

早期特发性膜性肾病患者血清 IL-2、IL-10、TNF- α 和 IFN- γ 水平及临床意义

耿秀蓉¹ 刘真² 施春晓¹ 王蓉³

[摘要] 目的:探究早期特发性膜性肾病(IMN)患者血清白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-10(IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和干扰素- γ (IFN- γ)水平及临床意义。**方法:**选择 2019 年 1 月至 2020 年 12 月诊治的 125 例 IMN 患者作为观察组,另选取同时期 100 例健康体检者作为对照组。观察组治疗后 33 例未缓解,92 例缓解。检测 2 组血清 IL-2、IL-10、TNF- α 和 IFN- γ 水平及观察组治疗前、后其水平,分析观察组治疗前血清 IL-2、IL-10、TNF- α 和 IFN- γ 水平与各项临床指标的相关性,比较不同疗效患者血清 IL-2、IL-10、TNF- α 和 IFN- γ 水平的变化。**结果:**观察组血清 IL-2、TNF- α 水平较对照组高,血清 IL-10、IFN- γ 水平较对照组低($P < 0.05$);观察组血压、24 h 尿蛋白、血清 C 反应蛋白(CRP)均较对照组高($P < 0.05$);Pearson 相关性分析显示,观察组 IL-10 水平与血压呈负相关($P < 0.05$),TNF- α 水平与 24 h 尿蛋白、CRP 均呈正相关,IFN- γ 水平与血压、CRP 均呈负相关($P < 0.05$);缓解组治疗后血清 IL-2、TNF- α 水平较未缓解组低,血清 IL-10、IFN- γ 水平较未缓解组高($P < 0.05$)。**结论:**IMN 患者血清 IL-2、IL-10、TNF- α 和 IFN- γ 水平存在显著异常,对病情及疗效评估的参考价值较高。

[关键词] 特发性膜性肾病;白细胞介素-2;白细胞介素-10;肿瘤坏死因子- α ;干扰素- γ

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.04.002

[中图分类号] R322.6 **[文献标志码]** A

Levels and clinical significance of serum IL-2, IL-10, TNF- α and IFN- γ in patients with early idiopathic membranous nephropathy

GENG Xiurong¹ LIU Zhen² SHI Chunxiao¹ WANG Rong³

(¹Department of Laboratory Medicine, Sichuan Second Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, 610031, China; ²Department of Nephrology, Sichuan Second Hospital of Traditional Chinese Medicine; ³Sichuan Academy of Medical Sciences Sichuan Provincial People's Hospital Clinical Laboratory Center)

Corresponding author: WANG Rong, E-mail:1178901798@qq.com

Abstract Objective: To explore the levels and clinical significance of serum interleukin-2(IL-2), interleukin-10(IL-10), tumor necrosis factor α (TNF- α) and interferon γ (IFN- γ) in patients with early idiopathic membranous nephropathy(IMN). **Methods:** A total of 125 patients with IMN were enrolled as observation group between January 2019 and December 2020, while other 100 healthy controls during the same period were enrolled as control group. In the observation group, 33 patients were not relieved and 92 patients were relieved after treatment. The levels of serum IL-2, IL-10, TNF- α and IFN- γ in both groups, and before and after treatment in observation group were detected. Correlation between serum IL-2, IL-10, TNF- α , IFN- γ and various clinical indexes was analyzed. The levels change of serum IL-2, IL-10, TNF- α and IFN- γ in patients with different curative effect were compared. **Results:** The levels of serum IL-2 and TNF- α in observation group were higher than those in control group, while levels of serum IL-10 and IFN- γ were lower than those in control group($P < 0.05$). The levels of blood pressure, 24 h urine protein and CRP in observation group were all higher than those in control group($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that IL-10 level was negatively correlated with blood pressure($P < 0.05$), TNF- α level was positively correlated with 24 h urine protein and CRP, and IFN- γ level was negatively correlated with blood pressure and CRP($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum IL-2 and TNF- α in remission group were lower than those in non-remission group, while the levels of serum IL-10 and IFN- γ were higher than those in non-remission group($P < 0.05$). **Conclusion:** The levels of serum IL-2, IL-10, TNF- α and IFN- γ are significantly abnormal in patients with early IMN, which might be of great reference value for evaluating conditions and curative effect.

Key words idiopathic membranous nephropathy; interleukin-2; interleukin-10; tumor necrosis factor- α ; interferon- γ

¹四川省第二中医医院检验科(成都,610031)

²四川省第二中医医院肾病科

³四川省医学科学院四川省人民医院临床检验中心
通信作者:王蓉,E-mail:1178901798@qq.com

特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)为膜性肾病中的一种类别,约有20%的肾脏疾病表现为IMN^[1]。该病以肾病综合征为主要表现,临床将位于I期到I~II期的患者称为早期IMN,其病理机制为免疫功能紊乱致使肾组织损伤所致炎症^[2]。既往研究指出白细胞介素参与机体免疫过程,而其具有代表性的白细胞介素-2(interleukin 2, IL-2)在IMN中呈高表达,白细胞介素-10(interleukin 10, IL-10)在IMN中呈低表达^[3-4]。肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)为重要的免疫调节因子,和肾小球损伤紧密相关,在肾小球疾病进展中发挥重要作用^[5]。近年来国内外研究发现干扰素- γ (interferon γ , IFN- γ)具有抗病毒、免疫调节等多重功效,对于肾脏疾病具有积极抑制作用^[6]。本文主要探究早期IMN患者血清IL-2、IL-10、TNF- α 和IFN- γ 水平及临床意义,为明确早期IMN发病机制和提升诊治效果提供理论依据,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料

选择2019年1月至2020年12月诊治的125例IMN患者作为观察组,其中男81例,女44例;年龄31~65岁,平均(47.73 \pm 6.82)岁。纳入标准:①经肾活检证实为IMN,且处于早期(I期及I~II期);②首次发病;③未接受任何免疫抑制药物治疗;④知情同意。排除标准:①由糖尿病肾病、过敏性紫癜等引起的继发性膜性肾病;②合并严重心、肝疾病或恶性肿瘤者;③存在其他免疫性疾病者;④合并感染者。经治疗后分为:未缓解组33例与缓解组92例。选取同时期100例健康体检者作为对照组,其中男65例,女35例;年龄32~65岁,平均(48.15 \pm 6.87)岁;均无肾脏相关及肿瘤等其他疾病,且血、尿、肝功能等常规检查正常者。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

患者入院后进行性别、年龄等一般资料采集。同时测量患者及对照组血压,并各自抽血采用免疫比浊法测定24h蛋白尿、血清C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平。针对患者采取低蛋白饮食,血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张

素II受体拮抗剂(ARB)以控制血压,血脂较高者服用降脂药物等治疗。治疗4周后评估疗效,其中24h蛋白尿低于0.3g为完全缓解,24h蛋白尿低于3.0g且尿蛋白下降 $>50\%$ 为部分缓解,相较治疗前无差异甚至加重为未缓解。采集患者入院第1天、治疗4周后及对照组体检时空腹静脉血5mL,3000 r/min离心15 min后取上清-80 $^{\circ}$ C保持备用,采用酶联免疫法测定(试剂盒均购自美国R&D公司)血清IL-2、IL-10、TNF- α 和IFN- γ 水平。

1.3 统计学方法

使用统计软件SPSS 20.0处理数据,计量资料以 $\bar{X}\pm S$ 表示,采用 t 检验;相关性分析采用Pearson相关性分析; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组血清IL-2、IL-10、TNF- α 和IFN- γ 水平比较

观察组血清IL-2、TNF- α 水平较对照组高,血清IL-10、IFN- γ 水平较对照组低($P<0.05$),见表1。

2.2 2组血压、24h尿蛋白、CRP比较

观察组血压、24h尿蛋白、CRP均较对照组高($P<0.05$),见表2。

2.3 观察组血清IL-2、IL-10、TNF- α 和IFN- γ 水平与血压、24h尿蛋白、CRP的相关性分析

Pearson相关性分析显示,观察组IL-2水平与血压、24h尿蛋白、CRP无相关性($P>0.05$);观察组IL-10水平与血压呈负相关($P<0.05$);观察组TNF- α 水平与24h尿蛋白、CRP均呈正相关($P<0.05$);观察组IFN- γ 水平与血压、CRP均呈负相关($P<0.05$),见表3。

2.4 观察组治疗前、后血清IL-2、IL-10、TNF- α 和IFN- γ 水平比较

观察组治疗后血清IL-2、TNF- α 水平较治疗前降低,血清IL-10、IFN- γ 水平较治疗前升高($P<0.05$),见表4。

2.5 不同疗效患者血清IL-2、IL-10、TNF- α 和IFN- γ 水平比较

按照治疗后的疗效将患者分为未缓解组与缓解组。缓解组治疗后血清IL-2、TNF- α 水平较未缓解组降低,血清IL-10、IFN- γ 水平较未缓解组升高($P<0.05$),见表5。

表1 2组血清IL-2、IL-10、TNF- α 和IFN- γ 水平比较

组别	例数	IL-2/(pg \cdot mL $^{-1}$)	IL-10/(pg \cdot mL $^{-1}$)	TNF- α /(ng \cdot L $^{-1}$)	IFN- γ /(pg \cdot mL $^{-1}$)
观察组	125	144.38 \pm 28.54	98.69 \pm 9.14	101.26 \pm 21.53	66.07 \pm 12.81
对照组	100	89.61 \pm 4.82	153.25 \pm 31.37	42.85 \pm 10.24	86.29 \pm 15.31
t		18.967	18.498	24.957	10.784
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 2 组血压、24 h 尿蛋白、CRP 比较

组别	例数	$\bar{X} \pm S$			
		收缩压/mmHg	舒张压/mmHg	24 h 尿蛋白/g	CRP/(mg · L ⁻¹)
观察组	125	128.69 ± 17.31	82.53 ± 10.38	4.15 ± 1.38	8.39 ± 2.15
对照组	100	115.97 ± 3.56	77.71 ± 2.55	0.06 ± 0.01	5.71 ± 1.87
<i>t</i>		7.224	4.534	29.624	9.838
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 观察组血清 IL-2、IL-10、TNF-α 和 IFN-γ 水平与血压、24h 尿蛋白、CRP 的相关性分析

项目	血压		24 h 尿蛋白		CRP	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
IL-2	0.015	0.906	0.118	0.342	0.183	0.122
IL-10	-0.311	<0.050	0.152	0.283	0.107	0.421
TNF-α	0.195	0.117	0.486	<0.001	0.539	<0.001
IFN-γ	-0.542	<0.001	0.157	0.364	-0.458	<0.001

表 4 观察组治疗前、后血清 IL-2、IL-10、TNF-α 和 IFN-γ 水平比较

组别	例数	$\bar{X} \pm S$			
		IL-2/(pg · mL ⁻¹)	IL-10/(pg · mL ⁻¹)	TNF-α/(ng · L ⁻¹)	IFN-γ/(pg · mL ⁻¹)
治疗前	125	144.38 ± 28.54	98.69 ± 9.14	101.26 ± 21.53	66.07 ± 12.81
治疗后	125	117.27 ± 10.32	121.28 ± 21.42	75.87 ± 20.39	78.24 ± 14.83
<i>t</i>		9.987	10.845	9.573	6.943
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 5 不同疗效患者血清 IL-2、IL-10、TNF-α 和 IFN-γ 水平比较

组别	例数	$\bar{X} \pm S$			
		IL-2/(pg · mL ⁻¹)	IL-10/(pg · mL ⁻¹)	TNF-α/(ng · L ⁻¹)	IFN-γ/(pg · mL ⁻¹)
未缓解组	33	139.57 ± 18.49	100.16 ± 12.17	96.71 ± 21.06	68.93 ± 13.65
缓解组	92	109.27 ± 9.85	128.86 ± 21.54	68.39 ± 17.32	81.58 ± 15.27
<i>t</i>		11.779	7.239	7.599	4.194
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨论

据国外研究显示,膜性肾病中约有 2/3 为 IMN^[7]。IMN 以中老年男性多见,为肾病综合征乃至终末期肾病的常见病因,严重威胁人们身体健康。该病发生、发展的重要原因为机体细胞及体液免疫反应紊乱,释放大量的炎性物质,致使免疫复合物沉积。因此,积极探索早期 IMN 患者免疫因子水平转变意义重大。

白细胞介素又名淋巴因子,主要由多种细胞分泌,其具有较强的生物学活性及较广的作用范围,可以传递信息、抗感染及调节免疫。在机体患病期间血清白细胞介素亦呈现不同水平。IL-2 主要由 T 细胞产生,对 T 和 B 细胞的活化、增殖与分化具有促进作用,致使免疫球蛋白大量合成,形成免疫复合物速度加快^[8]。IL-2 不仅参与机体免疫应答,介导免疫机制,还能在抗肿瘤治疗中发挥积极作用^[9]。IL-10 为重要的免疫抑制因子,主要由 Th2 细胞产生,能够抑制 T 淋巴细胞活化和促炎因子释放,发挥负向调控作用,促使机体炎症反应下调^[10]。IL-10 可以加强释放抗炎因子,抑制促炎因

子分泌,当机体处于病情进展状态时血清 IL-10 水平降低^[11]。本研究结果显示,观察组血清 IL-2 水平较对照组高,血清 IL-10 水平较对照组低,表明早期 IMN 患者病情发展过程导致机体免疫反应紊乱,患者位于易感状态,机体出现炎症反应,促炎因子大量分泌,抑炎因子含量减少。TNF-α 是肿瘤坏死因子超家族重要的成员之一,为机体免疫调节重要因子,已有较多研究证实其参与肾病综合征病情进展过程。Tieranu 等^[12]报道,儿童肾病综合征复发的重要因素之一为 TNF-α 表达增加。项新等^[13]报道,在某些肾病综合征发病中 TNF-α 可能发挥重要作用。IFN-γ 主要由 Th1 细胞分泌,其为高效抗病毒生物活性物质,能够诱导多重抗原提呈细胞表达 MHC 分子,引起单核巨噬细胞、中性粒细胞等细胞活化,促进 TNF-α 等分泌及 Th1 细胞发育,抑制 Th2 细胞活化增殖。Gao 等^[14]表明,IFN-γ 介导的 MHC 抗原表达增加可直接进一步加重肾小球免疫损伤。本研究中,观察组血清 TNF-α 水平较对照组高,血清 IFN-γ 水平较对照组低,提示早期 IMN 患者病情发展过程中免疫机

制失衡,机体 TNF- α 水平增加,IFN- γ 水平减少,机体处于炎症状态。

IMN 患者机体炎症反应和 Th1/Th2 细胞失衡密切相关,其临床表现主要为大量蛋白尿、高血压等^[15]。CRP 为组织受损及炎症的敏感反应指标,主要由炎性淋巴因子刺激上皮与肝脏细胞产生。既往大量研究证实 CRP 参与肾脏疾病过程,其不仅能够诱导细胞活性,促进参与机体炎症、免疫反应,致使免疫复合物沉积,肾小球损伤,还能对出球小动脉直接作用,导致大量蛋白尿^[16-17]。本研究 Pearson 相关性分析显示,观察组 IL-10 水平与血压呈负相关,TNF- α 水平与 24 h 尿蛋白、CRP 均呈正相关,IFN- γ 水平与血压、CRP 均呈负相关,说明 IMN 为免疫炎症性疾病,早期即有免疫炎症因子参与,IL-10、IFN- γ 水平下降,TNF- α 水平升高,与 CRP 相互作用导致患者血压及 24 h 尿蛋白升高,出现肾病综合征。针对早期 IMN,大部分学者认为应采取 ACEI/ARB 等基础药以控制血压,降低尿蛋白,缓解病情,而不主张立即行免疫抑制治疗。本研究结果显示治疗后血清 IL-2、TNF- α 水平比治疗前低,血清 IL-10、IFN- γ 水平较治疗前高;同时随访疗效显示缓解组治疗后血清 IL-2、TNF- α 水平较未缓解组低,血清 IL-10、IFN- γ 水平较未缓解组高,提示 IL-2、TNF- α 水平增加,IL-10、IFN- γ 水平下降可能和早期 IMN 患者疗效欠佳有关,但相关机制还有待进一步研究。

综上所述,早期 IMN 患者血清 IL-2、IL-10、TNF- α 和 IFN- γ 水平存在显著异常,对病情及疗效评估的参考价值较高。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 罗先荣,彭家清.特发性膜性肾病诊疗中磷脂酶 A2 受体的研究进展[J].重庆医学,2020,49(1):160-165.
- [2] Huang B, Yang X, Zhang W, et al. Receptor antibody time-resolved A2 phospholipase bead immunochromatography and its application in idiopathic membranous nephropathy[J]. J Clin Lab Anal, 2020, 34(12): e23508.
- [3] 张明明,孟翠巧,王红,等.原发性膜性肾病患者炎症因子变化情况研究[J].河北医药,2019,41(19):2885-2888,2893.
- [4] 张文贤,赵嘉懿,冯杰,等.特发性膜性肾病发病机制研究进展[J].中国中西医结合肾病杂志,2018,19(10):925-927.
- [5] Li G, Wu W, Zhang X, et al. Serum levels of tumor necrosis factor alpha in patients with IgA nephropathy are closely associated with disease severity[J]. BMC Nephrol, 2018, 19(1):326.
- [6] Mansouri L, Nopp A, Jacobson SH, et al. Hemodialysis Patients Display a Declined Proportion of Th2 and Regulatory T Cells in Parallel with a High Interferon- γ Profile[J]. Nephron, 2017, 136(3):254-260.
- [7] Chen X, Chen Y, Ding X, et al. Baseline proteinuria level is associated with prognosis in idiopathic membranous nephropathy[J]. Ren Fail, 2019, 41(1):363-369.
- [8] Chen X, Li Y, Ding X, et al. The significance of serum levels of soluble interleukin-2 receptor in patients undergoing maintenance hemodialysis [J]. Ren Fail, 2020, 42(1):419-427.
- [9] Hu JQ, Lei BW, Wen D, et al. IL-2 enhanced MHC class I expression in papillary thyroid cancer with Hashimoto's thyroiditis overcomes immune escape in vitro[J]. J Cancer, 2020, 11(14):4250-4260.
- [10] 陆小云,张焕新.急性白血病血清 sICAM-1、IL-10 和 TNF- α 水平变化及临床意义[J].临床血液学杂志,2020,33(11):762-766.
- [11] Sun L, Girnary M, Wang L, et al. IL-10 Dampens an IL-17-Mediated Periodontitis-Associated Inflammatory Network[J]. J Immunol, 2020, 204(8):2177-2191.
- [12] Tieranu I, Dutescu MI, Bara C, et al. Preliminary Study Regarding the Association between Tumor Necrosis Factor Alpha Gene Polymorphisms and Childhood Idiopathic Nephrotic Syndrome in Romanian Pediatric Patients[J]. Maedica (Bucur), 2017, 12(3):164-168.
- [13] 项新,冯振伟,何坤,等.原发性肾病综合征患者血清肿瘤坏死因子- α 的水平及其临床意义[J].广西医学,2018,40(7):767-770.
- [14] Gao J, Wei L, Liu X, et al. Association Between IFN- γ Gene Polymorphisms and IgA Nephropathy in a Chinese Han Population [J]. Kidney Blood Press Res, 2017, 42(1):136-144.
- [15] 崔金艳,李洁.膜性肾病患者临床病理特点及外周血 T 及 Th 细胞亚群分析[J].中南医学科学杂志,2019,47(5):503-507.
- [16] Gao J, Wang A, Li X, et al. The Cumulative Exposure to High-Sensitivity C-Reactive Protein Predicts the Risk of Chronic Kidney Diseases [J]. Kidney Blood Press Res, 2020, 45(1):84-94.
- [17] 张露露,张若杰,郭璇,等.特发性膜性肾病生物标志物的研究进展[J].临床与病理杂志,2020,40(10):2751-2756.

(收稿日期:2021-08-17 修回日期:2021-09-27)