

白介素与溃疡性结肠炎

□锁堂, 吴焕淦, 施达仁

□锁堂, 吴焕淦, 上海市针灸经络研究所 上海市 200030
施达仁, 复旦大学附属肿瘤医院 上海市 200032
国家自然科学基金资助项目, No. 30371806
上海市重点学科建设项目资助, No. T0302
通讯作者: □锁堂, 200030, 上海市宛平南路650号 上海市针灸
经络研究所. KST8663935@tom.com
电话: 021-54592009
收稿日期: 2005-11-23 接受日期: 2005-12-31

摘要

近年来对白介素(interleukin, IL)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的研究取得了很大进展, 我们通过总结整理以前有关IL和UC的文献, 概括出IL的产生和在UC发病及病理变化中的作用机制: IL-1直接介导了UC初期阶段炎症的发生; IL-8、IL-6直接促进炎性细胞过度分泌和/或抑制了炎性细胞的凋亡, IL-2分泌减少导致免疫系统内细胞间网络调节失衡, 使局部炎症介质和自由基释放, 引起细胞毒作用, IL主要通过影响机体整体和/或局部免疫系统的功能介导UC的产生, 并与UC的迁延难愈和反复发作有关。

关键词: 白介素; 溃疡性结肠炎

□锁堂, 吴焕淦, 施达仁. 白介素与溃疡性结肠炎. 世界华人消化杂志 2006;14(4):405-411

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/405.asp>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种以直肠、结肠黏膜及黏膜下层炎症为特征的慢性非特异性疾病。目前病因尚不十分明确, 虽然有不同的致病诱因, 但却遵循共同的免疫发病机制。其中细胞因子起着不可忽视的作用, 炎症前细胞因子与抗炎细胞因子之间的平衡失调被视为UC的一个重要发病机制, 成为近10 a来UC研究的热点。大量淋巴细胞、浆细胞、巨噬细胞、中性粒细胞均可在UC的结肠黏膜中被检测到, 而上述免疫细胞的功能是受细胞因子的调节。白介素(interleukin, IL)是其中最主要的具有多种生物活性的一组淋巴因子, 并在免疫细胞的发育、分化、免疫应答及某些细胞的激活过程中有重要调节作用。我们从IL在UC中的作用的角度概括

如下, 以资同仁参考。

1 IL-1

IL-1是一种具有多种生物活性并能作用于体内多种组织和器官的细胞因子, 他在炎症及免疫反应中起重要的作用。IL-1有两种形式, 即IL-1 α 和IL-1 β , 前者主要与细胞膜相关, 后者是其分泌形式。两者具有同等的极为广泛的生物活性, 包括: 免疫增强作用(T和B细胞的活化、与其他细胞因子协同作用和促进细胞因子的基因表达)和致炎作用(诱导发热、中性粒细胞增多, 导致花生四烯酸代谢, 胶原酶合成增加等)。目前认为异常的免疫反应或正常免疫调节的破坏是UC发病的重要环节。IL-1被公认为是单核巨噬细胞产生的并能介导UC发病的细胞因子之一, 主要由巨噬细胞释放, 并反作用于巨噬细胞和T淋巴细胞, 促进IL-2、IL-4、IL-8和INF- γ 等的释放导致炎症。他可以产生对中性粒细胞等炎症细胞的趋化作用, 吸引其进入肠道病变部位, 从而引起一系列的肠道病变, 如结肠上皮的损伤、小血管炎、隐窝脓肿等, 最终造成UC的发病。

UC的发病不仅涉及系统免疫功能紊乱, 还存在着肠道黏膜局部免疫功能的异常, 而细胞因子参与免疫反应和炎症过程, 特别是IL-1 β 在UC的发病中颇受重视。UC患者的结肠黏膜、外周血中IL-1 β 表达均增高。IL-1 β 是一种主要由单核巨噬细胞产生的重要细胞因子和多肽调节因子, 具有多向生物学效应, 能通过自分泌或旁分泌刺激其他细胞因子和炎症递质的产生, 诱发抗原提呈细胞(APC)表面免疫分子的表达, 为T淋巴细胞的活化提供第二信号, 促进B细胞的增殖、分化、介导免疫球蛋白的分泌, 由此激活补体, 杀伤细胞及吞噬细胞的活性, 增强细胞免疫和体液免疫介导组织损伤的过程。此外, IL-1 β 还能促进血管内皮-白细胞黏附分子的表达, 趋化中性粒细胞等炎性细胞进入肠道病变部位, 从而引起一系列肠道炎症反应和组织破坏, 所以IL-1 β 的升高程度可以反映疾病的严重程度^[1]。

■背景资料

不同种类IL有不同的生物学作用, 可介导UC的发生, 加重炎症的程度和使其迁延难愈。在这方面理论研究的基础上, 我们现已成立了国家中医药管理局和上海市科委资助的针灸治疗UC的专病专科, 展开临床治疗研究工作。

■同行评价

本文全面介绍了白介素的各种不同的因子对溃疡性结肠炎的关系,文献引用广泛,资料也较全,较新,行文流畅,文章结构合理。

石敏 *et al*^[12] 研究表明,在一定程度上, IL-1 α 具有抗体外培养正常人外周血中性粒细胞(PMN)凋亡,从而延长其存活时间的作用,高剂量IL-1 α 延缓PMN凋亡的作用显著,而低剂量的IL-1 α 作用不明显。一般实验中都以低剂量IL-1 α 注入体内产生效应;加之, IL-1 α 仅在炎症疾病中释放入组织,提示IL-1 α 可能只在严重的疾病中延缓PMN的凋亡,而在正常组织中不起作用。但高剂量IL-1 α 在延缓PMN的凋亡的同时,也可能加剧组织的炎症反应。

Wu *et al*^[13] 研究显示在生理状态下大鼠脾脏、结肠黏膜内未检测出细胞因子,而UC造模大鼠脾脏、结肠黏膜内IL-1 β 等炎性细胞因子水平显著提高,这可能是由于在外来抗原的持续刺激下,大鼠的淋巴、单核-巨噬细胞被激活,而促使细胞因子的表达,脾脏、结肠黏膜IL-1 β mRNA表达量基本一致。Sawa *et al*^[14] 实验结果证实,急性炎症期肠上皮细胞中也出现IL-1 β mRNA的表达,而炎症慢性化后上皮细胞中的表达消失。推测在炎症的急性期可能存在IL-1 β mRNA表达的细胞多源化或表达的部位从黏膜下层细胞向黏膜表层细胞迁移的现象,从而造成了大量IL-1的产生和其在黏膜表层的释放,导致急性炎症。在实验性结肠炎的产生和发展过程中大多数模型动物的黏膜固有层和黏膜下层单核巨噬细胞均可检出IL-1 β mRNA的表达,而且在结肠炎急性期IL-1含量及活性均较其他时期增高。这表明IL-1在炎症初始阶段介导了炎症的发生和发展。

钱立平 *et al*^[15] 研究发现,溃疡性结肠炎组IL-1 β 水平显著高于对照组,受累黏膜的IL-1 β 显著高于未受累黏膜,后者又显著高于正常组,随着病情的缓解,IL-1 β 水平又显著降低,说明IL-1 β 确实参与溃疡性结肠炎的发生、发展过程。比较不同病变程度的IL-1 β 水平,发现两组间无显著性差别。许多研究资料^[6-7]发现IL-1的合成与IL-1受体拮抗剂(IL-1RA)之间的平衡决定IL-1对炎症过程的促进作用,IL-1/IL-1RA的比值与疾病的临床严重程度密切相关。有人报道^[8-9]IL-1RA可以阻断实验性结肠炎动物模型的形成,并存在量效关系,但在炎症形成后再用IL-1RA则不能改变黏膜病理损伤。因此,仅仅检测IL-1 β 尚不足以反映溃疡性结肠炎病情程度。

所以, IL-1对UC的发生、发展起决定性的作用,主要表现在: (1)IL-1在炎症初始阶段介导了炎症的发生和发展。(2)通过自分泌或旁分泌

刺激其他的细胞因子和炎症介质的产生,并且相互作用,影响UC病情变化。

2 IL-2

IL-2是具有多种生物学活性的淋巴因子,人IL-2是由低亲合力的2种分子组成,其分子量分别为55 ku和75 ku,两者构成的二聚体即为高亲合力的IL-2R复合物。其中, 55 ku的分子可以从活化的T细胞表面脱落,以溶解状态存在,被称为可溶性IL-2R(sIL-2R)。sIL-2R来自膜IL-2受体(mIL-2R)P55蛋白,而非IL-2R的另一种分泌形式,是一种酶将mIL-2R从细胞表面切割下来而成为sIL-2R。但这种酶目前尚未得到实验证实。sIL-2R是一种免疫抑制物,其作用类似封闭因子,能中和T细胞周围的IL-2,减少机体的自分泌效应。高水平sIL-2R还可以影响B细胞的功能和血清Ig浓度,减低NK细胞活性。因而, sIL-2R水平与一些疾病和机体的免疫状态密切相关。IL-2主要由辅助性T淋巴细胞在抗原或有丝分裂原刺激和IL-1诱导下合成分泌,其作为一种重要的细胞因子,与T细胞、B细胞、单核细胞表面的IL-2受体结合后,能引起T细胞活化、增殖,促进细胞毒T细胞的杀伤作用,增强NK细胞活性,促进B细胞分泌等细胞免疫反应,因此在免疫调节方面具有重要意义。

IL-2水平高低从一个侧面反映了宿主T淋巴细胞活化程度及宿主免疫系统清除自身衰老变性细胞、自体变性和损伤细胞方面的能力大小。据报道^[10], 溃疡性结肠炎患者产生的IL-2是正常人的1/4-1/3, CD₄⁺、CD₈⁺、CD₄⁺/CD₈⁺均下降,而以辅助性T细胞下降更为明显,提示T细胞免疫机制的失调。IL-2水平与T细胞免疫功能呈正相关,IL-2水平降低,T淋巴细胞免疫清除能力减退,导致肠黏膜溃疡的形成。曾有人^[11]注射IL-2治疗免疫缺陷性疾病,认为IL-2可减少自身抗体的产生,从而减弱自身免疫反应,减轻组织损伤。细胞因子作为一种免疫调节介质,生物学功能的发挥,需与其特异性受体结合后才能实现。IL-2的异常分泌,导致免疫系统内细胞间网络调节失衡,往往伴有特异性的相应受体的异常。朱萱莹 *et al*^[12] 选用Freund佐剂成功构建了大鼠UC模型,以IL-2R为指标进行定量测定,结果证实UC模型存在IL-2R活性降低,免疫功能处于抑制状态,研究结果显示UC模型大鼠血清中IL-2含量高低与UC有直接关系。邹阳 *et al*^[13] 实验观察到UC模型大鼠血清IL-2水平比正常大鼠显著

降低, 通过治疗后随着症状体征的好转, IL-2水平显著升高, 说明随着治疗的进行增强了T细胞介导的细胞免疫和体液免疫功能, 减弱自身免疫反应, 从而减轻组织损伤而趋向愈合. 古学文^[14]研究的结果表明不同时期UC患者其IL-2及sIL-2R水平有很大的差别, 与正常人比较活动期IL-2最低, 缓解期次之; 而sIL-2R则相反, UC患者活动期sIL-2R水平最高, 缓解期次之. 这预示着UC发病机制可能与血清IL-2降低及sIL-2R升高有密切关系, 且IL-2与sIL-2R水平高低与UC病情活动相关.

从以上关于IL-2的研究可看出, UC患者不仅IL-2的合成、分泌发生了异常, 其sIL-2R亦发生了改变. 因此, sIL-2R不仅可作为UC疾病活动性的一种标志, 而且可在某种程度上反映治疗效果. 因而, IL-2在UC中的作用主要是: (1)IL-2的分泌减少而致T淋巴细胞免疫清除能力减退, 导致肠黏膜溃疡的形成. (2)IL-2的活性降低, 导致免疫系统内细胞间网络调节失衡, 机体免疫功能紊乱. (3)测定血清中IL-2含量可作为临床观察UC患者预后的指标之一.

3 IL-4

IL-4是T细胞来源的细胞因子, 具有多种生物学功能, 最令人关注的是其抑制炎症的特性. 主要由激活的淋巴细胞合成, 对淋巴细胞和巨噬细胞发挥免疫调节作用. IL-4抑制人巨噬细胞克隆形成及炎症介质TNF或IL-1的释放, 诱导IL-1RA的产生^[15]. 正常人十二指肠黏膜的淋巴细胞比外周血淋巴细胞能自发地分泌更多的IL-4, 表明IL-4对维持肠道免疫起重要作用. 用表达IL-4的重组人5型腺病毒载体治疗三硝基苯磺酸(TNBS)诱发的结肠炎, 能明显减轻组织损伤^[16].

大量研究资料证实IL-4能抑制单核巨噬细胞产生IL-1 β 和TNF- α , 能下调活化的单核巨噬细胞分泌氧自由基的能力, 而且存在剂量效应关系. IL-4还能抑制前列腺素E2和IL-8的产生. 而且, IL-4能诱导IL-1RA产生, 提高IL-1RA/IL-1 β 的比例^[17]. 许多体外细胞培养实验发现UC患者的IL-4分泌细胞数减少, IL-4 mRNA表达及蛋白分泌明显减少^[18-20]. Mittal *et al*^[6]实验结果显示, UC组IL-4水平显著低于肿瘤组和正常组, 而且受累黏膜显著低于未受累黏膜, 中度UC显著低于轻度UC. 提示IL-4与UC的发病有关, 而且可作为监测疾病程度的一个指标. 此外, UC组未受累黏膜的IL-4水平与正常组黏膜无显著差别,

意味在UC的早期IL-4水平并无变化, 随着IL-4水平的逐渐降低, 其抑制炎症反应的作用减弱, 导致体内自身的免疫稳态遭到破坏, 从而促使疾病的发展. 经药物治疗后, 缓解组与未缓解组间IL-4水平无差别, 说明IL-4不能用于监测疗效. 处于缓解期的患者仍旧存在免疫系统的失衡, 部分解释了UC患者易反复发作的临床特点.

IL-4在UC中的作用主要是: (1)IL-4分泌减少而使炎症介质释放, 形成溃疡. (2)IL-4活性降低, 使单核巨噬细胞分泌氧自由基的能力增强, 自由基对局部组织毒性作用而致溃疡形成.

4 IL-5

IL-5主要由CD⁺₄T细胞产生, 诱导B细胞增殖和分化. UC患者肠黏膜固有层T细胞受CD₂/CD₂₈途径刺激产生IL-5较对照LPT细胞少. 通过TCR/CD₃/CD₂₈或CD₂/CD₂₈刺激UC患者炎症黏膜LPT细胞产生IL-5增多, IL-5的分泌增加与IL-4的分泌增加无关, 说明炎症性肠病两种类型的免疫病理过程特征不同, 与不同的细胞因子分泌形式有关.

5 IL-6

IL-6作为细胞因子的核心成员, 近年来发现在炎症反应、免疫调节和自身免疫性疾病的发生中起重要的作用. 其促炎性作用包括: (1)促进B细胞活化、增生、分化为浆细胞, 使免疫球蛋白合成增加. (2)促进T细胞增殖、刺激细胞毒性T细胞反应. (3)促进造血干细胞从G₀期进入G₁期, 使粒细胞、单核细胞和巨噬细胞增殖. (4)诱导肝细胞生成急性期蛋白. 一系列研究^[21-24]发现UC患者血清IL-6浓度明显升高, 且与病变范围和病变严重程度呈正相关, 而且UC患者活动期的病变黏膜IL-6的mRNA和蛋白表达较非病变黏膜、感染性肠道炎症对照和正常对照明显升高, 并和炎症分级呈正相关. Street *et al*^[25]研究发现IL-6和IL-1 β 还可能是胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)-胰岛素样生长因子结合蛋白(IGF binding protein, IGFBP)系统的重要调节子, 说明IL-6和IL-1 β 不仅可以促进炎症反应参与UC的发生和发展, 而且还可能影响UC患者IGF-IGFBP系统, 导致其生长发育障碍和营养不良.

IL-6 mRNA阳性信号主要分布在巨噬细胞质内, 并且其表达的程度和分布随病变的严重性而增强. IL-6可维持机体免疫并参加炎症反

应,促进巨噬细胞、中性粒细胞的分泌、增殖,他的过度表达常导致机体内环境紊乱,诱发或加重某些疾病,他可影响肠上皮细胞电解质分泌特性,使内皮细胞肿胀,通透性增强,使黏附其上的中性粒细胞涌出并浸润至炎症部位.王伟宁 *et al*^[26]研究用地高辛标记的寡核苷酸探针检测IL-6 mRNA表达情况,发现34例实验组中28例阳性,6例阴性,正常对照组3例阳性,仅表现为少数巨噬细胞阳性,二者有显著性差异,这与国内外报道一致,说明IL-6在UC活动期中表达增强.贾百灵 *et al*^[27]研究结果显示UC患者血清IL-6水平明显增高,提示IL-6可能参与UC的病理过程.研究还发现血清IL-6水平高低与病情轻重和病变累及的范围有关,病变缓解后血清IL-6水平明显降低,说明测定血清IL-6水平可反映UC病情,并可作为疗效和判断预后的指标之一.

6 IL-8

IL-8又称为促炎症因子,主要由单核巨噬细胞产生,其他如成纤维细胞、上皮细胞和内皮细胞等在一定的刺激条件下也可产生IL-8. IL-8的主要生物学活性是吸引和激活中性粒细胞.中性粒细胞与IL-8接触后发生形态变化,定向游走到反应部位并释放一系列活性产物,这些作用可导致机体局部炎症反应,达到杀菌和损伤细胞的目的.此外,IL-8对嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和淋巴细胞也有一定作用. IL-8能使血管通透性增高,现在研究多认为IL-8是UC发生过程中必不可少的炎症介质,无论是在血清、粪便还是组织中,UC患者的IL-8含量均明显增高.王伟宁 *et al*^[26]研究中发现UC患者IL-8表达水平明显高于正常对照组,IL-8 mRNA阳性细胞在实验组34例中,有27例为阳性,与正常对照组相比,有明显增高,与国外Imada *et al*^[28]报道一致,且IL-8 mRNA阳性细胞主要位于黏膜层、隐窝脓肿等区域的巨噬细胞内.研究表明^[29]UC患者肠黏膜组织和血清中IL-8水平与对照组比较均有显著性升高.屠振兴 *et al*^[30]研究发现UC患者的血清IL-8含量明显高于正常对照组,且随病变范围的扩大和病变程度的增加而呈增加趋势.2级和3级病变者的血清IL-8含量明显高于0级和1级病变者,0级病变者的含量亦明显高于正常对照者.初发和复发病例的血清IL-8含量无显著差异.5-ASA制剂是目前UC治疗的主要药物,经过2 mo的治疗,患者的肠道病变明显改善,血清

IL-8含量亦明显下降.提示IL-8的变化对UC严重程度和疗效的判断有一定指导意义.

IL-8又是一种很强的中性粒细胞趋化因子,他能促进中性粒细胞的溶酶体及超氧阴离子、白三烯及5-羟色胺的释放,通过增加单核细胞黏附分子的表达,增强其游走能力^[31].TNF- α 、IL-6等诱发的UC肠道炎症反应在很大程度上是通过诱导产生IL-8为代表的趋化因子所介导^[32],因此IL-8在UC炎症反应的持续与放大中起重要作用,UC患者外周血和结肠黏膜中的IL-8依炎症程度而显著增高^[33].UC发生后出现多种细胞因子(包括促炎细胞因子和抗炎细胞因子)的变化,与Ishiguro^[34]和范恒 *et al*^[35]关于UC形成说法一致:即某些遗传决定因素使易感个体易于患该病,在感染因子或腔内抗原的作用下,刺激黏膜相关淋巴组织,引起上调的T细胞反应,由此激活各种细胞因子的网络,使局部组织产生炎症反应,并不断放大和持续,引起肠壁的损伤和相应的临床表现. Mittal *et al*^[6]的研究结果发现,UC组的IL-8水平明显高于肿瘤组和正常组,病变黏膜高于未受累黏膜和正常组黏膜,未受累黏膜又高于正常组黏膜. UC组轻度者低于中度者,其差别有显著性.经治疗缓解的UC组IL-8低于未缓解的,差别有显著意义.虽然引起UC的始发因素尚未明确,但细胞因子的水平异常,引起体内免疫反应过强,持续时间过长,是UC发病的一个重要因素.

总之,IL-8在UC中的作用主要是:(1)IL-8直接参与了疾病的炎症程度,并呈正相关.(2)IL-8起了趋化因子的作用,介导了其他炎性细胞发生炎症反应,促使溃疡的形成.

7 IL-10

IL-10又名细胞因子合成抑制因子,由TH2细胞、单核细胞和巨噬细胞产生.他的主要免疫调节作用是在mRNA水平上抑制激活的单核细胞、巨噬细胞、T细胞发挥有效功能,如人IL-10能下调活化的单核细胞和巨噬细胞转录分泌IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 和GCSF. IL-10基因剔除小鼠可自发结肠炎,说明IL-10在维持正常肠道黏膜免疫调节中发挥重要作用.而且用IL-10灌肠治疗UC患者,能明显改善肠道炎症,但联合应用抗炎因子如IL-10加IL-4或IL-13比任何单一因子下调激活的单核细胞释放前炎性因子更有效^[17].近年一些研究^[36-37]通过小鼠IL-10基因敲除途径复制UC模型,这提示UC存在IL-10相

对不足. 霍丽娟 *et al*^[38]实验结果发现未完全成模组大鼠IL-10较成模组高, 有显著性差异. 所以重组IL-10能使半数UC患者进入缓解期, 迅速愈合炎症的黏膜. 大量研究^[30]表明UC患者结肠黏膜内IL-10含量减少, 治疗后增加, 与人类UC相似. 目前各种针对IL-10的UC免疫治疗在模型动物和临床试验中均取得了良好效果^[39].

8 IL-13

IL-13是一种抑炎性细胞因子, 由T淋巴细胞、单核细胞或巨噬细胞产生的具有抗炎效应的一种多效性TH2细胞因子, 能抑制脂多糖(LPS)及TNF诱导单核、巨噬细胞产生多种炎症介质, 包括IL-1、IL-6、TNF- α 、ICAM-1、IL-2等, 下调多种致炎因子, 如IL-1、IL-8、TNF- α 等的表达^[40]. 有人研究发现^[41-42]在UC组织黏膜上存在IL-13的表达, IL-13可阻断UC组织的肠上皮细胞和/或单核/巨噬细胞, 可产生大量炎症细胞因子和炎症介质, 如IL-8、NO等, 提示IL-13可能参与UC的炎症反应和病理形成过程. Luger *et al*^[43]对大肠细胞系Caco-2细胞和分离的大肠黏膜细胞进行培养, 并用IL-1 α 刺激培养的细胞, 结果发现这两类培养细胞均可产生大量的IL-8, 但用IL-13和IL-4作用后再用IL-1 α 刺激培养的细胞, IL-8分泌显著降低. 说明IL-13等抑炎性细胞因子可减轻肠黏膜的炎症反应性, 降低临床活动性. Vainer *et al*^[44]研究发现, UC患者病变黏膜多核白细胞、淋巴细胞和巨噬细胞等炎症细胞的浸润程度与IL-13浓度有关. 随着炎症细胞浸润程度的加强, IL-13的浓度逐渐降低, 提示UC病变黏膜中IL-13的降低程度与其炎症程度呈平行关系. 同时发现活动期UC患者肠黏膜组织中IL-13浓度和mRNA表达显著降低. 周宇 *et al*^[45]研究显示重度UC与轻度UC比较, 血浆IL-13浓度显著降低; 活动期UC比静止期UC血浆IL-13浓度也明显降低; 血浆IL-13的浓度与UC的活动性指标C-反应蛋白有显著的负相关. 说明IL-13参与UC的炎症过程, 检测血浆IL-13可作为临床判断UC患者病变严重程度和活动性指标之一.

9 IL-17

IL-17是一相对分子质量为20 000-30 000 ku的糖蛋白, 由活化的记忆性T细胞(CD $^{+}$ CD $^{+}$ ₄₅RO $^{+}$)所产生. IL-17是T细胞诱导和促进炎症发生过程中的一种重要的可溶性因子. 他可促进中性粒细胞的发育成熟, 并且刺激上皮细胞、内皮

细胞及纤维母细胞等产生IL-6、IL-8、粒细胞集落刺激因子和PGE2等炎症介质, 增加纤维母细胞表面细胞间黏附分子I的表达. IL-17可刺激巨噬细胞产生IL-1 β 、TNF- α 、IL-6和PGE2等^[40]. 因此, IL-17在炎症发生过程中起重要的调控作用. 研究表明IL-17属Th1细胞因子, 主要由Th1细胞产生, 可促进补体C₃等急性期反应蛋白的产生, 诱导炎症反应^[46]. 我们发现UC病变部位的固有层(LP)CD $^{+}$ ₄T细胞能自发产生大量的IL-17, 这说明UC的免疫病理过程也有Th1介导的细胞免疫参与. 董恩钰 *et al*^[47]研究发现UC肠道病变部位的肠黏膜固有层单核细胞(LPMC)分泌IL-6和IL-8均明显高于非病变组织, 而且IL-6的浓度与该部位LP CD $^{+}$ ₄T分泌的IL-17浓度呈正比, 这可能提示局部肠道组织存在的大量IL-17可促进局部炎症性细胞因子的分泌, 从而导致局部肠道炎症的发生^[48-49]. 为验证这一假设, 他们在病变部位LPMC细胞培养液中加入抗IL-17单抗进行共同培养, 结果发现抗IL-17抗体能明显抑制IL-6和IL-8的产生而且与抗体的剂量有关, 这提示IL-17在肠道炎症性细胞因子的产生过程中起重要作用, 同时也说明阻断IL-17的产生可能是治疗UC的一种有效的新技术.

10 IL-18

IL-18又名干扰素- γ 诱生因子, 是由Okamura *et al*^[50]从中毒性休克小鼠肝脏中克隆而得到的一种应激诱生蛋白. IL-18主要由巨噬细胞样细胞产生, 研究表明, 其由非活性的前体形式合成, 经IL-1 β 转化酶转化为成熟的IL-18而发挥生物活性. IL-18具有促进IL-1和GM-CSF产生、诱导Th1细胞产生IFN- γ 、诱导TNF- α 和多种趋化因子的基因表达与蛋白质合成等多种生物学功能, 还作为炎症前细胞因子(preinflammation cytokine), 参与多种免疫性疾病的发生. 从UC患者的肠黏膜中可检测到IL-18 mRNA的表达, 且IL-18阳性细胞主要集中于固有层单个核细胞(尤其是巨噬细胞、树突状细胞)和肠上皮细胞; 分泌IL-18的细胞呈弥漫性分布, 主要位于溃疡底部、黏膜表面、隐窝脓肿中. UC的发病与免疫系统调节功能紊乱有关, 在与免疫系统激活相关的炎症性疾病中往往可出现高水平的血清IL-18.

还有人^[51-52]研究显示UC活动期患者血清IL-18异常增高, 在UC缓解期IL-18仍处于高水平, 推测与UC存在不同程度的免疫激活状态,

激活的巨噬细胞表达或分泌IL-18增多有关。提示血清中IL-18的含量可作为观察UC患者病情的发展和判断预后的重要指标之一;在UC缓解期机体免疫功能仍处于紊乱状态,继续治疗十分必要,对防止UC复发有极其重要意义;同时也提示在今后UC治疗中应注意抑制IL-18的过多产生、释放,以有效地消除肠道慢性炎症,防止UC复发。用抑制巨噬细胞增殖浓度的抗IL-18单抗,有望为顽固性UC的免疫治疗提供新方法。

总之,IL在UC中主要作用有:(1)当其分泌增加时:直接介导了UC初期阶段炎症的发生,主要是IL-1起促炎作用;介导其他细胞因子释放,直接促进炎性细胞过度分泌和/或抑制了炎性细胞的凋亡,引起局部组织毒性反应,这主要是IL-8分泌增加引起的;影响肠上皮细胞电解质分泌紊乱,介导了其他炎性细胞发生炎性反应,主要是IL-6分泌增加引起的。(2)当其分泌减少时:导致免疫系统内细胞间网络调节失衡,使局部炎症介质和自由基的释放,引起细胞毒作用,主要由IL-2分泌减少所引起;抑制炎症反应作用降低,使致炎细胞因子分泌表达增加,主要是IL-4分泌减少所致。IL的分泌减少和增加,最终导致机体和/或局部免疫系统功能紊乱、肠道功能失调,产生炎症和/或毒性反应,形成溃疡,发生UC。当形成UC后继发IL-13, IL-18, IL-17的分泌增加, IL-10的分泌减少,从而造成促炎和抑炎因子之间的平衡紊乱,产生恶性循环,导致UC迁延难愈。IL在UC发病与治疗中的作用是相当复杂的,还需进一步研究,以期找到UC发病的微观病因,为临床治疗提供客观依据。

11 参考文献

- Ashwood P, Harvey R, Verjee T, Wolstencroft R, Thompson RP, Powell JJ. Functional interactions between mucosal IL-1, IL-18 and TGF-beta 1 in ulcerative colitis. *Inflamm Res* 2004; 53: 53-59
- 石敏, 吴曙光. 白细胞介素1 α 对多形核白细胞凋亡的抑制作用. *中国药理学通报* 2000; 16: 455-458
- Wu HG, Liu HR, Zhao C, Zhang W, Wu XF, Zhou S, Shi Y, Liu M. Study on differentially expressed genes of ulcerative colitis in the rat treated by herbs-partitioned moxibustion. *Zhongguo Zhenjiu* 2005; 25: 359-365
- Sawa Y, Oshitani N, Adachi K, Higuchi K, Matsumoto T, Arakawa T. Comprehensive analysis of intestinal cytokine messenger RNA profile by real-time quantitative polymerase chain reaction in patients with inflammatory bowel disease. *Int J Mol Med* 2003; 11: 175
- 钱立平, 徐三荣, 林庚金, 丁伟群. 溃疡性结肠炎发病中白介素水平的变化. *复旦学报(医学科学版)* 2001; 28: 330-335
- Mittal RD, Bid HK, Ghoshal UC. IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) gene polymorphism in patients with inflammatory bowel disease in India. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 827-831
- Ludwiczek O, Vannier E, Borggraefe I, Kaser A, Siegmund B, Dinarello CA, Tilg H. Imbalance between interleukin-1 agonists and antagonists: relationship to severity of inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol* 2004; 138: 323-329
- Witkin SS, Gerber S, Ledger WJ. Influence of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism on disease. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 204-209
- Ishizuka K, Sugimura K, Homma T, Matsuzawa J, Mochizuki T, Kobayashi M, Suzuki K, Otsuka K, Tashiro K, Yamaguchi O, Asakura H. Influence of interleukin-10 on the interleukin-1 receptor antagonist/interleukin-1 beta ratio in the colonic mucosa of ulcerative colitis. *Digestion* 2001; 63: 22-27
- Monteleone G, MacDonald TT. Manipulation of cytokines in the management of patients with inflammatory bowel disease. *Ann Med* 2000; 32: 552-560
- Tang Y, Zhu JB, Cheng DS, Zhang Y, Cao SQ, Zhou B. Anti-inflammatory effects and immunomodulatory effects of interleukin-2. *Pharmaceutical Biotechnology* 2004; 11: 173-177
- 朱莹莹, 沈洪, 施荣山, 邱召娟. 肠安胶囊治疗大鼠免疫性溃疡性结肠炎的实验研究. *中国中医药科技* 2002; 9: 19-21
- 邹阳, 王兴友, 杨孝芳. 溃疡性结肠炎大鼠IL-2、CD44、CD54的实验研究. *江西医学检验* 2002; 20: 281-283
- 古学文. 溃疡性结肠炎患者血清IL-2及SiL-2R浓度变化的研究. *临床和实验医学杂志* 2003; 2: 153-158
- Katz Y, Nadiv O, Rapoport MJ, Loos M. IL-17 regulates gene expression and protein synthesis of the complement system, C3 and factor B, in skin fibroblasts. *Clin Exp Immunol* 2000; 120: 22-29
- 郭晓东, 关庆. 增加味四逆散对溃疡性结肠炎肝郁大鼠模型血清IL-4 IL-10的影响研究. *中医药学刊* 2004; 22: 659-662
- 丁晓刚. 黄芩汤有效成分对方大鼠实验性溃疡性结肠炎的免疫调节作用. *中医药学刊* 2003; 21: 126-127
- Ten Hove T, The Olle F, Berkhout M, Bruggeman JP, Vyth-Dreese FA, Slors JF, Van Deventer SJ, Te Velde AA. Expression of CD45RB functionally distinguishes intestinal T lymphocytes in inflammatory bowel disease. *J Leukoc Biol* 2004; 75: 1010-1015
- Berrebí D, Languet J, Ferkadadi L, Foussat A, De Lagausie P, Paris R, Emilie D, Mougenot JF, Cezard JP, Navarro J, Peuchmaur M. Cytokines, chemokine receptors, and homing molecule distribution in the rectum and stomach of pediatric patients with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 300-308
- Schmit A, Van Gossum A, Carol M, Houben JJ, Mascart F. Diversion of intestinal flow decreases the numbers of interleukin 4 secreting and interferon gamma secreting T lymphocytes in small bowel mucosa. *Gut* 2000; 46: 40-45
- Atreya R, Neurath MF. Involvement of IL-6 in the pathogenesis of inflammatory bowel disease and colon cancer. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005; 28: 187-196
- Kitamura K, Nakamoto Y, Kaneko S, Mukaida N. Pivotal roles of interleukin-6 in transmural inflammation in murine T cell transfer colitis. *J Leukoc Biol* 2004; 76: 1111-1117
- 邓长生. 溃疡性结肠炎患者白细胞介素-6活性研究. *中*

- 华消化杂志 2001; 21: 223-225
- 24 Raddatz D, Bockemuhl M, Ramadori G. Quantitative measurement of cytokine mRNA in inflammatory bowel disease: relation to clinical and endoscopic activity and outcome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 547-557
 - 25 Street ME, de'Angelis G, Camacho-Hubner C, Giovannelli G, Ziveri MA, Bacchini PL, Bernasconi S, Sansebastiano G, Savage MO. Relationships between serum IGF-1, IGFBP-2, interleukin-1 β and interleukin-6 in inflammatory bowel disease. *Horm Res* 2004; 61: 159-164
 - 26 王伟宁, 张熙纯, 刘丽. 活动期溃疡性结肠炎发病机制的免疫学探讨. 中国现代医学杂志 2003; 13: 74-78
 - 27 贾百灵, 侯晓华. 白细胞介素-6与溃疡性结肠炎的关系. 胃肠病学和肝病学杂志 2004; 13: 220-221
 - 28 Imada A, Ina K, Shimada M, Yokoyama T, Yokoyama Y, Nishio Y, Yamaguchi T, Ando T, Kusugami K. Coordinate upregulation of interleukin-8 and growth-related gene product- α is present in the colonic mucosa of inflammatory bowel. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 854-864
 - 29 Tsukada Y, Nakamura T, Iimura M, Iizuka BE, Hayashi N. Cytokine profile in colonic mucosa of ulcerative colitis correlates with disease activity and response to granulocytapheresis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2820-2828
 - 30 屠振兴, 李兆申, 许国铭, 龚燕芳, 张文俊. 血清白细胞介素-8与溃疡性结肠炎的关系. 胃肠病学 2002; 7: 277-279
 - 31 Indaram AV, Visvalingam V, Locke M, Bank S. Mucosal cytokine production in radiation-induced proctosigmoiditis compared with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1221-1225
 - 32 田力, 黄裕新, 闻勤生, 李艳梅, 赵海峰, 王庆莉. 电针治疗溃疡性结肠炎模型大鼠的作用机制. 世界华人消化杂志 2002; 10: 916-921
 - 33 范恒, 邱明义, 杨胜兰, 梅家俊, 沈关心, 刘松林. 理肠方对溃疡性结肠炎大鼠观察. 中国中西医结合杂志 2004; 12: 155
 - 34 Ishiguro Y. Mucosal proinflammatory cytokine production correlates with endoscopic activity of ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 1999; 34: 66-74
 - 35 范恒, 邱明义, 梅家俊, 沈关心, 刘松林. 理肠四方对溃疡性结肠炎大鼠组织细胞因子TNF- α IL-6 IL-8 IL-10的影响. 中医药学刊 2004; 22: 1624-1628
 - 36 Rennick DM, Fort MM. Lessons from genetically engineered animal models. XII. IL-10-deficient (IL-10(-/-) mice and intestinal inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 278: G829-G833
 - 37 Bene L, Sapi Z, Bajtai A, Buzas E, Szentmihalyi A, Arato A, Tulassay Z, Falus A. Partial protection against dextran sodium sulphate induced colitis in histamine-deficient, histidine decarboxylase knockout mice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 171-176
 - 38 霍丽娟, 赵和平. 实验性溃疡性结肠炎大鼠模型的研究. 山西医科大学学报 2004; 35: 467-470
 - 39 Li MC, He SH. IL-10 and its related cytokines for treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 620-625
 - 40 Fuss IJ, Heller F, Boirivant M, Leon F, Yoshida M, Fichtner-Feigl S, Yang Z, Exley M, Kitani A, Blumberg RS, Mannon P, Strober W. Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *J Clin Invest* 2004; 113: 1490-1497
 - 41 Heller F, Florian P, Bojarski C, Richter J, Christ M, Hilenbrand B, Mankertz J, Gitter AH, Burgel N, Fromm M, Zeitz M, Fuss I, Strober W, Schulzke JD. Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. *Gastroenterology* 2005; 129: 550-564
 - 42 Targan SR, Karp LC. Defects in mucosal immunity leading to ulcerative colitis. *Immunol Rev* 2005; 206: 296-305
 - 43 Luger N, Kucharzik T, Kraft M, Winde G, Sorg C, Stoll R, Domschke W. Interleukin (IL)-13 and IL-4 are potent inhibitors of IL-8 secretion by human intestinal epithelial cells. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 649-655
 - 44 Vainer B, Nielsen OH, Hendel J, Horn T, Kirman I. Colonic expression and synthesis of interleukin 13 and interleukin 15 in inflammatory bowel disease. *Cytokine* 2000; 12: 1531-1536
 - 45 周宇, 叶文桃, 麦海妍, 郭汉城, 王翠霞. 白介素13和一氧化氮在溃疡性结肠炎的作用及意义. 胃肠病学和肝病学杂志 2004; 13: 319-322
 - 46 Aarvak T, Chabaud M, Miossec P, Natvig JB. IL-17 is produced by some proinflammatory Th1/Th0 cells but not by Th2 cells. *J Immunol* 1999; 162: 1246-1251
 - 47 董恩钰, 王晓娣. 白介素-17在溃疡性结肠炎表达的研究. 中华消化杂志 2001; 21: 673-877
 - 48 Fujino S, Andoh A, Bamba S, Ogawa A, Hata K, Araki Y, Bamba T, Fujiyama Y. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut* 2003; 52: 65-70
 - 49 Nielsen OH, Kirman I, Rudiger N, Hendel J, Vainer B. Upregulation of interleukin-12 and -17 in active inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 180-185
 - 50 Okamura H, Tsutsi H, Komatsu T, Yutsudo M, Hakura A, Tanimoto T, Torigoe K, Okura T, Nukada Y, Hattori K. Cloning of a new cytokine that induces IFN- γ production by T cells. *Nature* 1995; 378: 88-91
 - 51 张玲英, 杨明清, 游自立, 张丁丁. 溃疡性结肠炎患者血清IL-18的变化及意义. 现代中西医结合杂志 2002; 11: 586-589
 - 52 张维, 赵志泉, 刘平, 张红杰. IL8、TNF α 在Hp感染中的作用研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2000; 9: 270-273

电编 李琪 编辑 管鑫妍 审读 张海宁