

人巨细胞病毒感染状态与免疫

李红 吴建贤 王明丽

[关键词] 人巨细胞病毒;感染;免疫;综述

中图分类号:R373.9 文献标识码:A 文章编号:1006-9771(2005)08-0636-02

[本文著录格式] 李红,吴建贤,王明丽.人巨细胞病毒感染状态与免疫[J].中国康复理论与实践,2005,11(8):636—637.

人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)是疱疹病毒科 β 属病毒,基因为双股线性 DNA,具有种属特异性^[1]。发达国家人群 HCMV 的感染率为 40%~60%,而发展中国家几乎达到 100%,且多在婴幼儿时期发生^[2]。由于与人类免疫系统共同进化, HCMV 侵入人体后形成多种独立机制逃避免疫系统的追剿,宿主细胞不能清除这部分病毒,使得其在体内潜伏或呈低度增殖,并与宿主保持相对平衡状态,可长期或终身存在于宿主体内^[1-3]。在机体免疫状态改变后,这种平衡状态常常被打破,病毒占优势,发生 HCMV 原发感染或潜伏—激活。由于该病毒感染的普遍性、致病的复杂性、体内不同寻常的潜伏及再激活方式,近 10 年日益受到重视,对其的研究也有突破性进展。笔者就 HCMV 感染状态与免疫方面的进展综述如下:

1 HCMV 的感染状态

1.1 产毒性感染(productive infection)或活动性感染 指病毒在宿主体内完成复制并扩散。实验室诊断^[4]:①病毒学检查:a.从受检的血、尿、唾液或组织等中的任何一种中分离出病毒;b.在受检的组织细胞中见到典型的巨细胞包涵体(注意除外其他病毒感染);c.用特异的单克隆抗体从受检的组织或细胞中检测到病毒抗原如前早期抗原(immediate early albumen, IEA)、早期抗原(early albumen, EA)、晚期抗原 pp65 等;d.用分子杂交或基因扩增法(polymerase chain reaction, PCR)从受检材料中检出 HCMV-Mrna;②血清学检测:a.抗 HCMV-IgG 双份血清抗体滴度呈 ≥ 4 倍增高;b.抗 HCMV-IgM 检测阳性。

1.2 潜伏型感染(latent infection)或非产毒性感染 HCMV 进入宿主后没有子代病毒产生,也不引起宿主细胞病变,但受感染的细胞内有 HCMV-DNA 存在。实验室诊断^[4]:①病毒学检查:用分子杂交或 PCR 法从受检材料中检出 HCMV-DNA 特异片段;②血清学检测:抗 HCMV-IgG 阳性(6 个月内婴儿需除外胎传抗体)。

2 HCMV 潜伏感染与免疫

HCMV 侵入机体后之所以能长期潜伏在细胞内,主要是自身的 DNA 序列中存在免疫逃避基因,可通过多种机制逃避免疫系统的识别。

基金项目:1. 安徽省“十五”重大科技专项科研课题(No. 01303003);2. 教育部科学技术研究重点项目(No. 01052)。

作者单位:1. 230022 安徽合肥市,安徽医科大学附属医院康复医学科(李红、吴建贤);2. 230022 安徽合肥市,安徽医科大学基础医学院病原学教研室(王明丽)。作者简介:李红(1976-),女,安徽淮北市人,在读硕士研究生,医师,主要研究方向:康复医学和运动医学临床研究。

病毒通过病毒糖蛋白直接干扰人类白细胞抗原 I 类(human leucocyte antigen I, HLA-I)分子的呈递。在 HCMV 感染的细胞中,HLA-I 类分子降解加速^[5],有关的 4 个免疫逃避基因(US2、US3、US6 和 US11)所表达的蛋白质 PUS2、PUS3、PUS6、PUS11 干扰 HLA-I 类分子的集聚、成熟和转运。在感染早期,US1 和 US2 编码的蛋白同 HLA-I 类分子结合,使后者不能被输送到受染的细胞膜表面,并将其逆向输入细胞液,在此进一步被蛋白酶降解。US3 编码的蛋白质通过与携 HLA-I 类分子的成熟肽同 β 微球蛋白形成免疫复合物,将 HLA-I 类分子羁留于内质网中,从而抑制了 HLA-I 类抗原的递呈。US6 编码的蛋白质与位于内质网腔的抗原加工相关转运体(transport antigen process, TAP)相互作用,防止蛋白酶小体消化的肽转移至内质网。在这 4 种 US 基因编码的蛋白质的综合作用下,HLA-I 类分子的呈递能力显著下降,机体 CD_8^+ T 淋巴细胞难以识别病毒抗原,使病毒能在体内持续存在。US2 基因可使机体细胞向 CD_4^+ T 淋巴细胞呈递的能力下降或消失^[6]。

HCMV 可利用自身携带的某种结构成分,在进入细胞后即刻降低 HLA-II 类分子在受染细胞上的表达。实验表明, HCMV 干扰 γ -干扰素诱导的内皮细胞表达和 HLA-II 类分子的 JAK/STAT 通路早期活动^[7]。

HCMV 编码的 UL18 晚期蛋白质表达于细胞表面,具有 HLA-I 类分子相似的结构和功能,干扰 NK 细胞对受染细胞的识别,使潜伏病毒进一步避开机体免疫系统的监视^[8]。

HCMV 基因组含有 4 个 G 蛋白偶联受体样基因:US27、US28、UL33 和 UL78,他们编码的蛋白质 PUS27、PUS28、PUL33 同趋化因子受体有同源性,可能通过耗竭受染细胞环境中的趋化因子,削弱趋化因子对淋巴细胞的吸引和 CD_8^+ T 淋巴细胞激活的局部作用^[5]。

3 HCMV 活动感染与免疫

HCMV 感染可引起机体免疫功能降低,特别是细胞免疫,其免疫抑制机制与病毒在免疫细胞中的复制有关。Marshall 等 1994 年报道 11 例原发性 HCMV 感染的移植患者在移植后 3 个月内均测到 gB 抗体,定量分析表明其滴度与 CMV-IgM、CMV-IgG 活性的发展变化呈平行趋势,随访观察 gB 抗体(HCMV 包膜上的一种糖蛋白)持续存在 9~10 个月,提示病毒持续复制^[9]。HCMV 可在单核巨噬细胞、T 细胞、B 细胞等细胞中复制,其中单核巨噬细胞最易感染 CMV^[10]。

巨噬细胞感染 HCMV 后吞噬功能降低,胞内产生氧自由基减少,Fc 受体、补体受体发生改变。在电镜下观察到,感染 HCMV 的单核细胞表面局部结构发生改变,细胞的抗原提呈功

能降低,分泌细胞因子功能也降低,产生白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)的能力降低,对 IL-1、IL-2 的反应亦降低。

淋巴细胞感染 HCMV 后其多种免疫功能受到损伤。外周血单个核细胞(PBMC)和淋巴细胞感染 HCMV 后可引起 T 细胞对植物血凝素(PHA)的增殖反应降低,产生 IL-1、IL-2 的能力降低,对 IL-s 的反应能力也降低。感染 HCMV 后,PBMC 的功能受损,使 IL-2 水平下降,而血清高水平的 sIL-2R 竞争和 IL-2 进一步降低。mIL-2R 与 IL-2 的结合可阻止 T 细胞活化、增殖,从而降低细胞免疫反应,使机体处于免疫功能抑制状态。应用聚合酶链反应技术检测感染 HCMV 后外周血 T 细胞亚群的变化^[11],结果显示,HCMV 感染组 CD₄ 水平显著低于未感染组,CD₈ 水平显著增高,导致 CD₄/CD₈ 比值显著降低。

宿主感染 HCMV 后可严重影响 NK 细胞及 CTL 的杀伤活性。Schrier 等用 CMV 与 PBMC 共同培育 7 天,观察 NK 细胞杀伤 K562 的活性,在培养的第 3 天和第 5 天,NK 细胞活性中等程度受抑制,抑制率分别为 26% 和 41%;培养第 6 天达 82%~100%,到第 7 天时达 100%,加入 IFN- γ 可部分恢复 NK 细胞活性,加入 IL-2 却不能恢复其活性^[10]。

4 HCMV 潜伏—激活与宿主免疫状况

正常人群感染 HCMV 后,由于机体免疫功能正常,潜伏在细胞内的病毒处于静息状态,不引起宿主细胞病变。研究表明,HCMV 主要潜伏在骨髓造血祖细胞和外周血单核细胞内^[12-14]。当出现免疫功能低下的情况,如新生儿、婴幼儿、肿瘤、尿毒症、器官移植患者、医源性免疫抑制以及其他免疫功能低下或免疫缺陷者,可发生 HCMV 原发感染以及潜伏—激活,出现明显临床症状,甚至危及生命。

HCMV 的激活机制目前还不很清楚,可能与下列因素有关:①免疫抑制:病毒的潜伏—激活主要发生在免疫功能低下的患者,潜伏在细胞内的病毒在宿主防御能力降低时可以逃脱免疫杀伤并不断自我复制,播散病毒,导致感染的发生;②潜伏感染细胞的分化途径和状态:Hahn 报道,病毒在树突细胞和髓样细胞的前体细胞内处于潜伏状态^[15];另有多项研究显示,单核细胞内的 HCMV-DNA 复制很少见,仅限于少量早期成分的有限表达,而在组织巨噬细胞内有大量复制^[16-23];③细胞因子:Soderberg-Naucler 等研究发现,IFN- λ 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 可特异性诱导潜伏有 HCMV 的单核细胞分化为容许 HCMV 在其内繁殖的巨噬细胞,而不发挥应有的抗病毒功能^[16];④药物:与促环磷酸腺苷水平升高的药物以及儿茶酚胺等的使用可能有一定的关系。

[参考文献]

- [1] Tabi Z, Moutaftsi M, Borysiewicz L K. Human cytomegalovirus pp65 and immediate early 1 antigen-specific HLA class I-restricted cytotoxic T cell responses induced by cross-presentation of viral antigens[J]. J Immunol, 2001, 166(9):5695—5703.
- [2] Retiere C, Prod Homme V, Imbert-Marcille BM, et al. Generation of cytomegalovirus-specific human T-lymphocyte clones by using autologous B-lymphoblastoid cells with stable expression of pp65 or IE1 proteins: a tool to study the fine specificity of the antiviral response[J]. J Virol, 2000, 74(9):3948—3952.
- [3] Billstrom Schroeder MB, Worthen GS. Viral regulation of RANTES expression during human cytomegalovirus infection of endothelial cells[J]. J Virol, 2000, 74(9):3948—3952.
- [4] 方峰,董永绥.巨细胞病毒感染诊断方案[J].中国实用儿科杂志,

2000, 2:121.

- [5] Lunetta JM, Wiedeman JA. Latency-associated sense transcripts are expressed during in vitro human cytomegalovirus productive infection[J]. Virology, 2000, 278(2):467—476.
- [6] Tomazin R, Boname J, Hegde NR, et al. Cytomegalovirus US2 destroys two components of the MHC class II pathway, preventing recognition by CD₄⁺ T cells[J]. Nat Med, 1999, 5(9):1039—1043.
- [7] Odeberg J, Soderberg-Naucler C. Reduced expression of HLA class II molecules and interleukin-10 and transforming growth factor beta-independent suppression of T-cell proliferation in human cytomegalovirus-infected macrophage cultures[J]. J Virol, 2001, 75(11):5174—5181.
- [8] Greijer AE, Verschuuren EA, Dekkers CA, et al. Expression dynamics of human cytomegalovirus immune evasion genes US3, US6, and US11 in the blood of lung transplant recipients[J]. J Infect Dis, 2001, 184(3):247—255.
- [9] 张婷. CMV 主要包膜糖蛋白 gB 的研究进展[J].国外医学儿科学分册, 1996, 23:245.
- [10] 张笑人.巨细胞病毒的免疫学研究进展[J].国外医学微生物学分册, 1994, 17:12.
- [11] 廖利民,石炳毅,梁春泉.肾移植术后受者人巨细胞病毒感染与其它机会感染的研究[J].中华实验和临床病毒学杂志, 1995, 9:265.
- [12] Zhuravskaya T, Maciejewski JP, Netski DM, et al. Spread of human cytomegalovirus (HCMV) after infection of human hematopoietic progenitor cells: model of HCMV latency[J]. Blood, 1997, 90(6):2482—2491.
- [13] Maciejewski JP, St-Jeor SC. Human cytomegalovirus infection of human hematopoietic progenitor cells[J]. Leuk Lymphoma, 1999, 33(1-2):1—13.
- [14] Prosch S, Docke WD, Reinke P, et al. Human cytomegalovirus reactivation in bone marrow-derived granulocyte/monocyte progenitor cells and mature monocytes[J]. Intervirology, 1999, 42(5-6):308—313.
- [15] Hahn G, Jores R, Mocarski ES. Cytomegalovirus remains latent in a common precursor of dendritic and myeloid cell[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95(7):3937—3942.
- [16] Soderberg-Naucler C, Fishi KN, Nelson JA. Reactivation of latent human cytomegalovirus by allogenic stimulation of blood cells from healthy donors[J]. Cell, 1997, 91(1):119—126.
- [17] Soderberg-Naucler C, Fish KN, Nelson JA. Interferon gamma and tumor necrosis factor-alpha specifically induce formation of cytomegalovirus-permissive monocyte-derived macrophages that are refractory to the antiviral activity of these cytokines[J]. J Clin Invest, 1997, 100(12):3154—3163.
- [18] Soderberg-Naucler C, Fish KN, Nelson JA, et al. Reactivation of latent human cytomegalovirus in CD14(+) monocytes is differentiation dependent[J]. J Virol, 2001, 75(16):7543—7554.
- [19] Taylor WJ, Sissons P, Sinclair J. Induction of endogenous human cytomegalovirus gene expression after differentiation of monocytes from healthy carriers[J]. J Virol, 1994, 68(3):1597—1604.
- [20] Minton ET, Tysoe C, Sinclair TH, et al. Human cytomegalovirus infection of the monocyte/macrophage lineage in bone marrow[J]. J Virol, 1994, 68(6):4017—4021.
- [21] Ibanez CE, Schrie R, Ghazal P, et al. Human cytomegalovirus productively infects primary differentiated macrophages[J]. J Virol, 1991, 65(12):6581—6588.
- [22] Maciejewski JP, Bruening EE, Donahue RE, et al. Infection of mononucleated phagocytes with human cytomegalovirus[J]. Virology, 1993, 195(2):327—336.
- [23] Lathey JL, Spector SA. Unrestricted replication of human cytomegalovirus in hydrocortisone-treated macrophages[J]. J Virol, 1991, 65(11):6371—6375.

(收稿日期:2005-04-04)