

· 临床研究报道 ·

激素敏感型肾病综合征患儿血及尿白细胞 介素-18增高及其临床意义

卢宏柱¹, 李祥民²

(1. 荆州市第二人民医院儿科, 湖北 荆州 434000; 2. 武汉大学人民医院儿科, 湖北 武汉 430060)

【摘要】 目的 探讨白细胞介素-18(IL-18)与小儿激素敏感型肾病综合征(SSNS)发病之间的关系。方法 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定 SSNS 患儿极期及恢复期血、尿中 IL-18 水平,分析与 24 h 尿蛋白定量之间的关系,并与正常对照组相比较。结果 SSNS 患儿 22 例,治疗前血 IL-18 为 (281.2 ± 79.2) ng/L。恢复期为 (50.2 ± 14.1) ng/L 两者比较差异有显著性 ($P < 0.01$);正常对照组为 (43.1 ± 13.9) ng/L,与恢复期差异无显著性 ($P > 0.05$)。尿 IL-18 治疗前及恢复期分别为 (232.6 ± 55.5) ng/mg·Cr 和 (28.5 ± 12.8) ng/mg·Cr 两者比较差异有显著性 ($P < 0.01$);正常对照组为 (21.5 ± 5.1) ng/mg·Cr,与恢复期比较差异无显著性 ($P > 0.05$)。呼吸道感染组与正常对照组之间差异也无显著性。血 IL-18 与 24 h 尿蛋白定量呈显著正相关 ($r = 0.768, P < 0.05$)。尿 IL-18 与 24 h 尿蛋白定量也呈显著正相关 ($r = 0.838, P < 0.01$)。结论 IL-18 与 SSNS 的发病有关,可能在其发病中起部分作用,血、尿 IL-18 还可作为 SSNS 极期的标志之一。感染对血中 IL-18 水平无影响。

【关键词】 白细胞介素-18;肾病综合征

【中图分类号】 R692 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1008-8830(2003)05-0466-03

激素敏感型原发性肾病综合征(SSNS)是小儿的一种常见病,其发病机制至今仍不清楚,目前大多数学者认为,其发病机制可能是多方面的和复杂的,肾小球基底膜上阴电荷丢失是导致蛋白尿的重要原因之一, T_H1/T_H2 亚类失衡起着关键的作用^[1,2]。目前认为本病时细胞免疫的异常主要表现在淋巴细胞产物(某些淋巴因子)在增加肾小球基底膜对血浆蛋白通透性方面的作用,在疾病的活动期,血液及尿液中某些细胞因子浓度上升,随病情缓解而下降。各种淋巴因子在 SSNS 的发病中是相互影响的^[1,3~5]。可能还有更多的淋巴因子参与致病。白细胞介素-18(IL-18)是一种新发现的淋巴因子,单核巨噬细胞等多种免疫活性细胞均可产生^[5]。IL-18 具有广泛的生物学活性,参与多种免疫性疾病的发病,但在小儿 SSNS 方面研究甚少,本文通过对小儿 SSNS 血及尿 IL-18 的测定,阐述 IL-18 与 SSNS 的关系。

1 材料与方法

1.1 病例选择

SSNS 患儿 22 例,其中男 14 例,女 8 例。平均

年龄 8.7 岁(2~14 岁)。初治病例 11 例,复治病例 11 例。病程 6 d 至 43 个月。11 例复发者中,7 例为频繁复发。诱因为呼吸道感染 6 例,皮肤感染 4 例,原因不明 1 例。就诊时仍在用糖皮质激素者 2 例,其余近 3 个月内均未使用糖皮质激素。全部病例均为单纯型,且本次治疗对激素(泼尼松)均敏感,肾功能均正常。诊断标准按 1981 年《关于小儿肾小球疾病临床和治疗的建议》的修订意见及 2000 年珠海会议修订《小儿肾小球疾病临床分类和肾病综合征治疗方案》制定的标准^[6,7]。对照组为健康儿童 15 例,年龄 2~14 岁。平均 8.7 岁。另 18 例呼吸道感染病例作为感染对照组。

1.2 标本的留取及观察项目

在治疗前及治疗后尿蛋白转阴后 1~2 周留取血及尿标本,送检内生肌酐清除率(Ccr)、血清白蛋白、补体 C₃、血脂、载脂蛋白、24 h 尿蛋白定量,同时留置 2 ml 新鲜血析出血清后,储存于 -20℃ 冰箱待查。尿标本留取晨中段无菌尿,离心 2 500 r/min,5 min 后取上清液 2 ml, -20℃ 冰箱冻存待查。同次尿标本作常规尿肌酐测定。尿 IL-18 测定量用 ng/mg·Cr 表示。

【收稿日期】 2003-03-10; **【修回日期】** 2003-06-12

【作者简介】 卢宏柱(1962-),男,硕士,主任医师。主攻方向:小儿肾病综合征。

1.3 检测方法

Ccr 采用常规经典方法,24 h 尿蛋白定量采用双缩脲比色法,IL-18 采用双抗夹心 ELISA 法。IL-18 检测试剂灵敏度为 10 ng/L,特异性强;与 IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, GCSF, TNF- α 等无交叉反应,操作按说明书进行,由专人完成。

1.4 统计学方法

数据资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 student's t 检验及相关分析。

2 结果

2.1 治疗前后血、尿 IL-18 的变化

从表 1 可看出治疗前、后血 IL-18 差异有显著性($t = 12.148, P < 0.01$)。而治疗后与对照组差异无显著性($t = 1.512, P > 0.05$)。治疗前后尿 IL-18 的变化差异有显著性($t = 14.629, P < 0.01$)。正常对照组与恢复期差异无显著性($t = 2.005, P > 0.05$)。呼吸道感染组与正常对照组之间差异也无显著性(血中为 $t = 0.406, P > 0.05$;尿中为 $t = 0.644, P > 0.05$)。

表 1 SSNS 治疗前后血、尿 IL-18 的变化

	例数 (n)	血 IL-18 (ng/L)	尿 IL-18 (ng/mg·Cr)	24 h 尿蛋白定量 (mg/kg)
正常对照组	15	43.1 $\pm$ 13.9	21.5 $\pm$ 5.1	—
感染对照组	18	45.2 $\pm$ 15.5	22.8 $\pm$ 6.3	—
SSNS 治疗前	22	281.2 $\pm$ 79.2	232.6 $\pm$ 55.5	109.9 $\pm$ 19.5
SSNS 治疗后	22	50.2 $\pm$ 14.1	28.5 $\pm$ 12.8	3.5 $\pm$ 1.1

2.2 血、尿 IL-18 与 24 h 尿蛋白定量的相关性

血 IL-18 与 24 h 尿蛋白定量呈显著正相关($r = 0.768, P < 0.05$);尿 IL-18 与 24 h 尿蛋白定量也呈显著正相关($r = 0.838, P < 0.01$)。

3 讨论

本研究主要发现 SSNS 患儿极期血、尿 IL-18 水平明显高于恢复期和正常对照组,且与 24 h 尿蛋白定量呈显著正相关。这些结果尽管不能直接说明 SSNS 的发病即为 IL-18 增高所致,但至少表明 IL-18 与 SSNS 的发病之间有一定联系。

SSNS 的发病机制目前不甚明了,但许多研究表明与细胞免疫功能紊乱有关,T 细胞亚群,尤其是

T_H1/T_H2 比例失调是目前较公认的主要原因之一^[1]。血管通透因子(VPF)是一种由 T 细胞产生的细胞因子,它能使受试动物产生蛋白尿,电镜观察可见肾小球上皮细胞溶解,认为是 SSNS 发病中的一种主要的细胞因子^[8]。Matsumoto 等^[9]研究表明 T_H1 细胞产生的细胞因子如 IL-12 以及 T_H2 细胞产生的 IL-4, IL-10 对 VPF 有很大影响。在体外试验表明 IL-18 对 VPF 有很大的促进作用,IL-18 与 IL-12 联合能更有效的刺激 VPF 的产生,其确切机制尚不清楚。Yoshimoto 等^[10]研究表明,IL-18 与 IL-12 在分子结构上虽然没有同源性,但能共同诱导 T_H1 细胞产生 IFN- γ ,而且 IL-18 还能刺激 T_H1 增殖并产生 IL-2 和 IL-2 受体 α 。IL-18 的促 T_H1 增殖作用可能也是通过其产生 IFN- γ 而间接起作用的。另外,VPF 水平可通过中和 IL-18 和 IL-12 而下调。IL-18 和 IL-12 阻滞剂可抑制 T 细胞产生 VPF。这些研究表明 IL-18 与 VPF 的产生有密切关系,IL-18 可能通过 T_H1 细胞产生过量 VPF 在 SSNS 的发病中起作用。

Matsumoto 等^[11]对微小病变型肾病综合征(MCNS)外周血单个核细胞用磷酸脂多糖(LPS)刺激,其产生 IL-18 明显高于非 NS 组和正常对照组,且 IL-18 与 VPF 呈正相关,认为 IL-18 在 MCNS 的发病中起到间接作用。作者还发现用糖皮质激素治疗后 IL-18 迅速下降,NS 的临床表现也明显改善。糖皮质激素抑制许多细胞因子的转录和细胞粘附分子的表达。糖皮质激素对 NS 的治疗作用可能是通过抑制 IL-18 的产生起作用,也可能是直接抑制了 VPF 的产生而起作用,其最终结论尚不清楚。糖皮质激素对多种细胞因子的受体表达可能也有影响。

我们通过对尿 IL-18 的检测发现 SSNS 极期尿 IL-18 显著增高,且与 24 h 尿蛋白定量呈显著正相关,而缓解期明显下降并接近正常水平,尿 IL-18 水平与患儿的临床表现和 24 h 尿蛋白定量的明显相关也能说明 IL-18 与 SSNS 的发病有密切关系。尿中 IL-18 是血中的 IL-18 通过肾小球基底膜滤过的,还是肾小球固有细胞产生的,目前还不清楚。因为肾小球系膜细胞可产生 IL-18^[12]。但 IL-18 的分子量为 24 kD,小于白蛋白分子量,IL-18 可随同白蛋白一起通过受损的肾小球基底膜。无论尿中 IL-18 来自何处,尿 IL-18 至少可作为一个 SSNS 的一个活动指标。有报道 IL-18 可能也在感染性疾病中起一定作用^[13],而 SSNS 常常可能伴有感染,为了鉴别 IL-18 的增高是否与感染有关,我们同时测定了 18 例呼吸道感染病例血清中 IL-18,发现 IL-18

水平与正常健康者差异无显著性。说明感染不是引起 IL-18 增高的主要原因。

总之,血、尿中 IL-18 与尿蛋白定量及 SSNS 的临床表现有明显相关性,可说明 IL-18 与 SSNS 的发病之间有密切关系,IL-18 在 SSNS 的发病中起到了重要的介导作用。而且血、尿中 IL-18 可作为疾病状态的指标之一。但 SSNS 的发病机制是复杂的,细胞因子之间也是一个复杂的网络体系,IL-18 在这个网络中的具体作用及与其它各类细胞因子之间的相互关系尚需进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] Yap HK, Cheng W, Murugasu B, S. m SK, Seah CC, Jordan C. Th1 and Th2 cytokine mRNA profiles in childhood nephrotic syndrome: Evidence for increased IL-13 mRNA expression in relapse [J]. J Am Soc Nephrol, 1999, 10(3): 529 - 537.
- [2] Holdsworth SR, Kitching AR, Tipping PG. Th1 and Th2 T helper cell subsets affect patterns of injury and outcomes in glomerulonephritis [J]. Kidney Int, 1999, 55(4): 1198 - 1216.
- [3] Daniel V, Trautmann Y, Konrad M. T-lymphocyte populations, cytokines and other growth factors in serum and urine of children with idiopathic nephrotic syndrome [J]. Clin Nephrol, 1997, 47(5): 289 - 297.
- [4] Matsumoto K, Kanmatsuse K. Interleukin-15 and interleukin-12 have an additive effect on the release of vascular permeability factor by peripheral blood mononuclear cells in normal subjects and in patients with minimal-change nephrotic syndrome [J]. Clin Nephrol, 1999, 52(1): 10 - 18.
- [5] Purer AJ, Fantuzzi G, Dinarello CA. Gene expression, synthesis

and secretion of IL-1 β and IL-18 are differentially regulated in human blood mononuclear cells and mouse spleen cells [J]. Immunity, 1997, 7(4): 571 - 581.

- [6] 姜新猷,陈荣华,王宝琳,白克敏.《关于小儿肾小球疾病临床和治疗的建议》的修订意见 [J]. 中华儿科杂志,1981, 19(4): 241 - 243.
- [7] 杨霁云,陈述枚,姚勇,丁洁. 小儿肾小球疾病的临床分类、诊断及治疗 [J]. 中华儿科杂志,2001, 39(12): 746 - 749.
- [8] Tomizawa S, Maruyama K, Nagasawa N. Studies on vascular permeability factor derived from T-lymphocytes and inhibitory effect of plasma on its production in minimal change nephrotic syndrome [J]. Nephron, 1985, 41(2): 157 - 160.
- [9] Matsumoto K, Kanmatsuse K. Interleukin-18 and interleukin-12 synergize to stimulate the production of vascular permeability factor by T lymphocytes in normal subjects and in patients with minimal change nephrotic syndrome [J]. Nephron, 2000, 85(2): 127 - 135.
- [10] Yoshimoto I, Takeda K, Tanaka T, Ohkusu K, Kashiwamura S, Okamura H, et al. IL-12 up-regulates IL-18 receptor expression on T cells, Th1 cells, and B cells: Synergism with IL-18 for IFN- γ production [J]. J Immunol, 1998, 161(7): 3400 - 3407.
- [11] Matsumoto K, Kanmatsuse K. Augmented interleukin-18 production by peripheral blood monocytes in patients with minimal-change nephrotic syndrome [J]. Am J Nephrol, 2001, 21(1): 20 - 27.
- [12] 齐晖,李富荣,戴勇. 脂多糖、植物血凝素对人肾小球系膜细胞分泌 IL-18 的影响 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2000, 9(2): 151 - 152.
- [13] Dinarello CA. Interleukin-18 [J]. Methods, 1999, 19(1): 121 - 132.

(本文编辑:吉耕中)

(上接第 465 页)

[参 考 文 献]

- [1] 章海涛. 特发性膜性肾病的治疗 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2001, 10(1): 62 - 65.
- [2] 中华内科杂志编委会. 乙型肝炎病毒相关性肾炎座谈会纪要 [J]. 中华内科杂志,1990, 29(9): 519 - 521.

- [3] 林瑞霞,杨青,庄捷秋,王哲雄. 小儿膜性肾炎与乙型肝炎病理的关系 [J]. 温州医学院学报,2000, 30(4): 292 - 293.
- [4] 章友康,谌贻璞. 膜性肾病的研究进展 [J]. 中华肾脏病杂志, 1993, 9(3): 175 - 177.
- [5] Zhang YE, Ma XL, Fang LJ, Wun CY. The existence and significance of hepatitis B virus DNA in glomerulonephritis [J]. Nephrology, 1996, 73(2): 118 - 119.

(本文编辑:吉耕中)