

## · 综述 ·

## 白细胞介素-18 在糖尿病肾病中的介导作用

周茜<sup>1</sup> 狄红杰<sup>1</sup> 刘超<sup>2</sup> 殷立平<sup>3</sup><sup>1</sup>南京中医药大学第二附属医院,江苏省第二中医院内分泌科 210017; <sup>2</sup>南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌科 210028; <sup>3</sup>南京中医药大学第二附属医院,江苏省第二中医院肾内科 210017

通信作者:殷立平, Email: Yinliping003@aliyun.com

**【摘要】** 糖尿病肾病(DN)是终末期肾脏疾病的主要原因,其发病机制尚未完全清楚。研究表明 DN 是一种炎症性疾病,在 DN 发病过程中白细胞介素-1(IL-1)、IL-6、IL-18、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )等参与了细胞黏附、分化与组织损伤。其中,IL-18更具有特异性,IL-18在肾组织中表达,并被包括高血糖在内的多种刺激因子上调,IL-18表达的水平与糖尿病肾病的进展呈正相关。

**【关键词】** 糖尿病肾病;IL-18;炎症;细胞凋亡;氧化应激;肿瘤坏死因子- $\alpha$

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20191210-12034

**Intermediate role of interleukin-18 in diabetic nephropathy** Zhou Qian<sup>1</sup>, Di Hongjie<sup>1</sup>, Liu Chao<sup>2</sup>, Yin Liping<sup>3</sup>. <sup>1</sup>Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Second Chinese Traditional Medicine Hospital, Nanjing 210017, China; <sup>2</sup>Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China; <sup>3</sup>Department of Nephrology, The Second Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Second Chinese Medicine Hospital, Nanjing 210017, China

Corresponding author: Yin Liping, Email: Yinliping003@aliyun.com

**【Abstract】** Diabetic nephropathy (DN) is the main cause of end-stage renal disease, and its pathogenesis has not been fully understood. Studies show that DN is an inflammatory disease. During the pathogenesis of DN, interleukin-1 (IL-1), IL-6, IL-18, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), etc. are involved in cell adhesion, differentiation and tissue damage. Among them, IL-18 is more specific. IL-18 is expressed in renal tissue and is upregulated by several stimuli including hyperglycemia. The expression of IL-18 is positively correlated with the progression of diabetic nephropathy.

**【Key words】** Diabetic nephropathy; IL-18; Inflammation; Apoptosis; Oxidative stress; Tumor necrosis factor- $\alpha$

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20191210-12034

糖尿病肾病(DN)是终末期肾病的主要原因,据估计,高达40%的糖尿病患者会出现肾脏微血管病变<sup>[1]</sup>。DN的病理生理机制包括氧化应激、肾素-血管紧张素系统异常激活、转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )激活、蛋白激酶C(PKC)激活、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )活化等。这些因子中有许多是参与DN发生、发展的炎性介质,白细胞介素(IL)-1、IL-6、IL-18、TNF- $\alpha$ 和巨噬细胞趋化蛋白-1等炎性介质是DN发病的重要因素。其中,IL-18在炎性过程中的作用比其他细胞因子更具有特异性。现就其在DN中的作用作一综述。

## 1 IL-18的生理学和生物学特性

IL-18是干扰素 $\gamma$ 诱导因子,属于IL-1细胞因子家族,具有种属特异性。人IL-18基因位于染色体11q22.2-q22.3,由7个外显子组成,cDNA全长约1.1 kb,编码相对分子质量约18 000的含193个氨基酸的单链蛋白。IL-18基因有两个启动子,分别位于1号外显子和2号外显子上游,它们均有基础性表达,且均可被脂多糖诱导。IL-18主要由单核巨噬细胞、辅助性T细胞(Th)1型、B细胞、自然杀伤细胞(NK细胞)等产生,具有强大的促炎特性。研究发现,IL-18在NK细胞和T细胞中诱导干扰素 $\gamma$ 活性

并引起炎症级联反应,可促进干扰素  $\gamma$  的表达。此外,IL-18可诱导细胞对微生物感染的防御反应,是细胞免疫应答的主要组成部分。

IL-18 具有促炎症反应、调节免疫等生物学活性。并能诱导 T 细胞、NK 细胞产生干扰素  $\gamma$ ,促进 T 细胞和 NK 细胞的增殖。IL-18对 T 细胞表达细胞因子有显著影响,重组的IL-18可刺激 T 细胞和外周单核细胞产生大量的干扰素  $\gamma$ ,该因子除可以诱导干扰素  $\gamma$  外,还可促进 T 细胞的增殖,对 T 细胞参与的免疫应答进行调控,其在 Th1 和 Th2 细胞免疫调节中均发挥重要作用,是 Th1 和 Th2 细胞分化的重要决定因子<sup>[2]</sup>。大量研究已经证实,IL-18在糖尿病相关疾病的发生、发展中起重要作用。

## 2 IL-18 与 DN

IL-18在不同类型的肾细胞中表达,如管状和上皮细胞、闰细胞、肾小管间质细胞、肾小球和肾小管细胞等。针对糖尿病患者的肾组织活检发现,IL-18在近端肾小管上皮细胞中表达高于正常人,同时这些患者血清IL-18水平也高于正常人<sup>[3]</sup>。因此研究者普遍认为IL-18水平升高与 DN 相关,可作为 DN 发病的主要预测标志物。无论在 1 型还是 2 型糖尿病患者中,尿液和血清中IL-18水平与肾损伤进展以及早期肾功能障碍呈正相关,IL-18与尿白蛋白排泄程度呈正相关。

## 3 IL-18 在 DN 中的介导作用

**3.1 促进黏附分子表达** 早先的研究发现,黏附分子在 DN 细胞损伤中发挥重要作用<sup>[1]</sup>。黏附分子是细胞表面的一种特殊细胞蛋白,负责与周围细胞或细胞外基质结合,因此,这些分子在维持组织结构和完整性方面具有关键作用。细胞内黏附分子如细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、E 选择素和血管细胞黏附分子-1(VCAM-1),是位于细胞表面属于免疫球蛋白超家族的诱导糖蛋白,它们在 DN 发展过程中招募巨噬细胞或诱导肾组织纤维化。研究表明,IL-18在黏附分子的上调中起关键作用,其在内皮细胞中上调ICAM-1、VCAM-1和 E 选择素,并通过核因子- $\kappa$ B 和磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)募集白细胞<sup>[4]</sup>。Bhat 等<sup>[5]</sup>证明内皮细胞依赖性IL-18释放,显著增加ICAM-1和VCAM-1的mRNA表达,从而募集巨噬细胞并引发相关的炎症反应。Stuyt 等<sup>[6]</sup>认为IL-18选择性刺激人单核细胞中的细胞内黏附分子,其可被IL-18结合蛋白阻断。还有研究者认为IL-18上调ICAM-1而不依赖于人单核细胞中的其他炎症细胞因子,如IL-12、TNF- $\alpha$ 和(或)干扰素  $\gamma$ <sup>[7]</sup>。

**3.2 上调 TNF- $\alpha$**  炎症因子TNF- $\alpha$ 具有免疫调节特性,与许多炎症性疾病如 DN 有关。该细胞因子由活化的单核细胞产生和释放,也可由淋巴细胞、嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、NK 细胞和肥大细胞产生。研究发现,TNF- $\alpha$ 通过与 1 型和 2 型受体结合,通过多种信号通路和分子途径产生免疫反应,诱导细胞凋亡或坏死。已有研究表明,TNF- $\alpha$ 在肾小球和肾小球系膜细胞、近端肾小管上皮细胞和基底膜中表达,其上调对肾脏细胞具有直接毒副作用,可引发氧化应激(通过NADPH氧化酶刺激),改变内皮通透性,并在肾病进展期间诱导白蛋白尿。此外,它可诱导细胞凋亡和坏死,从而导致肾细胞死亡,这是 DN 病理生理过程中的一个关键环节。IL-18的表达与TNF- $\alpha$ 上调之间存在密切关系,IL-18是TNF- $\alpha$ 表达的有效诱导剂,不依赖于其与 TNF 受体的相互作用。相关研究表明,IL-18在内毒素诱导的肝细胞损伤中诱导TNF- $\alpha$ 依赖性肝毒性,而抗IL-18治疗可逆转这些作用<sup>[8]</sup>。在小鼠模型中抑制IL-18表达或释放,可改善TNF- $\alpha$ 依赖性结肠炎<sup>[9]</sup>。亦有数据表明,IL-18诱导TNF- $\alpha$ 生物活性,并对TNF- $\alpha$ 诱导的炎症疾病产生直接刺激作用。

**3.3 增加 IL-1 $\beta$  分泌** IL-1 $\beta$ 在 DN 发病中也具有重要作用,属于IL-1炎症细胞因子超家族,是一种由活化的单核细胞和巨噬细胞分泌而成的促炎细胞因子。IL-1 $\beta$ 分泌主要限于循环白细胞,因此它主要通过激活内皮细胞、C 反应蛋白、中性粒细胞以及所有类型的肾细胞,参与全身炎症反应。高血糖可诱导浸润性巨噬细胞在糖尿病患者肾组织中释放大量IL-1 $\beta$ ,后者在 DN 发病过程中具有关键作用。IL-18和IL-1 $\beta$ 分泌之间有着密切的关系,IL-18显著增加IL-1 $\beta$ 分泌,增强其在糖尿病肾脏组织中的作用。IL-18通过诱导干扰素  $\gamma$  或核因子- $\kappa$ B 和 PI3K 途径上调IL-1 $\beta$ 。还有研究表明,IL-18显著上调活化 NK 细胞中的IL-1 $\beta$ ,并且IL-18可通过 Toll 样受体途径,诱导IL-1 $\beta$ 的表达<sup>[10]</sup>。

**3.4 增加 TGF- $\beta$  表达** 有研究发现,DN 患者中往往伴随着TGF- $\beta$ 上调<sup>[1]</sup>。TGF- $\beta$ 是一种调节性促炎细胞因子,由活化的白细胞释放,在不同的组织包括肾脏中发挥广泛的作用。TGF- $\beta$ 可作为促纤维化因子,通过增强基质合成和抑制基质降解,诱导系膜扩张和肾小球硬化。研究证实,DN 中TGF- $\beta$ 过度表达,而延缓 DN 进展的干预治疗与TGF- $\beta$ 表达下降有关<sup>[11]</sup>。IL-18产生和TGF- $\beta$ 表达具有双重相互作用,IL-18可以直接或通过诱导干扰素  $\gamma$ ,增加TGF- $\beta$ 的表达<sup>[12]</sup>。

3.5 通过核因子- $\kappa$ B 途径发挥作用 核因子- $\kappa$ B 在免疫应答和炎症疾病如 DN 发生、发展中的重要作用已经被广泛认可。研究发现, IL-18 通过核因子- $\kappa$ B 途径调节 T 淋巴细胞功能, 可通过核因子- $\kappa$ B 依赖途径诱导 IL-1、TNF- $\alpha$  和 IL-6 等的表达, 从而调节炎症反应<sup>[13]</sup>。

3.6 诱导干扰素  $\gamma$  分泌 IL-18 是干扰素  $\gamma$  活性的有效刺激物, 通常被称为干扰素  $\gamma$  诱导剂, 其表达上调可导致炎症级联反应。干扰素  $\gamma$  主要由活化的单核细胞、巨噬细胞、NK 细胞以及不同系的活化 T 淋巴细胞分泌, 是 DN 中涉及的许多炎症反应的有效上游事件, 并且是其他炎症细胞因子如 TNF- $\alpha$ 、核因子- $\kappa$ B 和 IL-1 家族激活或释放的主要介质<sup>[14]</sup>。患有肾功能衰竭的糖尿病患者血清干扰素  $\gamma$  水平升高, 表明它可能通过其在炎症反应中的作用, 在 DN 的发病中起作用<sup>[15]</sup>。因此 IL-18 诱导干扰素  $\gamma$  分泌也被认为是 DN 发展的另一种重要机制。

3.7 引发细胞凋亡 研究表明, IL-18 可以诱导促凋亡标志物如 p53 蛋白、BAX、BCL2、TNF- $\alpha$  和 Fas 配体等, 并引发或增加细胞凋亡和细胞损伤。据报道, DN 患者血清 IL-18 水平与细胞凋亡诱导的肾损伤呈正相关<sup>[16]</sup>。而另有报道, IL-18 通过增强 caspase 依赖性细胞凋亡, 促进 DN 进展<sup>[17]</sup>。因此, IL-18 依赖性细胞凋亡在 DN 细胞损伤中起重要作用。

3.8 增加氧化应激 氧化应激参与大多数炎症性疾病如 DN 的发生、发展。IL-18 活化可导致自由基产生增加和氧化损伤, 在缺血/再灌注-氧化应激诱导的肾组织损伤中起重要作用。Roland 等<sup>[18]</sup> 研究表明, IL-18 水平与氧化应激呈正相关。另一些研究还发现, 自由基的产生与较高的 IL-18 表达水平有关。因此, IL-18 促进 DN 发生、发展的另一种机制是 IL-18 活化, 从而诱导了氧化应激的产生。

#### 4 针对 IL-18 表达的 DN 治疗策略

Elsherbiny 等<sup>[19]</sup> 研究发现, 在糖尿病大鼠中采用 5'-(N-乙基甲酰胺基)-腺苷治疗可通过下调 IL-18 以及抑制 TNF- $\alpha$  和 ICAM-1 表达, 预防部分肾功能衰竭。Luo 等<sup>[20]</sup> 研究表明, 前列地尔治疗通过抑制糖尿病小鼠肾小球细胞中的 IL-18 表达, 改善肾功能和预防 DN。Yang 等<sup>[21]</sup> 报道, 血栓调节蛋白的凝集素样结构区通过下调 NLRP3-炎症小体和 IL-18 依赖性的炎症反应, 对糖尿病动物肾功能衰竭产生潜在影响。最新报道, 藏红花素(藏红花中提取的一种草本抗氧化剂)通过改善 IL-18 的表达以及抑制细胞凋亡和氧化应激, 显著改善肾功能<sup>[22]</sup>。研究者们

同样还发现, 过氧化物酶体增殖物活化受体- $\alpha$  激动剂可通过抑制肾组织中 IL-18 的表达, 减少白蛋白尿和预防 DN<sup>[2]</sup>。

#### 5 总结

有越来越多的证据表明, IL-18 参与炎症反应, 并通过各种不同的分子途径促进 DN 的发生、发展。IL-18 的表达或释放通常导致炎症级联反应, 而这又增加了炎症性疾病如 DN 的风险。此外, IL-18 活化可导致氧化应激, 其增强可导致肾组织损伤。且 IL-18 是细胞凋亡的有效诱导物, 可导致肾组织损伤增加。然而目前治疗 DN 的方法并不是很理想, 故 IL-18 在炎症反应过程中的作用为防治 DN 提供了新的方向。

#### 参 考 文 献

- [1] Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M, et al. Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. Nat Rev Nephrol, 2011, 7(6): 327-340. DOI: 10.1038/nrneph.2011.51.
- [2] Szeto CC, Chow KM, Poon YK, et al. Association of interleukin-18 promoter polymorphism and atherosclerotic diseases in Chinese patients with diabetic nephropathy [J]. Nephrology, 2009, 14(6): 606-612. DOI: 10.1111/j.1440-1797.2008.01075.x.
- [3] Altinova AE, Yetkin I, Akbay E, et al. Serum IL-18 levels in patients with type 1 diabetes; relations to metabolic control and microvascular complications[J]. Cytokine, 2008, 42(2): 217-221. DOI: 10.1016/j.cyt.2008.02.006.
- [4] Morel JC, Park CC, Woods JM, et al. A novel role for interleukin-18 in adhesion molecule induction through NF $\kappa$ B and phosphatidylinositol (PI) 3-kinase-dependent signal transduction pathways[J]. J Biol Chem, 2001, 276(40): 37069-37075. DOI: 10.1074/jbc.M103574200.
- [5] Bhat OM, Uday Kumar P, Harishankar N, et al. Interleukin-18-induced cell adhesion molecule expression is associated with feedback regulation by PPAR- $\gamma$  and NF- $\kappa$ B in Apo E<sup>-/-</sup> mice [J]. Mol Cell Biochem, 2017, 428(1-2): 119-128. DOI: 10.1007/s11010-016-2922-8.
- [6] Stuyt RJ, Netea MG, Geijtenbeek TB, et al. Selective regulation of intercellular adhesion molecule-1 expression by interleukin-18 and interleukin-12 on human monocytes [J]. Immunology, 2003, 110(3): 329-334. DOI: 10.1046/j.1365-2567.2003.01747.x.
- [7] Yoshida A, Takahashi HK, Nishibori M, et al. IL-18-induced expression of intercellular adhesion molecule-1 in human monocytes; involvement in IL-12 and IFN- $\gamma$  production in PBMC [J]. Cell Immunol, 2001, 210(2): 106-115. DOI: 10.1006/cimm.2001.1811.
- [8] Netea MG, Kullberg BJ, Verschuere I, et al. Interleukin-18 induces production of proinflammatory cytokines in mice; no intermediate role for the cytokines of the tumor necrosis factor family and interleukin-1 $\beta$  [J]. Eur J Immunol, 2015, 30(10): 3057-

3060. DOI:10. 1002/1521-4141 (200010) 30: 10 < 3057; AID-IMMU3057 >3. 0. CO;2-P.
- [9] Hove TT, Corbaz A, Amitai H, et al. Blockade of endogenous IL-18 ameliorates TNBS-induced colitis by decreasing local TNF- $\alpha$  production in mice [J]. Gastroenterology, 2001, 121 (6):1372-1379. DOI:10. 1053/gast. 2001. 29579.
- [10] Cumberbatch M, Dearman RJ, Antonopoulos C, et al. Interleukin (IL)-18 induces Langerhans cell migration by a tumour necrosis factor- $\alpha$ - and IL-1 $\beta$ -dependent mechanism [J]. Immunology, 2001, 102 (3): 323-330. DOI: 10. 1046/j. 1365-2567. 2001. 01187. x.
- [11] Ha H, Hwang IA, Park JH, et al. Role of reactive oxygen species in the pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2008, 82 (Suppl-S1): S42-S45. DOI: 10. 1016/j. diabres. 2008. 09. 017.
- [12] Torre D, Speranza F. Transforming growth factor-beta, interleukin (IL)-18, and IL-12: effect on the clinical course and complications of plasmodium falciparum malaria [J]. J Infect Dis, 2003, 187 (2): 339-340. DOI:10. 1086/345868.
- [13] Donate-Correa J, Martín-Núñez E, Muros-de-Fuentes M, et al. Inflammatory cytokines in diabetic nephropathy [J]. J Diabetes Res, 2015, 2015: 948417. DOI:10. 1155/2015/948417.
- [14] Lubberts E. Role of T lymphocytes in the development of rheumatoid arthritis. Implications for treatment [J]. Curr Pharm Des, 2015, 21 (2): 142-146. DOI:10. 2174/1381612820666140825122247.
- [15] Nosratabadi R, Arababadi MK, Hassanshahi G, et al. Evaluation of IFN-gamma serum level in nephropathic type 2 diabetic patients [J]. Pak J Biol Sci, 2009, 12 (9): 746-749. DOI:10. 3923/pjbs. 2009. 746. 749.
- [16] Nakamura A, Shikata K, Hiramatsu M, et al. Serum interleukin-18 levels are associated with nephropathy and atherosclerosis in Japanese patients with type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2005, 28 (12): 2890-2895. DOI:10. 2337/diacare. 28. 12. 2890.
- [17] Shahzad K, Bock F, Al-Dabet MM, et al. Caspase-1, but not caspase-3, promotes diabetic nephropathy [J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27 (8): 2270-2275. DOI: 10. 1681/ASN. 2015060676.
- [18] Roland L, Gagné A, Bélanger MC, et al. Plasma interleukin-18 (IL-18) levels are correlated with antioxidant vitamin coenzyme Q10 in preeclampsia [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2010, 89 (3): 360-366. DOI:10. 3109/00016340903576020.
- [19] Elsherbiny NM, Abd El Galil KH, Gabr MM, et al. Reno-protective effect of NECA in diabetic nephropathy: implication of IL-18 and ICAM-1 [J]. Eur Cytokine Netw, 2012, 23 (3): 78-86. DOI:10. 1684/ec. 2012. 0309.
- [20] Luo C, Li T, Zhang C, et al. Therapeutic effect of alprostadil in diabetic nephropathy: possible roles of angiopoietin-2 and IL-18 [J]. Cell Physiol Biochem, 2014, 34 (3): 916-928. DOI: 10. 1159/000366309.
- [21] Yang SM, Ka SM, Wu HL, et al. Thrombomodulin domain 1 ameliorates diabetic nephropathy in mice via anti-NF- $\kappa$ B/NLRP3 inflammasome-mediated inflammation, enhancement of NRF2 antioxidant activity and inhibition of apoptosis [J]. Diabetologia, 2014, 57 (2): 424-434. DOI:10. 1007/s00125-013-3115-6.
- [22] Yarbeygi H, Mohammadi MT, Rezaee R, et al. Crocin improves renal function by declining Nox-4, IL-18, and p53 expression levels in an experimental model of diabetic nephropathy [J]. J Cell Biochem, 2018, 119 (7): 6080-6093. DOI: 10. 1002/jcb. 26806.

(收稿日期:2019-12-10)

(本文编辑:饶颖)

## · 读者 · 作者 · 编者 ·

## 《国际内分泌代谢杂志》对缩略语的使用说明

文题原则上不能使用缩略语,文中应尽量减少缩略语。公认的缩略语在文中可以直接使用。未公布的名词术语,请按照如下规则进行缩写:原词过长且在文中出现 3 次以上者,可在第一次出现时写出全称,并在括号内写出缩略语。不超过 5 个汉字的名称不宜使用缩略语,以免影响文章的可读性。

缩略语	中文名称	缩略语	中文名称
ADA	美国糖尿病协会	MRI	磁共振成像
CT	电子计算机体层扫描	MtDNA	线粒体 DNA
ELISA	酶联免疫吸附试验	OR	优势比
HE	苏木素-伊红	PCR	聚合酶链反应
HIV	人类免疫缺陷病毒	PET	正电子发射断层摄影术
HbA1c	糖化血红蛋白	Real-time PCR	实时定量聚合酶链反应
HR	风险比	RT-PCR	反转录聚合酶链反应
ICU	重症监护治疗病房	WHO	世界卫生组织

本刊编辑部