



电子、语音版

·综述·

白细胞介素-20与急性缺血性脑卒中的关系

沈艳平, 朱天瑞, 赵彦新

山东第一医科大学附属中心医院神经内科, 山东 济南 250013

摘要:急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)是最常见的卒中类型,致残致死率高,在其病理生理过程中,炎症反应发挥着重要作用。白细胞介素(interleukin, IL)-20通过促进炎症反应、促进血管生成,参与类风湿性关节炎、银屑病、癌症、动脉粥样硬化等疾病的发生发展。在中枢神经系统中,IL-20参与神经炎症反应,当脑组织缺氧可上调体内IL-20水平,诱导相关促炎因子表达,从而促进炎症反应,加重AIS。该文根据近几年国内外相关研究,从炎症反应与AIS的关系以及IL-20的来源、作用机制、IL-20在中枢神经系统疾病中的作用等方面进行综述,探讨IL-20与AIS的关系,为预测AIS的发展、预后,以及AIS的治疗提供参考。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(4): 76–79]

关键词:急性缺血性脑卒中;白细胞介素-20;炎症反应

中图分类号:R743.3

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2023.04.014

Association between interleukin-20 and acute ischemic stroke

SHEN Yanping, ZHU Tianrui, ZHAO Yanxin

Department of Neurology, Affiliated Central Hospital of Shandong First Medical University, Jinan, Shandong 250013, China

Corresponding author: ZHAO Yanxin, Email: 13370582882@163.com

Abstract: Acute ischemic stroke (AIS) is the most common type of stroke with high disability and mortality rates, and inflammatory response plays an important role in its pathophysiological process. Interleukin-20 (IL-20) participates in the development and progression of diseases such as rheumatoid arthritis, psoriasis, cancer, and atherosclerosis by promoting inflammatory response and angiogenesis. In the central nervous system, IL-20 is also involved in neuroinflammatory response, and in case of hypoxia in brain tissue, the level of IL-20 in the body can be upregulated to induce the expression of related pro-inflammatory factors, thereby promoting inflammatory response and exacerbating AIS. With reference to related studies in China and overseas in recent years, this article reviews the association between inflammatory response and AIS, the source and mechanism of action of IL-20, and the role of IL-20 in central nervous system disorders and discusses the association between IL-20 and AIS, so as to provide a reference for the development, prognosis, and treatment of AIS.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2023, 50(4): 76–79]

Keywords: acute ischemic stroke; interleukin-20; inflammatory response

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)^[1-2]是各种原因引起的脑部血流供应障碍,导致脑组织缺血、缺氧坏死,从而引起局灶性神经功能障碍,是脑卒中最常见的类型,占70%~80%。脑卒中具有发病率高、致残率高、致死率高的特点,严重危害人类的身心健康及社会经济

发展。炎症反应在脑组织缺血、缺氧坏死过程中起到重要作用,其中可快速有效测量的炎症因子,对于预测疾病发展和预后,以及优化治疗和医疗资源配置至关重要。白细胞介素(interleukin, IL)-20是IL-10细胞因子家族成员之一,通过促炎症反应、促血管生成作用参与动脉粥样

收稿日期:2022-11-13;修回日期:2023-05-19

作者简介:沈艳平(1995—),女,硕士研究生,主要从事脑血管病的研究。Email:2214385427@qq.com。

通信作者:赵彦新(1975—),男,主任医师,硕士研究生导师,从事脑血管病及脑血管介入工作。Email:13370582882@163.com。

硬化、类风湿性关节炎、银屑病、多发性骨髓瘤等疾病的发生发展。IL-20在AIS中,通过诱导IL-1 β 、IL-8、单核细胞趋化蛋白(monocyte chemoattractant protein, MCP)-1、IL-6等促炎症因子的表达参与炎症反应,进而加重脑组织损伤导致一系列临床症状。

1 炎症反应与AIS

炎症反应是AIS病理学的关键因素,无论是动脉闭塞引发的早期损伤,还是到缺血后组织修复的后期再生,炎症反应都发挥着重要作用^[3]。大脑对缺血损伤的反应是由小胶质细胞和脑内常驻巨噬细胞(如脑膜、血管周围和脉络丛巨噬细胞等)触发的急性炎症引起的,当血脑屏障(blood brain barrier, BBB)受到破坏后,大脑缺血区域会浸润不同类型的炎症细胞,同时外周血来源的中性粒细胞和单核巨噬细胞渗入梗死灶,产生促炎症介质,加重缺血损伤反应^[4]。

小胶质细胞在产生和应对免疫抑制因子方面发挥着重要作用^[4],在缺血性脑卒中发作几分钟后就被激活。小胶质细胞的分型主要分为M1型和M2型^[5-6]。其中大多数学者认为,M1型主要表现促炎作用,通过分泌促炎介质,如IL-1、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)参与BBB的破坏,来介导炎症反应和神经损伤;M2型小胶质细胞在脑缺血损伤中起到神经组织修复和神经保护作用,对炎症产生抑制作用。当脑血管急性闭塞导致脑组织缺血缺氧坏死时,促炎介质如组胺、蛋白酶和TNF- α 、IL-1 β ^[3]等,有助于黏附分子的内皮表达和促进白细胞(中性粒细胞、淋巴细胞和单核细胞)浸润BBB导致损伤。而免疫抑制性细胞因子通常以延迟的方式在外周部位产生,其主要功能是促进组织修复^[7],如IL-4、IL-10、IL-13、IL-33和转化生长因子 β ,可以显著降低被激活的中枢神经系统细胞产生的促炎症细胞因子的水平。

一些炎症细胞在AIS炎症反应中起到的作用并不是单一的,如单核细胞分为具有促炎特性的CD14⁺CD16⁺单核细胞和具有抗炎特性的CD14⁺CD16⁺单核细胞,随着炎症的发展,具有促炎特性的单核细胞比例会逐渐下降,而具有抗炎特性的单核细胞比例会逐渐上升^[8];IL-10细胞因子家族(IL-19、IL-20、IL-22、IL-24和IL-26)在炎症反应中起到的作用也不相一致^[9-10],如IL-10、IL-19和IL-24细胞因子可以抑制神经胶质细胞炎症反应并对中枢神经系统损伤提供保护作用;IL-22可能在不同的环境下分别发挥保护性免疫抑制作用及促炎作用;IL-20主要起到促炎因子的作用^[7]。探索具有良好预测预后、迅速可测的炎症因子,对预测AIS的发展、预后十分重要。

2 IL-20

IL-20是位于染色体1q32上195 kb区域的IL-10家族基因簇成员,通过激活IL-20R1-IL-20R2或IL-22R1-IL-

20R2的异二聚体受体复合物作用于多种细胞类型^[11-12]。IL-20受体I型是由IL-20R1和IL-20R2组成的异源二聚体,被IL-19、IL-20和IL-24识别。IL-20受体II型是由IL-20R2和IL-22R组成的异源二聚体,只被IL-20和IL-24识别^[13];与IL-10一样,IL-20亚家族细胞因子也激活STAT3,其中IL-22与IL-22R/IL-10R2异源二聚体受体复合物结合后,可诱导Janus激酶—信号转导和转录激活因子的激活^[12]。IL-20在不同的细胞中通过不同信号通路发挥作用,如小鼠和人类风湿性关节炎滑膜成纤维细胞和系膜细胞中的细胞外信号调控的激酶1/2(extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2);小鼠成骨细胞系(MC3T3-E1)中的c-Jun氨基末端激酶、ERK1/2、蛋白激酶B和p38;人膀胱癌细胞中的ERK1/2、c-Jun氨基末端激酶、p38和Janus激酶信号转导和转录激活因子等^[14-15]。

2.1 IL-20的来源

有研究显示,IL-20由多种细胞产生,包括单核细胞、树突状细胞、内皮细胞、角质形成细胞、类风湿性关节炎的滑膜成纤维细胞和狼疮性肾炎的系膜细胞,通过与其受体的相互作用对慢性炎症性疾病起到不同的生物学功能,如促炎、促血管生成作用,尤其在类风湿关节炎、银屑病和动脉粥样硬化中明显^[16-17]。为探讨IL-20 mRNA的来源,Wang等^[18]从正常血液中分离出各种细胞表达的mRNA,最终发现,单核细胞产生大量IL-20 mRNA,在单个核细胞中分离出单核细胞时,黏附在培养皿表面的单核细胞产生的IL-20 mRNA数量,是未黏附单核细胞的4倍。有研究发现,IL-20R1和IL-20R2不仅在星形胶质细胞中表达,也在成年C57BL/6小鼠大脑皮质中表达^[19]。

2.2 IL-20的作用机制

IL-20参与血管的生成。IL-20通过刺激大血管内皮细胞和微血管内皮细胞激活多种受体依赖性细胞内信号通路(包括Janus激酶2-信号转导和转录激活因子5, ERK1/2和蛋白激酶B)、小GTP结合蛋白Rac和Rho及细胞内钙离子的释放,促进内皮细胞组织、血管成熟和重塑^[20]。IL-20也可通过诱导其他促血管生成介质的转录来促进血管生成,如内皮生长因子、碱性成纤维细胞生长因子、基质金属蛋白酶2和9及IL-8^[21]。Tritsaris等^[20]在大鼠后肢缺血模型中,将IL-20递送至缺血肌肉组织,结果显示,IL-20可通过Janus激酶2信号转导和转录激活因子5、蛋白激酶B和Erk1/2信号通路的激活,诱导动脉生成和改善血液灌注。有研究通过用IL-20处理人脐静脉内皮细胞和人微血管内皮细胞发现,IL-20可直接诱导人脐静脉内皮细胞增殖,且当IL-20与IL-10同时刺激内皮细胞时,细胞增殖活性降低^[21],提示IL-10可拮抗IL-20的活性,当给药抗人IL-20单克隆抗体或可溶性IL-20受体1和2时,细胞增殖活性被阻断。因此,IL-20可通过自身或诱导其他血管生成因子促进血管生成。

2.3 IL-20在其他疾病中的作用

IL-20在类风湿性关节炎患者的滑膜单个核细胞中表达^[22],且与巨噬细胞、中性粒细胞和成纤维细胞样滑膜细胞密切相关,通过诱导趋化因子,如MCP-1和IL-8,将中性粒细胞和T细胞招募到炎症组织中,导致更严重的炎症,虽然这种反应仅局限在关节液产生,但是IL-20在滑液和血浆中均有表达^[15]。

IL-20诱导CD8⁺T细胞浸润到银屑病皮损处的皮肤中,并通过产生角质细胞生长因子介导增殖反应以维持银屑病中角质形成细胞的过度增殖,还可以激活CD8⁺T细胞产生TNF- α 和IL-6,并引发炎症级联反应^[23]。

有研究发现,IL-20在眼干燥症患者的眼泪及眼干燥症小鼠模型的眼泪、角膜中上调,通过促进巨噬细胞的浸润和活化,导致强烈的炎症反应,而抗IL-20单克隆抗体7E可以保护角膜上皮细胞免受高渗应激诱导的细胞死亡^[24]。

IL20Rb在大多肿瘤疾病中表达失调,尤其是在肾透明细胞癌中极度上调,IL20Rb可能通过免疫反应和炎症反应参与肾透明细胞癌的发展,IL-20Rb的高表达和低甲基化均预示着透明细胞肾细胞癌患者的生存期较差,并且两者都与临床特征具有很强的正相关性^[25]。Alexandrakis等^[26]检测多发性骨髓瘤患者血清IL-20浓度,证实IL-20是一种促炎细胞因子,并通过促血管生成作用,积极参与多发性骨髓瘤的发生发展。

在重症肌无力患者中,血清中IL-20的水平显著高于对照组,且治疗后较治疗前显著下降,在临床亚型分析中,晚发型重症肌无力患者的IL-20水平升高,IL-20在重症肌无力发病机制中的作用有待进一步研究^[27]。

Chen等^[28]发现,IL-20及其受体亚基在载脂蛋白E^{-/-}小鼠和动脉粥样硬化病变中均有表达;在体外,氧化低密度脂蛋白和低氧刺激可上调单核细胞IL-20的表达;通过肌肉内电穿孔将IL-20 cDNA导入载脂蛋白E^{-/-}小鼠体内,导致小鼠动脉粥样硬化病变面积增加,但没有增加病变部位巨噬细胞的浸润,提示IL-20促进动脉粥样硬化的作用是由于病变部位微血管的增加,而不是促炎作用。

2.4 IL-20的中枢神经系统疾病中的作用

在细胞试验中^[29],通过检测真低氧(1% O₂)和氯化钴模拟的低氧环境下不同细胞IL-20基因表达水平,证明IL-20是低氧反应基因,在不同类型的细胞中受低氧上调。在短暂性大脑中动脉闭塞的大鼠实验中发现,缺血再灌注72 h后,短暂性大脑中动脉闭塞组血清IL-20水平明显高于正常对照组和假手术对照组,且在脾脏和脑组织中,IL-20的表达明显上调;有研究结果均表明,梗死侧脑组织及相邻正常组织的缺氧可上调体内IL-20的表达,且脑缺血损伤后,胶质细胞是IL-20的主要来源^[29]。

在中枢神经系统中,BBB通透性的增加与神经炎症

期间中枢神经系统实质的免疫外渗有关^[30]。Dayton等^[31]通过IL-20^{-/-}小鼠模型主动免疫诱导实验性自身免疫性脑脊髓炎实验,发现IL-20亚家族细胞因子可能通过IL-20Rb引发神经炎症,并证实IL-20Rb蛋白存在于脊髓微血管中,并在实验性自身免疫性脑脊髓炎过程中上调。IL-20还可诱导胶质母细胞瘤细胞(GBM8901细胞)产生IL-1 β 、IL-8和MCP-1^[29]。在AIS患者中,IL-1 β 、IL-8和MCP-1的升高会进一步加重脑组织损伤,且与不良预后相关^[32-34]。因此,在AIS中,IL-20会因缺氧刺激而表达上调,促进炎症反应,且与IL-1 β 、IL-8、MCP-1、TNF- α 等促炎介质的水平有关,最终导致脑组织损伤及不良预后。

有研究显示,IL-20可以上调Toll样受体4和IL-1 β 的表达,并诱导IL-6的产生,以增强星形胶质细胞的炎症反应^[35]。有学者认为,IL-6是一种主要的促炎细胞因子,血清IL-6水平与脑梗死体积和卒中严重程度相关^[36]。IL-20可能通过诱导缺血性脑卒中后IL-6表达水平的提高,进而加重脑组织损伤,其具体机制及临床意义需进一步研究证实。IL-20可能通过调节星形胶质细胞的活化和轴突再生,导致脊髓损伤后的继发性损伤^[37]。

3 结语

综上所述,炎症反应在AIS发病过程发挥着重要作用,预测疾病发展和预后的快速有效的可测量炎症因子对于优化医疗和医疗资源配置至关重要。IL-20不仅在类风湿性关节炎、银屑病、癌症、动脉粥样硬化等疾病中起着促进炎症反应及促进血管生成作用,还有可能参与神经炎症反应。IL-20在脑组织缺氧时可表达上调,并且可以诱导IL-1 β 、IL-8、MCP-1、IL-6等促炎症因子的表达,在AIS中起到促进炎症反应的作用。IL-20可能在AIS早期上升,诱导相关促炎症因子的表达,促进AIS的炎症反应,加重AIS的严重程度,其具体机制及对临床预后的影响仍需进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] LINDSAY MP, NORRVING B, SACCO RL, et al. World Stroke Organization (WSO): global stroke fact sheet 2019[J]. Int J Stroke, 2019, 14(8): 806-817.
- [2] CAMPBELL BCV, de SILVA DA, MACLEOD MR, et al. Ischaemic stroke[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 70.
- [3] IADECOLA C, ANRATHER J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation[J]. Nat Med, 2011, 17(7): 796-808.
- [4] TSUYAMA J, NAKAMURA A, OOBOSHI H, et al. Pivotal role of innate myeloid cells in cerebral post - ischemic sterile inflammation[J]. Semin Immunopathol, 2018, 40(6): 523-538.
- [5] MA YY, WANG JX, WANG YT, et al. The biphasic function of microglia in ischemic stroke[J]. Prog Neurobiol, 2017, 157: 247-272.
- [6] WANG ML, PAN W, XU Y, et al. Microglia - mediated neuroinflammation: a potential target for the treatment of

- cardiovascular diseases[J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 3083-3094.
- [7] BURMEISTER AR, MARRIOTT I. The interleukin-10 family of cytokines and their role in the CNS[J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 458.
- [8] DABROWSKA S, ANDRZEJEWSKA A, LUKOMSKA B, et al. Neuroinflammation as a target for treatment of stroke using mesenchymal stem cells and extracellular vesicles[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 178.
- [9] RUTZ S, WANG XT, OUYANG WJ. The IL-20 subfamily of cytokines: from host defence to tissue homeostasis[J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(12): 783-795.
- [10] WEI HX, LI BF, SUN AY, et al. Interleukin-10 family cytokines immunobiology and structure[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1172: 79-96.
- [11] BLUMBERG H, CONKLIN D, XU WF, et al. Interleukin 20: discovery, receptor identification, and role in epidermal function [J]. *Cell*, 2001, 104(1): 9-19.
- [12] HSU YH, CHANG MS. The therapeutic potential of anti - interleukin-20 monoclonal antibody[J]. *Cell Transplant*, 2014, 23 (4/5): 631-639.
- [13] CHEN J, CASPI RR, CHONG WP. IL-20 receptor cytokines in autoimmune diseases[J]. *J Leukoc Biol*, 2018, 104(5): 953-959.
- [14] AUTIERI MV. IL-19 and other IL-20 family member cytokines in vascular inflammatory diseases[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 700.
- [15] KRAGSTRUP TW, ANDERSEN T, HEFTDAL LD, et al. The IL -20 cytokine family in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2226.
- [16] AL - BOGAMI M, BYSTROM J, CLANCHY F, et al. TNF α inhibitors reduce bone loss in rheumatoid arthritis independent of clinical response by reducing osteoclast precursors and IL-20 [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(2): 947-957.
- [17] HSU YH, CHANG MS. IL-20 in rheumatoid arthritis[J]. *Drug Discov Today*, 2017, 22(6): 960-964.
- [18] WANG F, LEE E, LOWES MA, et al. Prominent production of IL -20 by CD68+/CD11c+ myeloid-derived cells in psoriasis: gene regulation and cellular effects[J]. *J Invest Dermatol*, 2006, 126 (7): 1590-1599.
- [19] NIKFARJAM BABD, EBTEKAR M, SABOUNI F, et al. Detection of IL-20R1 and IL-20R2 mRNA in C57BL/6 mice astroglial cells and brain cortex following LPS stimulation[J]. *Iran J Immunol*, 2013, 10(2): 62-69.
- [20] TRITSARIS K, MYREN M, DITLEV SB, et al. IL - 20 is an arteriogenic cytokine that remodels collateral networks and improves functions of ischemic hind limbs[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(39): 15364-15369.
- [21] HSIEH MY, CHEN WY, JIANG MJ, et al. Interleukin - 20 promotes angiogenesis in a direct and indirect manner[J]. *Genes Immun*, 2006, 7(3): 234-242.
- [22] KRAGSTRUP TW, OTKJAER K, HOLM C, et al. The expression of IL-20 and IL-24 and their shared receptors are increased in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis[J]. *Cytokine*, 2008, 41(1): 16-23.
- [23] WEI CC, HSU YH, LI HH, et al. IL-20: biological functions and clinical implications[J]. *J Biomed Sci*, 2006, 13(5): 601-612.
- [24] WANG HH, CHEN WY, HUANG YH, et al. Interleukin-20 is involved in dry eye disease and is a potential therapeutic target [J]. *J Biomed Sci*, 2022, 29(1): 36.
- [25] GUO HD, JIANG SL, SUN HY, et al. Identification of IL20RB as a novel prognostic and therapeutic biomarker in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Dis Markers*, 2022, 2022: 9443407.
- [26] ALEXANDRAKIS MG, PAPPAS CA, KOKONOUZAKI M, et al. Circulating serum levels of IL-20 in multiple myeloma patients: its significance in angiogenesis and disease activity[J]. *Med Oncol*, 2015, 32(3): 42.
- [27] UZAWA A, KANAI T, KAWAGUCHI N, et al. Changes in inflammatory cytokine networks in myasthenia gravis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 25886.
- [28] CHEN WY, CHENG BC, JIANG MJ, et al. IL-20 is expressed in atherosclerosis plaques and promotes atherosclerosis in apolipoprotein E - deficient mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(9): 2090-2095.
- [29] CHEN WY, CHANG MS. IL - 20 is regulated by hypoxia - inducible factor and up - regulated after experimental ischemic stroke[J]. *J Immunol*, 2009, 182(8): 5003-5012.
- [30] CRUZ-ORENGO L, DANIELS BP, DORSEY D, et al. Enhanced sphingosine-1-phosphate receptor 2 expression underlies female CNS autoimmunity susceptibility[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(6): 2571-2584.
- [31] DAYTON JR, YUAN YY, PACUMIO LP, et al. Expression of IL-20 receptor subunit β is linked to EAE neuropathology and CNS neuroinflammation[J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 683687.
- [32] HE X, LI DR, CUI C, et al. Clinical significance of serum MCP-1 and VE - cadherin levels in patients with acute cerebral infarction[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(4): 804-808.
- [33] WANG LH, XU L. Combined value of serum miR-124, TNF- α and IL - 1 β for vulnerable carotid plaque in acute cerebral infarction[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2020, 30(4): 385-388.
- [34] LI XS, MA DZ, SUN GZ. Effects of edaravone on neurological function and tumor necrosis factor alpha and interleukin 8 levels in patients with cerebral infarction[J]. *Eur Neurol*, 2020, 83(1): 73-79.
- [35] BURMEISTER AR, JOHNSON MB, MARRIOTT I. Murine astrocytes are responsive to the pro-inflammatory effects of IL-20 [J]. *Neurosci Lett*, 2019, 708: 134334.
- [36] ZHU H, HU SP, LI YT, et al. Interleukins and ischemic stroke [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 828447.
- [37] LEE JS, HSU YH, CHIU YS, et al. Anti - IL - 20 antibody improved motor function and reduced glial scar formation after traumatic spinal cord injury in rats[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 156.

责任编辑:龚学民