

· 文献综述 ·

鼻病毒感染与哮喘

陈 凌综述 张建华审校

上海交通大学附属第六人民医院儿科(上海 200233)

摘要: 近年来,哮喘的发病率和病死率逐年升高,尤其是哮喘的急性发作和加重已经成为哮喘患儿住院和死亡的主要原因。哮喘的急性发作和加重最重要原因之一是病毒性呼吸道感染,鼻病毒作为呼吸道感染最常见的病原体可触发哮喘的急性发作。鼻病毒引起哮喘发作的病理机制主要包括炎症介质的释放, Th1/Th2 型免疫反应失衡及气道重塑,但鼻病毒感染引发哮喘急性发作和加重的病理机制还有待进一步探讨。

[临床儿科杂志, 2009, 27(7):689-691]

关键词: 鼻病毒; 哮喘; 急性加重**中图分类号:** R725**文献标志码:** A**文章编号:** 1000-3606(2009)07-0689-03

Rhinovirus infections and asthma Review: CHEN Ling, Revise: ZHANG Jian-hua (Department of Pediatrics, Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China)

Abstract: The morbidity and mortality of asthma are increasing year by year, particularly the acute asthma attacks and exacerbations are associated with the most of hospitalization and death. Viral respiratory tract infections are the main causes of the acute asthma attacks and exacerbations, and the most common pathogens are rhinoviruses. The pathologic mechanism of rhinoviruses induced asthma mainly includes the releasing of inflammatory mediators, the imbalance of Th1/Th2 immune responses and the rebuilding of respiratory tract. However, future studies are required to investigate the pathologic mechanism.

(J Clin Pediatr, 2009, 27(7):689-691)

Key words: rhinovirus; asthma; acute exacerbations

支气管哮喘是儿科呼吸系统的常见病,以嗜酸性粒细胞性气道炎、黏液分泌增多和气道高反应性为特征,发病率逐年升高。尤其是哮喘的急性发作和加重已成为哮喘患儿住院和死亡的主要原因。随着逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)技术的应用,对鼻病毒(rhinovirus, RV)的研究进一步深入,发现鼻病毒感染与临床哮喘急性发作和加重关系密切。因此,进一步明确鼻病毒感染与哮喘的关系对于哮喘的预防和治疗具有重要意义。

1 鼻病毒的生物学特征

鼻病毒是引起人类病毒性呼吸道感染最常见的病原体之一,自 1956 年 Pelon 用组织培养的方法分离出第一株鼻病毒后,至今已有 120 多个血清型被先后分离得到,血清型的复杂与 VP1 基因序列有关。鼻病毒是一种直径约为 25 nm 无被膜覆盖的 20 面体的 RNA 病毒,是小核糖核酸病毒家族九个种属中的一种^[1],它的主要受体是细胞间黏附分子 1 (ICAM-1),少数血清型的作用靶点为低密度脂蛋白受体^[2]。最近硫酸乙酰肝素被认为是 RV-54 的一种依赖 pH 值的低效能受体^[3]。大多数的鼻病毒有一个相对较低的最适生长温度,这一点反应出它们对于人类鼻咽部的适应性及与呼吸道感染的关系。鼻病毒在世界范围内流行,是哮喘加重的重要原因。

2 鼻病毒感染与哮喘急性发作的关系

近年来,哮喘的发病率和病死率在全球范围内均有所升高。哮喘的急性发作和加重主要的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。李军等^[4]对上海地区 342 例急性下呼吸道感染患儿的鼻咽分泌物进行检测,发现鼻病毒阳性 46 例(13.45%),说明鼻病毒在病毒性急性下呼吸道感染中占有重要地位。鼻病毒的感染在各个季节都会发生,通常在春季和秋季达到高峰。无论是成人还是儿童哮喘急性发作时鼻病毒检出率都超过了 60%^[5]。2001 年的一项调查显示,在加拿大一个大城市的全部哮喘患儿中,62%有病毒性呼吸道感染,其中三分之二是鼻病毒感染^[6]。Sears 等^[7]调查研究发现每年 9 月份北美各医院急诊、住院的儿童哮喘患者的人数显著增加,这一时间与学校返校同步,而鼻病毒感染是其中的重要原因,短期有效的治疗可减轻流行,再次表明儿童哮喘急性发作与鼻病毒感染关系密切。

3 鼻病毒感染引起哮喘急性加重的相关机制

鼻病毒引起哮喘发作的病理机制主要包括炎症介质的释放、Th1/Th2 型免疫反应失衡和气道重塑。目前,已经证实鼻病毒不仅可以感染上呼吸道,在受感染者下呼吸道也检测到了鼻病毒 RNA 的存在^[8]。

3.1 鼻病毒感染引起炎症介质释放 鼻病毒感染是哮喘等肺部炎症疾病急性加重的主要原因,常引起异常剧烈的中性粒细胞性炎症。Liu等^[9]通过实验检测RV-16感染的上皮细胞中的IL-18和ICAM,发现RV-16感染刺激了IL-18和ICAM的表达,并且这种表达升高能够进一步被一过性上调的表皮生长因子受体(EGFR)所促进。RV-16感染能快速诱导EGFR配体的产生,利用EGFR信号提高IL-18和ICAM的水平。EGFR抑制剂AG1478可完全阻滞IL-18和ICAM的表达。Murray等^[10]发现鼻病毒感染诱导中性粒细胞、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞等炎症细胞在气道黏膜及黏膜下层积聚,使气道上皮细胞屏障功能障碍,并激活气道上皮细胞和其他细胞在肺部产生致炎因子,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)、调节激活正常T细胞表达分泌因子(RANTES)和组胺,也促进ICAM-1表达导致的气道炎症,从而使患儿最终出现哮喘症状。Grissell等^[11]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。Furukawa等^[12]也发现在RV感染后,人类呼吸道黏膜下腺(SMG)细胞通过分泌RANTES和GM-CSF增加嗜酸性粒细胞在呼吸道上皮组织间的游走,从而导致了哮喘的加重。

3.2 鼻病毒感染引起机体免疫应答反应变化 Th1型免疫反应是机体抗病毒的主要环节,因而鼻病毒感染后的机体免疫系统的改变也是引起哮喘患者临床症状发生和加重的重要原因。Papadopoulos等^[13]通过实验观察到外周血单核细胞(PBMCs)在鼻病毒感染后诱导IFN- γ 、IL-12、IL-10和IL-13的产生。Th1型免疫反应缺陷促进了哮喘疾病相关的Th2型炎症反应,减少了病毒的清除,使哮喘加重。Wark等^[14]实验发现,与健康对照组相比,哮喘患者细胞中病毒RNA的表达和脱翅病毒的释放分别升高50倍和7倍。病毒感染导致caspase 3/7的活性降低,凋亡反应受损。此外病毒感染导致INF- β mRNA表达受损,INF- β 蛋白产生减少2.5倍,表明上述途径可能与哮喘持续和加重有关。此外Oliver等^[15]也指出,鼻病毒感染巨噬细胞后,削弱了细胞因子对细菌脂多糖和脂磷壁酸的反应,下调了巨噬细胞的抗菌反应。病毒感染导致宿主抗菌反应受损,这在呼吸系统疾病加重的病理机制中起重要作用。

3.3 鼻病毒感染与气道重塑 上皮细胞的破坏是哮喘的重要特征。在哮喘患儿的痰液和支气管镜检过程中都可发现,炎症导致大部分的杯状上皮脱落,转化成Creola小体。这种损伤和修复的循环被认为是导致气道增厚的关键机制,它和其他病理改变共同决定了气道重建,同时也与不完全可逆的气道狭窄,支气管的高反应性和哮喘症状有关^[16]。Psarras等^[17]用鼻病毒感染过敏性哮喘患者和健康对照者的外周血单核细胞(PBMCs),并在鼻病毒诱导哮喘加重之前和加重过程中监测呼吸道分泌物中血管转化生长因子(VEGF)的水平,结果来自培养基的单核细胞上清液能够在体外诱导血管发生,当上皮细胞分别暴露于健康者和过敏性哮喘患者感染鼻

病毒后的单核细胞的上清液时,在过敏性哮喘患者的特异性环境下VEGF诱导更加明显,这表明鼻病毒感染在支气管上皮细胞和人类呼吸道能够诱导VEGF的产生,并且这一作用能够被特异性环境增强,鼻病毒相关的VEGF介导的血管生成可能导致了哮喘患者的气道重建。Leigh等^[18]也发现用RV-16感染人类呼吸道上皮细胞后,双调蛋白、激活素A和VEGF蛋白在呼吸道上皮细胞中的含量均上调。Bossios等^[19]证实有些鼻病毒的血清型对人类支气管上皮具有细胞毒性,而鼻病毒对上皮细胞增殖和自有修复能力的损伤促进了气道重塑的发生。此外,Psarras等^[20]通过实验已经证实鼻病毒能够刺激成纤维细胞生长因子2(FGF-2)的表达和分泌,FGF-2具有血管生成和促纤维化的作用,并且在哮喘患者的气道中过高表达。这些结果都表明鼻病毒感染诱导了血管生成和纤维化,共同促进了哮喘患者气道的重建。

4 鼻病毒感染的治疗和预防

鼻病毒感染易导致哮喘急性加重,加之与哮喘相关的鼻病毒血清型复杂多样,给哮喘急性加重的治疗带来许多困难。虽然皮质类固醇应用于治疗确实改善了对哮喘的长期控制,但对于预防病毒相关的哮喘急性加重效果并不明显。

ICAM-1是大多数鼻病毒的胞内受体,因此ICAM-1成为对抗鼻病毒感染的一个重要靶点。CFY196是一种多效价重组体抗体融合蛋白。实验发现在细胞培养基中,CFY196对ICAM-1具有很高的亲和力,因此能够有效地抑制鼻病毒的感染^[21]。可溶细胞间黏附分子(sICAM-1)通过阻止病毒与细胞表面的ICAM-1结合发挥抗感染作用,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sICAM-1可明显减轻临床症状^[22]。鼻病毒3C蛋白酶在鼻病毒组装、RNA多聚蛋白增殖及激发宿主细胞产生促炎因子过程中发挥重要作用。因此,鼻病毒3C蛋白酶抑制剂也应用于鼻病毒相关哮喘的治疗。Rupintrivir能够不可逆地结合鼻病毒3C活性位点,改善临床症状,降低鼻腔分泌物和病毒效价。Pleconaril也是一种3C蛋白酶抑制剂,临床研究证实它能够减少鼻腔分泌物,明显降低疾病的严重程度。AG7088是新开发的3C蛋白酶抑制剂,不可逆地抑制3C蛋白酶的活性,具有良好的抗病毒作用^[23]。TNF- α 是一种促炎细胞因子,它在哮喘急性加重过程中发挥重要作用,之前的实验已经证实抗TNF- α 的治疗能够改善肺功能、气道高反应性和哮喘患者的生活质量。目前,商业上有效的TNF- α 阻滞剂有infliximab(一种嵌合的鼠/人的单克隆抗体),etanercept(可溶性的融合蛋白并结合两个P75TNF受体)和adalimumab(人的单克隆抗体)^[24]。此外,抗组胺药也已用于哮喘治疗,Di Sciascio等^[25]通过实验证实地氯雷他定(第三代抗组胺药)能有效下调PBMCs中RANTES、MIP(单核细胞炎性蛋白)1 α 、MIP1 β 等趋化因子表达,抑制鼻病毒等引起的嗜酸性粒细胞性炎症反应。

综上所述,鼻病毒感染是引起哮喘急性加重的主要原因,但是,前尚未找到特效的预防与治疗鼻病毒诱发哮喘的方法,主要原因在于对鼻病毒引起哮喘发生和急性加重的病

理机制仍未十分清楚。因此,进一步明确鼻病毒和哮喘的关系,将为哮喘的预防和治疗提供新的思路和方法。

参考文献:

- [1] Whitton JL, Cornell CT, Feuer R. Host and virus determinants of picornavirus pathogenesis and tropism [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2005, 3(10):765-776.
- [2] Savolainen C, Blomqvist S, Hovi T. Human rhinoviruses [J]. *Paediatr Respir Rev*, 2003, 4(2):91-98.
- [3] Khan AG, Pichler J, Rosemann A, et al. Human rhinovirus type 54 infection via heparan sulfate is less efficient and strictly dependent on low endosomal pH [J]. *J Virol*, 2007, 81(9):4625-4632.
- [4] 李军, 朱启荣, 俞慧, 等. 上海地区儿童急性下呼吸道常见病毒及鼻病毒感染的临床研究 [J]. *临床儿科杂志*, 2007, 25(6):457-461.
- [5] Johnston SL. Overview of virus-induced airway disease [J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2005, 2(2):150-156.
- [6] Johnston NW, Johnston SL, Duncan JM, et al. The september epidemic of asthma exacerbations in children: a search for etiology [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 115(1):132-138.
- [7] Sears MR, Johnston NW. Understanding the September asthma epidemic [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 120(3):526-529.
- [8] Simons E, Schroth MK, Gern JE. Analysis of tracheal secretions for rhinovirus during natural colds [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2005, 16(3):276-278.
- [9] Liu K, Gualano RC, Hibbs ML, et al. Epidermal growth factor receptor signaling to Erk1/2 and STATs control the intensity of the epithelial inflammatory responses to rhinovirus infection [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(15):9977-9985.
- [10] Murray CS, Simpson A, Custovic A. Allergens, viruses, and asthma exacerbations [J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2004, 1(2):99-104.
- [11] Grissell TV, Powell H, Shafren DR, et al. Interleukin-10 gene expression in acute virus-induced asthma [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 172(4):433-439.
- [12] Furukawa E, Ohri T, Yamaya M, et al. Human airway submucosal glands augment eosinophil chemotaxis during rhinovirus infection [J]. *Clin Exp Allergy*, 2004, 34(5):704-711.
- [13] Papadopoulos NG, Stanciu LA, Papi A, et al. A defective type 1 response to rhinovirus in atopic asthma [J]. *Thorax*, 2002, 57(4):328-332.
- [14] Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F, et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus [J]. *J Exp Med*, 2005, 201(6):937-947.
- [15] Oliver BG, Lim S, Wark P, et al. Rhinovirus exposure impairs immune responses to bacterial products in human alveolar macrophages [J]. *Thorax*, 2008, 63(6):519-525.
- [16] Holgate ST. Rhinoviruses in the pathogenesis of asthma: the bronchial epithelium as a major disease target [J]. *J Allergy Immunol*, 2006, 118(3):587-590.
- [17] Psarras S, Volonaki E, Skevaki CL, et al. Vascular endothelial growth factor-mediated induction of angiogenesis by human rhinoviruses [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 117(2):291-297.
- [18] Leigh R, Oyelusi W, Wiehler S, et al. Human rhinovirus infection enhances airway epithelial cell production of growth factors involved in airway [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 112(5):1238-1245.
- [19] Bossios A, Psarras S, Gourigiotis D, et al. Rhinovirus infection induces cytotoxicity and delays wound healing in bronchial epithelial cells [J]. *Respir Res*, 2005, 6:114.
- [20] Volonaki E, Psarras S, Xepapadaki P, et al. Synergistic effects of fluticasone propionate and salmeterol on inhibiting rhinovirus-induced epithelial production of remodelling-associated growth factors [J]. *Clin Exp Allergy*, 2006, 36(10):1268-1273.
- [21] Fang F, Yu M. Viral receptor blockage by multivalent recombinant antibody fusion proteins: inhibiting human rhinovirus (HRV) infection with CFY196 [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2004, 53(1):23-25.
- [22] McKinlay MA. Recent advances in the treatment of rhinovirus infections [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2001, 1(5):477-481.
- [23] Hayden FG, Turner RB, Gwaltney JM, 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]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47(12):3907-3916.
- [24] Krenn BM, Holzer B, Gaudernak E, et al. Inhibition of polyprotein processing and RNA replication of human rhinovirus by pyrrolidine dithiocarbamate involves metal ions [J]. *J Virol*, 2005, 79(22):13892-13899.
- [25] Di Sciascio MB, Vianale G, Verna N, et al. Eosinophil recruiting chemokines are down-regulated in peripheral blood mononuclear cells of allergic patients treated with deflazacort or desloratadine [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2007, 20(4):745-751.

(收稿日期:2008-08-26)