

肺结核病人细胞因子的研究进展

刘婷^{1,2}, 向延根², 范任华², 马小华², 石国民², 喻容², 彭雪峰²

1. 南华大学, 湖南 衡阳 421001; 2. 长沙市中心医院检验科

摘要: 结核病是由结核分枝杆菌感染人体, 由 T 淋巴细胞介导引起 IV 型超敏反应, 是危害公共卫生健康的主要传染病之一。肺结核患者体内细胞因子变化、细胞因子基因多态性与结核易感性是肺结核免疫学研究热点。研究表明, 肺结核病人在经过相关抗结核药物治疗后机体本身的细胞因子会发生变化, 细胞因子基因碱基的替换会增加肺结核感染率。肺结核的发生发展及治疗效果都与人体免疫密切相关, 探讨肺结核患者体内细胞因子的变化对肺结核进展及预后判断有重要意义。本文将对近年来肺结核病人细胞因子的变化进行概述。

关键词: 肺结核; 细胞因子; 研究进展

中图分类号: R521 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-3110(2016)07-0894-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2016.07.040

Research progress on cytokines in pulmonary tuberculosis patients

LIU Ting*, XIANG Yan-gen, FAN Ren-hua, MA Xiao-hua, SHI Guo-min, YU Rong, PENG Xue-feng

* University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China

Corresponding author: XIANG Yan-gen, E-mail: xiangyangen@126.com

Abstract: Tuberculosis is a chronic infectious disease that causes by *Mycobacterium tuberculosis* infection, which is type IV hypersensitivity mediated by T lymphocyte and one of the major infectious diseases of public health. A hot study of tubercular immunology is the change of cytokine and the cytokine gene polymorphism with susceptibility to tuberculosis. Studies show that the levels of cytokines in pulmonary tuberculosis patients with anti-tuberculosis therapies can change, and the cytokine gene replacement can increase the infection rate of pulmonary tuberculosis. The occurrence, development and treatment of pulmonary tuberculosis are closely related to human immunity; and hence, exploring the changes of cytokines in patients with pulmonary tuberculosis has an important significance in monitoring its progression and estimating its prognosis. This article summarizes the changes of cytokines in pulmonary tuberculosis patients in recent years.

Key words: Pulmonary tuberculosis; Cytokine; Research progress

肺结核是一种重要慢性传染病。在 2014 年结核病死亡 150 万人(110 万艾滋病病毒阴性和 40 万艾滋病病毒阳性)。WHO 估算我国 2014 年的新发肺结核人数为 93 万, 次于印度(220 万)和印度尼西亚(100 万)而位居全球第三位^[1]。随着肺结核病人数量增加, 肺结核的预防控制治疗被广为关注。针对结核分枝杆菌性质特点发现的抗肺结核药物如异烟肼、利福平等, 缩小了肺结核的流行范围。20 世纪初, 抗菌药物(如青霉素、奎诺酮等)的不规律使用及 HIV 病毒的广泛传播, 结核病疫情下降, 耐药肺结核病人却开始增加。目前, 耐多药肺结核(multi-drug resistance tuberculosis, MDR-TB)是指至少对两种或以上一线抗结核药物耐药的

肺结核病。2013 年, 全球预计有 48 万人患耐多药结核病^[1]。因而有效的控制 MDR-TB 将能削弱传染源, 减少肺结核发病率。

已知肺结核的发生发展与机体免疫水平有关。结核分枝杆菌在宿主的巨噬细胞内进行复制, 机体发挥以 T 细胞免疫为主, 多种细胞因子(cytokine, CK)协同参与的免疫应答。T 细胞免疫主要是由 CD4⁺T 细胞即 T 辅助性 1 型细胞(Th1)和 CD8⁺T 细胞即 T 辅助性 2 型细胞(Th2)介导。Th1 细胞主要分泌肿瘤坏死因子(TNF)、白介素-2(IL-2)、干扰素- γ (IFN- γ)等。Th2 细胞主要分泌白介素-4、6、10(IL-4、6、10)等细胞因子。

1 Th1 细胞分泌的细胞因子变化(TNF、IL-2、IFN- γ)

TNF 分两大类: 由活化的巨噬细胞产生称为 TNF- α , 由活化的淋巴细胞和自然杀伤细胞产生称为 TNF- β , 这两类因子同为重要的前炎症因子和免疫调节因

基金项目: 国家“十二五”重大专项课题(2013ZX10005004-004)

作者简介: 刘婷(1991-), 女, 研究生, 主要从事微生物检验工作。

通讯作者: 向延根, E-mail: xiangyangen@126.com。

子,发挥类似生物效应,调节机体免疫反应^[2]。TNF- α 在抗结核中作用重大,结核分枝杆菌侵入人体时,巨噬细胞释放的 TNF- α 刺激形成肉芽肿,隔离结核分枝杆菌;并诱导已吞噬结核分枝杆菌的巨噬细胞凋亡;激活其他炎症介质,促使结核分枝杆菌处于静止状态。有报道显示 TNF- α 水平在达到一定含量时会减少对结核分枝杆菌的抑制作用使病情加重。TNF- α 对结核分枝杆菌的双向作用,可能取决于局部 TNF- α 水平的高低^[3]。有研究对肺结核患者血清细胞因子进行动态监测,发现肺结核患者的 TNF- β 水平较健康对照组高,且与 IL-4 含量呈正相关。结核病患者治疗前与健康人相比,血清 TNF- α 较健康人显著上升,随着肺结核患者病情加重,TNF- α 水平也随之升高。治疗后血清 TNF- α 显著下降,与健康人无差异,其水平高低与肺结核严重程度相关^[4-5]。这说明 TNF- α 与肺结核发生进展相关,控制肺结核患者体内 TNF- α 的含量维持在某一水平可能将对肺结核的治疗发挥重要作用,此水平含量控制范围仍需反复实验验证。

IL-2 是 Th1 分泌的一种细胞因子,能协助发挥细胞免疫作用。国内外的研究报道表明,活动期肺结核病患者 TNF- α 和 IL-2 在血清中的水平明显低于健康对照组。李志惠等也发现无论是初感染还是陈旧性肺结核病人,其血清的 IL-2 和 TNF- α 在抗结核治疗初期均处于低值,且随着患病时间的延长,TNF- α 水平降低。当 IL-2 和 TNF- α 分泌不足时,机体的自身免疫作用无法完全清除结核分枝杆菌,肺结核演变发展成为活动性结核病。随着抗结核药物的运用治疗好转而升高^[6]。IL-2 和 TNF- α 在机体对结核分枝杆菌的抵抗中发挥重要的作用。IFN- γ 是 T 细胞和 NK 细胞产生的细胞因子,是一种多功能调解蛋白。它刺激 T 细胞增殖分化,激活巨噬细胞,增强 T 细胞和巨噬细胞对结核分枝杆菌的吞噬杀伤作用。结核分枝杆菌感染人体后,患者的 IFN- γ 水平升高,在强化抗结核治疗 2 个月后,治疗有效患者的 IFN- γ 表达水平降低^[7]。而缺乏 IFN- γ 信号传导通路成分的小鼠和人类对结核病高度易感,说明 IFN- γ 低水平会降低对结核分枝杆菌的杀伤力^[8]。因而,增加肺结核患者 IFN- γ 的水平,可能对抗结核治疗有辅助作用。

2 Th2 细胞分泌的细胞因子变化 (IL-4、6、10)

IL-4 由 Th2 细胞产生,是机体本身存在的诱导辅助性 T 细胞活化并发挥作用的辅助因子(主要促进 Th0 细胞向 Th2 细胞分化)。IL-4 在肺结核病人中发挥的用处存在争论,一方面 IL-4 在机体内产生一个正

向调节作用,刺激 Th2 进一步产生 IL-4,协同诱导 TNF- α 对抗结核分枝杆菌^[9],Hanne 等研究发现,处于结核分枝杆菌聚集地的健康人体内抗 IL-4 抗体比普通地区高^[10],肺结核患者体内 IL-4 水平似乎越高对机体越有益。另一方面,随着晚期肺结核病人 IL-4 的升高,IL-4 对 CD30 的正反馈作用增强,TNF- α 诱导巨噬细胞凋亡速度加快,大量结核空洞形成,免疫损伤严重。因此 IL-4 在肺结核患者免疫应答中发挥的具体效应有待进一步深入讨论。

IL-6 是 CD4⁺T 细胞分泌的细胞免疫重要调节因子,主要参与机体抗炎作用,调节结核病发展。对活动性结核病人血清 IL-6 进行动态监测发现,患者体内 IL-6 的水平显著升高,随着有效规律治疗 IL-6 水平逐渐下降,并且 IL-6 水平的高低与结核病病情的严重程度有关,临床表现越严重其体内 IL-6 水平也越高^[11-12],因此 IL-6 在患者体内水平高低可作为肺结核病情严重程度的估计。IL-10 是 TH2 细胞分泌的一种炎性抑制因子,它通过抑制 CD4⁺ 和 CD8⁺T 细胞的活性,降低吞噬细胞系统的辅助激活因子(如 IL-6、TNF- α 等)的过度激活,来减弱机体提呈抗原的途径^[13]。肺结核患者治疗前体内 IL-10 水平升高,显著高于健康对照组水平;抗结核治疗后,IL-10 水平下降,仍高于对照组^[14]。其机制可能是:人体在结核分枝杆菌的刺激下,炎性反应增强,刺激机体产生大量促炎因子如 IL-6、10,抗结核治疗后,大部分结核分枝杆菌被控制,机体炎症反应下降,促炎因子也相应减少。

3 细胞因子基因多态性

肺结核的发生发展与人体自身的基因易感性有关。已发现的结核易感基因有人类白细胞抗原(HLA)基因和非 HLA 基因,非 HLA 基因包括自然抗性相关巨噬细胞蛋白 1(NRAMP1)、维生素 D 受体及载体、维 D 结合蛋白、TOLL 样受体、单核细胞趋化因子-1(MCP-1)基因及一些细胞因子(如 TNF- α 、IFN- γ 、IL-10 等)NO 合成酶。当健康人群暴露在结核分枝杆菌环境中时,部分人感染结核分枝杆菌,部分人对结核分枝杆菌存在抵抗,并且不同种族的人类结核感染率不同,这说明人体对于结核分枝杆菌具有遗传易感和种族差异性^[15]。遗传基因调节各类细胞因子含量变化,由于细胞因子基因多态性的变化,不同细胞因子在不同个体中含量存在一定差异,有的甚至达数倍以上。TNF- α 基因研究较多的是-308A/G、-238A/G 位点的多态性与肺结核的关系。Bikmaeva^[16]、Ali^[17] 等分别发现在俄罗斯和伊朗肺结核病人中 TNF- α -308

等位基因 A 促进 TNF- α 水平增长,增强机体抗结核力;等位基因 G 降低 TNF- α 的分泌,与肺结核的易感性有关。马麦卷等^[18]发现 TNF- α 基因-857C/T、-863A/C 位点多态性与中国汉族人群肺结核遗传易感性有关,章伟^[19]、杨慧^[20]等并未发现 TNF- α 基因多态性与肺结核易感性有显著关系,不同结果可能与不同地区人群统计量及基因本身多态性有关,对于 TNF- α 与肺结核发生发展的关系还需进一步研究。

INF- γ 与肺结核有关的基因主要是(+874A/T),它通过 NF-KB 结合位点影响 INF- γ 的含量。吕铁明等^[21]发现我国汉族正常人群 TNF- α 、IL-6、INF- γ 基因多态性分布存在明显差异,而梁肇海^[22]实验中发现 INF- γ (+874 A/T) 基因多态与 INF- γ 含量及肺结核易感性无关,两者的差异可能与不同人群基因多态性及数量不足有关,INF- γ 基因对于肺结核易感性的具体机制相关与否还值得进一步讨论。

IL-4 基因中存在数个多态性位点,在肺结核研究较多的是启动子区-590 位点。IL-4(-590)位点核苷酸多态性分布有明显的种族地区差异。在我国汉族人群中 IL-4(-590)等位基因以 T/T 型最常见,C/T 居中,C/C 最少^[23]。Ali 等^[17]对伊朗肺结核患者进行基因分型统计,发现 IL-4-590 位点基因多态性与肺结核发生发展呈负相关,但此结果未在相关中国地区肺结核统计中发现,这说明细胞因子含量变化与种族地区人群有较大关系,具体与中国地区汉族的关系与肺结核易感机制还未明确。IL-10 与肺结核相关性较大的基因是-1082G/A,位点中 G 的量与 IL-10 含量呈正相关,A 与 IL-10 含量呈负相关,这表示-1082G/A 基因与肺结核病人中 IL-10 的产生有着一定关系,可能增加肺结核的易感性。密码子 A 越多,IL-10 含量越低,对结核分枝杆菌杀伤越弱,-1082A/A 基因可能会是肺结核的高发基因。韩国的 JAE-HEE^[24]研究发现新发肺结核与陈旧性肺结核组 IL-10-1082A 频率很高,且 A/A 核苷酸频率显著高于健康对照组,这与之前提出的-1082A/A 基因与肺结核高发相关观点相符。

4 结 语

结核病与机体自身的免疫功能有关,它的本质是 IV 型细胞反应。人体感染结核分枝杆菌后,菌体作为异物性抗原特异性刺激机体产生免疫反应,促进巨噬细胞释放 TNF- α 和多种细胞因子,并同时刺激 T 淋巴细胞增殖及分化,促使机体产生大量的细胞因子释放入血。机体内的某些细胞因子与肺结核的发生发展关

系密切,并且在初感者和反复复发肺结核的患者其变化情况有所区别,已经有许多研究证实细胞因子的基因多态性影响患者体内细胞因子的变化,甚至某些碱基还与细胞因子存在某些正相关或者负相关联系。尽管对肺结核细胞因子变化及基因多态性的研究多为局限性地区人群统计分析,研究结果不能统一,但也正说明了不同种族地区人群基因多态性的变化不同。细胞因子本身是体内重要的调节因子,是有望对结核病的快速诊断提供一项有价值的新指标。研究这些细胞因子在结核患者中水平的高低及基因多态性的变化,对预测正常人群结核易感性及肺结核病人病情进展估计、疗效监测等方面将会起到重要的作用。

参考文献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis cataloguing-in-publication data; report of World Health Organization Group [R]. Geneva: WHO, 2015: 1-86.
- [2] Yu M, Guo H, Wang Y, et al. The dynamic changes of tuberculosis related cytokines during disease progression[J]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi, 2015, 38(8): 584-588.
- [3] 柏雪莲,傅斌,刘克义. 结核分枝杆菌感染中一些重要免疫细胞和细胞因子作用的研究进展[J]. 中国防痨杂志, 2006, 28(3): 179-180.
- [4] 许忆新,李爱美,黄干. 肺结核患者血清 TNF- α 、瘦素、脂联素检测的研究[J]. 实用预防医学, 2007, 14(3): 690-692.
- [5] 张孝侠,赵长峰. 肺结核患者血清 IL-4、IL-6 和 TGF 测定及其临床意义[J]. 中国病原生物学杂志, 2012, 7(3): 195-219.
- [6] 李志惠,杨永辉,张红漫,等. 肺结核患者体内细胞因子水平的动态变化与耐药关系的研究[J]. 河北医药, 2008, 30(3): 332-333.
- [7] Su WL, Perng WC, Huang CH, et al. Association of reduced tumor necrosis factor alpha, gamma interferon, and interleukin-1beta (IL-1beta) but increased IL-10 expression with improved chest radiography in patients with pulmonary tuberculosis[J]. Clin Vaccine Immunol, 2010, 17(2): 223-231.
- [8] 刘训超,董德琼,杨渝浩,等. γ 干扰素诱导蛋白 10 和巨噬细胞炎症蛋白 1 α 在判断肺结核活动性中的临床意义[J]. 国际呼吸杂志, 2011, 31(8): 584-587.
- [9] Tekwu EM, Sidze LK, Assam JP, et al. Sequence analysis for detection of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates from the central region of Cameroon [J]. BMC Microbial, 2014, 14(1): 113.
- [10] Hanne V, Ralf B, Pauline T, et al. High levels of intracellular IL-4 are expressed in circulating apoptotic T cells in patients with tuberculosis and in community controls [J]. Tuberculosis, 2008, 88(1): 21-30.
- [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, 16(1): 6-8.
- [12] Sia J K, Georgieva M, Rengarajan J. Innate immune defenses in human tuberculosis: an overview of the interactions between *Mycobacterium tuberculosis* and innate immune cells [J]. J Immunol Res, 2015, 2015(11).
- [13] Beamer G, Flaherty DB, Stromberg P, et al. Interleukin-10 promotes *Mycobacterium tuberculosis* disease progression in CBA/J mice [J]. J Immunol, 2008, 181(8): 5545-5550.
- [14] 黄斌. 98 例肺结核患者 IL-10 和 IL-6 表达水平的临床研究[J]. 中外医疗, 2013, 33(1): 27-28.
- [15] 周耀南. 基因多态性与肺结核易感性关系的研究进展[J]. 右江民族医学院学报, 2008, 30(1): 135-137.
- [16] Bikmaeva AR, Sibiryak SV, Valiakhmetova DK, et al. Polymorphism

of the tumor necrosis factor- α gene in patients with infiltrative tuberculosis from the Bashkortostan populations[J]. Mol Biol, 2002, 36(5):631-633.

- [17] Ali Akbar A, Nima R, Hossein J, et al. Cytokine single nucleotide polymorphisms in Iranian patients with pulmonary tuberculosis. [J]. Eur Cytokine Netw, 2006, 17(17):84-89.
- [18] 马麦卷. 结核免疫应答相关基因多态性与肺结核易感性的关联研究[D]. 北京:中国人民解放军军事医学科学院, 2012.
- [19] 章伟, 祝宏, 吕沁风, 等. 浙江汉族人群细胞因子基因多态性分析[J]. 遗传, 2007, 29(2):185-189.
- [20] 杨慧, 梁肇海, 冯铁建, 等. 肺结核患者肿瘤坏死因子- α 基因多

态性的研究[J]. 中国防痨杂志, 2010, 32(3):155-159.

- [21] 吕铁明, 谭建明, 欧良明, 等. 细胞因子基因多态性与细胞因子水平关系的研究[J]. 中华器官移植杂志, 2002, 23(5):266-268.
- [22] 梁肇海. 细胞因子基因多态性与肺结核关系的研究[D]. 南昌: 南昌大学医学院, 2009.
- [23] 杨慧, 梁肇海, 刘宁, 等. 汉族人群肺结核患者白介素-4 基因多态性的研究[J]. 中国热带医学, 2010, 10(10):1176-1177.
- [24] Oh JH, Yang CS, Noh YK, et al. Polymorphisms of interleukin-10 and tumour necrosis factor- α genes are associated with newly diagnosed and recurrent pulmonary tuberculosis[J]. Respiriology, 2007, 12(4):594-598.

收稿日期:2016-01-03

(接 860 页)

且卫生监督部门也未开展船舶二次供水设施的预防性卫生审查和日常卫生监督检查,这在很大程度上也影响船舶二次供水的水质^[6]。

3.1.5 船舶的二次供水的卫生管理情况 船舶换水周期、船舱的清洗周期(大清洗)、水舱材料、船舱二次供水的消毒次数、水舱密闭情况、是否有专、兼职饮用水管理人员、船舶的性质均影响到了水质,虽然船舶都用专职饮用水管理人员,但是缺乏必要的卫生学知识、卫生意识较差,对饮用水安全缺乏足够的重视。管水人员缺少岗前培训,对于二次供水的设施状况、水质要求认识不够,不能够很好的做好管水工作^[7]。安全责任落实不到位,投入不够、管理技术以及管理制度的落后是影响二次供水水质的主要影响因素^[8]。

3.1.6 供水材料不符合卫生标准 防腐衬里渗出物的溶出,涂料材料的脱落,致使某些元素含量升高,水质恶化,此次调查氟化物就属于毒理学指标,合格率 98%,饮水中氟化物长期超标会导致氟骨症、氟斑牙。

3.1.7 水源水受到污染 在供水过程中,船舶停靠港口后,一般在港口附近的自来水供水源直接补充饮用水,但是供水口可能本身就受到污染,输水设备未进行全面消毒处理,污染水质。

3.2 建议 针对上述问题,建议以下做法。

3.2.1 卫生监督部门加强对船舶的卫生监督 定期监测水质,增加消毒的次数和安装水质净化器(注意定期清洗),船舶上储备水时间不要过长,清洗时注意水箱是否有存水,这可能是微生物学指标不合格的主要原因。

3.2.2 对船舶设计建造阶段进行预防性卫生监督 防止产生水箱设计不合理及其他供水设备设计建造不合理,与船舶建设做到同时设计,同时施工,同时使用。

3.2.3 加强健康教育 对卫生知识浅薄、思想不够重视的船上人员,进行健康教育,在改善饮水状况的同时,也要改变船员喝生水的不良习惯,防止介水传染病的暴发与流行^[9]。加大普及生活饮用水知识的力度,

应通过各种媒体广泛宣传有关生活饮用水的法律、法规和卫生知识,大力开展饮用水的卫生科普宣传^[10]。

3.2.4 改装更新陈旧的船舶二次供水设备 禁止使用不合格的涉水产品,尽量使用绿色环保可再生的供水设备,并且少设水箱,按需自动调节供水量,船上安装海水净化器备用,对水质监测结果告知船上船员,让广大船员参与监督。

3.2.5 改善消毒方法 采用生物活性炭法除去或降低氯化消毒副产物及有机前体的含量;改变传统氯化消毒工艺,改用二氧化氯、臭氧消毒法进行消毒。

3.2.6 加强水源水的管理 卫生监督机关跟自来水公司沟通好,设置专门人员对船舶二次供水的水源水进行管理消毒,定期对输水阀与输水管道进行检查,从水源保护做起。

2013-2014 年厦门港区国内船舶二次供水状况的调查主要存在总合格率偏低,微生物学指标超标率高,应加强对船舶二次供水的监测和监督力度,改善二次供水的水质,防止急性传染病和慢性中毒的发生,保护船上人员的健康。

参考文献

- [1] 林敏珍, 黄健康. 船舶存在的主要公共卫生问题[J]. 海峡预防医学杂志, 2013, 19(4):315-317.
- [2] 中华人民共和国国家标准. GB 5749-2006, 生活饮用水卫生标准[S]. 中国标准出版社出版, 2007.
- [3] 中华人民共和国国家标准. GB/T 5750.1-5750.13-2006, 生活饮用水标准检验方法[S]. 中国标准出版社出版, 2007.
- [4] 杨克敏, 郑玉健. 饮用水卫生 环境卫生学[M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012:160.
- [5] 刘晓梅, 芦桂华. 小型船舶饮用水卫生调查结果分析[J]. 中国国境卫生检疫杂志, 1997, 20(1):49.
- [6] 张兰, 荣飏, 吴扬扬, 等. 厦门港区国内船舶二次供水水质监测结果[J]. 实用预防医学, 2013, 20(7):834-836.
- [7] 曹青松, 黄静华, 潘其保. 1998-2000 年青岛市海上作业船舶供水卫生质量分析[J]. 预防医学文献信息, 2002, 8(2):139.
- [8] 高思维, 熊国欢, 吴青, 等. 马尾口岸供水点及出入境船舶生活饮用水水质现状调查分析[J]. 口岸卫生控制, 2007, 12(1):40-43.
- [9] 杜掌绪, 陈翠茹, 张宏利, 等. 宝鸡市二次供水卫生状况调查及对策研讨[J]. 中国卫生监督杂志, 2014, 21(3):225-228.
- [10] 张志特, 花清菊, 赵群, 等. 某铁路局旅客列车二次供水水质卫生状况分析[J]. 实用预防医学, 2012, 19(7):1029-1030.

收稿日期:2015-10-29