

·论著·

糖皮质激素对肾病患儿血清中 细胞因子的影响

于力¹,卓美瑛¹,杨小苏¹,翁志媛¹,钟志敏²,张又祥¹

(广州市第一人民医院 1. 儿科; 2. 检验科, 广东 广州 510180)

[摘要] 目的 探讨糖皮质激素对肾病综合征(NS)患儿血清中白细胞介素-1(IL-1),白细胞介素-6(IL-6),白细胞介素-8(IL-8)和肿瘤坏死因子 α (TNF α)的影响。方法 将24例NS患儿分为激素治疗前和治疗后两组,应用间接酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清中IL-1,IL-6,IL-8和TNF α 的水平。结果 NS患儿激素治疗前后血清中IL-1[(195 $\pm$ 25) ng/L vs (120 $\pm$ 25) ng/L],IL-6[(355 $\pm$ 62) ng/L vs (200 $\pm$ 23) ng/L],IL-8[(286 $\pm$ 55) ng/L vs (178 $\pm$ 32) ng/L]和TNF α [(265 $\pm$ 36) ng/L vs (110 $\pm$ 40) ng/L]水平差异有显著性意义($P < 0.01$)。结论 糖皮质激素可能对NS患儿血清中多种细胞因子有抑制作用。

[关键词] 激素;细胞因子;肾病综合征;儿童

[中图分类号] R692 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2001)05-0509-03

Effect of Glucocorticoid on Serum Cytokines in Children with the Nephrotic Syndrome

YU Li, ZHUO Mei Ying, YANG Xiao Su, et al.

Department of Pediatrics, First People's Hospital of Guangzhou, Guangzhou 510180, China

Abstract: **Objective** To explore the effect of glucocorticoid on serum IL-1, IL-6, IL-8 and TNF α in children with the nephrotic syndrome (NS). **Methods** IL-1, IL-6, IL-8 and TNF α in serum were detected using ELISA in 24 children with NS before and after the treatment with glucocorticoids. **Results** Significant differences of IL-1 [(195 $\pm$ 25) ng/L vs (120 $\pm$ 25) ng/L], IL-6 [(355 $\pm$ 62) ng/L vs (200 $\pm$ 23) ng/L], IL-8 [(286 $\pm$ 55) ng/L vs (178 $\pm$ 32) ng/L] and TNF α [(265 $\pm$ 36) ng/L vs (110 $\pm$ 40) ng/L] were found between the two groups before and after the treatment ($P < 0.01$). **Conclusions** It is suggested that glucocorticoids might inhibit serum IL-1, IL-6, IL-8 and TNF α in children with NS.

Key words: Glucocorticoid; Cytokine; Nephrotic syndrome; Child

小儿原发性肾病综合征(Nephrotic Syndrome, NS)是儿科常见病,其发病机理不清,认为与细胞因子有关,炎症细胞因子如白细胞介素-1(IL-1),白细胞介素-6(IL-6),白细胞介素-8(IL-8)和肿瘤坏死因子 α (TNF α)在本病的发生、发展中起重要作用。因此,我们观察了24例NS患儿血清中IL-1,IL-6,IL-8和TNF α 的含量变化及糖皮质激素对它们的影响。报告如下:

1 资料和方法

1.1 临床资料

本文24例NS患儿为1998年10月至2000年12月住院患儿,男15例,女9例,年龄2~14岁,平均7.5岁,全部符合小儿NS诊断标准^[1],单纯型肾病13例,肾炎型肾病11例。分为治疗前组(用激素前)和治疗后组(口服强的松治疗8周后,尿蛋白转

[收稿日期] 2001-01-12; [修回日期] 2001-06-12
[基金项目] 广东省卫生厅医学科研基金项目(编号A1997359)
[作者简介] 于力(1959-),女,硕士,副主任医师,儿科主任。

阴者)及对照组(随机选择 18 例同龄健康儿童,其中男 12 例,女 6 例,年龄 2~14 岁,平均 8 岁)。

1.2 方法

1.2.1 临床观察 治疗前后分别检查血、尿常规、24 h 尿蛋白定量、尿素氮(BUN)、血肌酐(Cr)、肌酐清除率(Ccr)、血和尿β₂-微球蛋白(β₂-MG)及尿 N-乙酰β-D 葡萄糖苷酶(NAG),判断临床治疗情况及疗效。

1.2.2 标本收集和细胞因子检测 肾病治疗前组、治疗后组和对照组分别清晨空腹采集静脉血,分离血清后,-20℃保存,1 周内采用酶联免疫吸附双抗夹心法(ELISA)检测 IL-1、IL-6、IL-8 和 TNFα。IL-1和 IL-6 ELISA 试剂盒系英国 Amersham 公司产品,IL-8 ELISA 试剂盒购于深圳晶美生物公司,TNFα ELISA 试剂盒购于军事医学科学院。

CliniBio 128C酶标仪系奥地利产品。

1.3 统计学处理

检验结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组间比较采用方差分析,两组间比较采用 *q* 检验(Newman-Keuls 检验)或配对 *t* 检验。

2 结果

2.1 临床各项检验指标变化

NS 患儿治疗后 24 h 尿蛋白含量、BUN,Cr,尿β₂-MG 含量较治疗前明显下降,差异有显著性(*P* < 0.01);治疗后血 Ccr,β₂-MG 含量也低于治疗前(*P* < 0.05)。治疗前后尿 NAG 差异无显著性(*P* > 0.05)。见表 1。

表 1 NS 治疗前、后 24 h 尿蛋白、BUN,Cr,Ccr,β₂-MG,NAG 的变化

Table1 Changes of urine protein, BUN, Cr, Ccr, β ₂ -MG, NAG in NS patients before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)							
组别	尿蛋白(g/L)	BUN(mmol/L)	Cr(μmol/L)	Ccr(ml/min)	血β ₂ -MG(μg/ml)	尿β ₂ -MG(μg/ml)	NAG(U/L)
治疗前	4.50 ±0.75	17.34 ±6.52	376.56 ±130.68	77.40 ±13.50	4.80 ±1.30	261.60 ±110.40	25.80 ±10.30
治疗后	0.57 ±0.20 ^a	8.56 ±2.40 ^a	186.67 ±102.20 ^a	93.60 ±13.70 ^b	2.50 ±0.65 ^b	163.50 ±20.80 ^a	23.70 ±11.30

注: a 与治疗前比较 *P* < 0.01; b 与治疗前比较 *P* < 0.05

2.2 细胞因子的变化

NS 患儿治疗后血清中 IL-1、IL-6、IL-8 和 TNFα 的水平明显低于治疗前(*P* < 0.01),其中

IL-1,IL-6 和 IL-8 仍高于对照组(*P* < 0.05),而 TNFα 水平与对照组比较差异无显著性(*P* > 0.05)。见表 2。

表 2 NS 患儿治疗前后血清中 4 种细胞因子的检测结果

Table2 Detections of serum cytokines in children with NS before and after treatment ($\bar{x} \pm s$,ng/L)					
组别	例数	IL-1	IL-6	IL-8	TNFα
对照组	18	50 ±23	110 ±13	96 ±12	80 ±11
肾病组					
治疗前	24	195 ±25	355 ±62	286 ±55	265 ±36
治疗后	24	120 ±25 ^{a,b}	200 ±23 ^{a,b}	178 ±32 ^{a,b}	110 ±40 ^a

注: a 与治疗前比较 *P* < 0.01; b 与对照组比较 *P* < 0.05

3 讨论

细胞因子与小儿原发性肾病综合征的发病及病情进展密切相关。研究证实细胞因子如:IL-1,IL-6,IL-8 和 TNFα 是肾脏疾病的重要炎症介质,除了直接作用于组织细胞外,也可诱发其它炎症介质而间接发挥作用。研究发现,几乎所有肾脏固有细胞,包括系膜细胞、上皮细胞和内皮细胞等,均具有

产生细胞因子的能力。IL-1 是多功能细胞因子,具有广泛的生物学活性,在细胞因子网络中是一个关键因子,肾小球系膜细胞、上皮细胞、内皮细胞、肾小管上皮细胞和纤维细胞等多种细胞均可产生。IL-1 主要促进细胞增生和细胞外基质的增加,促进其它细胞因子的产生和粘附分子的表达,产生中性蛋白酶和氧自由基,合成一氧化氮及中性蛋白酶;它在 NS 的发病中既参与早期病变的发生,又促进病变的持续发展,最终致使肾小球硬化、间质纤维化^[2]。

IL-6 是系膜细胞的自分泌因子,国外证实 NS 循环血和尿中 IL-6 水平明显升高^[3]。国外报道肾病综合征、狼疮性肾炎血清中 IL-1, IL-6, IL-8 和 TNF α 的分泌增加,且炎症期分泌明显增加^[4]。IL-8 介导内皮细胞损伤及肾小球炎症反应,参与肾小球硬化,参与间质性肾炎发病,在各种肾小球疾病中均有不同程度血和尿 IL-8 的增高^[6],监测血和尿 IL-8 可以判断肾脏的炎症反应。TNF α 与 IL-1 有协同作用, TNF α 促进肾小球系膜细胞主要组织相关抗原和 表达,促进 5'-核苷酸、促凝血物质、糖蛋白合成,在转录和翻译水平上刺激肾小球系膜细胞合成前列腺素和花生四稀酸,增强环氧化酶活性,使肾小球系膜细胞增殖、基质增宽^[7]。细胞因子之间有诱导、促进、刺激等作用,相互诱导与影响,导致系膜细胞的增殖与硬化,导致终末期肾病的发生^[5]。本研究结果显示 IL-1, IL-6, IL-8 和 TNF α 的水平在 NS 治疗前明显升高,以 IL-6 最为明显,是其敏感指标,其次为 IL-8, TNF α 和 IL-1;治疗后它们均明显下降,低于治疗前水平。这与我们的动物实验证实的糖皮质激素对细胞因子有明显的抑制作用相符^[8]。治疗后 IL-1, IL-6 和 IL-8 水平仍高于对照组,说明在 NS 治疗前后同时存在细胞因子水平的升高,只是程度的不同。细胞因子的变化随着疾病程度的轻重而变化,表明体内免疫细胞的活化仍在继续,产生的各种炎性因子与自身抗体继续在起作用,与病情的慢性迁延、复发可能有关,动态监测 IL-1, IL-6, IL-8 和 TNF α 含量可以判断疾病的程

度、监测疾病的变化过程,指导治疗。糖皮质激素是 IL-1, IL-6, IL-8 和 TNF α 抑制剂。进一步寻找新的 IL-1, IL-6, IL-8 和 TNF α 拮抗剂,可能为儿童肾病综合征治疗开拓新途径。

[参 考 文 献]

- [1] 姜新猷,陈荣华,王宝琳. 关于小儿肾小球疾病临床分类和治疗的建议的修订意见 [J]. 中华儿科杂志, 1981, 19(4): 241 - 243.
- [2] Pereira BJ G, King AJ, Falsgas Me, et al. Interleukin-1 receptor antagonist and: an index of dialysis induced Interleukin-1 production [J]. Nephron, 1994, 67(4): 358 - 361.
- [3] Coleman DL, Ruef C. Interleukin-6: an autocrine regulator of mesangial cell growth [J]. Kidney Int, 1992, 41(3): 604 - 606.
- [4] Tesar V, Masek Z, Rychlik I, et al. Cytokines and adhesion molecules in renal vasculitis and lupus nephritis [J]. Nephrol Dial Transplant, 1998, 13(7): 1662 - 1667.
- [5] Konig B, Steinbach F, Janocha B, et al. The differential expression of proinflammatory cytokines IL-6, IL-8 and TNF α in renal cell carcinoma [J]. Anticancer Res, 1999, 19(2c): 1519 - 1524.
- [6] 田巍,陈香美. IL-8 及其与肾脏疾病关系的研究现状 [J]. 国外医学泌尿系统分册, 1997, 17(6): 281 - 284.
- [7] 于力,杨霁云,丁洁. 炎症细胞因子与肾脏疾病 [J]. 国外医学儿科学分册, 1996, 23(6): 281 - 284.
- [8] 于力,杨霁云,丁洁,等. 地塞米松对肾小球系膜细胞中细胞因子产生与基因表达的影响 [J]. 中华肾脏病杂志, 1997, 13(1): 14 - 17.

(本文编辑:俞燕)