

可能有 2 种来源:骨骼肌是 s-HJV 的主要来源;肝脏来源的 m-HJV 能够感受饮食铁摄取、传递信号、介导铁调素调控。HJV 参与铁调素感知饮食铁变化的途径,而对铁调素参与的炎性途径影响不大^[19]。m-HJV 可酶解产生可溶性形式, HJV 与 Neogenin 相互作用而调节铁代谢,从而在铁的吸收、利用和储存等不同铁池间进行信号传递。

4 展望

铁调素与炎性反应和机体铁代谢状况有着密切的关系,因此在基础研究和临床应用方面均有重要意义。如补充铁调素可降低肠道对铁的吸收,在防止遗传性贫血等铁负荷过载方面有一定的临床应用价值^[20]。有研究发现,应用针对小鼠铁调素 N 末端的几个小分子肽可能成为铁调素激动剂,有可能研制成一种口服制剂。铁调素拮抗剂单克隆抗体将能用于治疗铁调素过多的铁限制性贫血等疾病;而铁调素中和抗体也已成功应用于 ACD 小鼠模型^[23]。另外,干扰 BMP 信号途径的小分子抑制剂 Dorsomorphin 可阻碍铁诱导的铁调素产生。作为 BMP 信号途径的 s-HJV 拮抗剂,则降低小鼠铁调素的表达;抗细胞因子抗体和红细胞生成刺激因子也可抑制铁调素的产生。当然它们的确切疗效以及对人体的安全性尚需进一步观察和评价。

由于 Neogenin FN5~6 片段已被证明可以在体外和体内抑制 BMP 介导的铁调素的表达,可能会使利用这一片段分子治疗贫血成为可能。可以设想通过影响 HJV、Neogenin 的表达降低血中铁调素的水平,从而达到既增加肠道对铁的吸收,又促使从网状内皮系统释放铁,有效地治疗相关类型的贫血性疾病。因此,铁调素、HJV 及 Neogenin 可能是治疗 ACD 的新靶点。另一方面,给予外源性铁调素及其调节蛋白可能会治疗或缓解年轻型血红蛋白及其他铁过负荷过载患者的临床症状,甚或能有效地治疗这类疾病^[18,20]。

参考文献

- [1] Nemeth E, Valore EV, Territo M, et al. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein [J]. Blood, 2003, 101(7): 2461-2463.
- [2] Krause A, Neitz S, Mägert HJ, et al. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity [J]. FEBS Lett, 2000, 480(2): 147-150.
- [3] Park CH, Valore EV, Waring AJ, et al. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver [J]. J Biol Chem, 2001, 276(11): 7806-7810.
- [4] Hunter HN, Fulton DB, Ganz T, et al. The solution structure of

• 综述 •

IL-33 及其受体 ST2 的结构和在疾病中的作用

阙文君 综述, 张莉萍[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院检验科, 重庆 400016)

关键词: IL-33; ST2; 细胞因子; 炎性反应

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.12.036

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)12-1606-03

IL-33 是 IL-1 家族的成员, ST2 是其特异性受体, 近年来研究表明, IL-33 与 ST2 结合后, 激活下游信号通路, 促进 Th2

human hepcidin, a peptide hormone with antimicrobial activity that is involved in Iron uptake and hereditary hemochromatosis [J]. Biol Chem, 2002, 277(40): 37597-37603.

- [5] Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation [J]. J Clin Invest, 2002, 110(7): 1037-1044.
- [6] Theurl I, Theurl M, Seifert M, et al. Autocrine formation of hepcidin induces Iron retention in human monocytes [J]. Blood, 2008, 111(4): 2392-2399.
- [7] Yeh K, Yeh M, Glass J. Hepcidin regulation of ferroportin 1 expression in the liver and intestine of the rat [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2004, 286(3): 385-394.
- [8] Frazer DM, Wilkins SJ, Becker EM, et al. Hepcidin expression inversely correlates with the expression of duodenal iron transporters and iron absorption in rats [J]. Gastroenterology, 2002, 123(3): 835-844.
- [9] Brasse-Lagnel C, Karim Z, Letteron P, et al. Intestinal DMT1 cotransporter is down-regulated by hepcidin via proteasome internalization and degradation [J]. Gastroenterology, 2011, 140(4): 1261-1271.
- [10] Lee P, Peng H, Gelbart T, et al. The IL-6- and lipopolysaccharide-induced transcription of hepcidin in HFE-, transferrin receptor 2-, and beta 2-microglobulin-deficient hepatocytes [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(25): 9263-9265.
- [11] 潘湘涛, 陆晔, 程旭, 等. 癌症贫血患者血清 Hepcidin 及炎症介质因子 LPS 和 IL-6 表达及其意义 [J]. 中国实验诊断学, 2012, 16(1): 55-57.
- [12] Lee P, Peng H, Gelbart T, et al. Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6 [J]. PNAS, 2005, 102(6): 1906-1910.
- [13] Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the Iron regulatory hormone hepcidin [J]. J Clin Invest, 2004, 113(9): 1271-1276.
- [14] 潘湘涛, 陆晔, 程旭, 等. 癌症患者血清 Hepcidin 及炎症介质细胞因子表达特点及其与贫血的关系 [J]. 现代检验医学杂志, 2011, 26(4): 22-24.
- [15] Ren X, Ming G, Xie Y, et al. Focal adhesion kinase in netrin-1 signaling [J]. Nat Neurosci, 2004, 7(11): 1204-1212.
- [16] Cole SJ, Bradford DK, Cooper HM. Neogenin: a multi-functional receptor regulating diverse developmental processes [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2007, 39(9): 1569-1575.

(收稿日期: 2014-02-08)

细胞免疫应答, 起到调节免疫应答等功能。研究表明, IL-33 在自身免疫性疾病、变态反应以及心血管肺部疾病等多种疾病中

起到炎症因子的作用。透彻研究 IL-33/ST2 通路的作用机制及其在各种疾病中的作用,有利于对疾病进一步的认识及新疗法的探究。

1 IL-33 的生物学特性

近期研究表示全长的 IL-33 是具有生物活性的^[1]。与其他 IL-1 类细胞因子及受体的作用通路相似,IL-33 与 ST2 结合,激活下游信号。分子 N 端为进化保守的同源结构域螺旋-转角-螺旋结构模式,决定 IL-33 与核内异染色质尤其是染色粒的结合的核心序列位于这一序列当中^[2]。通过 IL-33 的 mRNA 分析结果表明,IL-33 mRNA 在纯化的树突状细胞、上皮细胞、活化的巨噬细胞上均有表达,而且在胃、脑、肺脏、皮肤组织中有较高水平的表达,在小鼠淋巴组织、脾、胰腺、心肌中表达水平较低。而所在部位都是肥大细胞有大量表达的部位。另外,脂肪细胞也显示有 IL-33 mRNA 的表达。IL-33 最初从高壁内皮细胞中分离得到,它在平滑肌细胞和官腔内皮细胞及微血管内皮细胞的淋巴结中均有不同程度表达。

2 ST2 的生物学活性

2.1 ST2 的结构与分类 ST2 是 IL-1 受体/Toll 样超家族成员之一,该超家族成员胞内都含有 Toll/IL-1R(TIR)结构域。该结构域位于蛋白的胞质侧,由 160 个氨基酸组成。ST2 蛋白是 Th2 的特异性产物,ST2 基因产物有三种不同的克隆类型:可溶性 ST2(sST2)、跨膜受体型(ST2L)、多变型(ST2V)。sST2 缺乏 ST2L 所有的跨膜结构域和胞质成分,可分泌到细胞外,成为分泌型 ST2。ST2L 由 3 个细胞外免疫球蛋白结构域、跨膜结构域和 TIR 胞质成分组成^[3]。

2.2 ST2 的表达 ST2 基因最初主要作为小鼠纤维原细胞轴的主要应答基因和 *HA-ras* 致癌基因应答基因^[3]。ST2 在活化的 Th2 细胞上优先表达,并且能提高 IL-4、IL-5、IL-13 的表达。但它在 Th1 细胞不表达。ST2 在肥大细胞的细胞膜上也有表达,哮喘、过敏性气道炎症的患者血清 ST2 水平有明显升高。

3 IL-33/ST2 相互作用

ST2 最初是作为孤儿受体被发现的^[4],IL-1 家族细胞因子通过与两条 IL-1 受体链装配成异源三聚体,作为信号发送复合体,启动效应细胞的生物学应答。IL-33 的主要受体是 ST2,联合受体是 IL-1RAcP。IL-33 必须和 ST2 形成复合物后才能与联合受体 IL-1RAcP 结合。IL-33 与 ST2 受体结合后,激活下游信号发射分子如核因子-κB(NF-κB)、IL-1 受体相关的激酶(IRAK)、激活蛋白 1(AP-1)、肿瘤坏死因子受体相关因子 6(TRA6)和/或 MAPKs。其中 IRAK 通过 TRAF6 信号通路激活下游的有丝分裂原,从而激活蛋白激酶激酶(MAPKK),MAPKK 又可以激活 AP-1。同时,TRA6 可以将核因子-κB(NF-κB)激酶抑制物复合物激活,使当中的 NF-κB 释放出来^[5]。通过 NF-κB 和 MAPKs 的激活,从而促进 Th2 细胞的免疫应答。

4 IL-33/ST2 在疾病中的作用

IL-33 通过与受体 ST2 的结合激发 Th2 型炎性反应,同时伴随嗜酸性细胞的累积。小鼠体内注射 IL-33,会导致小鼠血清 Th2 细胞因子例如 IL-4、IL-5、IL-13 等的增加,同时 IgG1 和 IgE 也增加^[5]。IL-33 的功能被 ST2 受体调节和控制,可溶性 ST2(sST2)的 mRNA 或(和)蛋白水平作为 IL-33 的诱导受体,在变态反应性疾病(哮喘^[6]、过敏性结膜炎^[7])、炎性反应(败血症)、自身免疫性反应[系统性红斑狼疮(SLE)]等疾病的患者血清中 sST2、IL-33 升高。因此,观察结果有力的证实,IL-33 在许多 Th2 细胞因子相关的疾病发生中起重要作用。

4.1 感染性炎症性疾病 Th1 细胞产生炎症因子包括 IL-2、IFN-γ、TNF-α 以及 IgG2 等, Th2 细胞则分泌 IL-4、IL-5、IL-10、IL-13、IgG1 和 IgE。在研究者用 ELISA 方法定量检测了外伤手术、创伤、败血症和健康人的血清 sST2、IgG1、IL-2、IFN-γ、IL-10 时,结果发现败血症患者血清中的 sST2、IgG1 比手术、创伤和健康人血清水平都明显升高,而 Th1 细胞产生的炎症因子 IL-2、IFN-γ 在败血症患者血清中较健康人减少,IL-10 在败血症和创伤患者血清中都有增高。证实了炎性反应时 Th1 细胞朝向 Th2 细胞方向的转变。

目前,IL-33 在急性胰腺炎(AP)中也有一定研究。已有研究证明, TNF-α 在急性胰腺炎的发展中起重要作用, 可用来评估急性胰腺炎的严重程度^[8]。定时观察 AP 小鼠的病理变化和血清中 AMY、TNF-α、IL-33 动态变化,发现在 AP 发生 6 h 内, AP 组小鼠血中 IL-33 与 TNF-α 都比对照组显著上升,且二者呈正相关; 6 h 后, IL-33 逐渐下降^[9]。研究还显示, IL-33 能刺激小鼠骨髓来源的初级肥大细胞分泌 TNF-α、IL-1β 等炎症因子,说明在急性胰腺炎的早期, IL-33 可能与 TNF-α 相互促进起到促炎的作用^[10]。

4.2 自身免疫性疾病 SLE 是多系统自身免疫性疾病,其特点是高丙种球蛋白和过多的自身抗体。研究发现 SLE 患者血清中的 sST2 水平比健康人明显增高。Mok 等^[11]的研究进一步反映了血清 IL-33、sST2 与 SLE 疾病活动性的关系。研究表明,大多数 SLE 患者血清中 IL-33 水平是低于最低检测限的,IL-33 在 SLE 和健康人之间的差异也无统计学意义($P > 0.05$)。而 SLE 患者血清 ST2 水平比健康人显著升高。在 SLE 患者与健康人的对比中,未发现 IL-33 与 ST2 水平有显著的相关性,而研究发现活动性 SLE 患者 sST2 水平比非活动性 SLE 患者明显升高,非活动性 SLE 患者 sST2 水平比健康人明显升高,说明 sST2 水平与 SLE 活动性强度呈正相关。此外, SLE 患者血清 sST2 水平与抗 dsDNA 抗体和 C3 的水平也存在相关性。患者血清中抗 dsDNA 抗体的水平与 sST2 水平呈正相关,而 C3 的水平则与 sST2 成负相关。

有研究发现,肥大细胞在类风湿性关节炎(RA)的生物学上也起到关键作用。肥大细胞在关节组织上有丰富的表达,IL-33 有可能是通过使表达高密度 ST2 的肥大细胞活化从而促进炎性反应。实验证实^[12],IL-33 对生物体内由抗原诱发的关节炎中肥大细胞的活化起主要作用。Th17 是类风湿性关节炎的一个关键病原细胞,IL-33 诱导肥大细胞产生 IL-1、IL-6、IL-13 等一系列细胞因子,而 IL-1 和 IL-6 都是诱导 Th17 细胞的重要因子,因此实验表明了在抗原诱发关节炎中 IL-33/ST2 与抗原特异性产物 IL-17 的关系。

4.3 变态反应性疾病 肥大细胞在 IgE 介导激活后产生 IL-33,且 IL-33/ST2 通路是 IgE 依赖性炎症进展的关键。支气管哮喘是以气道高反应性,过敏性炎症,血清过敏原特异性 IgE 增高以及 Th2 细胞因子增高为特点的慢性过敏性炎症性疾病。IL-1RI/IL-1 和 ST2/IL-33 通路是免疫学上调控变态反应性炎症的关键途径^[13],IL-33 通过诱导 IL-4、IL-5、IL-13 引起气道高反应性和杯状细胞增生而完全不依赖于获得性免疫系统。可溶性 ST2 和 IL-33 mRNA 的水平在哮喘患者的组织中有明显升高,哮喘患者的支气管活体切片上,可观察到 IL-33 表达比健康对照增高^[14]。在缺乏 ST2/IL-33 的小鼠身上的实验显示,ST2 缺乏的小鼠比野生小鼠过敏性气道炎症发生较少,这与 IL-5 的 T 细胞分化减少有关,然而 IL-4 和 IL-13 的水平与野生型相似,总细胞数、巨噬细胞、嗜酸性细胞计数比起野生型的增高更不显著^[15]。这又一次说明 IL-33/ST2 信号是过

敏性气道炎症的重要通路。Kearley 等^[16]的实验进一步表明, T1/ST2-IL-33 通路和 Th2 细胞的存在, 不仅在变态反应发生中是必需的, 对变态反应的持续也是必要的。IL-33 对蛋白酶调节的先天性气道炎症的发生也很重要, 并在 IgE 介导的肺部迟发型炎性反应中起重要作用, 且不影响抗原特异性记忆 T 细胞的获得^[17]。因此, IL-33 为过敏性哮喘提供了一个新的治疗途径, 通过重建细胞因子的平衡(IL-1 和 IL-33)和介导炎症的信号通路(IL-1RI 和 ST2)以及结构改变, 达到改善气道炎性反应的作用。

在过敏性休克的研究中也证实, 在 IgE 存在的情况下, IL-33 通过快速诱导肥大细胞脱颗粒从而诱发过敏性休克^[18]。当患者过敏性休克时, 血清 IL-33 标志性升高且分布于人体异位组织。IL-33 能作为治疗过敏性休克的潜在的靶目标。

4.4 心血管疾病 目前已有研究证明, ST2 蛋白水平在动脉狭窄引起的慢性左心室超负荷患者和充血性心力衰竭患者血清中增高。ST2 与基线 N 端前脑钠肽(NT-pro-BNP)和炎症标记物 C 反应蛋白(CRP)有明确关系。ST2 的水平与心肌舒张负负荷程度成比例, 对一组心肌收缩功能正常而单独舒张功能衰竭的患者进行实验, 发现 ST2 的水平与 NT-pro-BNP 一致上升, 因此 ST2 被认为主要是对心肌舒张负负荷敏感。Barturnek 等^[19]在实验中分别对左心室肥大, 包括动脉狭窄、动脉粥样硬化(AS), 充血性心肌病(CCM)和健康人的血清 ST2 作了检测, 也发现 ST2 在 AS 和 CCM 患者中比在健康人中增高, 且与 BNP 相关。除了作为心血管疾病的生物学标记以外, ST2/ST2L 信号可能对心血管疾病的调控也很重要。在细胞水平上, sST2 与巨噬细胞结合, 抑制促炎因子 IL-1、IL-6、TNF- α ^[20]; sST2 与 IL-33 结合, 减少 MAP 激酶和 NF- κ B 信号; 膜型 ST2L 抑制 IL-1 受体和固有免疫 TLR4 信号。

5 前景

IL-33 是 IL-1 家族的一个新成员, 它除了作为细胞因子调节机体免疫应答以外, 还可作为细胞内核因子发挥核染色质相关的转录调节因子作用^[21]。IL-33/ST2 通路参与多种疾病的发生发展过程, IL-33 也可作为类风湿性关节炎、过敏性哮喘以及心血管等疾病的新的靶目标。但目前对 IL-33 的研究许多方面还停留在动物实验阶段, 没有对 IL-33 在人体的作用有透彻的研究。对 IL-33 的研究仍还有很大的空间, 它在许多疾病中发挥着不同的功能, 清楚探究 IL-33/ST2 通路的作用机制及其在各种疾病中的作用, 对疾病治疗新方法的发现及新药的研发都有重要意义。

参考文献

- [1] Hsu CL, Neilsen CV, Bryce PJ. IL-33 is produced by mast cells and regulates IgE-dependent inflammation[J]. PLoS One, 2010, 5(8):e11944.
- [2] Lingel A, Weiss TM, Niebuhr M, et al. Structure of IL-33 and its interaction with the ST2 and IL-1RAcP Receptors-Insight into heterotrimeric IL-1 signaling complexes [J]. Structure, 2009, 17(10):1398-1410.
- [3] Brunner M, Krenn C, Roth G, et al. Increased levels of soluble ST2 protein and IgG1 production in patients with sepsis and trauma[J]. Intensive Care Med, 2004, 30(7):1468-1473.
- [4] Hong J, Bae S, Jhun H, et al. Identification of constitutively active interleukin 33(IL-33) splice variant[J]. J Biol Chem, 2011, 286(22):20078-20086.
- [5] Ohno T, Oboki K, Morita H, et al. Paracrine IL-33 stimulation enhances lipopolysaccharide-mediated macrophage activation [J]. PLoS One, 2011, 6(4):e18404.
- [6] Kurowska-Stolarska M, Stolarski B, Kewin P, et al. IL-33 amplifies the polarization of alternatively activated macrophages that contribute to airway inflammation[J]. J Immunol, 2009, 183(10):6469-6477.
- [7] Matsuda A, Okayama Y, Terai N, et al. The role of interleukin-33 in chronic allergic conjunctivitis[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009, 50(10):4646-4652.
- [8] 王要军, 葛文松. TNF- α 、IL-6、TAP 与急性胰腺炎严重程度的相关性研究[J]. 中国误诊学杂志, 2009, 9(6):1261-1262.
- [9] Hayakawa H, Hayakawa M, Kume A, et al. Soluble ST2 blocks interleukin-33 signaling in allergic airway inflammation[J]. J Biol Chem, 2007, 282(36):26369-26380.
- [10] 张恒超, 房林. IL-33 在急性胰腺炎大鼠血清中的变化及意义[J]. 同济大学学报: 医学版, 2010, 31(5):7-11.
- [11] Mok MY, Huang FP, Ip WK, et al. Serum levels of IL-33 and soluble ST2 and their association with disease activity in systemic lupus erythematosus[J]. Rheumatology, 2010, 49(3):520-527.
- [12] Xu DM, Jiang HR, Kewin P, et al. IL-33 exacerbates antigen-induced arthritis by activating mast cells[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(31):10913-10918.
- [13] Lee JH, Wang LC, Yu HH, et al. Type I IL-1 receptor (IL-1RI) as potential new therapeutic target for bronchial asthma[J]. Mediators Inflamm, 2010:567351.
- [14] Préfontaine D, Lajoie-Kadoch S, Foley S, et al. Increased expression of IL-33 in severe asthma: evidence of expression by airway smooth muscle cells[J]. J Immunol, 2009, 183(8):5094-5103.
- [15] Lin J, Zhao GQ, Wang Q, et al. Regulation of interleukin 33/ST2 signaling of human corneal epithelium in allergic diseases[J]. Int J Ophthalmol, 2013, 6(1):23-29.
- [16] Kearley J, Buckland KF, Mathie S, et al. Resolution of allergic inflammation and airway hyperreactivity is dependent upon disruption of the T1/ST2-IL-33 pathway[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 179(9):772-781.
- [17] Oboki K, Nakae S, Matsumoto K, et al. IL-33 and airway inflammation[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2011, 3(2):81-88.
- [18] Pushparaj PN, Tay HK, H'ng SC, et al. Retraction: the cytokine interleukin-33 mediates anaphylactic shock[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(34):13877.
- [19] Barturnek J, Delrue L, Van Durme F, et al. Nonmyocardial production of ST2 protein in human hypertrophy and failure is related to diastolic load[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(25):2166-2174.
- [20] Takezako N, Hayakawa M, Hayakawa H, et al. ST2 suppresses IL-6 production via the inhibition of I κ B degradation induced by the LPS signal in THP-1 cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 341(2):425-432.
- [21] Carriere V, Roussel L, Ortega N, et al. IL-33, the IL-1-like cytokine ligand for ST2 receptor, is a chromatin-associated nuclear factor in vivo[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104(1):282-287.

(收稿日期: 2014-01-13)