

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.09.030

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.09.030>

· 综述 ·

白细胞介素在银屑病自噬和细胞焦亡中的研究进展

王悦琪 综述 周婧 审校

(哈尔滨医科大学附属第二医院皮肤病与性病科, 哈尔滨 150000)

[摘要] 银屑病病因不明。它是一种在多基因遗传背景下的系统疾病的皮肤表现, 可由环境、情绪等多种因素共同作用导致发病。多种病因假说支持银屑病的发病机制, 其中有关遗传及免疫因素参与发病是更加令人信服的, 包括各种免疫细胞和细胞因子等多种因素都参与了银屑病发病机制。几种与银屑病相关的白细胞介素(interleukin, IL)在细胞焦亡和自噬中起重要作用。

[关键词] 银屑病; 白细胞介素; 自噬; 细胞焦亡

Research progress of interleukin in autophagy and pyroptosis of psoriasis

WANG Yueqi, ZHOU Jing

(Department of Dermatology and Venereology, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

Abstract The etiology of psoriasis is unknown. Psoriasis is a skin manifestation of systemic diseases under the background of polygenetic inheritance, which can be caused by environment, emotion, and other factors. A variety of etiological hypotheses support the pathogenesis of psoriasis, but the involvement of genetic and immune factors in the pathogenesis of psoriasis is more convincing, including a variety of immune cells, cytokines and other factors involved in the pathogenesis of psoriasis. Several kinds of psoriatic-related interleukin play an important role in pyroptosis and autophagy.

Keywords psoriasis; interleukin; autophagy; pyroptosis

白细胞介素(interleukin, IL)是由一些细胞分泌或合成, 最后作用于另一类细胞的细胞因子。截至目前至少已发现38个IL, 它们可以导致恶病质、调节免疫、引起发热和急性期反应, 以及调控其他相关细胞因子的产生分化等。

1 自噬的概要

自噬又称自我吞噬, 是指利用溶酶体降解其膜包裹部分细胞器和细胞质。与细胞凋亡不同, 它可以根据发生过程分为3类: 1)小自噬即

收稿日期 (Date of reception): 2020-05-18

通信作者 (Corresponding author): 周婧, Email: zhoujing782013@126.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81602753)。This work was supported by the National Natural Science Foundation, China (81602753).

微自噬, 是在溶酶体内部包裹后的降解; 2) 大自噬, 即我们通常所指的自噬, 由胞质成分首先诱导形成吞噬泡, 吞噬泡继续包裹胞质变成自噬体, 最终与溶酶体融合形成自噬溶酶体并降解其内容物, 也是目前研究最多的一种自噬; 3) 分子伴侣介导的自噬(chaperone mediated autophagy, CMA), 一些分子伴侣可以将细胞质内蛋白质结合并直接送进溶酶体内进行降解, 并不参与形成自噬体^[1]。因此, 自噬在炎症控制、适应性免疫反应的调节、抗原提呈以及细胞正常生长中极为重要^[2]。

2 与银屑病相关的 IL 在自噬中的作用

2.1 IL-17

银屑病是由辅助性T细胞17(T helper cell 17, Th17)介导的慢性炎症性皮炎, 而IL-17是一种主要在早期炎症反应中起作用, 通过Th17分泌的效应因子, 可以引起角质形成细胞(keratinocyte, KC)增殖和产生趋化因子。这些角质形成细胞和趋化因子可作用于中性粒细胞、T细胞和树突状细胞(dendritic cells, DC), 导致皮肤炎症进一步加重。IL-17家族有6个成员, 其中IL-17主要指IL-17A, 中性粒细胞和Th17细胞是银屑病免疫病理环境中的重要参与者, 其迁移和活性也受到IL-17A的调控。IL-17A可以诱导成纤维细胞、内皮细胞、上皮细胞或刺激细胞因子产生IL-6、IL-8, 一起参与炎症反应并同时放大炎症。在IL-17A的作用下, 成纤维细胞和树突状细胞IL-6表达水平升高, 可促进T细胞向Th17表型分化, 这在调节免疫和固有免疫中起重要作用^[3]。

有学者^[4]用小分子天然产物cis-Khellactone治疗咪喹莫特诱导银屑病样小鼠, 实验发现cis-Khellactone通过促进自噬抑制促炎表型巨噬细胞, 减少银屑病中真皮巨噬细胞的浸润, 并明显抑制Th17细胞产生的IL-17A。自噬还可以负向调节IL-1B或IL-17A诱导的KCs和巨噬细胞的炎症因子表达, 而IL-17A可以增强KCs的自噬通量以促进胆固醇的降解, 这种作用与银屑病患者常常出现血脂异常症状相关^[5]。维生素D类似物是银屑病的一线外用药物, 其中卡泊三醇的治疗机制就包括抑制KC增殖, 诱导KC中自噬的发生进而发挥作用^[6]。

2.2 IL-22

长期以来, 银屑病被认为是由不具有细胞

毒性的致病性CD8⁺T细胞, 对表皮黑素细胞引起HLA(human leukocyte antigen) I类限制性自身免疫反应。其中致病性CD8⁺T细胞可以产生肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IL-17、IL-22^[7]。IL-22是另一种由Th17细胞分泌并作用于KC的关键细胞因子, 上皮细胞是其靶细胞, 因此IL-22具有诱导KCs过度增生的作用, 是在银屑病T细胞介导的免疫反应中一个重要的KCs触发因子。有实验^[8]证实IL-22刺激的HaCaT细胞中发现miR-223过度表达, 并对PTEN/Akt途径产生调节, 具体表现为miR-223通过PTEN/Akt途径促进IL-22刺激的KCs增殖和抑制其凋亡。

华西医院生物治疗与癌症中心国家重点实验室用TNF- α 、IL-1A、IL-17A、IL-22和抑瘤素M(oncostatin M, OSM)5种致炎细胞因子的混合物(称为M5)刺激的KCs在体外构成了银屑病样KC模型, 并观察到M5诱导了KCs自噬小体的增加, 进一步检测到自噬小体-溶酶体融合^[5]。这些发现证实了由银屑病相关细胞因子组合M5刺激的KCs激活了自噬流量, 使银屑病炎症反复、皮肤损害加重。由于银屑病的病理表现主要为角质过度增生, 而IL-22的靶细胞为上皮细胞, 因此IL-22也成为了银屑病治疗的一个理想靶点。

2.3 IL-23

IL-23是一种与皮肤炎症反应相关的银屑病上游调节因子。由巨噬细胞及DC分泌的IL-23有促进Th17增殖、分化的作用, 同时IL-23刺激活化的Th17细胞分泌TNF- α 、IL-22、IL-17。银屑病中的IL-23可以由多种树突状细胞亚群分泌, 促进CD4⁺T细胞分化为Th17细胞, 并通过一系列信号转导机制产生关键细胞因子IL-17A和IL-17F^[9]。Th17的生成通路即IL-23/Th17途径。因此可以认为IL-23诱导激活Th17是银屑病发病的重要免疫学基础。近期以IL-23/Th17途径为靶点的生物制剂在治疗银屑病中效果良好, 反应了TNF/IL23/IL17轴在银屑病发病中的重要作用。而IL-17A作为一种促炎分子, 通过上调IL-6、CXCL类分子的表达, 趋化中性粒细胞向表皮迁移, 在局部形成微脓肿; IL-17A还可以通过增加IL-1 β 和IL-6的表达促进Th17细胞的分化。针对IL-17A通路的生物制剂司库奇尤单抗, 可有效减轻重度斑块型银屑病患者的皮损^[10]。目前的证据^[9]表明非造血KC产生的IL-17C、IL-23和TNF在银屑病的发生发展中也起一定作用, 而KC和多种免疫细胞串扰在一起形成一个前馈环, 继续加速TNF/IL-23/IL-17A轴。其中

IL-17A的过度表达可以导致表皮增生和过度强烈的炎症反应,使银屑病患者出现全身炎症和皮肤斑块,因此IL-17A是该途径的主要效应者, $\gamma\delta$ T细胞被认为是产生IL-17A的主要细胞^[11]。

以往的研究^[5]表明:IL-17A通过增加自噬小体-溶酶体融合来增强自噬通量,而KCs通过分泌环驱动银屑病相关趋化因子和抗菌肽的过度产生,导致银屑病背景下 $\gamma\delta$ T17细胞和KC中IL-23A-IL-17A免疫回路的扩增。此结果说明功能性活跃的自噬与银屑病严重程度之间存在显著的正相关,KC自噬和银屑病严重程度之间也显示出正相关,基于IL-17A和IL-23在银屑病发病中的突出作用,阻断该信号转导通路已然成为治疗银屑病的重要手段,因此,IL-23也成为银屑病生物制剂研究的下一个有效靶点。抑制自分泌可能是治疗银屑病的一种新的有效策略。

3 细胞焦亡的概要

细胞焦亡是在巨噬细胞中发现的一种新的细胞程序性坏死,这种坏死是在细胞程序性死亡发生的同时伴随炎症,即细胞炎性坏死^[12]。它通过活化的炎性半胱天冬氨酸蛋白酶(caspases)产生炎性坏死应答,最终由GSDMD蛋白执行焦亡^[13]。在细胞焦亡过程中,构架蛋白ASC(apoptotic-associated speck-like protein containing, CARD)、炎性半胱天冬氨酸蛋白酶-1前体蛋白(pro-caspase-1)、NLR蛋白(NOD-containing protein-like receptors)等可以构成炎性小体(inflammasome),炎性小体包括IPAF炎性小体、AIM2炎性小体、NLRP1炎性小体、NLRP3炎性小体等类型^[14]。炎性小体能够识别病原相关分子,通过活化caspases将信号转导给GSDMD蛋白,最终完成焦亡。细胞焦亡后细胞膜破裂并释放IL,引起炎症反应^[15]。

细胞焦亡与细胞凋亡不同,主要体现在细胞凋亡是维持内环境稳态的细胞自主有序性死亡,是一种非炎症性程序性坏死过程。其中受体介导的外源性途径和线粒体及内质网介导的内源性途径,可导致caspases级联反应激活,由细胞膜内陷皱缩形成泡状凋亡小体,而后凋亡小体由体内其他细胞或相邻的细胞识别吞噬,其间并不释放内容物,因此不引起周围炎症反应。此外,凋亡主要依赖caspase-3/6/7途径诱发的程序性死亡,而细胞焦亡则依赖于caspase-1经典途径和caspase-4/5/11的非经典途径^[16]。在人体内炎性caspase表达形式是caspase-4/5,在小鼠体内炎性

caspase表达形式则为caspase-11和caspase-1。

4 与银屑病相关的 IL-1 和 IL-1F 在细胞焦亡中的作用

4.1 IL-1 和 IL-1F

IL-1是在感染应答时产生的细胞因子,参与多种生理病理过程,能与免疫球蛋白超家族的同一受体结合,具有多种免疫和促炎症作用,可分为IL-1 α 和IL-1 β 。

银屑病是一种慢性炎症性疾病,IL-1家族(interleukin-1 family, IL-1F)是其发病过程中的关键因素。IL-1F是一组功能相关、结构类似的细胞因子,目前IL-1F已发现11个成员,包括IL-1 α 、IL-1 β 、IL-1Ra、IL-18、IL-33、IL-36 α 、IL-36 β 、IL-36Ra、IL-33、IL-37、IL-38。按照抗炎与促炎作用可分为两类,其中IL-1RN、IL-36RN、IL-37、IL-38具有抗炎作用,IL-1 α 、IL-1 β 、IL-18、IL-33、IL-36 α 、IL-36 β 、IL-36 γ 有促炎作用^[17]。

在动物实验中发现银屑病皮损中IL-1 β 显著升高,小鼠内源性IL-1 β 的分泌受皮肤共生体的调节,以维持 $\gamma\delta$ T细胞的稳态。进一步的研究^[18]表明,IL-1 β -IL-1R信号通路可能通过直接调节真皮IL-17产生细胞和刺激KC来放大炎症级联反应,从而参与皮肤炎症和银屑病的发病机制。IL-18属于IL-1家族,可以通过诱导干扰素(interferon, IFN)- γ 发挥促炎症作用。有研究^[19]发现银屑病患者皮损中嗜酸性粒细胞明显增加,且嗜酸性粒细胞中IL-18表达显著增加,提示嗜酸性粒细胞可能参与银屑病的发生机制。IL-36中IL-36 α 、 β 、 γ 是受体激动剂,在免疫组织学分析中,IL-36 γ 是银屑病最突出的标志物,仅在银屑病皮损中表达。外周血IL-36 γ 水平与疾病活动密切相关,抗肿瘤坏死因子 α 治疗后IL-36 γ 水平下降。IL-36 γ 可能在银屑病皮肤炎症的TNF- α 和IL-17通路中发挥潜在的放大作用^[20]。在一项泛发性脓疱性银屑病的实验中,去除天然的IL-36受体拮抗剂的N末端蛋氨酸可获得最佳拮抗剂活性和防止人类皮肤和全身持续炎症的结果,该结果强调了IL-36在皮肤先天免疫和全身炎症中的关键作用,为银屑病的治疗提供了新的靶点^[21]。

4.2 IL-1 和 IL-1F 在细胞焦亡中的作用

在经典细胞焦亡的信号机制中,pro-caspase-1经过刺激信号应答形成含caspase-1经典的炎症小体,活化的caspase-1将IL-1 β 前体和IL-18前

体剪接, 产生IL-1 β 和IL-18这两种炎症因子, 同时caspase-1激活执行蛋白GSDMD, GSDMD诱导细胞外分泌IL-1 β 与IL-18, 作用于邻近的免疫细胞^[22]。

在依赖人的caspase-4/5和小鼠的caspase-11的非经典细胞焦亡途径中, 小鼠的caspase-11结合了细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)后被激活水解活性, 直接把GSDMD剪切并诱导细胞裂解死亡。活化后的炎性caspase切割GSDMD, 释放有活性的N端结构域, GSDMD通过在质膜上打孔, 破坏了膜的完整性, 同时把IL-1 β 与IL-18释放至细胞外以扩大炎症反应^[23]利用基因编辑技术敲除人和小鼠细胞中的GSDMD, 发现IL-1 β 前体仍能被活化的caspase-1剪接成有活性的IL-1 β , 但炎性因子IL-1 β 无法分泌到细胞外, 仅能在细胞内蓄积, 更无法形成细胞焦亡; 但回补N端结构域后, 又可发生细胞焦亡。结果表明GSDMD是将IL-1 β 分泌至细胞外的不可缺少的部分, 显示出IL-1 β 在细胞焦亡过程中扩大炎症反应的重要性^[22]。

在一项动物实验^[24]中, 环黄茛醇(cycloastragenol, CAG)能够剂量依赖性地降低银屑病小鼠皮肤、血清以及咪喹莫特(imiquimod, ImQ)刺激的骨髓巨噬细胞中促炎症细胞因子的水平, 包括IL-1 β 、TNF- α 和IL-6。在细胞焦亡过程中, CAG通过抑制NLRP3炎症小体, 选择性地调节巨噬细胞的功能, 从而减轻ImQ诱导的小鼠银屑病样皮炎。该实验进一步证实了NLRP3型炎症介导的IL-1 β 的产生是银屑病发生的原因, 提示IL-1 β 可能是治疗银屑病的潜在靶点, 然而现有报道IL-1 β 很少被应用在临床, 关于IL-1 β 的靶向治疗有待进一步研究。

5 结语

银屑病发病率近些年来仍有上升趋势, 且致病机制相当复杂, 严重影响患者身体健康, 加重心理负担。就目前研究结果而言, 还不能确定某一种单独起作用的关键分子。细胞因子与自噬之间、细胞因子与细胞因子之间、细胞因子与细胞焦亡之间存在复杂关系, 它们相互作用、相互影响, 形成复杂的网络关系, 共同参与了银屑病的致病过程。由于银屑病是主要由免疫介导的疾病, 因此从免疫学角度及遗传学角度研究银屑病的发病机制, 对治疗银屑病将有深远意义。

参考文献

1. Wu DJ, Adamopoulos IE. Autophagy and autoimmunity[J]. Clin Immunol, 2017, 176: 55-62.
2. Guo Y, Zhang X, Wu T, et al. Autophagy in skin diseases[J]. Dermatology, 2019, 235(5): 380-389.
3. Puşcaş AD, Cătană A, Puşcaş C, et al. Psoriasis: Association of interleukin-17 gene polymorphisms with severity and response to treatment[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(2): 875-880.
4. Feng L, Song P, Xu F, et al. cis-Khellactone inhibited the proinflammatory macrophages via promoting autophagy to ameliorate imiquimod-induced psoriasis[J]. J Invest Dermatol, 2019, 139(9): 1946-1956.e3.
5. Wang Z, Zhou H, Zheng H, et al. Autophagy-based unconventional secretion of HMGB1 by keratinocytes plays a pivotal role in psoriatic skin inflammation[J]. Autophagy, 2020. [Epub ahead of print].
6. Wang RC, Levine B. Calcipotriol induces autophagy in He La cells and keratinocytes[J]. J Invest Dermatol, 2011, 131(4): 990-993.
7. Prinz JC. The Woronoff ring in psoriasis and the mechanisms of postinflammatory hypopigmentation[J]. Acta Derm Venereol, 2020, 100(3): adv00031.
8. Wang R, Wang FF, Cao HW, et al. MiR-223 regulates proliferation and apoptosis of IL-22-stimulated HaCat human keratinocyte cell lines via the PTEN/Akt pathway[J]. Life Sci, 2019, 230: 28-34.
9. Furue K, Ito T, Tsuji G, et al. Psoriasis and the TNF/IL23/IL17 axis[J]. G Ital Dermatol Venereol, 2019, 154(4): 418-424.
10. 朱冠男, 王刚. 白细胞介素17A在银屑病发病及治疗中的研究进展[J]. 中华皮肤科杂志, 2020, 53(5): 390-394.
ZHU Guannan, WANG Gang. Role of interleukin-17A in the occurrence and treatment of psoriasis[J]. Chinese Journal of Dermatology, 2020, 53(5): 390-394.
11. Ly K, Smith MP, Thibodeaux Q, et al. Anti IL-17 in psoriasis[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2019, 15(11): 1185-1194.
12. Shi J, Gao W, Shao F. Pyroptosis: Gasdermin-Mediated Programmed Necrotic Cell Death[J]. Trends Biochem Sci, 2017, 42(4): 245-254.
13. Kayagaki N, Stowe IB, Lee BL, et al. Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signalling[J]. Nature, 2015, 526(7575): 666-671.
14. Aachoui Y, Sagulenko V, Miao EA, et al. Inflammasome-mediated pyroptotic and apoptotic cell death, and defense against infection[J]. Curr Opin Microbiol, 2013, 16(3): 319-326.
15. Yazdi AS, Guarda G, D'Ombria MC, et al. Inflammatory caspases in innate immunity and inflammation[J]. J Innate Immun, 2010, 2(3): 228-237.
16. Man SM, Kanneganti TD. Gasdermin D: the long-awaited executioner of pyroptosis[J]. Cell Res, 2015, 25(11): 1183-1184.

17. Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future[J]. *Immunity*, 2013, 39(6): 1003-1018.
18. Cai Y, Xue F, Quan C, et al. A critical role of the IL-1 β -IL-1R signaling pathway in skin inflammation and psoriasis pathogenesis[J]. *J Invest Dermatol*, 2019, 139(1): 146-156.
19. 黄义侠, 张慧云, 王维, 等. 银屑病患者血液嗜酸性粒细胞中 IL-18、IL-18结合蛋白和IL-18受体的表达变化及其相关性研究[J]. *重庆医科大学学报*, 2018, 43(9): 1174-1180.
HUANG Yixia, ZHANG Huiyun, WANG Wei, et al. Expressions and correlations of IL-18, IL-18BP and IL-18R in eosinophil-enriched blood cells from psoriasis patients[J]. *Journal of Chongqing Medical University*, 2018, 43(9): 1174-1180.
20. D'Erme AM, Wilsmann-Theis D, Wagenpfeil J, et al. IL-36 γ (IL-1F9) is a biomarker for psoriasis skin lesions[J]. *J Invest Dermatol*, 2015, 135(4): 1025-1032.
21. Bal E, Lim AC, Shen M, et al. Mutation in IL36RN impairs the processing and regulatory function of the interleukin-36-receptor antagonist and is associated with DITRA syndrome[J]. *Exp Dermatol*, 2019, 28(10): 1114-1117.
22. He WT, Wan H, Hu L, et al. Gasdermin D is an executor of pyroptosis and required for interleukin-1 β secretion[J]. *Cell Res*, 2015, 25(12): 1285-1298.
23. Liu X, Zhang Z, Ruan J, et al. Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores[J]. *Nature*, 2016, 535(7610): 153-158.
24. Deng G, Chen W, Wang P, et al. Inhibition of NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis in macrophage by cycloastragenol contributes to amelioration of imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 74: 105682.

本文引用: 王悦琪, 周婧. 白细胞介素在银屑病自噬和细胞焦亡中的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(9): 2167-2171. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.09.030

Cite this article as: WANG Yueqi, ZHOU Jing. Research progress of interleukin in autophagy and pyroptosis of psoriasis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(9): 2167-2171. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.09.030