

白细胞介素 27 与疾病易感性关联研究进展^{*}

牛 悦,徐 芳,杜 芳,肖郎竹,廉应涛 综述,朱名安[△]审校(湖北医药学院麻醉学系 2010 级,湖北十堰 442000)

【关键词】 白细胞介素 27; 疾病易感性; 研究; 进展

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.23.059 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)23-3361-03

白细胞介素 27(IL-27)能对多种类型的免疫细胞发挥调控作用,在抗感染、抗肿瘤免疫和自身免疫性炎症等机体免疫反应中起到重要作用。本文将对 IL-27 及其与疾病易感性的相关研究进展进行综述。

1 IL-27 的分子结构

IL-27 是由 p28(IL-12 的 p35 相关多肽)和 EBI3(EB 病毒诱导的基因 3)组成的蛋白二聚体。其中 p28 与 IL-12 的 p35 亚基同源,EBI3 与 IL-12 的 p40 亚基同源。人 p28 和 EBI3 基因分别定位于 DNA 的 16p11 和 16p13.3 位点。p28 与 EBI3 结合后,才能具有 IL-27 的生物学活性。人 p28 是由 243 个氨基酸组成的蛋白质;而 EBI3 基因编码的产物是由 229 个氨基酸残基组成的 EBI3 前体蛋白,经加工后,形成由第 21~229 位氨基酸组成的成熟 EBI3。在生物体中,IL-27 主要在抗原呈递细胞(单核细胞、树突状细胞、巨噬细胞等)中产生,在活化的单核细胞、单核细胞衍生的树突状细胞和活化的巨噬细胞中表达水平最高,在 IL-27 的合成过程中,干扰素调节因子 3 (IRF3)发挥了重要作用。

2 IL-27 的生物功能

作为白细胞介素家族的一员,IL-27 同时具有促进炎症和抑制炎症的双重性质^[1]。在 T 淋巴细胞增殖分化的早期阶段,IL-27 促进 CD4⁺T 细胞向 I 型诱导型调节性 T 细胞(Th1)方向分化,并能协同 IL-22 促进原始 T 细胞产生 γ -干扰素 (IFN- γ),同时提高单核细胞中 IL-21、12、18 和 IFN 等多种炎症细胞因子的表达。以上作用使 IL-27 具备促进炎症发生的功能。对于辅助性 T 细胞 17(Th17)和诱导型调节性 T 细胞(iTreg),IL-27 能抑制其正常发育,并诱导 IL-10 的 Tr1 细胞,发挥抑制炎症的作用。

3 IL-27 与疾病易感性的关联性研究

3.1 IL-27 与感染性疾病的关联性研究

3.1.1 IL-27 与结核性胸膜炎 结核性胸膜炎是临床上常见的肺外结核病,是结核分枝杆菌及其代谢产物进入胸膜腔而引起的胸膜炎。这种疾病的炎症反应会增加血管内皮和胸膜间皮的通透性,导致组织液渗出积于胸腔,从而产生大量胸腔积液。结核性胸腔积液中的淋巴细胞以 T 细胞为主,在胸膜腔大量聚集,但同时也可见于胸膜自身的恶性肿瘤或肺癌等其他部位恶性肿瘤的胸膜转移。Yang 等^[2]发现,腺苷脱氨酶(ADA)与 IL-27 在结核性胸腔积液中的表达均明显高于肿

性胸腔积液,提示 IL-27 可能参与了结核性胸膜炎的炎症反应。同时,有研究者发现胸腔积液中 IL-27 和 ADA 的表达水平呈正相关关系,这说明胸膜腔局部的 T 淋巴细胞在病原体作用下被激活,释放 ADA、IL-27,两者共同参与了机体的免疫反应过程。由此推测,IL-27 和 ADA 的联合检测可作为临床鉴别结核性和恶性胸腔积液的有效指标^[3]。

3.1.2 IL-27 与疟疾 在不同类型的感染中,IL-27 主要控制 CD4⁺T 细胞参与炎症反应,但它对记忆性 CD4⁺T 是否存在同样的调节作用,目前尚无任何研究模型证实。Gwyer Findlay 等^[4]证实了在疟疾二次寄生虫感染时,IL-27 受体(IL-27R)信号对调节记忆性 CD4⁺T 细胞的形成和维持发挥重要作用。研究发现,虽然在感染伯氏疟原虫 NK65 后,原始或记忆性 CD4⁺T 细胞在 IL-27R 缺陷型(wsx-1^{-/-})小鼠的反应比野生型(WT)小鼠更大;但在持续感染 20 周后,记忆性 CD4⁺T 细胞在两种小鼠脾、肝或骨髓中的表达上无明显差异。研究者清除了初次疟疾感染后,发现记忆性 CD4⁺T 细胞在 IL-27R 缺陷型小鼠体内表达发生了变化:晚期记忆性 CD4⁺T 细胞在脾和肝的表达增加,同时 IL-2 在脾中的表达也有增加,而且同类疟原虫感染的 wsx-1^{-/-}小鼠与 WT 小鼠相比,前者表现出了对寄生虫抑制能力的明显增强。在对 wsx-1^{-/-}小鼠的二次感染中,对寄生虫的抑制能力与机体产生的多种先天或后天炎症因子、效应 T 细胞在肝脏中的迅速增多有关。这些实验表明,IL-27R 信号在二次感染中对调节机体免疫起到了重要作用^[4]。

3.2 IL-27 与非感染性疾病的关联性研究

3.2.1 IL-27 与变应性鼻炎(AR) 目前认为 AR 的发病机制主要是特应性的个体和致敏原接触后,由 IgE 免疫球蛋白介导的递质释放,并且有多种免疫活性细胞和细胞因子共同参与的鼻黏膜慢性炎性反应性疾病。调节性 T 细胞(Treg)是参与变应性疾病的一类关键的 T 细胞亚群,能调控生理和病理性的免疫反应,以此来达到自我免疫平衡和免疫耐受的维持。CD4⁺CD25⁺Treg 作为调节性 T 细胞的主要分子类型之一,能分泌转化生长因子- β 1(TGF- β 1)和 IL-10,而又头状转录因子 p3(Foxp3)是其重要的调控基因^[5]。研究发现,CD4⁺CD25⁺Treg 能有效地抑制 Th2 反应,以此来减少 AR 等变态反应性疾病的发生;而特应性患者体内的 Treg 的免疫抑制效应减弱,Foxp3 和 CD4⁺CD25⁺Treg 明显减少,可以导致炎症反应与 AR 的发生。黄雪琨等^[6]采用流式细胞术及酶联免疫吸附试

* 基金项目:湖北医药学院学生科研资助项目(2012XS13)。

[△] 通讯作者,E-mail:zma188@sohu.com。

验(ELISA)检测 AR 患者外周血中的 IL-27、CD4⁺CD25⁺Treg 及 IL-10、TGF- β 1 等细胞因子的表达水平,并将检测的结果与健康人外周血中相应细胞因子表达水平进行对比,想以此来发现 IL-27 和 Treg 与 AR 的发病之间的关系。最终发现 AR 患者血清中 IL-27 的表达水平比对照组的表达水平明显降低,提示 IL-27 可能与 AR 的发病有一定关系。同时,变应性患者外周血中 IL-27 水平与 CD4⁺CD25⁺Treg 百分率、IL-10、TGF- β 1 的水平呈正相关,提示 AR 患者外周血中 IL-27 可能对 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞的分化和功能表达具备免疫调节作用。

3.2.2 IL-27 与慢性阻塞性肺疾病(COPD) 既往的研究已经证实在 COPD 患者的呼吸道中,高度活跃的炎性细胞如巨噬细胞和树突状细胞明显增加^[7]。活化的巨噬细胞和树突状细胞是 IL-27 的主要来源;同时,IL-27 可活化淋巴细胞产生炎症细胞因子以发挥其促炎症作用。因此,可以推测 IL-27 可能与 COPD 的发生机制存在一定的联系。然而,IL-27 与气道炎症性疾病的具体关系,及其对病理免疫的作用尚不清楚。罗倩等^[8]发现,与健康对照组相比,COPD 急性加重期、稳定期患者血清中 IL-27 浓度都明显升高,并且急性加重期血清中 IL-27 浓度高于稳定期。进一步研究其与肺通气功能的关系,发现 COPD 患者血清 IL-27 含量与一秒用力呼气容积(FEV1)、一秒用力呼气容积/用力肺活量的比值(FEV1/FVC)呈显著的负相关。即 COPD 患者通气功能受限越严重,其血清中 IL-27 水平就越高。这与 Cao 等^[9]的研究结果一致。因此,IL-27 可能在 COPD 的发生发展中可能起到重要的促进作用。

3.3 IL-27 与肿瘤的关联性研究

3.3.1 IL-27 与人卵巢上皮癌 Zhang 等^[10]通过聚合酶链反应-限制性片段长度多态性方法测定 IL-27 基因的多态性基因型,使用 Cox 比例风险模型和卡普兰 Meier 分析方法进行分析,探讨中国人群的卵巢癌特异性生存率(OCSS)。发现对照组和病例组之间的 IL-27 多态位点的基因型频率具有显著差异。单倍型分析显示单倍型 AG、GG 和 GT 能增加人群对卵巢癌的易感性,而 AT 则是一个保护性单倍型。此外卵巢癌患者 IL-27p28-mRNA 的表达明显下降。综上所述,IL-27 的基因多态性可能与卵巢上皮癌有关。

3.3.2 IL-27 与多发性骨髓瘤(MM) 研究发现,WSX.1 和 gp130 在正常浆细胞表面协同表达,被 IL-27 作用后,介导原癌基因 STAT1 的激活,从而传递促癌信号^[11]。IL-27 和 IL-2 共同作用于浆细胞后,明显上调了细胞中 IgM 分泌,抑制 IgG 分泌,对 IgA 的表达水平则无明显影响^[12]。MM 作为一种浆细胞恶性肿瘤,IL-27 在其发病机制中的作用是研究热点。研究者发现,MM 患者血浆中 IL-27 表达水平明显高于健康对照者,通过抑制血管新生,IL-27 能显著抑制 MM 原代细胞和细胞系的增殖;同时,骨髓瘤细胞系 U266、RPM18226 能自分泌 IL-27。由此推测 IL-27 可能有促进 MM 细胞增殖的作用^[13]。IL-27 在 MM 中的这一特异性分泌及其对 MM 的作用机制有待进一步研究,其有望成为未来治疗 MM 的新分子靶点。

3.4 IL-27 与自身免疫病的关联性研究 干燥综合征(SS)是一种累及泪腺、涎腺等外分泌腺的自身免疫病,发病机制尚不明确,学者推测其可能与细胞因子的异常表达有关^[14]。最新研究发现,IL-27 在缓解 SS 病情上起到一定的积极作用^[15]。IL-10 作为抑炎细胞因子的代表,广泛来源于 CD4⁺T 细胞等

多种细胞,并高表达于 SS 患者的涎腺及外周血中。而作为 Th2 的特异性转录因子,c-Maf 可以启动 CD4⁺T、Th2、Tr1 等细胞转录表达 IL-10^[16]。有学者发现,IL-10 和 IL-27 在 SS 患者血清中的表达水平均显著增高,同时 IL-27 与 SS 疾病活动度评分(SSDAI)呈负相关,这些表明 IL-27 在 SS 患者体内的高表达可能对抑制炎症和改善病情起一定作用^[17]。同时,在体外用 IL-27 刺激 SS 患者外周血单核细胞(PBMCs)后,通过流式细胞术发现 CD3⁺CD8⁺IL-10⁺细胞百分率上调,证实 IL-27 能够促进 CD3⁺CD8⁺T 细胞表达 IL-10,进一步检测 PBMCs 中转录因子 c-Maf 的表达量,发现其表达水平也显著提高。因此研究者推测,SS 患者外周血中高表达的 IL-27,可能通过上调转录因子 c-Maf,从而促使 Th2 或 Tr1 细胞分泌抑炎细胞因子 IL-10,进而发挥免疫下调功能,缓解 SS 患者病情。

综上所述,IL-27 对不同类型免疫细胞具有重要调控作用,尤其在调节 CD4⁺T 细胞分化与增殖方面具有重要作用。那么对于诱因不明的自身免疫性疾病类风湿性关节炎,IL-27 基因多态性是否与类风湿性关节炎的易感性相关呢?对此,有学者采用聚合酶链式反应(PCR)技术检测类风湿性关节炎患者和健康对照者 IL-27p28 启动子区-964A/G,外显子区 2905T/G、g. 4730T/C 的基因型,通过病例-对照研究对 IL-27 基因单核苷酸多态位点进行分析,结果并未检测到 3 个多态位点与中国汉族人群类风湿性关节炎显著相关^[18]。但在类风湿性关节炎发病机制中 CD4⁺T 细胞(Th1/Th0 细胞)起重要作用,类风湿性关节炎患者的 Th1 成持续性活化的高反应状态,并且已发现 IL-27 的血清学变化对类风湿性关节炎的调控和缓解是有显著作用^[19-20]。因此 IL-27p28 很有可能成为治疗类风湿性关节炎的新靶向因子。随着研究的不断深入,IL-27 作为免疫调节因子,其基因及其表达产物与疾病发生发展关联的研究成果将越来越多,为免疫性疾病的发病机制研究和诊治提供新的理论基础和途径。

参考文献

- [1] Hall AO, Silver JS, Hunter CA. The immunobiology of IL-27[J]. Adv Immunol, 2012, 115(1): 1-44.
- [2] Yang WB, Liang QL, Ye ZJ, et al. Cell origins and diagnostic accuracy of interleukin 27 in pleural effusions[J]. PLoS One, 2012, 7(7): e40450.
- [3] 李敬萍, 关键, 许西琳, 等. IL-27 在结核性胸膜炎胸水中的表达及其意义[J]. 吉林医学, 2013, 34(19): 3752-3754.
- [4] Gwyer Findlay E, Villegas-Mendez A, Oregan N, et al. IL-27 receptor signaling regulates memory CD4⁺T cell populations and suppresses rapid inflammatory responses during secondary malaria infection[J]. Infect Immun, 2014, 82(1): 10-20.
- [5] Ozdemir C, Akdis M, Akdis CA. T regulatory cells and their counterparts: masters of immune regulation[J]. Clin Exp Allergy, 2009, 39(5): 626-639.
- [6] 黄雪琨, 杨钦泰, 陈玉莲, 等. 变应性鼻炎患者外周血中 IL-27 和 Treg 细胞的相关性分析[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2013, 22(5): 391-395.
- [7] Hansel TT, Barnes PJ. New drugs for exacerbations of

chronic obstructive pulmonary disease[J]. Lancet, 2009, 374(9691):744-755.

[8] 罗倩,关键,许西琳,等. COPD 患者血清中 IL-27 水平变化及相关性研究[J]. 石河子大学学报:自然科学版, 2013,31(1):73-76.

[9] Cao J, Zhang L, Li D, et al. IL-27 is elevated in patients with COPD and patients with pulmonary TB and induces human bronchial epithelial cells to produce CXCL10[J]. Chest, 2012,141(1):121-130.

[10] Zhang Z, Zhou B, Wu Y, et al. Prognostic value of IL-27 polymorphisms and the susceptibility to epithelial ovarian cancer in a Chinese population[J]. Immunogenetics, 2014, 66(2):85-92.

[11] Cocco C, Morandi F, Airoidi I. Interleukin-27 and interleukin-23 modulate human plasmacell functions [J]. J Leukoc Biol, 2011,89(5):729-734.

[12] Larousserie F, Charlot P, Bardel E, et al. Differential effects of IL-27 on human B cell subsets[J]. J Immunol, 2006,176(10):5890-5897.

[13] 夏天,李建平,李文倩,等. IL-27 在多发性骨髓瘤患者及骨髓瘤细胞系中的表达[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(7):626-628.

[14] 柴克霞,王生兰. 白细胞介素-18 及干扰素- γ 在原发性干燥综合征患者唇腺组织和外周血中的表达[J]. 中华风湿病学杂志, 2012,16(9):625-628.

[15] 张璐,任义乐,赵成,等. 白细胞介素 27 在干燥综合征患者血清的表达及其对白细胞介素-10 的调节[J]. 中华风湿病学杂志, 2013,17(11):743-746.

[16] Pot C, Apetoh L, Kuchroo VK. Type 1 regulatory T cells (Tr1) in autoimmunity[J]. Semin Immunol, 2011, 23(3): 202-208.

[17] 张璐,任义乐,赵成,等. 白细胞介素 IL-27 在干燥综合征患者血清的表达及其对白细胞介素 IL-10 的调节[J]. 中华风湿病学杂志, 2013,17(11):743-746.

[18] 陈爽,张庆镐,方芳. IL-27 p28 基因多态性与中国汉族人群类风湿性关节炎的相关性研究[J]. 中国免疫学杂志, 2014,30(1):117-120.

[19] Pickens SR, Chamberlain ND, Volin MV, et al. Local expression of interleukin-27 ameliorates collagen-induced arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2011,63(8):2289-2298.

[20] Wong CK, Chen da P, Tam LS, et al. Effects of inflammatory cytokine IL-27 on the activation of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Res Ther, 2010,12(4):R129.

(收稿日期:2014-03-21 修回日期:2014-06-20)

(上接第 3360 页)
进一步探讨。

综上所述,中药超微粉碎是以打破中药材细胞壁为目的的粉碎作业,超微粉碎后有利于药物有效成分的溶出,增加药材有效成分的提取率^[16]。它是对传统中药炮制技术的一次里程碑式革新,也是中医药的一次新的发展机遇。因此,对于其发展中遇到的问题不能忽视。

参考文献

[1] 乐大勇,王琼,安静,等. 复方贝母散超微粉的制备及粉体表征和物理特性对比[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012,18(17):9-13.

[2] 申玲玲,杜光,郭俊浩. 超微粉碎对中药活性成分溶出度的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2011,31(14):1213-1214.

[3] 杨丰云,付廷明,郭立玮,等. 地龙湿法超微粉碎与常规匀浆的“粉碎-溶出”动力学比较研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2012,14(6):2244-2247.

[4] 黄珊珊,成金乐,徐吉银,等. 玄参超微粉粒细胞学研究[J]. 时珍国医国药, 2012,23(2):419-421.

[5] 肖鹏稳,罗正红. 超微粉碎技术对麻黄中麻黄碱在小鼠肾脏分布的影响[J]. 中国医疗前沿, 2013,8(5):35-36.

[6] 杨蕙,王宇红,张秀丽,等. 马钱子超微粉对类风湿性关节炎模型大鼠的量效关系参数研究[J]. 中国中医急症, 2012,21(12):1942-1944.

[7] 姚明达,张海英,王建华. 红景天超微粉碎前后红景天苷的溶出度分析[J]. 新疆中医药, 2012,30(5):60-62.

[8] 邱新建,李守信,张则平,等. 红参超微粉及其复方超微粉的溶出度研究[J]. 中华中医药杂志, 2013,28(4):1125-1126.

[9] 董志军,张铁民,付笑笑,等. 菩人丹超微粉对糖尿病大鼠视网膜 TNF- α 表达的影响[J]. 中国医科大学学报, 2011, 40(11):997-1000.

[10] 李春晓,张业,曹珊,等. 圣愈超微粉颗粒改善气虚血瘀型高脂血症大鼠血管内皮功能和抗氧化作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012,18(14):226-229.

[11] 陈硕,陈英,林秋芳. 经超微粉碎中药神阙穴位敷贴治疗慢性功能性便秘的临床研究[J]. 光明中医, 2012,27(9): 1841-1843.

[12] 肖引,齐芳,刘凯,等. 对中医中药治疗艾滋病取得显著疗效的伦理学思考[J]. 中国医学伦理学, 2008,21(2):42-43.

[13] 孙玉刚,付小平. 加强中药注射剂质量管理的伦理学思考[J]. 医学与社会, 2010,23(5):56-58.

[14] 朱欣婷,丁丽娜,刘云,等. 荷叶普通粉与超微粉挥发油化学成分的对比较研究[J]. 广东农业科学, 2012,39(15):120-123.

[15] 陈斌,赵伯涛,钱骅,等. 人参花超微粉碎扫描电镜观察及人参皂苷测定[J]. 中成药, 2012,34(10):1974-1978.

[16] 郑行林,罗森,袁崇均,等. 超微粉碎对丹参提取物质量影响研究[J]. 四川中医, 2012,30(6):59-60.

(收稿日期:2014-04-26 修回日期:2014-06-20)