

Behcet病患者血清 TNF- α 和 IFN- γ 及 MCP-1 水平的研究

袁永刚, 梁纳, 马胜生, 郑东健

基金项目:广州市中医药科技项目(No. 20132A011014)
作者单位:(510220)中国广东省广州市,暨南大学医学院第四附属医院眼科 广州市红十字会医院
作者简介:袁永刚,主治医师,研究方向:白内障、青光眼、葡萄膜炎。
通讯作者:袁永刚. yyg120@sina.cn
收稿日期:2013-11-12 修回日期:2014-03-18

Research on the serum levels of TNF- α , IFN- γ and MCP-1 in patients with Behcet's disease

Yong-Gang Yuan, Na Liang, Sheng-Sheng Ma, Dong-Jian Zheng

Foundation item: The Traditional Chinese Medicine Project of Guangzhou (No. 20132A011014)
Department of Ophthalmology, School of Medical, the Fourth Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou Red Cross Hospital, Guangzhou 510220, Guangdong Province, China
Correspondence to: Yong-Gang Yuan. Department of Ophthalmology, School of Medical, the Fourth Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou Red Cross Hospital, Guangzhou 510220, Guangdong Province, China. yyg120@sina.cn
Received:2013-11-12 Accepted:2014-03-18

Abstract

• **AIM:** To study the serum levels of TNF- α , IFN- γ and MCP-1 in patients with Behcet's disease (BD).
• **METHODS:** Twenty-five patients with BD as study group and 30 normal volunteers as control group were included in the study. Serum levels of TNF- α , IFN- γ and MCP-1 were measured.
• **RESULTS:** Serum levels of TNF- α , IFN- γ and MCP-1 were significant higher in active BD patients than in normal controls.
• **CONCLUSION:** Our results suggest that serum levels of TNF- α , IFN- γ and MCP-1 abnormally increased in active BD patients. The higher expression may play a role in the pathogenesis of BD.
• **KEYWORDS:** Behcet's disease; cytokine; TNF- α ; IFN- γ ; MCP-1

Citation: Yuan YG, Liang N, Ma SS, et al. Research on the serum levels of TNF- α , IFN- γ and MCP-1 in patients with Behcet's disease. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014;14(4):780-781

摘要

目的:探讨 Behcet 病(Behcet's disease, BD)患者血清 TNF- α 、IFN- γ 、MCP-1 的水平。
方法:BD 患者 25 例,对照组为健康志愿献血员 30 例,抽取血清检测 TNF- α 、IFN- γ 、MCP-1 等指标。
结果:BD 活动期患者 TNF- α 、IFN- γ 、MCP-1 均高于健康对照组,差异有统计学意义。
结论:BD 活动期患者 TNF- α 、IFN- γ 、MCP-1 异常升高,可能与 BD 的发病机制有关。
关键词: Behcet 病;细胞因子;TNF- α ;IFN- γ ;MCP-1
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.04.63

引用:袁永刚,梁纳,马胜生,等. Behcet 病患者血清 TNF- α 和 IFN- γ 及 MCP-1 水平的研究. *国际眼科杂志* 2014;14(4):780-781

0 引言

Behcet 病(Behcet's disease, BD)是一种病因复杂,病程冗长,易于复发的免疫性疾病,其引起的葡萄膜炎是葡萄膜炎中最为难治的类型之一。我国是 BD 的高发区之一,发病率为 14/10 万,多见于 20~45 岁的青壮年。BD 确切的发病机制尚不清楚,其发病过程中存在明显的细胞因子网络失调,趋向认为由单核巨噬细胞和中性粒细胞分泌的 IL 和趋化因子水平增加^[1]。本文对 BD 患者血清肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)、 γ -干扰素(Interferon- γ , IFN- γ)、单核细胞趋化因子-1(Monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)等进行检测,探讨其与 BD 的关系。

1 对象和方法

1.1 对象 选择我院 2010-10/2013-11 的 BD 患者 25 例,其中男 14 例,女 11 例,年龄 22~41(平均 29 \pm 6.2)岁。BD 的诊断参考 1990 年国际 BD 研究组制定的标准:(1)复发性口腔溃疡(1a 内至少复发 3 次);(2)下面四项出现两项或以上:1)复发性生殖器溃疡或生殖器瘢痕;2)眼部损害(前葡萄膜炎、后葡萄膜炎、玻璃体内细胞或视网膜血管炎);3)皮肤损害(结节性红斑、假毛囊炎或脓疱或发育期后的痤疮样结节);4)皮肤过敏反应阳性。纳入的所有患者均在我院眼科以葡萄膜炎首诊,确诊为 BD,近期(4wk 内)未接受规范的全身免疫抑制剂或激素治疗,无心脑血管、肝、肾和造血系统等其他系统性疾病。抽取患者血清检测 TNF- α 、IFN- γ 、MCP-1 等。正常对照组为健康志愿献血员 30 例,其中男 15 例,女 15 例,年龄 20~45(平均 28 \pm 4.6)岁。

1.2 方法 所有患者均在禁食 12h 后于清晨抽取空腹静脉血,4 $^{\circ}$ C 离心(3000 转/min)15min,收集上层血清,使用酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测 TNF- α 、IFN- γ 、MCP-1。检验项目均由本院中心实验室专业工作人员根据 ELISA

检测试剂盒提供的说明书严格操作完成。

统计学分析:使用 SPSS 18.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,选择 t 检验对数据进行统计学处理,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

BD 患者血清 TNF- α 、IFN- γ 、MCP-1 如表 1,与对照组相比,TNF- α 、IFN- γ 、MCP-1 均高于对照组,差异有统计学意义。

3 讨论

BD 是一种复杂的自身免疫性疾病,细胞因子作为免疫反应的调节因子和炎性介质参与了其发病,大多研究认为,在 BD 患者的血清和房水中细胞因子表达增加,且与疾病的活动性程度密切相关^[2]。本文对 TNF- α 、IFN- γ 、MCP-1 等几个关键的细胞因子进行研究。鉴于本文纳入的均为出现葡萄膜炎的 BD 患者,近期末接受正规治疗,因此本文讨论的 BD 均处在活动期^[3]。

3.1 TNF- α TNF- α 是机体免疫细胞产生的一种细胞因子,主要来源于单核巨噬细胞系统,是 T 细胞、B 细胞和中性粒细胞的辅助刺激因子,上调 MHC-I、MHC-II、IL-2 受体以及黏附分子表达,诱导其他细胞因子、一氧化氮、前列腺素和基质金属蛋白酶等分子的生成,是一种强力致炎因子。适量的 TNF- α 介导的免疫反应对机体有保护作用,过量的 TNF- α 则会引起机体损伤。TNF- α 在包括 BD 在内的一些免疫性疾病中过度产生和释放,造成机体组织器官的严重损伤。大多学者的研究表明,BD 患者 TNF- α 的水平增高,并且与 BD 活动性相关^[4,5]。本研究的结果与之一致。

近年的研究表明,以 Infliximab 和 Etanercept 为代表的抗 TNF- α 治疗可减少 TNF- α 产生、抑制 Th1 细胞反应和巨噬细胞活化,从而减轻病情、减轻组织损伤、控制疾病的发展,是目前治疗 BD 等免疫性疾病的一种新途径,逐渐受到人们的重视^[6,7]。

3.2 IFN- γ CD4⁺Th 细胞可分为功能不同的 Th1、Th2 和 Th17 亚群,各自产生特征性细胞因子,这些细胞因子的平衡与自身免疫性疾病的发生发展密切相关。IFN- γ 是 Th1 细胞介导免疫反应的标记性细胞因子,具有免疫调节活性,在活化巨噬细胞方面起重要作用,后者通过激活 Th1 细胞免疫和抑制 Th2 细胞免疫来诱导免疫反应。IFN- γ 还可通过上调抗原递呈细胞表达 MHC-I 类分子,促进细胞毒性 CD8⁺T 细胞介导的靶细胞凋亡,诱导产生一氧化氮对血管内皮细胞产生毒性作用^[8,9]。国内外大多学者研究发现 BD 患者血清 IFN- γ 水平增高,并与疾病活动期存在一定程度相关^[8-10]。本文的研究表明 BD 活动期患者 IFN- γ 水平增高,推测 IFN- γ 对 BD 的发病起重要作用。

目前对 Th1/Th2 亚群细胞因子平衡的探讨是研究自身免疫性疾病的热点之一,调节 Th1/Th2 细胞平衡,也许会成为治疗 BD 的一种新方法。

3.3 MCP-1 MCP-1 是一种对单核细胞和 T 淋巴细胞具有趋化作用,并介入黏附分子和细胞外基质相互作用的趋化因子 β -亚家族成员之一,MCP-1 通过与相应受体结合激活细胞内信号转导通路,可发挥多种生物学功能,能募集单核细胞、嗜碱性粒细胞与 T 细胞至炎症部位,并能诱导细胞表达黏附分子和释放 IL-1、IL-6 等细胞因子,还可

表 1 BD 组和对照组血清 TNF- α 、IFN- γ 、MCP-1 结果

组别	$(\bar{x}\pm s, \text{pg/mL})$		
	TNF- α	IFN- γ	MCP-1
BD 组	65.16 \pm 15.51	89.51 \pm 19.57	215.89 \pm 54.63
对照组	12.36 \pm 7.98	32.41 \pm 9.62	89.02 \pm 17.10
t	16.26	14.09	12.05
P	<0.01	<0.01	<0.01

刺激嗜碱性粒细胞释放组胺,在包括葡萄膜炎^[4,11]等炎症性疾病和新生血管形成及其损伤修复中发挥重要作用。研究发现在 BD 患者血清中 MCP-1 水平升高^[12,13],我们的研究发现,BD 活动期患者血清 MCP-1 明显高于正常对照组,推测 MCP-1 与 BD 的发病密切相关,不仅参与眼部炎症,同时亦可能参与全身多系统损伤的过程。

综上,本文的研究结果认为,BD 活动期患者血清 TNF- α 、IFN- γ 、MCP-1 异常升高,可能与 BD 的发病机制有关。鉴于本文的病例数不多,尚未进行年龄、性别的细分,亦未进一步探讨缓解期的情况,故仍需要继续累积、不断随访,大样本的研究有待进一步完善。

参考文献

- Zhou ZY, Chen SL, Shen N, et al. Cytokines and Behcet's disease. *Autoimmun Rev* 2012;11(10):699-704
- Kim TW, Chung H, Yu HG. Chemokine expression of intraocular lymphocytes in patients with Behcet uveitis. *Ophthalmic Res* 2011;45(1):5-14
- 曹元华. 日本新修订的白塞综合征诊断与分期及临床严重度标准. *国际皮肤性病学期刊* 2006;32(1):57-58
- Valentincic NV, de Groot-Mijnes JD, Kraut A, et al. Intraocular and serum cytokine profiles in patients with intermediate uveitis. *Mol Vis* 2011;17:2003-2010
- Ozdamar Y, Berker N, Bahar G, et al. Inflammatory mediators and posterior segment involvement in ocular Behcet disease. *Eur J Ophthalmol* 2009;19(6):998-1003
- Capella MJ, Foster CS. Long-term efficacy and safety of infliximab in the treatment of Behcet's disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2012;20(3):198-202
- Arida A, Fragiadaki K, Giavri E, et al. Anti-TNF agents for Behcet's disease: analysis of published data on 369 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2011 Aug;41(1):61-70
- Belguendouz H, Messaoudene D, Lahmar K, et al. Interferon- γ and nitric oxide production during Behcet uveitis: immunomodulatory effect of interleukin-10. *J Interferon Cytokine Res* 2011;31(9):643-651
- Djaballah-Ider F, Chaib S, Belguendouz H, et al. T cells activation and interferon- γ /nitric oxide production during Behcet disease: a study in Algerian patients. *Ocul Immunol Inflamm* 2012;20(3):215-217
- 樊超,郑劲锋,陈宏翔. 人外周血 Th 细胞和 Tc 细胞内 IFN- γ 及 IL-4 表达水平与白塞病的关系. *中国组织化学与细胞化学杂志* 2011;20(1):23-26
- 何宇,石晶明,贾松柏,等. 单核细胞趋化蛋白-1 在葡萄膜炎患者血清中的表达变化. *中国实用眼科杂志* 2013;31(7):880-883
- 金春林,李铁男. 活络化毒益气法对白塞病病毒络损证患者单核细胞趋化蛋白-1 趋化因子水平的调控作用. *中国中西医结合皮肤性病学杂志* 2008;7(4):207-209
- Soha EIDessouki Ibrahim, Heba Fawzi Elshishtawy, Amir HelmySamy, et al. Role of vascular endothelial growth factor and monocyte chemoattractant protein - 1 in Behcet's disease. *Indian Journal of Rheumatology* 2011;6(4):168-172