

DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20243459

· 综述 ·

CC 及 CXC 趋化因子在流感病毒感染过程中调控不同免疫细胞的作用研究进展

王文静^{1,3,4}, 张善语¹, 王晓龙^{1,2,3,4}

(1. 山东中医药大学药学院, 山东 济南 250355; 2. 山东中医药大学实验中心, 山东 济南 250355; 3. 教育部中医药经典理论重点实验室, 山东 济南 250355; 4. 山东省中医药基础研究重点实验室, 山东 济南 250355)

[摘要] 流行性感冒(简称流感)是由流感病毒感染引起的急性呼吸道传染病。流感病毒经呼吸道侵袭人体后, 呼吸道上皮细胞首先作出反应, 产生多种细胞因子诱导机体发挥免疫应答, 其中 CC 趋化因子及 CXC 趋化因子在流感病毒感染过程中调控多种免疫细胞, 在流感病毒感染早期控制炎症反应, 维持机体稳态过程中发挥重要作用。分析宿主体内趋化因子调控免疫细胞在流感病毒感染过程中的作用机制, 从而为治疗流感提供新的策略。本文主要针对流感病毒感染过程中发挥主要作用的 CC 趋化因子、CXC 趋化因子及其相关受体对各类型免疫细胞的调节作用进行综述。

[关键词] 流行性感冒; CC 型趋化因子; CXC 型趋化因子; 趋化因子受体; 免疫细胞;

[中图分类号] R392 R511.7

Research progress on the role of CC and CXC chemokines in regulating different immune cells during influenza virus infection

WANG Wen-jing^{1,3,4}, ZHANG Shan-yu¹, WANG Xiao-long^{1,2,3,4} (1. College of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 2. Experimental Center, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 3. Key Laboratory of Classical Theory of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Jinan 250355, China; 4. Shandong Key Laboratory of Basic Research of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

[Abstract] Influenza is an acute respiratory infectious disease caused by influenza virus infection. After influenza virus invades the human body through the respiratory tract, the epithelial cells of the respiratory tract react first and produce a variety of cytokines to induce immune responses of human body. CC chemokines and CXC chemokines regulate a variety of immune cells in the process of influenza virus infection, and play important roles in the control of inflammatory response and maintenance of homeostasis in human body at the early stage of influenza virus infection. Analyzing the role of chemokines in regulating immune cells in host's body during the process of influenza virus infection can provide new strategies for treating against influenza. In this paper, the regulatory effects on various types of immune cells by CC and CXC chemokines as well as their related receptors during influenza virus infection are reviewed.

[Key words] influenza; CC chemokine; CXC chemokine; chemokine receptor; immune cell

[收稿日期] 2023-10-09

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82003715); 山东省自然科学基金项目(ZR2021LZY017)

[作者简介] 王文静(1998-), 女(汉族), 山东省滨州市人, 硕士研究生, 主要从事中药分子药理学及抗病毒研究。

[通信作者] 王晓龙 E-mail: wangxl_hl@126.com

流感病毒属于正黏液病毒科(Orthomyxoviridae),主要分为甲、乙、丙、丁四型,其中甲型流感病毒(influenza A virus, IAV)又可以分为多种亚型,独有的抗原漂移特性导致其预防困难,容易造成大流行^[1-2]。流感病毒属于包膜病毒,病毒结构自外向内可分为包膜、基质蛋白和核心三部分,病毒包膜表面的红血球凝集素(hemagglutinin, HA)与呼吸道上皮细胞表面的唾液酸受体相结合介导膜融合过程侵入宿主细胞^[3]。另外,流感病毒颗粒也可以通过胞吞作用而被宿主细胞内在化侵入细胞内部。流感病毒在肺上皮细胞、内皮细胞和肺泡巨噬细胞(alveolarmacrophage, AM)中刺激初级细胞因子的分泌,尤其是 I 型干扰素(type I interferon, IFN-I),可以上调多种干扰素刺激基因(ISGs)的表达。干扰素释放后,ISGs 高表达启动下游抗病毒反应,从而导致先天免疫细胞如自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)、树突状细胞(dendritic cells, DC)、巨噬细胞、中性粒细胞和单核细胞产生炎症细胞因子,包括多种趋化因子。在适应性免疫阶段,不同的 T 细胞亚群和第 2 固有淋巴样细胞(ilc2)被激活和调节,从而分泌次级细胞因子,发挥清除病毒、组织稳态和肺修复等作用^[4-5]。

多种免疫细胞经不同的趋化因子诱导迁移至病灶然后单核细胞分化的巨噬细胞、中性粒细胞在肺部大量募集发挥作用。同时,DC 细胞向淋巴结迁移诱导抗原特异性 T 细胞释放促炎介质和促凋亡介质^[6]。感染程度较轻时,病毒侵入上呼吸道,炎症反应可被控制;感染较为严重时,病毒侵入下呼吸道,机体诱导免疫细胞募集并释放细胞因子形成正反馈调节,如免疫反应持续增强、促炎反应增强和抗炎反应不足导致免疫反应稳态失衡,触发“细胞因子风暴”效应,引起广泛而严重的肺组织炎症损伤^[7]。

本综述旨在分析流感病毒感染过程中,不同趋化因子及其受体参与机体免疫细胞募集、趋化及相关免疫反应调控机制,从而为流感病毒感染所致肺炎或肺损伤提供新的治疗策略。

1 趋化因子、趋化因子受体在流感病毒感染中的作用

趋化因子(chemokines)是一类由多种免疫细胞分泌的分子量较小的细胞因子或信号蛋白,能够定向趋化和募集免疫细胞,尤其是调控白细胞。目前,人类体内已检出约 50 种趋化因子,根据其氨基端(N 端)半胱氨酸(cysteine, C)残基及其他氨基酸

(X 表示)的排列方式,可分为 4 个亚群即:CC (chemokine CC subfamily)、CXC (chemokine CXC subfamily)、CX3C (chemokine CX3C subfamily)和 XC (chemokine XC subfamily)。大多数趋化因子属于 CC 亚群和 CXC 亚群,前者 N 端含 2 个相邻的半胱氨酸残基,后者 N 端 2 个半胱氨酸残基间隔 1 个氨基酸残基。自 2000 年起,采用新的趋化因子分类系统,趋化因子定义为趋化因子配体(Ligand, L),不同亚群的趋化因子被命名为缩写与编号结合的形式。这些蛋白都通过与 G 蛋白连接的跨膜受体(称为趋化因子受体)相互作用来发挥其生物学效应。根据趋化因子功能可分为促炎趋化因子和稳态趋化因子(体内平衡趋化因子)。促炎趋化因子在促炎刺激下产生并积极参与炎症反应,可以在免疫应答过程中诱导免疫系统的细胞进入感染部位,如 CXCL1-8、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL11、CXCL10 等参与炎症反应控制;稳态趋化因子则不需要刺激源细胞刺激产生和分泌,主要参与白细胞迁移,如 CCL14、CCL19、CCL20、CCL21、CCL25、CCL27、CXCL12 和 CXCL13 等^[8]。

促炎趋化因子结合受体与稳态趋化因子结合受体相比存在明显混杂,使受体特异性治疗的研究复杂化^[9]。除趋化作用外,有些趋化因子还具有其他生物活性,如巨噬细胞释放 CXCL1、CXCL2、CCL5、CXCL8、CXCL9、CXCL10 和 CXCL11 等,这些趋化因子在机体发育过程中发挥作用;它们还能刺激新血管形成(血管新生),引导细胞进入组织为细胞的成熟和分化提供特定的信号等^[10]。

趋化因子受体(chemokine receptor)家族是由白细胞表达的 G 蛋白偶联受体家族,主要通过 G 蛋白转导信号,介导趋化因子发挥功能。人体内根据结合的趋化因子类型可分为典型趋化因子受体亚群(canonical chemokine receptors, CKRs)和非典型趋化因子受体亚群(atypical chemokine receptors, ACKRs)。CKRs 包括与 CC 趋化因子结合的 CCR,与 CXC 趋化因子结合的 CXCR,与唯一 CX3C 趋化因子结合的 CX3CR1,以及与两个 XC 趋化因子(XCL1 和 XCL2)结合的 XCR1 四种亚型^[11-12]。趋化因子受体的 N 端结构域决定了配体结合的特异性,G 蛋白偶联到趋化因子受体 C 端被趋化因子受体激活,触发细胞内多种信号级联反应,驱动细胞极化、黏附和迁移等生理活动^[9, 13]。ACKRs 因不与 G 蛋白进行偶联传递信号缺乏趋化活性。

流感病毒感染引起的机体炎症反应由多种免疫

介质和免疫细胞调控,炎症反应的良性调控与机体内病毒的清除速度、细胞因子的适量释放及引发的相关作用有关^[14]。在急性呼吸道病毒感染期间,下呼吸道和支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中介导白细胞募集的特异性趋化因子释放增加,包括 CCL2、CCL3、CCL20、CXCL1、CXCL3、CXCL8 和 CXCL10 等,进而诱导并趋化表达 CCR2、CCR5、CXCR3 和 CXCR6 等受体的免疫细胞^[15]。当促炎细胞因子过量释放持续刺激免疫细胞时,会促使免疫细胞产生较多的趋化因子及细胞因子,由此形成一个促炎循环机制,从而造成机体损伤^[7]。

流感病毒感染过程中参与免疫防御机制,造成免疫损伤的趋化因子主要为 CC 趋化因子和 CXC 趋化因子。如在甲型 H1N1 流感病毒感染患者血清中,CCL2、CCL3、CXCL10、CXCL9 等趋化因子含量显著升高;在重症患者中,CCL2 和 CXCL9 的表达水平是对照组的两倍多^[16]。流感患者肺组织炎症损伤程度与机体内趋化因子表达水平密切相关,除了直接诱导多种免疫细胞募集外,这两类趋化因子还参与构成细胞因子网络,该网络具有交叉调节效应,对于机体炎症程度有重要影响^[2, 16]。

2 CC 趋化因子及 CXC 趋化因子与多种免疫细胞相互作用

2.1 CC 趋化因子对单核细胞的影响 单核细胞在流感患者中参与调控早期的促炎反应,该类细胞源自骨髓,在病毒感染后迅速迁移至炎症部位。CC 趋化因子 CCL2 是主要的单核细胞趋化因子,CCL2 受体为 CCR2 和 CCR4。在流感病毒感染早期,单核细胞表面表达大量 CCR2,随后经趋化因子 CCL2 诱导从骨髓迁移到感染部位,即募集至肺泡腔^[17]。除单核细胞外,CCR2 在 DC 细胞和 NK 细胞等表面也有广泛表达,天然免疫细胞在感染部位的募集主要是通过 CCR2 特异性结合 CCL2 实现^[18]。

流感病毒感染过程中,CCR2 的缺失会降低单核细胞进入肺组织的能力^[19]。研究^[20]表明,流感病毒感染后,与野生型小鼠相比,CCR2 基因缺陷小鼠募集至肺部的单核细胞数量显著减少。另外,单核细胞是建立肺组织驻留记忆 T 细胞(tissue-resident memory T, TRM)亚群的关键媒介,该 T 细胞亚群能够长期稳定驻留在淋巴结内,CCR2 基因缺陷的小鼠,单核细胞向肺组织的募集受到抑制进而导致

TRM 亚群的数量也显著减少^[20]。此外,CCL2/CCR2 轴还可调控单核细胞向树突状细胞分化,通过调节树突状细胞释放 IL-12 的能力,选择性地抑制原始 T 细胞分化为辅助型 T 细胞 1(Type 1 T helper, Th1),从而调节后续 Th1 细胞介导的免疫反应^[21]。

另有研究发现通过阻断 I 型干扰素受体(interferon alpha/beta receptor 1, IFNAR1)触发的信号转导可显著抑制 CCR2 配体的表达,减少 CCR2 表达阳性的单核细胞流入,典型抗病毒药物磷酸奥司他韦可显著降低 IFNAR1 的表达,进而抑制 CCR2 配体的表达^[22]。使用小分子 CCR2 拮抗剂来阻断单核细胞迁移到淋巴结可作为增强流感疫苗免疫效力的有效方法^[23]。

2.2 CC、CXC 型趋化因子对肺泡巨噬细胞的影响

肺泡巨噬细胞广泛分布在肺间质内,由单核细胞分化而来,在流感病毒感染期间是清除病毒和吞噬凋亡细胞的关键细胞。流感病毒感染后,肺泡巨噬细胞能够分泌大量的 CCL5,CCL5 与 CCR5 结合,可提高肺泡巨噬细胞的存活率和重新募集巨噬细胞,促进肺组织炎症的消退。另一方面,CCL5 能够促进巨噬细胞的重编程以发挥抗炎作用。巨噬细胞根据其作用方式不同可分为促炎性 M1 型巨噬细胞和抗炎性 M2 型巨噬细胞,M1 型和 M2 型巨噬细胞的平衡是炎症消退的关键。CCL5 能够促进巨噬细胞表型从 M1 型极化为 M2 型,导致多种促炎细胞因子释放减少,伴随转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)和白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)等抗炎细胞因子的产生。CCL5/CCR5 通过调控肺泡巨噬细胞促进炎症损伤组织的修复^[14, 24]。CCL3 又称巨噬细胞炎性蛋白 1- α (macrophage inflammatory protein 1 α , MIP-1 α),CCR5 也可与 CCL3 结合呈现促炎活性。流感病毒感染后,体内 CCL3 的表达增加,可以募集巨噬细胞、单核细胞、中性粒细胞和嗜酸性粒细胞等炎性细胞聚集在感染部位,从而加重组织炎症导致肺损伤^[25-26]。

CXC 亚群的多种趋化因子也可调控巨噬细胞,例如 CXCL17 作为黏膜趋化因子仅在呼吸道和消化道中表达。据报道^[27],CXCL17 和其他趋化因子如 CXCL8、CXCL10,在季节性流感 A/H3N2 病毒感染的人呼吸道上皮细胞中表达较高,但在 A/H5N1 和 A/H7N9 病毒感染的细胞中表达量相对较低。同时,CXCL17 也是一种重要的巨噬细胞趋化因子^[28],流感病毒感染后可在浸润的巨噬细胞中

分泌表达, CXCL17 能够显著降低巨噬细胞受抗原刺激后的反应, CXCL17 处理后的巨噬细胞经 LPS 刺激后 IL-6 和 TNF- α 等促炎细胞因子的水平有所降低。CXCL17 又能诱导多种髓系细胞的募集, 对树突状细胞和单核细胞等炎性细胞都有趋化活性^[29]。除 CXCL17 外, Corry 等^[30]通过对不同 H5N1 感染程度猕猴模型肺组织进行转录组测序, 结果显示 CXCL10、CXCL13 等趋化因子在感染后显著升高; 感染程度较严重时, 猕猴肺泡巨噬细胞迅速失活, CCR2 阳性表达的活化间质巨噬细胞 (CCR2 + IMS) 被募集至肺组织应对病毒感染。

2.3 CC 趋化因子、CXC 趋化因子对 NK 细胞的影响 NK 细胞能够参与流感早期的炎症反应, 除了通过其独立机制释放穿孔素和颗粒酶杀死感染细胞以外, 还能够通过释放干扰素、肿瘤坏死因子等细胞因子影响多种免疫细胞。流感病毒感染小鼠 3 d 后其体内 CXCR3 和 CCR5 受体的 NK 细胞在肺、气道和肺引流淋巴结中积聚^[31]。CCR5 为主要的介导 NK 细胞肺归巢 (循环在血液循环中的淋巴细胞迁移到其原生淋巴部位的一种生理活动) 受体, 能够定位与介导 NK 细胞向炎症部位募集^[15]。CCR5 的配体包括 CCL3、CCL4、CCL5、CCL7 等。研究^[32]表明流感病毒感染后, 可显著增加 CCL2、CCL3、CCL5 等促进 NK 细胞募集的趋化因子数量。在流感病毒感染的小鼠模型中, CCR5 缺乏会显著减少 NK 细胞在肺组织的募集^[31], 加重感染和增加感染小鼠的病死率^[33]。

NK 细胞可以表达 CXC 型趋化因子受体 CXCR3 和 CXCR6, 这两种受体可介导 NK 细胞的肺归巢作用。研究^[15]发现, 流感病毒感染后, CXCR3 相关配体 CXCL9、CXCL10、CXCL11, 以及 CXCR6 相关配体 CXCL16 转录水平均显著增加; 支气管肺泡灌洗液 (BALF) 中 CXCR3、CXCR6 阳性表达的 NK 细胞比例显著增多, 而外周血中 CXCR3、CXCR6 阳性表达的 NK 细胞比例显著降低。

降低 NK 细胞的细胞毒性反应及促炎细胞因子的分泌可减轻肺组织炎症损伤。以 CXCL10/CXCR3 轴和 CXCL16/CXCR6 轴为切入点调控 NK 细胞募集, 可作为减轻患者短期和长期并发症的早期干预措施。如 CXCR3 抑制剂 AMG487, 能够阻断 CXCL9、CXCL10 或 CXCL11 介导的 NK 细胞的迁移。

2.4 CXC 趋化因子对中性粒细胞的影响 流感病毒感染能够诱导产生中性粒细胞胞外陷阱 (neutro-

phil extracellular trap, NET) 和释放细胞外组蛋白驱动肺组织病理反应, 中性粒细胞在肺组织内的不适当滞留也作为诱发肺组织炎症的重要因素之一。因此, 调控中性粒细胞的募集是控制早期炎症的重要步骤^[34]。CXCL1-8 和 CXCL12 等 CXC 趋化因子是调控中性粒细胞募集与迁移并发挥生理功能的重要趋化因子^[35-36]。

研究^[37]表明, 流感病毒感染触发 NET 释放多种促炎介质, 可诱导 CXCR1、CXCR2、CXCR3 和 CXCR4 等趋化因子受体表达和活化, 其中 CXCR2 是感染后浸润型中性粒细胞中观察到的最主要的趋化因子受体, 其可与 CXCL2、CXCL3、CXCL8 相互作用; CXCL8 是主要的中性粒细胞趋化剂之一, 可激活 CXCR2 代谢和脱颗粒作用。因此, CXCR2 可作为减轻中性粒细胞介导 NET 诱导炎症损伤的潜在治疗靶点, 阻断 CXCR2 可在不影响体内病毒清除的同时减轻流感病毒所致肺组织炎症。另一方面, 中性粒细胞也可分泌趋化因子调动其他免疫细胞 (如 CXCL12), 可将流感病毒特异性 CD8 + T 细胞招募到感染部位^[38]。

CXCL10 也称为干扰素诱导蛋白 - 10 (IP-10), 主要由成熟的中性粒细胞分泌表达, 是 CXCR3 的配体之一, 也是 CXC 亚群下另一趋化因子。研究^[39]发现, 流感病毒感染后出现 ARDS 的患者体内 CXCL10 表达水平明显升高, 其肺部炎症浸润的中性粒细胞能够通过干扰素 TIR 结构域衔接蛋白 (TIR-domain-containing adapter-inducing IFN- α , TRIF) 信号途径诱导 CXCR3 的表达, CXCR3 缺失或 CXCL10 抑制能够有效降低流感病毒感染后肺部炎性中性粒细胞浸润^[40]。

此外, 炎症期间 CXCL12/CXCR4 轴介导中性粒细胞向炎症部位募集可有助于组织内血管生成与修复, 同时 CXCL12/CXCR4 轴还可介导中性粒细胞逆向迁移 (从炎症组织迁移到淋巴管)^[36]。研究^[41]表明, 感染甲型流感病毒 14 d 后, 相比于野生型小鼠, 缺乏 CXCR4 的小鼠肺组织血管损伤较为严重。另有研究^[42-43]发现, 中性粒细胞的逆向迁移有助于组织炎症的消退, CXCR4/CXCL12 信号反向传导趋化中性粒细胞, 是降低流感病毒导致肺损伤的潜在治疗靶点。

2.5 CC 趋化因子、CXC 趋化因子对 T 淋巴细胞的影响 流感病毒感染过程中, 不同 T 细胞亚群被激活可发挥促进病毒清除、维持组织稳态和修复组织损伤的作用, 机体内不同 T 细胞亚群贯穿了固有免

疫和适应性免疫全过程。根据 T 细胞受体(T cell receptor, TCR)组成肽链的不同, T 细胞亚群分为 $\alpha\beta$ T 细胞和 $\gamma\delta$ T 细胞, $\gamma\delta$ T 细胞在固有免疫中发挥重要作用, 该类 T 细胞是固有免疫的主要 T 细胞群, 组成机体第一道免疫屏障, 通过分泌促炎细胞因子 IL-17A 来介导免疫反应^[44]。

CXCR3 是主要表达于活化 T 淋巴细胞表面的趋化因子受体之一, 在病毒感染早期参与上呼吸道的固有免疫反应^[45]。研究^[46]表明, 甲型流感病毒 PR8 株感染小鼠后, CXCR3 配体 CXCL9/10 表达显著升高, 与 CXCR3 结合后调控 $\gamma\delta$ T 细胞的浸润和募集, 同时, $\gamma\delta$ T 细胞还能够进一步促进下游免疫反应如中性粒细胞和 NK 细胞向气道黏膜的募集。另外, 流感病毒感染后, $\gamma\delta$ T 细胞通过 CC 亚群趋化因子 CCL3、CCL4 和 CCL5 与受体 CCR5 结合促进其在感染部位的募集^[33], 诱导和激活后的 $\gamma\delta$ T 细胞是机体固有免疫和适应性免疫的桥梁^[47]。

调节性 T 细胞(regulatory cells, Tregs)主要受 CXC 趋化因子的影响, Tregs 分为固有免疫的自然调节性 T 细胞(natural regulatory T cells, n-Tregs)和后天免疫的适应性调节 T 细胞(adaptive regulatory T cell, a-Tregs), n-Tregs 向炎症部位的定向迁移依赖于 CXCR3 的表达和推动, CXCL9、CXCL10 和 CXCL11 是激活 CXCR3 的有效配体^[48]。有研究^[49]构建流感嗜血杆菌(能够引起人类呼吸道感染, 严重时导致肺炎)小鼠感染模型, 发现肺部和外周淋巴组织中 CXCR3⁺ Tregs 的比例显著升高, 且肺部毛细血管内 CXCR3⁺ Tregs 的比例明显高于外周血, 进一步证明 CXCR3 可促进 Tregs 向肺组织病灶的迁移。

适应性免疫阶段, a-Tregs 根据与抗原作用方式的不同分为 CD4⁺ Tregs(参与外源性抗原免疫, 加强 TCR 与抗原-MHC II 类分子复合物的结合)和 CD8⁺ Tregs(参与内源性抗原免疫, 加强 TCR 与抗原-MHC I 类分子复合物的结合), CXCR3 配体 CXCL10 是促进 CD8⁺ Tregs 向感染部位募集的主要趋化因子, CXCL10 作为一种促炎性趋化因子, CXCL10/CXCR3 轴的过度活跃可加重机体组织炎症^[50]。除了呼吸道上皮细胞和肺泡巨噬细胞外, 还观察到 CD8⁺ Tregs 细胞分泌 CXCL10, 为甲型流感病毒感染期间肺内 CXCL10 的累积作出贡献^[51], 缺乏 CXCR3 的小鼠比野生型小鼠对炎症的抵抗力更强^[52]。当前, 疫苗研发策略旨在增强机体内适应性免疫, 适应性免疫阶段多为 a-Tregs 反应^[53]。因此, CXCR3

拮抗剂可作为流感免疫治疗的新靶点, 避免 CXCL10/CXCR3 轴过度活跃加重机体肺损伤。

2.6 CXC 趋化因子对 B 淋巴细胞的影响 抗体免疫对于流感病毒感染的预防至关重要, 体液免疫需要 B 细胞来分泌产生针对新变种的抗体^[48]。常驻记忆 B 细胞(resident memory B, BRM)在适应性免疫中发挥主要作用, BRM 广泛分布于肺组织中并表达趋化因子受体 CXCR3, 当机体再次感染病毒或接种流感疫苗后, 肺泡巨噬细胞分泌的促炎趋化因子 CXCL9 和 CXCL10, 能够与 CXCR3 结合进而诱导 BRM 趋化, BRM 迅速分化为能分泌抗体的浆细胞, 通过增加局部抗体浓度来应对病毒感染^[54]。

CXCR4 广泛表达于多种 B 细胞亚群, CXCL12 可与 CXCR4 结合影响 B 细胞的生长、发育和分化过程^[55]。CXCR4 介导的 B 细胞免疫反应需要依赖于 B 细胞表面抗原(B cell antigen receptor, BCR), 包括 IgM-BCR 和 IgD-BCR 两种。研究^[56]发现, CXCL12 在诱导缺乏 IgD-BCR 的 B 细胞活化过程中受到阻碍, 且 CXCR4 下游信号的启动都依赖于 IgD-BCR。

诱导性支气管相关淋巴组织(induced bronchus-associated lymphoid tissue, iBALT)是肺部形成的经典异位淋巴样结构, 肺部出现病毒和细菌感染时 iBALT 可激活初级免疫应答和记忆细胞, 降低肺部感染的发生率和病死率^[57]。CXCL5 基因敲除小鼠出现炎性细胞聚集减少, B 细胞在肺组织的大量集聚形成的微环境有利于肺组织 iBALT 的形成, 能够快速启动局部肺组织的免疫反应抵抗流感病毒感染。CXCL5 缺乏小鼠肺组织中 CXCL13 水平显著升高, 肺组织中 B 细胞分布明显增多, 且肺组织内的抗体浓度显著提高^[58]。CXCL5 有助于联结和协调固有免疫和适应性免疫, 抑制 CXCL5 促进机体适应性免疫应答反应, 为抗流感病毒感染提供了新的方向。

3 结语与展望

持续过度免疫产生的大量促炎因子以及由此激活的免疫细胞功能亢进是导致全身炎症反应及组织损伤的重要原因^[59]。目前的研究难以区分保护性炎症反应和细胞因子风暴, 从而干预和改善临床治疗效果。目前针对流感患者的治疗策略多为抑制病毒的侵入及其在宿主内的复制, 如神经氨酸酶(NA)抑制剂和 M2 离子通道阻滞剂, 例如常用的抗

病毒药物(NA 抑制剂)磷酸奥司他韦。已经有报道对奥司他韦耐药的 IAV 毒株,这些毒株含有 NA 突变,能够降低 NA 抑制剂的结合能力。因此,采用调节宿主免疫的药物治疗可作为另外一种有前景的方法。针对与宿主体内的细胞蛋白质或功能的药物较难产生耐药性^[60]。

趋化因子及其受体的种类较多,在流感病毒感染过程中,这些趋化因子对机体促炎和抗炎的动态平衡起到重要作用。CXC 趋化因子、CC 趋化因子能够通过调控巨噬细胞的凋亡;介导 NK 细胞、中性粒细胞向炎症部位募集,以及从炎症部位的反向迁移;调控单核细胞与 T 细胞的分化等防御机制应对流感病毒感染。由于趋化因子作用的交叉性和复杂性,针对单一趋化因子靶点的拮抗剂或激动剂并不能充分缓解免疫系统的过度反应,联合使用多种趋化因子中和抗体或受体拮抗剂以期获得更好的治疗效果^[61]。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

[1] Chen XY, Liu SS, Goraya MU, et al. Host immune response to influenza A virus infection[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 320.

[2] Guo K, Yombo DJK, Schmit T, et al. Cellular heterogeneity and molecular reprogramming of the host response during influenza acute lung injury [J]. *J Virol*, 2022, 96 (21): e0124622.

[3] Wu NC, Wilson IA. Influenza hemagglutinin structures and antibody recognition[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2020, 10(8): a038778.

[4] Guo XZJ, Thomas PG. New fronts emerge in the influenza cytokine storm[J]. *Semin Immunopathol*, 2017, 39(5): 541 - 550.

[5] Gu YN, Zuo X, Zhang SY, et al. The mechanism behind influenza virus cytokine storm[J]. *Viruses*, 2021, 13(7): 1362.

[6] Peteranderl C, Herold S, Schmoldt C. Human influenza virus infections[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2016, 37(4): 487 - 500.

[7] Tay MZ, Poh CM, Rénia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(6): 363 - 374.

[8] Zlotnik A, Yoshie O. The chemokine superfamily revisited [J]. *Immunity*, 2012, 36(5): 705 - 716.

[9] Hughes CE, Nibbs RJB. A guide to chemokines and their receptors [J]. *FEBS J*, 2018, 285(16): 2944 - 2971.

[10] Arango Duque G, Descoteaux A. Macrophage cytokines; in-

volvement in immunity and infectious diseases[J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 491.

[11] Bachelier F, Graham GJ, Locati M, et al. New nomenclature for atypical chemokine receptors[J]. *Nat Immunol*, 2014, 15 (3): 207 - 208.

[12] D'Agostino G, García-Cuesta EM, Gomariz RP, et al. The multilayered complexity of the chemokine receptor system[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 528(2): 347 - 358.

[13] Vilgelm AE, Richmond A. Chemokines modulate immune surveillance in tumorigenesis, metastasis, and response to immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 333.

[14] Ferrero MR, Tavares LP, Garcia CC. The dual role of CCR5 in the course of influenza infection: exploring treatment opportunities[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 826621.

[15] Brownlie D, Røhdahl I, Varnaite R, et al. Comparison of lung-homing receptor expression and activation profiles on NK cell and T cell subsets in COVID-19 and influenza[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 834862.

[16] Gu YN, Hsu ACY, Pang ZQ, et al. Role of the innate cytokine storm induced by the influenza A virus[J]. *Viral Immunol*, 2019, 32(6): 244 - 251.

[17] Ellis GT, Davidson S, Crotta S, et al. TRAIL + monocytes and monocyte-related cells cause lung damage and thereby increase susceptibility to influenza-*Streptococcus pneumoniae* coinfection[J]. *EMBO Rep*, 2015, 16(9): 1203 - 1218.

[18] Cuyppers F, Schäfer A, Skorka SB, et al. Innate immune responses at the asymptomatic stage of influenza A viral infections of *Streptococcus pneumoniae* colonized and non-colonized mice[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 20609.

[19] Vanderheiden A, Thomas J, Soung AL, et al. CCR2 signaling restricts SARS-CoV-2 infection [J]. *mBio*, 2021, 12 (6): e0274921.

[20] Dunbar PR, Cartwright EK, Wein AN, et al. Pulmonary monocytes interact with effector T cells in the lung tissue to drive TRM differentiation following viral infection[J]. *Mucosal Immunol*, 2020, 13(1): 161 - 171.

[21] Singh S, Anshita D, Ravichandiran V. MCP-1: function, regulation, and involvement in disease[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101(Pt B): 107598.

[22] Lin SJ, Lo M, Kuo RL, et al. The pathological effects of CCR2 + inflammatory monocytes are amplified by an IFNAR1-triggered chemokine feedback loop in highly pathogenic influenza infection[J]. *J Biomed Sci*, 2014, 21(1): 99.

[23] Mitchell LA, Hansen RJ, Beaupre AJ, et al. Optimized dosing of a CCR2 antagonist for amplification of vaccine immunity[J]. *Int Immunopharmacol*, 2013, 15(2): 357 - 363.

[24] Aswad M, Assi S, Schif-Zuck S, et al. CCL5 promotes resolution-phase macrophage reprogramming in concert with the atypical chemokine receptor D6 and apoptotic polymorphonuclear cells[J]. *J Immunol*, 2017, 199(4): 1393 - 1404.

[25] Ferrero MR, Garcia CC, Dutra de Almeida M, et al. CCR5 antagonist maraviroc inhibits acute exacerbation of lung in-

- flammation triggered by influenza virus in cigarette smoke-exposed mice[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(7): 620.
- [26] Patterson BK, Seethamraju H, Dhody K, et al. CCR5 inhibition in critical COVID-19 patients decreases inflammatory cytokines, increases CD8 T-cells, and decreases SARS-CoV-2 RNA in plasma by day 14[J]. *Int J Infect Dis*, 2021, 103: 25 - 32.
- [27] Cao YY, Huang YW, Xu K, et al. Differential responses of innate immunity triggered by different subtypes of influenza A viruses in human and avian hosts[J]. *BMC Med Genomics*, 2017, 10(Suppl 4): 70.
- [28] Xiao SY, Xie WH, Zhou LY. Mucosal chemokine CXCL17: what is known and not known[J]. *Scand J Immunol*, 2021, 93(2): e12965.
- [29] Burkhardt AM, Maravillas-Montero JL, Carnevale CD, et al. CXCL17 is a major chemotactic factor for lung macrophages[J]. *J Immunol*, 2014, 193(3): 1468 - 1474.
- [30] Corry J, Kettenburg G, Upadhyay AA, et al. Infiltration of inflammatory macrophages and neutrophils and widespread pyroptosis in lung drive influenza lethality in nonhuman primates[J]. *PLoS Pathog*, 2022, 18(3): e1010395.
- [31] Carlin LE, Hemann EA, Zacharias ZR, et al. Natural killer cell recruitment to the lung during influenza A virus infection is dependent on CXCR3, CCR5, and virus exposure dose[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 781.
- [32] Magnen M, Gueugnon F, Petit-Courty A, et al. Tissue kallikrein regulates alveolar macrophage apoptosis early in influenza virus infection[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019, 316(6): L1127 - L1140.
- [33] Ellwanger JH, Kulmann-Leal B, Kaminski VDL, et al. Beyond HIV infection: neglected and varied impacts of CCR5 and CCR5 Δ 32 on viral diseases[J]. *Virus Res*, 2020, 286: 198040.
- [34] De Filippo K, Dudeck A, Hasenberg M, et al. Mast cell and macrophage chemokines CXCL1/CXCL2 control the early stage of neutrophil recruitment during tissue inflammation[J]. *Blood*, 2013, 121(24): 4930 - 4937.
- [35] Rajarathnam K, Schnoor M, Richardson RM, et al. How do chemokines navigate neutrophils to the target site: dissecting the structural mechanisms and signaling pathways[J]. *Cell Signal*, 2019, 54: 69 - 80.
- [36] Effah CY, Drokow EK, Agboyibor C, et al. Neutrophil-dependent immunity during pulmonary infections and inflammations[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 689866.
- [37] Rudd JM, Pulavendran S, Ashar HK, et al. Neutrophils induce a novel chemokine receptors repertoire during influenza pneumonia[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9: 108.
- [38] Chan LLY, Nicholls JM, Peiris JSM, et al. Host DNA released by NETosis in neutrophils exposed to seasonal H1N1 and highly pathogenic H5N1 influenza viruses[J]. *Respir Res*, 2020, 21(1): 160.
- [39] Shang J, Zheng Y, Mo JY, et al. Sox4 represses host innate immunity to facilitate pathogen infection by hijacking the TLR signaling networks[J]. *Virulence*, 2021, 12(1): 704 - 722.
- [40] Ichikawa A, Kuba K, Morita M, et al. CXCL10-CXCR3 enhances the development of neutrophil-mediated fulminant lung injury of viral and nonviral origin[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(1): 65 - 77.
- [41] Ballesteros I, Rubio-Ponce A, Genua M, et al. Co-option of neutrophil fates by tissue environments[J]. *Cell*, 2020, 183(5): 1282 - 1297. e18.
- [42] Isles HM, Herman KD, Robertson AL, et al. The CXCL12/CXCR4 signaling axis retains neutrophils at inflammatory sites in zebrafish[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1784.
- [43] Regenass P, Abboud D, Daubeuf F, et al. Discovery of a locally and orally active CXCL12 neutraligand (LIT-927) with anti-inflammatory effect in a murine model of allergic airway hyper eosinophilia[J]. *J Med Chem*, 2018, 61(17): 7671 - 7686.
- [44] Wang XH, Lin X, Zheng ZH, et al. Host-derived lipids orchestrate pulmonary $\gamma\delta$ T cell response to provide early protection against influenza virus infection[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1914.
- [45] Karin N, Razon H. Chemokines beyond chemo-attraction: CXCL10 and its significant role in cancer and autoimmunity[J]. *Cytokine*, 2018, 109: 24 - 28.
- [46] Palomino-Segura M, Latino I, Farsakoglu Y, et al. Early production of IL-17A by $\gamma\delta$ T cells in the trachea promotes viral clearance during influenza infection in mice[J]. *Eur J Immunol*, 2020, 50(1): 97 - 109.
- [47] Sabbaghi A, Miri SM, Keshavarz M, et al. Role of $\gamma\delta$ T cells in controlling viral infections with a focus on influenza virus: implications for designing novel therapeutic approaches[J]. *Virol J*, 2020, 17(1): 174.
- [48] Guthmiller JJ, Utset HA, Wilson PC. B cell responses against influenza viruses: short-lived humoral immunity against a life-long threat[J]. *Viruses*, 2021, 13(6): 965.
- [49] Li WC, Chen WW, Huang SS, et al. Mesenchymal stem cells prevent overwhelming inflammation and reduce infection severity via recruiting CXCR3+ regulatory T cells[J]. *Clin Transl Immunology*, 2020, 9(10): e1181.
- [50] Vazirinejad R, Ahmadi Z, Kazemi Arababadi M, et al. The biological functions, structure and sources of CXCL10 and its outstanding part in the pathophysiology of multiple sclerosis[J]. *Neuroimmunomodulation*, 2014, 21(6): 322 - 330.
- [51] Zacharias ZR, Legge KL. Chronic ethanol consumption reduces existing CD8 T cell memory and is associated with lesions in protection against secondary influenza A virus infections[J]. *J Immunol*, 2019, 203(12): 3313 - 3324.
- [52] Frigerio S, Junt T, Lu B, et al. Beta cells are responsible for CXCR3-mediated T-cell infiltration in insulinitis[J]. *Nat Med*, 2002, 8(12): 1414 - 1420.
- [53] Nüssing S, Sant S, Koutsakos M, et al. Innate and adaptive T cells in influenza disease[J]. *Front Med*, 2018, 12(1): 34 - 47.

- [54] MacLean AJ, Richmond N, Koneva L, et al. Secondary influenza challenge triggers resident memory B cell migration and rapid relocation to boost antibody secretion at infected sites [J]. *Immunity*, 2022, 55(4): 718 - 733. e8.
- [55] Jang JW, Thuy PX, Lee JW, et al. CXCR4 promotes B cell viability by the cooperation of nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 and hypoxia-inducible factor-1 α under hypoxic conditions[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(4): 330.
- [56] Becker M, Hobeika E, Jumaa H, et al. CXCR4 signaling and function require the expression of the IgD-class B-cell antigen receptor[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(20): 5231 - 5236.
- [57] 黄警, 何瑜, 高粹, 等. 诱导性支气管相关淋巴组织与肺疾病 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42(12): 934 - 937.
Huang J, He Y, Gao C, et al. Induced bronchogenic associated lymphoid tissue (iBALT) and pulmonary disease[J]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory*, 2019, 42(12): 934 - 937.
- [58] Guo L, Li N, Yang ZN, et al. Role of CXCL5 in regulating chemotaxis of innate and adaptive leukocytes in infected lungs upon pulmonary influenza infection[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 785457.
- [59] Froggatt HM, Heaton NS. Nonrespiratory sites of influenza-

associated disease: mechanisms and experimental systems for continued study[J]. *FEBS J*, 2022, 289(14): 4038 - 4060.

- [60] Wei FH, Gao CJ, Wang YJ. The role of influenza A virus-induced hypercytokinemia [J]. *Crit Rev Microbiol*, 2022, 48(2): 240 - 256.
- [61] Hsu RJ, Yu WC, Peng GR, et al. The role of cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infections[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 832394.

(本文编辑:左双燕)

本文引用格式:王文静,张善语,王晓龙. CC 及 CXC 趋化因子在流感病毒感染过程中调控不同免疫细胞的作用研究进展[J]. *中国感染控制杂志*, 2024, 23(5): 638 - 645. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20243459.

Cite this article as: WANG Wen-jing, ZHANG Shan-yu, WANG Xiao-long. Research progress on the role of CC and CXC chemokines in regulating different immune cells during influenza virus infection[J]. *Chin J Infect Control*, 2024, 23(5): 638 - 645. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20243459.