

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 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。

性血尿;免疫反应损伤肾小球基底膜,抗原入血,刺激机体产生抗体,形成免疫复合物沉积于内皮细胞下、基底膜或上皮细胞下,趋化单核巨噬细胞,严重者可有单核巨噬细胞浸润而导致肾小球滤过膜受损。此时被活化的单核巨噬细胞释放各种损伤组织的细胞因子及氧自由基和局部一氧化氮代谢,来参与肾脏组织的损伤^[3],甚至还能造成肾小球基底膜皱缩、断裂、变薄等不同程度的肾小球滤过膜损伤,此时从受损基底膜通过的红细胞进入尿液形成血尿。另外,红细胞表面电荷性质改变及其变形能力的增强等本身的异常可能会使红细胞容易穿过基底膜进入尿液而形成血尿。

2 细胞因子与肾脏疾病

细胞因子种类繁多,对于其分类,目前尚无统一的标准可循。本文按细胞因子的功能不同,将其分为六大类:白细胞介素(IL)、集落刺激因子(CSF)、干扰素(IFN)、肿瘤坏死因子(TNF)、生长因子(GF)、趋化因子(CF)六大类^[4]。现已证实,几乎所有肾脏固有细胞均具有产生细胞因子的能力,被活化的固有细胞通过自分泌、旁分泌或类似于激素的内分泌方式,产生一种或多种细胞因子,与特定的靶细胞膜上受体结合后启动复杂的细胞内分子相互间的作用,引起细胞基因转录的变化。其形成的微环境中也可直接参与组织损伤和病变,在一定情况下还能进入循环,引起全身效应^[5]。由于细胞因子生物活性的多样性和可重叠性,细胞因子之间可能形成复杂的细胞因子网络,并在肾脏疾病及单纯性血尿的发生、致病和转归中起着关键作用。有报道认为,肾脏病变过程中细胞因子的网络效应至少有两种参与途径:一是促炎症,通过释放的“攻击性”炎症介质,启动或促进肾组织的炎症和损伤;二是抗炎症,通过释放抗炎因子,参与肾脏的自身防御、炎症消散和组织修复^[6-7]。“攻击”和“防御”的平衡决定肾脏疾病的转归。

3 单纯性血尿与细胞因子

3.1 白细胞介素类 白细胞介素-6(IL-6)主要是由单核巨噬细胞合成,并且参与肾小球疾病发生和发展的过程^[8],IL-6 以自分泌、旁分泌的方式影响系膜细胞的生物特性,使系膜基质及系膜细胞增生,导致肾小球滤过膜的通透性降低。段翠蓉等^[9]在儿童孤立性血尿肾脏病理损害与 IL-6 的相关性研究中显示 IL-6 参与了孤立性血尿的发病过程。宋明辉等^[10]在尿液中的 IL-6 在肾性血尿和肾性蛋白尿中的临床价值的研究中发现 IL-6 水平增加影响着肾小球的滤过率,IL-6 的水平越高,肾脏的病理损伤越重,提示 IL-6 的水平可能与单纯性血尿的严重程度有关,对尿 IL-6 水平的测定可以作为单纯性血尿的临床诊断的参考依据。

3.2 转化生长因子-β 家族 转化生长因子-β(TGF-β)是一种促纤维化因子,是慢性进行性肾脏疾病的主要刺激剂,对增加胞外基质的沉积具有广泛的作用^[11],TGF-β 对细胞增殖、肥大、凋亡和纤维化等都具有调节作用^[12-13]。

有研究者认为,肾内 TGF-β 升高可以促进胞外基质沉积和上皮-间充质细胞转化,成为疾病进展的基础^[14]。董泽伍等^[15]在单纯性血尿患儿肾小管 TGF-β 表达的意义研究中提出如下假设:基础情况下,一定量的 TGF-β 可维持肾脏组织正常的结构和功能以及修复早期的肾损伤,损伤因素的持续存在可引起 TGF-β 过度表达,纤维化进行性加重及形成肾组织瘢

痕,最终造成终末期肾衰竭。

3.3 生长因子类 血管内皮生长因子(VEGF)是一种内皮细胞特异性的分裂原和渗透因子,在血管基底膜的形成和血管生成中作用广泛^[16]。VEGF 可影响肾脏发育,刺激内皮细胞增殖和分化,增强血管的通透性,参与间质基质重建,形成和维护肾小球毛细血管内皮细胞窗,调节细胞的生存和功能^[17-19]。VEGF 在肾脏主要由足细胞和肾小管上皮细胞表达^[20],而其受体主要在肾小球、肾小球球前血管和管周毛细血管内皮细胞上表达。有报道称 VEGF 表达减少在慢性肾脏疾病肾损伤中的作用至关重要^[21]。

Chow 等^[22]对孤立性血尿随访后发现毛细血管修复是肾小球肾炎愈合的必要条件,而 VEGF 影响肾小球和管周内皮细胞生长和增殖,单纯性血尿肾脏损伤和修复与其在肾小管的表达密切相关^[23]。董泽伍等^[24]对单纯性血尿患儿肾组织免疫病理及肾小管血管内皮细胞生长因子的表达的研究结果显示:单纯性血尿患儿肾组织主要表现为系膜增生性改变,各组肾小管 VEGF 水平的降低,可能影响单纯性血尿的发生和发展。

3.4 肿瘤坏死因子 肿瘤坏死因子(TNF)参与机体炎症并调节免疫应答,与发热、内毒素性休克及恶病质等关系密切。有报道认为,TNF-α 主要来源于肾小球固有细胞以及浸润的单核细胞和(或)巨噬细胞的分泌^[25]。Inaba 等^[26]的研究发现,IgA 肾病肉眼血尿与血清中的 TNF-α 水平密切相关,血清中的 TNF-α 水平升高,刺激肾小球内单核细胞、巨噬细胞及系膜细胞,从而通过细胞因子网络增加 TNF-α 分泌,引起肾小球的损伤和肉眼血尿,这可能是 TNF-α 引起肉眼血尿的机制。

3.5 趋化因子类 趋化因子(CF)即调节正常 T 细胞表达和分泌的细胞因子,属于 C-C 趋化因子家族,趋化因子趋化大量单核-巨噬细胞在肾小球和肾脏间质浸润、活化和分化而释放细胞因子,使细胞外基质增多和肾小球硬化^[27]。肾脏固有细胞和浸润到局部的炎性细胞均可有趋化因子表达,目前已有 40 多种趋化因子得到鉴定^[28]。趋化因子对机体有双重作用:一方面介导病理性组织损伤;另一方面通过刺激机体发生免疫反应来抵御微生物侵入^[29]。所有趋化因子均通过 G 蛋白偶联受体的介导对其靶细胞产生特异效应,与受体结合后的趋化因子,会通过释放胞浆内钙库 Ca^{2+} 和活化蛋白激酶 C 的方式引起靶细胞效应^[30]。Cox 等^[31]的一项研究发现,免疫缺陷性抗原 IgA 肾病患者外周血单核细胞 CX3CR1 特异性增高,肾小管和尿液中 CX3CR1 水平的增高,说明 IgA 肾病肉眼血尿的发生与 CX3CR1-趋化因子轴的上调有关。

有文献证实 IL-6 可直接诱导 VEGF 的表达^[32],有研究提出 TGF-β 可能通过上调 VEGF 来发挥其生理功能,是血管生成的潜在诱导剂^[33-34]。IL-6 是促炎症细胞因子,通过释放炎症介质,参与组织“攻击”;VEGF 是抗炎症细胞因子,通过释放抗炎症因子,参与组织“防御”。这种“攻击”和“防御”的平衡决定肾脏疾病的转归,也可能是细胞因子的网络参与肾脏病变过程的途径。

4 展 望

综上所述,单纯性血尿和细胞因子的关系正在逐渐被人们所认识,但因其网络及免疫状态变化十分复杂,许多研究仍处

于试验阶段,今后仍有待于进一步的探究。随着生物医学技术的进步,细胞因子与以单纯性血尿为主要表现的肾脏疾病的相关性研究将会不断深入。研究细胞因子及细胞因子网络的作用,阻止细胞因子间的失衡是预防肾脏疾病发生、发展的关键,并且为以单纯性血尿为主要表现的肾脏疾病的治疗不断提供新方法,并在延缓慢性肾脏疾病的进展和降低终末期肾衰竭的发病率方面起到至关重要的作用。可以预见,在不久的将来,上述细胞因子将会在肾脏疾病的临床应用中发挥更加显著的作用,显示出更加诱人的前景。

参考文献

[1] 杨霁云,白克敏. 小儿肾脏病基础与临床[M]. 北京:人民卫生出版社,2000;202.

[2] 易著文,张建江. 肾小球疾病血尿的发生机制与诊断[J]. 实用儿科临床杂志,2006,21(5):318-320.

[3] 陈述枚,莫樱. 过敏性紫癜肾炎的病因和发病机制[J]. 中国实用儿科杂志,2001,16(4):193-194.

[4] 邱全璞,关洪全,邹樟. 医学免疫学与病原生物学[M]. 北京:科学出版社,2009;37-38.

[5] Schena FP. Cytokine network and resident renal cell in glomerular diseases[J]. Nephrol Dial Transplant,1999,14(Suppl 1):22-26.

[6] Kluth DC,Rees AJ. Inhibiting inflammatory cytokines[J]. Semin Nephrol,1996,16(6):576-582.

[7] Fairhurst AM,Xie C,Fu Y,et al. Type I interferons produced by resident renal cells may promote end-organ disease in autoantibody-mediated glomerulonephritis[J]. J Immunol,2009,183(10):6831-6838.

[8] Abbott F,Ryan JJ,Ceska M,et al. Interleukin-1 beta stimulates human mesangial cells to synthesize and release interleukins-6 and -8[J]. Kindy Int,1991,40(4):597-605.

[9] 段翠蓉,李志辉,寻励,等. 儿童孤立性血尿肾脏病理损害与白介素-6 的相关性研究[J]. 医学临床研究,2011,28(3):572-573.

[10] Song M,Ma L,Yang D,et al. Clinical values of urinary IL-6 in asymptomatic renal hematuria and renal hematuria with proteins[J]. Exp Ther Med,2013,6(2):396-400.

[11] Meran S,Thomas DW,Stephens P,et al. Hyaluronan facilitates transforming growth factor-beta 1-mediated fibroblast proliferation[J]. J Bid Chem,2008,283(10):6530-6545.

[12] Schnaper HW,Jandeska S,Runyan CE,et al. TGF-beta signal transduction in chronic kidney disease[J]. Front Biosci,2009,14(1):2448-2465.

[13] 李长力,路军秀,王旭辉,等. 焦亚硫酸钠对雄性小鼠肝脏 Caspase-3 和转化生长因子表达的影响[J]. 新乡医学院学报,2008,25(4):403-405.

[14] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2002;1628-1629.

[15] 董泽伍,李晓忠,杨晓春,等. 单纯性血尿患儿肾小管转化生长因子- β 表达的意义[J]. 实用儿科临床杂志,2009,24(17):1314-1316.

[16] Hanaoka M,Droma Y,Naramoto A,et al. Vascular endothelial growth factor in patients with high-altitude pulmonary edema[J]. J Appl Physiol,2003,94(5):1836-1840.

[17] 厉洪江,张迎辉,刘翠华,等. 血浆血管内皮生长因子,尿微量白蛋白及 β_2 -微球蛋白与过敏性紫癜患儿早期肾损伤的相关性[J]. 新

乡医学院学报,2008,25(2):173-175.

[18] Carev D,Saraga M,Saraga-Babic M. Involvement of FGF and BMP family proteins and VEGF in early human kidney development[J]. Histol Histopathol,2008,23(7):853-862.

[19] Breen EC. VEGF in biological control[J]. Cell Biochem,2007,102(6):1358-1367.

[20] Hirschberg R,Wang S,Mitu GM. Functional symbiosis between endothelium and epithelial cells inglomeruli[J]. Cell Tissue Res,2008,331(2):485-493.

[21] Katavetin P,Inagi R,Miyata T,et al. Albumin suppresses vascular endothelial growth factor via alteration of hypoxio inducible factor/hypoxia-responsive elemnt pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun,2008,367(2):305-310.

[22] Chow KM,Kwan BC,Li PK,et al. Asymptomatic isolated microscopic haematuria; long-termfollow-up[J]. QJM,2004,97(11):739-745.

[23] Haas CS,Campean V,KuhlmannA,et al. Analysis of glomerular VEGF mRNA and protein expression inmurine mesangiopro liferative glomerulonephritis[J]. Virchows Arch,2007,450(1):81-92.

[24] 董泽伍,李晓忠,杨晓春,等. 单纯性血尿患儿肾组织免疫病理及肾小管血管内皮细胞生长因子的表达[J]. 实用儿科临床杂志,2009,24(5):336-338.

[25] Baud L,Fouqueray B,Philippe C,et al. Tumor necrosis factor alpha and mesangial cells[J]. Kidney Int,1992,41(3):600-603.

[26] Inaba S,Takahashi T,Ishihara S,et al. Serum tumor necrosis factor in mesangial IgA glomerulonephritis with macroscopic hematuria in children[J]. Nephron,1996,72(4):518-522.

[27] Xu H,Nakayama K,Ogawa S,et al. Elevated plasma concentration of IP-10 in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Nippon Jinzo Gakkai Shi,2005,47(5):524-530.

[28] Rovin BH,Phan LT. Chemotactic factors and renal inflammation[J]. Am J Kidney Dis,1998,31(6):1065-1084.

[29] Christopherson K,Hromas R. Chemokine regulation of normal and pathologic immune responses[J]. Stem Cells,2001,19(5):388-396.

[30] Murdoch C,Finn A. Chemokine receptors and their role in inflammation and infectious diseases[J]. Blood,2000,95(10):3032-3043.

[31] Cox SN,Sallustio F,et al. Activated innate immunity and the involvement of CX3CR1-fractalkine in promoting hematuria in patients with IgA nephropathy[J]. Kidney Int,2012,82(5):548-560.

[32] Cohen T,Nahari D,Cerem LW,et al. Interleukin 6 induces the expression of vascular endothelial growth factor[J]. J Biol Chem,1996,271(2):736-741.

[33] Matsumoto K,Kanmatsuse K. Transforming growth factor-betal inhibits vascular permeability factor release by T cells in normal subjects and in patients with minimal-change nephritic syndrome[J]. Nephron,2001,87(2):111-117.

[34] Derynck R,Akhurst RJ,Balmain A. TGF-beta signaling in tumor suppression and cancer progression[J]. Nat Genet,2001,29(2):117-129.