

抗病毒药物治疗对带状疱疹患者血清细胞因子IL-1 β 、IL-6、IL-18和TNF- α 的影响

沈秉正^{1,2} 高翔³ 吴杰¹ 吴玥¹ 祝成亮^{2,4} 喻研⁵

【摘要】目的 探究带状疱疹患者行抗病毒药物治疗前后血清细胞因子白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6、IL-18和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平的变化。**方法** 筛选出符合纳入标准的带状疱疹患者共18例, 分别于使用抗病毒药物前和治疗7 d后检测血清中细胞因子IL-1 β 、IL-6、IL-18和TNF- α 含量。**结果** 患者经过抗病毒药物治疗后, 18例患者血清中IL-1 β ($t=18.46$)、IL-6 ($t=6.15$)、IL-18 ($t=21.50$) 和TNF- α ($t=10.95$) 水平较用药前显著降低, 差异均具有统计学意义 (P 均 <0.001)。但其中3例患者血清中细胞因子IL-6水平较用药前反而有所升高; 2例患者血清中细胞因子TNF- α 水平较用药前并无显著变化。治愈1个月后随访发现, 抗病毒药物治疗后IL-6水平较高的1例患者出现明显神经疼痛, 另1例患者治愈后偶感神经痛, 未经处理症状均自行缓解; 治愈后, 血清IL-6和TNF- α 水平均较高的1例患者中出现带状疱疹后遗神经痛。**结论** 经过抗病毒药物治疗, 患者炎症状态均得到改善, 但少数IL-6和TNF- α 持续高水平的患者可能出现带状疱疹后遗神经痛。

【关键词】 带状疱疹; 药物治疗; 细胞因子; 神经痛

Effects of antiviral drug therapy on serum IL-1 β , IL-6, IL-18 and TNF- α in patients with herpes zoster
Shen Bingzheng^{1,2}, Gao Xiang³, Wu Jie¹, Wu Yue¹, Zhu Chengliang^{2,4}, Yu Yan⁵. ¹Department of Pharmacy, ³Central Laboratory, ⁴Department of Clinical Laboratory, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China; ²State Key Laboratory of Virology, Wuhan 430072, China; ⁵Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 43030, China

Corresponding author: Yu Yan, Email: yyu_hust@yeah.net

【Abstract】 Objective To investigate the changes of the serum cytokines levels of interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-18 and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in patients with herpes zoster before and after the treatment of antiviral medication. **Methods** According to the inclusion criteria, total of 18 patients with herpes zoster in our hospital were selected. The levels of serum cytokines IL-1 β , IL-6, IL-18 and TNF- α were detected before and after the treatment of antiviral drug therapy, respectively. **Results** After the treatment, the statistical results showed the levels of serum cytokines IL-1 β ($t=18.46$), IL-6 ($t=6.15$), IL-18 ($t=21.50$) and TNF- α ($t=10.95$) of the 18 patients significantly decreased (all $P<0.001$). The levels of serum cytokine IL-6 of 3 cases increased compared with the levels before treatment. The levels of serum cytokine TNF- α of 2 cases displayed no significantly change after treatment. Follow-up visits after one month, the patient with high level of IL-6 after the treatment of antiviral drug therapy felt neuropathic pain, which the symptom remit without any treatment. But one patient with high level of both IL-6 and TNF- α emerged post-herpetic neuralgia. **Conclusions** After the treatment of antiviral medication, the inflammatory condition had improved in all patients. But the status of sustained high levels of serum IL-6 and TNF- α may lead post-herpetic neuralgia.

【Key words】 Herpes zoster; Drug therapy; Cytokine; Neuralgia

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2017.04.003

基金项目: 病毒学国家重点实验室开放研究基金资助项目 (No. 2016KF002); 湖北省自然科学基金青年项目 (No. 2015CFB350)

作者单位: 430060 武汉市, 武汉大学人民医院药学部¹、中心实验室³、检验科⁴; 430072 武汉市, 病毒学国家重点实验室²; 430030 武汉市, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科⁵

通信作者: 喻研, Email: yyu_hust@yeah.net

带状疱疹是由水痘-带状疱疹病毒(varicella-zoster virus, VZV)引起的急性感染性皮肤病,好发于成人,春秋季节较多。该病毒具有亲神经和亲皮肤的特性,感染后可长期潜伏于脊髓神经后根神经节的神经元内,发病率随年龄增大而升高。核苷类抗病毒药是目前临床上使用最多的治疗带状疱疹的药物,为鸟嘌呤核苷衍生物,对人类疱疹病毒具有很强的抑制作用。药物进入细胞后迅速被磷酸化为单磷酸化合物,然后经细胞激酶的作用成为三磷酸化合物,在感染病毒的细胞内其磷酸化速度较正常细胞快,可竞争性地抑制DNA多聚酶,嵌入病毒及宿主细胞的DNA中,抑制DNA合成,对病毒DNA多聚酶的抑制作用较宿主细胞更强。傅伟^[1]研究表明更昔洛韦治疗带状疱疹的总有效率可高达94.55%。本研究分别检测使用抗病毒药物更昔洛韦治疗带状疱疹前后患者血清中细胞因子白细胞介素(interleukin, IL)-1 β (IL-1 β)、IL-6、IL-18和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平的变化,并于治愈后1个月对患者进行随访,探讨带状疱疹患者抗病毒药物治疗对血清细胞因子IL-1 β 、IL-6、IL-18及TNF- α 的影响,现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

筛选2015年7月至2015年10月于武汉大学人民医院就诊并接受抗病毒治疗的带状疱疹的成年患者。

1. 纳入标准:①严格采用《临床皮肤病学》带状疱疹的诊断标准,具有该疾病的典型临床症状及体征,出现皮疹在1周内;②能够接受抗病毒的药物治疗方案;③愿意参加临床研究,并自愿签署知情同意书;④未参与其他临床试验者。

2. 排除标准:①其他非带状疱疹性的神经病理性疼痛;②合并其他皮肤病患者;③重要脏器严重疾病患者;④妊娠期和哺乳期的妇女;⑤过敏体质或对治疗方案中的药物过敏的患者;⑥患有自身免疫性疾病者;⑦使用皮质类固醇激素或免疫抑制剂者;⑧7 d内使用过抗病毒药物者。

二、治疗方案

使用湖北科益药业股份有限公司生产的注射用更昔洛韦(商品名:丽科伟)进行抗病毒治疗,0.25 g/次、1次/12 h,静脉输注,每次1 h以上,连续治疗7 d。外用药物仅使用10%炉甘石(武汉大学人民医院自制)。

三、研究方法

18例患者于抗病毒药物治疗前(0 d)和7 d

后用常规方法采集静脉血4℃条件下3 000 r/min、离心10 min分离血清(离心半径 $r=10$ cm),按实验需要量分装后置于-80℃冰箱保存备用,患者治愈后1个月随访。人IL-1 β 、IL-6、IL-18和TNF- α 试剂盒购自深圳市达科为生物技术股份有限公司;酶标板购自美国Corning公司。酶标仪为美国Molecular Devices公司生产(型号:SpectraMax I 3)。4种血清细胞因子检测均采用双抗体夹心法,实验操作步骤严格按试剂盒说明书进行。

四、统计学处理

采用SPSS 12.0软件进行统计学分析。患者进行抗病毒药物治疗前、后血清中各细胞因子水平以用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用配对 t 检验进行比较,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、入组患者的基本情况

筛选出符合纳入标准但不符合排除标准的2015年7月至2015年10月于本院就诊并接受抗病毒治疗的带状疱疹的成年患者共18例,年龄范围31~53岁,平均年龄为(43.17 \pm 6.56)岁;其中男性患者10例,女性患者8例,至本院就诊前平均病程为(4.06 \pm 2.04) d。

二、抗病毒治疗前后患者血清中4种细胞因子水平检测结果

使用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测18例患者进行抗病毒治疗前后血清中4种细胞因子的含量,每个样本重复测定3次、取其平均值,数据精度在 $\pm 5\%$ 以内,详见表1。

三、抗病毒药物治疗对患者血清中4种细胞因子水平的影响

患者进行抗病毒治疗后血清中4种细胞因子IL-1 β 、IL-6、IL-18和TNF- α 水平较治疗前均显著降低,差异均具有统计学意义(P 均 < 0.001),见表2。

四、患者治愈后1个月的随访情况

治愈后1个月对本研究入组的18例患者进行随访。其中12例患者预后良好;3例患者在治愈后失访;2例患者(4号、17号)治愈后1周内仍有神经痛症状,1例患者(17号)治愈后偶感神经痛,上述2例患者未经处理症状均自行缓解、消失;1例患者(12号)治愈后出现持续的神经痛症状。带状疱疹会造成神经系统损伤,目前的研究认为患皮肤损伤消退后仍有持续的神经痛症状是一种慢性神经病理性疼痛综合征,常称为带状疱疹后遗神经痛

表1 18例患者的基本情况及治疗前后血清中4种细胞因子水平 (ng/L)

| 编号 | 性别 | 病程 (d) | 年龄 (岁) | IL-1 β | | IL-6 | | IL-18 | | TNF- α | |
|----|----|--------|--------|--------------|-----|-------|-------|-------|------|---------------|------|
| | | | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 1 | 男 | 3 | 45 | 7.3 | 4.4 | 389.1 | 256.2 | 98.56 | 55.1 | 20.0 | 9.4 |
| 2 | 男 | 4 | 31 | 8.1 | 5.0 | 508.2 | 255.8 | 100.1 | 50.0 | 22.4 | 9.0 |
| 3 | 男 | 1 | 49 | 7.0 | 3.8 | 433.6 | 294.7 | 88.8 | 45.0 | 25.1 | 12.0 |
| 4 | 男 | 5 | 40 | 5.9 | 3.1 | 462.2 | 487.6 | 90.0 | 50.0 | 20.1 | 10.8 |
| 5 | 男 | 7 | 44 | 7.4 | 4.3 | 600.1 | 328.3 | 102.0 | 59.7 | 24.5 | 10.1 |
| 6 | 男 | 2 | 36 | 6.5 | 4.0 | 522.4 | 299.9 | 86.0 | 50.6 | 23.3 | 9.9 |
| 7 | 男 | 7 | 53 | 9.7 | 5.2 | 503.7 | 219.9 | 135.6 | 70.1 | 29.4 | 12.6 |
| 8 | 男 | 5 | 48 | 8.9 | 6.3 | 499.8 | 301.1 | 79.6 | 43.3 | 19.8 | 8.9 |
| 9 | 男 | 2 | 43 | 7.2 | 4.9 | 360.9 | 202.3 | 121.9 | 77.6 | 26.7 | 11.1 |
| 10 | 男 | 6 | 52 | 9.4 | 5.1 | 620.4 | 445.1 | 80.5 | 30.2 | 21.3 | 9.8 |
| 11 | 女 | 4 | 42 | 5.8 | 2.5 | 451.8 | 335.1 | 94.4 | 39.9 | 21.0 | 11.0 |
| 12 | 女 | 3 | 39 | 7.9 | 4.1 | 405.4 | 481.1 | 83.4 | 48.8 | 21.7 | 20.6 |
| 13 | 女 | 5 | 34 | 8.3 | 5.8 | 486.0 | 211.4 | 90.2 | 55.3 | 24.9 | 9.2 |
| 14 | 女 | 2 | 48 | 6.0 | 4.1 | 444.4 | 300.1 | 81.5 | 50.0 | 25.1 | 10.7 |
| 15 | 女 | 1 | 50 | 9.9 | 6.4 | 586.2 | 400.9 | 100.1 | 49.2 | 22.9 | 10.4 |
| 16 | 女 | 7 | 36 | 6.8 | 3.3 | 475.1 | 321.6 | 111.3 | 60.2 | 28.6 | 28.1 |
| 17 | 女 | 6 | 49 | 8.8 | 4.6 | 500.8 | 534.6 | 96.4 | 44.3 | 20.9 | 8.1 |
| 18 | 女 | 3 | 38 | 8.0 | 3.9 | 381.2 | 232.2 | 109.9 | 56.4 | 21.6 | 12.0 |

表2 18例患者抗病毒治疗前后血清中4种细胞因子水平 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

| 组别 | IL-1 β | IL-6 | IL-18 | TNF- α |
|-----|-----------------|---------------------|-------------------|------------------|
| 治疗前 | 7.72 \pm 1.28 | 479.52 \pm 73.47 | 97.24 \pm 14.98 | 23.29 \pm 2.89 |
| 治疗后 | 4.49 \pm 1.05 | 328.22 \pm 101.38 | 51.98 \pm 10.81 | 11.87 \pm 4.86 |
| t值 | 18.460 | 6.150 | 21.500 | 10.950 |
| P值 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 |

(postherpetic neuralgia, PHN) [2-3]。

讨 论

带状疱疹为临床常见的皮肤病,全年均可发病,以春、秋两季更常见。本研究选取18例患者均接受单一的抗病毒药物治疗,排除其他疾病及药物等因素的干扰,研究抗病毒药物治疗对患者4种血清细胞因子IL-1 β 、IL-6、IL-18和TNF- α 水平的影响。

IL-1 β 为一种参与炎症反应的细胞因子,参与人体组织破坏、水肿形成等多种病理损伤过程。可由多种细胞分泌合成,以巨噬细胞和小胶质细胞分泌为主。在正常生理状态下IL-1 β 含量很低,病理状态时其含量升高。钟敏等[4]通过大鼠坐骨神经慢性压迫损伤模型,研究病理疼痛中IL-1 β 水平的变化,提出IL-1 β 在神经疼痛的开始而非在持续性疼痛时起作用。而本研究中患者经过抗病毒药物治疗后血清中IL-1 β 水平均显著降低。

IL-6主要由T细胞、B细胞和巨噬细胞分泌,其功能为调节细胞的生长与分化,调节免疫应答、急性期反应,在抗感染的免疫反应中起着非常重要的作用。IL-6水平可反应患者病情变化,发病时IL-6增高。本研究随访发现4号患者治愈后1周内仍有明显神经痛症状,17号患者治愈后1周内偶感神经痛,8号患者治愈后出现持续的神经痛症状,此症状可能与IL-6水平的升高有关[5-6]。陈大伟等[7]通过对带状疱疹后遗神经痛患者与无该相关症状患者的血清IL-6水平的比较研究发现,患者血清IL-6水平与神经损伤呈正相关,IL-6水平高是导致神经损伤与慢性发展的关键因素,可能在病理性神经疼痛的形成过程中发挥重要作用[8]。

IL-18为INF- γ 的诱导因子,属于IL-1家族,在炎症和免疫应答中具有免疫调节作用,在机体防御外来的细菌、病毒等感染过程中起着重要作用[9-11]。上述患者经过治疗后血清中IL-18水平均显著降低,表明带状疱疹急性期在病毒的刺激下促使单核-巨

噬细胞分泌血清IL-18,从而使血清中含量的升高。IL-18通过:①与抗原提呈细胞APC和辅助性T细胞Th的作用激活免疫应答^[12-13];②调节B细胞分泌免疫球蛋白,抑制B细胞分泌IgE^[14-15];③促进FasL分泌,从而增强NK细胞功能,增强其对Fas阳性细胞杀伤作用^[16-18]。

TNF- α 主要由巨噬细胞和淋巴细胞分泌,具有极强抗肿瘤和炎症的作用,与感染、发热等多种疾病的发生、发展有关,某些疾病的严重程度也与TNF- α 水平呈正相关^[19-21]。临床上对患者的TNF- α 水平进行动态监测可为疾病的辅助诊断、分期及预后的判断提供参考。TNF- α 在外周神经疼痛的产生和持续中具有重要作用^[22-24],Wieseler-Frank等^[25]通过相关实验研究发现使用TNF- α 抑制剂可缓解疼痛感。本研究中12号患者在治疗后出现了带状疱疹后遗神经痛,可能与TNF- α 水平较高有关。

血清细胞因子水平可反映带状疱疹患者免疫反应的能力^[26],本研究所纳入的18例带状疱疹患者经过抗病毒药物治疗后,血清中IL-1 β 和IL-18水平均显著降低,差异具有统计学意义。综上,IL-1 β 为参与炎症反应的重要细胞因子,其通过诱导INF- γ 表达从而调节免疫应答,治疗前后两个因子水平在患者的血清中存在差异,提示其在临床治疗中可作为炎症控制的评价指标,同时可间接反映抗病毒疗效。IL-6可调节细胞的生长与分化,TNF- α 水平可能与患者疾病的严重程度有关。经抗病毒药物治疗后,绝大多数患者细胞因子IL-6和TNF- α 水平显著降低。本研究随访结果提示,血清IL-6和(或)TNF- α 的持续高水平与抗病毒治疗后患者的神经疼痛症状及带状疱疹后遗神经痛的出現相关。因此,抗病毒治疗后,患者IL-1 β 和IL-18的水平降低可能仅能够提示患者炎症的减轻或消失,而IL-6和(或)TNF- α 水平能更好地提示进行药物抗病毒治疗疾病的预后;虽然具体机制目前尚不清楚,但随着相关研究的深入进行亦能为临床诊断和治疗提供新的思路 and 手段。

参 考 文 献

- [1] 傅伟. 更昔洛韦治疗带状疱疹的疗效观察[J]. 中国民族民间医药,2010,19(20):126.
- [2] Wu CL, Marsh A, Dworkin RH. The role of sympathetic nerve blocks in herpes zoster and postherpetic neuralgia[J]. Pain,2000,87(2):121-129.
- [3] 张学军主编. 皮肤性病学[M]. 北京: 人民卫生出版社,2008:63-64.
- [4] 钟敏, 曾因明, 柳垂亮, 等. 脊髓TNF- α , IL-1 β 和IL-6在神经病理性

- 疼痛过程中的表达变化[J]. 中国疼痛医学杂志,2010,16(1):42-44.
- [5] Ohfu M, Masuzaki M, Inoue S, et al. Interleukin-6 in the cerebrospinal fluid of two patients with herpes zoster meningitis[J]. No To Hattatsu, 2001,33(3):270-275.
 - [6] Fields HL, Rowbotham M, Baron R. Postherpetic neuralgia: irritable nociceptors and deafferentation[J]. Neurobiol Dis,1998,5(4):209-227.
 - [7] 陈大伟, 谢鹏, 邹德智, 等. 带状疱疹后遗神经痛患者血清IL-6水平与神经损伤的关系[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志,2005,12(3):140-142.
 - [8] 徐晓巍, 王金忠. 干扰素联合更昔洛韦治疗带状疱疹的临床疗效及对患者后遗神经痛及 IL-6, IL-10的影响研究[J]. 中国生化药物杂志,2015,35(11):55-57.
 - [9] 张璇, 张玉萍, 郭智. IL-18的研究进展[J]. 实用癌症杂志,2012,27(5):533-535.
 - [10] Okamura H, Tsutsui H, Komatsu T, et al. Cloning of a new cytokine that induces IFN- γ production by T cells[J]. Nature,1995,378(6552):88-91.
 - [11] Dnarello CA. IL-18: a TH1-inducing, pro-inflammatory cytokine and new member of the IL-1 family[J]. J Allergy Clin Immunol,1999,103(1):11-24.
 - [12] 郭斌杰, 陈德宇. 带状疱疹后遗神经痛与白介素和TNF- α 的关系[J]. 西南军医,2012,14(1):115-116.
 - [13] Amsler L, Malouli D, DeFilippis V. The inflammasome as a target of modulation by DNA viruses[J]. Future Virol, 2013,8(4):357-370.
 - [14] 赵延峰, 杨彦忠, 崔激. 白细胞介素18的研究进展[J]. 医学综述,2010,16(21):3205-3209.
 - [15] Ferreira J, Marques HH, Ferriani MPL, et al. Herpes zoster infection in childhood-onset systemic lupus erythematosus patients: a large multicenter study[J]. Lupus,2016,25(7):754-759.
 - [16] 宋萍, 郑成云. 白细胞介素-2协同白细胞介素-18活化自然杀伤细胞活性的作用[J]. 西安交通大学学报(医学版),2006,27(3):227-229.
 - [17] Schönberg K, Rudolph J, Vonnahme M, et al. JAK inhibition impairs NK cell function in myeloproliferative neoplasms[J]. Cancer Res,2015,75(11):2187-2199.
 - [18] Leng J, Zhang L, Yao H, et al. Antitumor effects of interleukin-18 gene-modified hepatocyte cell line on implanted liver carcinoma[J]. Chin Med J (Engl),2003,116(10):1475-1479.
 - [19] 田中秋, 邓立普. TNF- α , IL-6在全身炎症反应综合征表达的研究进展[J]. 蛇志,2008,20(4):275-278.
 - [20] Campbell IK, Roberts LJ, Wicks IP. Molecular targets in immune-mediated diseases: the case of tumor necrosis factor and rheumatoid arthritis[J]. Immunol Cell Biol,2003,81(5):354-366.
 - [21] Murdaca G, Spanò F, Contatore M, et al. Infection risk associated with anti-TNF- α agents: a review[J]. Expert Opin Drug Saf,2015,14(4):571-582.
 - [22] 韩玲娜, 王春雷, 李晓丽. TNF- α 在神经病理性疼痛模型大鼠脑组织中的表达和作用[J]. 长治医学院学报,2009,23(4):247-249.
 - [23] Chebli JMF, Gaburri PD, Chebli LA, et al. A guide to preparation of patients with inflammatory bowel diseases for anti-TNF-alpha therapy[J]. Med Sci Monit,2014,26(20):487-498.
 - [24] Yamaoka K. Benefit and risk of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: a focus on herpes zoster[J]. Drug Saf,2016,39(9):823-840.
 - [25] Wieseler-Frank J, Maier SF, Watkins LR. Central pro-inflammatory cytokines and pain enhancement[J]. Neurosignals,2005,14(4):166-174.
 - [26] Zajkowska A, Garkowski A, Świerzbńska R, et al. Evaluation of chosen cytokine levels among patients with herpes zoster as ability to provide immune response[J]. PLoS one,2016,11(3):e0150301.

(收稿日期: 2016-09-11)

(本文编辑: 孙荣华)

沈秉正, 高翔, 吴杰, 等. 抗病毒药物治疗对带状疱疹患者血清细胞因子IL-1 β 、IL-6、IL-18和TNF- α 的影响[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2017,11(4):326-329.