

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.01020

干扰素 γ 与系统性红斑狼疮

夏 嘉*, 苏 晓

上海中医药大学附属上海市中医医院风湿科, 上海 200071

[摘要] 系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)的病因及发病机制至今尚未完全清楚,作为 Th1 型细胞因子之一的干扰素 γ (IFN- γ)可能参与了 SLE 的发病及炎症过程。本文就近年来国内外对狼疮患者及狼疮鼠模型的血清、体外细胞培养分泌的 IFN- γ 水平、IFN- γ 诱导蛋白和 IFN- γ 相关基因表达以及中医药治疗等方面的研究作一综述。

[关键词] 干扰素 γ ; Th1 型细胞因子; 系统性红斑狼疮

[中图分类号] R 593.241 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2010)09-1020-03

Interferon-gamma and systemic lupus erythematosus

XIA Jia*, SU Xiao

Department of Rheumatology, Shanghai Traditional Chinese Medicine Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China

[Abstract] The etiology and pathogenesis of systemic lupus erythematosus(SLE) remain unclear. Interferon- γ (IFN- γ), a Th1-type cytokine, may be involved in the pathogenesis and inflammatory process of SLE. This article reviews reports on the serum IFN- γ of SLE patients and mouse SLE models, *in vitro* secreted IFN- γ , expression of IFN- γ induced protein and IFN- γ related genes, and treatment with traditional Chinese medicines.

[Key words] interferon- γ ; Th1-type cytokine; systemic lupus erythematosus

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2010, 31(9):1020-1022]

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种病程反复、病情复杂的自身免疫性结缔组织病,可导致多种器官损伤。主要的免疫学异常可归结为:(1)B细胞在T细胞的辅助下产生致病性自身抗体和免疫复合物;(2)免疫应答调节紊乱导致致病性抗体及免疫复合物大量生成而不能得到适当下调,进而使暴露在高水平致病因素下的组织(如肾小球)发生损伤从而发病^[1]。干扰素 γ (IFN- γ)属 Th1 型细胞因子,它由活化的 T 淋巴细胞产生,其主要是通过激活单核细胞、淋巴细胞和自然杀伤(NK)细胞而调节免疫反应。同时 IFN- γ 可诱导 MHC II 类分子的表达,增加自身抗原的递呈,并可能通过上调 CD40 的表达和激活狼疮患者的细胞免疫引发肾炎^[2]。近年来国内外学者对 IFN- γ 与 SLE 的发病和疾病活动的相关性进行了研究,现综述如下。

1 血清 IFN- γ 与 SLE

许多研究试图通过测定血清 IFN- γ 的水平来了解 IFN- γ 与 SLE 的关系。动物实验发现,血清 IFN- γ 水平的增加与 NZB×NZW F1 狼疮鼠的疾病活动性有关^[3]。Zenclussen 等^[4]发现 MRL/lpr 鼠在怀孕第 14 天时即便没有表现出狼疮

样症状,但肾功能恶化,其 IFN- γ 的水平出现升高。在临床研究中,陶金辉等^[5]观察到 SLE 患者血清中的 IFN- γ 水平较健康对照组升高,其中主要是狼疮肾炎组明显升高,非狼疮肾炎组的 IFN- γ 升高水平与健康对照组比较差异无统计学意义,提示血清 IFN- γ 水平与肾脏损害相关。国外 Tucci 等^[6]研究同样发现狼疮性肾炎患者的 IFN- γ 水平高于正常对照组,而且与肾损害的程度呈正相关;Akahoshi 等^[7]也报道 SLE 患者血清 IFN- γ 水平升高,IV 型狼疮肾炎患者升高更明显。施为等^[8]发现伴肾损害 SLE 患者的 IFN- γ /IL-4、IFN- γ /IL-10 比值均较正常人高,而无肾损害 SLE 患者该两项比值却较正常人低,由此推测伴有肾脏损害的 SLE 患者 Th1 型免疫紊乱占优势,而无肾损害 SLE 患者的免疫紊乱趋向于以 Th2 型为主。Calvani 等^[9]主张狼疮性肾炎患者血清 IFN- γ 较非狼疮性肾炎者升高,且与 IL-18 有关。上述动物实验和临床研究均提示血清 IFN- γ 水平的升高与 SLE 有关。但张家明等^[10]检测的结果为 IFN- γ 在 SLE 患者和正常对照组间无明显变化,而促进 Th1 细胞产生 IFN- γ 的 IL-18 水平升高,考虑 IFN- γ 水平无明显变化的原因可能与细胞因子间的拮抗作用有关,具体的作用方式有待进一步研究。

[收稿日期] 2010-02-04 **[接受日期]** 2010-04-12

[基金项目] 上海市教育委员会科研项目(07cz045)。Supported by Research Program of Shanghai Education Committee(07cz045)。

[作者简介] 夏 嘉, 硕士, 住院医师。

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021- 56639828, E-mail: tcmfengshi@163.com

2 体外细胞培养分泌的 IFN- γ 与 SLE

在体外,某些细胞受到刺激后可以分泌 IFN- γ 。研究发现,将狼疮鼠或 SLE 患者的某些细胞体外培养后其 IFN- γ 分泌增加^[11-13]。Enghard 等^[11]检测了 NZB/W F1 狼疮鼠脾脏 CD4⁺ T 细胞分泌的 IFN- γ 水平,结果显示 IFN- γ 与狼疮鼠的年龄、抗 dsDNA-IgG 及蛋白尿均相关,在疾病发展过程中 IFN- γ /IL-4 比值升高,转向 Th1 型免疫应答。Morimoto 等^[12]发现弥漫性狼疮性肾炎患者 CD4⁺ T 细胞分泌 IFN- γ ,而在正常对照组中却无分泌。Viillard 等^[13]报道,在静息状态下 SLE 患者外周血单个核细胞分泌的 IFN- γ 水平与正常对照组相比差异无统计学意义,但 SLE 在活动期外周血单个核细胞分泌的 IFN- γ 水平则明显升高,且其分泌的 IFN- γ 水平与疾病活动程度呈正相关,疾病活动程度越高,IFN- γ 水平也越高。Harigai 等^[14]强调 SLE 患者外周血 T 细胞 IFN- γ 的过度表达可诱导单核细胞产生可溶性 B 淋巴细胞刺激因子,从而促进 B 细胞的成熟和活化。

3 IFN- γ 诱导蛋白与 SLE

IFN- γ 可诱导干扰素下游因子的产生,加剧自身免疫性破坏,其中关于干扰素诱导蛋白 4(IP-4)和 10(IP-10)与 SLE 关系的研究较多。魏明等^[15]采用酶联免疫吸附法测定血清 IP-4 水平,结果显示 SLE 活动组血清 IP-4 水平较非活动组和对对照组明显升高,活动性狼疮肾炎组 IP-4 水平与活动性无肾损伤组及对对照组比较差异具有统计学意义;血清 IP-4 水平随着 SLE 疾病活动水平的增加明显升高,不仅与总的 SLE-DAI 评分密切相关,而且与肾 SLEDAI 评分关系更为密切,表明 SLE 患者血清 IP-4 水平与 SLE 疾病活动性有关,IP-4 可作为 SLE 疾病活动性和狼疮肾损伤的辅助指标。Narumi 等^[16]调查了血清 IP-10 和疾病活动之间的关系,观察到 SLE 活动期患者血清 IP-10 显著增高,而 RA 患者未见增高,血清 IP-10 水平与抗 dsDNA 抗体呈正相关,与补体呈负相关,IP-10 水平可能提示狼疮活动。Kong 等^[17]观察到 SLE 患者外周血单个核细胞分泌的 IP-10 升高,在狼疮活动期有皮肤损害及血象改变的患者中显著升高,而在抗 dsDNA 抗体和补体还未发生变化的狼疮活动中,血清 IP-10 水平已呈线性变化,IP-10 可能是监测狼疮活动的更敏感指标。

4 IFN- γ 相关基因的表达与 SLE

有研究结果表明泰国 SLE 患者 IFN- γ 基因内含子 (+874) 的多肽性与出现关节炎症状的易感性有关^[18]。Miyake 等^[19]分析了 IV 型和 V 型狼疮性肾炎患者 IFN- γ 首个内含子的基因多肽性,结果发现 V 型狼疮性肾炎与 IV 型狼疮性肾炎比较,IFN- γ 等位基因 114 出现的频率及表现为 114^{+/+} 基因型的增多,114^{+/+} 基因型患者 CD4⁺ T 细胞产生 IFN- γ 的水平及百分率与 114^{-/-} 基因型相比均有降低,从而认为 IFN- γ 基因与狼疮性肾炎的病理表型有关。McMurray 等^[20]在狼疮性肾炎模型 NZB/W F1 小鼠中,检测到其脾组织 IFN- γ mRNA 水平在尚未有明显的狼疮活动时(6 周龄)已开始上调,并在疾病的全过程一直持续高水平,且有进行性升

高趋势。Csizsár 等^[21]发现 SLE 患者外周血单个核细胞 IFN- γ mRNA 存在高表达状态。Chan 等^[22]认为狼疮性肾炎患者 IFN- γ 基因的表达与肾组织及系统活动的严重程度相关。Hasegawa 等^[23]将携带有 IFN- γ 基因的质粒转入 NZB×NZW F1 小鼠,结果发现可显著加重 SLE 模型鼠病情,而转入 IL-4 基因则对病情无影响,因此推测高表达和高分泌的 IFN- γ 对 SLE 的发生和发展均起促进作用。Baechler 等^[24]对 SLE 患者及正常人的外周血单个核细胞作基因芯片分析发现 SLE 患者干扰素诱导基因上调,其他患者的干扰素诱导基因无变化,同时许多基因都受到 IFN- γ 的调控,这些都提示了 IFN 及其诱导基因在 SLE 的发病机制中起重要作用。

5 中医药治疗与 IFN- γ

SLE 的治疗目前仍以糖皮质激素为主,但因尚不能根治以及激素的副作用较大,治疗 SLE 的药物仍在不断发展。中医药治疗对于 SLE 具有一定的疗效,关于中医药治疗与 IFN- γ 的研究也越来越多。王玉玺等^[25]为探讨祛毒胶囊治疗 SLE 的可能机制,观察祛毒胶囊对 LPS 诱导的狼疮样模型小鼠免疫指标的影响,结果显示各治疗组与模型组比较 IFN- γ 差异有显著性,祛毒胶囊对狼疮样小鼠血清 IFN- γ 的分泌有抑制作用。王骁等^[26]将 NZB/W F1 小鼠随机分为模型组、中药组、西药组与中西医结合组,分别以生理盐水、益气破瘀小复方和骁悉对其进行干预治疗,以双抗体夹心 ELISA 法检测血清 IFN- γ 水平,结果显示中药组、西药组、中西医结合组与模型组相比,血清 IFN- γ 均有显著降低。Ko 等^[27]将 3 月龄的 NZB/W F1 小鼠分成两组,治疗组饲以 1% 的山豆根溶液,对照组饲以水,治疗组蛋白尿、血清及肾小球毛细血管的 dsDNA 均显著下降,脾细胞分泌的 IL-4 水平无变化而 IFN- γ 水平则显著减少,表明山豆根疗法可纠正 Th1/Th2 失衡,减轻 NZB/W F1 小鼠的狼疮样症状,山豆根可能有助于 SLE 的临床治疗。

6 问题与展望

以往的研究显示 SLE 是 Th2 细胞因子占优势的疾病,但最近的资料表明 Th1 细胞因子也参与了 SLE 的病理过程,其中比较有代表性的 Th1 细胞因子就是 IFN- γ 。IFN- γ 在 SLE 发病中的作用已受到日益关注,IFN- γ 及其诱导蛋白与 SLE 及狼疮性肾炎的发生相关。虽然目前有些结果尚待进一步论证,但是 IFN- γ 及 Th1/Th2 细胞因子网络失衡的深入研究将有助于对 SLE 这一复杂疾病发病机制及病情活动度进行更全面地了解,并为选择更敏感的检测指标和寻找更有效的靶向治疗提供相应的理论依据。IFN- γ 对于 SLE 尤其是肾脏累及的检测、疾病活动度的判断以及治疗等方面存在一定的参考价值。

【参考文献】

- [1] 陈顺乐. 系统性红斑狼疮[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2004:26.
- [2] Uhm W S, Na K, Song G W, Jung S S, Lee T, Park M H, et al. Cytokine balance in kidney tissue from lupus nephritis patients

- [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2003, 42: 935-938.
- [3] Hayashi T, Hasegawa K, Ohta A, Maeda K. Reduction of serum interferon (IFN)-gamma concentration and lupus development in NZB×NZWF(1) mice by lactic dehydrogenase virus infection [J]. *J Comp Pathol*, 2001, 125: 285-291.
- [4] Zenclussen A C, Kókény G, Thimm O, Sollwedel A, Godo M, Casalis P A, et al. Mechanisms behind flare of renal lupus during murine pregnancy [J]. *Reprod Biomed Online*, 2008, 17: 114-126.
- [5] 陶金辉, 李向培, 厉小梅, 汪国生, 钱 龙, 王 玮. IFN- γ 在系统性红斑狼疮发病中的作用和临床意义 [J]. *疾病控制杂志*, 2005, 9: 278-279.
- [6] Tucci M, Lombardi L, Richards H B, Dammacco F, Silvestris F. Overexpression of interleukin-12 and T helper 1 predominance in lupus nephritis [J]. *Clin Exp Immunol*, 2008, 154: 247-254.
- [7] Akahoshi M, Nakashima H, Tanaka Y, Kohsaka T, Nagano S, Ohgami E, et al. Th1/Th2 balance of peripheral T helper cells in systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 1999, 42: 1644-1648.
- [8] 施 为, 谢红付, 李 捷, 陈明亮, 杜乾君, 陈 翔, 等. 系统性红斑狼疮患者血清 IFN- γ 、IL-4、IL-10 水平及疾病活动性研究 [J]. *临床皮肤科杂志*, 2002, 31: 499-500.
- [9] Calvani N, Richards H B, Tucci M, Pannarale G, Silvestris F. Up-regulation of IL-18 and predominance of a Th1 immune response is a hallmark of lupus nephritis [J]. *Clin Exp Immunol*, 2004, 138: 171-178.
- [10] 张家明, 谢朝阳. 系统性红斑狼疮患者 IL-10、IL-18 和 IFN- γ 的变化及意义 [J]. *九江医学*, 2009, 24: 6-8.
- [11] Enghard P, Langnickel D, Riemekasten G. T cell cytokine imbalance towards production of IFN-gamma and IL-10 in NZB/W F1 lupus-prone mice is associated with autoantibody levels and nephritis [J]. *Scand J Rheumatol*, 2006, 35: 209-216.
- [12] Morimoto S, Tokano Y, Nakano S, Watanabe T, Tamayama Y, Mitsuo A, et al. Chemoattractant mechanism of Th1 cells in class III and IV lupus nephritis [J]. *Autoimmunity*, 2009, 42: 143-149.
- [13] Viallard J F, Pellegrin J L, Ranchin V, Schaefferbeke T, Dehais J, Longy-Boursier M, et al. Th1 (IL-2, interferon-gamma [IFN-gamma]) and Th2 (IL-10, IL-4) cytokine production by peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from patients with systemic lupus erythematosus (SLE) [J]. *Clin Exp Immunol*, 1999, 115: 189-195.
- [14] Harigai M, Kawamoto M, Hara M, Kubota T, Kamatani N, Miyasaka N. Excessive production of IFN-gamma in patients with systemic lupus erythematosus and its contribution to induction of B lymphocyte stimulator/B cell-activating factor/TNF ligand superfamily-13B [J]. *J Immunol*, 2008, 181: 2211-2219.
- [15] 魏 明, 余红纯, 李素娟, 卢永生, 王 燕. 系统性红斑狼疮患者干扰素诱导蛋白-4 表达与疾病活动性相关研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2008, 18: 2883-2886.
- [16] Narumi S, Takeuchi T, Kobayashi Y, Konishi K. Serum levels of ifn-inducible PROTEIN-10 relating to the activity of systemic lupus erythematosus [J]. *Cytokine*, 2000, 12: 1561-1565.
- [17] Kong K O, Tan A W, Thong B Y, Lian T Y, Cheng Y K, Teh C L, et al. Enhanced expression of interferon-inducible protein-10 correlates with disease activity and clinical manifestations in systemic lupus erythematosus [J]. *Clin Exp Immunol*, 2009, 156: 134-140.
- [18] Tangwattanaculeeporn M, Sodsai P, Avihingsanon Y, Wongpiyabovorn J, Wongchinsri J, Hirankarn N. Association of interferon-gamma gene polymorphism (+874A) with arthritis manifestation in SLE [J]. *Clin Rheumatol*, 2007, 26: 1921-1924.
- [19] Miyake K, Nakashima H, Akahoshi M, Inoue Y, Nagano S, Tanaka Y, et al. Genetically determined interferon-gamma production influences the histological phenotype of lupus nephritis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2002, 41: 518-524.
- [20] McMurray R W, Hoffman R W, Nelson W, Walker S E. Cytokine mRNA expression in the B/W mouse model of systemic lupus erythematosus—analyses of strain, gender, and age effects. [J]. *J Immunol Immunopathol*, 1997, 84: 260-268.
- [21] Csiszár A, Nagy G, Gergely P, Pozsonyi T, Pócsik E. Increased interferon-gamma (IFN-gamma), IL-10 and decreased IL-4 mRNA expression in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from patients with systemic lupus erythematosus (SLE) [J]. *Clin Exp Immunol*, 2000, 122: 464-470.
- [22] Chan R W, Lai F M, Li E K, Tam L S, Chow K M, Lai K B, et al. Intrarenal cytokine gene expression in lupus nephritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66: 886-892.
- [23] Hasegawa K, Hayashi T, Maeda K. Promotion of lupus in NZB×NZWF1 mice by plasmids encoding interferon (IFN)-gamma but not by those encoding interleukin (IL)-4 [J]. *J Comp Pathol*, 2002, 127: 1-6.
- [24] Baechler E C, Batliwalla F M, Karypis G, Gaffney P M, Ortmann W A, Espe K J, et al. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 2610-2615.
- [25] 王玉玺, 王 丽, 王俊志, 王雅贤, 王惠国, 李志鸿. 祛毒胶囊对狼疮样小鼠外周血白细胞介素-6、干扰素- γ 和肿瘤坏死因子- α 的影响 [J]. *中华现代皮肤科学杂志*, 2005, 2: 193-194.
- [26] 王 骁, 苏 励, 曲环汝, 杨亚旭, 薛轶燕, 茅建春, 等. 益气破瘀法对狼疮鼠血清 IL-10 与 IFN- γ 及肾脏病理的影响 [J]. *上海中医药大学学报*, 2007, 21: 51-53.
- [27] Ko E, Lee Y, Park N, Cho C, Yim Y N, Kim J, et al. *Sophora radix* reduces autoimmune response in NZB/w F1 systemic lupus erythematosus mouse model [J]. *Lupus*, 2007, 16: 335-341.