

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.18.001  
文章编号: 1005-8982 (2022) 18-0001-05

专家述评

## 病毒性脑炎相关细胞因子和趋化因子的 变化特点及作用机制\*

张艳, 单大卫, 万东山

(首都医科大学宣武医院 神经内科, 北京 100053)

**摘要:** 病毒感染及免疫诱导的炎症损伤在病毒性脑炎(VE)的发生、发展及预后方面发挥重要作用。细胞因子白细胞介素2、白细胞介素6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、B细胞激活因子和增殖诱导配体, 细胞趋化因子CXCL8、CXCL9、CXCL10、CXCL11、CXCL13、CCL19等与VE的免疫过程密切相关, 因此研究VE相关细胞因子和趋化因子对探究疾病的发病机制、治疗及预后预测具有重要指导意义。

**关键词:** 病毒性脑炎; 细胞因子; 趋化因子

**中图分类号:** R512.3

**文献标识码:** A

## Changes and roles of cytokines and chemokines in viral encephalitis\*

Yan Zhang, Da-wei Shan, Dong-shan Wan

(Department of Neurology, Xuanwu Hospital, CMU, Beijing 100053, China)

**Abstract:** The injury due to inflammation induced by viral infection and related immune responses plays an important role in the occurrence, development and prognosis of viral encephalitis (VE). Cytokines such as interleukin (IL)-2, IL-6, tumor necrosis factor- $\alpha$ , B-cell activating factor, and a proliferation-inducing ligand, and chemokines including CXCL8, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL13, and CCL19, are closely associated with the immunopathogenesis of VE. Therefore, the exploration of cytokines and chemokines related to VE is of guiding significance for understanding the pathogenesis, treatment and prognosis of the disease.

**Keywords:** viral encephalitis; cytokines; chemokines

病毒性脑炎(viral encephalitis, VE)是一种常见的中枢神经系统(central nervous system, CNS)感染性疾病, 可由多种病毒引起, 如单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)、水痘-带状疱疹病毒(varicella-zoster virus, VZV)、乙型脑炎病毒(Japanese encephalitis virus, JEV)、肠道病毒(Enterovirus, EV)、流感病毒、蜱媒脑炎病毒(tick-borne encephalitis virus, TBEV)等<sup>[1]</sup>。HSV感染占确诊VE患者的50%~75%, 其余患者以VZV、

EV及虫媒病毒感染为主<sup>[2]</sup>。VE确切的发病机制尚不清楚, 可能与病毒对CNS的直接损伤和各种免疫应答机制的相互作用有关。病毒引发机体产生免疫反应具有双向作用, 一方面可以对病毒起到杀伤清除作用; 另一方面免疫应答紊乱与各种炎症因子的相互作用可以诱发免疫诱导的炎症损伤, 导致不良预后<sup>[2-3]</sup>。故明确VE相关细胞因子和趋化因子的作用尤为重要, 可以用于VE病情进展和严重程度评估, 有助于研究VE发病机制, 寻找新

收稿日期: 2022-07-08

\* 基金项目: 国家重点研发计划(No.: 2020YFC2005403)

的 VE 干预治疗靶点。

## 1 细胞因子与 VE 的关系

细胞因子是由细胞分泌的高配体亲和力信号蛋白, 主要介导细胞间信号传递和调节免疫应答及炎症反应。本文主要阐述细胞因子白细胞介素 2 (Interleukin-2, IL-2)、白细胞介素 6 (Interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、B 细胞激活因子 (B-cell activating factor, BAFF) 和增殖诱导配体 (a proliferation-inducing ligand, APRIL) 等与 VE 发生、发展的关系。

### 1.1 IL-2

IL-2 主要由活化的 CD4<sup>+</sup>T 辅助 (T helper 1, Th1) 细胞产生, T 细胞分泌 IL-2 通过与自身或邻近 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup>T 细胞及其他细胞表面的 IL-2 受体结合发挥生物学作用<sup>[4]</sup>。IL-2 的主要功能是刺激 T 细胞和 NK 细胞的增殖、分化, 促进 naïve T 向 T 调节 (regulatory T, Treg) 细胞分化<sup>[5]</sup>。IL-2 能增强对病毒的免疫应答, 抑制病毒感染 CNS, 但其表达异常则可加重疾病的进展<sup>[6]</sup>。VE 患者脑脊液 (cerebrospinal fluid, CSF) 中 IL-2 水平高于对照组, 且重症组水平更高<sup>[7]</sup>。这与 CNS 由趋化因子介导的 T 细胞 (主要是 Th1 细胞) 浸润有关, IL-2 异常导致 Th1/Th2 比例失衡, 使颅内产生过度的炎症反应<sup>[8]</sup>。蜱媒脑炎 (tick-borne encephalitis, TBE) 患者血浆 IL-2 水平显著升高,  $\gamma$  干扰素 (Interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 水平与 IL-2 水平呈正相关<sup>[9]</sup>。其机制为 IL-2 激活 NK 细胞产生促炎细胞因子 IFN- $\gamma$ , 共同参与 TBEV 的免疫反应。由此可见, IL-2 通过促进 T 细胞、NK 细胞的激活和增殖参与 CNS 感染的免疫应答, 病毒感染脑组织后 IL-2 激活细胞因子级联反应<sup>[6]</sup>, IL-2 的过度异常表达可加重 VE 进展, 故可作为判断 VE 病情的指标<sup>[7]</sup>。

### 1.2 IL-6 和 TNF- $\alpha$

IL-6 主要由单核细胞和 T 细胞产生, 也可由上皮细胞、成纤维细胞等产生, 与转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 共同促进 Th17 细胞的分化, 同时抑制 TGF- $\beta$  诱导的 Treg 细胞分化, 在中性粒细胞和巨噬细胞的募集中也发挥作用<sup>[10]</sup>。TNF- $\alpha$  是一种促炎症因子和免疫调节因子, 主要来源于单核巨噬细胞, 在 CNS 内主要来源于星

形胶质细胞和小胶质细胞, Th1 细胞、B 细胞和 NK 细胞等也可以分泌 TNF- $\alpha$ 。TNF- $\alpha$  具有多种生物学功能, 如对病毒感染细胞有生长抑制或杀伤作用, 刺激单核巨噬细胞合成 IL-1、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  等多种细胞因子, 促进炎症反应<sup>[11]</sup>。

肠道病毒性脑炎 (enterovirus encephalitis, EVE) 患者外周血 IL-6、TNF- $\alpha$  水平高于对照组, 且预后不良组升高尤为明显<sup>[12]</sup>, 提示高水平 IL-6、TNF- $\alpha$  与脑损伤加重有关。动物实验也证实, HSV-1<sup>[13-14]</sup>、JEV<sup>[15]</sup> 感染的动物血、CSF 中 IL-6、TNF- $\alpha$  明显升高。IL-6、TNF- $\alpha$  的作用机制为: ①核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 可增强 IL-6、TNF- $\alpha$  等细胞因子的转录水平, 促进 CNS 炎症反应, 影响内皮细胞通透性, 促进免疫细胞穿过血脑屏障, 参与炎症过程<sup>[15-18]</sup>。②IL-6 可诱导产生 Th17 细胞及分泌 IL-17, IL-17 抑制病毒感染细胞凋亡, 抑制 CD8<sup>+</sup>T 细胞介导的感染细胞裂解, 导致病毒持续存在, 加重神经系统损伤<sup>[19]</sup>。③IL-6 升高促进 IFN- $\gamma$  升高, 诱导生成粒细胞集落刺激因子, 导致中性粒细胞募集到 CNS, 发生强烈的炎症反应<sup>[14]</sup>。由此可见, IL-6、TNF- $\alpha$  参与了 VE 抗病毒免疫反应和炎症损伤, 适度升高可激活免疫系统, 但过量会破坏血脑屏障, 导致炎症细胞大量渗入 CNS, 产生过度炎症反应, 患者预后较差。因此, 有研究结果支持将 IL-6、TNF- $\alpha$  等作为潜在的生物标志物, 用于诊断和监测颅内炎症<sup>[20]</sup>。

### 1.3 BAFF 和 APRIL

BAFF 和 APRIL 属于 TNF 家族, 与 B 细胞的存活和分化成熟密切相关<sup>[21-22]</sup>。EVE 患者 CSF 中 BAFF 和 APRIL 水平升高, 提示体液免疫机制在人体对抗病毒感染中发挥作用<sup>[20]</sup>。在 TBE 早期阶段, 血清 BAFF 可作为患者外周免疫反应的特征指标; 在疾病的后续阶段, CSF 中 APRIL 可作为颅内免疫反应的特征指标, 表明 BAFF 和 APRIL 有助于推测 TBE 的不同阶段<sup>[23]</sup>。有研究表明, 与自身免疫性脑炎 (autoimmune encephalitis, AE) 相比, VE 患儿 CSF 和血清 BAFF、APRIL 水平显著升高, 提示 BAFF、APRIL 可用于 VE 的诊断及与 AE 的鉴别诊断<sup>[24]</sup>。

## 2 趋化因子与 VE 的关系

趋化因子是一类结构同源、低分子量 (8~14 kD)、

具有趋化作用的蛋白质。主要由激活的 T 细胞、单核巨噬细胞、内皮细胞、上皮细胞、成纤维细胞等分泌。根据 N 端高度保守的半胱氨酸残基数目、位置及是否存在中间氨基酸,趋化因子家族被分为 4 个主要亚家族(C、CC、CXC 和 CX3C)。这些趋化因子被 7 次跨膜的 G 蛋白偶联受体识别,根据其趋化因子配体来源,分别被分类并命名为 CCR、CXCR、CX3CR 和 XCR<sup>[25-26]</sup>。本文主要阐述趋化因子 CXCL8、CXCL9、CXCL10、CXCL11、CXCL13、CCL19 等与 VE 发生、发展的关系。

### 2.1 CXCL8

CXCL8 又称为 IL-8,在 VE 患者 CSF 中明显升高<sup>[27-29]</sup>,且明显超过血清水平,可能与 CNS 病毒感染诱导星形胶质细胞和小胶质细胞增殖,分泌 CXCL8 有关<sup>[28]</sup>,CXCL8 可趋化中性粒细胞进入 CNS<sup>[27]</sup>。而且 CSF 中 CXCL8 水平与 CSF 中病毒载量、浸润性多核白细胞计数呈正相关,表明 CXCL8 对病毒的反应具有载量依赖性<sup>[27]</sup>。预后较差的患者 CSF 中 CXCL8 持续升高,提示 CXCL8 与预后不良相关<sup>[29]</sup>。

### 2.2 CXCL9、CXCL10 和 CXCL11

CXCL9、CXCL10 和 CXCL11 均通过与 CX3CR 结合发挥作用,参与 Th1 细胞趋化反应。在感染、炎症或损伤的情况下,CXCL9、CXCL10 和 CXCL11 由血液和组织细胞中最经典的 Th1 型细胞因子 IFN- $\gamma$  诱导产生。CNS 感染早期就可诱导产生 CXCL11,而且可能通过趋化保护性免疫细胞进入 CNS 而发挥重要作用<sup>[30]</sup>。LIND 等<sup>[8]</sup>发现,单纯疱疹病毒性脑炎(herpes simplex encephalitis, HSE)和单纯疱疹病毒性脑膜炎(herpes simplex meningitis, HSM)患者 CSF 中 CXCL9 和 CXCL10 显著升高,但 CSF 中 CXCL11 升高只与 HSM 有关,与 HSE 无关,推测 CSF 中 CXCL11 水平可用于鉴别 HSE 与 HSM。与此类似,LIND 等<sup>[27]</sup>在另一项研究中还发现,VZV 脑炎患者 CSF 中 CXCL9、CXCL10 显著升高,且高于血清水平,而 CXCL11 仅在 VZV 脑膜炎患者 CSF 中升高,亦提示 CSF 中 CXCL11 水平作为标志物可区分 VZV 脑炎与 VZV 脑膜炎。TBE 急性期 CSF 中的 CXCL10 和 CXCL11 显著高于血清水平,治疗后 CSF 中 CXCL10 和 CXCL11 水平低于治疗前,但仍高于血清水平。据此推测,可以通过监测 CSF 中 CXCL10 和

CXCL11 水平评价 TBE 的疗效。动物实验结果表明,CD8<sup>+</sup>T 细胞趋化因子 CXCL9 表达下调的小鼠感染 HSV-1 后,HSV-1 特异性 CD8<sup>+</sup>T 细胞在感染部位的聚集减少,导致感染小鼠病死率升高;将 CXCL9 直接注射到 CNS 感染部位,可显著提高感染小鼠的存活率,CXCL9 可将 CD8<sup>+</sup>T 细胞招募到感染部位,这对降低小鼠病死率至关重要<sup>[31]</sup>。

### 2.3 CXCL13

CXCL13 又称为 B 细胞趋化因子 1,由基质细胞、滤泡树突细胞和 Th17 细胞产生,是启动感染部位淋巴细胞体液免疫反应的关键因子之一<sup>[32-34]</sup>。CNS 中小胶质细胞通过 Toll 样受体 4 (Toll like receptor 4, TLR4) 和 TLR9 激活后表达 CXCL13, CXCL13 可能通过与 CXCR5 结合,促进 B 细胞的迁移和 CNS 浸润<sup>[34]</sup>。CSF 中 CXCL13 升高可反映 B 细胞急性募集及鞘内抗体产生, CXCL13 等关键性趋化因子水平可用于诊断和监测 CNS 鞘内炎症,可能是脑炎免疫治疗的潜在靶点<sup>[20]</sup>。

### 2.4 CCL19

CCL19 属于 CC 亚家族趋化因子,是在生理稳态下免疫监测,发育过程中及病理状态下诱导 T 细胞活化、免疫耐受及炎症反应的关键因子。CCL19 与表达在 T 细胞和 B 细胞上的 CCR7 受体结合,是在 CNS 中稳定性表达的几种趋化因子之一。嗜神经病毒感染可促进 CCL19 的产生,是将保护性抗病毒的 CD8<sup>+</sup>T 细胞招募到 CNS 的关键环节<sup>[27, 35-36]</sup>。VZV 脑炎患者 CSF 中 CCL19 水平显著升高,且显著高于血清水平,CCL19 由 CSF 到血液趋化因子的梯度对白细胞、淋巴细胞聚集到 CNS 有重要意义<sup>[27]</sup>。

除了上述细胞因子和趋化因子,CXCL1、CCL2、IL-1、IL-10、IFN- $\gamma$ 、TGF- $\beta$  等也不同程度地参与了 VE 的发生、发展过程。

## 3 结语

细胞因子和趋化因子在 VE 的发生、发展中发挥重要作用。一方面,细胞因子和趋化因子在机体抗病毒感染的免疫过程中发挥积极作用,抵抗 CNS 病毒感染;另一方面,失调的细胞因子和趋化因子参与机体免疫损伤过程,导致 VE 患者病情加重。目前还有很多参与 VE 免疫反应的细胞因子和趋化因子尚未明确,其具体作用机制及相互作用仍未

知, 相关研究的开展将提高大家对 VE 的认识, 发现治疗靶点, 进而减少 VE 的病死率和致残率。

#### 参 考 文 献 :

- [1] BOHMWALD K, ANDRADE C A, GÁLVEZ N M S, et al. The causes and long-term consequences of viral encephalitis[J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 755875.
- [2] TYLER K L. Acute viral encephalitis[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(6): 557-566.
- [3] CHHATBAR C, PRINZ M. The roles of microglia in viral encephalitis: from sense to therapeutic targeting[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(2): 250-258.
- [4] SPOLSKI R, LI P, LEONARD W J. Biology and regulation of IL-2: from molecular mechanisms to human therapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(10): 648-659.
- [5] ABBAS A K, TROTTA E, R SIMEONOV D, et al. Revisiting IL-2: biology and therapeutic prospects[J]. *Sci Immunol*, 2018, 3(25): eaat1482.
- [6] 王跃生, 张敬, 李小芹. 病毒性脑炎患儿细胞因子和免疫功能的临床研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2018, 21(21): 2361-2366.
- [7] 王汝琼, 林道炯, 吴守业, 等. 病毒性脑炎患儿脑脊液中细胞因子及 T 淋巴细胞的含量检测及临床意义[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(1): 135-139.
- [8] LIND L, STUDAHL M, PERSSON BERG L, et al. CXCL11 production in cerebrospinal fluid distinguishes herpes simplex meningitis from herpes simplex encephalitis[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 134.
- [9] BLOM K, BRAUN M, PAKALNIENE J, et al. NK cell responses to human tick-borne encephalitis virus infection[J]. *J Immunol*, 2016, 197(7): 2762-2771.
- [10] UNVER N, MCALLISTER F. IL-6 family cytokines: key inflammatory mediators as biomarkers and potential therapeutic targets[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2018, 41: 10-17.
- [11] YOU K, GU H, YUAN Z W, et al. Tumor necrosis factor alpha signaling and organogenesis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 727075.
- [12] 李永春, 李小芹, 张迎辉. 肠道病毒性脑炎儿童外周血 NK 细胞、T 淋巴细胞亚群及相关细胞因子水平的变化[J]. *中国临床医学*, 2019, 26(4): 590-593.
- [13] MANCINI M, CAIGNARD G, CHARBONNEAU B, et al. *Rel*-dependent immune and central nervous system mechanisms control viral replication and inflammation during mouse herpes simplex encephalitis[J]. *J Immunol*, 2019, 202(5): 1479-1493.
- [14] RAMAKRISHNA C, CANTIN E M. IFN $\gamma$  inhibits G-CSF induced neutrophil expansion and invasion of the CNS to prevent viral encephalitis[J]. *PLoS Pathog*, 2018, 14(1): e1006822.
- [15] CHOI J Y, KIM J H, HOSSAIN F M A, et al. Indispensable role of CX $_3$ CR1 $^+$  dendritic cells in regulation of virus-induced neuroinflammation through rapid development of antiviral immunity in peripheral lymphoid tissues[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1467.
- [16] 陈笑兰, 王阳, 曾其毅. 白细胞介素-6 及其信号通路在中枢神经系统感染中的作用研究进展[J]. *中国实用儿科杂志*, 2019, 34(4): 305-308.
- [17] TOGNARELLI E I, PALOMINO T F, CORRALES N, et al. Herpes simplex virus evasion of early host antiviral responses[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9: 127.
- [18] SOUNG A, KLEIN R S. Viral encephalitis and neurologic diseases: focus on astrocytes[J]. *Trends Mol Med*, 2018, 24(11): 950-962.
- [19] WALT I, KÄUFER C, GERHAUSER I, et al. Microglia have a protective role in viral encephalitis-induced seizure development and hippocampal damage[J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 74: 186-204.
- [20] KOTHUR K, WIENHOLT L, MOHAMMAD S S, et al. Utility of CSF cytokine/chemokines as markers of active intrathecal inflammation: comparison of demyelinating, anti-NMDAR and enteroviral encephalitis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(8): e0161656.
- [21] MCALLISTER E, JELLUSOVA J. BAFF signaling in B cell metabolism[J]. *Curr Opin Immunol*, 2021, 71: 69-74.
- [22] 吕遐, 徐晓璐, 任海涛, 等. 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎患者细胞因子检测及其临床意义[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2021, 28(3): 214-218.
- [23] BOGOVIČ P, KASTRIN A, LOTRIČ -FURLAN S, et al. Comparison of laboratory and immune characteristics of the initial and second phase of tick-borne encephalitis[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2022, 11(1): 1647-1656.
- [24] 于航, 朝鲁门其其格. CXCL13、BAFF、APRIL 和 IL-6 在小儿免疫性脑炎和病毒性脑炎中的诊断作用[J]. *标记免疫分析与临床*, 2019, 26(1): 48-51.
- [25] DO H T T, LEE C H, CHO J. Chemokines and their receptors: multifaceted roles in cancer progression and potential value as cancer prognostic markers[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(2): 287.
- [26] KORBECKI J, KOJDER K, KAPCZUK P, et al. The effect of hypoxia on the expression of CXC chemokines and CXC chemokine receptors—a review of literature[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 843.
- [27] LIND L, ERIKSSON K, GRAHN A. Chemokines and matrix metalloproteinases in cerebrospinal fluid of patients with central nervous system complications caused by varicella-zoster virus[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 42.
- [28] 周芳伊, 李媛媛, 王诚伍, 等. 1 型单纯疱疹病毒性脑炎患儿的炎性细胞因子水平[J]. *临床神经病学杂志*, 2018, 31(5): 321-323.
- [29] FONTOURA M A, ROCHA R F, MARQUES R E. Neutrophil recruitment and participation in severe diseases caused by flavivirus infection[J]. *Life (Basel)*, 2021, 11(7): 717.
- [30] KARIN N. CXCR3 ligands in cancer and autoimmunity, chemoattraction of effector T cells, and beyond[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 976.

- [31] KOYANAGI N, IMAI T, SHINDO K, et al. Herpes simplex virus-1 evasion of CD8<sup>+</sup> T cell accumulation contributes to viral encephalitis[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(10): 3784-3795.
- [32] MASOURIS I, KLEIN M, KÖDEL U. The potential for CXCL13 in CSF as a differential diagnostic tool in central nervous system infection[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2020, 18(9): 875-885.
- [33] KAZANIETZ M G, DURANDO M, COOKE M. CXCL13 and its receptor CXCR5 in cancer: inflammation, immune response, and beyond[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 471.
- [34] TOCZYLOWSKI K, GRYGORCZUK S, OSADA J, et al. Evaluation of cerebrospinal fluid CXCL13 concentrations and lymphocyte subsets in tick-borne encephalitis[J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 93: 40-47.
- [35] YAN Y, CHEN R F, WANG X, et al. CCL19 and CCR7 expression, signaling pathways, and adjuvant functions in viral infection and prevention[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2019, 7: 212.
- [36] HONG W X, YANG B, HE Q J, et al. New insights of CCR7 signaling in dendritic cell migration and inflammatory diseases[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 841687.

(童颖丹 编辑)

**本文引用格式:** 张艳, 单大卫, 万东山. 病毒性脑炎相关细胞因子和趋化因子的变化特点及作用机制[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(18): 1-5.

**Cite this article as:** ZHANG Y, SHAN D W, WAN D S. Changes and roles of cytokines and chemokines in viral encephalitis[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(18): 1-5.