细胞因子与类风湿关节炎的研究进展

张军芳 蒋飞霞 张 宜 夏永祥△

(南京医科大学附属南京第一医院医学检验科 江苏 南京 210006)

摘要：类风湿关节炎(RA)是一种慢性、多系统的以关节的炎症损害为主要特点的自身免疫性疾病。其发病过程与多种细胞因子有关，包括 TNF-α、IL-1、MMPS、IL-6、IL-17、IL-18 等，这些细胞因子在 RA 的发病进程中起了很重要的作用，可作为治疗 RA 的新靶点。

关键词：类风湿关节炎；白细胞介素；肿瘤坏死因子；基质金属蛋白酶

中图分类号：R593.22 文献标识码：A 文章编号：1673-6273(2012)04-735-04

Progress of the Studies on Relationships between Cytokines and Rheumatoid Arthritis

ZHANG Jun-fang, JIANG Fei-xia, ZHANG Yi, XIA Yong-xiang△

(Department of Clinical Laboratory, Nanjing First Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Province Jiangsu, Nanjing, 210006)

ABSTRACT: Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease characterized by chronic inflammation leading to joint destruction with systemic involvement. The pathogenesis of rheumatoid arthritis are related to many cytokines, such as TNF-α, IL-1, MMPS, IL-6, IL-17, IL-18 and so on. It has been confirmed the cytokine-mediated immunity plays a crucial role in the pathoge- nesis of RA and anti-cytokine therapy has become novel target treatment for RA.

Key words: Rheumatoid arthritis; Interleukin;Tumor necrosis factor; Matrix metalloproteinases

Chinese Library Classification(CLC): R593.22 Document code: A

Article ID:1673-6273(2012)04-735-04

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种主要累及小关节的慢性自身免疫性疾病，病理特征主要是炎症细胞的浸润和滑膜组织的增生、肥厚以及骨损伤，其病因及发病机制尚未完全阐明。细胞因子(cytokine, CK)是一种存在于细胞外的由多糖蛋白构成的小分子多肽，它们调节多种细胞生理功能，具有多种生物学功能。细胞因子主要包括由淋巴细胞产生的淋巴因子及单核巨噬细胞产生的单核因子等。近年来，大量的研究证实，类风湿关节炎滑膜细胞及滑膜组织中浸润的单核/巨噬细胞、淋巴细胞等产生的炎性细胞因子在类风湿关节炎滑膜病变中起核心作用。本文就几种重要的细胞因子与 RA 关系的研究现状做一综述。

1 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF) -α 与 RA 的关系

TNF-α 是由单核/巨噬细胞所产生的一种多肽细胞因子，参与多种生理和免疫过程的重要介质。在生理情况下，TNF-α 具有调节免疫应答，促进细胞分化，参与机体免疫应激反应等多种生物活性。在病理情况下，机体分泌 TNF-α 含量过多或过少都会产生一系列的免疫病理反应过程，造成机体的免疫病理损害。因此 TNF-α 具有双重的生物学作用。一方面是机体免疫防护的重要介质，另一方面可参与机体的免疫病理损伤。TNF-α 作为一种前炎症因子，已显示在各种慢性自身免疫学疾病如类风湿关节炎、牛皮癣关节炎、强直性关节炎的发病机制中有重要作用[1]。TNF-α 过表达可致小鼠发生严重关节炎，抑制 TNF-α 可以阻止其发生，用阻断 TNF-α 活性的药物可以改善 RA 临床症状。前炎症因子如 TNF-α 和白细胞介素 -1β 在诱导和维持滑膜炎症，血管翳的形成，骨和软骨损害中扮演重要角色[2]。注射完全弗氏佐剂诱导的佐剂性关节炎与人类的类风湿关节炎相似，He YP[3]等对大鼠佐剂性关节炎研究中，TNF-α 受体拮抗剂通过抑制 TNF-α 和白细胞介素 -1 的产生能够保护关节免受炎症损害，进而减轻关节病理损害，控制关节炎的临床进程。

2 白细胞介素(interleukin, IL)-1 与 RA 的关系

有关 RA 的发病机制中，研究最多的细胞因子就是 TNF-α 和 IL-1。IL-1 主要由单核细胞和巨噬细胞分泌，也可由内皮细胞、B 细胞和活化的 T 细胞产生。RA 患者的血清及关节液中检测出高水平的 IL-1 已得到公认，其水平与疾病的活动性及组织形态学特征如滑膜增生、白细胞浸润等密切相关，IL-1 与 RA 的发生和发展关系密切。研究表明，IL-1 是关节软骨破坏的最重要的一种细胞因子[4]。作为"中心罪犯"之一的 IL-1 在 RA 发病中的作用为：IL-1 能促进滑膜细胞和淋巴细胞的增殖和分化，促进滑膜细胞和软骨细胞合成并释放前列腺素 E2 (PGE2)和胶原酶。PGE2 和胶原酶能引发滑膜的炎症反应、软骨基质的崩解，造成关节损伤。而局部的免疫复合物、游离的胶原等分解产物又刺激 IL-1 的合成，这样就形成一个恶性循环。IL-1 分为两型，即 IL-1α 和 IL-1β，分别由不同的基因编码，其中 IL-1β 是 RA 软骨损伤的主要原因之一。IL-1β 能明显地刺激 IL-6、

作者简介：张军芳(1974)，硕士，副主任技师，主要从事免疫学和分子生物学检验，13002520369，E-mail：zjfnfh@163.com

△通讯作者：夏永祥(1957 年 -)，男，主任技师，硕士研究生导师，主要从事免疫学和微生物学检验 E-mail：18951670130@189.cn

(收稿日期：2011-06-16 接受日期：2011-07-11)

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

IL-8、MMP-1 和 MMP-3 的表达，并能下调 MMP-3 抑制剂 TIMP-3 的表达[5]。王志中[7]等的研究表明，TNF-α 与 RA 疾病炎症活动相关，可作为衡量 RA 疾病炎症活动度的指标之一，IL-1β 在一定程度上反映炎症活动程度，但不如 TNF-α 敏感。从一定程度解释了目前针对 TNF-α 治疗 RA 的生物制剂疗效要优于针对 IL-1β 的原因。

3 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases，MMPS) MMPS 与 RA 的关系

基质金属蛋白酶是一组锌离子依赖性的蛋白水解酶家族，是细胞外基质降解及重构的重要介质，广泛分布于植物、脊椎动物、无脊椎动物中，在人类至少 25 种已被识别和定性[7]。MMPS 是一个大家族，因其需要 Ca^{2+}、Zn^{2+} 等金属离子作为辅助因子而得名，其家族成员具有相似的结构。一般由 5 个功能不同的结构域组成：疏水信号肽序列；前肽区，主要作用是保持酶原的稳定，当该区域被外源性酶切断后，MMPS 酶原被激活；催化活性区，有锌离子结合位点，对酶催化作用的发挥至关重要；富含脯氨酸的铰链区；羧基末端区，与酶的底物特异性有关。有研究发现，在 RA 滑膜组织中基质金属蛋白酶 3 过度表达，并与 RA 疾病的活动性有密切关系[8]。关节液中 MMP-3 浓度增高可以作为 RA 的早期诊断指标之一，尤其对 RF 阴性的患者则更有价值。李霞[9]等的实验研究结果表明，胶原性关节炎大鼠血清 MMP-3 水平升高，并与白细胞介素 17 有正相关关系。这是因为白细胞介素 17 是基质金属蛋白酶的诱导因子，可上调软骨细胞及滑膜成纤维细胞 MMP-3 的表达，促进胶原降解。RA 患者中 IL-6、TNF-α 表达水平与 MMP-1、MMP-3、MMP-9 之间正相关，说明这些因子与 MMP 在致病机制上密切相关。RA 患者关节炎中 MMP-1、MMP-2、MMP-3 的增高能够破坏关节结构，对细胞外基质的病理损害起着重要作用。抑制基质患者 MMP 的表达，可以有效保护 RA 患者的骨关节免受破坏。

4 IL-6 及其受体与 RA 的关系

IL-6 是一种相对分子质量为 26 000 的糖肽，其基因位于第 7 号染色体上[10]。IL-6 主要由抗原递呈细胞（巨噬细胞、树突细胞）、B 细胞、T 细胞及非造血细胞（如上皮细胞、内皮细胞、星形细胞、成纤维细胞等）、成骨细胞、系膜细胞、肿瘤细胞等分泌[11-12]。IL-6 是一种多效性前炎症细胞因子，有多种生物学活性，以自分泌、旁分泌、内分泌 3 种形式对不同器官产生不同效应，包括介导炎症反应，免疫反应等。IL-6 在许多炎症性疾病中高表达，如 RA、SLE、Cron's 病等[13]。IL-6 只有与其受体（IL-6Rα）结合形成 IL-6/ IL-6Rα 复合物后才能与 gp130 结合形成高亲和力复合物[14]。IL-6Rα 主要表达在肝细胞、中性粒细胞、巨噬细胞及某些淋巴细胞表面；gp130 表达于所有细胞表面[10]。IL-6 主要通过两种途径传导信号，一种是传统的信号传导途径，即 IL-6 与膜连接的 IL-6Rα 结合，随后与膜连接的 gp130 结合；另一种反信号转导途径，即 IL-6 与可溶性受体（sIL-6Rα）结合，进而与 gp130 连接，并通过 gp130 传导信号。

类风湿关节炎是一种常见的自身免疫性疾病之一，其病因未明，遗传因素、环境因素、炎症因素等均可能与 RA 发病有关。IL-6/IL-6R 在其中发挥重要作用[15]。RA 患者 IL-6 及 IL-6R 浓度升高，并且 IL-6/IL-6R 的水平与疾病活性及疾病活性关联指标（如类风湿因子、血沉、C 反应蛋白）相关，与临床表现同样相关[16]。

RA 患者的血清和滑膜液中 IL-6/IL-6R 浓度明显升高，且其升高水平与患者疾病活性及关节破坏程度相关，因此可将 IL-6 信号转导途径相关的分子作为治疗靶点[17]。TCZ 是一种人源化抗 IL-6Rα 单克隆抗体，它可与 IL-6Rα 以高亲和力结合，抑制 IL-6/IL-6R 复合物的形成，进而阻止其与 gp130 相互作用。在 2、3 期临床试验中，给 RA 患者运用 TCZ 治疗后可观察到病人疾病活性显著并持续性降低，局部关节症状、体征明显改善，C 反应蛋白快速恢复至正常水平，但是也带来一些副作用，限制了该药在临床中的应用。

5 IL-17 与 RA 的关系

IL-17 家族通过人类基因组序列测定和蛋白组学，迄今为止发现共有 6 个成员：IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E、IL-17F。IL-17 是 Th17 细胞分泌的主要效应因子，是新发现的一种前炎症细胞因子，与机体很多炎性疾病有关[18]。Th17 细胞是一类不同于 Th1 和 Th2 的 T 细胞亚群，该细胞由天然 T 细胞前体分化而来，具有独立的分化和发育调节机制。Th17 细胞主要分泌 IL-17A 以及 IL-17F 两种细胞因子，通常情况下，IL-17 蛋白即指 IL-17A。它的一个重要生物学活性是具有强大的促炎作用，能刺激成纤维细胞分泌 IL-6、IL-8 和粒细胞集落刺激因子（GM-CSF）等炎症因子[19]，它还可直接作用于破骨细胞，刺激破骨细胞的活化，引起骨破坏[20]。

有研究[21]显示，在类风湿关节炎患者关节滑膜及关节滑液中有大量的 IL-17 表达。在 RA 的发病中，IL-17 可与其它细胞因子相互作用，相互调节，促进炎症反应的发生[22]。IL-17 单独或与 IL-1β/TNF-α 等协同刺激关节滑膜细胞表达 IL-6/ IL-8，这些炎症细胞因子能募集炎性细胞，使中性粒细胞、未成熟的树突状细胞、T 细胞在关节滑液中聚集，进一步扩大炎症反应，并使滑膜细胞生长加快[23,24,25]。李霞[9]等的研究也提示，IL-17、IL-1β 与 TNF-α 这 3 种细胞因子不仅参与类风湿关节炎的炎症反应，并且在类风湿关节炎的炎症发展中可能起协同作用。IL-17 与 IL-1β 及 TNF-α 的有效协同作用，可能使之位于炎症网络的中心，从而促进类风湿关节炎炎症的发展。IL-17 还能抑制关节软骨蛋白聚糖和胶原合成，在软骨破坏中发挥作用。IL-17 能够诱导 MMP-2、MMP-3、MMP-9、MMP-13 的表达，增强蛋白聚糖酶和胶原酶活性，促进软骨蛋白聚糖及胶原降解，抑制软骨蛋白聚糖的合成。在胶原诱导的关节炎模型中，早期应用抗体中和内源性 IL-17 后，滑膜细胞 RANKL mRNA 水平显著降低，骨侵蚀明显抑制[26]。抗 IL-17 抗体是治疗关节破坏的非常重要的靶因子，抗 IL-17 抗体生物治疗有望成为治疗 RA 的新方法，也可作为 TNF-α 或 IL-1 抗体治疗的添加剂。

6 IL-18 与 RA 的关系

IL-18 也是近年新发现的一种前炎症因子，IL-18 主要是由巨噬细胞和树突状细胞产生的细胞因子，通过结合 IL-18 特异的受体复合物（IL-18R 和 IL-18R 链）而发挥生物学应答[27,28]。

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

IL-18 与 IL-12 的生物学功能相似，可以直接参与 Th1 免疫应答，刺激 CD4+ T 细胞和 NK 细胞分泌 IFN-γ、TNF-α、IL-1 和 GM-CSF，诱导 T 细胞表面 IL-2R 链表达和趋向因子表达，如 CCR5，上调 NK 细胞表面 Fas 的表达而增强 NK 细胞的细胞毒杀伤效应。近年来，研究发现 IL-18 参与了许多自身免疫性疾病的发生，如 RA 和炎症性肠病[28,29]。Petrovic-Rackov L 等的研究发现，RA 患者的血清和滑液中的 IL-18 均明显升高，并且滑液中的 IL-18 水平与 RA 活动指标有相关性[30]。Pay S[31]等的研究也表明，RA 患者滑液中的 IL-18 明显升高。IL-18 通过 T 细胞和巨噬细胞参与 RA 的炎症反应和关节破坏过程，而不是直接通过滑膜细胞，因为滑膜细胞上缺乏功能性的 IL-18R[32]。IL-18 可通过自分泌或旁分泌以非依赖性 IFN-γ 或 GM-CSF 的方式对骨原细胞和软骨形成细胞有促分裂作用[33]。IL-18 也可作用于正常的软骨细胞在软骨破坏中起中心作用。IL-18 还可诱导软骨细胞生成 MMP-1、MMP-3、MMP-13 等促进软骨降解[34]。

IL-18 与 IL-1β、TNF-α 的关系密切。在 80%的 RA 患者的关节滑膜组织的衬里层和衬里下层中均可以检测到 IL-18，其与 IL-1β、TNF-α 及 RA 患者滑膜组织的局部炎症相关。IL-18 可刺激 RA 患者的滑膜细胞产生 TNF-α 和 IL-6，此效应呈剂量依赖性，反过来，在体外，IL-1β、TNF-α 又增加滑液 IL-18mRNA 的表达及其蛋白质的合成，这样就形成了一个正反馈环。IL-18 可在多种细胞表达，且释放在致炎细胞因子级联反应的早期，因此，抗 IL-18 的治疗方法，与阻断 IL-1β 或 TNF-α 的治疗方法相比，可能有着更好的疗效。

7 细胞因子拮抗剂治疗 RA 的展望

针对特异的免疫细胞和细胞因子的生物制剂的应用，不仅能改善 RA 症状，而且可以提高患者的生活质量。拮抗 IL-1 及 TNF-α 的药物，如 Anakinra，infliximab 等，临床试验已证实在 RA 临床症状和体征方面以及放射学方面都有一定的疗效。对 RA 患者尤其对那些经传统治疗无效的患者，生物制剂无疑为他们带来了福音。IL-17、IL-18 在患者的关节炎症发生发展中有重要作用，以 IL-17、IL-18 为靶目标的生物治疗有望成为治疗 RA 的新方法。

近年来发现，RA 发病中有众多细胞因子参与，本文对几种与类风湿关节炎相关的重要细胞因子进行了概述，但各种细胞因子的具体作用有多大，相应的生物制剂在临床治疗中的作用有多大，能否早期阻滞一些细胞因子的作用，从而从源头上控制疾病的发展，都有待进一步研究。

参 考 文 献(References)

[1] Campas-Moya C. Golimumab: A novel anti-TNF-alpha human monoclonal antibody for rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis[J]. Drugs Today (Barc), 2010,46(1):13-22

[2] Rubbert-Roth A, Perniok A. Interleukin-1 receptor antagonist anakinra (Kineret) for treatment of rheumatic arthritis [J]. Z Rheumatol, 2003,62(4):367-377

[3] He YP,Li ZY,Jiang XD, et al.Effects of TNF-alpha receptor blocking peptide on adjuvant arthritis in rats [J].Yao Xue Xue Bao. 2003,38 (12): 889-892

[4] Dayer JM. The pivotal role of interleukin-1 in the clinical manifestations of rheumatoid arthritis [J]. Rheumatology (Oxford), 2003, 42(suppl 2): ii3-10

[5] 张良,白人骁.细胞因子与类风湿性关节炎治疗新进展[J].中国医药导报, 2008,5(11): 27-29
Zhang Liang,Bai Ren-jiao.Cytokines and the progression of research on treatment of rheumatoid arthritis[J]. China Medical Herald, 2008,5 (11): 27-29

[6] 王志中,王勇,牟方祥,等.血小板、TNF-α 及 IL-1β 与活动期类风湿关节炎的相关性研究[J].第三军医大学学报,2011,33(5):469-472
Wang Zhi-zhong, Wang Yong,Mu Fang-xiang, et al.Relationship between blood platelet, tumor necrosis factor-α, and interleukin-1β levels and activity of rheumatoid arthritis[J]. Journal of Third Military Medical University, 2011,33(5): 469-472

[7] Mix KS,Sporn MB,Brinckerhoff CE, et al.Novel inhibitors of matrix metalloproteinase gene expression as potential therapies for arthritis [J].Clin Orthop Relat Res,2004,427(Suppl): S129-S137

[8] Ye S, Patodi N, Walker-Bone K, et al. Variation in the matrix metalloproteinase-3,-7,-12 and -13 genes is associated with functional status in rheumatoid arthritis[J].Int J Immunogenet, 2007,34(2):81-85

[9] 李霞,陈旭庚,马子程.白细胞介素 17 在胶原性关节炎大鼠血清中的表达及其意义 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009,13(24): 4721-4724
Li Xia, Chen Xu-geng, Ma Zi-cheng. Interleukin-17 expression in the serum of rats with collagen-induced arthritis and its significance [J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 200 09, 13 (24): 4721-4724

[10] Dayer JM, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor[J]. Rheumatology(Oxford), 2010,49(1):15-24

[11] Dienz O,Eaton SM,Bond JP, et al.The induction of antibody production by IL-6 is indirectly mediated by IL-21 produced by CD4+ T cells [J].J Exp Med, 2009, 206(1):69-78

[12] Youinou P, Jamin C. The weight of interleukin-6 in B cell-related autoimmune disorders[J]. J Autoimmun, 2009, 32(3-4):206-210

[13] Frey N,Grange S,Woodworth T.Population pharmacokinetic analysis of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis [J]. J Clin Pharmacol, 2010, 50(7):754-766

[14] 王越,杨洁, 高燕, 等.卵巢癌细胞 IL-6、IL-8 及其受体表达的研究 [J]. 免疫学杂志, 2006, 22(5):475-479
Wang Yue,Yang Jie, Gao Yan , et al.Expressions of IL-6,IL-8,and their receptors in epithelial ovarian cancer cell lines. Immunological Journal, 2006, 22(5):475-479

[15] Karlson EW, Chibnik LB, Tworoger SS, et al. Biomarkers of inflammation and development of rheumatoid arthritis in women from two prospective cohort studies[J]. Arthritis Rheum, 2009, 60(3):641-652

[16] Cronstein BN. Interleukin-6--a key mediator of systemic and local symptoms in rheumatoid arthritis[J]. Bull NYU Hosp Jt Dis, 2007, 65 (Suppl 1) :S11-S15

[17] 苗平,陆梅生,张冬青.IL-6/IL-6 受体与类风湿关节炎关联性研究新进展[J]. 免疫学杂志,2011,27(4):355-360
Miao Ping, Lu Mei-sheng, Zhang Dong-qing. Recent progress of the association research on IL-6/IL-6R and rheumatoid arthritis [J]. Immunological Journal, 2011,27(4):355-360

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

[18] Chen Z,O'Shea JJ. Regulation of IL-17 production in human lymphocytes[J]. Cytokine, 2008, 41(2):71-78

[19] Ghilardi N, Ouyang W. Targeting the development and effector functions of TH17 cells[J]. Semin Immunol,2007, 19(6):383-393

[20] Sato K.Th17 cells and rheumatoid arthritis-from the standpoint of osteoclast differentiation[J]. Allergol Int, 2008,57(2):109-114

[21] Kohno M, Tsutsumi A, Matsui H, et al. Interleukin-17 gene expression in patients with rheumatoid arthritis[J].Mod Rheumatol. 2008,18 (1):15-22

[22] 姚琦, 袁丁. IL-17 在类风湿关节炎中的研究进展 [J]. 江苏医药, 2007,33(1): 68-69
Yao Qi, Yuan Ding.Progress of the studies on the role of interleukin-17 in rheumatoid arthritis [J]. Jiangsu Medical Journal, 2007,33(1): 68-69

[23] Agarwal S,Misra R,Aggarwal A.Interleukin 17 levels are increased in juvenile idiopathic arthritis synovial fluid and induce synovial fibroblasts to produce proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases[J].J Rheumatol,2008, 35(3):515-519

[24] Lubberts E, van den Bersselaar L,Oppers-Walgreen B, et al.IL-17 promotes bone erosion in murine collagen-induced arthritis through loss of the receptor activator of NF-kappa B ligand/osteoprotegerin balance[J].J Immunol,2003,170(5): 2655-2662

[25] Sheibanie AF, Khayrullina T, Safadi FF, et al.Prostaglandin E2 exacerbates collagen- induced arthritis in mice through the inflammatory interleukin-23/ interleukin-17 axis [J].Arthritis Rheum, 2007,56(8): 2608-2619

[26] Yago T,Nanke Y,Kawamoto M,et al.IL-23 induces human osteoclastogenesis via IL-17 in vitro,and anti-IL-23 antibody attenuates collagen-induced arthritis in rats [J]. Arthritis Res Ther, 2007, 9(5): R96

[27] Dinarello CA. Interleukin -18 and the pathogenesis of inflammatory diseases[J]. Semin Nephrol,2007,27 (1):98-114

[28] Lotito AP, Silva CA, Mello SB. Interleukin -18 in chronic joint diseases[J]. Autoimmun Rev, 2007,6(4):253-256

[29] Leach ST, Messina I, Lemberg DA, et al. Local and systemic interleukin-18 and interleukin-18-binding protein in children with inflammatory bowel disease[J]. Inflamm Bowel Dis,2008,14(1):68-74

[30] Petrovic-Rackov L, Pejnovic N. Clinical significance of IL-18, IL-15, IL-12,and TNF-alpha measurement in rheumatoid arthritis [J].Clin Rheumatol,2006,25(4): 448-452

[31] Pay S,Erdem H, Pekel A, et al. Synovial proinflammatory cytokines and their correlation with matrix metalloproteinase-3 expression in Behcet's disease. Does interleukin-1beta play a major role in Behcet's synovitis?[J]. Rheumatol Int,2006, 26(7):608-613

[32] Kawashima M, Miossec P. Heterogeneity of response of rheumatoid synovium cell subsets to interleukin-18 in relation to differential interleukin-18 receptor expression [J].Arthritis Rheum, 2003,48(3): 631-637

[33] Cornish J, Gillespie MT, Callon KE, et al. Interleukin-18 is a novel mitogen of osteogenic and chondrogenic cells [J].Endocrinology, 2003,144(4):1194-1201

[34] Dai SM, Shan ZZ,Nishioka K, et al. Implication of interleukin-18 in production of matrix metalloproteinases in articular chondrocytes in arthritis: direct effect on chondrocytes may not be pivotal [J]. Ann Rheum Dis,2005,64(5):735-742

(上接第 761 页)

[5] 钟白云, 王堃, 廖经忠, 石海鹏. 血清胱抑素 -C 与危重病人急性肾损伤[J]. 中国现代医学杂志, 2009, 19 (11):1705-1709
Zhong Baiyun, Wan Kun, Liao Jingzhong, et al. Serum cystatin-C and the critical patients with acute kidney injury [J]. China Journal of Modern Medicine, 2009, 19 (11) :1705-1709

[6] 齐法莲, 徐军, 杜秀敏. 白细胞介素 -18 与临床疾病关系的研究[J]. 放射免疫学杂志, 2005, 18(5) :378-380
Qi Falian, Xu Jun, Du Xiumin. The relationships of IL-18 and clinical disease[J]. Radioimmunology, 2005, 18(5): 378-380

[7] E. Moore, R. Bellomo. Biomarkers of acute kidney injury in anesthesia, intensive care and major surgery: from the benth to clinical research to clinical practice [J]. Minerva Anestesiol, 2010, 76(6): 425-440

[8] Melnikov VY, Ecder T, Fantuzzi G, et al. Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic acute renal failure [J]. Clin Invest, 2001, 107(9): 1455-1152

[9] Parikh CR, JaniA, Mishra J, et al. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tutbular necrosis [J]. Am J Kidney Dis, 2004, 43(3): 405-414

[10] Parikh CR, JaniA, Mishra J, et al. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation [J]. Am J Transplant, 2006, 6(7): 1639-1645

[11] Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, et al. Urine IL-18 is a early diagnostic marker for actue kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit[J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(10): 3046-3052

[12] Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, et al. Urine IL-18 is an early predictive biomarker for actue kidney injury after cardiac surgery[J]. Kidney Int, 2006, 70(1): 199-203

[13] Washburn KK, Zappitelli M, Arikan AA, et al.Urinary interleukin-18 is an actue kidney injury biomarker in critically in children [J]. Nephrol Dial Transplant, 2008, 23(2): 566-572

[14] Han WK, Bailly V, Abichandani R, et al. Kidney injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury [J]. Kidney Int, 2002, 62(1): 237-244

[15] Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, et al. Kidney injury molecule- 1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up - regulated in renal cells after injury[J]. J Biol Chem, 1998, 273(7): 4135-4142

[16] Vaidya VS, Ramirez V, Ichimura T, et al. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2006, 290: 517-529

[17] du Cheyron D, Daubin C, Poggioli J, et al. Urinary measurement of Na^+/H^+ exchanger isoform3 (NHE3) protein as new marker of tubule injury in critically ill patients with ARF [J]. Am J Kidney Dis, 2003, 42(3): 497-506

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net