

重症肺炎患者免疫调节治疗的研究进展

温 飞^{1*}, 王国芳²

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院呼吸与危重症科, 陕西 延安

收稿日期: 2025年7月1日; 录用日期: 2025年7月24日; 发布日期: 2025年8月5日

摘 要

免疫功能在重症肺炎的发病过程以及疾病的发展过程中起着非常关键的作用, 免疫过度激活或免疫抑制状态, 均可能对患者的临床结局产生不利影响。临床上, 免疫调节疗法已经广泛应用于感染、肿瘤、自身免疫性疾病等多种疾病, 尤其在重症肺炎、免疫相关不良反应及慢性炎症性疾病中作用突出。重症肺炎病情危重, 易伴发多器官功能障碍, 近些年来, 传统抗感染联合免疫调节治疗策略正向精准化方向发展。本文在阅读文献的前提下旨在梳理关于重症肺炎患者免疫调节机制、免疫细胞重编码、肺炎疫苗研发以及治疗方面的一些关键突破以及进展, 以期为未来的临床工作提供有价值的参考。

关键词

重症肺炎, 免疫调节治疗, 发病机制

Research Advances in Immune Modulation Therapy for Patients with Severe Pneumonia

Fei Wen^{1*}, Guofang Wang²

¹Medical College of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

Received: Jul. 1st, 2025; accepted: Jul. 24th, 2025; published: Aug. 5th, 2025

Abstract

Immune function plays a pivotal role in both the pathogenesis and progression of severe pneumonia.

*通讯作者。

文章引用: 温飞, 王国芳. 重症肺炎患者免疫调节治疗的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(8): 226-230.

DOI: 10.12677/acm.2025.1582224

Both immune hyperactivation and immunosuppression can adversely impact patient clinical outcomes. Clinically, immunomodulatory therapies are now widely applied across various diseases, including infections, malignancies, and autoimmune disorders, demonstrating particularly significant efficacy in severe pneumonia, immune-related adverse events (irAEs), and chronic inflammatory diseases. Severe pneumonia is characterized by its critical condition and frequent association with multi-organ dysfunction syndrome (MODS). In recent years, the traditional approach of combining antimicrobials with immunomodulation is evolving toward precision-based approaches. Based on a review of the current literature, this article aims to synthesize key breakthroughs and recent advances in understanding immunomodulatory mechanisms, immune cell reprogramming, pneumonia vaccine development, and therapeutic strategies for patients with severe pneumonia. The goal is to provide valuable insights for future clinical practice.

Keywords

Severe Pneumonia, Immune Modulation Therapy, Pathogenesis

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

文献检索与筛选方法: 通过访问 PubMed、Embase、Cochrane、Library、Web of Science、CNKI、Wanfang 等数据库, 检索 “severe pneumonia” OR “critical pneumonia” OR “重症肺炎”、“immunomodulate” OR “immunotherapy” OR “免疫调节”、“neuroimmune” OR “metabolic” OR “神经免疫” OR “代谢重编程”等关键词。总检索时段: 2000 年 1 月~2025 年 6 月(聚焦 2020 年后突破性进展)。疫苗研发方面仅纳入 2020 年后临床研究, 纳入 RCT、队列研究、基础研究(动物/细胞)、指南共识、I/II 期临床试验、Meta 分析等研究类型。研究对象为成人重症肺炎患者(年龄 ≥ 18 岁)或相关机制模型、免疫调节治疗(药物/细胞治疗/神经调节等), 排除了非肺炎人群、儿童研究、非免疫调节干预、个案报告($n < 10$)等研究。本文引文证据分级标准基于牛津循证医学中心(OCEBM) 2011 版[1]: A 级: Meta 分析/系统评价; B 级: RCT/队列研究/指南; C5 级: 动物/细胞机制研究。(注: 证据强度排序 $A > B > C5$ 。)

作为急性下呼吸道感染的主要类型, 肺炎的病原谱涵盖细菌、病毒、真菌或其他病原体等, 其重症化进程与免疫失衡密切相关, 常表现为发热、咳嗽、呼吸困难和肺部浸润等症状[2][3], 属于常见的呼吸系统疾病。而重症肺炎患者的病情更加严重, 呼吸功能受限进一步加重, 症状不局限于呼吸系统, 往往会出现发热症状, 易伴发呼吸衰竭, 具有致死风险, 尤其是合并肺部基础疾病以及心血管疾病, 治疗难度更大。对于重症肺炎的治疗, 临床上更加倾向于抗感染、对症、免疫调节、呼吸支持治疗等方面着手。近些年来, 重症肺炎的免疫调节治疗已经从广谱抗炎策略转向靶向特定免疫通路和细胞亚群的精准干预。本文梳理关于重症肺炎患者免疫调节机制、治疗以及疫苗研发方面的一些关键突破以及进展。

2. 神经免疫机制的基础研究

2.1. 肺 - 脑轴

呼吸系统疾病和脑功能之间的机制关系仍然知之甚少, 尽管越来越多的证据表明, 在呼吸系统疾病的认知和神经学表现, 山东大学[4]的一项前瞻性研究(证据等级: C5 级)发现: 5 种呼吸系统疾病, 哮喘、IPF、SAS、LUSC 和非常严重的 COVID-19 显示出显著的因果关系, 具有 11 种 rs-fMRI 表型, 跨越多个

大脑网络, 包括中央执行、皮质下 - 小脑、运动、边缘系统、注意、显著性、视觉和默认模式网络。在反向分析中, 12 个脑功能网络显示了与 8 种呼吸系统疾病(COPD、哮喘、IPF、SAS、LUSC、SCLC、住院 COVID-19 和非常严重的 COVID-19)的遗传相关性, 主要涉及注意力、显著性、默认模式、视觉和中央执行网络, 这表明大脑网络连接和呼吸系统疾病之间存在潜在的因果关系, 有助于我们理解肺 - 脑轴。近期浙江大学方向明团队的最新研究[5] (证据等级: C5 级)揭示了重症肺炎模型细胞因子风暴发生的神经机制: 重症肺炎感染期间激活中央杏仁核(CeA)抑制性神经元, 并通过中央杏仁核(CeA)→延髓腹外侧区(RVLM)→肺交感神经(PNS)通路促进去甲肾上腺素释放, 进一步激活肺交感神经周围 Adrb2 阳性巨噬细胞, 诱发细胞因子风暴, 早期(感染 6 h 内)激活该通路可以增强细菌清除, 但持续激活(12 h~24 h)导致炎症失控和肺屏障破坏, 这是神经免疫学领域的重大突破。基于此机制, 欧美已启动 II 期临床试验(NCT05509968), 探索普萘洛尔对重症肺炎患者的免疫调节效果。

2.2. 副交感神经-ILC2 通路

临床上已经长期观察到哮喘病人的疾病症状常在餐后加重, 然而这一现象的病理机制则亟待阐明。北大杨竞课题组首次报道了[6]肺部副交感神经信号在哮喘相关免疫反应中的重要调节作用(证据等级: C5 级)。文章阐述了进食激活迷走神经背核(DMV)副交感信号, 通过毒蕈碱受体 Chrm4 作用于肺内 II 型天然淋巴样细胞(ILC2s), 促进嗜酸性粒细胞浸润及 II 型免疫反应, 加重哮喘相关肺炎, 进一步, 研究发现小鼠或人类肺部 ILC2s 特异性表达 Chrm4。在小鼠哮喘模型中, 药理学或遗传学阻断 Chrm4 信号完全消除进食对于肺部 2 型免疫反应的影响, 这项发现为预防和治疗各类肺部相关疾病提供了新的思路和靶点。

3. 免疫细胞代谢重编码

重症肺炎的免疫代谢重编码策略是近年来抗炎治疗的重要突破, 其核心是通过干预免疫细胞的代谢通路, 重塑炎症反应平衡, 从而减轻组织损伤并促进修复。免疫细胞在感染病原体后, 其代谢模式会发生显著改变, 这种改变不仅影响细胞的存活和功能, 还与炎症反应的调控密切相关。厦门大学研究显示[7] (证据等级: C5 级), 衣康酸(ITA)可激活脂肪酸 β 氧化(FAO)和 PPAR 信号通路, 抑制巨噬细胞 NLRP3 炎性体活化, 预防性或治疗性给予 ITA 均能显著减轻 COVID-19 模型肺损伤, 降低促炎因子(IL-6、TNF- α), 并维持肺泡巨噬细胞稳态。清华大学江鹏团队发现[8] (证据等级: C5 级), 病毒感染可诱导巨噬细胞尿素循环与三羧酸循环重编程, 形成天冬氨酸 - 精氨酸代琥珀酸(AAS)旁路, 由 ASS1 酶驱动生成延胡索酸。延胡索酸通过琥珀酸化修饰线粒体抗病毒蛋白 MAVS, 激活 RIG-I 通路, 促进干扰素- β (IFN- β)产生, 增强病毒清除能力。ASS1 激动剂或成未来开发方向。重庆医科大学团队发现[9] (证据等级: B 级)儿童肺炎支原体肺炎(MPP)患儿色氨酸代谢重编程特征: 犬尿氨酸(KYN)通路上调, 重症患者 IDO1 酶高表达, 导致毒性代谢物喹啉酸(QA)积累, 限速酶 IDO1 酶与 CRP、IL-6 正相关。吲哚通路上调, 宿主以及菌群来源的吲哚衍生物减少, 削弱抗炎作用, 通过调节色氨酸代谢通路, 可能有助于控制炎症反应, 改善患者的预后。之前的研究[10] (证据等级: C5 级)发现, 重症 COVID-19/流感患者肺泡巨噬细胞高表达线粒体外膜蛋白 TOMM34, 其通过招募 TRAF6 介导 NEMO 泛素化, 激活 IKK-NF- κ B 通路, 驱动细胞因子风暴。这一领域的不断突破, 给肺炎的免疫调节治疗提供了新靶点以及新方向。然而, 目前对于免疫细胞代谢重编码的具体调控机制仍不完全清楚, 未来还需要深入研究以揭示其中的关键分子和信号通路, 为开发基于免疫细胞代谢的肺炎治疗策略奠定基础。

4. 临床应用方面

近些年来, 关于重症 CAP 患者使用小剂量糖皮质激素的研究逐步增多, 低剂量短疗程糖皮质激素治疗可能对合并脓毒性休克、ARDS 或两者兼有的呼吸道感染危重患者有利[11] (证据等级: B 级), 根据《中

国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版)》[12]推荐琥珀酸氢化可的松 200 mg/d, 感染性休克纠正后应及时停药, 用药一般不超过 7 天; 对于轻症 CAP 患者不建议常规使用糖皮质激素[11]; 但应注意, 低剂量糖皮质激素可能具有包括高血糖、消化道出血、神经精神障碍、肌肉无力、高钠血症和继发感染在内的多种不良反应[13] (证据等级: A 级)。一项探究不同免疫调节剂对新冠相关 ARDS 重症患者免疫谱的影响的多中心队列研究显示[14] (证据等级: B 级): 托珠单抗(IL-6 受体抑制剂)和阿那白滞素(IL-1 受体抑制剂)联用糖皮质激素时, 引起的免疫调节效应远超单一药物的特异性作用。一项中国研究的结果显示[15] (证据等级: B 级), 托珠单抗联合糖皮质激素治疗重型/危重症 COVID-19 患者效果良好。当前证据基于观察性队列(样本量较小), 需前瞻性试验验证。对于特殊类型肺炎例如 CIP, 最新发布的专家共识[16]提出风险分层与早期识别高风险人群, 以及分级诊疗策略: 轻中度 CIP 首选泼尼松 1 mg/kg/d~2 mg/kg/d, 重症/激素耐药 CIP 加用免疫抑制剂(环磷酰胺或霉酚酸酯)。

5. 全球肺炎疫苗研发

在肺炎的发生发展过程中, 病原-宿主免疫网络的协同互作是引发适度免疫反应、介导病原体有效清除、促进组织细胞再生修复的关键, 近些年来, 越来越多的指南加入了免疫接种预防。在巴拿马, 13 价肺炎球菌结合疫苗(PCV13)于 2010 年纳入基础免疫计划, 采用 3 剂接种方案, Levy 等[17] (证据等级: B 级)评估了 PCV13 疫苗在纳入国家免疫计划后对巴拿马儿童严重社区获得性肺炎的有效性。我国自主研发的 13 价肺炎球菌多糖结合疫苗(PCV13i)——优佩欣®于 2025 年 6 月正式获得国家药品监督管理局批准, 成为我国首款使用白喉毒素无毒突变体(CRM197)和破伤风类毒素(TT)双载体的肺炎球菌多糖结合疫苗, 针对高负担血清型 19F、19A、7F、3 提供更优保护, 避免单一载体免疫干扰; 沃森生物 20 价疫苗新增 7 种血清型(8/10A/11A/12F/15B/22F/33F), 覆盖全球耐药高发株, 2025 年获临床试验批准, 国内尚无同类产品上市; 此外, 黏膜疫苗 EXO-C24 也展现出独特的魅力, 利用外泌体(exosome)作为递送工具, 其天然具备跨细胞屏障能力, 可高效穿透肺上皮细胞, 靶向富集于炎症区域, 采用鼻腔吸入, 直接作用于呼吸道粘膜。在一项针对中重度 COVID-19 患者的 Ib/IIa 期临床试验中[18] (证据等级: B 级), 35 名患者接受了不同剂量的 EXO-CD24 治疗, 持续 5 天。结果显示, EXO-CD24 在治疗期间没有出现与药物相关的不良事件。

6. 总结与展望

重症肺炎的免疫调节治疗已经从“单一抗炎”逐步迈向“神经-免疫-代谢”的整合方案, 尽管重症肺炎免疫调节治疗展现出良好的前景, 但目前还面临一些挑战, 例如如何实现神经靶点临床转化问题、如何准确评估患者的免疫状态、选择合适的免疫治疗时机和方法[2]。免疫治疗的安全性和有效性还需更多大规模、多中心临床试验来验证其有效性和安全性; 此外, 免疫治疗的费用较高, 也限制了其在实际临床中的应用。未来, 需要更进一步深入研究重症肺炎的发病机制, 开发更加安全有效的免疫治疗药物以及方法, 实现个体化用药, 同时降低治疗成本, 以提高重症肺炎患者的治愈率以及生存率。

参考文献

- [1] Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (2011) The Oxford 2011 Levels of Evidence. OCEBM. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebml-levels-of-evidence>
- [2] 中国医师协会急诊医师分会, 中国急诊专科医联体, 北京急诊医学学会. 急诊成人社区获得性肺炎临床实践指南(2024 年版) [J]. 中华急诊医学杂志, 2025, 34(3): 300-317.
- [3] Rothberg, M.B. (2022) Community-Acquired Pneumonia. *Annals of Internal Medicine*, **175**, ITC49-ITC64. <https://doi.org/10.7326/aic202204190>

- [4] Guo, H., Zhao, X., Han, K. and Wang, Y. (2025) Mapping the Lung-Brain Axis: Causal Relationships between Brain Network Connectivity and Respiratory Disorders. *Brain Research Bulletin*, **227**, Article ID: 111402. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2025.111402>
- [5] Li, W., Zhu, H., Zou, X., Ye, H., Zhong, J., Xiang, S., *et al.* (2025) A Brain-to-Lung Signal from Gabaergic Neurons to ADRB2⁺ Interstitial Macrophages Promotes Pulmonary Inflammatory Responses. *Immunity*. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2025.05.005>
- [6] Chen, H., Zhou, X., Liu, T., Liu, J., Wu, D., Xu, X., *et al.* (2025) Postprandial Parasympathetic Signals Promote Lung Type 2 Immunity. *Neuron*, **113**, 670-683.e7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2024.12.020>
- [7] Jiang, Y., Yang, P., Yao, B., Zhang, L., Yang, M., Chen, Y., *et al.* (2025) Prophylactic and Therapeutic Itaconate Treatment Alleviates COVID-19-Associated Lung Injury. *hLife*. <https://doi.org/10.1016/j.hlife.2025.06.006>
- [8] Xia, W., Mao, Y., Xia, Z., Cheng, J. and Jiang, P. (2025) Metabolic Remodelling Produces Fumarate via the Aspartate-Argininosuccinate Shunt in Macrophages as an Antiviral Defence. *Nature Microbiology*, **10**, 1115-1129. <https://doi.org/10.1038/s41564-025-01985-x>
- [9] Tang, Y., Fu, X., Li, X., Fang, H., Yang, F., Wang, R., *et al.* (2025) Multi-Omics Analysis of Human Plasma Reveals Reprogramming of Tryptophan Metabolism Associated with Inflammation in *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in Children. *Journal of Infection*, **91**, Article ID: 106525. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2025.106525>
- [10] Shi, Q., Zhang, P., Hu, Q., Zhang, T., Hou, R., Yin, S., *et al.* (2024) Role of TOMM34 on NF- κ B Activation-Related Hyperinflammation in Severely Ill Patients with COVID-19 and Influenza. *eBioMedicine*, **108**, Article ID: 105343. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.105343>
- [11] Pirracchio, R., Venkatesh, B. and Legrand, M. (2024) Low-Dose Corticosteroids for Critically Ill Adults with Severe Pulmonary Infections. *JAMA*, **332**, 318-328. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.6096>
- [12] 瞿介明, 曹彬. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4): 253-279.
- [13] 陈丽萍, 陈军辉, 陈颖, 等. 糖皮质激素治疗社区获得性肺炎疗效及安全性 Meta 分析[J]. 中华急诊医学杂志, 2014, 23(1): 65-70.
- [14] Rademaker, E., Haitsma Mulier, J.L.G., Drylewicz, J., Delemarre, E.M., Slim, M.A., Juffermans, N.P., *et al.* (2025) Immunomodulation for ARDS. *CHEST Critical Care*, **3**, Article ID: 100129. <https://doi.org/10.1016/j.chstcc.2025.100129>
- [15] 葛挺. 托珠单抗联合糖皮质激素在重型/危重型 2019 冠状病毒病中的应用效果[J]. 中国医学创新, 2024, 21(34): 93-97.
- [16] 中华医学会呼吸病学分会, 中国抗癌协会肿瘤呼吸病专业委员会, 北京肿瘤防治研究会. 免疫检查点抑制剂相关肺炎诊治和管理专家共识(2025) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2025, 48(4): 329-343.
- [17] Levy, J., DeAntonio, R. and Sáez-Llorens, X. (2025) Effectiveness of Pneumococcal Conjugate 13-Valent Vaccine against Severe Pneumonia in Panama: A Matched Case-Control Study. *Jornal de Pediatria*, **101**, 601-607. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2025.03.008>
- [18] Shapira, S., Ben Shimon, M., Hay-Levi, M., Shenberg, G., Choshen, G., Bannon, L., *et al.* (2022) A Novel Platform for Attenuating Immune Hyperactivity Using EXO-CD24 in COVID-19 and beyond. *EMBO Molecular Medicine*, **14**, e15997. <https://doi.org/10.15252/emmm.202215997>