

综上所述,血氨浓度的检测,是肝性脑病、重型肝炎、肝硬化及某些先天性、代谢性疾病等的诊断、治疗、预后的重要指标,重视血氨检测,并及时采取治疗措施,可提高患者生命质量,降低病死率,在临床上具有重要意义。

参考文献

[1] 盛大平,徐元宏,李涛,等. 血氨检测的临床适应证及其价值探讨[J]. 国际检验医学杂志,2010,31(6):565-567.

[2] 刘北航. 血氨检验方法以及临床意义[J]. 中外健康文摘,2010,7(22):142-143.

[3] Goldman L, Bennett JC. Cecil textbook of medicine[M]. 21th ed. Philadelphia: Saunders Company,2000:813-816.

[4] 周镇先. 血氨水平与肝性脑病关系的再认识[J]. 江苏医药杂志,2003,29(7):560.

[5] 刘金涛. 谷氨酸脱氢酶活力变化在肝损伤中的应用[J]. 国际检验医学杂志,2011,32(2):270-271.

[6] 李美珠,招钜泉,杨长兰,等. 血氨、胆碱酯酶在人工肝支持系统治疗前后的临床应用[J]. 国际检验医学杂志,2006,27(7):589-591.

[7] 林建国,陈华庚. 新生儿血氨升高与代谢性酸中毒的关系分析[J]. 当代医学,2011,17(23):57-58.

[8] Abdel-Hady H, Zaki A, Badra G, et al. Helicobacter pylori infection in hepatic encephalopathy: relationship to plasma endotoxins and blood ammonia[J]. Hepatol Res,2007,37(12):1026-1033.

[9] Sherlock S, Dooley JS. Diseases of the liver and biliary system [M]. Oxford:Blackwell Sci,2002:26-35.

[10] 张亚文,朱颖,滕守峰,等. 血氨检测在慢性重型肝炎中的应用分析[J]. 中国煤炭工业医学杂志,2011,14(12):1786.

[11] 陈志,陈江,逯心敏,等. 重型肝炎患者血浆置换治疗前后凝血功能变化的研究[J]. 国际检验医学杂志,2011,32(9):961,966.

[12] 林城. 100 例重症肝炎患者血氨的检测与分析[J]. 实验与检验医学,2009,27(6):675.

[13] 曾东晓,许巧珍. 重型肝炎患者血氨浓度变化的临床价值分析[J]. 医学信息,2010,23(12):4489.

[14] 马丽,涂斌. 肝硬化患者血清前清蛋白、总胆汁酸、腺苷脱氨酶、胆碱酯酶测定的临床意义[J]. 国际检验医学杂志,2011,32(10):1125-1127.

[15] 覃艳玲. 肝硬化患者血清前清蛋白、胆碱酯酶和止凝血相关指标

的变化分析[J]. 国际检验医学杂志,2008,29(10):931-932.

[16] 谷茂林,徐云芳,管晓芹,等. 血清钠、尿素及血氨检测在慢性重型肝炎预后中的评价[J]. 检验医学,2010,25(5):420-421.

[17] 池肇春,亓玉琴,董全红,等. 幽门螺杆菌感染及其相关疾病的诊断与治疗[M]. 北京:军事医学科学出版社,2008:232-242.

[18] 刘仲秋,梁静. 乙型肝炎肝硬化血氨浓度与幽门螺杆菌感染关系[J]. 河北中医,2010,32(12):1910-1911.

[19] 李广鉴,肖文革,张仲慧,等. 幽门螺杆菌感染对肝硬化患者血氨水平的影响[J]. 中国全科医学,2011,14(6):584-585.

[20] 刘会龙,李洪清. 三联疗法根治幽门螺杆菌感染对肝硬化患者血氨浓度的影响[J]. 临床内科杂志,2011,28(3):198.

[21] Ito K, Nakamura M, Todz G, et al. Potential role of Helicobacter-pylori in hepatocarcinogenesis[J]. Int J Mol Med,2004,13(2):221-227.

[22] Gasbarrini A, Franceschi F, Armuzzi A, et al. Extradigestive manifestations of Helicobacter pylori gastric infection[J]. Gut,1999,45(Suppl 1):9-12.

[23] 郭巍,赵春明,王冰,等. 检测幽门螺杆菌感染的几种方法的评估比较[J]. 国际检验医学杂志,2008,29(1):77-78.

[24] 薛伟红. 根除 Hp 对肝硬化血氨的影响与肝功能分级的关系[J]. 中国临床实用医学,2010,4(11):128-129.

[25] 姜树中,于明新. 根除幽门螺杆菌对肝硬化患者血氨影响与肝功能分级关系分析[J]. 现代医药卫生,2008,24(4):37-38.

[26] 任永强,陈力强,范公忍,等. 乙型肝炎肝硬化患者幽门螺杆菌感染与血氨水平的关系[J]. 实用医学杂志,2011,27(21):3866-3868.

[27] 蒋兴亮,张晓岚,周京国,等. 血浆对氧磷酯酶 1 活性与肝硬化 Child-Pugh 分级的关系[J]. 国际检验医学杂志,2008,29(10):880-882.

[28] 魏万昆. 肝硬化门脉高压症患者血浆降钙素基因相关肽检测的临床意义[J]. 国际检验医学杂志,2009,30(8):758-759.

[29] 赵明聪,李仲群. 血清钠、尿素及血氨检测在慢性重型肝炎预后中的评价[J]. 中国医药指南,2011,9(16):246-247.

[30] 任新雯,黄立凭,丛竹华,等. 重型肝炎血清钠、氨、甲胎蛋白水平与预后的关系[J]. 山东医药,2011,51(13):45-46.

(收稿日期:2012-03-31)

• 综 述 •

细胞因子在血流感染中作用的研究进展

张 洲 综述,徐元宏[△]审校

(安徽医科大学第一附属医院检验科,合肥 230032)

关键词:血流感染; 白细胞介素; 干扰素; 肿瘤坏死因子; 转化生长因子
DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2012. 11. 028 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2012)11-1342-04

血流感染(BSI)指各种病原微生物(细菌或真菌)和毒素侵入血循环,在血液中繁殖,释放毒素和代谢产物并诱导细胞因子释放引起全身感染、中毒和全身炎性反应,是一种严重的全身感染性疾病,主要包括菌血症、败血症、真菌血症和病毒血症。若少量细菌入血而未引起明显毒血症者称为菌血症,在一定条件下菌血症和败血症之间可以出现相互转化^[1]。尽管各种广谱抗生素不断更新,但 BSI 的发病率、病死率并未得到有

效控制^[2-3]。细胞因子是一类具有生物活性的小分子蛋白或多肽的总称,多数由 Toll 样受体与核因子(NF)- κ B 信号转导途径介导产生与作用^[4],主要包括白细胞介素(IL)、干扰素(IFN)、肿瘤坏死因子(TNF)、转化生长因子(TGF)等。细菌中多种成分均可诱导细胞因子的产生,其中以细菌脂多糖较为常见,对于细胞因子的研究和探讨将有助于 BSI 的诊断和治疗。

[△] 通讯作者,E-mail:xyhong1964@163.com。

1 TNF- α

TNF- α 的主要细胞来源是脂多糖激活的单核吞噬细胞, 抗原激活的 T 细胞、激活的自然杀伤(NK)细胞和激活的肥大细胞也能分泌 TNF- α , T 细胞产生的 TNF- γ 通过脂多糖激活的单核吞噬细胞可增加 TNF 的合成, 因此 TNF- α 是连接固有免疫与获得性免疫的重要介质, 可激活吞噬细胞杀灭病原体、诱导单核/巨噬细胞和血管内皮细胞分泌趋化因子、IL-1、IL-6 等, 是细胞因子级联反应的起始因子。在注入大肠杆菌的狒狒体内, 用 TNF- α 抗体治疗可减少 IL-1、IL-6 的产生, 并降低感染的发病率和病死率。有人利用狒狒致死剂量金黄色葡萄球菌感染模型, 发现在显著诱导 TNF- α 、IL-1、IL-6 的合成与释放后静脉注射 TNF 单抗可完全中和循环 TNF 活性, IL-6 水平亦显著下降。同时抗 TNF 抗体治疗明显改善全身血流动力学异常。He 等^[5] 和 Han 等^[6] 发现人肺泡上皮细胞中 TNF- α 、IL-1 β 可调节 PTX3 基因转录和释放水平, 而 PTX3 对 TNF- α 、IL-1 β 表达有反馈作用, 在对抗细菌感染中具有协同作用。革兰阴性细菌的内毒素是细胞因子(如 TNF- α 、IL-6)合成和释放的有效诱导剂, 血中的 IL-6 水平在细菌感染后 24~48 h 达到高峰, 随后下降, 它的变化非常灵敏地反映了革兰阴性细菌脓毒症的情况。与 IL-6 类似, 大多数健康人血中 TNF- α 水平极低, 当细菌感染时, TNF- α 水平迅速升高, 但 TNF- α 高峰期时间较 IL-6 短, 并很快下降至正常^[7]。TNF- α 在体内具有双相作用, 局部适量产生对机体有利, 若大量产生或者失调则导致病理损害。在新生儿败血症中, 血浆 TNF- α 上升的幅度和时间决定着败血症的预后, 不同细菌败血症的血浆 TNF- α 水平有明显差异, 革兰阴性菌败血症血浆 TNF- α 水平显著高于革兰阳性菌败血症, 前者易发生感染性休克、多器官功能衰竭, 死亡率较高^[8]。有报道用小鼠 TNF- α 预处理感染念珠菌的小鼠后, 可减少其死亡率, 提示 TNF- α 可能在小鼠的念珠菌病中起保护作用。

2 IL-1

IL-1 是最具有多效性的细胞因子之一, 而且几乎作用于所有的体内细胞。目前至少已经有 3 个 IL-1 家族成员被分离和克隆, IL-1 α 、IL-1 β 和 IL-1 γ , 它们都由各自不同的基因来表达。其中 IL-1 α 和 IL-1 β 为致炎因子, IL-1 γ 是 IL-1 α 和 IL-1 β 活性的拮抗物。在 BSI(如败血症, 脓毒症)中, IL-1 β 的作用突出。它是由内毒素刺激人单核细胞产生的主要介质之一, 与 TNF- α 有许多相似的生物活性。注入人体后可引起发热、血流动力学异常、中性粒细胞增多等。细胞内产生的 IL-1 β 以前体形式存在, 须经 caspase-1 裂解才具有生物活性并分泌至细胞外, 然而在小鼠感染白色念珠菌宿主防御的实验中, 研究者惊奇地发现, 缺乏 caspase-1 的小鼠仍然对扩散的念珠菌产生抵抗, 这提示 IL-1 β 的激活可能有其他途径^[9]。目前有研究提示细胞因子基因多态性与全身性感染易感性及预后的有相关关系, 即使患者的感染情况相似, 细胞因子的产生和炎症反应的程度也可能呈现明显差异^[10]。Pociot 等^[11] 发现, 等位基因 IL-1B2(-511)明显增加内毒素诱导的 IL-1 β 产生, 而等位基因 IL-1B2(+3953)可使 IL-1 β 水平升高 4 倍。

3 IL-6

IL-6 来源于所有经过 TNF- α 和 IL-1 诱导的细胞和组织, 它不仅可激活中性粒细胞, 而且还能延迟吞噬细胞对衰老和丧失功能的中性粒细胞的吞噬, 刺激肝脏合成 C 反应蛋白(CRP)、补体 C3 等, 促进炎症反应、B 细胞分化和抗体形成^[12]。IL-6 也能通过促进 sTNFRs 和 IL-1R2 的释放, 减弱

TNF- α 和 IL-1 的作用, 并起到抗炎作用, 所以它是一个即有促炎作用又有抗炎作用细胞因子。现已肯定 IL-6 可减少脓毒症患者 TNF 的产生, 通过抑制 TNF 受体表达, 对 TNF 的作用发挥负反馈调节效应。Nagabhushanam 等^[13] 发现, 在结核分枝杆菌感染部位, 巨噬细胞对 IFN- γ 的反应性降低, 与感染部位相邻的巨噬细胞在培养基中对 IFN- γ 的反应性也降低, 后来证实是因为感染的巨噬细胞分泌的 IL-6 抑制了周围正常的巨噬细胞对 IFN- γ 的反应性。IL-6 水平反映了感染严重程度, 它比 CRP 和 TNF- α 出现更早而且更敏感, 对 BSI 的预测具有较好前景。Buck 等^[14] 研究发现, 在血培养阳性的脓毒症患者中, IL-6、CRP 在入院时的敏感度均为 73%, 在血培养阴性的脓毒症患者中, IL-6 的敏感度为 87%, CRP 的敏感度为 60%。有研究者认为血浆 IL-6 浓度大于 2.0 ng/mL 时即存在菌血症, 其阳性预测值为 72.7%, 敏感度为 42.1%, 特异度为 96.7%。

4 IL-8

IL-8 由单核巨噬细胞产生, 亦可来自表皮细胞、内皮细胞、成纤维细胞, 是与中性粒细胞激活及趋化有关的细胞因子。IL-8 通过增强中性粒细胞表面的白细胞整合素(CD11/CD18)活性, 形成牢固黏附促使多形核中性粒细胞(PMN)跨越内皮移行到炎症部位, 还可刺激循环中 PMN 释放 L 选择素并激活 CD11/CD18, 使中性粒细胞黏附和迁移增加。静脉注射 IL-8 到小鼠体内, 迅速引起中性白细胞增多^[15]。TNF、IL-1、IL-6 等细胞因子致炎作用的发挥依赖 IL-8 的存在, 健康人血浆中检测不到 IL-8, 但静脉注射脂多糖便会产生大量的 IL-8 释放, 在注射 2 h 后达到峰值。Vermont 等^[15] 研究发现, 在脑膜炎球菌脓毒症患者中, 死亡者 IL-8 水平高于生存者, 脓毒症休克者高于单纯脓毒症患者, 指出 IL-8 比一般炎症因子如 TNF- α 、IL-6 等有更好的疾病相关性。雷宁玉等^[16] 应用 654-2 干预后败血症大鼠, 其血浆 IL-8、TNF- α 水平明显降低, 动物存活率明显增高, 提示 654-2 可能有抑制 TNF- α 和 IL-8 过度分泌或产生的作用, 从而抑制炎症的反应强度, 改善动物的临床症状。

5 IL-10

IL-10 又名细胞因子合成抑制因子, 是由辅助性 T 细胞(Th)等多种细胞产生和分泌的细胞因子。IL-10 抑制 Th1 细胞生成, 减少 IL-2、IFN- γ 等重要促炎因子释放; 抑制单核/巨噬细胞的抗原呈递功能及 IL-1、TNF 等促炎细胞因子的释放; 刺激肥大细胞及其祖细胞的增殖, 增强肥大细胞的活力; 促进 B 细胞分化、增殖及产生抗体, 广泛抑制多种促炎介质的合成, 其中包括 TNF- α 和 IL-6。在注射细菌内毒素脂多糖造成的败血症休克模型中脂多糖活化巨噬细胞, 导致多种炎症因子的释放, 其中 TNF 起关键作用, 而可 IL-10 通过抑制 TNF 的合成释放来防止动物休克死亡。脂多糖还诱导单核巨噬细胞表达组织因子(TF)产生促凝血原活性(PCA), 而 IL-10 则抑制 PCA 的发生, 从而起保护作用。另一方面, IL-10 在结核分枝杆菌感染中起到一定的作用。de la Barrera 等^[17] 发现 IL-10 可以降低 CD4 和 CD8 T 细胞的活性, 认为 IL-10 能够抑制细胞介导的抗结核分枝杆菌感染免疫反应。Doni 等^[18] 研究发现 IL-10 促进 PTX3 的分泌, 而 IFN- γ 下调其分泌, 这可能与感染慢性化及组织结构重塑相关, 此实验中 IL-10 表现出促炎活性。

6 IL-12

IL-12 虽然通常被称为 B 细胞因子, 但它是一个主要由先天免疫细胞(包括上皮细胞、树突状细胞和巨噬细胞等)产生的

细胞因子^[19]。IL-12 刺激 NK 细胞和 T 细胞产生多种细胞因子如 TNF- α 、IL-3、IL-8 等,再通过这些介质发挥作用,还可以促进 CD4⁺T 细胞向 Th1 细胞分化。Johnson 等^[20]研究发现 IL-10 和 IL-12B 的基因多态性与持续性真菌血症有着一定的联系,这为真菌血症的治疗提供了指导方向。Barkman 等^[21]研究发现完整的革兰阳性菌通过不同途径引起单核细胞生产大量的 IL-12,这些途径可被分裂的革兰阳性菌关闭。这可能是一种生理性的反馈,因为这些片段可能标志着进一步通过 IL-12/IFN- γ 循环激活的巨噬细胞是不需要的。

7 IFN

干扰素分为 I 型和 II 型, I 型干扰素有 IFN- α 、IFN- β 等, II 型仅有 IFN- γ 。有研究显示,轮状病毒血症患儿血清 IFN- γ 明显升高,考虑轮状病毒感染后,病毒刺激外周血单核细胞及巨噬细胞分泌 IFN- γ 增多。近些年,一些学者对感染登革热病毒血症的中国成年人群进行研究,发现当炎性细胞因子水平无法辨别是初次感染还是继发感染时,IFN- α 的水平则显示出初次感染明显高于继发感染^[22]。虽然 IFN- α 水平和登革热病毒血症等级呈正相关,但是与血小板计数和丙氨酸转氨酶水平则呈现出负相关。

8 其他细胞因子

IL-4 能促进 B 细胞的生长、分化和增殖,诱导 B 细胞产生抗体,通过单核细胞阻止其他细胞产生 IL-1、IL-6、TNF- α 等细胞因子而抑制细胞因子的增殖。IL-4 与其他大多数细胞因子作用相拮抗,在全身性炎症反应中挥重要作用。IL-18 是激活的巨噬细胞产生的一种细胞因子,诱导细胞免疫参与。它可提高 Th1 反应性,介导细胞免疫,提高细胞免疫反促使 IFN- γ 产生而抑制病毒复制,有利于病毒清除^[23]。但目前还需要更多的研究来明确 IL-18 在 BSI 诊断中的效用^[24]。IL-17 是主要由 Th17 细胞、单核细胞等分泌的一种促炎因子。IL-17 的表达依赖于 IL-23 受体介导的信号传导,Happel 等^[25]研究发现,在肺炎克雷伯菌感染疾病中,IL-17 在防御革兰阴性菌中起重大作用,而且 IL-17 是在 IL-23 诱导下分泌的。IL-23 是新发现的一种细胞因子,主要来源于活化的单核/巨噬细胞与 B 细胞,促进 T 细胞尤其是 CD4 T 细胞增殖,并促进 T 细胞、抗原提呈细胞产生 IFN- γ 等促炎因子。

9 结 语

细胞因子是当今生物医学研究领域引人注目的焦点之一,目前国际上对于脓毒症的防治研究,主要有各种细胞因子的抗体及其受体拮抗剂, TNF 抗体、IL-1 抗体、IL-6 抗体等^[26]。BSI 是一种由病原菌引起的全身炎症反应,而细胞因子是炎症反应中联系机体与损伤因子的枢纽,各种细胞因子的促炎或抗炎活性并不是绝对的。如果能够掌握各种细胞因子的功能并且处理好它们之间的关系,将对临床疾病的诊断和治疗产生很大帮助。

参考文献

- [1] 张丽丽,刘梅,陈明. 血流感染研究进展[J]. 医学综述, 2010, 16(4): 589-592.
- [2] Rodríguez-Créixems M, Alcalá L, Muñoz P, et al. Bloodstream infections: evolution and trends in the microbiology workload, incidence, and etiology, 1985-2006[J]. Medicine (Baltimore), 2008, 87(4): 234-249.
- [3] 王进,肖春红. 2006~2007 年 Mohnarin 血流感染病原菌构成及耐药性[J]. 中华医院感染学杂志, 2008, 18(9): 1238-12.
- [4] 石云峰. 炎性细胞因子在细菌感染中的作用[J]. 国际内科学杂

- 志, 2009, 36(2): 112-113.
- [5] He X, Han B, Liu M. Long pentraxin 3 in pulmonary infection and acute lung injury[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2007, 292(5): L1039-1049.
- [6] Han B, Mura M, Andrade CF, et al. TNF alpha-induced long pentraxin PTX3 expression in human lung epithelial cells via JNK[J]. Immunol, 2005, 175(12): 8303-8313.
- [7] 何有成. 重症病毒性肝炎患者血清 TNF- α 和 IL-6 水平变化及其意义[J]. 现代免疫学, 1998, 18(3): 168-170.
- [8] 史源, 沈际皋, 汪汇维, 等. 新生儿败血症血浆肿瘤坏死因子- α 水平的初步研究[J]. 实用儿科学临床杂志, 1991, 6(6): 303-304.
- [9] Sekiyama A, Ueda H, Kashiwamura S, et al. A stress-induced superoxide-mediated caspase-1 activation pathway causes plasma IL-18 upregulation[J]. Immunity, 2005, 22(6): 669-677.
- [10] Netea MG, Simon A, van de Veerdonk F, et al. IL-1beta processing in host defense: beyond the inflammasomes[J]. PLoS Pathog, 2010, 6(2): 5-6.
- [11] Pociot F, Mølvig J, Wogensens L, et al. A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 beta (IL-1 beta) gene correlates with IL-1 beta secretion in vitro[J]. Eur J Clin Invest, 1992, 22(6): 396-402.
- [12] 韩涛, 邓勇, 樊海宁. 脓毒血症与细胞因子研究进展[J]. 中国现代医药杂志, 2011, 13(7): 116-118.
- [13] Nagabhushanam V, Solache A, Ting LM, et al. Innate inhibition of adaptive immunity: Mycobacterium tuberculosis-induced IL-6 inhibits macrophage responses to IFN-gamma[J]. J Immunol, 2003, 171(9): 4750-4757.
- [14] Buck C, Bundschu J, Gallati H, et al. Interleukin-6: a sensitive parameter for the early diagnosis of neonatal bacterial infection[J]. Pediatrics, 1994, 93(1): 54-58.
- [15] Vermont CL, Hazelzet JA, de Kleijn ED, et al. CC and CXC chemokine levels in children with meningococcal sepsis accurately predict mortality and disease severity[J]. Crit Care, 2006, 10(1): R33.
- [16] 雷宁玉, 石增立, 刘凤, 等. 败血症大鼠促炎症细胞因子变化及其干预研究[J]. 中国临床医学, 2003, 10(5): 685-687.
- [17] de la Barrera S, Aleman M, Musella R, et al. IL-10 down-regulates costimulatory molecules on Mycobacterium tuberculosis-pulsed macrophages and impairs the lytic activity of CD4 and CD8 CTL in tuberculosis patients[J]. Clin Exp Immunol, 2004, 138(1): 128-138.
- [18] Doni A, Michela M, Bottazzi B, et al. Regulation of PTX3, a key component of humoral innate immunity in human dendritic cells: stimulation by IL-10 and inhibition by IFN-gamma[J]. J Leukoc Biol, 2006, 79(4): 797-802.
- [19] Ashman RB, Vijayan D, Wells CA. IL-12 and related cytokines: function and regulatory implications in Candida albicans infection[J]. Clin Dev Immunol, 2011, 2011: 686597.
- [20] Johnson MD, Plantinga TS, van de Vosse E, et al. Cytokine gene polymorphisms and the outcome of invasive candidiasis: a prospective cohort study[J]. Clin Infect Dis, 2012, 54(4): 502-510.
- [21] Barkman C, Martner A, Hesse C, et al. Soluble bacterial constituents down-regulate secretion of IL-12 in response to intact Gram-positive bacteria[J]. Microbes Infect, 2008, 10(14/15): 1484-1493.
- [22] Tang Y, Kou Z, Zhang F, et al. Both viremia and cytokine levels associate with the lack of severe disease in secondary dengue infection among adult Chinese patients[J]. PLoS One, 2010, 5(12):

e15631.

[23] 黄少军,莫扬,江华. 慢性乙型肝炎患者 T 细胞亚群、IL-18、IFN- γ 变化与血清 HBV DNA 水平分析[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(1):112-113.

[24] Standage SW, Wong HR. Biomarkers for pediatric sepsis and septic shock[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2011, 9(1):71-79.

[25] Happel KI, Zheng M, Young E, et al. Cutting edge: roles of Toll-

• 综 述 •

like receptor 4 and IL-23 in IL-17 expression in response to Klebsiella pneumoniae infection[J]. J Immunol, 2003, 170(9):4432-4436.

[26] 伏建峰. 脓毒症的发病机制及防治药物研发新思路[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(1):66-67.

(收稿日期:2012-04-06)

Th17 细胞与细菌性感染

杜海燕 综述, 聂树涛 审校
(齐鲁石化中心医院检验科, 山东淄博 255400)

关键词: 细菌感染; T 淋巴细胞, 辅助诱导; Th17 细胞; 综述
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.11.029 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2012)11-1345-02

感染性疾病研究一直是医学的一个重要分枝,随着病原菌的不断发现和治疗药物的不断更新,感染医学在研究和治疗方面都有了长足进展。患者受病原菌感染的过程实际上就是人体免疫系统与病原微生物抗争的过程,近年来由于高效广谱抗生素的广泛应用以及免疫抑制剂的普及,细菌感染性疾病的发病率呈上升趋势,多重耐药菌、超级细菌的出现,也越来越受到人们的关注。如何提升机体免疫功能,有效控制细菌感染已成为医学研究面临的一大难题。

在人体的免疫系统中,按照 CD4⁺ T 细胞分化和功能特征将其分为辅助性 T 细胞(Th)和调节性 T 细胞(Treg)^[1]。Th 细胞在适应性免疫应答中发挥重要的调节作用,根据产生的细胞因子不同,将 Th 细胞分为 Th1 和 Th2 两个亚群,它们在免疫过程中相互调节和制约。Th1 细胞主要分泌干扰素(IFN)- γ 和白细胞介素(IL)-2,调节细胞免疫应答,能清除细胞内病原菌;Th2 细胞主要分泌 IL-4、IL-5 和 IL-13,介导体液免疫应答,能清除细胞外病原菌并参与变态反应。IFN- γ 和 IL-4 相互拮抗,调控着 Th1 和 Th2 细胞的扩增和功能。2005 年, Park 等^[2]和 Harrington 等^[3] 分别发现机体内还存在一类新型的 CD4⁺ T 细胞亚群,该亚群在转化生长因子(TGF)- β 及 IL-6 的协调诱导下进行分化,以分泌 IL-17A、IL-17F、IL-21、IL-22 为特点,被命名为 Th17 细胞。Th17 细胞与某些自身免疫病、肿瘤等病理过程的发生、发展相关,并参与了机体早期的抗感染过程,本文就 Th17 细胞在细菌性感染中的作用加以综述。

1 Th17 细胞的分化与调节

Th17 细胞的分化过程包括 3 个步骤:诱导、扩增和维持。首先, Th17 的分化是通过 TGF- β 和 IL-6 的协同诱导开始的;之后新分化的 Th17 细胞分泌 IL-21,以促进自身扩增;最后 IL-23 发挥作用以维持和稳定 Th17 细胞的特征^[4]。研究表明, Th17 的分化有其特殊的细胞因子和转录因子, IL-1 β 和肿瘤坏死因子(TNF)- α 协同 IL-6 或 TGF- β 是启动初始 CD4⁺ T 细胞分化成 Th17 的主要因子。Veldhoen 等^[5] 和 Bettelli 等^[6] 研究发现 Treg 和 Th17 细胞在分化过程中是相互调节的, TGF- β 是它们分化的共同诱导物。脐带血中表达 CD161 的单核细胞是 Th17 细胞的前体细胞^[7]。

Th17 细胞的调节包含正负调节两个方面:实验证实小鼠体内, IL-6 通过启动 STAT3 途径来促进 Th17 细胞分化。当机体存在感染或炎性时,急性期蛋白 IL-6 大量产生, IL-6 抑

制了 Treg 的分化,同时与 TGF- β 协同调节细胞核内转录因子诱导 Th17 细胞的分化,介导机体的前炎性反应^[8]。此外, IL-21 和 IL-23 等多种细胞因子也参与了 Th17 细胞的分化发育。TGF- β 和 IL-21 共同作用也可促进初始 T 细胞分化为 Th17 细胞并表达 IL-17 和 IL-21, IL-21 与 STAT-3 作用后反馈于 Th-17 细胞,形成 IL-21 自分泌环路,进一步促进 Th17 细胞的数量增加^[9]; IL-6 和 IL-21 可诱导已分化的 Th17 细胞表达 IL-23R,并通过 STAT-3 的磷酸化促进 Th17 细胞成熟和维持细胞表型的稳定性^[10]。除了细胞因子,前列腺素 E2 也能直接促使人和小鼠 Th17 细胞的分化、增殖,促进炎性反应。研究发现, IL-27 可能抑制 IL-6 和 TGF- β 诱导的 Th17 细胞分化,减弱 STAT-3 活性,参与 Th17 细胞分化的负调节过程^[11],还可能通过与 IL-6 竞争受体来下调 Th17 细胞发育。其他如 IL-4、IL-12、IFN- γ 等细胞因子也具有抑制作用^[12]。

2 Th17 细胞与细菌性感染

经研究发现 Th17 细胞在细菌感染的宿主防御反应方面发挥了重要作用,对肺炎克雷伯菌、幽门螺杆菌等胞外菌感染的实验研究较为深入。目前对于 Th17 细胞的研究多集中在其效应分子 IL-17 上, IL-17 具有强大的招募激活中性粒细胞的作用,是宿主抵抗特殊病原菌的重要细胞因子。铜绿假单胞菌肺部感染在早期就可引起 IL-17 的表达^[13],腹膜内大肠杆菌感染也可在 24 h 内引起 IL-17 表达^[14],这些都表明 IL-17 参与了它们的天然免疫应答。多项研究表明, Th17 细胞介导的宿主防御功能也可以减轻李斯特菌、沙门氏菌等的感染。Xu 等^[15]用产单核李斯特菌感染 IL-17A 缺陷型小鼠模型,结果发现初次感染时 IL-17A 是抗原特异性 CD8⁺ 细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)增殖所必需的调控因子,有利于细菌的清除,再次应答时则对记忆性 CTL 的调控作用甚微。

幽门螺杆菌(Hp)感染在世界范围内广泛流行,能引发慢性胃炎和消化性溃疡,并与胃癌和胃黏膜相关组织淋巴瘤的形成密切相关。研究发现在 Hp 感染的胃组织中, IL-17 在 RNA 和蛋白水平表达上均高于未感染组织,并受 IL-23 的调节^[16];胃黏膜溃疡部位 IL-17 含量也高于未发生溃疡部位。这些结果提示 IL-17 在 Hp 感染过程中发挥了重要作用。进一步研究证实, IL-17 水平与被 Hp 感染的胃黏膜的中性粒细胞浸润数量密切相关,而且胃固有层单核细胞和上皮细胞均表达 IL-17 受体,能捕获 IL-17 进而分泌 IL-8 参与炎性反应^[17]。