

- [11] J]. Cell, 1996, 85(7): 947-950.
- [12] Graff JM, Bansal A, Melton DA. Xenopus Mad proteins transduce distinct subsets of signals for the TGF beta superfamily[J]. Cell, 1996, 85(7): 947-950.
- [13] Wozney JM. The bone morphogenetic protein family: multifunctional cellular regulators in the embryo and adult[J]. Eur J Oral Sci, 1998, 106[Suppl 1]: 160-166.
- [14] Arnold SF, Tims E, Mcgrath BE. Identification of bone morphogenetic proteins and their receptors in human breast cancer cell lines: importance of BMP2[J]. Cytokine, 1999, 11(12): 1031-1037.
- [15] Dumont N, Arteaga CL. A kinase-inactive type II TGFbeta receptor impairs BMP signaling in human breast cancer cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 301(1): 108-112.
- [16] Hardwick JC, Van Den Brink GR, Bleumung SA. Bone morphogenetic protein 2 is expressed by, and acts upon, mature epithelial cells in the colon[J]. Gastroenterology, 2004, 126(1): 111-121.
- [17] Nakamura Y, Ozaki T, Koseki H, et al. Accumulation of p27 KIP1 is associated with BMP2-induced growth arrest and neuronal differentiation of human neuroblastoma-derived cell lines[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 307(1): 206-213.
- [18] Waite KA, Eng C. BMP2 exposure results in decreased PTEN protein degradation and increased PTEN levels[J]. Hum Mol Genet, 2003, 12(6): 679-684.
- [19] Ghosr-Choudhury N, Ghosr-Choudhury G, Celeste A, et al. Bone morphogenetic protein 2 induces cyclin kinase inhibitor p21 and hypophosphorylation of retinoblastoma protein in estradiol-treated MCF-7 human breast cancer cells[J]. Biochim Biophys Acta, 2000, 1497(2): 186-196.

收稿日期: 2005-08-27 修回日期: 2006-01-30

细胞因子与高血压

周全¹(综述) 魏宗德²(审校)

(1. 常德市第一人民医院心内科, 湖南 常德 415003; 2. 泸州医学院附属医院心内科, 四川 泸州 646000)

中图分类号: R544.1

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2006)07-0387-03

摘要:原发性高血压患者存在细胞因子水平的变化,细胞因子在高血压的发生发展中起着重要作用,与高血压关系密切的有白细胞介素(IL)、肿瘤坏死因子(TNF)、干扰素(IFN)等。IL-1、sIL-2R、IL-6、TNF- α 在高血压的发生、发展中起促进作用,IL-2、IL-10、IFN- γ 在高血压的发生、发展中起抑制作用。

关键词:高血压;细胞因子;白细胞介素;肿瘤坏死因子;干扰素

Cytokine and Hypertension ZHOU Quan¹, WEI Zong-de². (1. Cardiovascular Department, the First People's Hospital of Changde, Changde 415003, China; 2. Cardiovascular Department, Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, China)

Abstract: There are many changes about the level of cytokine in patients with essential hypertension (EH). Many cytokines play an important role in the generation and development of EH in which the most intimated are interleukin (IL), tumor necrosis factor (TNF), interferon (IFN) and so on. IL-1, IL-6, TNF- α , sIL-2R promote the generation and development of EH; however IL-2, IL-10 and inhibit that process.

Key words: Hypertension; Cytokine; Interleukin; Tumor necrosis factor; Interferon

细胞因子是机体免疫细胞和非免疫细胞合成的分泌调节细胞生理功能的小分子多肽,具有高效性、多向性、内生性的特点,包括白细胞介素(IL)、肿瘤坏死因子(TNF)、干扰素(IFN)、转化生长因子(TGF)、胰岛素样生长因子(IGF)等。实验及临床研究证实^[1,2],自发性高血压大鼠(SHR)和高血压病患者存在严重的免疫功能障碍,并主要表现为细胞功能紊乱,有研究提出,细胞免疫功能紊乱是高血压发病机制之一,细胞因子在高血压的发生、发展中起重要作用。研究细胞因子在高血压生理病理过程中的作用及其机制,既有理论意义,更为防治高血压病开辟了新的途径。

1 细胞因子在高血压发生发展中的作用

1.1 白细胞介素(IL) IL最初是指由白细胞产生又在白细胞间发挥作用的细胞因子,后来发现IL可由其他细胞产生,也可作用于其他细胞。目前,报道的IL有18种,与高血压关系密切的有IL-1、IL-2、IL-6、IL-10等。

1.1.1 白细胞介素1(IL-1) IL-1可由多种细胞(淋巴细胞、成纤维细胞、角质细胞、血管平滑肌细胞、中性粒细胞、内皮细胞等)合成,特别是以活化的单核和巨噬细胞。IL-1包括IL-1 α 、IL-1 β ,与高血压关系密切的是IL-1 β 。Dalekos等^[3]报道,原发性高血压患者血浆IL-1水平显著高于健康人群和有高血压家族史的血压正常者,而后者,IL-1水平无差异,且高血压病患者IL-1水平与血压水平和高血压分级正相关。

IL-1基因多态性与IL-1产生有关,有报道^[4],中国人群中男性IL-1(-511)(*)C等位基因携带者与T型纯合子比较,有低的收缩压,而女性没有此关系,IL-1C(-511)T多态性调节着高血压患者血压。大量试验证明,IL-1作用于血管平滑肌细胞(VSMC)可刺激其增殖,诱导VSMC表型转变为合成型,

其机制可能是IL-1通过促进sis基因表达而使VSMC内的血小板源生长因子(PDGF)合成增加,高血压状态下IL-1对VSMC促增殖作用可能是由于诱导其PDGF的分泌所介导。另外,IL-1等细胞因子促进12-脂氧化酶mRNA表达和蛋白质合成呈剂量依赖性增加,从而促进VSMC分裂增殖^[5]。

IL-1作用于血管内皮细胞(VEC)后,引起其形态和细胞内骨架结构改变,使其功能受损并诱导内皮素(ET)₁等因子大量释放而产生生物学效应。用重组的人IL-1处理猪内皮细胞,可以明显诱导ET₁mRNA表达及ET₁分泌。ET₁能使培养的VSMC增殖,其增殖效应明显高于去甲肾上腺素及血管紧张素(Ang)。ET₁还具有血管紧张素转化酶样活性,使局部Ang合成增加,后者反过来刺激VEC合成更多的ET₁,ET增多,可促进Vas、fos、jun原癌基因表达,促进VSMC肥大,使血管壁增厚,弹性降低。IL-1作用于巨噬细胞可增加趋化吸引,促进TNF合成,诱导前列腺素合成及产生自由基。尽管IL-1诱导VEC和VSMC释放NO,NO通过抑制炎症细胞的黏附和迁移,从而抑制这些炎症细胞的释放物对VSMC增殖的刺激作用,同时NO还可抑制ET等多种物质的分泌,从而减轻这些缩血管物质对血管的收缩及细胞增殖的促进作用,但在高血压病理状态下,VEC和VSMC合成NO的能力异常低下,因此IL-1对VSMC的促增殖作用占优势。此外,IL-1等细胞因子显著增加平滑肌细胞膜Ca²⁺的通透性导致Ca²⁺内

流增加,血管收缩,血压升高。

1.1.2 白细胞介素 2(IL-2) 及受体 IL-2 是机体最主要、最强有力的 T 细胞生长因子,是保障机体正常免疫功能的关键环节。高血压患者,药物治疗前,IL-2 水平明显低于正常人^[3]。据 1990 年 Tuttle 等^[6]报道,1 次皮下注射 IL-2 对 42d 的 SHR 可完全抑制高血压形成,而对已形成高血压的成年 SHR 则使其血压降为正常。临床应用 IL-2 抗肿瘤治疗时,也发现其显著降压作用。李中言等^[7]给人注射重组 IL-2 治疗高血压,证实 IL-2 有良好的降压效应,降压作用出现快(平均 3d),作用较强(平均降压 27.08/16.54mmHg),IL-2 治疗后 T 淋巴细胞数量恢复正常。IL-2 对 SHR 大鼠 VSMC 增殖没有影响,但可降低 Ang、ET 对 VSMC 促增殖作用。目前关于 IL-2 在高血压发病中的作用的认知尚未达成一致, Pascual 等^[8]报道,给 SHR 注射 IL-2,未能阻止其血压上升。

高血压时,细胞内皮功能受损,使 IL-2 受体脱落,血清中可溶性 IL-2 受体(SL-2R),正是来源于相应细胞膜受体脱落,导致 SL-2R 升高,其与细胞膜受体竞争结合 IL-2,中和活化的 T 细胞周围的 IL-2,抑制 IL-2 生物学活性,进一步导致血压升高。SL-2R 被认为是机体免疫系统激活的重要指标之一。

1.1.3 白细胞介素 6(IL-6) 活化的 T 细胞、血管内皮细胞、血管平滑肌细胞和成纤维细胞等都能在不同条件下产生 IL-6。IL-6 的分泌与 TNF、IL-1 和 ET 直接相关,它们通过释放核因子- κ B(NF- κ B)核结合蛋白来诱导 IL-6 的基因表达,IL-6 通过 JAK/Janus 家族蛋白酪氨酸激酶/STAT(信号转导和转录激活因子)信号途径而发挥作用。

高血压存在急性期反应,引起高血压急性期反应最重要的是 IL-6^[9]。高血压患者 IL-6 水平显著高于正常人,且在高血压的不同期存在明显差异,表现为与高血压的水平正相关。IL-6 刺激 PDGF 产生,使动脉壁对低密度脂蛋白反应性增高及血管收缩,从而引起血管损伤及血压升高,增加 VEC 黏附分子的表达,损害 VEC 结构,减少血管内皮前列环素的产生,使血栓素与前列环素比值升高,导致血液呈高凝状态及血管收缩。高血压时,VEC 和 VSMC 的增生,单核细胞的激活,则导致 IL-6 合成增加,同时 IL-6 的增加诱导 PDGF 而促进 VSMC 增殖,使血压进一步升高,从而形成恶性循环。此外,IL-6 和 TNF 显著增加高血压患者红细胞内 Ca^{2+} 依赖的 K^{+} 外流和细胞膜对 Ca^{2+} 通透性,导致 Ca^{2+} 内流增加,平滑肌收缩,血压升高^[10]。

1.1.4 白细胞介素 10(IL-10) IL-10 是细胞因子网络中为数不多的抑制性细胞因子,IL-10 的主要功能是限制和终止炎症^[11],能够抑制 T 细胞增殖分化,抑制单核/巨噬细胞和自然杀伤(NK)细胞的生物学活性,抑制 Th1 型细胞产生正性调节因子如 IL-2,IFN- γ 。高血压患者血清 IL-10 水平显著低于正常人,且随病情加重而减低^[12]。高血压患者免疫功能紊乱,T 淋巴细胞亚群比例失衡,Th 减少,Ts 增多,Th/Ts 比值增大^[13]。IL-10 由 Th2 细胞、B 细胞、单核细胞等产生,同时又可抑制由 T 细胞亚群产生的细胞因子,因而高血压的 IL-10 减少与 T 淋巴细胞亚群失衡相关。

1.2 肿瘤坏死因子(TNF) TNF 主要由活化的单核-巨噬细胞产生,抗原刺激的 T 细胞、活化的 NK 细胞和肥大细胞也分泌 TNF- α 。低浓度的 TNF- α 是一种旁分泌和自分泌的短程调

节因子,具有促进靶细胞产生细胞因子、抗体的作用,高浓度的 TNF- α 进入血液可表现激素样作用。有人认为^[14],TNF 是收缩压的独立危险因素。高血压患者血浆 TNF- α 浓度明显高于正常血压者,且随血压病程进展而逐渐升高^[11]。高血压患者脂多糖刺激 TNF- α 释放明显高于正常人,高血压组地塞米松抑 TNF- α 释放较正常人低^[15]。高血压病患者体外淋巴细胞 TNF- α 诱生水平明显高于正常水平^[16]。

TNF 在内皮细胞、平滑肌细胞、单核巨噬细胞中含量增高。增多的 TNF- α 对 VEC 产生如下作用:直接细胞毒作用,促进中性粒细胞脱颗粒及氧化代谢,加速脂质过氧化,破坏 EC 的结构和功能完整性,使内皮细胞分泌血管活性物质平衡失衡,舒血管物质(如 NO)合成与释放减少,缩血管物质(如 ET、前列腺素)分泌增多,使血管调节因素失衡,从而间接促进了血管收缩,外周阻力增高,血压升高;并造成高血压靶器官微血管收缩低灌注状态。高血压时,VEC 受损使 TNF- α 大量释放至血液循环时,TNF- α 除参与免疫和炎症反应,加重血管壁损害外,可促进内皮细胞 *c-myc*、*c-fos* 原癌基因的异常表达^[17]。同时大量释放的 TNF- α 可增加 ET 表达,ET 可促进以上原癌基因表达,导致 DNA 合成增加,VSMC 增生,使血管壁增厚,管腔缩小,外周阻力增加,导致血压升高。动物试验证实,TNF- α 不仅对外周血管壁的增生起重要作用,而且是高血压合并心肌肥厚的重要病理基础。

1.3 干扰素(IFN) IFN 是第一个被确认对血管内皮有作用的细胞因子。IFN- γ 是活性 T 细胞分泌产生,可诱导 MHC 基因表达,诱导细胞的抗病毒活性,是一种很强的抑制因子,可抑制细胞增殖。高血压患者诱生 IFN- γ 活性明显低于对照组^[18]。IFN 可抑制 ET 和 Ang 对 SHR 的 VSMC 的促增殖作用,其机理可能与减少细胞内钙离子含量及 IFN 降低 ET 的表达有关。IFN- γ 通过降低 ET 表达,从而抑 *c-fos* 和 *c-myc* 基因表达,即 IFN- γ 与 TNF 在调节原癌基因表达和 VSMC 增殖方面有拮抗作用。另外有研究报道^[19],经 IFN 刺激后,培养的血管平滑肌细胞中诱生性一氧化氮合成酶(iNOS)的 mRNA 表达水平明显增加,推测 IFN 抑制 VSMC 增殖,可能与间接提高 NO 水平有关。

2 细胞因子网络

细胞因子之间通过合成分泌的相互调节,受体表达的相互调节,生物学效应的相互影响而组成细胞因子网络,具体表现为:细胞因子相互诱导,如 IL-1 能诱导 IL-6、TNF 等基因在巨噬细胞、SMC 和 EC 中表达;细胞表达的细胞因子受体受相应因子的反馈调节;细胞因子之间相互作用既可表现为协同性,叠加性,亦可表现为拮抗性。在整个细胞因子网络中,TNF- α 处于枢纽地位,它的升高可诱导协同作用因子 IL-1、IL-6 等释放,也可引起拮抗作用因子 IL-10 和 TGF- β_1 的降低,这些升高或降低了的因子反过来又影响 TNF- α 的作用,从而形成了以 TNF- α 为中心的网络,在高血压的发生、发展中发挥作用。

3 结语

综上所述,高血压病患者存在细胞因子的变化,细胞因子与高血压分级、病程进展相关,细胞因子在高血压的发生、发展中起重要作用,但具体机制尚未完全阐明。不同细胞因子与不同效应细胞及体内其他系统网络间的确切关系亦不完全

清楚,有待进一步的动物实验和临床研究。随着影响细胞因子药物的不断发现和单克隆抗体的应用,将有可能通过影响细胞因子的作用减轻和延缓高血压的发生、发展,改善预后。

参考文献:

[1] Cottone S, Vadalà A, Vella MG. Comparison of tumor necrosis factor and endothelin-1 between essential and renal hypertension patients[J]. *J Hum Hypertens*, 1998, 12(6): 351-354.

[2] Hlan R, Brasier L, Kenneth A. Tumor necrosis factor activates angiotensinogen gene expression by Rel A transactivator[J]. *Hypertension*, 1996, 27(4): 1009-1017.

[3] Dalekos GN, Elisaf M, Bairaktari E, et al. Increased serum levels of interleukin-1beta in the systemic circulation of patients with essential hypertension: additional risk factor for atherogenesis in hypertensive patients? [J]. *J Lab Clin Med*, 1997, 129(3): 300-308.

[4] Huang G, Niu T, Peng S, et al. Association between the interleukin-1 beta c(-511) T polymorphism and blood pressure in Chinese hypertension population[J]. *Immunol Lett*, 2004, 91(2-3): 159-162.

[5] Natarajan R, Rosdahl J, Gonzales N, et al. Regulation of 12-lipoxygenase by cytokine in vascular smooth muscle cells[J]. *Hypertension*, 1997, 30(4): 873-879.

[6] Tuttle RS, Beppons DP. Antihypertensive effect of interleukin-2[J]. *Hypertension*, 1990, 15(1): 89-94.

[7] 李中言, 曾凤琦, 关青, 等. 白细胞介素 2 治疗高血压病疗效及其机制[J]. *吉林医学院学报*, 1997, 17(2): 70-71.

[8] Pascual DW, Jin HK, Bost KL, et al. Interleukin-2 does not attenuate hypertension in spontaneously hypertensive rat[J]. *Hypertension*, 1990, 16(14): 468-471.

[9] Cymerys M, Chyrek R, Bogdanski P, et al. Evaluation of acute phase proteins in hypertensive and obese patients[J]. *Pol Merkuriusz Lek*, 2003, 15(88): 352-355.

[10] Buemi M, Marino D, Floccari F, et al. Effect of interleukin-8 and ICAM-1 on calcium-dependent outflow of K⁺ in erythrocytes from subjects with essential hypertension[J]. *Curr Med Res Opin*, 2004, 20(1): 19-24.

[11] Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, et al. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor[J]. *Annu Rev Immunol*, 2001, 19: 683-765.

[12] 许金成, 王淑斐, 夏小明, 等. 高血压患者血清白细胞介素 4 和 10 的检测及临床意义[J]. *临床心血管病杂志*, 2001, 17(8): 356-357.

[13] 全一平, 高洁生, 方建珍, 等. 原发性高血压患者外周血 T 细胞集落及 T 淋巴细胞亚群的观察[J]. *免疫学杂志*, 1992, 8(1): 48-50.

[14] Bogdanski P, Kujawska-Luczak M, Lacki J, et al. Evaluation of selected interleukins, tumor necrosis factor, insulin and leptin in obese patient with hypertension[J]. *Pol Merkuriusz Lek*, 2003, 15(88): 347-351.

[15] Wirtz PH, Von Kanel R, Frey R, et al. Glucocorticoid sensitivity of circulating monocytes in essential hypertension[J]. *Am J Hyperten*, 2004, 17(6): 489-494.

[16] 王淑斐, 许金成, 岑治勋, 等. 高血压患者血清肿瘤坏死因子的检测及临床意义[J]. *高血压杂志*, 1996, 4(2): 134-135.

[17] Vanhoutte PM. Endothelium and control of vascular function[J]. *Hypertension*, 1989, 13(6 Pt 2): 658-667.

[18] 刘生祥, 陈树兰, 戴寿芝. 高血压病患者肿瘤坏死因子和干扰素的变化[J]. *中国实验临床免疫学杂志*, 1995, 7(6): 28-30.

[19] Warne SJ, Friedman CB, Libby P. Immune interferon inhibits proliferation and induces 2'-5'-oligoadenylate synthetase gene expression in human vascular smooth muscle cells[J]. *J Clin Invest*, 1989, 83(14): 1174-1182.

收稿日期: 2005-08-16 修回日期: 2006-01-20

胚胎干细胞与再生医学

何琳惠^{1*}, 王植豪²

(1. 广西医科大学 2003 级研究生, 南宁 530021; 2. 广西医科大学肿瘤医院泌尿外科, 南宁 530027)

中图分类号: Q813

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2006)07-0389-03

摘要: 由于胚胎干细胞具有分化能力, 再生性强; 同时由于处于低分化状态, 它还具有分化成多种细胞、组织和器官的能力。科学家普遍认为胚胎干细胞的研究将为临床医学提供广阔的应用前景, 可以解决长期困扰临床的供体不足和免疫排斥的难题, 从而实现人类用人工培养的组织 and 器官更换疾病组织和器官的目标。本文重点介绍胚胎干细胞在心肌细胞、胰腺细胞、神经细胞等方面的再生研究。

关键词: 胚胎干细胞; 分化; 再生医学

Embryonic Stem Cell and Regenerative Medicine HE Lin-hui¹, WANG Zhi-hou². (1. Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 2. Urinary Surgery Cancer Hospital Affiliated to Guangxi Medical University, Nanning 530027, China)

Abstract: In virtue of the ability of differentiation, high reproducibility and low state of differentiation, embryonic stem cell tends to differentiate into various kinds of cells, tissues and organics. It is widely accepted by the scientists that a study on embryonic stem cell could solve the long-standing problems such as donor deficiency and immunologic rejection, accordingly, the aim of replacement of unsound tissues and organics in human bodies by artificial cultured ones will be ultimately achieved, which will lend a promising future to the field of clinical medicine. The reproduction of embryonic stem cell in myocardial cell, glandular cell and nerve cell is stressed in this paper.

Key words: embryonic stem cell; differentiation; regenerative medicine

用常规手段治疗效果不佳的变性、坏死性和损伤性疾病有显著、独特的医疗效果。这种以再生、再造、代替和新生为基本治疗原理的现代干细胞移植治疗术就被称为再生医学。再生医学是现代临床医学的一种崭新的治疗模式, 对医学治疗理论、治疗和康复方针的发展有重大的

影响。

胚胎干细胞 (embryonic stem cell, ESC) 的研究及应用是继“人类基因组计划”之后的又一场生物医学的革命。1998 年, 美国 Thomson 等^[1]和 Shambloott 等^[2]分别从早期胚胎和流产胎儿的原始生殖干细胞 (primordial germ cells, PGCs) 建立人类 ES 细胞系, 引起国际学术界巨大轰动, 先后被美国《Science》杂志“1998~1999 年”两年连续评为年度重大科学进展, 2001 年被列为当今六大热门科技研究领域之一。随着研究的深入, 利用干细胞具有向各种细胞分化转变能力, 治疗临床上众多的、

1 胚胎干细胞

1.1 ES 细胞基本特征 ES 细胞是指从种植前胚胎 (4~5d 囊胚) 的内细胞团 (inner cell mass, ICM) 分离培养的具有全能性的、高度未分化的细胞。ES 细胞的主要特点: 发育的全能性 (totipotency), 在体外可诱导产生出三个胚层的分化细胞, 能广泛参与宿主各组织器官的生长、发育、形成嵌合体, 特别是生殖系嵌合体; 可在体外进行遗传操作, 经过遗传操作后的 ES 细胞一般仍可保持发育的全能性; 长期培养仍有形成三胚层衍生物的能力; 保持未分化状态下的增殖; 可连续