

· 综述 ·

白细胞介素-22 与 2 型糖尿病及其并发症

钱瑶¹ 曾姣娥² 薛君力²¹长江大学医学院临床医学系, 荆州 434020; ²荆州市中心医院内分泌科 4340201

通信作者: 曾姣娥, Email: nfmzeng@163.com

【摘要】 白细胞介素(IL)-22 是 IL-10 家族的成员之一。目前, 对于 IL-22 在 2 型糖尿病(T2DM)患者外周血清中的表达水平仍然存在着争议。IL-22 可以通过信号转导与转录激活因子(STAT)3 途径调节 Reg 基因的表达, 诱导 β 细胞再生, 也可以通过促进高血糖状态下角质形成细胞的增殖和损伤修复, 改善 T2DM 慢性并发症。进一步了解 IL-22 在 T2DM 及其并发症中的作用, 可为寻找 T2DM 及其并发症新的诊断及治疗方法提供帮助。

【关键词】 白细胞介素-22; 2 型糖尿病; 胰岛 β 细胞; 氧化应激

基金项目: 湖北省自然科学基金(2017CPB736)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.05.012

Interleukin-22, type 2 diabetes mellitus and its complications Qian Yao¹, Zeng Jiao'e², Xue Junli².

¹Medical College, Yangtze University, Jingzhou 434020, China; ²Department of Endocrinology, Jingzhou

Central Hospital, Jingzhou 434020, China

Corresponding author: Zeng Jiao'e, Email: nfmzeng@163.com

【Abstract】 Interleukin (IL) -22 is a member of the IL-10 family. Currently, the expression level of IL-22 in peripheral blood serum of patients with type 2 diabetes (T2DM) is still controversial. IL-22 can regulate the expression of Reg gene through the signal transduction and activators of transcription (STAT)3 pathway to induce β cell regeneration, and it can also improve the chronic complications of T2DM by promoting the proliferation and damage repairment of keratinocytes in the condition of hyperglycemia. Further understanding of the role of IL-22 in T2DM and its complications can help to find new diagnostic and therapeutic methods for T2DM and its complications.

【Key words】 Interleukin-22; Type 2 diabetes mellitus; Islet β cells; Oxidative stress

Fund program: Natural Science Foundation of Hubei Province of China (2017CPB736)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.05.012

2 型糖尿病(T2DM)是一种复杂的疾病,其特点是胰岛素抵抗和胰腺分泌胰岛素相对缺乏。最近的一些研究表明,慢性低度炎症反应是 T2DM 及其并发症发生、发展的关键因素之一^[1]。白细胞介素(IL)-22 是 IL-10 家族中的一员,它可以诱导 IL-6 等促炎细胞因子的表达而具有加重 T2DM 的进展可能,其也可通过一系列机制来保护 β 细胞免受氧化应激的损伤及诱导 β 细胞再生,从而改善 T2DM 的发生、发展。因此,目前对于 IL-22 双重促炎及抗炎的性质在 T2DM 及其并发症中的作用仍然存在争议,现就 IL-22 与 T2DM 及其并发症相关性的研究展开综述。

1 IL-22 的来源及生物特性

1.1 IL-22 的来源及产生细胞 IL-22 是由

Dumoutier 等^[2]在 2000 年发现,由小鼠的 IL-9 和凝集素刺激诱导的一种新型细胞因子,由于其与小鼠 IL-10 有 22% 的氨基酸同一性,所以被命名为 IL-10 相关的 T 细胞衍生因子(IL-10-related T cell-derived inducible factor, IL-TIF)。Dumoutier 等^[3]在随后的研究中发现了人的 IL-TIF,并将其命名为 IL-22。最早的研究仅在胸腺和脑中发现了 IL-22 的组成性表达^[2]。随后研究发现,在其他组织中,如肠道、肝脏、肺、皮肤、脾脏和胰腺等,也发现了 IL-22 的表达^[4]。IL-22 在炎症反应过程中,由活化的 T 细胞分泌,包括辅助性 T 细胞(Th)1、Th17、Th22, CD8⁺ T 细胞, $\gamma\delta$ T 细胞和自然杀伤 T 细胞,但其主要来源于 Th22、Th1 和 Th17^[5]。

1.2 IL-22 的基因及蛋白结构 人 IL-22 基因位于

12q15号染色体上,包含5个内含子和6个外显子,位于编码干扰素 γ 和IL-26的基因附近^[6],全长共5 257 bp,而只有537个bp位于开放阅读框中,转录和翻译产生了含179个氨基酸的蛋白质,其中前33个氨基酸起信号肽作用,具有3个潜在的糖基化位点^[7]。IL-22的相对分子质量为16 700,其一级结构包含4个半胱氨酸,形成两个分子内二硫键^[8]。其二级结构包含 α 螺旋结构,人IL-22与小鼠IL-22的蛋白二维结构有8.80%的相似性^[6]。

1.3 IL-22 作用的信号通路 IL-22通过结合异源二聚体跨膜受体复合物,发挥其生物学效应。IL-22受体(IL-22R)具有两个异二聚体亚基,即IL-10R2和IL-22R1,它们都属于II型细胞因子受体^[3]。IL-22R1不表达于免疫细胞中,而是在皮肤、小肠、结肠、肾脏、肝脏和胰腺中高度表达,而IL-10R2则广泛分布于机体多种组织中^[9]。在炎症反应过程中,IL-22与IL-22R1结合后形成复合体,然后,IL-22/IL-22R1复合体再与IL-10R2结合在一起,以激活下游信号。IL-22的主要信号通路是信号转导与转录激活因子(STAT)1、STAT3和STAT5,这些信号通路通过诱导酪氨酸激酶1(JAK1;与IL-22R1相互作用)和酪氨酸激酶2(TYK2;与IL-10R2相互作用)的磷酸化而被激活^[10]。IL-22还可激活p38、细胞外信号调节蛋白激酶(ERK)和c-Jun氨基末端激酶(JNK)3条丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路^[11]。

2 IL-22 在 T2DM 中的作用

抗炎治疗能够改善2型糖尿病患者的血糖和 β 细胞功能^[12]。IL-22与IL-10的免疫抑制作用不同,在炎症反应中具有明显的相互矛盾的作用^[13]。IL-22可诱导IL-11和卵泡抑素等抗炎蛋白的表达,保护机体免受组织损伤,调节炎症反应和自身免疫,同时,IL-22也能诱导促炎细胞因子的表达,如IL-6和趋化因子,这可能加重炎症疾病的进程^[6]。

2.1 IL-22 在 T2DM 中的表达 由于不同的种族、诊断标准和疾病进展,关于外周血IL-22在T2DM患者中表达的水平仍然存在争议。一些研究表明,T2DM患者血Th22和IL-22的水平高于对照组^[14-16]。其他两项研究则发现相反的结果^[17-18]。而Wang等^[19]则发现,T2DM患者外周血IL-22水平与对照组无明显差异。

Zhao等^[14]研究结果显示,与健康对照组相比,健康的肥胖对照组和T2DM组外周血Th22数量明显增加。T2DM组患者血浆IL-22水平显著高于肥胖对

照组及健康对照组。

Gong等^[15]研究证明,与健康对照组相比,患有T2DM、冠状动脉疾病或同时患有两种疾病的患者血清IL-22浓度更高。IL-22能够保护上皮细胞免受溶血磷脂酰胆碱和高糖诱导的损伤,而IL-22R1在高糖及溶血磷脂酰胆碱的作用下表达增加,IL-22与IL-22R1的结合减弱了IL-22的保护作用。然而,慢性长期的IL-22过度表达可能导致趋化因子和其他炎性信号的产生,最后导致疾病状况恶化。

Herder等^[16]研究发现,血清IL-22水平与男性、当前吸烟、低高密度脂蛋白-胆固醇、低表皮生长因子受体和较高的白细胞介素-1受体拮抗剂(IL-1RA)水平等T2DM及其并发症的危险因素呈正相关,而血浆IL-22的升高并不增加T2DM发病风险。

Shen等^[17]研究发现,与血糖正常者相比,空腹血糖受损者和T2DM患者血浆IL-22水平明显降低。血浆IL-22水平与体重指数、血糖、血压和甘油三酯等糖尿病危险因素呈负相关,血浆IL-22水平降低可能是空腹血糖受损和T2DM的潜在诱因,而这可能与IL-22对非受体酪氨酸激酶(JAK)-STAT3通路的调节作用有关。

2.2 IL-22 对胰岛素抵抗的影响 Wang等^[20]研究发现,腹腔注射IL-22可显著改善糖尿病动物模型的糖、脂代谢和胰岛素抵抗。与对照组小鼠相比,IL-22R1缺陷小鼠在喂食高脂饮食1个月后体重明显增加,并且随后在3个月内糖耐量异常和胰岛素抵抗加重。

Zhao等^[14]研究发现,在肥胖对照组及T2DM组血浆中,Th22及其分泌的IL-22及肿瘤坏死因子 α 均升高,IL-22通过JAK-STAT3途径调节 β 细胞活性,而慢性活化的JAK-STAT3途径可导致肥胖、外周胰岛素及瘦素抵抗,由此推断外周血慢性高IL-22水平会加重T2DM及其并发症的进展^[21]。

2.3 IL-22 对 β 细胞的影响 最近的研究表明,IL-22可以改善 β 细胞氧化应激及促进 β 细胞再生。Hasnain等^[22]实验发现,IL-22下调3个关键的氧化应激诱导基因:一氧化氮合酶-2、热休克蛋白90ab1和铁蛋白重链-1,上调抗氧化基因谷胱甘肽过氧化物酶-5、过氧化物氧化还原酶-5、超氧化物歧化酶-2、前列腺素-内过氧化物合酶1和前列腺素-内过氧化物合酶2、Cyba(cytochrome b-245 alpha chain),有效抑制 β 细胞中活性氧和亚硝酸盐的产生和积累,减少炎性细胞因子的释放。IL-22可以通过上调超氧

化物歧化酶-2 基因和下调一氧化氮合酶-2 基因的表达,降低细胞内 O_2 、 H_2O_2 、一氧化氮、氢氧化物和 $ONNOO^-$ 浓度,从而保护 β 细胞免受氧化应激,改善胰岛素原的错误折叠,降低血清胰岛素原-胰岛素比率^[23]。Hu 等^[24-25]研究指出,IL-22通过下调INS-1细胞中的解耦联蛋白 2 的表达来恢复线粒体损伤和葡萄糖刺激的胰岛素分泌受损,减轻棕榈酸盐诱导的 β 细胞氧化应激和内质网应激。

Xuan 等^[26]研究发现,当IL-22与IL-22R结合后,TYK2和JAK2被磷酸化,导致STAT3的激活和 Reg 基因的上调,Reg蛋白在小鼠和人胰腺 β 细胞再生中起着自分泌/旁分泌生长因子的作用,它能上调与细胞周期蛋白 D1 基因结合的活化转录因子-2的表达,从而激活信号通路,最终诱导 β 细胞再生。Hill 等^[27]也发现,当非肥胖糖尿病小鼠胰岛细胞与 $10\text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 重组 IL-22 体外培养 48 h 后,Reg2 和 Reg1 基因表达分别增加 3 倍和 4.2 倍,然而,当用高浓度($50\text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$)的IL-22孵育该细胞时,Reg 基因的表达显著下调。

Borg 等^[28]在非肥胖糖尿病小鼠腹腔内注射重组小鼠IL-22($200\text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$)治疗后,没有观察到胰岛面积、血糖控制、 β 细胞残留功能、内质网应力、胰岛素或巨噬细胞和嗜中性粒细胞浸润的改善,通过测定非空腹血糖、C 肽和组织学评分,提示并没有延迟糖尿病的发生。

3 IL-22 在 T2DM 慢性并发症中的作用

Wang 等^[18]研究发现,在糖尿病肾病(DN)患者和 DN 小鼠血清中IL-22水平均显著下降。随着 DN 的进展,IL-22的表达进一步降低。IL-22治疗后下调肾脏NLRP3/caspase-1/IL-1 β 通路,显著改善 DN 小鼠的肾损伤和肾小球系膜基质扩张,从而减轻代谢综合征,提示 IL-22 对 DN 有良好的治疗作用。Weber等^[29]发现,用重组IL-22结合蛋白阻断IL-22的作用后,可使IL-10、IL-6和肿瘤坏死因子 α 的表达减弱,而趋化因子CXCL1的表达增加,以致肝脏和肾脏细菌清除率增加,肾脏损伤减轻,由此发现,IL-22在脓毒性腹膜炎中具有重要的促炎作用,可导致细菌扩散和器官衰竭。刘意和赵林双^[30]研究发现,重组 IL-22 促进 DN 发生、发展,而IL-22中和抗体通过抑制肾小管上皮细胞中Snail1信号分子的高表达,减轻微量白蛋白尿,延缓 DN 的进展。

Chen 等^[31]在实验中发现,与非糖尿病视网膜病变患者和健康对照组相比,增殖性糖尿病视网膜

病变患者的IL-22水平显著增加。IL-22诱导单核细胞趋化蛋白-1 的产生,从而参与增殖性糖尿病视网膜病变的发病机制,IL-22还可诱导视网膜色素上皮细胞凋亡并促进血管生成。而Wang等^[19]在实验中未观察到IL-22水平在非增殖性糖尿病视网膜病变、非糖尿病视网膜病变及正常葡萄糖耐量 3 组中有显著差异。

Avitabile 等^[32]在实验中发现,IL-22处理的糖尿病创面从诱导后第 4 天开始至诱导后第 13 天显著减少。IL-22治疗后诱导 STAT3 和 ERK 转导通路活化,促进血管内皮生长因子释放,以及高血糖状态下角质形成细胞的增殖和损伤修复,并抑制其分化,最后促进糖尿病创面的愈合。

综上所述,以上的研究结果揭示了 IL-22 在 T2DM 及其慢性并发症治疗作用的可能分子机制,但IL-22的双重促炎和抗炎性质是开发基于该分子的治疗剂的最大障碍,这仍需要进一步研究及探讨。

参 考 文 献

- [1] Watson JD. Type 2 diabetes as a redox disease[J]. Lancet, 2014, 383(9919): 841-843. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62365-X.
- [2] Dumoutier L, Louahed J, Renauld JC. Cloning and characterization of IL-10-related T cell-derived inducible factor (IL-TIF), a novel cytokine structurally related to IL-10 and inducible by IL-9[J]. J Immunol, 2000, 164(4): 1814-1819. DOI: 10.4049/jimmunol.164.4.1814.
- [3] 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[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000, 97(18): 10144-10149. DOI: 10.1073/pnas.170291697.
- [4] Sabat R, Ouyang W, Wolk K. Therapeutic opportunities of the IL-22-IL-22R1 system[J]. Nat Rev Drug Discov, 2014, 13(1): 21-38. DOI: 10.1038/nrd4176.
- [5] Witte E, Witte K, Warszawska K, et al. Interleukin-22: a cytokine produced by T, NK and NKT cell subsets, with importance in the innate immune defense and tissue protection[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2010, 21(5): 365-379. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2010.08.002.
- [6] Wolk K, Sabat R. Interleukin-22: a novel T- and NK-cell derived cytokine that regulates the biology of tissue cells[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2006, 17(5): 367-380. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2006.09.001.
- [7] 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]. J Biol Chem, 2000, 275(40): 31335-31339. DOI: 10.1074/jbc.M005304200.

- [8] Xu T, Logsdon NJ, Walter MR. Structure of insect-cell-derived IL-22[J]. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*, 2005, 61 (Pt 7) : 942-950. DOI:10.1107/S0907444905009601.
- [9] Dudakov JA, Hanash AM, van den Brink MR. Interleukin-22: immunobiology and pathology [J]. *Annu Rev Immunol*, 2015, 33 : 747-785. DOI:10.1146/annurev-immunol-032414-112123.
- [10] Wolk K, Witte E, Witte K, et al. Biology of interleukin-22 [J]. *Semin Immunopathol*, 2010, 32 (1) : 17-31. DOI: 10.1007/s00281-009-0188-x.
- [11] Mühl H, Scheiermann P, Bachmann M, et al. IL-22 in tissue-protective therapy [J]. *Br J Pharmacol*, 2013, 169 (4) : 761-771. DOI:10.1111/bph.12196.
- [12] Goldfine AB, Fonseca V, Jablonski KA, et al. The effects of sal-salate on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized trial [J]. *Ann Intern Med*, 2010, 152 (6) : 346-357. DOI:10.7326/0003-4819-152-6-201003160-00004.
- [13] Sonnenberg GF, Fouser LA, Artis D. Functional biology of the IL-22-IL-22R pathway in regulating immunity and inflammation at barrier surfaces [J]. *Adv Immunol*, 2010, 107 : 1-29. DOI: 10.1016/B978-0-12-381300-8.00001-0.
- [14] Zhao R, Tang D, Yi S, et al. Elevated peripheral frequencies of Th22 cells: a novel potent participant in obesity and type 2 diabetes [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (1) : e85770. DOI:10.1371/journal.pone.0085770.
- [15] Gong F, Wu J, Zhou P, et al. Interleukin-22 might act as a double-edged sword in type 2 diabetes and coronary artery disease [J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016 : 8254797. DOI:10.1155/2016/8254797.
- [16] Herder C, Kannenberg JM, Carstensen-Kirberg M, et al. Serum levels of interleukin-22, cardiometabolic risk factors and incident type 2 diabetes: KORA F4/FF4 study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16 (1) : 17. DOI:10.1186/s12933-017-0498-6.
- [17] Shen J, Fang Y, Zhu H, et al. Plasma interleukin-22 levels are associated with prediabetes and type 2 diabetes in the Han Chinese population [J]. *J Diabetes Investig*, 2018, 9 (1) : 33-38. DOI:10.1111/jdi.12640.
- [18] Wang S, Li Y, Fan J, et al. Interleukin-22 ameliorated renal injury and fibrosis in diabetic nephropathy through inhibition of NLRP3 inflammasome activation [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8 (7) : e2937. DOI:10.1038/cddis.2017.292.
- [19] Wang C, Wang L, Liu J, et al. Irisin modulates the association of interleukin-17A with the presence of non-proliferative diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes [J]. *Endocrine*, 2016, 53 (2) : 459-464. DOI:10.1007/s12020-016-0905-x.
- [20] Wang X, Ota N, Manzanillo P, et al. Interleukin-22 alleviates metabolic disorders and restores mucosal immunity in diabetes [J]. *Nature*, 2014, 514 (7521) : 237-241. DOI:10.1038/nature13564.
- [21] Wunderlich CM, Hövelmeyer N, Wunderlich FT. Mechanisms of chronic JAK-STAT3-SOCS3 signaling in obesity [J]. *JAKSTAT*, 2013, 2 (2) : e23878. DOI:10.4161/jkst.23878.
- [22] Hasnain SZ, Borg DJ, Harcourt BE, et al. Glycemic control in diabetes is restored by therapeutic manipulation of cytokines that regulate beta cell stress [J]. *Nat Med*, 2014, 20 (12) : 1417-1426. DOI:10.1038/nm.3705.
- [23] Hasnain SZ, Prins JB, McGuckin MA. Oxidative and endoplasmic reticulum stress in β -cell dysfunction in diabetes [J]. *J Mol Endocrinol*, 2016, 56 (2) : R33-R54. DOI:10.1530/JME-15-0232.
- [24] Hu M, Lin H, Yang L, et al. Interleukin-22 restored mitochondrial damage and impaired glucose-stimulated insulin secretion through down-regulation of uncoupling protein-2 in INS-1 cells [J]. *J Biochem*, 2017, 161 (5) : 433-439. DOI:10.1093/jb/mvw084.
- [25] Hu M, Yang S, Yang L, et al. Interleukin-22 alleviated palmitate-induced endoplasmic reticulum stress in INS-1 cells through activation of autophagy [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (1) : e0146818. DOI:10.1371/journal.pone.0146818.
- [26] Xuan X, Tian Z, Zhang M, et al. Diverse effects of interleukin-22 on pancreatic diseases [J]. *Pancreatol*, 2018, 18 (3) : 231-237. DOI:10.1016/j.pan.2018.02.014.
- [27] Hill T, Krougly O, Nikoospour E, et al. The involvement of interleukin-22 in the expression of pancreatic beta cell regenerative Reg genes [J]. *Cell Regen (Lond)*, 2013, 2 (1) : 2. DOI:10.1186/2045-9769-2-2.
- [28] Borg DJ, Wang R, Murray L, et al. The effect of interleukin-22 treatment on autoimmune diabetes in the NOD mouse [J]. *Diabetologia*, 2017, 60 (11) : 2256-2261. DOI:10.1007/s00125-017-4392-2.
- [29] Weber GF, Schlautkötter S, Kaiser-Moore S, et al. Inhibition of interleukin-22 attenuates bacterial load and organ failure during acute polymicrobial sepsis [J]. *Infect Immun*, 2007, 75 (4) : 1690-1697. DOI:10.1128/IAI.01564-06.
- [30] 刘意, 赵林双. 白细胞介素 22 抗体抑制 Snail1 高表达对糖尿病肾病的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2018, 34 (5) : 939-944. DOI:10.3969/j.issn.1000-4718.2018.05.027.
- [31] Chen H, Wen F, Zhang X, et al. Expression of T-helper-associated cytokines in patients with type 2 diabetes mellitus with retinopathy [J]. *Mol Vis*, 2012, 18 : 219-226.
- [32] Avitabile S, Odorisio T, Madonna S, et al. Interleukin-22 promotes wound repair in diabetes by improving keratinocyte pro-healing functions [J]. *J Invest Dermatol*, 2015, 135 (11) : 2862-2870. DOI:10.1038/jid.2015.278.

(收稿日期:2018-12-18)

(本文编辑:饶颖)