维普资讯 http://www.cqvip.com

243—248 白细胞介素6；生物活性 1034/(21)

重庆医科大学学报 1992年第17卷第3期

白细胞间素6的生物活性与人类疾病

病毒性肝炎研究所

任 红 综述 张定凤 审校

R392.11

中图分类号 R446.62

白细胞间素6是一种具有多种生物活性的细胞因子。在细胞因子的家族中，它具有一定的特殊性。这是因为，在其多种主要生物活性被发现之前，它的基因分子结构已被偶然地克隆成功[1]。与此同时，人们又从几方面对这一因子进行了研究，从而导致了它命名的复杂性；也反映了其生物活性的多样性。

首先，在克隆干扰素-β (IFN-β) 的基因结构的过程中，获得了两种cDNA分子克隆。实验证明，其中一种CDNA分子克隆在体外可转译一种蛋白质分子-26KD蛋白体，它具有抗病毒活性，并可被抗IFNβ₂抗血清所中和，所以，称之为IFN-β₂[1]。但后经实验证明，同样来源的26KD蛋白体，称之为26KD因子[2]，并无抗病毒活性，在血清血上也与IFNβ无相关性。直至1987年，利用重组IL-6证明了它与IFN并无关系。IL-6无IFN样抗病毒活性，其抗原性及生物活性均与IFN有差别。所过去所称为的IFNβ₂、26KD因子则与IL-6为同一物质。

其实，对于IL-6的研究最早可追溯到对B细胞分化过程的研究。人们观察到，激活的T细胞能够产生一种促进B细胞分化的物质，称为B细胞分化因子 (BCDF)，它能够诱导活化B细胞或EB病毒转化细胞系如CESS分泌免疫球蛋白。这一因子被命名为BSF_2[3]，它与参于B细胞活化过程的其它因子如IL—2、BCGF、BSF_1等完全不同，并已从人白血病I型病毒转染的T细胞系(HTLT-1)所产生因子中克隆并纯化[4]，尽管BSF_2和IFNβ₂在细胞来源、生物活性方面有所不同，但BSF_2基因序列测定表明，二

[11] Claude J, at el. Arch Neurol 1982; 39:557
[12] Whitaker J N. Ann Neurol 1980; 8:58
[13] Gupta M K, et al. Ann Neurol 1988; 23:274
[14] Cruze M, et al. Neurology 1987; 37:1515
[15] Laterre E C, et al. Neurology 1970; 20:982
[16] Laurenzi M A, et al. Ann Neurol 1980; 8:241
[17] Palfreyman J W, et al. Clinica Chimica Acta 1979; 92:403
[18] Thomas D, et al. J Neurol Neurosurg Psychiat 1984; 47:173
[19] Antonio G M, et al. J Neurol Neurosurg Psychiat 1986; 49:1068
[20] 董为伟，等. 中华医学杂志 1987; 67:82
[21] John W P, et al. Clinica Chimica Acta 1978; 82:259
[22] Brisman R. Arch Neurol 1987; 44:378
[23] Whitaker J N. Ann Neurol 1987; 22:848

(收稿日期 1990-12-20)

维普资讯 http://www.cqvip.com

者实属同一物质。

对IL-6研究的第三条路线是，人们从浆细胞瘤和B细胞杂交瘤的生长因子中发现了IL-6样物质。人们对杂交瘤生长因子进行了多年研究，但由于缺乏稳定的生长因子依赖细胞系，因子的来源及纯化始终未获成功。1986年，从IL-1处理的骨髓瘤细胞系中纯化获得了人浆细胞瘤和杂交瘤生长因子（HPGF），分析其N末端氨基酸顺序与鼠HPGF有所差异，但证明其氨基酸序列与前发现的IFNβ_2、26KD因子及BSF$_2$完全一致，为同一物质[5,6]。所以，IL-6为一种能够促进浆细胞瘤，骨髓细胞瘤及杂交瘤生长的细胞因子。

IL-6的另一主要生长活性是诱导肝急性期反应蛋白产生。在研究IL-6及其抗体时即发现IL-6具有肝细胞刺激因子(HSF)的功能并能诱生肝急性期反应蛋白[7]。这一结果表明IL-6在机体应激发生时的作用。

由此可见，IL-6活性众多、命称复杂，但深入研究证明，IFNβ_2、26KD因子，BCDF、BSF$_2$、HPGF等均为同一物质，故现统一命名为IL-6。IL-6的基因克隆、生物学性质等系统研究表明，IL-6的生物活性不仅仅局限于B淋巴细胞系，而是具有对多种组织和细胞的广泛的生物学效应，并与人类多种疾病相关连。

1. 生物学功能

IL-6具有多种生物学活性，它可作用于机体的免疫、造血、肝脏、中枢神经等多系统器官，从而发挥其多种生物学效应。

（1）B细胞分化功能：IL-6刺激B细胞分化分泌免疫球蛋白，这一作用首先通过EB病毒转化B细胞系的分化效应而得以证实，并通过抗IL-6血清而加以吸收[8]。现已证明，IL-6主要作用于B细胞活化过程的终末阶段。进一步实验研究表明，利用鼠的IL-6反应细胞为靶细胞，IL-6可选择性地刺激这些细胞产生IgA而不诱导其任何增殖发生。并且，IL-6主要作用于mIgA阳性的细胞。这一细胞膜Ig之转化进一步说明IL-6主要作用于诱导终末B母细胞分化成为浆细胞而分泌Ig。最近有实验表明，裸B细胞需要IL-6刺激以产生Ig，而经抗原刺激诱导的B细胞则可以是IL-6非依赖性细胞。

IL-6作用于B细胞的另一重要作用为IL-6和IL-1的协同作用[9]。单独的IL-1或IL-6对硫酸盐葡聚糖处理后的脾细胞无分化作用，但IL-6和IL-1共同作用则可诱导这些细胞产生IgM。同时，二者共同作用对B细胞有一种持续分化作用。现有实验表明，IL-6与IL-1一样，对B细胞有激活作用，而事实上，IL-6和IL-2一道对B细胞也有相似的协同刺激作用[10]。一组实验还表明，IL-6在机内可继发地扩大抗羊红细胞抗体反应，提示IL-6可能参予抗原特异性的体液免疫反应。

（2）T细胞的激活功能：IL-6对免疫应答的效应不只局限于B细胞，它也同样地作用于T细胞[11,12]。现已证明，IL-6受体主要存在于已被激活的而不是休止的B细胞膜上表达。而静息的T细胞则可表达IL-6受体。这也说明，IL-6主要作用于激活B细胞最终成熟阶段，同时，也可能作用于静息T细胞向活化阶段。IL-6参加T细胞活化的调控，并可在有丝分裂原诱生的T细胞活化过程中替代粘附细胞的作用。单克隆或多克隆的抗IL-3抗体可抑制巨噬细胞上清（富含IL-6等细胞因子）的T细胞激活作用，而这种激活作用常通过IL-6和IL-1的共同作用来完成。[13]

在同种混和淋巴细胞反应中的CTL的诱导反应也说明了IL-6和IL-1的协同作用。部份除去粘附细胞，IL-1和IL-6二者都可增强CTL反应，完全除去粘附细胞后，则需二者共同作用以促进T细胞的增殖。现已证明，IL-1和IL-6在这一过程中的作用的靶细胞是CD$_8$阳性的能够分泌IL-2

维普资讯 http://www.cqvip.com

的T细胞[14]。这些细胞均可表达大量的IL-1受体。

除作用于外周血T细胞外，IL-6与其它淋巴因子如IL-2，IFN-r等一道可刺激成熟的CD_4阳性CD_8阴性和CD_4阴性CD_8阳性的胸腺细胞增殖，并可作用于来自胸腺前体细胞的CTL细胞的分化[15]。在这一过程中，IL-1可诱导胸腺细胞培养基质中IL-6的产生，IL-1也可增加胸腺对外源性IL-6的敏感性。这一结果说明经典的胸腺细胞增殖法测定IL-1活性是有局限性的。

IL-6能诱导丝裂原刺激的T和胸腺细胞的IL-2受体表达和IL-2的产生，其诱导T细胞生长分化活性可部分地被抗IL-2抗体和抗IL-2受体抗体（抗Tac）所封闭。在同种CTL反应中也是如此。在IL-2的存在下，IL-6不仅诱导CTL细胞增殖，而且能诱导其分化，并在促进细胞受体的表达中发挥重要作用。IL-6对于胸腺细胞和T细胞的激活也有刺激作用。实验表明，只在T细胞活化的初始阶段加入IL-6抗体即可抑制IL-6对于T细胞的分化作用。而且长期体外生长培养的T细胞系对于IL-6的反应则逐渐减弱；IL-6受体的表达在T细胞活化阶段是由高到低。

（3） B细胞杂交瘤和浆细胞瘤的生长功能：体外实验证明：IL-6可以明显地促进杂交瘤和浆细胞瘤的生长，这对于杂交瘤单克隆抗体的生产有着重要的实际意义[16]。利用这一特性，目前已建立了IL-6的依赖细胞株——B细胞杂交瘤细胞系：B_9，$17TO_1$等。利用这些细胞系，已建立了特异的、敏感的IL-6生物活性检测方法[17]。利用这种方法，可测定得1pg/ml的IL-6水平。这些细胞株均具有高度亲和力的IL-6受体。IL-6作用于杂交瘤细胞并促进其生长的机理目前尚不清楚。

浆细胞瘤生长需要IL-6的这一性质表明，IL-6作为一种体内肿瘤细胞生长因子。实验性肿瘤试验表明，IL-6可以作为局部活性因子，促进体内肿瘤生长。对于人多发性骨髓瘤细胞，IL-6可促进其体外增殖，而IL-6抗体能抑制其增殖作用[18·19]。另一方面，一些骨髓瘤细胞则可继发地产生IL-6，血清IL-6活性与由处于s期的胸腺瘤细胞增多而造成的疾病程度密切相关。进一步研究表明，IL-6可由基质细胞产生，而骨髓瘤细胞本身也可产生IL-6。事实上，IL-6活性活性作用不仅涉及多发性骨髓瘤，同时也可促进某些EB病毒转化B细胞的生长，B细胞瘤也有IL-6的参予[20·21]。

（4） 造血活性：IL-3为多系统的克隆刺激因子。IL-3和IL-6协同作用，可支持多种母细胞系之克隆形成。IL-3克隆刺激作用在IL-6加入之后明显地增强[22]。实验证明，IL-6能激活造血干细胞由G_0期进入G_1期。IL-6主要作用于多种造血前体细胞而不是成熟的细胞，使之进入细胞分裂周期。IL-6对于IL-3的协同作用则在于增加了子代细胞对于IL-3的敏感性和IL-3受体的表达。

IL-1α和IL-1β均具有造血蛋白-1（H-1因子）活性，并与IL-3协同，促进骨髓多克隆形成[23]。在利用高度纯化的骨髓子代细胞进行实验时，IL-6协同IL-3，强烈地刺激前体子代细胞分化，而IL-1则无此作用。利用IL-1可以刺激骨髓基质产生IL-6，故IL-1的造血活性主要由IL-6所介导。IL-6的这一活性显示其在骨髓移植中的潜在作用。有实验表明，鼠非粘附骨髓细胞与IL-6和IL-3共同短期培养可使CFU-S数大约增加5倍之多。当2×10^5个非粘附骨髓细胞转移给致死量放射线照射后的受者，30天生存率约为20%，而如在细胞转移前与IL-3和IL-6共同培养后，其生存率可在90%以上[24]。

IL-6作用于M_1细胞，使之分化成为巨噬细胞，并能够增加细胞毒性功能及Fcr、C_3d受体的表达[25]。而白血病抑制因子（LTF）则可诱导IL-6大量产生，从而间接

维普资讯 http://www.cqvip.com

作用于白血病细胞。事实上，目前已证实，IL-6作用于高度纯化骨髓细胞时，主要与GM-CSF和M-CSF协同作用。它除了使正常骨髓前体细胞增殖分化外，也能发挥抗鼠白血病细胞分化的功能。

（5） 急性期应激反应：急性反应蛋白水平增加是应激反应的主要表现之一。这种由肝脏合成的蛋白的主要调节物质有IL-1、TNF、HSF等。这些因子首先被证明为蛋白合成的介导因子，但只有部分作用。而IL-6则具有HSF的生物活性[26]。它能诱导多种急性期反应蛋白的形成，如纤维蛋白原、α-1抗糜蛋白酶、α-1酸性糖蛋白等等。同时，还可诱导α-1抗胰蛋白酶的合成，尤其是C反应蛋白的合成。体外实验也表明，IL-6能诱导出典型的急性期反应，使C反应蛋白的mRNA迅速表达，使皮质激素合成迅速增加[27]。临床检测证明，IL-6活性水平与严重创伤、感染患者血浆C反应蛋白等应激物质密切相关[28]，并发现IL-6与临床多种疾病的发生有一定关系。特别是IL-6与TNF、IL-1协同作用在病理状态下，可引起机体产生十分复杂的病理生理变化和临床症状。

（6） 中枢神经系统作用：IL-6可作用于中枢神经系统。首先，IL-1刺激神经胶质及星状胶质瘤细胞表达IL-6的mRNA。IL-6则可诱导嗜铬细胞瘤基质细胞分化成为神经细胞。IL-6与神经细胞生长因子则具有相似性质，但它们受体各异。同时，IL-6可促使星状胶质细胞分泌神经细胞生长因子（NGF）。还有人发现，在中枢神经系统感染时，IL-6诱导小神经胶质细胞和星状胶质细胞产生IL-6，这可能与增强其免疫抵抗力，激活神经组织之修复有一定关系。

2. IL-6与疾病关系

当机体受创伤、感染及肿瘤发生时，IL-6等产生异常，在IL-1、TNF等共同作用下，一方面使机体的自身保护作用系统处于兴奋状态，另一方面，异常水平的IL-6等又可以使机体的多种系统功能失调，从而导致一系列病理生理改变的产生。所以，IL-6与多种疾病的发生有关。

（1） IL-6与浆细胞瘤形成：[29,30]如前所述，IL-6作为骨髓瘤等细胞生长因子，必然涉及多发性骨髓瘤的发生。现认为，IL-6作为一种人的骨髓瘤细胞自分泌因子，具有瘤细胞促生长作用。事实上，体外IL-6直接促进骨髓瘤细胞生长，骨髓瘤可产生IL-6，抗IL-6抗体则抑制骨髓瘤细胞生长。由于IL-6主要促进早期骨髓瘤细胞生长，晚期瘤细胞多对IL-6不应答，所以，IL-6是一种重要的骨髓瘤细胞自身生长调节因子，并可能涉及到瘤细胞癌基因表达的调节。临床研究也表明，血清IL-6水平增加与多发性骨髓瘤及浆细胞性白血病的严重程度的确相关。同时发现，IL-6的自身分泌形式在非何杰金氏性淋巴瘤，慢性淋巴细胞性白血病和急性髓性白血病也有发现。动物实验证实，IL-6可抑制某些髓细胞性白血病细胞系的生长及诱导其分化为巨噬细胞。

（2） IL-6与自身免疫性疾病：IL-6能够多克隆地激活B细胞产生抗体。心肌粘液瘤病人多为高丙种球蛋白血症，常伴有多种自身抗体的产生，并有急性期蛋白的增加。培养的粘液瘤细胞显示含有IL-6及IL-6 mRNA表达，患者血清IL-6常显著增高。切除心肌粘液瘤后，患者疾病症状缓解，IL-6水平恢复正常[31]。Castleman's病，为一种良性淋巴腺瘤，以大量浆细胞介入的大淋巴滤泡为特征。病人表现为高丙种球蛋白血症，血小板增高。IL-6产生异常及其依赖性多克隆浆细胞增生常可发生。患者还可发生多发性骨髓瘤。切除增殖淋巴组织后，病人临床症状改善，血清IL-6下降。类风湿性关节炎以多克隆浆细胞增多，伴大量自身抗体产生，血小板增高及急性期反应蛋白血症为特征。患者关节滑液及血清中可测到高水平IL-6并与自身抗体产生相关。这种异常产生

维普资讯 http://www.cqvip.com

的IL-6可解释风湿患者一些典型的局部及全身临床症状。但IL-6等因子的异常表达究竟是原发的病因还是继发的结果还有待于进一步研究。

（3） IL-6与感染：[33-34-35]大量的临床观察与实验研究表明，多种感染均可引起IL-6水平迅速增高，而这种IL-6早期增高在一些病毒性、细菌性中枢神经系统感染的脑脊液中常可测定到。在败血症、内毒素性休克及脑型疟疾患者、IL-6水平增高常与疾病的严重程度相关连，并显示出一定的预后价值。在AIDS、HPV感染可诱发单核细胞产生IL-6，患者血清IL-6增高，IL-6是Kaposi氏肉瘤的主要生长因子之一。当然，在感染过程中，IL-6多与IL-1、TNF等共同作用，导致复杂的病理生理改变产生。

4. IL-6与肾小球肾炎：肾小球膜性增生性肾小球肾炎（MPG）以肾小球膜细胞增长为特征。在动物模型中，IL-6被认为是肾小球膜细胞的自分泌生长因子。在MPG病人IL-6由肾小球膜细胞产生，并在患者尿中可检出IL-6，尿中IL-6水平与MPG进行期之间也相关，故IL-6是促进肾于球膜细胞增生的主要生长因子。

综上所述，IL-6为一种具有多种生物活性的细胞因子，在机体的防御机制中包括免疫应答及其调节，机体的应激反应及机体的血细胞生成过程中起着重要作用。IL-6基因的异常表达涉及到一些疾病的发生机制，某些病原微生物的感染可诱发IL-6的产生。但IL-6究竟怎样由保护机体作用转化为导致机体的病理损害的机理是不清楚的。所以，对于IL-6基因表达的调节和IL-6受体作用机制的研究将在很多疾病发生的分子机制上提供关键的信息，这将为这些疾病提供新的诊断方法和治疗措施。

参 考 文 献

[1] Weissenbach J, et al. Proc, Natl, Acad, Sci USA. 1980, 77:7215

[2] Haegaman G, et al. Eur Biochem J, 1986, 159:625

[3] Hirano T, et al. Proc Natl Acad Sci USA, 1985, 82:5490

[4] Hirano T, et al. Nature, 1986, 324:73

[5] Van DammeJ, et al. Eur J Immunol 1987, 139:4 17:1

[6] Brakenhoff J, et al. J Immunol, 1987, 139:4116

[7] Gauldie J, et al. Proc Natl Acad Sci USA, 1987, 84:7251

[8] Muraguchi A, et al. J Immunol, 1982, 127:421

[9] Vink A, et al. Eur J Immunol 1986, 18:607

[10] Emilie d et al. Eur J Immunol 1988, 18:2043

[11] Lotz M. et al. J exp med 1988, 167:1253

[12] Ugttenhove C, et al. J Immunol, 1988, 141:2907

[13] Mckenzie D, et al. J Exp Med 1988, 167:1254171417

[14] Klarnet J, et al. J Immunol, 1989, 142:2187

[15] Okada M, et al. J Immunol Metho 1989, 146:141:1543

[16] Bazin R, et al. J Immunol metho 1989, 116:245

[17] Van Snick J, et al. Proc Natl Acad Sci USA 1988, 83:9679

[18] Kawano M, et al. Nature 1988, 333:332:83

[19] Klein B, et al. Blood 1989, 73:517

[20] Freeman G, et al. J clin invest 1989, 83:1512

[21] Biondi A, et al. Blood 1989 73:1279

[22] Koike k, et al. J Exp med 1988, 168:879

[23] Stanley E, et al. Cell 1986, 45:667

[24] Leary A, et al. Blood 1988 71:1759

[25] Nicala N, et al. J Biol chem 1983, 258:9017

维普资讯 http://www.cqvip.com

248—252 肝脏肿瘤；岩藻糖；甲胎蛋白 10348(22)

重庆医科大学学报 1992年第17卷第3期

岩藻糖化甲胎蛋白的结构特点、检测方法及其对原发性肝癌的诊断价值

第二医院内科 左国庆 综述 沈鼎明 审校

R735.704

中图分类号 R730.3

血清甲胎蛋白（AFP）在原发性肝癌（PHC）的早期诊断、鉴别诊断和疗效考核中，占有十分重要的地位[1]。但是，通过对AFP的临床研究和实践，发现AFP对PHC诊断还存在假阳性和假阴性问题，即20～40%的良性肝病也可见AFP升高，30%以上的PHC患者AFP始终阴性[2]。为了提高AFP对诊断PHC诊断的特异性和敏感性，达到早期诊断的目的，国内外学者对AFP的分子结构进行了更为深入的研究，对于AFP异质体，尤其是岩藻糖化甲胎蛋白（FucAFP）方面，取得较大进展。现就其结构特点、检测方法及其对PHC的诊断价值综述如下。

1. Fuc AFP的结构特征

Kornfeld等[3]用放射性同位素标记人骨髓瘤IgG糖多肽，经LCA-Sepharose柱分离检测小扁豆凝集素（LCA）结合型糖多肽的结构特点，发现该糖多肽之所以能与LCA结合，关键是糖多肽寡糖链上有岩藻糖基残基，此残基连接在门冬酰胺相连的N-乙酰葡萄糖残基上，用牛附睾α-L-岩藻糖苷酶（AFU）处理糖多肽后，则不再与LCA-Sepharose柱结合。

Aoyagi等[4]分离纯化4例肝细胞癌（HCC）病人血清AFP，经LCA-Sep-

[26] Gauldie J. et al. Proc Natl Acad sci USA 1987. 84:7521
[27] Geiger T,et al. Eur J Immunol,1988, 18:717
[28] Nijstein M, et al. Lancet 1987, 2: 912
[29] Kawano M, et al. Nature, 1988, 332: 82
[30] Asaoku N, et al. Blood 1988, 72:429
[31] Hiarno t, et al. Proc Natl Acad Sci USA 1987 84:228
[32] Hirano T,et al. Eur J Immunol,1988, 18:1797
[33] Frei K, et al. J Exp Med 1988, 168: 449
[34] Waege A, et al. J Exp Med 1989,169 :333
[35] Hack C, et al. Blood, 1989, 73:256
[36] Shimizu S, et al. Blood, 1988, 72: 1826
[37] Castleman B, et al. Cancer 1965 9: 822

（收稿日期 1991-05-28）