

• 综述 •

IL-35 与呼吸道变态反应性疾病的研究进展

李军¹ 黄江菊^{1△}

[关键词] IL-35; IL-12 家族; 哮喘; 鼻炎; 变应性; 鼻息肉; 免疫治疗

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2017.07.021

[中图分类号] R765.21 [文献标志码] A

Progress on the relationship between IL-35 and respiratory allergic disease

Summary Interleukin 35(IL-35), a new IL-12 family cytokine, is consisting of IL-12P35 and Epstein-Barr virus-induced gene 3(EBI3) and is required by regulatory T cells(Tregs) for maximal activity. IL-35 is regarded as a promising new type of anti-inflammatory treatment factor, by the in-vitro and mouse models studies confirmed, although the studies have not been able to elucidate the role of IL-35 in human respiratory allergic disease. This paper describes the IL-35 and respiratory allergic diseases of bronchial asthma, allergic rhinitis and research progress in nasal polyyps.

Key words IL-35; IL-12 family cytokine; asthma; rhinitis; allergic; nasal polyyps; immunotherapy

1997 年, Devergne 等^[1] 在研究 EB 病毒诱导基因 3(Epstein Barr virus induced gene 3, EBI3) 和 IL-12P40 亚基时发现, EBI3 与 P35 能相互促进呈高相关性表达, 是一种新型异源二聚体。Collison 等^[2] 在 2007 年首先报道了 EBI3 与 P35 异源二聚体的结构及其免疫抑制功能, 随后将其正式命名为 IL-35, 与 IL-12、IL-23、IL-27 等共同归属于 IL-12 家族。IL-35 作为 TGF-β 和 IL-10 之后出现的新型抑制性细胞因子成为近年来各国学者研究的热点, 在多种疾病如类风湿性关节炎^[3-4]、系统性红斑狼疮^[5]、病毒性乙型肝炎^[6]、支气管哮喘^[7] 和变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)^[8] 表达均有显著改变。近期研究发现, IL-35 的产生及功能与 Treg 关系密切, 而且是 Treg 发挥其免疫抑制功能所需的关键细胞因子^[9], 正所谓“同一气道, 同一疾病”。本文对有关 IL-35 与呼吸道变态反应性疾病的研究进展作一综述, 为进一步研究在治疗中的潜在价值奠定基础。

1 IL-35 的结构

IL-35 是 IL-12 家族中最新识别的成员, 是由 α 和 β 链组成的异源二聚体蛋白。与 IL-35 的结构相似的细胞因子还包括 IL-12、IL-23、IL-27, 均是由 α 链(P19, P35 和 P28)和 β 链(EBI3 和 P40)组成的异源二聚体, 但介导不同的一个特有免疫功能的基团^[10]。IL-35 具有 IL-12 家族的典型特点, 由

IL-12 的 α 链 P35 亚基和 IL-27 的 β 链 EBI3 亚基组成的异源二聚体蛋白, 在 T 细胞增殖活化和细胞因子产生方面发挥重要的调节作用^[11]。IL-35 的受体由 IL-12Rβ2 和 gp130 两个亚基构成^[10]。当 IL-35 产生后便与其靶细胞上的受体结合, 信号经由 STAT1 和 STAT4 通路传导^[11], 并且通过促进 IL-35 的表达形成正反馈的作用。

2 IL-35 的功能

大量的研究表明, IL-35 通过诱导 Treg 细胞发挥免疫抑制作用, 而非通过其他已知抑制性细胞因子如转化生长因子 β(transforming growth factor-β, TGF-β)和 IL-10 诱导调节。与其他的 IL-12 家族成员主要由树突状细胞(DCs)、巨噬细胞、单核细胞等被抗原提呈细胞(APCs)激活后而产生不同, IL-35 主要由 Treg 细胞产生, 也可由活化的 B 细胞和少量活化的内皮细胞、平滑肌细胞和单核细胞产生, 通过激活 Jak-STAT 信号通路进行信号传导来参与免疫调节的功能^[12]。

Treg 细胞主要分为 nTreg 和 iTreg 细胞两大类, 在保持免疫平衡及防止变态反应性疾病发生方面起着重要的作用^[11]。Treg 细胞通过多种机制来抑制免疫力, 包括抑制性细胞因子 IL-35、IL-10 和 TGF-β, 若有效的免疫抑制介质缺失或降低将会导致性变态反应性疾病的发生^[13]。Collison 等^[14] 证实 IL-35 与 TGF-β 类似, 也能够诱导产生一种 Treg 细胞称为“iT35 细胞”。iT35 细胞通过分泌 IL-35 发挥免疫抑制的作用, 且与 IL-35 存在正反馈调节作用^[2]。相比 TGF-β 诱导的 iTreg 细胞, iT35 细胞在体内较为稳定且仅能被 IL-35 诱导

¹ 重庆医科大学附属第一医院耳鼻咽喉头颈外科(重庆, 400016)

[△] 审校者

通信作者: 黄江菊, E-mail: huangjiangju@foxmail.com

产生,同时 Kochetkova 等^[15-16]通过研究类风湿性关节炎的模型发现,在治疗组小鼠的关节中加入 rhIL-35 后可以降低炎症性免疫反应的程度,小鼠的关节肿胀也得到明显缓解。上述研究进一步表明,IL-35 具有广泛的临床应用前景,有望成为特异性治疗变态反应性疾病新的有价值的研究方向。

3 IL-35 与呼吸道变态反应性疾病

3.1 IL-35 与支气管哮喘

支气管哮喘(bronchial asthma)是最为常见的呼吸道非特异性慢性炎症性疾病,以气道变应性炎症和气道高反应性为主要特征,其病程的发生发展与嗜酸粒细胞、中性粒细胞、肥大细胞和 T 淋巴细胞等多种炎性细胞释放炎性因子和细胞因子相关,但发病机制并不明确。多数学者认为在疾病的发生发展过程中免疫调节机制发挥着重要作用,以 Th1/Th2 和 Th17/Treg 细胞数目和(或)分化不平衡为主要特征。Whitehead 等^[17]通过建立支气管哮喘小鼠模型的研究发现,Treg 细胞产生的细胞因子可以抑制 IL-17 介导的小鼠气道高反应性,从而减轻小鼠模型的气道高反应症状,这种细胞因子并非 IL-10 或 TGF- β ,而是 IL-35。Ma 等^[18]检测到支气管哮喘患者血清中 IL-35 表达水平下调且与 IL-4、IgE 和嗜酸粒细胞计数呈负相关,与 IFN- γ 正相关,且哮喘病情越重者其 IL-35 表达水平越低。Wong 等^[19]研究发现,健康人群和支气管哮喘患者血清中均可检出 IL-35 的表达,但哮喘患者血清 IL-35 表达明显降低。经类固醇治疗或非类固醇治疗后的支气管哮喘患者血清中 IL-35 的表达高于健康人群,提示对于支气管哮喘患者而言 IL-35 可能是一种保护性细胞因子。因此,血清 IL-35 表达水平可以作为评估支气管哮喘控制水平和疾病的严重程度潜在的标志物。同时,Wang 等^[20]发现支气管哮喘患者血清中的 IL-35 在蛋白及 mRNA 表达水平均明显降低。在体外加入的重组人白细胞介素 35(rhIL-35)以剂量依赖的方式抑制了 CD4⁺CD25⁻T 细胞的增殖。而 rhIL-35 的诱导是通过抑制 IL-4 实现的。这说明,IL-35 可以有效地抑制 IL-4 活化产生的 CD4⁺CD25⁻T 细胞,控制炎症反应的进一步发展。因此,IL-35 特异性表达的调节功能有望成为治疗支气管哮喘患者特异性免疫治疗的一种新途径^[21]。

3.2 IL-35 与 AR

AR 发病数量全球呈日益增长趋势,其发病机制复杂,涉及多种免疫活性细胞和细胞因子的鼻黏膜慢性炎症反应性疾病。Huang 等^[22]研究发现,与健康人群相比 AR 患者血清中 Th17 细胞的比

率显著增高而 Treg 细胞比率大大降低;同时血清中 IL-17 表达水平显著增高,TGF- β 表达水平显著降低。Tao 等^[23]报道 AR 伴哮喘的儿童患者,血清 Th17 细胞和 IL-17 的表达水平显著上调,Treg 细胞和 TGF- β 表达水平显著下调,而 AR 伴哮喘患者尤为明显。此外,在变应性气道疾病的儿童外周血清中总 IgE 水平与 Th17 细胞和 IL-17 呈正相关,与 Treg 细胞和 TGF- β 呈负相关。在 AR 小鼠模型的研究中^[24],通过免疫组织化学发现 IL-35 的亚基 EB13 和 IL-12p35 在鼻黏膜的表达,其表达结果均明显下调,同期检测的 EB13 mRNA 和 IL-12A mRNA 的表达也显著下调,但后者差异并无统计学意义。尹雪等^[25]研究的 AR 患者血清中 Th17 细胞的比率显著增高而 Treg 细胞比率大大降低,且 IL-35 表达水平明显低于正常人。因此,Treg 细胞比率及功能的缺失、Th17 细胞比率及其细胞因子功能的亢进,这些可能是 AR 发病的重要机制之一,因而 IL-35 特异性表达的调节功能可能成为 AR 的免疫治疗的新热点。

3.3 IL-35 与鼻息肉

鼻息肉(nasal polyp, NP)是鼻腔和鼻窦受 T 淋巴细胞亚群调节的慢性炎症性疾病。NP 的形成由多种因素共同作用所致,以变态反应和鼻黏膜的慢性炎症学说为主。目前认为 NP 是 CRS 的一个疾病亚型或发展阶段,是耳鼻咽喉头颈外科常见的多发性疾病。目前临床治疗以常规药物联合鼻内镜手术为主,但治疗后复发率较高,严重影响患者的生活质量。Shen 等^[26]在研究伴或不伴变应性体质 NP 患者外周血提取的单核细胞(PBMCs)中发现,Th17 细胞比率显著增加和 Treg 细胞比率显著降低;息肉组织中 IL-17 表达水平显著上调和 TGF- β 表达水平显著下调。同时,也发现在 PBMCs 中 Treg 细胞比率与 Th1 和 Th2 细胞呈负相关。在提取 PBMCs 中加入植物血凝素(PHA)或尘螨抗原原液(HDM)+PHA 刺激时^[27],结果在加入 HDM+PHA 刺激后 PBMCs 中 Th17 细胞比率显著增加,IL-17A 表达水平显著上调。研究表明,Th17 细胞免疫参与全身性免疫应答,可能通过刺激增加 Th17 细胞比率和 IL-17A 的产生加剧 NP 的发生发展;而后续的研究也表明^[28],在加入 HDM+PHA 刺激后 PBMCs 中 Treg 细胞和 TGF- β 表达水平显著下调,且与 IFN- γ 、IL-4 及 IL-5 之间呈显著负相关。上述研究表明,NP 患者外周血 Th17/Treg 细胞失衡且在变应性体质的患者中更严重。IL-35 通过诱导 Treg 细胞抑制免疫反应,NP 患者 IL-35 表达水平也低于正常人^[29]。通

过刺激 PBMCs 实验也证实了变应性因素可能通过加重 Th17/Treg 失衡,使 Th17 细胞的促炎作用不断放大、Treg 细胞的免疫抑制和调节功能缺陷。这些可能是 NP 发病的重要机制之一,因而 IL-35 的免疫调节将成为 NP 研究热点,为进一步的特异性免疫治疗奠定理论基础。

IL-35 是 IL-12 家族中最新识别的成员。从小鼠模型和人类的研究证实,IL-35 是一种重要的抑制性细胞因子,对维持机体免疫平衡具有重要意义。IL-35 通过诱导 Treg 细胞抑制免疫反应,与多种临床疾病密切相关,但调节免疫反应的机制仍不明确。在调节免疫应答过程中各种细胞及与细胞因子之间的相互调节非常重要,在理想的情况下,通过阻断或抑制其中一个途径就可调节变态反应性疾病的发生发展。然而,变态反应性疾病的发生发展是一个非常复杂的网络调节过程,未来 IL-35 的特异性表达的调节功能也需要精准化或个性化药物的治疗来实现这一免疫治疗目标。然而,IL-35 与其他细胞因子及 Treg 细胞之间的调控仍有待于进一步研究,期待在临床应用 IL-35 特异性表达的调节功能,使它成为变态反应性疾病治疗中潜在的治疗靶点。

参考文献

- [1] DEVERGNE O, BIRKENBACH M, KIEFF E. Epstein-Barr virus-induced gene 3 and the p35 subunit of interleukin 12 form a novel heterodimeric hematopoietin[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997, 94: 12041—12046.
- [2] COLLISON L W, WORKMAN C J, KUO T T, et al. The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function[J]. Nature, 2007, 450: 566—569.
- [3] NAKANO S, MORIMOTO S, SUZUKI S, et al. Immunoregulatory role of IL-35 in T cells of patients with rheumatoid arthritis [J]. Rheumatology (Oxford), 2015, 54: 1498—1506.
- [4] WU S, LI Y, LI Y, et al. Interleukin-35 attenuates collagen-induced arthritis through suppression of vascular endothelial growth factor and its receptors[J]. Int Immunopharmacol, 2016, 34: 71—77.
- [5] CAI Z, WONG C K, KAM N W, et al. Aberrant expression of regulatory cytokine IL-35 in patients with systemic lupus erythematosus [J]. Lupus, 2015, 24: 1257—1266.
- [6] LI X, TIAN L, DONG Y, et al. IL-35 inhibits HBV antigen-specific IFN- γ -producing CTLs in vitro[J]. Clin Sci (Lond), 2015, 129: 395—404.
- [7] BAJORIUNIENE I, MALAKAUSKAS K, LAVINSKIENE S, et al. Response of peripheral blood Th17 cells to inhaled Dermatophagoides pteronyssinus in patients with allergic rhinitis and asthma[J]. Lung, 2012, 190: 487—495.
- [8] 万俊, 罗英, 杨春萍, 等. 变应性鼻炎患者外周学 IL-35 及 EB13 mRNA 和 IL-12A mRNA 表达的研究 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2014, 28 (13): 952—954.
- [9] COLLISON L W, WORKMAN C J, KUO T T, et al. The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function[J]. Nature, 2007, 450: 566—569.
- [10] COLLISON L W, VIGNALI D A. Interleukin-35: odd one out or part of the family[J]? Immunol Rev, 2008, 226: 248—262.
- [11] CHOI J, LEUNG P S, BOWLUS C, et al. IL-35 and Autoimmunity: a Comprehensive Perspective[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2015, 49: 327—332.
- [12] VIGNALI D A, KUCHROO V K. IL-12 family cytokines: immunological playmakers[J]. Nat Immunol, 2012, 13: 722—728.
- [13] ZOU W. Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy[J]. Nat Rev Immunol, 2006, 6: 295—307.
- [14] COLLISON L W, CHATURVEDI V, HENDERSON A L, et al. IL-35-mediated induction of a potent regulatory T cell population[J]. Nat Immunol, 2010, 11: 1093—1101.
- [15] KOCHETKOVA I, GOLDEN S, HOLDERNESS K, et al. IL-35 stimulation of CD39+ regulatory T cells confers protection against collagen II-induced arthritis via the production of IL-10[J]. J Immunol, 2010, 184: 7144—7153.
- [16] NIEBALA W, WEI X Q, CAI B, et al. IL-35 is a novel cytokine with therapeutic effects against collagen-induced arthritis through the expansion of regulatory T cells and suppression of Th17 cells[J]. Eur J Immunol, 2007, 37: 3021—3029.
- [17] WHITEHEAD G S, WILSON R H, NAKANO K, et al. IL-35 production by inducible costimulator (ICOS)-positive regulatory T cells reverses established IL-17-dependent allergic airways disease[J]. J Allergy Clin Immunol, 2012, 129: 207—215.
- [18] MA Y, LIU X, WEI Z, et al. The expression of a novel anti-inflammatory cytokine IL-35 and its possible significance in childhood asthma[J]. Immunol Lett, 2014, 162(1 Pt A): 11—17.
- [19] WONG C K, LEUNG T F, CHU I M, et al. Aberrant expression of regulatory cytokine IL-35 and pattern recognition receptor NOD2 in patients with allergic asthma[J]. Inflammation, 2015, 38: 348—360.
- [20] WANG W, LI P, CHEN Y F, et al. A potential im-

- munopathogenic role for reduced IL-35 expression in allergic asthma[J]. *J Asthma*, 2015, 52: 763-771.
- [21] 扶红根, 雷后兴. 白介素-35 与支气管哮喘的相关性研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2016, 32(1): 123-126.
- [22] HUANG X, CHEN Y, ZHANG F, et al. Peripheral Th17/Treg cell-mediated immunity imbalance in allergic rhinitis patients[J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2014, 80: 152-155.
- [23] TAO B, RUAN G, WANG D, et al. Imbalance of Peripheral Th17 and Regulatory T Cells in Children with Allergic Rhinitis and Bronchial Asthma[J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2015, 14: 273-279.
- [24] SHEN H, WANG C, FAN E, et al. Upregulation of interleukin-35 subunits in regulatory T cells in a murine model of allergic rhinitis[J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2014, 76: 237-247.
- [25] 尹雪, 任秀敏, 刘春苗, 等. 变应性鼻炎患者 IL-35 对于 Treg/Th17 细胞平衡的调控作用[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 30(3): 213-216.
- [26] SHEN Y, TANG X Y, YANG Y C, et al. Impaired balance of Th17/Treg in patients with nasal polyposis[J]. *Scand J Immunol*, 2011, 74: 176-185.
- [27] SHEN Y, HU G H, YANG Y C, et al. Allergen induced Th17 response in the peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of patients with nasal polyposis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 12: 235-240.
- [28] SHEN Y, HU G H, KANG H Y, et al. Allergen induced Treg response in the peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of patients with nasal polyposis[J]. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2014, 32: 300-307.

(收稿日期: 2017-01-10)

鼻腔鼻窦滑膜肉瘤的发病机制及研究进展*

周政¹ 苗刚勇¹ 李云秋^{1△}

[关键词] 鼻腔, 鼻窦; 滑膜肉瘤; 发病机制; 发展
doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2017.07.022
[中图分类号] R739.6 [文献标志码] A

Pathogenesis and research progress of the synovial sarcoma of the nasal cavity and sinus

Summary Synovial sarcoma of the nasal cavity and sinus are rare, comprise less than 0.1% of all soft tissue malignancies. Synovial sarcoma is a malignant mesenchymal tumor with variable epithelial differentiation, which is defined by the presence of a specific chromosomal translocation that generates SS18-SSX fusion oncogenes. The treatment include surgery, radiotherapy, chemotherapy. As the delicate anatomy of the nasal cavity and sinus limits the ability to obtain wide surgical margins. This maybe the reason why there is a higher local recurrence rate and worse disease-specific survival in head and neck sarcomas compared to other sites.

Key words nasal cavity, sinuses; synovial sarcoma; pathogenesis; development

滑膜肉瘤是一种罕见的软组织肉瘤, 头颈部滑膜肉瘤于 1954 年由 Jernstorom 首次以咽部滑膜肉瘤报道, 在全身滑膜肉瘤中发病比例不足 5%, 由于恶性程度高, 局部复发及远处转移是导致死亡的主要原因。根据流行病学的细胞系特点^[1-2], 将其分为双相型(25%)、单相型(75%)(纤维型、上皮型)、未分化型(<5%)、黏液样型。鼻腔鼻窦滑膜肉瘤的发病机制可能与染色体易位所致的基因异

常融合有关^[3], 由于其诊断困难, 复发率高, 5 年生存率低下, 如何制定行之有效的系统治疗方法, 越来越受到临床各个科室的重视。

1 滑膜肉瘤的发病机制

目前认为滑膜肉瘤并非起源于滑膜组织, 而是一类起源于深部软组织间充质干细胞的恶性肿瘤, 可能与染色体易位所致的基因异常融合有关。有文献报道^[3], 通过分子遗传学技术检测到高于 90% 的鼻腔滑膜肉瘤存在染色体 t(X; 18)(p11.2q;q11.2) 的易位及 SYT-SSX 融合基因的表达。也正基于此, 行 RT-PCR 染色体检测已成为目前国际上公认的诊断滑膜肉瘤的标准之一, 当然, 并非所有的滑膜肉瘤中均有融合基因的表达,

* 基金项目: 湖南省科学技术厅科技计划项目 (No: 2013FJ6034)

¹ 湖南省人民医院头颈外科 (长沙, 410005)

[△] 审校者

通信作者: 李云秋, E-mail: entliyunqiu@126.com