

综 述

白细胞介素-25 在支气管哮喘中的作用*

武汉大学人民医院 王荣 彭利娟 程丹*, 武汉 430060

关键词 白细胞介素-25;哮喘;Th2 免疫;多效性;表型

中图分类号 R562.2+5

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20180225

支气管哮喘(简称哮喘)是严重危害人类健康的慢性气道炎症性疾病^[1],哮喘的主要特征包括慢性嗜酸性粒细胞性气道炎症、气道高反应性、气道重塑和黏液过度分泌^[2]。近年来,我国哮喘的发病率逐年上升,带来巨大的社会和经济负担。尽管国内外已有大量关于支气管哮喘发病机制的临床和动物研究,但哮喘气道慢性炎症和气道重塑的机制仍尚未完全阐明^[3]。Th1/Th2 免疫调节失衡是哮喘的主要发病机制之一, Th2 细胞被认为是嗜酸性粒细胞炎症性哮喘发病的主要细胞因子^[4]。IL-25 也称 IL-17E, 是 IL-17 家族的新成员。IL-25 与其受体 IL-17RB 结合,通过固有或适应性免疫诱导固有淋巴样细胞(iLC2s)和 CD4 + T 细胞(Th2 细胞)活化,促进 Th2 细胞因子 IL-4、IL-5 和 IL-13 的产生增多^[5],进而促进嗜酸性粒细胞聚集,上皮细胞增生肥大,导致 IgE 和 Eotaxin 的水平增高^[6],引起气道高反应性^[7]。本文将 IL-25 的来源、生物学活性以及 IL-25 与不同表型哮喘的关系综述如下。

IL-25 的来源

IL-17(IL-17A)最初是从活化的 T 细胞克隆中被识别的,并命名为 CTLA-8^[8],随后,根据氨基酸的序列同源性,IL-17 家族中的其他 5 个新成员被发现并依次命名为 IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E 和 IL-17F^[9]。IL-25(也称 IL-17E)是由活化的 Th2 细胞产生的一种细胞因子,位于 14q11.2 染色体,它的 cDNA 全长有 486 个核苷酸,编码 162 个氨基酸,其 N-端的 24 个氨基酸为信号肽^[10]。人和小鼠 IL-25 的分子量分别为 16.7 kDa 和 17.5 kDa^[11]。

IL-25 可以由多种细胞,包括许多造血细胞和非造血细胞谱系产生^[12]。例如,通过将体外分离纯化得到的肺泡巨噬细胞经 TiO₂ 干预,可以从 mRNA

水平和蛋白水平检测到 IL-25 的表达^[13]。在 Th2 活化的骨髓来源的肥大细胞中也看到有 IL-25 的表达^[14]。此外,动物实验研究发现,小鼠盲肠片段中的 CD4 + T 细胞也可以表达 IL-25^[15],说明肺泡巨噬细胞、肥大细胞和 T 细胞是 IL-25 主要的细胞来源。

一项关于正常对照与过敏患者的临床研究发现,人外周血嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞均可表达大量的 IL-25,通过单用 IL-5 或联合巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)以及 GM-CSF 联合 IL-13 或 IgE 交联刺激之后,IL-25 的表达水平明显增加^[16]。此外,小鼠和人的肺上皮细胞系(MLE12 和 A549)以及小鼠 II 型肺泡上皮细胞受到过敏原刺激后均显著表达 IL-25^[17]。在组织方面,Xu 等^[10]检测到人 IL-25 在胃肠道、子宫和睾丸组织中有丰富的表达,而在小脑、脾脏、心脏、骨骼肌、前列腺中表达较低。通过免疫染色分析发现,哮喘患者气道黏膜下层 IL-25 的表达水平明显高于正常对照组^[18],并且在中枢神经系统检测到人 IL-25 的表达^[19]。因此,固有和适应性免疫细胞以及组织结构细胞是 IL-25 的潜在来源。

IL-25 的受体

功能性 IL-17 的信号传导主要依赖于 IL-17RA 和 IL-17RC 复合而成的异二聚体复合受体^[20]。IL-25 的受体在 IL-17RA 序列同源性的基础上被识别,称为 IL-17RB(又称 EV127, IL-17 受体同系物 1)^[10]。IL-25 可以组成型的表达 IL-17RB 和/或 IL-17RA,并且通过 IL-17RB 和/或 IL-17RA 调节其生物学活性。它们构成一个适应/固有免疫细胞和结构细胞的大家族。而 IL-25 的高亲和力受体是 IL-17RB,位于 3p21.1 染色体,编码 502 个氨基酸。人 CD4 + T 记忆细胞通过抗 CD3/CD28 复合抗体,或 TSLP 激活的树突状细胞共刺激来上调 IL-17RB 的表达^[21]。此外,在小鼠的初始 CD4 + T 细胞和 Th2

*基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(No: 81600023);湖北省自然科学基金项目(No:2016CFB161)

*通信作者:程丹, E-mail:chengdan729@163.com

细胞里也检测到 IL-17RB 的表达^[22]。在体研究证实,IL-25 诱导的过敏性气道炎症是由 CD4 + Th2 细胞介导的,抑制 CD4 + Th2 细胞的表达可以显著减轻 IL-25 引起的气道炎症^[23]。这些研究表明,CD4 + Th2 细胞表达 IL-17RB,可能是 IL-25 的潜在靶细胞。

除了适应性免疫细胞,一些固有免疫细胞也可表达高水平的 IL-17RB。Wang 等^[24]在过敏性鼻炎患者的外周血单核细胞(尤其是嗜碱性粒细胞)中观察到 IL-17RB 的表达明显升高。另一项临床研究发现,过敏性哮喘患者的嗜酸性粒细胞中 IL-17RB 的含量明显高于正常对照及非过敏性哮喘患者^[25]。在 OVA 哮喘小鼠或 IL-25 致敏的小鼠体内,NKT 细胞也可表达高水平的 IL-17RB^[26]。慢性过敏性气道炎症小鼠的巨噬细胞和树突状细胞可能是 IL-25 的潜在靶细胞^[27~29]。除了这些极化的免疫细胞以外,2 型固有淋巴样细胞(iLC2)也是 IL-25 的潜在靶细胞^[30,31]。这些结果表明,IL-25 通过与其受体 IL-17RB 结合,在调节固有和适应性免疫反应中发挥重要作用。

IL-25 的作用效应

早在 2001 年,Fort 等^[11]研究发现,腹腔内注射纯化的 IL-25 蛋白可以导致野生型小鼠肺组织的嗜酸性粒细胞浸润,黏液过度分泌和上皮细胞增生肥大,从而诱导 IL-4、IL-5 和 IL-13 的表达。此外,通过小鼠气道滴鼻给予 IL-25 高表达的腺病毒或纯化蛋白,可以诱导 Th2 型细胞因子的表达增加,气道嗜酸性粒细胞浸润,上皮细胞增生,黏液过度分泌和气道高反应性^[32,33]。然而,这些研究均未能阐明 IL-25 在过敏性气道疾病中的病理生理过程和作用机制。随后,Sharkhuu 等^[34]研究证实,IL-25 诱导的气道高反应性,气道嗜酸性粒细胞炎症,黏液过度分泌和 Th2 细胞因子表达增加仅仅作用于野生型小鼠,这表明,在过敏性气道疾病的小鼠体内,IL-25 的作用效应可能取决于初始 T 细胞中 Th2 细胞因子的释放。此外,高表达人或小鼠 IL-25 的转基因小鼠可以导致促炎性细胞因子增殖,有利于循环中炎性细胞渗透和气道上皮细胞增生肥大,从而促进 Th2 免疫炎症反应^[17,35]。相反,IL-25 中和抗体、可溶性的 IL-17RB-Fc 蛋白或 IL-25 基因敲除均可显著降低哮喘小鼠 Th2 细胞因子的产生,抑制气道嗜酸性粒细胞炎症和气道高反应性^[22,36,37]。同时,IL-25 中和抗体不仅可以减轻气道炎症,还可以改善气道和血管

的重塑^[38]。

Gregory 等^[38]报道,抗 IL-25 抗体可以降低屋尘螨诱导的哮喘小鼠肺支气管旁胶原沉积,平滑肌增生和内皮祖细胞的募集。也有研究发现,通过气道滴鼻给予 IL-25 构建模拟 OVA 或屋尘螨诱导的小鼠哮喘模型^[39],这种哮喘小鼠模型表现出哮喘样症状,除了急慢性的气道炎症和气道重塑,还包括嗜酸性粒细胞增多、Th2 细胞因子表达增高、气道高反应性、杯状细胞增生、上皮纤维化、平滑肌的增生肥厚和血管生成^[40,41]。

尽管 IL-25 可以通过直接作用于肺成纤维细胞诱导 I/III 型胶原蛋白和平滑肌肌动蛋白的增殖和表达,也可以通过直接作用于人脐静脉血管内皮细胞(HUVEC)诱导体外血管生成,但我们仍不能排除 IL-25 通过影响来源于其他免疫细胞的 Th2 型细胞因子的表达,对哮喘气道的纤维化和血管生成发挥间接作用。上述研究进一步证实,IL-25 在哮喘气道炎症和重塑的发生发展过程中发挥关键作用。

IL-25 的哮喘表型

支气管哮喘是具有气道炎症和气道重塑特征的慢性呼吸系统疾病,被认为是一种与基因和环境相关的多因素的异质性疾病^[42],具有不同的临床、病理分型和分子表型^[43]。根据炎症反应的性质通过聚类分析可将哮喘分类为不同的亚型^[44],一种新型的分类方法^[45],即:通过计算每一个哮喘患者气道上皮细胞中,Th2 细胞因子 IL-13 诱导的三种标志基因 POSTN、CLCA1、SERPINB2 在气道上皮细胞中 mRNA 水平的平均值,将 3 种标志性基因表达水平高的归类为“Th2-high”哮喘,而三种基因不表达或低表达的归类为“Th2-low”哮喘^[46],临床研究表明,“Th2-high”和“Th2-low”2 种不同表型的哮喘具有不同的临床症状和病理特征,并验证了两种不同表型的哮喘在气道炎症、气道高反应性和气道重塑方面存在显著差异。

最近,我们通过对 43 例新近确诊的、从未使用过糖皮质激素的哮喘患者及 21 例对照者进行研究发现,IL-25 mRNA 的表达水平和血浆中 IL-25 的含量在一部分哮喘患者中明显升高,这部分哮喘患者外周血总 IgE 含量和 Th2 细胞因子的表达水平更高,有着更明显的气道高反应性和更严重气道嗜酸性粒细胞炎症,且气道黏液分泌明显增多,气道重塑情况也更显著^[47],因此,我们把这一部分高于正常对照气道上皮细胞 IL-25mRNA 水平的第 95 百分位

数的哮喘患者,定义为“IL-25 high”。同时,我们还观察到,“IL-25 high”哮喘患者对吸入性糖皮质激素(inhaled corticosteroids,ICS)治疗的反应性更敏感,规律的ICS治疗能显著降低“IL-25 high”哮喘患者的气道高反应性,改善肺通气功能状态^[47,48]。Seys等^[49]通过对哮喘患者诱导痰 mRNA 表达的分析发现,IL-25 和 IL-17A 在调节对 ICS 耐药的难治性哮喘患者治疗中具有协同作用。另外,IL-25 还可以诱导 IL-17A 依赖的哮喘模型小鼠气道中性粒细胞表达增加^[50,51]。IL-25 在气道嗜酸性或混合性粒细胞(中性粒细胞和嗜酸性粒细胞)浸润的一部分哮喘亚型中发挥重要作用。IL-25 和其他细胞因子(如 Th2 细胞因子)的特征性表达为区分哮喘表型以及异质性疾病的个体化治疗提供参考依据。

总结

IL-25 通过作用于其自身受体 IL-17RB,在哮喘气道炎症和气道重塑等方面发挥重要作用。但是,我们目前的研究仍过于局限,由于 IL-25 的多效性,以及 IL-25 与基因、环境之间复杂的相互影响,仍需更多的研究进一步揭示 IL-25 的多效性在哮喘中的作用。更重要的是,需要大量的临床研究深入确定和评估“IL-25 high”哮喘表型的所有临床特点及病理特征。在未来的研究中,我们可能通过使用相应的 IL-25 中和抗体或 IL-17RB 拮抗剂,将 IL-25 作为抑制哮喘气道炎症和气道重塑治疗的新靶点。

参考文献

- Holgate ST. Innate and adaptive immune responses in asthma[J]. *Nat Med*,2012,18(5):673-683.
- Kankaanranta H,Kauppi P, Leena E, et al. Emerging comorbidities in adult asthma: risks clinical associations and mechanisms[J]. *Mediators Inflamm*,2016,2016:3690628.
- Kudo M,Ishigatsubo Y,Aoki I. Pathology of asthma[J]. *Front Microbiol*,2013,4:263.
- Qi X,Gurung P,Malireddi RK, et al. Critical role of caspase-8-mediated IL-1 signaling in promoting Th2 responses during asthma pathogenesis[J]. *Mucosal Immunol*,2017,10(1):128-138.
- Iwakura Y,Ishigame H,Saijo S, et al. Functional specialization of interleukin-17 family members[J]. *Immunity*,2011,34(2):149-162.
- Kubo M. Innate and adaptive type 2 immunity in lung allergic inflammation[J]. *Immunol Rev*,2017,278(1):162-172.
- Terashima A,Watarai H,Inoue S, et al. A novel subset of mouse NKT cells bearing the IL-17 receptor B responds to IL-25 and contributes to airway hyperreactivity[J]. *J Exp Med*,2008,205(12):2727-2733.
- Chen K,Kolls JK. Interleukin-17A (IL17A) [J]. *Gene*,2017,614:8-14.
- Moseley TA,Haudenschild DR,Rose L, et al. Interleukin-17 family and IL-17 receptors[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*,2003,14(2):155-174.
- Xu M,Dong C. IL-25 in allergic inflammation [J]. *Immunol Rev*,2017,278(1):185-191.
- Fort MM,Cheung J,Yen D, et al. IL-25 induces IL-4,IL-5,and IL-13 and Th2-associated pathologies in vivo[J]. *Immunity*,2001,15(6):985-995.
- Reynolds JM,Angkasekwinai P,Dong C. IL-17 family member cytokines: regulation and function in innate immunity IL-17 family member cytokines: regulation and function in innate immunity [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*,2010,21(6):413-423.
- Kang CM,Jang AS,Ahn MH, et al. Interleukin-25 and interleukin-13 production by alveolar macrophages in response to particles[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*,2005,33(3):290-296.
- Ikeda K,Nakajima H,Suzuki K, et al. Mast cells produce interleukin-25 upon Fc epsilon RI-mediated activation [J]. *Blood*,2003,101(9):3594-3596.
- Owyang AM,Zaph C,Wilson EH, et al. Interleukin 25 regulates type 2 cytokine-dependent immunity and limits chronic inflammation in the gastrointestinal tract[J]. *J Exp Med*,2006,203(4):843-849.
- Wang YH,Angkasekwinai P,Lu N, et al. IL-25 augments type 2 immune responses by enhancing the expansion and functions of TSLP-DC-activated Th2 memory cells [J]. *J Exp Med*,2007,204(8):1837-1847.
- Angkasekwinai P,Park H,Wang YH, et al. Interleukin 25 promotes the initiation of proallergic type 2 responses [J]. *J Exp Med*,2007,204(7):1509-1517.
- Corrigan CJ,Wang W,Meng Q, et al. T-helper cell type 2 (Th2) memory T cell potentiating cytokine IL-25 has the potential to promote angiogenesis in asthma[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2011,108(4):1579-1584.
- Kleinschek MA,Owyang AM,Joyce-Shaikh B, et al. IL-25 regulates Th17 function in autoimmune inflammation [J]. *J Exp Med*,2007,204(1):161-170.
- Chen K,Eddens T,Trevello-Nunez G, et al. IL-17 receptor signaling in the lung epithelium is required for mucosal chemokine gradients and pulmonary host defense against *K. pneumoniae* [J]. *Cell Host Microbe*,2016,20(5):596-605.
- Zheng R,Chen FH,Gao WX, et al. The TH2-polarizing function of atopic interleukin 17 receptor B-positive dendritic cells up-regulated by lipopolysaccharide [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*,2017,118(4):474-482.
- Petersen BC,Budelsky AL,Baptist AP, et al. Interleukin-25 induces type 2 cytokine production in a steroidresistant interleukin-17RB + myeloid population that exacerbates asthmatic pathology [J]. *Nat Med*,2012,18(5):751-758.
- Lam EP,Kariyawasam HH,Rana BM, et al. IL-25/IL-33-responsive TH2 cells characterize nasal polyps with a default TH17 signature in nasal mucosa [J]. *J Allergy Clin Immunol*,2016,137(5):1514-1524.
- Wang H,Mobini R,Fang Y, et al. Allergen challenge of peripheral

- blood mononuclear cells from patients with seasonal allergic rhinitis increases IL-17RB, which regulates basophil apoptosis and degranulation[J]. *Clin Exp Allergy*, 2010, 40(8):1194-1202.
- 25 Tang W, Smith SG, Beaudin S, et al. IL-25 and IL-25 receptor expression on eosinophils from subjects with allergic asthma[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2014, 163(1):5-10.
- 26 Wawrzyniak M, Ochsner U, Wirz O, et al. A novel, dual cytokine-secretion assay for the purification of human Th22 cells that do not co-produce IL-17A[J]. *Allergy*, 2016, 71(1):47-57.
- 27 Hongjia L, Caiqing Z, Degan L, et al. IL-25 promotes Th2 immunity responses in airway inflammation of asthmatic mice via activation of dendritic cells[J]. *Inflammation*, 2014, 37(4):1070-1077.
- 28 Yang Z, Grinchuk V, Urban JF Jr, et al. Macrophages as IL-25/IL-33-responsive cells play an important role in the induction of type 2 immunity[J]. *PLoS ONE*, 2013, 8(3):e59441.
- 29 Spits H, Artis D, Colonna M, et al. Innate lymphoid cells—a proposal for uniform nomenclature[J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(2):145-149.
- 30 Jia Y, Fang X, Zhu X, et al. IL-13(+) Type 2 innate lymphoid cells correlate with asthma control status and treatment response[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2016, 55(5):675-683.
- 31 Ishizuka IE, Chea S, Gudjonson H, et al. Single-cell analysis defines the divergence between the innate lymphoid cell lineage and lymphoid tissue-inducer cell lineage[J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(3):269-276.
- 32 Hurst SD, Muchamuel T, Gorman DM, et al. New IL-17 family members promote Th1 or Th2 responses in the lung; in vivo function of the novel cytokine IL-25[J]. *J Immunol*, 2002, 169(1):443-453.
- 33 Sonnenberg GF, Artis D. Innate lymphoid cells in the initiation, regulation and resolution of inflammation[J]. *Nat Med*, 2015, 21:698-708.
- 34 Sharkhuu T, Mattheai KI, Forbes E, et al. Mechanism of interleukin-25 (IL-17E)-induced pulmonary inflammation and airways hyper-reactivity[J]. *Clin Exp Allergy*, 2006, 36(12):1575-1583.
- 35 Kim MR, Manoukian R, Yeh R, et al. Transgenic overexpression of human IL-17E results in eosinophilia, B-lymphocyte hyperplasia, and altered antibody production[J]. *Blood*, 2002, 100(7):2330-2240.
- 36 Suzukawa M, Morita H, Nambu A, et al. Epithelial cell-derived IL-25, but not Th17 cell-derived IL-17 or IL-17F, is crucial for murine asthma[J]. *J Immunol*, 2012, 189:3641-3652.
- 37 Ballantyne SJ, Barlow JL, Jolin HE, et al. Blocking IL-25 prevents airway hyperresponsiveness in allergic asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 120:1324-1331.
- 38 Gregory LG, Jones CP, Walker SA, et al. IL-25 drives remodeling in allergic airways disease induced by house dust mite[J]. *Thorax*, 2013, 68(1):82-90.
- 39 Yao XJ, Huang KW, Li Y, et al. Direct comparison of the dynamics of IL-25-and allergen-induced airways inflammation, remodelling and hypersensitivity in a murine asthma model[J]. *Clin Exp Allergy*, 2014, 44(5):765-777.
- 40 Yao X, Wang W, Li Y, et al. Characteristics of IL-25 and allergen-induced airway fibrosis in a murine model of asthma[J]. *Respirology*, 2015, 20(5):730-738.
- 41 Yao X, Wang W, Li Y, et al. IL-25 induces airways angiogenesis and expression of multiple angiogenic factors in a murine asthma model[J]. *Respir Res*, 2015, 16(1):39-49.
- 42 Green RH, Brightling CE, Woltmann G, et al. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids[J]. *Thorax*, 2002, 57(10):875-879.
- 43 Bhakta NR, Woodruff PG. Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines, and back again[J]. *Immunol Rev*, 2011, 242(1):220-232.
- 44 Hastie AT, Moore WC, Meyers DA, et al. Analyses of asthma severity phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125(5):1028-1036.
- 45 Bhakta NR, Solberg OD, Nguyen CP, et al. A qPCR-based metric of Th2 airway inflammation in asthma[J]. *Clin Transl Allergy*, 2013, 3(1):24.
- 46 Peters MC, Mekonnen ZK, Yuan S, et al. Measures of gene expression in sputum cells can identify TH2-high and TH2-low subtypes of asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(2):388-394.
- 47 Cheng D, Xue Z, Yi L, et al. Epithelial interleukin-25 is a key mediator in Th2-high, corticosteroid-responsive asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190(6):639-648.
- 48 Yi L, Cheng D, Zhang K, et al. Intelectin contributes to allergen-induced IL-25, IL-33, and TSLP expression and type 2 response in asthma and atopic dermatitis[J]. *Mucosal Immunol*, 2017, 10(6):1491-1503.
- 49 Seys SF, Grabowski M, Adriaensen W, et al. Sputum cytokine mapping reveals an IL-5, IL-17A, IL-25-high pattern associated with poorly controlled asthma[J]. *Clin Exp Allergy*, 2013, 43(9):1009-1017.
- 50 Beale J, Jayaraman A, Jackson DJ, et al. Rhinovirus-induced IL-25 in asthma exacerbation drives type 2 immunity and allergic pulmonary inflammation[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(256):256ra134.
- 51 Xu W, Chen L, Guo S, et al. Intranasal administration of recombinant mycobacterium smegmatis inducing IL-17A autoantibody attenuates airway inflammation in a murine model of allergic asthma[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3):e0151581.

(2017-04-12 收稿 2017-07-08 修回)