



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.10.021

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.10.021>

· 继续教育园地 ·

白细胞介素-33 在溃疡性结肠炎中的作用进展

李小丽 王小娟 金正旭 张德奎

[摘要] 白细胞介素(IL)-33 是 IL-1 细胞因子家族的成员,是参与多种免疫性疾病的重要细胞因子,近年来研究发现 IL-33 在炎症性肠病发病中发挥重要作用,本文主要对近年来 IL-33 与炎症性肠病发病机制的作用进展进行综述。

[关键词] 白细胞介素-33; 溃疡性结肠炎; 免疫细胞

[中图分类号] R574.62 **[文献标识码]** A

溃疡性结肠炎(UC)是一组慢性复发性肠道炎性疾病,是炎症性肠病(IBD)的一个类型。UC 多影响结肠和直肠的黏膜,导致上皮屏障功能障碍和免疫反应失调,患者出现严重的腹痛、腹泻、血便、体重减轻等临床症状,严重影响患者生活质量^[1-3]。目前 UC 的发病机制尚不明确^[4],但近年来研究发现,白细胞介素(IL)-33 在 UC 发病机制中具有促进或抑制炎症反应的双重免疫调节作用,是 UC 的关键调节因子。本文主要对近年来 IL-33 与 UC 发病机制的作用进展进行综述。

一、IL-33 及其受体

1. IL-33

IL-33 是 IL-1 细胞因子家族的一员,是 UC 等多种免疫系统疾病的重要调节因子^[5],由位于人类第 9 号染色体和小鼠第 19 号染色体上的基因编码,编码产物是一种 30 kDa 的前体蛋白,通过 caspase-1 裂解形成 18 kDa 的成熟蛋白,在细胞损伤或死亡时释放启动免疫应答参与疾病的发生发展^[6]。IL-33 主要由内皮细胞、上皮细胞、成纤维细胞、脂肪细胞等产生^[7],是具有双重作用的细胞因子,既能作为内源性报警素发挥作用,同时也具有核转录抑制功能^[8],这种特性的发挥与 IL-33 浓度有关^[7],也与宿主的免疫状态、持续炎症过程以及微环境密切相关,同时依赖于 IL-33 与免疫应答的程度和/或免疫应答类型之间的平衡^[9]。

2. IL-33/ST2 轴

致病性受体 2(ST2)是 IL-33 的作用受体,ST2 基因位于人染色体 2q12.1 上,长约 40 kb^[10]。目前研究发现至少存在两种 ST2 亚型,包括膜结合形式(ST2L)和可溶性形式(sST2),其中 ST2L 可通过选择性剪接产生两种亚型,即 ST2V 和 ST2LV^[6]。ST2L 是 IL-33 的功能性组成部分,主要表达在嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、2 型辅助性 T 细胞(Th2 细胞)、树突状细胞(DC 细胞)、自然杀伤细胞(NK 细胞)、肥大细胞和角质形成细胞等免疫细胞中,主要通过激活髓样分化反应蛋白(Myd88)/核转录

因子(NF)- κ B 信号通路,增强各类细胞的功能^[9]。sST2 是 IL-33 诱饵受体,是反映 UC 严重程度的标志物,在 UC 患者和实验性结肠炎小鼠模型中显著升高^[11]。2010 年 Pastorelli 等^[12]首次在 IBD 发病机制中提出了 IL-33/ST2 轴的作用,尤其是在 UC。IL-33 通过结合 ST2 的跨膜亚型(ST2L 和 ST2V)激活靶细胞内信号级联反应,导致共受体[IL-1 受体辅助蛋白(RACP)]的募集,两种跨膜受体(ST2 和 IL-1RACP)的二聚体进一步聚集细胞内支架蛋白和激酶,其中包括 Myd88、IL-1 受体(IL-1R)相关激酶、肿瘤坏死因子(TNF)受体相关因子 6、丝裂原活化蛋白激酶(包括 JNK、p38 和 ERK)和 NF- κ B,这些信号程序的激活可以影响各种免疫细胞,从而导致细胞因子产生,参与疾病的发生发展^[13]。IL-33/ST2 信号传导不仅作为组织损伤的前兆,且通过在 T 细胞、固有淋巴细胞(ILCs)和巨噬细胞中有效诱导 2 型募集炎性细胞的反应,进一步将宿主肠黏膜的固有免疫和适应性免疫联系起来^[14]。

二、IL-33 与 UC

目前 UC 发病机制尚不明确,但近年来研究发现 IL-33 在 UC 发病机制中具有促进或抑制炎症反应的双重免疫调节作用,是 UC 的关键调节因子。有学者指出 IL-33 与 ST2 结合后,信号转导途径诱导机体免疫反应改变,诱导 IL-4、IL-10、转化生长因子 β (TGF- β)等细胞因子的分泌,进而影响 1 型辅助性 T 细胞(Th1)、Th2、调节性 T 细胞(Treg)等细胞的分化和增殖参与 UC 的发生发展^[1,14-15]。但近年来也有研究报道了 IL-33 参与 UC 的其他机制。

1. 保护作用

(1) IL-33 与肠道免疫细胞:杯状细胞是肠黏膜的第一道屏障,主要通过产生黏液 Muc2 阻止微生物入侵,杯状细胞的减少和耗竭是 UC 重要的病理特点。Waddell 等^[11]应用肠道免疫细胞共培养系统作为肠道上皮免疫串扰的模型,证明 IL-33 可通过刺激 ILCs 产生 Th2 相关细胞因子 IL-13,间接诱导杯状细胞分化,诱导 Muc2 和 Atoh1 表达,减轻肠道组织病理严重程度;此外,IL-33 还可以促进结肠中杯状细胞的增生和肥大,通过抑制 NOTCH 配体的表达抑制杯状细胞的损耗,使黏液分泌增多,增多的黏液可以形成额外屏障,保护受损的上皮免受管腔内细

菌侵袭^[16]。

ILCs 是肠道固有免疫细胞亚群,广泛存在于黏膜屏障表面,主要表达 Th2 相关细胞因子,如 IL-4、IL-5 和 IL-13 等参与 UC 的发展,在细胞受到损伤刺激或死亡时,IL-33 释放激活 ILCs 细胞,ILCs 细胞产生生长因子双调蛋白(AREG),与表皮生长因子受体(EGFR)结合,在炎症期间促进组织修复,以恢复黏膜完整性,但同时 IL-33 能够促进 ILCs 的增殖,参与慢性结肠炎肠纤维化的形成,二者的平衡紊乱决定疾病阶段和状态^[17]。

巨噬细胞是协调宿主先天免疫和适应性免疫反应的重要免疫细胞,能够吞噬感染性微生物和组织碎片发挥作用。此外,IL-33 在 IL-13 和 IL-4 的协同作用下,能够启动巨噬细胞转化为选择性活化巨噬细胞(AAM),减轻炎症的发展,改善上皮细胞屏障的通透性,且 AAM 产生抗炎分子 IL-10、转化生长因子(TGF)- β 和细胞外基质的各种组分,有助于宿主对组织修复和愈合的反应^[15,18]。

肥大细胞是肠上皮内的原位组织免疫细胞,主要存在于肠上皮间隙,高表达受体 ST2,作为 IL-33 的细胞传感器和效应器发挥作用,在 UC 中,IL-33/ST2 信号通路是肥大细胞介导炎症环境下黏蛋白反应调节因子 IL-13 和 IL-22 产生的关键机制,能够调控免疫网络来阻止炎症的发展及促进上皮修复,进而在慢性结肠炎中发挥保护作用^[19]。

肠上皮细胞是维持肠黏膜屏障功能的重要结构,IL-33 能够刺激结肠肠上皮细胞(IEC)中微小 RNA(miRNA)网络的表达,调节胃肠道黏膜生长损伤后的修复,以及调控紧密连接,维持肠上皮黏膜屏障的功能^[20];在 UC 患者或小鼠结肠炎中,炎症环境能够造成肠上皮细胞(IEC)缺氧,导致缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)的产生,其能够靶向结合 IL-33 基因启动子相关作用元件,促进 IL-33 在肠上皮细胞内表达,促进黏膜内平衡的维持^[21]。

(2)其他:在肠黏膜中,肌成纤维细胞是 IL-33 的主要来源,IL-33 能够影响肠神经系统,导致肠功能亢进,促进肠道杂质及入侵肠道的寄生虫排除,并且诱导肠神经胶质细胞分泌胶质细胞源性神经营养因子家族配体(GFLs),GFLs 通过维持紧密连接和负性调节局部炎症反应来维持肠上皮屏障内稳态,进一步维持肠道内微生物的稳定^[22]。Malik 等^[23]发现 IL-33 具有促进 B 细胞分泌免疫球蛋白(Ig)A 的功能,对维持肠道微生物稳态非常重要;还指出缺失 IL-33 的小鼠易发展出益生菌微生物群,其特征在干黏液溶解和大肠杆菌水平增加,经重组共生菌群或 IL-1 α 消融术可显著改善 IL-33 缺陷鼠的结肠炎易感性。

2. 致病作用

正常的肠上皮和间质在肠黏膜的稳态转化过程中表达大量的 IL-33 和 ST2,证实 IL-33 在维持正常肠道内环境平衡方面发挥着重要作用,但是过量 IL-33 的产生可能导致上皮屏障功能障碍、慢性复发性炎症和纤维化病变^[11]。

(1)IL-33-促炎因子:三磷酸腺苷(ATP)结合亚族 G 成员 5 和 8(ABCG5/8)是小肠和肝脏已知的胆固醇转运体,近年研究发现在结肠炎中发挥重要作用^[24]。IL-33 作为促炎因子,能通过 TLR 受体通路显著下调 ABCG5/8,导致紧密连接蛋白基因表达水平减低,进一步在急性炎症期能够下调紧密连接蛋白(如 ZO-1、occludin)的水平,导致上皮屏障功能障碍,促进肠道微生

物入侵,能够引发和维持肠道炎症^[24-25]。

(2)IL-33 纤维形成分子:在炎症恢复期,IL-33 作为纤维形成分子,能够刺激嗜酸性粒细胞流入炎症组织并诱导其活化,诱导嗜酸性粒细胞过氧化物酶和 IL-13 分泌,启动成纤维细胞增加促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 及嗜酸性粒细胞相关趋化因子(CCL24、CCL26)和 IL-13R α 2 的产生,导致纤维生成分子(胶原 1A2)、纤维结合蛋白和骨膜蛋白增加,最终导致肠道纤维化和肠腔狭窄^[17,26]。此外,肠道共生微生物与 IL-33 共同刺激肠上皮细胞,促进依赖 IL-33 的嗜酸性粒细胞浸润黏膜层,肠黏膜通透性改变,加重肠道炎症^[17]。

(3)其他:GATA 结合蛋白 3(GATA-3)是 Th2 主要调节因子,IL-33 能够上调转录因子 GATA-3 的表达,诱导和增强 Th2 细胞因子 IL-4、IL-5 和 IL-13 的产生,促进肠道炎症的加重^[27]。目前 IL-33 可作为溃疡相关活化成纤维细胞和肌成纤维细胞转化的早期标志物,预示其在 UC 中的潜在作用,但关于致病机制的研究尚少^[28]。CNOT-7160 是第一种抑制 IL-33 与 ST2 受体结合的单克隆抗 IL-33R 抗体,目前在临床上已获得用于治疗严重哮喘和特应性皮炎的 I 期临床试验的许可,但是目前相关临床数据报道较少,需要进一步探索^[29]。

三、问题与展望

在急性期 UC 患者中,IL-33 及其受体 ST2 的表达明显升高,其作为潜在的血清标志物在疾病进化、治疗反应和疾病缓解中的作用目前正在研究中。从广义角度来看,虽然这些研究提供了 IL-33 信号失调与 UC 之间的相关性,但没有提出明确的因果关系,然而更重要的是,IL-33/ST2 信号在 UC 发病机制中的可能作用为 IL-33 在结肠炎实验模型中的研究提供了背景,为 IL-33 靶点药物的研究提供了新的方向和思路。鉴于当前的研究数据有限,IL-33 在 UC 中的确切作用尚不能确定,我们可以大胆推测 IL-33/ST2 靶向治疗可能成为未来治疗 UC 的新方向,为 UC 患者提供新的治疗方案。

参 考 文 献

- [1] Saadah OI, Al-Harthi SE, Al-Mughales JA, et al. Serum Interleukin-33 level in Saudi children with inflammatory bowel disease[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(12):16000-16006.
- [2] 练丽玲,吕宾,包海标,等. 335 例炎症性肠病患者的临床特点分析[J]. 中华炎性肠病杂志, 2020, 4(4):331-332.
- [3] 戴小玲,林江. 溃疡性结肠炎的治疗目标:组织学缓解[J]. 中华炎性肠病杂志, 2021, 5(3):233-236.
- [4] 柳慧,张玉洁,吴开春. 炎症性肠病临床研究现状及进展[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(2):90-93.
- [5] Chen J, He Y, Tu L, et al. Dual immune functions of IL-33 in inflammatory bowel disease[J]. Histol Histopathol, 2020, 35(2):137-146.
- [6] Hodzic Z, Schill EM, Bolock AM, et al. IL-33 and the intestine: The good, the bad, and the inflammatory[J]. Cytokine, 2017, 100:1-10.
- [7] Tahaghoghi-Hajghorbani S, Ajami A, Ghorbanalipoor S, et al. Protective effect of TSLP and IL-33 cytokines in ulcerative colitis[J]. Auto Immun Highlights, 2019, 10(1):1.
- [8] Gundersen MD, Goll R, Hol J, et al. Loss of interleukin 33 expression in colonic crypts-a potential marker for disease remission in ulcerative colitis[J]. Sci Rep, 2016, 6:35403.
- [9] Seo DH, Che X, Kwak MS, et al. Interleukin-33 regulates intestinal inflammation by modulating macrophages in inflammatory bowel disease[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):851.
- [10] Griesenauer B, Paczesny S. The ST2/IL-33 Axis in Immune Cells during Inflammatory Diseases[J]. Front Immunol, 2017, 8:475.
- [11] Waddell A, Vallance JE, Hummel A, et al. IL-33 Induces Murine Intestinal Goblet Cell Differentiation Indirectly via Innate Lymphoid Cell IL-13 Secretion[J]. J Immunol, 2019, 202(2):598-607.



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.10.022

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.10.022

· 继续教育园地 ·

基层医院慢性肾脏病高磷血症的管理与治疗探讨

吴添英 魏立新

【摘要】 高磷血症是慢性肾脏病(CKD)进展过程中常见的并发症。血磷水平升高与肾功能进一步恶化、甲状旁腺机能亢进、骨代谢紊乱及心血管疾病的发生密切相关。有效控制高磷血症对提高 CKD 患者生存率及生活质量具有重要作用。目前高磷血症的治疗措施包括饮食限磷、合理使用磷结合剂、充分透析。然而,我国基层医院医疗护理条件有限,高磷血症患者的管理仍有待加强。本文结合近年来的相关研究进展,梳理了基层医院在高磷血症管理方面存在的若干问题,在考虑基层医疗护理条件可及性的前提下,探讨合理选择磷结合剂的重要性,并为基层医院高磷血症的合理管理提供一定的参考意见,以期提高患者的治疗获益。

【关键词】 慢性肾脏病; 高磷血症; 饮食管理; 治疗; 基层医疗

【中图分类号】 R692.5

【文献标识码】 A

慢性肾脏病(CKD)是全球共同关注的公共卫生问题,患病人数约占全球人口的 13.4%,我国 CKD 发病率约为 10.8%^[1]。高磷血症是 CKD 患者的常见并发症,并增加了其心血管事件风险^[2]。为了缓解就医困难,国家已建立分级诊疗制度,但目前基层医疗机构技术力量相对薄弱^[3]。在此背景下,基层医院的血磷管理就显得尤为重要。本文通过分析近年来文献报道,对

高磷血症的危害、疾病管理及基层医院 CKD 高磷血症现状与管理策略作一综述,以期提高基层医院医护人员的临床认知,加强 CKD 患者高磷血症的管理,提高患者生存质量。

一、CKD 高磷血症的危害及基层高磷血症管理达标现状

血磷升高与肾功能进一步恶化、甲状旁腺机能亢进、骨代谢紊乱及心血管疾病的发生密切相关,严重情况下可直接或间接造成 CKD 患者死亡,高磷血症是 CKD 患者肾功能进一步降低的主要危险因素之一。患者血磷每升高 10 mg/dl,估算的肾小球滤过率则会降低 0.071~0.237 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹。

作者单位:364300 福建省龙岩市武平县医院肾病内分泌科(吴添英);
福建医科大学附属协和医院肾内科(魏立新)

通讯作者:魏立新,E-mail:lixinwei66@126.com

- [12] Pastorelli L, De Salvo C, Cominelli MA, et al. Novel cytokine signaling pathways in inflammatory bowel disease: insight into the dichotomous functions of IL-33 during chronic intestinal inflammation [J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2011, 4(5): 311-323.
- [13] Liu X, Xiao Y, Pan Y, et al. The role of the IL-33/ST2 axis in autoimmune disorders: Friend or foe? [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2019, 50: 60-74.
- [14] Williams MA, O'Callaghan A, Corr SC. IL-33 and IL-18 in Inflammatory Bowel Disease Etiology and Microbial Interactions [J]. *Frontiers in immunology*, 2019, 10: 1091.
- [15] Xu J, Wu L, Yu P, et al. Effect of T. spiralis Serine protease inhibitors on TNBS-induced experimental colitis mediated by Macrophages [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 3147.
- [16] Zhu J, Wang Y, Yang F, et al. IL-33 alleviates DSS-induced chronic colitis in C57BL/6 mice colon lamina propria by suppressing Th17 cell response as well as Th1 cell response [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 29(2): 846-853.
- [17] De Salvo C, Wang XM, Pastorelli L, et al. IL-33 Drives Eosinophil Infiltration and Pathogenic Type 2 Helper T-Cell Immune Responses Leading to Chronic Experimental Ileitis [J]. *Am J Pathol*, 2016, 186(4): 885-898.
- [18] Weinberg EO, Ferran B, Tsukahara Y, et al. IL-33 induction and signaling are controlled by glutaredoxin-1 in mouse macrophages [J]. *PLoS one*, 2019, 14(1): e0210827.
- [19] He Z, Song J, Hua J, et al. Mast cells are essential intermediaries in regulating IL-33/ST2 signaling for an immune network favorable to mucosal healing in experimentally inflamed colons [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(12): 1173.
- [20] Lopetuso LR, De Salvo C, Pastorelli L, et al. IL-33 promotes recovery from acute colitis by inducing miR-320 to stimulate epithelial restitution and repair [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(40): e9362-e9370.
- [21] Sun M, He C, Wu W, et al. Hypoxia inducible factor-1α-induced interleukin-33 expression in intestinal epithelia contributes to mucosal homeostasis in inflammatory bowel disease [J]. *Clin Exp Immunol*, 2017, 187(3): 428-440.
- [22] Kotsiou OS, Gourgoulis KI, Zarogiannis SG. IL-33/ST2 Axis in Organ Fibrosis [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2432.
- [23] Malik A, Sharma D, Zhu Q, et al. IL-33 regulates the IgA-microbiota axis to restrain IL-1α-dependent colitis and tumorigenesis [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(12): 4469-4481.
- [24] Mishima Y, Sonoyama H, Ishihara S, et al. Interleukin-33 delays recovery of mucosal inflammation via downregulation of homeostatic ABCG5/8 in the colon [J]. *Lab Invest*, 2020, 100(3): 491-502.
- [25] Jiang N, Wei Y, Cen Y, et al. Andrographolide derivative AL-1 reduces intestinal permeability in dextran sulfate sodium (DSS)-induced mice colitis model [J]. *Life Sci*, 2019, 241: 117164.
- [26] Masterson JC, Capocelli KE, Hosford L, et al. Eosinophils and IL-33 Perpetuate Chronic Inflammation and Fibrosis in a Pediatric Population with Stricturing Crohn's Ileitis [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21(10): 2429-2440.
- [27] Seidelin JB, Coskun M, Kvist PH, et al. IL-33 promotes GATA-3 polarization of gut-derived T cells in experimental and ulcerative colitis [J]. *J Gastroenterol*, 2015, 50(2): 180-190.
- [28] Dubois-Camacho K, Diaz-Jimenez D, De la Fuente M, et al. Inhibition of miR-378a-3p by Inflammation Enhances IL-33 Levels: A Novel Mechanism of Alarmin Modulation in Ulcerative Colitis [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2449.
- [29] Striz I. Cytokines of the IL-1 family: recognized targets in chronic inflammation underlaid in organ transplantations [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131(17): 2241-2256.

(收稿日期:2021-03-15)

(本文编辑:张一冰)