

呼吸道感染中的免疫调节及临床治疗策略研究进展

施佳华

上海市宝山区大场镇祁连社区卫生服务中心 上海 200444

摘要: 本文综述了呼吸道感染中的免疫调节机制及临床治疗策略的最新研究进展, 文章概述了流感病毒、SARS-CoV-2、呼吸道合胞病毒和腺病毒等常见呼吸道病毒的生物学特性和致病机制。深入探讨了固有免疫反应和适应性免疫反应在呼吸道感染中的作用, 以及免疫调节失衡可能导致的病理反应。本文总结了抗病毒药物治疗、免疫调节剂治疗、支持治疗及新型治疗方法等临床治疗策略, 为呼吸道病毒感染的防治提供了新的思路和参考。

关键词: 呼吸道感染; 免疫调节; 临床治疗策略

引言: 呼吸道感染是全球公共卫生领域的重要问题, 对人类的健康构成严重威胁。近年来, 随着病毒的变异和新型病原体的出现, 呼吸道病毒感染的防控和治疗面临更大的挑战。深入了解呼吸道病毒感染的免疫调节机制, 探索有效的临床治疗策略, 对于提高患者的治愈率和降低死亡率具有重要意义。本文旨在综述当前呼吸道感染免疫调节及临床治疗策略的最新研究进展, 以期对相关领域的研究和临床实践提供参考。

1 常见呼吸道感染概述

1.1 流感病毒

流感病毒属于正黏病毒科, 根据核蛋白和基质蛋白的不同分为甲、乙、丙、丁四种类型。甲型流感病毒抗原变异性强, 可感染人类和多种动物, 常引发大流行; 乙型流感病毒主要感染人类, 可引起局部爆发; 丙型流感病毒感染症状较轻, 呈散发流行; 丁型流感病毒主要感染猪和牛, 对人类感染罕见。流感病毒通过表面的血凝素(HA)与宿主呼吸道上皮细胞表面的唾液酸受体结合, 进而侵入细胞, 在细胞内进行复制和传播。感染后, 患者主要表现为高热、头痛、乏力、咳嗽等症状, 严重者可并发肺炎、呼吸衰竭等。

1.2 严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)

SARS-CoV-2属于β属冠状病毒, 其刺突蛋白(S蛋白)与宿主细胞血管紧张素转化酶2(ACE2)受体结合, 是病毒入侵细胞的关键。SARS-CoV-2感染引起的冠状病毒病2019(COVID-19)疫情在全球范围内造成了巨大影响。患者症状差异较大, 部分患者可无明显症状, 而重症患者可迅速进展为急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、多器官功能衰竭等。研究表明, 病毒载量、免疫反应等因素与病情严重程度密切相关^[1]。

1.3 呼吸道合胞病毒(RSV)

RSV属于副黏病毒科肺炎病毒属, 是引起婴幼儿下

呼吸道感染最常见的病原体之一, 也是导致老年人和免疫功能低下人群呼吸道感染的重要病原体。RSV感染后, 病毒主要在呼吸道上皮细胞内复制, 引起细胞融合、坏死和炎症反应。婴幼儿感染RSV后, 常表现为毛细支气管炎、肺炎等, 出现咳嗽、喘息、呼吸急促等症状; 老年人和免疫功能低下者感染后, 病情往往较为严重, 可导致呼吸衰竭。

1.4 腺病毒

腺病毒是一种无包膜的双链DNA病毒, 可引起多种疾病, 包括呼吸道感染、结膜炎、胃肠炎等。腺病毒通过与宿主细胞表面的受体结合进入细胞, 在细胞核内进行复制。呼吸道腺病毒感染多见于儿童, 主要表现为发热、咳嗽、咽痛等症状, 部分患者可发展为肺炎。在免疫功能低下人群中, 腺病毒感染可导致严重的并发症, 甚至死亡。

2 呼吸道感染中的免疫调节机制

2.1 固有免疫反应

2.1.1 模式识别受体(PRRs)的识别

固有免疫是机体抵御病毒感染的第一道防线。当呼吸道病毒侵入机体后, 首先被固有免疫细胞表面或胞内的模式识别受体(PRRs)识别。PRRs主要包括Toll样受体(TLRs)、RIG-I样受体(RLRs)、NOD样受体(NLRs)等。例如, TLR3可识别病毒双链RNA(dsRNA), 激活下游的干扰素调节因子3(IRF3)和核因子-κB(NF-κB)信号通路, 诱导I型干扰素(IFN-I)和促炎细胞因子的产生; RLRs中的RIG-I和MDA5可识别细胞质中的病毒RNA, 通过线粒体抗病毒信号蛋白(MAVS)激活IRF3和NF-κB, 促进IFN-I的分泌。这些细胞因子能够激活天然杀伤(NK)细胞、巨噬细胞等免疫细胞, 增强它们对病毒感染细胞的杀伤能力。

2.1.2 干扰素(IFN)的作用

IFN是固有免疫反应中重要的细胞因子，在抗病毒感染中发挥关键作用。IFN-I包括IFN- α 和IFN- β ，它们通过与细胞表面的IFN受体结合，激活JAK-STAT信号通路，诱导产生一系列抗病毒蛋白，如2'-5'寡腺苷酸合成酶（OAS）、蛋白激酶R（PKR）等。OAS可激活核糖核酸酶L（RNaseL），降解病毒RNA；PKR可磷酸化真核起始因子2 α （eIF2 α ），抑制病毒蛋白的合成。此外，IFN还能增强NK细胞的活性，促进树突状细胞（DC）的成熟和抗原呈递，为后续的适应性免疫反应奠定基础。

2.1.3 天然杀伤（NK）细胞的作用

NK细胞是固有免疫细胞的重要组成部分，能够直接杀伤病毒感染细胞，而无需预先致敏。NK细胞通过表面的活化性受体和抑制性受体识别靶细胞，当活化性信号超过抑制性信号时，NK细胞被激活并发挥杀伤作用。在呼吸道病毒感染中，NK细胞可迅速响应，通过释放穿孔素、颗粒酶等物质诱导病毒感染细胞凋亡，同时分泌细胞因子如IFN- γ 等，调节免疫反应^[2]。

2.2 适应性免疫反应

2.2.1 T细胞免疫反应

适应性免疫反应在固有免疫反应的基础上启动，T细胞在其中发挥重要作用。病毒感染细胞后，细胞内的病毒抗原被加工处理成肽段，并与主要组织相容性复合体（MHC）分子结合，呈递到细胞表面。CD4+T细胞识别MHC II类分子-抗原肽复合物，被激活后分化为辅助性T细胞1（Th1）、Th2、Th17等不同亚群。Th1细胞主要分泌IFN- γ 、肿瘤坏死因子- β （TNF- β ）等细胞因子，增强巨噬细胞的杀伤能力，促进细胞免疫反应；Th2细胞分泌白细胞介素-4（IL-4）、IL-5等细胞因子，主要参与体液免疫反应；Th17细胞分泌IL-17等细胞因子，参与炎症反应和免疫防御。CD8+T细胞识别MHC I类分子-抗原肽复合物，被激活后分化为细胞毒性T淋巴细胞（CTL），直接杀伤病毒感染细胞。

2.2.2 B细胞免疫反应

B细胞通过表面的B细胞受体（BCR）识别病毒抗原，在Th细胞的辅助下活化、增殖并分化为浆细胞和记忆B细胞。浆细胞分泌特异性抗体，抗体可通过中和病毒、调理吞噬、激活补体等作用清除病毒。在呼吸道病毒感染中，中和抗体能够与病毒表面的抗原结合，阻止病毒与宿主细胞受体结合，从而抑制病毒的感染和传播。记忆B细胞在再次感染相同病毒时，能够迅速活化并产生大量抗体，发挥快速的免疫保护作用。

2.3 免疫调节失衡与病理反应

在呼吸道病毒感染过程中，免疫调节失衡可导致

严重的病理反应。过度的炎症反应是免疫调节失衡的常见表现，当机体免疫系统对病毒感染产生过度应答时，大量促炎细胞因子如IL-6、TNF- α 等释放，形成细胞因子风暴。细胞因子风暴可引起全身炎症反应综合征（SIRS），导致血管通透性增加、组织水肿、器官功能障碍等。在COVID-19重症患者中，细胞因子风暴被认为是导致ARDS和多器官功能衰竭的重要原因之一。此外，免疫细胞功能失调、免疫抑制等也可能在呼吸道病毒感染中出现，影响机体对病毒的清除能力，导致病情迁延不愈或反复感染。

3 呼吸道病毒感染的临床治疗策略

3.1 抗病毒药物治疗

3.1.1 针对流感病毒的抗病毒药物

神经氨酸酶抑制剂（NAIs）是目前治疗流感的主要抗病毒药物，包括奥司他韦、扎那米韦、帕拉米韦等。NAIs通过抑制流感病毒神经氨酸酶的活性，阻止病毒从感染细胞中释放，减少病毒在体内的传播。研究表明，早期使用NAIs治疗流感可显著缩短病程，减轻症状，降低并发症的发生风险。此外，聚合酶抑制剂如法匹拉韦、巴洛沙韦等也可用于流感治疗，它们通过抑制病毒RNA聚合酶的活性，阻断病毒的复制。

3.1.2 针对SARS-CoV-2的抗病毒药物

在COVID-19治疗中，多种抗病毒药物被应用于临床。瑞德西韦是一种核苷类似物，可抑制病毒RNA聚合酶的活性，阻止病毒复制。临床试验显示，瑞德西韦可缩短部分COVID-19患者的住院时间。奈玛特韦/利托那韦是一种蛋白酶抑制剂组合药物，通过抑制SARS-CoV-2的主蛋白酶（Mpro）活性，阻断病毒蛋白的加工和成熟，从而抑制病毒复制^[3]。此外，一些其他药物如羟氯喹、洛匹那韦/利托那韦等也曾在COVID-19治疗中进行探索，但疗效存在争议。

3.1.3 针对其他呼吸道病毒的抗病毒药物

对于RSV感染，帕利珠单抗是一种人源化单克隆抗体，可特异性结合RSV表面的F蛋白，阻止病毒感染细胞，主要用于预防高危婴幼儿的RSV感染。目前，针对腺病毒感染，尚无特效的抗病毒药物，临床治疗主要以支持治疗为主。

3.2 免疫调节剂治疗

3.2.1 细胞因子调节剂

在呼吸道病毒感染导致的免疫调节失衡中，细胞因子调节剂可发挥重要作用。托珠单抗是一种重组人源化抗IL-6受体单克隆抗体，可阻断IL-6与其受体的结合，抑制IL-6介导的炎症反应。在COVID-19重症患者中，托

珠单抗治疗可降低炎症指标,改善患者的临床结局。此外,针对其他细胞因子如TNF- α 等的调节剂也在研究中,有望为呼吸道病毒感染的治疗提供新的选择。

3.2.2 免疫增强剂

免疫增强剂可提高机体的免疫功能,增强对病毒的抵抗力。胸腺肽 α 1是一种免疫调节剂,可促进T细胞的分化和成熟,增强细胞免疫功能。在呼吸道病毒感染治疗中,胸腺肽 α 1可与抗病毒药物联合使用,提高治疗效果。此外,一些中药提取物如黄芪多糖、香菇多糖等也具有免疫增强作用,在临床治疗中显示出一定的应用潜力。

3.3 支持治疗

支持治疗是呼吸道病毒感染治疗的重要组成部分,对于改善患者症状、维持生命体征稳定至关重要。包括氧疗、机械通气、营养支持等^[4]。对于出现呼吸衰竭的患者,及时给予氧疗或机械通气支持,可改善患者的氧合状态,降低死亡率。合理的营养支持能够增强患者的免疫力,促进身体恢复。此外,对于发热、咳嗽等症状,给予相应的对症治疗,可缓解患者的不适。

3.4 新型治疗方法

3.4.1 单克隆抗体治疗

除了上述针对特定病毒的单克隆抗体外,近年来,针对呼吸道病毒感染的通用型单克隆抗体也在研发中。这些单克隆抗体可识别多种呼吸道病毒表面的保守抗原表位,具有潜在的广谱抗病毒活性。例如,一些研究尝试开发能够识别多种冠状病毒刺突蛋白保守区域的单克隆抗体,为未来呼吸道病毒感染的治疗提供新的思路。

3.4.2 基因治疗

基因治疗是一种新兴的治疗方法,通过将特定的基因导入宿主细胞,调节免疫反应或抑制病毒复制。在呼吸道病毒感染治疗中,基因治疗可用于增强机体的抗病毒免疫能力,如将编码IFN或其他抗病毒蛋白的基因导入细胞,提高局部抗病毒能力。此外,也可通过基因编辑

技术如CRISPR/Cas9等,靶向病毒基因组或宿主细胞中与病毒感染相关的基因,阻断病毒的感染和复制^[5]。

4.4.3 干细胞治疗

干细胞具有自我更新和多向分化潜能,在免疫调节和组织修复方面具有独特优势。间充质干细胞(MSCs)已被应用于多种疾病的治疗研究,在呼吸道病毒感染治疗中,MSCs可通过分泌抗炎细胞因子、抑制免疫细胞的过度活化等方式调节免疫反应,减轻炎症损伤,促进组织修复。临床试验显示,MSCs治疗在改善COVID-19重症患者的肺功能和临床结局方面具有一定的潜力。

结束语

综上所述,呼吸道病毒感染的免疫调节和临床治疗策略取得了显著进展。然而,仍需继续深入研究病毒的致病机制,探索更加安全、有效的治疗方法。同时,加强预防措施,提高公众的健康意识和免疫力,也是防控呼吸道病毒感染的重要途径。未来,随着科学技术的不断进步和临床经验的积累,相信我们能够更好地应对呼吸道病毒感染的挑战,为人类健康事业作出更大的贡献。

参考文献

- [1]刘陶,张田圆,马琳,等.呼吸道病毒感染中的免疫调节及临床治疗策略研究进展[J].中国免疫学杂志,2025,41(1):231-240,245.
- [2]樊慧峰,卢根.儿童重症腺病毒肺炎的早期识别与诊治进展[J].中华实用儿科临床杂志,2023,38(11):833-837.
- [3]高立伟,申昆玲.儿童反复呼吸道病毒感染[J].中华实用儿科临床杂志,2021,36(24):1852-1856.
- [4]中国妇幼保健协会新生儿保健专业委员会,张雪峰,史源.新生儿常见呼吸道病毒感染预防的专家建议[J].中国当代儿科杂志,2024,26(8):789-794.
- [5]郭薇薇,孙建华.新生儿呼吸道病毒感染[J].中国小儿急救医学,2021,28(2):81-85.