

文章编号:1003-8701(2009)02-0052-04

# 白细胞介素-18与炎症性肠病

张雪莉,张峰,刘冬,柳巨雄\*,王玮

(吉林大学畜牧兽医学院基础兽医学系,长春 130062)

**摘要:**白细胞介素(IL)-18是一多效能的促炎性细胞因子,是已知的影响Th1/Th2免疫应答失衡的主要细胞因子之一,在免疫调节中具有重要作用。炎症性肠病是一种肠道慢性炎症性疾病,以免疫异常为主要特征。本文将就IL-18及其与IBD关系的研究进展作一综述。

**关键词:**白介素-18;炎症性肠病;克罗恩病;溃疡性结肠炎

中图分类号:R516.1

文献标识码:A

## Interleukin-18 and Inflammatory Bowel Disease

ZHANG Xue-li, ZHANG Feng, LIU Dong, Liu Ju-xiong\*, WANG Wei

(Department of Theoretic Veterinary Medicine, College of Animal Science and Veterinary Medicine, Jilin University, Changchun 130062, China)

**Abstract:** Interleukin-18 (IL-18) is a pleiotropic and pro-inflammatory cytokine. It is one of the major cytokines that affect Th1/Th2 immune response imbalance, which plays an active role in immunoregulation. Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic inflammation of intestinal, which is characterized by abnormal immune reaction. Progress in the researches of IL-18 and its relationship with IBD was reviewed in the paper.

**Key words:** Interleukin-18; Inflammatory bowel disease; Crohn's disease; Ulcerative colitis

炎症性肠病(IBD),是一组病因未明的累及胃肠道的慢性炎症性疾病,一般指克罗恩病(CD)和溃疡性结肠炎(UC)。目前认为它是由多种因素相互作用所致的一种自身免疫性疾病,主要包括免疫、环境以及遗传等因素,其病因和发病机制尚不清楚。所有致病因素中免疫在IBD的发生过程中起着极其重要的作用。大量研究资料表明:其发病过程是包括各种细胞因子在内的自身免疫异常,最终导致组织损伤,属于自身免疫性疾病的一种。Th1/Th2免疫应答失衡是引起IBD发病的主要原因之一。而白细胞介素-18是已知的影响Th1/Th2免疫应答失衡的主要细胞因子之一,是

一多效能的促炎性细胞因子,在免疫调节中具有重要作用。因此,IL-18与IBD具有一定的相关性,研究其与IBD的关系可能为IBD的进一步诊断和治疗开辟新的途径。本文将就IL-18及其与IBD关系的研究进展作一综述。

## 1 IL-18的研究概况

### 1.1 IL-18的发现和分子结构

1995年Okamura等在腹腔注射瘰疮丙酸杆菌和脂多糖引起中毒性休克的小鼠肝脏中分离出一种均一的小分子多肽,能诱导Th1类细胞产生干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ),被命名为 $\gamma$ -干扰素诱导因子(IGIF)<sup>[1]</sup>。1996年,Ushio等克隆得到人类IGIF的cDNA并在大肠杆菌(*E. coli*)中表达,随后将其正式命名为IL-18。

小鼠和人IL-18cDNA分别编码由192个氨基酸和193个氨基酸组成的前体多肽,相应序列的同源性为65%。初翻译的IL-18前体没有生物

收稿日期:2008-08-18

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30671535)

作者简介:张雪莉(1984-),女,在读硕士,主要从事神经免疫调节的研究。

通讯作者:柳巨雄,硕士研究生导师,E-mail: juxiongliu@sina.com.cn

活性,其中含有 Asp-X 结构,该结构是 IL-1 $\beta$  转换酶 (ICE) 的作用位点。IL-18 前体必须经在 Asp-X 位置切割后才能产生具有生物学活性的成熟 IL-18。

## 1.2 IL-18 受体 (IL-18R) 与 IL-18 结合蛋白 (IL-18BP)

IL-18 与 IL-1R 家族相似,由两个亚单位组成:结合配体的亚单位 IL-18Ra(IL-1R $\alpha$ )和信号转导亚单位 IL-18R $\beta$  (IL-1R $\alpha$ PL),它们都与 IL-1R 家族具有序列同源性<sup>[2-3]</sup>。其在宿主防御及致病过程中的多种生物学功能都是通过它与细胞表面的 IL-18R 相互作用实现的。

IL-18Ra 在介导 IL-18 功能中起着重要作用。IL-18Ra 缺失小鼠的 Th1 细胞,不能结合 IL-18 以及激活 NF- $\kappa$ B,也不能诱导 IFN- $\gamma$  的产生,NK 细胞的细胞毒活性也显著削弱,而 Th1 细胞分化也严重受阻。IL-18R $\beta$  不能结合 IL-18R,但它是 IL-18 信号传导所必需的。IL-18R $\beta$  在细菌和 LPS 刺激的大鼠脑胶质细胞中表达迅速上调,表明 IL-18R $\beta$  在 IL-18 的调节中也起重要作用<sup>[4]</sup>。IL-18 的信号通过 IRAK (IL-1 receptor-associated kinase)、激活 Fas 配体和激活丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)等途径传导。

IL-18BP 是一种能与 IL-18 以高亲和力特异性结合并拮抗 IL-18 相关生物学功能的内源性蛋白因子<sup>[5]</sup>,可在体内外有效抑制 IL-18 的活性,因而被认为是 IL-18 的天然拮抗剂。IL-18BP 在多种组织和细胞中均有表达,其表达水平受 IFN- $\gamma$  的调节。IL-18BP 可以有效阻止 IL-18 与 IL-18R 结合,并可抑制 IL-18 诱导 KG-1 细胞产生 IFN- $\gamma$  的能力,还可以抑制 IL-18 诱导 IL-8 合成和激活 NF- $\kappa$ B 的能力。IFN- $\gamma$  能通过诱导 IL-18BP 的表达来降低 IL-18 的活性<sup>[6-7]</sup>。IL-18 是 IFN- $\gamma$  产生的重要诱导因子,而 IFN- $\gamma$  可刺激角质细胞等大量表达 IL-18BP。因此,IL-18BP 对 IL-18 生物学活性的调节可能是通过 IFN- $\gamma$  介导的负反馈机制实现的。

## 1.3 IL-18 的生物学功能

IL-18 主要作用于 Th1 细胞,刺激产生 Th1 细胞相关细胞因子,主要包括 IFN- $\gamma$ 、IL-2 以及粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF),调节 Th1 细胞分化、发育、增强细胞免疫应答。Matsui 等实验研究表明 IL-18 能使新生 CD4<sup>+</sup>T 细胞分化为 Th1 细胞,但 IL-18 本身不能诱导新生 CD4<sup>+</sup>T 细胞分化为 Th1 细胞。IL-18 只是在 IL-12 诱导新

生 CD4<sup>+</sup>T 细胞分化为 Th1 细胞时起加强作用<sup>[8]</sup>。IL-18 诱导 T 细胞增殖依赖于 IL-12,通过刺激 T 细胞分泌 IL-12,由 IL-12 发挥间接促增殖效应,而非直接作用结果。IL-18 与 IL-12 协同作用可以激活 Th1 介导的免疫反应,在宿主防御细胞内微生物感染过程中,IL-18 通过 IFN- $\gamma$  的诱导而起关键性作用。但是,IL-18 与 IL-12 联合使用可显著诱导 T 细胞中 IL-13mRNA 的表达,而 IL-13 是一种 Th2 类细胞因子,这表明 IL-18 可能同时具有调节 Th1 和 Th2 免疫反应的功能。可见 IL-18 是惟一在不同免疫背景下参与调节 Th1 和 Th2 免疫反应的细胞因子<sup>[9]</sup>。在次级免疫反应中,IL-18 参与对 Th1/Th2 细胞之间漂移调节,通过诱导 IFN- $\gamma$  使 T 细胞前体向 Th1 细胞分化并促进其增殖。

此外,IL-18 还作用于许多非 T 细胞,如 B 细胞、NK 细胞、树突状细胞(DC)、肥大细胞和嗜碱性粒细胞等。IL-18 单独刺激 NK 细胞时只产生少量的 IFN- $\gamma$ ,而与 IL-12 协同作用时可产生大量的 IFN- $\gamma$ 。来源于单核细胞的 DC(DC1)优先诱导 Th1 应答;而来源于浆细胞的 DC(DC2)则和 Th2 应答有关。

## 2 IL-18 与 CD

### 2.1 IL-18 与 CD

目前普遍认为 CD 主要为 Th1 型疾病,动物模型和临床研究结果均支持 CD 为 Th1 型细胞反应性疾病。IL-18 主要通过 Th1 细胞发挥效应,故其与 CD 的相关性较大。

IL-18 主要是由单核巨噬细胞和(或)抗原递呈细胞分泌的一种细胞因子。IBD 和非炎症肠黏膜都可检测到 IL-18mRNA 的表达,但在 CD 患者炎症肠黏膜内其表达明显增加<sup>[10]</sup>。CD 炎症肠壁固有层内分布有大量 DC-SIGN<sup>+</sup>IL-18<sup>+</sup> 树突状细胞,这些细胞可直接摄取来自肠腔内的细菌或食物抗原,并递呈给肠壁黏膜内和肠系膜淋巴结内的初始型 CD4<sup>+</sup>T 细胞,导致激活并分泌促炎性细胞因子<sup>[11]</sup>。树突状细胞产生 IFN- $\gamma$ ,在 CD 中促使 Th1 型反应发生<sup>[12]</sup>。IL-18 阳性细胞主要集中于肠黏膜固有层单个核细胞(LPMC)特别是肠黏膜巨噬细胞和肠黏膜上皮细胞。肠黏膜上皮细胞、固有层内巨噬细胞和淋巴小结内的树突状细胞均可表达 IL-18,且在活动期 CD 中 IL-18 的表达量显著高于 UC 和正常对照组<sup>[13]</sup>。肠黏膜巨噬细胞 IL-18 表达减少可使淋巴细胞增殖能力下降,使

CD 病变好转。但 CD 病变的好转只是由于 IL-18 表达减少而引起其对下游细胞因子的影响作用减弱所致,还是有其它因素共同参与,尚待进一步研究加以明确。CD 患者的外周血单个核细胞(PBMC)和 LPMC 经 IL-18 诱导,IFN- $\gamma$ 、IL-2 和 TNF- $\alpha$  分泌水平较 UC 和对照组明显升高。同时,CD、UC 患者的 LPMC 增殖分化能力强于对照组,尤其是 CD 患者。体外实验已证实 IL-18 特异性反义寡核苷酸可以显著地降低 CD 患者 LPMC 中 IL-18 表达,并可有效地阻断 LPMC 分泌 IFN- $\gamma$ 。说明 IL-18 可显著地诱导炎症性肠病,尤其是 CD 患者的 T 细胞增殖,并分泌大量促炎性细胞因子<sup>[14]</sup>。同时研究还表明某些 IL-18 基因多态性也和 CD 易感性增加有关<sup>[15]</sup>。

此外,IL-18 可协同 IL-12 进一步刺激 CD4<sup>+</sup>T 细胞活化和 IFN- $\gamma$  的分泌。重组 IL-18 可诱导 CD 肠黏膜淋巴细胞发生明显增殖反应,上调淋巴细胞 IL-12R 的表达,正常对照细胞则对此诱导无反应。同时对不同病期 CD 研究显示,IL-18 及 ICE 高表达区伴有 IL-18 可诱导系列细胞因子 IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-8 合成的增加,而在疾病早期,无 IL-18 及 ICE 增高时,IL-18 诱导系列细胞因子的水平也低<sup>[16]</sup>。最新研究显示:CD 患者的 IL-18 和 IL-18BP 的浓度均高于正常人。CD 患者在急性期和缓解期 IL-18 和 IL-18BP 的血清和肠黏膜浓度存在显著差异<sup>[17]</sup>。

## 2.2 利用 IL-18 治疗 CD

IL-18 通过作用于 T 细胞、NK 等细胞表面的 IL-18R 而发挥生物学活性。IL-18R 表达于 Th1 型 T 细胞表面,IL-12 可上调其表达,IL-18 与 IL-12 对诱导 T 细胞增殖分化具有协同作用,可使 IFN- $\gamma$  产生增加,从而增强 Th1 型细胞反应,CD 患者肠黏膜浸润的巨噬细胞所产生的 IL-18 是肠黏膜淋巴细胞增殖的强力促进剂。IL-18 能促进 T 细胞及 NK 细胞中 IFN- $\gamma$  的合成<sup>[18]</sup>,减少 IL-10 的含量,在 CD 的发病中起调节作用。

敲除 ICE 或使用 ICE 抑制剂的小鼠肠黏膜炎症减轻。在实验性结肠炎模型中,一系列阻断 IL-18 效应的方法,如应用重组 IL-18BP、IL-18 抗体等治疗 TNBS 小鼠结肠炎,结果均能抑制体重减轻、结肠短缩及局部炎症反应,并减少 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  等多种促炎性细胞因子、趋化因子和基质金属蛋白酶 mRNA 的上调,可使疾病获得组织学和内镜下改善<sup>[19-20]</sup>。另外,患有 T 细胞依赖的实验性结肠炎的 SCID 大鼠,局部给予一种

表达 IL-18 反义 RNA 的腺病毒,可引起结肠处 IL-18 表达水平的下调和结肠活动的抑制<sup>[21]</sup>。

但是,最新研究显示:活动性 CD 患者 IL-18 的表达是异源性的,其表达仅在少数 CD 患者炎症损伤处增加,因此,基于 IL-18 的治疗方法应重点集中于这一小部分群体<sup>[22]</sup>。

## 3 IL-18 与 UC

IL-18 和 IL-12 联合作用于 B 细胞、T 细胞、NK 细胞、巨噬细胞和树突状细胞可以产生 IFN- $\gamma$ 。国外学者发现:IL-18 的基因多态性与 UC 疾病的严重程度呈正相关<sup>[23]</sup>。但是,在没有 IL-12 的情况下,IL-18 可以诱导 T 细胞和 NK 细胞产生 Th2 型细胞因子。因此我们推测,UC 可能是一种以 Th2 介导的疾病,在 IL-12 缺乏的情况下,IL-18 可能参与了 UC 的发病过程。

但是动物模型和临床研究结果表明 UC 作为 Th2 型细胞反应性疾病尚缺乏有力证据。近期研究表明,虽然 UC 患者黏膜中 IL-18 的平均含量与健康对照组差异无显著性,重度 UC 患者黏膜中 IL-18 的平均含量与轻度患者亦差异无显著性。然而,重度 UC 患者血浆中 IL-18 的平均浓度显著高于轻度患者以及健康对照组血浆中 IL-18 的平均浓度<sup>[24]</sup>。因此,IL-18 在 UC 发病机制中的作用尚不清楚。文献报道经鼻腔给予外源性 IL-18,可使哮喘鼠肺损伤处嗜酸细胞浸润及 Th2 型细胞因子表达增强<sup>[25]</sup>。这提示 IL-18 在 UC 发病过程中的作用可能不同于 CD,尚需进一步研究。

综上所述,IL-18 具有促进 T 细胞分化和增殖、诱导 IFN- $\gamma$  的产生、增强 NK 细胞的活性等生物学作用。但是对于 IL-18 在 CD 和 UC 中的作用机制,及其如何调节 Th1/Th2 失衡还有待于进一步阐明。进一步通过建立有效动物模型以了解 IL-18 在 Th1/Th2 调控中的作用,以此认识其与 IBD 发生、发展的关系,这不仅会丰富和完善 IBD 的发病机理,也会为 IBD 的诊断和治疗提供新靶点。

## 参考文献:

- [1] Okamura H, Tsutsi H, Komatsu T, et al. Cloning of a new cytokine that induces IFN- $\gamma$  production by T cells [J]. Nature, 1995, 378(6552): 88-91.
- [2] Min-Jong Kang, Robert J. Homer, Amy Gallo, et al. IL-18 Is Induced and IL-18 Receptor Plays a Critical Role in the Pathogenesis of Cigarette Smoke-Induced Pulmonary Emphysema and Inflammation [J]. J. Immunol, 2007, 178: 1948 -

- 1959 .
- [3] Jin M J ung HJ ,Choi JJ ,et al. Activation of selective transcription factors and cytokines by water- soluble extract from *Lentinus lepideus* [J].*Experimental biology and medicine* , 2003 ,228(6) :749- 758 .
- [4] Andre R ,Wheeler RD ,Collins PD ,et al. Identification of a truncated IL- 18R beta mRNA :a putative regulator of IL- 18 expressed in rat brain[J] . *J Neuroimmunol* ,2003 ,145(1- 2) : 40- 45 .
- [5] Watanabe M, Goto N, Watanabe Y, et al. Evolution of interleukin- 18 binding proteins and interleukin- 1 receptor, type II proteins[J]. *Int J Mol Med*. 2005 ,15(4):561- 566 .
- [6] Leng J, Yao H, Shen J, et al. Co- expression of IL- 18 binding protein and IL- 4 regulates Th1/Th2 cytokine response in murine collagen- induced arthritis [J]. *Acta Biochim Biophys Sin.*, 2008,40(2):116- 124 .
- [7] Chandrasekar B ,Colston JT ,de la Rosa SD ,et al. TNF- alpha and H2O2 induce IL- 18 and IL- 18R beta expression in cardiomyocytes via NF- kappa B activation [J].*Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 303(4) :1152- 1158 .
- [8] Matsui K ,T sutsumi H ,Nakanishi K. Pathophysiological roles for IL- 18 in inflammatory arthritis [J]. *Expert Opin Ther Targets* ,2003 ,7(6) :701- 724 .
- [9] Reddy P. Interleukin- 18 :recent advances [J].*Curr Opin Hematol* ,2004 ,11(6) :405- 410 .
- [10] Maerten P ,Shen C ,Colpaert S ,et al. Involvement of interleukin 18 in Crohn's disease :evidence from in vitro analysis of human gut inflammatory cells and from experimental colitis models[J]. *Clin Exp Immunol* ,2004 ,135(2) :310- 317 .
- [11] te Velde AA ,van Kooyk Y ,Baat H ,et al. Increased expression of DC- SIGN+IL- 12+IL- 18+ and CD83+IL- 12- IL- 18- dendritic cell populations in the colonic mucosa of patients with patients with Crohn's disease [J]. *Eur J Immunol* , 2003 ,33(1) :143- 151 .
- [12] Di Sabatino A ,Pickard KM ,Gordon JN ,et al. Evidence for the Role of Interferon- alfa Production by Dendritic Cells in the Th1 response in Celiac Disease [J]. *Gastroenterology*, 2007 ,133(4) :1175- 1187 .
- [13] Kanai T ,Watanabe M ,Okazawa A ,et al. Interleukin 18 is a potent proliferative factor for intestinal mucosal lymphocytes in Crohn's disease [J]. *Gastroenterology* 2000 ,119 (6) :1514- 1523 .
- [14] 刘占举 ,吴国华 ,张炳勇 ,等 . IL- 18 对炎症性肠病患者外周血和肠黏膜固有层淋巴细胞增殖和炎症介质分泌的影响[J] . *郑州大学学报(医学版)* ,2006 ,41(5):828- 830 .
- [15] Aizawa Y ,Sutoh S ,Matsuoka M ,et al. Association of interleukin- 18 gene single- nucleotide polymorphisms with susceptibility to inflammatory bowel disease [J]. *Tissue Antigens* ,2005 ,65(1) :88- 92 .
- [16] Pagès F ,Lazar V ,Berger A ,et al. Analysis of interleukin- 18 ,interleukin- 1 converting enzyme (ICE) and interleukin- 18- related cytokines in Crohn's disease lesions[J]. *Eur Cytokine Netw* ,2001 ,12(1) :97- 104 .
- [17] Naftali T ,ovick D ,Gabay G ,et al. Interleukin- 18 and its binding protein in patients with inflammatory bowel disease during remission and exacerbation [J]. *Isr Med Assoc J* , 2007 ,9(7) :504- 508 .
- [18] Loher F ,Bauer C ,Landauer N ,et al. The interleukin- 1 beta- converting enzyme inhibitor pralnacasan reduces dextran sulfate sodium- induced murine colitis and T helper 1 T- cell activation[J]. *J Pharmacol Exp Ther* ,2004 ,308(2) :583- 590 .
- [19] Sivakumar PV ,Westrich GM ,Kanaly S ,et al. Interleukin 18 is a primary mediator of the inflammation associated with dextran sulphate sodium induced colitis :blocking interleukin 18 attenuates intestinal damage [J]. *Gut* ,2002 ,50(6) : 812- 820 .
- [20] Kanai T ,Watanabe M ,Okazawa A ,et al. Macrophage- derived IL- 18- mediated intestinal inflammation in the murine model of Crohn's disease[J]. *Gastroenterology* ,2001 ,121(4) :875 .
- [21] Wirtz S ,Becker C ,Blumberg R , et al. Treatment of T cell- dependent experimental colitis in SCID mice by local administration of an adenovirus expressing IL- 18 antisense Mrna[J]. *J Immunol* ,2002 ,168(1) :411- 420 .
- [22] Schmidt C ,Giese T ,Goebel R ,Schilling M ,et al. Interleukin- 18 is increased only in a minority of patients with active Crohn's disease [J].*Int J Colorectal Dis* ,2007 ,22(9) : 1013- 1020 .
- [23] Takagawa T ,Tamura K ,Takada N ,et al. Association between IL- 18 gene promoter polymorphisms and inflammatory bowel disease in a Japanese population [J]. *Inflamm Bowel Dis* , 2005 ,11(12) :1038- 1043 .
- [24] Wiercinska- Drapalo A ,Flisiak J ,Jaroszewicz J ,et al. Plasma interleukin- 18 reflects severity of ulcerative colitis[J]. *World J Gastroenterol* ,2005 ,11(4) :605- 608 .
- [25] Tamachi T ,Watanabe N ,Oya Y, et al. B and T lymphocyte attenuator inhibits antigen- induced eosinophil recruitment into the airways[J]. *Int Arch Allergy Immunol* , 2007 ,143(1): 50- 55 .

\*\*\*  
(上接第 35 页)8%好米得一样 ,BABA+ 春雷霉素也可以作为一种化学诱导剂诱导水稻产生对稻瘟病的抗性 ,而有关 BABA 的诱导机制还有待于进一步研究。

参考文献:

- [1] 李惠霞 ,谢丙炎 ,冯春香 . 植物化学诱抗剂的研究进展与展望[J] . *园艺学报* ,2000 ,27(增刊) :539-545 .
- [2] Gamliel A ,Katan J. Influence of seed and root exudates of fluorescent pseudomonas and fungi in solarized soil [J] . *Phytopathology* ,1992(82):320-327 .
- [3] Cohen Y, β -amino-butyric acid induced resistance against plant pathogens[J] . *Plant Disease*, 2002(86): 448-457 .