

## · 综述 ·

## 白细胞介素-26在感染性疾病中的研究进展

孙珍花 吴超

**【摘要】** 白细胞介素 (IL) -26 是 IL-10 家族成员之一, 最早由 Knappe 等在松鼠猴属疱疹病毒转染的 T 淋巴细胞中发现, 并广泛存在于除鼠类以外的脊椎动物中。其主要由活化的 T 细胞、自然杀伤 (NK) 细胞以及巨噬细胞表达。IL-26 的基因序列位于 12q15, 在干扰素 (IFN) - $\gamma$  和 IL-22 的基因之间。IL-26 受体是由两种 II 类细胞因子受体即 IL-20 受体 1 和 IL-10 受体 2 组成的异源二聚体受体复合物。近年来, IL-26 的生物学功能有了较为深入的研究, 其在银屑病、炎症性肠病、系统性硬化及类风湿关节炎等疾病的发生、发展中起到了重要的作用, 且与疾病的严重程度有关。而在感染性疾病中, IL-26 不仅起到促炎作用, 还可能发挥着促进病原体清除与维持病原体持续感染的双重作用。本文就其在感染性疾病中的研究进展进行综述。

**【关键词】** 白细胞介素-26; 感染性疾病; 生物学功能

**Advances of interleukin-26 in infectious diseases** Sun Zhenhua, Wu Chao. Department of Infectious Diseases, Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China  
Corresponding author: Wu Chao, Email: dr.wu@nju.edu.cn

**【Abstract】** Interleukin (IL)-26, a member of the IL-10 cytokine family, was first discovered by Knappe from herpesvirus saimiri-transformed T lymphocytes. IL-26 is widely found in vertebrates except for mice. Activated T cells, natural killer cells and macrophages are the main sources of IL-26. IL-26 is located on chromosome 12q15 between the genes for other two important cytokines, interferon (IFN)- $\gamma$  and IL-22. IL-26 receptor is a heterodimeric receptor complex which is composed of two class II cytokine receptors, IL-20 receptor 1 and IL-10 receptor 2. In recent years, the biological functions of IL-26 have been extensively studied. IL-26 was found to play an important role in the development of psoriasis, inflammatory bowel diseases, systemic sclerosis and rheumatoid arthritis, and associated with the severity of the diseases. In infectious diseases, IL-26 plays a proinflammatory role and may participate in promoting pathogens clearance or maintaining persistent infection of pathogens. This review will focus on the advances of IL-26 in infectious diseases.

**【Key words】** Interleukin-26; Infectious diseases; Biological functions

白细胞介素 (interleukin, IL) -26 由 Knappe 等最早发现<sup>[1]</sup>。2000 年, Knappe 等在松鼠猴属疱疹病毒转染的 T 淋巴细胞中发现 AK155 蛋白高表达, 随后 AK155 被人类基因组组织命名为 IL-26。IL-26 的基因编码与 IL-10 有着一定的同源性, 属于 IL-10 家族, IL-10 家族的其他细胞因子还包括 IL-10、IL-19、IL-20、IL-22、IL-24 以及 IL-28A、IL-28B 和 IL-29<sup>[2]</sup>。IL-26 与这些 IL-10 家族的细胞因子在基因编码、基因结构、一级二级蛋白结构以及受体复合物上有着相似

性, 但在生物学功能上并不相同<sup>[3-5]</sup>。近年来研究发现, IL-26 具有多种作用, 参与多种疾病的发生, 现对其在感染性疾病中的研究进展进行综述。

#### 一、IL-26 的基因表达

IL-26 基因序列位于 12q15<sup>[1]</sup>, 在干扰素 (interferon, IFN) - $\gamma$  和 IL-22 基因之间, 包括 5 个外显子和 4 个内显子<sup>[6]</sup>。除鼠类不表达 IL-26 外<sup>[7]</sup>, 其在大多数脊椎动物中均有表达, 其他非哺乳动物如鸟、鱼以及青蛙等亦有 IL-26 表达<sup>[8-10]</sup>, 且鱼和青蛙 IL-26 的基因编码和人类的相似<sup>[9-10]</sup>。IL-26 的氨基酸序列和其他 IL-10 家族的细胞因子及 IFN- $\gamma$  仅有 15%~25% 同源性, 而不同哺乳动物间 IL-26 的氨基酸序列同源性高达 85%~95%, 并且在非哺乳动物如斑马鱼或青蛙中的同源序列也达到 17%~30%<sup>[1, 6, 11-12]</sup>。目前研究显示, IL-26 既可形成单体也可以

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2017.02.004

基金项目: 国家自然科学基金 (No. 81470093); 江苏省临床医学科技专项 (No. BL2012034); 江苏省医学领军人才与创新团队资助项目 (No. LJ201154)

作者单位: 210008 南京市, 南京医科大学鼓楼临床医学院感染科  
通信作者: 吴超, Email: dr.wu@nju.edu.cn

通过二硫键形成同源二聚体而发挥生物学功能<sup>[1,13]</sup>。

## 二、IL-26的细胞来源

早期研究发现,病毒转染或有丝分裂原刺激的CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、 $\gamma\delta$ T细胞表达IL-26 mRNA,虽初始T细胞也有少量表达,但其主要表达于活化T细胞<sup>[1]</sup>。同样的结论也在炎症性小肠疾病的研究中得到证实<sup>[14]</sup>。而在表达IL-26的活化T细胞中,又以(CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup>)记忆T细胞<sup>[14]</sup>和辅助性(T helper, Th) 17细胞<sup>[15-16]</sup>为主。但近年研究发现,不仅活化的T细胞可产生IL-26,自然杀伤(natural killer, NK)细胞也同样可产生IL-26<sup>[14]</sup>。Cella等<sup>[17]</sup>证实,存在于黏膜相关淋巴组织中的NK-22细胞亦分泌IL-26。Che等<sup>[18]</sup>通过对健康志愿者各种气道细胞的研究发现,CD68<sup>+</sup>肺泡巨噬细胞同样分泌IL-26。而对类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)研究发现,IL-26主要由RA患者的关节滑膜细胞产生<sup>[15]</sup>。因此,多种细胞包括T细胞、NK细胞、巨噬细胞和某些组织细胞等均可产生IL-26。

## 三、IL-26的受体

通常认为,IL-26受体是由两种II类细胞因子受体即IL-20受体1(interleukin-20 receptor 1, IL-20R1)和IL-10受体2(interleukin-10 receptor 2, IL-10R2)组成的异源二聚体受体复合物。两者的基因编码在进化过程中高度保守,并广泛存在于众多哺乳动物及低等脊椎动物中<sup>[6]</sup>。与IL-26不同,鼠类虽不表达IL-26蛋白,但却表达受体IL-20R1和IL-10R2,也进一步说明IL-20R1及IL-10R2的双重作用:不仅可以相互结合形成IL-26受体,也可作为IL-10家族其他细胞因子异源二聚体受体的组成部分<sup>[6]</sup>。抗-IL-20R1或抗-IL-10R2均可阻断IL-26下游的信号转导<sup>[19]</sup>。与IL-10受体复合物类似,IL-26先与作为配体结合链的IL-20R1结合形成二元复合物,然后迅速招募IL-10R2与其结合并改变空间构象而形成有活性的三元复合物<sup>[20-21]</sup>。IL-10R2几乎表达于所有组织细胞<sup>[22]</sup>,而IL-20R1主要表达于非造血细胞,尤其是上皮细胞,而不表达于淋巴器官,如胸腺、脾、外周血白细胞和Hep G2肝癌细胞系<sup>[14, 19, 23]</sup>。

## 四、IL-26的生物学功能

尽管IL-26基因及蛋白与IL-10有一定同源性,但IL-26的功能和IL-10并不相同。这可能与IL-10作用的靶细胞如单核细胞和巨噬细胞并不表达IL-26受体复合物中的配体结合链IL-20R1有关。而IL-26功能可能又与表达IL-20R1的细胞密切相关。

近年来多项研究在银屑病、炎症性肠病、系统性硬化及RA等疾病中对IL-26功能的进行了广泛探索。Kunz等<sup>[24]</sup>和Wolk等<sup>[25]</sup>发现IL-26 mRNA在银屑病患者的皮肤组织中明显升高,而在正常人群的皮肤中则完全无表达。Dambacher等<sup>[26]</sup>对炎症性肠病研究发现,IL-26不仅能够抑制肠上皮

细胞增殖,还能够上调促炎因子肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$ 和IL-8的表达。Zhou等<sup>[27]</sup>发现早期系统性硬化患者皮肤组织中IL-26 mRNA水平和修订的Rodnan皮肤厚度评分呈正相关,提示IL-26可作为该病早期病情严重程度的评估指标。Guerra-Laso等<sup>[16]</sup>对RA研究发现IL-26主要由关节滑膜细胞产生,可促进单核细胞产生促炎因子如IL-1 $\beta$ 、IL-6和TNF- $\alpha$ 并上调以CC趋化因子受体20为主的多种趋化因子的表达,在RA发生发展中起着重要作用<sup>[28-29]</sup>。Silverberg等<sup>[30]</sup>对溃疡性结肠炎的研究也发现IL-26基因的单核苷酸多态性同样也与该疾病的进展具有显著的正相关性。

## 五、IL-26在感染性疾病中的作用

1. IL-26在细菌感染中的作用:既往研究发现IL-26主要发挥促进炎症作用<sup>[15, 26-27, 30]</sup>,但在对细胞外细菌感染性疾病研究中发现,IL-26能够有效促进中性粒细胞向感染灶募集<sup>[18]</sup>,并发挥杀菌作用<sup>[31]</sup>。

Che等<sup>[18]</sup>研究发现,不论是在体内给予细菌内毒素刺激支气管还是在体外加入内毒素培养灌洗液细胞,支气管肺泡灌洗液中IL-26水平均显著上升,且与中性粒细胞和巨噬细胞数目呈正相关。该研究小组还证明内毒素刺激后增加的IL-26主要由肺泡巨噬细胞分泌。而在IL-26参与下,IL-8等对中性粒细胞的趋化作用均大大增强。Meller等<sup>[31]</sup>研究也发现,IL-26作为一种阳离子两亲蛋白,可以像其他阳离子抗菌肽一样,通过成孔方式干扰细菌细胞膜的完整性,从而起到杀菌作用。同时该研究中抑菌实验也证实IL-26可以抑制铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌以及金黄色葡萄球菌的生长。细菌或细胞死亡后释放出的DNA可以直接和IL-26结合形成IL-26-DNA复合物,并通过受体介导的内吞作用激活浆细胞样树突状细胞而促进IFN- $\alpha$ 的产生<sup>[31]</sup>。

结核分枝杆菌感染作为一种特殊感染性疾病,在临床表现及致病机制上与细胞外细菌感染过程有较大区别。Guerra-Laso等<sup>[16]</sup>发现正常的单核细胞亦表达IL-26 mRNA,而结核分枝杆菌感染后的单核细胞中IL-26 mRNA的表达以及血清中IL-26水平显著降低。随后该研究小组进一步发现IL-26存在抑制了外周血细胞的对结核分枝杆菌的清除能力,但其具体机制尚不完全清楚。

2. IL-26在病毒感染中的作用:IL-26的发现与病毒感染的T细胞有关,故IL-26在病毒感染性疾病中的作用也同样引起重视。Knappe等<sup>[1]</sup>研究发现,慢性丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染者的血清IL-26水平显著高于健康对照者,且与肝组织损伤程度有关<sup>[32]</sup>。该研究还提示IL-26主要由炎症损伤区域的CD3<sup>+</sup>T细胞产生,而肝细胞、胆管细胞、血管内皮细胞等并不产生IL-26<sup>[32]</sup>。发生病毒感染时,IL-26一方面能够激活NK细胞产生TNF- $\alpha$ 、

IL-1 $\beta$ 等促炎因子而加重肝脏的炎症反应,另一方面又能够通过上调CD16<sup>+</sup>CD56<sup>bright</sup>NK细胞表面的肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体而促进其杀死被HCV感染的Huh7.5肝癌细胞<sup>[32]</sup>。此外,IL-26还可参与乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染的病理过程。Miot等<sup>[32]</sup>同时发现慢性HBV感染者血清中IL-26水平较健康人增高。然而,IL-26在慢性HBV、HCV感染中的作用尚不完全明确,而IL-26在其他病毒感染中机制的作用仍需要进一步研究。

3. IL-26在寄生虫感染中的作用:近年来,虽然IL-26在细菌和病毒感染性疾病中的作用机制逐渐明确,但IL-26在寄生虫感染性疾病中的研究仍然较少。淋巴丝虫病作为一种早期症状不明显但晚期症状严重的寄生虫感染性疾病,在人体感染后会造成细胞免疫中的Th1和Th2细胞同时降低<sup>[33]</sup>。Anuradha等<sup>[33]</sup>发现,在淋巴丝虫病晚期,血清IL-26以及产IL-26的T细胞水平较疾病早期高,而治愈后其产IL-26的T细胞水平有所降低。这提示IL-26在淋巴丝虫感染后的免疫病理机制中可能发挥着重要作用。

综上所述,IL-26作为IL-10家族的重要一员,主要由活化的T细胞及NK等细胞产生,在感染性疾病中可能发挥促进病原体清除与维持病原体持续感染的双重作用,但其具体机制尚不完全明确。因此,对IL-26在感染性疾病中的作用进行深入研究,有助于进一步揭示其在感染性疾病发病机制中的作用和寻找新型抗感染治疗靶点。

### 参 考 文 献

- [1] Knappe A, Hor S, Wittmann S, et al. Induction of a novel cellular homolog of interleukin-10, AK155, by transformation of T lymphocytes with herpesvirus saimiri[J]. J Virol, 2000, 74(8):3881-3887.
- [2] Ouyang W, Rutz S, Crellin NK, et al. Regulation and functions of the IL10 family of cytokines in inflammation and disease[J]. Annu Rev Immunol, 2001, 29:71-109.
- [3] Fickenscher H, Hor S, Kupers H, et al. The interleukin-10 family of cytokines[J]. Trends Immunol, 2002, 23(2):89-96.
- [4] Kotenko SV. The family of IL-10-related cytokines and their receptors: related, but to what extent?[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2002, 13(3):223-240.
- [5] Volk H, Asadullah K, Gallagher G, et al. IL-10 and its homologs: important immune mediators and emerging immunotherapeutic targets[J]. Trends Immunol, 2001, 22(8):414-417.
- [6] Donnelly RP, Sheikh F, Dickensheets H, et al. Interleukin-26: an IL-10-related cytokine produced by Th17 cells[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2010, 21(5):393-401.
- [7] Schoenborn JR, Dorschner MO, Sekimata M, et al. Comprehensive epigenetic profiling identifies multiple distal regulatory elements directing transcription of the gene encoding interferon-gamma[J]. Nat Immunol, 2007, 8(7):732-742.
- [8] Savan R, Ravichandran S, Collins JR, et al. Structural conservation of interferon gamma among vertebrates[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2009, 20(2):115-124.
- [9] Igawa D, Sakai M, Savan R. An unexpected discovery of two interferon gammalike genes along with interleukin (IL)-22 and -26 from teleost: IL-22 and -26 genes have been described for the first time outside mammals[J]. Mol Immunol, 2006, 43(7):999-1009.
- [10] Qi ZT, Nie P. Comparative study and expression analysis of the interferon gamma gene locus cytokines in *Xenopus tropicalis*[J]. Immunogenetics, 2008, 60(11):699-710.
- [11] Kotenko S. The family of IL-10-related cytokines and their receptors: related, but to what extent?[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2002, 13(3):223-240.
- [12] Renauld JC. Class II cytokine receptors and their ligands: key antiviral and inflammatory modulators[J]. Nat Rev Immunol, 2003, 3(8):667-676.
- [13] Hor S, Pirzer H, Dumoutier L, et al. The T-cell lymphokine interleukin-26 targets epithelial cells through the interleukin-20 receptor 1 and interleukin-10 receptor 2 chains[J]. J Biol Chem, 2004, 279(32):33343-33351.
- [14] Wolk K, Kunz S, Asadullah K, et al. Cutting edge: immune cells as sources and targets of the IL-10 family members?[J]. J Immunol, 2002, 168(11):5397-5402.
- [15] Corvaisier M, Delneste Y, Jeanvoine H, et al. IL-26 is overexpressed in rheumatoid arthritis and induces proinflammatory cytokine production and Th17 cell generation[J]. PLoS Biol, 2012, 10(9):e1001395.
- [16] Guerra-Laso JM, Raposo-Garcia S, GarciaGarcia S, et al. Microarray analysis of *Mycobacterium tuberculosis*-infected monocytes reveals IL-26 as a new candidate gene for tuberculosis susceptibility[J]. Immunology, 2015, 144(2):291-301.
- [17] Cella M, Fuchs A, Vermi W, et al. A human natural killer cell subset provides an innate source of IL-22 for mucosal immunity[J]. Nature, 2009, 457(7230):722-725.
- [18] Che KF, Tengvall S, Levänen B, et al. Interleukin-26 in antibacterial host defense of human lungs effects on neutrophil mobilization[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 190(9):1022-1031.
- [19] Sheikh F, Baurin VV, Lewis-Antes A, et al. Cutting edge: IL-26 signals through a novel receptor complex composed of IL-20 receptor-1 and IL-10 receptor-2[J]. J Immunol, 2004, 172(4):2006-2010.
- [20] Yoon SI, Logsdon NJ, Sheikh F, et al. Conformational changes mediate interleukin-10 receptor 2 (IL-10R2) binding to IL-10 and assembly of the signaling complex[J]. J Biol Chem, 2006, 281(46):35088-35096.
- [21] Yoon SI, Jones BC, Logsdon NJ, et al. Structure and mechanism of receptor sharing by the IL-10R2 common chain[J]. Structure, 2010, 18(5):638-648.
- [22] Nagalakshmi ML, Murphy E, McClanahan T, et al. Expression patterns of IL-10 ligand and receptor gene families provide leads for biological characterization[J]. Int Immunopharmacol, 2004, 4(5):577-592.
- [23] Blumberg H, Conklin D, Xu WF, et al. Interleukin 20: discovery, receptor identification, and role in epidermal function[J]. Cell, 2001, 104(1):9-19.
- [24] Kunz S, Wolk K, Witte E, et al. Interleukin (IL)-19, IL-20 and IL-24 are produced by and act on keratinocytes and are distinct from classical

- ILs[J]. *Exp Dermatol*,2006,15(12):991-1004.
- [25] Wolk K, Kunz S, Witte E, et al. IL-22 increases the innate immunity of tissues[J]. *Immunity*,2004,21(2):241-254.
- [26] Dambacher J, Beigel F, Zitzmann K, et al. The role of the novel Th17 cytokine IL-26 in intestinal inflammation[J]. *Gut*,2009,58(9):1207-1217.
- [27] Zhou Y, Hou W, Xu K, et al. The elevated expression of Th17-related cytokines and receptors is associated with skin lesion severity in early systemic sclerosis[J]. *Hum Immunol*,2015,76(1):22-29.
- [28] Peck A, Mellins ED. Breaking old paradigms: Th17 cells in autoimmune arthritis[J]. *Clin Immunol*,2009,132(3):295-304.
- [29] Kato H, Fox DA. Are Th17 cells an appropriate new target in the treatment of rheumatoid arthritis?[J]. *Clin Transl Sci*,2010,3(6):319-326.
- [30] Silverberg MS, Cho JH, Rioux JD, et al. Ulcerative colitis-risk loci on chromosomes 1p36 and 12q15 found by genome-wide association study[J]. *Nat Genet*,2009,41(2):216-220.
- [31] Meller S, Di Domizio J, Voo KS, et al. T(H)17 cells promote microbial killing and innate immune sensing of DNA via interleukin 26[J]. *Nat Immunol*,2015,16(9):970-979.
- [32] Miot C, Beaumont E, Duluc D, et al. IL-26 is overexpressed in chronically HCV-infected patients and enhances TRAIL-mediated cytotoxicity and interferon production by human NK cells[J]. *Gut*,2015,64(9):1466-1475.
- [33] Anuradha R, George PJ, Hanna LE, et al. Expansion of parasite-specific CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells expressing IL-10superfamily cytokine members and their regulation in human lymphatic filariasis[J]. *PLoS Negl Trop Dis*,2014,8(4):e2762.

(收稿日期: 2016-04-21)

(本文编辑: 孙荣华)

孙珍花, 吴超. 白细胞介素-26在感染性疾病中的研究进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2017,11(2):121-124.

