疫。其中,特异性体液免疫通过中和病毒防止病毒扩散传播,介导吞噬细胞高效杀伤病毒,是机体直接清除病毒最高效的机制。而特异性细胞免疫虽然不能直接杀伤病毒,却主要负责清除感染病毒的细胞,是机体彻底清除病毒的重要机制。体液免疫和细胞免疫两者相互协同,共同清除病毒。如果细胞免疫功能低下,会导致患者成为无症状的病毒携带者;但由于各种原因导致机体针对病毒的体液免疫障碍或不充分时,病毒会不断感染正常细胞,导致细胞免疫不断加强,

造成组织持续损伤。某些病毒甚至能逃避机体整个特异性免疫反应攻击,如在对 SARS 病毒的研究中有学者观察到,SARS 病毒能在体外细胞培养实验中有效诱导 Th1 和 Th2 型免疫反应,这表明 SARS 病毒通过特殊机制发生了细胞和体液免疫逃逸甚至抑制现象^[18-19],加重了非特异性免疫反应对组织的损伤和提高了组织纤维化风险,尽管目前这种现象机制不明。

2.2 非特异性免疫损伤

对应获得性免疫特异性杀伤病毒及病毒感染细胞,机体天然免疫细胞可以通过 2 种方式直接杀伤病毒:一是通过细胞膜表面非特异性受体直接识别、吞噬、并杀伤病毒,这种方式效率相对低下(对比抗体介导细胞吞噬杀伤作用);另一种是通过分泌大量活性物质以及炎症介质无差别杀伤病毒、病毒感染细胞,但这种方式也会伤及正常组织细胞,造成组织损伤。对应获得性免疫通过特异性中和病毒颗粒阻断正常细胞感染,天然免疫细胞一方面通过分泌炎症介质诱导损伤组织周围血管形成血栓阻断病毒血源性传播,另一方面通过诱导 Fb 对受累组织局部进行包裹,限制病毒快速感染其他正常组织细胞,为机体发展出高效的特异性免疫争取时间。在 COVID-19 逝者尸检报告中可见肺泡隔血管内透明血栓形成,肺组织见出血性梗死,肺间质纤维化等病理改变可证实这一点。当针对病毒清除的特异性免疫反应低下或障碍时,机体会代偿性地不断加强病毒清除效率低下的非特异性免疫,导致组织持续损伤和纤维化程度不断增加^[20]。

新型冠状病毒与 ACE2 结合后迅速进入细胞内进行复制、增殖^[21]。通常病毒进入人体后,非特异性免疫先于特异性免疫被启动,主要由巨噬细胞、自然杀伤细胞和 $\gamma\delta$ T 细胞等天然免疫细胞介导^[22],可直接通过病原体相关分子模式(PAMP)识别病毒,TNF- α 、 γ 干扰素、LPS 等因素诱导巨噬细胞活化、分泌大量促炎因子(如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-12、IL-23 及粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子等),从而进一步诱导募集循环单核巨噬细胞和中性粒细胞等至肺部放大炎症反应,通过产生更大量的上述促炎因子及活性氧等活性物质非特异性杀伤病毒、病毒感染细胞及正常组织细胞,从而造成二次损伤,诱导肺微血管内皮细胞和肺泡上皮细胞和凋亡^[23],强化 Fb 募集、肌 Fb 转化、胶原沉积及气道重构^[24]。

2.3 细胞因子风暴损伤

虽然 COVID-19 引发细胞因子风暴的机制尚不清楚,但针对病毒特异性免疫反应,尤其是体液免疫低下所导致的代偿性特异性免疫杀伤功能及非特异性免疫反应亢进可能在引发细胞因子风暴中起关键作用^[25]。Huang 等^[26]观察到在 ICU 的 COVID-19 患者血浆中 IL-2、IL-7、IL-10、粒细胞集落刺激因子、 γ 干扰素诱导蛋白 10、单核细胞趋化蛋白、巨噬细胞炎性蛋白、TNF- α 等细胞因子的表达量显著增加,表现出高水平的非特异性免疫反应。Wan 等^[27]则观察到 COVID-19 重型患者中 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞水平低,而 IL-6 水平较高;Xu 等^[28]对 COVID-19 逝者外周血进行流式细胞学检查也印证了这一点,虽然患者 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞大幅减少,但却异常激活,表现为 Th17 增加和 CD8⁺T 细胞过度活化,提示特异性免疫杀伤功能代偿性增强。

所以,新型冠状病毒对机体的影响,主要来自机体响应

病毒入侵时诱发的异常免疫反应产生的细胞因子比例失调。在此过程中,肺上皮细胞和肺泡微血管内皮细胞成为炎症介质攻击的靶器官,造成 ARDS 的特征性损伤^[29]。首先,血管内皮细胞受损后和炎症介质激活后的血管收缩增加了毛细血管通透性,是导致血液和炎症因子渗漏的主要原因^[30];渗漏的富含蛋白质的液体进入肺泡及间质,导致间质和肺泡水肿,破坏肺泡上皮屏障通透性,肺泡表面活性物质减少,导致肺泡塌陷和肺不张。上述过程中肺上皮细胞和血管内皮细胞大量被破坏。其次,组织缺血缺氧加重肺损伤。组织液渗漏导致肺泡及肺间质水肿、肺泡表面活性物质减少,进而出现肺萎缩,导致氧弥散量减少、通气/血流比例失调加重肺组织缺血缺氧。所以重型 COVID-19 患者一般表现为进行性的低氧血症,在 COVID-19 逝者肺部病理标本中观察到大量胶冻状黏液的存在^[28],这解释了为什么大量患者后期即使大通量机械通气也难以改善低氧血症^[31]。有报道称,低氧环境还可以通过 EMT 促进纤维化进展^[32]。再者,低氧状态不仅直接引起肺组织损伤,还可以加重炎症反应、氧化应激。炎症状态下氧自由基生成增多,机体不能产生足够的超氧化物歧化酶、过氧化氢酶将其及时清除,因而加重了上述损伤^[33]。另外,机械通气促使局部炎症因子在全身释放,机械应力也可通过炎症过程造成继发性的肺损伤。上述机制在病情好转之前造成持续的肺损伤,在 ARDS 中后期,肺组织损伤-修复机制启动,纤维化形成。有报道显示,在 ARDS 修复阶段胶原蛋白沉积、促纤维化水平增加、Fb 增殖^[34]。

3 特异性免疫和非特异性免疫在促进肺纤维化中发挥关键作用

3.1 特异性免疫在肺纤维化中作用

病毒进入肺部后可通过 PAMP^[35]与肺泡巨噬细胞 Toll 样受体结合后激活 CD4⁺T 细胞,使其分化为 Th,发挥特异性免疫效应。Th 细胞由 2 个亚群 Th1 和 Th2 组成,其特征区别于不同的细胞因子分泌模式。Th1 分泌 γ 干扰素、IL-2、TNF- α 、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子等,促进 CD8⁺T 细胞活化介导细胞免疫。Th1 型细胞因子主要为促炎细胞因子,在抗病毒免疫中主要负责特异性杀伤病毒感染细胞。而 Th2 分泌 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13 等,通过诱导 B 淋巴细胞成熟介导体液免疫,在抗病毒免疫中主要负责中和并直接清除病毒。Th2 型细胞因子有抗炎效应,其中 IL-10 是细胞因子合成抑制因子。这些 Th2 型细胞因子如 IL-4、IL-6、IL-13,可刺激 B 淋巴细胞生成 Ig,也可刺激人 Fb 合成胶原蛋白^[36]。相反,Th1 型细胞因子如 γ 干扰素和 TNF- α 在体外抑制 Fb 产生胶原蛋白^[33]。正常状态下,2 个亚群相互拮抗形成负反馈作用,保持细胞因子网络处于低水平表达的平衡状态,在病理情况下,如果 Th1/Th2 平衡处于高水平的平衡状态或偏向 Th2,导致 Ig 过度沉积、成纤维蛋白合成胶原蛋白增加即发生肺纤维化风险增加。Wallace 等^[37]在 1995 年观察到 Th2 型免疫反应在肺纤维化过程中占优势而提出肺纤维化 Th2 优势学说。因此,高水平的 Th2 型免疫反应是引发肺纤维化的重要因素。

在抗病毒免疫反应中,Th2 辅助 B 淋巴细胞成熟分泌特异性抗病毒抗体,有效阻断病毒传播并高效介导吞噬细胞直

接杀伤病毒,是机体清除病毒最有效的方式;而 Th1 主要激活 CD8⁺T 细胞,有效杀伤病毒感染细胞,是机体清除隐藏在细胞内病毒的重要手段。当机体发展出针对病毒的特异性体液免疫不足或障碍的情况,病毒传播得不到有效控制,导致 Th1 型免疫反应介导的细胞杀伤作用不断加强,持续损伤组织。为了应对组织持续损伤避免 Th1 型免疫反应失控,机体持续被动代偿性增强抗病毒低效 Th2 型免疫反应(不能诱导有效抗病毒体液免疫)。比如在重型 COVID-19 患者血清中可以观察到 Th1 和 Th2 型细胞因子水平都显著提高^[38]。因此,Th2 型细胞因子促进纤维化的不良反应得到明显加强,重型 COVID-19 患者肺纤维化风险明显提高。

3.2 非特异性免疫在肺纤维化中作用

新型冠状病毒与 ACE2 接触后,巨噬细胞介导的非特异性免疫反应参与构成抗击病毒的第一道防线。肺部巨噬细胞在 Th1 分泌的 γ 干扰素、TNF- α 诱导下,极化为 M1 型巨噬细胞,分泌 IL-12、诱导型 NOS、TNF- α 、IL-1 β 、IL-23、IL-6、趋化因子配体 10(CXCL10)等促炎活性物质及微量抗炎因子 IL-10^[23]。这些巨噬细胞具有较强的抗微生物、降解 ECM、介导组织损伤并引发炎症的作用,如果 M1 型反应得不到有效控制,组织将持续损伤。

在 IL-4、IL-10、IL-13 等因素的诱导下,肺部巨噬细胞极化成 M2 型巨噬细胞^[39],诱导 Th2 型免疫反应的同时,分泌的大量抑炎因子 IL-10、TGF- β 、VEGF、血小板源性生长因子。这些抗炎因子不仅可对抗 M1 型巨噬细胞产生的促炎作用,还能进一步促进 Fb 增殖并使其分泌胶原蛋白,促进肺部纤维化进展。其中 TGF- β_1 的作用最为重要,一方面 TGF- β_1 可以显著诱导叉头翼状螺旋转录因子 p3⁺ 调节性 T 细胞产生,抑制 Th1/Th2/Th17 型免疫反应以及相关促炎因子的分泌,下调炎症反应;另一方面 TGF- β_1 通过诱导 EMT,促进肺组织、EMT 来源的 Fb 增殖和刺激 ECM 沉积^[40]。尽管循环纤维细胞也对 ECM 沉积有作用,但循环纤维细胞 TGF- β_1 表现出抗性,经 TGF- β_1 诱导后不能表达 α 平滑肌肌动蛋白(α -SMA),即参与肺纤维化的肌 Fb 可能不源于循环细胞^[41]。有学者在 COVID-19 患者中观察到促炎因子 IL-17、IL-6 和抑炎因子 IL-10、TGF- β_1 水平升高^[38],表明 COVID-19 患者体内同时存在高水平的促炎因子和抑炎因子,机体细胞因子网络处于高水平的平衡状态被打破是重型 COVID-19 患者恶性转归的主要特征,是诱发细胞因子风暴,导致 ARDS、MOF 的主要原因^[26]。正常状态下,机体复杂的细胞因子网络具有很强的缓冲能力,少数细胞因子突然发生剧烈变动不会影响整个细胞因子网络的平衡状态;而在某些病理情况下,机体整个细胞因子网络处于高水平的平衡状态,可能某一个细胞因子的突然波动就会成为压倒骆驼的最后一根稻草,打破平衡引发细胞因子风暴。即使平衡不被打破,长期处于这种高水平细胞因子平衡状态下,会出现以正常组织持续损伤和 Fb 持续修复为特点的病理性修复,最终导致组织纤维化。

4 肺纤维化过程中 Fb 的来源与功能

目前人们认为肺纤维化的病理生理学过程是一种异常伤口愈合状态。异常的 Fb 增殖和 ECM 蛋白(如胶原蛋白)

的积累已成为肺纤维化近期研究的重点^[42]。在肺纤维化过程中, Fb 是其主要的效应细胞, 主要来源于以下几个方面: (1) 肺组织本身^[43]。肺组织中的 Fb 通过分泌衍生因子维持肺上皮细胞的增殖, 上皮细胞通过细胞间接触相互作用控制 Fb 增殖。如果肺上皮受到长时间严重破坏可导致 Fb 的增殖和 ECM 沉积, 对受损组织的填充起主要作用^[44]。(2) 外周循环^[45]。循环纤维细胞是过渡状态的细胞, 来源于表达 CD14⁺ CD16⁻ 的骨髓间质祖细胞^[46]。在炎症情况下, 循环纤维细胞可以募集至患处, 转化为肌 Fb, 分泌 ECM。循环纤维细胞可以同时作为抗原提呈细胞和促血管生成细胞, 参与组织炎症反应和纤维修复过程。但更重要的意义在于, 循环纤维细胞与 IPF 纤维化程度呈正相关, 可以反映肺组织纤维化的程度, 指示哪些 IPF 患者可能面临更大的预后不良风险。趋化因子 CXC 亚家族受体 4 (CXCR4) 是在人和小鼠的循环纤维细胞上表达的主要趋化因子受体, 在肺纤维化患者的肺和血浆 CXCL12 水平与循环肺纤维细胞数量之间存在直接相关性^[47]。体内磷酸肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白途径的中断会抑制肺源性 CXCL12 和纤维细胞源性 CXCR4 的表达^[47], 这些研究为 CXCL12-CXCR4 轴治疗肺纤维化提供了一些干预线索。(3) EMT。EMT 指完全分化的上皮细胞转化为具有间充质形态和功能的细胞, 在肺纤维化过程中指肺泡上皮细胞的间充质转化。在博来霉素诱导的肺纤维化小鼠模型中, 纤维化的肺组织有多达 30% 的 EMT 来源 Fb^[48]。转化后的细胞表型改变包括细胞标记、骨架重组、黏附消失、ECM 成分及游走能力的变化。EMT 的主要特征是上皮细胞表型的蛋白质(如黏蛋白、上皮钙黏素、紧密连接蛋白)表达下降, 间充质表型蛋白质如成纤维细胞特异性蛋白-1、神经钙黏着蛋白、波形蛋白、纤连蛋白和 α -SMA 增加^[49]。在 EMT 过程中, TGF- β_1 发挥了重要作用, 其可以从多个通路激活 EMT^[50]。总之, 与肺组织本身来源的 Fb 和外周循环纤维细胞相比, EMT 在响应炎症促纤维化过程中较为关键。

Fb 凋亡对于肺纤维化的转归至关重要。一方面 Fb 凋亡障碍导致肺组织修复过程持续和失调, 最终导致组织纤维化; 另一方面 Fb 凋亡异常、胶原分解障碍, 正常肺上皮祖细胞无法增殖修复空缺、恢复组织功能。尽管这种抗凋亡性能目前机制尚不明确, 但有足够的证据支持这种观点。与健康人相比, 在 IPF 患者肺组织细胞悬液中 α -SMA 阳性细胞比例更高, I 型胶原 mRNA 表达水平更高, 合成的胶原含量更高, Fb 生长速率下降^[51]。在 Moodley 等^[52]也观察到类似现象后, 证实了 IPF 患者 Fb 与健康人相比, 对 Fas 诱导的 Fb 凋亡具有抗性。有学者认为, 上皮-间充质相互作用可能诱导某些遗传或表观遗传学改变, 从而出现抗凋亡的 Fb 表型。因此, 诱导 Fb/肌 Fb 凋亡或许可成为治疗肺纤维化的靶点。

5 治疗措施

针对以上 COVID-19 诱发肺纤维化的可能机制, 笔者总结以下可用于在治疗 COVID-19 的同时防治肺纤维化的手段, 为医师提供参考。

5.1 细胞因子抑制类药物

5.1.1 托珠单抗 IL-6 不仅是治疗 COVID-19 并发细胞

因子风暴综合征的主要治疗靶点^[27], 也是 Th2 型免疫反应中产生的促纤维化因子。已有研究观察到 Fb 通过分泌 IL-6 诱导 Fb 转化为肌 Fb, 促进肺纤维化发生发展^[53]。托珠单抗是 IL-6 受体抗体, 国家卫生健康委员会发布的《COVID-19 诊疗方案(试行第七版)》(以下简称《方案》)已将托珠单抗用于治疗双肺广泛病变者及重型患者, 且实验室检测 IL-6 水平升高者。不过参与细胞因子风暴的细胞因子众多, 大力探索其他关键细胞因子也是目前科研人员亟待解决的问题。另外, 《方案》推荐重型患者血浆置换、吸附、灌流、血液/血浆滤过等血液净化治疗, 也是针对清除炎症因子以阻断细胞因子风暴对机体的损伤作用。

5.1.2 TGF- β_1 信号通路抑制剂 吡非尼酮是目前唯一已在全球范围内获批用于治疗 IPF 的药物, 其降低 TGF- β_1 表达的同时, 还可以通过直接改变胶原蛋白的表达, 抑制产生 ECM 细胞的异常募集而发挥抗纤维化作用^[42]。伊非尼酮是吡非尼酮类似物, 也在 2017 年进入 I 期临床试验。三氧化二砷被用作治疗溃疡、银屑病和疟疾等疾病的药物已有 2 000 多年的历史^[54], 研究显示三氧化二砷通过抑制 Smad2/Smad3 和蛋白激酶 B 磷酸化来抑制 TGF- β_1 信号传导。在博来霉素诱导的肺纤维化小鼠模型中, 观察到低浓度的三氧化二砷可抑制 TGF- β_1 介导的 Fb 活化, 证明一定程度上三氧化二砷阻止了肺纤维化的进展^[55]。

5.2 抗病毒类药物

早期使用抗病毒类药物可以减少病情恶性转归引发肺纤维化的可能。在美国依据同情用药原则, 采用瑞姆昔韦治疗一例 COVID-19 患者取得了显著成果^[56]。该药是一种处于研发阶段的核苷酸类似物, 能够抑制 RNA 合成酶, 从而阻断病毒的复制, 据报道, 在体外和动物模型中, 瑞姆昔韦对 SARS 和 MERS 均有效, 且该药物目前已经完成了治疗埃博拉病毒的 2 期临床试验。但在该报道中治疗对象仅为个例, 虽然在患者出现呼吸困难后治疗 1 d 病情即得到了好转, 还需进一步实验确定其有效性及安全性。《方案》推荐的乌噠吟核苷类似物利巴韦林、病毒组装抑制剂的洛匹那韦/利托那韦也属于抗病毒类药物, 对病毒有一定的抑制作用, 二者的利用是基于对 SARS 的治疗经验^[57], 虽然新型冠状病毒与 SARS 有诸多相似之处, 但目前用于治疗 COVID-19 经验有限, 且作为 RNA 病毒变异速度较快, 用于病毒复制较快的疾病初期意义大于炎症因子水平较高的中晚期, 因此具有局限性。

5.3 其他治疗方式

5.3.1 间充质干细胞(MSC) MSC 来源于早期的中胚层和外胚层, 是具有多向分化的潜能的干细胞, 可以修复损伤的肺泡上皮, 抑制肺纤维化, 调节异常免疫反应。首先, 肺脏是静脉输注 MSC 的第 1 站器官, MSC 归巢至肺部后分化为肺血管内皮细胞、肺泡上皮细胞, 主要为 II 型肺泡上皮细胞^[58], 修复受损的肺泡上皮细胞及血管内皮细胞, 增加肺泡表面活性物质的分泌, 启动肺泡-上皮细胞的修复作用; 其次, MSC 通过减少 TGF- β 的表达, 减少胶原形成, 抑制肺纤维化^[59]。重要的是, MSC 还可以调节异常的非特异性免疫与特异性免疫, 避免免疫系统过度激活^[60]。目前已有多个临床项目将 MSC 运用到 ARDS 的治疗中, 并已证实其疗

效^[61],预示了其对于重型 COVID-19 的治疗和肺纤维化的防治有良好的应用前景^[62]。

5.3.2 肺移植 肺移植是目前唯一能提高肺纤维化患者生存率的治疗手段,不同程度的 IPF 患者经单肺移植或者双肺移植均可改善症状,延长寿命,提高生存质量^[63]。截至 2020 年 3 月 13 日,我国陈静瑜团队已率先成功进行了 3 例核酸转阴的重型 COVID-19 双肺移植手术,其中 2 例已进入围术期管理,第 1 例患者已可下床进行功能锻炼^[64],凸显出肺移植在肺部严重受损的重型 COVID-19 治疗中的优越性。但术后的排斥反应、价格高昂、并发症的发生等因素使该手术对 COVID-19 的治疗安全性及有效性存在争议。

6 总结

目前,新型冠状病毒至少可通过飞沫、接触、气溶胶等以人传人的传播方式在全球范围内大面积传播,虽目前的数据显示其比 SARS 死亡率低,但 COVID-19 重型患者的并发症类型与严重程度与 SARS 表现出相当的相似性。虽然目前尚处于疫情关键时期,关于 COVID-19 引发肺纤维化证据较少,但仍有一些 COVID-19 早期的表现^[11]、ARDS 患者的转归情况^[65]、SARS 的流行病学资料情况^[13,66] 提供可能的支持依据——肺纤维化可能会成为本次疫情过去后最为严重的并发症。而无论是 COVID-19 还是肺纤维化目前仍缺乏有力的针对性药物治疗,如何预防和减少 COVID-19 患者肺纤维化的发生是医务工作者在目前治疗中迫切需要解决的问题。虽然现在可根据目前在 COVID-19 引发肺纤维化的发病机制中推测存在的可供利用的潜在靶点,提供一些可能有效的治疗药物,但大部分仍需时间和科研手段验证其有效性和安全性。因此,对于新出现的高致病性冠状病毒,严格及时的流行病学措施对于遏制迅速蔓延至关重要,早期阶段预防肺纤维化的治疗手段势在必行。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] World Health Organization. WHO characterizes COVID-19 as a pandemic [EB/OL]. (2020-03-11) [2020-03-14]. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>.
- [2] World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report-54 [EB/OL]. (2020-03-14) [2020-03-14]. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200314-sitrep-54-covid-19.pdf?sfvrsn=dcd46351_2.
- [3] Zumla A, Hui DS, Azhar EI, et al. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10224): e35-e36. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30305-6.
- [4] Venkataraman T, Coleman CM, Frieman MB. Overactive epidermal growth factor receptor signaling leads to increased fibrosis after severe acute respiratory syndrome coronavirus infection [J]. *J Virol*, 2017, 91(12): e00182-17. DOI: 10.1128/JVI.00182-17.
- [5] 陈倩,王瑶,焦方舟,等. 新型冠状病毒肺炎“炎症风暴”的发生机制及干预策略探讨 [J/OL]. *中华传染病杂志*, 2020, 38 (2020-02-26). <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1182703.htm>. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20200221-00103. [网络预发表].
- [6] Glasser SW, Hagood JS, Wong S, et al. Mechanisms of lung fibrosis resolution [J]. *Am J Pathol*, 2016, 186(5): 1066-1077. DOI: 10.1016/j.ajpath.2016.01.018.
- [7] Spagnolo P, Maher TM, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: recent advances on pharmacological therapy [J]. *Pharmacol Ther*, 2015, 152: 18-27. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2015.04.005.
- [8] Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology [J]. *Semin Immunopathol*, 2017, 39(5): 529-539. DOI: 10.1007/s00281-017-0629-x.
- [9] Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin [J]. *Nature*, 2020, 579(7798): 270-273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.
- [10] Zhu N, Zhang DY, Wang WL, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(8): 727-733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
- [11] Tian SF, Hu WD, Niu L, et al. Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(5): 700-704. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.02.010.
- [12] Sun PF, Qie SY, Liu ZJ, et al. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: a single arm meta-analysis [J]. *J Med Virol*, 2020, 92(6): 612-617. DOI: 10.1002/jmv.25735.
- [13] Ngai JC, Ko FW, Ng SS, et al. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status [J]. *Respirology*, 2010, 15(3): 543-550. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01720.x.
- [14] Hui DS, Joynt GM, Wong KT, et al. Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors [J]. *Thorax*, 2005, 60(5): 401-409. DOI: 10.1136/thx.2004.030205.
- [15] Lionetti V, Recchia FA, Ranieri VM. Overview of ventilator-induced lung injury mechanisms [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2005, 11(1): 82-86. DOI: 10.1097/00075198-200502000-00013.
- [16] Gurkan OU, O'Donnell C, Brower R, et al. Differential effects of mechanical ventilatory strategy on lung injury and systemic organ inflammation in mice [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2003, 285(3): L710-718. DOI: 10.1152/ajplung.00044.2003.
- [17] Cabrera-Benfitez NE, Parotto M, Post M, et al. Mechanical stress induces lung fibrosis by epithelial-mesenchymal transition [J]. *Crit Care Med*, 2012, 40(2): 510-517. DOI: 10.1097/ccm.0b013e31822f09d7.
- [18] Tatura AL, Baric RS. SARS coronavirus pathogenesis: host innate immune responses and viral antagonism of interferon [J]. *Curr Opin Virol*, 2012, 2(3): 264-275. DOI: 10.1016/j.coviro.2012.04.004.
- [19] García-Sastre A, Biron CA. Type I interferons and the virus-host relationship: a lesson in détente [J]. *Science*, 2006, 312(5775): 879-882. DOI: 10.1126/science.1125676.
- [20] Barron L, Wynn TA. Fibrosis is regulated by Th2 and Th17 responses and by dynamic interactions between fibroblasts and macrophages [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2011, 300(5): G723-728. DOI: 10.1152/ajpgi.00414.2010.
- [21] He JH, Tao HY, Yan YM, et al. Molecular mechanism of evolution and human infection with SARS-CoV-2 [J]. *Viruses*, 2020, 12(4): 428. DOI: 10.3390/v12040428.
- [22] Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity [J]. *Cell*, 2006, 124(4): 783-801. DOI: 10.1016/j.cell.2006.02.015.
- [23] Goodman RB, Pugin J, Lee JS, et al. Cytokine-mediated inflammation in acute lung injury [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*,

- 2003,14(6):523-535. DOI:10.1016/s1359-6101(03)00059-5.
- [24] Kim YK, Oh SY, Jeon SG, et al. Airway exposure levels of lipopolysaccharide determine type 1 versus type 2 experimental asthma[J]. *J Immunol*, 2007,178(8):5375-5382. DOI:10.4049/jimmunol.178.8.5375.
- [25] 陈成, 张小容, 鞠振宇, 等. 新型冠状病毒肺炎引发细胞因子风暴的机制及相关免疫治疗研究进展[J]. *中华烧伤杂志*, 2020,36(6):471-475. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-202-00224-00088.
- [26] Huang CL, Wang YM, Li XW, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223):497-506. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30183-5.
- [27] Wan SX, Yi QJ, Fan SB, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP) [J/OL]. medRxiv,2020[2020-03-07]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.10.20021832v1>. [published online ahead of print February 12, 2020]. DOI:10.1101/2020.02.10.20021832.
- [28] Xu Z, Shi L, Wang YJ, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome[J]. *Lancet Respir Med*, 2020,8(4):420-422. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- [29] Han SH, Mallampalli RK. The acute respiratory distress syndrome: from mechanism to translation[J]. *J Immunol*, 2015, 194(3):855-860. DOI:10.4049/jimmunol.1402513.
- [30] 高钰琪. 基于新冠肺炎病理生理机制的治疗策略[J]. *中国病理生理杂志*, 2020,36(3):568-572,576. DOI:10.3969/j.issn.1000-4718.2020.03.029.
- [31] 刘又宁. 关于新型冠状病毒感染疾病治疗药物的思考[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020,43(3):161-162. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.001.
- [32] Lin YT, Wu KJ. Epigenetic regulation of epithelial-mesenchymal transition: focusing on hypoxia and TGF- β signaling[J]. *J Biomed Sci*, 2020, 27(1):39. DOI:10.1186/s12929-020-00632-3.
- [33] Tikly M, Marshall SE, Haldar NA, et al. Oxygen free radical scavenger enzyme polymorphisms in systemic sclerosis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2004,36(11):1403-1407. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2004.02.079.
- [34] Silasi-Mansat R, Zhu H, Georgescu C, et al. Complement inhibition decreases early fibrogenic events in the lung of septic baboons[J]. *J Cell Mol Med*, 2015,19(11):2549-2563. DOI:10.1111/jcmm.12667.
- [35] Lee KY. Pneumonia, acute respiratory distress syndrome, and early immune-modulator therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2):388. DOI:10.3390/ijms18020388.
- [36] Khalfaoui S, Eichhorn V, Karagiannidis C, et al. Lung infection by human bocavirus induces the release of profibrotic mediator cytokines in vivo and in vitro[J]. *PLoS One*, 2016,11(1):e0147010. DOI:10.1371/journal.pone.0147010.
- [37] Wallace WA, Ramage EA, Lamb D, et al. A type 2 (Th2-like) pattern of immune response predominates in the pulmonary interstitium of patients with cryptogenic fibrosing alveolitis (CFA) [J]. *Clin Exp Immunol*, 1995,101(3):436-441. DOI:10.1111/j.1365-2249.1995.tb03131.x.
- [38] He X, Zhang L, Ran Q. Integrative bioinformatics analysis provides insight into the molecular mechanisms of 2019-nCoV. [J/OL]. medRxiv,2020[2020-03-07]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.03.20020206v1>. [published online ahead of print February 05, 2020]. DOI: 10.1101/2020.02.03.20020206.
- [39] Shamaei M, Mortaz E, Pourabdollah M, et al. Evidence for M2 macrophages in granulomas from pulmonary sarcoidosis: a new aspect of macrophage heterogeneity[J]. *Hum Immunol*, 2018, 79(1):63-69. DOI:10.1016/j.humimm.2017.10.009.
- [40] Mou FH, Mou CL. Necrostatin-1 alleviates bleomycin-induced pulmonary fibrosis and extracellular matrix expression in interstitial pulmonary fibrosis[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26:e919739. DOI:10.12659/MSM.919739.
- [41] Hashimoto N, Jin H, Liu TJ, et al. Bone marrow-derived progenitor cells in pulmonary fibrosis[J]. *J Clin Invest*, 2004,113(2):243-252. DOI:10.1172/JCI18847.
- [42] Shochet GE, Wollin L, Shitrit D. Fibroblast-matrix interplay: nintedanib and pirfenidone modulate the effect of IPF fibroblast-conditioned matrix on normal fibroblast phenotype[J]. *Respirology*, 2018,23(8):756-763. DOI:10.1111/resp.13287.
- [43] Habieli DM, Hogaboam CM. Heterogeneity of fibroblasts and myofibroblasts in pulmonary fibrosis[J]. *Curr Pathobiol Rep*, 2017,5(2):101-110. DOI:10.1007/s40139-017-0134-x.
- [44] Hoyles RK, Derrett-Smith EC, Khan K, et al. An essential role for resident fibroblasts in experimental lung fibrosis is defined by lineage-specific deletion of high-affinity type II transforming growth factor β receptor[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(2):249-261. DOI:10.1164/rccm.201002-0279OC.
- [45] Barron L, Gharib SA, Duffield JS. Lung pericytes and resident fibroblasts: busy multitaskers[J]. *Am J Pathol*, 2016,186(10):2519-2531. DOI:10.1016/j.ajpath.2016.07.004.
- [46] Pilling D, Tucker NM, Gomer RH. Aggregated IgG inhibits the differentiation of human fibrocytes[J]. *J Leukoc Biol*, 2006,79(6):1242-1251. DOI:10.1189/jlb.0805456.
- [47] Chow LN, Schreiner P, Ng BYY, et al. Impact of a CXCL12/CXCR4 antagonist in bleomycin (BLM) induced pulmonary fibrosis and carbon tetrachloride (CCl4) induced hepatic fibrosis in mice[J]. *PLoS One*, 2016,11(3):e0151765. DOI:10.1371/journal.pone.0151765.
- [48] Tanjore H, Xu XC, Polosukhin VV, et al. Contribution of epithelial-derived fibroblasts to bleomycin-induced lung fibrosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009,180(7):657-665. DOI:10.1164/rccm.200903-0322OC.
- [49] Zavadil J, Böttinger EP. TGF- β and epithelial-to-mesenchymal transitions[J]. *Oncogene*, 2005, 24:5764-5774. DOI:10.1038/sj.onc.1208927.
- [50] Bartram U, Speer CP. The role of transforming growth factor beta in lung development and disease[J]. *Chest*, 2004,125(2):754-765. DOI:10.1378/chest.125.2.754.
- [51] Ramos C, Montañó M, García-Alvarez J, et al. Fibroblasts from idiopathic pulmonary fibrosis and normal lungs differ in growth rate, apoptosis, and tissue inhibitor of metalloproteinases expression[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2001,24(5):591-598. DOI:10.1165/ajrcmb.24.5.4333.
- [52] Moodley YP, Misso NL, Scaffidi AK, et al. Inverse effects of interleukin-6 on apoptosis of fibroblasts from pulmonary fibrosis and normal lungs[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2003,29(4):490-498. DOI:10.1165/rcmb.2002-0262OC.
- [53] 赵芳哲, 桑晓青, 朱彦, 等. M2 型巨噬细胞分泌的 IL-6 因子对成纤维细胞活化的作用机制研究[J]. *药学学报*, 2020, 55(5):892-897. DOI:10.16438/j.0513-4870.2019-1044.
- [54] Waxman S, Anderson KC. History of the development of arsenic derivatives in cancer therapy[J]. *Oncologist*, 2001,6 Suppl 2:S3-10. DOI:10.1634/theoncologist.6-suppl_2-3.
- [55] Luo FY, Zhuang Y, Sides MD, et al. Arsenic trioxide inhibits transforming growth factor- β_1 -induced fibroblast to myofibroblast differentiation in vitro and bleomycin induced lung fibrosis in vivo[J]. *Respir Res*, 2014,15(1):51. DOI:10.1186/1465-9921-

- 15-51.
- [56] 李辉, 王业明, 徐九洋, 等. 2019 新型冠状病毒抗病毒治疗有药可期[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(3): 170-172. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-0939. 2020. 03. 004.
- [57] Chu CM, Cheng VC, Hung IFN, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings[J]. Thorax, 2004, 59(3): 252-256. DOI: 10. 1136/thorax. 2003. 012658.
- [58] 李朗, 董亮, 高飞, 等. Hippo 信号通路调控间充质干细胞对 ARDS 肺损伤修复效应的实验研究[J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(3): 281-287. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-4352. 2019. 03. 005.
- [59] Jahn A, Rio C, Montes A, et al. Characterization of mesenchymal stem cells obtained from human lungs with and without idiopathic pulmonary fibrosis [C]. ERS International Congress, 2019. DOI: 10. 1183/13993003. congress-2019. PA1281.
- [60] Mei SHJ, McCarter SD, Deng Y, et al. Prevention of LPS-induced acute lung injury in mice by mesenchymal stem cells over-expressing angiopoietin 1 [J]. PLoS Med, 2007, 4(9): e269. DOI: 10. 1371/journal. pmed. 0040269.
- [61] Horie S, Gonzalez HE, Laffey JG, et al. Cell therapy in acute respiratory distress syndrome[J]. J Thorac Dis, 2018, 10(9): 5607-5620. DOI: 10. 21037/jtd. 2018. 08. 28.
- [62] 刘广洋, 郑力搏, 王皓, 等. 间充质干细胞治疗新型冠状病毒肺炎的研究[J]. 药物评价研究, 2020, 43(3): 372-377. DOI: 10. 7501/j. issn. 1674-6376. 2020. 03. 003.
- [63] Kumar A, Kapnadak SG, Girgis RE, et al. Lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Expert Rev Respir Med, 2018, 12(5): 375-385. DOI: 10. 1080/17476348. 2018. 1462704.
- [64] 澎湃新闻. 陈静瑜再次为新冠肺炎患者肺移植, 两例患者都脱离 ECMO [EB/OL]. 2020[2020-03-14]. https://www.thepaper.cn/newsDetail_forward_6491113.
- [65] Marchionni A, Tonelli R, Ball L, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: lessons learned from acute respiratory distress syndrome? [J]. Crit Care, 2018, 22(1): 80. DOI: 10. 1186/s13054-018-2002-4.
- [66] Hui DS, Wong KT, Ko FW, et al. The 1-year impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity, and quality of life in a cohort of survivors [J]. Chest, 2005, 128(4): 2247-2261. DOI: 10. 1378/chest. 128. 4. 2247.

(收稿日期: 2020-03-07)

本文引用格式

王珏, 王彬杰, 杨加彩, 等. 新型冠状病毒肺炎诱发肺纤维化的机制及相关治疗研究进展[J]. 中华烧伤杂志, 2020, 36(8): 691-697. DOI: 10. 3760/cma. j. cn501120-20200307-00132.

Wang J, Wang BJ, Yang JC, et al. Research advances in the mechanism of pulmonary fibrosis induced by coronavirus disease 2019 and the corresponding therapeutic measures [J]. Chin J Burns, 2020, 36(8): 691-697. DOI: 10. 3760/cma. j. cn501120-20200307-00132.

《中华烧伤杂志》第五届编辑委员会通讯编委名单

(按姓氏拼音排序)

巴 特	贲道锋	卞徽宁	蔡 晨	曹永倩	查天建	陈 辉	陈 婧	陈铭锐	陈晓东
陈忠勇	程君涛	程 勇	迟云飞	储国平	丁国兵	丁若虹	段红杰	段 鹏	樊东力
冯 光	付忠华	傅跃先	郭毅斌	韩兆峰	侯春胜	胡德林	胡炯宇	胡晓燕	胡晓燕
黄红军	黄 沙	纪世召	贾晓明	贾学峰	江 华	姜笃银	姜丽萍	黎 宁	李东杰
李栋梁	李 峰	李晓东	李晓鲁	李永林	李永勤	李跃军	梁 钢	梁鹏飞	梁尊鸿
林 源	林 才	林国安	刘德伍	刘宏伟	刘 军	刘淑华	刘文军	刘 勇	吕大伦
吕开阳	马 兵	马思远	宁方刚	牛轶雯	欧阳军	乔 亮	邱学文	曲 滨	沈运彪
石继红	宋华培	苏海涛	孙 勇	孙 瑜	覃凤均	谭江琳	唐修俊	陶 克	滕 苗
田宝祥	田社民	汪 虹	王德运	王光毅	王洪涛	王良喜	王献珍	王新刚	王 杨
王志永	邬佳敏	吴 红	吴继炎	吴巍巍	吴祖煌	向 飞	向 军	谢举临	谢松涛
许顺江	许喜生	许学文	薛 斌	杨建民	杨 磊	杨敏烈	杨仁刚	姚 明	姚兴伟
叶祥柏	易 南	尹会男	于东宁	于 蓉	于 冶	岳丽青	翟红军	张 兵	张 博
张 诚	张东霞	张红艳	张玲娟	张庆红	张 涛	张彦琦	张 寅	张元海	张 志
赵洪良	赵 全	赵 雄	赵永健	郑东风	郑健生	郑 军	周金武	周俊峰	周慨武
周 琴	周万芳	朱 峰	朱维平	邹立津	邹晓防				