

鼻病毒感染与儿童哮喘

吴爱民, 陈 强

(江西省儿童医院呼吸科, 南昌 330006)

摘要: 近年来哮喘的发生率和病死率在全世界范围内均有升高。上呼吸道感染是哮喘发病的最主要诱因, 其中鼻病毒感染与哮喘发病的关系尤为密切。除上呼吸道感染外, 在感染期间下呼吸道也存在鼻病毒 RNA。呼吸道上皮细胞是鼻病毒感染的靶细胞。近年有关鼻病毒感染与哮喘急性发作或哮喘加重相互关系的研究, 为临床哮喘病的治疗提供了依据。鼻病毒引发哮喘急性发作或哮喘加重的病理机制还有待深入探讨。

关键词: 鼻病毒; 哮喘; 儿童

中图分类号: R373.1; R562.25

文献标识码: A

文章编号: 1009-8194(2007)05-0118-03

鼻病毒(rhinovirus RV)于 1956 年 pelon 用组织培养方法发现, 属小核糖核酸科。因其有 100 多个血清型, 临床难以找到有效的血清学检测方法, 且鼻病毒临床分离较困难。过去由于检测方法局限(大部分采用培养分离的方法), 鼻病毒感染在哮喘急性发作或哮喘加重中的作用未被认识。近年来应用逆转录-聚合酶反应(RT-PCR)技术, 发现鼻病毒感染与临床哮喘急性发作或哮喘加重关系密切。进一步研究鼻病毒在儿童哮喘发生、发展中的作用及病理机制, 对于儿童哮喘的预防、诊断和治疗具有重要意义。

1 鼻病毒感染与哮喘的关系

近年来哮喘的发生率和病死率在全世界范围内均有升高。哮喘急性发作或(和)哮喘加重的主要原因之一是病毒性呼吸道感染, 其中鼻病毒是引起人类病毒性呼吸道感染的最常见病原体。研究发现 80%~85% 的哮喘急性发作的儿童其呼吸道内可以检出病毒, 其中大部分为鼻病毒^[1]。鼻病毒感染与哮喘的发生、发展、病情严重程度、病程等密切相关。多项研究发现²⁻⁴ 婴幼儿期有呼吸道鼻病毒感染且出现临床症状的患儿, 学龄前期更容易出现喘息或哮喘; 鼻病毒感染的哮喘患儿气道高反应性持续长达 5~11 周, 如有特应性体质的患儿则气道高反应性持续时间更长; 具有特应性体质的患儿因鼻病毒感染的急性哮喘症状明显重于非特应性体质患儿, 且特应性体质患儿哮喘持续时间更长。King 等⁵ 通过研究发现: 鼻病毒感染哮喘严重发作的患儿, 六周后其鼻咽分泌物仍可检测到鼻病毒, 从而证实持续鼻病毒感染可能与哮喘急性发作严重程度有关。

2 鼻病毒感染诱发哮喘急性发作或哮喘加重的可能机制

鼻病毒引起哮喘发作的病理机制有病毒感染的直接效应和病毒感染的间接(远程)效应两种可能。所谓直接效应是指鼻病毒的感染不仅仅局限于上呼吸道, 也可能侵入下呼吸道, 在下呼吸道细胞中复制, 引起下呼吸道的炎症反应, 导致支气管痉挛、呼吸道阻塞和喘息。而间接效应是指虽然病毒主要感染上呼吸道, 但是由于病毒加重上呼吸道的炎症应

答, 通过一些细胞因子、介质因子, 或者是通过神经调节刺激免疫系统, 增加呼吸道系统的高反应性, 延长呼吸道的炎症反应。

1) 鼻病毒血症可能与哮喘急性发作有关。过去认为鼻病毒感染主要限于上呼吸道感染。近来越来越多的研究证明鼻病毒可存在于下呼吸道, Simons^[6] 通过 RT-PCR 方法从 23 位气管造口术患者的气管分泌物中检测到鼻病毒。许多资料表明, 呼吸道上皮细胞是鼻病毒感染的靶细胞。鼻病毒进入人体后与气道上皮细胞的特异性受体即细胞间粘附分子(ICAM-1)相结合后, 在呼吸道上皮细胞及局部淋巴组织中复制, 引起细胞病变及炎症反应^[7]。Xatzipsalti 等^[8] 检测 88 例呼吸道鼻病毒感染(鼻咽分泌物检出鼻病毒)的患者血中鼻病毒, 发现 10 例有鼻病毒血症, 其中 7 例为哮喘急性发作患者(占 7/28), 2 例为普通感冒患者(占 2/26), 1 例为支气管炎患者(占 1/25), 而其它 9 例肺炎患者无一例有鼻病毒血症, 从中可见哮喘急性发作的鼻病毒感染患者的鼻病毒血症明显高于其它呼吸道疾病患者, 提示鼻病毒血症可能参与哮喘急性发作。

2) 鼻病毒感染与呼吸道的炎症应答加重密切相关。Murray 等^[9] 发现鼻病毒感染诱导中性粒细胞、淋巴细胞、嗜酸粒细胞等炎症细胞在气道粘膜及粘膜下层积聚, 使气道上皮细胞屏障功能障碍, 并激活气道上皮细胞和其它细胞在肺部产生致炎细胞因子, 包括各种白介素(IL-6、IL-8、IL-11)、粒-巨细胞集落刺激因子(GM-CSF)、RANTES 和组胺, 也促进 ICAM-1 表达导致气道炎症, 从而使哮喘患儿最终出现哮喘症状。Grissell 等^[10] 通过检测鼻病毒感染患者痰液细胞因子基因表达水平发现: 哮喘急性发作组患者 IL-10 基因表达水平显著高于哮喘缓解组及非哮喘组, 提示哮喘患者鼻病毒感染通过增加 IL-10 诱导哮喘急性发作; 肿瘤坏死因子(TNF- α)与哮喘急性发作密切相关, 主要是增加哮喘患者气道嗜酸粒细胞的积聚和气道高反应性。Laza-Stanca 等^[11] 通过实验性鼻病毒感染哮喘患者研究发现, 鼻病毒感染的哮喘急性发作患者肺泡灌洗液中肿瘤坏死因子(TNF- α)明显增

加,进一步研究发现鼻病毒在巨噬细胞内复制诱导肿瘤坏死因子(TNF- α)产生。从而提示哮喘患者鼻病毒感染可能通过增加肿瘤坏死因子(TNF- α)分泌诱导哮喘急性发作。Olivier^[12]研究发现:鼻病毒感染的哮喘患者其气道平滑肌细胞炎症反应明显增加,鼻病毒感染的哮喘患者与鼻病毒感染的非哮喘患者其气道平滑肌细胞产生 IL-6 均增高,但哮喘患者更明显,且两者调控机制不同,哮喘患者通过 C/EBP 途径,非哮喘患者通过 NF-kappB+Ap-1 途径调控。同时还发现鼻病毒感染诱导气道平滑肌细胞产生 IL-8,且仅见于哮喘患者。

3) 鼻病毒感染与机体免疫应答关系密切。Wark 等^[13]研究发现:哮喘患儿感染鼻病毒时临床症状明显加重、症状持续时间更长、肺功能降低更明显,主要是因为哮喘患儿变应性气道炎症使机体抗病毒免疫受损,同时鼻病毒感染使哮喘患儿气道上皮细胞免疫应答不足,从而有利于鼻病毒在气道上皮细胞复制。Brooks 等^[14]通过实验性鼻病毒(RV16)感染哮喘患者研究发现:鼻病毒感染诱导 IFN- γ 及 IL-5 产生,鼻病毒感染诱导 IFN- γ 产生与哮喘严重程度(症状、气道高反应)明显相关,而鼻病毒感染诱导 IL-5 产生与哮喘轻重程度无关,从而提示鼻病毒感染引起 Th1 抗病毒免疫应答缺陷导致细胞因子失衡,从而引起哮喘病加重。进一步证明哮喘患者鼻病毒感染引起 Th 抗病毒免疫应答失衡可能参与哮喘急性发作且与哮喘严重程度有关。Carraro^[15]通过体外试验研究发现:哮喘患者鼻病毒感染时气道上皮细胞表面 PH 值下降并非鼻病毒感染直接所致,而是机体病毒感染免疫应答反应通过对 S-亚硝基硫醇调控的结果。气道上皮细胞表面 PH 值下降可保护下呼吸道免受鼻病毒感染,然而气道上皮细胞表面 PH 值下降可导致气道粘液分泌增多、增加炎症细胞脱颗粒、支气管痉挛,从而使哮喘加重。

4) 鼻病毒感染与哮喘气道重塑有关。Bossios^[16]研究发现鼻病毒感染诱导气管上皮细胞的细胞毒性及延缓气道上皮细胞的创伤愈合,使气道上皮细胞增生及自我修复能力减弱,从而促成气道重塑发生。Psarras 等^[17]通过对哮喘患者鼻病毒感染气道上皮细胞与血管内皮因子(VEGF)关系的研究发现:哮喘患者鼻病毒感染时支气管上皮细胞明显增加血管内皮生长因子的释放,而不是血管生成素,血管内皮生长因子介导血管发生,促成气道重塑。从而证实鼻病毒感染参与了哮喘患者的气道重塑。

3 鼻病毒感染防治方法

哮喘是常见的慢性疾病之一,不易治愈且容易复发。目前,对鼻病毒感染相关的哮喘病的预防和治疗有以下方法。

因鼻病毒有 100 多种血清型,通过接种疫苗的方式来预防感染缺乏可行性。Bardin^[18]观察到由于抗体交叉反应,用某一血清型制备的疫苗可以产生部分的保护作用,使多种鼻病毒感染只引起了较弱的感冒和呼吸道症状。因此,有可能利用基因工程的方法来构建一种能够产生对绝大部分血清型具有保护作用的疫苗。干扰素具有抗病毒、抗增生及免疫调节作用。研究表明鼻腔内干扰素应用能防治鼻病毒感染

并能减少病毒排出及减轻症状,但一些患者可出现局部刺激和黏膜溃疡,限制了其临床应用。可溶性细胞间粘附分子(SI-CAM-1)通过阻止病毒与细胞表面的细胞间粘附分子 1 相结合而发挥作用,它对多种主要的鼻病毒血清型具有广谱活性。临床试验表明鼻腔内应用重组 SI-CAM-1 可明显减轻感冒的临床症状^[19]。目前最有前途的新药是 3c 蛋白酶抑制剂:鼻病毒 3C 蛋白酶是由病毒自身编码的蛋白酶,是在病毒复制和其生命循环中起关键作用的酶。pleconaril 是一种 3C 蛋白酶抑制剂,临床研究证实具有抗鼻病毒作用,能减少鼻腔分泌物,明显降低疾病的严重程度。AG7088 是新开发的 3C 蛋白酶抑制剂,能强效而不可逆的抑制 3C 蛋白酶,具有良好的抗病毒作用,且鼻腔内给药,患者具有良好的耐受性^[20]。以上方法大都在临床试验中,目前尚未找到特效的预防与治疗鼻病毒相关哮喘病的方法,主要的原因是还未能完全地了解哮喘发生、发展中鼻病毒作用及病理机制。现阶段可通过加强传染源管理、加强易感者的保护和切断传播途径的方法预防鼻病毒感染。

4 结语

鼻病毒是急性呼吸道感染常见的病原体,为秋冬季最主要的呼吸道感染病原,其感染诱发或加重哮喘的关系近来已经引起人们足够的重视。鼻病毒与哮喘之间密切关系的研究工作已经展开并取得了颇有意义的成果,但关于两者关系的具体分子机制还有待进一步的研究和探讨。一旦两者相互作用的机制被阐明,对于哮喘病的认识、预防、诊断和治疗都会取得突破性进展。

参考文献:

- [1] James E, William W. A association of Rhinovirus Infections with Asthma[J]. *Clin Microbiol Rev*, 1999, 12(1):9-18.
- [2] James E, Gern M D. Viral Respiratory Infection and the Link to Asthma[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2004, 23(1): 78-86.
- [3] Korppi M, Kotaniemi-syriänen A, Waris M, et al. Rhinovirus-Associated Wheezing in Infancy Comparison With Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2004, 23: 995-999.
- [4] Mercier M H, Mbbs K, Nicholas H, et al. Role of Respiratory Viruses in Acute Upper and Lower Respiratory Tract Illness in the First Year of Life[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2006, 25: 680-686.
- [5] King S, Williams Z, Donninger H, et al. Persistence of Rhinovirus RNA After Asthma Exacerbations in Children[J]. *Clin Exp Allergy*, 2005, 35(5): 672-678.
- [6] Simons E, Schroth MK, Ger J E, et al. Analysis of Tracheal Secretions for Rhinovirus During Natural Colds[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2005, 16(3): 276-278.
- [7] 李军,朱启睿.鼻病毒的研究现状[J]. *中华儿科杂志*, 2005, 43(1): 18-20.
- [8] Xatzipsalt M, Kyra S, Tsolia M, et al. Rhinovirus Viremia in Children with Respiratory Infections[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 172(8): 1037-1040.

(下转第 122 页)

80.

[3] Miles K A. Tumour Angiogenesis and Its Relation to Contrast Enhancement on Computed Tomography: A Review Eur[J]. *Radiol*, 1999, 30: 198-205.

[4] Remy-Jardin M, Remy J, Giraud F, et al. Pulmonary Nodules; Detection with Thick-section Spiral CT Versus Convention CT [J]. *Radiology*, 1993, 187: 513-520.

[5] 李慎江, 肖湘生, 李惠民, 等. 多层螺旋 CT 评估肺腺癌血管生成可行性的初步研究[J]. *中华放射学杂志*, 2003, 37(7): 609-612.

[6] 李慎江, 肖湘生, 刘士远, 等. 明显强化孤立肺结节血流模式的临床价值[J]. *中华放射学杂志*, 2004, 38(10): 1062-1068.

[7] Swensen S J, Brown L R, Colby T V, et al. Pulmonary Nodules: CT Evaluation of Enhancement with Iodinated Contrast Material[J]. *Radiology*, 1995, 194: 393-398.

[8] Yamashita K, Matsunobe S, Tsuda T, et al. Solitary Pulmonary Nodule; Preliminary Study of Evaluation with Increment Dynamic CT[J]. *Radiology*, 2000, 214: 73-80.

[9] 曾庆思, 谢念危, 邓韶铭, 等. 动态 CT 扫描对周围性肺癌微血管密度的评价[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2001, 12(1): 9-11.

[10] 廖美琳, 赵家美, 杨新法, 等. 肺癌[M]. *中国医药科技出版社*, 2003: 96.

[11] Yamashita K, Matsunobe S, Takahachi R, et al. Small Peripheral Lung Carcinoma Evalua Cremental Dynamic CT; Radiology-pathologic Correlation[J]. *Radiology*, 1995, 196: 401-408.

[12] 李慎江, 肖湘生, 李惠民, 等. 多层螺旋 CT 动态增强对孤立性肺结节血流模式的评价[J]. *临床放射学杂志*, 2003, 22(9): 748-753.

[13] 张敏鸣, 周华. 动态 CT 对孤立性肺结节的定量研究[J]. *中华放射学杂志*, 2004, 38(3): 263-267.

[14] 张振峰, 张承惠, 吴沛宏, 等. 肺癌薄层 CT 增强扫描与病理对照的初步研究[J]. *中华肿瘤杂志*, 2002, 24(2): 173-177.

[15] Cox G, Jones J L, Walker R A, et al. Angiogenesis And non-small Cell lung Cancer[J]. *lung-Cancer*, 2000, 27(2): 81-100.

[16] Fontanin G, bigini D, Vignati S, et al. Microvessel Count Predicts Metastatic Disease and Survival in Non-small Cell Lung Cancer[J]. *J Pathol*, 1995, 176: 57-63.

[17] Giatromanolaki A, Koukourakis M, byrne K, et al. Prognostic Value of Angiogenesis in Operable Non-small Cell Lung Cancer[J]. *J Pathol*, 1996, 179: 80-88.

[18] Weidner N. Intratumor Microvessel Density as Prognostic Factor in Cancer[J]. *Am J Pathol*, 1995, 147: 9-17.

[19] Tateishi U, Nishigara H, Watanabe S, et al. Tumor Angiogenesis and Dynamic CT in Lung Adenocarcinoma: Radiologic-pathologic Correlation[J]. *Comput Assist Tomogr*, 2001, 25: 23-27.

[20] Yano T, Tanikawa S, Fujie T, et al. Vascular Endothelial Growth Factor Expression and Neovascularisation in Non-small Cell Lung Cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2000, 26: 601-609.

[21] Mattern J, Koomagi R, Volm M. Vascular Endothelial Growth Factor Expression and Angiogenesis in Non-small-cell Lung Cancer[J]. *Int J Cancer*, 1995, 6: 1059-1062.

[22] Swensen S J, Brown I R, Colby T V, et al. lung Nodule Enhancement at Ctmulticenter Study[J]. *Radiology*, 1996, 201: 447.

(责任编辑:周丽萍)

(上接第 119 页)

[9] Murray C S, Simpson A, Custovic A. Allergens, Viruses, and Asthma Exacerbations[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2004, 1: 99-104.

[10] Grissell T V, Powell H, Darren R. Interleukin-10 Gene Expression in Acute Virus-induced Asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 172: 433-439.

[11] Laza-Stanca V, Stanciu L A, Message S D, et al. Rhinovirus Replication in Human Macrophages Induces NF- κ B-Dependent Tumor Necrosis Factor Alpha Production[J]. *Jouranal of Virology*, 2006, 80(16): 8248-8258.

[12] Oliver B G, Johnston S L, Baraket M, et al. Increased Proinflammatory Responses from Asthmatic Human Airway Smooth Muscle Cells in Response to Rhinovirus Infection[J]. *Respir Res*, 2006, 3: 7: 71.

[13] Wark PA B, Johnston S L, Bucchieri F, et al. Asthmatic Bronchial Epithelial Cells Have a Deficient Innate Immune Response to Infection with Rhinovirus[J]. *JEM*, 2005, 201(6): 937-947.

[14] Brooks G D, Buchta K A, Swenson C A, et al. Rhinovirus-induced Interferon-gamma and Airway Responsiveness in Asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 168(9): 1091-1094.

[15] Carraro S, Doherty J, Swenson C A, et al. S-nitrosotiohis Regulate Cell-surface PH Buffering by Airway Epithelia Cells During the Human Immune Response to Rhinovirus[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2006, 290(5): 827-832.

[16] Bossios A, Psarras S, Gougiotis D, et al. Rhinovirus Infection Induces Cytotoxicity and Delays Wound Healing in Bronchial Epithelial Cells[J]. *Respiratory Research*, 2005, 6: 114.

[17] Psarras S, Volonaki E, Skevaki E, et al. Vascular Endothelial Growth Factor-mediated Induction of Angiogenesis by Human Rhinoviruses[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 117(2): 291-297.

[18] Bardin P G. Vaccination for Asthma Exacerbations[J]. *Intern Med J*, 2004, 34(6): 33583-3560.

[19] McKinlay M A. Recent Advances in the Treatment of Rhinovirus Infections[J]. *Curt Opin Pharmacol*, 2001, 1: 477-481.

[20] Hayden F G, Turner R B, Gwaltney J M, et al. Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies of Rupintrivir Nasal Spray 2-Percent Suspension for Prevention and Treatment of Experimentally Induced Rhinovirus Colds in Healthy Volunteers[J]. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, 2003, 47(12): 3907-3916.

(责任编辑:周丽萍)