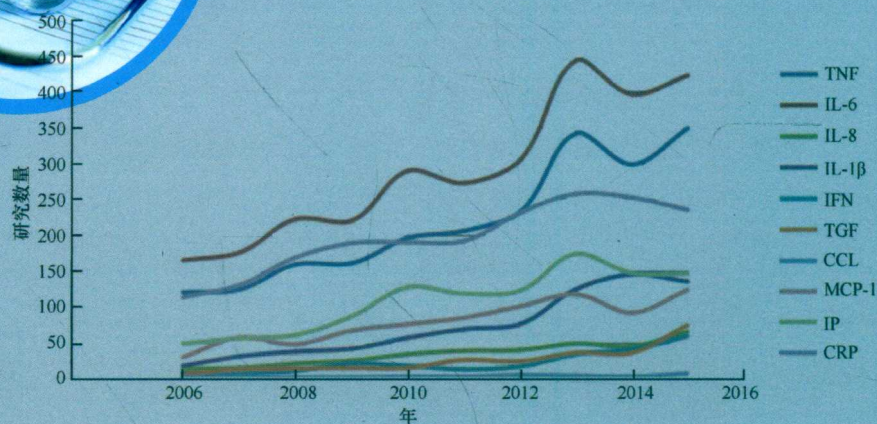


TE-PEMIC慢病绿色预防医疗体系丛书

总主编 张积仁 郑静芬

炎症因子 与慢病防控

主 编 张积仁 吴 婧



科学出版社

TE-PEMIC 慢病绿色预防医疗体系丛书

总主编 张积仁 郑静芬

炎症因子与慢病防控

主 编 张积仁 吴 婧

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书共 10 章, 分别从炎症因子及其研究进展, 炎症因子与各类慢性疾病及肥胖、衰老、重金属暴露、肠道菌群的关系, 常见炎症因子在慢性疾病防治中的应用价值, 以及炎症因子的检测技术、靶向干预与治疗等角度展开, 将炎症因子知识、预防干预技术和学术研究系统地结合在一起。

本书作为 TE-PEMIC 慢病绿色预防医疗体系的系列参考书之一, 既可供广大从事健康促进和预防医疗工作的人员参考, 又可作为炎症因子、慢病防控的科普读物。

图书在版编目 (CIP) 数据

炎症因子与慢病防控 / 张积仁, 吴婧主编. —北京: 科学出版社, 2019.5

(TE-PEMIC 慢病绿色预防医疗体系丛书 / 张积仁, 郑静芬总主编)

ISBN 978-7-03-060664-8

I. ①炎… II. ①张… ②吴… III. ①炎症-病理过程 ②慢性病-防治
IV. ① R364.5 ② R4

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2019) 第 037484 号

责任编辑: 马晓伟 康丽涛 / 责任校对: 张小霞

责任印制: 赵 博 / 封面设计: 龙 岩

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

三河市春园印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2019 年 5 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2019 年 5 月第 一 次印刷 印张: 10 1/2

字数: 234 000

定价: 96.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

主 编 简 介

张积仁 南方医科大学教授、博士生导师，广东省靶向肿瘤干预与防控研究院院长，主要从事肿瘤分子免疫与靶向防治的研究与临床。在国内率先开展经皮氩氦刀靶向治疗肿瘤技术，提出 TE-PEMIC 慢病绿色预防新理念和技术体系。研究成果曾获国家科技进步奖二等奖、军队科技进步奖二等奖和广东省科技进步奖二等奖，获得国家发明专利 60 余项。为“全国百名医学中青年科技之星”、解放军总后勤部“科技新星”获得者。曾担任国际冷冻外科学会理事，国际肿瘤标志学会科学委员会顾问，国际靶向治疗学会副主席，第一届至第五届国际靶向治疗大会主席，第六届解放军肿瘤学会主任委员，中华医学会肿瘤学分会第六届常务理事，中国细胞生物学学会第八届常务理事，中国生物医学工程学会第一、二届理事及肿瘤靶向治疗分会主任委员，中国抗癌协会肿瘤微创治疗专业委员会第一、二届副主任委员，中华预防医学会肿瘤与控制委员会委员，广东省细胞生物学学会理事长，中华冷冻治疗学会理事长，中国医疗保健国际交流促进会分子保健分会主任委员，全国卫生产业企业管理协会预防医疗分会主任委员，中国民间中医药研究开发协会肿瘤靶向防治分会主任委员，广东省靶向肿瘤干预与防控学会理事长。



吴 婧 南方医科大学临床医学博士，目前就职于贵州省人民医院肿瘤中心，主要从事分子免疫与多种慢性疾病之间关系的基础与临床研究，探索炎症因子与肿瘤、癌前病变、心脑血管疾病、免疫性疾病等多种慢性疾病的关系，为慢性疾病风险评估、分子预警、早期诊断、治疗和健康管理等个体化决策提供依据。发表 SCI 论文多篇，参加了 60 多项国家发明专利的申请与研究。

《炎症因子与慢病防控》编写人员

主 编 张积仁 吴 婧

副主编 李许锋 阳 帆 蔡 睿 王金婷 Karin Voit Bak

编 委 (按中英文排序, 中文姓名按姓氏汉语拼音排序)

蔡 睿 岑东芝 董欣敏 傅世林 姜兆静

李许锋 任来阳 孙 瑶 王金婷 王兴国

吴 婧 阳 帆 张积仁 张园园

Enedelia Flores Castillo Iryna Pustynnikava

Karin Voit Bak Marco Palapia Richard Ptraule

前言

由于社会节奏加快、环境污染加剧及不健康生活方式，癌症、心脑血管疾病、糖尿病等慢性疾病已成为威胁国民健康的主要疾病，慢病防控也成为我国健康产业和医疗领域的重大任务之一。然而，慢性疾病具有病因复杂、潜伏期长和难以治愈等特点，往往确诊时已经错过了最佳治疗时机，这给慢病防控带来了极大的挑战。随着环境医学、预防医学、功能医学、细胞分子生物学技术的进步，现代医学对疾病的认识已经进入分子医学阶段，使得慢病预防超早期分子预警成为可能。对体内暴露和残留的外源性环境毒素、错构和不稳定的蛋白质、蓄积的内源性代谢产物及毒素、免疫抑制因子、炎症因子等致病因素进行评估、预防和干预已成为健康产业和世界慢病防控的重大研究方向。

如何更好地实现慢病预防医疗，让生命远离疾病困扰？广东省靶向肿瘤干预与防控研究院在国内外积极倡导和提出 TE-PEMIC 慢病绿色预防医疗体系，并将体内慢性炎症因子的检测、评估和干预作为慢病预防医疗的一项重大任务之一推动实施。

为更好地普及炎症因子与慢病防控的相关知识，广东省靶向肿瘤干预与防控研究院组织专家学者，结合国内外文献，对炎症因子进行全面研究并编写了《炎症因子与慢病防控》一书。本书首先对炎症因子及其研究情况进行介绍，然后对炎症因子与各类慢性疾病的关系进行探讨；系统阐述了常见炎症因子在慢病防治中的应用价值；详细介绍了炎症因子的检测技术；并总结了炎症因子的靶向干预与治疗方案。

由于时间仓促，加之环境医学、预防医学和慢病风险防控生物技术发展迅速，书中难免存在不足，敬请读者批评指正。本书作为 TE-PEMIC 慢病绿色预防医疗体系的系列参考书之一，可供从事健康促进和预防医疗工作的读者参考。

广东省靶向肿瘤干预与防控研究院

2018 年 12 月 1 日

目 录

绪论	1
第一章 炎症因子概论	2
第一节 炎症因子简介	2
第二节 炎症因子的研究方法	9
第三节 炎症因子的研究方向	14
第二章 炎症因子与慢性疾病	18
第一节 炎症因子与肿瘤	18
第二节 炎症因子与癌前病变	34
第三节 炎症因子与心血管疾病	38
第四节 炎症因子与脑血管疾病	42
第五节 炎症因子与糖尿病	45
第六节 炎症因子与慢性呼吸系统疾病	49
第七节 炎症因子与慢性自身免疫性疾病	54
第三章 炎症因子与肥胖	63
第四章 炎症因子与衰老	70
第五章 炎症因子与重金属暴露	75
第六章 炎症因子与肠道菌群	85
第七章 常见炎症因子在肿瘤及心血管疾病防治中的价值	99
第一节 IL-8	99
第二节 IL-6	107
第三节 IL-1 β	113
第四节 TNF- α	114
第五节 COX-2	117
第八章 炎症因子的检测技术	119
第一节 免疫分析方法	119
第二节 生物学检测方法	121
第三节 分子生物学检测方法	129

第九章 炎症因子的靶向干预与治疗	135
第一节 药物治疗	135
第二节 免疫抑制过继治疗	138
第三节 血浆置换	141
第四节 双膜靶向干预排毒技术	146
第十章 总结与展望	152
参考文献	153

绪 论

随着经济的快速发展,以及生活方式、工作方式及人口老龄化的改变,目前,我国的疾病结构已经发生了显著的变化,肿瘤、心脑血管疾病、慢性呼吸系统疾病、慢性免疫性疾病等慢性非传染性疾病已经严重威胁到我国人民的健康,成为重要的公共卫生危害,也影响国家的经济发展。据世界卫生组织(WHO)研究报告,全世界约有55%的人口死于慢性非传染性疾病,而在中国高达83%的患者死于慢性疾病。心脑血管疾病、恶性肿瘤、慢性呼吸系统疾病皆是常见的“杀手”。慢性疾病除了较高的死亡率以外,还有较高的致残率,严重影响患者的生活质量,造成严重的家庭负担,阻碍社会的进步与发展。例如,糖尿病患者发生冠心病、脑卒中、肾衰竭、失明的可能性分别是非糖尿病患者的3倍、4~10倍、17倍、25倍。糖尿病发病后10年,有30%~40%的患者至少会发生1种并发症。1型糖尿病患者更容易患上严重的糖尿病肾病,需要血液透析和肾移植治疗,严重影响患者的生活质量。因此,早期预防、早期干预、早期发现、早期诊断、早期治疗、早期防治慢性疾病并发症的发生,已成为我国大健康产业和预防医学科学研究的重中之重。

炎症是具有血管系统的活体组织对损伤因子所产生的防御反应,近年来,越来越多的研究表明炎症与肿瘤、心脑血管疾病、糖尿病、免疫系统疾病、呼吸系统疾病、泌尿系统疾病等多种慢性非传染性疾病息息相关,而其中炎症因子又起着至关重要的作用。炎症因子是一类主要由免疫细胞(淋巴细胞和单核巨噬细胞)和相关细胞(内皮细胞、上皮细胞、成纤维细胞等)合成分泌的具有调节细胞生理功能、参与免疫应答和介导炎症反应等多种生物学效应的高活性、多功能小分子蛋白质。在整个炎症过程中,大量炎症因子参与其中,促进各种炎症的进程,导致多种疾病的发生;学者们发现炎症因子在各种慢性疾病形成的机制探索、风险评估、鉴别诊断、预后评估,以及作为治疗靶点等方面具有重要的作用。

越来越多的研究发现炎症因子与多种慢性疾病的形成密切相关,而检测这些炎症因子对于多种慢性疾病的早期发现、早期诊断、风险评估、鉴别诊断、预后评估、指导个体化治疗具有重要意义。本书将2006~2015年有关炎症因子与多种慢性疾病(包括肿瘤、癌前病变、心脑血管疾病、慢性呼吸系统疾病、慢性自身免疫性疾病),特别是多种慢性炎症因子的检测与慢性疾病的相关研究结果及进展进行汇总,综合提炼、整理归纳,以便于读者学习参考。

第一章 炎症因子概论

第一节 炎症因子简介

一、炎症因子的定义与分类

炎症因子是一类主要由免疫细胞（淋巴细胞和单核巨噬细胞）和相关细胞（内皮细胞、上皮细胞、成纤维细胞等）合成分泌的具有调节细胞生理功能、参与免疫应答和介导炎症反应等多种生物学效应的高活性、多功能小分子蛋白质。也有学者认为炎症因子是指细胞因子。

炎症因子的种类很多，根据功能或结构不同，大致可进行如下分类。

（一）按功能分类

（1）调节淋巴细胞、单核巨噬细胞等免疫细胞激活、增殖、分化的炎症因子，如白细胞介素（IL）-2 和 IL-4 可促进淋巴细胞增殖，IL-10 和转化生长因子（TGF）- β 是免疫反应的负调节因子。

（2）调节自然免疫的炎症因子，如肿瘤坏死因子（TNF）- α 、IL-1 β 、干扰素（IFN）- α 、IFN- β 和 IL-6。

（3）调节淋巴细胞、单核巨噬细胞等免疫细胞或者相关细胞合成分泌的相关炎症因子，包括 IFN- γ 、TNF- α 、TNF- β 、IL-5、IL-10、IL-12。

（4）各种炎症细胞的化学趋化因子。

（5）刺激造血的因子，包括 IL-3、IL-7、c-kit 的配体、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）、巨噬细胞集落刺激因子（M-CSF）、粒细胞集落刺激因子（G-CSF）和干细胞生长因子。

（二）按结构分类

1. 白细胞介素

白细胞介素（interleukin, IL）最初是指在白细胞中产生又在白细胞中作用的因子，后来发现其也可由其他细胞产生并作用于其他细胞。按照发现顺序命名，目前已经被命名的 38 种白细胞介素分别为 IL-1 ~ IL-38。各种白细胞介素功能复杂、相互协调，在免疫细胞的成熟、活化、增殖和免疫调节等一系列过程中均发挥重要作用，并参与机体的

多种生理及病理反应。

2. 集落刺激因子

集落刺激因子 (colony-stimulating factor, CSF) 是指能够刺激多能造血干细胞和不同发育分化阶段的造血祖细胞分化、增殖的细胞因子。主要包括 GM-CSF、M-CSF、G-CSF、红细胞生成素 (EPO)、干细胞因子 (SCF) 和血小板生成素 (TPO) 等, 它们分别诱导造血干细胞或祖细胞分化、增殖成为相应的细胞。IL-3 诱导早期造血祖细胞分化、增殖为多种血细胞, 因此也具有集落刺激因子的功能。

3. 干扰素

干扰素 (interferon, IFN) 因具有干扰病毒复制的功能而得名。IFN 根据来源和理化性质的不同, 可分为 I 型和 II 型干扰素, I 型干扰素主要包括 IFN- α 、IFN- β , 主要由病毒感染的细胞产生; II 型干扰素即 IFN- γ , 主要由活化的 T 细胞和自然杀伤 (NK) 细胞产生。不同 IFN 的生物学活性相似, 均具有抗病毒、抗细胞增殖、抗肿瘤和免疫调节等作用。目前已发现 10 余种干扰素家族的细胞因子。

4. 肿瘤坏死因子

肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 因最初被发现能造成肿瘤组织坏死而得名, 分为 TNF- α 和 TNF- β 2 种, 前者主要由活化的单核细胞 / 巨噬细胞产生, 后者主要由活化的 T 细胞产生, 又称为淋巴毒素。TNF 家族目前已经发现 TRAIL、FasL、CD40L 等 30 余种细胞因子。TNF 家族成员在调节免疫应答、杀伤靶细胞和诱导细胞凋亡等过程中发挥重要作用。

5. 生长因子

生长因子 (growth factor, GF) 泛指一类可促进相应细胞生长和分化的细胞因子。其种类较多, 包括 TGF- β 、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、表皮生长因子 (EGF)、成纤维细胞生长因子 (FGF)、神经生长因子 (NGF)、血小板衍生长因子 (PDGF) 等。

6. 趋化因子

由多种细胞分泌的对不同细胞具有趋化作用的细胞因子, 统称为趋化因子 (chemokine)。趋化因子除了趋化免疫细胞外, 还能活化免疫细胞, 参与调节血细胞发育、血管生成、细胞凋亡等, 并在肿瘤发生、发展、转移, 病原微生物感染及移植排斥反应等病理过程中发挥作用。目前已经发现 50 余种趋化因子, 几乎所有的趋化因子都含有由 2 对或 1 对保守的半胱氨酸残基 (C) 形成的分子内二硫键。根据靠近氨基酸的半胱氨酸残基的个数及排列顺序将趋化因子分为 4 个亚基家族。

以前趋化因子大多以功能命名, 目前统一在趋化因子亚家族名称后缀以 L 后面加上数字序号代表趋化因子。例如, IL-8 是典型的 CXC 亚家族 (对应受体为 CXCR 亚家族)

的趋化因子，命名为 CXCL8，可趋化中性粒细胞到达炎症部分；单核细胞趋化蛋白-1（MCP-1）是 CC 亚家族（对应受体为 CCR 亚家族）的趋化因子，命名为 CCL2，对单核细胞、T 细胞、嗜碱性粒细胞和树突状细胞（dendritic cell，DC）有趋化和激活作用；淋巴细胞趋化因子是 C 亚家族的趋化因子，命名为 XCL1，对 T 细胞、NK 细胞和 DC 有趋化作用；分形趋化因子（fractalkine）是 CX3C 亚家族的趋化因子，命名为 CX3CL1，对单核细胞和 T 细胞有趋化作用。

二、炎症因子的作用

（一）在免疫细胞发育、定位及免疫应答中的作用

1. 淋巴细胞生成与归巢

淋巴细胞在骨髓中生成，继之分别在骨髓和胸腺中发育成熟，然后移行到二级淋巴组织定居，细胞因子在骨髓血细胞生成中起关键作用，体外试验发现至少有 25 种趋化因子可以调节骨髓祖细胞增殖。细胞因子还参与次级淋巴器官的发育和组建。

2. 抗原提呈与 T、B 细胞活化

树突状细胞（DC）是目前发现的功能最强的抗原提呈细胞（antigen presenting cell，APC）。趋化因子通过作用于具有不同趋化因子受体表达谱的 DC，控制和调节 DC 完成其迁移过程。

3. T 细胞极化

T 细胞极化成 Th1 细胞或 Th2 细胞是 T 细胞应答的重要特征，Th1 细胞特征性地表达 IFN- γ ，而 Th2 则特征性地表达 IL-4。细胞因子能通过诱导 Th0 细胞定向分化为 Th1 细胞或 Th2 细胞，巨噬细胞炎症蛋白 1 α （macrophage inflammatory protein-1 α ，MIP-1 α ）即 CCL3 与活化的 T 细胞孵育可导致向 Th1 细胞的极化，增加 IFN- γ 的表达水平，下调 IL-4 表达水平；而 CCL2 与活化的 T 细胞孵育后则导致向 Th2 细胞的极化，增加 IL-4 的水平，下调 IFN- γ 表达水平。

（二）调节造血

（1）趋化造血前体细胞，调节骨髓造血功能。

（2）促进 B 前体细胞的发育。

（3）促进嗜酸性粒细胞前体细胞发育成熟。

（4）调节血管生成：ELR-CXC、CCL2 促进血管生成；CXCL10、CCL21/SLC 抑制血管生成。

（三）病毒感染

一方面细胞因子及其受体是宿主抵抗微生物侵入的重要防御分子，另一方面一些细

胞因子受体也可被病原微生物利用作为侵入宿主的途径。病毒可以通过表达与细胞因子同源或与细胞因子受体相似的蛋白质产物来破坏细胞因子网络的正常功能,目前已发现至少有 30 种病毒可以编码与细胞因子及其受体相似的蛋白分子。

(四) 肿瘤生长、转移、治疗

细胞因子对肿瘤生物学的影响是很复杂的。一方面,有些细胞因子能影响肿瘤细胞的存活,刺激肿瘤细胞生长和血管形成,进而促进肿瘤的生长和转移;另一方面,有些细胞因子可通过趋化免疫活性细胞及抑制血管形成来抵抗肿瘤的生长和转移。

肿瘤转移是一个严密的、非随机的、器官选择性的过程,其特异性转移取决于它所表达的细胞因子受体及靶器官所表达的细胞因子。许多研究证明用不同方法中和这些细胞因子受体,不仅能降低肿瘤细胞的转移能力,而且能抑制转移瘤的生长。

针对细胞因子及其受体在肿瘤侵袭和转移中的作用,可通过细胞因子调节血管生成细胞因子和血管稳定细胞因子之间的平衡来达到抗肿瘤的目的。一些抗肿瘤治疗的研究主要是通过开发中性粒细胞的功能,如在临床应用 G-CSF 可有意义地提高中性粒细胞对胶质细胞瘤、卵巢癌和乳腺癌的抗肿瘤作用。

(五) 介导炎症反应

炎症反应以如下环节为特征:炎症细胞对损伤部位的识别,特异白细胞亚群的招募,侵入的病原微生物的清除,对损伤细胞/组织的“清创术”和损伤修复。细胞因子通过促进炎症细胞在损伤和感染组织的浸润和活化参与炎症过程。

(六) 生殖免疫

细胞因子在生殖过程中也发挥独特作用,与生殖系统内免疫微环境的维持密切相关。在母胎界面通过趋化滋养细胞和免疫细胞的迁移介导母胎耐受;在男性生殖系统内,细胞因子参与精子发生过程。

(七) 胚胎种植

胚胎种植指从受精卵定位、黏附于子宫内膜开始,经在蜕膜化基质中迁移,直至侵入母体血管的过程。近年来随着对细胞因子及其受体的研究,发现在母胎界面各种细胞之间存在一个联系网络,而细胞因子及其受体对这个网络起重要调节作用,同时,其功能上的紊乱将导致妊娠早期的流产和胎盘形成异常。

三、常见炎症因子

目前,细胞炎症因子检测可用于多种疾病的诊断治疗,临床常见的几种炎症因子简介如下。

(一) 白细胞介素-1

白细胞介素-1 (IL-1) 是重要的炎症介质之一,也是一种热原质成分,具有致热和介

导炎症的作用。它主要在细胞免疫激活中发挥调节作用。IL-1 受各种刺激因子(包括抗原、内毒素、细菌及病毒等)诱导,在急性和慢性炎症的致病过程中发挥重要作用,并与糖尿病、类风湿关节炎和牙周炎的病理过程密切相关。IL-1 参与机体造血系统,神经、内分泌系统的反应,以及某些抗肿瘤的病理生理过程,还介导急性髓系白血病、急性淋巴细胞白血病及多发性骨髓瘤的病理过程。通过测定 IL-1 对胸腺细胞的影响,监测 IL-1 的释放有助于了解机体的免疫调节能力,可为疾病的诊断、疗效观察及预后判断等提供一项可靠依据。

1. IL-1 升高

IL-1 升高可见于某些自身免疫性炎症反应,如类风湿关节炎时 IL-1 参与了关节滑膜、软骨的病理损伤过程,在多种关节炎的关节液中可测出高水平 IL-1,在结核病和风湿病等患者血液中可以检测到 IL-1 升高。

2. IL-1 降低

再生障碍性贫血患者中,单核细胞分泌 IL-1 的能力明显降低。老龄人或癌症患者外周血中单核细胞分泌 IL-1 的能力也低于正常人,因而在感染后不易出现发热等临床症状。

IL-1 正常值参考范围[采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法]: $(0.19 \pm 0.06) \mu\text{g/L}$ 。

(二) 白细胞介素-2

白细胞介素-2(IL-2)原称为 T 细胞生长因子,是最为重要的淋巴因子之一,在机体复杂免疫网络中起中心调节作用,它能诱导和激活机体多种免疫细胞而发挥效应。因此,IL-2 在机体免疫应答、免疫调节和抗肿瘤免疫中具有重要作用。IL-2 产生或表达异常与临床多种疾病有密切关系,通过测定人外周血、尿液中 IL-2 水平,或激活淋巴细胞上清液中 IL-2 水平,可为疾病的早期诊断、预后及疗效评估提供可靠数据。

1. IL-2 增强

肿瘤、心血管疾病、肝病等均可使 IL-2 水平升高,在器官移植后早期排斥反应时也出现 IL-2 表达增强和 IL-2 水平升高。

2. IL-2 低下

在多种原发性免疫缺陷病和继发性免疫缺陷病时均可伴有分泌 IL-2 和表达 IL-2 膜受体的能力显著降低,如红斑狼疮、麻风病、艾滋病等。

IL-2 正常值参考范围(ELISA 法): $(5.0 \pm 1.5) \mu\text{g/L}$ 。

(三) 白细胞介素-4

白细胞介素-4(IL-4)由激活的 T 细胞和肥大细胞产生,最初被认为是一种 B 细胞生长因子,它能促进 B 细胞的增殖和分化。目前证实 IL-4 是一种作用多向性细胞因子,可作用于多种细胞系,对 T 细胞、B 细胞、肥大细胞、巨噬细胞、造血细胞和胸腺细胞均有免疫调节作用。在硬皮病、多发性硬化、自身免疫甲状腺疾病、炎性肠病、支气管

哮喘、特异性皮炎等变态反应（过敏性）疾病时，机体的 IL-4 水平均显著增加。通过测定人体外周血、体液或培养上清液中 IL-4 水平可辅助临床某些疾病的诊断。IL-4 作为免疫调节剂对肿瘤免疫缺陷症、休克、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病都有一定疗效。

IL-4 正常值参考范围（ELISA 法）： $(78 \pm 33) \text{ mg/L}$ 。

（四）白细胞介素-6

白细胞介素-6（IL-6）主要由巨噬细胞、T 细胞、B 细胞等多种细胞产生。它可调节多种细胞的生长与分化，调节免疫应答、急性期反应及造血功能，并在机体的抗感染免疫反应中起重要作用。IL-6 在多种疾病时可发生明显改变。IL-6 表达失调也可引起许多疾病，其临床表现主要为发病时 IL-6 水平增高。IL-6 上升的水平与疾病的活动期、肿瘤的发展变化、排斥反应程度及治疗效果都密切相关，因此，对患者体液中 IL-6 水平的检测可反映患者的病情变化。

（1）多克隆 B 细胞激活或自身免疫性疾病，如心脏黏液瘤、Castleman 病、类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、艾滋病、Reiter 综合征、硬皮病、酒精性肝硬化、膜性增生性肾小球肾炎、银屑病等患者均有多克隆 B 细胞活化。

（2）IL-6 与肿瘤、浆细胞瘤、慢性淋巴细胞白血病、急性髓系白血病、多发性骨髓瘤、Lennert 淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、心脏黏液瘤、宫颈癌等密切相关。

（3）术后、烧伤、急性感染、器官移植排斥反应患者体液（血清、尿液、囊液、培养上清液）中均可观察到 IL-6 明显升高，可由此了解患者的病情和疗效。

IL-6 正常值参考范围（ELISA 法）： $(108.85 \pm 41.48) \text{ ng/L}$ 。

（五）白细胞介素-8

白细胞介素-8（IL-8）又称中性粒细胞因子，是炎症性疾病的重要介质，在抗感染、免疫反应调节及抗肿瘤方面有重要作用。IL-8 对特异性和非特异性免疫细胞具有强烈的趋化作用，其中主要是对中性粒细胞的趋化和激活作用，对淋巴细胞和嗜碱性粒细胞也有趋化作用。作为一种主要的炎症因子，IL-8 水平在感染及某些自身免疫性疾病的情况下，在炎症局部、血清和体液中均显著增加。可通过测定 IL-8 水平进行炎症疾病的诊断、鉴别诊断和预后判断。

（1）IL-8 与类风湿关节炎和麻风病密切相关，IL-8 趋化中性粒细胞产生软骨降解酶，引起滑膜损伤，在该病患者的滑液中可检测到 IL-8。

（2）在某些与中性粒细胞积聚相关炎症和呼吸系统疾病患者的局部或血清中，IL-8 也有明显增高，如肺纤维化、呼吸窘迫综合征、慢性支气管炎、支气管扩张等。

（3）IL-8 还与感染性休克、内毒素血症、输血溶血反应、酒精性肝炎、胃炎、炎症性结肠炎、急性脑膜炎球菌感染等密切相关，这些疾病患者 IL-8 升高水平与局部组织的炎症细胞浸润程度一致。

（4）肿瘤组织内中性粒细胞浸润提示预后较好。

IL-8 正常值参考范围（ELISA 法）： $(0.323 \pm 0.06) \text{ } \mu\text{g/L}$ 。

（六）白细胞介素-10

白细胞介素-10(IL-10)是一种多功能负性调节因子,主要由Th2细胞、活化的B细胞、单核细胞、巨噬细胞产生,它参与免疫细胞、炎症细胞、肿瘤细胞等多种细胞的生物调节,在自身免疫性疾病、严重感染性疾病、肿瘤及移植免疫等多种疾病中发挥重要作用。

1. IL-10 与炎症

IL-10 是一种抗炎症因子,发挥下调炎症反应、拮抗炎症介质的作用。在感染流感病毒A的过敏性体质患者中,外周血IL-10水平明显降低;肾小球疾病患者IL-10水平上调,慢性肾衰竭终末期患者IL-10明显升高,且透析后较透析前明显增加,可能对患者肾功能改善有意义;HIV感染早期患者、Ommen综合征患者血中IL-10水平明显高于正常人;自身免疫性脑炎的急性期IL-4、IFN- γ 水平升高,病情好转时IL-10增加。

2. IL-10 与器官移植排斥反应

IL-10参与调节移植排斥反应,其表达水平与移植存活时间呈正相关,用人IL-10基因转染大鼠的心脏进行异种移植,可明显延长移植心脏存活时间。用抗CD4⁺抗体处理产生耐受的移植模型中,小鼠移植心脏IL-10表达频率增高,而未处理的排斥心脏则无IL-10表达。但也有结果相反的报道,认为高剂量IL-10可导致血管性心脏移植排斥较早发生。

3. IL-10 与肿瘤

IL-10是某些肿瘤细胞(如骨髓瘤细胞)的生长因子,IL-10可维持其生长和增殖。大量研究已证实许多癌组织或细胞均可产生IL-10,如在恶性黑色素瘤、卵巢癌和结肠癌细胞、基底细胞癌、肺癌组织、脑胶质瘤组织、结直肠癌的瘤组织、淋巴结和癌旁组织中,IL-10可能还与肿瘤转移有关。

4. IL-10 与自身免疫性疾病

类风湿关节炎时主要由于机体免疫功能失调导致对细胞免疫和体液免疫具有高敏感性。IL-10具有很强的免疫抑制及免疫调控作用,在类风湿关节炎的发病中起一定作用。胶原诱导的关节炎中IL-10水平升高。中和IL-10后关节炎加重,给予IL-10治疗能明显抑制关节炎。

IL-10正常值参考范围(ELISA法): $(38.6 \pm 10.6) \mu\text{g/L}$ 。

（七）肿瘤坏死因子(TNF)

TNF主要由巨噬细胞和单核细胞产生。已发现TNF可对众多的组织器官产生生物效应,它是体内细胞因子网络中重要的多功能物质。TNF具有多种生物效应,主要是介导抗肿瘤作用及调节机体的免疫功能,其也是炎症反应介质之一,参与炎症病变的多方面病理变化。血清或其他体液中TNF的浓度,是基础医学和临床多种疾病诊疗中很有价值的指标。

(1)许多肿瘤细胞可产生TNF,因此在多种肿瘤时机体内TNF表达明显升高。TNF

又可通过细胞毒作用, 杀死肿瘤细胞或抑制某些肿瘤细胞增殖。

(2) 风湿性关节炎患者的滑膜中有大量 TNF。

(3) 在脓毒败血症、感染性肺炎等严重炎性疾病时, 血清中 TNF 含量明显增高。在许多寄生虫病患者中 TNF 也显著改变。艾滋病患者体液中 TNF 也高于正常人。疟疾抗原、病毒和细菌均可诱导 TNF 产生, TNF 又反过来具有抗病毒、抗细菌、抗疟疾作用。

(4) TNF 与移植排斥反应密切相关, 在患者的血清或尿液中 TNF 的表达与排斥反应程度呈正相关。

TNF 正常值参考范围 (ELISA 法): $(1.14 \pm 0.04) \text{ g/L}$ [$(1.14 \pm 0.04) \text{ mg/ml}$]。

第二节 炎症因子的研究方法

一、生物学检测方法

生物学检测又称生物学活性检测, 是根据细胞因子特定的生物学活性而设计的检测方法。由于各种细胞因子具有不同的活性, 如 IL-2 促进淋巴细胞增殖, TNF 杀伤肿瘤细胞, CSF 刺激造血细胞集落形成, IFN 保护细胞免受病毒攻击, 因此选择某一细胞因子独特的生物学活性, 即可对其进行检测。生物学活性检测方法又可分为以下几类。

(一) 细胞增殖法

许多细胞因子具有细胞生长因子活性, 特别是白细胞介素, 如 IL-2 刺激 T 细胞生长、IL-3 刺激肥大细胞生长、IL-6 刺激浆细胞生长等。利用这一特性, 现已筛选出一些对特定细胞因子起反应的细胞, 并建立了只依赖于某种因子的细胞系, 即依赖细胞株 (简称依赖株)。这些依赖株在通常情况下不能存活, 只有在加入特定因子后才能增殖。例如, IL-2 依赖株 CTLL-2 在不含 IL-2 的培养基中很快死亡, 而加入 IL-2 后则可在体外长期培养。在一定浓度范围内, 细胞增殖与 IL-2 量成正比, 因此可通过测定细胞增殖情况 (如使用 $^3\text{H-TdR}$ 掺入法、MTT 法等) 鉴定 IL-2 的含量。除依赖株外, 还有一些短期培养的细胞, 如胸腺细胞、骨髓细胞、促有丝分裂原刺激后的淋巴母细胞等, 均可作为靶细胞来测定某种细胞因子活性。

1. $^3\text{H-TdR}$ 掺入法

氚-胸腺嘧啶核苷 ($^3\text{H-TdR}$) 掺入法是将 $^3\text{H-TdR}$ 作为 DNA 合成的原料掺入到新增殖的细胞中, 通过细胞 DNA 合成的增加或减少来间接判断细胞增殖的方法。用放射性物质标记的胸腺嘧啶代表细胞 DNA 的增殖程度, 通过与细胞因子标准品比较, 可推算出待测标本中细胞因子的含量。

此方法的优点是易于自动化, 测定的信噪比最好, 可常规用于大标本量的测定。缺点是使用放射性核素, 实验废物处理麻烦。

2. MTT 法

MTT (四唑盐) 比色法是一种检测细胞存活和增殖的方法, 所用的显色剂是一种能