

IL-22/IL-22BP 轴参与多囊卵巢综合征发展

李晓珂¹(综述), 韩亚光^{2*}(审校)

(1.黑龙江中医药大学 2022 级中医妇科学专业, 黑龙江 哈尔滨 150040; 2.黑龙江中医药大学
附属第一医院妇科, 黑龙江 哈尔滨 150040)

[摘要] 多囊卵巢综合征(povarian syndrome, PCOS)是育龄期女性常见的内分泌障碍性疾病,其发病机制复杂,包括高雄激素血症和胰岛素抵抗,且 PCOS 患者受孕困难,自然流产率高达 20%。一直以来,细胞因子始终在疾病中扮演重要角色,白细胞介素(interleukin, IL)-22 作为一种强效细胞因子,其生物活性的表达与功能趋向性受到白细胞介素 22 结合蛋白(interleukin-22 binding protein, IL-22BP)的严格把控,但有关其调控的机制研究还较为缺乏。PCOS 患者血清也存在低水平的 IL-22,且研究发现了 IL-22 与脂代谢障碍、慢性炎症和胎盘屏障之间的关联,现从 IL-22 的节律性表达、免疫调节、屏障保护等角度阐述了 IL-22/IL-22BP 在 PCOS 中的生物学意义,旨在为 PCOS 的治疗提供新的研究方向。

[关键词] 多囊卵巢综合征;白细胞介素 22;妊娠结局 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.11.006
[中图分类号] R711.75 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2024)11-1271-07

多囊卵巢综合征(povarian syndrome, PCOS)是生殖期女性常见的内分泌紊乱性疾病,主要表现为肥胖、不孕、月经不调等,慢性炎症和代谢失常构成 PCOS 病理的核心。近年来发现,PCOS 因其高雄激素的环境,对卵母细胞产生直接不良影响,损害子宫内膜生长,促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)升高也与不孕、流产关系密切,经常导致胚胎着床失败。慢性炎症也介导了免疫代谢紊乱。细胞因子作为炎症的强大介质,常常从免疫环节参与了生殖性疾病的发展。白细胞介素(interleukin, IL)22 在体内发挥屏障保护和免疫调节作用,一方面促进肠屏障稳态;另一方面维护胎盘屏障,保障孕育的正常进行。但 IL-22 的生物活性受到 IL-22BP 的严格调控,IL-22/IL-22BP 的比值可能代表了 IL-22 的功能趋向性。本文基于炎症和免疫障碍,讨论了 IL-22/IL-22BP 在肠道菌群、肝性疾病、肠脑轴、糖脂代谢和炎症状态中的意义,从而为临床指标参考提供理论支撑。

1 IL-22 综述

IL-22 是 IL-10 家族细胞因子中的一员,是一种 α -螺旋细胞因子,由淋巴系细胞特异性产生,包括辅助性 T 细胞 17(T helper cell 17, Th17)、辅助性 T 细胞 22(T helper cell 22, Th22)、先天淋巴样细胞 3 型(group 3 innate lymphoid cells, ILC3s)和自然杀伤细胞(natural killer T cell, NKT)。先前的报道表明,CD4⁺ 辅助性 T 细胞(T help cell, Th)是一个独特谱系,其特征是大量产生 IL-22,在免疫系统中发挥重要作用。IL-22 受体复合物包含两个亚基 IL-22RA1 和 IL-10R2,组织细胞对 IL-22 的反应性取决于 IL-22RA1 的表达水平。然而,由 CD11b⁺ 常规树突状细胞亚群分泌的可溶性内源性受体 IL-22BP 与 IL-22 亲和力更高,可直接阻断 IL-22 与受体的结合,并可抑制其活性。在稳态环境下,IL-22 和 IL-22BP 呈反向表达模式,可控制产生过量的 IL-22,通过 IL-22BP 调节 IL-22 信号和恢复重要的微生物成分可能有助于改善内环境稳态,因此 IL-22BP 的严格调控至关重要。事实上,在 IL-22BP^{-/-} 小鼠的缺血再灌注和对乙酰氨基酚诱导的肝损伤模型中,已经观察到 IL-22 的促炎作用^[1]。

IL-22 作为细胞代谢免疫的重要因子,在自身免疫性疾病和炎症性疾病中发挥重要作用,一方面参与炎症期间的组织介导反应刺激促炎因子的产

[收稿日期] 2023-09-22

[基金项目] 黑龙江省博士后科研启动金项目(LBH-Q21187);
黑龙江省中医药科研课题项目(ZHY2022-133)

[作者简介] 李晓珂(2000-),女,河南登封人,黑龙江中医药大学医学硕士研究生,从事月经病、不孕症及生殖内分泌疾病相关研究。

* 通信作者。E-mail: 13945053676@126.com

生;另一方面参与抗菌防御、组织修复再生,调节脂质代谢。IL-22的作用趋向性取决于组织的性质和局部的细胞因子微环境。健康的个体中,免疫细胞主要在胃肠道分泌低水平的IL-22,然后在炎症期间被ILC3s和CD4⁺T迅速诱导,不受控制的IL-22可导致自身免疫性疾病和癌症,因此IL-22在慢性炎症性疾病中可能发挥有益或有害的作用,一方面可改善糖尿病、脂肪肝变性、肥胖、炎症性肠病;另一方面,IL-22的过量表达促进了银屑病的发展,但IL-22与生殖功能的关系尚不清楚。有趣的是,近期一项IL-22在非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)肝纤维化的研究中发现,IL-22具有性别二相性,IL-22在女性患者中含量较高,改善了肝纤维化的进展,这提示雌激素可能参与IL-22的产生。而在PCOS中雄激素过多导致了男性化特征和卵泡发育停止,可能也抑制了IL-22的产生^[2]。PCOS患者和小鼠都有外周血循环IL-22水平的降低,IL-22也被证明在PCOS模型中具有治疗作用,给予外源性IL-22调节了激素紊乱、卵巢形态、发情周期和幼仔数^[3]。在不同阶段卵巢功能不全的患者中也发现了IL-22的产生不足,且IL-22和Th22细胞水平也与卵巢储备标志物,如促卵泡激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、雌二醇、抗缪勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)或双侧窦卵泡计数呈显著相关性,提示IL-22可能对维持卵巢生理功能有正向作用^[4]。

研究发现,IL-22可从代谢和免疫方面调控PCOS,且IL-22受体复合物IL-22RA1和IL-10R2 mRNA在卵巢颗粒细胞(granulosa cells, GCs)上表达,参与PCOS卵巢微环境的稳态,促进卵泡发育,对生殖健康具有重要贡献。此外,IL-22在对抗性传播感染、宫内感染、预防早产中发挥作用,并有助于维持妊娠。

1.1 IL-22/IL-22BP轴 IL-22/IL-22BP轴可反映在不同器官疾病中IL-22的生物活性,包括肺、肝脏、皮肤、肠道菌群和卵巢等,IL-22BP正常情况下可在淋巴器官、消化系统、肺部、皮肤和女性生殖系统中检测到,该蛋白的功能都是通过抑制IL-22实现的。同时,IL-22BP的不同细胞来源在疾病环境中诱导不同的结果,如嗜酸粒细胞和T细胞来源的IL-22BP在与炎症性肠病相关的微环境中具有致病性,然而树突状细胞来源的IL-22BP可以预防结直肠癌。

IL-22/IL-22BP比值在多种疾病中都有特殊的

意义。在葡萄糖和脂质代谢障碍中,IL-22/IL-22BP轴下调可促进肥胖、炎症和代谢缺损;近期研究也发现在PCOS患者服用短效避孕药后,IL-22/IL-22BP比值显著升高,与健康组类似,提示疾病的好转^[5];在糖尿病并发认知障碍中,IL-22/IL-22BP比值较低,提示糖尿病风险增加^[6];IL-22/IL-22BP轴在血吸虫感染中也具有重要意义。IL-22的表达在缺血引起的急性肝损伤中上调,显性IL-22的产生会导致肝损伤,提示IL-22/IL-22BP轴可能有助于改善肝脏炎症;在银屑病患者皮肤活检中发现IL-22的过表达以及IL-22BP显著下调^[7],用重组IL-22BP融合蛋白治疗小鼠可减轻病情并降低炎症因子的表达^[8];在肺部疾病中,IL-22介导的紧密连接在预防流感方面发挥作用,但IL-22BP阻断了IL-22的保护作用^[9]。因此,IL-22/IL-22BP轴作为疾病好转的重要指征,阐述IL-22/IL-22BP的生物学意义具有很大的价值。

1.2 IL-22信号传导机制 IL-22作为一种强效细胞因子,可调节组织中关键的细胞通路,其功能的正常表达与其受体密切相关。有研究证实了IL-22RA1缺失小鼠出现了严重的肥胖和胰岛素抵抗(insulin resistance, IR),而IL-22缺失小鼠则无异常,且在PCOS小鼠模型中,给予胆汁酸可上调ILC3s产生的IL-22,相反在IL-22RA1缺乏的小鼠中,胆汁酸的有益作用被逆转,可见IL-22RA1负责传递IL-22信号,同时可进一步激活JAK1/TYK2/STAT3通路。IL-22可通过转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)通路诱导抗菌肽如再生胰岛衍生蛋白3 γ 的产生来维持肠道菌群的屏障功能,阻止肝脏脂肪生成和糖异生,同时也可诱导抗凋亡蛋白、有丝分裂蛋白和抗氧化蛋白,从而预防肝细胞死亡和增强肝细胞增殖^[10]。除此以外,信号转导和转录激活子1(signal transducer and activator of transcription-1, STAT-1)、促丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK),蛋白激酶B和p38途径也参与了IL-22的信号传导。下游信号中,炎症因子的编码基因也受到IL-22的正负调控。同时,在炎症过程中,IL-22BP也受到诸多因子的诱导,包括NOD样受体蛋白3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)、半胱氨酸蛋白酶1, IL-18以及诱导该蛋白的因子,如维甲酸和前列腺素E₂^[11]。IL-22/IL-22BP可作为重要的信号变阻器,特异性激活依赖的STAT3下游通路,协同设定IL-22发挥

作用的阈值。

2 IL-22 的节律性产生与 PCOS 的昼夜节律

近年来,PCOS 被认为与长期心理压力、情绪导致的昼夜节律失调有关。昼夜振荡失调会降低雌性小鼠生殖能力,与肥胖、胰岛素抵抗、痛经等关系密切,同时伴有肠道菌群副萨特菌微生物属的富集,进而诱导炎症^[12]。目前得知,生物钟包括中央生物钟和外周生物钟,由细胞自主的转录—翻译反馈回路产生和维持,脑和肌内芳烃受体核转位蛋白 1 (brain and muscle ARNT-like1, Bmal1) 和昼夜运动输出周期蛋白 (circadian locomotor output cycles protein kaput, Clock) 是回路的核心转录因子。外周生物钟可存在于卵巢、肠道菌群等各处以协调各器官的节律性功能。肠道菌群是动态变化的。健康状态下,细胞的功能节律性与免疫应答相协调,这样也更能应对环境和饮食日波动所带来的挑战。肠道菌群组成和包括 ILC3s 在内的细胞功能活动都表现出受喂食节奏影响的昼夜振荡,这是对外来食物或病原的反应,因此菌群节律性的调节可被用于治疗疾病,但其具体机制尚不清楚。IL-22 是保护肠屏障免疫的重要因子,然而,IL-22 的过度表达会导致肠道通透性增加和慢性炎症,所以需要 IL-22BP 严格调节 IL-22。此外,ILC3s 控制调节 IL-22 的产生。先天性淋巴细胞 (innate lymphoid cells, ILCs) 可大量参与识别神经肽、激素和代谢信号的受体,是沟通神经元和内分泌信号的变阻器,以快速分泌效应细胞因子,动员早期免疫反应。研究发现,受摄食影响产生的神经肽 VIP 可通过血管活性肠肽受体 2 促进 ILC3s 节律性产生 IL-22,被称为“预期免疫”^[13]。一方面,ILC3s 受喂食节奏影响;另一方面,ILC3s 受到核心转录因子 BMAL1 的调控。两者相互独立但共同影响 ILC3s 对 IL-22 的调控。

基于节律振荡,IL-22BP 和 ILC3s 共同调节 IL-22 的表达。先前报道^[14]表明,PCOS 患者卵巢颗粒细胞 BMAL1 基因表达低于非 PCOS 患者,且在饲喂高脂饮食 (high fat diet, HFD) 的小鼠中 IL-22 显著升高。因此猜测,饮食节奏失调和 BMAL1 基因缺损可直接调控 IL-22 的分泌,进而影响 PCOS。已有证据^[15]表明遵循昼夜节律的饮食,即限时进食可改善 PCOS,为未来疾病的治疗提供了另一种辅助手段。

3 IL-22 参与炎症和糖脂代谢

慢性低度状态是 PCOS 的关键病理基础。研

究发现,PCOS 脂肪组织和外周血中肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6 和 C 反应蛋白在循环中含量较高,这些炎症因子的聚集导致胰岛素抵抗和局部卵巢的巨噬细胞浸润。IL-22 在大多疾病中是具有保护特性的细胞因子,但需要不断调节以防止在炎症状态下的过度产生,IL-22BP 抑制其中可能的致病作用。IL-22 与炎症的关系可追溯到 NLRP3, NLRP3 的正常组装需要 IL-1 β 的表达^[16],在代谢失调的肥胖患者中发现,血清和脂肪组织中产生 IL-22 的 CD4⁺ T 细胞的增加可能与 IL-1 β 等细胞因子的刺激有关。同时,氧化应激以及 NLRP3 炎症体的激活可导致卵泡衰竭和卵巢衰老,IL-22 可通过抑制促炎介质如趋化因子配体 2、趋化因子配体 20 和 IL-1 β 的表达,在卵巢 GCs 中发挥直接抗炎作用。

PCOS 存在脂质和蛋白质代谢途径缺损。胰腺 β 细胞功能障碍是 IR 的重要机制。而炎症可继发胰岛素抵抗,IL-22 保护胰腺 β 细胞免受氧化和内质网应激诱导的 NLRP3 炎症体激活和线粒体损伤。证据表明,IL-22 促进脂肪组织褐变是改善 PCOS 的基础,通过增加脂肪组织产热标志物线粒体解耦联蛋白 1 和激活 STAT3 调节脂肪代谢来降低胰岛细胞的氧化应激。此外,还可通过上调抗氧化基因,抑制 STAT1 和 STAT3 介导的氧化应激从而诱导基因发挥作用。最新研究发现,IL-22 也可通过解耦联蛋白 2 恢复线粒体功能进而改善胰岛素敏感性^[17]。但 IL-22 需要通过 IL-22RA1 受体触发胰岛 IL-22RA1/JAK1/STAT3 信号通路发挥作用^[18],因为 IL-22RA1 信号的阻断引发了 β 细胞中的内质网应激。尽管已有证据表明,外源性 IL-22 可改善 IR,但发挥作用的给药浓度还需要进一步探索。Park 等^[19]在 HFD 诱导的转基因小鼠 IL-22TG6 中加入重组 IL-22 蛋白模拟治疗,经观察发现长期低剂量给药,小鼠 IR 没有改善,而高浓度的 IL-22 (4 000~7 000 ng/L) 可能导致恶病质,表现为异常消瘦的表型,可见 IL-22 的活性阈值还需进一步探索。与之矛盾的是,一项新的临床研究发现 PCOS 个体与健康对照组之间 IL-22 和 IL-22BP 的循环浓度没有差异。故而,未来还需进一步研究 IL-22/IL-22BP 在 PCOS 中的活性阈值,以期收获更好的疗效。

4 肠道菌群 IL-22

肠道菌群是人体最大的“免疫器官”,是连接

IL-22 和 PCOS 的重要媒介,研究发现肠道中分泌 IL-22 的细胞 ILC3s 细胞在 PCOS 小鼠和人类中都有所下降。IL-22 可调节微生物的组成,有助于维持屏障完整性并减轻炎症,在 IL-22 缺乏的小鼠中发现了微生物失调的表现。除了胆汁酸促进 IL-22 的产生外,肠道特定的微生物菌群也可影响 IL-22 的产生^[20],有害菌炭疽芽孢杆菌可以通过-23 介导的 MAPK 信号通路下调 ILC3s 中的 IL-22^[21];Hrdy 等^[22]体外研究发现将树突状细胞和 T 细胞共同培养于乳酸杆菌的益生菌物种中会间接诱导 IL-17A 和 IL-22;且研究发现 IL-22 缺陷小鼠的乳酸杆菌丰度降低,致病菌(如幽门螺杆菌)的丰度增加。相反的,IL-22 信号的抑制也导致肠道微生物群的变化,从而导致血清代谢物和细菌产物浓度升高,导致远端器官病变^[23]。在一项多种代谢疾病的纵向分析研究中发现,低水平的 IL-17/IL-22 与胰岛素敏感性以及厚壁菌门、梭状芽胞杆菌纲和梭菌目多样性降低呈显著相关性^[24]。此外,胃肠道产生的 IL-22BP 也是影响肠上皮细胞对脂质吸附的重要调节因子,在 IL-22BP^{-/-}小鼠中,摄取长链脂肪酸减少,进而导致包括血清游离脂肪酸、体脂和肠道白色脂肪组织浓度降低^[25]。

4.1 肠-脑轴 在产前抗苗勒激素诱导的类 PCOS 模型中,IL-22 能显著改善激素水平、胰岛素敏感性以及胚胎数。AMH 是判定卵巢功能的特征标志物,在卵巢及大脑促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)神经元中都有所表达。最近发现,神经内分泌的表观遗传也被认为是 PCOS 的发病机制^[26],PCOS 存在性腺和中枢反馈回路的损害,而大脑中 AMH 的信号传导可能是 PCOS 的潜在病理机制。由此猜测 IL-22 可能通过影响 AMH 信号传导进而影响 PCOS 的 GNRH/LH 的下游信号级联。报道发现中枢神经系统内存在独特的 IL-22 靶细胞,且参与多种神经系统疾病中的免疫应答,如阿尔茨海默患者的下丘脑、血清及脑脊液中发现了 IL-22 的表达,参与神经炎症,同时还参与帕金森、动脉粥样硬化、脑胶质瘤等疾病的发生^[27]。然而,有关 IL-22 与 PCOS 神经内分泌的研究还较为缺乏。

4.2 下丘脑炎症 肠道菌群与中枢系统构成的肠-脑轴参与了 PCOS 的发生。最新发现肠道真菌诱导的肠保护作用取决于 IL-22 的产生,进而通过 IL-17 促进小鼠的社会性行为^[28]。反过来,下丘脑神经元也可过核苷酸结合寡聚化结构域蛋白 2 识

别细菌细胞壁成分以调控摄食行为和体温。IL-22 作为炎症因子,可能间接通过肠-脑轴传递炎症信号,进而导致下丘脑-垂体的激素反馈,最近的研究发现,PCOS 患者存在下丘脑炎症并进而导致脑结构异常^[29]。原因可能是 IL-22 诱导炎症因子,同时菌群产物发生改变。一方面,短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)可促进 IL-22 的产生维持免疫稳态;另一方面,SCFAs 促释放胰高血糖素样肽 1 和 YY 肽激素间接诱导中枢神经系统对炎症相关的糖尿病和肥胖的调节。然而,IL-22 能否直接通过血脑屏障影响 GNRH 信号脉冲传导还有待进一步研究。

5 IL-22 与 NAFLD

肝细胞对 IL-22 高度敏感。PCOS 患者大多伴有肝细胞损伤,临床发现非酒精性脂肪性肝病与 PCOS 存在一定的相关性,其典型临床特征都包括胰岛素抵抗和高雄激素血症,且肥胖型 PCOS 合并 NAFLD 的发病率约为 28%。基于两者的相关性,其原因猜测可能是肠道菌群畸变导致上皮通透性增加,病原可能通过“肠-肝轴”易位继而导致炎症和脂肪变性。IL-22 是调节肝脏内稳态的关键成分,促进受损肝细胞中抗凋亡、有丝分裂和抗氧化分子的产生,对预防脂肪性肝炎和肝脏再生至关重要^[30]。Fabre 等^[31]在 NAFLD 模型中,IL-22 可改善胰岛素敏感性,降低脂肪和三酰甘油水平。然而,也有证据表明 IL-22 在慢性肝损伤中具有促纤维化的作用,在 IL22RA1^{-/-}小鼠中也验证了这一点,高水平的 IL-22BP 也与肝纤维化和肝硬化加重有关,这也验证了 IL-22 的双重性质。同时,在缺乏 IL-22BP 的情况下,过量的 IL-22 诱导炎症趋化因子干扰素 γ 诱导蛋白 10,增加肝细胞中巨噬细胞浸润,加重肝细胞损伤,而药理修饰 IL-22BP 是限制肝硬化的有效策略。因此,IL-22/IL-22BP 是对肝细胞的有效作用的重要调节因子。

在一项 NAFLD 研究中,发现了 IL-22 表达的性别二态性^[32],女性表达的 IL-22 基因和蛋白水平高于男性,且仅在雌性小鼠中,缺乏 IL-22 受体信号会加重肝损伤、细胞凋亡和炎症,这提示雌激素对 IL-22 的调节作用。实验也证明,在去卵巢的 NAFLD 雌性小鼠中,出现巨噬细胞的显著浸润以及炎症介质的增加,PCOS 低水平的 IL-22 也证明了其中的关联。另外,睾酮可显著降低脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的雌性小鼠脾脏 IL-

22 产生水平^[33];外源性雌激素也显著提高了 IL-22 的表达,加重了银屑病的发展^[34]。在喂养高脂饮食的雌性小鼠肝脏中也发现,IL-22/ IL-22BP mRNA 比例上调,由此可见,IL-22 的性别特异性表达可能与 PCOS 的发病是息息相关的。

6 IL-22 与妊娠

PCOS 女性受雄激素和高浓度 LH 影响,子宫内膜功能发生改变,导致生殖障碍和胚胎着床失败,现代医学采用促排卵或者辅助生殖技术治疗妊娠困难,包括体外受精、胚胎移植等,但效果较差。最近研究发现,IL-22 在维持妊娠中具有积极作用,可预防妊娠期感染和维持稳态,由子宫自然杀伤(uterine natural killing,uNK)细胞产生,且在体内平衡和妊娠期间,子宫肌层中 ILC3s 以低频率组成性地产生 IL-17 和 IL-22,同时,部分分化为 uNK 细胞。研究^[35]表明,uNK 细胞参与子宫内膜再生、维持早期妊娠并在子宫蜕膜中产生 IL-22,且临床研究^[36]发现,uNK 细胞 IL-22 表达较少的患者有更高的妊娠失败率。同样的,IL-22 在子宫内膜异位症患者中高表达,证明了 IL-22 对子宫内膜缺陷的作用。此外,IL-22 可与绒毛膜上的受体结合,影响滋养细胞发育和触发妊娠进展的信号级联反应^[37]。在感染方面,怀孕小鼠局部受到脂多糖的刺激时,可显著上调 IL-22 的表达^[38],保护妊娠状态。在宫内注射 LPS 的实验中,IL-22 缺陷小鼠出现早产和全部胎儿流产,给予重组 IL-22 可预防早产并减少胎盘细胞凋亡。且 Zhao 等^[39]研究表明,IL-22 和 TNF- α 联合给药抗菌肽的产生,抑制沙眼衣原体生殖道感染。

有报道表明患有不明原因复发性流产(unexplained recurrent pregnancy loss,URPL)的女性蜕膜中 IL-22 及其受体 IL-22RA1 表达水平降低^[40]。然而,近期研究发现,在 URPL 妊娠女性子宫内膜 IL-22 基因及蛋白表达高于正常妊娠女性^[41]。众所周知,免疫失调是流产的主要原因,IL-22 可能通过免疫耐受来影响妊娠和抑制胎儿的排斥反应^[42],间接促进干扰素 γ 的增加以及辅助型 T 细胞 2 和调节性 T 细胞耐受因子水平的降低,介导同种异体移植排斥反应^[43],但 IL-22 一旦超过特定浓度,便会导致妊娠失败。有趣的是,也有观点认为,IL-22 可能在妊娠的某些阶段是必要的,而在其他阶段则是有害的。故而,成功妊娠的必备条件是体内免疫细胞的比例平衡,IL-22 需要 IL-22BP 的

严格控制,才能保证胚胎的正常着床发育。因此,增强 IL-22 母胎界面的屏障保护作用可能有助于对抗性传播感染以及与妊娠相关的并发症,保护妊娠期间子宫内膜稳定、体内平衡以及预防炎症。同时需要更多的研究探索妊娠不同阶段 IL-22/IL-22BP 的作用。

7 小 结

IL-22 可以是保护性的,也可以是致病性的,其活性阈值的调节取决于 IL-22BP 和其受体 IL-22RA1 的正常表达。迄今为止,IL-22、IL-22RA1 和 IL-22BP 在 PCOS 中的作用研究甚少,外源性给药 IL-22 和内源性刺激产生 IL-22 都可能为 PCOS 提供新的治疗靶点,然而给药浓度及精确性有待进一步探讨,需要更大的样本量、体外和动物实验来验证 IL-22 和 IL-22BP 在生殖障碍中的作用,且最新研究指出外泌体载药也具有一定的靶向优势^[44],可能为输送外源性 IL-22 提供一定的线索。在影响 PCOS 的妊娠结局中,IL-22 作为胎盘屏障的免疫因子可能发挥一定的益处,探索 IL-22 的生物学靶向治疗是有希望的。研究 IL-22 将为 PCOS 等代谢免疫性疾病的发病机制和治疗干预提供新的见解。此外,有必要进一步研究影响 PCOS 妊娠的病理及分子机制,以确定 PCOS 高流产率的未知因素。

[参考文献]

- [1] Kleinschmidt D, Giannou AD, McGee HM, et al. A protective function of IL-22BP in ischemia reperfusion and acetaminophen-induced liver injury[J]. *J Immunol*, 2017, 199(12):4078-4090.
- [2] Zeng X, Xie YJ, Liu YT, et al. Polycystic ovarian syndrome: correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 502:214-221.
- [3] Qi X, Yun C, Sun L, et al. Gut microbiota-bile acid-interleukin-22 axis orchestrates polycystic ovary syndrome[J]. *Nat Med*, 2019, 25(8):1225-1233.
- [4] Zhang W, Xu S, Zhang R, et al. The Th22-mediated IL-22 deficiency associated with premature ovarian insufficiency[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2023, 89(4):e13685.
- [5] Aksun S, Ersal E, Portakal O, et al. Interleukin-22/interleukin-22 binding protein axis and oral contraceptive use in polycystic ovary syndrome[J]. *Endocrine*, 2023, 81(1):54-57.
- [6] Wang X, Yu S, Liu W, et al. Relationship between IL-22 and IL-22BP in diabetic cognitive dysfunction[J]. *Acta Diabetol*, 2023, 60(5):631-644.
- [7] Voglis S, Moos S, Kloos L, et al. Regulation of IL-22BP in

- psoriasis[J]. *Sci Rep*,2018,8(1):5085.
- [8] Fukaya T, Fukui T, Uto T, et al. Pivotal role of IL-22 binding protein in the epithelial autoregulation of interleukin-22 signaling in the control of skin inflammation [J]. *Front Immunol*,2018,9:1418.
- [9] Hebert KD, McLaughlin N, Galeas P, et al. Targeting the IL-22/IL-22BP axis enhances tight junctions and reduces inflammation during influenza infection [J]. *Mucosal Immunol*,2020,13(1):64-74.
- [10] Hwang S, He Y, Xiang X, et al. Interleukin-22 ameliorates neutrophil-driven nonalcoholic steatohepatitis through multiple targets [J]. *Hepatology*,2020,72(2):412-429.
- [11] Voglis S, Moos S, Kloos L, et al. Regulation of IL-22BP in psoriasis[J]. *Sci Rep*,2018,8(1):5085.
- [12] Chen YJ, Wu H, Wu SD, et al. Parasutterella, in association with irritable bowel syndrome and intestinal chronic inflammation[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2018,33(11):1844-1852.
- [13] Seillet C, Luong K, Tellier J, et al. The neuropeptide vip confers anticipatory mucosal immunity by regulating ILC3 activity[J]. *Nat Immunol*,2020,21(2):168-177.
- [14] Zhang J, Liu J, Zhu K, et al. Effects of bmal1-sirt1-positive cycle on estrogen synthesis in human ovarian granulosa cells: an implicative role of bmal1 in pcos [J]. *Endocrine*,2016,53(2):574-584.
- [15] Shukla P, Melkani GC. Mitochondrial epigenetic modifications and nuclear-mitochondrial communication: a new dimension towards understanding and attenuating the pathogenesis in women with PCOS[J]. *Rev Endocr Metab Disord*,2023,24(2):317-326.
- [16] Zhang P, Cao L, Zhou R, et al. The Incrnaneat1 promotes activation of inflammasomes in macrophages [J]. *Nat Commun*,2019,10(1):1495.
- [17] Hu M, Lin H, Yang L, et al. Interleukin-22 restored mitochondrial damage and impaired glucose-stimulated insulin secretion through down-regulation of uncoupling protein-2 in ins-1 cells[J]. *J Biochem*,2017,161(5):433-439.
- [18] Gao Z, Wang G, Ma X, et al. Troxerutin attenuates insulin resistance via pancreatic IL-22/jak1/stat3 signaling activation in dihydrotestosterone-induced pcos rats[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*,2022,323(5):E405-E417.
- [19] Park O, Ki SH, Xu M, et al. Biologically active, high levels of interleukin-22 inhibit hepatic gluconeogenesis but do not affect obesity and its metabolic consequences[J]. *Cell Bio Sci*,2015,5:25.
- [20] Sabihi M, Böttcher M, Pelczar P, et al. Microbiota-dependent effects of IL-22[J]. *Cells*,2020,9(10):2205.
- [21] Seshadri S, Allan DSJ, Carlyle JR, et al. Bacillus anthracis lethal toxin negatively modulates ILC3 function through perturbation of IL-23-mediated mapk signaling [J]. *PLoS Pathog*,2017,13(10):e1006690.
- [22] Hrdy J, Alard J, Couturier-Maillard A, et al. Lactobacillus reuteri 5454 and bifidobacterium animalis ssp. lactis 5764 improve colitis while differentially impacting dendritic cells maturation and antimicrobial responses[J]. *Sci Rep*,2020,10(1):5345.
- [23] Fatkhullina AR, Peshkova IO, Dzutsev A, et al. An interleukin-23-interleukin-22 axis regulates intestinal microbial homeostasis to protect from diet-induced atherosclerosis[J]. *Immunity*,2018,49(5):943-957.e9.
- [24] Zhou X, Johnson JS, Spakowicz D, et al. Longitudinal analysis of serum cytokine levels and gut microbial abundance links IL-17/IL-22 with clostridia and insulin sensitivity in humans [J]. *Diabetes*,2020,69(8):1833-1842.
- [25] Guendel F, Kofoed-Branzk M, Gronke K, et al. Group 3 innate lymphoid cells program a distinct subset of IL-22BP-producing dendritic cells demarcating solitary intestinal lymphoid tissues[J]. *Immunity*,2020,53(5):1015-1032.e8.
- [26] Walters KA, Gilchrist RB, Ledger WL, et al. New perspectives on the pathogenesis of pcos: neuroendocrine origins[J]. *Trends Endocrinol Metab*,2018,29(12):841-852.
- [27] 马帅男, 李国忠, 钟铨, 等. Th22 细胞及其特征性细胞因子 IL-22 在神经系统疾病中的研究 [J]. *脑与神经疾病杂志*,2019,27(1):55-57.
- [28] Leonardi I, Gao IH, Lin WY, et al. Mucosal fungi promote gut barrier function and social behavior via type 17 immunity[J]. *Cell*,2022,185(5):831-846.e14.
- [29] 魏铭媛, 高丽娟, 王希, 等. 多囊卵巢综合征脑结构、功能异常及其与精神障碍的相关性研究进展 [J]. *江苏大学学报(医学版)*,2024,34(5):451-455.
- [30] Wu Y, Min J, Ge C, et al. Interleukin 22 in liver injury, inflammation and cancer [J]. *Int J Biol Sci*,2020,16(13):2405-2413.
- [31] Fabre T, Molina MF, Soucy G, et al. Type 3 cytokines IL-17A and IL-22 drive TGF-beta-dependent liver fibrosis [J]. *Sci Immunol*,2018,3(28):7754.
- [32] Abdelnabi MN, Flores Molina M, Soucy G, et al. Sex-dependent hepatoprotective role of IL-22 receptor signaling in non-alcoholic fatty liver disease-related fibrosis[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*,2022,14(6):1269-1294.
- [33] Stülb H, Bachmann M, Gonther S, et al. Acetaminophen-induced liver injury exposes murine IL-22 as sex-related gene product[J]. *Int J Mol Sci*,2021,22(19):10623.
- [34] Iwano R, Iwashita N, Takagi Y, et al. Estrogen receptor activation aggravates imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis in mice by enhancing dendritic cell interleukin-23 secretion[J]. *J Appl Toxicol*,2020,40(10):1353-1361.
- [35] Zhao X, Jiang Y, Wang L, et al. Advances in understanding the immune imbalance between T-lymphocyte subsets and NK cells in recurrent spontaneous abortion[J]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*,2018,78(7):677-683.
- [36] Kamoi M, Fukui A, Kwak-Kim J, et al. NK22 cells in the uterine mid-secretory endometrium and peripheral blood of women with recurrent pregnancy loss and unexplained

- infertility [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2015, 73(6):557-567.
- [37] Wang W, Sung N, Gilman-Sachs A, et al. T helper (th) cell profiles in pregnancy and recurrent pregnancy losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh cells[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:2025.
- [38] Dambaeva S, Schneiderman S, Jaiswal MK, et al. Interleukin 22 prevents lipopolysaccharide-induced preterm labor in mice [J]. *Biol Reprod*, 2018, 98(3):299-308.
- [39] Zhao X, Zhu D, Ye J, et al. The potential protective role of the combination of IL-22 and TNF-alpha against genital tract chlamydia trachomatis infection[J]. *Cytokine*, 2015, 73(1):66-73.
- [40] Peretto CO, Fan X, Dahl S, et al. Expression of interleukin-22 in decidua of patients with early pregnancy and unexplained recurrent pregnancy loss [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2015, 32(6):977-984.
- [41] Heidari Z, Moudi B, Sheibak N, et al. Interleukin 22 expression during the implantation window in the endometrium of women with unexplained recurrent pregnancy loss and unexplained infertility compared to healthy parturient individuals[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2021, 41(12):461-468.
- [42] Logiodice F, Lombardelli L, Kullolli O, et al. Decidual interleukin-22-producing CD4⁺ T cells (Th17/Th0/IL-22⁺ and Th17/Th2/IL-22⁺, Th2/IL-22⁺, Th0/IL-22⁺), which also produce IL-4, are involved in the success of pregnancy [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(2):428.
- [43] Ali S, Majid S, Ali MN, et al. Evaluation of T cell cytokines and their role in recurrent miscarriage [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 82:106347.
- [44] 陈雯, 连方, 辛欣, 等. 外泌体在多囊卵巢综合征中的研究进展 [J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2023, 33(3):213-218.

(本文编辑:刘斯静)