

IL-18 与幽门螺杆菌感染的关系及其致病作用研究进展

吴文朝 综述 徐雷鸣* 审校

上海交通大学医学院附属新华医院消化内镜诊治部(200092)

摘要 白细胞介素-18(IL-18)是一种重要的细胞免疫调节因子,幽门螺杆菌(*H. pylori*)能促进胃上皮细胞和黏膜固有层单核细胞分泌 IL-18,参与包括慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌和胃黏膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤等多种胃十二指肠疾病的发生。本文就 IL-18 与 *H. pylori* 感染的关系及其致病作用研究进展作一综述。

关键词 白细胞介素 18; 螺杆菌,幽门; 胃肠疾病

Advances in Study of Relationship between IL-18 and *Helicobacter pylori* Infection and its Pathogenic Effect

WU Wenchao, XU Leiming. Department of Digestive Endoscopic Diagnosis and Treatment, Xinhua Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai (200092)

Correspondence to: XU Leiming, Email: leiming.xu@yahoo.com.cn

Abstract Interleukin-18 (IL-18) is an important regulatory factor of cellular immunity, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) can promote the secretion of IL-18 by gastric epithelial cells and lamina propria mononuclear cells, and IL-18 is involved in the development of many gastroduodenal diseases including chronic gastritis, peptic ulcer, gastric cancer and gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. This article reviewed the advances in study of relationship between IL-18 and *H. pylori* infection and its pathogenic effect.

Key words Interleukin-18; *Helicobacter pylori*; Gastrointestinal Diseases

幽门螺杆菌(*H. pylori*)感染患者胃十二指肠黏膜和血液中白细胞介素(IL)-18含量显著增加,并在局部致病中发挥重要作用,近年两者的关系已引起极大关注^[1]。IL-18与慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌、胃黏膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤等多种胃十二指肠疾病相关,其致病作用与IL-18基因型、*H. pylori*相关致病因子、宿主免疫反应等多种因素有关。本文就IL-18与*H. pylori*的关系及其致病作用研究进展作一简要综述。

一、IL-18的生物学作用

Okamura等^[2]从热灭活痤疮丙酸杆菌和脂多糖共处理的裸鼠肝细胞中分离并克隆出一种能诱导产生干扰素(IFN)- γ 的促炎细胞因子,其生物活性与IL-12极相似,但诱导产生IFN- γ 的能力更强,故最初将其命名为IFN- γ 诱导因子(interferon gamma inducing factor, IGIF)。随后Ushio等^[3]以鼠cDNA为探针,从人肝细胞cDNA文库中分离出IGIF的cDNA,并成功表达于大肠杆菌,发现其具有其他多种生物学功能,并正式命名为IL-18。

人IL-18(hIL-18)的前体蛋白含有193个氨基酸,分子量约24 kDa(1 Da=0.9921 u),其N末端是由36个氨基酸残基组成的信号序列。hIL-18基因位于染色体11q22.2~q22.3,与hIL-1 β 氨基酸序列的同源性为18%,与hIL-1 α 或hIL-1受体(hIL-1R)拮抗剂仅为15%。

IL-18是一种重要的细胞免疫调节因子,其功能是通过与细胞表面的IL-18受体(IL-18R)结合而实现的。目前IL-18R分为3种:①IL-18R α 为IL-18的主要结合亚基,是IL-18R的功能性组分;②IL-18R β 亦称辅助蛋白(AcPL),为不直接与IL-18结合的信号链;③IL-18BP即IL-18结合蛋白,其氨基酸序列与已知的细胞因子受体氨基酸序列均不同,是一种能与IL-18特异性结合而拮抗其功能的高亲和力受体^[4,5]。IL-12和IFN- α 可上调IL-18R组分mRNA表达,而IL-18能协同IL-12作用于Th1细胞、B细胞和自然杀伤细胞(NK细胞),诱发IFN- γ 产生,促进免疫细胞表达FasL,增强Fas介导的细胞毒作用,促进T细胞增殖,显著增强Th1细胞和NK细胞的细胞毒作用等免疫调节功能^[6,7]。对IL-18缺陷小鼠的研究^[8]显示IL-18在*H. pylori*相关的胃肠疾病中起重要促进作用。此外,IL-18还具有抗过敏反应、抗病原微生物、抗肿瘤等作用^[9-11]。

二、影响IL-18分泌的因素

1. IL-18基因型:IL-18由巨噬细胞、单核细胞、树突细胞、成骨细胞、表皮角质细胞、肠道和呼吸道上皮细胞等分泌。对不同种类的细胞,IL-18激活的核因子种类及其活性程度可能有所不同。Sakai等^[12]的研究结果显示IL-18基因型为-607C/C和-137G/G的*H. pylori*感染患者胃黏膜组织中IL-18含量明显高于其他基因型,导致严重胃部炎症,提示IL-18基因型可能成为预测*H. pylori*根除疗效的指标。但不同IL-18基因型与胃炎疗效的关系需行更深入的研究。