

白细胞介素 8 在糖尿病大血管病变发生发展中的作用

南 静 综述, 邓华聪 审校¹

(重庆医科大学附属第一医院内分泌科, 重庆市 400016)

[关键词] 内科学; 白细胞介素 8; 动脉粥样硬化; 糖尿病

[摘要] 近年来研究发现白细胞介素 8 对单核细胞有趋化作用, 能促使单核细胞黏附于血管内皮, 募集中性粒细胞和淋巴细胞进入内皮下间隙, 促进平滑肌细胞增生以及增加斑块的不稳定性, 参与动脉粥样硬化的形成, 在糖尿病大血管病变的发生和发展中起着重要的作用。糖尿病时的糖脂代谢紊乱、氧化损伤、肿瘤坏死因子及同型半胱氨酸水平升高等多种因素可导致白细胞介素 8 水平上升。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM) 大血管并发症是糖尿病致死的主要原因, 其主要的病理改变是动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)。最近研究表明, As 不再是单纯的动脉壁脂质堆积的疾病, 因其具有变质、渗出和增生等炎症疾病的病理特征, 而被认为是一种进展性炎症性疾病。有研究表明 2 型糖尿病患者体内的炎症介质白细胞介素 8(interleukin-8, IL-8) 水平增高, 参与了 As 的形成。现将近年来有关 IL-8 和糖尿病大血管病变的研究进展作一综述。

1 白细胞介素 8 结构及生物学功能

白细胞介素 8 是一种糖蛋白, 其分子量为 8 000, 属于 CXC 趋化因子, 即其氨基酸序列中有 4 个保守半胱氨酸, 前两个之间有一个其它氨基酸相隔, 且其 NH₂ 末端有一谷氨酸—亮氨酸—精氨酸组成的三联体氨基酸基序-ELR 氨基酸基序, 该基序在 IL-8 促血管生成中起重要作用。IL-8 位于人染色体 4q12-21, 长 5.1 kb, 由 4 个外显子及 3 个内含子组成, 在 5' 区有细胞核因子 κB(nuclear factor kappa binding, NF-κB)、激活蛋白 1、肝细胞核因子 1、干扰素调节因子 1、激活蛋白 2 等核因子的结合部位, 还有不同的调节元件糖皮质激素受体元件氯霉素乙酰基转移酶盒、IL-1/TNF 反应元件、SV40 增强子核心序列和一个 TATANCTA 样的结构。许多细胞在适当刺激后能产生 IL-8, 包括单核巨噬细胞、淋巴细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、血管内皮细胞、上皮细胞等。另外, 脂肪组织可能也是其来源之一。IL-8 通过 2 个细胞膜受体发挥生物学效应, 两种受体属于有 7 个跨膜区的 GTP 结合蛋白相关受体超家族。它们除表达在白细胞表面外, 还表达在某些癌细胞和新生血管内皮细胞上。IL-8 与受体结合后引起的

反应主要是通过细胞膜上 G 蛋白耦联的磷脂酰肌醇途径产生的。

白细胞介素 8 是 1987 年发现的第一个趋化因子, 当时被命名为单核细胞衍生的中性粒细胞趋化因子, 在炎症中起重要作用。IL-8 除具有特异性使中性粒细胞离开血流游走到炎症组织, 脱颗粒, 产生超氧阴离子, 引起呼吸爆发外, 还显示出促血管生成的活性, 可参与多种恶性肿瘤的转移及血管生成, 促炎症反应和促 As 的发生。此外, 心肌梗死及不稳定心绞痛患者循环中的促炎症因子水平增加, 梗死区的 IL-8 也增多, 诱导中性粒细胞的渗入及炎症反应^[1]。

2 白细胞介素 8 参与糖尿病大血管病变的发生

2 型糖尿病患者有很高的 As 发病率, 由此导致的冠心病、脑血管病和周围血管疾病的致死率和致残率逐渐升高。动脉内膜的炎症细胞(单核细胞、巨噬细胞和淋巴细胞)浸润、平滑肌细胞增生、细胞外基质增加及血栓形成等多种病理改变不同程度贯穿于 As 的全过程。其中外周血单核细胞黏附于内皮并迁入内皮下间隙, 摄取脂质转化为泡沫细胞是 As 形成的重要早期事件, 在此过程中单核细胞受多种趋化因子的招募, 其中单核细胞趋化因子 1 对单核细胞的趋化作用已被许多研究者所证实。文献报道, 同时敲除单核细胞趋化因子 1 基因和低密度脂蛋白受体基因的小鼠在喂饲高胆固醇饮食后, 其 As 病变与单纯敲除低密度脂蛋白受体基因的小鼠相比明显减轻, 但动脉的病变并未完全消失, 主动脉壁内仍有巨噬细胞浸润, 说明在单核细胞迁入内皮下间隙过程中, 除单核细胞趋化因子 1 外, 还有其他趋化因子的参与。近年来关于 IL-8 在其中的作用越来越受到关注。Srinivasan 等^[2] 研究认为, 血糖通过调节内皮细胞 IL-8 的分泌来影响单核细胞的黏附, 其可能的分子机制是血糖刺激内皮细胞产生 IL-8, 而 IL-8 可以活化内皮细胞表面的 α5β1 整合蛋白复合体中的 β1 亚基, 活化后的 α5β1 整合蛋白复合体与 VLA-4 的受体黏附分子 CS-1 纤维连接蛋白结合, 进而趋化含有 VLA-4 的单核细胞对内皮细胞的黏附。IL-8 趋化单核细胞使其黏附在血管壁上, 并穿过内皮细胞层移行成为巨噬细胞, 引发

[收稿日期] 2008-05-26 [修回日期] 2008-08-12

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(30771038, 30370670, 30570744)

[作者简介] 南静, 硕士研究生, 主要从事糖尿病血管并发症方面的研究, 联系电话为 13628355700, E-mail 为 nancy20106@163.com。
通讯作者邓华聪, 博士, 教授, 博士研究生导师, 主要从事糖尿病血管并发症方面的研究, 联系电话为 13618325491, E-mail 为 denghuacong@yahoo.com.cn。

血管内皮细胞损伤。IL-8 还能促进中性粒细胞和 T 淋巴细胞移行于血管内皮下间隙。As 斑块中的 T 淋巴细胞,以 CD4⁺ T 细胞为主,其中辅助性 T 细胞 1 居多。辅助性 T 细胞 1 细胞可通过分泌干扰素和肿瘤坏死因子激活巨噬细胞,促进炎症的发生。此外 IL-8 能刺激平滑肌细胞向内膜移行和增殖,最终形成脂质斑块^[3]。巨噬细胞来源的泡沫细胞内含有大量的 IL-8,通过减少金属蛋白酶组织抑制剂的分泌,增加金属蛋白酶的局部释放,增加血管壁的不稳定性,使血栓形成^[4]。近年的研究发现,IL-8 具有促进血管生成的性质。As 斑块内常出现病理性新生血管,它们主要由血管外膜的滋养血管迁移至血管内膜下而形成。这些新生的毛细血管可以诱导 As 斑块的生长以及增加斑块的不稳定性^[5]。发生粥样硬化的血管内含有大量氧化的磷脂,氧化的磷脂可以通过自身分泌机制增加 IL-8 等具有促血管形成的细胞因子的产生进而促进斑块内新生血管的形成^[6]。少量的 IL-8 可以促进损伤的血管壁细胞增殖修复,而 As 斑块内存在着大量的 IL-8,血管壁细胞持续在 IL-8 的刺激下会过度增殖,从而使管壁增厚管腔狭窄促进 As 的发生发展^[7],其分子机制有待进一步研究证实。以上研究表明 IL-8 在 As 发生发展过程中扮演非常重要的角色。Inoue 等^[8]认为 IL-8 独立于 C 反应蛋白和白细胞介素 6(interleukin 6, IL-6)等传统冠心病危险因素,能够独立预测心血管事件的发生。

3 糖尿病白细胞介素 8 水平升高的机制

目前认为糖尿病大血管并发症是一种低水平的炎症反应^[9],IL-8 在其形成和发展中发挥重要作用。糖尿病时的脂质代谢紊乱、氧化应激的增强、肿瘤坏死因子 α 及同型半胱氨酸水平的升高等因素均可促进 IL-8 水平的升高,加速糖尿病患者的 As 性损伤。Christian 等^[10]临床研究发现 2 型糖尿病患者而非糖耐量减低患者体内的 IL-8 的含量明显升高。糖尿病时引起 IL-8 表达增加的原因很多,目前认为与以下因素有关。

3.1 高血糖促进白细胞介素 8 mRNA 基因的表达和蛋白质的合成

糖尿病时持续的高血糖能刺激内皮细胞 IL-8 的产生^[11],血糖可以通过多元醇途径、糖基化终末产物途径、蛋白激酶 C 途径和氨基己糖途径诱导线粒体呼吸链产生活性氧增多,增多的 ROS 不仅损伤线粒体本身也可以直接损伤内皮细胞。氧化应激通过激活丝裂素活化蛋白激酶 P38(p38MAPK)进而活化激活蛋白 1 来增加内皮细胞 IL-8 的表达^[12]。

3.2 糖尿病患者使白细胞介素 8mRNA 的表达水平升高

糖尿病患者大多伴有脂质代谢紊乱,除了加重内皮细胞的损伤,也可由低密度脂蛋白通过活化 p38MAPK 增加血管壁成纤维细胞表达 IL-8^[7]。糖尿病患者血中的低密度脂蛋白比正常人更容易氧化或糖基化,氧化的低密度脂蛋白可促进内皮细胞中 IL-8 的表达。最新研究发现氧化的磷脂可经 α -Src/JAK2/STAT3 通路激活 IL-8 启动子中的 GAS 元件增加内皮细胞早期时相的 IL-8 mRNA 的表达^[13,14]。此外,氧化的

磷脂还可以经另一条信号途径使内皮细胞持续表达 IL-8,首先通过磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3-K)/蛋白激酶 B(PKB)(Akt)信号途径激活内皮细胞一氧化氮合酶,其生成的一氧化氮能与超氧化物($O_2^{\cdot-}$)自发生成一种更强的氧化剂过氧化亚硝酸盐(ONOO),ONOO 可以激活固醇调节元件结合蛋白,而固醇调节元件结合蛋白能活化 IL-8 启动子中的另一效应元件——血清效应元件使内皮细胞持续表达 IL-8^[15]。

3.3 肿瘤坏死因子 α 与白细胞介素 8 的关系密切

糖尿病、肥胖及心血管病患者多存在血浆肿瘤坏死因子 α 高水平状态,身为促炎症因子的肿瘤坏死因子 α 可以激活血管内皮细胞,通过核因子 κ B 使黏附分子、趋化因子的表达增加。有研究表明低浓度的肿瘤坏死因子 α 便能通过核因子 κ B 信号通路促使内皮细胞中 IL-8 的 mRNA 水平增高。

3.4 同型半胱氨酸与白细胞介素 8

高同型半胱氨酸血症可以引起内皮细胞功能损伤,是 As 的一个独立危险因素。糖尿病患者由于胰岛素缺乏或作用减弱多合并有高同型半胱氨酸血症。有研究发现高同型半胱氨酸血症能够促进动脉内皮细胞中 IL-8 蛋白的分泌^[16]。曾晓昆等^[17,18]研究发现低浓度的同型半胱氨酸(10 μ mol/L)就可刺激外周血单核细胞中 IL-8 的表达。同时还发现细胞内的活性氧尤其是羟自由基($\cdot OH$)增多,并参与了 IL-8 的产生。进一步研究发现同型半胱氨酸是通过活化蛋白激酶 C、钙调蛋白、丝裂素活化蛋白激酶和核因子 κ B 多种信号转导通路发挥上调 IL-8 的作用。

4 防治糖尿病大血管病变中白细胞介素 8 的干预研究

脂联素是新近研究发现的脂肪细胞因子,具有多种重要的生理功能。它参与了饮食摄入、脂质代谢,并与肥胖、胰岛素抵抗、2 型糖尿病和心血管疾病有着密切的关系。有学者认为低脂联素血症可以作为 2 型糖尿病和心血管疾病的一个独立危险因素。Chikaaki Kobashi 等^[19]研究报道脂联素能降低肿瘤坏死因子 α 刺激引起的主动脉内皮细胞 IL-8 分泌。脂联素能以剂量依赖的方式增加主动脉内皮细胞中 cAMP 的水平,及 PKA 的活性。它的这种作用能被 PKA 抑制剂 LY294002 阻断。故认为脂联素抑制 IL-8 的表达可能是通过抑制依赖 PKA 的核因子 κ B 信号转导通路。研究同时还发现脂联素能抑制肿瘤坏死因子 α 诱导的 IL-8 的合成。脂联素抑制 IL-8 的合成作用在预处理了的 PI3-K 抑制剂 LY294002 或转染了 PKB/Akt 的小分子干扰 RNA(small interference RNA, siRNA)的主动脉内皮细胞上失效了。表明脂联素同时也可通过活化 PI3-K/Akt 来抑制 IL-8 的合成。

二甲双胍的主要作用是减少肝糖输出并降低空腹血糖。除降糖作用外英国糖尿病前瞻性研究证实采用二甲双胍治疗可对心血管疾病的预后产生有益影响。Kikuo Isoda 等^[20]研究发现二甲双胍可以通过阻断 PI3-K/Akt 来抑制核因子 κ B 的活化,从而抑制促炎症因子白细胞介素 1 β 介导的平滑肌细胞中 IL-8 的表达。

他汀类药物在治疗糖尿病大血管病变中除了发挥调脂

作用外还得益于多种非调脂作用,包括改善血管内皮功能、抑制血栓形成、抗炎作用、抗氧化和稳定 As 斑块等。有研究表明辛伐他汀可以抑制白细胞介素 1 α 刺激的内皮细胞中 IL-8 的表达,其可能的分子机制是通过阻断核因子 κ B 和激活蛋白-1 的活化来实现的^[21]。

5 结语

综上所述,糖尿病时 IL-8 升高在糖尿病大血管病变的发生和发展中发挥十分重要的作用。目前关于 IL-8 参与形成糖尿病 As 的机制及主要影响因素已成为糖尿病大血管并发症的研究热点,对其进一步深入探讨将会丰富糖尿病大血管病变发病机制的理论基础,同时为糖尿病大血管病变的预防、诊断和治疗提供新的方法和手段。

[参考文献]

- [1] Frangogiannis NG. Chemokines in the ischemic myocardium: from inflammation to fibrosis [J]. *Inflamm Res*, 2004, **53** (11): 585-595.
- [2] Srinivasan S, Yeh M, Danziger EC, et al. Glucose regulates monocyte adhesion through endothelial production of interleukin-8 [J]. *Circ Res*, 2003, **92** (4): 371-377.
- [3] Boisvert WA. Modulation of atherogenesis by chemokines [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2004, **14** (4): 161-165.
- [4] Persson J, Nilsson J, Lindholm MW, et al. Cytokine response to lipoprotein lipid loading in human monocyte-derived macrophages [J]. *Lipids Health Dis*, 2006, **26** (5): 17-25.
- [5] Moreno PR, Purushothaman KR, Fuster V, et al. Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta: implications for plaque vulnerability [J]. *Circulation*, 2004, **110** (14): 2 032-038.
- [6] Bochkov VN, Philippova M, Oskolkova O, et al. Oxidized phospholipids stimulate angiogenesis via autocrine mechanisms, implicating a novel role for lipid oxidation in the evolution of atherosclerotic lesions [J]. *Circ Res*, 2006, **99** (8): 900-908.
- [7] Dobrev I, Waechter G, James RW, et al. Interleukin-8 secretion by fibroblasts induced by low density lipoproteins is p38 MAPK-dependent and leads to cell spreading and wound closure [J]. *J Biol Chem*, 2006, **281** (1): 199-205.
- [8] Inoue T, Komda H, Nonaka M, et al. Interleukin-8 as an independent predictor of long-term clinical outcome in patients with coronary artery disease [J]. *Intern J Cardiol*, 2008, **124** (3): 319-325.
- [9] Bastard JP, Maachi M, Lacathu C, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance [J]. *Eur Cytokine New*, 2006, **17** (1): 4-12.
- [10] Herder C, Haastert B, Koenig W, et al. Association of systemic chemokine concentrations with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes: results from the Cooperative Health Research in the Region of Augsburg Survey S4 [J]. *Diabetes*, 2005, **54** (Suppl 2): S11-7.
- [11] 康维强, 李梅, 宋达林, 等. 白介素 8 与早期糖尿病大血管并发症的关系[J]. *国际检验医学杂志*, 2006, **27** (11): 961-963.
- [12] Srinivasan S, Bolick DT, Hatley ME, et al. Glucose regulates interleukin-8 Production in aortic endothelial cells through activation of the p38 mitogen-activated protein kinase pathway in diabetes [J]. *J Biol Chem*, 2004, **279** (30): 31 930-936.
- [13] Gharavi NM, Alva JA, Mouillesseaux KP, et al. Role of the JAK/STAT pathway in the regulation of IL-8 Transcription by oxidized phospholipids in vitro and in atherosclerosis in vivo [J]. *J Biol Chem*, 2007, **282** (43): 31 460-468.
- [14] Yeh M, Gharavi NM, Choi J, et al. Oxidized phospholipids increase interleukin 8 (IL-8) synthesis by activation of the c-src/signal transducers and activators of transcription (STAT) 3 pathway [J]. *J Biol Chem*, 2004, **279** (29): 30 175-181.
- [15] Gharavi NM, Baker NA, Mouillesseaux KP, et al. Role of endothelial nitric oxide synthase in the regulation of SREBP activation by oxidized phospholipids [J]. *Circ Res*, 2006, **98** (6): 768-776.
- [16] 刘伟峰, 张步延, 黄文曾, 等. 高同型半胱氨酸血症至血管炎症作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, **13** (4): 464-466.
- [17] Xiaokun ZENG, Remick DG, Xian Wang, et al. Homocysteine induces production of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 in cultured human whole blood [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2004, **25** (11): 1 419-425.
- [18] Xiaokun ZENG, Youfei GUAN, Remick DG, et al. Signal pathways underlying homocysteine-induced production of MCP-1 and IL-8 in cultured human whole blood [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2005, **26** (1): 85-91.
- [19] Kobashi C, Urakaze M, Kishida M, et al. Adiponectin inhibits endothelial synthesis of interleukin-8 [J]. *Circ Res*, 2005, **97** (12): 1 245-252.
- [20] Isoda K, Young J L, Zirlik A, et al. Metformin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor- κ B in human vascular wall cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, **26** (3): 611-617.
- [21] Sakoda I K, Yamamoto M, Negishi Y, et al. Simvastatin Decreases IL-6 and IL-8 Production in epithelial cells [J]. *J Dent Res*, 2006, **85** (6): 520-523.

(此文编辑 李小玲)