

## 第六章 细胞因子(cytokine)

### 引言

我们已经学习了两个分泌性免疫分子—免疫球蛋白和补体，今天，我们学习另一类重要的分泌性的**非特异性**免疫分子—细胞因子。同学们是否听说过可以用干扰素治疗乙肝、疱疹等病毒感染性疾病吗？干扰素是第一个被发现并已经应用于临床的细胞因子，至今已发现数百种细胞因子，其中有些已应用于临床（如病毒性感染、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、移植等方面的防治）及科研（如细胞培养），具有良好的应用价值和的经济前景。

### 第一节 细胞因子的概述

#### 一. 细胞因子(cytokine)的概念与命名

(一) **概念**:细胞因子是由机体多种细胞分泌的小分子蛋白质，通过结合细胞表面的相应受体发挥生物学作用。

#### (二) 细胞因子的命名

##### 1. 根据产生细胞因子的细胞种类不同

- (1) 淋巴因子(lymphokine) 主要由淋巴细胞产生。
- (2) 单核因子(monokine) 主要由单核-巨噬细胞产生。

##### 2. 根据细胞因子的结构和功能不同

- (1) 白细胞介素
- (2) 干扰素
- (3) 肿瘤坏死因子
- (4) 集落刺激因子
- (5) 生长因子
- (6) 趋化性细胞因子

#### (三) 细胞因子作用方式及特点

细胞因子种类繁多，各具独特的分子结构、理化特性及生物学特性，但也具有以下共同特性。

##### 1. 理化特性

- (1) 大多数为低分子量(15~30kD)的蛋白质/糖蛋白(<80kD)。
- (2) 多数细胞因子以单体形式存在，少数以双体(IL-10、12, M-CSF, TGF- $\beta$ , PDGF)或三聚体(TNF)形式存在。

##### 2. 分泌特性

##### (1) 天然的细胞因子由活化的细胞分泌

正常的静息或休止状态的细胞一般要经激活后才能合成和分泌细胞因子。

活化因素(激活剂): 感染; 抗原; 丝裂原; 其他刺激物。

某些细胞株可自发分泌CK。如正常血液中有少量自发分泌的TGF- $\beta$

##### (2) 多细胞来源

**多源性**: 同一细胞因子可由多种细胞产生。

如: IL-1: 由单核/巨噬细胞、内皮细胞、B细胞、成纤维细胞等细胞产生。

**多向性**: 一种细胞可产生多种细胞因子。

如: 活化T细胞: 产生IL-2、6、9、10、13、IFN- $\gamma$ 、TGF- $\beta$ 等。

##### (3) 自限的分泌过程

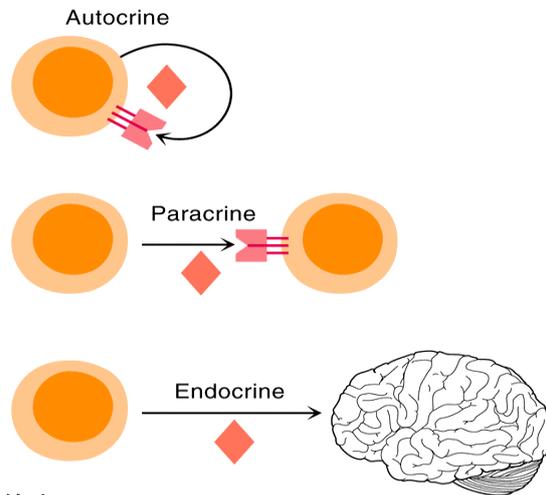
无前体形式贮存; 细胞受刺激后迅速合成分泌, 一旦合成便迅速地分泌至细胞外发挥生物学作用, 刺激停止后较快地停止合成并被迅速降解, 6~8h可检出, 24~72h达最高峰。

##### (4) 自分泌与旁分泌的作用方式——近距离发挥作用, 局部作用

**自分泌** (autocrine) ——某种 CK 的靶细胞即是其产生细胞。该因子对靶细胞表现出的生物学作用称：自分泌效应。

**旁分泌** (paracrine) ——某种 CK 的靶细胞与其产生细胞邻近。该因子对靶细胞表现出的生物学作用称：旁分泌效应。

**内分泌效应** (endocrine) ——少数 CK 如 IL-1, M-CSF, TGF- $\beta$  在高剂量时也可作用于远处的靶细胞，表现为内分泌效应。



### 3. 生物学作用特点

#### (1) CK 通过 CKR 发挥效应

CK 必须与细胞表面相应 CKR 结合才能发挥生物学效应；

#### (2) 高效性

CK—CKR 间的亲和力极高：

量微而效力高，极微量CK (pmol/L,  $10^{-12}$ M) 即可发挥明显效应。

#### (3) 非特异性，无 MHC 限制性

即细胞因子对靶细胞作用无抗原特异性，也不受 MHC 限制。

#### (4) 生物学效应的复杂性

**多效性：**一种 CK 可作用于多种不同类型的靶细胞；产生不同效应。

如 TNF- $\gamma$  上调有核细胞 MHC I 类分子表达；激活巨噬细胞。

**重叠性：**多种不同的 CK 也可作用于同一种靶细胞，产生相同或相似的效应。

如 IL-6、IL-13——均可刺激 B 细胞增殖。

CK 不同的调节作用与其本身浓度、靶细胞类型、存在其他 CK 种类有关。

**拮抗性：**一种细胞因子抑制其他细胞因子的功能。

如：TNF- $\gamma$  刺激 Th 向 Th1 分化的功能被 IL-4 抑制。

**协同性：**一种细胞因子强化另一种细胞因子的功能。

如：IL-3 和 IL-11 共同刺激造血干细胞的分化成熟。

### 4. 细胞因子的网络性

细胞因子之间相互促进、相互抑制、形成复杂的细胞因子调节网络。

CK 的产生、生物学作用、受体表达、相互调节等均具有网络特点：

#### (1) 细胞因子合成和分泌的相互调节：

一种 CK 由多种细胞产生；一种细胞产生多种 CK。

一种 CK 可诱导或抑制另一种 CK 的产生：

IL-1——诱生——IFN- $\alpha$ 、 $\beta$ ，IL-2、4、5、6、8 等；

TGF- $\beta$ ——抑制——IL-2 产生。

(2) 生物学效应具有多效性、重叠性、拮抗效应和协同效应

相互拮抗: IL-4——促进 B 表达 MHC- II 分子

IFN-  $\gamma$  ——抑制

协同作用: 相加效应; 增强作用

IL-1、2、4、6、TNF 协调促进活化 B 增殖;

IFN-  $\gamma$ 、TNF 单独不能激活 M  $\phi$  /联合显著激活 M  $\phi$

(3) 受体表达相互调控

许多 CKR 表达水平受到相应 CK 或相关 CK 的调控, 从而使靶细胞对相应 CK 作用的敏感性发生变化。

★ 一种 CK 可诱导或抑制另一种 CKR 表达:

{ IL-1、5、6、7, TNF, IFN-  $\gamma$  ——诱导——IL-2R 表达  
TGF-  $\beta$  ——抑制——IL-2R 表达

★ 调一种 CK 可节同一种 CKR 的表达:

{ 多数 CK 抑制自身 R 表达, 促进其他 CKR 表达  
高剂量 IL-2 诱导 NK 表达高亲和力 IL2R。

## 第二节 细胞因子的分类

根据结构和功能将细胞因子分为六类

### (一) 白细胞介素 (interleukin, IL)

最初因由白细胞产生, 又在白细胞间发挥作用而命名, 现发现来源、作用的靶细胞均很广泛。

生物学活性: 介导、调节细胞间相互作用、免疫调节、造血、炎症过程等。

### (二) 干扰素 (interferon, IFN)

分类: 根据来源、理化性质可将干扰素分为三类: (图 2)

I 型干扰素 IFN-  $\alpha$ : 白细胞

IFN IFN-  $\beta$ : 成纤维细胞

II 型干扰素 IFN-  $\gamma$ : 淋巴细胞 (T、NK)

生物学活性: 抗病毒、抗肿瘤、免疫调节。

### (三) 肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)

根据来源分为两种:

单核因子 单核-巨噬细胞 TNF-  $\alpha$  (恶液质素)

淋巴因子 T 淋巴细胞 LT-  $\alpha$  (淋巴毒素)

生物学活性:

{ 杀瘤、抑瘤作用 { 直接杀伤、抑制  
激活 NK、M  
损伤血管、促血栓形成  
免疫调节: { 刺激靶细胞合成 CK/增强 T、B 增殖  
促进 MHC I 类分子表达、CTL 杀伤活性  $\uparrow$   
促进炎症反应: 诱导内皮细胞表达粘附分子; 分泌 CK  
抗病毒: 抑制病毒复制; 杀伤病毒感染细胞

### (四) 集落刺激因子 (colony stimulating factor, CSF)

★ 指能够刺激多能造血干细胞/不同发育分化阶段的造血祖细胞进行增殖分化, 并在半固体培养基中形成相应细胞集落。

主要有: GM-CSF、G-CSF、M-CSF、SCF、EPO、Multi-CSF (IL-3)、IL-11 等。

生物学活性: 刺激造血干细胞和祖细胞增殖分化; 促进成熟细胞的功能。

### (五) 趋化性细胞因子 (chemokine)

是一个蛋白质家族（60种），结构相似，8~10kDa，具有趋化功能的细胞因子。

**分类：**根据半胱氨酸的位置、排列方式和数量分亚家族

根据分子N端含1/2个半胱氨酸；

若含2个，两者相邻/被1（或多）个其他氨基酸分隔；

分为4个亚家族——CXC（ $\alpha$ ）、CC（ $\beta$ ）、C（ $\gamma$ ）、CX<sub>3</sub>C（ $\delta$ ）；

**CXC亚家族（ $\alpha$ 亚家族）：**

近N端存在CXC基序（半胱氨酸-任意氨基酸-半胱氨酸）

受体：CXCR（CXC趋化性细胞因子受体）

例：IL-8——趋化中性粒细胞、未致敏T细胞

**CC亚家族（ $\beta$ 亚家族）：**

近N端存在两个相邻的半胱氨酸（CC）

受体：CCR

例：单核细胞趋化蛋白-1（MCP-1）——趋化M、NK、T、DC

**C亚家族（ $\gamma$ 亚家族）**

近N端只有一个半胱氨酸（C）

例：淋巴细胞趋化蛋白——趋化T、NK、DC

**CX<sub>3</sub>C亚家族（ $\delta$ 亚家族）**

近N端存在CXXXC基序（半胱氨酸-3个任意氨基酸-半胱氨酸）

例：Fractalkine——趋化单核、T细胞

**生物学作用：**

招募血液中的单核细胞、中性粒细胞、淋巴细胞等进入感染发生的部位。

#### （六）生长因子（growth factor, GF）

指具有刺激细胞生长作用的细胞因子。

**种类：** TGF- $\beta$ 、EGF、VEGF、FGF、NGF、PDGF等；

具有刺激细胞生长作用的其他细胞因子：IL-2、TNF

### 第三节 细胞因子的受体

CKR多为跨膜蛋白，有三个功能区：（图3）

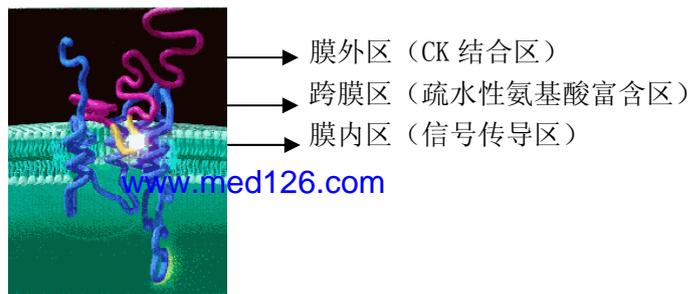


图 细胞因子受体的结构

#### 一、细胞因子受体的分类

根据CKR的结构与信号转导途径，将其分为4个家族或超家族：

##### 1. I型细胞因子受体家族（class I cytokine receptor）

**成员：**IL-2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 15; GM-CSF, 促红细胞生成素等的受体

**特征性基序：**WSXWS（色氨酸-丝氨酸+任意氨基酸-色氨酸-丝氨酸）

属于多亚单位受体（图4）

**CKR的公有链**

**概念：**由两条/两条以上异源多肽链组成的CKR

### 构成:

**私有链:** 与配体特异性结合的链 (亚单位)

**公有链:** 参与多个受体信号传导的链 (亚单位)。

### 已知公有链:

共用  $\gamma$  亚单位

IL-2、4、7、9、15R 具有相同的公有链  $\gamma$  链 (图 5)

### 医学意义:

CK 功能上具重叠性

引起免疫病理

如: X-性连锁重症联合免疫缺陷病

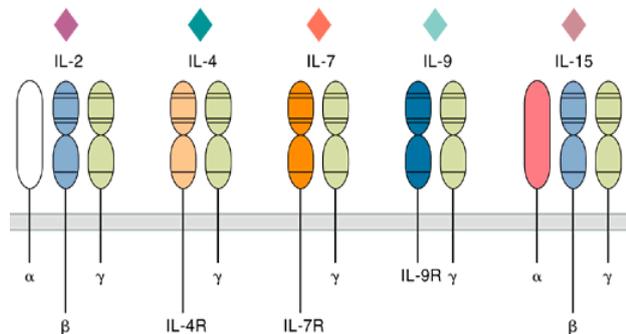


图 多种细胞因子受体共用相同的信号传递受体

**病因:** 位于 X-染色体上的  $\gamma$  链基因缺陷

**机制:** 由上述 CKR 介导的信号传递发生严重障碍

**表现:** 细胞免疫和体液免疫出现严重缺陷。

## 2、II 型细胞因子受体家族 (class II cytokine receptor)

**成员:** IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、

IL-10 的受体。

**分子结构特点:** 同源二聚体

## 3、肿瘤坏死因子受体超家族

(TNF receptor super family, TNFRF)

**成员:** TNFR、神经生长因子受体、CD40、Fas 分子。

**分子结构特点:** 同源三聚体

## 4、趋化性细胞因子受体家族 (chemokine receptor family)

**成员:** CCR、CXCR、CR、CX3CR

**分子结构特点:** G 蛋白偶联受体，

7 次跨膜蛋白 G 蛋白偶联受体

**联系临床:** (见图 7)

CCR5 是 HIV 在巨噬细胞和 T 淋巴

细胞上的辅助受体, HIV 借助它进入细胞造成原发性感染。

## 二、可溶性细胞因子受体

大部分 CKR 存在分泌游离形式即可溶性细胞因子受体;

sCKR 仅缺乏跨膜区和胞浆区, 仍可与配体特异性结合;

多数 sCKR 与 CK 的亲合力比 mCKR 低;

多种 sCKR 的体液中水平与某些疾病的发生、发展密切相关。

### 1. sCKR 产生机制

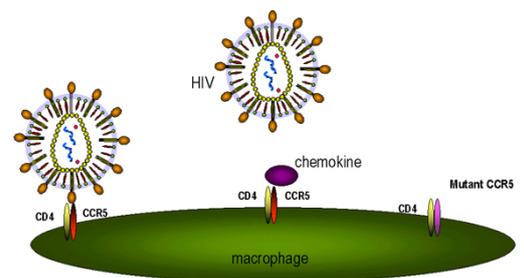


图 细胞因子受体与 HIV

**膜受体脱落** 主要途径：主动过程；  
分泌型 mRNA 的不同剪接

## 2. sCKR 的生物学功能

相应 CK 的运载体——sCKR-CK

增强作用：{ 将 CK 转运至有关部位，增加局部 CK 浓度  
稳定 CK，减慢 CK 的“衰变”

调节 CK 生物学活性

下调作用：{ 膜受体清除形式之一  
与 mCKR 竞争结合 CK

上调作用：sIL-6R-IL-6 可被靶细胞表面 gp130 识别并传递刺激信号

## 第四节 细胞因子生物学活性

### (一) 抗细菌作用

来源：主要由单核-巨噬细胞产生

细菌感染部位

IL-1：激活血管内皮细胞，促进效应细胞→感染部位，激活淋巴细胞；

TNF- $\alpha$ ：血管通透性 $\uparrow$ ，促进 IgG、

C、效应细胞→感染部位

IL-6：激活淋巴细胞，促进抗体生成；

IL-8：趋化中性粒细胞、T 进入感染部位；

IL-12：激活 NK、诱导 CD4<sup>+</sup>细胞→Th1

IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$  可引起发热反应。

### (二) 抗病毒作用

#### I 型干扰素 (IFN- $\alpha$ / $\beta$ )

刺激病毒感染细胞合成抑制病毒核酸复制的酶类；

增强 NK 裂解病毒感染细胞功能；

刺激病毒感染细胞表达 MHC I 类

#### II 型干扰素 (IFN- $\gamma$ )

刺激病毒感染细胞表达 MHC I 类分子；

促进 CTL 杀伤病毒感染细胞。

#### 趋化性细胞因子

MIP-1 $\alpha$ ，MIP-1 $\beta$  抗 HIV 感染的作用。

### (三) 调节特异性的免疫反应

IL-10 重要的负调节细胞因子，缺陷时易发生炎症性损伤。图 8 IL-8 介导炎症细胞的浸润

抑制巨噬细胞分泌前炎症细胞因子、趋化因子；

抑制巨噬细胞对 T 细胞的辅助作用。

### 介导和调节特异性免疫应答

来源：主要由抗原活化的 T 细胞分泌。

作用：调节淋巴细胞活化

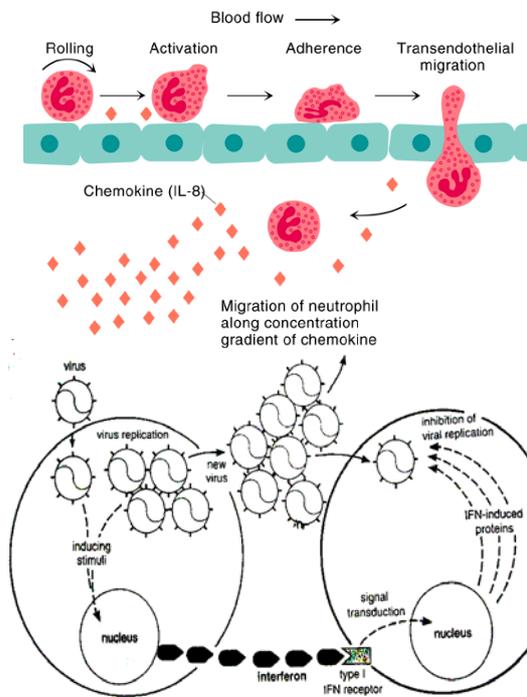
免疫活性细胞增殖

刺激免疫细胞分化

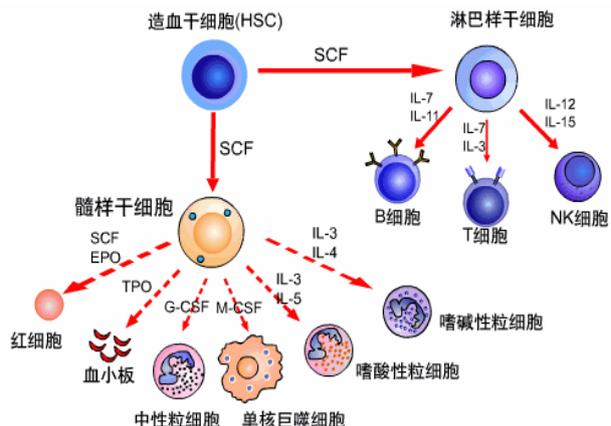
B 淋巴细胞 Ig 类别转换

IL-4 刺激 B 产生 IgE；

IFN- $\gamma$  刺激 B 产生 IgG2 $\alpha$



制的



TGF- $\beta$  刺激 B 产生 IgA。

#### (四) 刺激造血

来源：骨髓基质细胞、T 细胞

作用：刺激血细胞生成

图 11 细胞因子参与造血干细胞分化

### 第五节 细胞因子及其相关制剂的临床应用

#### 一、感染性疾病

1. 重组 IL-1Ra/抗 TNF  $\alpha$  mAb：治疗细菌性脓毒血症休克（BSS）
2. 干扰素：治疗病毒性感染，如病毒性肝炎、角膜炎

#### 二、肿瘤

1. IL-2

用途：体外诱生 LAK；

与肿瘤疫苗一起使用，明显增强 CTL/NK 活性。

副作用：反复应用重组 IL-2，可有发热、寒战、腹泻、体重增加；贫血、血小板减少、呼吸窘迫、休克、昏迷等。

2. 抗 IL-6mAb

用途：抑制体外培养的浆细胞增殖和多发性骨髓瘤的发展。

#### 三、抑制物的排斥

抗 IL-2/IL-2R 制剂；重组 IL-1 受体拮抗剂

#### 四、血细胞减少症

集落刺激因子、IL-11 等

#### 五、过敏反应

抑制 IL-4、13，可以预防、治疗 I 型过敏反应

#### 六、自身免疫性疾病

1. IL-10：可能治疗 Th1 型自身免疫性疾病
2. TNF 的中和抗体：减轻类风湿性关节炎的关节损伤。

### 小结

细胞因子是由机体的各种细胞分泌的小分子蛋白质，通过结合细胞表面的特异性受体发挥生物学作用。主要通过旁分泌、自分泌或内分泌的方式发挥作用。细胞因子可以分为白细胞介素、干扰素、肿瘤坏死因子、集落刺激因子、趋化性细胞因子和生长因子六类。细胞因子具有抗细菌、抗病毒、调节特异性免疫反应、诱导免疫细胞凋亡和刺激造血等多种生物学活性。细胞因子受体分为 I 型细胞因子受体、II 型细胞因子受体、肿瘤坏死因子受体和趋化性细胞因子受体四个家族。

[www.med126.com](http://www.med126.com)