

细胞因子在肾综合征出血热中的临床应用研究进展

赵明杰¹, 詹学^{1*}, 刘小乖^{2*}

¹重庆医科大学附属儿童医院, 重庆

²西安市儿童医院, 陕西 西安

收稿日期: 2022年11月21日; 录用日期: 2022年12月15日; 发布日期: 2022年12月27日

摘要

肾综合征出血热(HFRS)是一种由汉坦病毒(HTNV)引起, 经鼠传播的自然疫源性疾病, 在世界范围内流行, 每年90%的病例发生在我国。HFRS感染的典型临床特征包括急性肾损伤、血小板减少和血管通透性增加。宿主免疫或炎症机制可能在毛细血管渗漏的发生中起重要作用。在评估由HTNV引起的HFRS严重程度的背景下, 与免疫或炎症密切相关的细胞因子成为目前研究的热门方向。本文结合近年来国内外相关研究, 阐述细胞因子与HFRS严重程度关系的研究进展及细胞因子对于HFRS严重程度的预测价值。

关键词

肾综合征出血热, 细胞因子, 汉坦病毒

Research Progress of Clinical Application of Cytokines in Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome

Mingjie Zhao¹, Xue Zhan^{1*}, Xiaogui Liu^{2*}

¹Children's Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing

²Xi'an Children's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Nov. 21st, 2022; accepted: Dec. 15th, 2022; published: Dec. 27th, 2022

Abstract

Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) is a natural, mouse-borne disease caused by Han-

*通讯作者。

tavirus (HTNV). It is endemic worldwide, with 90% of cases occurring in China each year. Typical clinical features of HFRS infection include acute kidney injury, thrombocytopenia, and increased vascular permeability. Host immune or inflammatory mechanisms may play an important role in the development of capillary leakage. In the context of evaluating the severity of HFRS caused by HTNV, cytokines closely related to immunity or inflammation have become a hot research direction at present. In this paper, based on relevant studies at home and abroad in recent years, the research progress of the relationship between cytokines and the severity of HFRS and the predictive value of cytokines for the severity of HFRS were expounded.

Keywords

Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome, Cytokines, Hantavirus

Copyright © 2022 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

1.1. 定义

肾综合征出血热(Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome, HFRS)又称流行性出血热,是一种由汉坦病毒(Hantaan Virus, HTNV)引起,以啮齿动物尤其是鼠类为主要传染源的自然疫源性疾病,以发热、出血、急性肾损伤为主要临床特征。汉塔病毒在美洲多引起汉坦病毒肺综合征(Hantavirus Pulmonary Syndrome, HPS),在欧洲和亚洲多引起肾综合征出血热。

1.2. 流行病学

HFRS 是世界范围内流行的重要传染病,中国是 HFRS 疫情最严重的国家,国内疫情以东北地区和陕西省为著,自 1950 年至 2020 年底,中国已累计报告 HFRS 患者 1,688,031 例,其中死亡 48,260 例,每年病死率波动于 0.60%~13.97%,总病死率 2.86% [1],受益于医疗进步,近年来 HFRS 病死率呈低位震荡态势,根据国家卫生健康委员会年报数据,2019~2021 年全国 HFRS 病死率波动在 0.45%~0.69% [2] [3] [4]。HFRS 全年各月均有发病,呈春季和秋冬季两个发病高峰,各个年龄段均有发病,以男性青壮年居多,职业以农民为主[5] [6] [7]。

1.3. 临床分型

2021 年版《肾综合征出血热防治专家共识》将临床分型按病情轻重分为 4 型,包括轻型、中型、重型、危重型[1]。一项 2000 多例的病例研究发现死亡病例均为危重型[8]。

1.4. 早期识别重症患者(包括重型和危重型)的意义

HFRS 无特异性治疗,临床上以对症治疗为主,病情进展快,目前最大的问题是早期分型不够准确,难以甄别迅速发展成重症的患者,如能早期识别重症 HFRS 患者,密切监测病情变化,及时予以对症治疗,有助于减少并发症,降低病死率,所以 HFRS 重症患者的早期识别对救治非常重要。

1.5. 早期识别的预警指征

发热、消化道症状、精神症状、血常规的变化在临床上易于观察,实践经验丰富,可作为重症预警

指标,这已形成共识。有研究结果显示,一些细胞因子如 IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 等对 HFRS 病情预测也有一定价值[9]。

2. 细胞因子概述

2.1. 细胞因子定义

细胞因子(Cytokine)是由免疫原、丝裂原或其他刺激剂诱导多种细胞合成并分泌的具有广泛生物学活性的低分子质量蛋白或多肽,参与细胞间信号传导和相互作用。

2.2. 细胞因子分类

细胞因子是一个通用名称,可分为白细胞介素(Interleukin, IL)、干扰素家族(Interferon, IFN)、肿瘤坏死因子(Tumor Necrosis Factor, TNF)、集落刺激因子(Colony Stimulating Factor, CSF)、趋化因子(Chemotactic Cytokine, CK)和生长因子(Growth Factor, GF)等。其中 IFN 包括 I 型干扰素(IFN- α 、IFN- β 等)、II 型干扰素(IFN- γ)。

2.3. 细胞因子作用

细胞因子具有调节固有免疫、适应性免疫、血细胞生成、细胞生长分化以及损伤组织修复等多种生物学功能。众多细胞因子在机体内相互促进或相互制约,形成极其复杂的细胞因子免疫调节网络。特定的细胞因子以自分泌、旁分泌或内分泌 3 种方式发挥生物学作用,具有多效性、重叠性、拮抗性和协同性等多种特性。

2.4. 细胞因子风暴

在免疫应答过程中,细胞因子是把“双刃剑”,适量可活化免疫细胞和增强免疫反应,过量则引起细胞炎症反应,形成所谓的“细胞因子风暴”。目前国内外对于细胞因子风暴尚无统一的定义,但有学者提出识别细胞因子风暴的 3 个标准:升高的循环细胞因子水平、急性全身性炎症症状、以及由于炎症导致的继发性器官功能障碍(通常是肾、肝或肺的),所述炎症超出了对病原体(如果存在病原体)的正常应答,或者任何细胞因子驱动的器官功能障碍(如果不存在病原体)[10]。

3. 肾综合征出血热发病机制

HFRS 最基本的病理变化是广泛的毛细血管损伤,其损伤机制迄今未完全阐明,但普遍认为是病毒与机体相互作用的结果。目前学术界主流观点有两种,一是病毒直接损伤机体,二是病毒诱导继发免疫反应产生细胞因子甚至细胞因子风暴间接损伤机体,后者被普遍认为是 HFRS 发病机制的核心[11]-[16]。

4. 细胞因子与 HFRS 关系研究现状

4.1. 细胞因子在不同期 HFRS 中的特征

Kang Tang 等观察到 IL-34 的血浆水平在急性期显著升高,在疾病的恢复期恢复正常,认为 IL-34 可能通过刺激肾组织中的单核细胞分泌 IL-6 而发挥作用[17]。S. F. Khaiboullina 等发现 IFN- γ 与少尿期持续时间之间存在显著负相关性(R 平方 = 78.1%),这解释了为什么血清 IFN- γ 水平高于对照组的病例往往病情较轻,因为少尿期的持续时间是指示肾损害的主要临床参数,也是疾病严重程度的指标。有趣的是,他们还发现了 IL-10 是淋巴细胞产生 IFN- γ 的强效抑制剂,也就是说,IL-10 与 HFRS 疾病严重程度呈正相关,这与其他学者的发现不谋而合[18]。

4.2. 细胞因子在不同分型 HFRS 中的特征

Jing Guo 等发现更高水平的 TNF- α 、IL-6、IL-10 与 HFRS 严重程度在统计学上正相关[19]。Miša Korva 等发现在致死性病例中,与存活者相比,检测到 IL-6 和 IL-10 浓度显著升高[15]。Tuula K. Outinen 等发现高血浆水平 IL-6 与更严重的临床疾病相关[12]。Venera Shakirova 等发现 HFRS 的严重程度与 TNF- α 和 IL-1 β 的高水平相关[14]。Tuula K Outinen 等发现血浆 IL-6 水平升高与更严重的 HFRS 相关,并称在单变量分析中比较致死性和非致死性病例时,IL-6 和 IL-15 是仅有的两种细胞因子,它们均与严重并发症发生率增加相关[20]。Maleki 等使用多变量分析将 IL-6 确定为 HPS 疾病严重程度的独立标志物,表明该促炎细胞因子可能通过诱发过度免疫反应在 HPS 发病机制中发挥重要作用[21],鉴于 HPS 与 HFRS 均由汉坦病毒引起,并结合国内外学者的研究成果,可以大胆猜测 IL-6 亦为 HFRS 疾病严重程度的独立标志物,期待未来有学者使用多变量分析对于这一点进行论证。有学者发现 IL-6 和 TNF- α 通过蛋白激酶 C 通路引起内皮屏障功能障碍,导致紧密连接分布的超微结构变化、细胞内肌动蛋白结构紊乱和细胞形态学变化[22] [23]。

4.3. 细胞因子预测价值

综上所述,国内外学者们的研究结果显现出这样的特征,IL-6、IL-10 和 TNF- α 与 HFRS 疾病严重程度呈正相关,而 IFN- γ 则呈负相关。如果在疾病早期即发现 IL-6、IL-10 和 TNF- α 的显著升高,那么疾病严重程度在一定概率上会朝着更不好的方向发展,这也为临床医生做出临床决策提供一定程度的参考。

5. 展望

HFRS 重症患者的早期识别对救治非常重要。发热、消化道症状、精神症状、血常规的变化在临床上易于观察,实践经验丰富,可作为重症预警指标,这已形成共识。一些细胞因子 TNF- α 、IL-6、IL-10 等对病情预测也有一定价值,但单一指标预测的准确性有限,可信度高的预测需要联合临床表现和实验室检查指标。基于大量临床数据和先进的数据分析技术,有望建立准确性更好的预测模型。

另外,虽然细胞因子风暴为 HFRS 发病的显著特征早已成为业界共识,但 HFRS 的具体发病机制仍不明确,这也是未来研究的重点方向,已经有学者发现从亲代感染细胞释放的外泌体 miR-145-5p 可通过外切体转移至邻近的未感染 HUVEC,触发 IFN- β 及其下游 ISG 的产生,并发挥抗 HTNV 的作用[24],随着发病机制的逐渐明晰,有望为临床治疗提供更多治疗靶点,从而进一步降低 HFRS 的病死率。

参考文献

- [1] 中华预防医学会感染性疾病防控分会,中华医学会感染病学分会. 肾综合征出血热防治专家共识[J]. 中华传染病杂志, 2021, 39(5): 257-265.
- [2] 国家卫生健康委员会. 2019 年全国法定传染病疫情概况[EB/OL]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3578/202004/b1519e1bc1a944fc8ec176db600f68d1.shtml>, 2020-04-20.
- [3] 国家卫生健康委员会. 2020 年全国法定传染病疫情概况[EB/OL]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3578/202103/f1a448b7df7d4760976fea6d55834966.shtml>, 2021-03-12.
- [4] 国家卫生健康委员会. 2021 年全国法定传染病疫情概况[EB/OL]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3578/202204/4fd88a291d914abf8f7a91f6333567e1.shtml>, 2022-04-22.
- [5] 王芹,李建东,张全福,等. 2014 年全国肾综合征出血热监测总结和疫情分析[J]. 疾病监测, 2016, 31(3): 192-199.
- [6] 王芹,曲靖,张全福,等. 2013 年全国肾综合征出血热疫情及监测分析[J]. 疾病监测, 2015, 30(6): 440-447.
- [7] 白晶晶,王晓南,官旭华,等. 876 例肾综合征出血热患者的流行病学和临床特征的回顾性分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2017, 21(6): 594-597.

- [8] 刘泽富, 白雪帆, 何文革, 杨为松. 肾综合征出血热 2263 例[J]. 中华传染病杂志, 2003(5): 60-63.
- [9] 姜泓, 黄长形, 白雪帆, 等. 《肾综合征出血热防治专家共识》要点解读[J]. 中华传染病杂志, 2021, 39(8): 461-463.
- [10] Fajgenbaum, D.C. and June, C.H. (2020) Cytokine Storm. *The New England Journal of Medicine*, **383**, 2255-2273. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2026131>
- [11] Garanina, E., Martynova, E., Davidyuk, Y., et al. (2019) Cytokine Storm Combined with Humoral Immune Response Defect in Fatal Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Case, Tatarstan, Russia. *Viruses*, **11**, Article No. 601. <https://doi.org/10.3390/v11070601>
- [12] Outinen, T.K., Makela, S., Porsti, I., et al. (2021) Severity Biomarkers in Puumala Hantavirus Infection. *Viruses*, **14**, Article No. 45. <https://doi.org/10.3390/v14010045>
- [13] Martynova, E., Davidyuk, Y., Kabwe, E., et al. (2021) Cytokine, Chemokine, and Metalloprotease Activation in the Serum of Patients with Nephropathia Epidemica from the Republic of Tatarstan and the Republic of Mordovia, Russia. *Pathogens*, **10**, Article No. 527. <https://doi.org/10.3390/pathogens10050527>
- [14] Shakirova, V., Khaertynova, I., Markelova, M., et al. (2022) Serum Cytokine Alterations Associated with Age of Patients with Nephropathia Epidemica. *BioMed Research International*, **2022**, Article ID: 4685288. <https://doi.org/10.1155/2022/4685288>
- [15] Korva, M., Rus, K.R., Pavletic, M., et al. (2019) Characterization of Biomarker Levels in Crimean-Congo Hemorrhagic Fever and Hantavirus Fever with Renal Syndrome. *Viruses*, **11**, Article No. 686. <https://doi.org/10.3390/v11080686>
- [16] Maleki, K.T., Tauriainen, J., Garcia, M., et al. (2021) MAIT Cell Activation Is Associated with Disease Severity Markers in Acute Hantavirus Infection. *Cell Reports Medicine*, **2**, Article ID: 100220. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100220>
- [17] Tang, K., Zhang, C., Zhang, Y., et al. (2019) Elevated Plasma Interleukin 34 Levels Correlate with Disease Severity-Reflecting Parameters of Patients with Haemorrhagic Fever with Renal Syndrome. *Infectious Diseases (London)*, **51**, 847-853. <https://doi.org/10.1080/23744235.2019.1672887>
- [18] Khaiboullina, S.F., Martynova, E.V., Khamidullina, Z.L., et al. (2014) Upregulation of IFN- γ and IL-12 Is Associated with a Milder Form of Hantavirus Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology*, **33**, 2149-2156. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2176-x>
- [19] Guo, J., Guo, X., Wang, Y., et al. (2017) Cytokine Response to Hantaan Virus Infection in Patients with Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome. *Journal of Medical Virology*, **89**, 1139-1145. <https://doi.org/10.1002/jmv.24752>
- [20] Outinen, T.K., Makela, S.M., Ala-Houhala, I.O., et al. (2010) The Severity of Puumala Hantavirus Induced Nephropathia Epidemica Can Be Better Evaluated Using Plasma Interleukin-6 than C-Reactive Protein Determinations. *BMC Infectious Diseases*, **10**, Article No. 132. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-132>
- [21] Maleki, K.T., Garcia, M., Iglesias, A., et al. (2019) Severity and Outcome of Hantavirus Pulmonary Syndrome Marked by Increased Serum Levels of IL-6 and Intestinal Fatty Acid-Binding Protein. *Journal of Infectious Diseases*, **219**, 1832-1840.
- [22] Ferro, T., Neumann, P., Gertzberg, N., et al. (2000) Protein Kinase C-Alpha Mediates Endothelial Barrier Dysfunction Induced by TNF-Alpha. *The American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, **278**, L1107-L1117. <https://doi.org/10.1152/ajplung.2000.278.6.L1107>
- [23] Desai, T.R., Leeper, N.J., Hynes, K.L., et al. (2002) Interleukin-6 Causes Endothelial Barrier Dysfunction via the Protein Kinase C Pathway. *Journal of Surgical Research*, **104**, 118-123. <https://doi.org/10.1006/jsre.2002.6415>
- [24] Wang, X., Chen, Q.Z., Zan, Y.X., et al. (2020) Exosomal miR-145-5p Derived from Orthohantavirus-Infected Endothelial Cells Inhibits HTNV Infection. *FASEB Journal*, **34**, 13809-13825. <https://doi.org/10.1096/fj.202001114R>