

DOI:10. 11798/j. issn. 1007-1520. 201906007

· 变应性鼻炎专栏 ·

IL-37 靶向 TSLP 减轻变应性鼻炎炎症反应的研究进展

徐 红,刘月辉

(南昌大学第二附属医院 耳鼻咽喉头颈外科,江西 南昌 330006)

摘 要: 变应性气道炎症的研究转向关注上皮损伤与下游炎症反应之间的关系而成为目前研究的前沿和热点。上皮衍生的细胞因子胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin,TSLP)是变应性炎症疾病的主要开关,在变应性鼻炎(allergic rhinitis,AR)发病机制中起重要作用。白细胞介素-37(interleukin-37,IL-37)是 IL-1 家族新发现的细胞因子,通过降低循环和器官细胞因子水平而成为先天免疫和炎症反应的天然抑制因子。本文主要就 IL-37 靶向 TSLP 减轻 AR 炎症反应进行综述。

关 键 词:变应性鼻炎;胸腺基质淋巴细胞生成素;白细胞介素-37

中图分类号:R765. 21

Advances in IL-37 targeting TSLP to alleviate inflammation of allergic rhinitis

XU Hong, LIU Yue-hui

(Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China)

Abstract: The study of allergic airway inflammation turned to focus on the relationship between epithelial damage and downstream inflammatory response and became the frontier and hotspot of current research. Epithelial-derived cytokine thymic stromal lymphopoietin (TSLP) is a major switch in allergic inflammatory diseases and plays an important role in the pathogenesis of allergic rhinitis. Interleukin (IL) - 37, a newly discovered cytokine of the IL-1 family, is a natural inhibitor of innate immunity and inflammatory responses by reducing circulating and organ cytokine levels. This article reviews the alleviation of inflammatory response of allergic rhinitis by IL-37 targeting TSLP.

Keywords: Allergic rhinitis;Thymic stromal lymphopoietin;Interleukin-37

气道上皮与环境刺激之间的相互作用对呼吸道变态反应性疾病的发生发展至关重要,暴露于环境因素和炎症后气道上皮的反复损伤、修复和再生导致气道黏膜上皮的组织学变化和功能异常。由于气道上皮细胞、树突细胞(dendritic cell,DC)和 2 型固有淋巴细胞(group 2 innate lymphoid cells,ILC2s)的激活,上皮屏障脆性与释放上皮细胞因子密切相关。上皮衍生的细胞因子胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin,TSLP)最初被认为仅在变应性炎症的早期起作用,然而,TSLP 可调节广谱的先天免疫细胞群,并且特别有效地引发和激活在整个变应性炎症中起作用的 ILC2s。气道上皮细胞的功能异常以及 DC、Th2 细胞和 ILC2 的活化形

成单个免疫病理学单元而引起变应性气道炎症。气道上皮衍生细胞因子如 TSLP、IL-25 和 IL-33 控制着下游变应性免疫应答的命运,变应性气道炎症的研究转向关注上皮损伤与下游炎症反应之间的关系而成为目前研究的前沿和热点。

变应性鼻炎(allergic rhinitis,AR)是一种常见的变应性气道炎症,患病率呈逐年上升趋势。变应原于环境暴露与遗传易感性之间的复杂相互作用,导致 Th2 细胞衍生对环境变应原的免疫应答,包括鼻腔在内的上呼吸道黏膜屏障是暴露于环境变应原的第一个位点,紧密连接分子的表达和正常人鼻上皮细胞的屏障功能受到各种刺激因素的影响。上皮衍生的细胞因子 TSLP 是变应性炎症疾病(包括 AR)的主要开关,其驱动广泛的变态反应,既可以影响上皮细胞的屏障功能,又可以影响上皮细胞中的紧密

作者简介:徐 红,女,硕士,主任医师。Email:2275633196@qq.com

连接分子,是导致 AR 炎症反应的原因^[1]。

1 TSLP 对 AR 发病机制的影响

TSLP 是最初从鼠胸腺基质细胞系分离的多效细胞因子,TSLP 通过与由胸腺基质淋巴细胞生成素受体(TSLPR)和 IL-7R α 组成的高亲和力异聚复合物结合而发挥其生物学作用。TSLP 主要由活化的肺和肠上皮细胞、角质形成细胞和成纤维细胞表达,DC、肥大细胞(MC)以及其他可能的免疫细胞也可以产生 TSLP。已经过鉴定的几种 TSLP 的细胞靶标包括免疫细胞(DC、MC、ILC2、T 细胞和 B 细胞、NKT 和 Treg 细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、嗜碱性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞)和非免疫细胞(血小板和感觉神经元)。

在人类特应性皮炎的损伤皮肤、哮喘的肺、AR 的鼻黏膜以及变应性角膜结膜炎组织中观察到了异常的 TSLP 表达,TSLP 遗传变异和表达异常与特应性疾病有关,例如特应性皮炎、哮喘、AR 和嗜酸性食管炎^[2]。TSLP 被认为是在上皮细胞-DC 界面引发变应性炎症的关键分子,受损的上皮细胞通过 TSLPR 产生 TSLP 并刺激髓样树突细胞(mDC)成熟,TSLP 激活的 mDC 促进幼稚 CD4 + T 细胞分化成 Th2 表型 CD4 + T 细胞,再次暴露于变应原或环境刺激会引起适应性免疫反应。2015 年 Chauhan 等^[3]研究发现哮喘患儿血清 TSLP 水平升高,提示 TSLP 可作为儿童哮喘患者炎症的生物标志物。2018 年 Cheng 等^[4]研究证实 TSLP 信号传导阻滞可减轻哮喘鼠的气道炎症和重塑,指出 TSLP 可能是哮喘发展的重要因素。同年 Lin 等^[5]提出 TSLP 介导哮喘患者的免疫反应,抗 TSLP 抗体通过减少哮喘气道重塑中的基质金属蛋白酶(MMP)和结缔组织生长因子(CTGF)来预防气道结构改变。

鼻上皮衍生的 TSLP 不仅激活 DC,而且通过上调紧密连接蛋白保留上皮屏障,从而在 AR 的早期阶段调节抗原致敏。2017 年 Chai 等^[6]研究发现哮喘和 AR 患者以及哮喘并发 AR 患者的 IL-4、IL-31 和 TSLP 水平与对照组相比有显著差异;艾蒿和尘螨过敏 AR 患者的以上指标显著高于其他过敏患者;IL-4、IL-31 和 TSLP 可能参与了哮喘和 AR 的发病机制且尘螨和艾蒿过敏可以显著升高以上指标。2018 年 Nam 等^[7]研究表明患有 AR 的人类受试者的 TSLP 水平和细胞因子 p56lck 活化升高;在 AR 小鼠中,外源性 TSLP 通过上调 p56lck 和信号转导和转录激活因子 STAT6 加速 AR 变应性炎症反应。

同年 Pan 等^[8]提出 TSLP 的产生与核转录因子(NF- κ B)信号传导途径的激活有关,在 AR 小鼠中,作为 TSLP 的上游调节剂的儿茶素通过影响 NF- κ B/TSLP 途径抑制上皮细胞中 TSLP 的表达而有效减轻 AR 炎症反应。由此可以看出 TSLP 在 AR 发病机制中起重要作用,可能是 AR 的潜在治疗靶点。

2 IL-37 在 AR 中的抗炎作用

主要由巨噬细胞系产生的 IL-37 是 IL-1 家族新发现的细胞因子,其结合 IL-18 受体 α 链(IL-18R α),主要在 DC、单核细胞和激活后的浆细胞中表达,抑制炎症细胞因子并增强 IL-10 的水平。已证明 IL-37 涉及变应性炎症的许多方面,例如嗜酸性粒细胞和嗜中性粒细胞募集,以及 Th1/Th2/Th17 炎症介质的抑制。作为具有细胞内和细胞外功能的细胞因子,IL-37 通过降低循环和器官细胞因子水平而成为先天免疫和炎症反应的天然抑制因子^[9]。2018 年 Elfeky 等^[10]研究发现血清 IL-37 水平与哮喘呈负相关,支持 IL-37 在哮喘发病机制中的保护作用。2014 年 Liu 等^[11]通过检测 AR 患儿血清和鼻腔灌洗液中 IL-37b 和 Th1/2 细胞因子之间的关系,观察到血清和鼻腔灌洗液中 IL-37b 表达水平显著降低;IL-37b 与 Th2 细胞因子呈负相关;IL-37b 下调外周血单个核细胞(PBMCs)表达的 Th2 细胞因子;鼻内糠酸莫米松治疗可以促进鼻腔 IL-37b 的表达;提出 IL-37b 可能参与了 AR 的 Th2 细胞因子调节,其表达与鼻内类固醇治疗的疗效有关。2017 年 Kim 等^[12]研究 IL-37 对粉尘螨诱导的 AR 小鼠模型的影响,证实鼻内应用 IL-37 可以抑制 AR 小鼠模型中的 Th2 和 Th17 反应。2018 年 Shen 等^[13]研究发现 AR 患者 IL-37 表达显著下降,PBMCs 中 IL-1p 和 IL-6 表达水平升高;重组 IL-37(rIL-37)抑制 IL-1p 和 IL-6 的产生,rIL-37 也可显著降低 CD4 + T 细胞中 IL-17 的表达;表明 IL-37 可能通过抑制促炎细胞因子的产生和抑制 Th17 反应的调节而在 AR 中起保护作用。2019 年 Wang 等^[14]在 AR 小鼠模型中发现 IL-37 可能通过抑制 STAT6 和 STAT3 信号通路减轻 AR 中的变应性炎症。作为免疫的天然调节剂,IL-37 及其受体可作为免疫相关疾病研究、诊断和治疗的新靶点^[15]。

3 IL-37 靶向 TSLP 减轻变应性气道炎症的研究

近年有报道 IL-37 作为免疫反应的负调节因子

对 TSLP 介导的哮喘起保护作用。2016 年 Berraïes 等^[16]为了研究 IL-37 对 TSLP 产生的影响以及来自哮喘患者的诱导痰细胞是否对 IL-37 的反应不同,用 TNF- α 刺激来自哮喘患者和健康对照的诱导痰细胞,发现在没有 rIL-37 的情况下,哮喘患者的诱导痰细胞培养物上清液中 TSLP 水平显著高于健康对照组;当添加 rIL-37 后抑制了哮喘患者痰细胞 TSLP 的产生,且在 rIL-37 的浓度为 250ng/ml 时可获得最大的 TSLP 抑制;在分离的支气管上皮细胞中类似地表达 IL-37 对 TSLP 的抑制作用,表明 IL-37 对支气管上皮细胞 TSLP 也有抑制作用。结论 IL-37 抑制了痰细胞和支气管上皮细胞中部分 TSLP 的产生,IL-37 靶向 TSLP 途径的调节可能是哮喘的治疗方法。

2018 年 Meng 等^[17]研究 IL-37 对屋尘螨诱导的慢性变应性哮喘的影响,结果显示鼻内施用 IL-37 抑制了屋尘螨诱导的哮喘小鼠慢性气道嗜酸性粒细胞炎症、杯状细胞增生、支气管周围胶原沉积和对乙酰甲胆碱的气道高反应性,IL-37 的局部应用降低了哮喘小鼠气道上皮细胞中 TSLP 的表达,IL-37 与气道中 TSLP 的产生呈负相关;TSLP 和 IL-37 共同给药抵消了 IL-37 对哮喘小鼠气道炎症和气道重塑的保护作用,表明 IL-37 对屋尘螨诱导的慢性变应性哮喘的抑制作用至少部分是通过调节 TSLP 表达来介导的;进一步研究发现 IL-37 可以降低暴露于屋尘螨的小鼠的肺和支气管肺泡灌洗液中 Th2 相关细胞因子和趋化因子(CCL22 和 CCL17)的表达水平,经 IL-37 处理的哮喘小鼠中这些促炎细胞因子和趋化因子减少可能是 TSLP 减少的结果;在体外实验中发现 IL-37 在屋尘螨刺激的支气管上皮细胞系 16-HBE 细胞中抑制了 TSLP 产生,并且 NF- κ B 和细胞外信号调节激酶 1 和 2(ERK1/2)信号与屋尘螨介导的 TSLP 产生相关,表明 IL-37 通过抑制人支气管上皮细胞中 NF- κ B 和 ERK1/2 激活,抑制屋尘螨主要抗原对 TSLP 表达的诱导。得出结论 IL-37 抑制过敏原诱导的气道上皮细胞中 TSLP 的产生,至少部分缓解 HDM 诱导的慢性哮喘气道炎症和结构重塑,IL-37 通过 NF- κ B 和 ERK1/2 信号通路靶向 TSLP,在 TSLP 介导的哮喘中起保护作用。变应性鼻炎和哮喘在很大比例的患者中共存,通过建立联合 AR 和哮喘特征的实验小鼠模型,Meng 等^[17]在暴露于变应原的小鼠的上呼吸道和下呼吸道中均检测到了高水平表达的 TSLP 并且鉴定出 TSLP 为变应性气道炎症的关键分子。因此提出作为上游调节

因子的 IL-37 可能是抑制气道 TSLP 生成的有用的创新和替代疗法。

4 靶向 TSLP 的生物制剂在变应性气道炎症中的应用

TSLP 是诱导 Th2 型炎症的关键引发剂。从遗传学的角度来看,多个全基因组关联研究已经多次将 TSLP 基因鉴定为与变应性疾病易感性相关的基因座之一;最近鉴定的 TSLP 高受体表达的记忆 Th2 细胞亚群进一步支持 TSLP 在变应性炎症恶化中的作用。因此,TSLP 是治疗变应性疾病的合理治疗靶标,人们越来越关注开发靶向 TSLP 的生物制剂。

生物制剂是由活生物体合成并针对特定决定簇(例如细胞因子或受体)的治疗剂。在炎症和自身免疫疾病中,生物制剂已经彻底改变了几种免疫介导疾病的治疗方法。人类单克隆抗体结合 TSLP 并阻止其与受体结合,可以解决哮喘患者的气道炎症并减轻变应原诱导的气道反应^[18]。体外 TSLP 受体阻断可抑制 T 淋巴细胞向 Th2 的转化,为临床 Th2 显性疾病如 AR 和哮喘提供新的治疗策略;在人体临床试验中 TSLP 阻断已在哮喘患者中显示出疗效,是治疗哮喘的有用上游目标^[19]。目前在美国批准用于治疗不受控制的哮喘的 4 种生物制剂 omalizumab, mepolizumab, reslizumab 和 benralizumab 主要针对 2 型哮喘,正在研究药物开发的潜在新靶标包括 IL-13、IL-4 α 受体、前列腺素 D₂ 受体(CRTH2)、TSLP、IL-25、IL-13、IL-17A 受体和趋化因子受体 2(CXCR2)/IL-8^[20]。针对 Th2 驱动炎症的单克隆抗体对成年中重度哮喘患者是安全的^[21]。

5 展望

生物疗法在近几年迅速发展,陆续有报道生物制剂治疗诸如特应性皮炎、AR、荨麻疹、食物过敏和哮喘等变应性疾病的进展,针对 2 型免疫反应的生物制剂涉及 IL-4, IL-5, IL-13, IL-31, 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和 TSLP 等^[22]。了解 AR 潜在的炎症途径和疾病内型正在推动针对包括 IL-4, IL-13, IL-5, IgE, IL-33 和 TSLP 等关键介质的新型药物治疗的创新^[23]。

参考文献:

- [1] Kojima T, Go M, Takano K, et al. Regulation of tight junctions in

- upper airway epithelium [J]. Biomed Res Int, 2013, 2013; 947072.
- [2] Cianferoni A, Spergel J. The importance of TSLP in allergic disease and its role as a potential therapeutic target[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2014, 10(11):1463–1474.
- [3] Chauhan A, Singh M, Agarwal A, et al. Correlation of TSLP, IL-33, and CD4 + CD25 + FOXP3 + T regulatory (Treg) in pediatric asthma[J]. J Asthma, 2015, 52(9):868–872.
- [4] Cheng Z, Wang X, Dai LL, et al. Thymic stromal lymphopoietin signaling pathway inhibition attenuates airway inflammation and remodeling in rats with asthma[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 47(4):1482–1496.
- [5] Lin SC, Chou HC, Chen CM, et al. Anti-thymic stromal lymphopoietin antibody suppresses airway remodeling in asthma through reduction of MMP and CTGF[J]. Pediatr Res, 2019, 86(2):181–187.
- [6] Chai R, Liu B, Qi F. The significance of the levels of IL-4, IL-31 and TSLP in patients with asthma and/or rhinitis[J]. Immunotherapy, 2017, 9(4):331–337.
- [7] Nam SY, Kim HY, Han NR, et al. Src-type tyrosine kinase p56lck is critical for thymic stromal lymphopoietin-induced allergic rhinitis[J]. Clin Exp Allergy, 2018, 48(7):875–889.
- [8] Pan Z, Zhou Y, Luo X, et al. Against NF- κ B/thymic stromal lymphopoietin signaling pathway, catechin alleviates the inflammation in allergic rhinitis[J]. Int Immunopharmacol, 2018, 61:241–248.
- [9] Eisenmesser EZ, Gottschlich A, Redzic JS, et al. Interleukin-37 monomer is the active form for reducing innate immunity[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(12):5514–5522.
- [10] Elfeky OA, Abed NT, Emam SM, et al. Assessment of serum level of interleukin-37 in asthmatic children at Benha University Hospital[J]. Egypt J Immunol, 2018, 25(2):53–60.
- [11] Liu W, Deng L, Chen Y, et al. Anti-inflammatory effect of IL-37b in children with allergic rhinitis [J]. Mediators Inflamm, 2014, 2014:746846.
- [12] Kim DH, Kim SW, Kang JM. Interleukin-37 relieves allergic inflammation in a house dust mite allergic rhinitis murine model[J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2017, 16(5):404–417.
- [13] Shen Y, Ke X, Yun L, et al. Decreased expression of interleukin-37 and its anti-inflammatory effect in allergic rhinitis[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(1):1333–1339.
- [14] Wang J, Shen Y, Li C, et al. IL-37 attenuates allergic process via STAT6/STAT3 pathways in murine allergic rhinitis[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 69:27–33.
- [15] Jia H, Liu J, Han B. Reviews of interleukin-37: functions, receptors, and roles in diseases [J]. Biomed Res Int, 2018, 2018:3058640.
- [16] Berraies A, Hamdi B, Ammar J, et al. Increased expression of thymic stromal lymphopoietin in induced sputum from asthmatic children[J]. Immunol Lett, 2016, 178:85–91.
- [17] Meng P, Chen ZG, Zhang TT, et al. IL-37 alleviates house dust mite-induced chronic allergic asthma by targeting TSLP through the NF- κ B and ERK1/2 signaling pathways[J]. Immunol Cell Biol, 2019, 97(4):403–415.
- [18] Mitchell PD, OByrne PM. Epithelial-derived cytokines in asthma [J]. Chest, 2017, 151(6):1338–1344.
- [19] Al-Sajee D, Oliveria JP, Sehmi R, et al. Antialarmins for treatment of asthma: future perspectives [J]. Curr Opin Pulm Med, 2018, 24(1):32–41.
- [20] Zhu L, Ciaccio CE, Casale TB. Potential new targets for drug development in severe asthma[J]. World Allergy Organ J, 2018, 11(1):30.
- [21] Varricchi G, Marone G, Spadaro G, et al. Novel biological therapies in severe asthma: targeting the right trait [J]. Curr Med Chem, 2019; 26(16):2801–2822.
- [22] Tan HT, Sugita K, Akdis CA. Novel biologicals for the treatment of allergic diseases and asthma [J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2016, 16(10):70.
- [23] Ghadersohi S, Tan BK. Contemporary pharmacotherapy for allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis[J]. Otolaryngol Clin North Am, 2017, 50(6):1135–1151.

(收稿日期:2019-10-09)

本文引用格式:徐 红,刘月辉. IL-37 靶向 TSLP 减轻变应性鼻炎炎症反应的研究进展[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2019, 25(6):606–609. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201906007

Cite this article as:XU Hong, LIU Yue-hui. Advances in IL-37 targeting TSLP to alleviate inflammation of allergic rhinitis[J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2019, 25(6):606–609. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201906007