

· 综述 ·

## 白介素-22在慢性代谢性疾病中的研究进展

焦新峰, 鲁翔, 刘正霞\*

(南京医科大学第二附属医院中心实验室, 南京医科大学衰老与相关疾病研究重点实验室, 南京 210011)

**【摘要】** 目的 白介素-22(IL-22)是IL-10细胞因子家族成员,可以由多种免疫细胞分泌。IL-22受体(IL-22R)主要非造血源性内皮细胞和基质细胞中表达,IL-22通过与IL-22R结合在黏膜屏障防御、组织修复、上皮细胞存活和增殖中发挥重要作用。IL-22的表达与多种代谢性疾病密切相关,是近年来代谢领域研究的热点。本文就IL-22在脂肪性肝病、肥胖、糖尿病等慢性代谢性疾病中的研究进展进行综述。

**【关键词】** 白介素-22;代谢性疾病;脂肪性肝病;肥胖;糖尿病

**【中图分类号】** R589 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.11.202

## Research progress of interleukin-22 in chronic metabolic diseases

JIAO Xin-Feng, LU Xiang, LIU Zheng-Xia\*

(Central Laboratory of Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Key Laboratory of Aging and Related Diseases of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, China)

**【Abstract】** Interleukin-22 (IL-22), a member of the IL-10 cytokine family, is secreted by a variety of immune cells. Its receptor (IL-22R) is mainly expressed in non-hematopoietic endothelial cells and stromal cells. IL-22 plays important roles in mucosal barrier defense, tissue repair, epithelial cell survival and proliferation by binding to its receptor. The expression of IL-22 is closely associated with various metabolic diseases, and has become a hot topic in the field of metabolism in recent years. This article reviews the research progress of IL-22 in fatty liver disease, obesity, diabetes and other chronic metabolic diseases.

**【Key words】** interleukin-22; metabolic diseases; fatty liver disease; obesity; diabetes mellitus

*This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81300999, 81970374, 81770440).*

*Corresponding author: LIU Zheng-Xia, E-mail: zhengxl1@njmu.edu.cn*

随着生活水平的提高及饮食结构的改变,慢性代谢性疾病的发病率逐年增加,严重影响人类的生活质量<sup>[1]</sup>。慢性代谢性疾病是以肥胖、糖尿病、高脂血症、脂肪性肝病、痛风、骨质疏松症等疾病为主的临床代谢症候群<sup>[2]</sup>。白介素-22(interleukin-22, IL-22)是由特定淋巴细胞群体产生的一种特殊免疫介质,具有多种生物学功能。越来越多的证据表明IL-22在调节肝脏和脂肪组织的脂质代谢、葡萄糖耐受和胰岛素抵抗等方面发挥重要作用。IL-22通路可能是脂肪性肝病、肥胖、糖尿病等慢性代谢性疾病治疗干预的新靶点<sup>[3,4]</sup>。本文就IL-22在慢性代谢性疾病中的研究进展进行综述。

### 1 IL-22的生物学特性

IL-22于2000年首次被发现,属于IL-10细胞因子家族成员,主要由辅助性T细胞(T-helper, Th)1、Th17、Th22等活化的CD4<sup>+</sup>T细胞亚群和包括自然杀伤细胞在内的先天性淋巴组织细胞等免疫细胞产生<sup>[5,6]</sup>。IL-22受体(interleukin-22 receptor, IL-22R)是由IL-22R1和IL-10R2两条链组成的异源二聚体跨膜受体,属于II型细胞因子受体家族<sup>[7]</sup>,其特异性结构为IL-22R1。IL-22R1表达于非造血细胞,如皮肤、肺、肝脏、胰腺、肠道,而不表达于骨髓、脾、胸腺等免疫细胞,IL-10R2普遍表达于各种

收稿日期: 2019-12-14; 接受日期: 2020-02-12

基金项目: 国家自然科学基金(81300999;81970374;81770440)

通信作者: 刘正霞, E-mail: zhengxl1@njmu.edu.cn

细胞<sup>[8,9]</sup>。IL-22 通过与 IL-22R 结合发挥生物学效应。除了细胞表面的 IL-22R 外,IL-22 还能与一种分泌型单链受体 IL-22 结合蛋白(interleukin-22 binding protein, IL-22BP)结合,这种结合蛋白具有很强的亲和力(比 IL-22R1 高 1000 倍),能够抑制 IL-22 与 IL-22R1 结合,进而阻止 IL-22 信号传导<sup>[8]</sup>。IL-22 与 IL-22R1-IL-10R2 复合物结合,激活 Janus 激酶/信号转导与转录激活因子(janus kinase/signal transduction and activator of transcription, JAK/STAT)信号通路,从而诱导信号转导和 STAT1、STAT3、STAT5 蛋白的磷酸化<sup>[10]</sup>。除了 STAT 信号通路,IL-22 还可以激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和 c-Jun 氨基末端激酶等信号通路<sup>[11-13]</sup>。IL-22 可诱导产生急性时相蛋白,如淀粉样蛋白 A、 $\alpha$ 1-抗糜蛋白酶、触珠蛋白和脂多糖结合蛋白。同时,IL-22 参与诱导损伤再生蛋白的表达,如抗凋亡蛋白 Bcl-2、细胞周期蛋白依赖性激酶 4、细胞周期蛋白 D1、原癌基因 c-myc 及 p21<sup>[5]</sup>。大量研究表明 IL-22 在脂肪性肝病、肥胖、糖尿病等代谢性疾病中的作用与上述信号通路的激活、蛋白的表达密切相关。

## 2 IL-22 与脂肪性肝病

IL-22 被证明是一种肝脏保护因子,其在不同动物模型诱导的脂肪性肝病中发挥重要作用。Yang 等<sup>[14]</sup>研究发现 IL-22 能够保护肝脏免受高脂饮食(high fat diet, HFD)诱导的脂肪变性。皮下注射重组小鼠 IL-22(recombinant murine interleukin-22, rmIL-22)可降低 HFD 喂养的 C57BL/6 小鼠及瘦素缺陷小鼠肝脏中的甘油三酯(triglyceride, TG)和总胆固醇(total cholesterol, TC)水平及血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)水平。此外,rmIL-22 还能显著降低瘦素缺陷小鼠血清中高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平,同时减轻肝脏的重量。在酒精诱导的小鼠慢性肝脏脂肪变性模型中,重组 IL-22 治疗可降低血清 ALT、AST 和肝脏中 TG 水平,但不影响 TC 的水平。此外,注射表达 IL-22 的腺病毒后,小鼠血清 IL-22 水平显著升高,血清 ALT 和肝脏 TG 水平降低。该实验表明 IL-22 对酒精性脂肪肝具有一定的保护作用<sup>[15]</sup>。随后,在 Zai 等<sup>[16]</sup>构建的 HFD 诱导的小鼠非酒精性脂肪性肝病模型中,以 IL-22/载脂蛋白-I

基因为基础的纳米复合物 CDPIA 可明显减轻肝脏脂肪变性、减少全身脂质累积及改善超重。综上,IL-22 在改善肝脏脂质代谢和脂肪变性方面具有积极作用。

研究表明 IL-22 可直接作用于肝细胞,通过激活 STAT3 信号转导通路及调节脂质代谢相关基因如脂肪酸合成酶、二酰甘油酰基转移酶 2、超长链脂肪酸延伸酶 6 的表达,抑制脂质生成。同时,在 HFD 及慢性酒精诱导的 STAT3 特异性敲除小鼠的肝损伤或脂肪变性模型中,内源性或外源性 IL-22 均不能改善肝脏脂肪变性及肝损伤,进一步证明 IL-22 通过激活 STAT3 信号转导通路发挥其保护作用<sup>[14-17]</sup>。

## 3 IL-22 与肥胖及其相关代谢紊乱

有大量研究表明,内源性或外源性 IL-22 对肥胖及其相关代谢具有调节作用,但结果并不一致。在早期的研究中,与对照组相比,注射表达 IL-22 腺病毒的小鼠循环中产生超高水平的 IL-22,出现明显的体质量下降和胸腺萎缩<sup>[18]</sup>。随后,有研究表明内源性 IL-22 或具有生物活性的高水平 IL-22 不会影响 HFD 诱导的肥胖及其相关代谢指标。超高水平的 IL-22 可能导致恶病质和随后的体质量减轻<sup>[19]</sup>。类似的, Yang 等<sup>[14]</sup>研究表明长期给药 rmIL-22(300 ng/g, 5 周)可改善 HFD 喂养小鼠的脂肪肝,但对体质量和相关代谢参数没有影响。相反的, Wang 等<sup>[20]</sup>报告称,高剂量、长半衰期的 IL-22Fc 融合蛋白治疗(2  $\mu$ g/g, 3 周)可减轻瘦素受体缺陷小鼠、饮食诱导肥胖(diet-induced obesity, DIO)小鼠的体质量,使小鼠的食物摄入量减少,显著降低与肥胖相关的血清脂多糖浓度及脂肪组织来源的促炎基因的表达。同样, Hasnain 等<sup>[21]</sup>研究显示,低剂量、短半衰期 rmIL-22(20 ng/g, 3 周)治疗显著改善了 HFD 喂养小鼠的肥胖和代谢综合征。另外, Upadhyay 等<sup>[22]</sup>发现,缺乏淋巴毒素(肠道免疫的关键分子)的小鼠对 DIO 具有抵抗力,水动力注射 IL-22 可以使淋巴毒素  $\beta$  受体敲除小鼠恢复正常体质量。综上,外源性 IL-22 给药治疗的有效性可能取决于所应用 IL-22 的剂量、给药周期及小鼠的品系等。

## 4 IL-22 与糖尿病

由于检测样本、种族、诊断标准和疾病进展的不同,外周血中 IL-22 水平与 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者的临床相关性仍存在争议。相关横断面研究报道 T2DM 患者血浆中 IL-22 水

平显著高于健康对照组和单纯肥胖组<sup>[23, 24]</sup>。而 Asadikaram 等<sup>[25]</sup>研究表明新发和患病 2 年以上的 T2DM 患者血清 IL-22 水平明显低于健康对照组, IL-22 的降低可能是 T2DM 发病的一个危险因素。同时 Shen 等<sup>[26]</sup>对汉族人群的研究发现,与血糖正常组相比, T2DM 组和空腹血糖受损(impaired fasting glucose, IFG)组空腹血浆 IL-22 水平明显降低。多元 logistic 回归分析显示血浆 IL-22 水平下降与 T2DM 和 IFG 的易感性增加独立相关。但 Gong 等<sup>[24]</sup>发现血清 IL-22 升高与 T2DM 患者的发病独立相关。IL-22 被发现可以保护内皮细胞免受葡萄糖和溶血磷脂酰胆碱(lysophosphatidylcholine, LPC)引起的损伤,并且在高糖和 LPC 处理后,内皮细胞上 IL-22R1 的表达增加。用 IL-22R1 抗体阻断 IL-22R1 与 IL-22 的结合,可减弱 IL-22 的保护作用,提示 IL-22 可能用于治疗 T2DM 等慢性炎症性疾病。同时, Herder 等<sup>[27]</sup>研究表明高水平血清 IL-22 与男性、吸烟、低水平 HDL-C、低水平肾小球滤过率预估值和高水平血清白细胞介素-1 受体拮抗剂独立相关,这些都是 T2DM 或糖尿病相关并发症的危险因素。但是,在 7 年的随访期间,横断面研究背景下血清 IL-22 水平与葡萄糖耐量、糖尿病的患病率以及发生 T2DM 事件之间没有关联。Dalmas 等<sup>[13]</sup>研究证实 IL-1 $\beta$  是 T2DM 肥胖患者脂肪组织内巨噬细胞衍生的主要细胞因子,能促进脂肪组织 CD4<sup>+</sup>T 细胞释放 IL-17 和 IL-22。同时 IL-22 可通过激活巨噬细胞中的 c-Jun 氨基末端激酶信号通路来诱导 pro-IL-1 $\beta$  转录,从而增加 IL-1 $\beta$  的释放。此外, IL-22 还可以诱导糖尿病患者内脏脂肪组织来源的 CD14<sup>+</sup>细胞和人单核细胞衍生的巨噬细胞中 IL-1 $\beta$  的表达。该研究表明 IL-1 $\beta$  和 IL-22 在脂肪组织局部形成促炎环路,是炎症的主要参与者,与肥胖诱导的 T2DM 相关。目前尚缺乏有关 IL-22 在糖尿病人群中发病机制的研究,后期需要更多大型研究进一步明确其在糖尿病中发挥的作用。

越来越多的动物实验表明 IL-22 在葡萄糖耐受和胰岛素抵抗等方面具有一定的影响。有报道在不同糖尿病小鼠模型中腹腔注射重组 IL-22 蛋白或 IL-22 过度表达治疗能显著改善其葡萄糖耐受不良、胰岛素抵抗及相关炎症反应。此外,阻断 IL-22R1 信号通路传导会对小鼠葡萄糖耐量和胰岛素敏感性产生不利影响<sup>[20, 28]</sup>,而这种对代谢综合征的不利影响不能在 IL-22 敲除小鼠中复制,表明另外两种 IL-22R1 信号细胞因子,即 IL-20 和 IL-24,可以弥补 IL-22 的丢失<sup>[20]</sup>。Hasnain 等<sup>[21]</sup>报道称

IL-22 是一种内源性旁分泌抑制因子,通过 STAT1 和 STAT3 介导抗氧化基因的上调,抑制由细胞因子或糖脂毒性引起的氧化应激和内质网应激。在肥胖诱导的高血糖状态下, IL-22 治疗可通过促进胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素来恢复血糖控制。Wang 等<sup>[28]</sup>研究发现 IL-22 基因治疗可显著减轻链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导的糖尿病小鼠的高血糖,改善代谢紊乱。IL-22 通过抑制 NLRP3 炎症小体的激活从而发挥抗炎作用。然而, Park 等<sup>[19]</sup>研究称 IL-22 治疗对 STZ 诱导的小鼠胰岛损伤和胰岛素减少没有保护作用。IL-22 可通过激活 STAT3 和 MAPK 信号通路抑制肝脏糖异生,但不影响胰岛素的产生。此外, Borg 等<sup>[29]</sup>利用非肥胖型糖尿病(non-obese diabetic, NOD)小鼠构建 1 型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)实验模型。与对照组相比, IL-22 给药并不能延缓糖尿病的发生,同时,在内质网应激、胰岛面积、胰岛  $\beta$  细胞残余功能及血糖控制等方面也未见明显改善。该研究表明 rmIL-22 治疗不能预防 T1DM 或延长 NOD 小鼠的蜜月期。目前相关实验结果尚不统一,需要构建更多的动物模型,进一步探讨 IL-22 如何参与糖尿病的发生与发展。

## 5 总结和展望

综上所述,作为一种细胞因子, IL-22 与脂肪性肝病,肥胖,糖尿病的发生、发展密切相关。通过对 IL-22 的生物学特性及其在慢性代谢性疾病中的作用及机制的深入研究,其作为单一基因治疗或联合其他疗法治疗有望成为今后慢性代谢性疾病治疗的一种新方法,为这些疾病的治疗和预防提供一种新思路。

## 【参考文献】

- [1] Canfora EE, Meex RCR, Venema K, *et al.* Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(5): 261-273. DOI: 10.1038/s41574-019-0156-z.
- [2] 魏美林, 王倩倩, 韩峻峰, 等. 2 型糖尿病患者合并非酒精性脂肪肝及脂肪肝纤维化的危险因素分析 [J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2014, 13(11): 805-810. DOI: 10.3724/SP.J.1264.2014.000186.
- [3] Wei ML, Wang QQ, Han JF, *et al.* Risk factors for nonalcoholic fatty liver disease and fatty liver fibrosis in type 2 diabetic inpatients [J]. *Chin J Mult Organ Dis Elderly*, 2014, 13(11): 805-810. DOI: 10.3724/SP.J.1264.2014.000186.
- [3] Eyerich K, Dimartino V, Cavani A. IL-17 and IL-22 in immunity: driving protection and pathology [J]. *Eur J Immunol*, 2017, 47(4): 607-614. DOI: 10.1002/eji.201646723.
- [4] Kumar P, Subramaniyam G. Molecular underpinnings of Th17 immune-

- regulation and their implications in autoimmune diabetes[J]. *Cytokine*, 2015, 71(2): 366-376. DOI: 10.1016/j.cyt.2014.10.010.
- [5] Dudakov JA, Hanash AM, van den Brink MR. Interleukin-22: immunobiology and pathology[J]. *Annu Rev Immunol*, 2015, 33: 747-785. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032414-112123.
- [6] Ouyang W, Rutz S, Crellin NK, *et al.* Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease[J]. *Annu Rev Immunol*, 2011, 29: 71-109. DOI: 10.1146/annurev-immunol-031210-101312.
- [7] Rutz S, Eidenschenk C, Ouyang W. IL-22, not simply a Th17 cytokine[J]. *Immunol Rev*, 2013, 252(1): 116-132. DOI: 10.1111/imr.12027.
- [8] Martin JC, Bériou G, Heslan M, *et al.* Interleukin-22 binding protein (IL-22BP) is constitutively expressed by a subset of conventional dendritic cells and is strongly induced by retinoic acid[J]. *Mucosal Immunol*, 2014, 7(1): 101-113. DOI: 10.1038/mi.2013.28.
- [9] Sabat R, Ouyang W, Wolk K. Therapeutic opportunities of the IL-22-IL-22R1 system[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(1): 21-38. DOI: 10.1038/nrd4176.
- [10] Jones BC, Logsdon NJ, Walter MR. Structure of IL-22 bound to its high-affinity IL-22R1 chain[J]. *Structure*, 2008, 16(9): 1333-1344. DOI: 10.1016/j.str.2008.06.005.
- [11] Zenewicz LA, Flavell RA. Recent advances in IL-22 biology[J]. *Int Immunol*, 2011, 23(3): 159-163. DOI: 10.1093/intimm/dxr001.
- [12] Wolk K, Kunz S, Witte E, *et al.* IL-22 increases the innate immunity of tissues[J]. *Immunity*, 2004, 21(2): 241-254. DOI: 10.1016/j.immuni.2004.07.007.
- [13] Dalmas E, Venteclaf N, Caer C, *et al.* T cell-derived IL-22 amplifies IL-1 $\beta$ -driven inflammation in human adipose tissue: relevance to obesity and type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2014, 63(6): 1966-1977. DOI: 10.2337/db13-1511.
- [14] Yang L, Zhang Y, Wang L, *et al.* Amelioration of high fat diet induced liver lipogenesis and hepatic steatosis by interleukin-22[J]. *J Hepatol*, 2010, 53(2): 339-347. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.03.004.
- [15] Ki SH, Park O, Zheng M, *et al.* Interleukin-22 treatment ameliorates alcoholic liver injury in a murine model of chronic-binge ethanol feeding: role of signal transducer and activator of transcription 3[J]. *Hepatol*, 2010, 52(4): 1291-1300. DOI: 10.1002/hep.23837.
- [16] Zai W, Chen W, Wu Z, *et al.* Targeted interleukin-22 gene delivery in the liver by polymeric and penetratin-based hybrid nanoparticles to treat nonalcoholic fatty liver disease[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(5): 4842-4857. DOI: 10.1021/acsami.8b19717.
- [17] Kong X, Feng D, Mathews S, *et al.* Hepatoprotective and anti-fibrotic functions of interleukin-22: therapeutic potential for the treatment of alcoholic liver disease[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(Suppl 1): 56-60. DOI: 10.1111/jgh.12032.
- [18] Liang SC, Nickerson-Nutter C, Pittman DD, *et al.* IL-22 induces an acute-phase response[J]. *J Immunol*, 2010, 185(9): 5531-5538. DOI: 10.4049/jimmunol.0904091.
- [19] Park O, Ki SH, Xu M, *et al.* Biologically active, high levels of interleukin-22 inhibit hepatic gluconeogenesis but do not affect obesity and its metabolic consequences[J]. *Cell Biosci*, 2015, 5: 25. DOI: 10.1186/s13578-015-0015-0.
- [20] Wang X, Ota N, Manzanillo P, *et al.* Interleukin-22 alleviates metabolic disorders and restores mucosal immunity in diabetes[J]. *Nature*, 2014, 514(7521): 237-241. DOI: 10.1038/nature13564.
- [21] Hasnain SZ, Borg DJ, Harcourt BE, *et al.* Glycemic control in diabetes is restored by therapeutic manipulation of cytokines that regulate beta cell stress[J]. *Nat Med*, 2014, 20(12): 1417-1426. DOI: 10.1038/nm.3705.
- [22] Upadhyay V, Poroyko V, Kim TJ, *et al.* Lymphotoxin regulates commensal responses to enable diet-induced obesity[J]. *Nat Immunol*, 2012, 13(10): 947-953. DOI: 10.1038/ni.2403.
- [23] Zhao R, Tang D, Yi S, *et al.* Elevated peripheral frequencies of Th22 cells: a novel potent participant in obesity and type 2 diabetes[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e85770. DOI: 10.1371/journal.pone.0085770.
- [24] Gong F, Wu J, Zhou P, *et al.* Interleukin-22 might act as a double-edged sword in type 2 diabetes and coronary artery disease[J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 1-12. DOI: 10.1155/2016/8254797.
- [25] Asadikaram G, Akbari H, Safi Z, *et al.* Downregulation of IL-22 can be considered as a risk factor for onset of type 2 diabetes[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(11): 9254-9260. DOI: 10.1002/jcb.27194.
- [26] Shen J, Fang Y, Zhu H, *et al.* Plasma interleukin-22 levels are associated with prediabetes and type 2 diabetes in the Han Chinese population[J]. *J Diabetes Investig*, 2018, 9(1): 33-38. DOI: 10.1111/jdi.12640.
- [27] Herder C, Kannenberg JM, Carstensen-Kirberg M, *et al.* Serum levels of interleukin-22, cardiometabolic risk factors and incident type 2 diabetes: KORA F4/FF4 study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1): 17. DOI: 10.1186/s12933-017-0498-6.
- [28] Wang S, Li Y, Fan J, *et al.* Interleukin-22 ameliorated renal injury and fibrosis in diabetic nephropathy through inhibition of NLRP3 inflammasome activation[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(7): e2937. DOI: 10.1038/cddis.2017.292.
- [29] Borg DJ, Wang R, Murray L, *et al.* The effect of interleukin-22 treatment on autoimmune diabetes in the NOD mouse[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(11): 2256-2261. DOI: 10.1007/s00125-017-4392-2.