

# 白细胞介素-18与疾病的研究

单昕,艾迎春

(佳木斯大学附属第一医院消化二病区,黑龙江 佳木斯 154002)

**摘要:**白细胞介素-18(IL-18)是IL-1细胞因子家族的成员,最初发现IL-18是被增强的抗CD3抗体刺激的Th1细胞产生的细胞因子IFN- $\gamma$ 。虽然IL-1和IL-18使用相同的信号通路与不同的受体结合,但具有不同的生物学特性。IL-18可以由多种免疫细胞及非免疫细胞产生,并通过与不同类型细胞上表达的特定受体结合而展示出独特的功能,在宿主抵御感染中起着至关重要的作用,其也是一种强效的促炎性细胞因子,在多种炎症条件下都具有病理生理作用,与多种疾病的发生、发展相关联,现将与IL-18有相关性的疾病研究进展进行综述,旨在阐明IL-18参与各种疾病的作用机制及其在疾病的诊断、严重程度、活动性、预后评估中的价值,以及是否可以作为与其相关疾病临床诊断的一种生物标记物,是否可以通过阻断IL-18的产生,抵消其在疾病中的生物学效应来减缓疾病的发展,帮助疾病的治疗。

**关键词:**IL-18;促炎因子;IFN- $\gamma$ ;哮喘;急性胰腺炎

**中图分类号:**R392

**文献标识码:**A

**DOI:**10.3969/j.issn.1006-1959.2021.07.015

**文章编号:**1006-1959(2021)07-0053-03

## Research of Interleukin-18 and Diseases

SHAN Xin, AI Ying-chun

(Digestive Second Ward, the First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi 154002, Heilongjiang, China)

**Abstract:** IL-18 is a member of the IL-1 cytokine family. IL-18 was originally discovered to be the cytokine IFN- $\gamma$  produced by Th1 cells stimulated by enhanced anti-CD3 antibodies. Although IL-1 and IL-18 use the same signaling pathway to bind to different receptors, they have different biological properties. IL-18 can be produced by a variety of immune cells and non-immune cells, and displays unique functions by binding to specific receptors expressed on different types of cells, and plays a vital role in the host's defense against infection. It is also a potent pro-inflammatory cytokine, which has pathophysiological effects under a variety of inflammatory conditions, and is associated with the occurrence and development of a variety of diseases. The research progress of diseases related to IL-18 is now reviewed, aiming to clarify the mechanism of action of IL-18 in various diseases and its value in the diagnosis, severity, activity, prognosis of the disease, and whether can it be used as a biomarker for the clinical diagnosis of related diseases, whether it can slow down the development of the disease and help the treatment of the disease by blocking the production of IL-18 and offsetting its biological effect in the disease.

**Key words:** IL-18; Pro-inflammatory factor; IFN- $\gamma$ ; Asthma; Acute pancreatitis

白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18)为一种细胞因子,最初命名为IFN- $\gamma$ 诱导因子(IFN- $\gamma$ -inducing factor, IGIF),是由生物学上无活性的pro-IL-18经蛋白水解作用才能变为具有生物活性的成熟形态。pro-IL-18或pro-IL-1 $\beta$ 的切割主要取决于NLRP3炎性小体中细胞内半胱氨酸蛋白酶Cas-pase-1的作用,研究发现成熟的IL-18有多种生物功能,可诱导Th1细胞产生IFN- $\gamma$ 的因子,但在IL-12存在的情况下,它也作用于非极化T细胞、NK细胞、NKT细胞、B细胞、DC和巨噬细胞产生IFN- $\gamma$ ,IFN- $\gamma$ 继而激活巨噬细胞以产生炎性细胞因子。而当不具有IL-12,但具有IL-2的IL-18诱导CD4<sup>+</sup>NKT细胞,NK细胞产生Th2细胞因子,如IL-4,IL-9,IL-13等,甚至诱导形成Th1细胞。此外,具有IL-3的IL-18诱导肥大细胞和嗜碱性粒细胞产生IL-4和IL-13。IL-18还可以直接激活巨噬细胞以诱导趋化因子分泌,而NK细胞则可以诱导IFN- $\gamma$ 分泌或刺激穿孔素和FasL介导的细胞毒性<sup>[1,2]</sup>。在不同生物环境下IL-18表现出不同的生物

学效应,在不同疾病中可能也存在着不同的生物学效应及不同的作用机制,因此,在不同的疾病中通过对IL-18的检测及调控,有可能为临床疾病的诊疗提供新的方向。

### 1 IL-18与慢性阻塞性肺疾病

慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者数量的不断增长影响着全世界人们的生活。因缺乏能准确代表COPD各个临床表现的连贯动物模型,对人类临床试验很有帮助的体外数据,存在着很大的挑战<sup>[3]</sup>。目前对于IL-18与COPD的研究表明<sup>[4]</sup>,在严重的COPD中,已经证明与肺淋巴样聚集物相关的IL-18会驱动IFN- $\gamma$ 的产生,从而导致Th1反应的发生。也有研究发现<sup>[5]</sup>,与健康的非吸烟者相比,COPD、哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠(ACO)和哮喘患者的血清IL-17,IL-18和TNF- $\alpha$ 均升高,这表明这些细胞因子可能参与了上述阻塞性肺疾病的全身炎症的发展机制,但在小鼠体内的相关性血清中,仅在ACO患者中允许使用IL-18作为肺受损程度的潜在标志。对于动物实验及临床试验来说,存在着不同的差异,所以IL-18对COPD影响的研究任重而道远。

### 2 IL-18与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是一种动脉壁脂质滞留引起的慢性炎症性疾病,由多种复杂的生物途径相互作用导致。

**作者简介:**单昕(1995.2-),女,黑龙江佳木斯人,硕士研究生,主要从事消化系病方向的研究

**通讯作者:**艾迎春(1960.5-),女,黑龙江佳木斯人,硕士,主任医师,硕士生导师,主要从事消化系病方向的研究

动脉粥样硬化斑块中的炎症细胞互相干扰导致高水平的炎症细胞因子产生,这些炎症细胞因子对动脉粥样硬化斑块的组成造成了不利影响。其中 IL-18 是造成动脉粥样硬化斑块不稳定的原因之一<sup>[6]</sup>。IL-18 诱导 Th1 细胞产生 IFN- $\gamma$ , 刺激内皮细胞上粘附分子的表达以及巨噬细胞和血管细胞上主要组织相容性复合物 II(MHC-II)的表达,并抑制了胶原蛋白的合成,上调基质金属蛋白酶的表达,使动脉粥样硬化斑块的纤维帽变薄,易破裂<sup>[7]</sup>。对于心脏,冠状动脉粥样硬化斑块的积累有可能最终导致冠心病,甚至急性心肌梗死(AMI),最终导致死亡,所以对于评估患者动脉粥样硬化的风险及是否可以通过调控动脉粥样硬化致病因子来降低患病率,都是值得继续研究探讨。

### 3 IL-18 与急性肝损伤

急性肝损伤(ALI)是一种危及生命的综合征,伴有严重的炎症。IL-18 最初被发现是源于 Kupffer 细胞,可以通过诱导 NK 细胞和 CD4<sup>+</sup>T 细胞表达 FasL 和激活 Fas 介导的 Caspase-8 信号传导来加速成熟 IL-18 的释放<sup>[8]</sup>。此外,有研究提出了 IL-18 在对乙酰氨基酚(APAP)诱导的急性肝损伤中发挥作用的观点,成熟的 IL-18 上调肝 IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$ , FasL 的潜力似乎都决定了其在药物性急性肝损伤过程中的作用<sup>[9]</sup>。Ouzounidis N 等<sup>[10]</sup>证明,当采用小鼠全肝缺血-再灌注损伤(IRI)模型时,外源性给予白细胞介素 18 受体(IL-18Bp)中和 IL-18 能保护小鼠肝脏免受 IRI 损伤。由此可见,IL-18 与不同原因所致的急性肝损伤有着密切的关系。

### 4 IL-18 与急性肾损伤

急性肾损伤(AKI)的特点是肾功能的急性下降,可能与多种因素有关,并与复杂的病理生理机制有关。Wu H 等<sup>[11]</sup>研究表明,IL-18 在 IRI 诱导的 AKI 小鼠模型中,IL-18 促进肾脏损伤的机制似乎涉及其下游效应分子诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和 TNF- $\alpha$  的产生和单核细胞趋化蛋白(MCP-1)介导的巨噬细胞浸润。IL-18 缺陷小鼠对 IRI 诱导的 AKI 具有保护作用。此外,外源性给予 IL-18BP 对 IRI 所致的 AKI 大鼠肾组织有保护作用<sup>[12]</sup>。近期一项研究表明<sup>[13]</sup>,血清 IL-18 是预测和早期发现危重症儿科人群 AKI 最好的生物标记物,其诊断价值不仅优于血清肌酐和血清尿素,而且优于尿 IL-18 和胱抑素 C(CysC)。但也有研究表明在对比剂诱导引起的急性肾损伤(CI-AKI),出现 CI-AKI 和未出现 CI-AKI 的患者中,未观察到血清 IL-18 水平的显著差异,获得的结果是血清 IL-18 不允许作为有效的 AKI 生物标志物<sup>[14]</sup>。因此,血清 IL-18 与尿 IL-18 对于预测、诊断急性肾损伤及在 AKI 的病理机制和作用还

需要在各种原因所致的急性肾损伤患者的大量研究中进一步验证,可能成为急性肾的损伤的一种治疗手段。

### 5 IL-18 与急性胰腺炎

急性胰腺炎(AP)是一种严重的胰腺炎症,其发病的具体机制尚不清楚,细胞因子学说为目前研究热点。Gu H 等<sup>[15]</sup>提出 AP 时受损的胰腺腺泡细胞能够产生促炎和抗炎细胞因子,促炎因子有 TNF- $\alpha$ 、IL-1b、IL-6、IL-18、IL-19 等,这些细胞因子与受损的胰腺细胞分泌的活性氧(ROS)等物质一起刺激腺体进一步的炎症发生。IL-18 通过增加黏附分子和趋化因子的表达影响中性粒细胞激活,这可能导致持续的炎症反应,最终导致全身炎症反应综合征(SIRS)和多器官功能障碍症(MODS)。有研究表明<sup>[16]</sup>,血清 IL-18 的水平可以用作 AP 患者的炎症反应标志物,可能在评估 AP 的严重程度和预后中起作用,并且 IL-18 浓度与住院时间之间存在正相关性,其浓度在非生存者中明显高于生存者。因此,IL-18 可能参与急性胰腺炎严重并发症的病理生理,被认为是病情严重程度的标志。

### 6 IL-18 与脓毒症

脓毒症是一种以感染引起的病理生理和生化改变为特征的综合征,这些改变与加剧的全身性炎症反应有关,可能导致 MODS,死亡率高。感染的严重程度加重是由级联反应引起的,随着脓毒症中自然免疫反应不受控制的被激活,巨噬细胞、内皮细胞和上皮细胞识别细菌产物,导致细胞因子级联反应的触发,最终细胞因子自动放大成为细胞因子风暴<sup>[17-19]</sup>。Eidt MV 等<sup>[20]</sup>在对脓毒症患者进行血清 IL-18 水平比较分析时发现,研究人群的死亡率与 IL-18 水平成正比,IL-18 是预测死亡率的唯一相关因素。在严重脓毒症组和脓毒症休克组中,IL-18 的测定可分别提高对死亡结果的预测能力。此外,IL-18 浓度的显著增加可用于区分由革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌相关的脓毒症。但最近一项研究认为<sup>[21]</sup>,IL-18 的释放对脓毒症和脓毒症休克的预后没有影响,但 IL-18 是一种具有比降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)和白细胞更好的诊断和鉴别性能的生物标志物。因此,IL-18 参与脓毒症病程的发生与发展,但其动物试验与临床试验,并未研究透彻,机制可能还未完全阐述,仍需进一步研究。

### 7 IL-18 与类风湿关节炎

类风湿关节炎(RA)是一种自身免疫性疾病,滑膜组织的成纤维细胞增生,中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞进入滑膜,导致持续性关节炎症和关节损伤。炎症还会导致滑膜肥大,生成血管翳,RA 的血管翳细胞表达促炎细胞因子、趋化因子和基质金属

蛋白酶,促进软骨和骨的进行性破坏,侵犯和破坏局部关节结构<sup>[22]</sup>。Dai SM 等<sup>[23]</sup>人报道 IL-18 通过促进 T 细胞的分化和趋化作用,参与了 RA 获得性免疫应答的形成和维持。在 RA 患者的血清和滑膜组织中浓度升高。因此,IL-18 在 RA 的发病机制中发挥重要作用。研究表明<sup>[24]</sup>,IL-18 的水平与疾病活性的血清学标记物相关一致。因此 IL-18 可能作为 RA 疾病活性标志物,参与 RA 的发生、发展。

## 8 总结

IL-18 作为一种具有多生物学效应的细胞因子,参与多种临床炎症性,免疫性疾病的病理生理机制,可能与多种疾病的临床诊断与治疗方案的选择密切相关,将来可能成为一种实验室生物标记物。但是,IL-18 在各种疾病中的机制尚未阐述完全,存在着一定的争议,需要通过更多的动物试验、临床试验来进一步研究其生物活性、作用机制及调控机制,而是否可以通过阻断 IL-18 的产生,应用 IL-Bp 中和 IL-18 进行疾病的治疗也是值得深入研究的,可能会成为临床疾病治疗的突破点。

## 参考文献:

- [1]Kenji N.Unique Action of Interleukin-18 on T Cells and Other Immune Cells[J].Frontiers in Immunology,2018(9):763.
- [2]Kaplanski G.Interleukin-18:Biological properties and role in disease pathogenesis [J].Immunological Reviews,2018,281 (1): 138-153.
- [3]Tanner L,Single AB.Animal Models Reflecting Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Related Respiratory Disorders: Translating Pre-Clinical Data into Clinical Relevance[J].Journal of Innate Immunity,2019,12(3):1-23.
- [4]Briend E,Ferguson GJ,Mori M,et al.IL-18 associated with lung lymphoid aggregates drives IFN $\gamma$  production in severe COPD[J].Respir Res,2017(18):159.
- [5]Kubysheva N,Boldina M,Eliseeva T,et al.Relationship of Serum Levels of IL-17,IL-18,TNF- $\alpha$ , and Lung Function Parameters in Patients with COPD,Asthma-COPD Overlap,and Bronchial Asthma[J].Mediators of Inflammation,2020,2020(9):1-11.
- [6]Formanowicz D,Gutowska K,Formanowicz P.Theoretical Studies on the Engagement of Interleukin 18 in the Immuno-Inflammatory Processes Underlying Atherosclerosis [J].International Journal of Molecular Sciences,2018,19(11):3476.
- [7]Makita N,Hizukuri Y,Yamashiro K,et al.IL-10 enhances the phenotype of M2 macrophages induced by IL-4 and confers the ability to increase eosinophil migration[J].Int Immunol,2015(27): 131-141.
- [8]Tsutsui H,Nishiguchi S.Importance of Kupffer cells in the development of acute liver injuries in mice [J].Int J Mol Sci, 2014,15(5):7711-7730.
- [9]Malte B,Josef P,Mühl Heiko.A Prominent Role of Interleukin-18 in Acetaminophen-Induced Liver Injury Advocates Its Blockage for Therapy of Hepatic Necroinflammation[J].Frontiers in Immunology,2018(9):161.

tiers in Immunology,2018(9):161.

- [10]Ouzounidis N,Giakoustidis A,Poutahidis T,et al.Interleukin 18 binding protein ameliorates ischemia/reperfusion-induced hepatic injury in mice[J].Liver Transpl,2016,22(2):237-246.
- [11]Wu H,Craft ML,Wang P,et al.IL-18 contributes to renal damage after ischemia-reperfusion[J].J Am Soc Nephrol,2008,19 (12):2331-2341.
- [12]Wang J,Long Q,Zhang W,et al.Protective effects of exogenous interleukin 18-binding protein in a rat model of acute renal ischemia-reperfusion injury[J].Shock,2012,37(3):333-340.
- [13]Bateman RM,Sharpe MD,Jagger JE,et al.36th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine:Brussels,Belgium.15-18 March 2016 [J].Crit Care,2016,20(Suppl 2): 94.
- [14]Connolly M,Kinnin M,Mcneaney D,et al.Prediction Of Contrast Induced Acute Kidney Injury Using Novel Biomarkers Following Contrast Coronary Angiography[J].QJM,2018,111(2): 103-110.
- [15]Gu H,Werner J,Bergmann F,et al.Necro-inflammatory response of pancreatic acinar cells in the pathogenesis of acute alcoholic pancreatitis[J].Cell Death&Disease,2013,4(10):e816.
- [16]Rodriguez-Nicolas A,Martínez-Chamorro A,Jiménez P,et al.TH1 and TH2 Cytokine Profiles as Predictors of Severity in Acute Pancreatitis[J].Pancreas,2018,47(4):400-405.
- [17]Ziesmann MT,Marshall JC.Multiple Organ Dysfunction: The Defining Syndrome of Sepsis [J].Surgical Infections,2018,19 (2): 184-190.
- [18]Gizem P,Anil UR,Elif C,et al.Sepsis and Septic Shock:Current Treatment Strategies and New Approaches[J].Eurasian Journal of Medicine,2017,49(1):53.
- [19]Chousterman BG,Swirski FK,Weber GF.Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis[J].Seminars in Immunopathology, 2017,39(5):517-528.
- [20]Eidt MV,Nunes FB,Pedrazza L,et al.Biochemical and inflammatory aspects in patients with severe sepsis and septic shock: The predictive role of IL-18 in mortality [J].Clin Chim Acta, 2016(453):100-106.
- [21]Esquerdo KF,Sharma NK,Brunialti MKC,et al.Inflammatory gene profile is modulated in septic patients,with a greater magnitude in non-survivors[J].Clinical&Experimental Immunology,2017,189(2):232-240.
- [22]McInnes IB,Buckley CD,Isaacs JD.Cytokines in rheumatoid arthritis-shaping the immunological landscape [J].Nature Reviews Rheumatology,2016,12(1):63-68.
- [23]Dai SM,Shan ZZ,Xu H,et al.Cellular targets of interleukin-18 in rheumatoid arthritis [J].Annals of the Rheumatic Diseases, 2007,66(11):1411.
- [24]Kuligowska Prusinska M,Krintus M,Grodzka D,et al.Concentrations of IL-18 in patients with rheumatoid arthritis-a preliminary study[J].Medical Research Journal,2015,3(2):72-77.

收稿日期:2020-10-22;修回日期:2020-10-30

编辑/林瑞颖