

# 白细胞介素-10 基因多态性和自身免疫性疾病的相关性研究

詹茜 综述, 陈维贤 审校(重庆医科大学附属第二医院检验科 400010)

**【关键词】** 白细胞介素-10; 基因多态性; 自身免疫性疾病; 系统性红斑狼疮; 类风湿性关节炎

**DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2013.16.065** 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)16-2173-03

白细胞介素-10(IL-10)是一种多功能的细胞因子,它能抑制 T helper 1 细胞(Th1 细胞)产生  $\gamma$  干扰素(IFN- $\gamma$ ),故最初被定义为细胞因子合成抑制因子(CSIF),主要由 T helper 2 细胞(Th2 细胞)合成<sup>[1]</sup>。自身免疫性疾病是由机体免疫效应细胞或免疫效应分子对自身组织或细胞产生免疫应答,最终导致组织损伤或器官功能障碍的炎症性疾病,发病率占世界人口的 3%~5%。自身免疫性疾病的发病机制至今尚未完全明了,逐年上升的致残率与死亡率提示自身免疫性疾病正危害人类健康。IL-10 作为一种理想的抗炎因子,它与自身免疫性疾病的关系在多个研究中得到了证实。随着基因多态性研究热点的兴起,近年来一些学者对 IL-10 基因多态性与自身免疫性疾病遗传易感性进行了研究,本文对此作一综述。

## 1 IL-10 的蛋白质结构及基因多态性

IL-10 为 35 000~40 000 的单链糖蛋白,相对分子质量  $18.5 \times 10^3$ ,含有 178 个氨基酸,其中包括 N 端 18 个氨基酸的信号肽和 160 个氨基酸的成熟肽,为分泌型蛋白质。人类 IL-10 分子是呈 V 字型的异源二聚体结构,与干扰素- $\gamma$  的结构相似<sup>[2]</sup>。

由于 IL-10 有重要的免疫调节作用,其基因多态性与多种疾病的相关性受到广泛关注。在一级亲属的家族研究和双胞胎分析研究中发现,IL-10 表达水平的差异超过 75% 是来自于遗传基因的多态性。人 IL-10 基因位于 1 号染色体,在 1q31-1q32,其基因包含 5 个外显子,约  $5.2 \times 10^3$ <sup>[3]</sup>。迄今,至少有 49 个等位基因多态性被报道,如: -2849、-2776、-2769、-2763、-1349、-1082、-851、-819、-657、-592、+734、+854、+919、+1668、+1812、+3367 等等,微卫星多态性 IL10.R 和 IL10.G 亦有报道。其中 28 个多态性发生在启动子,其他大部分位于非编码区的内含子。目前,研究最多的多态性位点是启动子区域的 -1082G/A、-819 C/T(有的文献也称 -892)和 -592C/A(有的文献也称 -597)三个位点和微卫星 IL10.R ( $4 \times 10^3$ )、IL10.G ( $1.1 \times 10^3$ )(见图 1)。研究发现,-819 和 -592 两个位点是连锁遗传的,表现为 -819C、-592C 和 -819T、-592A。结合 -1082 位点的 G 或 A,这三个 SNPs 合并在一起的单体型表现为 GCC、ACC 和 ATA (GTA 单体型非常罕见)。这三个位点的基因型与 IL-10 基因的转录活性及血浆中 IL-10 的浓度水平有关 C。低产生者基因型为:ATA/ATA、ACC/ATA 和 ACC/ACC;中产生者基因型为:GCC/ACC 和 GCC/ATA;高产生者基因型为 GCC/GCC<sup>[4]</sup>。

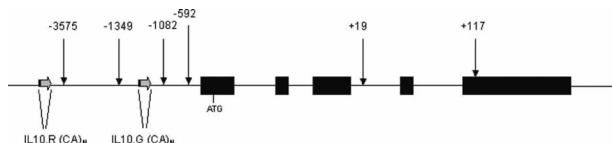


图 1 IL-10 主要的 SNPs 和微卫星

## 2 IL-10 基因多态性和系统性红斑狼疮(SLE)

SLE 是自身免疫介导的弥漫性结缔组织疾病,是自身免

疫性疾病的原型。该病好发于育龄期女性,而且非白种人比白种人的患病率及严重程度高 2~4 倍。多种证据显示,遗传因素在 SLE 发病机制中起重要作用<sup>[5]</sup>。SLE 以多克隆  $\beta$  细胞高度增生活化,免疫球蛋白增多和多种自身抗体的生成及细胞内外免疫反应异常为特征,造成多器官、多系统的损害。研究证明白介素与 SLE 发病相关。早在 1994 年,Ishida 等<sup>[6]</sup>用抗 IL-10 的单克隆抗体治疗 SLE 的 NZB/W F1 小鼠,提高了其生存率,而给予 NZB/W F1 小鼠 IL-10 刺激则加速了自身免疫性疾病的发展。另有研究表明 IL-10 可以刺激 SLE 患者 PBMC 产生抗 dsDNA 抗体,而抗 dsDNA 抗体又能刺激 PBMC 分泌 IL-10,二者相互作用形成一个正向反馈恶性循环,导致病情发展<sup>[7]</sup>。

对于 IL-10 基因多态性和 SLE 易感性的关系,许多研究者做了相关研究,但得到的结果并不完全一致。有的研究显示 IL-10 的微卫星或者 SNPs 与 SLE 的易感性、某些临床的进展或者免疫学特性有关<sup>[8]</sup>,但有些研究则显示这些多态性与该疾病没有关联。

在各种人群中,微卫星的不同等位基因被报道和 SLE 的发病率有关。G9 等位基因(21 个 CA 重复序列)在欧洲和墨西哥 SLE 患者人群中是显著减少的,长等位基因(CA 重复序列大于 21)G10、G11 和 G13 在墨西哥、美国、意大利、印度、英国患者是增高的。中国人群,G9 和短等位基因 G4 被报道是增高的,G8 是减少的,而 G10 却是没有关联的。在对西班牙、德国 SLE 患者研究显示微卫星和 SLE 根本没有关联。另有研究发现 R2-G14、G15 和抗 Sm 抗体有关,G13 和抗心磷脂抗体 IgM 抗体有关,G8 和神经系统影响有关<sup>[9-10]</sup>。

在亚洲和欧洲患者人群中,-1082G 等位基因和 GCC 基因型(高生产性)是增高的<sup>[11]</sup>,但在中国台湾,ATA-ATA(低产生型)却是增高的,且有的研究显示 ATA 在狼疮性肾炎,狼疮性神经系统病变人群中是增高的<sup>[12]</sup>。这些矛盾的可能与种族人群及实验样本、方法等有关。Nath 等<sup>[13]</sup>在 2005 年关于 IL-10 多态性与 SLE 的遗传易感性的全球范围的荟萃分析中,证实了 IL-10 的 G11 微卫星和 SLE 的遗传易感性的关系( $OR = 1.279, 95\% CI: 1.027 \sim 1.593, P = 0.028$ ),该荟萃分析还进行了分层分析,得到了在亚洲人中 -1082G 等位基因和 SLE 易感性相关性的结论( $OR = 1.358, 95\% CI: 1.015 \sim 1.816, P = 0.039$ )。又在 2009 年,Gateva 等<sup>[14]</sup>做了一个关于 1 963 名患者和 4 329 名对照的大样本研究,包括英国和瑞典两个国家,也得到了有关联的结论( $OR = 1.19, 95\% CI: 1.11 \sim 1.28, P = 3.95 \times 10^{-8}$ )。

## 3 IL-10 的基因多态性和类风湿性关节炎(RA)

RA 是一种慢性炎症性全身性的自身免疫性疾病,主要影响滑膜关节,是致畸致残的主要病因之一,它也可引起关节外病变,如血管炎、心包炎、胸膜炎及 Felty's 综合征等。RA 影响着全球 1% 成年人的健康,其中女性的发病率高出男性的 3

倍。虽然 RA 病因尚不完全清楚,但公认是一种抗原驱动 T 细胞,特别是辅助性 T 淋巴细胞亚群 Th1 介导及遗传相关的自身免疫性疾病。有报道类风湿关节炎发病与 Th1/Th2 失衡有关<sup>[15]</sup>,而 IL-10 正是 Th1/Th2 平衡的关键点,使其成为研究热点之一。

许多研究者也做了关于 IL-10 基因多态性与 RA 易感性的研究,但遗憾的是,结果也不一致。但是可以看出,在早期的研究中,研究结果多表明 IL-10 的基因多态性与 RA 的遗传易感性没有关联,但在 2003 年后的研究多支持两者间是有关的。在 2011 和 2012 年分别有两个研究团队对此作了荟萃分析。2011 年对 IL-10 的-1082A/G 的基因多态性和 RA 遗传易感性的荟萃分析,包含 1480 个健康人和 1413 患者,研究结果为  $OR=0.75, 95\%CI:0.59\sim 0.93, P=0.14$ <sup>[16]</sup>。2012 年的荟萃分析,是针对-1082G/A,-592C/A,-892C/T 和 IL-10.R,包括 2 647 例患者和 3 383 例对照人群。结果表明-1082G/A,-892C/T 基因多态性和 RA 易感性有关( $OR=1.217, 95\%CI=1.027\sim 1.442, P=0.0236$ ;及  $OR=0.552, 95\%CI=0.375\sim 0.812, P=0.003$ );且在亚洲人群,-592C/A 基因多态性和 RA 易感性是相关( $OR=0.758, 95\%CI=0.475\sim 1.210, P=0.045$ )<sup>[17]</sup>。两个研究均支持两者间是有关联的。

除 RA 遗传易感性外,也有关于 IL-10 多态性关于 RA 的疾病的发展、抗体产生、疾病严重程度、治疗疗效评估及预后等相关性的研究出现。早期,在一个对 95 名波兰 RA 患者研究,研究结论是 IL-10 基因多态性和发病年龄、疾病活动度(血细胞沉降率、CRP)、关节肿胀个数和关节外病变均没有关联<sup>[18]</sup>。后来,Marinou 等<sup>[19]</sup>做了关于-592、-1082 基因多态性和 RA 影像学改变的关系的研究,964 名英国 RA 患者参加这次研究,研究发现-1082GG 基因型更容易产生影像学改变,并发现这与-1082GG 基因型产生更少的 IL-10 有关。但这个现象只在 RF 阴性或者抗 CCP 抗体阴性的患者中被观察到。这和 Huizinga 等<sup>[20]</sup>在 2000 年发表的对 91 名荷兰 RA 患者随访 12 年的一个前瞻性研究结果一致,1082AA 基因型在随访过程中比-1082GG 型产生更少的关节的影像学改变。但前一位学者(Marinou)同时也发现 RF 和抗 CCP 抗体水平与 IL-10 基因没有关系。这之后,2009 年,Nemec 等<sup>[21]</sup>研究发现-1082G/A 基因型分布在 IgG,IgA,IgM 类风湿因子阳性和阴性的患者中有显著性差异,-3575T/A,-819C/T 和-592A/C 的等位基因频率在抗环瓜氨酸肽抗体(anti-CCP)阳性和阴性的患者人群中有统计学差异,TCA、ATA 单倍体在抗 CCP 阳性患者中是显著减少的。这个研究结果为 IL-10 启动子基因多态性和 RA 抗体产生有关提供了证据。Konenkov 等<sup>[22]</sup>在 2010 年研究表明 IL-10 C-592A 是 RA 基本抗炎治疗(BAIT)疗效的预后因素之一。此外,几个研究表明 IL-10 多态性和 RA 的依那西普长期治疗疗效有关<sup>[23-24]</sup>。

#### 4 IL-10 的基因多态性和干燥综合征(PSS)

PSS 是一种淋巴细胞浸润,主要累及全身外分泌腺的慢性自身免疫性疾病。

IL-10 作为 B 淋巴细胞强有力的刺激物,可以引起自身抗体和免疫球蛋白的产生增多。多个研究证实,干燥综合征患者的唾液及外周血中 IL-10 的水平显著增高。多数文献支持 IL-10 基因多态性和干燥综合征易感性有关联。在干燥综合征组和健康人群组对比中,G9 等位基因、GCC 单体型( $OR=1.90, 95\%CI 0.955\sim 3.62, P<0.05$ ),GCC/ATA 基因型( $OR=2.19, 95\%CI:1.19\sim 4.03, P<0.05$ )和 ACC 单体型的缺失( $ACC:OR=0.443, 95\%CI:0.257\sim 0.764, P<0.05$ )与干燥综

合征的遗传易感性密切相关。并指出这是 GCC 单体型通过调节 IL-10 的产生的量来调控的。该单体型还能导致干燥综合征年龄的早发。另外,IL-10 量的增多与该病皮肤表现,皮肤脉管炎有关。

有的学者试验结果与上述不一致,他们得出两者之间是没有关联的,尤其是近年来的文献,如 2008 年 Willeke 等<sup>[25]</sup>对 111 名德国 PSS 患者和 145 名健康人的研究。这个研究涉及了-2849,-2776,-2769,-2763,-1349,-1082,-851,-819,-657,-592 等位点及微卫星 R 和 G,但均未找到它们的相关性。

#### 5 IL-10 的基因多态性和其他自身免疫性疾病

自身免疫性疾病还包括硬皮病、皮炎炎、天疱疮、强直性脊柱炎、系统性脉管炎等疾病,但关于 IL-10 基因多态性和它们的关系研究较少,亦存在相互冲突的结果。IL-10 基因多态性和自身免疫性疾病遗传易感性的研究结果的差异,可能有以下因素引起:(1)许多研究样本量较小,有抽样误差;(2)异质性和混杂因素,各种偏倚的存在影响研究结果;(3)研究多为病例对照研究,横断面的研究设计限制了对了解疾病的发展等,这就需要前瞻性研究设计,尤其是大样本的前瞻性研究;(4)种族人群上的差异,环境因素的影响,分层分析较少;(5)科学技术发展,前后试验方法的差异,如 IL-10 和 RA 相关性研究中可以看出在早期研究和近年来的研究结果相矛盾的现象,这就可能与试验方法等的改进有关。

IL-10 作为理想的免疫调节因子,它可能与自身免疫性疾病的易感性、严重程度、预后等等相关。为了更好地评估 IL-10 基因多态性和自身免疫性疾病之间的基因×基因和基因×环境相互作用,这就需要更多的大样本研究,甚至包括全世界各个种族人群,前瞻性研究、分层分析、荟萃分析等等。IL-10 基因多态性与自身免疫性疾病易感性的深入解析,必将有助于该疾病的风险预测及个性化治疗的发展。

#### 参考文献

- [1] Maynard CL, Weaver CT. Diversity in the contribution of interleukin-10 to T-cell-mediated immune regulation[J]. Immunol Rev, 2008, 226(3): 219-233.
- [2] Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, et al. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor[J]. Annu Rev Immunol, 2001, 19(4): 683-765.
- [3] Eskdale J, Kube D, Tesch H, et al. Mapping of the human IL10 gene and further characterization of the 5' flanking sequence[J]. Immunogenetics, 1997, 46(2): 120-128.
- [4] Edwards-Smith CJ, Jonsson JR, Purdie DM, et al. Interleukin-10 promoter polymorphism predicts initial response of chronic hepatitis C to interferon alpha[J]. Hepatology, 1999, 30(2): 526-530.
- [5] Sabat R, Grütz G, Warszawska K, et al. Biology of interleukin-10[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2010, 21(5): 331-344.
- [6] Ishida H, Muchamuel T, Sakaguchi S, et al. Continuous administration of anti-interleukin 10 antibodies delays onset of autoimmunity in NZB/W F1 mice[J]. J Exp Med, 1994, 179(1): 305-310.
- [7] López P, Gutiérrez C, Suárez A. IL-10 and TNF $\alpha$  genotypes in SLE[J]. J Biomed Biotechnol, 2010(10): 838390.
- [8] Hermann J, Gruber S, Neufeld JB, et al. IL10R1 loss-of-

- function alleles in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus[J]. Clin Exp Rheumatol, 2009, 27(4): 603-608.
- [9] de Paz B, Alperi-López M, Ballina-García FJ, et al. Interleukin 10 and tumor necrosis factor-alpha genotypes in rheumatoid arthritis—association with clinical response to glucocorticoids[J]. J Rheumatol, 2010, 37(3): 503-511.
- [10] Hee CS, Gun SC, Naidu R, et al. Comparison of single nucleotide polymorphisms in the human interleukin-10 gene promoter between rheumatoid arthritis patients and normal subjects in Malaysia[J]. Mod Rheumatol, 2007, 17(5): 429-435.
- [11] Sobkowiak A, Lianeri M, Wudarski M, et al. Genetic variation in the interleukin-10 gene promoter in Polish patients with systemic lupus erythematosus[J]. Rheumatol Int, 2009, 29(8): 921-925.
- [12] 周辉, 瞿锐, 唐智慧, 等. 白介素-10 启动子基因多态性与系统性红斑狼疮相关性研究[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2007, 21(9): 517-520.
- [13] Nath SK, Harley JB, Lee YH. Polymorphisms of complement receptor 1 and interleukin-10 genes and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis [J]. Hum Genet, 2005, 118(2): 225-234.
- [14] Gateva V, Sandling JK, Hom G, et al. A large-scale replication study identifies TNIP1, PRDM1, JAZF1, UHRF1BP1 and IL10 as risk loci for systemic lupus erythematosus[J]. Nat Genet, 2009, 41(11): 1228-1233.
- [15] Myasoedova E, Crowson CS, Turesson C, et al. Incidence of extraarticular rheumatoid arthritis in Olmsted County, Minnesota, in 1995-2007 versus 1985-1994: a population-based study[J]. J Rheumatol, 2011, 38(6): 983-989.
- [16] Zhang J, Zhang Y, Jin J, et al. The -1082A/G polymorphism in the interleukin-10 gene and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis[J]. Cytokine, 2011, 56(2): 351-355.
- [17] Lee YH, Bae SC, Choi SJ, et al. Associations between interleukin-10 polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis: a meta-analysis[J]. Mol Biol Rep, 2012, 39(1): 81-87.
- [18] Pawlik A, Kurzawski M, Szklarz BG, et al. Interleukin-10 promoter polymorphism in patients with rheumatoid arthritis[J]. Clin Rheumatol, 2005, 24(5): 480-484.
- [19] Marinou I, Healy J, Mewar D, et al. Association of interleukin-6 and interleukin-10 genotypes with radiographic damage in rheumatoid arthritis is dependent on autoantibody status [J]. Arthritis Rheum, 2007, 56(8): 2549-2556.
- [20] Huizinga TW, Keijsers V, Yanni G, et al. Are differences in interleukin 10 production associated with joint damage [J]. Rheumatology (Oxford), 2000, 39(11): 1180-1188.
- [21] Nemeč P, Goldbergova MP, Gatterova J, et al. Association of polymorphisms in interleukin-10 gene promoter with autoantibody production in patients with rheumatoid arthritis[J]. Ann N Y Acad Sci, 2009, 1173(6): 501-508.
- [22] Konenkov VI, Zonova EV, Korolev MA, et al. Pharmacogenetic criteria for the efficacy of basic anti-inflammatory therapy for rheumatoid arthritis[J]. Ter Arkh, 2010, 82(12): 56-61.
- [23] Schotte H, Schlüter B, Drynda S, et al. Interleukin 10 promoter microsatellite polymorphisms are associated with response to long term treatment with etanercept in patients with rheumatoid arthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2005, 64(4): 575-581.
- [24] Padyukov L, Lampa J, Heimbürger M, et al. Genetic markers for the efficacy of tumour necrosis factor blocking therapy in rheumatoid arthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2003, 62(6): 526-529.
- [25] Willeke P, Gaubitz M, Schotte H, et al. The role of interleukin-10 promoter polymorphisms in primary Sjogren's syndrome[J]. Scand J Rheumatol, 2008, 37(4): 293-299.

(收稿日期: 2013-01-11 修回日期: 2013-04-16)

## 尿路感染症的诊断与治疗

刘爱玲 综述, 谭辉赞, 魏玉娥 审校 (广东省深圳市龙华人民医院检验科 518109)

**【关键词】** 尿路感染; 尿液检验; 治疗

**DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2013. 16. 066 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)16-2175-03**

尿路感染症主要是指肾、输尿管、膀胱、尿道上发生的非特异性炎症, 大部分是由大肠埃希菌引起的。细菌主要由外尿道侵入, 引起膀胱和肾发生感染<sup>[1]</sup>。尿路感染症分为单纯性和复杂性两大类。前者分为单纯性膀胱炎和肾盂肾炎, 后者是指有全身性或局部性基础疾患的尿道感染症。基础疾患包括尿路畸形、尿路结石、尿路肿瘤、尿路异物等。单纯性尿路感染的分离菌大多为大肠埃希菌, 而复杂性尿路感染症除大肠埃希菌以外, 还有绿脓假单胞菌和屎肠球菌等<sup>[2]</sup>。

### 1 尿路感染症的发病机制

细菌附着沉积在尿路上皮细胞, 就地繁殖并侵入组织, 引起炎症。容易引起尿路感染的革兰阴性杆菌在其表面有纤维

蛋白构造。这种纤毛的端部有附着素, 与尿路上皮中存在的受体形成特异性结合, 参与感染发病<sup>[3]</sup>。另外, 细菌大多附着在留置导尿管、结石等异物和黏膜的瘢痕组织上, 繁殖时会产生多糖蛋白质复合物, 细菌覆盖在其膜上, 形成为细菌块生存。这种状态称为生物膜, 是引起难治性、再发性尿路感染症的原因<sup>[4]</sup>。另外, 多糖蛋白质复合物的膜阻碍各种抗菌药、抗体、补体和白细胞等活体防御因子的透过, 使临床治疗增加困难<sup>[5]</sup>。

### 2 尿路感染症的诊断方法

尿路感染的诊断主要依据尿液检验和患者的临床症状来进行。尿液检验有干化学分析、尿沉渣分析、流式细胞检测及尿液细菌培养等方法<sup>[6]</sup>。其中细菌培养作为金标准, 但耗时