

# 森林脑炎病毒患者细胞因子研究进展

闫司宇 韩淑祯 (通讯作者)

内蒙古民族大学第二临床医学院 (内蒙古林业总医院) 内蒙古 呼伦贝尔 022150

**【摘要】**：森林脑炎又称为蜱传脑炎，主要是指由于森林脑炎病毒诱发的一种急性中枢神经系统自然疫源性传染疾病。森林脑炎病毒的传播途径为蜱虫叮咬，会出现脑膜刺激征、肢体瘫痪、意识障碍及突然高热等症状，威胁患者生命安全。森林脑炎病毒感染以后，患者的细胞因子作为免疫系统和神经系统交叉调控的重要介质，其在免疫应答、神经损伤和炎症反应过程中都有着不可替代的作用，细胞因子表达水平的变化和疾病严重程度、治疗效果和患者预后之间有着密切的联系。为了分析森林脑炎病毒患者细胞因子在其诊断、治疗、预后判断中的研究进展，本文首先针对细胞因子如抗炎细胞因子、促炎细胞因子和趋化因子等的表达特征、作用机制展开了综述。

**【关键词】**：森林脑炎病毒；细胞因子；研究进展

DOI:10.12417/2705-098X.26.10.017

## 前言

森林脑炎病毒—Forest Encephalitis Virus, FEV；属于黄病毒科病毒属，是一种单股正链 RNA 病毒，一般流行在我国东北、西南、西北等森林中，硬蜱是传播媒介之一，还有的依靠野鼠传播，人类易感性较强，特别多见于青壮年男性森林作业者中<sup>[1]</sup>。感染了森林脑炎病毒以后，病毒可能会在局部部位不断复制，之后进入血液循环中导致毒血症的出现，最后突破血脑屏障侵入患者的中枢神经系统，导致神经细胞损伤和炎症反应的脑组织病理变化<sup>[2]</sup>。发生森林脑炎病毒感染以后，细胞因子网络的失衡会引发免疫损伤和神经功能障碍，而促炎细胞因子过度表达会增加脑组织炎症反应，导致神经细胞出现凋亡，抗炎细胞因子的异常分泌会一定程度上削弱机体抗病毒免疫能力，导致病毒不断的复制<sup>[3]</sup>。

## 1 细胞因子如抗炎细胞因子、促炎细胞因子和趋化因子等的表达特征、作用机制

付明月，吴月，陈子杨，等<sup>[4]</sup>认为，众多细胞因子中，促炎细胞因子是感染森林脑炎病毒以后最先被激活的细胞因子亚群。其中，白细胞介素-6 水平是森林脑炎病毒感染后表达最明显的细胞因子，其表达水平和疾病严重程度呈正相关关系。患者急性期外周血和脑脊液中的白细胞介素-6 水平显著上升，且病情越严重，患者的白细胞介素-6 水平越高。白介素-6 水平的作用机制主要是通过激活 JAK 信号通路，加速 B 细胞和 T 细胞的增殖分化，强化巨噬细胞的吞噬作用，提升患者身体对于森林脑炎病毒的清除效果。γ 干扰素是机体固有免疫和适应性免疫衔接的重要细胞因子，主要是由活化的 NK 细胞、CD8+T 细胞、CD4+Th1 细胞分泌，是森林脑炎病毒感染以后很重要的抗病毒细胞因子。患者感染了森林脑炎病毒以后，急性期外周血 γ 干扰素水平会明显善生，且和病毒载量有负相关关系。肿瘤坏死因子-α 水平是感染森林脑炎病毒以后很重要的促炎细胞因子，主要是由活化的 T 细胞分泌、巨噬细胞分泌，这一细胞的表达高峰一般出现在感染后 3-4 天以内。且森林脑炎病毒

感染患者中的肿瘤坏死因子-α 水平越高，患者症状越严重。

抗炎细胞因子主要以白细胞介素-4 水平、白细胞介素-10 水平、白细胞介素-13 水平等组成，核心功能是抑制促炎细胞因子的表达，控制身体的炎症反应，对机体免疫水平起到调节作用，有效避免过度炎症反应加重组织的损伤，还能参与组织修复过程，起到很好的作用。其中白细胞介素-4 水平是 Th2 细胞分泌的主要抗炎细胞因子，一般参与调节体液免疫应答过程中，能抑制 Th1 细胞介导的细胞免疫应答，使得机体内 Th1/Th2 细胞得到平衡。白细胞介素-4 可以很好的抑制 Th1 细胞的活化，减少 γ 干扰素和肿瘤坏死因子-α 水平的分泌，减轻炎症反应对于神经组织的损伤<sup>[5]</sup>。白细胞介素-10 水平是感染森林脑炎病毒以后很重要的抗炎细胞因子，主要是由活化的 CD4+th2 细胞、B 细胞和巨噬细胞分泌，一般在感染后 7 天以后达到高峰，和促炎细胞因子的表达高峰呈互补关系。且森林脑炎病毒感染患者外周血和脑脊液中的白介素细胞-10 水平明显上升，其可以抑制巨噬细胞和 T 细胞的活化，使得促炎细胞因子的分泌减少，抑制炎症反应的过度放大，使得 B 细胞不断增殖分化，产生特异性抗体，使得机体体液的免疫应答增强，能帮助清除患者体内的森林脑炎病毒，保护神经细胞，一定程度上抑制神经细胞的凋亡，加速神经阻滞的修复作用。

趋化因子是一类趋化活性较高的小分子细胞因子，一般包括 CXCL1、CCL2、CXCL8、CXCL10 等，核心功能是引导免疫细胞向着炎症部位不断发生浸润，更好的启动和调控炎症反应。在感染了森林脑炎病毒以后，趋化因子的表达水平不断上升，通过趋化炎症细胞向着中枢神经系统不断浸润，参与森林脑炎病毒的清除和神经损伤过程中。CXCL8 水平一般是由单核细胞、巨噬细胞和内皮细胞分泌，属于一类趋化中性粒细胞的趋化因子，感染了森林脑炎病毒以后患者外周血和脑脊液中的 CXCL8 水平不断上升，一般在感染后 3-5 天达到峰值，和炎症反应的严重程度之间联系较为密切。CXCL10 水平主要是由巨噬细胞、T 细胞、星形胶质细胞、神经细胞分泌，其表达

在感染森林脑炎病毒以后不断上升,和疾病严重程度呈正相关关系。主要通过结合免疫细胞表面 CXCR3 受体、CD8+T 细胞、NK 细胞和 CD4+Th1 细胞向中枢神经系统炎症部位发生浸润,强化机体对于森林脑炎病毒的清除力<sup>[6]</sup>。

## 2 森林脑炎病毒患者细胞因子在其诊断、治疗、预后判断中作用的研究进展

### 2.1 森林脑炎病毒患者细胞因子在诊断作用中的研究进展

在怀疑感染森林脑炎病毒以后一般为患者实施核酸检测、血清学检测、病毒分离等诊断,但病毒分离操作十分复杂、耗时较长,血清学检测和核酸检测在疾病早期诊断中具有较低的灵敏度,早期诊断效果较差。细胞因子作为森林脑炎病毒感染后机体免疫应答的标志物,其表达水平在感染后会不断上升,能作为诊断指标之一。感染了森林脑炎病毒以后,肿瘤细胞因子- $\alpha$  水平、白细胞介素-6 水平、CXCL10 水平等细胞因子在发病 3 天后会呈现上升趋势,且和病毒载量有一定的正相关关系,能用于临床中早期筛查和诊断森林脑炎病毒感染这一疾病。另外,在临床诊断中,细胞因子检测还能用于森林脑炎病毒感染和其他中枢神经系统感染性疾病的鉴别诊断中,森林脑炎病毒感染患者的白介素-6 水平和肿瘤坏死因子- $\alpha$  水平显著高于其他疾病患者,且多数患者伴随着意识障碍相关的细胞因子表达异常现象<sup>[7]</sup>。细胞因子的表达水平和森林脑炎病毒感染患者的病情严重程度有一定的关系,能作为临床中判断病情进展和评估病情严重程度的重要指标。重症森林脑炎病毒感染患者外周血和脑脊液中的促炎细胞因子相对于轻度和普通型患者更高,而抗炎细胞更低,随着病情进展和不断加重,促炎细胞因子水平不断上升,抗炎细胞因子水平呈下降趋势<sup>[8]</sup>。

### 2.2 森林脑炎病毒患者细胞因子在治疗中的研究进展

当前临床治疗中,森林脑炎病毒感染并没有特效药,临床中通常选择脱水降颅内压、镇静、退热等对症支持治疗和高效价丙种球蛋白等免疫调节治疗方案,但部分重症患者的治疗效果并不明显,具有较高的病死率<sup>[9]</sup>。所以,在临床治疗中应寻找更加高效且安全性较高的治疗方案,细胞因子作为森林脑炎病毒感染后免疫损伤的核心介质,其相关信号通路已经成为森林脑炎病毒感染治疗的重要靶点,对于细胞因子的干预治疗能起到改善预后的效果。对于促炎细胞因子的过度表达,可以使

用促炎细胞因子抗体、细胞因子抑制剂等药物治疗,过度放大抑制炎症反应,减轻患者神经组织的损伤程度。而肿瘤坏死因子- $\alpha$  水平抑制剂能一定程度上抑制肿瘤坏死因子- $\alpha$  水平的表达,控制身体中的炎症水平,保护患者神经细胞,适用于重症森林脑炎病毒感染患者的治疗中<sup>[10]</sup>。对于抗炎细胞因子表达不足患者,可以通过补充抗炎细胞因子或促进其表达的药物对机体免疫平衡起到调节作用,强化机体的抗炎能力,加速神经组织的修复速度。而调节 Th1/Th2 细胞平衡的药物也能很好的通过 Th2 细胞产生活化反应,增加抗炎细胞因子的分泌,使得 Th1 细胞过度活化反应得到一定的一致,减轻机体的炎症状态,改善患者的预后。

### 2.3 森林脑炎病毒患者细胞因子在预后判断中的研究进展

森林脑炎病毒患者的预后情况和细胞因子的表达有一定的关系,能作为临床中判断患者预后的重要指标之一。森林脑炎病毒患者急性期的外周血白介素-10 水平和白介素-4 水平等抗炎细胞因子水平越高,患者的预后情况就越好,而白介素-6 水平和肿瘤坏死因子- $\alpha$  水平、CXCL10 水平等促炎细胞因子水平不断上升,且下降缓慢患者预后越差,更容易导致一系列严重的后遗症发生。如白介素-10 水平能作为判断森林脑炎病毒患者预后的重要指标之一,一般预后较好的患者其白介素-10 水平在发病 7-10 天内达到峰值后在短时间内快速降低,而预后较差患者的白介素-10 水平一般均处于低位状态,无法很好的抑制炎症反应的发生,影响最终的治疗效果,不利于患者预后的改善<sup>[11]</sup>。而 CXCL10 水平下降速度和森林脑炎病毒患者的神经功能恢复效果之间有密切关系,下降较快的患者其神经功能恢复更好,后遗症发生更少。对于白介素-6 水平不断上升而白介素-10 水平不断降低患者可以第一时间调整免疫调节治疗方案,补充抗炎细胞因子或使用促炎细胞因子抑制剂治疗,控制患者机体的炎症反应,缓解患者的一系列症状,改善患者的预后<sup>[12]</sup>。

## 3 结语

综上所述,森林脑炎病毒是一种病情严重、病情进展快、预后较差的疾病,临床诊断、治疗和预后评估中应参考细胞因子水平的表达,更好的帮助临床早期诊断疾病、治疗疾病,获得明显的治疗效果,减少一系列并发症和后遗症的发生,改善患者预后。

## 参考文献:

- [1] 苗会,刘振成,张冬雪,等.森林脑炎病毒原代地鼠肾细胞适应株分子生物学特性分析[J].中国生物制品学杂志,2025,38(10):1168-1174.
- [2] 陈娜娜,苗会,拱小棠,等.预灌封注射器森林脑炎灭活疫苗(0.5mL/剂)的稳定性[J].中国生物制品学杂志,2025,38(05):526-530.
- [3] 赵冬梅,邱璐,张旭,等.蜱传脑炎病毒中和抗体滴度结晶紫-甲基纤维素噬斑减少中和试验检测方法的建立及验证[J].中国生物制品学杂志,2025,38(05):574-580.
- [4] 付明月,吴月,陈子杨,等.森林脑炎病毒 E 蛋白 DomainIII 的串联表达、纯化及其多克隆抗体的制备[J].中国生物制品学杂志,2023,

36(06):657-662.

[5] [1]Khor S C, Lee Y H, Majid A A M, et al. Seroprevalences and their associated predictors of chikungunya, dengue, Japanese encephalitis and zika among forest fringe dwellers of Peninsular Malaysia. [J]. Tropical biomedicine, 2024, 41(2): 224-229.

[6] 陈洋, 张剑, 陈华, 等. 森林脑炎病毒包膜糖蛋白胞外区的表达、纯化及免疫原性分析[J]. 空军军医大学学报, 2023, 44(06): 536-540.

[7] 梅可佳, 刘岩松, 张颖, 等. 生物反应器制备森林脑炎灭活疫苗(Vero 细胞)的免疫原性及安全性评价[J]. 中国生物制品学杂志, 2020, 33(10): 1089-1092.

[8] 韩雪玲, 李莉莉, 史娟玲, 等. 我国森林脑炎临床流行病学研究现状[J]. 西北国防医学杂志, 2018, 39(3): 6.

[9] 路雅贤, 王伟, 张露, 等. 2022—2023 年哈尔滨市蜱叮咬就诊人群森林脑炎、阿龙山病毒感染状况[J]. 中华疾病控制杂志, 2024, 28(11): 1349-1354.

[10] 李文娟, 张颖, 孙宏亮, 等. 两种不同培养工艺制备森林脑炎灭活疫苗的免疫原性及安全性评价[J]. 中国生物制品学杂志, 2020, 33(03): 246-249.

[11] 张朔, 赵建, 邹墅, 等. 森林脑炎灭活疫苗(地鼠肾细胞)细胞工厂培养工艺的建立[J]. 中国生物制品学杂志, 2021, 34(10): 1157-1160+1169.

[12] 吴月, 韩顺子, 唐剑光, 等. 森林脑炎病毒单克隆抗体的研制及抗原定量双抗体夹心 ELISA 检测方法的建立和应用[J]. 中国生物制品学杂志, 2021, 34(08): 963-968+973.