

Interleukins Interleukins Interleukins

中國醫技系助教
吳姬變

『Interleukins』簡介

§ Interleukins 是由巨噬細胞及淋巴球所合成的一新可溶性蛋白質。它們可說是免疫反應時各種免疫細胞彼此傳遞訊息的介質，指使細胞的移動、增生、分化。本篇將概述數種常聽到的 lymphokines 及 Monokines 在免疫學的功能及與疾病的關係。§

【前言】：

發炎、微生物、及各種抗原的侵襲，將誘導一個具免疫抵抗力的宿主產生複雜的生物反應。這種反應主要有賴於淋巴網狀系統的效率細胞及調節細胞 (effector cell & regulatory cell)，尤其是 T cell、B cell (Ab producing cell) 及吞噬細胞 (MφS) 在宿主面對免疫上挑戰時扮演重要角色。除了各別擔任細胞毒性 (cytotoxicity)，抗體合成 (Ab production)，吞噬作用的功能外，它們彼此通力合作，共同完成細胞及體液免疫的盛舉。那麼，它們如何互相傳遞訊息呢？包括二種方式：(一) 呈現抗原給對方的接受器 (receptor)，這種屬細胞間的直接接觸。(二) 將訊息經某種介質傳遞給對方。最近，我們發現一種可促使白血球生長、分化的介質一稱為 interleukin，Interleukins 包括 lymphokines (由淋巴球產生) Monokines (由吞噬細胞產生)。以下我們將提到幾種較

「(helper) 或「抑制」(suppressor) 的 lymphokines 來直接調節)。另外在復原過程中，除了有刺激膠原合成及纖維芽細胞增生的一些因素外，Lymphokines 及 Monokines 也參與此過程。我們可以在很顯然的就在一個完整的免疫反應的每一過程都被 interleukins 引導者。

【Lymphokines】：

由 B 及 T 淋巴球製造產生的一些調節吞噬細胞/單核球，本身以外的淋巴球，自然殺手細胞 (nature killer) 等的調節因子。

如前所述，T 細胞的 lymphokines：MIF 及 MAF 作用於單核球，以抑制其移動及促進代謝活性。至於 LIF 則是抑制嗜中性粒球的移動，以使其在發炎過程中構成宿主防衛系統。另外 T 細胞還產生的 lymphokines 有 Interleukin-2 及 γ -interferon 以下我將詳述其如何在免疫調節及加強作用上構成重要的角色。

B 淋巴球所產生的 lymphokines 乃作用於本身以外的 B 淋巴球，使其分化、成長。此外，亦有研究證明 lymphokines 中的 interleukin-3 可促進其他造血細胞 (顆粒球、吞噬細胞、嗜酸性球、巨核細胞、紅血球前驅細胞等) 的分化、成長。

由於 lymphokines 在各種免疫反應佔如此重要角色，故其牽涉到許多疾病的病理過程。我們對 interleukin-2，及干擾素 (interferon)，已有較多了解，故以下將詳細討論之。

【Interleukin-2】：

Interleukin-2 乃是由 T 一幫助細胞合成，在抗原刺激後而分泌釋出。更往前推溯，

interleukin-2 及其接受器乃是巨噬細胞 (Macrophage, Mφ)，受到抗原刺激而分泌的一種傳遞訊息—interleukin-1 的刺激而產生。另一群受抗原刺激的效應細胞產生 IL-2 接受器，它與 IL-2 作用後會急速複製。

【IL-2 的生物效能】

當有了 IL-2 的接受器後，IL-2 的分泌即是免疫調節的最重要因素。它可以造成 T 細胞群的增生、拓展。這些 T 細胞包括幫助 (helper) 細胞、抑制 (suppressor) 細胞、細胞毒性效應細胞 (cytotoxic effector cell)，(見 table 1) 主要是促進免疫能力。除了促使受抗原刺激的 T 細胞增生外，Lymphokine 在細胞毒性 T 細胞的產生，幫助 T 細胞 (help cell)，功能的促進，抑制細胞 (suppressor cell) 的調節及 NK (nature killer, 天然殺手細胞) 的活性。 γ -干擾素 (IFN) 的合成這些都佔有重要地位。

【IL-2 與疾病的關係】：

由上述了解，IL-2 對 T 細胞在免疫調節上的功能，因此，一些免疫調節上的疾病，如慢性發炎、自體免疫 (autoimmunity)，免疫缺乏 (immunodeficiencies)，可能與 IL-2 製造上與反應上的偏差有關。

肺肉瘤 (pulmonary sarcoidosis) 是一種慢性發炎，具肉芽腫、高 γ -球蛋白，肺泡有活化的 T 細胞浸潤的疾病。在病灶處觀察到肺 T 細胞自動釋出大量 IL-2，及出現帶有 IL-2 接受器的細胞。證據顯示 IL-2 的數量及 Monokine IL-1 與疾病的嚴重性有直接關係。

當 IL-2 的功能發生缺陷時與自體免疫

疾病具相關性，研究證明，全身紅斑性狼瘡 (systemic lupus erythematosus SLE)，風濕性關節炎 (rheumatoid arthritis RA)，謝格連氏症候群 (Sjögren's syndrome) 硬皮症 (Scleroderma)，混合性結締組織疾病 (mixed connective tissue disease) 及多發性硬化症 (multiple sclerosis)，這些人在對 IL-2 的製造及反應在質與量方面與正常人比較均有所不同。

很多疾病都是免疫缺陷引起 (如 RA, SLE) 但其機轉及流行病學仍未明。這些缺陷包括：

最近認為外來的 IL-2 可轉使其活性增加。以 IL-2 來作為許多免疫抑制疾病的治療，乃正在研究中。後天性免疫缺乏症候群 (Acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)，正是一種細胞性免疫嚴重下降的疾病，雖然下降的機轉未知，但已發現 IL-2 量降低，且帶有 IL-2 的淋巴球減少。加入了外來的 IL-2 後，顯著地加強了 NK 細胞的活性及恢復了 T 細胞對分裂原的反應活性 (在體外)。最引人注意的是在原發性免疫缺乏的病人，其對分裂原的增生反應亦可恢復。此項結果，更證實 IL-2 在治療免疫缺乏疾病的開發性。

【 Interferons 】：

Interferons (干擾素) 乃體外受到外來刺激，如病毒感染、化學誘導物等刺激後，體內合成的一群糖蛋白。研究了解 interferon (IFN) 除了對抗病毒，對正常細胞及惡性細胞均有很大的作用 (見表(一))。由生理、化學、抗原性方面的不同將 IFN 分成 IFN-2, I, FN-B, IFN-γ。IFN-2 為在病毒的刺激後，白血球培養中所產生的。而在纖維母

細胞培養中產生 B-1 IFN。第三種 IFN-γ 是由敏感化的 T 細胞產生。B-1 IFN 顯然不是 interferon。以下我們將討論 IFN-γ。

【 Interferons 的生物功能 】：

我們已知道干擾素可保護細胞免受病毒的侵襲，也有報告指出它有抗癌作用，但是它是直接抑制腫瘤的生長或是透過對宿主免疫力的影響？由於 IFN-γ 可大量獲得，有報告指出它對非霍金氏淋巴瘤、轉移性乳癌、多發性骨髓瘤、腎細胞癌、慢性骨髓性白血病、毛狀細胞白血病等疾病時，有益於病人。

很早以前，我們就知道干擾素，尤其干擾素-γ，具有免疫調節的功能，但也有報告指出其對免疫調節具衝突的效果，這可能是純化不足，具有生物活性的分子污染所致。

在 IFN 的暴露下，有促進或抑制抗體產生的二種不同現象。這是因為 IFN 是細胞分裂有力的抑制劑。當它抑制 suppressor T 細胞時，可加強抗體合成。當它直接作用於 B 細胞時，就抑制了抗體的合成。IFN 暴露的時間與量，決定它是「加強」是「抑制」的效果。

最早先已認為 IFNs 其中一功能就是加強巨噬細胞的功能。在 IFN 治療後，巨噬細胞有散佈傾向 (spreading)，形態的變化如空泡的產生、加強其吞噬作用、Fc 接受器數目增加，Ia 抗原增加，及明顯地增強殺菌效果。

由幾位學者提出的證據認為 IFN 的作用為促進非特異性 T 細胞的活性。總而言之，IFN 對 T 細胞及 B 細胞有抑制增生作用。相反地，IFN 又有增加細胞毒性 T 細胞及 NK 細胞活性的作用。最近又認為 IL-2 可藉 T 細胞調節 IFN 的合成。我們假設為 IL-2 發出了使產生「細胞毒性」的信號，然而 IFN-γ 使之發展

其效用。

【 INFs 與疾病之關係 】：

由於 INF 與 B 細胞、T 細胞、NK 細胞及巨噬細胞的作用有極大的影響，因此可想見 IFN 系統必然與不正常的免疫調節疾病有關係。事實上，在自體免疫疾病如 RA、SLE 硬皮症 (Scleroderma)，謝格連氏症候群 (Sjögren's syndrome)，特發性血小板減少性紫斑症等已證明 IFN 的量明顯地提高。而且其量的增減與其病情惡化或好轉有關。在自體免疫疾病的老鼠，若服用 IFN 後，會加速病情及死亡。我們需要更進一步研究 IFN 在自體免疫疾病過程中的扮演的角色。

【 Monokines 】

單核球/巨噬細胞在免疫系統的最大貢獻之一是吞噬了微生物、細胞等，除此以外，它們是淋巴系統的調節者。經由其呈現抗原于 T 淋巴球，接著分泌 Monokine，造成 T 細胞的成熟、發展。雖然單核球/巨噬細胞在免疫及發炎反應時，分泌多種重要產物，目前我們只討論 IL-1。

【 Interleukin - 1 】

身體暴露於刺激下，會促使巨噬細胞吞噬反應及釋放 Monokines，另外由活化的 T 細胞所釋放的 MAF，也會刺激 Monokines 的分泌。這些傳達訊息的介質昔亦稱淋巴球活化因子 (Lymphocyte activating factor LAF)，B 細胞活化因子 (B cell activating factor, BAF)，巨噬細胞來源的 T 細胞取代因子 (Mφ-derived T cell replacing factor, TRF)，及內生性白血球發熱源 (endogenous / leukocytic pyrogen) 這些均是 monokine, IL-1 的各種不同生物作用而定義。

【 IL-1 的生物功能 】：

IL-1 的生物效能牽涉到許多不同的細胞 (表(二))，故由定義而言 IL-1 不只是 interleukin，因它尚作用於其他非白血球的細胞。

IL-1 的一種主要功能便是導致 T 細胞合成及釋放 IL-2，於是乎開始了細胞免疫，除此之外，IL-1 對 B 細胞的活化、增生及抗體合成亦扮演重要角色。

最近也證明出已知的內生性白血球發熱原與 IL-1 具有相似的生物及生理特性。內生性白血球發熱原/IL-1 可以導致發熱促使嗜中性球從骨髓釋出，及增加幾種急性期的肝臟蛋白的合成，如纖維蛋白原，C-反應性蛋白 (CRP)，及血清澱粉樣蛋白 A (Serum Amyloid A)。其他的生物功能包括促使纖維母細胞增生、前列腺素分泌，及受刺激的滑液細胞釋放膠原酶。

【 IL-1 與疾病關係 】：

既然 IL-1 在淋巴及非淋巴系統有多種功用，應該在感染、發炎或免疫性疾病是為重要的介質，但很令人驚訝地它合成或反應的錯亂並未造成嚴重明顯的病症。

石綿沈積症，由於石綿纖維的肺性沈積的一種慢性病及另一種多系統性肉芽腫的類肉瘤已證實其纖維形成的部位，巨噬細胞的 IL-1 合成增加。

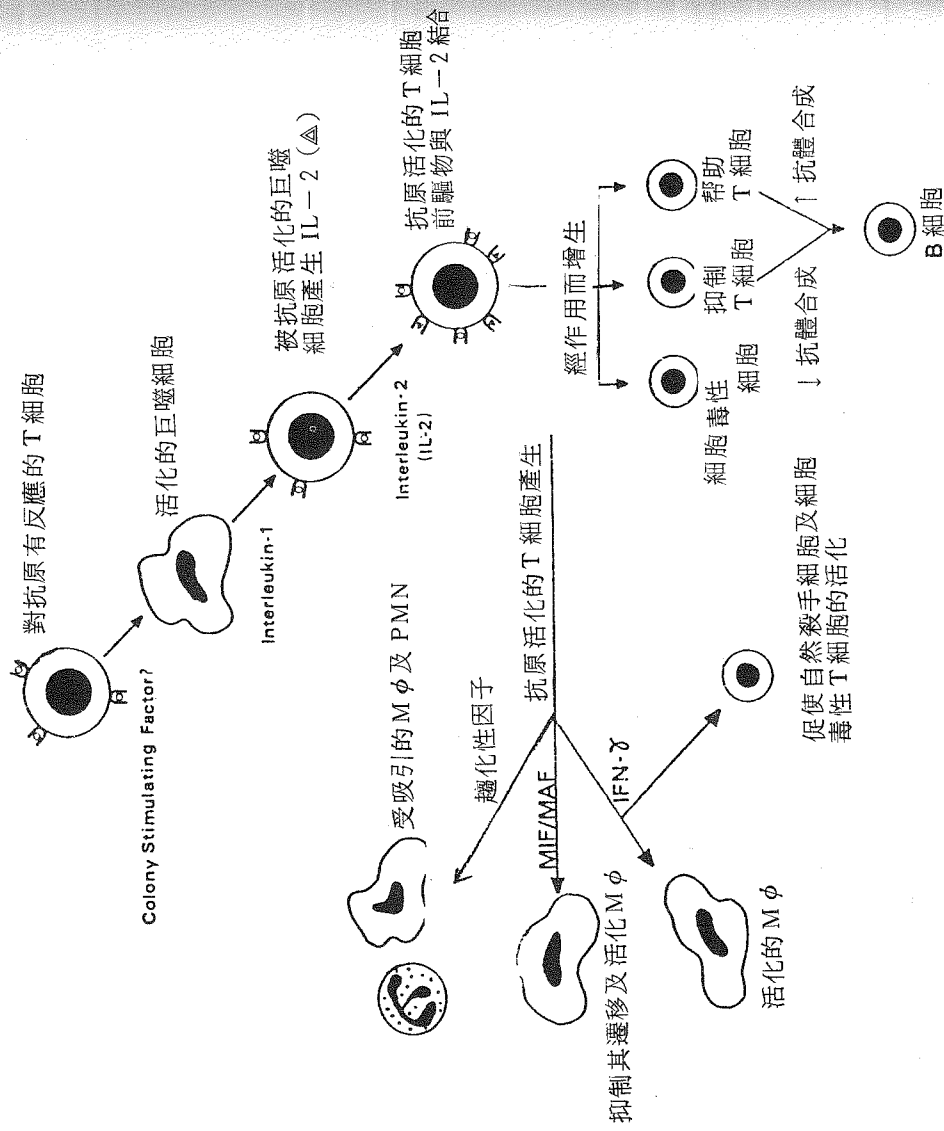
另外在硬皮症及肝性血吸蟲病所觀察到纖維母細胞增生及膠原蛋白沈積，有學者認為由於不正常的局部產生 IL-1。風濕性關節炎的關節炎被證實含有高量的 IL-1。更進一步的研究指出：IL-1 促使培養的關節液細胞釋出膠原酶及前列腺素 E₂，因而活化了軟骨細胞，促進了軟骨體質的退化。另外 IL

一 1 減少的情形，在惡性病、營養不良、全身性硬皮症均觀察得到。

【 Interleukin 的測定 】

一種快速而準確的測定 interleukins 的方法，對病理機轉的解釋是有很大助益，很可惜，目前尚未發展出一種方便快速又準確的方法。大部份目前使用的方法是根據各種不同的

interleukin 牽涉到的生物改變而定。這些方法的變因很大，而且檢體須不被具生物活性的介質污染，但是從血液或體液來的檢體，幾乎沒辦法做到這一點。只有在未來發展出 interleukins 的純化及它們的單株抗體，才能使用固相免疫分析的方法測定之。



表(一) interleukin - 2 的生物作用

標的	作用
• T 淋巴球	1. 使被抗原活化的抑制淋巴球，細胞毒性淋巴球。 2. 幫助淋巴球增生、促進幫助細胞的功能。 3. 調節、抑制細胞的功能。 4. 使細胞毒性淋巴球的功能發揮。
• B 淋巴球	1. 經由幫助細胞來促成抗體合成
• 自然殺手細胞	1. 促進其活性。

表(二) 干擾素的生物功用

標的	作用
◎ T 淋巴球	• 抑制細胞分裂
• 抑制 T 細胞	• 促進活性
• 細胞毒性淋巴球	• 促進活性
◎ B 淋巴球	• 抑制細胞分裂 • 抑制或促進抗體的形成
◎ 單核球 / 巨噬細胞	• 促進吞噬作用 • 增加 Fc 接受器 • 增加 Ia 抗原 • 加強殺菌作用
◎ 自然殺手細胞	• 促進活性
◎ 惡性細胞	• 抑制細胞分裂
◎ 病毒感染細胞	• 抑制病毒的複製

表(三) interleukin - 1 的生物作用

標的	作用
◎ T 淋巴球	• IL-2 的產生
◎ B 淋巴球	• 抗體的合成及增生
◎ 嗜中性球	• 溶菌酶及特殊顆粒的釋出 • 增加氧的代謝 • 增生
◎ 纖維母細胞	• 釋出膠原酶及前列腺素 E ₂
◎ 滑液細胞	• 軟骨髓質退化
◎ 軟骨細胞	• 發熱
◎ 腦	• 產生急性期的蛋白質
◎ 肝	• 釋出中性球
◎ 骨髓	
