



带状疱疹发病时细胞因子变化的研究进展

吴晓君[#] 李陈广[#] 肖礼祖[△]

(广东医科大学附属深圳第六医院, 华中科技大学协和深圳医院疼痛科, 深圳 518052)

摘要 带状疱疹 (herpes zoster, HZ) 是人体免疫力低下时嗜神经性的水痘-带状疱疹病毒 (varicella-zoster virus, VZV) 复制并沿神经分布的, 以区域性皮疹和剧烈疼痛为主要表现的皮肤病, 可累及全身任何周围神经分布部位。HZ 最常见的并发症带状疱疹后神经痛 (postherpetic neuralgia, PHN) 是一种顽固性的慢性疼痛, 它对病人的心理、生理和经济产生巨大负担。虽然 HZ 的发病机制尚不清楚, 但现有大量研究表明其发生和发展与机体免疫调控密切相关, 涉及多种免疫细胞和细胞因子等的相互作用。近年来, 许多研究发现了多种细胞因子与 HZ 之间有密切关系, 在 HZ 发病后分别发挥着抗炎、促炎、抗病毒和促进细胞增殖分化等功能, 共同调节机体免疫。但目前尚没有学者对 HZ 发病时引起机体细胞因子表达水平的变化和潜在临床意义进行汇总。本文主要对 HZ 发病时相关细胞因子的变化规律和潜在临床意义进行阐述, 以期从现有的研究中找出 HZ 特异性表达的或能预测 PHN 的因子, 有可能为将来挖掘潜在治疗靶点的机制研究提供理论依据。

关键词 水痘-带状疱疹病毒; 带状疱疹神经痛; 细胞因子; 干扰素

带状疱疹 (herpes zoster, HZ) 是由潜伏在外周感觉神经节的一种嗜神经性的水痘-带状疱疹病毒 (varicella-zoster virus, VZV) 在人体免疫力低下时重新激活而引起的一种疾病^[1], 主要累及胸段脊神经分布的皮肤区域。首次感染 VZV 病毒 (即水痘) 会引起全身性免疫反应, 包括激活体液免疫和细胞免疫, 引起发热等免疫反应。而 HZ 虽然仅表现在局部起疱疹, 但 HZ 的作用机制未明, 可能会引发复杂的免疫反应, 打破免疫稳态^[2]。随着人口老龄化, HZ 的发病率也越来越高, 其中 9%~34% 的 HZ 病人会发展为顽固性的带状疱疹后神经痛 (postherpetic neuralgia, PHN), 是 HZ 最常见的并发症^[3]。PHN 可迁延数年甚至数十年, 病人承受巨大痛苦, 不仅影响日常活动和睡眠等, 还可引起严重焦虑抑郁, 进而丧失正常工作乃至生活能力, 给家庭和社会带来极大的医疗和经济负担。虽然目前治疗 PHN 的方法有很多, 但治疗效果难以令人满意。另外, HZ 病人是否会并发 PHN 目前还没有可以预测的临床指标。近年来, 大量研究表明 HZ 发病后会引发机体一系列的免疫反应并引起多种细胞因子水平显著变化^[4], 在这过程中许多细胞因子在机体的免疫反应过程中发挥着关键作用。目前, 尚无学者对 HZ 发病后细胞因子的变化特点和潜在临床意义进行汇总。本文主要对 HZ 发病后相关细胞因子的表达水平变化和潜在临床意义进

行综述, 希望从现有的研究中找出 HZ 特异性表达或能预测 PHN 的因子。此外, 在这些差异性表达因子的生物学功能中挖掘出一些潜在的治疗靶点, 同时为以后的机制研究提供新的切入点。

一、细胞因子概述

细胞因子是由多种细胞经各种刺激合成并分泌的一类具有广泛生物学活性的低分子量蛋白, 通过与相应受体结合发挥调控细胞生长分化、损伤组织修复等生物学功能, 并在机体细胞免疫和体液免疫的调节中发挥关键作用。目前已有大量的研究表明 HZ 的发病与机体细胞免疫密切相关, 因此许多细胞因子在 HZ 的发病中也发挥着重要作用^[5]。根据细胞因子的功能可分为: 促炎因子、抗炎因子、抗病毒因子、趋化因子和氧化应激因子等, 形成了错综复杂的细胞因子网络。

二、HZ 与细胞因子的关系

通过 Pubmed、万方及知网等软件检索到 2022 年 6 月之前的中文及英文文献, 发现近年来越来越多的研究显示 VZV 感染后引起许多细胞因子的变化, 不同的细胞因子发挥着不同的作用, 在 HZ 发病过程中共同调控着机体免疫反应, 主要文献见表 1。

1. 促炎因子

促炎因子包括肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 和多种白介素 (interleukin, IL), 包括 IL-1、IL-2、

[#] 共同第一作者

[△] 通信作者 肖礼祖 nsyyjoe@live.cn

表 1 与 VZV 感染相关的细胞因子表达变化及潜在临床意义

	细胞因子	研究	样本	表达水平	潜在临床意义
促炎因子	IL-1 α	Cao 等 . 2020 年 ^[7]	PHN 病人皮肤	升高	无特异性
	IL-2	张美芳等 . 2008 年 ^[9]	HZ 病人血液	下降	通过靶向诱导 Th1 细胞来治疗
	IL-6	Jones 等 . 2017 年 ^[12]	HBVAFs、HPNCs、HFLs 感染 VZV 后的上清液	升高	评估病情和预测 PHN，通过靶向抑制 IL-6 引起的炎症损伤来治疗
		Jarosinski 等 . 2018 年 ^[13]	VZV 感染新生儿皮肤外植体后的上清液	升高	
		Blackmon 等 . 2019 年 ^[14]	VZV 感染 HPNCs 后的上清液	升高	
		Khazan 等 . 2020 年 ^[16]	HZ 病人血液	与 HZ 严重程度正相关	
		陈金芳等 . 2021 年 ^[10]	HZ 病人轻、中、重度疼痛组的血液	与 HZ 严重程度正相关	
	IL-18	Khazan 等 . 2020 年 ^[16]	HZ 病人血液	与 HZ 严重程度正相关	评估病情和预测 PHN
	TNF	陈金芳等 . 2021 年 ^[10]	HZ 病人轻、中、重度疼痛组的血液	与 HZ 严重程度正相关	评估病情和预测 PHN
	抗炎因子	张美芳等 . 2008 年 ^[9]	HZ 病人血液	升高	通过靶向抑制 Th2 细胞来治疗
		Zajkowska 等 . 2016 年 ^[18]	HZ 病人血液	升高	
		Fukuyasu 等 . 2021 年 ^[22]	HZ 病人血液	与 HZ 严重程度正相关	评估病情和预测 PHN
趋化因子	CXCL13	Fukuchi 等 . 2018 年 ^[25]	HZ 病人血液	升高	可活化 B 细胞增强体液免疫
	CXCL8	Lind 等 . 2019 年 ^[24]	VZV 脑炎病人脑脊液	升高	通过诱导这些趋化因子增强颅内细胞免疫
	CXCL9				
	CCL10				
	MMP-2				
	MMP-3	Lind 等 . 2019 年 ^[24]	VZV 脑炎病人脑脊液	与 VZV 脑炎严重程度正相关	作为中枢神经系统 VZV 感染性疾病严重程度的生物标志物
	MMP-8				
抗病毒因子	IFN- α	Huch 等 . 2010 年 ^[27]	HZ 病人皮肤	升高	通过靶向诱导不同类型的 IFN 分泌，在不同免疫阶段抑制病毒复制来治疗 HZ
	IFN- γ	Yu 等 . 2011 年 ^[28]	VZV 感染 PBMC 的上清液	升高	
		Yang 等 . 2019 年 ^[30]	受试者接种 HZ 疫苗后的全血	升高	
		Johnson 等 . 2022 年 ^[31]	受试者 VZV 重组疫苗 (RZV) 后的血液	升高	
	IFN- λ	Kim 等 . 2017 年 ^[32]	VZV 感染人真皮成纤维细胞和 HaCaT 细胞后	升高	
氧化应激相关因子	IDO	Khazan 等 . 2020 年 ^[16]	HZ 病人血液	与 HZ 严重程度正相关	评估病情和预测 PHN，通过抑制氧化应激来辅助治疗
	MLT			与 HZ 严重程度负相关	

IL-6、IL-8、IL-12 等。白介素主要参与免疫细胞的增殖分化和激活，TNF 可激活细胞毒性 T 细胞，促进其他细胞因子的产生和分泌，共同促进炎症反应。下面主要概述几种已被报道与 VZV 感染相关的促炎因子。

(1) IL-1: IL-1 家族在非特异性免疫中占主导地位，主要由活化的巨噬细胞产生，参与急性期炎症反应和皮肤修复过程，主要包含 IL-1 α 和 IL-1 β 。有研究发现慢性神经性疼痛可能与激活的星形胶质细胞在脊髓中释放 IL-1 β 有关^[6]。然而，Cao 等^[7]用蛋白质芯片对 PHN 病人的皮损组织检测了 40 种常见的炎症因子，发现只有 IL-1 α 显著升高但其特异性不强，而包括 IL-1 β 在内的其他 39 种炎症因子没有差异。这说明了 PHN 病人局部炎症反应并不明显，因而皮损局部抗炎治疗是没有必要的。

(2) IL-2: IL-2 主要由 T 细胞产生，可诱导 Th0 细胞分化为 Th1 细胞，从而促进细胞免疫反应。一项前瞻性研究中发现有疼痛的周围神经病变病人组血液中 IL-2 和 TNF- α 的 mRNA 水平和蛋白水平均

比无痛性的神经病变病人组和健康对照组高 2 倍^[8]，提示 IL-2 可能是通过刺激 Th1 细胞的活性来促进 NK 细胞等效应细胞分泌 TNF- α 等因子，进一步加重炎症损伤，导致周围神经病变病人出现疼痛。张美芳等^[9]发现 HZ 病人血清中 IL-2 水平较正常人明显降低，Th1/Th2 细胞因子失衡，导致特异性 Th1 细胞免疫 (CMI) 明显减弱，使得 VZV 重新激活并大量复制，表明在人体免疫力低下时 VZV 更容易激活和复制。因而老年人通过增强自身免疫力来保持 Th1/Th2 细胞功能平衡对于预防 HZ 发病非常重要。

(3) IL-6: 多种免疫细胞和组织细胞均能产生 IL-6，并能作用于多种靶细胞，因而可在不同阶段促进先天和获得性免疫反应，并可作为细胞因子级联反应激活的标志，反映宿主炎症反应程度。在神经系统中，正常情况下机体内少量的 IL-6 可有效促进神经系统的发育和修复，当其过表达时可引起过度的炎症反应导致神经系统损伤。近年来研究发现，HZ 病人血清中前列腺素 E2 (PGE2)、IL-6、TNF- α



和 VZV 病毒载量水平均明显高于健康对照组, 且与病情严重程度正相关^[10]。另外, 有研究发现以后发展为 PHN 的 HZ 病人的 IL-6 水平明显高于不发展为 PHN 的 HZ 病人^[11], 提示 VZV 感染后 IL-6 的表达越高引起的炎症反应越严重, 进而导致神经不可逆损伤越严重。在体外研究中用 VZV 分别感染人脑血管外膜成纤维细胞 (HBVAFs)、人神经周围细胞 (HPNCs)、人脑血管平滑肌细胞 (HBVSMCs) 和人胎儿肺成纤维细胞 (HFLs) 后, 发现 IL-6 的转录和表达水平均显著升高并促使皮肤细胞应激反应增强导致血管及神经周围细胞屏障完整性的丧失和病毒扩散, 更重要的是, 用抗 IL-6 受体抗体可防止 VZV 诱导的神经周围细胞破坏^[12-14]。因此, 未来靶向抑制 IL-6 也许可以减轻过度免疫反应造成的神经损伤, 从而减轻 HZ 病情甚至降低 PHN 的发生率。

(4) IL-18: IL-18 因其 IFN- γ 诱导特性而首次被鉴定, Th1 细胞可刺激抗原呈递细胞产生 IL-18 促进细胞免疫。在不同病原体感染的动物模型中, 大量研究强调了宿主 IL-18 的过度生产或宿主对 IL-18 的过度反应导致了过度的炎症负担并导致组织损伤^[15]。Khazan 等^[16] 研究发现 HZ 病人 IL-18、IL-6 等较对照组明显升高, 且与皮疹和头痛严重程度正相关, 虽然 IL-18 在抗 VZV 免疫应答中起重要作用, 但是它的长期高表达可能因其抗病毒反应过度而加重病情的风险。然而, 目前关于 VZV 感染引起的 IL-18 变化及抗病毒机制的研究尚少, 未来有待探索。

(5) TNF: TNF 包括 TNF- α 和 TNF- β 两种, 前者由单核巨噬细胞产生, 后者来自活化 T 细胞。在促炎方面, TNF 不仅可促进多种免疫细胞的增殖分化和激活, 还可刺激多种促炎因子产生, 共同促进局部炎症反应。Ouwendijk 等^[17] 在原发性猴水痘病毒 (SVV) 感染体外猴神经节研究中, 发现卫星胶质细胞 (SGCs) 上调主要组织相容性复合体 I 型和 II 型 (MHC-I 和 MHC-II), 并产生 TNF- α 和 IL-6, 参与神经节内免疫反应, 抑制病毒复制。与之相似的是, HZ 病人血清中的 TNF- α 、IL-6 水平和 VZV 病毒载量均显著升高, 且均与病情严重程度明显正相关^[10], 表明 TNF- α 与 IL-6 等协同促进机体炎症反应加重组织损伤, 但其特异性均不强。

2. 抗炎因子

抗炎因子主要包括 IL-4、IL-13、IL-10、转化生长因子 (TGF- β)、IL-1 受体拮抗剂 (IL-1Ra) 等, 主要起抑制炎症作用, 避免过强的机体炎症反应导致机体损伤。目前研究发现 IL-4 和 IL-10 是 HZ 发病过程中较重要的抗炎因子, 并且两者均可由 Th2

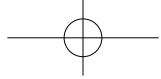
细胞产生并激活 B 淋巴细胞, 而抑制 Th1 特异性细胞免疫 (CMI)。

(1) IL-4: IL-4 通过涉及 JAK1 和 STAT6 通路的 I 型和 II 型 IL-4 受体发挥免疫作用。神经病变病人血清中 IL-4 水平显著升高^[8], 而在 HZ 病人血清中 IL-4 水平及 VZV IgG 抗体滴度也较对照组明显升高^[9,18], 代表 Th2 细胞的 IL-4 升高抑制了 Th1 特异性 CMI, 促进了病原体的扩散。然而, 在 VZV 感染的视网膜色素上皮细胞 (ARPE-19) 中和 VZV 感染性葡萄膜炎病人眼液中却仅检测到了低水平的 IL-4^[19], 这可能与眼部局部炎症反应强于抗炎作用有关^[20]。

(2) IL-10: IL-10 是机体主要抗炎因子, 可抑制多种促炎因子和干扰素 (IFN) 的分泌, 而促进 IL-4 分泌。研究发现 VZV 感染性葡萄膜炎病人的房水中 IL-10 水平明显升高^[21], 而 HZ 病人血清中 IL-10 水平与神经痛持续时间和程度显著正相关, 且治疗后血清 IL-10 水平较治疗前显著降低^[22]。一方面, HZ 越严重其炎症反应也越强烈, 从而刺激机体产生更多的 IL-10 来对抗炎症反应; 另一方面, IL-10 水平越高, 对 Th1 特异性 CMI 的抑制作用越强, 使得病毒扩散越厉害加重病情。因此, IL-10 也可作为 HZ 严重程度和神经痛持续时间的客观生物标志物。此外, 只有 IL-10 水平较低的受试者接种疫苗后才出现明显的 VZV 特异性 T 细胞反应。疫苗诱导 IL-10 缺乏小鼠的特异性 T 细胞反应大于野生型小鼠, 说明高构成性 IL-10 水平会抑制接种疫苗后机体的免疫反应从而对疫苗效力产生不利影响^[23]。

3. 趋化因子

不少研究发现用 VZV 感染的细胞会分泌许多趋化因子^[20], 趋化因子是一类由组织细胞或免疫细胞分泌的肽分子, 在病原体入侵过程中分泌并诱导免疫细胞迁移至目标部位。Lind 等^[24] 研究表明中枢神经系统 VZV 感染病人脑脊液中过表达 CXCL8 吸引中性粒细胞, 过表达 CCL19、CXCL9 和 CXCL10 来吸引病毒特异性 T 细胞增强细胞免疫, 基质金属蛋白酶-2 (MMP-2) 促进血脑屏障的分解, 促使免疫细胞趋化并浸润到脑实质; 另外, 脑炎病人脑脊液中的 MMP-3、MMP-8 和 MMP-12 水平与其严重程度呈正相关, 也许可作为中枢神经系统 VZV 感染性疾病严重程度的生物标志物。HZ 病人循环中 B 细胞水平与 CXCL13 水平和 VZV 特异性 IgG 滴度呈正相关, 提示 CXCL13 可能在 B 细胞活化并产生 VZV 特异性 IgG 的过程中发挥关键作用^[25]。多种趋化因子可通过增强机体的细胞免疫或体液免疫来发挥抗 VZV 的作用, 因此, 以后对这些趋化因子



的下游通路进行研究有重要意义。

4. 抗病毒因子

干扰素 (interferon, IFN) 是一类分泌性糖蛋白, 具有广谱抗病毒、抗肿瘤和免疫调节作用。VZV 作为一种双链 DNA 病毒, 大量研究表明 IFN 在 HZ 病人的抗病毒免疫反应中发挥着不可或缺的作用^[26]。

IFN- α 在 VZV 感染病人的皮肤中朗格汉斯细胞 (LC) 水平显著降低, 而大量浆细胞样树突状细胞 (pDC) 浸润, VZV 感染后邻近细胞产生的 IFN- α 与大量的 pDC 共同抑制 VZV 的复制^[27]。当人外周血单核细胞 (PBMC) 和感觉神经元细胞感染 VZV 后, 会诱导大量 IFN- α 的产生, 发挥其抗病毒作用, 并为神经末梢暴露区提供局部保护^[28]。在 VZV 感染后, IFN- α 可促进抗原呈递, 并增强 NK 细胞对病毒感染的杀伤能力间接抑制病毒复制。而活化的 T 细胞和 NK 细胞将会分泌 IFN- γ 进一步抵抗病毒, 由于在原发性 VZV 感染后 IFN- γ 是一种有效的抗病毒因子, 而 VZV 的再活化可能与产生 IFN- γ 的免疫细胞的减少相关。Shakya 等^[29] 在 VZV 感染肺上皮细胞 (A549)、肺成纤维细胞 (MRC-5) 和 ARPE-19 细胞后, 应用 IFN- γ 处理显著降低了细胞内 VZV 的载量, 并且还证明了 IFN- γ 是通过 JAK/STAT1 信号通路抑制 VZV 的主要即刻早期蛋白 62 (IE62) 的功能来抑制 VZV 复制的。近年来, 许多研究发现 HZ 疫苗引起 VZV 特异性 IFN- γ 水平显著增加^[30,31], 均表明了接种疫苗增强了受试者 VZV 特异性 CMI 反应, 而 VZV 特异性 CMI 被认为是预防和控制 HZ 发病的关键。据报道, IFN- γ 比 IFN- α 对 VZV 有更强的活性, 这与干扰素调节因子 (IRF) 蛋白 IRF1 和 IRF9 的差异诱导有关。IFN- α -IRF9 轴是延缓病毒复制和传播开始的第一道防线, 而 IFN- γ -IRF1 轴具有阻断感染过程的能力和诱导适应性的 VZV 特异性 T 细胞来抗病毒^[26]。此外, Kim 等^[32] 发现在 VZV 感染人真皮成纤维细胞和角质形成细胞 (HaCaT) 后, IFN- λ 分泌显著上调抑制病毒复制, 但在使用小干扰 RNA 介导的基因破坏来抑制干扰素基因刺激因子 (STING) 后, 减少了 IFN 和促炎因子的分泌, 导致 VZV 复制增强, 表明 STING 介导了 IFN- λ 分泌对 VZV 感染的重要防御。因此, 未来通过靶向诱导不同类型 IFN 的表达来治疗 HZ 的研究方向有巨大潜力。

5. 氧化应激相关因子

氧化应激 (oxidative stress, OS) 是指体内氧化反应强于抗氧化反应, 产生大量氧化中间产物, 导致自由基在体内产生负面影响, 从而引起衰老或疾病。有研究显示, HZ 病人吡咯双加氧酶 (IDO)、铁蛋白、

C 反应蛋白 (CRP)、血浆总同型半胱氨酸 (tHcy) 水平较对照组显著升高, 而褪黑素 (MLT) 水平显著降低, 这些显著差异也与皮疹和疼痛的严重程度相关, 表明了 HZ 病人炎症相关氧化应激增加, 并可能导致并发 PHN 的风险增加^[16]。那么, 关于抗氧化治疗是否能缓解 HZ 神经性疼痛, 尚有待探索。

三、小结

VZV 再激活所致的 HZ 会引起机体一系列的免疫反应, 导致侵犯部位的皮损和难以忍受的神经性疼痛。在这过程中许多细胞因子会参与到其中, 发挥促炎、抗炎或抗病毒等免疫防御作用。近年来研究发现, 在 VZV 感染后, 多种促炎因子和抗炎因子水平升高 (除了 IL-2), 其中 IL-6、IL-18、TNF- α 和 IL-10 与病情严重程度呈正相关, 虽然它们特异性不强因而在辅助诊断方面意义不大, 但也许可以作为评估 HZ 病情或者预测 PHN 发生的生物学指标。以上细胞因子显著升高的 HZ 病人应视为可能并发 PHN 的高危病人, 应予以积极治疗。HZ 发病后许多趋化因子也被高分泌, 不同的趋化因子可通过增强体液免疫或细胞免疫来抑制病毒。同时, 已有大量研究表明, IFN 在抗 VZV 感染中发挥重要的抗病毒复制作用, IFN 的诱导剂在 HZ 治疗中的研究有待开展。此外, 有少量研究发现 HZ 病人体内多种氧化应激相关因子增加, 提示我们抗氧化药物也许是一种潜在的辅助治疗手段。目前对 HZ 病人细胞因子的研究中尚没有发现特异性表达的因子, 若能系统性地通过筛选更多细胞因子来发现 HZ 特异性变化的因子, 则未来可能作为临床诊断的辅助手段。从治疗上来说, 未来靶向诱导 IL-2 升高所介导的 Th1 细胞免疫和抑制 IL-4、IL-6、IL-18 或 TNF 引起的过度炎症损伤可能有助于减轻神经损伤从而缓解 HZ 病情和预防 PHN。此外, 对于 VZV 感染后这些细胞因子的变化, 大多都没有深入探索各因子的具体信号通路和作用机制, 尚不清楚其中发挥关键受体或通路, 因此未来仍需要对这些方面进行研究, 为靶向治疗 HZ 提供理论依据。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Kennedy PGE, Gershon AA. Clinical features of varicella-zoster virus infection[J]. *Viruses*, 2018, 10(11):609.
- [2] Gershon AA, Breuer J, Cohen JL, et al. Varicella zoster virus infection[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2015, 1:15016.
- [3] 陈杨, 蒲勋, 肖智, 等. 带状疱疹及带状疱疹后神经痛病人受累神经分布特点 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2022, 28(4):295-298.



- [4] 周海鸥, 杨旖欣, 郭雪娇, 等. T 细胞免疫在带状疱疹神经痛机制中的研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2022, 28(3):215-219.
- [5] La Rosa F, Agostini S, Bianchi A, *et al.* Herpes simplex virus-1 (HSV-1) infection induces a potent but ineffective IFN- λ production in immune cells of AD and PD patients[J]. J Transl Med, 2019, 17(1):286.
- [6] Gao YJ, Ji RR. Targeting astrocyte signaling for chronic pain[J]. Neurotherapeutics, 2010, 7(4):482-493.
- [7] Cao S, Zhang D, Yuan J, *et al.* Inflammatory cytokine expression in the skin of patients with postherpetic neuralgia[J]. J Int Med Res, 2020, 48(8): 300060520929582.
- [8] Sommer C, Leinders M, Üçeyler N. Inflammation in the pathophysiology of neuropathic pain[J]. Pain, 2018, 159(3):595-602.
- [9] 张美芳, 马静, 杨励, 等. 带状疱疹患者血清 Th 细胞因子的检测 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2008, 22(12): 721-722, 725.
- [10] 陈金芳, 雷静, 林能兴. 带状疱疹患者血清 PGE2、IL-6、TNF- α 水平及病毒载量与病情严重程度的相关性 [J]. 中国微生态学杂志, 2021, 33(2):201-204.
- [11] Zhu SM, Liu YM, An ED, *et al.* Influence of systemic immune and cytokine responses during the acute phase of zoster on the development of postherpetic neuralgia[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2009, 10(8):625-630.
- [12] Jones D, Neff CP, Palmer BE, *et al.* Varicella zoster virus-infected cerebrovascular cells produce a proinflammatory environment[J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2017, 4(5):e382.
- [13] Jarosinski KW, Carpenter JE, Buckingham EM, *et al.* Cellular stress response to varicella-zoster virus infection of human skin includes highly elevated interleukin-6 expression[J]. Open Forum Infect Dis, 2018, 5(6):ofy118.
- [14] Blackmon AM, Como CN, Bubak AN, *et al.* Varicella zoster virus alters expression of cell adhesion proteins in human perineurial cells via interleukin 6[J]. J Infect Dis, 2019, 220(9):1453-1461.
- [15] Yasuda K, Nakanishi K, Tsutsui H. Interleukin-18 in health and disease[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(3):649.
- [16] Khazan M, Nasiri S, Riahi SM, *et al.* Measurement of melatonin, indole-dioxygenase, IL-6, IL-18, ferritin, CRP, and total homocysteine levels during herpes zoster[J]. J Med Virol, 2020, 92(8):1253-1259.
- [17] Ouwendijk WJ, Getu S, Mahalingam R, *et al.* Characterization of the immune response in ganglia after primary simian varicella virus infection[J]. J Neurovirol, 2016, 22(3):376-388.
- [18] Zajkowska A, Garkowski A, Świerzbńska R, *et al.* Evaluation of chosen cytokine levels among patients with herpes zoster as ability to provide immune response[J]. PLoS One, 2016, 11(3):e0150301.
- [19] Ongkosuwito JV, Feron EJ, Van Doornik CE, *et al.* Analysis of immunoregulatory cytokines in ocular fluid samples from patients with uveitis[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1998, 39(13):2659-2665.
- [20] Graybill C, Claypool DJ, Brinton JT, *et al.* Cytokines produced in response to varicella-zoster virus infection of ARPE-19 cells stimulate lymphocyte chemotaxis[J]. J Infect Dis, 2017, 216(8):1038-1047.
- [21] De Groot-Mijnes JDF, Chan ASY, Chee SP, *et al.* Immunopathology of virus-induced anterior uveitis[J]. Ocul Immunol Inflamm, 2018, 26(3):338-346.
- [22] Fukuyasu A, Kamata M, Sy Hau C, *et al.* Serum interleukin-10 level increases in patients with severe signs or symptoms of herpes zoster and predicts the duration of neuralgia[J]. J Dermatol, 2021, 48(4):511-518.
- [23] Gershon AA, Brooks D, Stevenson DD, *et al.* High constitutive interleukin 10 level interferes with the immune response to varicella-zoster virus in elderly recipients of live attenuated zoster vaccine[J]. J Infect Dis, 2019, 219(8):1338-1346.
- [24] Lind L, Eriksson K, Grahn A. Chemokines and matrix metalloproteinases in cerebrospinal fluid of patients with central nervous system complications caused by varicella-zoster virus[J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1):42.
- [25] Fukuchi K, Shimauchi T, Tatsuno K, *et al.* Induction of plasmablasts by follicular helper T cell-CXCL13 axis upon occurrence of herpes zoster[J]. Clin Immunol, 2018, 195:93-100.
- [26] Sen N, Sung P, Panda A, *et al.* Distinctive roles for type I and type II interferons and interferon regulatory factors in the host cell defense against varicella-zoster virus[J]. J Virol, 2018, 92(21):e01151-18.
- [27] Huch JH, Cunningham AL, Arvin AM, *et al.* Impact of varicella-zoster virus on dendritic cell subsets in human skin during natural infection[J]. J Virol, 2010, 84(8):4060-4072.
- [28] Yu HR, Huang HC, Kuo HC, *et al.* IFN- α production by human mononuclear cells infected with varicella-zoster virus through TLR9-dependent and-independent pathways[J]. Cell Mol Immunol, 2011, 8(2):181-188.
- [29] Shakya AK, O'callaghan DJ, Kim SK. Interferon gamma inhibits varicella-zoster virus replication in a cell line-dependent manner[J]. J Virol, 2019, 93(12):e00257-19.
- [30] Yang P, Chen Z, Zhang J, *et al.* Evaluation of Varicella-zoster virus-specific cell-mediated immunity by interferon- γ enzyme-linked immunosorbent assay in adults $\geq$ 50 years of age administered a herpes zoster vaccine[J]. J Med Virol, 2019, 91(5):829-835.
- [31] Johnson MJ, Liu C, Ghosh D, *et al.* Cell-mediated immune responses after administration of the live or the recombinant zoster vaccine: 5-year persistence[J]. J Infect Dis, 2022, 225(8):1477-1481.
- [32] Kim JA, Park SK, Seo SW, *et al.* STING is involved in antiviral immune response against VZV infection via the induction of type I and III IFN pathways[J]. J Invest Dermatol, 2017, 137(10):2101-2109.