

流感病毒介导肺损伤的免疫病理机制的研究进展

邵敏明, 张奉学(广州中医药大学热带医学研究所, 广东 广州 510405)

摘要: 流行性感胃是由流感病毒引起的一种急性上呼吸道传染病, 可造成急性肺损伤及严重并发症。研究表明, 过度免疫应答是引起病理损伤的主要原因之一。本文对甲型流感病毒感染过程中引发的病理性肺损伤的免疫学机制进行综述, 为深入了解流感病毒感染防御机制, 寻求新的治疗靶点提供参考。

关键词: 流行性感胃; 肺损伤; 细胞因子; 免疫应答

中图分类号: R511.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2014)02-0236-06

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2014.02.031

Research Progress of Immunopathological Mechanism for Influenza Virus Mediating Lung Injury

SHAO Minming, ZHANG Fengxue (Tropical Medicine Institute, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China)

Abstract: The influenza virus is one of the leading causes of acute respiratory tract infections in humans, which consequently may result in extensive pathological lung injury and serious complications. Upon infection with an influenza virus, both innate and adaptive immune responses are induced, while studies showed that improper regulation of pathogen-induced immune responses can cause excessive immune-mediated injury to lung tissue. Here we discuss the immunological mechanism for pathological lung injury induced by infection of influenza A virus. By looking into the influenza virus defense mechanism, we hope to provide some theoretical guidance to optimize influenza A therapeutic strategies in the future.

Keywords: Influenza; Lung Injury; Cytokines; Immune Response

流行性感胃病毒(influenza virus)简称流感病毒, 属正粘病毒科(Orthomyxoviridae), 按核衣壳蛋白(nucleocapsid protein, NP)和基质蛋白(matrix protein, MP)不同, 分为甲(A)、乙(B)、丙(C)3型。甲型流感病毒的亚型由血凝素(hemagglutinin, HA)和神经氨酸酶(neuraminidase, NA)2种主要表面蛋白决定。HA可被宿主细胞表面含唾液酸的蛋白质识别并介导病毒入侵, 内吞后触发病毒与宿主细胞膜融合, 病毒RNA进入细胞质; NA裂解宿主和病毒蛋白上的唾液酸, 便于病毒脱离细胞。甲型流感病毒有16种HA亚型(H1-16)和9种NA亚型(N1-9), 通过HA和NA的不同组合构成了目前已知的所有甲型流感病毒株。流感病毒感染过程中, 宿主过度的应答反应是介导病理损伤的一个主要因素, 同时, 介导组织损

伤的免疫分子以及细胞, 在病毒的有效清除过程中具有十分重要的作用。为了探讨流感病毒感染防御机制, 寻找流感病毒感染有效治疗策略, 本文就甲型流感病毒感染过程中免疫系统相关效应因子以及病理损伤机制等进行综述。

1 流感病毒感染介导的免疫应答和病理损伤机制

1.1 流感病毒感染后机体免疫病理损伤 流感病毒感染机体后, 前4 h属于早期, 机体依靠先天免疫机制发挥防御作用, 主要是以巨噬细胞、干扰素、自然杀伤细胞为主的非特异性免疫作用, 上皮细胞构成抗感染的自然免疫屏障; 4~96 h为中期, 非特异性免疫与特异性免疫共同发挥作用, 以细胞介导细胞毒作用的T细胞与中和抗体为主承担特异性免疫功能, 两者同时攻击病毒, 杀伤感染细胞; 4 d以后属

收稿日期: 2013-07-01

作者简介: 邵敏明, 女, 博士, 研究方向: 中西医结合基础。Email: smm198608@163.com。通讯作者: 张奉学, 教授, 研究方向: 抗病毒药物的中西医结合研究。Email: zhangfengxue@gzucm.edu.cn。

基金项目: 广东省自然科学基金研究团队(2012030006598)。

后期,特异性免疫起作用。病毒感染和病毒复制主要在上呼吸道上皮细胞,上皮细胞和巨噬细胞可诱导核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 和激活蛋白-1(activator protein-1, AP-1) 活化,磷酸化 NF- κ B 和 AP-1 入核后调控下游多种生物活性的致炎细胞因子,如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-6、IL-8 的表达。如果病毒不能被及时清除,就会造成大量炎性细胞的浸润而损伤正常细胞的结构和功能,从而引起病毒性肺炎,表现为支气管上皮脱落,管壁血管扩张充血、炎性细胞浸润;肺泡壁毛细血管扩张充血、大量单核细胞浸润。

在病毒感染初期,肺泡上皮细胞坏死、脱落,脱落细胞皱缩,核固缩或核碎裂,胞浆空泡化或嗜酸粒细胞增多。肺泡腔充斥纤维蛋白和红细胞混合的水肿液(肺泡出血)。在一些肺泡腔,还有许多肺泡巨噬细胞。典型的病理变化是肺透明膜的形成。由于肺泡毛细血管充血,肺泡间隔扩大,间质水肿,白细胞浸润(主要是中性粒细胞以及一些嗜酸性粒细胞),这些白细胞也可在肺泡腔存在。肺泡管和肺泡间隔毛细血管以及肺部小血管都可能形成纤维蛋白血栓,从而可能导致肺泡隔坏死。流感病毒性肺炎后期的特点是肺泡上皮细胞再生(II 型肺泡细胞增生)、肺泡间隔间质纤维化、单核细胞和白细胞(主要是淋巴细胞和浆细胞)浸润^[1]。新甲型 H1N1 流感病毒常侵犯和破坏肺组织,影像学检查主要表现病变肺组织透亮度降低,呈“云雾”状斑片影,其内血管纹理可见。病理基础是渗出液和炎性细胞导致肺泡间隔增厚,肺泡塌陷及局部毛细血管血容量增加,肺泡腔被部分填充^[2-3]。

1.2 免疫细胞在感染过程的免疫损伤作用 病毒清除和组织破坏的平衡在一定程度上导致了免疫病理变化。机体感染流感病毒后,产生抗体和特异性细胞免疫,细胞免疫在抗病毒感染中具有非常重要的意义,其主要由 T 淋巴细胞介导。按其抗原识别受体,可分为两大类:一类为 TCR (T-cell receptor) $\alpha\beta$ T 细胞,另一类是 $\gamma\delta$ T 细胞,其中 $\alpha\beta$ T 细胞为主要参与免疫应答的 T 细胞。根据其细胞表面的特征性分子不同,将成熟 T 细胞分为两个亚类,即 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞。根据其功能不同可分为两类:一类为调节性细胞,包括辅助性 T 细胞(helper T cell, Th)和抑制性 T 细胞(suppressor T cell, Ts);另一类为效应性 T 细胞(effect T cell),包括杀伤性 T 细胞(cytotoxic T cell, CTL 或 Tc)和迟发型超敏性 T 细胞

(TDTH)。CD4⁺Th 细胞按照功能分为两种 T 细胞,即辅助性 T 细胞和迟发型超敏性 T 细胞。CD4⁺T 细胞能促进 B 细胞、T 细胞和其他免疫细胞的增殖和分化,协调免疫细胞间的相互作用。还有一类分法,就是根据产生的细胞因子不同的调节功能分为两类 Th1 和 Th2。

CD4⁺Th 细胞在抗流感病毒过程中协调免疫细胞间的相互作用,发挥着重要作用,并在流感病毒感染过程中辅助 CTL 细胞产生。Th1 细胞分泌 IL-2、 γ 干扰素(Interferon γ , IFN γ)等促炎细胞因子为主,促进细胞免疫,是细胞免疫的调节细胞,抑制 IgG2a 以外的抗体生成;Th2 细胞则分泌 IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 和 IL-13 等抗炎因子为主,促进体液免疫,抑制细胞免疫。Th1 细胞可通过产生 IFN- γ 来阻断流感病毒的复制,病毒感染时一般表现为 Th1 优势应答。在小鼠呼吸道病毒感染模型研究表明,流感病毒激发的免疫性可增强 Th1 细胞免疫反应。

CD8⁺T 细胞在病毒的清除中起主要作用。高致病性病毒感染小鼠后,缺乏 CD8⁺T 细胞会导致病毒复制增加和最终致病率增加。B 细胞和抗体在流感病毒感染的免疫中起重要的作用。CD4⁺T 细胞通过分泌细胞因子来发挥其免疫功能。其主要通过促进 B 细胞产生抗体和维持 CD8⁺T 细胞功能,以清除流感病毒^[4-5]。CD4⁺T 细胞缺乏小鼠流感病毒清除延迟,CTL 细胞在初次免疫反应和二次免疫应答中活性降低,故 CD4⁺T 细胞对维持 CD8⁺T 细胞的细胞溶解作用和免疫记忆功能是十分重要的。CD4⁺T 细胞通过分泌 IFN- γ 、IL-2 和 TNF- α 介导 CD8⁺ 细胞免疫反应,在流感病毒感染免疫中可发挥直接抗病毒作用,在体外试验中可能是通过直接溶细胞作用,而在体内可能是通过快速反应细胞因子、趋化因子促使其他宿主细胞到达感染部位或通过协同机制起作用^[6]。另外,CD4⁺T 细胞的免疫记忆功能介导流感病毒再感染的二次免疫应答。

正常情况下,CD4⁺T 和 CD8⁺T 淋巴细胞相互作用,保持平衡,维护机体正常的免疫应答。感染甲型 H1N1 流感病毒后,由于 CD4⁺T 淋巴细胞和 CD8⁺T 淋巴细胞参与清除病毒的过程,因此在发病期 T 细胞亚群数目会发生变化。甲型 H1N1 流感患者在发病期 CD4⁺T、CD8⁺T 淋巴细胞绝对数均较对照组明显下降,提示 CD4⁺T、CD8⁺T 淋巴细胞参与了病毒清除的过程。另外,CD4⁺T 淋巴细胞可通过分泌 TFN- γ 等细胞因子促进 CTL 前体细胞分化成 CTL,CD4⁺T 淋巴细胞的减少使这一作用减弱。而患者在恢复期血

CD4⁺T 和 CD8⁺T 淋巴细胞绝对数明显多于发病期, 其中 CD4⁺T 淋巴细胞与对照组比较无明显差异, CD8⁺T 淋巴细胞较对照组有所增多, 这表明甲型 H1N1 流感病毒所致的免疫抑制是一个可逆过程, 但 CD8⁺T 淋巴细胞较对照组有所增多的临床意义尚不明确。Powell TJ 等^[7]研究表明, 在抗流感病毒感染的免疫过程中, CD4⁺T 淋巴细胞数量达峰值后, CD8⁺T 淋巴细胞数量仍持续增多, 并且在数量降低方面比 CD4⁺T 淋巴细胞要慢。有文献^[8]报道, 季节性流感病毒可以通过多种机制抑制宿主的抗病毒免疫反应, 其中就包括这种通过阻碍和减少细胞因子的分泌来逃避宿主的先天免疫反应的机制。病毒感染机体后也引起了适应性免疫反应的变化, 包括 B 细胞介导的体液免疫应答和 T 细胞介导的细胞免疫应答两种类型。B 淋巴细胞受病毒抗原的刺激转化为浆细胞, 产生并分泌抗体, 参与体液免疫。CD4⁺T 一般表达在辅助性 T 细胞(Th)表面, CD8⁺T 多表达在抑制性 T 细胞(Ts)和杀伤 T 细胞(Tc)上, CD4⁺T、CD8⁺T 淋巴细胞决定了适应性免疫反应中细胞免疫水平。有学者^[9]发现机体感染甲型 H1N1 流感病毒后, 外周血中 B 细胞、CD4⁺T 细胞绝对数下降; 甲型流感 H5N1 组和甲型流感 H1N1 组在 B 细胞、CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞方面差异无显著性。国内有文献^[10]报道, 甲型 H1N1 流感病人发病期 CD4⁺T、CD8⁺T 淋巴细胞绝对数明显低于健康对照组。

2 细胞因子在免疫应答中的变化

“细胞因子风暴”是机体天然免疫系统由于某些原因致使多种炎性介质(包括细胞因子、氧自由基、凝血因子等)表达上调的现象, 患者血清中可检测到炎性细胞因子(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等)及抗炎细胞因子(IL-10 等)表达均显著上升, 两者相互作用往往导致广泛的肺组织水肿、感染性肺炎、肺泡出血等症状, 许多病例由此发展成急性呼吸窘迫综合征, 甚至死亡。

研究^[8]显示, 当患者处于疾病早期, 体内 IL-1、IL-12、IFN γ 、IL-6、TNF- α 、IL-5、IL-10、IL-17、IL-23 等细胞因子血清浓度均有上升, 且在重症甲型感染病例中 IL-6 和 IL-10 的表达水平持续增高, 进而加重肺损伤进程, 这进一步证明了此前的一些研究结果^[11-13]。这一现象说明, 在感染初期, 病毒诱导天然免疫系统产生大量促炎细胞因子参与机体免疫应答, 高表达的 IL-1、IL-6、IL-12 和 IL-23 与发热等流感样症状相关。高致病性流感病毒

感染介导的肺系病理性损伤主要是由于炎性细胞因子和趋化因子的过度产生及功能失调而引起。这些细胞因子与广泛的肺组织水肿、单纯或二重感染性肺炎及急性支气管肺炎的肺泡出血等症状相关。而趋化因子则可以使单核细胞及 T 淋巴细胞由外周血通过血管上皮细胞迁移至感染部位。

IFN α/β 作为重要的抗病毒因子, 有抗增殖和免疫调节功能。IFN α/β 诱导双链 RNA 依赖的蛋白激酶(double-stranded RNA-dependent protein kinase, PKR)、RNAseI/2'-5'寡腺苷酸合成酶(OAS)和 Mx 蛋白的表达, 产生抗病毒活性。IFN α/β 受体和 STAT1 基因断裂小鼠的相关实验^[14]表明, IFN α/β 系统在流感病毒和其他病毒感染中起着重要作用, 病毒的清除要求先天免疫和适应性免疫反应共同作用, IFN α/β 在这两方面都具有重要的意义^[15-16]。

PKR 和 RNAseI/OAS 为常见的抗病毒蛋白, Mx 蛋白在抗病毒谱中的选择更具有特异性^[17]。Mx 蛋白属于 GTP 酶低聚物, 并根据动物物种的类型储存在细胞质或细胞核中的 IFN α/β 处理细胞^[18-19]。小鼠 Mx1 核蛋白能够选择性地抑制流感病毒或其他正粘病毒复制^[20-21]。人 MxA 蛋白能抑制流感病毒复制以及介导抗其他病毒, 如副粘病毒、水泡性口炎病毒等^[22]。PKR 同样能够抑制流感病毒的复制。RNAseI/OAS 能促进 IFN α/β 诱导的抗病毒反应。先天免疫机制限制甲型流感病毒在感染的早期的复制, 给予宿主时间激活适应性免疫应答以清除病毒。除了直接抗病毒特性, IFN α/β 还通过以下途径调控宿主免疫反应: ①IFN α/β 调节单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)、MCP-3 和 IFN γ 诱导蛋白 10(interferon- γ -inducible protein 10, IP-10) 基因表达^[23], 从而进一步导致单核细胞/巨噬细胞和 Th1 细胞在感染的部位增加^[24]。②IFN α/β 通过调节 MHC 抗原基因表达促进抗原提呈并刺激抗原提呈细胞成熟^[25]。③IFN α/β 是 Th1 的反应过程的重要辅助因子。IFN α/β 参与 T 细胞存活, 调控 IL-12 和 IL-18 受体表达, 增强 IFN γ 在 NK 细胞和 T 细胞中的分泌^[26-28]。以上结果均提示 IFN α/β 在先天和适应性免疫抗甲型流感和其他病毒作用中发挥着至关重要的作用^[16]。

甲型病毒感染时白细胞迅速分泌促炎细胞因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α , 并不是直接发挥抗病毒活性, 而是 IL-1 β 、TNF- α 参与促进 MCP-1 和 MCP-3 基因表达和诱导组织巨噬细胞和树突细胞的成熟, 从而增强炎症反应, 进一步活化抗原表达。

在炎症反应初期, TNF- α 能够动员外周血中多形核中性粒细胞(polymorphonuclear neutrophils, PMN)聚集, 并能增强 PMN 的吞噬能力, 促进 PMN 脱颗粒和释放溶酶体, 增强 PMN 呼吸爆发, 产生大量脂质代谢产物, 介导毛细血管内皮细胞损害, 破坏毛细血管内皮细胞的屏障功能, 增加肺毛细血管的通透性, 刺激内皮细胞释放大量细胞因子, 同时抑制纤溶活性, 损害毛细血管的抗凝功能, 引起微血管舒缩异常和微血栓形成。在此过程中, TNF- α 能激活单核-巨噬细胞及 PMN 自身再次释放 TNF- α 、IL-1 等炎性介质, 进一步促使 PMN 脱颗粒和释放溶酶体, 增加脂质代谢产物生成, 介导细胞和组织的损伤, 并且导致了肺泡表面活性物质系统损害, 进一步释放大促炎因子, 这些促炎因子作为重要的信号因子, 进一步启动、放大和延续全身或局部炎症反应, 呈现级联反应, 最终导致炎症失控。

被甲型流感病毒感染的巨噬细胞分泌促炎因子 IL-18^[27], 促进 IL-1 β 、TNF- α 和趋化因子的分泌^[29]。IL-18 的一个重要功能是在 IL-12 和 IFN α/β 的协同作用下激活 NK 细胞和 T 细胞生产 IFN γ ^[30]。IFN γ 激活巨噬细胞和进一步推动细胞因子(IFN α/β , IL-12 和 IL-18)的分泌, 促进 NK 细胞、巨噬细胞和 T 细胞中 IFN γ 的分泌, 构建了一个巨噬细胞、NK 细胞和 T 细胞之间的正反馈回路。IFN γ 由细胞因子(IL-12, IL-18, IFN α/β)的刺激分泌或通过细胞间的相互作用(T 细胞受体刺激), 能够促进细胞免疫、巨噬细胞活化、抗原提呈和趋化因子基因表达。IL-1 β 、TNF- α 、IFN α/β 、IL-18、IFN γ 和趋化因子的相互作用形成一个复杂的正反馈网络, 介导炎症反应和流感特异性 Th1 应答。

1997 年香港 H5N1 感染的患者血清中可以检测到高水平的 IL-6、TNF- α 、IFN γ 及 IL-2。而在 2003~2005 年间, 同非流感病毒感染的患者相比, H1N1 感染患者血清中可以检测到高浓度的趋化因子 IP-10、MCP-1 和 IFN γ 诱导产生的单核因子(monokines, MKs)^[31]。与 H3N2、H1N1 相比, H5N1 能更有效地诱导促炎细胞因子的产生, 特别是 TNF- α 、IFN- β 、IP-10、MCP-1 和 MIG, 还可以产生高水平的趋化因子, 在严重的病例中还可以检测到中性粒细胞趋化因子 IL-8。2003 年, H5N1 感染的致死性病例出现了异常高水平的 IP-10 及 MKs。另有一些研究亦强调 IL-6、INF- α 和 TNF- α 水平与疾病的严重程度之间的密切相关性。这些结果支持了细胞因子及趋化因子的急剧升高是人感染流感

病毒后病变的标志性特征这一观点。体外研究证实, 与 H3N2 流感病毒相比, H5N1 流感病毒能更有效地诱导人原代巨噬细胞分泌炎性细胞因子^[32], 这可能与 NS1 蛋白结构的不同相关。这一发现为甲型 H5N1 流感病例中出现的以炎性细胞因子过度表达及功能失调为特点的“细胞因子风暴”现象提供了佐证。

3 结语

综上所述, 机体对甲型流感病毒产生的免疫反应是多层面的、高度复杂的, 涉及宿主应答的多个系统, 所有这些对病毒的有效清除都是必需的, 加剧其中任何一种应答因素将会导致严重的免疫病理损伤。肺组织中中介因子对于病毒的清除有着至关重要的作用。整个过程由于多种细胞因子及病毒蛋白的参与而变得错综复杂。一方面, 病毒感染引起宿主细胞凋亡损害宿主, 另一方面, 宿主也通过这一方式限制病毒在机体内的增殖和扩散。目前仍未发现任何单一的特定生物标记物足够敏感可纳入临床试验, 但是, 测量等离子体生物标志物可以帮助分层肺损伤患者临床试验。有研究^[33]表明, 结合临床预测指标以及高浓度的两个或三个等离子生物标志物对预测急性肺损伤患者的预后, 以及针对性选择临床试验新方案有所帮助。而且, 全面系统的认识机体感染病毒后的损伤机理和发展过程, 在正确的时相使用适当的免疫调节药物, 能有效地减轻患者的炎症反应。机体对病毒感染的反应和对抗病毒治疗如抗生素或其他辅助疗法也存在个体差异, 主要可能与宿主遗传免疫记忆有关^[34], 因此, 在未来的研究中, 对免疫通路中基因遗传层面的进一步探索有助于为感染性肺损伤的治疗开辟新的思路。同时, 高通量技术和计算建模方法在分析病原体和宿主之间的相互作用关系以及阐述感染过程中的分子机制发挥着越来越重要的作用。例如, 运用网络模型分析 H5N1 感染患者肺上皮细胞转录因子的动态反应过程^[35], 以及评价细胞因子和趋化因子基因表达与“细胞因子风暴”的关系^[36]。因而, 进一步研究细胞因子网络的信号机制、研制新型速效抗细胞因子药物、基因治疗将成为治疗感染性肺损伤的研究方向。

参考文献:

- [1] Kuiken T, Taubenberger JK. Pathology of human influenza revisited [J]. Vaccine, 2008, 26(Suppl 4): D59-D66.
- [2] Agarwal PP, Cinti S, Kazerooni EA. Chest radiographic and CT findings in novel swine origin influenza A (H1N1) virus (SOIV) infection[J]. AJR, 2009, 193: 1488.

- [3] Ajlan AM, Quiney B, Nicolaou S, et al. Swine origin influenza A (H1N1) viral infection: radiographic and CT findings [J]. *AJR*, 2009, 193: 1494.
- [4] Mozdzanowska K, Maiese K, Gerhard W. Th cell-deficient mice control influenza virus infection more effectively than Th- and B cell-deficient mice: evidence for a Th-independent contribution by B cells to virus clearance[J]. *Immunol*, 2000, 164: 2635-2643.
- [5] Topham DJ, Doherty PC. Clearance of an influenza A virus by CD4+ T cells is inefficient in the absence of B cells[J]. *Viol*, 1998, 72: 882-885.
- [6] Brown DM, Román E, Swain SL, et al. CD4 T cell responses to influenza infection[J]. *Semin Immunol*, 2004, 16(3): 171-177.
- [7] Powell TJ, Brown DM, Hollenbaugh JA, et al. CD8+ T cells responding to influenza infection reach and persist at higher numbers than CD4+ T cells independently of precursor frequency [J]. *Clinical Immunology*, 2004, 113(1): 989-1001.
- [8] Perussia B, Chan SH, D'Andrea A, et al. Natural killer (NK) cell stimulatory factor or IL-12 has differential effects on the proliferation of TCR- α β +, TCR- γ δ + T lymphocytes and NK cells[J]. *J Immunol*, 1992, 149: 3495-3502.
- [9] Jong D, Simmons CP, Thanh TT, et al. Fatal outcome of human influenza A(H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia[J]. *Nat Med*, 2006, 12: 1203-1207.
- [10] Krug RM, Yuan W, Noah DL, et al. Intracellular warfare between human influenza viruses and human cells: the roles of the viral NS1 protein[J]. *Virology*, 2003, 309: 181-189.
- [11] Yu X, Zhang X, Zhao B, et al. Intensive cytokine induction in pandemic H1N1 influenza virus infection accompanied by robust production of IL-10 and IL-6[J]. *Plos One*, 2011, 6(12): e28680.
- [12] Lee N, Chan PK, Wong CK, et al. Viral clearance and inflammatory response patterns in adults hospitalized for pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus pneumonia[J]. *Antivir Ther*, 2011, 16(2): 237-247.
- [13] To KK, Hung IF, Li IW, et al. Delayed clearance of viral load and marked cytokine activation in severe cases of pandemic H1N1 2009 influenza virus infection[J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 50(6): 850-859.
- [14] Ha Gau N, Slavcovic A, Gonganau DN, et al. Clinical aspects and cytokine response in severe H1N1 influenza A virus infection[J]. *Crit Care*, 2010, 14(6): R203.
- [15] Garcia-Sastre A, Durbin RK, Zheng H, et al. The role of interferon in influenza virus tissue tropism[J]. *Viol*, 1998, 72: 8550-8558.
- [16] Biron C. Initial and innate responses to viral infections—pattern setting in immunity or disease[J]. *Curr Opin Microbiol*, 1999, 2: 374-381.
- [17] Durbin JE, Fernandez-Sesma A, Lee CK, et al. Type I IFN modulates innate and specific antiviral immunity[J]. *Immunol*, 2000, 164: 4220-4228.
- [18] Stark GR, Kerr IM, Williams BR, et al. How cells respond to interferons[J]. *Annu Rev Biochem*, 1998, 67: 227-264.
- [19] Staeheli P, Haller O, Boll W, et al. Mx protein: constitutive expression in 3T3 cells transformed with cloned Mx cDNA confers selective resistance to influenza virus[J]. *Cell*, 1986, 44: 147-158.
- [20] Pavlovic J, Zurcher T, Haller O, et al. Resistance to influenza virus and vesicular stomatitis virus conferred by expression of human MxA protein[J]. *Viol*, 1990, 64: 3370-3375.
- [21] Pavlovic J, Haller O, Staeheli P. Human and mouse Mx proteins inhibit different steps of the influenza virus multiplication cycle[J]. *Viol*, 1992, 66: 2564-2569.
- [22] Haller O, Frese M, Kochs G. Mx proteins: mediators of innate resistance to RNA viruses[J]. *Rev Sci Tech*, 1998, 17: 220-230.
- [23] Matikainen S, Pirhonen J, Govenius-Vintola C, et al. Influenza A and Sendai viruses induce differential chemokine gene expression and transcription factor activation in human macrophages [J]. *Virology*, 2000, 276: 138-147.
- [24] Baggiolini M. Chemokines and leukocyte traffic[J]. *Nature*, 1998, 392: 565-568.
- [25] Cella M, Salio M, Sakakibara Y, et al. Maturation, activation, and protection of dendritic cells induced by double-stranded RNA[J]. *Exp Med*, 1999, 189: 821-829.
- [26] Sareneva T, Matikainen S, Kurimoto M, et al. Influenza A virus-induced IFN- α/β and IL-18 synergistically enhance IFN- γ gene expression in human T cells[J]. *Immunol*, 1998, 160: 6032-6038.
- [27] Rogge L, Barberis-Maino L, Biffi M, et al. Selective expression of an interleukin-12 receptor component by human T helper 1 cells[J]. *Exp Med*, 1997, 18: 825-831.
- [28] Matikainen S, Sareneva T, Ronni T, et al. Interferon- α activates multiple STAT proteins and upregulates proliferation-associated IL-2R, c-myc, and pim-1 genes in human T cells[J]. *Blood*, 1999, 93: 1980-1991.
- [29] Puren AJ, Fantuzzi G, Gu Y, et al. Interleukin-18 (IFN γ inducing factor) induces IL-8 and IL-1 β via TNF α production from non-CD14+ human blood mononuclear cells[J]. *Clin Invest*, 1998, 101: 711-721.
- [30] Okamura H, Tsutsui H, Kashiwamura S, et al. Interleukin-18: a novel cytokine that augments both innate and acquired immunity[J]. *Adv Immunol*, 1998, 70: 281-312.
- [31] Rothberg MB, Haessler SD. Complications of seasonal and pandemic influenza[J]. *Crit Care Med*, 2010, 38(4 Suppl): e91-e97.
- [32] Chan MC, Cheung CY, Chui WH, et al. Proinflammatory cytokine responses induced by influenza A(H5N1) viruses in primary human alveolar and bronchial epithelial cells[J]. *Respir Res*, 2005, 6: 135.
- [33] Ware LB, Koyama T, Billheimer DD, et al. Prognostic and pathogenetic value of combining clinical and biochemical indices in patients with acute lung injury[J]. *Chest*, 2010, 137(2): 288-296.
- [34] Tobin DM, Vary JC, Ray JP, et al. The lta4h locus modulates susceptibility to mycobacterial infection in zebrafish and humans[J]. *Cell*, 2010, 140: 717-730.
- [35] Li C, Einfeld AJ, Hatta Y, et al. Host regulatory network response to infection with highly pathogenic H5N1 avian influenza virus [J]. *Viol*, 2011, 85: 10955-10967.
- [36] McDermott JE, Shankaran H, Einfeld AJ, et al. Conserved host response to highly pathogenic avian influenza virus infection in human cell culture, mouse and macaque model systems[J]. *BMC Syst Biol*, 2011, 5: 190.

(编辑: 梁进权)