

肾综合征出血热患者血浆细胞因子的动态变化^{*}

任丹凤 刘锦锋 陈天艳 赵英仁 杨媛 何英利^{*}

西安交通大学第一附属医院感染科,陕西西安 710061

摘要 肾综合征出血热(HFRS)是由汉坦病毒(hantavirus)引起的以啮齿类动物为主要传染病的自然疫源性疾
病,我国是 HFRS 的高发地区之一,其长期危害我国人民的生命健康。研究表明过度活化的免疫应答和炎症反应引
起的“细胞因子风暴”是导致 HFRS 致病的机制之一。本文拟对 HFRS 患者中各种细胞因子的动态变化进行综述。

关键词 肾综合征出血热; 细胞因子

中图分类号 R512.8

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20230302

Dynamic changes of plasma cytokines in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome REN Dan-feng, LIU
Jin-feng, CHEN Tian-yan, ZHAO Ying-ren, YANG Yuan, HE Ying-li^{*}. Department of Infectious Diseases, First Affiliated
Hospital of Xi'an Jiaotong University, Shanxi Xian 710061, China

Corresponding author: He Yingli, E-mail: heyingli2000@163.com

Abstract Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) is a natural epidemic disease caused by Hantavirus, which
mainly affects rodents. China is one of the areas with high incidence of HFRS, which endangers the life and health of Chi-
nese people for a long time. Studies have shown that overactivated immune responses and "cytokine storms" caused by in-
flammatory responses are one of the mechanisms responsible for the pathogenesis of HFRS. This paper intends to review the
dynamic changes of various cytokines in patients with HFRS.

Key words Hemorrhagic fever with renal syndrome; Cytokines

肾综合征出血热(hemorrhagic fever with renal syndrome,HFRS)是汉坦病毒(hantavirus)感染引起的急性自然疫源性传染病,主要通过鼠类携带病原体进行传播。本病主要的临床特征为发热、渗出、出血、低血压休克及肾脏损害,分为发热期、低血压休克期、少尿期、多尿期及恢复期 5 个阶段。病情变化快,各期均可发生严重的致死性并发症,缺乏病原特异性药物治疗,因此早期诊断和治疗尤为关键^[1]。HFRS 呈世界性分布,在亚洲和欧洲多个国家和地区流行,病死率较高,是全球关注的公共卫生问题^[2,3],我国是 HFRS 的高发地区之一^[4,5]。

HFRS 属于严重的全身炎症反应性疾病,炎症细胞因子风暴在发病过程中发挥重要作用^[1,6,7]。汉坦病毒感染后可诱发强烈的固有免疫应答和适应性免疫应答,多种免疫细胞及细胞因子、炎症因子和补体等参与了致病过程^[8-10]。近年来,细胞因子致病过程中的作用受到越来越多的关注和研究。细胞因子是由细胞分泌的、具有介导和调节免疫、炎症和造血过程的小分子蛋白质。细胞因子主要分为白细胞介素(IL)、干扰素(IFN)、肿瘤坏死因子(TNF- α)、集落刺激因子、趋化性细胞因子和生长因子 6

类,具有抗病毒、调节特异性免疫反应、相互作用形成网络调节等功能^[11]。生理浓度的细胞因子是机体维持正常功能必不可少的,但分泌过多,则对机体带来严重危害^[10]。既往研究显示,TNF- α 、IL-6、IL-8、IL-1 等多种细胞因子在 HFRS 发病过程中发挥重要作用,其在病程中存在明显分泌异常,既有过度分泌,又有分泌不足,且病情不同又各有变化规律及作用特点^[8,10,13-17]。了解 HFRS 发病过程中各种细胞因子的动态变化及其介导的免疫损害作用,对掌握病情、判断预后、指导治疗及降低病死率,具有重大的临床意义。

肿瘤坏死因子的动态变化

TNF- α 是一种促炎症细胞因子,能够活化内皮细胞、中性粒细胞和巨噬细胞,引起寒战、发热、头痛、肌痛和血压下降。TNF- α 是一种多功能细胞因子,可调节机体免疫功能和代谢过程,是机体免疫防御、炎症损伤和休克等发病的重要介质,在体内维持一定浓度对机体发挥正常生理功能有重要作用,但血中浓度过高,会引起全身症状及局部炎症反应,甚至导致多器官系统损害^[15]。TNF- α 在机体内的作

^{*}基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:8207032750)

^{*}通信作者:何英利,E-mail:heyingli2000@163.com,陕西省西安市雁塔区雁塔西路 277 号

用取决于其血浆浓度,低浓度时主要作用于局部,有利于病毒的杀灭,高浓度时主要作用于全身,引起休克、弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)等。HFRS 患者发热期时体内 TNF- α 分泌明显增加,激发体内的炎症活动,在低血压休克期及少尿期分泌达到高峰,且病情越重分泌量越多,持续作用时间越长,通过全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)引起组织损害。TNF- α 分泌量与 HFRS 病情轻重关系密切^[12,17]。

白细胞介素的动态变化

IL-1 β 是白细胞介素 1 蛋白家族成员之一,在应答感染时,其在巨噬细胞等细胞中表达量剧增。IL-1 β 在炎症、发热、代谢等众多生理活动中起重要作用^[18]。HFRS 患者发热期时体内 IL-1 β 分泌明显增加,在低血压休克期及少尿期分泌达到高峰,且病情越重、分泌量越多,参与剧烈的炎症反应,与 HFRS 病情轻重关系密切^[7]。病程进入多尿期及恢复期后,体内 IL-1 β 分泌量逐渐下降,病情逐渐恢复。

IL-6 是重要的促炎症细胞因子,正常情况下基础分泌量较少,当机体受到感染、TNF- α 等刺激时,体内多种细胞可合成和释放 IL-6,使炎症局部和血液循环中 IL-6 水平升高。IL-6 可使得体液免疫反应增强,从而参与了 HFRS 的免疫机制。HFRS 患者中,IL-6 在发热期即明显升高,参与机体的炎症活动,适当的炎症反应有助于病毒的清除;但炎症活动过强则造成机体的损害,甚至会引起多脏器功能障碍综合征^[13]。重症 HFRS 患者体内 IL-6 分泌较轻症患者明显增多,可引起 SIRS、产生明显的炎症损害^[19-20]。HFRS 患者进入多尿期及恢复期后,体内 IL-6 分泌量下降,炎症好转,病情逐渐恢复。

IL-8 是一种促炎症细胞因子,主要表现在可引起中性粒细胞的呼吸暴发,超氧阴离子产生增多,增加中性粒细胞的吞噬功能并产生白三烯,血管通透性增加及血浆渗出^[21]。HFRS 患者中,IL-8 自发热期开始分泌量增加,至低血压休克期、少尿期分泌量达到高峰,且病情越重、分泌量越多^[9,22,23]。IL-8 的分泌量与 HFRS 患者病情的轻重表现密切相关。进入多尿期和恢复期后,IL-8 的分泌量逐渐下降,病情逐渐好转。

IL-10 主要是一种抗炎症细胞因子,促进 B 细胞发育和抗体的产生,介导体液免疫反应,抑制 Th1

介导的细胞免疫应答,抑制巨噬细胞和中性粒细胞产生细胞因子^[24]。在 HFRS 患者中,IL-10 在发热期分泌过度,低血压休克期及少尿期分泌达到高峰,与病情轻重明显相关,可能和适量的 IL-10 分泌增加有助于控制炎症有关,而分泌过量则造成免疫抑制,增加对感染的易感性,引起代偿性抗炎反应综合征(compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS),甚至出现混合性拮抗反应综合征(mixed antagonistic response syndrome, MARS)使炎症失控导致机体损害^[22,23]。

IL-12 能增强激活的自然杀伤细胞(NK)和 CD8 + T 细胞裂解靶细胞的功能,促进初始的 CD4 + T 细胞分化成 Th1 细胞。HFRS 患者 IL-12 在发热期分泌明显增加,参与炎症反应,形成机制可能与体内酸性代谢产物大量聚集,导致树突状细胞分泌大量的 IL-12 有关^[25]。在低血压休克期和少尿期分泌过度,且重症患者分泌量显著高于轻症患者,该期炎症反应最剧烈,与疾病轻重关系密切。进入多尿期和恢复期后,IL-12 分泌量逐渐下降,但仍高于正常水平,可见其作用时间较长。

IL-17 是一种促炎症细胞因子,与机体多种炎症反应密切相关,通过与其受体特异性结合,发挥着促进炎症发展、免疫应答和造血等多种功能^[26]。HFRS 患者中,IL-17 水平自发热期开始升高,少尿期达到高峰,且病情越重,血中水平越高^[27],与 HFRS 病情轻重关系密切。IL-17 可以通过诱导 IL-6、急性期反应蛋白等多种炎症细胞因子的释放及协同 TNF- α 作用,发挥促炎症作用;此外,IL-17 也可直接与血管内皮细胞上 IL-17R 结合直接发挥炎症作用,从而破坏血管内皮细胞的完整性,增加其通透性,参与 HFRS 病理过程。

干扰素的动态变化

IFN- α 是在巨噬细胞和淋巴细胞受到病毒感染后合成和分泌的细胞因子,能刺激邻近细胞合成抑制病毒复制的酶而达到抗病毒的目的。IFN- α 还具有调节免疫的功能,可减轻由抗原抗体免疫复合物所致的组织损伤程度,但分泌过量也可对机体造成一定程度的损伤。HFRS 患者发热期时体内 IFN- α 分泌减少,重症患者中尤为明显,提示早期抗病毒作用受限^[28]。IFN- α 在多尿期和恢复期均减低,恢复期更为明显。

IFN- γ 是一种促炎症细胞因子,对单核-巨噬细胞、树突状细胞等有激活作用,具有较强的免疫调节

作用和抗病毒活性,适当的炎症反应有利于病毒的清除,但失控性炎症反应会引起组织损伤,甚至引起多器官功能障碍综合征。IFN- γ 在 HFRS 患者各期血清中水平平均升高,尤其是低血压休克期和少尿期^[29]。

细胞因子与血小板

血小板减少是 HFRS 的主要病理特征之一,其所引发的出血是病情加重或引起死亡的一个重要原因。汉坦病毒感染过程中,机体免疫细胞和血管内皮细胞等产生大量细胞因子,过高水平的 IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 、GM-CSF、CX3CL1 等细胞因子与 HFRS 患者机体免疫应答紊乱,毛细血管通透性增加和肾损害、血小板减少等密切相关^[30]。疾病早期过高表达的细胞因子(尤其是 GM-CSF 和 CX3CL1)参与调控了调理素 MFG-E8 的表达^[31]。越来越多研究表明,MFG-E8 与单核细胞表面的整合素受体结合,在清除凋亡细胞、维持机体免疫自稳中发挥重要作用^[32]。研究显示,在 HFRS 患者中,血浆 MFG-E8 水平显著升高并与病情、病程相关,其水平与血小板计数呈负相关,HFRS 发病的急性期,高水平的 MFG-E8 参与调理单核/巨噬细胞吞噬活化/凋亡的血小板,致使血小板计数下降^[33]。

CRRT 治疗在细胞因子清除中的应用

HFRS 患者病程中有多种炎症细胞因子水平的升高,对血管张力及通透性产生明显影响,引起微循环紊乱,加强 HFRS 的病情,甚至出现多脏器功能障碍综合征。连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)对这些炎症介质有一定清除作用,可改善 HFRS 的病理生理过程,缩短病程及改善预后。近期研究显示,在 CRRT 治疗中选用 oXiris 滤器能够更为有效的清除循环中的炎性细胞因子,显著改善血流动力学状态及病情严重程度,且安全性可靠^[34]。

参考文献

- Romero MG, Anjum F. Hemorrhagic fever renal syndrome[M]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
- Singh S, Numan A, Sharma D, et al. Epidemiology, virology and clinical aspects of hantavirus infections: an overview[J]. Int J Environ Health Res, 2022, 32(8): 1815-1826.
- Clement J, LeDuc JW, Lloyd G, et al. Wild rats, laboratory rats, pet rats: global seoul hantavirus diseases revisited[J]. Viruses, 2019, 11

- (7): 652.
- Kim WK, Cho S, Lee SH, et al. Genomic epidemiology and active surveillance to investigate outbreaks of hantaviruses[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 10: 532388.
- Sun L, Zhou LX. Spatiotemporal analysis and forecasting model of hemorrhagic fever with renal syndrome in mainland China[J]. Epidemiol Infect, 2018, 146(13): 1680-1688.
- Garanina E, Martynova E, Davidyuk Y, et al. Cytokine storm combined with humoral immune response defect in fatal hemorrhagic fever with renal syndrome case, Tatarstan, Russia [J/OL]. Viruses, 2019, 11(7): 601.
- Khaiboullina SF, Levis S, Morzunov SP, et al. Serum cytokine profiles differentiating hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome[J/OL]. Front Immunol, 2017, 8: 567.
- Klingström J, Smed-Sörensen A, Maleki KT, et al. Innate and adaptive immune responses against human Puumala virus infection: immunopathogenesis and suggestions for novel treatment strategies for severe hantavirus-associated syndromes[J]. J Intern Med, 2019, 285(5): 510-523.
- Strandin T, Makela S, Mustonen J, et al. Neutrophil activation in acute hemorrhagic fever with renal syndrome is mediated by hantavirus-infected microvascular endothelial cells[J]. Front Immunol, 2018, 9: 2098.
- Wang PZ, Li ZD, Yu HT, et al. Elevated serum concentrations of inflammatory cytokines and chemokines in patients with haemorrhagic fever with renal syndrome[J]. J Int Med Res, 2012, 40(2): 648-656.
- Turner MD, Nedjai B, Hurst T, et al. Cytokines and chemokines: at the crossroads of cell signalling and inflammatory disease[J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1843(11): 2563-2582.
- 尤佳, 陈月. 肾综合征出血热患者血清炎性细胞因子与疾病进程及预后的相关性[J]. 中国卫生杀虫药械, 2021, 27(1): 62-66.
- Fan W, Liu X, Yue J. Determination of urine tumor necrosis factor, IL-6, IL-8, and serum IL-6 in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome[J]. Braz J Infect Dis, 2012, 16(6): 527-530.
- Saksida A, Wraber B, Avcic Zupanc T. Serum levels of inflammatory and regulatory cytokines in patients with hemorrhagic fever renal syndrome[J]. BMC Infect Dis, 2011, 11: 142.
- Karsten MM, Enders S, Knabl J, et al. Biologic meshes and synthetic meshes in cancer patients: a double-edged sword: differences in production of IL-6 and IL-12 caused by acellular dermal matrices in human immune cells[J]. Arch Gynecol Obstet, 2018, 297(5): 1265-1270.
- Guo J, Guo X, Wang Y, et al. Cytokine response to Hantaan virus infection in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome[J]. J Med Virol, 2017, 89(7): 1139-1145.
- Korva M, Rus KR, Saksida A, et al. Characterization of biomarker levels in Crimean-Congo hemorrhagic fever and hantavirus fever with renal syndrome[J]. Viruses, 2019, 11(8): 686.
- Rashid N, Nigam A, Saxena P, et al. Association of IL-1 β , IL-1Ra and FABP1 gene polymorphisms with the metabolic features of polycystic ovary syndrome[J]. Inflamm Res, 2017, 66(7): 621-636.
- Outinen TK, Ala-Houhala IO, Huhtala HS, et al. The severity of

- Puumala hantavirus induced nephropathia epidemica can be better evaluated using plasma interleukin-6 than C-reactive protein determinations[J]. BMC Infect Dis, 2010, 10: 132.
- 20 Angulo J, Martinez-Valdebenito C, Marco C, et al. Serum levels of interleukin-6 are linked to the severity of the disease caused by Andes Virus[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2017, 11(7): e0005757.
- 21 Amoras E, DE Brito WB, Queiroz MA, et al. The genetic profile and serum level of IL-8 are associated with chronic hepatitis B and C Virus Infection[J]. Biomolecules, 2021, 11(11): 1664-1675.
- 22 Sadeghi M, Eckerle I, Daniel V, et al. Cytokine expression during early and late phase of acute Puumala hantavirus infection[J]. BMC Immunol, 2011, 12: 65.
- 23 Kyriakidis I, Papa A. Serum TNF- α , sTNFR1, IL-6, IL-8 and IL-10 levels in hemorrhagic fever with renal syndrome[J]. Virus Res, 2013, 175(1): 91-94.
- 24 李菊, 杨晓莉, 杨东亮, 等. 幼兔和成年兔感染兔出血热病毒后血清中 IL-8、IL-10、TNF- α 、TNF- β 和 MCR-1 检测分析[J]. 西北民族大学学报, 2022, 43(126): 16-24.
- 25 Martinez D, Vermeulen M, von Euw E, et al. Extracellular acidosis triggers the maturation of human dendritic cells and the production of IL-12[J]. J Immunol, 2007, 179(3): 1950-1959.
- 26 Qian Y, Kang Z, Liu C, et al. IL-17 signaling in host defense and inflammatory diseases[J]. Cell Mol Immunol, 2010, 7(5): 328-333.
- 27 苏莹, 纪玉强. 肾综合征出血热患者血浆 IL-17 水平及临床意义[J]. 山西医科大学学报, 2013, 44(6): 455-457.
- 28 Alff PJ, Gavrilovskaya IN, Gorbunova E, et al. The pathogenic NY-1 hantavirus G1 cytoplasmic tail inhibits RIG-I and TBK-1-directed interferon responses[J]. J Virol, 2006, 80(19): 9676-9686.
- 29 Khaiboullina SF, Martynova EV, Khamidullina ZL, et al. Upregulation of IFN-gamma and IL-12 is associated with a milder form of hantavirus hemorrhagic fever with renal syndrome[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2014, 33(12): 2149-2156.
- 30 Beaulieu LM, Freedman JE. The role of inflammation in regulating platelet production and function: Toll-like receptors in platelets and megakaryocytes[J]. Thromb Res, 2010, 125(3): 205-209.
- 31 Wang X, Bu HF, Liu SX, et al. Molecular mechanisms underlying the regulation of the MFG-E8 gene promoter activity in physiological and inflammatory conditions[J]. J Cell Biochem, 2015, 116(9): 1867-1879.
- 32 Shiomi A, Usui T. Pivotal roles of GM-CSF in autoimmunity and inflammation[J]. Mediators Inflamm, 2015, 2015: 568543.
- 33 张春梅. 肾综合征出血热血小板减少的免疫学机制[D]. 中国人民解放军空军军医大学, 2018.
- 34 张春, 孙博睿, 林婷, 等. oXiris 过滤器在脓毒症休克治疗中的应用: 来自单中心的经验[J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(12): 1531-1533.

(2023-03-31 收稿)

医学名词规范使用的注意事项

1. 严格运用全国科学技术名词审定委员会审定公布的名词, 不应一义多词或一词多义。
2. 未经审定公布的词语, 可选用中国医学科学院医学情报研究所最新版《中文医学主题词表(CMeSH)》、《医学主题词注释字顺表》及中医古籍出版社的《中国中医药学主题词表》中的主题词。
3. 尚无统一译名的名词术语, 于文内第 1 次出现时注明原词或注释。
4. 中西药名以最新版《中华人民共和国药典》和中国药典委员会编写的《中国药品通用名称》为准, 不得使用商品名。
5. 中药药典未收录者附注拉丁文。
6. 冠以外国人名体的征、病名等人名后不加“氏”或“s”, 如帕金森病; 若为单字名, 则保留“氏”字, 如福氏杆菌、尼氏染色(Nissl's staining)。
7. 名词术语一般应用全称, 若全称较长且反复使用, 可用缩略语或简称, 第 1 次出现时写出全称, 并加括号写出简称, 后文用简称。已通用的中文简称可用于文题, 但在文内仍应写出全称, 并注简称。
8. 中国地名以最新公布的行政区划名称为准, 外国地名的译名以新华社公开使用的译名为准。
9. 复合名词用半字线连接, 如下丘脑-垂体-肾上腺轴。
10. 英文名词除专有名词(国名、地名、姓氏、协作组、公司、会议等)首字母大写外, 其余均小写。德文名词首字母大写。