

白细胞介素-6在肝再生中的作用

窦环高静*

(南京大学生命科学学院, 南京大学医学院, 南京 210093)

摘要 白细胞介素-6(IL-6)是一种多功能的细胞因子。近年来发现,它是启动肝细胞增殖的早期信号中不可缺少的组成部分,在肝再生中有重要作用。现对IL-6在肝再生中的作用及可能机制进行综述,为肝脏疾病的治疗提供新的思路。

关键词 IL-6; 肝细胞; 肝再生

哺乳动物肝脏的再生并非是器官本身的“再生”,而是指损毁的残余肝脏组织的增殖(细胞数目增加)和肥大(细胞大小的增大)。19世纪末,德国就有人发现肝脏具有这种能力。随后,人们陆续在多种动物模型中证明,肝脏确实具有这种代偿性的增生能力,肝脏受到损伤时,多数细胞重新开始有丝分裂^[1],迅速进入增殖状态,代偿肝功能。这一过程主要表现为肝实质细胞、间质细胞及细胞外基质的增生。因此,促进肝脏再生,提供代谢支持,缓解残存肝组织的代谢负荷,对于肝病的恢复无疑是有利的。临床上,无论是对急性、慢性病毒性肝炎,还是对伴有广泛性肝坏死的重症肝炎的治疗,除了抑制肝细胞损伤、保护肝细胞外,促进肝细胞再生已逐步受到重视。

近几年,一些参与肝再生调节的因子倍受关注,包括肝再生增强因子(augmenter of liver regeneration, ALR)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、转化生长因子- α (TGF- α)、表皮生长因子(EGF)等。这些因子虽可促进肝再生,但并不能启动肝再生。随着分子生物学技术的发展,白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)作为启动肝细胞增殖的细胞因子开始引起科研工作者的重视。

IL-6是具有广泛生物学功能的细胞因子,在B细胞增殖和分化过程中起调节作用,急性反应期诱导蛋白质合成,诱导神经细胞的生长,刺激垂体前叶及其激素的释放以及抗病毒活性等。此外,IL-6在肝再生方面有重要的意义,并展示了诱人的应用前景,甚至有专家提出:IL-6是未来治疗爆发性肝衰竭(fulminant hepatic failure, FHF)等肝脏疾病的新手段^[2]和新药开发的作用靶点^[3]。

目前,国外在运用IL-6的类似制剂进行爆发性肝衰竭治疗研究方面取得了一定进展。Hyper-IL-6是一种含有IL-6的超级激动剂,它可以通过一条柔性的多肽短链与血清IL-6受体(sIL-6R)共价结合^[4]。大鼠注射D-gal造成肝损伤后,Hyper-IL-6可以立即遏止肝损伤的发展,并使血清谷丙转氨酶(sALT)和胆红素水平接近正常值,其疗效大大优于直接注射IL-6^[5]。以腺病毒作为载体的hyper-IL-6(adeno-hyper-IL-6 vector)甚至可能完全具有分裂素的功能,这对于爆发性肝衰竭的治疗及新药研发无疑是个新亮点^[3]。

1 IL-6及其受体的生物学基础

1.1 IL-6

hIL-6是一种单链蛋白质,其分子量在21~28 kDa之间。IL-6的N端和O端通常被糖基化所修饰,其丝氨酸残基也发生磷酸化。该细胞因子是一个由先导蛋白(含212个氨基酸)和疏水性的28-残基信号肽组成的蛋白质,其氨基酸序列与粒细胞集落刺激因子(G-CSF)同源性最大。hIL-6的基因定位于第7号染色体7p21上^[6],IL-6在淋巴细胞、T淋巴细胞和一些造血祖细胞的增殖和分化、炎症反应、抗感染、损伤和某些肿瘤细胞的生长等过程中发挥多种生物学作用^[7,8]。

1.2 IL-6受体

IL-6受体实际上是由两种亚单位组成的受体复

收稿日期: 2004-01-19 接受日期: 2004-04-12

*通讯作者。 Tel: 025-83593374, Fax: 025-83686559, E-mail:

jinggao@nju.edu.cn

合物：一种为非信号转导 α -受体(一般称为 IL-6R α)，也就是配基特异性受体；另一种为信号转导受体(gp130)，它是 IL-6 型细胞因子(LIF、OSM、IL-11、CNTF、CT1)的公共转导子。后者与 Jak 蛋白酪氨酸激酶家族(JAKs)偶联，对信号刺激发生酪氨酸磷酸化。IL-6 在发挥生物学功能时首先和 IL-6R α 特异性结合，然后进一步偶联 gp130，将信号传递至细胞内^[9]。因此目前认为，IL-6R α 的胞内区不直接参与 IL-6 的信号转导功能，而 gp130 介导了 IL-6 与胞内信号分子的有效联系^[10]。但是，IL-6R α 的胞内区对于 gp130 的信号转导又是必需的^[11]。

2 IL-6 在肝脏再生过程中的重要作用

2.1 IL-6 促肝细胞增殖

上世纪 90 年代初，经典的切除 2/3 鼠肝的动物模型中，见到术后约 12~15 h DNA 合成同步开始，20~24 h 达高峰，48 h 残余肝脏的大小几乎增加一倍，而在 7~10 天则突然停止生长，肝脏完全恢复。科学家在动物实验中发现，大鼠肝部分切除术(partial hepatectomy, PH)诱导肝再生的过程中 IL-6 是重要的因素之一，而且其血清浓度在术后的 24~48 h 显著升高^[12]。近年来，不断有研究证明 IL-6 是肝再生过程中的重要因子。1996 年，Gressman 等^[13]发现，IL-6 基因缺失小鼠 PH 术后肝细胞 DNA 合成明显受抑制，G₁ 期异常，包括 STAT3 的激活被抑制，AP1、Myc 及 cyclinD1 的表达亦呈抑制状态，这也就是说由于 IL-6 基因的缺失，肝细胞的增殖受到抑制，而对于术前给予 IL-6 的小鼠来说，上述改变可以得到纠正。甚至还有人发现 TNF- α 受

体 1(TNFR1)基因剔除的小鼠 PH 术后的肝细胞增殖抑制现象也可以通过注射 IL-6 得到恢复^[2]。因此，可以认为 IL-6 促进肝细胞增殖，而且它与 TNF- α 一样是启动肝再生的早期信号转导机制中不可缺少的组成部分。近期有证据表明^[14]，IL-6 可以不依赖于 HGF、TGF、EGF 直接促进肝再生，是潜在的肝脏生长影响子(liver growth effector)，从而调控肝细胞的生长。但是，Sakamoto 等^[15]报道，IL-6 基因剔除小鼠 PH 术后对肝细胞增殖的抑制作用并不明显。IL-6 作用的不统一可能与实验中 IL-6 仅在一定浓度范围内才促进肝细胞增殖^[16]有关。此外，其他的因子，如 HGF、TGF- α 和血管内皮生长因子 A(VEGF-A)^[17]等在促进肝细胞增殖过程中亦有重要作用，而 TGF- β 和 IL-1 则是肝细胞增殖终止物质。这些因子通过自分泌及旁分泌途径作用于肝细胞，共同完成对肝细胞增殖的调控^[16]。

2.2 IL-6 参与调控肝细胞增殖的可能机制

PH 术后，肝细胞或肝组织大量缺失，可刺激细胞迅速释放 TNF- α 及其他细胞因子，5 min 内，氧自由基(ROS)产生，NF- κ B 激活，发生核转移，其下游基因随之活化，由于 IL-6 基因主要有 3 个顺式结合位点：NF κ B、C/EBP β 、AP-1，因此，IL-6 表达增加。IL-6 与其受体复合物(gp130/IL-6R α)结合，激活 JAK 激酶，使 STAT1 和 STAT3 发生磷酸化，活化的 STAT3 和其他的转录因子(C/EBP β 、AP-1)大大增强一些与细胞增殖有关因子的表达，如 c-myc、c-fos，协同生长因子(如 HGF、EGF 等)促进肝细胞发生有丝分裂，进行增殖。另一方面，IL-6 与其受体复合物结合后，同样也激活

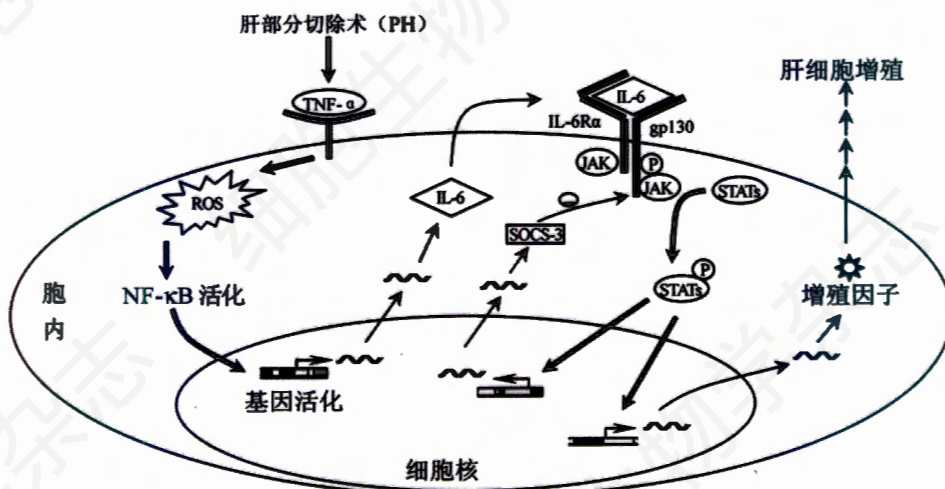


图 1 IL-6 在肝再生中的作用示意图

了下游的MAPK信号通路，有学者认为该通路激活也可以促进与生长、分化、分裂有关的基因的表达^[18]，介导肝再生^[19]。

当然，IL-6启动肝细胞的增殖并不是无限制地进行下去，其本身也存在负反馈调节机制。Campbell等^[20]报道小鼠注射IL-6后，2h即出现高浓度的细胞因子信号转导抑制物-3(suppressors of cytokine signaling-3, SOCS-3)，SOCS-3作为一种对IL-6/JAK/STAT信号转导通路的负向调节子，可能通过负反馈调节回路关闭IL-6/STAT3的信号转导，终止肝细胞进入有丝分裂期。事实上，活化的STAT3在促进增殖因子表达的同时，也启动了SOCS-3基因的表达。SOCS-3反过来可以抑制JAK激酶的磷酸化作用^[21]，使STATs无法正常传递信号，IL-6启动的肝再生信号即被关闭(图1)。

3 展望

肝脏是机体重要的器官之一，至少承担着5000种以上的生理功能。肝细胞再生机制是一个复杂的生物学课题。从目前的研究来看，肝细胞功能的超载可诱导肝再生的链式反应过程，其中适量表达的IL-6对启动肝细胞增殖、抑制凋亡^[22]起着非常重要

的作用。对于IL-6在肝再生中重要作用及其作用机制的研究，将为肝病治疗开辟新思路，并为确定新的药物作用靶标提供重要资料。

参考文献 (References)

- [1] Rhim JA *et al. Science*, 1994, **263**: 1149
- [2] Galun E *et al. Biochim Biophys Acta*, 2002, **1592**: 345
- [3] Stein B *et al. Drug Discovery Today*, 1998, **3**: 202
- [4] Fischer M *et al. Nat Biotechnol*, 1997, **15**: 142
- [5] Peters M *et al. J Immunol*, 1998, **161**: 3575
- [6] Keller ET *et al. Front Biosci*, 1996, **1**: d340
- [7] Sehgal PB *et al. Science*, 1987, **235**: 731
- [8] Kawano M *et al. Nature*, 1988, **332**: 83
- [9] Boulanger MJ *et al. Science*, 2003, **300**: 2101
- [10] Taga T *et al. Annu Rev Immunol*, 1997, **15**: 797
- [11] Martens AS *et al. J Cell Sci*, 2000, **113**: 3593
- [12] Salazar-Montes A *et al. Hepatol Res*, 1999, **15**: 10
- [13] Cressman DE *et al. Science*, 1996, **274**: 1379
- [14] Zimmers TA *et al. Hepatology*, 2003, **38**: 326
- [15] Sakamoto T *et al. Hepatology*, 1999, **29**: 403
- [16] 安勇等. *世界华人消化杂志*, 2001, **9**: 575
- [17] Davidson AJ *et al. Science*, 2003, **299**: 835
- [18] Tibbles LA *et al. Cell Mol Life Sci*, 1999, **55**: 1230
- [19] Taub R. *J Clin Invest*, 2003, **112**: 978
- [20] Campbell JS *et al. J Clin Invest*, 2001, **107**: 1285
- [21] Heinrich PC *et al. Biochem J*, 2003, **374**: 1
- [22] Zimmers TA *et al. Hepatology*, 2003, **38**: 1590

The Role of Interleukin-6 in Liver Regeneration

Huan Dou, Jing Gao*

(School of Life Sciences, School of Medicine, Nanjing University, Nanjing 210093, China)

Abstract Interleukin-6 (IL-6) is a pleiotropic cytokine exerting multiple biologic activities on different types of target cells. Recently increasing evidence showed that it plays an important role in liver regeneration. IL-6 and its signaling cascade trigger the process of liver regeneration at the priming phase, which is so essential that can not be neglected. In this review, we summarized the IL-6 involved mechanism underlying hepatic proliferation regulation, which will provide some new therapeutic targets for hepatic diseases.

Key words IL-6; hepatocytes; liver regeneration

Received: January 19, 2004 Accepted: April 12, 2004

*Corresponding author. Tel: 86-25-83593374, Fax: 86-25-83686559, E-mail: jinggao@nju.edu.cn