

經由介白質-10 與微小 RNA-155 的交互調節促炎細胞因子可避免東方恙蟲體感染的人類巨噬細胞產生細胞因子風暴

Cross-Regulation of Proinflammatory Cytokines by Interleukin-10 and miR-155 in *Orientia tsutsugamushi*-Infected Human Macrophages Prevents Cytokine Storm

J Invest Dermatol. 2016 Jul;136(7):1398-407. doi: 10.1016/j.jid.2015.11.034.

作者群：

Ming-Hsien Tsai (蔡明憲), Chung-Hsing Chang* (張中興), Rong-Kung Tsai* (蔡榮坤,慈院眼科研究中心;慈大醫科所), Yi-Ren Hong (洪義仁), Tsung-Hsien Chuang (莊忠顯), Kan-Tang Fan (方甘棠,慈院皮膚科), Chi-Wen Peng (彭致文,慈大醫科所), Ching-Ying Wu (吳青穎), Wen-Li Hsu (許文俐), Lih-Shinn Wang (王立信,慈院感染科), Li-Kuang Chen (陳立光,慈院檢驗科), Hsin-Su Yu (余幸司)

摘要：

恙蟲病 (Scrub Typhus) 為一種恙蟲所傳播的發熱出疹性皮膚疾病。東方恙蟲體主要感染人類巨噬細胞再行複製感染或可被清除。恙蟲病臨床症狀約有 50%-80% 患者可在被恙蟲叮咬處發現黑色的潰瘍性焦痂，發燒，且大多為無痛性。一般在第 9-10 病日消退，但也可能產生嚴重出血、心肌炎、肺炎、腎衰竭等併發症，死亡率可有 1-60% 之差異。而這些嚴重併發症的產生主要是由於發生細胞因子風暴，造成促炎細胞因子釋放大量發炎物質如組織壞死因子、介白質 1 β 、介白質 6 等。但是恙蟲病在臨床表現為何有這麼大的差異機轉尚未釐清，而這也是本研究的目的。

緣由眼科研究中心對視神經受傷後人類巨噬細胞的極性表現會對視神經有不同的激發或抑制發炎反應。而且調制巨噬細胞的極性反應 (M2) 會有神經保護效果。因此，在共同的研究興趣上與高醫張中興教授及慈院，慈大同仁共同合作此細胞培養及臨床病歷的研究。

本研究發現當人類巨噬細胞受到低劑量的東方恙蟲體感染時，巨噬細胞會經由 ERK 活化途徑而增加介白質 10 進而經由 STAT3 途徑抑制 NF- κ B，也抑制促炎細胞因子的產生，降低發炎反應。也有利於東方恙蟲體的複製，而蟲體增加後介白質 10 會降低，再經由活化 NF- κ B 而造成更多促炎細胞因子的產生。當受到

高劑量東方恙蟲體感染時，巨噬細胞會產生微小RNA-155來降低促炎反應。

介白質10及微小RNA-155都會抑制NF- κ B訊號途徑。而且介白質10也會抑制微小RNA-155。因此，介白質10及微小RNA-155的交互調節可作為人體防衛系統來降低處炎性反應而避免細胞因子風暴的產生。

此外，我們也在有發生過細胞因子風暴的恙蟲病病人的周邊血液的單核細胞中，發現介白質10及微小RNA-155的反應量較沒有發生細胞因子風暴的恙蟲病病人低。此臨床發現與本細胞培養研究結果相互支持。

我們的研究提供了臨床上可將恙蟲病病人的周邊血液的單核細胞介白質10及微小RNA-155含量做為預估感染嚴重的生物指標。而藉由炎性調制來避免恙蟲病感染的細胞因子風暴產生，將是進一步的研究方向。