

## 白细胞介素 22 在结核性胸膜炎与恶性胸腔积液中生物学特性的研究进展

原艳明 王仲元 程小星

**【摘要】** 白细胞介素 22(IL-22)是 IL-10 细胞因子家族成员之一,通过与 IL-22R<sup>1</sup>、IL-10R<sup>2</sup> 二聚体结合发挥作用。主要由 T 辅助细胞(T-helper cell)22(Th22)、Th17 和 Th1 细胞表达,部分自然杀伤细胞(NK 细胞)、 $\gamma\delta$ T(T 细胞受体的一种)细胞和淋巴组织可诱导(LTi)细胞也可表达。结核性胸腔积液和恶性胸腔积液中都存在显著升高的 IL-22,主要来源于受趋化因子作用募集于胸膜腔的外周血 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞和胸膜腔局部在 IL-6、IL-23、IL-1 $\beta$  和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等细胞因子作用下分化而来 CD4<sup>+</sup> T 细胞。在胸膜腔中,IL-22 通过促进基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases MMPs)的表达发挥免疫病理作用,并通过介导 NK 细胞产生溶解因子减少寄生于单核细胞来源的巨噬细胞内的结核分枝杆菌生长。在恶性胸腔积液中 IL-22 可通过促进肿瘤细胞增殖、迁移,并且通过增加黏附分子的表达促进与胸膜间皮细胞(pleural mesothelial cells,PMCs)的黏附发挥作用。研究 IL-22 在上述两种疾病中的作用机制,将会为免疫诊断与治疗开辟新的途径。

**【关键词】** IL-22; 结核性胸膜炎; 恶性胸腔积液

**Recent advances in the research on biological characteristics of interleukin-22 in tuberculous pleurisy and malignant pleural effusion** YUAN Yan-ming, WANG Zhong-yuan, CHENG Xiao-xing The 3rd Department of Tuberculosis, the 309th Hospital of Chinese PLA, Beijing 100091, China

**【Abstract】** Interleukin-22 (IL-22) is a member of IL-10 cytokine family, and its biological activity is initiated by binding to a cell surface complex composed IL-22R<sup>1</sup> and IL-10R<sup>2</sup> receptor chains. IL-22 is expressed by most notably T-helper 22 (Th22), Th17 and Th1 cells, partly  $\gamma\delta$ T cells, natural killer cells (NK cells) and lymphoid tissue inducer cells (LTi-like cells). Both of the concentration of IL-22 in tuberculous pleural effusion (TPE) and malignant pleural effusion (MPE) were increased. CD4<sup>+</sup> T cells recruitment from peripheral blood which induced by chemokine/CCR interaction and the differentiation of Th22 cells promoted by IL-1b, IL-6 or tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) from native CD4<sup>+</sup> T cells contribute to the increase. IL-22 was involved in the immunopathology by promoting the expression of matrix metalloproteinases (MMPs) in pleural cavity, and IL-22 could mediate NK cells to produce soluble factors to reduce bacillary growth in M. tuberculosis-infected monocyte-derived macrophages. In MPE pleural Th22 cells might be involved in the proliferation and migration of cancer cells, and promote intercellular adhesion of cancer cells to pleural mesothelial cells (PMCs) by upregulating the expression of cellular adhesion molecules. To explore the mechanism of IL-22 in these two diseases will provide new methods for immunodiagnosis and immunotherapy.

**【Key words】** Interleukin-22; Tuberculous pleurisy; Malignant pleural effusion

现前,结核仍旧是世界性的健康问题,每年有约 800 多万新发患者,并可导致超过 145 万例患者死亡<sup>[1]</sup>。结核性胸膜炎是临床常见的一种结核病类型,近年来患病率呈明显上升趋势,国内报道结核性胸膜炎患者占内科住院患者的 3.5%。导致胸腔积液的另一常见病因是恶性肿瘤。恶性胸腔积液是晚期癌症患者常见的、消耗性的并发症,恶性胸腔积液的出现提示了癌细胞的全身扩散和患者预期寿命将缩短、生存质量将会明显下降。两者的鉴别诊断一般需要特异

性细菌的检出或组织病理学阳性报告,如胸膜特征性病理改变。由于胸腔积液中含菌率低,涂片检测抗酸杆菌阳性率不足 5%,结核分枝杆菌培养的敏感率也只有 58%。而组织病理学检测一方面造成患者的创伤,一方面很难获取到合格的标本,且多数结果为非特异性表现,因此胸腔积液的早期确诊难度较大。

两种胸腔积液的产生机制有所差别,但主要都是由于结核分枝杆菌或肿瘤细胞在高度致敏的胸膜腔内造成胸膜毛细血管通透性改变,导致胸腔积液大量增加;同时结核性肉芽肿、肿大的淋巴结或肿瘤压迫胸膜淋巴管网或病理性阻塞淋巴管,导致淋巴液循环受阻,壁层胸膜淋巴管排出胸腔积液量降低,造成胸腔积液积聚。胸水中淋巴细胞含量随之增加,尤其是 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞数量逐渐增多。了解 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞及其产生的细胞因子在胸腔积液中的免疫调控机

基金项目:国家自然科学基金(81071318)

作者单位:100091 解放军第三〇九医院结核三科[原艳明(研究生)、王仲元],结核病研究室(程小星)

通信作者:王仲元,Email: wzy2004177@sina.com

制对临床意义重大,白细胞介素 22(interleukin 22, IL-22)便是近来被广泛研究的细胞因子之一。

IL-22 属于 IL-10 细胞因子家族,在天然免疫细胞和获得性免疫细胞中均有表达。IL-22 在银屑病、炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)等自身免疫性疾病中发挥重要调节作用;当机体受到感染时,IL-22 也可参与皮肤、黏膜的固有防御。结核性胸腔积液和恶性胸腔积液中存在显著升高的 IL-22。下面就 IL-22 在上述疾病中生物学特性的研究进展做一综述。

IL-22 的蛋白结构、基因和生物学活性

IL-22 最初由 Dumoutier 等<sup>[2]</sup>通过 IL-9 刺激一株 T 淋巴瘤细胞系而被发现,其分子是由 179 个氨基酸构成的  $\alpha$ 螺旋,其中前 33 个氨基酸被认为起信号肽作用;IL-22 N-末端氨基酸分析结果表明,成熟 IL-22 蛋白序列起始于第 34 个氨基酸,所以成熟 IL-22 蛋白分子是由 145 个氨基酸组成<sup>[3]</sup>。人 IL-22 的基因定位于染色体 12q15,是一个单拷贝基因,长度约为 6 kb。基因组结构由 6 个外显子和 5 个内含子构成,包含一个短的位于 TATA 盒下游第 24 个核苷酸处起始的、由 22 个核苷酸组成的非编码外显子。

IL-22 由位于细胞表面的 IL-22R<sup>1</sup> 和 IL-10R<sup>2</sup> 组成的异二聚体受体复合物识别<sup>[2,4]</sup>。IL-22R<sup>1</sup> 主要在皮肤、肾脏、呼吸道、胃肠道的上皮细胞表达,IL-22 和 IL-22R<sup>1</sup> 在保证细胞内信号传导的精确性中发挥关键作用,这对于平衡杀伤病原体 and 宿主损伤之间的关系至关重要<sup>[5]</sup>。几乎所有的细胞类型都表达 IL-10R<sup>2</sup>,相对于 IL-22R<sup>1</sup> 与 IL-22 的紧密结合,IL-10R<sup>2</sup> 的亲合力较弱,提示其可能作为“传感器”发挥作用<sup>[5]</sup>。

IL-22-IL-22R<sup>1</sup>-IL-10R<sup>2</sup> 复合物通过激活细胞内激酶(JAK1、Tyk2 和 MAP 激酶)和 STAT 信号通道发挥效应<sup>[5]</sup>。除胰腺外,人类皮肤是所有组织中发现表达 IL-22R<sup>1</sup> 最多的部位,因此在皮肤慢性炎症中,IL-22 发挥了重要作用。银屑病是现如今研究 IL-22 功能最透彻的疾病模型。银屑病患者皮损区分离出的 T 细胞比外周血来源的 T 细胞产生更高水平的 IL-22。IL-22 可诱导角质细胞  $\beta$ -抗菌肽 2、3 和 S100A7、S100A8、S100A9 及多种与皮肤修复重建有关的蛋白酶,包括基质金属蛋白酶 MMP1、MMP3 的生成,促进角质形成细胞的固有免疫应答水平。同时,IL-22 也可抑制角质形成细胞的分化并增强其迁移能力<sup>[6]</sup>。

除皮肤以外,研究发现在肠、肝和肺等器官中 IL-22 同样发挥了重要作用。在溃疡性结肠炎的黏膜表皮细胞中 IL-22 的功能性受体与再生基因蛋白(REG 1 $\alpha$ )的表达量增强,REG1- $\alpha$  的水平与 IL-22 mRNA 表达量关系密切,且 REG1 $\alpha$  的作用与 IL-22 R<sup>1</sup> 十分相似,IL-22 可刺激结肠上皮细胞产生一些免疫调节分子(IL-10、STAT3)、抗菌肽( $\beta$ -防御素、钙粒蛋白)、黏蛋白(黏蛋白 1、3、10、13),并通过诱导多个肠上皮细胞系的增殖和迁移来促进黏膜创口愈合。在 IBD 中,Toll 样受体刺激结肠 CD11c+细胞分泌的 IL-22 可活化 STAT3 通路调节体内免疫平衡,进而促进黏膜创口愈合,但 IL-22 在 IBD 后期具有病理损伤作用<sup>[7-8]</sup>。

IL-22 可以通过增加肝细胞的增殖促进肝细胞再生,以及通过减少胶原在肺部的沉积抑制肺纤维化进展,并通过增强表皮细胞抗性来保护细胞免受拉伸和肺的气压伤。当机体感染病毒或细菌等病原体后,Th22 细胞能够激活其他免疫细胞,帮助机体控制炎症对抗感染<sup>[6]</sup>。IL-22 同样可在效应细胞中发挥促进增生和抗凋亡的作用,对于组织完整性的保持发挥了重要的作用<sup>[9]</sup>

IL-22 的来源

最初源自小鼠的研究发现 T 辅助细胞(T-helper cell)22 (Th22)由产生 IL-17 的 Th17 细胞表达<sup>[10]</sup>。随后实验证实仅有不足 25%的 Th17 细胞产生 IL-22<sup>[11]</sup>,并发现包括天然免疫细胞和获得性免疫细胞在内的许多不同类型的淋巴细胞均可表达 IL-22。其中由 Th22 细胞产生的 IL-22 约占总量的 37%~63%,由 Th17 细胞产生的约占 10%~18%,平均由 Th1 细胞产生的约占 35%<sup>[12]</sup>。 $\gamma\delta$ T(T 细胞受体的一种)细胞、NK 细胞、淋巴组织诱导细胞也有少量表达。IL-22 表达的调节机制在不同细胞亚群中有相同之处,如相似的激活受体和转录因子,但又有所差别。

一、Th22 细胞

人类特异的一种表达 IL-22 的 CD4<sup>+</sup> T 细胞亚群,被命名为 Th22 细胞。Th22 细胞代表了一种稳定的 T 细胞亚群,即使在诱导分化 Th1、Th2、Th17 的极化环境中培养,Th22 细胞亚群仍旧稳定表达 IL-22,而不会表达其他 Th 亚群相关的细胞因子,如:IL-17A 或者 Th1 和 Th17 相关的转录因子:T-bet 或者维甲酸相关孤儿受体  $\gamma$ t(retinoid-related orphan nuclear receptor $\gamma$ t, ROR- $\gamma$ t) <sup>[13]</sup>。如同在鼠类 Th17 细胞中所观察到的,芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor,AHR)是 IL-22 表达的重要转录因子<sup>[14]</sup>。促炎细胞因子 IL-6 和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )可促进 Th22 细胞的分化。此外有报道称活化的维生素 D 可加强 IL-22 的表达。除 IL-22 外,Th22 细胞还可以分泌 IL-10、IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$  等细胞因子,及少量的成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factors,FGF)。FGF1 是一种强效丝裂原,其靶细胞包括内皮细胞在内的多种细胞,FGF5 则可以通过产生二乙基溴乙酰胺修复表皮损伤,并可抑制毛发生长,这些因子可在炎症发生的各阶段对血管再生和创伤修复发挥作用<sup>[11]</sup>。

二、Th17 细胞

Th17 细胞是由 Th0 细胞在 IL-6 和 IL-23 的刺激下分化而成的一类 Th 细胞,特征性的产生 IL-17A、IL-17F、IL-21 和 IL-22 等细胞因子。Th17 细胞表达 IL-17 主要受 TGF- $\beta$ 、IL-6 和 IL-23 等细胞因子调控。IL-23 不能介导原初 CD4<sup>+</sup> T 细胞产生 IL-17,却能单独作用促进许多不同类型免疫细胞产生 IL-22,而 TGF- $\beta$  对 IL-22 的表达起抑制作用<sup>[14-17]</sup>。Th17 细胞及其效应因子可介导宿主针对多种感染的防御机制,尤其是对细胞外寄生菌的感染,并且参与许多自身免疫性疾病的发病过程。

三、自然杀伤细胞(NK 细胞)

NK-22 细胞是美国华盛顿大学医学院的 Cella 等<sup>[18]</sup>在

IBD 患者中发现的一种新型 NK 细胞,它是 NKP44+ NK 细胞一个亚型,同时表达趋化因子(C-C 基元)受体 6 [chemokine (C-C motif) receptor 6, CCR6]。NK-22 细胞能分泌多种细胞因子,如 IL-22、IL-26、白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)等。NK 细胞分泌 IL-22 的量可因 IL-23 和 IL-15 的刺激而显著提升,IL-15 单独作用即可显著增强 NK 细胞产生 IL-22 的能力,而 IL-23 需要抗原呈递细胞(antigen presenting cell, APC)协助来诱导 IL-22 的产生<sup>[19]</sup>。NK 细胞分泌的 IL-22 可作用于结肠上皮成纤维细胞,促进上皮细胞的增生及分泌 IL-10,起到限制炎症和保护黏膜的作用。

四、其他细胞

$\gamma\delta$ T 细胞拥有天然免疫和获得性免疫的属性,是感染和自身免疫性疾病期间 IL-17A 和 IL-22 的重要来源。由于细胞表达 IL-23R,因此可在未暴露于外源性抗原的情况下,迅速对 IL-23 的刺激产生反应,表达 IL-17A 和 IL-22<sup>[20]</sup>。产生 IL-22 的  $\gamma\delta$  T 细胞抑制肺纤维化进展,在肺部免疫反应中尤其重要<sup>[21]</sup>。 $\gamma\delta$ T 细胞表达 IL-22 同样高度依赖 AHR 的存在<sup>[22]</sup>。

淋巴组织可诱导细胞(lymphoid tissue inducer cells, LTi 细胞)最初在小鼠胚胎组织中发现,随后在小肠和脾脏等淋巴组织中也被证实存在<sup>[23]</sup>。IL-23 激活 LTi 细胞后可表达低水平 IL-22 及 IL-17A,不表达 IFN- $\gamma$ ,穿孔素或者粒酶<sup>[24]</sup>。

产生 IL-22 的细胞在胸腔积液患者体内的分布及来源

通过对 CD45RA、趋化因子(C-C 基元)受体 7[chemokine (C-C motif) receptor 6, CCR7]和 CD27 表达的检测可将细胞分为效应细胞和中央记忆细胞亚群。如果接触过抗原的 CD45 RA<sup>+</sup> T 细胞表达 CCR7 则可归巢至淋巴结,此类 T 细胞为中央记忆细胞,缺乏 CCR7 的表达则使细胞易迁移至感染部位,是为典型的效应细胞。联合表达 CCR7 和 CD27 的 T 细胞群的分化能力减弱。

研究发现产生 IL-22 的 CD4<sup>+</sup> T 细胞大多显示中央记忆细胞表型 CD45RA<sup>+</sup> CCR7<sup>+</sup> CD27<sup>+/-</sup><sup>[11]</sup>,而外周血中产生 IL-22 的细胞则表达相对较低的 CCR7<sup>[25]</sup>。这一特点说明产生 IL-22 的细胞具有寿命长,在继发免疫反应时可以在淋巴结内稳定大量增殖的特点,并可募集外周血中的同类细胞迁移至病灶,在局部稳定的发挥作用。这与 Annunziato 等<sup>[26]</sup>的研究结果相符合,该研究中使用共聚焦显微镜成像和免疫组化方法在感染结核分枝杆菌的猕猴肺组织和肉芽组织切片中检测到大量产生 IL-22 的 T 细胞。一项对 PPD 和 BCG 特异的 IL-17 和 IL-22 的 CD4<sup>+</sup> T 细胞在健康人群与肺结核患者外周血中的数量比较研究发现,受结核分枝杆菌感染的炎症环境中上皮细胞表达巨噬细胞炎性蛋白-3 $\alpha$ (macrophage inflammatory protein-3 $\alpha$ , MIP-3 $\alpha$ )的趋化作用,外周血中对 PPD 和 BCG 特异的产生 IL-17 和 IL-22 的 CD4<sup>+</sup> T 细胞迁移至感染部位,其数量显著低于健康人群<sup>[9]</sup>。

结核性胸腔积液和恶性胸腔积液中 Th22 细胞数量均

显著增加<sup>[25,27]</sup>,且高于外周血水平。这些细胞亚群是如何产生的,以及其调节机制尚不明确,可能主要有以下两种来源:一部分是由于胸腔积液中存在显著升高的促炎细胞因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$ ,这些因子可促进胸膜腔中原初 CD4<sup>+</sup> T 细胞向 Th22 细胞分化,其中 IL-6 作用最强,而 IL-6 与 TNF- $\alpha$  联合或 IL-1 $\beta$  与 IL-6、TNF- $\alpha$  的组合可比上述细胞因子单独作用更为有力的促进原初 CD4<sup>+</sup> T 细胞的分化<sup>[28-29]</sup>;另一部分来源于外周血,胸膜间皮细胞(pleural mesothelial cells, PMCs)可表达高水平的趋化因子(C-C 基元)配体 20 [chemokine (C-C motif) ligand 20, CCL20]、CCL22 和 CCL27,与 Th22 细胞表达的 CCR6、CCR4、CCR10 配对,趋化外周血 CD4<sup>+</sup> T 细胞募集于胸膜腔(这种趋化作用可被抗-CCL20、抗-CCL22 和抗-CCL27 部分阻断<sup>[29-30]</sup>)。在结核性胸膜炎患者中,PMCs 还可通过呈递结核分枝杆菌特异性抗原刺激 CD4<sup>+</sup> T 细胞增殖及 Th22 细胞分化。

国内学者江静<sup>[31]</sup>证实结核性和细菌性胸腔积液的 IL-22 浓度明显高于其相应血清,且不同病因所致胸腔积液的组间比较显示结核性和细菌性胸腔积液的 IL-22 浓度明显高于恶性胸腔积液和漏出液( $P < 0.05$ )。这一结果提示 IL-22 与胸膜炎尤其是感染性胸膜炎发生有关,但其确切发病机制仍有待进一步研究。

IL-22 的作用

IL-22 的作用难以一言概述,通常被描述为介导表皮固有免疫反应。其作用可以是对机体有益的,例如在革兰阴性菌肺炎中发现 IL-22 可以介导肺上皮细胞产生抗菌肽,发挥防护作用<sup>[32]</sup>,在肝炎病毒引起的肝损害中 IL-22 可阻止肝细胞的凋亡<sup>[33]</sup>;IL-22 也可以发挥促炎作用对机体造成不利影响,例如:协同 IL-17 加强人类支气管上皮细胞和结肠肌成纤维细胞中促炎细胞因子的作用<sup>[32,34]</sup>。研究显示,IL-22 发挥病理、炎症抑或是保护作用,取决于环境和宿主状况<sup>[35]</sup>。

一、IL-22 在结核性胸膜炎中的作用

以结核分枝杆菌为靶向的 T 辅助细胞是决定结核预后的关键因素,虽然活跃的 Th1 细胞活动是结核病的炎症反应特点,但仅有这种免疫是远远不够的<sup>[36]</sup>。Qiao 等<sup>[37]</sup>使用早期分泌抗原-6(early secreted antigenic target-6, ESAT-6)和培养基滤过蛋白-10(culture filtrate protein-10, CFP-10)与结核性胸膜炎患者胸腔积液单个核细胞(pleural fluid mononuclear cells, PFMC)共同孵育,通过对 PFMC 培养上清液中 IL-22 mRNA 水平及 IL-22 浓度的检测,发现两者均显著高于单独孵育 PFMC 组,同时升高的还有 IFN- $\gamma$  和 IL-17,证实结核分枝杆菌感染的病灶局部存在大量的 Th1、Th22 和 Th17 细胞。

但这些研究都未能解释 IL-22 在宿主防御结核分枝杆菌感染的机制中的角色。一项或许较好地描述了 IL-22 功能的是其作为角质化细胞迁移、表皮分化和治愈的调节剂发挥作用。结核分枝杆菌致病的关键是对细胞外基质的破坏,这一过程至少部分由基质金属蛋白酶(matrix metalloprotei-

nases, MMPs)造成。MMPs 也可通过增加血管渗透性,促进胸腔积液形成<sup>[38]</sup>。将人类上皮肌成纤维细胞和 IL-22 共同孵化, MMPs 的 mRNA 的表达增加。因此推测在结核病灶中增加的 IL-22 或许介入到恢复和(或)再生反应中。结核性心包炎患者心包积液中 IL-22 的含量与心包积液 MMP-9 和血中 MMP-9 含量的相关性支持了这一设想<sup>[26]</sup>。

结核分枝杆菌的一个重要特点是可以单核吞噬细胞中生存并且繁殖。TNF- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  在小鼠巨噬细胞中可限制结核分枝杆菌的繁殖,但这些细胞因子对人类巨噬细胞中的结核分枝杆菌生长产生的效应不一,有些研究显示了 TNF- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  甚至加强了细菌的复制。Dhiman 等<sup>[19]</sup>发现在结核分枝杆菌感染的单核细胞来源的巨噬细胞中, NK 细胞产生的溶解因子减少了细菌的生长,并且部分是通过 IL-22 介导的。进一步研究发现与结核分枝杆菌共同培养的巨噬细胞可上调 IL-22R<sup>1</sup> 的表达,并且通过这一受体促进了溶酶体传送结核分枝杆菌,加强了吞噬溶酶体的溶解作用。

IL-22 在结核感染中发挥促炎、病理或者保护作用,同样取决于菌量和宿主情况。羧甲基丁烯基-4-磷酸[(E)-4-hydroxy-3-methyl-but-2-enyl pyrophosphate, HMBPP]-活化的 V $\gamma$ 2V $\delta$ 2 T 效应细胞可能在平衡 IL-22 介导的炎症和抗微生物反应中扮演了调节角色<sup>[35]</sup>,在结核分枝杆菌感染为低菌量的患者体内,产生 IL-22 的 CD4<sup>+</sup> T 细胞的激活和扩增将会是低且受限的,低量或者中水平的 IL-22 将通过促进肺上皮细胞产生抗微生物肽来促进潜在的固有免疫;在结核分枝杆菌感染为高菌量的患者体内, IL-22 过量产生,将造成严重损伤;此时患者体内高水平 HMBPP 驱动 V $\gamma$ 2V $\delta$ 2 T 细胞产生的活性产物,将潜在地下调从头合成 IL-22 产量,并且抵抗产生 IL-22 的 T 细胞介导的炎症。HMBPP-活化的 V $\gamma$ 2V $\delta$ 2 T 细胞合成 IFN- $\gamma$  上调恰好与 IL-22 从头合成下降同步,而且 IFN- $\gamma$  中和抗体可以逆转 HMBPP 对 T 细胞合成 IL-22 的负调节作用,这表明 HMBPP 下调 IL-22 合成是通过 V $\gamma$ 2V $\delta$ 2 T 驱动的 IFN- $\gamma$  效应网络实现的。基于这一观点,使用 HMBPP 治疗调节 V $\gamma$ 2V $\delta$ 2 T 效应细胞或许会给结核病提供新的治疗手段。

二、IL-22 在恶性胸腔积液中的作用

研究发现原发肿瘤组织、恶性胸腔积液和非小细胞肺癌患者的血浆中存在高浓度的 IL-22,由于 IL-22 可激活肿瘤细胞生长、细胞增殖和细胞周期控制的信号通道<sup>[39-42]</sup>,因此过度表达的 IL-22 可能与肺癌的发生、发展有关。但 Th 细胞如何调节恶性胸腔积液,尤其是疾病进展的机制远未明确。Ye Z 等<sup>[25]</sup>首次观察到来自恶性胸腔积液 PMCs 培养上清中的 IL-22 可以强烈、持久的促进 A549 肿瘤细胞的增殖,这种作用可被 IFN- $\gamma$  显著抑制。Zhang<sup>[43]</sup>等的研究或许可以解释这种作用的机制,即 IL-22 可通过活化 STAT-3 和下游抗凋亡蛋白以及 ERK 1/2 的失活来阻止肺癌细胞凋亡。PMCs 培养上清中的 IL-22 同样可以强烈促进 A549 细胞的迁移活动,说明 IL-22 参与了肿瘤细胞迁移至患者胸膜腔的过程。除局部迁移,恶性胸膜转移的另一重要进程是肿瘤细胞黏附至 PMCs。据报道细胞间黏附分子-1 (intercellular

adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管间黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)可介导腹部恶性肿瘤细胞黏附于间皮细胞<sup>[44-45]</sup>。Ye 等<sup>[28]</sup>观察到在恶性胸腔积液中 IL-22 和 IFN- $\gamma$  也可通过上调肿瘤细胞和胸膜间皮细胞的 ICAM-1、VCAM-1 和淋巴细胞功能相关抗原-1 (lymphocyte function-associated antigen-1, LFA-1)等黏附分子的表达,提高肿瘤细胞对 PMCs 的黏附能力。这些机制可能为临床发展针对恶性胸腔积液的免疫辅助疗法提供依据。

结 语

IL-22 的发现及产生 IL-22 细胞的定义丰富了细胞免疫和细胞因子作用的内容。许多证据表明 IL-22 发挥病理、炎症或是保护作用,取决于所处的宿主环境,提示了产生 IL-22 细胞具有较强的可塑性。但如何发展,调节机制尚未阐明。结核与肿瘤都是当今威胁人类健康的重要疾病,目前关于 IL-22 在结核免疫和病理形成及与肿瘤的关系方面了解甚少,研究 IL-22 在两者中的作用与区别,将会为免疫诊断与治疗开辟新的途径。

参 考 文 献

[1] World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2011. Geneva:WHO, 2011:10.

[2] Dumoutier L, Van Roost E, Colau D, et al. Human interleukin-10-related T cell-derived inducible factor: molecular cloning and functional characterization as an hepatocyte-stimulating factor. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97(18):10144-10149.

[3] Commins S, Steinke JW, Borish L. The extended IL-10 superfamily: IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26, IL-28, and IL-29. J Allergy Clin Immunol. 2008, 121(5):1108-1111.

[4] 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 Biol Chem, 2000, 275(40):31335-31339.

[5] Jones BC, Logsdon NJ, Walter MR. Structure of IL-22 bound to its high-affinity IL-22R<sup>1</sup> chain. Structure, 2008, 16(9):1333-1344.

[6] 孙奇. IL-22——炎症性疾病关键因子. 免疫学杂志, 2011, 27(9):821-825.

[7] 黎翠翠, 蒋莉. Th22 及其效应因子生物学特性相关研究. 现代免疫学, 2011, 31(3):258-261.

[8] Wolk K, Kunz S, Witte E, et al. IL-22 increases the innate immunity of tissues. Immunity, 2004, 21(2):241-254.

[9] Radaeva S, Sun R, Pan HN, et al. Interleukin 22 (IL-22) plays a protective role in T cell-mediated murine hepatitis: IL-22 is a survival factor for hepatocytes via STAT3 activation. Hepatology, 2004, 39(5):1332-1342.

[10] Liang SC, Tan XY, Luxenberg DP, et al. Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. J Exp Med, 2006, 203(10):2271-2279.

[11] Scriba TJ, Kalsdorf B, Abrahams DA, et al. Distinct, specific IL-17 and IL-22-producing CD4<sup>+</sup> T cell subsets contribute to the human anti-mycobacterial immune response. J Immunol, 2008, 180(3):1962-1970.

[12] Duhon T, Geiger R, Jarrossay D, et al. Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells. Nat Immunol, 2009, 10(8):857-863.

[13] Eyerich S, Eyerich K, Pennino D, et al. ? Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity

- and remodeling. *J Clin Invest*, 2009, 119(12): 3573-3585.
- [14] Trifari S, Kaplan C, Tran EH, et al. Identification of a human helper T cell population that has abundant production of interleukin 22 and is distinct from T(H)-17, T(H)1 and T(H)2 cells. *Nat Immunol*, 2009, 10(8): 864-871.
- [15] Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, et al. Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature*, 2007, 445(7128): 648-651.
- [16] Ghoreschi K, Laurence A, Yang XP, et al. Generation of pathogenic T(H)17 cells in the absence of TGF- $\beta$  signalling. *Nature*, 2010, 467(7318): 967-971.
- [17] Volpe E, Servant N, Zollinger R, et al. A critical function for transforming growth factor-beta, interleukin 23 and proinflammatory cytokines in driving and modulating human T(H)-17 responses. *Nat Immunol*, 2008, 9(6): 650-657.
- [18] Cella M, Fuchs A, Vermi W, et al. A human natural killer cell subset provides an innate source of IL-22 for mucosal immunity. *Nature*, 2009, 457(7230): 722-725.
- [19] Dhiman R, Indramohan M, Barnes PF, et al. IL-22 produced by human NK cells inhibits growth of *Mycobacterium tuberculosis* by enhancing phagolysosomal fusion. *J Immunol*, 2009, 183(10): 6639-6645.
- [20] Martin B, Hirota K, Cua DJ, et al. Interleukin-17-producing gammadelta T cells selectively expand in response to pathogen products and environmental signals. *Immunity*, 2009, 31(2): 321-330.
- [21] Simonian P, Wehrmann F, Roark C, et al. Gammadelta T cells protect against lung fibrosis via IL-22. *J Exp Med*, 2010, 207(10): 2239-53.
- [22] Mebius RE, Rennert P, Weissman IL. Developing lymph nodes collect CD4<sup>+</sup>CD3-LTbeta<sup>+</sup> cells that can differentiate to APC, NK cells, and follicular cells but not T or B cells. *Immunity*, 1997, 7(4): 493-504.
- [23] Van Maele L, Carnoy C, Cayet D, et al. TLR5 signaling stimulates the innate production of IL-17 and IL-22 by CD3(neg)CD127<sup>+</sup> immune cells in spleen and mucosa. *J Immunol*, 2010, 185(2): 1177-1185.
- [24] Zenewicz LA, Flavell RA. Recent advances in IL-22 biology. *Int Immunol*, 2011, 23(3): 159-163.
- [25] Matthews K, Wilkinson KA, Kalsdorf B, et al. Predominance of interleukin-22 over interleukin-17 at the site of disease in human tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*. 2011, 91(6): 587-593.
- [26] Annunziato F, Cosmi L, Santarlasci V, et al. Phenotypic and functional features of human Th17 cells. *J Exp Med*, 2007, 204(8): 1849-1861.
- [27] Ye ZJ, Zhou Q, Yin W, et al. Interleukin 22-producing CD4<sup>+</sup> T cells in malignant pleural effusion. *Cancer Lett*, 2012, 326(1): 23-32.
- [28] Ye ZJ, Zhou Q, Gu YY, et al. Generation and differentiation of IL-17-producing CD4<sup>+</sup> T cells in malignant pleural effusion. *J Immunol*, 2010, 185(10): 6348-6354.
- [29] Xirouchaki N, Tzanakis N, Bouros D, et al. Diagnostic value of interleukin-1alpha, interleukin-6, and tumor necrosis factor in pleural effusions. *Chest*, 2002, 121(3): 815-820.
- [30] Ye ZJ, Zhou Q, Yuan ML, et al. Differentiation and recruitment of IL-22-producing helper T cells stimulated by pleural mesothelial cells in tuberculous pleurisy. Differentiation and recruitment of IL-22-producing helper T cells stimulated by pleural mesothelial cells in tuberculous pleurisy. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185(6): 660-669.
- [31] 江静. 胸腔积液白细胞介素-20 与白细胞介素-22 的水平和意义. 南宁: 广西医科大学, 2008.
- [32] Aujla SJ, Chan YR, Zheng M, et al. IL-22 mediates mucosal host defense against Gram-negative bacterial pneumonia. *Nat Med*, 2008, 14(3): 275-281.
- [33] Zenewicz LA, Yancopoulos GD, Valenzuela DM, et al. IL-22 but not IL-17 provides protection to hepatocytes during acute liver inflammation. *Immunity*, 2007, 27(4): 647-659.
- [34] Andoh A, Zhang Z, Inatomi O, et al. Interleukin-22, a member of the IL-10 subfamily, induces inflammatory responses in colonic subepithelial myofibroblasts. *Gastroenterology*, 2005, 129(3): 969-984.
- [35] Yao S, Huang D, Chen CY, et al. Differentiation, distribution and gammadelta T cell-driven regulation of IL-22-producing T cells in tuberculosis. *PLoS Pathog*, 2010, 6(2): e1000789.
- [36] Amadi-Obi A, Yu CR, Liu X, et al. TH17 cells contribute to uveitis and scleritis and are expanded by IL-2 and inhibited by IL-27/STAT1. *Nat Med*, 2007, 13(6): 711-718.
- [37] Qiao D, Yang BY, Li L, et al. ESAT-6-and CFP-10-specific Th1, Th22 and Th17 cells in tuberculous pleurisy may contribute to the local immune response against *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Scand J Immunol*, 2011, 73(4): 330-337.
- [38] Zucker S, Mirza H, Conner CE, et al. Vascular endothelial growth factor induces tissue factor and matrix metalloproteinase production in endothelial cells; conversion of prothrombin to thrombin results in progelatinase A activation and cell proliferation. *Int J Cancer*, 1998, 75(5): 780-786.
- [39] Bernardi RJ, Trump DL, Yu WD, et al. Combination of 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D(3) with dexamethasone enhances cell cycle arrest and apoptosis: role of nuclear receptor cross-talk and Erk/Akt signaling. *Clin Cancer Res*, 2001, 7(12): 4164-4173.
- [40] Romero F, Zella D. MEK and ERK inhibitors enhance the anti-proliferative effect of interferon-alpha2b. *FASEB J*, 2002, 16(12): 1680-1682.
- [41] Wu JJ, Zhang XD, Gillespie S, et al. Selection for TRAIL resistance results in melanoma cells with high proliferative potential. *FEBS Lett*, 2005, 579(9): 1940-1944.
- [42] Fang JY, Richardson BC. The MAPK signalling pathways and colorectal cancer. *Lancet Oncol*, 2005, 6(5): 322-327.
- [43] Zhang W, Chen Y, Wei H, et al. Antiapoptotic activity of auto-crine interleukin-22 and therapeutic effects of interleukin-22-small interfering RNA on human lung cancer xenografts. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(20): 6432-6439.
- [44] Alkhamesi NA, Ziprin P, Pfistermuller K, et al. ICAM-1 mediated peritoneal carcinomatosis, a target for therapeutic intervention. *Clin Exp Metastasis*, 2005, 22(6): 449-459.
- [45] Slack-Davis JK, Atkins KA, Harrer C, et al. Vascular cell adhesion molecule-1 is a regulator of ovarian cancer peritoneal metastasis. *Cancer Res*, 2009, 69(4): 1469-1476.

(收稿日期: 2012-11-29)

(本文编辑: 张晓进)