• 综 述 •

炎性细胞因子在支气管哮喘发病机制中的作用

尹静波 综述, 黄永富[△] 审校

(扬州大学第四临床医学院/南通瑞慈医院检验科, 江苏南通 226010)

关键词: 细胞因子类; 哮喘; 免疫细胞

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2011.10.033

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2011)10-1087-03

支气管哮喘(BA)简称哮喘,是由嗜酸性粒细胞(EOS)、肥大细胞(MC)、T淋巴细胞等多种炎性细胞及其细胞因子参与的,以可逆性气道阻塞、气道高反应性和气道重塑等为主要特征的慢性气道炎性反应。而这些炎性细胞的增殖、生长、分化、移行、聚集、浸润、活化与其自身分泌的细胞因子(CK)息息相关,细胞-细胞、细胞-因子、因子-因子相互促进和制约,构成了1个庞大、错综复杂且效应广泛的细胞因子网络。最近,不少研究认为炎性细胞因子网络失衡在哮喘的发病机制中起重要作用^[1]。本文就此进展综述如下。

1 参与炎性反应的细胞因子及其作用

1.1 白细胞介素(IL)类细胞因子 IL-1又称淋巴细胞活化因子,主要由单核/巨噬细胞、T细胞、B细胞产生^[2]。当变应原进入体内被抗原提呈细胞(APC)处理后,5 min内即有IL-1 mRNA的转录,首先释放IL-1刺激T细胞产生大量细胞因子,从而启动了体内一系列免疫过程。此外,IL-1可促进前体B细胞增殖和分化,诱导B细胞产生对IL-2、IL-4、IL-5、IL-6的反应能力;促进EOS、BAS、MC释放炎性介质;并促使血管内皮细胞释放ICAM-1,加速炎性细胞向炎性反应区域趋化、浸润。

1.2 IL-2又称T细胞生长因子,来源于Th₀、Th₁及EOS。IL-2最重要的作用是诱导T细胞增殖(从G₀期进入S期)和分化。T细胞受多种刺激后能产生IL-2,而IL-2又作用于T细胞自身,诱导自身增殖、分化和发挥功能。IL-2对T细胞的作用还包括增加细胞内pH值,诱导c-myc、Gmyb和IL-2受体表达,促进细胞移动,增强细胞间的接触和诱导细胞分泌细胞因子,逆转IL-10引起的对T细胞增殖的抑制作用^[3]。

1.3 IL-3又称多能集落刺激因子,主要由活化的Th₁、Th₂细胞产生。IL-3能促进IL-2反应细胞增殖;支持B细胞前体生长,诱导B细胞成熟为抗体形成细胞;有学者于1992年证明其可促进MC和BAS增殖生长、分化及增加过敏介质的释放。IL-3与IL-5、GM-CSF共同被称为EOS分化因子,可延长EOS存活并增强其功能^[4-5]。

1.4 IL-4又称B细胞刺激因子1,主要由Th₂细胞、EOS、BAS和MC产生。IL-4居于细胞因子网络中心,其主要作用如下。

1.4.1 在Th₁/Th₂细胞因子网络中的重要作用 IL-4决定Th₀向Th₂细胞分化,IL-4是调控该过程的惟一重要细胞因子,IL-4促进Th₂发育、分化,并抑制Th₁效应;抑制IFN- γ 的产生及IFN- γ 诱导的其他细胞因子的合成^[6];抑制IL-12受体 β_2 亚单位在T细胞的表达,而进一步抑制Th₁细胞功能。

1.4.2 促进B细胞分化、增殖、活化 Marsh等^[7]发现,血浆总IgE浓度与染色体5q31.1上的特定区域相关,这一区域包

括IL-4、IL-5、IL-13基因,而这三者与气道高反应性相关。B细胞的可溶性低亲和力IgE受体(sFc ϵ R II)的表达在合成IgE中具有重要作用,IL-4除可以增强B细胞表达Fc ϵ R II,还可加强对Fc ϵ R II mRNA的转录,促进sFc ϵ R II的合成,从而使体内IgE合成增加。

1.4.3 诱导EOS聚集 吸入IL-4可使哮喘患者痰中EOS数量增加^[8]。IL-4-/-小鼠体内实验表明,刺激CD4⁺T细胞可导致IL-5、IL-10分泌量明显下降,并引起IL-5依赖性EOS聚集作用明显衰减。

1.5 IL-5又称EOS集落刺激因子。Th₂细胞及MC、EOS、NK细胞均能合成IL-5。研究表明,IL-5 mRNA表达以Th₂细胞为主,Th₂分泌IL-5是MC的1.6倍^[8-9]。分离克隆哮喘患者外周血Th₂细胞,经抗原或IL-2刺激后,以剂量依赖方式产生IL-5。IL-5对EOS浸润和IL-5表达水平增高是哮喘支气管黏膜的特征性改变。Foster等^[10]研究发现,Th₂表达IL-5是EOS分化的必需条件。IL-5对EOS的募集、趋化作用是直接的、有选择性的,其诱导也可通过间接作用(如诱导IL-8受体)表达^[11-12];过敏性哮喘患者吸入IL-5可增加痰液中sICAM-1的水平,说明其可诱导ICAM-1表达,从而趋化EOS^[13];IL-5和RANTES对EOS具有协同趋化作用。IL-5可延长EOS的存活时间,在离体鼻息肉组织培养基中加入IL-5抗体可使EOS存活时间迅速缩短,表明IL-5能使EOS的存活力有明显增加^[14]。当IL-5与IL-4同时刺激B细胞时,B细胞合成IgE的能力比单用IL-4时增加9~14倍,表明IL-5与IL-4有协同刺激B细胞产生IgE的作用。

1.6 IL-6又称B细胞刺激因子2,主要由Th₂、成纤维细胞、巨噬细胞产生。IL-6免疫调节作用包括:主要诱导B细胞后期成熟、分化,产生分泌型免疫球蛋白;在IL-4诱导IgE产生的过程中,IL-6是必需的辅助因子;IL-6可促进T细胞的活化、增殖和分化,与IL-1有协同促进T细胞产生IL-2和表达IL-2受体的作用。

1.7 IL-8又称T细胞生长因子,在单核细胞、中性粒细胞、EOS、T细胞、BAS表面均有IL-8R的表达,IL-8可趋化上述细胞到达炎性部位。研究发现,哮喘患者BALF中IL-8水平明显高于健康人,表明IL-8与哮喘关系密切^[15]。其作用机制有:IL-8趋化中性粒细胞、T细胞、BAS在气道黏膜聚集;可趋化EOS聚集、浸润,激活EOS释放ECP,并能引起呼吸膜渗透性增加。

1.8 IL-9又称T细胞生长因子3,主要由激活的Th₂、MC产生。IL-9可刺激活化T细胞的增殖和吸引并引起肥大细胞的分化,协同IL-4诱导B细胞增加IgE的产量,诱导和维持MC生长。实验证实,IL-9基因与气道高反应有关,IL-9已被视为

[△] 通讯作者, E-mail: richhyf@126.com.

哮喘的 1 种候选基因^[16]。

1.9 IL-10 又称细胞因子合成抑制因子,主要由 Mo/M ϕ 、Th₂、B 细胞产生。目前认为,IL-10 具有减缓气道炎症反应发生的作用。第一,抑制细胞因子合成,IL-10 可抑制 Th₁ 细胞因子的分泌。对抑制 IL-5 的分泌,其实验表明,在 IL-10 基因敲除小鼠体内的 IL-5 生成和 EOS 增殖被显著抑制^[17]。第二,IL-10 对炎性细胞的直接作用,对 T 细胞的作用是双向的,一方面诱导 T 细胞不应答,另一方面也可以增强 T 细胞的增殖^[18];IL-10 抑制 IL-4 介导的 B 细胞 IgE 合成,抑制 MC 活化和释放 TNF- α 、IL-3~6,抑制 EOS 的活化及功能,缩短 EOS 寿命^[19]。

1.10 IL-12 又称细胞毒性淋巴细胞成熟因子,主要由 Dc、Mo 和 M ϕ 产生,活化 T 细胞通过 CD40 配体等共刺激信号诱导 Dc 和 M ϕ 产生 IL-12。小鼠哮喘模型证实,IL-12 具有较强的抗炎、抗过敏作用。IL-12 主要调节 Th₁/Th₂ 细胞免疫应答的平衡。主要表现在:IL-12 促进 Th₀ 分化为 Th₁ 细胞,其机制是 IL-12 可以引起 STAT4、STAT3 的磷酸化,从而形成细胞核内 DNA 结合复合物,诱导 INF- γ 受体的表达,使 Th₀ 细胞向 Th₁ 细胞转化。而哮喘患者 Th₁ 表面 IL-12R β_2 亚单位显著减少,从而使 Th₁ 功能减弱;IL-12 发挥协调刺激功能,诱导分化后的 Th₁ 细胞产生大量的 IFN- γ ^[20]。IL-12 还可抑制 Th₂ 细胞因子的表达,抑制 IgE 的产生及 MC 在气道黏膜聚集,并抑制 EOS 的增多。因此,气道局部应用 IL-12 可能为过敏性疾病提供 1 种新的、有效的治疗方法。

1.11 IL-13 由 Th₂ 细胞产生,与 IL-4 有相同的生物学活性,两者共用同一受体亚单位。同 IL-4 一样,它也可直接促进 IgE 合成,其作用的重要性不亚于 IL-4^[21]。由于 IL-13 不能促进 T 细胞生长、激活,故 IL-13 较 IL-4 的作用强度相对较弱^[22]。IL-13 可抑制 IFN- γ 、IL-10、IL-12 的转录,可诱导 VCAM-1 表达。IL-13 可刺激成纤维细胞和上皮细胞产生 Eotaxin,导致 EOS 趋化到炎症部位。

1.12 IL-16 即淋巴细胞趋化因子,是 CD4 细胞特异趋化因子。由活化的 T 细胞产生,通过 CD4 分子诱导 CD4⁺ 细胞活化和分化,并可选择性诱导 CD4⁺ 细胞募集到气道。特异性抗原刺激后,最早 6 h 即可出现 IL-16 水平增高,预先用 IL-16 抗体可抑制 OVA 特异性 IgE 合成,并可消除气道高反应性^[23]。

1.13 IL-17 是 CD4⁺ T 细胞来源的细胞因子,增强炎症反应,与风湿性关节炎、哮喘、多发性硬化症、牛皮癣和移植排斥相关^[24]。人的 IL-17 是 1 种 $(20\sim 30)\times 10^3$ 的糖蛋白同型二聚体。活化的外周血 CD4⁺ T 细胞产生高水平的 IL-17 同型二聚体。据报道,IL-17 可使气道上皮细胞、静脉内皮细胞、成纤维细胞、M ϕ 诱导产生 IL-6、IL-8、GRO- α 、ENA-78、TGF- β 、MCP-1、G-CSF、GM-CSF 和 ICAM-1 等。在人 IL-17 存在的情况下,成纤维细胞能保持 CD34⁺ 造血祖细胞的增殖性,诱导其发育成为中性粒细胞。除了 IL-17A,分化的 Th₁₇ 细胞再次活化时还能产生 IL-17F 和 IL-22。IL-17F 与 IL-17A 一样,与炎症性疾病相关。已经发现 IL-17A 和 IL-17F 在多种自身免疫性疾病的组织中表达,如类风湿性关节炎、多发性硬化症、牛皮癣、急性肠炎和哮喘。IL-17 能促进 EOS、Neu 激活、分化,在气道集聚,参与哮喘气道炎症反应和重塑。Th₁₇ 细胞具有双向调节炎症反应的功能。疾病的急性期发挥致炎作用,而在慢性期却能抑制炎症反应。IL-17F 与 IL-17A 的同源性最高(50% 的氨基酸同源性),有 2 个基因位于相同的染色体区域。近来的研究表明,Th₁₇ 分化的过程中,IL-17A 和 IL-17F 存在协调

调节。人类外周血淋巴细胞中检测到 IL-17F 和 IL-17A 的表达,尤其是活化的人类 CD4⁺ T 细胞。比较 IL-17A、IL-17F 和 IL-17A/F 的相对作用强度,3 种都可以诱导 GRO- α 的分泌,IL-17A 的作用最强,IL-17A/F 异型二聚体次之,最后是 IL-17F(比 IL-17A 的效果低 100 倍)。在人类 CD4⁺ T 细胞分泌 IL-17F 同型二聚体的水平比 IL-17A 同型二聚体高 10 倍,提示大部分的 IL-17A 是以 IL-17A/F 异型二聚体的形式存在的。

1.14 IL-18 是新近发现的鼠和人类的细胞因子,又称干扰素诱导因子,是 Okamura 等^[25] 在 1995 年首先发现的,结构特点与 IL-1 相似。IL-18 与 IL-12 作为 IFN- γ 的共刺激因子有相同的生物活性,与 GADD 家族蛋白 GADD45 β 和 GADD45 γ 表达的诱导有关。GADD45 β 的过度表达能增加 IFN- γ 的表达。IL-18 和 IL-12 诱导的 IFN- γ 产生完全依赖于 STAT4,但 IL-18 和 IL-12 是如何诱导 IFN- γ 产生的详细机制尚不清楚。IL-18 与 IL-12 可联合抑制 Th₂ 细胞^[26]。在哮喘发病中,IL-18 主要促进 T₀ 细胞向 Th₁ 细胞分化,以恢复 Th₁/Th₂ 平衡,故对哮喘炎症反应及 IgE 合成有下调作用。

1.15 IL-23 和 IL-27 均是 IL-12 相关的细胞因子,IL-23 可以通过激活 STAT4 以及诱导 IFN- γ 产生急性转录,并与 IL-18 配合,同时促进 Th₁ 细胞的分化增殖。IL-27 可选择性诱导 Th₀ 细胞向 Th₁ 细胞的增殖分化,并与 IL-12 作用促进 IFN- γ 产生,是 Th₁ 细胞启动早期重要的细胞因子。

2 其他类炎症性细胞因子

2.1 IFN- γ 主要由 Th₁ 细胞产生。IFN- γ 能抑制 Th₂ 细胞的分化和发育,同时能刺激 Th₁ 产生更多的 IFN- γ 。应用激素治疗哮喘患者可导致 IL-4 和 IL-5 mRNA 阳性细胞的减少和 IFN- γ mRNA 阳性细胞的增加^[27]。IFN- γ 与 IL-4 是 1 对相互拮抗的细胞因子,可抑制 IL-4 mRNA 转录,并抑制由 IL-4 诱导的 B 细胞表达 Fc ϵ R II 和 sFc ϵ R II,从而抑制体内 IgE 合成。

2.2 TNF- α 与 IL-1 一样能诱导 I 细胞表达 MHC-II 类分子和高亲和力 IL-2R,与 IL-2 协同促进 T 细胞产生 IFN- γ ,抑制 B 细胞增殖和分泌免疫球蛋白,对 EOS 有激活作用,诱导 ICAM-1、VCAM-1、E 选择素表达,从而使炎症细胞黏附。诱导人肺成纤维细胞和血管内皮细胞表达和分泌 GM-CSF,促进这些细胞产生 IFN- β 、IL-6;同时,TNF- α 是血管形成的诱导剂,能诱导慢性炎症区域新血管的形成而致气道结构重塑。

2.3 GM-CSF 主要由 T 细胞和巨噬细胞产生,在哮喘中 GM-CSF 与 IL-2 一起能诱导 T 细胞前体生长,可引起 EOS、单核细胞、巨噬细胞趋化和激活、存活,并引起 MC 增殖。

2.4 趋化因子 与哮喘发病有关的趋化因子主要有 RANTES 和 Eotaxin^[28-29]。

2.5 血浆内源性一氧化氮 一氧化氮既作为细胞信使分子,又是细胞毒性分子,调节体内一系列生理病理过程^[30-31]。

2.6 TGF- β_1 由活化的 Treg 细胞、Tr₁ 细胞、Th₃ 细胞、NK 细胞和 PLT、间充质细胞等产生。TGF- β_1 是 Treg 细胞和 Th₁₇ 细胞分化所必需的细胞因子。哮喘时,血清 TGF- β_1 含量明显下降,缓解时有所回升,但仍未达到健康对照组水平。

3 展望

1 种细胞可以分泌多种细胞因子,1 种细胞因子可以由多个细胞分泌,细胞-细胞因子构成的复杂网络对未来哮喘治疗提出了严峻的挑战。随着分子免疫学、分子生物学和基因遗传学的飞速发展,人们对哮喘基因组学和蛋白质学的研究日益深入,哮喘发病机制最终会被人们完全揭示,为哮喘的及早诊断、

科学防治与新药开发提供了有效途径^[32]。

参考文献

- [1] Lai CK, Beasley R, Crane J, et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) [J]. *Thorax*, 2009, 64(6): 476-483.
- [2] Linda R, Watkins MK, Hansen KT, et al. Dynamic regulation of the proinflammatory cytokine, interleukin-1 beta: molecular biology for non-molecular biologists [J]. *Life Sci*, 1999, 65(5): 235-246.
- [3] Wuest TY, Willette-Brown J, Durum SK, et al. The influence of IL-2 family cytokines on activation and function of naturally occurring regulatory T cells [J]. *J Leukoc Biol*, 2008, 84(4): 973-980.
- [4] Simon HU. Cytokine and anti-cytokine therapy for asthma [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2006, 6(2): 117-121.
- [5] Schouten M, van de Pol MA, Levi M, et al. Early activation of coagulation after allergen challenge in patients with allergic asthma [J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7(9): 1592-1594.
- [6] Anderson GP, Coyle AJ. Th₂ and "Th₂-like" cells in allergy and asthma: pharmacological perspectives [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 1994, 15(9): 324-332.
- [7] Marsh DG, Neely JD, Breazeale DR, et al. Linkage analysis of IL-4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum immunoglobulin E concentrations [J]. *Science*, 1994, 264(5162): 1152-1156.
- [8] Okayama Y, Petit-Frere C, Kassel O, et al. IgE-dependent expression of mRNA for IL-4 and IL-5 in human mast cells [J]. *J Immunol*, 1995, 155(4): 1796-1808.
- [9] Bressler RB, Lesko J, Jones ML, et al. Production of IL-5 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor by naive human mast cells activated by high-affinity IgE receptor ligation [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1997, 99(4): 508-514.
- [10] Foster PS, Hogan SP, Ramsay AJ, et al. Interleukin 5 deficiency abolishes eosinophilia, airways hyperreactivity, and lung damage in a mouse asthma model [J]. *J Exp Med*, 1996, 183(1): 195-201.
- [11] Wardaw AJ. Molecular basis for selective eosinophil trafficking in asthma: a multistep paradigm [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1999, 104(5): 917-926.
- [12] Heath H, Qin S, Rao P, et al. Chemokine receptor usage by human eosinophils [J]. *J Clin Invest*, 1997, 99(2): 178-184.
- [13] Shi HZ, Chen YQ, Qin SM. Inhaled IL-5 increases concentrations of soluble intracellular adhesion molecule-1 in sputum from atopic asthmatic subjects [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1999, 103(3 pt 1): 463-467.
- [14] Tsuyuki S, Bertrand C, Erard F, et al. Activation of the Fas receptor on lung eosinophils leads to apoptosis and the resolution of eosinophilic inflammation of the airways [J]. *J Clin Invest*, 1995, 96(6): 2924-2931.
- [15] Nocker RE, Schonbrood DF, van de Graaf EA, et al. Interleukin-8 in airway inflammation in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 1996, 109(2): 183-191.
- [16] Temann UA, Oeba GP, Rankin JA, et al. Expression of interleukin-9 in the lungs of transgenic mice causes airway inflammation, mast cell hyperplasia, and bronchial hyperresponsiveness [J]. *J Exp Med*, 1998, 188(7): 1307-1320.
- [17] Yang X, Wang S, Fan Y, et al. IL-10 deficiency prevents IL-5 over production and eosinophilic inflammation in a murine model of asthma-like reaction [J]. *Eur J Immunol*, 2000, 30(2): 382-391.
- [18] Adachi M, Oda N, Kokubu F, et al. IL-10 induces a Th₂ cell tolerance in allergic asthma [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 1999, 118(2/4): 391-394.
- [19] Marshall JS, Leal-Berumen I, Nielsen L, et al. Interleukin (IL)-10 inhibits long-term IL-6 production but not preformed mediator release from rat peritoneal mast cells [J]. *J Clin Invest*, 1996, 97(4): 1122-1128.
- [20] Gavett SH, O'Hearn DJ, Lj X, et al. Interleukin 12 inhibits antigen-induced airway hyperresponsiveness, inflammation, and Th₂ cytokine expression in mice [J]. *J Exp Med*, 1995, 182(5): 1527-1536.
- [21] van der Pouw Kraan TC, van der Zee JS, Boeije LC, et al. The role of IL-13 in IgE synthesis by allergic asthma patients [J]. *Clin Exp Immunol*, 1998, 111(1): 129-135.
- [22] Spahn JD, Szeffler SJ, Surs W, et al. A novel action of IL-13: induction of diminished monocyte glucocorticoid receptor-binding affinity [J]. *J Immunol*, 1996, 157(6): 2654-2659.
- [23] Mashikian MV, Tarpay RE, Saukkonen JJ, et al. Identification of IL-16 as the lymphocyte chemotactic activity in the bronchoalveolar lavage fluid of histamine-challenged asthmatic patients [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1998, 101(6 pt 1): 786-792.
- [24] Keane MP, Stricter RM. The importance of balanced proinflammatory and anti-inflammatory mechanisms in diffuse lung disease [J]. *Respir Res*, 2002, 3(1): 3-5.
- [25] Okamura H, Nagata K, Komatsu T, et al. A novel costimulatory factor for gamma interferon induction found in the livers of mice causes endotoxic shock [J]. *Infect Immunol*, 1995, 63(10): 3966-3972.
- [26] Hofstra CL, van Ark I, Hofman G, et al. Prevention of Th₂-like cell responses by coadministration of IL-12 and IL-18 is associated with inhibition of antigen-induced airway hyperresponsiveness, eosinophilia, and serum IgE levels [J]. *J Immunol*, 1998, 161(9): 5054-5060.
- [27] Wong CK, Ho CY, Ko FW, et al. Proinflammatory cytokines (IL-17, IL-6, IL-18 and IL-12) and Th cytokines (IFN-gamma, IL-4, IL-10 and IL-13) in patients with allergic asthma [J]. *Clin Exp Immunol*, 2001, 125(2): 177-183.
- [28] Brown JR, Kleimberg J, Marini M, et al. Kinetics of eotaxin expression and its relationship to eosinophil accumulation and activation in bronchial biopsies and bronchoalveolar lavage (BAL) of asthmatic patients after allergen inhalation [J]. *Clin Exp Immunol*, 1998, 114(2): 137-146.
- [29] Folkerts G, Nijkamp FP. Nitric oxide in asthma therapy [J]. *Curr Pharm Des*, 2006, 12(25): 3221-3232.
- [30] Alvarez CF, Pérez GA, Ruiz Dá, et al. Exhaled nitric oxide in pediatric asthma [J]. *Arch Argent Pediatr*, 2010, 108(6): 544-551.
- [31] Ricciardolo FL. cNOS-iNOS paradigm and arginase in asthma [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2003, 24(11): 560-561.
- [32] Meyers DA. Genetics of asthma and allergy: what have we learned [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126(3): 439-448.