

IL-6, IL-10 在实验性肺部炎症中的研究进展

姚娜, 李树德, 王文林
(昆明医科大学, 云南 昆明 650500)

[摘要] 炎症是具有血管系统的生活机体对损伤因子所发生的复杂的防御反应, 病理上表现为不同程度的中性粒细胞及单核细胞、淋巴细胞浸润。肺炎时, 致炎因子激活中性粒细胞和单核细胞后可释放一系列细胞因子如 TNF- α 、IL-6、IL-8 等, 促进炎症反应和组织损伤; 同时机体可释放具有抗炎和免疫调节作用的细胞因子如 IL-10 等。促炎因子和抗炎因子水平的动态变化在参与调控炎症反应系统与抗炎反应系统中发挥重要作用, 而 IL-6 与 IL-10 是研究较多的促炎因子与抑炎因子之一, 就两者与肺部感染性疾病的研究进展进行综述。

[关键词] 肺部感染性疾病; 白细胞介素 -6; 白细胞介素 -10

[中图分类号] R532.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X (2014) 03 - 0161 - 03

Advanced on IL-6 and IL-10 in Experimental Pneumonia

YAO Na, LI Shu - de, WANG Wen - lin
(Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500, China)

[Abstract] Inflammation is the complex defensive reaction of living organism with a vascular system to the injury factors, which pathologically manifests as different levels of neutrophils, monocytes and lymphocytes infiltrating. When catch pneumonia, inflammatory factors activate the neutrophils and monocytes first, then release a series of cytokines such as TNF- α , IL-6 and IL-8 to promote inflammation and tissue injury. At the same time, the body will release cytokines with anti-inflammatory and immunomodulatory effect such as IL-10, etc. Recent studies have suggested that the dynamic changes of inflammatory and anti-inflammatory cytokines play an important role in the regulation of inflammatory response system. This review focuses on the effects of IL-6 and IL-10 in the pulmonary infectious diseases which have been studied extensively at present.

[Key words] Pneumonia; IL-6; IL-10

白细胞介素是非常重要的细胞因子家族, 它们在免疫细胞的成熟、活化、增殖和免疫调节等一系列过程中均发挥重要作用, 此外还参与机体的多种生理及病理反应。其中促炎因子和抗炎因子水平的动态变化在参与调控炎症反应系统与抗炎反应系统中发挥重要作用, 研究促炎和抑炎细胞因子的变化特点, 对判断疾病的严重程度及预后具有重要意义。

1 IL-6、IL-10 概述

IL-6 是由活化的单核细胞、成纤维细胞、内

皮细胞等产生的细胞因子。可刺激 T 细胞、B 细胞、杂交瘤细胞增殖, 促进 B 细胞产生免疫球蛋白, 促进细胞毒性 T 细胞和巨核细胞分化, 诱导急性期反应蛋白产生, 对神经、内分泌、造血系统具有广泛生物学效应^[1]。IL-6 是炎症急性期合成的重要介质, 作为一种重要的非特异性炎症因子, 参与肺部炎症病理过程^[2,3]。

IL-10 是由 TH2 细胞产生的具有抑制 TH1 细胞功能的蛋白质。可由单核 - 巨噬细胞、肥大细胞、B 细胞、T 细胞、树突状细胞等产生^[4]。IL-10 是一种有效的抗炎性因子, 通过阻断促炎性反应细胞因子、炎症趋化因子和细胞表面分子的基因

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (81360252; 81360128); 云南省应用基础研究基金资助项目 (2012FB025)

[作者简介] 姚娜 (1978~), 女, 云南个旧市人, 在读硕士研究生, 主要从事寄生虫学与寄生虫病研究工作。

[通讯作者] 王文林. E-mail: wenlinwang331@163.com

编码, 以及激活特异性和非特异性免疫的分子, 发挥抗炎作用^[5]。

目前普遍认为, IL-10 在许多病理情况下可能是一种有效的抗炎物质, 但同促炎因子的过度反应可造成对机体的破坏作用。它一方面保护机体组织在炎症因子作用下过度的病理改变, 另一方面可造成机体的免疫功能抑制, 增加二次感染风险或导致感染加重^[6]。

2 IL-6、IL-10 与肺炎的关系

2.1 IL-6、IL-10 的产生

研究表明^[7], 肺炎初期感染侧 IL-6 和 IL-10 浓度明显高于非感染侧。细菌侵入下呼吸道后, 其本身及分泌的内毒素激活肺组织局部的巨噬细胞、淋巴细胞及上皮细胞, 使之分泌 IL-6 以及“早期反应细胞因子” TNF- α 和 IL-1 β , TNF- α 和 IL-1 β 又进一步刺激上述细胞分泌 IL-6 以及其它促炎因子, 从而使 IL-6 在局部组织的浓度增高, 导致支气管肺泡灌洗液 (BALF) 中 IL-6 的浓度增高^[8]。细菌及其内毒素可诱导巨噬细胞、肥大细胞等, 产生抑炎因子 IL-10。不断增加的促炎因子也可刺激局部组织释放 IL-10, 抑制促炎因子合成释放, 使得相应 BALF 中 IL-10 浓度也增高^[9,10]。

2.2 IL-6、IL-10 与肺部炎症程度

重症肺炎患者 BALF 中的 TNF- α 、IL-6、IL-10 水平均明显高于正常对照组^[11,12], 提示 TNF- α 、IL-6、IL-10 在肺炎感染中起重要作用。Zobel K^[13] 及 Lee YL^[14] 研究均提示: 典型的细菌性感染可导致较高的 IL-6 和 IL-10 浓度, IL-6 浓度可反映社区获得性肺炎患者的疾病严重程度。Rodriguez N^[15] 及叶新民^[16] 研究发现, BALF 中的 TNF- α 、IL-6 水平可反映重症肺炎患者肺部感染程度, TNF- α 、IL-6 水平越高, 肺部感染程度越重。而 IL-10 水平不能反映肺部感染程度, 这与 Antunes G^[17] 及 Ram í rez P^[18] 的研究结果一致, 他们在研究肺炎严重程度和细胞因子关系时发现, IL-6 水平能反映肺炎严重程度, IL-10 水平与肺炎严重评分无关。这可能是由于 IL-10 基本功能是降低 TH1 细胞产生细胞因子, 具有免疫刺激、免疫抑制和抗炎活性的免疫调节因子, 作为抑炎因子的 IL-10 在炎症早期不能反映受感染程度。

Borkhsenius SN 等^[19] 研究发现支原体肺炎 (MP) 患儿急性期存在 TH1 和 TH2 免疫应答失衡的现象。曹岩等^[20] 研究发现 MP 患儿治疗前血清中 TNF- α 、IL-6、IL-8 和 IL-10 的浓度显著高于对

照组 ($P < 0.01$)。MP 肺炎治疗后患儿血清中 TNF- α 、IL-6、IL-8 和 IL-10 浓度与治疗前相比有明显下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 但仍高于对照组。Pang HX 等^[21] 发现 MP 患儿急性期 BALF 中 TNF- α 、IL-6、IL-10 水平高于对照组, 且病变越严重, 急性期血清 TNF- α 、IL-6、IL-10 水平越高; 恢复期 TNF- α 、IL-6 水平较急性期明显下降; 恢复期 IL-10 水平仍持续升高, 与急性期相比其水平无明显改变。因此, 检测 IL-6、TNF- α 的水平, 可作为监测支原体肺炎严重程度及有无合并症的指标^[22,23]。

2.3 IL-6、IL-10 与肺部炎症预后

Monton C 等^[24] 和 Bauer TT 等^[25] 在重症肺炎患者中发现, 患者血清 IL-6 与预后无关。Fernandez-Serrano 等^[26] 在对重症社区性获得性肺炎研究中发现死亡组患者血 IL-10 明显高于存活组并且呈持续升高的趋势。章车明等^[27] 发现重症肺炎患者血清和 BALF 中 IL-10 持续的升高与患者预后不良相关。由此提示^[28], 重症肺炎患者血清 IL-10 持续升高, 预示治疗效果不佳, IL-10 水平的变化可反映重症肺炎患者的预后。

3 结语

综上所述, IL-6 和 IL-10 水平的变化对于肺炎患者的转归起着重要作用, 研究促炎和抑炎细胞因子的变化特点, 对判断疾病的严重程度及预后具有重要意义。进一步研究它们在肺部炎症的发生、发展及转归过程中的作用及机制, 可将研究重点倾向于细胞因子间信号转导途径的具体作用机制上, 以对未来的临床治疗提供新的依据及思路。

[参考文献]

- [1] TASAI, MOKADA, MONO, et al. Detection of interleukin-6 and prostaglandin E2 in bronchoalveolar lavage fluids of pigs experimentally infected with mycoplasma hypopneumoniae [J]. *Vet Immunol Immunopathol*, 1994, 44 (1): 97 - 102.
- [2] HLORENZO, OQUESADA, PASSUNCAO, et al. Cytokine expression in porcine lungs experimentally infected with mycoplasma hypopneumoniae [J]. *Vet Immunol Immunopathol*, 2006, 109 (3-4): 199 - 207.
- [3] HENDEMAN, SCAMEIJVIS, GTRIKERS, et al. Systemic cytokine response in patients with community-acquired pneumonia [J]. *Eur Respir*, 2011, 37 (6): 1 431 - 1 438.
- [4] 徐晓群, 周波, 吴新苹, 等. 肺炎支原体肺炎患儿血清

- 白细胞介素-10、可溶性白细胞介素-2受体水平的临床意义[J]. 实用儿科临床杂志,2004,19(2):124.
- [5] WILLIAMS L M, SARMA U, WILLETS K, et al. Expression of constitutively active STAT3 can replicate the cytokine-suppressive activity of interleukin-10 in human primary macrophages[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(10): 6965-6975.
- [6] 任大宾, 孙仁宇. 白介素-10的抗炎功能及其分子机制[J]. 国外医学(呼吸系统分册), 2005, 25(3): 175-178.
- [7] 陈国林, 刘励军. 单侧重症肺炎感染侧和非感染侧肺泡灌洗液中IL-6和IL-10水平的比较[J]. 江苏医药, 2007, 33(5): 479-480.
- [8] KOLSUZ M, ERGINEL S, ALATAS O, et al. Acute phase reactants and cytokine levels in unilateral community acquired pneumonia [J]. *Respiration*, 2003, 70(6): 6152-6221.
- [9] TUSHAR K, VARMA, MEGAN DURHAM, et al. Endotoxin priming improves clearance of pseudomonas aeruginosa in wild-type and interleukin-10 knockout mice [J]. *Infect Immun*, 2005, 73(1): 7340-7347.
- [10] YANG J, HOOPER W C, PHILLIPS D J, et al. Regulation of pro-inflammatory cytokines in human lung epithelial cells infected with Mycoplasma pneumonia [J]. *Infect Immun*, 2002, 70(7): 3649-3655.
- [11] 李国保, 李沛. 动态监测重症肺炎患者血液和支气管肺泡灌洗液中 IL-6、IL-8、IL-10 的含量及其意义[J]. 中国实用医药, 2009, 4(16): 6-8.
- [12] 徐泳华, 罗海燕, 胥志跃, 等. 儿童重症肺炎血清 TNF- α 、IL-6、IL-10 的测定及其临床意义初探[J]. 实用预防医学, 2011, 18(6): 1124-1125.
- [13] ZOBEL K, MARTUS P, PLETZ M W, et al. Interleukin 6, lipopolysaccharide-binding protein and interleukin 10 in the prediction of risk and etiologic patterns in patients with community-acquired pneumonia: results from the German competence network CAPNETZ [J]. *BMC Pulm Med*, 2012, 20(12): 6.
- [14] LEE Y L, CHEN W, CHEN L Y, et al. Systemic and bronchoalveolar cytokines as predictors of in-hospital mortality in severe community-acquired pneumonia [J]. *J Crit Care*, 2010, 25(1): 7-13.
- [15] RODRIGUEZ N, DIETRICH H, MOSSBRUGGER I, et al. Increased inflammation and impaired resistance to Chlamydia pneumoniae infection in Dusp1(-/-) mice: critical role of IL-6 [J]. *J Leukoc Biol*, 2010, 88(3): 579-587.
- [16] 叶新明, 钱克俭. 重症肺炎支原体肺炎肺泡灌洗液中 TNF- α 、IL-6、IL-8、IL-10 水平观察[J]. 南昌大学学报(医学版), 2010, 50(4): 72-74.
- [17] ANTUNES G, EVANS S A, LORDAN J L, et al. Systemic cytokine levels in community-acquired pneumonia and their association with disease severity [J]. *Eur Respir J*, 2002, 20(4): 990-995.
- [18] RAMREZ P, FERRER M, MARTV, et al. Inflammatory biomarkers and prediction for intensive care unit admission in severe community-acquired pneumonia [J]. *Crit Care Med*, 2011, 39(10): 2211-2217.
- [19] BORKHSENIUS S N, CHEVNOVA O A, CHERNOR. Interaction of mycoplasma with immune system of animals and humans [J]. *Tsitologiya*, 2003, 43(3): 219-243.
- [20] 曹岩, 刘红, 卢晟晔, 等. 儿童肺炎支原体肺炎血清中 TNF- α 、IL-6、IL-8 和 IL-10 浓度测定及其临床意义的研究[J]. 中国妇幼保健, 2008, 23(18): 2575-2578.
- [21] PANG H X, QIAO H M, CHENG H J, et al. Levels of TNF- α , IL-6 and IL-10 in bronchoalveolar lavage fluid in children with Mycoplasma pneumoniae pneumonia [J]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2011, 13(10): 808-810.
- [22] 刘志英, 姚均, 何忠平, 等. SARS 患者血浆中炎性及抗炎细胞因子的检测及其临床意义评估[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2004, 24(5): 404-408.
- [23] AHN K K, KWON D, JUNG K, et al. Identification of interleukin-1, tumor necrosis factor- α , and interleukin-6 expression in lungs from pigs naturally infected with Mycoplasma hyopneumoniae by in situ hybridization [J]. *J Vet Med Sci*, 2009, 71(4): 441-445.
- [24] MONTON C, TORRES A, EL EBIARY M, et al. Cytokine expression in severe pneumonia: a bronchoalveolar lavage study [J]. *Crit Care Med*, 1999, 27: 1745-1753.
- [25] BAUER T T, MONTON C, TORRES A, et al. Comparison of systemic cytokine levels in patients with acute respiratory distress syndrome, severe pneumonia and controls [J]. *Thorax*, 2000, 55(1): 46-52.
- [26] FERNANDEZ-SERRAN S, DORCA J, COROMINES M, et al. Molecular inflammatory responses measured in blood of patients with severe community-acquired pneumonia [J]. *Clin Diagnostic Lab Immunol*, 2003, 10(5): 813-820.
- [27] 章车明, 刘励军, 吴曙华, 等. 重症肺炎患者血清和肺泡灌洗液 IL-6 和 IL-10 的动态变化及临床意义 [J]. 中国急救医学, 2006, 26(12): 950-951.
- [28] ASSDULLAH K, STERRY W, VOLK H D. Interleukin-10 therapy-review of a new approach [J]. *Pharmacol Rev*, 2003, 55(2): 241-269.

(2013-12-04 收稿)