

白细胞介素 22 在自身免疫性疾病中的研究进展

张晓阳 周云涛 尹璐 田卫 (通讯作者)

(华北理工大学)

摘要: IL-22 在多种自身免疫性疾病的疾病进展中发挥着不同的作用并且其作用可能与 IL-22BP 有一定的关系。IL-22 在疾病中作用的阐明很可能为疾病的治疗及预测提供新的思路。

关键词: 白细胞介素-22; 自身免疫性疾病

引言: IL-22 属于 IL-10 家族, 在多种自身免疫性疾病中起作用, 本文对 IL-22 在我国几种常见的自身免疫性疾病中作用的研究进行综述。

1. 我国居民自身免疫性疾病的患病情况

自身免疫性疾病是免疫耐受破坏机体对自身某些物质产生免疫应答而造成细胞和组织的破坏的一系列疾病。本文介绍的是几种在我国常见的自身免疫性疾病: 我国类风湿关节炎的患病率为 0.42%^[1], 系统性红斑狼疮的患病率为 30-70/10 万^[2], 银屑病的患病率从 1984 年统计的 0.123% 涨至最新统计的 0.47%^[3], 炎症性肠病的患病率也是逐年上升, 有研究显示至 2025 年我国将有 150 万炎症性肠病患者^[4], 我国报道的桥本甲状腺炎的患病率为 1.6%, 糖尿病患病率数据在我国非常严峻, I 型糖尿病每年新增患病人数约为 1 万多例^[5]。这些疾病在我国的患病率较高, 影响着我国人民的身体健康, 虽然最近这些年药物的普及与完善, 死亡率与致残率有所下降, 但病人的生活质量及经济状况也深受影响, 急需发现一些自身免疫性疾病进展中的规律, 阐明其中机制, 改善病人预后, 为临床的诊疗提供新的思路。

2. IL-22 的相关生物学特点

IL-22 是 IL-10 家族成员之一, 是由 TH1 细胞、TH17 细胞、TH22 细胞等分泌的, 该家族成员还有 IL-19、IL-20、IL-24、IL-26。据估计在外周血中, 50% 是由 TH22 细胞产生的; 33% 是由 TH1 细胞分泌的; 15% 是由 TH17 产生的^[6]。IL-22 受体是由 IL-22R1 和 IL-10R2 这两个异源二聚体亚基组成的, IL-22 对 IL-22R1 有高亲和力, 对 IL-10R2 几乎没有亲和力但是 IL-10R2 亚基对 IL-22-IL-22R1 有较弱的亲和力。IL-22R 表达广泛, 包括胃肠道、皮肤、肝、肺、肾、心脏及滑膜组织等。IL-22 结合蛋白 (IL-22BP) 是 IL-22 的内源性抑制物, 也是由免疫细胞产生的。其与 IL-22 受体有高度的同源性, 能与 IL-22 结合。并且 IL-22BP 与 IL-22 之间的亲和力远高于 IL-22R 与 IL-22 之间的亲和力^[7]。IL-22BP 与 IL-22 结合, 抑制 IL-22 调节信号通路发挥作用。因为 IL-22 在炎症性疾病中的作用是具有双重性的, 即有保护作用, 也可有致病作用, 这与其处的炎症环境不同有关系, 所以 IL-22BP 的作用也是双重性的。

3. IL-22 在自身免疫性疾病中的作用

3.1 IL-22 与肠道疾病

在 IBD 患者肠道中, IL-22 不仅具有致病性, 还有保护作用。IL-22 与受体结合激活 JAK-STAT 通路下的 STAT3, 直接诱导促存活基因 BCLx1 等的表达从而参与肠干细胞的再生参

与宿主防御^[8]。虽然 IBD 患者血清中 IL-22 水平增高, 但是还是存在屏障功能障碍和疾病的持续发展, 可能是因为 IL-22BP 的上调。目前对 IBD 的治疗主要是针对炎症的, 还少有促进粘膜愈合的药物, 所以 IL-22BP 很有可能成为新的治疗靶点。

3.2 IL-22 与银屑病

银屑病 (Psoriatic) 是一种炎症性皮肤病, 主要累及皮肤、关节甚至全身。银屑病是皮肤受到刺激后, 真皮树突状细胞产生 IL-23 和 IL-12 激活 TH1、TH17 和 TH22 细胞使之分泌 IL-17、IL-22 等而促使皮肤发生病变。银屑病患者血清和皮损组织中的 IL-22 都升高并且血液中 IL-22 的水平与疾病严重程度呈正相关^[9, 10]。可见 IL-22 可能成为银屑病预测疾病严重程度的指标。目前针对银屑病的治疗有 TNF- α 抑制剂、IL-23 抑制剂、IL-17 抑制剂等, 虽然还没有针对 IL-22 对银屑病的治疗, 但有研究显示对于银屑病关节炎患者, IL-22 水平可能成为选择 TNF- α 抑制剂还是 IL-17 抑制剂治疗的生物标志物^[11]。

3.3 IL-22 与类风湿关节炎

类风湿性关节炎 (Rheumatoid arthritis, RA) 是一种慢性、全身性的自身免疫性疾病, 其特征是炎症细胞的募集和激活、滑膜增生以及软骨和骨的破坏。有研究对早期未经药物治疗的类风湿关节炎患者外周血 IL-22 的水平进行检测发现大约 50% 的患者 IL-22 水平升高, 对所有患者进行随访, 发现 IL-22 的水平与发生骨糜烂有一定的关系^[12]。有研究把类风湿关节炎患者和健康人做对比, RA 患者外周血 IL-22 水平升高并且 IL-22 水平的升高和骨糜烂有显著的相关性^[13]。由此可见 IL-22 在类风湿关节炎疾病的发生发展过程中起着一定的作用。目前, 在类风湿关节炎的治疗中主要是通过用抑制 JAK 通路的托法替布来针对 IL-22, 疗效较好。

3.4 IL-22 与系统性红斑狼疮

系统性红斑狼疮 (Systemic Lupus Erythematosus, SLE) 是一种多系统多系统累及的自身免疫性疾病, 其病因及发病机制尚未完全阐明。检测 SLE 患者和健康人血清中的 IL-22 水平, 发现 SLE 患者血清中的 IL-22 显著下降, 且 IL-22 的水平与 SLE 疾病活动度指标呈负相关, 治疗后 SLE 患者血清中的 IL-22 水平升高^[14]。IL-22 与 SLE 的关系虽然不是很明确, 但是实验研究了 IL-22 基因单核苷酸多态性与 SLE 之间的关系, 发现其与 SLE 易感性风险相关^[15]。可见 IL-22 可以成为系统性红斑狼疮的预测指标。

3.5 IL-22 与甲状腺疾病

自身免疫性甲状腺疾病 (autoimmunethyroid disease, AITD)

是主要涉及 TPOAb、TgAb 两种抗体的甲状腺疾病,包括 Graves 病和桥本甲状腺炎。有研究把 Graves 病患者、桥本甲状腺炎患者和健康人外周血中的 IL-22 水平进行比较,发现 Graves 病患者和桥本甲状腺炎患者血清中的 IL-22 的表达水平平均比健康人要高,但是 Graves 病患者升高比较显著,提示 IL-22 可能参与了 AITD 的发病^[16]。也有研究发 IL-22 的基因变异与自身免疫性甲状腺疾病的易感性相关^[17]。可见,IL-22 在自身免疫性甲状腺疾病的发病过程中可能起了一定的作用,其明确的机制尚未阐明。

3.6 IL-22 与 I 型糖尿病

I 型糖尿病 (diabetes mellitus type 1, T1D) 又称为胰岛素依赖型糖尿病,其特征是免疫介导的胰岛 B 细胞破坏而造成的胰岛素绝对缺乏。在糖尿病的发生发展过程中,IL-22 不仅影响胰岛素的信号通路也与糖原的合成与分解有一定的关系^[18]。IL-22 在糖尿病并发症中也起一定的作用,糖尿病脑病是糖尿病常见的并发症,在小鼠实验中,发现糖尿病组小鼠认知功能下降且 IL-22、IL-22R1、IL-22BP 表达增加,IL-22/IL22-BP 下降,用重组 IL-22 治疗的小鼠认知功能有所改善^[19]。为糖尿病并发症的治疗提供了新的思路。

4. 结语

可见 IL-22 与多种自身免疫性疾病都息息相关。因为 IL-22 的双重作用,其在每种自身免疫性疾病中的作用也不相同,IL-22 的作用还跟 IL-22BP 的水平有一定的关系。在以上提到的自身免疫性疾病的研究中,IL-22 水平与银屑病、类风湿关节炎、原发性干燥综合征的疾病严重程度是呈正相关的,可见 IL-22 有潜力成为预测这些疾病严重程度的指标。IL-22 与 IL-22BP 的关系还可能成为炎症性肠病治疗提供新的方向。

参考文献:

[1]耿研,谢希,王昱,等. 类风湿关节炎诊疗规范 [J]. 中华内科杂志, 2022, (01): 51-9.

[2]2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南 [J]. 中华内科杂志 2020, (03).

[3]中华医学会皮肤性病学分会银屑病专业委员会. 中国银屑病诊疗指南(2023 版) [J]. 中华皮肤科杂志 2023, (07): 573-625.

[4]KAPLAN G G. The global burden of IBD: from 2015 to 2025 [J]. Nature reviews Gastroenterology & hepatology, 2015, 12(12): 720-7.

[5]中华医学会糖尿病学分会, 中国医师协会内分泌代谢科医师分会, 中华医学会内分泌学分会, et al. 中国 1 型糖尿病诊治指南(2021 版) [J]. J 中华糖尿病杂志, 2022, (11): 1143-250.

[6]NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR CHRONIC C. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance [M]. Rheumatoid Arthritis: National Clinical Guideline for Management and Treatment in Adults. London; Royal College of Physicians (UK) Copyright © 2009, Royal College of Physicians of London. 2009.

[7]ZENEWICZ L A. IL-22 Binding Protein (IL-22BP) in the

Regulation of IL-22 Biology [J]. Frontiers in immunology, 2021, 12: 766586.

[8]PICKERT G, NEUFERT C, LEPPKES M, et al. STAT3 links IL-22 signaling in intestinal epithelial cells to mucosal wound healing [J]. Journal of Experimental Medicine, 2009, 206(7): 1465-72.

[9]BONIFACE K, GUIGNOUARD E, PEDRETTI N, et al. A role for T cell-derived interleukin 22 in psoriatic skin inflammation [J]. Clinical and experimental immunology, 2007, 150(3): 407-15.

[10]SHIMAUCHI T, HIRAKAWA S, SUZUKI T, et al. Serum interleukin-22 and vascular endothelial growth factor serve as sensitive biomarkers but not as predictors of therapeutic response to biologics in patients with psoriasis [J]. The Journal of dermatology, 2013, 40(10): 805-12.

[11]MIYAGAWA I, NAKAYAMADA S, UENO M, et al. Impact of serum interleukin-22 as a biomarker for the differential use of molecular targeted drugs in psoriatic arthritis: a retrospective study [J]. Arthritis research & therapy, 2022, 24(1): 86.

[12]LEIPE J, SCHRAMM M A, GRUNKE M, et al. Interleukin 22 serum levels are associated with radiographic progression in rheumatoid arthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2011, 70(8): 1453-7.

[13]DA ROCHA L F, JR., DUARTE A L, DANTAS A T, et al. Increased serum interleukin 22 in patients with rheumatoid arthritis and correlation with disease activity [J]. The Journal of rheumatology, 2012, 39(7): 1320-5.

[14]招钜泉, 李美珠, 邱志琦. 系统性红斑狼疮患者血清 IL-22 水平检测及其临床意义 [J]. 贵州医药, 2014, (08): 747-9.

[15]WANG R, ZENG Y-L, QIN H-M, et al. Association of interleukin 22 gene polymorphisms and serum IL-22 level with risk of systemic lupus erythematosus in a Chinese population [J]. Clinical and experimental immunology, 2018, 193(2): 143-51.

[16]SONG R H, YU Z Y, QIN Q, et al. Different levels of circulating Th22 cell and its related molecules in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis [J]. International journal of clinical and experimental pathology, 2014, 7(7): 4024-31.

[17]SONG R H, LI Q, WANG W, et al. Variants of Interleukin-22 Gene Confer Predisposition to Autoimmune Thyroid Disease [J]. International journal of endocrinology, 2017, 2017: 3428236.

[18]唐青, 袁冰舒, 李丽娟. IL-22 与糖尿病关系的研究进展 [J]. 现代预防医学, 2022, (04): 742-5+58.

[19]WANG X, YU S, LIU W, et al. Relationship between IL-22 and IL-22BP in diabetic cognitive dysfunction [J]. Acta diabetologica, 2023, 60(5): 631-44.

作者简介:

张晓阳 女, 汉族, 19970410, 山西运城, 研究生在读, 临床检验诊断学 华北理工大学