

IL-10 基因单核苷酸多态性与疾病易感性的研究进展

李晓丹 董天皞 倪虹

【摘要】 白细胞介素 10(IL-10)是一种重要的细胞因子,它处于免疫调节的中心环节,具有免疫抑制和免疫刺激的双重调节能力。体内 IL-10 的水平直接影响着某些疾病的易感性和严重性。现就 IL-10 的生物学功能做了简要的介绍,并对近些年来 IL-10 单核苷酸多态性(SNP)及 IL-10 SNP 与疾病易感性和严重性的研究进展进行了简单的回顾。

【关键词】 IL-10; SNP; 疾病易感性

Advances in the Research of Single Nucleotide Polymorphism of IL-10 Gene and Susceptibility of Diseases LI Xiao-dan¹, DONG Tian-hao¹, NI Hong². (¹ The College of Life Science of Nankai University, Tianjin 300071; ² Medical College, Nankai University, Tianjin 300071, P. R. China)

Corresponding author: NI Hong. E-mail: hongni@nankai.edu.cn

【Abstract】 Interleukin-10, which plays both inactive and active roles in the immunoregulatory system, is an important double-regulatory cytokine. The interleukin-10 levels produced *in vivo* directly influence susceptibility and severity of some disease. In this review, we discuss the biological role of interleukin-10, and summarize the recent findings describing the Interleukin 10 single nucleotide polymorphism as well as its correlation with the susceptibility and severity of diseases.

【Key words】 IL-10; SNP; Disease susceptibility

白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)是一类具有抗炎和抗过敏作用的细胞因子,它对许多细胞因子都具有调节作用,尤其是它能够抑制促炎细胞因子的释放和抗原的递呈,因而在免疫调节反应中具有十分重要的作用。近年来随着 IL-10 多态性,特别是单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)研究的深入,人们发现 IL-10 单核苷酸多态性直接影响体内 IL-10 的表达水平,从而和疾病的易感性、严重性及疾病的发展进程密切相关。

1 IL-10 的生物学效应

1989年,Fiorentino等发现鼠辅助性T细胞Th₂亚型细胞分泌一种抑制Th₁细胞功能的未知因子,可有效的抑制Th₁细胞株的多种细胞因子在mRNA水平上的合成,此因子(cytokine synthesis inhibitory

factor, CSIF)后被命名为白细胞介素10(interleukin 10, IL-10)。人类IL-10的基因被定位于染色体1q31-q32之间,整个基因长3.5kb,相对分子质量63kDa。IL-10 mRNA基因长1.8kb,编码178个氨基酸的单链糖蛋白,内有18个氨基酸的信号肽序列。IL-10的活性形式是非共价键连接的寡二聚体形式。

IL-10是一种具有广泛免疫活力的免疫调节性细胞因子,除了Th₂细胞外,在其他的各种细胞类型中也可以合成IL-10,这些细胞包括T细胞亚群(CD4⁺和CD8⁺)、单核/巨噬细胞、肥大细胞、角质化细胞、嗜伊红细胞、上皮细胞以及各种肿瘤细胞^[1]。研究表明IL-10处于机体免疫调节的中心环节,具有免疫抑制和免疫刺激双重作用。与其他T细胞因子相比,IL-10合成较晚,在刺激后的24~48h后才合成,单核细胞释放IL-10也较晚,IL-10是可溶性调节因子,由TNF- α 、INF- γ 、脂多糖刺激产生以及同源激活的T细胞和单核细胞的相互作用刺激产生^[2,3]。IL-10免疫抑制作用主要表现在IL-10可抑制单核细胞分泌多种细胞因子,如IFN- γ 、肿瘤坏

作者简介:300071 天津,南开大学生命科学学院(李晓丹、董天皞); 300071 天津,南开大学医学院(倪虹)

通讯作者:倪虹(E-mail: hongni@nankai.edu.cn)

死因子(TNF)、IL-1、IL-6 和粒-巨噬细胞集落刺激因子;同时又可通过抑制单核细胞主要组织相容性复合体 II 类抗原和 CD54、CD80 和 CD86 等协同刺激分子的表达,进而减弱其抗原的递呈能力^[4,5]。另一方面 IL-10 也表现有免疫刺激作用。IL-10 可通过多种方式刺激 B 细胞活性,上调主要组织相容性复合体 II 类抗原的表达和分泌多种抗体,如 IgM、IgG 和 IgA。IL-10 作为协同刺激因子,协同 IL-2 激活 B 细胞增殖和分化,协同转化生长因子 β_1 诱导 IgA 的合成^[6]。

2 IL-10 SNP 位点的研究

近些年来,由于 IL-10 重要的生物学作用,越来越多的人开始对其进行研究。人们发现体内 IL-10 水平的不同会导致个体对某些疾病的易感性、发病年龄及疾病严重程度的不同。孪生胎家系研究表明,IL-10 的分泌水平 75% 是由遗传决定的,而且主要受转录水平的控制^[7]。单核苷酸多态性是最常见的 DNA 序列多态性,21 世纪初以来,人们对 IL-10 单核苷酸多态位点进行了广泛研究。在整个 IL-10 基因上,从 5'非翻译区的启动子序列到 3'非翻译区存在着大量的 SNP 位点(见表 1)^[8~14]。其中启动子区域 -108、-819、-592 位置的 SNP 是研究的热点,在这三个位置上分别存在着 G→A、C→T、C→T 的碱基转换。启动子负责与调节基因表达调控的因子相结合,其碱基的改变会直接影响基因的转录和表达。有研究显示 -1 082 位点位于 Ets 转录因子结合序列,该位点 G 等位基因体内 IL-10 水平倾向于高表达,而 A 等位基因则倾向于 IL-10 低水平表达^[15,16]。

另外, -1082、-819、-592 这三个位点 SNP 不

仅单独对体内 IL-10 的表达调控产生影响,它们还以连锁的形式,即形成不同的单体型控制着体内 IL-10 水平的变化。研究显示不同人种或不同区域的人之间存在的单体型是不同的。在白种人中发现了 3 个单体型:GCC、ACC、ATA,而在香港人中发现了 4 个单体型:GCC、ACC、ATA、GTA^[17],在我国汉族人慢性阻塞性肺部疾病(COPD)的一项研究中发现了 5 个单体型:GCC、ACC、ATA、ATC、ACA^[18]。研究表明单体型也与体内 IL-10 的水平有关,其中 ATA 单体型纯合的携带者体内 IL-10 水平低^[15,19],GCC 单体型纯合的携带者 IL-10 产量高,ACC/ATA,ACC/ACC 和 GCC/ATA 基因型者 IL-10 产量介于上述两种基因型之间^[20]。

3 SNP 位点与疾病易感性的研究进展

近年来人们对不同的 SNP 或单体型与疾病的易感性和严重性之间的联系进行了广泛研究(见表 2)^[9,11,12,14~16,18,19,21~24]。

Gibson 等^[9]在对 IL-10 与系统性红斑狼疮的研究中不仅发现了 8 个新的 SNPs 位点,而且发现在非裔美国人系统性红斑狼疮患者中,-2763C 分布较高,推测可能是系统性红斑狼疮的易感基因型。

社区获得性肺炎(community acquired pneumonia, CAP)是世界范围内高发病率和高死亡率的一种疾病,绝大多数 CAP 患者都发展成为全身炎症反应综合征(SIRS)和脓毒症,Gallagher 等^[16]在对 IL-10 多态性与 CAP 疾病严重性的研究中发现,IL-10 -1082G 等位基因提高了体内 IL-10 水平,并且随着 SIRS 患者疾病的严重程度增加,出现的频率也增加。

表 1 IL-10 SNP 位点分布
Table 1 The distribution of IL-10 SNP

位置	SNP 数目	位点
启动子	31	-6752、-6208、-3715、-3575、-3538、-3533、-2849、 -2776、-2763、-2769、-2739、-2736、-2100、-2050、 2013、-1791、-1524、-1466、-1387(-1349)、-1354、-1255、 -1117(-1082)、-1087、-886(-851)、-863、854(-819)、-824、 -657、-627(-592)、-597、-464(-429)
外显子 5	1	+117
外显子 15	6	+3835、+3916、+3990、+4114、+4251、+4751
内含子	10	+919、+1135、+1338、+1547、+1668、+1703、+1812、+2483、+2664、+2866
3'非翻译区	7	+4949、+5333、+5466、+5470、+5876、+6474、+4299

多器官功能障碍(multiple organ dysfunction, MOF)是较大创伤后常见的严重疾病。抗炎细胞因子 IL-10 表达水平低,导致促炎细胞因子,如肿瘤坏死因子,白细胞介素-6 的大量产生,这被认为可能是该病恶性发展的机制之一。体外试验研究表明 IL-10 启动子 -592 位置等位基因 A 的出现可降低 IL-10 基因转录活力,减少 IL-10 的分泌^[19]。Schroder 等^[21]发现 -592AC 基因型的携带者在较大外伤后发展成为 MOF 的风险要高。

除了启动子区域,IL-10 编码区特别是前导序列单个核苷酸的改变也可以影响 IL-10 的表达,外显子 1 的 43 位置处 G→A 的突变引起了前导序列第 15 位氨基酸 Gly→Arg 的转变,转变后的单核细胞 IL-10 的分泌水平仅为健康对照的 50%。van der Linde 等^[22]的研究发现在结肠炎疾病患者中多见上述前导序列的改变,并推测发病是由于 IL-10 的分泌降低,导致患者的抗炎效应低下所致。

体内 IL-10 的水平不仅受单个核苷酸改变的影响,多个 SNP 位点还常常连锁,以特定的单体型形式出现调节体内的 IL-10 的表达。启动子区域 -1082、-819、-592 3 个位点所形成的单体型,是许多疾病易感性研究的热点。Lyon 等^[14]在对 IL-10 基因多态性与儿童哮喘病关系的研究中发现的 6 个 SNP 位点中 3 个位于启动子内(-1117A/G、-854C/T、-627C/A,即 -1082 A/G、-819 C/T、-592 C/A),2 个位于内含子内(1338T/A、2866T/C),1 个位于 3'非翻译区(4299T/C)。其中启动子单体型 GCC 与高 FEV1PP 值(第 1 秒钟用力呼吸容积占预计值的百分比,FEV1 占预计值的百分比对中、重度 COPD 气流阻塞测定是很好的指标,值越高,肺部功

能越好)相关,启动子单体型 ATA 与低 FEV1PP 值相关。Scarel-Caminaga 等^[23]在巴西人牙周炎的研究中发现,-1082、-819、-592 位置上 ACC 的单体型在正常对照组中的频率较高,而 ATA 在慢性牙周炎(CP)组中出现较多,因此得出 IL-10 特异的单体型与巴西 CP 患者的易感性有关。在老年前期痴呆症患者脑组织小胶质细胞中存在促炎因子和急性期蛋白过表达的现象,研究发现患者多具有促炎性 IL-10 单体型(-1082A、-819T、-592A),因此研究者认为启动子单体型 ATA 可作为老年痴呆症独立的遗传易感因子^[15]。在一项对 IL-10 与青少年类风湿疾病的研究中发现具有 ATA 单体型在对照组和青少年单关节类风湿性疾病患者之间的分布率并没有差异,但与该病的严重性有关^[19]。-1082、-819、-592 这三个位点的 SNP 还经常与另外一个位点,即 +117 位点的 SNP 形成单体型。白种人中及非洲裔美国人中常见的一种单体型是 -1082A、-819C、-592C、+117T,简称为 IL10-ht2。有研究发现 IL-10-ht2 可调节 IL-10 表达产量的增加,加剧慢性 HBV 感染和 HCC(肝细胞癌)的发展^[11]。

一些研究者认为拓展的单体型(近端的 SNP 位点和远端的 SNP 位点联合起来所形成的单体型)与疾病易感性的关系更加密切。Moraes 等^[12]在麻风病研究中发现 IL-10 启动子区域的 SNP -3575T、-2849A、-2763C、-1082G、-819T 是麻风病的易感单体型。Yee 等^[24]在对慢性丙型肝炎感染的抗病毒治疗研究中发现,108 bp IL10-R 微卫星 -2575T、-2763C、-1082A、-819T、-592A 的单体型与抗病毒治疗的持续反应有关。

表 2 IL-10 SNPs 或单倍体型与相关疾病

Table 2 IL-10 SNPs/haplotype and their associated disease

SNP 位点/单体型	相关疾病
-2763 C/A	系统性红斑狼疮
-1082 G/A	全身反应综合征
-819 C/T	慢性阻塞性肺部疾病
-592 A/C	多器官功能障碍
+43 G/A	结肠炎
+4299 T/C	哮喘疾病
-3575T、-2849A、-2763C、-1082G、-819T	麻风病
-1082A、-819T、-592A	牙周炎,老年前期痴呆症,青少年类风湿性关节炎,哮喘疾病
-1117G、-854C、-627C	湿性关节炎,哮喘疾病
-1082A、-819C、-592C、+117T	HBV 感染和 HCC 发展
108bpIL10 - R 微卫星、-2575T、-2763C、-1082A、-819T、-592A	HCV 感染抗病毒治疗持续反应

另外有研究发现,SNP 位点虽然与疾病的易感性和严重性无关,但却影响疾病发病的时间。Hakansson 等^[25]发现, -1082G 等位基因的出现明显提前了帕金森疾病出现的年龄,具有 G/G 基因型的人与具有 A/A 基因型的人相比,出现帕金森病的年龄推迟了 5 年。

近年来虽然不断地有人发现新的 IL-10 SNP 位点,涵盖了从 5' 非翻译区到 3'非翻译区的整个 IL-10 基因序列,但就所查找的文献来看,对 SNP 位点功能的研究还只是集中于启动子区域的 SNP,而对其他区域 SNP 的研究,除了两篇研究文献涉及了编码区的 SNP 位点外,其他编码区的 SNP 位点功能则没有进行研究,启动子区域的 SNP 与 IL-10 的表达调控有关,而其他区域的 SNP,特别是编码区的核苷酸的改变则可能影响 IL-10 的结构和功能,对其上的 SNPs 的研究则更有利于进一步阐释 IL-10 的生物学功能。另外由于不同的研究者对于 IL-10 起始位点确定的不同,造成了几个看似位点不同的 SNP 位点实际上是相同的,因此对 SNP 的进一步研究造成了障碍。

IL-10 是一种十分重要的细胞因子,其在免疫系统中具有重要作用,研究其 SNP 将十分有利于阐释人类不同群体对疾病的易感性、严重性、药物抗性的机制。同时 SNP 位点也可以作为临床结果的标记物,用于鉴定干涉治疗的靶向。

参 考 文 献

- 1 Pretolani M. Interleukin-10: an anti-inflammatory cytokine with therapeutic potential. *Clin Exp Allergy*. 1999 29:1164-1171
- 2 de Waal Malefyt R, Yssel H, Roncarolo MG, et al. Interleukin-10. *Curr Opin Immunol*. 1992 4: 314-320
- 3 Parry SL, Sebbag M, Feldmann M, et al. Contact with T cells modulates monocyte IL-10 production: role of T cell membrane TNF-alpha. *J Immunol*. 1997 158: 3673-3681.
- 4 Ding L, Linsley PS, Huang LY, et al. IL-10 inhibits macrophage costimulatory activity by selectively inhibiting the up-regulation of B7 expression. *J Immunol*. 1993 151:1224-1234
- 5 de Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, et al. Interleukin-10 (IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med*. 1991 174:1209-1220.
- 6 Rousset F, Garcia E, Defrance T, et al. Interleukin-10 is a potent growth and differentiation factor for activated human B lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1992, 89:1890-1893.
- 7 Westendorp RG, Langermans JA, Huizinga TW, et al. Genetic influence on cytokine production and fatal meningococcal disease. *Lancet*,

- 1997, 349:170-173.
- 8 Moermann M, Rieth H, Hua TD, et al. Mosaics of gene variations in the interleukin-10 gene promoter affect interleukin-10 production depending on the stimulation used. *Gene and immunity*, 2004, 5:246-255.
- 9 Gibson AW, Edberg JC, Wu J, et al. Novel single nucleotide polymorphisms in the distal IL-10 promoter affect IL-10 production and enhance the risk of systemic lupus erythematosus. *The journal of Immunology*, 2001, 166:3915-3922.
- 10 Lazarus R, Klimecki WT, Palmer LJ, et al. Single-nucleotide polymorphisms in the interleukin-10 gene: differences in frequencies, linkage disequilibrium patterns, and haplotypes in three United States ethnic groups. *Genomics*, 2002, 80:223-228.
- 11 Shin HD, Park BL, Kim LH, et al. Interleukin-10 haplotype associated with increased risk of hepatocellular carcinoma. *Human Mol Genet*, 2003, 12:901-906.
- 12 Moraes MO, Pacheco AG, Schonkeren JJ, et al. Interleukin-10 promoter single-nucleotide polymorphisms as marker for disease susceptibility and disease severity in leprosy. *Genes Immun*, 2004, 5:592-595.
- 13 D'Alfonso S, Rampi M, Rolando V, et al. New polymorphisms in the IL-10 promoter region. *Genes Immun*, 2000, 1:231-233.
- 14 Lyon H, Lange C, Lake S, et al. IL10 gene polymorphisms are associated with asthma phenotypes in children. *Genet Epidemiol*, 2004, 26:155-165.
- 15 Lio D, Licastro F, Scola L, et al. Interleukin-10 promoter polymorphism in sporadic Alzheimer's disease. *Genes Immunity*, 2003, 4: 234-238.
- 16 Gallagher PM, Lowe G, Fitzgerald T, et al. Association of IL-10 polymorphism with severity of illness in community acquired pneumonia. *Thorax*, 2003, 58:154-156.
- 17 Mok CC, Lanchbury JS, Chan DW, et al. Interleukin-10 promoter polymorphisms in Southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1998, 41:1090-1095.
- 18 Hu RC, Xu YJ, Zhang ZX, et al. Polymorphism of interleukin-10 gene promoter and its association with susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease in Chinese Han people. *Chin J Med Genet*, 2003, 20:504-507.

[胡瑞成,徐永健,张珍祥,等.白细胞介素-10 基因启动子多态性与慢性阻塞性肺疾病易感性的关系. *中华医学遗传学杂志*, 2003, 20:504-507.]

- 19 Crawley E, Kay R, Sillibourne J, et al. Polymorphic haplotypes of the interleukin-10 5'flanking region determine variable interleukin-10 transcription and are associated with particular genotypes of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatism*, 1999, 42:1101-1108.
- 20 Lu TM, Tan JM, Ou LM, et al. Study on the relationship between cytokine gene polymorphisms and their serum levels. *Chin J organ transplant*, 2002, 23:266-268.

[吕铁明,谭建明,欧良明,等.细胞因子基因多态性与细胞肿瘤关系的研究. *中华器官移植杂志*, 2002, 23:266-268.]

- 21 Schroder O, Laun RA, Held B, et al. Association of interleukin-10

- promoter polymorphism with the incidence of multiple organ dysfunction following major trauma: results of a prospective pilot study. *Shock*,2004, 21 :306-310.
- 22 van der Linde K, Boor PP, Sandkuijl LA, *et al.* A Gly15Arg mutation in the interleukin-10 gene reduces secretion of interleukin-10 in Crohn disease. *Scand J Gastroenterol*,2003, 38 : 611-617.
- 23 Scarel-Caminaga RM, Trevilatto PC, Souza AP, *et al.* Interleukin 10 gene promoter polymorphisms are associated with chronic periodontitis. *clini periodontology*,2004, 31 :443-438.
- 24 Yee LJ, Tang J, Gibson AW, *et al.* Interleukin 10 polymorphisms as predictors of sustained response in antiviral therapy for chronic hepatitis C infection. *Hepatology*,2001, 33 :708-712.
- 25 Hakansson A, Westberg L, Nilsson S, *et al.* Investigation of genes coding for inflammatory components in Parkinson's disease. *Mov Disord*,2005, 20 :569-573.

(收稿日期:2005-10-17)

(本文编辑:孙岩伟)