

· 综述 ·

细胞因子在过敏性紫癜性肾炎发病机制中的作用

余艳红 综述,潘凯丽 审核

(第四军医大学西京医院儿科,陕西 西安 710032)

[中图分类号] R554+.6 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2009)10-0869-04

过敏性紫癜(Henoch-Schonlein purpura, HSP)是一种常见的血管变态反应性出血性疾病,以免疫复合物在血管内沉积为主要病理变化,是儿童中发病率最高的血管炎^[1]。近10年来其发病率从1.88%逐渐上升至3.43%,肾脏是否受累是影响HSP远期预后的主要因素。HSP及紫癜性肾炎(Henoch-Schonlein purpura nephritis, HSPN)病因及发病机制尚未明确,近年来的科研及临床研究显示HSP/HSPN存在着明显的免疫功能紊乱,表现为多克隆B细胞异常活化,T细胞亚群紊乱。有关细胞因子在HSP/HSPN发病机制中的研究近年来倍受重视。已有研究发现与HSP/HSPN相关的细胞因子有:白细胞介素(interleukin, IL)-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, IL-18, 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF) α , 干扰素(interferon, IFN)- α , IFN- γ , 血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial cell growth factor, VEGF), 肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF), 转化生长因子(transforming growth factor, TGF) β 等。现就HSP/HSPN中一些细胞因子的变化作一综述。

1 IL-1

IL-1是一种主要由活化的单核巨噬细胞和组织巨噬细胞产生的细胞因子,也可由肾小球系膜细胞以自分泌方式产生,促进肾小球系膜细胞生长而发挥作用。IL-1Ra是IL-1的受体拮抗剂,IL-1和IL-1Ra具有广泛而相互拮抗的生物学活性。IL-1促进T细胞、B细胞增殖;促使中性粒细胞、成骨细胞、血管内皮细胞分泌炎性介质;IL-1使炎症部位释放前炎症蛋白,进一步扩大炎症反应,IL-1Ra能特异地抑制T细胞表面IL-1R与IL-1结合,阻断IL-1的

生物活性,抑制肾小球系膜细胞的增值,降低巨噬细胞的聚集和新月体的形成,因此体内IL-1活性在很大程度上取决于IL-1Ra对它的调控。Rostoker等^[2]报道,IL-1Ra在HSPN患者应用免疫球蛋白之前降低,治疗后正常,表明在HSPN疾病中存在着过多的前炎症细胞因子及其天然拮抗作用失衡,这一过程可能与疾病的发生有一定的关联。IL-1和IL-1Ra平衡在调节炎症反应中起重要作用,当二者比例失衡,特别是IL-1增多,IL-1Ra/IL-1降低,将导致肾组织损伤。Rauta等^[3]报道IL-1参与肾脏系膜细胞增殖和细胞外基质的增生、新月体形成,激活内皮细胞,促进血管内凝血和白细胞黏附。有研究显示^[4],HSPN尿液IL-1 β 水平较正常对照组升高,IL-1Ra/IL-1显著低于正常对照组,IL-1Ra/IL-1降低主要由于IL-1增多所致。由此可见,IL-1Ra/IL-1比例失衡在HSPN疾病发病机制中起一定作用。

2 IL-2

IL-2主要由T细胞或T细胞系产生,B细胞、NK细胞及单核-巨噬细胞亦能产生IL-2。IL-2最重要的作用是诱导T淋巴细胞增殖,从而又诱导自身增加。IL-2是增强自然杀伤细胞(NK细胞)活性及促进B细胞活化的必需因子,活化B细胞表达高亲和力的IL-2受体(IL-2R),促进IgM和IgG分泌,它通过各种免疫细胞表面的IL-2R来达到调节机体免疫反应的作用。IL-2与活化的淋巴细胞膜上的IL-2R结合是其发挥生物学功能的重要条件,IL-2R的表达是机体免疫反应的关键环节。IL-2与IL-2R结合才能传递信息,从而促进淋巴细胞的增殖分化。可溶性IL-2R(sIL-2R)是膜结合形式IL-2R α 链的脱落物,sIL-2R可能与膜表面IL-2R竞争结合IL-2,从而

[收稿日期]2008-12-01;[修回日期]2008-01-19
[作者简介]余艳红,女,硕士研究生。主攻方向:儿童肾脏疾病。

成为一种免疫抑制物质。

IL-2 是一种重要的免疫调节因子,它的活性异常会带来一系列细胞及体液免疫功能紊乱。血清 sIL-2R 的升高,是激活 T 细胞的标志。目前已知 sIL-2R 可与膜 IL-2R 竞争结合 IL-2,起到一种封闭作用,减弱机体的自分泌效应,抑制已活化的 T 细胞克隆扩增。sIL-2R 可降低细胞表面的 IL-2R 的密度,使活化的 T 细胞转化成为静止细胞。HSP 患儿急性期 IL-2 水平下降,sIL-2R 水平增高,不能有效活化 NK 细胞及抑制 B 细胞,导致 B 细胞分泌球蛋白增加。sIL-2R 的活性水平与 HSP 的转归密切相关,sIL-2R 的活性水平可反映机体的免疫细胞活化状态,检测其浓度可对 HSP 诊断、病情检测及预后判断提供参考性指标。HSPN 时 sIL-2R 升高是体内免疫受损表现,造成免疫紊乱,在病情进展中起作用^[5]。研究显示^[6],HSPN 患儿血清中 IL-2 及 IL-2R 水平均升高,提示 IL-2 参与了 HSP 的肾损害,促进了紫癜性肾炎的发生。

3 IL-4,IL-6,IL-8 和 TNF- α

IL-4,IL-6,IL-8 和 TNF- α 是炎性细胞因子,在 HSPN 肾小球损害中起破坏作用。

IL-4 是一种主要由辅助性 T 细胞中的 Th2 亚群细胞产生的细胞因子。IL-4 促进活化 B 细胞的增殖,并可促进 B 细胞产生 IgG1、IgE 和 sIgM,调节 B 细胞和单核细胞表达 IgE Fc 受体 Fc ϵ R II (CD23),参与变态反应性疾病的发病过程。由于大量 IgE 吸附在肥大细胞上,当 IgE 与变应原结合后使肥大细胞释放出生物活性介质,导致变态反应性炎症。故 IL-4 对 IgE 有重要作用,IL-4 通过促进 IgE 合成,可能引起 HSP 的发病。此外 IL-4 对 B 细胞产生的免疫球蛋白类别有重要影响。IL-4 诱导免疫球蛋白合成分泌发生 IgE 类别转换,促使 B 细胞大量合成、分泌特异性 IgE 抗体,并产生循环免疫复合物,沉积在肾小球,激活体液免疫,造成局部损伤;同时免疫复合物激活系膜细胞,刺激系膜细胞合成分泌大量细胞外基质,沉积在系膜区,促进和加速肾小球硬化。顾晓红等^[7]研究显示,HSP 组 IL-4 显著高于对照组,血清 IL-4 与 IgE 呈正相关,HSPN 组急性期 IL-4 显著高于肾未受损组,均说明 IL-4 在 HSP,HSPN 中起一定作用,提示 IL-4 参与 HSP 的发生和肾损害。

IL-6 是一种具有多种免疫调节功能的细胞因子,由巨噬细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、内皮细胞

和成纤维细胞产生。IL-6 在其他细胞因子的协同下刺激肾小球系膜细胞增生,合成分泌大量的细胞外基质,导致肾小球硬化。系膜细胞活化后分泌大量的细胞因子如 TGF- β ,PDGF,IL-1,IL-6 和胰岛素样生长因子(IGF),形成恶性循环,加速肾小球硬化。另外,IL-6 活化 B 细胞,产生大量 IgE 和 IgA,形成循环免疫复合物沉积于肾小球系膜区引起肾小球肾炎的发生^[8]。有研究报道 HSPN 的 IL-6 水平在免疫球蛋白治疗前高于对照组,治疗后正常,表明 IL-6 可能在肾小球肾炎中发挥致病作用^[9]。

IL-8 主要由单核细胞产生,是强效中性粒细胞趋化因子,能大量吸引和激活中性粒细胞和 T 细胞从而损伤肾小球。IL-8 亦可通过诱导嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和淋巴细胞浸润产生炎症并释放溶酶体而损伤毛细血管,破坏组织。此外,IL-8 在诱导肾小球系膜细胞增生方面亦有一定的作用。

TNF- α 是单核巨噬细胞活化产生的一种细胞因子。TNF- α 单独或其他细胞因子协同作用,使肾脏血流动力学发生改变,发生肾小球损伤。作为重要的炎症介质,TNF- α 通过刺激 IL-1 的产生,诱发和加重肾小球系膜细胞增生和肾小球硬化。实验发现 TNF- α 作用兔的肾小球,出现内皮细胞肿胀,多核细胞浸润,毛细血管纤维形成。TNF- α 作为主要促炎症因子,可刺激免疫活性细胞产生白介素等炎症因子,亦可诱导血管内皮细胞表达 ICAM-1 等黏附分子,促进白细胞黏附于血管内皮导致血管内皮损伤。已有研究证明有肾损害的患儿 TNF- α 水平明显高于无肾损害的患儿,TNF- α 水平升高可能与炎性改变的血管内皮细胞合成、分泌 TNF- α 增多有关。TNF- α 水平升高可增强抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用,刺激细胞脱颗粒和分泌髓过氧化物酶,使毛细血管内皮细胞进一步受损;同时 TNF- α 也可与相应的受体结合后向细胞内转移,导致溶酶体稳定性降低,酶外泄,引起细胞受损和炎症发生。加之 TNF- α 水平升高,可刺激 T 细胞和单核细胞等分泌 IL-6。IL-6 不仅可促进 T 细胞活化、增殖,而且可直接刺激肾小球系膜组织增生,并导致肾小球纤维化。已证实 TNF- α 通过刺激内皮细胞产生白细胞黏附分子、IL-8、血小板激活因子等介质,导致血管损伤,白细胞浸润、血浆漏出。Ha^[10]发现 HSPN 蛋白尿患儿急性期血清中 TNF- α 较 HSP 没有肾脏受累以及 HSPN 血尿患儿显著增高,而在恢复期下降至正常,认为 TNF- α 增高可引起肾小球细胞功能和形态改变,决定 HSP 疾病严重性及肾脏是否受累,TNF- α 可作为 HSPN 疾病活动性监测指标。另外指出

TNF- α 的阻滞剂是HSPN一种有希望的治疗方法。我们的前期研究^[11]也显示HSP组血清IL-4, IL-6, IL-8, TNF- α 水平明显高于健康对照组,提示IL-4, IL-6, IL-8, TNF- α 均参与了HSP发病。

4 IL-10和IL-13

IL-10和IL-13是抗炎性细胞因子,在HSPN肾小球损害中起保护作用。IL-10是一种主要由活化的Th2细胞产生的多功能免疫调节性细胞因子,对Th1、Th2细胞的抗原特异性增殖、细胞因子的分泌有下调作用。IL-10主要抑制T细胞, NK细胞, B细胞, 巨噬细胞和肥大细胞。IL-10还可抑制单核巨噬细胞炎症性细胞因子的基因转录和蛋白合成,这些受抑制的炎症因子主要有: IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α , 粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)等。此外, IL-10尚能上调单核细胞IL-1Ra的表达,同时阻止上述炎症因子对T细胞的活化。研究表明在肾小球肾炎中IL-10起一定的抗炎作用,刘磊等^[12]研究HSP患儿外周血单个核细胞(PBMC)培养上清中IL-10水平明显升高,但进一步的研究发现于HSP患儿PBMC培养上清中加入外源性IL-10可明显抑制IL-6, IL-1 β , INF- α 等炎症因子产生,并减少血管内皮细胞的凋亡,加入抗IL-10单克隆抗体则明显增加内皮细胞的凋亡率,这说明IL-10作为机体炎症反应负反馈调节过程中的一个重要枢纽,在过敏性紫癜炎症因子所介导的血管内皮损伤中起重要的保护作用。IL-10因其这种免疫调节功能,可能在过敏性紫癜及其他血管炎性疾病的防治中具有潜在应用价值。

IL-13也是一种主要由Th2细胞产生的抗炎性细胞因子, IL-13功能有多效性的特点:能够有效地抑制巨噬细胞、中性粒细胞及淋巴细胞合成炎症性细胞因子、协同IL-2调节 γ 干扰素的合成、促进B细胞的增生及IgE合成、下调TNF- α 的生成、增加内皮细胞上血管细胞黏附因子-1的表达、诱导增加单核细胞上MHC-II复合物及CD23抗原。IL-13减少单核细胞和肾小球系膜细胞白三烯A4水解酶的表达, IL-13下调单核细胞的炎症反应, IL-13也下调包括白三烯合成在内的基因表达。因此, IL-13在调节炎症及免疫反应方面发挥着重要的作用,临床上与支气管哮喘、过敏性疾病、某些肿瘤的发生发展密切相关。研究发现HSPN患儿活动期PBMC培养上清中IL-13水平均较正常对照组显著升高,而恢复期降至正常。其原因可能是由于肾脏固有细胞和局部

浸润的炎症细胞以及PBMC在受到各种炎症介质刺激后被活化,从而诱导IL-13产生增多。Saura等^[13]研究证实, IL-13能够抑制TNF- α , IL-1 β , TNF- γ 及LPS激活的肾小球系膜细胞一氧化氮的产生及一氧化氮合酶的表达。研究结果显示, IL-13可通过抑制单核巨噬细胞炎症性细胞因子的产生和肾小球系膜细胞一氧化氮的合成而在肾小球肾炎的炎症反应中发挥抗炎作用。因此将IL-13水平的变化作为观察病情活动状态的一个免疫学指标具有一定的临床意义。

5 IL-17

IL-17是CD4 T细胞亚群Th17分泌的细胞因子。Th17的发育、扩增及分泌IL-17主要受TGF- β , IL-6, IL-15, IL-23等细胞因子的调控。IL-17在自身免疫性疾病的发生、发展中具有一定的影响和作用。近年来发现在多种自身免疫疾病如实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)、类风湿性关节炎的进程及靶组织中都可检测到IL-17的表达^[14]。过敏性紫癜性肾炎也是一种自身免疫系统疾病,在肾小球毛细血管壁与系膜区常见以IgA为主的免疫复合物沉积,通过一系列的反应链而引起血管炎症反应,导致过敏性紫癜性肾炎发生。IL-17在局部组织炎症中的作用,主要是通过增强IL-1及TNF功能,诱导细胞释放前炎症因子IL-6, IL-8的产生和增强细胞间黏附分子-1(ICAM-1)表面表达并动员中性粒细胞的细胞因子而发挥作用,因此在炎症发生和发展过程中起促进作用。有研究^[15]显示HSP患儿急性期与缓解期血浆IL-17均下降,可能与HSP发病中IL-17不起主要作用有关。现关于IL-17在HSP/HSPN中的表达及在组织损伤方面的作用还需进一步深入研究。另外,研究通过使用抗体中和IL-17可以有效的治疗自身免疫病。Rohn等^[16]将IL-17靶基因结合在具有高重复性病毒载体上,对小鼠进行免疫。在没有佐剂的情况下就可以在小鼠体内诱生抗自身IL-17的抗体。产生自身IL-17抗体的小鼠与正常的小鼠相比,胶原诱导的关节炎(CIA)自身免疫病的发病率明显降低,疾病症状明显改善;使用抑制Th17活化的方法也可在很大程度上减轻疾病的症状,促进病情的好转。近来越来越多的人提出将IL-17作为抗体治疗的一个靶向蛋白,但它能否也像靶向TNF- α 的抗体药物一样,在临床上发挥治疗优势,还有待进一步验证。

6 其他细胞因子

IFN- γ 为 II 型干扰素,主要由活化 T 细胞和 NK 细胞产生。具有激活巨噬细胞并促进其活性,促进 Th0 细胞分化为 Th1 细胞并抑制 Th2 细胞增生,促进 B 细胞分化,产生抗体等多种功能。有研究显示^[17] HSP 患儿急性期外周血中 Th1 型细胞因子 IFN- γ 水平减少, Th2 型细胞因子 IL-4 水平增加, IFN- γ /IL-4 比值明显降低,表明 HSP 患儿体内的确存在着明显的 Th1/Th2 免疫应答失衡。提示 IFN- γ 可能参与 HSP 的发病过程。VEGF 是强效的促有丝分裂因子,对于生理和病理时期的血管生长都有重要作用。Topaloglu 等^[18] 发现 HSP 急性期血浆 VEGF 浓度显著升高,HSPN 患儿血浆 VEGF 水平显著高于 HSP 患儿,提示 VEGF 可能在 HSP 发病机制中具有重要意义,并且 VEGF 与肾脏损害关系密切,其机制可能与肾脏受损后内皮细胞表达 VEGF 增高有关。HGF 是间质来源的重要体液介质,可调节细胞的生长和形态发生,也是一种内皮细胞特异性的生长因子。Nishida 等^[19] 报道了 HSP 患者急性期血清 HGF 水平明显高于对照,随症状好转,其水平相应下降。HSP 患者急性期 HGF 水平增高反映了内皮细胞的损伤和功能障碍,而 HGF 有内皮细胞修复和保护作用。

综上所述,多种细胞因子水平的变化参与了 HSPN 的发生、发展过程,其浓度动态变化可用于评价 HSP 患儿有无肾脏损害及肾脏损害严重程度,对临床小儿 HSPN 的病情判断、疗效及预后评价具有一定的指导意义。但它们在小儿 HSPN 发病机制中的作用及地位还有待进一步的研究。

[参 考 文 献]

[1] Rigante D. Clinical overview of vasculitic syndromes in the pediatric age [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2006, 10(6):337-345.

[2] Rostoker G, Rymer JC, Bagnard G, Petit-Phar M, Griuncelli M, Pilatte Y. Imbalances in serum proinflammatory cytokines and their soluble receptors: a putative role in the progression of idiopathic IgA nephropathy (IgAN) and Henoch-Schonlein purpura nephritis, and a potential target of immunoglobulin therapy? [J].

Clin Exp Immunol, 1998, 114(3):468-476.

[3] Rauta V, Teppo AM, Tornroth T, Honkanen E, Riska CG. Lower urinary-interleukin-1 receptor-antagonist excretion in IgA nephropathy than in Henoch-Schonlein nephritis[J]. Nephrol Dial Transplant, 2003, 18(9):1785-1791.

[4] 刘雪梅,邹敏书,余健,聂国明. 过敏性紫癜肾炎及 IgA 肾炎患儿尿液 IL-1 β 和 MCP-1 检测的意义[J]. 华南国防医学杂志, 2006,20(5):15-17.

[5] Hirayama K, Kobayashi M, Muro K, Yoh K, Yamagata K, Koyama A. Specific T-cell receptor usage with cytokinemia in Henoch-Schonlein purpura nephritis associated with Staphylococcus aureus infection[J]. J Intern Med, 2001, 249(4):289-295.

[6] Kawasaki Y, Suzuki J, Sakai N, Isome M, Nozawa R, Tanji M, et al. Evaluation of T helper-1/-2 balance on the basis of IgG subclasses and serum cytokines in children with glomerulonephritis [J]. Am J Kidney Dis, 2004, 44(1):42-49.

[7] 顾晓红,陈荣华,梅柏如,黄文彦,黄松明. 过敏性紫癜患儿的免疫功能测定及意义[J]. 南京医科大学学报,2003,23(6):591-594.

[8] Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis[J]. Nephrol Dial Transplant, 2004, 19(1):8-11.

[9] Watts RA, Scott DG. Epidemiology of vasculities[J]. Curr Opin Rheumatol, 2003, 15(1):11-16.

[10] Ha TS. The role of tumor necrosis factor-alpha in Henoch-Schonlein, purpura[J]. Pediatr Nephrol, 2005, 20(2):149-153.

[11] 潘凯丽,白庆峰,黄莹,李琦. 过敏性紫癜患儿血清白细胞介素-4、-6、-8 及肿瘤坏死因子- α 表达的意义[J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 22(21):1632-1633.

[12] 刘磊,江捍平,王兵. IL-10 在过敏性紫癜血管内皮细胞损伤中的作用机制研究[J]. 小儿急救医学,2004,11(4):225-227.

[13] Saura M, Martinez DR, Minty A, Perez SD, Lamas S. Interleukin-13 inhibits inducible nitric oxide synthase expression in human mesangial cells[J]. Biochem J, 1996, 313(2):641-646.

[14] Kohno M, Tsutsumi A, Matsui H, Sugihara M, Suzuki T, Mamura M, et al. Interleukin-17 gene expression in patients with rheumatoid arthritis[J]. Mod Rheumatol, 2008, 18(1):15-22.

[15] 陈谱,何韶衡,陈穗. 过敏性紫癜患儿血浆白细胞介素-17、-10、-4 及干扰素- γ 水平的临床意义[J]. 实用儿科临床杂志, 2004, 19(11):969-970.

[16] Rohn TA, Jennings GT, Hernandez M, Grest P, Beck M, Zou Y, et al. Vaccination against IL-17 suppresses autoimmune arthritis and encephalomyelitis[J]. Eur J Immunol, 2006, 36(11):2857-2867.

[17] 孙大庆,张秋业,董增义,白枫. 过敏性紫癜患儿树突细胞分泌自细胞介素-12 水平与 Th1/Th2 的变化[J]. 中国当代儿科杂志, 2006, 8(4):307-310.

[18] Topaloglu R, Sungur A, Baskin E, Besbas N, Saatci U, Bakkaloglu A. Vascular endothelial growth factor in Henoch-Schonlein purpura[J]. J Rheumatol, 2001, 28(10):2269-2273.

[19] Nishida M, Kawakatsu H, Ishiwari K, Tamai M, Sawada T, Nishimura M, et al. Serum hepatocyte growth factor levels in patients with renal diseases[J]. Am J Nephrol, 1999, 19(4):509-512.

(本文编辑:吉耕中)