

白细胞介素-17 在脑梗死及其危险因素中的研究进展

任青青 综述, 钱伟东 审校

[关键词] 脑梗死; 白细胞介素-17; 危险因素; 炎症反应; 综述

[中图分类号] R 743.33

[文献标志码] A

DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.05.043

近年来, 免疫炎症反应成为脑梗死发病机制的研究重点。随着缺血部位细胞的凋亡, 炎症细胞不断浸润、活化, 产生大量的白细胞介素-17 (interleukin-17, IL-17) 及其同源因子^[1], IL-17 再通过诱导炎症介质、趋化因子等导致组织器官的炎性损伤, 在缺血后期呈现级联瀑布式的炎症反应, 进一步加重缺血部位组织的损伤^[2]。因此, 本文以 IL-17 为切入点, 对其在脑梗死及其发病因素中的作用作一阐述, 为脑梗死的临床治疗提供新思路。

1 IL-17

1.1 IL-17 的结构特点 IL-17 共由 6 个细胞因子组成, 分别是 IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E、IL-17F。其中, IL-17A 又常被称作 IL-17。IL-17F 和 IL-17A 是基因复制的结果, 两者染色体的基因位点相似, 结构和氨基酸序列也非常相似。IL-17E 不同于其他 IL-17 家族成员, 它可以抑制炎症, 但不能促进炎症的产生。其余 3 个细胞因子 (IL-17B、IL-17C、IL-17D) 有着相似的受体, 有关其功能研究相对较少。

IL-17 需要 IL-17 受体 (IL-17RA、IL-17RB、IL-17RC、IL-17RD、IL-17RE) 来传递信号。IL-17A、IL-17F 不仅非常相似, 而且两者一起作为同源二聚体或异质二聚体与 IL-17RA 和 IL-17RC 组成的受体相结合, 通过诱发表达金属蛋白酶、趋化因子以及细胞因子, 进而在炎症部位发挥促炎生物效应^[3]。但迄今为止, 两者作为同源二聚体或异质二聚体在数量上的差别对于信号转导有何影响还不明确。

1.2 生成 IL-17 的细胞 并非机体内所有的细胞都能产生 IL-17。它主要由获得性免疫细胞 Th17 的产生^[4], 其他天然免疫细胞如 NK 细胞、巨噬细胞、中性粒细胞亦能产生 IL-17^[5]。YAO 等^[6]发现了一类由人类和小鼠的 T 细胞产生的细胞因子, 之后证实此因子为 IL-17。而 $\gamma\delta$ T 细胞作为 T 细胞的特殊亚群, 主要分布在肺、肠道和皮肤等黏膜组织, 通过与 Toll 样受体结合或直接作用于外环境产生免疫应答从而促进 IL-17 的分泌^[7]。此外, 另一种 T 细胞亚群 $\alpha\beta$ T 细胞也能产生 IL-17。

1.3 IL-17 的信号转导通路 因为 IL-17 的氨基酸序列与其他细胞因子受体没有同源性, 所以 IL-17 与其受体的作用在体内有独特的信号系统。当 IL-17 接受刺激时, 作为 IL-17

受体蛋白家族成员的 Act1 通过 SEFIR 区域相互作用与 IL-17 R 结合, 连续招募转化生长因子 β 激活酶 1 (TGF β -activated kinase1, TAK1) 和 TNF 受体相关因子 (tumor necrosis receptor associated factor, TRAF)-6, 介导活化下游的转录因子 NF- κ B。研究^[8]表明, Act1 基因缺失的细胞中 NF- κ B 和丝裂原蛋白活化激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路不能受到 IL-17 的激活, 促炎因子的产生受到抑制。TRAF-6 是在 TRAF6-/- 的小鼠胚胎成纤维细胞中发现, TRAF-6 作为信号分子在 IL-17 介导的 NF- κ B 和 N 端激酶的激活通路上是至关重要的也是必不可少的信号分子^[9]。IKB 激酶是 E3 泛素连接酶, 它参与 IL-17 诱导的表达炎性分子的基因编码, 通过影响 Act1 从而介导 IL-17 信号通路发挥其相应效应。BULEK 等^[10]在 IKB 激酶 I 缺乏的小鼠气道上皮细胞模型中发现, IKB 激酶 I 能特异性与 Act1 相结合激活 Act1-MAPK 信号通路。此外, IL-17 还可以通过 c-JunN 端激酶、P38 通路等 MAPK 信号转导通路及 JAK/STAT 信号转导通路调节基因的表达^[11-12], 介导炎症的发生。所以, Act1 在 IL-17 介导的信号转导通路中起着至关重要的作用, 可通过各种途径来上调炎性基因表达进而介导炎症性疾病的发生。

2 IL-17 在脑梗死中的作用

2.1 IL-17 与脑梗死相关危险因素的关系

2.1.1 IL-17 与高血压 高血压的形成因素复杂, 目前, 免疫炎症反应被认为是高血压形成的中间环节, 由免疫细胞及其细胞因子组成的低水平的炎症反应在高血压的发生中起着关键作用^[13]。大量研究^[14-15]已经显示炎症因子 IL-17 参与其发生发展。MADHUR 等^[16]通过研究 IL-17 基因敲除小鼠明确 IL-17 在血压和血管功能方面的作用, 在实验的开始, 发现 IL-17 基因敲除小鼠和 C57BL/6J 小鼠 (野生型小鼠) 对血管紧张素 II (Ang II) 引起的高血压的反应是相似的, 然而, 在第 3 周时 C57BL/6J 小鼠能够维持高血压, 而基因敲除小鼠的血压却开始下降, 注射 Ang II 4 周后, IL-17 基因敲除小鼠的收缩压较 C57BL/6J 小鼠的低 30 mmHg, 同时发现注射 Ang II 后 2 组小鼠的表现亦不同, C57BL/6J 小鼠的大动脉中层 IL-17 水平增加, 而 IL-17 基因敲除小鼠, Ang II 所致的高血压和血管损害则减轻, 因此可以推断 IL-17 促进了高血压病的发生发展。刘振东等^[17]研究发现, 随着高血压病人动脉僵硬度的逐渐增高, 血清中 IL-17 水平也明显增高, 进一步研究显示, IL-17 水平与肱踝脉搏传导速度 (动脉僵硬指标) 呈显著正相关, 表明 IL-17 促进了高血压病人颈动脉粥样硬化的形成和发展。

[收稿日期] 2016-07-19 [修回日期] 2017-12-11

[基金项目] 蚌埠医学院研究生科研创新项目 (Byyex1520)

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 神经内科, 安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 任青青 (1991-), 女, 硕士研究生。

2.1.2 IL-17与糖尿病 无论是1型糖尿病(T1DM)或是2型糖尿病(T2DM),高血糖均可促进各种并发症如大血管并发症、微血管并发症、周围神经病变等的发生^[18]。造成糖尿病血管并发症发生发展的因素多种多样,而血管炎症是其高危因素,主要通过调节因子、增强炎症信号表达触发其形成^[19]。已有研究^[20]表明,炎症信号传导通路的激活与T淋巴细胞等多种炎症细胞及其分泌的细胞因子如IL-17、肿瘤坏死因子- α 密切相关。PILEGGI等^[21]研究证明,在T1DM胰岛炎发生过程中,IL-17和相关细胞因子的表达明显增加。陈旭丹等^[22]通过检测T2DM病人外周血IL-17水平及颈动脉内膜中层厚度,结果发现IL-17在大血管病变组和颈动脉内膜增厚组的表达均显著增加,且多元回归性分析显示IL-17是血管病变的独立危险因素。可见,IL-17不仅参与了糖尿病病人血管病变的发生,还促进了血管病变的发展。

2.1.3 IL-17与高血脂 高血脂症是促进动脉粥样硬化形成的病理生理基础。脂质物质在内皮细胞局部的堆积会进一步诱发血管内皮下的炎症迁延,导致局部血管壁结构发生异常,引起血管腔狭窄,加重动脉粥样硬化性脑梗死^[23],降低三酰甘油、总胆固醇水平能预防和逆转动脉粥样硬化病变^[24]。高脂血症时氧化性低密度脂蛋白会通过T细胞表面的受体结合促进T细胞分化^[25]。T细胞及它们分泌的细胞因子组成的炎症介质在斑块的起始、形成、硬化发展及斑块从稳定到不稳定的改变都起到了重要作用,其中主要分泌促炎因子IL-17发挥关键作用^[26]。IL-17通过诱导巨噬细胞、血管内皮细胞、血管平滑肌细胞活化,进而释放大量细胞因子(如基质金属蛋白酶等),最终导致斑块形成及破裂^[27]。GISTERA等^[28]发现,在ABCA1/ABCG1-/-胆固醇流出突变小鼠模型中,IL-17A表达水平与总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平呈正相关性。MICHAEL等^[29]在高脂血症小鼠中发现,敲除小鼠低密度脂蛋白受体及T细胞Smad7基因,小鼠动脉粥样硬化程度增加,并因大量的胶原蛋白表达,斑块附着更具稳定;但给予IL-17A抗体后,通过抑制胶原蛋白的表达,逆转稳定斑块的形成。另有研究^[30]表明,IL-17A可提高人巨噬细胞的表达,增加低密度脂蛋白的大量吞噬,促进动脉粥样硬化形成。

2.2 IL-17与脑缺血 IL-17通过与血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)血管内皮细胞的受体的相互作用, BBB紧密连接的破裂,最终导致淋巴细胞不受控制的浸润到中枢神经系统(central nervous system, CNS)实质^[31]。此外,有研究^[32]证实IL-17支持通过细胞内黏附分子1依赖机制穿过BBB的单核细胞的迁移。而其他可产生IL-17的细胞也可穿过BBB迁移到CNS。这些细胞进一步激活CNS固有细胞如神经胶质细胞,最终造成脑损害,因此,IL-17可以加重血脑屏障损害并促进其他免疫细胞的浸润。

越来越多的实验已经证明细胞因子IL-17参与缺血性脑卒中的发生,具有促进和放大缺血区炎症反应作用,外周血IL-17表达水平越高,急性脑梗死病人的神经功能缺损程度越重^[33]。在大鼠缺血性脑卒中模型中发现,小鼠脑缺血后1 d,IL-17mRNA显著增加^[34]。而在脑梗死病人中进一步研

究发现,急性脑梗死病人发病第3天外周血CD4⁺T细胞IL-17mRNA表达明显升高,中、重型组发病3、7、14 d IL-17mRNA的表达水平亦明显高于轻型组;生存组IL-17mRNA表达呈下降趋势,而死亡组与之相反,表明T细胞及其分泌的细胞因子IL-17介导的免疫应答反应参与了急性脑梗死发生,并且可能参与病情持续进展和反映疾病严重程度^[35]。此外,IL-13可通过诱导、激活 $\gamma\delta$ T细胞生成IL-17,在急性脑梗死病人脑组织检查中发现,IL-23作为IL-17的同源因子,进一步加重了缺血区的免疫炎症反应^[36]。

具有免疫炎症反应的动脉粥样硬化是脑梗死的病理基础。IL-17作为促炎因子,具有促动脉粥样硬化形成的作用。接受过动脉内膜切除术病人的颈动脉斑块处可见IL-17A,且其表达水平与斑块不稳定性具有显著相关性^[37]。但亦有研究与之相反。CHENG等^[38]研究对ApoE基因敲除小鼠分组,分别给予小鼠抗小鼠的IL-17A抗体、大鼠抗小鼠IL-17A抗体和空白对照抗体,结果显示,给予大鼠抗小鼠IL-17A抗体组斑块大小明显减少,但这与阻断IL-17A的信号通道无关;与空白对照抗体组小鼠相比,给予抗小鼠的IL-17A抗体的小鼠,尽管其产生的IL-17A明显降低,但并未见斑块大小改变。更有研究^[39]指出,蜂胶乙醇提取物可通过提高高脂饲料喂食ApoE基因敲除小鼠的IL-17A水平,明显抑制动脉粥样硬化病变的形成^[39]。

3 结语

IL-17参与了脑梗死及其危险因素的发生发展,但具体的作用机制尚未明确。因此,还需要进一步的深入研究IL-17及其相关因子和信号转导通路,为脑梗死的免疫治疗提供理论依据。

[参考文献]

- [1] THOM V, SCHMID S, GELDERBLUM M, *et al.* IL-17 production by CSF lymphocytes as a biomarker for cerebral vasculitis [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2016, 3(2): e214.
- [2] MA S, ZHONG D, CHEN H, *et al.* The immunomodulatory effect of bone marrow stromal cells (BMSCs) on interleukin (IL)-23/IL-17-mediated ischemic stroke in mice [J]. *J Neuroimmunol*, 2013, 257(1/2): 28.
- [3] ABIDOV M, RAMAZANOV Z, SEIFULLA R, *et al.* The effects of Xanthigen in the weight management of obese premenopausal women with non-alcoholic fatty liver disease and normal liver fat [J]. *Diabet Obes*, 2010, 12(1): 72.
- [4] WANG L, LI Q, WANG L, *et al.* The role of Th17/IL-17 in the pathogenesis of primary nephrotic syndrome in children [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2013, 37(4/5): 332.
- [5] KEIJERS RR, JOOSTEN I, VAN ERP PE, *et al.* Cellular sources of IL-17 in psoriasis: a paradigm shift? [J]. *Exp Dermatol*, 2014, 23(11): 799.
- [6] YAO Z, FANSLAW WC, SELDIN MF, *et al.* Herpesvirus Saimiri encodes a new cytokine, IL-17, which binds to a novel cytokine receptor [J]. *J Immunol*, 2011, 187(9): 4392.
- [7] CONTI HR, PETERSON AC, BRANE L, *et al.* Oral-resident natural Th17 cells and gammadelta T cells control opportunistic

- Candida albicans infections[J]. *Exp Med*,2014,211(10):2075.
- [8] KANG Z,WANG Z,ZEPP J, *et al.* Act1 mediates IL-17-induced EAE pathogenesis selectively in NG2 + glial cells [J]. *Nat Neurosci*,2013,16(10):1401.
- [9] WANG C,WU L,BULEK K, *et al.* The psoriasis-associated D10N variant of the adaptor Act1 with impaired regulation by the molecular chaperone Hsp90[J]. *Nat Immunol*,2013,14(1):72.
- [10] BULEK K,LIU C,SWAIDANI S, *et al.* The inducible kinase IKKi is required for IL-17-dependent signaling associated with neutrophilia and pulmonary inflammation [J]. *Nat Immunol*,2011,12(9):844.
- [11] GU CF,WU L,LI XX. IL-17 family: cytokines, receptors and signaling[J]. *Cytokine*,2013,64(2):477.
- [12] WANG W,ZHOU A,ZHANG X, *et al.* Interleukin 17A promotes pneumococcal clearance by recruiting neutrophils and inducing apoptosis through a p38 mitogen-activated protein kinase-dependent mechanism in acute otitis media[J]. *Infect Immun*,2014,82(6):2368.
- [13] DE CIUCEIS C, ROSSINI C, TINCANI A, *et al.* Effect of antihypertensive treatment with lercanidipine on endothelial progenitor cells and inflammation in patients with mild to moderate essential hypertension[J]. *Blood Press*,2016,19:1.
- [14] SHUANG L,LI Z,CHEN F,CUI X, *et al.* Association between interleukin-17 gene polymorphisms and risk of coronary artery disease[J]. *Int J Clin Exp Pathol*,2015,8(9):11653.
- [15] ZHANG Q,GOU F,ZHANG Y, *et al.* Potassium channel changes of peripheral blood T-lymphocytes from Kazakh hypertensive patients in Northwest China and the inhibition effect towards potassium channels by telmisartan[J]. *Kardiol Pol*,2016,74(5):476.
- [16] MADHUR MS, LOB HE, MCCANN LA, *et al.* Interleukin-17 promotes angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction[J]. *Hypertension*,2010,55(2):500.
- [17] 刘振东,路方红,赵颖馨,等.原发性高血压患者动脉僵硬度与Th17细胞相关效应因子的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*,2012,20(1):57.
- [18] REDDY MA,ZHANG E,NATARAJAN R. Epigenetic mechanisms in diabetic complications and metabolic memory [J]. *Diabetologia*,2015,58(3):443.
- [19] FRANCISCO CO, CATAI AM, MOURA-TONELLO SC, *et al.* Cytokine profile and lymphocyte subsets in type 2 diabetes[J]. *Braz J Med Biol Res*,2016,49(4):e5062.
- [20] CASTOLDI G, GALIMBERTI S, RIVA C, *et al.* Association between serum values of C-reactive protein and cytokine production in whole blood of patients with type 2 diabetes[J]. *Clin Sci(Lond)*,2007,113(2):103.
- [21] PILEGGI GS,CLEMENCIO AD,MALARDO T, *et al.* New strategy for testing efficacy of immunotherapeutic compounds for diabetes *in vitro*[J]. *BMC Biotechnol*,2016,16(1):40.
- [22] 楼旭丹,汪海东,陈芳,等.2型糖尿病大血管病变患者血清IL-17水平变化及意义[J]. *中国老年学杂志*,2013,33(13):3024.
- [23] BEKWELEM W, JENSEN PN, NORBY FL, *et al.* Carotid atherosclerosis and stroke in atrial fibrillation: the atherosclerosis risk in communities study[J]. *Stroke*,2016,47(6):1643.
- [24] AITT-OUFELLA H,SAGE AP,MALLAT Z, *et al.* Adaptive(T and B cells) immunity and control by dendritic cells in atherosclerosis [J]. *Circ Res*,2014,114(10):1640.
- [25] BUTCHER MJ,WU CI,WASEEM T, *et al.* CXCR6 regulates the recruitment of pro-inflammatory IL-17A-producing T cells into atherosclerotic aortas[J]. *Int Immunol*,2016,28(5):255.
- [26] KARBACH S,CROXFORD AL,OELZE M, *et al.* Interleukin 17 drives vascular inflammation, endothelial dysfunction, and arterial hypertension in psoriasis-like skin disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*,2014,34(12):2658.
- [27] CIMATO TR, PALKA BA, LANG JK, *et al.* LDL cholesterol modulates human CD34⁺ HSPCs through effects on proliferation and the IL-17-G-CSF axis[J]. *PLoS One*,2013,8(8):e73861.
- [28] GISTERA A, ROBERTSON AK, ANDERSSON J, *et al.* Transforming growth factor- β signaling in T cells promotes stabilization of atherosclerotic plaques through an interleukin-17-dependent pathway[J]. *Sci Transl Med*,2013,5(196):196.
- [29] MICHAEL DR, ASHLIN TG, DAVIES CS, *et al.* Differential regulation of macropinocytosis in macrophages by cytokines: implications for foam cell formation and atherosclerosis [J]. *Cytokine*,2013,64(1):357.
- [30] DOLL DN,BARR TL,SIMPKINS JW. CYTOKINES:their role in stroke and potential use as biomarkers and therapeutic targets[J]. *Aging Dis*,2014,5(5):294.
- [31] HUPPERT J,CLOSHEN D,CROXFORD A, *et al.* Cellular mechanisms of IL-17-induced blood-brain barrier disruption[J]. *Faseb J*,2010,24(10):1023.
- [32] ABADIER M,HAGHAYEGH JAHROMI N,CARDOSO ALVES L, *et al.* Cell surface levels of endothelial ICAM-1 influence the transcellular or paracellular T-cell diapedesis across the blood-brain barrier[J]. *Eur J Immunol*,2015,45(4):1043.
- [33] LI Q,WANG Y,YU F, *et al.* Peripheral Th17/Treg imbalance in patients with atherosclerotic cerebral infarction[J]. *Int J Clin Exp Pathol*,2013,6(6):1015.
- [34] ZHANG J,MAO X,ZHOU T, *et al.* IL-17A contributes to brain ischemia reperfusion injury through calpain-TRPC6 pathway in mice[J]. *Neuroscience*,2014,274:419.
- [35] 刘贵香,姚平波,张平,等.急性脑梗死患者外周血Th17细胞与调节性T细胞的表达水平与预后的关系[J]. *广东医学杂志*,2014,35(7):1027.
- [36] ZHENG Y,ZHONG D,CHEN H, *et al.* Pivotal role of cerebral interleukin-23 during immunologic injury in delayed cerebral ischemia in mice[J]. *Neurosci*,2015,290:321.
- [37] ERBELI C,DENGLER TJ,WANGLER S, *et al.* Expression of IL-17A in human atherosclerotic lesions is associated with increased inflammation and plaque vulnerability [J]. *Basic Res Cardiol*,2011,106(1):125.
- [38] CHENG X,TALEB S,WANG J, *et al.* Inhibition of IL-17A in atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*,2011,215(2):471.
- [39] FANG Y,SNG H,YUAN N, *et al.* Ethanolic extract of propolis inhibits atherosclerosis in ApoE-knockout mice[J]. *Lipids Health Dis*,2013,12(1):123.