

Th22 细胞及其细胞因子 IL-22 与 冠心病发病机制的研究进展

杨新超¹ 姜曼¹ 胡钢¹

【摘要】 Th22 是近几年新发现的一种辅助型 T 细胞亚群。Th22 细胞及其主要的细胞因子白细胞介素 22 (IL-22) 被证实各种自身免疫疾病及慢性炎症性疾病如类风湿性关节炎、银屑病、慢性异位性皮炎、哮喘、系统性硬化症等患者中均表达异常。然而关于 Th22 细胞及 IL-22 在冠心病中的作用及发病机制尚未明确。如能明确 Th22 及 IL-22 作用于冠心病的作用机制,可作为防治冠心病的新思路和新靶点。本文就 Th22 及其主要细胞因子 IL-22 的最新研究进展及临床应用现状做一全面综述。

【关键词】 Th22; 白细胞介素-22; 冠心病

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2017.09.005

【中图分类号】 R541.4 **【文献标志码】** A

Advances in the research on the role of Th22 cells and its cytokine IL-22 on the pathogenesis of coronary heart disease

YANG Xinchao JIANG Man HU Gang

(The Second Clinical Medical College of Yangtze University, Jinzhou, 434023, China)

Corresponding author: HU Gang, E-mail: hugang@medmail.com.cn

Summary Th22 is a newly T helper cell subsets, discovered in recent years. The abnormal expressions of Th22 cells and IL-22 are confirmed in a variety of autoimmune diseases and chronic inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis, psoriasis, atopic dermatitis, chronic asthma, systemic sclerosis. However, the current role and pathogenesis of Th22 cells and IL-22 in coronary heart disease is not yet clear. The mechanism of Th22 and IL-22 in coronary heart disease could be used as a new idea and new target for the prevention and treatment of coronary heart disease. To this end, the latest research progress and clinical application of Th22 and its main cytokine IL-22 are summarized as follows.

Key words Th22; IL-22; coronary heart disease

文献报道,国外冠心病发病率及病死率自 20 世纪 80 年代以来逐年下降,而我国冠心病发病率和病死率呈逐年上升趋势^[1]。最新研究表明,冠心病与自身免疫反应和炎症反应密切相关,是一种典型的慢性炎症性疾病,主要以不同的 CD4⁺T 淋巴细胞为主,共同介导冠心病的发生发展全过程^[2]。CD4⁺T 淋巴细胞可分为 Th1、Th2、Th17、调节性 T 细胞及新型的 Th9、Th22 细胞,当外周血 Th1/Th2 比例升高,引发冠心病,主要表现为 T 细胞亚群功能失衡, Th1 细胞水平增高^[3]。Th22 细胞作为一种新型辅助型 T 细胞亚群,主要分泌细胞因子白细胞介素 22 (IL-22)。IL-22 是 IL-10 细胞因子家族成员之一。Th22 细胞及 IL-22 在多种慢性炎症反应及自身免疫性疾病中的作用已被证实^[4]。Xia 等^[5]研究证实,IL-22 与多种炎症反应及自身免疫疾病密切相关,在症状性脑缺血患者颈动脉斑块中呈高表达。IL-22 作为 Th22 细胞的主要效应因子,与 Th22 细胞共同参与冠心病的病理生理机制。Th22 及 IL-22 与冠心病的发生发展密切相关,但

具体作用机制尚未明确,本文就相关最新研究进展做一全面综述。

1 Th22 细胞的分化及生物学特性

Sara 等^[6]研究发现,在人类 Th 细胞亚群中存在一类新型 CD4⁺T 细胞亚群,完全不同于其他已知的 T 细胞亚群(Th1 细胞、Th2 细胞、Th17 细胞)。其在血液 CD4⁺T 记忆性 T 细胞中表型呈 CLA⁺(皮肤细胞淋巴相关抗原)CCR6⁺CCR4⁺CCR10⁺。典型特征表现为在皮肤炎症性疾病中分泌 IL-22 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α),不能分泌 IL-4、IL-17 或 IFN- γ ,且与 Th17 细胞亚群功能相似,故命名为 Th22 细胞亚群。Th22 细胞的发现被当作免疫学研究的一项重大里程碑,为治疗慢性炎症性疾病提供了新的思路。

研究表明, TNF 和 IL-6 对 Th22 细胞的分化至关重要^[7-8]。IL-6 刺激初始 CD4⁺T 细胞,可促使初始的 CD4⁺T 细胞向 Th22 细胞分化,表明 IL-6 是 Th22 细胞分化启动因子^[7]。当 IL-6 与 TNF 联合刺激初始 CD4⁺T 细胞时,芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AHR)与配体(如 β 萘黄酮)结合后诱导 Th22 细胞分化, Th22 细胞的比例明显高于单独使用 IL-6 时,表明 TNF 也能诱导 Th22 细

¹长江大学第二临床医学院(湖北荆州,434023)
通信作者:胡钢, E-mail: hugang@medmail.com.cn

胞的分化,但具体诱导机制尚未明确^[8]。AHR 与 β 萘黄酮结合后诱导 Th22 细胞的分化,表明 Th22 是一种区别于 Th1、Th2、Th17 的新型 T 细胞亚群,且能独立分泌 IL-22,证明了 Th22 细胞亚群的独立性^[6]。正常状态下,Th22 细胞与体内其他细胞亚群相互协调,保证机体维持平衡状态。研究指出,转化生长因子- β (TGF- β)和 IFN- α 能有效抑制 Th22 细胞的分化,使 Th22 与其他细胞亚群互相调控,使机体处于平衡状态^[7]。

2 Th22 细胞的功能

Th22 细胞是一种新型的 CD4⁺T 记忆性 T 细胞,表型呈 CCR4⁺CCR6⁺CCR10⁺,表明 Th22 细胞可能在皮肤炎性疾病发生发展过程中起重要作用^[6]。目前临床上缺乏直接可靠的证据证实 Th22 细胞在疾病中的作用,Th22 细胞的调节机制尚未明确,可能与疾病的病变程度相关。但现有的研究证明,在各种炎症性疾病中检测到 IL-22 以及 CCR10 配体 CCL27 的高表达。Th22 细胞能诱导趋化因子 CXCL9、CXCL10、CXCL11 的生成,募集 T 细胞发挥抗菌活性;并通过诱导角质细胞中 T 细胞和 NK 细胞分泌细胞因子,促进机体的适应性及固有性免疫应答^[9-10]。Th22 细胞同样能少量分泌 FGF-1/5 等成纤维细胞因子,FGF1 能有效促进细胞的增殖;FGF5 能促进新生血管的形成、创口的愈合^[7,9]。

3 IL-22 的分化与生物学特性

IL-22 是一种新发现的细胞因子,最初有学者比较 Th1 细胞极化与 Th2 细胞极化条件下 IL-22 水平,结果表明 Th1 极化条件下 IL-22 较高,故被定义为 IL-TIF,即 IL-10 相关的 T 细胞衍生的可诱导因子^[11]。后有学者证明,在 Th17 极化条件下,IL-22 水平明显高于 Th1 和 Th2 极化条件下的 IL-22,认为 IL-22 由 Th17 分化而来^[12]。但随着研究的不断深入,有学者对此结论提出了质疑并进行了相关研究,结果将 IL-TIF 重新命名为 IL-22^[13]。

IL-22 主要由 Th22 细胞产生,也可以由 Th1、Th17 和自然杀伤细胞(NK)等多种免疫细胞生成。IL-22 受体复合物是由 IL-10R2 和 IL-22R1 组成的异质二聚体,IL-10R2 是 IL-10 受体的一个亚单位,在组织中广泛存在,广泛表达于造血细胞与非造血细胞上,IL-22R1 表达于非造血器官及机体表面^[14]。Jones 等^[15]的研究表明,炎症反应过程中 IL-22 对 IL-22R1 具有很高的亲和力,但是对 IL-10R2 没有实际亲和力,而 IL-10R2 对 IL-22/IL-22R1 复合物表现了适度的亲和力。当 IL-22 作用于受体复合物时,Jak-STAT 信号通路转导是其主要传导途径。有学者指出,通过 IL-22/IL-22R1/IL-10R2 的三元复合模型能活化 JAK-STAT 信号通路来表达不同的生物活性^[16]。IL-22 与受体的

相互作用诱发 Jak1、Tyk2 的激活,从而使 STAT1、STAT3、STAT5 酪氨酸残基产生磷酸化。研究表明,IL-22 不仅能激活 STATs 的磷酸化,同样能诱导 JNK/SAPK、MEK-ERK-JNK、p38 激酶途径,发挥免疫炎症、组织防御和组织修复等功能^[17]。

4 IL-22 的功能

Th22 细胞分子表型为 CCR4⁺CCR6⁺CCR10⁺,而 CCR4 和 CCR10 是皮肤归巢受体,Th22 细胞能表达皮肤趋化因子受体 CCR4 和 CCR10,表明 IL-22 在皮肤炎性疾病发生发展过程中发挥重要作用。IL-22 通过诱导 β -抗菌肽 2、 β -抗菌肽 3、S100A7、S100A8 和 S100A9 的生成,对皮肤形成一道天然保护防御屏障;同样诱导角质细胞中 T 细胞和 NK 细胞分泌细胞因子,促进机体的适应性及固有性免疫应答^[14]。IL-22 在多种炎症反应疾病和自身免疫疾病中表达异常,如类风湿性关节炎、银屑病、慢性异位性皮炎、哮喘、系统性硬化症。然而 IL-22 在不同疾病中的表达情况却并不都是一致的,IL-22 促进或抑制炎症反应的功能受到 IL-17A 的调节^[18]。如在银屑病患者血浆中,检测到 IL-22 的高表达,显著高于正常人;在系统性红斑狼疮患者血浆中,IL-22 的水平低于正常人^[19]。因此考虑 IL-22 在各种自身免疫性疾病及慢性炎症疾病起促进或抑制的双重作用。目前关于 IL-22 的确切功能尚未明确,应进一步通过多中心、多样本、临床随机对照试验验证。

5 Th22 细胞及 IL-22 在冠心病发病中的研究

研究表明,冠状动脉粥样硬化是一种由 T 细胞介导的免疫失衡性炎症性疾病,是一类在心血管中以新陈代谢和免疫系统紊乱为特征的复杂的炎症性疾病。Th22 细胞及 IL-22 与动脉粥样硬化密切相关^[20]。

5.1 Th22 及 IL-22 与稳定型冠心病的研究

稳定型冠心病是心血管疾病中最常见、最重要的类型之一,主要表现为巨噬细胞游移,平滑肌细胞增生,大量胶原纤维、弹力纤维和蛋白多糖等结缔组织基质形成,以及细胞内外脂质积聚的特点,与炎症免疫反应密切相关。Th22 细胞分泌的 TNF- α 和 IL-6 作为典型的炎性因子,促进动脉粥样硬化,具有促炎效果。冠心病患者外周血清中 TNF- α 和 IL-6 水平显著增高,被认为可以促进冠状动脉粥样硬化的发生发展^[21]。TNF- α 和 IL-6 在促进动脉粥样硬化的同时可刺激 Th22 细胞产生更多的 IL-22。IL-22 能够上调 MMP-1 等基质金属蛋白酶增加细胞的活性^[22]。MMP-1 可降解基底膜并且加快低密度脂蛋白的氧化和渗入,从而促使单核细胞浸润并转化为泡沫细胞,最终导致斑块的形成,引发斑块破裂堵塞血管。IL-22 能使细胞间黏附分子(ICAM)表达显著升高,动脉内皮损伤后

引起内皮细胞表明粘附性改变,表达黏附分子,使单核细胞粘附于内皮细胞,并迁移进入内皮下层,转化为巨噬细胞,吞噬脂质形成泡沫细胞^[23]。Bcl-2 蛋白是关键的凋亡抑制蛋白,在 Bcl-2 启动子区域有许多 STAT3 结合位点,IL-22 可通过 STAT3 信号通路上调受损细胞内皮 Bcl-2 蛋白的表达。而在心肌缺血缺氧时,JAK 通路便被激活,促使 STAT3 磷酸化,使得相应基因表达,产生 Bcl-2 等心肌保护因子,抑制心肌的凋亡^[24]。故心肌缺血缺氧时,可能通过 IL-22 分泌增加,激活 JAK 通路。但相关研究报道较少,关于 Th22 细胞及 IL-22 参与冠心病的机制有待进一步研究证实。

5.2 Th22 及 IL-22 与急性冠脉综合征的研究

冠状动脉内斑块在各种因素作用下,稳定性被破坏,斑块破裂,继发血栓形成急性冠脉综合征(ACS)。动脉粥样硬化斑块不稳定的因素包括血流动力学变化、应激、炎症免疫反应等,其中炎症免疫反应在动脉粥样硬化斑块不稳定和斑块破裂中起着主导作用。T 细胞巨噬细胞在动脉粥样硬化斑块破裂中起重要作用,斑块一旦破裂堵塞血管时导致 ACS 发生^[20]。付才华等^[20]发现,Th22 细胞数量以及 IL-22 浓度在 ACS 患者的外周血中显著升高,提示 Th22 细胞以及 IL-22 在 ACS 的发生过程中发挥重要作用。其机制可能如下:Th22 分化大量 IL-22,使一组促炎分子钙离子结合蛋白 S100 家族表达增多,主要为 S100A8、S100A9^[25]。S100A8/A9 作为急性期炎症因子,可以作为 ACS 早期检测的指标之一。研究指出,急性冠脉缺血患者,其外周血 S100A8/A9 水平显著高于稳定型心绞痛及冠状动脉造影正常的健康人^[26]。冠状动脉血管内皮上可能存在 IL-22 受体。当 IL-22 直接作用于受体时,可能会出现内皮细胞的损伤和凋亡,使血小板粘附、聚集,最终导致血栓的形成。IL-22 不仅通过诱导 S100A8/A9 的产生诱发急性期反应,还可以通过调节纤维蛋白原和血小板参与血液的凝固,当血液中纤维蛋白原和血小板的数量增加时,增加了血管堵塞的风险,诱导 ACS 的发生^[27]。有学者指出,冠状动脉血管内皮上可能存在 IL-22 的受体,当 IL-22 作用于受体时,可能会出现内皮细胞的损伤和凋亡,当损伤没有消除时,血小板粘附聚集,形成血栓,同时稳定性被破坏,斑块形态异常进而破裂,出现血栓堵塞血管导致心肌梗死。

6 小结与展望

Th22 细胞作为一种新型的辅助型 T 细胞,与 Th1 细胞、Th2 细胞、Th17 细胞相互调控,使机体维持平衡状态。Th22 细胞的发现拓宽了对炎症免疫性疾病的认识。Th22 细胞及 IL-22 参与冠心病的发生发展过程,但并非唯一的炎症细胞和炎症因子。冠心病的炎症发病机制非常复杂,尚未明确;

同时冠心病缺乏敏感而特异的早期实验室诊断方法。冠心病是多种炎症因子共同参与的结果。Th22 细胞是新近发现的一种 T 细胞亚群,其与细胞因子 IL-22 参与冠心病的机制有待进一步研究证实,但其在冠心病的发生发展过程中发挥着至关重要的作用,其有效性毋庸置疑。未来应深入研究 Th22 细胞及 IL-22 的分化及生理功能等,探讨 Th22 及其细胞因子 IL-22 与冠心病的发生及发展联系,以期指导预防和治疗冠心病。

参考文献

- [1] 陶红梅,覃数,张冬颖. 女性冠心病的研究进展[J]. 心血管病学进展,2014,35(2):250-252.
- [2] HANSSON G K, HERMANSSON A. The immune system in atherosclerosis[J]. Nat Immunol,2011,12:204-212.
- [3] MARTINS T B, ANDERSON J L, MUHLESTEIN J B, et al. Risk factor analysis of plasma cytokines in patients with coronary artery disease by a multiplexed fluorescent immunoassay[J]. Am J Clin Pathol,2006,125:906-913.
- [4] ZHANG L, LI Y G, LI Y H, et al. Increased frequencies of Th22 cells as well as Th17 cells in the peripheral blood of patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis [J]. PLoS One, 2012, 7: e3100.
- [5] XIA Q, XIANG X G, PATEL S, et al. Characterisation of IL-22 and interferon-gamma-inducible chemokines in human carotid plaque[J]. Int J Cardiol,2012,154:187-189.
- [6] SARA T, CHARLES D K, ELISE H T, et al. Identification of a human helper T cell population that has abundant production of interleukin 22 and is distinct from Th17, Th1 and Th2 cells[J]. Nat Immunol, 2009,10:864-871.
- [7] DUHEN 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[J]. Nat Immunol,2009,10:857-863.
- [8] RAMIREZ J M, BREMBILLA N C, SORG O, et al. Activation of the aryl hydrocarbon receptor reveals distinct requirements for IL-22 and IL-17 production by human T helper cells[J]. Eur J Immunol, 2010, 40:2450-2459.
- [9] EYERICH S, EYERICH K, PENNINO D, et al. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling[J]. J Clin Invest,2009, 119:3573-3585.
- [10] HEYDENREICH B, BELLINGHAUSEN I, KÖNIG B, et al. Gram-positive bacteria on grass pollen exhibit adjuvant activity inducing inflammatory T cell responses[J]. Clin Exp Allergy,2012,42:76-84.
- [11] DUMOUTIER L, LOUAHED J, RENAULD J C. Cloning and characterization of IL-10-related T cell-

- derived inducible factor (IL-TIF), a novel cytokine structurally related to IL-20 and inducible by IL-9[J]. *J Immunol*, 2000, 164: 1814–1819.
- [12] ZHENG Y, WENJUN O, VALDEZ P, et al. Interleukin-22, a Th17 cytokine, mediates IL-23 -induced dermal inflammation and acanthosis[J]. *Nature*, 2007, 445: 648–651.
- [13] XIE M H, AGGARWAL S, HO W H, 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: 31335–31339.
- [14] 刘响, 吴长有. Th22 细胞的研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2010, 26(4): 372–372.
- [15] JONES B C, LOGSDON N J, WATER M R. Structure of IL-22 bound to its high-affinity IL-22R1 chain [J]. *Structure*, 2008, 16: 1333–1344.
- [16] WOLK K, WITTE E, WITTE K, et al. Biology of interleukin-22 [J]. *Seminars in immunopathology*, 2010, 32: 17–31.
- [17] AUJLA S J, KOLLS J K. IL-22: a critical mediator in mucosal host defense[J]. *J Mol Med*, 2009, 87: 451–454.
- [18] SONNENBERG G F, NAIR M G, KIRM T J, et al. Pathological versus protective functions of IL-22 in airway inflammation are regulated by IL-17A [J]. *J Exp Med*, 2010, 207: 1293–1305.
- [19] LO Y H, KAN T, SAITO C, et al. Serum IL-22 correlates with psoriatic severity and serum IL-6 correlates with susceptibility to phototherapy[J]. *J Dermatol SCI*, 2010, 58: 225–227.
- [20] 付才华, 杜乃立, 张磊, 等. 外周血 Th22 和 Th17 细胞在急性心肌梗死患者中变化及临床意义[J]. *临床心血管病杂志*, 2014, 30(3): 236–240.
- [21] BRANEN L, HOVGAARD L, NITULESCU M, et al. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha reduces atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24: 2137–2142.
- [22] WOLK K, WITTE E, WALLACE E, et al. IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis[J]. *Eur J Immunol*, 2006, 36: 1309–1323.
- [23] 孙懿, 胡志德, 黄元兰, 等. IL-22 抑制 ox-LDL 诱导的 CRL-1730 细胞凋亡并上调其 Bcl-2 表达[J]. *第二军医大学学报*, 2011, 32(3): 233–237.
- [24] 梁燕益, 马捷. 阻断 JAK/STAT 通道对大鼠缺血再灌注心肌细胞凋亡及 Bcl-2/Bax 表达的影响[J]. *中国药物与临床*, 2010, 10(4): 424–426.
- [25] BONIFACE K, BERNARD F, GARCIA M, et al. IL-22 inhibits epidermal differentiation and induces proinflammatory gene expression and migration of human keratinocytes[J]. *J Immunol*, 2005, 174: 3695–3702.
- [26] ALTWEGG L A, NEIDHART M, HERSBERGER M, et al. Myeloid-related protein 8/14 complex is released by monocytes and granulocytes at the site of coronary occlusion: a novel, early, and sensitive marker of acute coronary syndromes[J]. *Eur Heart J*, 2007, 28: 941–948.
- [27] CHANG H, HANAWA H, LIU H, et al. Hydrodynamic-based delivery of an interleukin-22-Ig fusion gene ameliorates experimental autoimmune myocarditis in rats[J]. *J Immunol*, 2006, 177: 3635–3643.

(收稿日期: 2016-11-14 修回日期: 2017-03-13)