维普资讯 http://www.cqvip.com

第22卷 第4期 重庆医科大学学报 Vol.22 No.4
1997 ACTA UNIVERSITATIS SCIENTIAE MEDICINAE CHONGQING 1997

近年来关于细胞因子研究简述*

D. A. Vuitton

1 前言

细胞因子"cytokine"系古希腊语"cutos"(细胞)与"kinein"(运动)两词合成。细胞因子作用具有多效性(pleiotropic)和冗余现象(redoundant),可像激素一样作为内分泌因子(endcrine),但更主要是作为旁分泌因子(paracrine)和自分泌因子(autocrine),细胞因子间彼此相互作用形成细胞因子网络,同时它们还同内分泌及神经系统存在密切联系。

2 细胞因子的分类

2.1 常规分类

2.1.1 白细胞介素(IL) IL-1α、IL-1β、IL-1RA、IL-2至IL-17等。

2.1.2 克隆刺激因子(CSF):GM-CSF、G-CSF、M-CSF、EPO及SCF。

2.1.3 肿瘤坏死因子(TNF):TNFα、TNFβ(淋巴毒素)

2.1.4 生长因子(GF):

(1)PDGF、NGF、FGF、EGF;

(2)TGF-β1-3、抑制素A和B、刺激素A和B…

2.1.5 化学因子(chemokine):是一类对白细胞的游走趋化性具调节作用的细胞因子。(1)C-C化学因子:RANTES、MCP_1、MIP1α和β、…;(2)C-X-C化学因子:IL-8、GROα、β、γ、PF_4、CTAPⅢ…

2.1.6 干扰素:IFNr

2.2 功能分类

2.2.1 刺激原始细胞增殖与分化的细胞因子:

GM-CSF、G-CSF、M-CSF、IL-3、IL-4、IL-5、IL-7。

2.2.2 刺激淋巴细胞活化与分化的细胞因子:

(1)IL-2;

(2)IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13。

2.2.3 在免疫或炎症反应的效应阶段起作用的细胞因子:(1)炎症反应前期的细胞因子:IL-1、IL-6、TNFα;(2)化学因子:(C-C和C-X-C化学因子;(3)干扰素和(IL-12;4)效应生长因子:PDGF、NGF、FGF、TGFβ。

3 细胞因子的主要特征(表1)

4 怎样研究细胞因子

4.1 检测细胞因子在血液中的含量

可采用免疫学或生物学分析方法对血中的细胞因子含量进行检测,但难度较大,原因在于:①大多数细胞因子属于旁分泌和自分泌型,血中含量极少;②血中存在多种细胞因子的抑制因素(如受体拮抗因子,可溶性受体等);③许多细胞因子的生物半衰期很短。有鉴于此,人们发现有时对可溶性受体的测量更准确和实用。如检测sIL-2R可反映出一些疾病的严重程度。

4.2 细胞因子的RNA测定

用PCR技术可以确定组织或细胞内产生细胞因子的RNA。用原位杂交技术可对分泌细胞因子细胞中的基因进行定位检测。

4.3 检测静息或活化细胞分泌的细胞因子

将分泌细胞因子的细胞进行体外培养后,采用免疫学或生物学分析方法对其上清液中的细胞因子进行测定。

4.4 实验研究

细胞因子药理剂量范围内活性的研究,常采用重组细胞因子;抑制细胞因子基因表达的研究,可采用"KO"(Knock-out)动物:一种细胞因子基

* 法国Besancon大学医学专家D. A. Vuitton教授来我校讲学内容整理而成。

维普资讯 http://www.cqvip.com

表1 细胞因子的主要特征

细胞因子	分子量(KD)	染色体上的位置 鼠	染色体上的位置 人	来源	靶细胞	受体
IL-1α	17	2	2q	巨噬细胞	T、B细胞、巨噬细胞和其它细胞	Ⅰ、Ⅱ型均为单链
IL-1β	17	2	2q	上皮细胞	同上	同上
IL-2	15-5		4q	T细胞	T、B细胞、NK细胞	α、β、γ
IL-3	20～32	11	5q	T细胞	干细胞、肥大细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞	α、β β链与IL-5和GM-CSF的β链相同
IL-4	18～20	11	5	T细胞 嗜碱性粒细胞/肥大细胞	T、B细胞、肥大细胞、单核细胞、干细胞	单链
IL-5	12 24(二聚体)	11	5	T细胞 肥大细胞	嗜酸性细胞、嗜碱性细胞、B细胞	α、β、β链 与IL-3和GM-CSF的β链相同
IL-6	21～26	5	7p	巨噬细胞、成纤维细胞、T细胞、肥大细胞	T、B细胞、肝细胞、破骨细胞	配体结合链+gp130
IL-7	25	3	8q	基质细胞	T细胞、原B、前B细胞、单核细胞	单链
IL-8	8～10	不知	17q	单核细胞、巨噬细胞、T细胞、成纤维细胞、中性白细胞、角化细胞、内皮细胞、NK细胞	中性白细胞、T、B细胞、嗜碱性细胞、单核细胞、角化细胞、内皮细胞	A型 B型 单链
IL-9	14	13	5q	T细胞	T细胞、巨噬细胞	单链
IL-10	17～21	1	1	T细胞、Ly1⁺B细胞 单核细胞 角化细胞	B细胞、T细胞、肥大细胞	单链
IL-12	P35,24-33 P40,34-44	?	3p	B细胞、单核细胞、巨噬细胞	T细胞、NK细胞	单链
IL-13	9～17	11	5q	T细胞	单核细胞、巨噬细胞、人B细胞	与IL-4共享受体亚单位
IL-14	50～60	不知	?	T细胞、B细胞、肿瘤、FDC	B细胞	?
IL-15	14～15	?	?	单核细胞、上皮细胞	T细胞、LAK细胞	? α、β、β链
GM-CSF	20～30	11	5q	T细胞、巨噬细胞、内皮细胞	干细胞、T细胞	与IL-3和IL-5相同 α、β
IFNγ	20～25	10	12q	T细胞、NK细胞	许多类型的细胞	Ⅰ型(P80)
TNFα	17	17	6p	巨噬细胞、T细胞、B细胞	许多类型的细胞	Ⅱ型(P60)

因受抑制后不再表达细胞因子或其受体的改良动物;细胞因子的实验研究中,还常用转基因动物.

5 细胞因子及其拮抗剂的临床应用

过去10年中,细胞因子及相关制剂已开始用于许多疾病的治疗.但仍存在许多问题,主要有:严重的毒副反应;细胞因子效用上存在冗余现象;细

维普资讯 http://www.cqvip.com

表2 目前细胞因子用于治疗的情况

目的	细胞因子及相关物质	适应症	评价
杀细胞	免疫毒素(IL-2)	T细胞淋巴瘤	C°
		自身免疫性疾病	R
阻断	冠状血管扩张剂($C_5H_6N_8O_{10}$)		
	可溶性受体:TNF-sR,IL-1sR,	感染性休克	C*
	抑制因子:IL-1Ra,anti-TNF	炎症性疾病	C°
	IL-1,IL-6单抗:	HIV感染(淋巴瘤)	C*
	anti-IL-2R单抗:	移植	C*
替代	IFNα:	慢性病毒感染	C°
	IFNr:	内脏利什曼病	C*
	G-CSF,GM-CSF:	骨髓发育不全	C°,R
抗炎	IL-4,IL-10:	慢性炎症性疾病	C°
	IFNβ:	多发性硬化症	C*
抗肿瘤	IL-2:	肾癌,黑色素瘤	C*
	IFN-α:	白血病	R
诱导合成	IL-12 可由BCG脂肽诱导		C*
	TNF,IL-1可由细菌性提取物诱导、疫苗佐剂可诱导多种细胞因子		C*

C:监控下治疗,*:表示已被评价,o:表示目前正在进行的治疗
R:仅仅为初步研究

胞因子网络中激活与抑制因子相互作用,常使治疗失败;细胞因子活力还不甚明了等。表2是近年来细胞因子在临床应用的情况。

6 结语

细胞因子是细胞间短程信号传递的重要介质,它们控制细胞的生长、分化、增殖、衰亡和效应的发挥,是近年来生物医学研究中的热点,发展极为神速,细胞因子已开始进入临床治疗。我们有理由相信,随着对细胞因子的深入研究,细胞因子无论在基础还是临床,均扮演越来越重要的角色,并将为人类的健康作出更大的贡献。

高劲松 整理 刘约翰 审校