



系统性红斑狼疮患者外周血单核细胞分泌IL-12的水平及其临床意义

系统性红斑狼疮(Systemic lupus erythematosus, SLE)患者Th1细胞因子水平降低而Th2细胞因子水平升高,使其Th1/Th2细胞因子比例异常。白细胞介素12(Interleukin-12, IL-12)在Th细胞向Th1类细胞分化过程中起着决定性作用,我们对不同时期SLE患者PBMC分泌IL-12的水平进行检测,并分析其与SLE病情活动性的相关关系。

1 材料与方法

1.1 病例选择

南方医院皮肤科门诊及住院的系统性红斑狼疮病人[1],共23例,其中男2例、女21例;年龄最小10岁,最大52岁,平均35.2岁。对照组为健康志愿者,共19例,其中男1例、女18例;年龄最小12岁,最大55岁,平均38.7岁。

用系统性红斑狼疮疾病活动性指数[2](Systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI)评价SLE活动性。SLEDAI是衡量SLE活动性及其大小的一种较为客观的量化指标,它涉及了脑、心脏、肾等9个器官24个方面,用量化数据客观地反应了SLE病情的活动性、累及器官的严重程度,可作为疾病预后的指标。 ≤ 4 分为轻度,5~9分为中度, ≥ 10 分为重度活动性。本研究组计分情况为2~4分11例,5~9分8例,10分及以上4例。

1.2 样本采集

抽取病人及对照组的静脉血5 ml,肝素抗凝,经Ficoll-Urog淋巴细胞分离液分离,计数 $1 \times 10^6/\text{ml}$,用含10%胎牛血清的RPMI 1640液培养,予脂多糖(LPS)刺激,24 h后收集上清, -20°C 冷藏待检。

1.3 检测

用夹心ELISA法检测PBMC培养上清中的总IL-12(包括p40和p70),ELISA试剂盒购自ENDOGEN公司(USA),严格遵照试剂盒要求操作。

1.4 统计学处理

用SPSS8.0统计软件进行两样本均数t检验(单侧),检测SLE与正常对照PBMC分泌IL-12水平有无差异;作IL-12与SLEDAI的相关分析。

2 结果

2.1 SLE患者与正常对照PBMC分泌IL-12水平比较

SLE患者PBMC分泌IL-12水平为 (645.05 ± 13.85) pg/ml,而健康对照的PBMC分泌IL-12的水平为 (657.96 ± 6.91) pg/ml,用两样本均数比较的t检验得 $t=3.695$, $n=40$, $P<0.01$,故可认为SLE患者PBMC分泌

IL-12水平低于正常人。

2.2 SLE患者PBMC分泌IL-12水平与SLEDAI的相关关系

SLE患者PBMC分泌IL-12水平与SLEDAI呈负相关关系($n=23$, $r=-0.873$, $tr=8.205$, $P<0.01$), 即SLE患者病情活动性越大的患者其PBMC分泌IL-12水平越低(图1)。

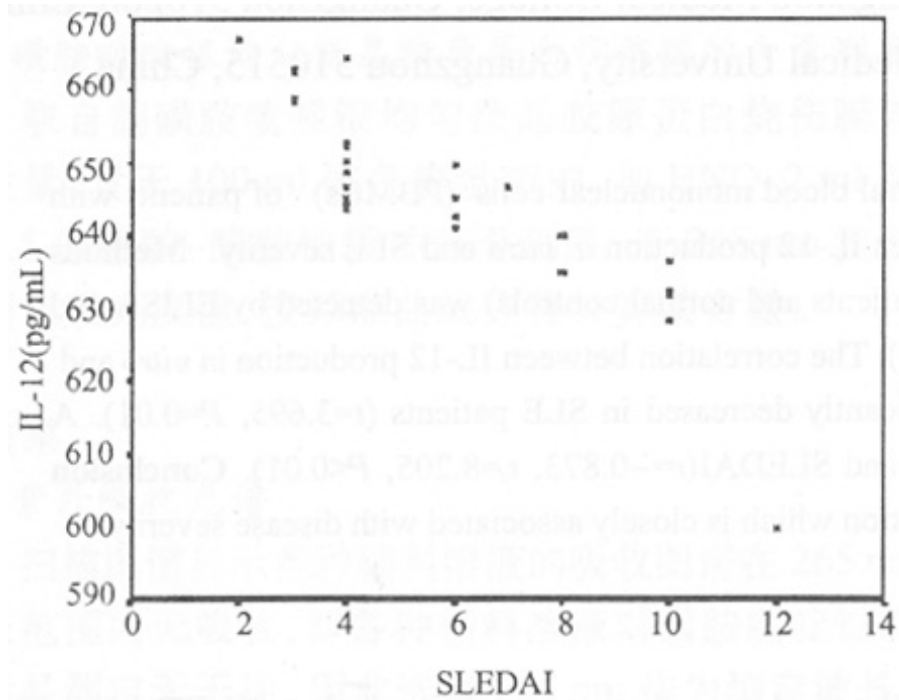


图1 SLE患者PBMC分泌IL-12水平与SLEDAI的关系
Fig.1 Correlations of IL-12 production with SLEDAI
(Pearson's t test)

3 讨论

系统性红斑狼疮(SLE)是一种以B细胞过度活化和多种自身抗体产生为特征,累及全身多系统、多器官的自身免疫性疾病。SLE的病因复杂,病变多样,目前认为可能的病因包括遗传、环境因素、感染及性激素失衡等。在关于SLE的病理研究过程中人们发现,SLE患者的免疫球蛋白大多是T细胞依赖性的,同时Th1型细胞及细胞因子如IL-2、 $IFN\gamma$ 、 $TNF\alpha$ 等是普遍降低的;而Th2型细胞及细胞因子如IL-4、IL-5、IL-8、IL-10等则是升高的,各种细胞因子的水平与疾病活动性密切相关[3],而且发现部分SLE患者发病后可自行缓解[4],因此推测易感基因和环境可能是SLE发病的始发因素,而SLE的发展和持续则可能是免疫调节失控的结果。

IL-12是由35 000(p35)和40 000(p40)的两条糖肽链共价结合而成的异二聚体,由单核-巨噬细胞、B细胞和其它辅助细胞受抗原刺激后产生。IL-12在细胞介导的免疫反应中有着非常重要的意义,它具有诱导Th细胞向Th1细胞分化、促进T细胞和NK细胞增殖、诱导 $IFN\gamma$ 产生和增强CTL的分化等功能[5]。

SLE的细胞因子异常则主要以Th1型细胞因子减少为主,且已有报道IL-12与一些自身免疫性疾病,尤其是Th1细胞介导的自身免疫病的病理机制有关[6][7]。在以Th2类细胞因子为主的疾病中,IL-12可大大地改善其细胞因子分泌失衡状况[8]。我们在检测SLE患者PBMC分泌IL-12的变化时发现,SLE患者PBMC分泌IL-12的水平低于正常对照,IL-12水平与SLEDAI呈负性相关关系,提示SLE患者PBMC体外分泌IL-12水平与SLE病情活动程度有关,但IL-12水平低下是否是导致其Th1类细胞因子减少的主要原因之一还有待于进一步研究。

参考文献:

[1] 赵 辨. 临床皮肤病学[M]. 第2版. 南京: 江苏科学技术出版社, 1983. 569-82.

- [2] Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI: a disease activity index for lupus patients[J]. Arthritis Rheum.1992, 35(6): 630-40.
- [3] Horwitz DA, Jacob C. The cytokine network in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus and possible therapeutic implications[J].Springer Semin Immunopathol, 1994, 16(2-3): 181-200.
- [4] Gladman DD, Urowitz MB. Prognostic subsets and mortality in systemic lupus erythematosus[M]. 5th ed, Baltimore: Williams and Wilkins,1997.1213-28.
- [5] Kennedy MK, Picha KS, Shanebeck KD, et al. Interleukin-12 regulates proliferation of Th1, but not Th2 or Th0 clones[J]. Eur J Immunol,1994, 24(10): 2271-8.
- [6] Trembleau S, Penna G, Bosi E, et al. Interleukin-12 administration induces T helper type 1 cells and accelerates autoimmune diabetes in NOD mice[J]. J Exp Med, 1995, 181(2): 817-21.
- [7] Leonard JP, Waldburger KE, Goldman SJ. Prevention of experimental encephalomyelitis by antibodies against interleukin 12[J]. J Exp Med, 1995,181(1): 381-6.
- [8] Rooh AH, Kubin M, Cassin M, et al. IL-12 reverses cytokine and immune abnormalities in Sezary syndrome[J]. J Immunol, 1995, 154(3): 1491-8.

参考文献:

- [1] 赵 辨. 临床皮肤病学[M]. 第2版. 南京: 江苏科学技术出版社,1983. 569-82.
- [2] Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI: a disease activity index for lupus patients[J]. Arthritis Rheum.1992, 35(6): 630-40.
- [3] Horwitz DA, Jacob C. The cytokine network in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus and possible therapeutic implications[J].Springer Semin Immunopathol, 1994, 16(2-3): 181-200.
- [4] Gladman DD, Urowitz MB. Prognostic subsets and mortality in systemic lupus erythematosus[M]. 5th ed, Baltimore: Williams and Wilkins,1997.1213-28.
- [5] Kennedy MK, Picha KS, Shanebeck KD, et al. Interleukin-12 regulates proliferation of Th1, but not Th2 or Th0 clones[J]. Eur J Immunol,1994, 24(10): 2271-8.
- [6] Trembleau S, Penna G, Bosi E, et al. Interleukin-12 administration induces T helper type 1 cells and accelerates autoimmune diabetes in NOD mice[J]. J Exp Med, 1995, 181(2): 817-21.
- [7] Leonard JP, Waldburger KE, Goldman SJ. Prevention of experimental encephalomyelitis by antibodies against interleukin 12[J]. J Exp Med, 1995,181(1): 381-6.
- [8] Rooh AH, Kubin M, Cassin M, et al. IL-12 reverses cytokine and immune abnormalities in Sezary syndrome[J]. J Immunol, 1995, 154(3): 1491-8.