

- [18] Malyguine A, Strobl S, Zaritskaya L, et al. New approaches for monitoring CTL activity in clinical trials[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2007, 601: 273-284.
- [19] Maciejewski JP, O'Keefe C, Gondek L, et al. Immune-mediated bone marrow failure syndromes of progenitor and stem cells: molecular analysis of cytotoxic T cell clones[J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2007, 45(1): 5-14.

- [20] Marijt E, Wafelman A, vander Hoorn M, et al. Phase I/II feasibility study evaluating the generation of leukemia-reactive cytotoxic T lymphocyte lines for treatment of patients with relapsed leukemia after allogeneic stem cell transplantation[J]. *Haematologica*, 2007, 92(1): 72-80.

(收稿日期: 2014-10-01)

• 综 述 •

呼吸道病毒感染与哮喘*

罗玉岚 综述, 宋传旺[△] 审核

(蚌埠医学院医学检验系免疫学教研室/安徽省感染与免疫重点实验室, 安徽蚌埠 233030)

关键词: 哮喘; 呼吸道感染; 感染; 炎症

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.03.040

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)03-0380-03

哮喘是一种以喘息为主要症状并受多种因素影响的慢性气道炎症。呼吸道感染能对哮喘发病的多个方面产生重要影响。婴儿阶段, 喘息性疾病通常起源于呼吸道感染病毒, 如呼吸道合胞病毒(RSV)、人鼻病毒(HRV)、变性肺病毒、冠状病毒、流感及副流感病毒等。有严重喘息发作的婴幼儿以后更有可能形成哮喘, 因此呼吸道感染与哮喘的起始密切相关。在学龄儿童或成人, 呼吸道感染相对温和, 但近 80% 的哮喘急性发作与气道病毒感染相关, 呼吸道感染是导致哮喘患者因急性发作住院治疗的主要病因之一^[1-2]。因此加强理解呼吸道感染与哮喘的起始与急性发作之间的关系及其相关机制异常重要, 本文现就这方面做一综述。

1 呼吸道感染与哮喘的起始

呼吸道感染作为哮喘发生的潜在起始因子, 已被人们认识很多年了, 但随着欧美延续十多年的出生队列研究结果的揭晓, 人们对这一现象才有了更深层次的认识。喘息性疾病与气道病毒感染相关, 发生在所有年龄段的患者, 通过研究生命早期喘息发作与气道感染的联系能得出气道病毒感染与最后的哮喘开始有潜在的联系。这种联系多来自于 RSV 和 HRV 的研究。在婴儿阶段, RSV 细支气管炎与哮喘的症状有类似之处: 哮喘、短促呼吸、小气道炎症、呼吸窘迫等。婴儿喘息性症状非常多见, 特别在呼吸道病毒感染的患儿, 但这种症状通常是短暂的, 一般到 3 岁可以自愈; 大约三分之一婴儿由于细支气管炎引发的喘息会反复发作, 这种现象揭示婴儿 RSV 细支气管炎性喘息的频繁发作可能启动了哮喘的起始^[3-4]。Sigurs^[5]的研究表明, RSV 感染及有哮喘家族史的个体哮喘发生的可能性增加。流行病学调查表明, 婴儿在出生后 120 天左右(即出生后最可能感染 RSV 的时间), 因病毒性喘息疾病入院治疗的可能性最大; 前瞻性出生队列研究证明生命早期由于 RSV 感染引发的喘息发作与儿童时期的持续性喘息和哮喘的产生有密切联系。HRV 也是生命早期呼吸道感染的重要病因, 它不仅限于上呼吸道, 也可影响下呼吸道, 因此 HRV 感染导致的细支气管炎一般症状较重。婴儿期 HRV 感染是哮喘发生的重要预测因子, 儿童哮喘起源的出生队列研究表明: 对于 6 岁儿童的哮喘诊断来说, 出生第一年 HRV 感染引发的

喘息发作是比同一时间 RSV 感染引发的细支气管炎更有力的预测因子, 其中 RSV 感染后的哮喘发生风险增加 2.6 倍, HRV 感染则是 9.8 倍。与 HRV 单独感染相比, HRV 与 RSV 联合感染引起的喘息发作并未增加哮喘的发生率, 因此 HRV 的气道感染与哮喘的起始也有密切联系^[6]。呼吸道感染也可以联合气源性过敏原影响哮喘的起始。Kusel 等^[7]报道, 当有空气变应原致敏记录时, 6 岁儿童发生哮喘的风险增加 2 倍, 当呼吸道有 2 种病毒感染的记录时, 哮喘发生的风险增加到 4 倍, 如果存在 2 种致敏原和 1 种病毒感染的情况, 哮喘发生的风险将增加到 9 倍。对于哮喘来说, 呼吸道感染和空气变应原的致敏虽然是独立的危险因素, 但他们在起作用时, 可能产生了协同效应。

2 呼吸道感染与哮喘的急性发作

哮喘的急性发作是哮喘患者入院治疗的重要原因。随着 PCR 技术的出现, 呼吸道感染被认为是哮喘急性发作的主要原因。Johnston 等^[8]的研究发现, 85% 哮喘急性发作与呼吸道感染有关, 其中有三分之二是 HRV。Heymann 等^[9]的研究表明, 在 3~18 岁年龄段患者哮喘急性发作有季节性模式, 最常见于每年 9~11 月, 对于 3 岁以上的这种患者, HRV 是主要的呼吸道病毒。此外, 处于急性发作的患儿体内存在明显升高的 IgE, 其中 84% 对至少一种气源性变应原敏感。这些数据表明, 致敏机体对于伴有 HRV 感染的哮喘急性发作是一个重要的危险因素, IgE 依赖的反应可能也参与了病毒感染引发的哮喘急性发作。病毒感染和变态反应引起的炎症都能损伤气道上皮, 导致哮喘急性发作。一方面, 病毒感染削弱了气道上皮的屏障功能, 导致变应原和刺激剂的吸收增加, 从而加重变态反应性炎症; 另一方面 HRV 在损伤气道上皮细胞中的复制要大于不损伤的上皮细胞, 这意味着变应原诱导的气道上皮细胞损伤促进了呼吸道病毒的复制, 导致严重的临床病症。这个观点也适用于其他空气污染物, 这就解释了为什么暴露到有毒因子(如烟雾、NO₂)也能增加相关的哮喘发作^[10]。

3 呼吸道感染导致的免疫平衡的破坏

呼吸道感染可以破坏气道中维持免疫平衡的一系列机制, 这其中包括气道黏膜树突状细胞(AMDC), AMDC 在迁

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81273273); 安徽省自然科学基金资助项目(1308085MH114); 感染与免疫安徽省重点实验室开放课题项目(BYKL1203)。作者简介: 罗玉岚, 男, 在读硕士研究生, 主要从事炎症的调控方面研究。△ 通讯作者, E-mail: chuanwangsong@163.com。

入引流淋巴结前呈现不成熟表型,有抗原监视功能。病毒感染时,呼吸道 DC 发生了一系列变化,影响了局部黏膜的免疫监视功能,其中包括黏膜中原本很少的浆细胞样 DC(pDC)的大量集聚,pDC 是诱导黏膜耐受的关键细胞,也是 IFN 的主要来源细胞。其他受影响的细胞群体还包括巨噬细胞,动物实验和临床标本检测证明,病毒感染后肺组织和肺泡灌洗液中 M2 型巨噬细胞的数目增多,并且寿命延长^[11]。除了影响这些髓样细胞群体的数量变化,病毒感染也可以有意义影响它们的功能表型。如 Grayson 等^[12]的研究表明,副流感病毒感染后,I 型 IFN 可以诱导肺部 DC 表达 FcεR I,针对病毒的 IgE 抗体可以交联 FcεR I 诱导 DC 产生 CCL28,由后者募集激活病毒特异的 Th2 记忆细胞,结果导致在已经存在的气道炎症基础上,又增加了前炎症细胞因子的释放。有报道称呼吸道感染患者外周循环及组织中 DC 及巨噬细胞 CCR2 的表达上调,CCR2 是介导这些细胞趋化到肺组织的重要力量。最近的研究证明,特应症患者髓样细胞 γ 链在 I 型 IFN 刺激下,也呈现高表达的特点,因此这种患者 FcεR I 功能性表达上调。这种 FcεR I 功能性表达上调的抗原递呈细胞在特异性 IgE 和气道变应原存在的条件下,它们捕获、加工、呈递抗原信号给 Th2 记忆细胞的能力增加,因而将导致 Th2 型细胞因子分泌增多。另有报道称呼吸道感染诱导的哮喘发作患者体内表达白细胞介素(IL)-13 受体的 M2 型巨噬细胞增多,在大量 IL-4、IL-13 等 Th2 型细胞因子的作用下,此型巨噬细胞产生自分泌型 IL-13,从而进一步加重了哮喘症状^[13]。因此呼吸道感染放大和延长了针对变应原的炎症反应。

呼吸道感染引发的哮喘起始及急性发作还与其对机体天然免疫的影响有关。Chang 等^[14]的最新研究表明,H3N1 流感病毒以非 T、B、NKT 细胞依赖性方式诱导 BALB/c、C57BL/6 等品系小鼠出现气道高反应性等哮喘症状,但这种诱导却依赖于天然辅助细胞及其受体 ST2 及 IL-33、IL-13,进一步的研究发现,H3N1 病毒可以诱导肺泡巨噬细胞产生 IL-33,后者又进一步激活天然辅助细胞产生 IL-13、IL-5,从而导致气道高反应性及大量黏液生成,引发哮喘。Kim 等^[15]的研究表明,呼吸道仙台病毒感染后,可直接或间接通过 CD1d 依赖的方式激活 NKT 细胞,其中 CD4-NKT 活化后产生的 CCL13 可以募集巨噬细胞到达局部,CD4-NKT 分泌 IL-13 及通过其 Vα14Jα18-TCR 与巨噬细胞表面的 CD1d 直接接触引发肺巨噬细胞激活,活化的巨噬细胞分泌 IL-13 并表达 IL-13 受体,大量产生的 IL-13 以自分泌或旁分泌的方式引起巨噬细胞 Chi3l4、Fizz1、Arg1、Mmp12 和 Alox12e 基因的表达增加,呈现 M2 型巨噬细胞的特点,这种仙台病毒感染后引起的持续性 IL-13 增加最终导致气道高反应性和黏液细胞的化生,引发哮喘。

4 呼吸道感染与气道炎症

气道上皮用 HRV 感染后,多潜能细胞因子(如 IL-1β、IL-6、IL-11、G-CSF、GM-CSF)、化学因子(如 CXCL8、CXCL5、CXCL10、CCL5)的表达上调,前者能调节粒细胞的存活和活化,后者可募集炎症细胞入气道。机体感染 HRV 时,气道分泌物中也可发现这些细胞因子,引起下呼吸道感染。对于过敏性哮喘患者已存在的气道炎症来说,由于呼吸道感染产生的炎症因子将导致哮喘症状加重^[16]。理论上,呼吸道上皮细胞受 HRV 感染后产生一系列趋化因子,可以募集多种炎症细胞,但实际上多选择性募集中性粒细胞和淋巴细胞。确实,中性粒细胞的数量、脱颗粒与病毒相关哮喘的症状加重有密切联系,何种机制限制了其他免疫细胞的募集还不是十分清楚。有

研究表明,IL-17A 与烟雾改变了 HRV 诱导的呼吸道上皮细胞化学因子的分泌谱,募集中性粒细胞的趋化因子产生增加,趋化嗜酸性粒细胞和 NK 细胞的化学因子分泌降低^[17]。

机体感染 HRV 产生 CXCL8、IL-6,源于 HRV 与其受体 ICAM-1 的结合,由于 ICAM-1 本身并无内在酪氨酸激酶特点,也无受体酪氨酸活化基序,当 ICAM-1 与 HRV 结合后,可与细胞骨架连接蛋白 ezrin 结合,后者可作为连接物结合脾酪氨酸激酶(Syk),这个复合体的组装不仅在病毒内化中起作用,也可启动下游信号分子如 p38MAPK、PI3K,最后引起炎症因子的产生^[18]。另一些细胞因子如 CXCL10、CCL5,呼吸道感染几小时后才产生,由于紫外线处理的有复制缺陷的 HRV 并不能诱导上皮细胞产生这些细胞因子,因此这种较迟产生的细胞因子依赖于病毒的复制能力。关于呼吸道感染复制产物诱导细胞因子产生的研究多集中在双链 RNA(dsRNA),3 种模式识别受体(TLR3、RIG-1、Mad-5)可以结合 dsRNA,这 3 种受体的下游信号最终集中于转录因子 NF-κB、IRF 的激活,然后调节多种炎症相关基因的转录^[19]。

5 呼吸道感染与气道重塑

哮喘患者一般都有气道的结构改变,包括气道平滑肌增生、上皮完整性破坏、上皮下基质胶原沉积、杯状细胞增生、过量黏液产生、血管生成等,这些结构的改变伴随有气道的高反应性。现在的观点认为,哮喘并非多年气道炎症反复作用的结果,而是伴随着气道炎症一起产生^[20]。呼吸道感染是婴儿喘息性疾病及哮喘形成的一个重要原因。儿童中有很多经历了反复病毒感染诱导的哮喘,因此呼吸道感染可以引起气道重塑的开始和接下来的发展,现在有很多证据支持这个观点。气道上皮细胞受到 HRV 刺激后,其黏蛋白 MUC5A 的表达上调,这种上调依赖于上皮生长因子受体及 ERK 信号及 NF-κB 的激活。呼吸道感染诱导气道上皮产生的多种分子与基质蛋白的沉积和重塑相关,这其中包括 TGF-β 家族成员激活素 A 及 EGF 家族成员双向调节素,这两种蛋白可引起哮喘患者气道上皮下基膜增厚^[21]。呼吸道感染可以增加气道上皮 MMP9 的表达,但对 MMP-9 的抑制剂 TIMP-1 的产生无明显影响。MMP-9 与 TIMP-1 产生的不平衡将增加细胞外基质蛋白合成,引起气道结构重塑。不管是儿童还是成人哮喘,呼吸道 HRV 感染均可通过刺激上皮细胞产生 VEGF 而增加气道血管增生,VEGF 的诱导依赖于 ERK 与 p38MAPK 途径,但与 NF-κB 信号无关^[22]。此外,呼吸道感染所致气道重塑与个体基因的多态性、病毒感染的时间、频率、严重程度等有关。

6 小 结

呼吸道感染与哮喘的起始和急性发作密切相关,这种联系可能与病毒引起的炎症反应、肺组织的免疫平衡破坏及气道的结构重塑作用等相关。当然这种联系是复杂的,有时还与针对变应原的变态反应相交叉,并且仍有一部分机制还不甚清楚,如病毒引起的炎症模式及气道免疫功能改变机制等,这些问题的澄清将有利于进一步阐明哮喘的发病机制及在未来形成更加有效的哮喘防控措施。

参考文献

- [1] Okayama Y. Cellular and humoral immunity of virus-induced asthma[J]. Front Microbiol, 2013, 4(2): 252.
- [2] Jackson DJ, Lemanske RF Jr. The role of respiratory virus infections in childhood asthma inception [J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2010, 30(4): 513-522.
- [3] Szabo SM, Levy AR, Gooch KL, et al. Elevated risk of asthma

- after hospitalization for respiratory syncytial virus infection in infancy[J]. Paediatr Respir Rev, 2012, 13(2): S9-S15.
- [4] Tsukagoshi H, Ishioka T, Noda M, et al. Molecular epidemiology of respiratory viruses in virus-induced asthma[J]. Front Microbiol, 2013, 4(2): 278.
- [5] Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, et al. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 161(5): 1501-1507.
- [6] Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early Life predict asthma development in high-risk children[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 178(7): 667-672.
- [7] Kusel MM, de Klerk NH, Kebadze TA, et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2007, 119(5): 1105-1110.
- [8] Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children[J]. BMJ, 1995, 310(6989): 1225-1229.
- [9] Heymann PW, Carper HT, Murphy DD, et al. Viral infections in relation to age, atopy, and season of admission among children hospitalized for wheezing[J]. J Allergy Clin Immunol, 2004, 114(2): 239-247.
- [10] Gavala ML, Bashir H, Gern JE. Virus/allergen interactions in asthma[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2013, 13(3): 298-307.
- [11] Holt PG, Strickland DH, Wikström ME, et al. Regulation of immunological homeostasis in the respiratory tract[J]. Nat Rev Immunol, 2008, 8(2): 142-152.
- [12] Grayson MH, Cheung D, Rohlfing MM, et al. Induction of high-affinity IgE receptor on lung dendritic cells during viral infection leads to mucous cell metaplasia[J]. J Exp Med, 2007, 204(11): 2759-2769.
- [13] Subrata LS, Bizzintino J, Mamessier E, et al. Interactions between innate antiviral and atopic immunoinflammatory pathways precipitate and sustain asthma exacerbations in children[J]. J Immunol, 2009, 183(4): 2793-2800.
- [14] Chang YJ, Kim HY, Albacker LA, et al. Innate lymphoid cells mediate influenza-induced airway hyper-reactivity independently of adaptive immunity[J]. Nat Immunol, 2011, 12(7): 631-638.
- [15] Kim EY, Battaile JT, Patel AC, et al. Persistent activation of an innate immune response translates respiratory viral infection into chronic lung disease[J]. Nat Med, 2008, 14(6): 633-640.
- [16] Holt PG, Sly PD. Viral infections and atopy in asthma pathogenesis: new rationales for asthma prevention and treatment[J]. Nat Med, 2012, 18(5): 726-735.
- [17] Irving K. Asthma and allergy: Complementing the IL-17 axis in asthma[J]. Nat Rev Immunol, 2010, 10(10): 676.
- [18] Lau C, Wang XM, Song LH, et al. Syk associates with clathrin and mediates phosphatidylinositol 3-kinase activation during human rhinovirus internalization[J]. J Immunol, 2008, 180(2): 870-880.
- [19] Proud D, Leigh R. Epithelial cells and airway diseases[J]. Immunol Rev, 2011, 242(1): 186-204.
- [20] Royce SG, Cheng V, Samuel CS, et al. The regulation of fibrosis in airway remodeling in asthma[J]. Mol Cell Endocrinol, 2012, 351(2): 167-175.
- [21] Hewson CA, Haas JJ, Bartlett NW, et al. Rhinovirus induces MUC5AC in a human infection model and in vitro via NF- κ B and EGFR pathways[J]. Eur Respir J, 2010, 36(6): 1425-1435.
- [22] Skevaki CL, Psarras S, Volonaki E, et al. Rhinovirus-induced basic fibroblast growth factor release mediates airway remodeling features[J]. Clin Transl Allergy, 2012, 2(1): 14.

(收稿日期: 2014-11-04)

• 综 述 •

氧化型低密度脂蛋白促动脉硬化机制*

张 谦^{1,2}, 李培华¹, 岳文峰¹, 冯文利³综述, 阿拉坦高勒⁴△ 审校

(1. 巴彦淖尔市医院检验科, 内蒙古 015000; 2. 内蒙古医科大学药学院, 内蒙古呼和浩特 010110;

3. 中国医学科学院北京协和医学院血液学研究所实验血液学国家重点实验室, 天津 300020;

4. 内蒙古大学生命科学院, 内蒙古呼和浩特 010021)

关键词: 氧化型低密度脂蛋白; 溶血磷脂酰胆碱; 溶血磷脂酸; 动脉粥样硬化**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.03.041**文献标识码:** A**文章编号:** 1673-4130(2015)03-0382-04

动脉粥样硬化(As)是一种复杂的炎症性疾病,主要症状为动脉壁增厚变硬,失去弹性及管腔狭小等。其伴随的病理特征主要为动脉某些部位内膜下脂质沉积,伴有平滑肌细胞和纤维基质成分的增殖,并逐步发展形成动脉硬化斑块。研究发现低密度脂蛋白(LDL),尤其是氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)在As的发病形成过程中起着重要作用。

1 ox-LDL 及其脂质成分

1.1 ox-LDL 动脉斑块的生成源于脂蛋白通过脂蛋白脂肪酶(LPL)向动脉壁的黏附,单核细胞向内皮细胞黏附,这一过

程由趋化因子和细胞因子所介导,单核细胞进入内皮下间隙吸收LDL特别是ox-LDL后转变成巨噬细胞,这些巨噬细胞被困在动脉壁形成脂质丰富的核心,细胞因子吸引中性粒细胞,然后又进入内皮下空间,平滑肌细胞保护动脉硬化斑块,但是此过程会被金属蛋白酶所阻断^[1]。在多种细胞类型中,如单核细胞、平滑肌细胞、血小板中存在低密度脂蛋白受体(LDLR)、低密度脂蛋白受体相关蛋白(LRP-1)和清道夫受体。这些受体在动脉硬化病变中发挥着关键的作用。在LDLR缺陷小鼠中,低剂量蛋白酶抑制剂可以发挥抗炎和抗氧化作用,从而减

* 基金项目:高等学校博士学科点专项科研基金项目(20091501110001);国家自然科学基金资助项目(31160184)。 作者简介:张谦,男,检验技师,主要从事细胞信号转导的相关研究。 △ 通讯作者, E-mail: zhang2005qian2006@126.com。