

# 细胞因子与原发性肾病综合征

王俊怡 综述

河北医科大学第二医院(050000)

耿佩琛 审核

细胞因子(Cytokines)是由活化的淋巴细胞、单核-巨噬细胞及成纤维细胞合成和分泌的,在免疫反应和炎症反应中有多种生物学活性的非免疫球蛋白分子,在**原发性肾病综合征(Primary Nephrotic Syndrome, P N S)**发病机制的研究中,发现其肾小球基底膜(glomerular basement membrane, GBM)通透性改变,免疫抑制活性来源及其它免疫调节紊乱与一些细胞因子有关。

## 1 细胞因子与 GBM 通透性变化

现在认为 P N S 肾脏病理改变表现 GBM 上皮细胞足突融合及断裂,阴离子位点减少,使 GBM 滤过屏障受损,通透性增加,形成大量蛋白尿。Couser 提出单独抗体沉积可以导致肾小球损伤,无补体系统参与,特征性变化是 GBM 滤过屏障功能改变,光镜下无 GBM 结构破坏,电镜下 GBM 上皮细胞改变同 P N S 相似。但是,临床上未发现抗体介导的 GBM 损坏。他认为 P N S 存在一种循环细胞因子,可以直接损伤 GBM 上皮细胞。Dantal 分析肾病综合征患者肾移植后又复发的原因,也提出 P N S 存在循环因子的作用<sup>[1,2]</sup>。Levin 认为激素敏感型肾病综合征血浆存在一种阳离子因子,可以中和 GBM 上的阴离子,导致 GBM 阴离子位点减少。Tanaka 近来研究显示给大鼠输注 P N S 外周血单核细胞培养上清液,尿蛋白排出增加,同时,阴离子位点减少<sup>[3,4]</sup>。目前,对这些循环因子和阳离子物质结构及性质尚不清楚。推测是细胞因子或细胞因子样物质,Shalhoub 在提出 P N S 细胞介导的免疫假说时,认为 P N S 患者血清存在由紊乱的 T 细胞产生的细胞因子,可以损伤 GBM,抑制淋巴细胞对分裂刺激源的增殖反应,如果弄清引起 P N S 患者 GBM 改变的细胞因子来源及特性,就可以深入认识 P N S 发病机制。

## 2 肿瘤坏死因子在 P N S 发病中的作用

肿瘤坏死因子(Tumor Necrosis Factor, TNF)是由单核-巨噬细胞和淋巴细胞分泌的细胞因子,参与了 P N S 的发生和发展。动物实验表明 TNF 与尿蛋白形成相关,Gomez-Chiarri 研究发现给大鼠注射阿霉素后第七天,尿蛋白增加,此时其肾脏的上清液内 TNF 对 L 929 细胞开始产生毒性作用,21 天后,尿蛋

白量达到高峰,上清液对 L 929 细胞的毒性作用更强, TNF 与尿蛋白的形成高峰相一致。肾脏病理学改变可见 GBM 上皮细胞足突消失,出现空泡及断裂等,这些改变类似于 P N S 的病理变化。如果给予低蛋白饮食,在降低尿蛋白量和足突消失恢复正常的同时,也降低了 TNF 的表达和分泌。Diamond 用嘌呤霉素建立肾病动物模型,观测到尿蛋白出现的同时,肾小球系膜细胞内测出 TNF,而无尿蛋白时,则测不出 TNF。临床肾病研究也发现 TNF 与 P N S 的病程及预后有关,Bustos 分析了 22 例不同临床时期的 P N S,在肾病活动期患儿血清和尿液中 TNF 含量高于正常对照组<sup>[5]</sup>。P N S 患儿 TNF 生成过多的机理尚不清楚,Bustos 报道 P N S 活动期单核细胞释放 TNF 显著高于缓解期,Matsumoto 进一步分析 P N S 单核细胞释放过多 TNF 的原因,认为与血清中存在刺激 TNF 产生的其它细胞因子有关,如血小板活化因子和纤维结合蛋白<sup>[6]</sup>。TNF 可以诱导肾小球细胞,中性粒细胞和巨噬细胞释放活性氧、白细胞介素、前列腺素及白细胞粘附分子等促进白细胞和单核细胞对肾小球血管内皮细胞和 GBM 上皮细胞的粘附释放毒性产物,促进凝血,导致肾小球损伤。

## 3 可溶性免疫应答抑制因子

可溶性免疫应答抑制因子(Soluble immune response suppressor, SIRS)是由 T<sub>s</sub> 细胞活化产生的非特异性抗原抑制因子,可以抑制抗原产生和迟发型变态反应。Schnaper 等已在 SIRS 患者的血清和尿中测得 SIRS,它的存在可以解释肾病的免疫抑制现象,如肾病血清能抑制淋巴细胞红细胞玫瑰花结形成,迟发型超敏反应减弱及抑制单核细胞移行和淋巴细胞增殖,实验显示给大鼠注射 SIRS 后,引起的免疫抑制现象与肾病表现相同,SIRS 存在与激素反应之间呈强相关性,SIRS 的产生,尿蛋白的产生及免疫抑制现象均随着激素治疗而减少或消失。诱导 SIRS 生成的活性是由肾病患儿淋巴细胞所分泌。此活性可被 OKT<sub>4</sub> 抗体和补体消除,提示产生这种活性需要 CD<sub>4</sub><sup>+</sup> 淋巴细胞,SIRS 调节系统是通过一种抑制诱导性 T 细胞来激活一种 CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 抑制效应细胞才产生 SIRS 的。现在肯定了肾病患儿存在 SIRS,SIRS 的诱

导生成途径及 SIRS 的免疫抑制作用,但无证据说明 SIRS 与尿蛋白形成的关系, SIRS 本身能引起蛋白尿,但给 C57BL/10 鼠急性或慢性注射 SIRS 长达 4~6 月之久均未引起蛋白尿,是否需要其它物质同时与 SIRS 方能诱导蛋白尿的形成,此实验正在观察之中<sup>[7]</sup>。SIRS 存在只是肾病过程中的一种病理状态,应当深入认识 SIRS 诱导物质的免疫学特性,探讨生成 SIRS 之前的一系列诱导产物的活性变化。

#### 4 白细胞介素与肾病

白细胞介素(Interleukin, L)是由活化的单核巨噬细胞或淋巴细胞产生的细胞因子。与肾病有关的 L 包括 L-1、L-2、L-2 受体、L-6 及 L-8。肾病患儿 L-1 和 L-2 生成低下及 L-2 受体增加也是 PNS 免疫抑制现象的来源。Matsumoto 观测脂性肾病外周血单核细胞对细菌脂多糖刺激产生 L-1 能力低下。植物血凝素刺激 PNS 患者淋巴细胞,其初发和复发期 6 个月之内的 CD8<sup>+</sup> 细胞产生 L-2 低下, L-2 受体是 PNS 的抑制性血清因子,在 PNS 患者外周血淋巴细胞 L-2 水平高于健康对照组,而且,这种改变与 L-2 受体水平低下相关,与胆固醇、白蛋白、尿素氮及肌酐等指标相关<sup>[8,9]</sup>。L-6 是辅助 B 细胞产生 IgG 的主要淋巴因子,PNS 活动期存在 L-6 活性降低,这是 PNS 低 IgG 血症的原因之一<sup>[10]</sup>。近来有人提出 L-8 能够改变小鼠 GBM 上含硫化化合物的代谢,Garin 发现 PNS 患者血清 L-8 水平增高;外周血单

核细胞 L-8mRNA 表达增加;利用其单核细胞培养上清液可以增加小鼠 GBM 对硫酸盐的摄取,这种能力可被抗 L-8 中和抗体所抑制<sup>[11]</sup>。L-8 可通过参与 GBM 上含硫化化合物的代谢而影响 GBM 的通透性。

综上所述,PNS 患者免疫机能紊乱的表现是多方面的,有多个细胞因子参与,它们相互作用和影响,干扰了机体的免疫平衡,深入认识 PNS 的免疫紊乱的根源,将有助于阐明 PNS 的免疫发病机制。

#### 5 参考文献

- 1 Couser W G. *Kidney Int* 1993; 44(Suppl 42): 19~ 26
- 2 Dantal J, Bigot E, Bogers W, et al. *N Engl J Med* 1994; 330: 7~ 14
- 3 Levin M, Gascoine P, Turner MW, et al. *Kidney Int* 1989; 36: 867~ 870
- 4 Tanaka R, Yashikawa N, Nakamura H, et al. *Nephron* 1992; 60: 35~ 40
- 5 Egido J, Gomez-Chiarri M, Orti A, et al. *Kidney Int* 1993; 43(Suppl 39): 59~ 64
- 6 Matsumoto K. *Clin Nephrol* 1993; 40(3): 148~ 154
- 7 Schnaper HW. *Kidney Int* 1990; 38: 151~ 159
- 8 Matsumoto K. *Clin Nephrol* 1989; 31(6): 292~ 297
- 9 Andreoli M, Bertrandi E, Casadei Maldini R, et al. *Clin Nephrol* 1992; 37(4): 177~ 182
- 10 Coleman DL, Ruef C. *Kidney Int* 1992; 41: 601~ 606
- 11 Garin EA, Kay Blanchard Matsushima K, et al. *Kidney Int* 1994; 45: 1311~ 1317

## 肾脏髓质降压作用的研究进展

江苏省泗阳县第一人民医院肾内科(223700)

孙学和 周才云 章道安 庄美玲 综述  
王兴化 审核

肾脏髓质抗高血压作用国内学者研究很少,为发展我国科学事业,特别是肾脏病的研究,故作综述。

肾脏髓质系统确实能控制血压上升<sup>[1]</sup>,肾脏髓质乳头部间质细胞能分泌一种抗高血压物质叫肾脏髓质中性抗高血压脂质(Antihypertensive neutral renomedullary lipid 简称ANRL),它被用层析法提纯出来<sup>[1]</sup>。这是一种低极化性脂质,在肾脏中产生,无活性,叫髓脂质 I(Medullipin I),释放到血液中,经过肝脏,通过肝脏细胞色素 P<sub>450</sub> 酶系统作用,变成有活性的髓脂质 II(Medullipin II),再进入血循环,扩张血管,抑制交感神经活性,促进排钠、利尿<sup>[1]</sup>,调节肾乳头部集合管对盐、水再吸收<sup>[4]</sup>,松弛血管平滑肌和

镇静作用<sup>[6]</sup>。

当 ANRL 注入实验鼠体内(5~7 秒)延迟 1~2 分钟后即产生降压作用;如 ANRL 经肝门静脉直接注入肝脏其延迟期大大缩短;如在一侧肾脏安置肾静脉—肝门静脉短路,并钳窄另一侧肾动脉形成高血压老鼠,撤去钳窄,血压下降所需时间显著缩短,这是较多 ANRL 或同功物经短路较快进入肝脏后被激活;相反,切除肝脏能预防撤去钳窄肾血管动物体循环的血压下降<sup>[1]</sup>。这是控制血压肝—肾轴的概念<sup>[1]</sup>。

#### 1 肾脏髓质在维持正常血压作用的研究

肾脏髓质维持正常血压是毫无疑问的<sup>[2]</sup>。有人用 BEA(Bromoethylamine hydrobromide·简称 BEA)