



白介素家族细胞因子与干细胞动员

杨 青, 张连峰

(中国医学科学院, 北京协和医学院, 医学实验动物研究所, 卫生部人类疾病比较医学重点实验室,
国家中医药管理局人类疾病动物模型三级实验室, 北京 100021)

【摘要】 干细胞移植将成为或已经成为治疗多种疾病的一种重要方法, 干细胞移植的成功率与干细胞增殖及扩增后干细胞的归巢能力密切相关, 其过程受到许多细胞因子的调控。目前的研究发现白介素家族中的细胞因子 IL1、IL2、IL3、IL4、IL6、IL7、IL8、IL9、IL10、IL11、IL12 在干细胞动员过程中起到非常重要的调节作用。本文综述了这部分白介素家族成员的生物活性特征及其对干细胞动员的作用。

【关键词】 白介素家族; 细胞因子; 干细胞动员

【中图分类号】 R34; R332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2011)05-0062-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7856.2011.05.015

Interleukin Family Cytokines and Stem Cell Mobilization

YANG Qing, ZHANG Lian-feng

(Key Laboratory of Human Disease Comparative Medicine, Ministry of Health, Institute of Medical Laboratory Animal Science, Chinese Academy of Medical Sciences; Key Laboratory of Human Diseases Animal Models, State Administration of Traditional Chinese Medicine; Beijing Union Medicine College, Beijing 100021, China)

【Abstract】 Stem cell transplantation will be or have become an important method of treating various diseases. The success rate of stem cell transplantation is closely related to the stem cell proliferation and amplified, the process of stem cell transplantation is regulating by many cytokines. The current studies found that the cytokines of interleukin family IL1, IL2, IL3, IL4, IL6, IL7, IL8, IL9, IL10, IL11, IL12 play a very important role in the process of regulating the stem cell mobilization. This review summary the biological activities and the their effect on the stem cell mobilization of this part of the interleukin family members.

【Key words】 Interleukin family; Cytokines; Stem cell mobilization

干细胞是一类具有自我更新和分化潜能的细胞, 用途非常广泛。干细胞逐渐成为治疗白血病、造血系统和免疫系统功能障碍等疾病的重要手段。如何促进干细胞动员成为研究的热点。干细胞动员包括增殖、迁移、分化、凋亡和归巢各个阶段, 其中的调节过程是个复杂的网络, 并受各种粘附分子、趋化因子、细胞因子、蛋白酶、附属细胞和造血细胞相互作用的调节。

白介素最早发现在白细胞中表达作为细胞间信号传递, 可以由多种细胞产生, 不但参与调节免疫应答还广泛参与调节机体的生理病理过程, 白介素在干细胞动员的调节作用越来越受到研究者的重视, 现将白介素家族成员特征和功能以及对干细胞动员的影响作综述。

白介素 1 (interleukin 1, IL1) 又称淋巴细胞刺激因子, 主要由活化的单核-巨噬细胞产生。存在

[基金项目] 卫生部行业基金, 实验动物和人类疾病动物模型资源扩展(200802036)和十一五新药专项支持(2009ZX09501-026)。

[通讯作者] 张连峰。E-mail: Zhanglf@cnilas.org。

形式有 IL1 α 和 IL1 β , 它们由多种类型细胞分泌包括活化的巨噬细胞、角质化细胞、B 淋巴细胞和成纤维细胞, 它们都能介导炎症和免疫反应^[1]。IL1 与其他生长因子在对干细胞的扩增方面有协同效应, 有可能它不直接作用于成熟的白细胞, 而是作用于粒细胞分离后的维持或者作用于细胞因子扩增和分化后产生的粒细胞^[2]。IL1 虽然对造血系统不是象其他生长因子那样直接的影响, 但它可以刺激细胞分泌各种细胞因子, 如粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) 和粒-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF), 这些因子都能高效地刺激造血干细胞动员和分化^[3]。来源于骨髓、脐血、动员的外周血中的 CD34⁺ 造血干/祖细胞的表面表达其相应趋化因子受体 (C-X-C chemokine receptor type 4, CXCR4), 而骨髓基质细胞表达的基质细胞衍生因子-1 (stromal cell-derived factor-1, SDF-1) 能特异性地对 CXCR4 产生趋化作用。SDF-1 是 CD34⁺ 造血干细胞的趋化因子, CD34⁺ 可能沿 SDF-1 浓度梯度向骨髓迁移实现归巢^[4]。这是造血干细胞在骨髓与外周血之间迁移的机制。SDF-1/CXCR4 系统对干细胞迁移和归巢起了重要的作用。IL1 β 能促进骨髓间充质干细胞 (MSCs) 本身分泌高水平的 SDF-1 而血浆中 SDF-1 的受体 CXCR4 水平也同时升高, 使 MSCs 向损伤组织迁移率增加。

白介素 2 (interleukin2, IL2) 又称 T 细胞生长因子, 主要由 T 细胞产生, 以自分泌和旁分泌方式调节 T 细胞的分化。很早以前就有研究表明 IL2 有促进造血干细胞的作用。Schaafsma^[5] 等研究重组 IL2 在治疗弥漫性肾细胞癌者时, 患者血中的造血干细胞水平增加, 但目前对 IL2 的研究主要集中在增强 T 细胞的细胞毒活性, G-CSF 联合 IL2 明显增加了外周血中 T 细胞和 NK 细胞数量, 抗肿瘤细胞毒性明显增加^[6]。现在 IL2 主要广泛应用于癌症患者干细胞移植后的抗肿瘤效应。

白介素 3 (interleukin3, IL3) 是造血细胞集落刺激因子, 可以刺激多种骨髓造血细胞生长和分化, 包括多能干细胞和髓系各系列前体细胞。IL3 能刺激骨髓中前体细胞的早期发育和增殖, 细胞分化成熟后, 逐渐失去了对 IL3 的反应性, IL3 促进成熟细胞的后期分化和增殖有赖于其他细胞因子的协同作用。IL3 是造血干细胞增殖分化的正性调节因子。它通过与靶细胞表面的受体结合传递生长、

分化信号, 调控造血干细胞生存、增殖及向各系血细胞分化、成熟。IL3 和 GM-CSF 在调控造血干细胞方面有重叠的活性, 因为它们共用同一种受体的亚基, 传导类似的信号。作用也延伸到其他髓细胞如巨噬细胞等^[7]。Ballestrero^[8] 等人研究证明 IL3 对干细胞动员的作用和 GM-CSF 类似的。IL3 作为造血干细胞的存活和刺激因子, 对胚胎造血干细胞和成人干细胞的发育都起到决定性的作用。经 IL3 预处理后 G-CSF 和 GM-CSF 促进干细胞增殖效果明显增强。IL3, G-CSF 和 GM-CSF 细胞因子组合是体外扩增干细胞的主要方法。

白介素 4 (interleukin4, IL4) 又称为 B 细胞刺激因子-1, 可以刺激 B 细胞增殖, 是 IgE 生成的特异性诱导剂。IL4 有两种类型的受体, I 型受体复合物能更积极地调节 Th2 细胞的发育, II 型受体复合物更多的是调节呼吸道过敏和粘液的分泌。IL4 刺激造血细胞增殖与分化, 分别增加 G-CSF、IL6、诱导的粒细胞激活和粒/单核细胞集落, 增加 IL3 诱导的嗜碱/肥大细胞集落。干细胞移植最重要的并发症之一是移植物抗宿主疾病 (graft-versus-host disease, GVHD) 现在对 IL4 的研究主要集中在移植后对 GVHD 的抑制作用。Octavio Rodriguez Cort^[9] 等研究发现用 G-CSF 刺激造血干细胞后, 造血细胞明显增殖但同时 24 ~ 48 h 后 IL4 的水平也增加了 2 ~ 3 倍, IL4 可能在减轻 GVHD 的发生中起到重要的作用, 增加了造血干细胞移植的成功率。

白介素 6 (interleukin6, IL6) 又称为干扰素 β -2、B 细胞活化因子、B 细胞刺激因子-2、肝细胞刺激因子、杂交瘤细胞生长因子。IL6 可由多种细胞分泌, 如巨噬细胞、单核细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞等。IL6 具有刺激造血干细胞生长、促进干细胞分化和协同 IL3 促进干细胞分化和巨核细胞的成熟等。IL6 不仅能上调 CD34⁺ 细胞表面 CXCR4 表达, 而且能增强干细胞向靶细胞上 SDF-1 受体迁移的活性^[10]。Mark Dooner^[11] 等人用 IL3, IL6, IL11 和铁因子共同处理小鼠造血干细胞 24 ~ 48 h, 发现这些因子能协调并促进造血干细胞向肺癌组织归巢, 迁移率明显大于对照组, 并且转化为肺组织细胞的比例增加。

白介素 7 (interleukin7, IL7) 又称为淋巴细胞生成素-1, 是骨髓基质细胞产生的细胞因子, 主要功能是调节淋巴细胞和巨噬细胞的增殖及分化。IL7 的靶细胞主要为淋巴细胞, 对来自人或小鼠骨髓的

B 祖细胞、胸腺细胞及外周成熟的 T 细胞等均有促生长活性^[12]。Brile Chung^[13] 等在小鼠骨髓移植后给予 IL7 和 SCF 的联合治疗,发现 IL7 能加速骨髓来源的淋巴祖细胞再生和免疫功能的恢复。目前认为,IL7 可以动员多功能干细胞和髓源性祖细胞,IL7 和 G-CSF 的联合应用可能使更多的干细胞外移^[14]。

白介素 8 (interleukin8, IL8) 又称为中性粒细胞趋化因子或中性粒细胞活化因子,是趋化因子家族的成员^[15]。主要来源于人血液单核细胞和组织巨噬细胞,此外,淋巴细胞、中性粒细胞、内皮细胞和成纤维细胞在 IL1、TNF α 、PHA 和 LPS 等诱导剂作用下,均能释放一定形式的 IL8。中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、T 淋巴细胞、单核细胞、肿瘤组织浸润细胞、嗜碱性粒细胞表面均有 IL8 受体的表达。在兔心脏注入 CD34⁺ 干细胞前先注射 IL8 将会提高干细胞归巢的比例。在兔诱导心肌缺血模型中,IL8/GRO 在心肌的水平增高,48 h 达到最高值,而在其他缺血器官中无表达增高。使用抗 IL8 抗体将会减少血管母细胞到缺血心肌细胞的量。IL8 可诱导血管母细胞向心肌细胞中迁移,改善心肌功能,减少心肌细胞的凋亡^[16]。用 IL8 预处理的 CD34⁺ 造血干细胞灌注到心肌受损的大鼠,归巢转换成健康心肌细胞的效率增加且比例增多。抗 IL8 的抗体能使趋化于受损心肌的干细胞减少。结果表明,IL8 能改善心肌功能减少心肌凋亡。

白介素 9 (interleukin9, IL9) 称为 T 细胞生长因子或肥大细胞生长增强活性物质,可促进胚胎造血,诱导和维持肥大细胞生长以及诱导成熟 T 细胞增殖。IL9 除参与免疫应答的调节外,还具有促进骨髓干细胞增殖、分化及促进 T 细胞在胸腺内发育的作用。能与 GM-CSF 或 IL3 协同诱导胚胎造血细胞成熟,促进胚胎淋巴样细胞系和髓样细胞系增殖。IL9 还可与促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 协同,支持体外骨髓细胞红细胞系形成爆裂型集落生成单位。

白介素 10 (interleukin10, IL10) 又称细胞因子合成抑制因子,主要抑制 T 细胞、NK 细胞、B 细胞、单核/巨噬细胞产生细胞因子,从而影响相关细胞的生长与功能。IL10 反馈抑制多种细胞因子的释放,使免疫应答趋于平稳。IL10 能够抑制活化的 T 细胞产生细胞因子,因此曾称为细胞因子合成抑制因子,特别是抑制 Th1 细胞产生 IL2、IFN γ 和 IT 等

细胞因子,从而抑制细胞免疫应答。

体外研究^[17]表明,IL10 对干细胞的存活和表面 CXCR4 的表达起了重要的作用。IL10 可能是通过 CD26 来调控 CXCR4 在 CD4⁺ T 细胞上的表达。IL10 的诱导可增加骨髓基质干细胞表面 CXCR4 水平及细胞存活能力,且 CXCR4 细胞向 SDF-1 迁移的速度和数量都有增加。

白介素 11 (interleukin11, IL11) 由骨髓基质细胞产生,是造血微环境中一个多功能的调节因子。IL11 与 IL3、IL4、IL7、干细胞因子 (stem cell factor, SCF)、Flt3 配体 (fms-related tyrosine kinase 3 ligand, Flt3-L)、GM-CSF 协同作用,刺激来自于脐血、骨髓等原始干细胞、多能干细胞和定向干细胞的扩增。这种扩增作用^[18]可能是由于 IL11 促进细胞从 G₀ 期进入细胞周期。在来源于再障患者的骨髓培养中,加入 IL11 和 SCF,可显著促进粘附基质层的形成,提示 IL11 对造血微环境异常引起的再障患者具有治疗价值。

白介素 12 (interleukin12, IL12) 称为细胞毒淋巴细胞成熟因子、NK 细胞刺激因子。由两个亚基构成,是 40 × 10³ (p40 或 IL12B) 和 35 × 10³ (p35) 构成的异型二聚体,IL12 主要由 B 细胞和巨噬细胞产生,作用于 T 细胞和 NK 细胞,曾被命名为细胞毒性淋巴细胞成熟因子和 NK 细胞刺激因子。它的功能是激活固有免疫和适应性免疫反应^[19]。IL12 能促进骨髓祖干细胞的增殖,但是 IL12 对造血干细胞的增殖作用不是直接的,而是通过和其他细胞因子的协同作用实现的。Jacobsen^[20] 等在细胞实验中证明,IL12 与 SCF 的协同作用对干细胞增殖最有效,与 IL3 和 GM-CSF 也能协同刺激干细胞增殖。

综上所述,目前发现的白介素家族细胞因子共有 33 种,其中 IL1 到 IL12 由于发现较早,研究得比较深入,已经运用于临床干细胞移植的研究和治疗,并取得了很好的效果。其它白介素家族细胞因子也可能具有干细胞动员活性。随着研究深入,白介素对干细胞动员的作用和影响,可能为干细胞移植治疗提供新的思路和方法。

参考文献:

- [1] Lord PCW, Wilomth LMG, Mizel SB, et al. Expression of interleukin-1 alpha and beta genes by human blood polymorphonuclear leukocytes [J]. J Clin Invest. 1991, 87: 1312 - 1321.
- [2] Yonemura Y, Ku H, Hirayama F, et al. Interleukin 3 or

- interleukin 1 abrogates the reconstituting ability of hematopoietic stem cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA* , 1996 , 93: 4040 - 4044.
- [3] Zsebo KM , Yuschenkoff VN , Schiffer S , et al. Vascular endothelial cells and granulopoiesis : interleukin-1 stimulates release of G-CSF and GM-CSF [J]. *Blood* ,1988 ,71 :99 - 103.
- [4] Wright DE , Bowman EP , Wagers AJ , et al. Hematopoietic stem cells are uniquely selective in their migratory response to chemokines [J]. *J Exp Med* ,2002 ,195 :1145 - 1154.
- [5] Schaafsma MR , Fibbe WE , Vander HD , et al . Increased numbers of circulating haematopoietic progenitor cells after treatment with highdose interleukin22 cancer patients [J]. *Br J Haematol* ,1990 ,76 (2) :180 - 185
- [6] Yee CC , Gabriela R , Leah FS , et al. Interleukin-2 and granulocyte - macrophage - colony-stimulating factor immunomodulation with high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for patients with metastatic breast cancer [J]. *J Hematol* 2009 , 90: 627 - 634 DOI 10.1007/s12185-009-0439-6
- [7] Lonial S , Hicks M , Rosenthal H , Langston A , Redei I and Torre C , et al. A randomized trial comparing the combination of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor plus granulocyte colony-stimulating factor versus granulocyte colony-stimulating factor for mobilization of dendritic cell subsets in hematopoietic progenitor cell products , *Biol Blood Marrow Transplant* 2004 (10) , 848 - 857.
- [8] Ballestrero A , Ferrando F , Garuti A , Basta P , Gonella R and Stura P , et al. Comparative effects of there cytokine regimens after high-dose cyclophosphamide: granulocyte colony-stimulating factor , granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) , and sequential interleukin-3 and GM-CSF [J]. *J Clin Oncol* 1999 (17) , 1296.
- [9] Octavio RC , Jorge VO , Ruben LS , et al. Granulocyte Colony-Stimulating Factor Produces a Decrease in IFN γ and Increase in IL-4 when Administrated to Healthy Donors [J]. *Journal of Clinical Apheresis* 2010 25:181 - 187
- [10] Kollet O , Shvitiel S , Chen YQ , et al. HGF , SDF-1 , and MMP-9 are involved in stress-induced human CD34 + stem cell recruitment to the liver [J]. *J Chin Invest* 2003 ,112 :160 - 169.
- [11] Dooner M , Cerny J. Homing and conversion of murine hematopoietic stem cells to lung [J]. *Blood Cells , Molecules , and Diseases* 2004 , 32: 47 - 51.
- [12] Lai L , Goldschneider I. Cutting edge: identification of a hybrid cytokine consisting of IL-7 and the beta-chain of the hepatocyte growth factor/scatter fator [J]. *J Immun* 2000 ,167: 3550 - 3554.
- [13] Brile C , Dullei M , Lukas WJ , et al. Combined Effects of Interleukin-7 and Stem Cell Factor Administration on Lymphopoiesis after Murine Bone Marrow Transplantation , *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010 ,17 (1) : 48 - 60.
- [14] Komschlies KL , Grzegorzewski KJ , Wiltrout RH , et al. Diverse immunological and hematological effects of interleukin 7: implications for clinical application [J]. *J Leukoc Biol* ,1995 , 58:623 - 633.
- [15] Hull J , Ackerman H , Isles K , et al. Unusual haplotypic structure of IL8 , a susceptibility locus for a common respiratory virus [J]. *J Hum Genet* ,2001 , 69:413 - 419.
- [16] Kocher AA , Schuster MD , Bonaros N , et al. Myocardial homing and neovascularization by human bone marrow angioblasts is regulated by IL-8/Gro CXC chemokines [J]. *J Mol Cell Cardiol* , 2006 ,40 (4) : 455 - 64.
- [17] Edward SM , Kelli PAM , Vanessa R , et al. Donor treatment with pegylated G-CSF augments the generation of IL-10 - producing regulatory T cells and promotes transplantation tolerance [J]. *Blood*. 2004 ,103 :3573 - 3581
- [18] Banllen KK , Becher PS , Yeap BY , et al. Autologous stem cell transplantation can be performed safely without the use of blood-product support [J]. *Clin Oncol* ,2004 ,22 (20) : 4087 - 4094.
- [19] Wolf SF , Sieburth D , Sypek J , et al. Interleukin 12: a key modulator of immune function [J]. *Stem Cells* ,1994 , 12: 154 - 168.
- [20] Jacobsen SE , Okkenhaug C , Myklebust J , et al. The FLT3 ligand potently and directly stimulates the growth and expansion of primitive murine bone marrow progenitor cells in vitro: synergistic interactions with interleukin (IL) 11 , IL-12 , and other hematopoietic growth factors [J]. *J Exp Med* , 1995 , 181: 1357 - 1363.

(修回日期)2010-11-20