

· 综述 ·

感染与细胞因子风暴

安纪红

机体受到感染或创伤后, 首先会激发炎症反应, 这种反应可以激活人体内的先天性免疫系统应对感染或创伤。但病原体经过亿万年的演化, 已经逐渐进化出多种方式避免触发炎症反应进而保存自身, 例如流感病毒和革兰阴性细菌土拉弗朗西斯菌等可在宿主中触发危及生命的“细胞因子风暴”, 而此种结果可能会导致显著的病理症状, 甚至死亡。对于此类疾病, 如能降低炎症免疫反应可明显改善预后。

当组织受到伤害或者感染, 炎症反应是人体进行抵御的首要反应。炎症反应可以激活先天免疫和适应性免疫应答, 并通过此种应答解决问题和恢复体内的动态平衡。炎症因其显著特点(发热、发红、肿胀和疼痛)较易辨别^[1]。经典的自身限制性炎症反应有4个明显时期: ①辨别发生问题所在; ②集结白细胞和其他免疫系统组份; ③确认并消除威胁; ④恢复机体内的动态平衡。

一、识别阶段

机体感染后, 先天免疫系统的免疫细胞通过辨别入侵的微生物而确认病原体的相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP), 微生物的PAMP具有唯一性和保守性往往是微生物所特有且高度保守, 因此较易被免疫系统所识别^[2]。在宿主体内吞噬细胞可识别PAMP的受体被称为模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs), 当PRRs被激活并与其配体相结合后就会触发信号级联反应, 从而导致特定的促炎细胞因子产生。在炎症的4个阶段中细胞因子均发挥着至关重要的作用。炎症的早期阶段, 这些蛋白信使因子可对免疫系统信号调节免疫反应的持续时间和强度进行调节, 且这些细胞因子可促进(促炎)或者抑制(抗炎)炎症反应。例如, 受到刺激的TLR可诱导前炎性细胞因子, 进而可以产生在感染后期具有控制疾病发展作用的抗炎性因子IL-10^[3]。在因组织损伤、创伤或局部缺血所造成的无菌炎症下, PRRs可识别某些特定宿主特定分子, 这些分子只有在细胞损伤或坏死情况下才会被释放, 这被称为损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs), 这些分子包括热休克蛋白和高迁移率族蛋白(high-mobility group box 1, HMGB1)^[4]。

二、集结阶段

当确认炎症反应已经启动, 某些宿主细胞开始分泌

趋化因子, 这些趋化因子可以激活并调节白细胞迁移到发生感染或炎症的地方^[5]。趋化因子可以激活整合蛋白并同细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecules, ICAMs)相结合。然后, 白细胞沿着内皮随着趋化因子的梯度浓度滚动到炎症部位, 并穿过细胞连接到达损伤或感染的组织。

三、确认并消除威胁阶段

当免疫细胞到达感染部位后, 开始对组织受损情况进行分析。PAMPs诱导的细胞因子和由白细胞生成的炎性细胞因子, 以及肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α), IL-6和IL-1家族成员都有着不同程度的促炎作用。TNF- α 和IL-1 β 诱导血管舒张和通透性以促使免疫细胞更快到达受损部位, 同时IL- β 和IL-6可诱导补体和起到调理作用^[2]。在炎症反应调解过程中, 炎性细胞因子还可以影响到大脑并产生如发烧、恶心和厌食等生理症状^[6]。

四、恢复阶段

纵观整个反应阶段, 炎性反应需要加以控制和规范以防止引起全身性炎症, 这种全身性反应被称为“细胞因子风暴”。许多具有抗炎性的细胞因子就是负责进行炎性反应调节, 如IL-10和转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)^[7]。每种细胞因子在炎性反应中也起到着不同作用, 如Th2的免疫应答产物可以抑制Th1的免疫应答, 反之亦如此^[8]。在炎症反应过程中若无力去对整个过程进行调控, 其对周围细胞所带来的附带损伤可能会是灾难性的, 将会导致败血症甚至死亡。但若控制得当, 炎症反应可以有效地阻止病原体入侵, 而对周围细胞基本没有或者无长期损害^[9]。

五、某些病原体会引起此类细胞因子风暴

病原体在感染情况下试图扰乱精密的免疫调解体系以逃避免疫反应, 并演化出多种逃避策略以利于自身生存、成长。有些情况下, 病原体可以逃脱免疫应答进而不会诱导有效地免疫反应; 而在另外情况下, 某些病原体能过度的刺激免疫系统, 而这可以引起组织损伤, 如局部坏死, 可致命的潜在威胁。许多研究将注意力集中在如何使病原体不会逃脱免疫应答^[10], 而因细胞因子风暴引起的疾病在近些年才逐渐引起重视。

多样化的致病病毒(如流感病毒)和细菌(如土拉弗朗西斯菌等)可以诱发细胞因子风暴或者细胞因子败血症(图1)^[11-13]。这些病原体进入机体后会打破炎症反应的平衡状态, 使免疫细胞产生正反馈反应进而诱导大量促炎症反应标记物的生成, 例如诱导大量TNF- α 、IL-1 β 、

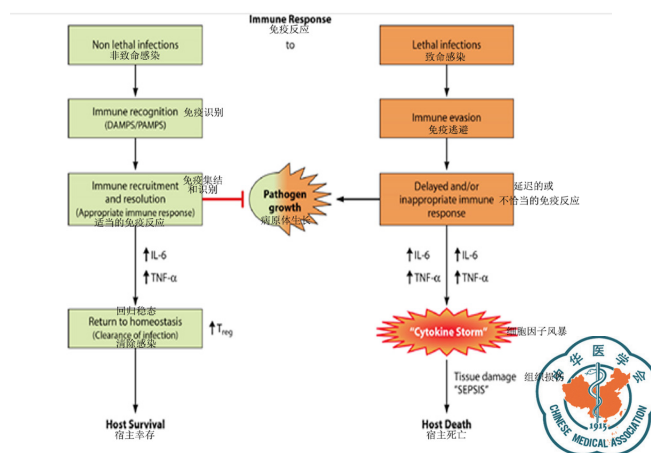


图1 病原体与细胞因子风暴

IL-8和IL-6等细胞因子的产生。可很快导致如低血压,发热和水肿等症状,并可能最终导致器官功能障碍或死亡^[14]。

感染过程中机体可识别病原体,并由此集结免疫细胞聚集和IL-6和TNF- α 等促炎性细胞因子的分泌。这种炎症反应可有效地清除病原体,从而使免疫维持自身稳定并使宿主幸存下来。某些感染中免疫识别被延迟和(或)回避,导致延迟和(或)不适当的响应。这些结果会导致病原体增殖,并触发细胞因子败血症,导致组织损伤或者宿主的死亡^[15]。

因此,对于上述病原体引起的疾病,一味地通过外界添加药物或其他方式增加机体的免疫力时,往往使病情不能得到有效的控制,甚至进一步增加细胞因子风暴发生的威胁,有可能会更严重的病情发生。故在诊断和治疗疾病时,对机体的免疫力情况进行调节尤为重要,并不是使机体的免疫力维持在一个较高水平更有利于身体健康,恰恰使机体的免疫力维持在一个平衡状态对保证机体健康更为有利。这些会在将来的临床治疗中有着新的方向和重要意义。

参考文献

- 1 Kalden J. What is inflammation? Eur Heart J,1987,8(suppl J):1-5.
- 2 Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. Nature,2007,449(7164):819-826.
- 3 Couper KN, Blount DG, Riley EM. IL-10: the master regulator of immunity to infection. J Immunol,2008,180(9):5771-5777.
- 4 Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. Nat Rev Immunol,2010,10(12):826-837.

- 5 Speyer CL, Ward PA. Role of endothelial chemokines and their receptors during inflammation. J Invest Surg,2011,24(1):18-27.
- 6 Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. Nat Rev Neurosci,2008,9(1):46-56.
- 7 Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. Chest,2000,117(4):1162-1172.
- 8 Chung F. Anti-inflammatory cytokines in asthma and allergy: interleukin-10, interleukin-12, interferon- γ . Mediators Inflamm,2001,10(2):51-59.
- 9 Asadullah K, Sterry W, Volk H. Interleukin-10 therapy--review of a new approach. Pharmacol Rev,2003,55(2):241-269.
- 10 Finlay BB, McFadden G. Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens. Cell,2006,124(4):767-782.
- 11 Us D. Cytokine storm in avian influenza. Mikrobiyoloji bülteni,2008,42(2):365-380.
- 12 Mares CA, Ojeda SS, Morris EG, et al. Initial delay in the immune response to Francisella tularensis is followed by hypercytokinemia characteristic of severe sepsis and correlating with upregulation and release of damage-associated molecular patterns. Infect Immun,2008,76(7):3001-3010.
- 13 de Castro IF, Guzmán-Fulgencio M, García-Álvarez M, et al. First evidence of a pro-inflammatory response to severe infection with influenza virus H1N1. Crit Care Med,2010,14(1):115-121.
- 14 Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, et al. Into the eye of the cytokine storm. Microbiol Mol Biol Rev,2012,76(1):16-32.
- 15 D'Elia RV, Harrison K, Oyston PC, et al. Targeting the "cytokine storm" for therapeutic benefit. Clin Vaccine Immunol,2013,20(3):319-327.

(收稿日期: 2013-07-14)

(本文编辑: 孙荣华)