

- 型感染检测的临床价值[J]. 临床荟萃, 2005, 20(6): 317-319.
- [2] 黄崇德, 黄凤贤, 汤志强. 结核分枝杆菌 L 型与肺结核复发的研究[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(6): 977-978.
- [3] 卢润生, 蒋绍双, 李筱萍, 等. 复治难治肺结核中结核菌-L 型感染调查[J]. 预防医学情报杂志, 2008, 24(9): 706-707.
- [4] Banerjee R, Schecter GF, Flood J, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis: new strains, new challenges[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2008, 6(5): 713-724.
- [5] 梁菁苹, 王和. 结核分枝杆菌稳定 L 型利福平耐药性基因的研究[J]. 贵州医药, 2006, 30(6): 486-489.
- [6] 王豫萍, 王和. 结核分枝杆菌稳定 L 型染色体 DNA 的 PCR-SSCP 分析[J]. 江西医学检验, 2004, 22(4): 295-296.
- [7] Rafi W, Venkataswamy MM, Ravi V, et al. Rapid diagnosis of tuberculous meningitis: a comparative evaluation of in-house PCR assays involving three mycobacterial DNA sequences, IS6110, MPB-64 and 65 kDa antigen[J]. J Neurol Sci, 2007, 252(2): 163-168.
- [8] Takahashi T, Nakayama T. Novel technique of quantitative nested real-time PCR assay for mycobacterium tuberculosis DNA[J]. J Clin Microbiol, 2006, 44(3): 1029-1039.
- [9] 陈峥宏, 朱以勇, 王和. 结核分枝杆菌稳定 L 型黏附 ECal09 细胞的荧光染色法观察[J]. 中国人兽共患病学报, 2009, 25(8): 761-763.
- [10] Engels EA, Shen M, Chapman RS, et al. Tuberculosis and subsequent risk of lung cancer in Xuanwei, China[J]. Int J Cancer, 2009, 124(5): 1183-1187.
- [11] Lienhardt C, Fielding K, Sillah JS, et al. Investigation of the risk factors for tuberculosis: a case-control study in three countries in West Africa[J]. Int J Epidemiol, 2005, 34(4): 914-923.
- [12] 王和, 罗振华, 徐艳, 等. 细胞壁缺陷结核分枝杆菌耐药性的基因研究[J]. 中国抗生素杂志, 2007, 32(10): 636-640.
- [13] 梁菁苹, 王和. 结核分枝杆菌稳定 L 型利福平耐药性基因的研究[J]. 贵州医药, 2006, 30(6): 486-489.
- [14] 罗振华, 王和. 结核分枝杆菌稳定 L 型耐乙胺丁醇 embB 基因的研究[J]. 中国医药指南, 2010, 8(27): 20-23.
- [15] 陆军, 叶松, 金强. PCR-SSCP 法检测结核分枝杆菌 L 型 rpsL 耐药基因[J]. 临床检验杂志, 2007, 25(2): 107-108.
- [16] 田艳生, 张淑杰, 崔幸琨, 等. 从结核病和肺癌患者外周血中检测结核分枝杆菌及其 L 型[J]. 中华检验医学杂志, 2008, 31(12): 1353-1357.
- [17] 朱春梅. 120 例矽肺结核患者结核分枝杆菌 L 型致病情况研究[J]. 临床肺科杂志, 2008, 13(12): 1591-1592.
- [18] 叶松, 王晓秋. 煤工尘肺患者结核分枝杆菌 L 型感染状况分析[J]. 中国职业医学, 2004, 31(4): 51-52.
- [19] 陆军, 叶松, 李朝品. 淮南矿区尘肺结核患者结核分支杆菌 L 型耐药性及相关基因突变[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2007, 25(6): 369-370.
- [20] 田艳生, 崔幸琨, 郝彤, 等. 结核分枝杆菌 L-型感染与肺癌的相关性初步研究[J]. 肿瘤, 2009, 29(11): 1085-1089.
- [21] 汪万英, 何杰. 用原位核酸杂交检测膀胱癌中结核菌 L 型 DNA [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 1999, 19(6): 536.
- [22] 宛跃生, 汪万英. 抗酸菌 L 型感染与前列腺癌的关系[J]. 中国微生物学杂志, 1999, 11(1): 49-50.
- [23] 张世馥, 姚敏. 抗酸菌 L 型感染病理和临床误诊的研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1994, 17(3): 159-161.
- [24] 韩风满, 程宏, 吴启秋, 等. 骨关节结核病灶结核菌 L 型状况的观察[J]. 中国防痨杂志, 2004, 26(4): 233-234.
- [25] 刘开扬, 刘芳, 李建军, 等. 结核菌 L 型感染与慢性前列腺炎的关系[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2003, 17(4): 242.
- [26] 刘开扬, 刘进军, 刘芳. 结核菌 L 型感染与非淋菌性宫颈炎的关系[J]. 中国妇幼保健, 2008, 23(17): 2368-2369.
- [27] 毕岩清, 国宁, 黄帆, 等. 结核分枝杆菌感染与难治性不完全性脊髓炎的初步研究[CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2010, 4(1): 23-28.
- [28] 陆俊梅, 王洁, 黄晓辰, 等. 显微镜观察药物敏感性检测技术在痰标本直接药敏试验中的应用[J]. 中华预防医学杂志, 2011, 45(1): 21-25.

(收稿日期: 2014-03-22)

• 综 述 •

白细胞介素-12 在结核病发生发展中的作用*

魏振宏¹ 综述, 居 军^{2△} 审校

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃兰州 730000; 2. 甘肃省人民医院检验中心, 甘肃兰州 730000)

关键词: 白细胞介素-12; 结核病; 免疫调节; 综述

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2014. 21. 026

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)21-2921-04

在全球范围内, 结核病仍然是危害人类健康的主要疾病之一, 是因感染导致死亡的第二大原因^[1]。并且, 随着耐多药结核病和广泛耐药结核病的出现, 及 HIV 感染合并结核菌感染病例增加, 使结核病的控制和治疗变得更加复杂^[2]。机体感染结核分枝杆菌(MTB)后, 抗原提呈细胞(APC)在加工、处理、提呈抗原及启动适应性免疫应答的同时, 分泌 IL-12、IFN- γ 、TNF- α 等促炎性细胞因子和抑炎性细胞因子 IL-10^[3]。这些

细胞因子参与机体抗 MTB 感染的免疫调节作用。其中, IL-12 作为一种多功能的细胞因子, 在抗 MTB 感染免疫应答中起着关键的作用。

1 IL-12 的结构特征

1.1 IL-12 的产生 IL-12 主要由专职的 APC, 如树突状细胞、巨噬细胞和 B 淋巴细胞分泌。研究表明, IL-12 的产生需要 CD40-CD40L 的相互作用^[4]。在小鼠的模型中, CD40L 可

* 基金项目: 甘肃省科技支撑计划项目(090NKCA099)。 作者简介: 魏振宏, 女, 在读硕士研究生, 主要从事临床免疫学与检验方向的研究。 △ 通讯作者, E-mail: jjwork@163. com。

以诱导小鼠的 DC 活化并产生大量的 IL-12^[5]。此外,IL-12 的产生与 Toll 样受体 (TLR) 的信号传导有关。研究发现,小鼠如果缺乏调节蛋白分子 MyD88 (髓样分化因子 88),对结核分枝杆菌的易感性就会增加。主要是因为髓样分化因子 (MyD88) 是 TLR 信号传导通路中的一个关键分子,缺乏该蛋白分子会使 TLR 信号传递受到影响,进而导致 IL-12、TNF 等细胞因子产生减少^[6]。由此看出,IL-12 在抵抗结核分枝杆菌感染中具有一定的作用。

1.2 IL-12 的结构和功能 IL-12 是 IL-12p35 和 IL-12p40 亚基通过二硫键连接组成的相对分子质量为 75×10^3 的异二聚体单核细胞因子 (IL-12p70)。其中,IL-12p40 除了参与组成 IL-12p70 和 IL-23 外,主要以同型异二聚体 (IL-12p80) 和单体 (IL-12p40) 的形式存在。研究发现,在早期 MTB 感染的小鼠模型中,IL-12p40 可以促进肺的树突状细胞迁移至次级引流淋巴结 (DLNs) 而诱导 T 细胞的免疫应答^[7]。说明 IL-12p40 具有启动适应性免疫应答的作用。IL-12p35 缺陷的小鼠,内源性 IL-12p40 可以发挥卡介苗感染保护性作用,但仅能部分抵抗 MTB 的感染^[8]。此外,用外源性的 IL-12p40 治疗 MTB 感染的 IL-12p40 缺陷的小鼠,能够恢复迟发型免疫反应^[8]。这说明内源性和外源性的 IL-12p40 在抗结核分枝杆菌的感染中具有重要的作用。此外,IL-12p35 缺陷的小鼠,对鸟型结核分枝杆菌的感染具有暂时的保护作用,虽然这种作用不能完全控制感染,但可以延缓细菌增殖扩散过程。可能是因为 IL-12p40 使更多巨噬细胞活化而增强了固有免疫应答的水平^[9]。由此看出,IL-12p40 可以取代 IL-12 发挥抗鸟型结核分枝杆菌感染的作用,但只有部分保护作用。IL-12p40 可以诱导 TH1 细胞和 TH17 细胞增殖分化,并产生 IFN- γ 和 IL-17,故 IL-12p40 具有不依赖 IL-12 的生物活性^[10]。

IL-12 在抗 MTB 感染中的主要作用是诱导 T 细胞、NK 细胞等产生 IFN- γ 及促进 TH1 细胞的增殖分化。研究指出,活动性肺结核及 IL-12 是诱导外周血单核细胞产生 IFN- γ 的关键因素^[11]。IL-12 分子通过与其受体 (IL-12R) 结合而发挥免疫学功能,IL-12R 受体主要由 TH1 细胞和 NK 细胞表达。并且,这两种细胞的活化可以上调 IL-12R 的表达^[12]。IL-12R 是由 IL-12R β 1 和 IL-12R β 2 两个亚基组成的二聚体,其二聚体对 IL-12 有很高的亲和力,IL-12 与受体作用时,IL-12p40 与 IL-12R β 1 结合,IL-12p35 主要与 IL-12R β 2 结合^[13]。IL-12R β 1 亚基对 TH1 细胞的活化增殖具有重要作用,研究发现,IL-12R β 1 链缺失的患者对各种胞内寄生菌的易感性增加^[14]。IL-12R β 2 亚基是主要的信号传递链。当 IL-12 与 IL-12R 结合后,与 IL-12R β 1 胞浆区结合的 Tyk2 和与 IL-12R β 2 胞浆区结合的 Jak2 被激活,Jak2 是酪氨酸蛋白激酶 Jak 家族的成员之一,激活的 Jak2 可以使 STAT (信号转导子与转录激活因子) 的酪氨酸残基磷酸化。T 细胞对 IL-12 产生反应主要由 STAT4 的活化所介导^[15]。磷酸化后的 STAT4 通过特异区域 SH2 (Src Homology 2) 相互形成二聚体进入核内,与 DNA 结合后调节 IFN- γ 的转录。

2 IL-12 的免疫学效应

2.1 IL-12 诱导 TH0 细胞分化为 TH1 细胞 辅助性 T 细胞是 T 淋巴细胞的一个重要亚群,组成性表达 TCR $\alpha\beta$ 和 CD4 分子。在抗原的刺激下,CD4⁺ 的初始 T 细胞首先分化为 TH0 细胞,TH0 细胞可表达多种细胞因子的受体,在微环境中不同类型细胞因子的作用下,TH0 细胞继续分化为四个细胞亚群,即 TH1、TH2、TH3 和 TH17 细胞。TH1 细胞主要分泌 IFN-

γ 、IL-2 等细胞因子,参与细胞免疫应答,主要抵抗胞内病原体的感染;TH2 细胞主要分泌 IL-4、IL-10 等细胞因子,可诱导 B 细胞增殖分化产生抗体,参与体液免疫应答;TH3 细胞主要通过分泌 TGF- β 对免疫细胞产生抑制作用;TH17 细胞分泌 IL-17、IL-22 等促炎症细胞因子,参与炎症反应。同时,TH1 细胞分泌的 IFN- γ 可促进 TH1 细胞的进一步分化,产生更多的 TH1 细胞,同时还能抑制 TH2 细胞的增殖。MTB 感染后,可刺激巨噬细胞和树突状细胞分泌大量的 IL-12,该种细胞因子不仅能诱导 NK 细胞释放 IFN- γ ,还能与 IFN- γ 一起诱导 TH0 细胞分化为 TH1 细胞,增强细胞免疫应答。并且,研究指出 IL-12 的持续产生有助于维持肺部 TH1 细胞控制 MTB 的慢性感染^[16]。

2.2 IL-12 对 NK 细胞、巨噬细胞、中性粒细胞的作用 NK 细胞在抗 MTB 感染的免疫过程中发挥着重要作用,它通过释放穿孔素、颗粒酶,表达 FasL,产生细胞杀伤作用。IL-12 可以使 NK 细胞活化,并增强 NK 细胞的溶细胞作用^[17]。并且,研究指出 IL-2、IL-12 和 IL-18 可以协同活化 NK 细胞,诱导 NK 细胞产生 IFN- γ ,增加 NK 细胞内穿孔素的合成,进而促进其杀伤和溶解靶细胞的活性^[18]。巨噬细胞是 MTB 进入机体后最先侵入的细胞,是 MTB 感染过程中主要的靶细胞。巨噬细胞主要通过产生反应性的氧中间产物和氮中间产物,释放溶菌酶等活性蛋白质杀伤侵入机体的 MTB。研究发现,IL-12 和 IL-18 可以协同刺激巨噬细胞分泌 IFN- γ ,IFN- γ 可高效激活大量的巨噬细胞,并增强其杀伤病原体的能力^[19]。MTB 感染后,中性粒细胞首先到达感染部位,吞噬和杀伤 MTB,构成机体抗 MTB 感染的第一道防线。中性粒细胞主要通过释放氧自由基和各种蛋白水解酶而发挥抗 MTB 感染的作用^[20]。研究证实,IL-12 可以增强结核病患者中性粒细胞的吞噬能力和杀伤活性,从而提高机体抗 MTB 感染的免疫功能^[21]。

2.3 IL-12 对 CD8⁺ T 细胞的作用 Curtsinger 等^[22] 研究指出,CD8⁺ T 细胞增殖分化,不仅需要特异性抗原、细胞间共刺激分子提供的第一、第二信号,还需要 IL-12 提供第三信号。IL-12 对于刺激 CD8⁺ T 细胞分泌 IFN- γ 及产生溶细胞效应发挥着重要的作用。研究发现,记忆性的 CD8⁺ T 细胞经 IL-12 和 IL-18 短暂刺激后,可增殖分化为 CTL 细胞,产生大量的 IFN- γ ,增强其溶解靶细胞的活性^[23]。MTB 感染机体后,CD8⁺ CTL 的主要通过释放颗粒酶和穿孔素直接杀伤细菌感染的靶细胞,及高表达 FasL 诱导靶细胞的凋亡。CD8⁺ T 细胞也可分泌 IFN- γ ,通过细胞因子介导的巨噬细胞的活化作用来清除 MTB。

3 IL-12 缺陷时对机体抗 MTB 感染的影响

病例报告指出,一个患有肠结核的 13 岁女孩因 IL-12 产生缺陷,在常规抗结核治疗期间,结核分枝杆菌播散至肺部和泌尿道,并且发生肠穿孔^[24]。因为 MTB 是胞内感染菌,其免疫主要是以 T 细胞为主的细胞免疫。IL-12 缺乏时,其介导的抗 MTB 感染的细胞免疫水平降低,MTB 可在靶器官中持续生长繁殖,并向其他组织器官播散。研究发现,IL-12 缺乏的 HIV 感染者,可增加结核病患病的易感性,并且这种机会性感染可发生在 HIV 感染的早期阶段^[25]。说明 IL-12 在抗 MTB 感染的保护性免疫中发挥着重要的作用。IL-12p40 缺陷的患者接种 BCG 后,引起了广泛而严重的 BCG 感染及非结核性分枝杆菌感染^[26-27],主要是因为机体不能产生抗原特异性的 IFN- γ 和迟发性细胞免疫反应,因此,可以给予 IL-12p40 缺陷的患者重组 IFN- γ ,以增强细胞免疫功能。

4 IL-12 在结核病诊断和治疗中的应用

在小鼠模型中,用 IL-12 治疗 MTBH37Rv 和 MDR 感染引起的肺结核,可以增加 TH1 细胞介导的免疫应答,削弱 TH2 细胞介导的免疫应答^[28],主要是由于 IL-12 诱导 TH1 细胞产生了 IFN- γ ,IFN- γ 抑制 TH0 细胞向 TH2 分化和 TH2 型细胞因子的产生。此外,用 IL-12 治疗小鼠,可以增加其对 MTB 感染的抵抗性,并减少肺部组织的损伤^[28]。Nolt 等^[29]人研究指出,MTB 感染的小鼠模型,给予低剂量外源性 IL-12 治疗后,其肺部的免疫细胞数量减少,肉芽肿变小,说明外源性 IL-12 可能通过增加淋巴细胞的活性而发挥作用,但长期低剂量 IL-12 也可引起免疫抑制作用。研究发现,用 IL-12 辅助治疗活动性肺结核患者,可诱导 TH0 细胞向 TH1 细胞分化,分泌 IFN- γ 等 TH1 型细胞因子,这样可以提高宿主抗 MTB 的细胞免疫反应^[30]。IL-12 在活动性肺结核患者体内的水平很低,并且在体外用脱氧核苷酸和脂多糖刺激肺结核患者的全血细胞,未经治疗的患者 IL-12 的水平明显低于经过抗结核治疗的患者。因此,IL-12 对无临床症状和体征的肺结核患者的诊断及治疗效果监测有一定的意义^[31]。

5 IL-12 作为结核疫苗的研究

目前,卡介苗(BCG)是唯一可用的结核病疫苗,可以有效预防儿童感染结核病,但对成人肺结核病的预防效果存在很大争议。并且,卡介苗预防原发性结核病的效果较好,而对结核病患者无保护作用;所以,研发新型疫苗有很大的意义。Yoshida 等^[32]研发了一种新型的疫苗,即表达结核分枝杆菌热休克蛋白 65 和 IL-12 的 DNA 疫苗,该疫苗在小鼠的结核病模型中产生的免疫保护作用比 BCG 强。并且,Okada 等^[33]用短尾猴作为模型证实了这一观点,而且当该疫苗与 BCG 联合使用时,对结核分枝杆菌的感染有很强的预防效果。此外,他们研究发现,在小鼠和短尾猴的耐多药结核病和广泛耐药结核病模型中,该疫苗显示出很强的治疗效果(100%的生存率)^[34]。以上研究说明,IL-12 对结核病的预防和治疗都显示出重要的作用。有学者研究了一种针对结核分枝杆菌和流产布鲁氏菌的新型 DNA 疫苗,该疫苗由编码六种抗原的基因组成,即表达结核杆菌 Ag85B、MPT64、MPT83 的基因和表达流产布鲁氏菌 BCSP31、SOD、L7/L12 的基因,并且将 IL-12 作为该 DNA 疫苗优化接种的佐剂,然后接种免疫小鼠。与单独接种 DNA 疫苗相比,DNA-IL-12(+)疫苗可以诱导小鼠产生大量的 IFN- γ 和 IL-2,加强了 TH1 细胞的免疫应答,对这两种细菌产生更强的杀伤作用。并且,抗原特异性的 IgG 滴度水平也很高,说明该疫苗诱导的体液免疫应在抵抗这两种细菌感染中也发挥着重要作用^[35]。

6 展 望

IL-12 作为连接固有免疫应答和适应性免疫应答的重要细胞因子,在宿主抗 MTB 感染中发挥着广泛的免疫学效应。诱导 TH0 细胞向 TH1 分化,促使 IFN- γ 等细胞因子的分泌,促进 NK 细胞、巨噬细胞和 T 细胞的活化增殖并增强其杀伤靶细胞的能力。近年来,很多人研究了 IL-12 在结合疫苗和抗结核治疗中的应用,这为研发新型结核疫苗及结核病的控制奠定了基础,但其安全性问题需要进一步阐明。相信随着对 IL-12 的深入研究,必将为结核病的防治带来新突破。

参考文献

[1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2013[M]. Geneva:World Health Organization,2013.

[2] Gandhi NR,Moll A,Sturm AW,et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa[J]. Lancet,2006,368(9547):1575-1580.

[3] Giacomini E,Iona E,Ferroni L,et al. Infection of human macrophages and dendritic cells with mycobacterium tuberculosis induces a differential cytokine gene expression that modulates T cell response[J]. J Immunol,2001,166(12):7033-7041.

[4] Schulz O,Edwards AD,Schito M,et al. CD40 triggering of heterodimeric IL-12p70 production by dendritic cells in vivo requires a microbial priming signal[J]. Immunity,2000,13(4):453-462.

[5] Stax AM,Crul C,Kamerling SWA,et al. CD40L stimulation of rat dendritic cells specifically favors the IL-12/IL-10 ratio resulting in a strong T cell stimulatory capacity[J]. Mol Immunol,2008,45(9):2641-2650.

[6] Fremont CM,Yeremeev V,Nicolle DM,et al. Fatal mycobacterium tuberculosis infection despite adaptive immune response in the absence of MyD88[J]. J Clin Invest,2004,114(12):1790-1799.

[7] Khader SA,Partida-Sanchez S,Bell G,et al. Interleukin 12p40 is required for dendritic cell migration and T cell priming after mycobacterium tuberculosis infection[J]. J Exp Med,2006,203(7):1805-1815.

[8] Hölscher G,Atkinson RA,Arendse B,et al. A protective and agonistic function of IL-12p40 in mycobacterial infection[J]. J Immunol,2001,167(12):6957-6966.

[9] Ehlers S,Lehmann J,Mossmann H,et al. Interleukin-12p40 mediates transient protection against mycobacterium avium infection in the absence of interleukin-12[J]. Immunobiology,2005,210(2/4):217-227.

[10] Lim HX,Hong HJ,Jung MY,et al. Principal role of IL-12p40 in the decreased Th1 and Th17 responses driven by dendritic cells of mice lacking IL-12 and IL-18[J]. Cytokine,2013,63(2):179-186.

[11] Yu CC,Liu YC,Chu CM,et al. Factors associated with in vitro interferon- γ production in tuberculosis[J]. J Formos Med Assoc,2011,110(4):239-246.

[12] Trinchieri G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity[J]. Nat Rev Immunol,2003,3(2):133-146.

[13] Trinchieri G,Pflanz S,Kastelein RA. The IL-12 family of heterodimeric cytokines:New players in the regulation of T cell responses[J]. Immunity,2003,19(5):641-644.

[14] Filipe-Santos O,Bustamante J,Chapgier A,et al. Inborn errors of IL-12/23 and IFN- γ -mediated immunity: molecular, cellular, and clinical features[J]. Semin Immunol,2006,18(6):347-361.

[15] Naeger LK,McKinney J,Salvekar A,et al. Identification of a STAT4 binding site in the interleukin-12 receptor required for signaling[J]. J Biol Chem,1999,274(4):1875-1878.

[16] Feng CG,Jankovic D,Kullberg M,et al. Maintenance of pulmonary TH1 effector function chronic tuberculosis requires persistent IL-12 production[J]. J Immunol,2005,174(7):4185-4192.

[17] Alli RS,Khar A. Interleukin-12 secreted by mature dendritic cells mediates activation of NK cell function[J]. FEBS Letters,2004,559(1/3):71-76.

[18] Pintaric M,Gerner W,Saalmuller A. Synergistic effects of IL-2, IL-12 and IL-18 on cytolytic activity, perforin expression and IFN- γ production of porcine natural killer cells[J]. Vet Immunol Immunopathol,2008,121(1/2):68-82.

[19] Bofill M,Darwich L,Comma G,et al. Secretion of IFN- γ and in-

flammatory chemokines by human macrophages stimulated with IL-12 and IL-18[J]. Cytokine, 2009, 48(1/2): 91.

[20] Eruslanov EB, Lyadova IV, Kondratieva TK, et al. Neutrophil responses to mycobacterium tuberculosis infection in genetically susceptible and resistant mice[J]. Infect Immunol, 2005, 73(3): 1744-1753.

[21] 姜丽娜, 姚春艳, 金齐力, 等. IL-12 增强结核病患者中性粒细胞吞噬和杀伤结核杆菌的活性[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2011, 27(11): 1191-1194.

[22] Curtsinger JM, Lins DC, Mescher MF. Signal 3 determines tolerance versus full activation of naive CD8 T cells: Dissociating proliferation and development of effector function[J]. J Exp Med, 2003, 197(9): 1141-1151.

[23] Raué HP, Beadling C, Haun J, et al. Cytokine-mediated programmed proliferation of virus-specific CD8+ memory T cells [J]. Immunity, 2013, 38(1): 131-139.

[24] Law ST, Chiu SC, Li KK. Intestinal tuberculosis complicated with perforation during anti-tuberculous treatment in a 13-year-old girl with defective mitogen-induced IL-12 production[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2012, 6(4): 1-6.

[25] Bordon J, Plankey MW, Young M, et al. Lower levels of interleukin-12 precede the development of tuberculosis among HIV-infected women[J]. Cytokine, 2011, 56(2): 325-331.

[26] Picard C, Fieschi C, Altare F, et al. Inherited interleukin-12 deficiency: IL12B genotype and clinical phenotype of 13 patients from six kindreds[J]. Am J Hum Genet, 2002, 70(2): 336-348.

[27] Mansouri D, Adimi P, Nahal Mansouri MM, et al. Inherited disorders of the IL-12- IFN- γ axis in patients with disseminated BCG infection[J]. Eur J Pediatr, 2005, 164(12): 753-757.

[28] Elias-Lopez AL, Marquina B, Gutierrez-Ortega A, et al. Transgenic tomato expressing interleukin-12 has a therapeutic effect in a murine model of progressive pulmonary tuberculosis[J]. Clin Exp Immunol, 2008, 154(1): 123-133.

[29] Nolt D, Flynn JL. Interleukin-12 therapy reduces the number of immune cells and pathology in lungs of mice infected with mycobacterium tuberculosis [J]. Infect Immun, 2004, 72(5): 2976-2988.

[30] Marchant A, Amede A, Azzurri A, et al. Polarization of PPD-specific T-cell response of patients with tuberculosis from Th0 to Th1 profile after successful antimycobacterial therapy or in vitro conditioning with interferon α or interleukin-12 [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2001, 24(2): 187-194.

[31] Gupta V, Jaiswal A, Behera D, et al. Disparity in circulating peripheral blood dendritic cell subsets and cytokine profile of pulmonary tuberculosis patients compared with healthy family contacts [J]. Hum Immunol, 2010, 71(7): 682-691.

[32] Yoshida S, Tanaka T, Kita Y, et al. DNA vaccine using hemagglutinating virus of japan-liposome encapsulating combination encoding mycobacterial heat shock protein 65 and interleukin-12 confers protection against mycobacterium tuberculosis by T cell activation[J]. Vaccine, 2006, 24(8): 1191-1204.

[33] Okada M, Kita Y, Nakajima T, et al. Evaluation of a novel vaccine (HVJ-liposome/HSP65 DNA + IL-12 DNA) against tuberculosis using the cynomolgus monkey model of TB[J]. Vaccine, 2007, 25(16): 2990-2993.

[34] Okada M, Kita Y, Nakajima T, et al. A novel therapeutic and prophylactic vaccine against tuberculosis using the cynomolgus monkey model and mouse model[J]. Procedia Vaccinol, 2011, 4: 42-49.

[35] Yu DH, Li M, Hu XD, et al. A combined DNA vaccine enhances protective immunity against mycobacterium tuberculosis and brucella abortus in the presence of an IL-12 expression vector[J]. Vaccine, 2007, 25(37/38): 6744-6754.

(收稿日期: 2014-03-12)

• 综 述 •

细胞因子与单纯性血尿关系的研究进展

马亚秋¹综述, 马 路^{1,2△}审校

(1. 天津中医药大学, 天津 300073; 2. 北京军区北戴河疗养院中国人民解放军
中西医结合肾病治疗中心, 河北秦皇岛 066100)

关键词: 单纯性血尿; 细胞因子; 肾病

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2014. 21. 027 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-4130(2014)21-2924-03

血尿是泌尿系统疾病中常见的临床表现。单纯性血尿是指反复发作性肉眼血尿, 或持续或间断镜下血尿, 临床无水肿、高血压、肾功能、免疫学等异常, 无或仅有轻微蛋白尿^[1]。细胞因子是由免疫细胞产生, 能在细胞间传递信息、具有效应功能和免疫调节的蛋白质或小分子多肽。细胞因子水平升高会导致系膜细胞及系膜基质的增生, 从而引起肾脏组织的病理改变, 这可能与血尿的形成有关。目前, 对细胞因子与单纯性血尿关系的研究不断引起学者的关注, 现将各细胞因子与单纯性血尿关系研究进展情况综述如下。

1 单纯性血尿的形成机制

单纯性血尿的诊断国内外尚无统一的标准, 但一般需符合以下几点: (1) 尿红细胞形态符合肾小球源性血尿; (2) 无或仅有轻微的蛋白尿; (3) 反复发作的肉眼血尿或持续、或间断镜下血尿, 临床无高血压、水肿及体格发育异常; (4) 无血生化、肾功能、免疫学和影像学异常; (5) 无明确家族史^[1]。

单纯性血尿的发病机制复杂, 目前尚无任一学说能够完全概括其成因, 当前的研究集中在肾小球滤过膜异常及红细胞的本身异常方面。易著文等^[2]研究认为滤过膜损伤可致肾小球

作者简介: 马亚秋, 女, 在读硕士研究生, 主要从事肾病研究。 △ 通讯作者, E-mail: LuMa281@aliyun. com。