

- [14] Verheye S, Jolicœur EM, Behan MW, et al. Efficacy of a device to narrow the coronary sinus in refractory angina[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(6):519-527.
- [15] Crea F, Camici PG, Baier Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(17):1101-1111.
- [16] Giannini F, Baldetti L, Ielasi A, et al. First experience with the coronary sinus reducer system for the management of refractory angina in patients without obstructive coronary artery disease[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017, 10(18):1901-1903.
- [17] Giannini F, Baldetti L, Königstein M, et al. Safety and efficacy of the reducer: a multi-center clinical registry – REDUCE study[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 269:40-44.
- [18] Ponticelli F, Tzani G, Gallone G, et al. Safety and efficacy of Coronary Sinus Reducer implantation at 2-year follow-up[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 292:87-90.
- [19] Baldetti L, Colombo A, Banai S, et al. Coronary sinus reducer non-responders: insights and perspectives[J]. *EuroIntervention*, 2018, 13(14):1667-1669.
- [20] Zivelonghi C, Vermeersch G, Verheye S, et al. Incomplete coronary sinus reducer endothelialization as potential mechanism of clinical failure[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2019, 94(1):120-122.
- [21] Tzani G, Durante A, Mitomo S, et al. Percutaneous management of periprocedural coronary sinus reducer migration[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2019, 93(4):E235-E237.
- [22] Cortese B, di Palma G, Latini R. Coronary sinus perforation during reducer implantation[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2018, 91(7):1291-1293.

收稿日期:2019-05-23

白介素-22 在动脉粥样硬化和 2 型糖尿病中的作用

徐侨^{1,2} 刘正霞² 鲁翔^{1,2}

(1. 南京医科大学, 江苏 南京 211166; 2. 南京医科大学第二附属医院老年医学实验室, 江苏 南京 210011)

【摘要】 低度慢性炎症是动脉粥样硬化和 2 型糖尿病的可能发病机制。白介素-22 在慢性炎症反应过程中起到重要作用, 主要表现为白介素-22 可调节动脉粥样硬化斑块的形成, 抑制 β 细胞氧化应激和内质网应激, 恢复胰岛素分泌作用以及对糖脂代谢调节的保护作用。现着重讨论白介素-22 在动脉粥样硬化和 2 型糖尿病中发挥的作用和可能机制。

【关键词】 白介素-22; 动脉粥样硬化; 2 型糖尿病

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.09.019

IL-22 in Atherosclerosis and Type 2 Diabetes Mellitus

XU Qiao^{1,2}, LIU Zhengxia², LU Xiang^{1,2}(1. *Nanjing Medical University, Nanjing 211166, Jiangsu, China*; 2. *Laboratory of Geriatrics, The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, Jiangsu, China*)

【Abstract】 Studies suggest that low-degree chronic inflammation is a possible mechanism for atherosclerosis and type 2 diabetes. Interleukin-22 plays an important role in the process of chronic inflammation, which can regulate the formation of atherosclerotic plaques, inhibit β -cell oxidative stress and endoplasmic reticulum stress, restore insulin secretion, and protect regulation of glucose and lipid metabolism. This paper focuses on the role and possible mechanism of interleukin-22 on atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus.

【Key words】 Interleukin-22; Atherosclerosis; Type 2 diabetes mellitus

代谢性疾病已成为全球重大疾病, 尤其是动脉粥样硬化和 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 发病率逐年上升, 给国家经济带来严重负担。因此, 预防和治疗这两大疾病意义重大。白介素 (interleukin, IL)-22 参与多种自身免疫病如银屑病、系

统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、炎症性肠病等^[1-2] 的发生和发展。近年来越来越多的研究表明 IL-22 可以参与调节代谢性疾病的发生和发展。IL-22 可以调节葡萄糖和脂质代谢, 这为动脉粥样硬化和 T2DM 的治疗带来新的希望。

基金项目: 国家自然科学基金 (81770440, 81970374)

通讯作者: 鲁翔, E-mail: luxiang66@njmu.edu.cn

1 IL-22 的细胞来源和生物学特性

IL-22 是新近发现的 IL-10 家族中的一员。人和小鼠 IL-22 由 179 个氨基酸组成,与人 IL-10 的 25% 和小鼠 IL-10 的 22% 具有全序列同源性。IL-22 主要由多种淋巴细胞产生,如 Th17 细胞、Th22 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞、NKT 细胞等^[3]。IL-22 受体 (IL-22R) 属于 II 类细胞因子受体家族,是由 IL-22R1 和 IL-10R2 (亦称 IL-10RB) 两条链组成的异源二聚体^[4]。IL-22 与 IL-22R1 和 IL-10R2 形成细胞表面复合物,IL-22/IL-22R1/IL-10R2 复合物进一步激活细胞内激酶和转录因子,尤其是信号转导和转录激活因子,向细胞内传递信号^[5]。IL-22 结合蛋白是 IL-22R1 亚基的可溶性形式,是 IL-22 信号通路的关键调节因子^[6],与 IL-22 结合后可在体外中和 IL-22,是 IL-22 信号传导的天然拮抗剂^[7]。IL-22 结合蛋白主要在单核细胞和上皮细胞上表达。由于 IL-22 诱导急性时相反应物的表达,IL-22 结合蛋白有可能作为 IL-22 拮抗剂在调节炎症反应中发挥重要作用。

2 IL-22 在动脉粥样硬化中的作用

动脉粥样硬化是一种由脂质驱动的慢性炎症性疾病。Xia 等^[8]已证实人动脉粥样硬化斑块中存在 IL-22。越来越多的临床研究也证明急性心肌梗死和不稳定型心绞痛患者血清 IL-22 水平显著高于健康人群^[9-10]。研究还发现 IL-22 参与脂质代谢调节,外源性 IL-22 使饮食诱导的肥胖小鼠肝脏脂肪生成减少,血清甘油三酯、甘油和脂肪酸水平降低^[11-12]。以上研究表明 IL-22 参与动脉粥样硬化发生和发展,调节动脉粥样硬化斑块病变大小。

2.1 IL-22 在动脉粥样硬化中的保护作用

IL-22 能保护内皮细胞免受溶血卵磷脂诱导的损伤,阻断 IL-22R1 可消除 IL-22 对内皮细胞的这种保护作用^[9]。此外 Ratik 等^[13]发现 IL-22R1 在血管壁的平滑肌细胞中表达。在小鼠动脉粥样硬化斑块形成过程中,IL-22 可以通过刺激血管平滑肌细胞,下调收缩相关的基因表达,促进平滑肌细胞表型从收缩型转变为合成型,产生细胞外基质蛋白,使斑块体积增大,胶原含量增多,刺激平滑肌细胞在斑块形成期迁移至内膜,从而稳定斑块^[14],平滑肌细胞迁移至内膜及细胞外基质蛋白的产生是稳定动脉粥样硬化斑块的关键^[13]。

有趣的是,IL-22 还能通过调节肠道菌群减缓动脉粥样硬化的发展。Kolls 等^[15-16]认为 IL-23-IL-22 轴信号传导破坏,将导致其产生的抗菌肽减少,破坏肠道环境的稳态,促使致动脉粥样硬化的细菌增多,这些细菌的产物使骨桥蛋白表达上调,有利于巨噬细胞

和单核细胞的活化,最终导致动脉粥样硬化斑块增大,促进动脉粥样硬化的进一步发展。相反,若是给予小鼠外源性的 IL-22,可使动脉粥样硬化斑块面积减小。

2.2 IL-22 促进动脉粥样硬化的发展

IL-22-IL-22R1 系统可以是保护性的,也可以是病理性的。巨噬细胞可以通过 ATP 结合盒转运体 A1 和 G1^[17]促进胆固醇排出,从而减少游离胆固醇在巨噬细胞中积累。Chellan 等^[18]证实 IL-22 能够下调巨噬细胞中 ATP 结合盒转运体 G1 的表达,因此 IL-22 减少了巨噬细胞中胆固醇的排出,导致游离的胆固醇在泡沫细胞中积聚,从而加速动脉粥样硬化的发生和发展。IL-22 作为一种促炎因子,长期过度表达可导致趋化因子和其他炎症信号的产生,并随后向炎症组织募集病理效应细胞,导致动脉粥样硬化的进展^[6]。

在动脉粥样硬化发生和发展过程中,IL-22 可能发挥双重作用。炎症早期 IL-22 可能起到修复组织损伤的作用,而在炎症晚期 IL-22 可能有助于募集白细胞,促进炎症反应,具体的机制还需进一步研究。

3 IL-22 在 T2DM 中的作用

T2DM 是众所周知的加速动脉粥样硬化斑块发展的危险因素。临床研究表明中国人群血浆 IL-22 水平与空腹血糖受损和 T2DM 易感性密切相关,IL-22 水平降低有可能是空腹血糖受损和 T2DM 的独立危险因素^[19]。

3.1 IL-22 在 T2DM 中的血糖调节作用

3.1.1 抑制 β 细胞氧化应激和内质网应激

胰岛内源性和外源性 IL-22 能抑制小鼠和人胰岛 β 细胞氧化应激和内质网应激^[20]。胰岛 β 细胞氧化应激和内质网应激被认为是 T2DM 最重要的发病机制之一。严重或长时间的內质网应激可触发炎症信号和促进 β 细胞凋亡和功能障碍,进一步损害外周葡萄糖的摄取^[21]。IL-22 可抑制慢性棕榈酸酯诱导的活性氧的产生,减少 β 细胞氧化应激反应。此外,IL-22 下调氧化应激诱导基因,降低细胞内 O_2^- 、 H_2O_2 、NO、氢氧化物和 ONOO⁻ 浓度,抑制内质网应激^[22]。IL-22 还可能通过 IL-22R1 和信号传导与转录激活蛋白 3 (STAT3) 作用于 β 细胞,上调线粒体中编码超氧化物歧化酶-2、编码谷胱甘肽过氧化物酶-5 和编码过氧化物酶-5 基因表达,减少蛋白质错误折叠和 β 细胞凋亡,减轻内质网应激^[23]。而 Hu 等^[24]认为 IL-22 可能是经 PI3K/AKT/mTOR 信号通路激活自噬,减轻氧化应激和内质网应激,来保护应激的 β 细胞。

3.1.2 恢复胰岛素分泌而改善胰岛素抵抗

T2DM 的特征是胰岛 β 细胞在胰岛素抵抗增加的

情况下不能分泌足够的功能性胰岛素来控制血糖^[21]。外源性 IL-22 可降低肥胖小鼠血清胰岛素水平,并在葡萄糖刺激下恢复胰岛素分泌^[12,20]。Wang 等^[12]研究结果也表明在高脂饮食 3 个月后,IL-22R1 缺陷小鼠出现更高水平的葡萄糖耐受和胰岛素抵抗;IL-22-Fc 干预可降低肥胖小鼠血糖水平,减轻葡萄糖耐受和胰岛素抵抗,使胰岛素敏感性增强。Hartmann 等^[25]也证实了小鼠肠黏蛋白-2 缺失可激活黏膜免疫系统,促进血浆和组织中 IL-22 水平升高,进而改善葡萄糖稳态和肝脏脂肪变性。IL-22 作为一种维持肠道黏膜屏障完整性的细胞因子,可恢复黏膜免疫和减轻葡萄糖代谢紊乱^[26]。IL-22 还可能通过下调偶联蛋白-2,升高线粒体膜电位,增强 β 细胞 ATP 合成,恢复胰岛素分泌细胞线粒体损伤和葡萄糖刺激的胰岛素分泌^[27]。但是 IL-22 是如何下调偶联蛋白-2 的机制尚不清楚。

3.2 IL-22 在 T2DM 中的其他作用

Herder 等^[28]发现经多因素调整分析后,人血清 IL-22 水平与糖耐量和糖尿病状态不是独立相关,也不是 T2DM 发病风险的独立相关因素。IL-22 基因缺失也不会加剧高脂饮食诱导的肥胖和胰岛素抵抗。还有研究认为 IL-22 可减少胰岛素介导的抑制肝细胞葡萄糖生成的作用,干扰肝脏的糖代谢^[29]。因此在人体中,IL-22 可能通过增加肝脏葡萄糖的产生而增加血糖浓度。此外,IL-22 可能会加剧肥胖引起的慢性先天性炎症,因为它可诱导糖尿病患者内脏脂肪组织来源的 CD14⁺ 细胞和单核巨噬细胞的 IL-1 β 表达^[30]。

IL-22 在 T2DM 中的确切作用和机制尚不清楚,可能通过抑制氧化应激和内质网应激,保护胰岛 β 细胞等调节葡萄糖代谢;也可能诱导免疫细胞分泌炎症因子加剧慢性炎症反应。

4 展望

IL-22 可调节糖脂代谢,减缓动脉粥样硬化的发生和发展,改善 T2DM 患者葡萄糖稳态,有望作为调节代谢紊乱的潜在靶点。外源性 IL-22 的干预为动脉粥样硬化和 T2DM 患者提供广阔的治疗前景。此外,代谢性疾病的老年患者长期处于慢性炎症状态,IL-22 可为老年代谢综合征提供新的治疗思路,IL-22 调节代谢性疾病的作用机制有待进一步深入研究。

参考文献

- [1] Li LJ, Gong C, Zhao MH, et al. Role of interleukin-22 in inflammatory bowel disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(48): 18177-18188.
- [2] Perriard G, Mathias A, Enz L, et al. Interleukin-22 is increased in multiple sclerosis patients and targets astrocytes [J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12(1): 119.
- [3] 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.
- [4] Wolk K, Kunz S, Witte E, et al. IL-22 increases the innate immunity of tissues [J]. *Immunity*, 2004, 21(2): 241-254.
- [5] Zheng Y, Li T. Interleukin-22, a potent target for treatment of non-autoimmune diseases [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2018, 14(12): 2811-2819.
- [6] Dudakov JA, Hanash AM, van den Brink MR. Interleukin-22: immunobiology and pathology [J]. *Annu Rev Immunol*, 2015, 33(1): 747-785.
- [7] Huber S, Gagliani N, Zenewicz LA. IL-22BP is regulated by the inflammasome and modulates tumorigenesis in the intestine [J]. *Nature*, 2012, 491(7423): 259-263.
- [8] Xia Q, Xiang X, Patel S, et al. Characterisation of IL-22 and interferon-gamma-inducible chemokines in human carotid plaque [J]. *Int J Cardiol*, 2012, 154(2): 187-189.
- [9] 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.
- [10] Lin Y, Wu B, Lu Z, et al. Circulating Th22 and Th9 levels in patients with acute coronary syndrome [J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 635672.
- [11] Yang L, Zhang Y, Wang L, et al. Amelioration of high fat diet induced liver lipogenesis and hepatic steatosis by interleukin-22 [J]. *J Hepatol*, 2010, 53(2): 339-347.
- [12] 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.
- [13] Rattik S, Hultman K, Rauch U, et al. IL-22 affects smooth muscle cell phenotype and plaque formation in apolipoprotein E knockout mice [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 242(2): 506-514.
- [14] Libby P, Aikawa M. Stabilization of atherosclerotic plaques: new mechanisms and clinical targets [J]. *Nat Med*, 2002, 8(11): 1257-1262.
- [15] Kolls JK, McCray PB, Chan YR. Cytokine-mediated regulation of antimicrobial proteins [J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(11): 829-835.
- [16] Fatkhullina AR, Peshkova IO, Dzutsev A, et al. An interleukin-23-interleukin-22 axis regulates intestinal microbial homeostasis to protect from diet-induced atherosclerosis [J]. *Immunity*, 2018, 49(5): 1-15.
- [17] Kennedy MA, Barrera GC, Nakamura K, et al. ABCG1 has a critical role in mediating cholesterol efflux to HDL and preventing cellular lipid accumulation [J]. *Cell Metab*, 2005, 1(2): 121-131.
- [18] Chellan B, Yan L, Sontag TJ, et al. IL-22 is induced by S100/calgranulin and impairs cholesterol efflux in macrophages by downregulating ABCG1 [J]. *J Lipid Res*, 2013, 55(3): 443-454.
- [19] 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*, 2017, 9(1): 33-38.
- [20] 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.
- [21] Ashcroft FM, Rorsman P. Diabetes mellitus and the beta cell: the last ten years [J]. *Cell*, 2012, 148(6): 1160-1171.
- [22] 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.
- [23] Hou R, Zhang J, Yin T, et al. Upregulation of PTEN by peroxynitrite contributes to cytokine-induced apoptosis in pancreatic β -cells [J]. *Apoptosis*, 2010, 15(8): 877-886.
- [24] 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.
- [25] Hartmann P, Seebauer CT, Mazagova M, et al. Deficiency of intestinal mucin-2 protects mice from diet-induced fatty liver disease and obesity[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2016, 310(5):G310-G322.
- [26] Shang H, Sun J, Chen YQ. Clostridium butyricum CGMCC0313.1 modulates lipid profile, insulin resistance and colon homeostasis in obese mice[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4), e0154373.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] Fabbrini E, Cella M, McCartney SA, et al. Association between specific adipose tissue CD4⁺ T-cell populations and insulin resistance in obese individuals[J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(2):366-374.
- [30] Dalmas E, Donath MY. A role for interleukin-22 in the alleviation of metabolic syndrome[J]. *Nat Med*, 2014, 20(12):1379-1381.

收稿日期:2019-06-25

不对称二甲基精氨酸对高原性肺动脉高压的影响

曹丽睿¹ 何庆^{1,2}

(1. 西南交通大学临床医学院, 四川 成都 610036; 2. 西南交通大学附属成都市第三人民医院, 四川 成都 610036)

【摘要】高原性肺动脉高压是高原性疾病的常见并发症。不对称二甲基精氨酸是一氧化氮合酶的抑制剂, 竞争性地抑制一氧化氮的产生, 诱发氧化应激反应, 引起血管内皮功能不全, 在高原性肺动脉高压的发生和发展中起重要作用。现从不对称二甲基精氨酸的来源、代谢及生理功能着手, 对其在高原性肺动脉高压发生和发展中的影响做一综述。

【关键词】高原性肺动脉高压; 不对称二甲基精氨酸; 作用机制

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.09.020

Asymmetric Dimethylarginine for High Altitude Pulmonary Hypertension

CAO Lirui¹, HE Qing^{1,2}

(1. Southwest Jiaotong University College of Medicine, Chengdu 610036, Sichuan, China; 2. Southwest Jiaotong University Affiliated Chengdu Third People's Hospital, Chengdu 610036, Sichuan, China)

【Abstract】High altitude pulmonary hypertension is a common complication of altitude diseases. Asymmetric dimethylarginine is an inhibitor of nitric oxide synthase, which competes to inhibit the production of nitric oxide, induces oxidative stress, causes vascular endothelial insufficiency, which plays an important role on the development of high altitude pulmonary hypertension. This paper starts with the origin, metabolism and physiological function of asymmetric dimethylarginine, and gives a review of its influence on the development of high altitude pulmonary hypertension in the plateau.

【Key words】High altitude pulmonary hypertension; Asymmetric dimethylarginine; Mechanism

肺动脉高压是一种进行性肺血管系统的疾病, 它的血流动力学定义为: 海平面静息状态下肺动脉平均压 ≥ 25 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa)^[1-3]。目前研

究表明, 高原性肺动脉高压 (high altitude pulmonary hypertension, HAPH) 的发生和发展并不能以单一的病理生理学理论来解释, 而是由于包括氧化应激^[4-7]、

基金项目: 国家自然科学基金 (81501640)

通讯作者: 何庆, E-mail: kk555888@126.com