

· 综 述 ·

白细胞介素-10 在川崎病中的表达及作用研究进展

岑淑淑, 王瑗, 王志

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.02.028

【中图分类号】 R725.9 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2025)02-0211-03

川崎病(Kawasaki disease, KD), 又称皮肤黏膜淋巴结综合征, 是儿童常见的急性自限性血管炎疾病。近年来全球范围内 KD 的发病率逐年上升。白细胞介素(IL)-10 作为一种重要的免疫调节细胞因子在疾病过程中发挥关键作用。由于 IL-10 的双重性以及 KD 发病机制的复杂性, IL-10 在 KD 中的作用机制尚未形成明确定论, 需开展更深入的实验研究。本文对 IL-10 在 KD 中的作用及潜在治疗价值做简要综述, 为临床提供参考。

1 KD 概述

KD 的临床表现为发热、双侧球结膜充血、口唇及口腔的改变(口唇干红、草莓舌、口咽部弥漫性充血)、皮疹、四肢末梢的变化(急性期手足硬肿, 恢复期甲周脱皮)及非化脓性颈部淋巴结肿大^[1]。KD 的发病机制尚不明确。目前认为是未知的感染因子触发了炎症级联反应激活遗传易感儿童的先天免疫和适应性免疫^[2]。随着研究的进展, 越来越多的研究者认为 KD 的发生可能与感染、免疫、遗传等多重因素相互作用有关, 甚至肠道微生物失衡可能也与 KD 的发生存在关键联系^[3]。KD 具有低复发率和典型的自限性特点, 冠状动脉病变是其较为严重的并发症, 已经成为欧美国家儿童后天获得性心脏病的主要原因, 且在随访过程中, 大部分死亡病例来自 KD 并发冠状动脉心脏病的儿童^[4-5]。病发早期接受静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)

治疗, 可降低冠状动脉病变的风险^[6]。

2 IL-10 的生物学功能和信号通路

IL-10 是一种免疫调节因子, 属于细胞因子家族中的一员, 由多种细胞类型分泌^[7]。IL-10 能在多种免疫细胞类型中启动信号传导, 具有抗炎和免疫刺激作用。抗炎作用主要是对单核细胞和巨噬细胞活性的抑制^[8]。

IL-10 与其受体结合后, 主要通过 JAK-STAT 途径传递信号。IL-10 与 IL-10R1 结合后, 招募 IL-10R2 形成一个活化的受体复合体, 导致 JAK1 和 TYK2 的自身磷酸化及活化, 活化的 JAK 激酶可激活 STAT1、STAT3、STAT5 因子, 这些因子中, STAT3 因子与 IL-10 信号通路关系最为显著。磷酸化的 STAT3 形成二聚体后, 转移至细胞核内诱导靶基因的表达^[7-8]。除 JAK-STAT 信号通路之外, 在某些情况之下, IL-10 也可激活 PI3K-Akt 等其他信号通路。

3 IL-10 与 KD 免疫反应的关系

3.1 IL-10 参与调节性 T 细胞免疫应答 有学者认为 KD 的发生发展与自身免疫性疾病相似, Th17/Treg 反应在自身免疫性疾病中发挥着重要作用。Th17 细胞与组织损伤和自身免疫相关, 而调节性 T 细胞(regulatory cell, Treg)具有拮抗作用负向调节炎症反应。Treg 细胞通过分泌转化生长因子 β (TGF- β) 和 IL-10 免疫抑制因子来控制免疫应答, Treg 细胞还可抑制 Th17 细胞的活化和增殖^[9]。学者们测定了急性期 KD 患儿 Th17 细胞与 Treg 细胞相关的因子及表达, 发现了类似于其他自身免疫性疾病炎症期的细胞因子谱, 为 KD 的免疫反应与自身免疫性疾病相似提供了进一步的证据。在检测过程中, 还发现 IL-10 在 KD 急性期升高, 经 IVIG 治疗后显著下降。尽管 IL-10

基金项目: 宁波市科技计划项目(202003N4230); 宁波市省市共建医学重点学科(2022-B17); 宁波市医疗卫生高端团队重大攻坚项目(2022030405)

作者单位: 315211 宁波, 宁波大学医学部(岑淑淑、王瑗); 宁波大学附属妇女儿童医院(王志)

通信作者: 王志, Email: drwangzhi@163.com

被认为是一种抗炎细胞因子,但推测 IL-10 在 KD 中可能发挥炎症作用而非抗炎作用^[10]。

3.2 IL-10 参与动态免疫反应 另有研究者认为 KD 的动态免疫反应包括先天免疫的早期增强和适应性免疫的失衡。Toll 样受体 (TLR) 是先天免疫系统中的关键分子,是识别病原体特征并启动免疫应答的重要途径。有学者通过建立小鼠模型和通路分析,发现在 KD 病例中 TLR 通路激活导致炎性细胞因子的产生,如 IL-1 β 、IL-10 等,同时发现 TLR2 的高表达与 KD 冠状动脉病变及 IVIG 耐药相关。在此基础上,我国学者首次将 S100A12/TLR2 信号分子与临床指标相结合,建立了有中国中部地区特色的预测 KD 发生 IVIG 耐药的评分模型^[11]。

T 细胞是适应性免疫系统的重要组成部分,在受到抗原刺激后,可以分化成不同的亚群,包括 Th1、Th2、Th17 等。部分学者认为, KD 的发生是因 Th17/Th1 和 Th2/Treg 反应之间的不平衡导致的。在适应性免疫中, Th17/Th1 反应增强, Th2/Treg 反应与之相反减弱^[12]。异常的宿主-抗原相互作用引发这一反应的失衡,细胞因子风暴还可通过 IL-6、IL-17a 和 IL-10 的表达导致 KD 休克综合征 (KDSS)。另有学者认为,急性期 KD 患者中存在 Th1/Th2 亚群的失衡^[13-14]。

4 IL-10 在 KD 中的作用

4.1 IL-10 水平与 KD 活动性的关系 多项研究表明, IL-10 水平与 KD 活动性有着密切关系。在完全性 KD (cKD)、KDSS 以及 KD 合并巨噬细胞活化综合征 (MAS) 患者的血浆中均检测到高水平的 IL-10^[15]。也有研究证实, IL-10 具有保护作用, 阻断 IL-10R 会导致暴发性 MAS^[16]。Wang 等^[17] 研究发现难治性 KD 患者血清中 IL-10、IL-6 等因子水平明显高于普通患者, 但经过分析计算 IL-10 可能不是难治性 KD 的独立危险因素。IL-10 的水平与 KD 之间动态关系较为复杂, 可能受到多种因素影响, 包括疾病进程、个体差异等。

4.2 IL-10 基因多态性与 KD 易感性的联系 基因多态性是人类遗传多样性的主要来源之一, 不仅影响个体表型、生物学特性, 还与疾病的易感性有关。人类 IL-10 基因位于染色体 1q31-1q32 上, 由 5 个外显子和 4 个内含子组成。在 IL-10 基因启动子区域,

三种常见单核苷酸多态性 (SNP) 的 -1082G、-819C 和 -592C 等位基因与 IL-10 的产生增加有关。国内外众多学者认为 IL-10 的 SNPs 与患心血管疾病的风险增加有关^[18]。伊朗学者利用数据库进行了研究分析, 结果显示 IL-10-592A > C 多态性与 KD 的发生风险相关, 而 IL-10-1082A > G 和 -819T > C 多态性与 KD 的发生无关^[19]。不同的结论, 这可能与他们的研究方法、实验设计以及 KD 有种族差异相关。

5 KD 的治疗和 IL-10 的应用前景

5.1 KD 的治疗 初始治疗一般使用大剂量 IVIG, 可有效减轻全身炎症。既往研究表明, IVIG 可调节 KD 患儿的免疫系统, 减少炎症因子的释放。若出现 IVIG 无应答, 则开始挽救治疗, 使用第 2 次大剂量 IVIG, 或加用糖皮质激素、英夫立昔单抗、其他免疫抑制剂等^[1]。

5.2 与 IL-10 调节机制相关治疗策略的研究进展 IVIG 是一种多价人免疫球蛋白 G (IgG), 可以直接影响先天免疫和适应性免疫系统细胞, 如 T 细胞和 B 细胞、巨噬细胞和树突状细胞 (DC) 的功能, 但其免疫调节特性尚不完全明确, 迄今为止, 已经被提出的作用机制包括调节 Fc 受体、干扰补体和细胞因子网络、提供抗独特型抗体以及调节淋巴细胞效应功能^[20]。国外学者发现 IVIG 可以抑制 DCs 在体外的分化和成熟, 降低成熟 DCs 在激活时分泌 IL-12, 同时增加 IL-10 的发生, 诱导 Treg 细胞的生成, IVIG 的这一机制与 KD 的免疫调节有关^[21]。此外, 有研究认为与 KD 类似的炎症性疾病, 需要高剂量的 IVIG 来实现 Treg 的预期刺激和 IL-10 的产生以控制炎症^[22]。

我国学者利用 IL-2R 和 IL-10 的比值进一步评价 KD 患儿的炎症状态, 结果显示, 使用 IVIG 后, 虽然 IL-2R 和 IL-10 水平明显下降, 但两者比值升高, 这表明 IVIG 对 IL-10 的抑制作用比 IL-2R 更强, 也体现了该比值在 IVIG 治疗前后作为炎症反应指标的作用。除了 IVIG 的治疗, 抗血小板的治疗同样重要。接受氯吡格雷治疗与未接受氯吡格雷治疗的 KD 患者相比, IVIG 治疗前 IL-10 水平较高, IVIG 治疗后 IL-10 下降程度更大^[23]。

日本科学家研究了具有抗凝、抗炎和细胞保护作用的重组人可溶性血栓调节蛋白 (rTM) 对血管炎

小鼠冠状动脉炎的影响,结果表明,在KD小鼠模型中,rTM诱导IL-10的产生,减少促血栓组织因子(TF)的产生,并防止血管炎症和纤维化。还发现应用IL-10治疗有严重的不良反应,比如贫血和血小板减少症,但rTM治疗的不良反应是可控的。rTM主要作用于血管内皮细胞,而IL-10会直接影响与免疫系统和炎症相关的细胞,认为rTM可用于治疗KD,成为KD的一种替代治疗策略^[24]。

6 总结与展望

IL-10在KD中发挥的作用大多集中在免疫反应、基因多态性以及IVIG的治疗应用上,单一细胞因子的调节不足以完全阐明KD的发病机制。因新型冠状病毒的流行,英美国家提出儿童多系统炎症综合征(MIS-C)这一概念,MIS-C的临床表现与KD类似,甚至在免疫学标记物及治疗方法上也有重叠^[25]。或许未来在KD的研究工作中可以和MIS-C联合深入探讨,进一步明确KD发病机制。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 中华医学会儿科学分会心血管学组,中华医学会儿科学分会免疫学组.川崎病冠状动脉病变的临床处理建议[J].中华儿科杂志, 2012,50(10):746-749.
- [2] RIFE E, GEDALIA A. Kawasaki disease: An update[J]. Curr Rheumatol Rep, 2020, 22(10): 75.
- [3] CHEN J, YUE Y H, WANG L, et al. Altered gut microbiota correlated with systemic inflammation in children with Kawasaki disease[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 14525.
- [4] MAKINO N, NAKAMURA Y, YASHIRO M, et al. Nationwide epidemiologic survey of Kawasaki disease in Japan, 2015-2016[J]. Pediatr Int, 2019, 61(4): 397-403.
- [5] MIURA M. Follow up of Kawasaki disease based on the nationwide survey data in Japan[J]. Pediatr Int, 2022, 64(1): e15316.
- [6] NOVAL RIVAS M, ARDITI M. Kawasaki disease: Pathophysiology and insights from mouse models[J]. Nat Rev Rheumatol, 2020, 16(7): 391-405.
- [7] WEI H, LIB, SUN A, et al. Interleukin-10 family cytokines immunobiology and structure[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1172: 79-96.
- [8] LV Y, QI J X, BABON J J, et al. The JAK-STAT pathway: From structural biology to cytokine engineering[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 221.
- [9] CHEN K, LI X Y, SHANG Y Q, et al. FGL1-LAG3 axis impairs IL-10-Producing regulatory T cells associated with Systemic lupus erythematosus disease activity[J]. Heliyon, 2023, 9(10): e20806.
- [10] GUO M M, TSENG W N, KO C H, et al. Th17- and Treg-related cytokine and mRNA expression are associated with acute and resolving Kawasaki disease[J]. Allergy, 2015, 70(3): 310-318.
- [11] WU Y L, LIU P, ZHOU Y, et al. Combination of S100A12/TLR2 signaling molecules and clinical indicators in a new predictive model for IVIG-resistant Kawasaki disease[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 7261.
- [12] CHANG L, YANG H W, LIN T Y, et al. Perspective of immunopathogenesis and immunotherapies for Kawasaki disease[J]. Front Pediatr, 2021, 9: 697632.
- [13] LEE S B, KIM Y H, HYUN M C, et al. T-helper cytokine profiles in patients with Kawasaki disease[J]. Korean Circ J, 2015, 45(6): 516-521.
- [14] GUO M M, CHANG L S, HUANG Y H, et al. Epigenetic regulation of macrophage marker expression profiles in Kawasaki disease[J]. Front Pediatr, 2020, 8: 129.
- [15] KANEKO S, SHIMIZU M, SHIMBO A, et al. Clinical significance of serum cytokine profiles for differentiating between Kawasaki disease and its mimickers[J]. Cytokine, 2023, 169: 156280.
- [16] CRAYNE C B, ALBEITUNI S, NICHOLS K E, et al. The immunology of macrophage activation syndrome[J]. Front Immunol, 2019, 10: 119.
- [17] WANG Y, QIAN S Y, YUAN Y, et al. Do cytokines correlate with refractory Kawasaki disease in children[J]. Clin Chim Acta, 2020, 506: 222-227.
- [18] LU S J, ZHONG J H, HUANG K, et al. Association of IL-10-1082A/G polymorphism with cardiovascular disease risk: Evidence from a case-control study to an updated meta-analysis[J]. Mol Genet Genomic Med, 2019, 7(11): e888.
- [19] FERDOSIAN F, DASTGHEIB S A, MOROVATI-SHARIFABAD M, et al. Cumulative evidence for association between IL-10 polymorphisms and Kawasaki disease susceptibility: A systematic review and meta-analysis[J]. Fetal Pediatr Pathol, 2021, 40(2): 153-165.
- [20] DANIELI M G, ANTONELLI E, AURIA S, et al. Low-dose intravenous immunoglobulin (IVIg) in different immune-mediated conditions[J]. Autoimmun Rev, 2023, 22(11): 103451.
- [21] NADIG P L, JOSHI V, PILANIA R K, et al. Intravenous immunoglobulin in Kawasaki disease-evolution and pathogenic mechanisms[J]. Diagnostics, 2023, 13(14): 2338.
- [22] HSIEH L E, SONG J, TREMOULET A H, et al. Intravenous immunoglobulin induces IgG internalization by tolerogenic myeloid dendritic cells that secrete IL-10 and expand Fc-specific regulatory T cells[J]. Clin Exp Immunol, 2022, 208(3): 361-371.
- [23] ZHANG C, CHEN L, CHEN S, et al. Predictive role of IL-2R and IL-10 in the anti-inflammatory response and antiplatelet therapy of Kawasaki disease: A retrospective study[J]. Mediators Inflamm, 2022, 2022: 4917550.
- [24] NAKAYAMA H, INADA H, INUKAI T, et al. Recombinant human soluble thrombomodulin suppresses arteritis in a mouse model of Kawasaki disease[J]. J Vasc Res, 2022, 59(3): 176-188.
- [25] PATEL J M. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C)[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2022, 22(5): 53-60.

收稿日期:2024-08-16

(本文编辑:方能)