

• 综 述 •

IL-22 在肠道屏障维护及相关疾病中的作用机制研究进展*

王利平 综述,徐绣宇[△] 审校

重庆医科大学附属第一医院检验科,重庆 400016

摘 要:肠道屏障是一个复杂的系统,它在维持生理平衡和抵御外源性病原体方面起着关键作用。近年来,大量研究集中于细胞因子在维持肠道屏障稳态中的作用,尤其是白细胞介素(IL)-22 得到了广泛关注。IL-22 主要由 Th17 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞和固有淋巴细胞等免疫细胞分泌,对于促进肠道上皮细胞增殖、维护结构完整性及调控黏膜抗菌防御都至关重要。肠道屏障功能障碍与肠漏综合征相关疾病(如炎症性肠病、肠易激综合征及酒精性肝病等)的发展密切相关。这类疾病通常涉及肠道通透性的增加,有害物质通过肠上皮进入血液,进而影响多个器官和系统,尤其是消化系统。IL-22 与肠道微生物群之间的互动是当前研究的热点。该综述旨在概述 IL-22 在肠道屏障功能中的最新研究进展,并探讨 IL-22 在调节肠漏综合征相关消化系统疾病中的作用及其机制。

关键词:白细胞介素-22; 肠道菌群; 肠漏综合征; 肠道屏障

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.15.018

中图法分类号:R575.5

文章编号:1673-4130(2024)15-1891-07

文献标志码:A

**Research progress on the role of IL-22 in intestinal barrier
maintenance and related diseases***

WANG Liping, XU Xiuyu[△]

Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Chongqing
Medical University, Chongqing 400016, China

Abstract: The intestinal barrier is a complex system that plays a crucial role in maintaining physiological balance and resisting the invasion of exogenous pathogens. In recent years, a large amount of research has focused on the role of cytokines in maintaining intestinal barrier homeostasis, especially interleukin (IL)-22, which has received widespread attention. IL-22 is mainly secreted by immune cells such as Th17 cells, $\gamma\delta$ T cells, and innate lymphoid cells, and is central in promoting the proliferation of intestinal epithelial cells, maintaining their integrity, and regulating mucosal antimicrobial defense. Dysfunction of the intestinal barrier is closely related to the development of leaky gut-related diseases, such as inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, alcoholic liver disease, and so on. These diseases usually involve an increase in intestinal permeability, allowing harmful substances to enter the bloodstream through the intestinal epithelium and affect multiple organs and systems, especially the digestive system. Notably, the interaction of IL-22 with the gut microbiota has become a current research hotspot. This article aims to review the recent research progress on the role of IL-22 in intestinal barrier function and explore the mechanisms of IL-22 in regulating leaky gut-related digestive system diseases.

Key words: interleukin-22; gut microbiota; leaky gut; intestinal barrier

肠道屏障由机械屏障、生化屏障和免疫屏障组成,其主要职能是保护宿主免受致病微生物和其他有害物质的侵害。维持肠道屏障的完整性对于保障肠道乃至全身的健康至关重要。肠道屏障一旦受损,可能会引起炎症、感染,甚至加剧其他疾病的发展^[1]。白细胞介素(IL)-22 是由多种免疫细胞产生的细胞因子,关键作用于肠道屏障的维护和修复,对抗菌肽的生成及免疫应答调节具有重要作用^[2]。同时,肠漏综合征(LGS)主要表现为肠道通透性的增加,与多种疾

病有关。本文将综述 IL-22 在维持肠道屏障功能中的作用的研究进展,并探讨肠道通透性的变化与 LGS 相关消化系统疾病之间的关系。

1 肠道屏障与 LGS

1.1 肠道屏障 肠道是人体最大的黏膜器官,不仅负责营养吸收,还构建了宿主与庞大微生物共生体间的重要屏障。肠腔内的胆汁、胃酸和胰酶限制细菌生长和定植,而正常微生物群通过占位效应抑制病原体定植。分泌型 IgA(SIgA)和抗菌肽形成化学屏障,而

* 基金项目:重庆市科学技术委员会自然科学基金面上项目(cstc2020jcyj-msxmX0199)。

[△] 通信作者, E-mail: xuxiuyu85@126.com。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20240226.1056.002.html>(2024-02-26)

黏液层作为初级物理屏障,下方是由紧密连接蛋白结合的单层柱状上皮细胞组成,包括肠道上皮细胞(IEC)、Paneth 细胞和杯状细胞等多种细胞类型;位于 IEC 下的固有层富含免疫细胞,能迅速对外界物质的侵入做出反应。肠道屏障的完整性是维护人体健康的关键。对肠道屏障的损伤可能引发包括炎症性肠病、食物过敏、自身免疫性疾病在内的多种疾病,甚至可能导致致病菌侵入血液引发全身性感染。因此,深入理解并有效调控肠道屏障功能已成为当前科学研究的一个重点。众多因素,包括饮食、压力、抗菌药物使用、感染、炎症反应、酒精摄入、应激状态、肠道微生物失衡、年龄及遗传因素,均有可能损害肠道屏障功能。一旦肠道防御功能受损,微生物模式识别受体便能激活机体的防御反应,这一过程依赖于细胞间的有效通讯,而细胞因子在此过程中扮演着关键的信使角色^[1]。本综述中将重点关注 IL-22 在这一过程中的作用。

1.2 LGS 肠上皮屏障的功能障碍和通透性的增加导致 LGS。病原体相关模式识别分子(PAMPs)进入血液,激活先天免疫系统,引发刺激和炎症,这与炎症性肠病、肠易激综合征(IBS)、酒精性肝病(ALD)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、脂肪性肝炎、肝硬化等多种消化系统疾病有关。同时,PAMPs 的释放对包括大脑和肾脏在内的肠外器官也有影响,其中对肝脏的影响尤为显著。肝脏与肠道通过门静脉循环相连,血液从肠道流经门静脉至肝脏进行解毒。因此,门静脉血液中的大量 PAMPs,如细菌、脂多糖(LPS)、病毒 RNA 等,对肝脏构成刺激,导致肝脏炎症,进而促进肝损伤和肝脏疾病的发展^[3]。LGS 的发生机制多样,目前尚未完全明确。已知的机制包括物理创伤、紧密连接破坏和上皮干细胞分化障碍导致的 IEC 损伤^[4];黏液层厚度、特性或质量的变化影响肠道细菌对营养和氧气的获取,从而影响其存活和增殖^[5];先天和适应性免疫应答的缺陷可能导致微生物的跨膜移动^[6];肠道细菌的过度生长和多样性改变也可能导致肠道屏障受损和 LGS 的发生^[7]。IL-22 能够调控上述各个机制,从而影响 LGS 相关疾病的进展。

2 IL-22 的生物学功能

2.1 IL-22 的信号传导与功能 IL-22 是 IL-10 细胞因子家族的成员,这一家族中还包括 IL-19、IL-20、IL-24、IL-26,以及与之关系较远的 IL-28A(IFN λ 2)、IL-28B(IFN λ 3)和 IL-29(IFN λ 1)。IL-22 的受体是由 IL-22RA1 和 IL-10RB 两个亚基组成的异二聚体复合物。IL-10 家族中的其他细胞因子亦与这两个受体亚基相关。如 IL-20 和 IL-24 能与 IL-22RA1 结合,而 IL-10、IL-26、IL-28 和 IL-29 则与 IL-10RB 有亲和力,这种交叉反应增加了仅通过受体敲除小鼠研究 IL-22 功能的难度^[8]。虽然 IL-10RB 在多种人体组织中表达,但 IL-22RA1 主要在肺、胃肠道、胸腺、皮肤、胰腺、肝脏和肾脏等上皮细胞中表达,使 IL-22 的生物活性主要限定在黏膜屏障。当 IL-22 与其特异性受体 IL-

22RA1 结合时,会诱导 IL-10RB 的二次结合,进而激活 Jak1 和 Tyk2 酪氨酸激酶。这些激酶激活信号传导和转录激活因子(STAT)3,进而促进抗菌肽、黏液蛋白、细胞增殖和存活相关基因的表达。除此之外,IL-22 还能激活包括 STAT1、STAT5、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白和丝裂原活化蛋白激酶在内的多个信号通路,这些通路在免疫调节和细胞功能调控中发挥重要作用^[9]。

2.2 IL-22 的产生与调控 IL-22 主要由多种淋巴细胞产生,包括 Th1、Th17、Th22、CD8⁺ T 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞、自然杀伤细胞和先天性淋巴细胞(ILCs)。此外,巨噬细胞和中性粒细胞等髓系细胞亦可产生 IL-22。肠道中 IL-22 的主要来源是 3 型 ILCs(ILC3s),包括 NCR + ILC3s、NCR-ILC3s 及淋巴组织诱导细胞(LTi)。然而,ZINDL 等^[10]在啮齿枸橼酸杆菌感染模型中发现,虽然 ILCs 来源的 IL-22 能暂时限制细菌生长,但 T 细胞产生的 IL-22 才是保护肠道隐窝的关键。ROR γ t 作为关键转录因子,对产生 IL-22 的 ILCs 的发育至关重要。当微生物侵入时,髓样细胞会分泌促炎因子如 IL-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 及尤其重要的 IL-23,直接刺激 IL-22 的表达。然而,诸如胸腺基质淋巴细胞生成素和 IL-22BP 等分子能够抑制 IL-22 的表达。IL-22BP 作为 IL-22 的天然抑制剂,其与 IL-22 的亲合力远超过 IL-22RA1 1 000 倍,有效避免了上皮细胞过度暴露于 IL-22,但它也可能干扰 IL-22 的保护性免疫反应^[11]。芳香烃受体(AhR)的激活对于 ILC3s 和 Th17 细胞产生 IL-22 是必不可少的。此外,ILC3s 内部的多胺生物合成途径,特别是关键酶鸟氨酸脱羧酶,对调节 IL-22 的产生和增强肠道病原体防御起着重要作用^[12]。这些研究成果为治疗与肠道屏障相关的疾病提供了新的潜在靶点,尤其是在调节 ILC3s 功能方面。

3 IL-22 在肠道屏障功能中的作用机制

3.1 IL-22 在肠道干细胞(ISC)和上皮再生中的作用 ISCs 对于维护肠道微环境的稳定至关重要。高表达 Lgr5 的 ISC 通过不对称分裂既能实现自我更新,也能分化为多种类型的 IEC。IL-22 通过激活 Lgr5 + ISC 中的 STAT3 信号通路促进肠道干细胞的扩增和小鼠肠道类器官的生长。此外,在辐射、脱氧糖硫酸钠(DSS)或化疗药物如甲氨蝶呤引起的上皮细胞损伤后,IL-22-STAT3 信号通路对肠道再生有所帮助^[13]。IL-22 能够促进感染轮状病毒(RV)的 IEC 增殖和迁移到绒毛尖端,加速病毒排泄;同时,它还能激活 IL-18 表达,后者诱导感染 RV 的 IEC 凋亡,从而打断 RV 的复制周期^[14]。关于 IL-22 作用的靶细胞也存在不同的观点,一些研究认为 IL-22 主要通过促进转运扩增细胞的增殖来支持再生和类器官生长,同时抑制 Wnt 和 Notch 信号通路,减少 Lgr5 + ISC 存活^[15]。还有研究发现,IL-22 虽然增加类器官体积,但减少了细胞总数,因为它阻碍了 ISC 向 IEC 的分化^[16],需要进一步的研究来解释这些看似矛盾的发

现。IL-22 在激活 IEC 的 DNA 损伤应答中也极其重要。WANG 等^[17]的研究显示,当 IL-22RA1 在 IEC 中被特异性敲除时,DNA 损伤引起的细胞凋亡反应受到抑制,这可能增加结肠癌风险。此外,肠道交感神经能够在辐射引起的损伤后促进 ILC3s 产生 IL-22,从而帮助 IEC 修复和再生。

3.2 IL-22 在肠道黏液屏障中的作用 在黏膜组织中,黏液层是防御共生微生物和病原体入侵的首要屏障。肠道不同部位在黏液厚度和组织结构上表现出显著的差异。结肠特有的双层黏液系统由杯状细胞分泌的高度糖基化 MUC2 黏液蛋白构建,其中外层为肠道微生物提供栖息地,而内层则密集且不允许细菌透过;相较而言,小肠中的黏液分布呈斑块状,允许共生微生物与 IEC 接触。IL-22 激活 STAT3 信号通路,直接促进黏膜上皮细胞中黏蛋白基因的表达,并增加肠黏膜中杯状细胞的数量。分泌型黏蛋白 MUC2 及跨膜型黏蛋白(如 MUC1、MUC3、MUC4、MUC13 和 MUC17)在维护黏液屏障和 IEC 稳态中发挥不同作用。在炎症性肠病中,IL-22 诱导的 MUC13 通过影响紧密连接蛋白的表达,从而破坏上皮屏障的完整性^[18];而在断奶期,IL-22 对 IEC 表面的糖被及其主要膜黏蛋白 Muc17 进行调控,对小肠上皮屏障功能具有关键的保护作用^[19]。IL-22 还促进黏蛋白的糖基化过程,如通过激活 FUT2 编码的 α -1,2-岩藻糖基转移酶在肠道的表达,进而促进黏蛋白的糖基化作用。岩藻糖基化在肠道的破坏增加了对伤寒沙门菌的易感性,同时岩藻糖作为共生细菌的能源,可能影响微生物群的构成,如 IL-22 介导的宿主糖基化过程有助于促进那些与艰难梭菌竞争营养生态位的共生细菌的增长^[20]。

3.3 IL-22 对肠道抗菌蛋白的调控 Paneth 细胞主要分布在人类小肠,较少见于近端结肠。它们是抗菌蛋白(如 β -防御素、Reg 蛋白和 S100 蛋白)的主要来源,这些蛋白是宿主防御系统的核心。IL-22 在 Paneth 细胞形成和各类细胞中抗菌肽表达方面发挥关键作用^[16,21]。术后感染常由肠道细菌引起,研究表明 CCR6+ILC3 能够通过分泌 IL-22 来调控肠道和肝脏中抗菌肽表达,进而抑制细菌扩散^[22]。IL-22 介导的抗菌肽表达上调,在防御柠檬酸杆菌、鼠伤寒沙门菌和肺炎克雷伯菌等多种病原体方面发挥着关键作用^[23]。然而,最近的研究揭示了 IL-22 在肠道中调控抗菌蛋白的双面性:一方面它们对维护肠道屏障的完整性至关重要,另一方面,过量的抗菌蛋白可能被伤寒沙门菌等病原体利用来抑制共生菌如屎肠球菌的生长,增强病原菌在黏膜表面的定植^[24]。

3.4 IL-22 对肠道紧密连接蛋白的调控 IEC 内的紧密连接蛋白是保持肠道黏膜完整性和功能的关键,这些蛋白包括 Claudins(负责调节通透性)、Occludins(有助于维护肠道上皮完整性)、Zonula Occludens 和连接黏附分子。研究发现,claudin-2 是 IL-22 在肠上皮中作用的一个关键靶蛋白^[25]。IL-22 能够诱导

claudin-2 表达的上调,进而提高肠道通透性,这可能导致腹泻和促进病原体的清除。在人类中,claudin-2 和 IL-22 通常在与上皮屏障通透性增加相关的疾病中上调,如炎症性肠病和乳糜泻^[26]。

3.5 IL-22 与肠道微生物群的相互作用 人类胃肠道内汇聚了数十亿种不同的细菌。当宿主提供营养时,这些细菌不仅协助宿主分解食物,还促进适应性免疫系统的发展,并抑制潜在病原体的扩散。然而,保持上皮完整性并防止细菌过度生长至关重要^[27]。IL-22 在维持肠道屏障的同时,还通过多种机制影响肠道菌群。虽然 IL-22 的缺失并不会立即导致明显的病理变化,但 IL-22 基因敲除小鼠表现出肠道屏障功能的减弱和菌群组成的变化^[28]。在缺乏 IL-22 的小鼠中,菌群多样性降低,乳杆菌数量减少,而大肠杆菌、沙门菌和幽门螺杆菌数量增多,使这些小鼠对 DSS 诱导的结肠炎更加敏感。这种菌群组成的变化可能对肠道屏障功能产生可转移的影响^[29]。IL-22 能够重塑肠道微生物群的组成和功能,而微生物群通过合成色氨酸衍生的 AhR 配体反过来影响 IL-22 的产生,形成了一个宿主与微生物之间的反馈循环^[8]。研究表明,微生物群产生的色氨酸代谢物在调节小鼠黏膜反应的代谢途径中发挥作用。乳杆菌将色氨酸代谢为吲哚-3-醛,从而促进 AhR 依赖的 IL-22 转录,调节肠道黏膜反应并增强对真菌的定植抗性^[30-31]。

4 IL-22 与肠道通透性改变相关的消化系统疾病

4.1 炎症性肠病 克罗恩病(CD)和溃疡性结肠炎(UC)是炎症性肠病的两个主要类型。这两种疾病共有的特征包括肠道菌群失衡、屏障功能障碍和相似的遗传风险因素。研究发现,在炎症性肠病患者中,多数 UC 和 CD 患者表现出全身性内毒素血症,这与 UC 的解剖分布和临床活动程度密切相关。在活动性 UC 中,claudin-1、claudin-4、claudin-7 和 occludin 水平降低,而 claudin-2 水平升高,而 CD 的特征包括 claudin-3、claudin-5、claudin-8 水平降低和 claudin-2 水平升高^[32]。虽然炎症性肠病患者的 IL-22 水平有所提高,但屏障功能障碍依旧存在,可能是由于其天然拮抗剂 IL-22BP 的水平也相应提高,抵消了 IL-22 的潜在保护效应。临床数据表明,需要超生理水平的 IL-22 来克服 IL-22BP 介导的抑制作用。

临床前的炎症性肠病模型进一步揭示了 IL-22 在肠道炎症性疾病中屏障功能方面的复杂作用。在通过抗 CD40 抗体或二硝基苯磺酸(DNBS)诱导的结肠炎模型中,应用 IL-22 抗体能够改善炎症状况。在巨噬细胞受体 IL-10RA 缺陷诱导的严重结肠炎模型中,IL-22 的敲除能够抑制炎症发生,暗示 IL-22 可能加剧了炎症反应^[33]。另外,IL-22 的作用可能因炎症部位的不同而有所差异。如在肝螺杆菌感染和抗 IL-10R 处理诱导的结肠炎中,应用 IL-22 抗体能够阻止炎症,表明 IL-22 在结肠中可能具有致病作用,与其在盲肠中发挥的保护作用形成对比^[34]。

4.2 IBS IBS 是一种功能性消化系统疾病,主要表

现为反复腹痛。IBS 的病因复杂,涉及结肠高敏感性、上皮功能障碍、黏膜低度炎症及肠道菌群变化等多种因素。在 IBS 患者中,肠道组织的 ZO-1 蛋白水平降低,识别细菌 LPS 的 Toll 样受体 4(TLR4)和识别细菌鞭毛蛋白的 TLR5 的表达水平均上升。同时,AhR/IL-22 信号通路在肠道感染后综合征(PI-IBS)模型中显示出保护作用,表达 IL-22 的转基因乳杆菌通过维护黏膜完整性,缓解了 PI-IBS 症状。这表明,针对该信号通路的治疗策略有望为慢性腹痛和 IBS 患者带来新的治疗方法^[35]。由已有研究可知,由于 IBS 常常伴随低度炎症,IL-22 可能有助于调节局部的免疫反应,减少炎症细胞的活化和炎症因子的产生,缓解 IBS 症状^[1]。IL-22 可能通过对 IEC 的作用,间接影响肠道的感觉敏感性。肠道屏障功能的增强可以减少炎症介质的渗透,从而可能降低 IBS 患者的肠道敏感性和腹痛。

4.3 胃肠道感染 大肠埃希菌、克雷伯菌、产单核李斯特菌、变形杆菌、志贺菌、沙门菌和沙雷菌是最常与细菌易位(BT)相关的细菌种类。然而,IL-22 在不同细菌感染中的作用可能有所不同。自 1986 年我国台湾省报道第 1 例肺炎克雷伯菌(Kp)肝脓肿病例,近 30 年来 Kp 特别是高毒力 Kp(hvKp)已成为亚洲地区侵袭性肝脓肿综合征最主要的病原菌,50%~88%的化脓性肝脓肿病例由肠源性的 hvKp 引起^[36]。在急性腹腔 Kp 感染的小鼠模型研究中,应用重组 IL-22 或过表达 IL-22 时能显著降低细菌负荷和减小肝脏坏死面积,提高小鼠的整体存活率^[37]。

产单核李斯特菌通过受污染的食物传播,在肠道内繁殖后穿过肠壁进入血液,肝脏是常见的受累器官。有研究观察到产单核李斯特菌感染期间,IL-22 表达上调。研究发现,产单核李斯特菌感染通过激活肠道 gp38+间质细胞的 IL-22 和 IL-11 信号来阻断其进一步入侵,这一过程需要 IEC 中 STAT3 和 STAT1 两种信号转导蛋白的激活^[38]。然而,也有研究表明,在口服摄入李斯特菌的情况下,NKp46+ROR γ t+细胞产生的 IL-22 对于控制李斯特菌扩散并不起关键作用,而关键因子是由 NKp46+ROR γ t-细胞(类似于传统自然杀伤细胞)产生的 IFN- γ ^[39]。IL-22 能诱导 IEC 产生 IL-18,而在黏附性侵入性大肠杆菌(AIEC)感染模型中,IL-18 通过激活 IFN- γ +T 细胞帮助清除 AIEC^[2]。

4.4 NAFLD NAFLD 包括非酒精性脂肪肝(NAFL)和非酒精性肝炎(NASH)。NAFL 主要是肝脏脂肪积聚,而 NASH 伴随炎症和细胞损伤,甚至可能导致纤维化。NAFLD 的发展与肠道微生物群变化有关,特别是肠道微生物产生的内毒素可能促进 NAFL 向 NASH 的炎症进展。

高脂饮食(HFD)改变肠道微生物组成和损害肠道屏障功能,进而促进内毒素渗透,导致微生物群侵入、低度炎症(LGI)和代谢综合征。通过重建 IL-22 介导的 IEC 功能,可以防止 HFD 引起的 LGI 和代谢

综合征^[40]。同样靛蓝作为自然存在的 AhR 配体,提升肠道中乳酸菌的数量并促进 IL-22 的产生,有助于增强肠道屏障功能,降低内毒素血症,预防 HFD 引起的胰岛素抵抗和脂肪肝病^[41]。与摄入饱和脂肪酸的小鼠相比,摄入反式脂肪酸的小鼠小肠中 IL-22 的表达下调,导致更严重的肠道和肝脏炎症,从而加剧了脂肪肝等代谢性疾病的发展^[42]。能够分泌 IL-22 的工程化罗伊氏乳杆菌显著改善了 NAFLD 的症状^[43]。树突状细胞(DC)中的 Syk 激酶偶联信号通路对 CD4⁺T 细胞产生 IL-17 和 IL-22 至关重要。Syk 激酶与 C 型凝集素受体 Mincle 相连,后者在派尔集合淋巴结的黏膜中检测共生微生物。Mincle 的缺失可能导致肝脏炎症和脂质代谢失调^[44]。

4.5 ALD 过量饮酒是 ALD 的主要原因之一,其导致肠道菌群失衡,加速 ALD 的发展。调整肠道菌群可预防或治疗 ALD。IL-22 在此过程中起关键作用,通过调节抗菌肽表达、微生物群构成及肠道屏障功能,可减轻酒精引起的肠源性细菌转移和肝炎^[45]。

Roseburia spp. 的鞭毛蛋白能通过激活 TLR5 增强紧密连接蛋白 Occludin 的表达,修复肠道屏障,并通过提升 IL-22 和 REG3 γ 水平,促进肠道菌群的恢复,从而有助于减缓 ALD 的进展^[46]。另一方面,TLR7 信号在 ALD 小鼠模型中显示出保护作用,TLR7 激动剂 1Z1 能提升 IL-22 水平,增加肠上皮中抗菌肽 Reg3b 和 Reg3g 的表达,显示出治疗 ALD 的潜在效果^[47]。鼠李糖乳杆菌这种广泛研究的益生菌,通过调节肠道 IL-22 信号通路增强 ZO-1 和 Claudin-1 的表达,保护肝脏免受慢性酒精摄入引起的肠道和肝脏损伤^[48]。HENDRIKX 等^[49]的研究发现,慢性饮酒会降低肠道中的 IAA 水平,这是一种由肠道菌群产生的 AhR 配体,它能调节 ILC3 细胞分泌 IL-22。IL-22 又能促进 IEC 产生具有抗菌作用的 C 型凝集素 REG3G。补充 IAA 或使用能产生 IL-22 的转基因乳杆菌可以恢复肠道中 IL-22 和 REG3G 的水平,减轻酒精性脂肪肝,进一步证实 ALD 的发病机制与肠道菌群失衡、肠屏障功能障碍和细菌移位相关。

IL-22 在 ALD 中的治疗潜力已在临床前和临床试验中得到探索。F-652 是一种将人类 IL-22 与 IgG2 结合的重组融合蛋白,在中度和重度酒精性肝炎(AH)患者的临床试验中表现出良好的安全性和疗效,即使在高达 45 微克/公斤的剂量下也是安全的,并与肝功能改善、炎症标志物水平降低和肝再生标志物水平增加相关^[50]。总之,IL-22 是管理 ALD 和 AH 的有希望的治疗靶点。

4.6 结直肠癌转移 转移是导致癌症患者死亡的主要原因,其形成过程涉及癌细胞的侵袭、血流中的传播、在远处组织的定植等多个步骤。癌细胞与宿主免疫系统及组织特异性基质细胞之间的交互作用在影响转移进展中起着决定性作用。IL-22 在这一过程中表现出双重性质,其短期作用可以增强肠道屏障并保护肠道干细胞不受基因毒素的损害^[51],然而,过度活

化的 IL-22 可能导致肠道肿瘤的形成和转移。

有研究发现,微小单胞菌是结直肠癌患者体内富集的一种主要微生物,是生存率差的独立危险因素。它可能通过促进 Th17 细胞活性和相关细胞因子(IL-17、IL-22、IL-23)的表达,从而促进结直肠癌发展,这一发现揭示了肠道微生物与结直肠癌炎症环境之间的联系^[52]。组织内驻留的 iNKT17 免疫细胞分泌的 IL-22 直接影响血管内皮细胞,通过激活内皮氨肽酶 N(ANPEP)促进结直肠癌细胞向肝脏的转移^[53]。同一研究团队的进一步研究揭示, Th22 细胞产生的 IL-22 在促进已形成转移灶的血管新生方面发挥作用,从而在转移的晚期阶段起到了关键作用^[54]。免疫细胞与癌细胞的相互作用是结直肠癌进展的关键因素。WAUTIER 等^[55]的研究强调了血液标志物在结直肠癌预后评估中的重要性,特别是 IL-22 在高死亡率结直肠癌患者中的高表达对预后的影响。CHENG 等^[56]进一步阐述了这一点,他们发现长链非编码 RNA LINC00662 通过影响 IL-22 等细胞因子的表达来影响结肠癌肿瘤的生长和转移。GIANNOU 等^[57]发现, IL-22BP 在抑制结直肠癌向肝脏转移中扮演了重要角色。

5 总结及展望

本综述探讨了 IL-22 在维护肠道屏障功能、LGS 相关疾病,以及与肠道微生物群相互作用方面的关键能力。一方面, IL-22 是维持肠道屏障完整性和调节免疫响应的关键因子;另一方面,它也可能在肿瘤发展和转移中发挥作用。特别是在结直肠癌的研究中, IL-22 显示出了促进肿瘤生长和转移的潜力,尤其是影响肿瘤微环境和与免疫细胞的相互作用。同时这些研究表明,恢复肠道生态平衡可能成为预防和治疗多种疾病的有效方法。治疗策略包括饮食改变、使用益生菌、重组 IL-22 蛋白和产 IL-22 的基因工程菌等。需要进一步的临床试验和研究来确定其在人类健康和疾病中的确切作用,以及如何最有效地利用这一分子在临床治疗中的潜力。

参考文献

- [1] KEIR M, YI Y, LU T, et al. The role of IL-22 in intestinal health and disease [J]. J Exp Med, 2020, 217 (3): e20192195.
- [2] CHIANG H Y, LU H H, SUDHAKAR J N, et al. IL-22 initiates an IL-18-dependent epithelial response circuit to enforce intestinal host defence[J]. Nat Commun, 2022, 13 (1): 874.
- [3] CHOPYK D M, GRAKOU I A. Contribution of the intestinal microbiome and gut barrier to hepatic disorders[J]. Gastroenterology, 2020, 159(3): 849-863.
- [4] WELLS J M, BRUMMER R J, DERRIEN M, et al. Homeostasis of the gut barrier and potential biomarkers[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2017, 312(3): G171-G193.
- [5] SCHROEDER B O. Fight them or feed them: how the in-

- testinal mucus layer manages the gut microbiota[J]. Gastroenterol Rep (Oxf), 2019, 7(1): 3-12.
- [6] HENDRIKX T, SCHNABL B. Antimicrobial proteins: intestinal guards to protect against liver disease[J]. J Gastroenterol, 2019, 54(3): 209-217.
- [7] ADAK A, KHAN M R. An insight into gut microbiota and its functionalities[J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76(3): 473-493.
- [8] MAR J S, OTA N, POKORZYNSKI N D, et al. IL-22 alters gut microbiota composition and function to increase aryl hydrocarbon receptor activity in mice and humans[J]. Microbiome, 2023, 11(1): 47.
- [9] DUDAKOV J A, HANASH A M, VAN DEN BRINK M R M. Interleukin-22: immunobiology and pathology [J]. Ann Rev Immunol, 2015, 33(1): 747-785.
- [10] ZINDL C L, WITTE S J, LAUFER V A, et al. A nonredundant role for T cell-derived interleukin 22 in antibacterial defense of colonic crypts[J]. Immunity, 2022, 55(3): 494-511.
- [11] LÜCKE J, SABIHI M, ZHANG T, et al. The good and the bad about separation anxiety: roles of IL-22 and IL-22BP in liver pathologies[J]. Semin Immunopathol, 2021, 43(4): 591-607.
- [12] PENG V, CAO S, TRSAN T, et al. Ornithine decarboxylase supports ILC3 responses in infectious and autoimmune colitis through positive regulation of IL-22 transcription[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2022, 119(45): e2214900119.
- [13] APARICIO-DOMINGO P, ROMERA-HERNANDEZ M, KARRICH J J, et al. Type 3 innate lymphoid cells maintain intestinal epithelial stem cells after tissue damage[J]. J Exper Med, 2015, 212(11): 1783-1791.
- [14] ZHANG Z, ZOU J, SHI Z, et al. IL-22-induced cell extrusion and IL-18-induced cell death prevent and cure rotavirus infection[J]. Sci Immunol, 2020, 5(52): eabd2876.
- [15] ZHA J M, LI H S, LIN Q, et al. Interleukin 22 expands transit-amplifying cells while depleting Lgr5+ stem cells via inhibition of Wnt and notch signaling[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2019, 7(2): 255-274.
- [16] HE G W, LIN L, DEMARTINO J, et al. Optimized human intestinal organoid model reveals interleukin-22-dependency of paneth cell formation[J]. Cell Stem Cell, 2022, 29(12): 1718-1720.
- [17] WANG P, KLJAVIN N, NGUYEN T T T, et al. Adrenergic nerves regulate intestinal regeneration through IL-22 signaling from type 3 innate lymphoid cells[J]. Cell Stem Cell, 2023, 30(9): 1166-1178.
- [18] BREUGELMANS T, ARRAS W, OOSTERLINCK B, et al. IL-22-activated MUC13 impacts on colonic barrier function through JAK1/STAT3, SNAIL/ZEB1 and ROCK2/MAPK signaling[J]. Cells, 2023, 12(9): 1224.
- [19] LAYUNTA E, JÄVERFELT S, DOLAN B, et al. IL-22 promotes the formation of a MUC17 glycocalyx barrier in the postnatal small intestine during weaning [J]. Cell Rep, 2021, 34(7): 108757.
- [20] NAGAO-KITAMOTO H, LESLIE J L, KITAMOTO S, et al. Interleukin-22-mediated host glycosylation prevents Clostridioides difficile infection by modulating the meta-

- bolic activity of the gut microbiota[J]. *Nat Med*, 2020, 26(4):608-617.
- [21] GAUDINO S J, BEAUPRE M, LIN X, et al. IL-22 receptor signaling in Paneth cells is critical for their maturation, microbiota colonization, Th17-related immune responses, and anti-Salmonella immunity[J]. *Mucosal Immunol*, 2021, 14(2):389-401.
- [22] JAKOB M O, SPARI D, SÀNCHEZ TALTAUVULL D, et al. ILC3s restrict the dissemination of intestinal bacteria to safeguard liver regeneration after surgery [J]. *Cell Rep*, 2023, 42(3):112269.
- [23] LO B C, SHIN S B, CANALS H D, et al. IL-22 preserves gut epithelial integrity and promotes disease remission during chronic salmonella infection[J]. *J Immunol*, 2019, 202(3):956-965.
- [24] JANG K K, HEANEY T, LONDON M, et al. Antimicrobial overproduction sustains intestinal inflammation by inhibiting *Enterococcus* colonization[J]. *Cell Host Microbe*, 2023, 31(9):1450-1468.
- [25] PATNAUDE L, MAYO M, MARIO R, et al. Mechanisms and regulation of IL-22-mediated intestinal epithelial homeostasis and repair[J]. *Life Sci*, 2021, 271(1):119195.
- [26] ONG M L D M, YERUVA S, SAILER A, et al. Differential regulation of claudin-2 and claudin-15 expression in children and adults with malabsorptive disease[J]. *Lab Invest*, 2020, 100(3):483-490.
- [27] BELLONE M, BREVI A, HUBER S. Microbiota-propelled T helper 17 cells in inflammatory diseases and cancer[J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2020, 84(2):64-69.
- [28] SONNENBERG G F, MONTICELLI L A, ALENGHAT T, et al. Innate lymphoid cells promote anatomical containment of lymphoid-resident commensal bacteria [J]. *Science*, 2012, 336(6086):1321-1325.
- [29] ZENEWICZ L A, YIN X, WANG G, et al. IL-22 deficiency alters colonic microbiota to be transmissible and colitogenic[J]. *J Immunol*, 2013, 190(10):5306-5312.
- [30] ZELANTE T, IANNITTI R G, CUNHA C, et al. Tryptophan catabolites from microbiota engage aryl hydrocarbon receptor and balance mucosal reactivity via interleukin-22 [J]. *Immunity*, 2013, 39(2):372-385.
- [31] ZELANTE T, IANNITTI R, DE LUCA A, et al. IL-22 in antifungal immunity[J]. *Eur J Immunol*, 2011, 41(2):270-275.
- [32] HERING N A, FROMM M, SCHULZKE J D. Determinants of colonic barrier function in inflammatory bowel disease and potential therapeutics[J]. *J Physiol*, 2012, 590(5):1035-1044.
- [33] BERNSHTEIN B, CURATO C, IOANNOU M, et al. IL-23-producing IL-10R α -deficient gut macrophages elicit an IL-22-driven proinflammatory epithelial cell response[J]. *Sci Immunol*, 2019, 4(36):eaau6571.
- [34] MORRISON P J, BALLANTYNE S J, MACDONALD S J, et al. Differential requirements for IL-17A and IL-22 in cecal versus colonic inflammation induced by *helicobacter hepaticus*[J]. *Am J Pathol*, 2015, 185(12):3290-3303.
- [35] MEYNIER M, BAUDU E, ROLHION N, et al. Ahr/IL-22 pathway as new target for the treatment of post-infectious irritable bowel syndrome symptoms[J]. *Gut Microbes*, 2022, 14(1):2022997.
- [36] JUN J B. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess[J]. *Infect Chemother*, 2018, 50(3):210-218.
- [37] ZHENG M, HORNE W, MCALEER J P, et al. Therapeutic role of interleukin 22 in experimental intra-abdominal *klebsiella pneumoniae* infection in mice[J]. *Infect Immun*, 2016, 84(3):782-789.
- [38] DISSON O, BLERIoT C, JACOB J M, et al. Peyer's patch myeloid cells infection by *Listeria* signals through gp38(+) stromal cells and locks intestinal villus invasion[J]. *J Exp Med*, 2018, 215(11):2936-2954.
- [39] DULSON S J, WATKINS E E, CROSSMAN D K, et al. STAT4 directs a protective innate lymphoid cell response to gastrointestinal infection[J]. *J Immunol*, 2019, 203(9):2472-2484.
- [40] NAKANISHI T, FUKUI H, WANG X, et al. Effect of a high-fat diet on the small-intestinal environment and mucosal integrity in the gut-liver axis [J]. *Cells*, 2021, 10(11):3168.
- [41] LIN Y H, LUCK H, KHAN S, et al. Aryl hydrocarbon receptor agonist indigo protects against obesity-related insulin resistance through modulation of intestinal and metabolic tissue immunity[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2019, 43(12):2407-2421.
- [42] OKAMURA T, HASHIMOTO Y, MAJIMA S, et al. Trans fatty acid intake induces intestinal inflammation and impaired glucose tolerance [J]. *Front Immunol*, 2021, 12(1):669672.
- [43] OH J H, SCHUELER K L, STAPLETON D S, et al. Secretion of recombinant interleukin-22 by engineered *lactobacillus reuteri* reduces fatty liver disease in a mouse model of diet-induced obesity[J]. *mSphere*, 2020, 5(3):183-190.
- [44] MARTINEZ-LOPEZ M, IBORRA S, CONDE-GARROSA R, et al. Microbiota sensing by mNcle-syk axis in dendritic cells regulates interleukin-17 and -22 production and promotes intestinal barrier integrity[J]. *Immunity*, 2019, 50(2):446-461.
- [45] YUE R, WEI X, HAO L, et al. Promoting intestinal antimicrobial defense and microbiome symbiosis contributes to IL-22-mediated protection against alcoholic hepatitis in mice[J]. *Front Immunol*, 2023, 14(1):1289356.
- [46] SEO B, JEON K, MOON S, et al. *Roseburia* spp. Abundance associates with alcohol consumption in humans and its administration ameliorates alcoholic fatty liver in mice [J]. *Cell Host Microbe*, 2020, 27(1):25-40.
- [47] WANG Q, KIM S Y, MATSUSHITA H, et al. Oral administration of PEGylated TLR7 ligand ameliorates alcohol-associated liver disease via the induction of IL-22[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(1):e2020868118.
- [48] GE Y, SUN H, XU L, et al. The amelioration of alcohol-induced liver and intestinal barrier injury by *Lactobacillus rhamnosus* Gorbach-Goldin (LGG) is dependent on Interleukin 22 (IL-22) expression[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(5):12650-12660.

[6] QI J, YAN X, LI L, et al. CXCL5 promotes lipotoxicity of hepatocytes through upregulating NLRP3/Caspase-1/IL-1 β signaling in Kupffer cells and exacerbates nonalcoholic steatohepatitis in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 123(1):110752-110763.

[7] YANG D G, GAO Y Y, YIN Z Q, et al. Roxadustat alleviates nitroglycerin-induced migraine in mice by regulating HIF-1 α /NF- κ B/inflammation pathway[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(2):308-320.

[8] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014:211-215.

[9] VITALE S G, RIEMMA G, CARUGNO J, et al. Postsurgical barrier strategies to avoid the recurrence of intrauterine adhesion formation after hysteroscopic adhesiolysis: a network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 226(4):487-498.

[10] ZHENG F, XIN X, HE F, et al. Meta-analysis on the use of hyaluronic acid gel to prevent intrauterine adhesion after intrauterine operations[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(4):2672-2678.

[11] EMINGR M, HALAJ M, MALČÁK M, et al. Prevention of intrauterine adhesions[J]. *Ceska Gynekol*, 2023, 88(3):210-213.

[12] UNANYAN A, PIVAZYAN L, KRYLOVA E, et al. Comparison of effectiveness of hyaluronan gel, intrauterine device and their combination for prevention adhesions in patients after intrauterine surgery: Systematic review and meta-analysis[J]. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2022, 51(4):102334.

[13] HOCAOGLU M, BATUKAN C, YUKSEL A. Prenatal ultrasonographic findings of adhesion-membrane complex and its relation with obstetric history[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2021, 34(1):99-104.

[14] CAMBA-GÓMEZ M, AROSA L, GUALILLO O, et al. Chemokines and chemokine receptors in inflammatory bowel disease: recent findings and future perspectives[J]. *Drug Discov Today*, 2022, 27(4):1167-1175.

[15] RATH-DESCHNER B, MEMMERT S, DAMANAKI A, et al. CXCL5, CXCL8, and CXCL10 regulation by bacteria and mechanical forces in periodontium[J]. *Ann Anat*, 2021, 234(1):151648.

[16] 李从青, 王文艳, 许有江, 等. CXCL5, MMP-9 在宫腔粘连子宫内膜组织表达及其临床意义[J]. *安徽医科大学学报*, 2021, 56(8):1231-1235.

[17] LEE C J, HONG S H, YOON M J, et al. Eupatilin treatment inhibits transforming growth factor beta-induced endometrial fibrosis in vitro[J]. *Clin Exp Reprod Med*, 2020, 47(2):108-113.

[18] GHOLAMZADEH K S, FAYAZI N, NAJAFI R. Sphingosine kinase 1 could enhance stem cell therapy efficiency for neurodegenerative diseases through induction of HIF-1[J]. *Int J Neurosci*, 2021, 131(1):102-104.

[19] 刘洋, 何春雨, 李彤, 等. 鳖甲煎丸通过 HIF-1 α /NF- κ B 信号通路调控巨噬细胞极化的机制探讨[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(19):9-16.

[20] 董伟, 杨爱东, 李小茜, 等. 大黄对脂多糖致 RAW264. 7 细胞炎症模型 mTOR/HIF-1 α /VEGF 信号通路的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2020, 27(2):38-42.

[21] 杜红丽, 张晨宇, 赵清. 黄芩素通过调节 HIF-1 α /VEGF 信号通路抑制类风湿关节炎大鼠的炎症反应和病理性血管生成[J]. *中国病理生理杂志*, 2022, 38(12):2213-2219.

(收稿日期:2023-12-12 修回日期:2024-05-26)

(上接第 1896 页)

[49] HENDRIKX T, DUAN Y, WANG Y, et al. Bacteria engineered to produce IL-22 in intestine induce expression of REG3G to reduce ethanol-induced liver disease in mice[J]. *Gut*, 2019, 68(8):1504-1515.

[50] ARAB J P, SEHRAWAT T S, SIMONETTO D A, et al. An open-label, dose-escalation study to assess the safety and efficacy of IL-22 agonist F-652 in patients with alcohol-associated hepatitis[J]. *Hepatology*, 2020, 72(2):441-453.

[51] GRONKE K, HERNÁNDEZ P P, ZIMMERMANN J, et al. Interleukin-22 protects intestinal stem cells against genotoxic stress[J]. *Nature*, 2019, 566(7743):249-253.

[52] ZHAO L, ZHANG X, ZHOU Y, et al. Parvimonas micra promotes colorectal tumorigenesis and is associated with prognosis of colorectal cancer patients[J]. *Oncogene*, 2022, 41(36):4200-4210.

[53] GIANNOU A D, KEMPSKI J, SHIRI A M, et al. Tissue resident iNKT17 cells facilitate cancer cell extravasation in liver metastasis via interleukin-22[J]. *Immunity*, 2023, 56(1):125-142.

[54] ZHANG T, WAHIB R, ZAZARA D E, et al. CD4⁺ T cell-derived IL-22 enhances liver metastasis by promoting angiogenesis[J]. *Oncoimmunology*, 2023, 12(1):2269634.

[55] WAUTIER J L, WAUTIER M P. Old and new blood markers in human colorectal cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21):46-59.

[56] CHENG B, RONG A, ZHOU Q, et al. LncRNA LINC00662 promotes colon cancer tumor growth and metastasis by competitively binding with miR-340-5p to regulate CLDN8/IL22 co-expression and activating ERK signaling pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1):128-132.

[57] GIANNOU A D, KEMPSKI J, ZHANG T, et al. IL-22BP controls the progression of liver metastasis in colorectal cancer[J]. *Front Oncol*, 2023, 13(1):1170502.

(收稿日期:2023-10-25 修回日期:2024-04-28)