

白细胞介素-12 家族在肉芽肿相关疾病中的研究进展^{*}

吴文钦¹综述,周克元²,曾今诚^{1,2△}审校(广东医学院:1. 医学检验学院;2. 广东省医学分子诊断重点实验室,广东东莞 523808)

【关键词】 白细胞介素-12; 白细胞介素-23; 白细胞介素-27; 白细胞介素-35; 肉芽肿性疾病

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.02.051 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)02-0268-03

肉芽肿可定义为巨噬细胞及其衍生细胞(如上皮样细胞、多核巨细胞、T 细胞及 B 细胞)的聚集,伴随或不伴随其他炎症细胞的出现。新近研究发现白细胞介素-12(IL-12)家族与肉芽肿的发生、发展有着密切的联系。本文就 IL-12 家族与肉芽肿相关疾病作一综述,为揭示和研究以 IL-12 家族为靶点的肉芽肿性疾病诊断、治疗及预后奠定基础。

1 IL-12 家族

IL-12 家族包括 IL-12、IL-23、IL-27 和 IL-35,是一类由异源二聚体分子组成的细胞因子,在桥连天然免疫和适应性免疫反应过程中尤为重要。IL-12 于 1989 年被首次发现,由 IL-12p35(又称 IL-12 α)和 IL-12p40(又称 IL-12 β)两亚基通过二硫键共价结合而形成生物活性因子 IL-12p70(简称 IL-12)^[1]。IL-12 主要由抗原提呈细胞(APCs),如树突状细胞(DC 细胞)、巨噬细胞及抗原刺激后的 B 淋巴细胞分泌,其受体主要表达在活化的 T 细胞、自然杀伤(NK)细胞和 DC 细胞^[2],并通过调控 Tyk2/Jak2-STAT4/STAT4 信号通路在诱导干扰素(IFN)- γ 表达,介导 NK 细胞毒作用,促进 T 细胞[如辅助性 T 细胞(Th)1]有丝分裂,抗血管生成及在参与肉芽肿形成等方面发挥重要作用^[3]。IL-23 于 2000 年通过计算机预测发现,由 IL-12p40 和 IL-23p19 通过二硫键共价结合形成,由固有免疫细胞,如 DC 细胞、巨噬细胞、B 细胞及内皮细胞分泌产生,其受体 IL-23R 主要表达在活化的 T 细胞(如:Th17 细胞, $\gamma\delta$ T 细胞和 NK 细胞等)和先天淋巴样细胞(ILCs)等^[4]。与 IL-12 相似,IL-23 通过调控 Tyk2/Jak2-STAT4/STAT3 信号通路诱导 IFN- α 产生和 T 细胞增殖,重要的是 IL-23 能有效刺激 Th17 细胞亚群的分化和活化^[4]。IL-27 于 2001 年被发现,由 IL-27p28 和 Ebi3 两亚基组成,主要由活化的 APC 细胞及部分非淋巴细胞产生,其受体 IL-27R(又称 WSX-1)和 gp130 具有广泛的细胞分布,主要表达于胸腺、脾脏及外周血淋巴细胞尤其是 CD4⁺ T 细胞和 NK 细胞表面^[5]。IL-27 通过 Jak1/Jak2-STAT1/STAT3 信号通路抑制 Th1、Th2 和 Th17 细胞免疫,抑制 CD28 介导的 IL-2 产生和促进 I 型调节性 T 细胞(Treg)形成等^[2,6]。IL-35 由 2007 年被 Collison 发现,由 IL-12p35 和 Ebi3 两亚基通过二硫键共价结合形成,由抗原刺激的人 Foxp3⁺ Treg 细胞,TLR4 和 CD40 信号活化的 B 细胞产生^[7]。Treg 源性 IL-35 可诱导 CD4⁺ 效应性 T 细胞转化为抑制性功能的特异性分泌 IL-35 的 Treg 亚群,即 iTr35 细胞^[8]。此外,作者所在课题组发现 IL-35 在肿瘤微环境中高表达,且可能参与肿瘤源性 IL-35 共同参与肿瘤的免疫逃逸^[9]。IL-35 是一种负向免疫调节因子,通过 Jak-STAT1/STAT3 信号通路抑制

效应 T 细胞增殖,在 Th17 细胞分化和 IL-17 合成等方面发挥重要作用^[2]。值得注意的是 IL-27p28 亚基及 IL-27p28/IL-12p40 聚合体均能拮抗 IL-6、IL-17 产生和抑制 Th1 细胞、Th17 细胞分化,而 IL-12p40 及 IL-12p40/IL-12p40 聚合体均能拮抗 IL-12 产生和抑制 Th1 细胞分化^[2]。IL-12 家族不仅在桥连天然免疫和适应性免疫反应过程尤为重要,而且在平衡肉芽肿性疾病天然免疫和适应性免疫反应中也极为关键。

2 肉芽肿性疾病及类型

肉芽肿性疾病是细胞介导的慢性免疫反应,是由巨噬细胞及其演化的细胞局限性浸润和增生所形成的境界清楚的结节状病灶,组织学上主要表现为固有免疫细胞(巨噬细胞,上皮细胞和多核巨细胞等)和适应性免疫细胞(T 细胞、B 细胞等)聚集^[10],可分为感染性肉芽肿、异物性肉芽肿和结节病肉芽肿。感染性肉芽肿是由生物病原体(细菌、梅毒螺旋体、真菌和寄生虫等)感染引起的肉芽肿,能形成具有特殊结构的结节状病灶,如结核性肉芽肿,孤囊尾蚴肉芽肿等。病变以病原体为中心,结节的中央为干酪样坏死,周围伴有增生的上皮样细胞和郎罕氏巨细胞,并伴有淋巴细胞和成纤维细胞围绕。异物性肉芽肿是指由异物(外科缝线、粉尘、滑石粉、木刺等)引起的肉芽肿,病变以异物为中心,周围有大量巨噬细胞、异物巨细胞、成纤维细胞和淋巴细胞等包绕,形成结节状病灶。结节病肉芽肿是指结节病时发生的非坏死性上皮样细胞肉芽肿,主要由上皮样细胞、多核巨细胞和淋巴细胞构成,无干酪样坏死。目前常见的肉芽肿性疾病有结核性肉芽肿,化脓性肉芽肿,韦格纳肉芽肿,巨细胞肉芽肿,孤囊尾蚴肉芽肿,嗜酸性肉芽肿,胰腺慢性炎性肉芽肿和胆固醇肉芽肿。

2.1 结核性肉芽肿 结核性肉芽肿是结核分枝杆菌感染引起的慢性肉芽肿性疾病。典型的结核性肉芽肿主要细胞成分是巨噬细胞、上皮样细胞(分化的巨噬细胞)、多核巨细胞(又称朗罕氏巨细胞)及其周围的淋巴细胞。肺结核性肉芽肿组织原位杂交显示 CD68⁺ 骨髓细胞和 CD8⁺ T 细胞均高表达 IL-12p40。IL-12/23-IFN- γ 通路缺陷的皮肤非典型结核性肉芽肿患者也往往存在治疗缺陷,说明 IL-12、IL-23 在结核性肉芽肿发病中具有重要作用^[11]。IL-27 在控制结核分枝杆菌生长及结核性肉芽肿淋巴细胞聚集中也具有重要作用。共定位显示结核性肉芽肿组织上皮样细胞和多核巨细胞均表达 IL-27,且与 Th1 细胞免疫反应有关。然而,动物实验显示过表达 IL-12p40 促进 IL-12p70 和 IL-23 形成,但不影响 Th1 细胞免疫反应和结核性肉芽肿功能^[12]。IL-27 在肺结核患者高表达^[13],作者所在课题组也发现 IL-35 在活动性肺结核患者外周血高表达(结

^{*} 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81272434);广东省公益研究与能力建设专项资金项目(2014A020212298);广东医学院大学生创新实验项目(2014ZZDC001,2014ZYDC007);广东医学院大学生创新创业训练计划项目(XJ105711454,XJ105711459)。

[△] 通讯作者,E-mail:zengjincheng83@126.com。

果未报道)。

2.2 化脓性肉芽肿 化脓性肉芽肿主要发生在口腔,由各种刺激(如:激素、局部刺激及外伤性损伤)引发炎症增生形成,属良性血管增生,与感染无关^[14]。临床上,化脓性肉芽肿表现为光滑或分叶状外生性肿块,有蒂或无蒂红斑疹,易出血。化脓性肉芽肿内具有大量的慢性炎症细胞,如淋巴细胞,浆细胞和肥大细胞等^[14]。目前有关 IL-12 家族(IL-12、IL-23、IL-27 和 IL-35)与化脓性肉芽肿关系的研究仍少见。IL-12 在血管生成中至关重要,新生血管抑制剂咪喹莫特通过抑制 IL-12 产生对化脓性肉芽肿具有良好的治疗效果^[14],提示 IL-12 与化脓性肉芽肿发生、发展有关。

2.3 韦格纳肉芽肿 韦格纳肉芽肿又称肉芽肿性血管炎(GPA)是一种系统性坏死性肉芽肿性血管炎,主要影响小血管,属自身免疫性疾病,以 Th1 细胞免疫为主。GPA 患者单核细胞高表达 IL-12、TNF- α ,低表达 CD26、TLR4。另外,GPA 患者 mDCs 细胞高表达 IL-23p19 和 IL-27,从而调节 Th17 细胞和 Treg1 的分化有关^[15]。

2.4 中央巨细胞肉芽肿 中央巨细胞肉芽肿是一种颌骨良性肿瘤。唑来膦酸(ZOA)是一种氨基二膦酸,属于第 3 代双膦酸盐药物,可抑制肺炎衣原体诱导的成骨细胞样细胞 IL-12 产生,而不影响 DC 细胞 IL-12p70 的产生^[16]。此外,ZOA 协同 IL-23 诱导新生儿 V γ 9V δ 2T 细胞 IFN- γ 生成^[17]。ZOA 目前已被用于成人中央巨细胞肉芽肿的治疗^[18],然而,其作用是否与调节 IL-12 家族有关还未见明确报道。巨噬细胞类肉芽肿还包括外周巨细胞肉芽肿,环形促弹性组织溶解的巨细胞肉芽肿和巨细胞修复性肉芽肿,至今还未有外周巨细胞肉芽肿、巨细胞肉芽肿和巨细胞修复性肉芽肿与 IL-12 家族相关的报道。

2.5 其他 孤囊尾蚴肉芽肿是由孤囊尾蚴感染神经轴而引起的脑囊虫病,其病变程度与宿主脑部免疫反应有关。遗传易感性研究发现孤囊尾蚴肉芽肿发病与 TLRs(如:TLR4)基因多态性有关^[19]。孤囊尾蚴肉芽肿患者脑脊液炎症因子(IL-1 β 、IL-5、IL-6、IL-10 和 TNF- α)和基质金属蛋白酶(MMP-2 和 MMP-9)水平均显著提高^[20]。嗜酸性肉芽肿是一种孤立性的组织细胞非肿瘤性质的异常分化,表现为朗汉细胞和嗜酸性细胞增多的骨破坏性疾病,以前称为组织细胞增多症,其发病与感染及机体免疫源性有关^[21]。尤其在急性嗜酸性肉芽肿及多血管炎患者,Th2 细胞维持,CD8⁺T 细胞扩增,CD83⁺DC 细胞诱导的 iTreg(产 IL-10 和 TGF- β)形成在嗜酸性肉芽肿发病中具有重要作用^[22]。胆固醇肉芽肿是一种含有胆固醇结晶和多核巨细胞的肉芽肿,并富含血管^[23]。胰腺慢性炎性肉芽肿是由胃肠道异物穿孔引起^[24]。然而,至今有关 IL-12 家族与上述 4 种肉芽肿关系的研究仍未见报道。

3 小 结

近年来,随着 IL-12 家族成员的丰富及深入研究,其在感染性疾病、肿瘤中的地位也已得到肯定。肉芽肿性疾病是一种慢性炎性疾病,由于其诱发源的多样性,其发病机制尤为复杂。尤其是近年来罕见肉芽肿性疾病越来越多,部分研究提示 IL-12 家族参与了该类疾病的发生、发展过程,以 IL-12 家族成员为靶点寻找肉芽肿性疾病的治疗手段也变得可行。因此,深入研究 IL-12 家族各成员在肉芽肿性疾病不同发生、发展过程中所处的角色将为针对 IL-12 家族成员的靶点药物早日应用于疾病诊断、治疗及预后奠定基础。

参考文献

[1] Jalah R, Rosati M, Ganneru B, et al. The p40 subunit of

interleukin (IL)-12 promotes stabilization and export of the p35 subunit; implications for improved IL-12 cytokine production[J]. J Biol Chem, 2013, 288(9): 6763-6776.

[2] Sun L, He C, Nair L, et al. Interleukin 12 (IL-12) family cytokines: role in immune pathogenesis and treatment of CNS autoimmune disease[J]. Cytokine, 2015, 75(2): 249-255.

[3] Ringkowski S, Thomas PS, Herbert C. Interleukin-12 family cytokines and sarcoidosis[J]. Front Pharmacol, 2014, 23(5): 233.

[4] Gaffen SL, Jain R, Garg AV, et al. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing[J]. Nat Rev Immunol, 2014, 14(9): 585-600.

[5] Villegas-Mendez A, de Souza JB, Lavelle SW, et al. IL-27 receptor signalling restricts the formation of pathogenic, terminally differentiated Th1 cells during malaria infection by repressing IL-12 dependent signals[J]. PLoS Pathog, 2013, 9(4): e1003293.

[6] Apetoh L, Quintana FJ, Pot C, et al. The aryl hydrocarbon receptor interacts with c-Maf to promote the differentiation of type 1 regulatory T cells induced by IL-27[J]. Nat Immunol, 2010, 11(9): 854-861.

[7] Shen P, Roch T, Lampropoulou V, et al. IL-35-producing B cells are critical regulators of immunity during autoimmune and infectious diseases [J]. Nature, 2014, 507(7492): 366-370.

[8] Collison LW, Chaturvedi V, Henderson AL, et al. IL-35-mediated induction of a potent regulatory T cell population[J]. Nat Immunol, 2010, 11(12): 1093-1101.

[9] Zeng JC, Zhang Z, Li TY, et al. Assessing the role of IL-35 in colorectal cancer progression and prognosis[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2013, 6(9): 1806-1816.

[10] Lo Schiavo A, Ruocco E, Gambardella A, et al. Granulomatous dysimmune reactions (sarcoidosis, granuloma annulare, and others) on differently injured skin areas[J]. Clin Dermatol, 2014, 32(5): 646-653.

[11] Lee WI, Huang JL, Lin TY, et al. Chinese patients with defective IL-12/23-interferon-gamma circuit in Taiwan: partial dominant interferon-gamma receptor 1 mutation presenting as cutaneous granuloma and IL-12 receptor beta1 mutation as pneumatocele[J]. J Clin Immunol, 2009, 29(2): 238-245.

[12] Olleros ML, Vesin D, Martinez-Soria E, et al. Interleukin-12p40 overexpression promotes interleukin-12p70 and interleukin-23 formation but does not affect bacille Calmette-Guerin and Mycobacterium tuberculosis clearance[J]. Immunology, 2007, 122(3): 350-361.

[13] 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.

[14] Krishnapillai R, Punnoose K, Angadi PV, et al. Oral pyogenic granuloma: a review of 215 cases in a South Indian teaching hospital, Karnataka, over a period of 20 years [J]. Oral Maxillofac Surg, 2012, 16(3): 305-309.

[15] Saito H, Tsurikisawa N, Oshikata C, et al. Increased interleukin-27 production by antigen-presenting cells promotes regulatory T cell differentiation and contributes to inducing a remission in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2013, 161(Suppl 2):66-74.

[16] Rizzo A, Misso G, Bevilacqua N, et al. Zoledronic acid affects the cytotoxic effects of Chlamydia pneumoniae and the modulation of cytokine production in human osteosarcoma cells[J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 22(1):66-72.

[17] Moens E, Brouwer M, Dimova T, et al. IL-23R and TCR signaling drives the generation of neonatal Vgamma 9 Vdelta2 T cells expressing high levels of cytotoxic mediators and producing IFN-gamma and IL-17[J]. *J Leukoc Biol*, 2011, 89(5):743-752.

[18] Chien MC, Mascarenhas L, Hammoudeh JA, et al. Zoledronic acid for the treatment of children with refractory central giant cell granuloma[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2015, 37(6):399-401.

[19] Singh A, Garg RK, Jain A, et al. Toll like receptor-4 gene polymorphisms in patients with solitary cysticercus granuloma[J]. *J Neurol Sci*, 2015, 355(1/2):180-185.

[20] Lalla RS, Garg RK, Malhotra HS, et al. Cytokines, MMP-2, and MMP-9 levels in patients with a solitary cysticercus granuloma[J]. *Neurol India*, 2015, 63(2):190-196.

[21] Abdel-Aziz M, Rashed M, Khalifa B, et al. Eosinophilic granuloma of the temporal bone in children[J]. *J Craniofac Surg*, 2014, 25(3):1076-1078.

[22] Tsurikisawa N, Saito H, Oshikata C, et al. An increase of CD83⁺ dendritic cells ex vivo correlates with increased regulatory T cells in patients with active eosinophilic granulomatosis and polyangiitis[J]. *BMC Immunol*, 2014, 15(13):32-34.

[23] Yan J, Cai Y, Liu R, et al. Cholesterol granuloma of the orbit[J]. *J Craniofac Surg*, 2015, 26(2):124-126.

[24] Wang WG, Zhang Y, Wang L, et al. Chronic pancreatic inflammatory granuloma caused by foreign body presenting as a pancreatic pseudotumor: a case report and literature review[J]. *Pancreatology*, 2015, 15(5):1123-1125.

(收稿日期:2015-07-14 修回日期:2015-09-18)

• 综 述 •

俯卧位通气的现状与展望*

陈 懿 综述, 周发春[△] 审校(重庆医科大学附属第一医院急诊科, 重庆 400016)

【关键词】 急性呼吸窘迫综合征; 俯卧位通气; 展望
DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2016. 02. 052 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)02-0270-03

急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是导致重症监护病房(ICU)患者死亡的最常见原因之一,该综合征起病急骤,进展迅速,病情凶险,预后不良。机械通气作为 ARDS 治疗的重要手段,保护性肺通气策略的作用已经得到共识。尽管近年来对 ARDS 病理生理认识不断深入,诊断标准不断更新^[1],治疗策略不断改进,然而重度 ARDS 患者病死率仍居高不下,救治面临巨大挑战^[2]。对这些患者,保护性机械通气效果欠佳时,俯卧位通气成为一种治疗选择。本文就俯卧位通气的现状与展望作一综述。

1 俯卧位通气的原理及优势

1.1 俯卧位通气改善通气血流比例(V/Q)失调 ARDS 患者肺部病变不均一,重力依赖区损伤较重。受重力影响,仰卧位时背部肺组织血流灌注丰富,同时从前胸向后背存在的胸腔压力梯度致使背侧肺泡闭陷导致通气不足,背侧组织存在肺内分流,相对的胸侧形成无效腔通气。俯卧位时胸腔压力梯度减少,肺部压力趋向一致,背侧肺泡重新开放,有研究证实 ARDS 患者俯卧位通气时肺内分流和无效腔通气分别减少 21%~50% 及 20%~47%,V/Q 明显改善^[3]。Gattinoni 等^[4]运用 CT 成像技术研究发现,转变为俯卧位后,炎性渗出向腹侧移动并重新分布,背侧萎陷肺泡复张,肺容量增加,全肺通气情况好转。

1.2 俯卧位通气减少呼吸机相关性肺损伤(VILI) 肺泡的反复扩张与塌陷导致的剪切伤是 VILI 发生的关键因素,高水平呼气末正压通气(PEEP)为剪切伤的重要原因。常规机械通气治疗中为改善患者难以纠正的低氧血症常使用较高水平 PEEP,潜在增加 VILI 风险,而同等程度的氧合指数改善,俯卧位所需 PEEP 更低;另有研究显示即使给予患者较高水平 PEEP,俯卧位通气亦能提高肺泡稳定性防止过度通气从而减少 VILI 发生^[5]。

1.3 俯卧位通气有效解除压迫 患者转为俯卧位后胸骨承担心脏重量解除了心脏对肺的部分压迫,有利于肺的进一步扩张;俯卧位通气还能解除肺对背侧肺组织的压迫,促使背侧萎陷肺泡扩张;ARDS 患者肺血管的炎性外渗使肺组织重量增加,俯卧位通气时肺泡扩张更加明显;同时俯卧位通气能解除膈肌运动受限,膈肌位置下移,功能残气量增加,肺泡复张,氧合指数改善。此外俯卧位通气时背侧胸壁顺应性改善大于胸侧顺应性降低,整体胸壁顺应性更加一致。

1.4 俯卧位通气体位有利引流 研究报道俯卧位通气患者气道平台压降低,肺静态顺应性增加^[6]。据此推测这可能与俯卧位较为通畅的引流有关。与仰卧位通气相比,俯卧位时由于重力因素的影响,深部痰液引流更为充分,气道阻力降低,呼吸做功减少。综上所述,俯卧位通过不同的作用机制可有效改善

* 基金项目:重庆市卫生局重点资助项目(2013-1-007)。
[△] 通讯作者, E-mail: zfc88@126. com。