

白细胞介素-22 与心血管疾病关系的研究进展

施莹, 刘伶, 吉庆伟, 石磊(综述), 林英忠(审校)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号:81360055); 广西自然科学基金资助项目(编号:2013GXNSFAA019265); 广西医疗卫生重点科研课题(编号:重 2011119)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院心内科

作者简介: 施莹(1983-), 女, 博士, 主治医师, 研究方向: 冠心病分子流行病学。E-mail: sy99403373@hotmail.com

通讯作者: 林英忠(1960-), 男, 医学硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 冠状动脉粥样硬化性疾病的诊治。E-mail: yingzhonglin@126.com

[摘要] 白细胞介素-22(IL-22)是一种新型的细胞因子, 其与多种慢性炎症及自身免疫性疾病密切相关。近年来, IL-22 在心血管疾病中的研究不断取得新进展, 其与冠心病、病毒性心肌炎、心力衰竭等病情的进展及转归关系密切, 该文就 IL-22 与心血管相关疾病关系的研究进展作一综述。

[关键词] 白细胞介素-22; 动脉粥样硬化; 血脂异常; 病毒性心肌炎; 慢性心力衰竭

[中图分类号] R 54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2016)02-0172-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2016.02.27

Research progress of IL-22 in cardiovascular diseases SHI Ying, LIU Ling, JI Qing-wei, et al. Department of Cardiovascular Disease, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] IL-22 is a new type of cytokine, which is closely related to multiple autoimmune diseases and chronic inflammatory diseases. Recently, the research of IL-22 achieved new developments in cardiovascular diseases. IL-22 has close correlation with the progression and prognosis of atherosclerosis, viral myocarditis and heart failure. In this paper, we review the research progress of IL-22 in cardiovascular diseases.

[Key words] IL-22; Atherosclerosis; Dyslipidemia; Viral myocarditis; Chronic heart failure

2000 年, Dumoutier 等^[1]首次发现了一种新型的细胞因子, 可编码为一种 α 螺旋的蛋白质, 该细胞因子在结构上与白细胞介素-10(IL-10)有 23% 的同源性, 被认为是 IL-10 的家族成员之一, 与白细胞介素-10(IL-10)具有相似的结构和免疫调节作用, 起初被命名为 IL-10 相关的 T 细胞来源的诱导因子(IL-10-related T cell derived inducible factor, IL-TIF), 之后 Xie 等^[2]研究发现, 人外周血中活化的 T 淋巴细胞可产生类似的细胞因子, 并将其命名为 IL-22。目前有研究发现, IL-22 在多种慢性炎症及自身免疫性疾病如强直性脊柱炎、克隆恩病、系统性红斑狼疮、银屑病、类风湿性关节炎等疾病中表达异常^[3-6]。自从 1976 年, Ross 教授明确指出动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种炎症性疾病以来, 越来越多的研究发现炎症反应及自身免疫调节失衡在 AS 发生发展中发挥着重要作用。IL-22 作为一种新型的炎症因子, 其与心血管疾病的相关性尚未得到完全阐明, 本文就 IL-22 与心血管相关疾病的研究进展

作一综述。

1 IL-22 的结构及其信号通路

IL-22 可由 Th1、Th17、Th22、Tc22、 $\gamma\delta$ T、NK 细胞、NK-T 淋巴细胞及淋巴结组织诱导细胞(lymphoid tissue inducer, LTi)、LTi 样细胞产生^[7-9], 人和小鼠的 IL-22 均由 179 个氨基酸残基构成, 包括 4 个半胱氨酸, 两者间有 79% 同源。人的 IL-22 的基因位于 12q15, 由 6 个外显子及 5 个内含子组成, 跨度为 6 kb, 其中第一个外显子位于 TATA 盒下游 24 bp 的位置, 为非编码基因。IL-22 可以单体形式发挥生物学功能^[1], 也可与受体结合发挥作用。IL-22 可与 IL-10R2 与 IL-22R1 作为受体结合形成异源二聚体。IL-10R2 在各组织中可广泛表达, 是 IL-10 受体的一个亚单位, 与 IL-22 具有高亲和力, 而 IL-22R1 则主要在皮肤、肝脏、肺、小肠、结肠、肾及胰腺中表达, IL-22 首先与 IL-22R1 结合形成 IL-22/IL-22R1 复合物后, IL-10R2 则与 IL-22/IL-22R1 复合物结合而发挥生物学功能。除此之外, IL-22R2 也是 IL-22 一种

可溶性受体,其可表达于上皮细胞、活化的T细胞及单核细胞等,与IL-22的亲合力显著高于IL-22R1,IL-22R2可中和体内IL-22的作用^[10]。除了IL-22R2以外,2001年,Dumoutier等^[11]发现了另一种可溶性拮抗IL-22的蛋白,由一种II类细胞因子受体相关基因编码并将其命名为IL-22结合蛋白(IL-22 binding protein,IL-22BP)。IL-22BP可在小鼠的肠系膜、腋下、脾脏等器官中高表达,并能与IL-22相结合从而阻断IL-22的生物学活性而发挥拮抗功能。IL-22与其受体结合后主要可通过JAK/STAT通路传导活化信号作用于靶细胞,其可诱导STAT1、STAT3、STAT5磷酸化。此外,IL-22还可通过诱导Erk1/2、JNK及p38磷酸化而激活MAPK信号通路^[12]。

2 IL-22与心血管相关疾病

2.1 IL-22与动脉粥样硬化 AS是一种炎症性疾病,炎症反应及自身免疫调节失衡在其发生发展中发挥着重要作用。IL-22与其受体结合后,可以引起细胞释放多种抗微生物多肽、细胞因子和趋化因子而参与炎症反应^[7,13]。Xia等^[14]对45例研究对象颈动脉斑块进行分析发现,有脑血管相关症状的患者斑块中IL-22的表达水平为无脑血管相关症状者的7.5倍,并且与斑块中CXCL-9、CXCL-10、CXCL-11的水平呈正相关。除此之外,有研究发现急性冠脉综合征(acute coronary syndrome,ACS)患者外周血中的IL-22水平明显高于稳定型心绞痛及健康对照组^[15,16],并且对IL-22基因敲除的小鼠进行高胆固醇饮食喂养14周后发现,该组小鼠的主动脉根部的AS斑块面积比对照组明显减少,并且斑块中的胶原蛋白表达水平明显下降,平滑肌细胞的 α -actin蛋白表达增高^[17]。与此同时,也有研究发现,冠状动脉狭窄程度<50%者血浆中IL-22水平较无狭窄者及狭窄程度>50%者均明显增高^[18],这些研究结果提示IL-22不仅与AS的发生发展相关,并且与斑块的不稳定性也密切相关,并且可能在不同发展阶段发挥着不同的调控作用,其具体的机制目前尚未完全阐明,可能为IL-22可通过LXR相关通路调控Th17细胞的分化参与脂质斑块的不稳定性或IL-22与IL-10R2及IL-22R结合激活JAK/STAT信号通路后分泌各种细胞因子,从而参与了自身免疫反应的调控相关^[19]。

2.2 IL-22与血脂异常 血脂异常是冠状动脉粥样硬化心脏病(coronary heart disease,CHD)的独立危险因素之一,脂质代谢异常所致的内皮损伤是AS及CHD发生发展的重要因素。Yang等^[20]发现,重

组小鼠IL-22可以刺激HepG2细胞中的STAT3磷酸化,并且使脂源性转录因子表达下调。在C57BL/6及ob/ob小鼠中喂养高脂饮食后,长期注射重组小鼠IL-22可使肝脏甘油三酯和胆固醇的水平下降,与肥胖及脂肪肝密切相关的FAS及ELOVL6等表达水平也明显降低,与此同时谷丙转氨酶及谷草转氨酶的水平也有所改善,而短期注射重组小鼠IL-22则可使HMGCR基因的表达明显下降,而该基因正是胆固醇合成的关键基因之一。除此之外,有研究发现,在hBAC/S100转基因小鼠中,S100/calgranulin可通过RAGE信号通路诱导IL-22的表达,从而通过下调ABCG1的表达影响巨噬细胞的胆固醇外流^[19]。

2.3 IL-22与病毒性心肌炎(virus myocarditis,VMC)

Guo等^[21]通过柯萨奇病毒B3(Coxsackie virus B3,CVB3)诱导小鼠形成急性病毒性心肌炎(acute virus myocarditis,AVMC)、慢性心肌炎(chronic myocarditis,CMC)及扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy,DCM)模型,在第2、12、24周对小鼠进行研究,结果发现与对照组相比,AVMC、CMC及DCM组小鼠中脾脏Th22细胞、血浆IL-22水平、心肌IL-22R、胶原蛋白1-A1(COL1-A1)、胶原蛋白3-A1(COL3-A1)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)表达均明显增高,TIMP-1表达水平降低,对这三组小鼠注射抗IL-22抗体后,其远期生存率明显降低,并且心肌纤维化程度增高,脾脏中Th22水平、血浆IL-22水平、心肌IL-22R表达均明显下降,COL1-A1、COL3-A1、MMP-9表达增高,与此同时,Kong等^[22]研究发现,在IL-17A基因敲除的小鼠中IL-22可使CVB3诱导的AVMC加重,中和IL-22后可使心肌炎程度减轻,心肌重量与体重比明显下降,并且将小鼠脾脏T淋巴细胞与重组IL-17A共培养时可诱导IL-22的表达增高,IL-17A在介导IL-22影响VMC进程的过程中发挥着重要作用。这些研究结果均提示IL-22在VMC的发生发展中发挥着重要作用,并且可能是心肌纤维化及心室重构的保护性因素,将来可能成为治疗VMC及DCM治疗的新靶点。

2.4 IL-22与慢性心力衰竭(chronic heart failure,CHF)

CHF是一种复杂的临床症状群,为各种心脏病的严重阶段,其发病率高,有临床症状患者的5年存活率与恶性肿瘤相仿,正成为目前威胁全球居民身心健康最重要的心血管疾病之一。近年来也有研究对IL-22与CHF的相关性进行了探讨。有研究发现,与健康对照组相比,CHF患者外周血浆中IL-22水平显著高于对照组,且纽约心脏病学会(NY-

HA) 分级Ⅲ~Ⅳ级者 IL-22 水平明显高于 NYHA 分级Ⅰ~Ⅱ级者^[23], CHF 患者中 IL-22 水平与 BNP 及 IGF-Ⅱ水平呈正相关^[24], 并且对 CHF 患者进行随访后发现, 虽然差异无统计学意义, 但当 IL-22 水平低于 11.062 pg/ml 时, CHF 患者的病死率呈上升趋势^[25]。虽然目前 IL-22 参与 CHF 发生发展的机制尚未阐明, 但这些研究结果提示 IL-22 广泛参与了 CHF 的免疫调节, 可能成为预测 CHF 进展的新指标。

3 展望

作为一种新的炎症因子, IL-22 已被证实多种自身免疫性疾病、肿瘤及炎症性疾病的发生与发展中发挥着重要作用, 但目前关于 IL-22 如何介导、参与 AS 斑块的形成、进展以及与心肌炎、心肌病及心室重构的发生与发展仍未清楚, 通过将来更大样本的临床研究及 IL-22 调控心血管相关疾病作用机制的探讨, IL-22 有望成为心血管疾病新的预测因子及新的治疗靶点, 这将为今后治疗心血管疾病提供新的思路。

参考文献

- Dumoutier L, Louahed J, Renauld JC. Cloning and characterization of IL-10-related T cell-derived inducible factor(IL-TIF), a novel cytokine structurally related to IL-10 and inducible by IL-9[J]. J Immunol, 2000, 164(4):1814-1819.
- Xie MH, Aggarwal S, Ho WH, et al. Interleukin(IL)-22, a novel human cytokine that signals through the interferon receptor-related proteins CRF2-4 and IL-22R[J]. J Biol Chem, 2000, 275(40):31335-31339.
- Kim KW, Kim HR, Park JY, et al. Interleukin-22 promotes osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis through induction of RANKL in human synovial fibroblasts[J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(4):1015-1023.
- Ma HL, Jiaang S, Li J, et al. IL-22 is required for Th17 cell-mediated pathology in a mouse model of psoriasis-like skin inflammation[J]. J Clin Invest, 2008, 118(2):597-607.
- Schmechel S, Konrad A, Diegelmann J, et al. Linking genetic susceptibility to Crohn's disease with Th17 cell function: IL-22 serum levels are increased in Crohn's disease and correlate with disease activity and 1123R genotype status[J]. Inflamm Bowel Dis, 2008, 14(2):204-212.
- Pan HF, Zhao XF, Yuan H, et al. Decreased serum IL-22 levels in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Clin Chim Acta, 2009, 401(1-2):179-180.
- Zenewicz LA, Flavell RA. Recent advances in IL-22 biology[J]. Int Immunol, 2011, 23(3):159-163.
- Witte E, Witte K, Warszawska K, et al. Interleukin-22: a cytokine produced by T, NK and NKT cell subsets, with importance in the innate immune defense and tissue protection[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2010, 21(5):365-379.
- Liu Y, Yang B, Ma J, et al. Interleukin-21 induces the differentiation of human Tc22 cells via phosphorylation of signal transducers and activators of transcription[J]. Immunology, 2011, 132(4):540-548.
- Wolk K, Witte E, Witte K, et al. Biology of interleukin-22[J]. Semin Immunopathol, 2010, 32(1):17-31.
- Dumoutier L, Lejeune D, Colau D, et al. Cloning and characterization of IL-22 binding protein, a natural antagonist of IL-10-related T cell-derived inducible factor/IL-22[J]. J Immunol, 2001, 166(12):7090-7095.
- Sonnenberg GF, Fouser LA, Artis D. Functional biology of the IL-22-IL-22R pathway in regulating immunity and inflammation at barrier surfaces[J]. Adv Immunol, 2010, 107:1-29.
- Witte E, Witte K, Warszawska K, et al. Interleukin-22: a cytokine produced by T, NK and NKT cell subsets, with importance in the innate immune defense and tissue protection[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2010, 21(5):365-379.
- Xia Q, Xiang X, Patel S, et al. Characterisation of IL-22 and interferon-gamma-inducible chemokines in human carotid plaque[J]. Int J Cardiol, 2012, 154(2):187-189.
- Lin YZ, Wu BW, Lu ZD, et al. Circulating Th22 and Th9 levels in patients with acute coronary syndrome[J]. Mediators Inflamm, 2013, 2013:635672.
- Zhang L, Wang T, Wang XQ, et al. Elevated frequencies of circulating Th22 cell in addition to Th17 cell and Th17/Th1 cell in patients with acute coronary syndrome[J]. PLoS One, 2013, 8(12):e71466.
- Rattik S, Hultman K, Rauch U, et al. IL-22 affects smooth muscle cell phenotype and plaque formation in apolipoprotein E knockout mice[J]. Atherosclerosis, 2015, 242(2):506-514.
- 孙懿, 韩志君, 黄元兰, 等. IL-22 在氧化型低密度脂蛋白损伤内皮细胞中的调节作用[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2012, 32(11):995-999.
- Chellan B, Yan L, Sontag TJ, et al. IL-22 is induced by S100/calgranulin and impairs cholesterol efflux in macrophages by downregulating ABCG1[J]. J Lipid Res, 2014, 55(3):443-454.
- Yang L, Zhang Y, Wang L, et al. Amelioration of high fat diet induced liver lipogenesis and hepatic steatosis by interleukin-22[J]. J Hepatol, 2010, 53(2):339-347.
- Guo Y, Wu W, Cen Z, et al. IL-22-producing Th22 cells play a protective role in CVB3-induced chronic myocarditis and dilated cardiomyopathy by inhibiting myocardial fibrosis[J]. Virol J, 2014, 11:230.
- Kong Q, Xue Y, Wu W, et al. IL-22 exacerbates the severity of CVB3-induced acute viral myocarditis in IL-17A-deficient mice[J]. Mol Med Rep, 2013, 7(4):1329-1335.
- 肖宏, 郑琼莉, 王顺. 慢性心力衰竭患者血浆 IL-22 水平的检测及意义[J]. 中国实验诊断学, 2011, 15(6):1015-1017.
- 祁粉琴, 葛锁华, 王菲, 等. 慢性心力衰竭患者血清 IGF-Ⅱ、BNP 和 IL-22 水平检测的临床意义[J]. 医药前沿, 2013, 8(23):121-122.
- Gangemi S, Arisi P, Ricciardi L, et al. Is interleukin-22 a possible indicator of chronic heart failure's progression? [J]. Arch Gerontol Geriatr, 2010, 50(3):311-314.