

白细胞介素-22/白细胞介素-22 结合蛋白 在心血管疾病中的研究进展

童艳丽¹ 齐长永² 刘正霞¹ 鲁翔¹

(1. 南京医科大学第二附属医院老年医学实验室, 江苏 南京 210003; 2. 南京医科大学医药实验动物中心, 江苏 南京 211112)

【摘要】 心血管疾病是影响人类身体健康最主要的疾病之一, 炎症在其发生发展中发挥着重要作用。二十多年的研究发现, 白细胞介素 (IL)-22 是一把“双刃剑”, 根据疾病所处微环境的不同, IL-22 在炎症中既有保护作用, 也有致病作用。IL-22 可被可溶性受体 IL-22 结合蛋白 (IL-22BP) 中和。现综述以往关于 IL-22/IL-22BP 在心血管疾病中作用的研究结果。

【关键词】 动脉粥样硬化; 高血压; 白细胞介素-22; 白细胞介素-22 结合蛋白

【DOI】 10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2023. 07. 010

Interleukin-22/Interleukin-22 Binding Protein in Cardiovascular Disease

TONG Yanli¹, QI Changyong², LIU Zhengxia¹, LU Xiang¹

(1. *Laboratory of Geriatric, The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210003, Jiangsu, China*; 2. *Medical Laboratory Animal Center, Nanjing Medical University, Nanjing 211112, Jiangsu, China*)

【Abstract】 Cardiovascular disease is one of the most important diseases affecting human health, and inflammation plays an important role in its occurrence and development. More than two decades of research have found that interleukin (IL)-22 is a “double-edged sword”, with both protective and pathogenic effects in inflammation depending on the microenvironment of the disease. IL-22 can be neutralized by the soluble receptor IL-22 binding protein (IL-22BP). In this review, we will summarize the results of previous studies on the role of IL-22/IL-22BP in cardiovascular disease.

【Key words】 Atherosclerosis; Hypertension; Interleukin-22; Interleukin-22 binding protein

心血管疾病是威胁人类身体健康的主要原因, 2019 年因心血管疾病导致的死亡人数占全球死亡人数的 1/3^[1]。越来越多的研究表明, 炎症与心血管疾病的发生发展密不可分。白细胞介素 (interleukin, IL)-22 于 2000 年被发现, 在炎症中起着“双刃剑”的作用^[2], 大量研究^[3]证实, IL-22 与心血管疾病的发生发展密切相关。可溶性受体 IL-22 结合蛋白 (IL-22 binding protein, IL-22BP) 可中和 IL-22^[4], 但在心血管疾病中的作用尚不明确。现就 IL-22/IL-22BP 在心血管疾病中的研究进展做一综述。

1 IL-22 和 IL-22BP 的生物学特性

细胞因子 IL-22 于 2000 年被发现, 最初被命名为 IL-10 相关 T 细胞衍生因子。根据其初始名称可知, IL-22 显示出与 IL-10 的高度同源性, 因此被纳入 IL-10 细胞因子家族^[5]。IL-22 主要由淋巴细胞产生, 如辅助性 T 细胞 (helper T cell, Th) 1、Th17、Th22、CD8⁺ T

细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞、自然杀伤细胞、淋巴组织诱导细胞和 3 型固有淋巴细胞^[6], 作用于非免疫细胞, 如角质形成细胞、肝细胞、肠细胞和成纤维细胞等^[4]。IL-22 信号通过异二聚体跨膜受体传递, 该受体由 IL-10R2 亚基和 IL-22R1 亚基组成, IL-22 对 IL-22R1 具有高亲和力, 但对 IL-10R2 几乎无亲和力^[7]。IL-22 先与 IL-22R1 结合, 形成的 IL-22-IL-22R1 复合物进一步结合 IL-10R2 以传导下游信号。IL-22 与受体结合产生的复合物通过活化酪氨酸蛋白激酶, 从而诱导信号转导及转录激活因子 (signal transduction and activator of transcription, STAT) 1、STAT3 及 STAT5 的磷酸化^[8]。IL-22 也可诱导丝裂原活化的蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 3 大通路 [p38、细胞外信号调控的激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 和 c-Jun 氨基端蛋白激酶] 的激活^[9]。

一般来说, 在上皮细胞的急性损伤中, IL-22 通过

基金项目: 国家自然科学基金 (81970374)

通信作者: 鲁翔, E-mail: luxiang66@njmu.edu.cn

诱导抗菌肽产生及上皮细胞增殖在组织修复中发挥重要作用。然而,慢性炎症可导致 IL-22 信号转导失调,造成明显的组织损伤和肿瘤的发展^[2]。因此,调控 IL-22 的表达水平对疾病的发展有一定的影响^[5]。

可溶性受体 IL-22BP 可结合并中和 IL-22。与 IL-22 一样,IL-22BP 主要由免疫细胞产生,如树突状细胞、嗜酸性粒细胞和 CD4⁺ T 细胞等^[4]。IL-22BP 与 IL-22 结合的位点与 IL-22R1 重叠,因此,它直接干扰了 IL-22 和 IL-22R1 之间的结合。此外,IL-22 与 IL-22BP 的亲合力比 IL-22R1 的亲合力高 20 ~ 1 000 倍^[10]。一些研究^[9]表明,IL-22BP 与 IL-22 结合能有效抑制 IL-22 的功能。Huber 等^[11]在研究肠道疾病时发现,IL-22BP 在生理环境中高度表达,在上皮屏障受损时下调。在健康的啮齿类动物中,与胸腺、心脏、膀胱和肝脏等其他组织相比,IL-22BP 在脾脏和肠系膜淋巴结中的含量最高,在小肠和结肠中也大量存在^[12]。

2 IL-22 与 IL-22BP 的作用机制

心血管疾病的发生发展机制与许多病理生理因素密切相关,如炎症反应、血管生成、血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 的增殖和迁移等。

黏附分子可促进单核细胞和白细胞黏附到活化的内皮细胞并诱导血管炎症^[13]。IL-22 与其受体结合后,可诱导细胞产生多种黏附分子和趋化因子参与炎症反应,如细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 和血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)^[14]。一氧化氮合酶磷酸化可抑制基质金属蛋白酶-9 的作用,从而下调 ICAM-1 和 VCAM-1 的表达。STAT3 磷酸化可激活 Ras 同源基因家族成员 A,重排微丝和微管,并抑制内皮细胞一氧化氮合酶磷酸化,从而促进 ICAM-1 和 VCAM-1 的表达^[15]。此外,STAT1 和 STAT5 在调节黏附分子和趋化因子的表达中充当促炎信号。这表明 IL-22 信号分子可通过激活 STAT 磷酸化,从而参与血管炎症的形成。

IL-22R1 在巨噬细胞中广泛表达。研究^[16]表明,IL-22 与促炎巨噬细胞表型密切相关。Ye 等^[17]研究结果表明 IL-22 的缺失可诱导心肌巨噬细胞向抗炎表型转变,其潜在机制涉及 MAPK/Fizz3 通路。Toll 样受体 4 信号通路在炎症调节中起着重要作用,Toll 样受体 4 缺乏会诱导肺泡巨噬细胞向抗炎表型分化,同时伴有 IL-22 表达水平降低^[13]。此外,Gan 等^[18]发现 STAT 分子(如 STAT1 和 STAT5)可驱动巨噬细胞向促炎表型分化。IL-22/IL-22R1 复合物是 STAT 信号分子的关键激活剂。因此,IL-22/IL-22R1 复合物可通过调节 STAT 信号分子诱导巨噬细胞向促炎表型转化。

缺血性损伤后,IL-22 及 IL-22R1 的表达水平在内皮细胞中显著增加^[19]。研究表明,IL-22 可促进后肢缺血小鼠血管的形成。向培养的人脐静脉内皮细胞中加入重组 IL-22 (recombinant IL-22, rIL-22),人脐静脉内皮细胞中 STAT3 磷酸化表达明显增强,细胞活力与内皮血管形成能力也有所提高。加入 STAT3 抑制剂后会减弱 IL-22 诱导的内皮细胞存活和内皮血管形成能力^[19]。这些研究表明,STAT3 是 IL-22/IL-22R1 复合物诱导血管生成所需的重要信号分子。

Rattik 等^[20]发现小鼠的 VSMC 中存在 IL-22R1。与载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 基因敲除 (*ApoE*^{-/-}) 小鼠相比,双基因敲除 (*ApoE*^{-/-}/*IL-22*^{-/-}) 小鼠的动脉中与 VSMC 收缩相关基因 (α -肌动蛋白、黏着蛋白和钙调蛋白) 的表达增加。VSMC 凋亡会导致血管重构及炎症加剧^[21]。早期研究^[22]表明,IL-22 可通过 STAT3、核因子- κ B 和 MAPK 依赖性途径增强气道和肺部平滑肌细胞的增殖和迁移,并防止平滑肌细胞凋亡。总的来说,IL-22 是调节 VSMC 增殖和迁移的重要细胞因子。

IL-22BP 主要通过抑制 IL-22 与其受体结合来发挥生理功能,但尚无相关文献报道 IL-22BP 的具体作用机制。

3 IL-22 与心血管疾病

3.1 IL-22 与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化被认为是一种进行性的血管壁慢性炎症性疾病,IL-22 可调控动脉粥样硬化斑块中的复杂炎症反应^[13]。早期研究^[23]发现血清 IL-22 与心血管疾病的发病率独立相关,IL-22 可保护内皮细胞免受葡萄糖和溶血磷脂酰胆碱诱导的损伤。一项研究^[24]表明,IL-22 和 IL-22R1 在小鼠动脉粥样硬化斑块中表达,并且在 *ApoE*^{-/-} 小鼠中表达水平增加。在 *ApoE*^{-/-} 小鼠模型中,与腹腔注射磷酸盐缓冲溶液 (phosphate buffered saline, PBS) 的小鼠相比,腹腔注射 rIL-22 小鼠的主动脉斑块面积明显增加。随后,研究者使用抗 IL-22 单克隆抗体 (IL-22 monoclonal antibody, IL-22 mAb) 阻断 *ApoE*^{-/-} 小鼠中的 IL-22,与对照组相比,使用了抗 IL-22 mAb 的小鼠主动脉根部斑块面积显著减少。Rattik 等^[20]也在实验中发现,与 *ApoE*^{-/-} 小鼠相比,双基因敲除 (*ApoE*^{-/-}/*IL-22*^{-/-}) 小鼠的主动脉根部和主动脉斑块面积均减少。这些研究表明,IL-22 可促进动脉粥样硬化斑块的生长。

同时,Shi 等^[24]发现,使用腹腔注射 rIL-22 处理过的 *ApoE*^{-/-} 小鼠,与对照组相比,其主动脉斑块中平滑肌细胞 α -肌动蛋白表达降低,胶原蛋白含量显著增加。这与 Rattik 等^[20]的研究结果一致。表明 IL-22 可通过

刺激 VSMC, 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, 使斑块胶原蛋白含量增多^[20], 有助于动脉粥样硬化斑块的稳定^[25]。IL-22 也可通过调节肠道菌群从而减缓动脉粥样硬化的进展。IL-22/IL-23 信号的失活导致肠道屏障受损、肠道微生物失调, 从而导致动脉粥样硬化代谢产物如脂多糖和三甲胺 N-氧化物的增加, 这些代谢产物使骨桥蛋白表达上调^[26], 促使单核细胞和巨噬细胞募集到炎症部位, 导致动脉粥样硬化斑块增大^[27]。向双基因敲除 (*IL-23^{-/-}/LDLR^{-/-}*) 小鼠腹腔中注射 rIL-22, 其血清脂多糖水平降低, 肠道微生物群趋于正常^[26]。

综上所述, IL-22 在动脉粥样硬化中具有双重作用, “矛盾”的具体机制还需进一步研究。

3.2 IL-22 与心肌梗死

在一项临床研究^[28]中发现, 与稳定型心绞痛及健康对照组相比, 急性心肌梗死患者外周 Th22 细胞和 IL-22 水平明显增加。Takahashi 等^[29]在心肌细胞中检测到 IL-22R 的表达, 与 PBS 处理的心肌细胞相比, IL-22 处理的心肌细胞中 STAT3 活化显著增强。在心肌缺血再灌注损伤的小鼠模型中, 经腹腔注射 rIL-22 处理后的小鼠 STAT3 磷酸化表达明显高于 PBS 处理的对照组, 心肌梗死面积明显减小。p53 启动子包含一个 STAT3 DNA 结合位点, STAT3 的激活可抑制细胞中 p53 的表达^[30]。Naito 等^[31]证实了 p53 表达降低可防止小鼠急性心肌梗死后心肌细胞凋亡。这表明 IL-22 可通过激活心肌 STAT3 信号通路, 起到保护心脏的作用, 改善缺血再灌注后的心肌损伤^[29]。

3.3 IL-22 和高血压

高血压是最常见的慢性疾病, 也是心脑血管疾病中最重要的危险因素。如果治疗不当, 会发生更为严重的脑卒中、心肌梗死或肾衰竭^[3]。在一项小样本的临床研究^[32]中发现, 与健康人相比, 高血压患者的血清 IL-22 水平显著升高, 相关性分析显示 IL-22 水平与血压呈正相关。在血管紧张素 II 诱导的高血压小鼠模型中, Th22 细胞和 IL-22 水平明显升高。分别用 rIL-22、抗 IL-22 mAb 处理小鼠, 结果发现, 使用 rIL-22 处理过的小鼠血压升高, 炎症反应放大, 内皮功能障碍加重, 而使用抗 IL-22 mAb 处理过的小鼠则与此相反。此外, 研究者也发现, 小鼠体内 STAT3 磷酸化被 rIL-22 上调, 却被抗 IL-22 mAb 抑制, 表明 STAT3 的活性与 IL-22 水平相关。使用 STAT3 抑制剂后小鼠血压降低, 由此推断 IL-22 可通过激活 STAT3 通路诱导内皮功能障碍和血压升高^[32]。Akbari 等^[33]在临床试验中发现, 应用阿托伐他汀、氯沙坦和卡托普利

治疗的高血压患者血清 IL-22 水平较对照组升高, IL-22 rs1179251 的 G 等位基因也与高血压显著关联, 但 IL-22 在高血压发病机制中的确切作用尚未阐明。

3.4 IL-22 与心肌炎

心肌炎主要由各种病毒感染引起, 是许多心血管疾病的危险因素, 例如急性心力衰竭、慢性扩张型心肌病 (dilated cardiomyopathy, DCM) 和猝死^[34]。研究发现, 在感染柯萨奇病毒的小鼠模型中, 其组织及血浆中 IL-22 和 IL-22R 表达升高, 抗 IL-22 mAb 阻断 IL-22 的作用后, 其体内病毒复制加快及心肌炎发展加剧。IL-22 通过减少促炎因子 IL-17、IL-6 和肿瘤坏死因子- α 的产生, 减缓炎症的发展, 并通过升高 γ 干扰素水平以抵抗病毒感染^[35]。然而, 在缺乏 IL-17A 的病毒性心肌炎 (viral myocarditis, VMC) 小鼠模型中, IL-22 加重了 VMC 的严重性, 在中和了小鼠体内的 IL-22 后, 小鼠心肌炎严重程度降低。这些结果表明, 在 IL-17A 存在的情况下, IL-22 具有抗炎作用; 而在缺乏 IL-17A 的情况下, IL-22 则会产生促炎效果^[36]。有趣的是, 在博来霉素诱导的急性组织损伤和气道炎症中观察到, IL-17A 和 IL-22 协同促进炎症; 而在 IL-17A 缺失的情况下, IL-22 具有组织保护功能^[37]。IL-17A 在急性 VMC 中调节 IL-22 促炎或抗炎特性的确切机制尚不清楚, 需待进一步研究^[36]。

急性 VMC 在病毒持续感染的情况下会逐渐发展成慢性心肌炎和 DCM。IL-22 在慢性心肌炎中的作用与急性 VMC 一致, 即 IL-22 具有抗炎和抗病毒特性^[38]。DCM 的主要特征是广泛的心肌纤维化, 心肌纤维化的主要原因包括胶原蛋白 I 型和胶原蛋白 III 型的累积。Guo 等^[38]观察到, 在急性 VMC 小鼠模型中, 与 PBS 对照组相比, 抗 IL-22 小鼠血浆中胶原蛋白 I 型和胶原蛋白 III 型水平明显上调, 心肌纤维化程度加剧。这表明, IL-22 可通过抑制心肌纤维化从而减缓急性 VMC 向 DCM 的发展^[38]。

3.5 IL-22 与心脏肥大

心脏肥大是一种强有力的代偿形式, 如果病因历久而不能被消除, 最终会发展成心力衰竭, 慢性心力衰竭通常是在心肌代偿性肥大的基础上发生的^[39]。IL-22 在心脏肥大中起促炎作用。研究发现, 在血管紧张素 II 构建的心脏肥大小鼠模型中, 其心脏组织 IL-22 和 IL-22R1 水平比对照组显著升高。向其注射抗 IL-22 中和抗体后小鼠心脏肥大的严重程度显著减轻, 且小鼠体内 STAT3 和 ERK 磷酸化水平明显降低, 炎症介质 IL-17、IL-6、IL-1 β 、 γ 干扰素和肿瘤坏死因子- α 的 mRNA 表达下降^[40], 这表明 IL-22 可通过增加炎症介

质的水平和上调 STAT3 和 ERK 磷酸化来促进血管紧张素 II 诱导的心脏肥大。

4 IL-22BP 与心血管疾病

IL-22BP 在心血管疾病中的作用尚不清楚,目前相关研究也较少。在临床试验^[41]中发现,代谢综合征患者血清中 IL-22 和 IL-22BP 水平显著升高,随后的相关性分析显示,IL-22 和 IL-22BP 与高血压呈正相关。与野生型小鼠相比,IL-22BP^{-/-}小鼠的血清 IL-22 以及肝脏和脂肪中 IL-22 信号通路(IL-22、IL-22R1、IL-10R2 和 STAT3)的表达显著降低。使用高脂饮食喂养的 IL-22BP^{-/-}小鼠,与高脂饮食喂养的野生型小鼠相比,其血清炎症因子 IL-10、单核细胞趋化蛋白-1、 γ 干

扰素和 IL-12p70 浓度均升高。显然,IL-22BP 的缺失进一步加剧了高脂饮食诱导的慢性炎症,可猜想 IL-22BP 的存在对于慢性炎症模型中 IL-22 相关通路是必要的^[41]。IL-22BP 可通过影响 IL-22 信号通路对心血管疾病产生影响。

5 总结

IL-22/IL-22BP 在许多疾病中的作用机制得以阐明,如肝脏疾病、肠道疾病和银屑病等。IL-22 在心血管系统疾病中起着双重作用,但 IL-22BP 在心血管中的作用尚不明确(表 1),IL-22/IL-22BP 有望成为未来心血管疾病调控的一个新的、可持续的研究方向,具体机制还有待继续深入研究。

表 1 IL-22 和 IL-22BP 在心血管疾病中的作用

心血管疾病	IL-22	IL-22BP
动脉粥样硬化	促进动脉粥样硬化斑块生长 ^[20,24] ;稳定动脉粥样硬化斑块 ^[24,26]	尚不明确
心肌梗死	通过激活 STS3 信号通路减少心肌细胞凋亡 ^[29,30]	尚不明确
高血压	诱导内皮细胞功能障碍和血压升高 ^[33]	与高血压呈正相关 ^[41]
急性病毒性心肌炎	具有抗炎和抗病毒作用 ^[35] ;在 IL-17A 缺乏的情况下,产生促炎效果 ^[36]	尚不明确
慢性心肌炎	具有抗炎和抗病毒作用 ^[38]	尚不明确
DCM	减缓心肌纤维化发展速度 ^[38]	尚不明确
心脏肥大	促进血管紧张素 II 诱导的心脏肥大 ^[40]	尚不明确

参考文献

- [1] Akhmerov A, Parimon T. Extracellular vesicles, inflammation, and cardiovascular disease[J]. *Cells*, 2022, 11(14): 2229.
- [2] Sabihi M, Böttcher M, Pelczar P, et al. Microbiota-dependent effects of IL-22[J]. *Cells*, 2020, 9(10): 2205.
- [3] Che Y, Su ZL, Xia L. Effects of IL-22 on cardiovascular diseases[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 81: 106277.
- [4] Zenewicz LA. IL-22 binding protein (IL-22BP) in the regulation of IL-22 biology[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 766586.
- [5] Lücke J, Sabihi M, Zhang T, et al. The good and the bad about separation anxiety: roles of IL-22 and IL-22BP in liver pathologies[J]. *Semin Immunopathol*, 2021, 43(4): 591-607.
- [6] Keir M, Yi Y, Lu T, et al. The role of IL-22 in intestinal health and disease[J]. *J Exp Med*, 2020, 217(3): e20192195.
- [7] Dudakov JA, Hanash AM, van den Brink MR. Interleukin-22; immunobiology and pathology[J]. *Annu Rev Immunol*, 2015, 33: 747-785.
- [8] Valeri M, Raffatelli M. Cytokines IL-17 and IL-22 in the host response to infection[J]. *Pathog Dis*, 2016, 74(9): ftw111.
- [9] Lu Z, Liu R, Huang E, et al. MicroRNAs: new regulators of IL-22[J]. *Cell Immunol*, 2016, 304-305: 1-8.
- [10] Wolk K, Witte E, Witte K, et al. Biology of interleukin-22[J]. *Semin Immunopathol*, 2010, 32(1): 17-31.
- [11] Huber S, Gagliani N, Zenewicz LA, et al. IL-22BP is regulated by the inflammasome and modulates tumorigenesis in the intestine[J]. *Nature*, 2012, 491(7423): 259-263.
- [12] Martin JC, Bériou G, Heslan M, et al. Interleukin-22 binding protein (IL-22BP) is constitutively expressed by a subset of conventional dendritic cells and is strongly induced by retinoic acid[J]. *Mucosal Immunol*, 2014, 7(1): 101-113.
- [13] Luo JW, Hu Y, Liu J, et al. Interleukin-22: a potential therapeutic target in atherosclerosis[J]. *Mol Med*, 2021, 27(1): 88.
- [14] van Hoven V, Munneke JM, Cornelissen AS, et al. Mesenchymal stromal cells stimulate the proliferation and IL-22 production of group 3 innate lymphoid cells[J]. *J Immunol*, 2018, 201(4): 1165-1173.
- [15] Chen Q, Lv J, Yang W, et al. Targeted inhibition of STAT3 as a potential treatment strategy for atherosclerosis[J]. *Theranostics*, 2019, 9(22): 6424-6442.
- [16] Yang FC, Chiu PY, Chen Y, et al. TREM-1-dependent M1 macrophage polarization restores intestinal epithelium damaged by DSS-induced colitis by activating IL-22-producing innate lymphoid cells[J]. *J Biomed Sci*, 2019, 26(1): 46.
- [17] Ye J, Wang Y, Xu Y, et al. Interleukin-22 deficiency alleviates doxorubicin-induced oxidative stress and cardiac injury via the p38 MAPK/macrophage/Fizz3 axis in mice[J]. *Redox Biol*, 2020, 36: 101636.
- [18] Gan ZS, Wang QQ, Li JH, et al. Iron reduces M1 macrophage polarization in RAW264.7 macrophages associated with inhibition of STAT1[J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 8570818.
- [19] Hu H, Li L, Yu T, et al. Interleukin-22 receptor 1 upregulation and activation in hypoxic endothelial cells improves perfusion recovery in experimental peripheral arterial disease[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 505(1): 60-66.
- [20] 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.
- [21] Clarke MC, Figg N, Maguire JJ, et al. Apoptosis of vascular smooth muscle cells induces features of plaque vulnerability in atherosclerosis[J]. *Nat Med*, 2006, 12(9): 1075-1080.
- [22] Chang Y, Al-Alwan L, Risse PA, et al. TH17 cytokines induce human airway smooth muscle cell migration[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127(4): 1046-1053. e2.
- [23] 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.
- [24] Shi L, Ji QW, Liu L, et al. IL-22 produced by Th22 cells aggravates atherosclerosis development in ApoE^{-/-} mice by enhancing DC-induced Th17 cell proliferation[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(5): 3064-3078.

- [25] Libby P, Aikawa M. Stabilization of atherosclerotic plaques: new mechanisms and clinical targets[J]. *Nat Med*, 2002, 8(11): 1257-1262.
- [26] 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): 943-957. e9.
- [27] Kahles F, Findeisen HM, Bruemmer D. Osteopontin: a novel regulator at the cross roads of inflammation, obesity and diabetes[J]. *Mol Metab*, 2014, 3(4): 384-393.
- [28] Zhang L, Wang T, Wang XQ, et al. Elevated frequencies of circulating Th22 cell in addition to Th17 cell and Th17/Th1 cell in patients with acute coronary syndrome[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e71466.
- [29] Takahashi J, Yamamoto M, Yasukawa H, et al. Interleukin-22 directly activates myocardial STAT3 (signal transducer and activator of transcription-3) signaling pathway and prevents myocardial ischemia reperfusion injury[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(8): e014814.
- [30] Niu G, Wright KL, Ma Y, et al. Role of Stat3 in regulating p53 expression and function[J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(17): 7432-7440.
- [31] Naito AT, Okada S, Minamino T, et al. Promotion of CHIP-mediated p53 degradation protects the heart from ischemic injury[J]. *Circ Res*, 2010, 106(11): 1692-1702.
- [32] Ye J, Ji QW, Liu JF, et al. Interleukin 22 promotes blood pressure elevation and endothelial dysfunction in angiotensin II-treated mice[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(10): e005875.
- [33] Akbari H, Asadikaram G, Jafari A, et al. Atorvastatin, losartan and captopril may upregulate IL-22 in hypertension and coronary artery disease; the role of gene polymorphism[J]. *Life Sci*, 2018, 207: 525-531.
- [34] Sagar S, Liu PP, Cooper LT Jr. Myocarditis[J]. *Lancet*, 2012, 379(9817): 738-747.
- [35] Kong Q, Wu W, Yang F, et al. Increased expressions of IL-22 and Th22 cells in the coxsackievirus B3-Induced mice acute viral myocarditis[J]. *Virol J*, 2012, 9: 232.
- [36] Kong Q, Xue Y, Wu W, et al. IL-22 exacerbates the severity of CVB3-induced acute viral myocarditis in IL-17A-deficient mice[J]. *Mol Med Rep*, 2013, 7(4): 1329-1335.
- [37] Sonnenberg GF, Nair MG, Kim TJ, et al. Pathological versus protective functions of IL-22 in airway inflammation are regulated by IL-17A[J]. *J Exp Med*, 2010, 207(6): 1293-1305.
- [38] Guo Y, Wu W, Cen Z, et al. IL-22-producing Th22 cells play a protective role in CVB3-induced chronic myocarditis and dilated cardiomyopathy by inhibiting myocardial fibrosis[J]. *Virol J*, 2014, 11: 230.
- [39] Veselka J, Anavekar NS, Charron P. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy[J]. *Lancet*, 2017, 389(10075): 1253-1267.
- [40] Ye J, Liu L, Ji Q, et al. Anti-interleukin-22-neutralizing antibody attenuates angiotensin II-induced cardiac hypertrophy in mice[J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 5635929.
- [41] Gu J, Zhou P, Liu Y, et al. Down-regulating Interleukin-22/Interleukin-22 binding protein axis promotes inflammation and aggravates diet-induced metabolic disorders[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2022, 557: 111776.

收稿日期: 2022-12-02

(上接第 616 页)

- [19] Henney NC, Banach M, Penson PE. RNA silencing in the management of dyslipidemias[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2021, 23(11): 69.
- [20] Hovingh GK, Lepor NE, Kallend D, et al. Inclisiran durably lowers low-density lipoprotein cholesterol and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 expression in homozygous familial hypercholesterolemia: the ORION-2 pilot study[J]. *Circulation*, 2020, 141(22): 1829-1831.
- [21] Kosmas CE, Muñoz Estrella A, Sourlas A, et al. Inclisiran in dyslipidemia[J]. *Drugs Today (Barc)*, 2021, 57(5): 311-319.
- [22] Kallend D, Stoekenbroek R, He Y, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inclisiran, a small interfering RNA therapy, in patients with hepatic impairment[J]. *J Clin Lipidol*, 2022, 16(2): 208-219.
- [23] Kallend D, Mason J, Smith PF, et al. An evaluation of a supratherapeutic dose of inclisiran on cardiac repolarization in healthy volunteers: a phase I, randomized study[J]. *Clin Transl Sci*, 2022, 15(11): 2663-2672.
- [24] Toth PP, Bray S, Villa G, et al. Network meta-analysis of randomized trials evaluating the comparative efficacy of lipid-lowering therapies added to maximally tolerated statins for the reduction of low-density lipoprotein cholesterol[J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(18): e025551.
- [25] Hardy J, Niman S, Pereira E, et al. A critical review of the efficacy and safety of inclisiran[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2021, 21(6): 629-642.
- [26] Landmesser U, Haghikia A, Leiter LA, et al. Effect of inclisiran, the small-interfering RNA against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, on platelets, immune cells, and immunological biomarkers: a pre-specified analysis from ORION-1[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(1): 284-291.
- [27] Galactionova K, Salari P, Mattli R, et al. Cost-effectiveness, burden of disease and budget impact of inclisiran: dynamic cohort modelling of a real-world population with cardiovascular disease[J]. *Pharmacoeconomics*, 2022, 40(8): 791-806.
- [28] Desai NR, Campbell C, Electricwala B, et al. Cost effectiveness of inclisiran in atherosclerotic cardiovascular patients with elevated low-density lipoprotein cholesterol despite statin use: a threshold analysis[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2022, 22(5): 545-556.

收稿日期: 2022-11-22