

IL-26 在结核病发病中的免疫生物学作用及其潜在治疗

成淑豪¹ 王玉清² (通讯作者)

1.青海大学医学院 青海 西宁 810012

2.青海省第四人民医院 青海 西宁 810007

【摘要】：白介素-26 (IL-26) 是 IL-10 细胞因子家族中唯一兼具直接抗菌与促炎活性的 Th17 细胞因子，其通过破坏病原体细胞膜、激活免疫细胞及调控炎症反应参与宿主防御。结核病 (TB) 作为全球第二大传染病死因，其致病菌结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, MTB) 可通过脂质依赖性机制逃逸巨噬细胞杀伤。近年研究发现，IL-26 不仅能直接结合 MTB 细胞壁脂阿拉伯甘露聚糖 (LAM) 诱导细菌裂解，还可通过 TLR2 信号增强巨噬细胞分泌肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和 CXCL8 趋化因子配体 8 (CXCL8)，协同抑制 MTB 增殖。然而，IL-26 的过度促炎效应可能加剧肺部组织损伤，提示其治疗应用需权衡免疫保护与病理损伤的平衡。本文系统综述 IL-26 的分子特性、免疫调控机制及其在结核病中的潜在治疗价值，为开发新型抗结核策略提供理论依据。

【关键词】：细胞因子；IL-26；结核分枝杆菌；Th17 细胞；免疫调节；抗菌肽；组织损伤

DOI:10.12417/2705-098X.25.22.070

结核病是由 MTB 引起的呼吸道传染性病,据世界卫生组织 (WHO) 2023 年报告, TB 仍是全球第二发传染病致死病因^[1]。MTB 经呼吸道侵入肺泡巨噬细胞后, 触发细胞因级联反应, 包括 TNF- α 、干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 等, 这些分子在调控宿主免疫应答和炎症反应中发挥关键作用。近年来, IL-26 因其独特的抗菌与促炎双重功能受到关注。作为 Th17 细胞分泌的核心细胞因子, IL-26 不仅可直接杀伤病原体, 还能通过调控免疫细胞功能参与宿主防御。然而, 其在结核病中的具体作用机制及治疗潜力仍需系统阐述。本文将简要描述 IL-26 在 TB 中的研究进展。

1 IL-26 的分子特性与受体信号通路

1.1 分子结构与功能特征

IL-26 最初在疱疹病毒 saimiri 转化的 T 淋巴细胞中发现, 被命名为 AK155, 由 171 氨基酸组成, 质量为 19KDa, 故被归类为 IL-10 细胞因子家族^{[2][3]}。然而, 与其他 IL-10 细胞因子家族成员结构相比, IL-26 结构特征为两亲性 α 螺旋, 分子表面簇状分布阳离子氨基酸 (如精氨酸和赖氨酸), 赋予其类似抗菌肽 (Antimicrobial Peptide, AMP) 的膜破坏能力^[4]。另外, 与 IL-10 家族其他成员不同的是, IL-26 可通过多聚化增强与带负电荷的病原体细胞壁结合效率^[5]。

1.2 受体复合物与信号转导

IL-26 通过异二聚体受体复合物 (IL-20R1/IL-10R2) 激活下游信号。IL-20R1 特异性表达于上皮细胞和髓系细胞, 而 IL-10R2 广泛分布于多种免疫细胞^[6], 且研究证实了 IL-10R2 是组装功能性 IL-26 受体复合物所必需的^[7]。受体结合后, IL-26 激活 JAK-STAT 通路, 诱导 STAT1/3 磷酸化, 进而促进 TNF- α 、白细胞介素 6 (IL-6) 等促炎因子表达^[7]。

2 组织来源与分布细胞

IL-26 主要由 Th17 (T helper cell 17) 分泌^[8,9]。Th17 通常通过 T 细胞抗原受体激活, 但也可在 IL-1 β 刺激下迅速释放 IL-26, IL-1 β 可被视为 Th17 分泌 IL-26 的标志物^[10]。Th1 (T helper cell 1) 也可分泌, 但 Th2 (T helper 2 cell) 几乎不表达 IL-26^[11]。此外, 还有黏膜相关淋巴组织中存在的细胞毒性 CD8⁺T 细胞^[12]和自然杀伤细胞 (NK) 细胞^[13]以及驻留在肺中的 CD8⁺黏膜相关不变 T 细胞^[14]也会产生 IL-26。中性粒细胞在分化的早幼粒细胞阶段合成 IL-26 并储存在初级颗粒中, 在刺激下大量释放^[15]。在其他免疫细胞, 有研究者认为巨噬细胞和树突状细胞 (DC) 细胞均不表达 IL-26^[16]。但也有研究发现单核细胞需成熟为组织巨噬细胞后才能产生 IL-26^[17]。在非免疫细胞中, 支气管上皮细胞、类风湿关节炎患者的滑膜细胞、脊柱关节炎患者的平滑肌细胞也可产生 IL-26^[18-20]。

3 IL-26 的免疫生物学功能

3.1 抗菌作用：直接杀菌与免疫调节

根据细菌在宿主细胞的寄居部位, 分为胞外菌和胞内菌。胞外菌寄居在宿主细胞外的组织间隙、血液、淋巴液、组织液等体液中。而胞内菌分兼性和专性两种, 兼性胞内菌在宿主体内主要寄居在细胞内生长繁殖, 亦可在体外无活细胞的适宜环境中生存和繁殖。专性胞内菌不论在宿主体内或体外, 都只能在活细胞内生长和繁殖。IL-26 可以通过破坏细胞膜的完整性, 造成细胞内容物泄露, 从而抑制胞外菌, 如: 几种革兰氏阴性杆菌, 包括铜绿假单胞菌、大肠杆菌和肺炎克雷伯菌, 以及革兰氏阳性菌 (金黄色葡萄球菌) 的生长^[21]。同样, IL-26 有助于宿主对细胞内细菌的防御。麻风分枝杆菌是一种典型的兼性胞内菌, 在麻风分枝杆菌感染模型中, IL-26 通过与麻风分枝杆菌的细胞壁结合从而直接杀死麻风分枝杆菌外, 还可进入到

被麻风分枝杆菌感染的巨噬细胞内，诱导自噬，并于病原体共定位，共同导致抗菌反应^[22]。

3.2 促炎效应与病理损伤

尽管 IL-26 在抗菌防御中发挥关键作用，但其过度表达可能通过激活 STAT3 通路加剧慢性炎症，如，类风湿关节炎患者的关节液中 IL-26 水平升高，与滑膜组织破坏呈正相关^[19]。脊柱关节炎患者的肌成纤维细胞产生大量 IL-26，并诱导人成骨细胞骨矿化^[20]。

3.3 抗病毒与抗肿瘤作用

IL-26 可通过中和病毒表面负电荷抑制丙型肝炎病毒（HCV）复制^[23]，但其对水泡性口炎病毒（VSV）的感染性具有双向调节作用^[24]。IL-26 还可通过 TLR9 和 STING 通过增强胞外 DNA 的免疫识别，放大抗病毒应答^[25]。有研究认为 IL-26 可作为慢性乙型肝炎感染的生物标志物^[26]。在肿瘤微环境中，IL-26 通过抑制细胞毒性 T 淋巴细胞（CTL）功能促进免疫^[27]。

4 IL-26 与结核病

MTB 作为一种专性需氧的细菌，MTB 细胞壁既没有革兰阳性菌的磷壁酸，也没有革兰阴性菌的脂多糖，不像许多细菌有内毒素、外毒素，不存在能防治吞噬作用的荚膜，以及与致病能力相关联的细胞外侵袭性酶类。MTB 的致病作用与其细胞壁的脂质成分密切相关，且随着脂质含量增多，其毒力增强^[28]。MTB 感染导致巨噬细胞线粒体氧化磷酸化功能下降，感染宿主细胞线粒体功能，使得糖酵解增强，形成“瓦尔堡效应”，从而抑制宿主细胞的抗菌功能。且 MTB 诱导的线粒体膜电位降低和活性氧生成减少，这为 MTB 在胞内长期存活提供了有力条件^[29]。在一项体外试验中，研究者发现在 MTB 的侵袭过程中，MTB 不仅可引起巨噬细胞自噬的发生，还会导致细胞内脂肪酸代谢紊乱，引起泡沫细胞（FM）的形成，通过诱导 FM 的形成，MTB 不仅可以抑制巨噬细胞的吞噬作用给和防御功能，还可以为 MTB 在体内的长期生存提供营养来源^[30]。

与之相反，作为抵御 MTB 侵入机体的第一道防线和机体获得抗结核免疫的主要细胞，巨噬细胞既可以吞噬和杀伤 MTB，也可以作为抗原提呈细胞启动获得性免疫应答^[31]。MTB 依赖细胞壁脂质（如 LAM）逃逸巨噬细胞杀伤并诱导 FM 形成^[32]。IL-26 可直接结合 LAM，破坏 MTB 细胞膜，同时通过 TLR2 信号增强巨噬细胞分泌 NF- α 和 CXCL8，协同抑制胞内 MTB 增殖^[33,34]。TNF- α 不仅促进巨噬细胞抗结核免疫，也促进结核肉芽肿的形成^[35]。而 CXCL8 可以增强巨噬细胞活性以提高杀伤能力^[36]。此外，在结核性胸膜炎患者中 IL-26 浓度升高，提示其可能通过招募 Th22 细胞至感染部位增强局部免疫应答^[37]。而 IL-26 诱导的 Th22 细胞分化可进一步通过 IL-22 抑制 MTB 生长^[38]。另外，IL-26 可以驱动 THP1 细胞向 M1 型巨噬细胞极化，使其产生活性氧自由基（ROS）并诱导巨噬细胞自噬，以此消除细胞内 MTB^[33]。尽管 IL-26 以促炎作用为主，但其功能可能因微环境或疾病阶段不同而变化。如，在结核分枝杆菌感染后，单核细胞下调 IL-26 的表达，这与 IL-10 的免疫抑制作用相同，研究者认为这与结合分支杆菌逃避免疫反应和介导肺部长期感染的能力有关^[39]。

5 挑战与展望

目前对 IL-26 在结核病不同阶段（潜伏期、活动期、耐药期）的动态变化及其调控网络仍不明确。未来需结合单细胞测序技术解析 IL-26 在肉芽肿微环境中的细胞来源与作用靶点，并通过基因编辑动物模型验证其治疗潜力。此外，IL-26 的促炎特性可能限制其单独应用，开发 IL-26 与抗炎因子（如 IL-10）的联合疗法或纳米递送系统，可能是优化疗效的关键策略。IL-26 通过直接抗菌与免疫调节双重机制参与结核病防御，但其促炎特性提示需在治疗中精准调控。基于其独特的分子结构，开发 IL-26 重组蛋白或激动剂可能为耐药结核病提供新思路，而靶向 IL-26 信号通路的抑制剂或可缓解过度炎症导致的组织损伤。未来研究应聚焦 IL-26 的时空特异性作用，平衡其免疫保护与病理损伤效应，以实现结核病治疗的突破。

参考文献:

- [1] World Health Organization.Global tuberculosis report 2023[R].Geneva:World Health Organization;2023.
- [2] KNAPPE A.Induction of a novel cellular homolog of interleukin-10,AK155,by transformation of T lymphocytes with herpesvirus saimiri[J].J Virol,2000,74(8):3881-3887.
- [3] DONNELLY RP,SHEIKH F,DICKENSHEETS H,et al.Interleukin-26:an IL-10-related cytokine produced by Th17 cells[J/OL].Cytokine Growth Factor Rev.,2010,21(5):393-401.
- [4] MELLER S,DOMIZIO JD,VOO KS,et al.TH17 cells promote microbial killing and innate immune sensing of DNA via interleukin 26[J/OL].Nat Immunol,2016,18(5):555-565.
- [5] ZASLOFF M.Antimicrobial peptides of multicellular organisms[J].Nature,2002,415(6870):389-395.
- [6] SHEIKH F,BAURIN VV,LEWIS-ANTES A,et al.Cutting edge:IL-26 signals through a novel receptor complex composed of IL-20

receptor 1 and IL-10 receptor 2[J/OL].J Immunol,2004,172(5):2783-2787.

[7] HÖR S.The T-cell lymphokine interleukin-26 targets epithelial cells through the interleukin-20 receptor 1 and interleukin-10 receptor 2 chains[J/OL].J Biol Chem,2004,279(32):33343-33351.

[8] WILSON NJ,BONIFACE K,CHAN JR,et al.Development,cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells[J/OL].Nat Immunol,2007,8(9):950-957.

[9] MANEL N,UNUTMAZ D,LITTMAN DR.The differentiation of human TH-17 cells requires transforming growth factor- β and induction of the nuclear receptor ROR γ t[J/OL].Nat Immunol,2008,9(6):641-649.

[10] WEISS G,HABERMANN N,ILIEV M E,et al.IL-1 β induces the rapid secretion of the antimicrobial protein S100A7 via NLRP3 inflammasome activation in human keratinocytes[J/OL].J Invest Dermatol,2020,140(7):1297-1305.

[11] WOLK K,KUNZ S,ASADULLAH K,et al.Cutting edge:immune cells as sources and targets of the IL-10 family members?[J/OL].J Immunol,2002,168(11):5397-5402.

[12] CORRIDONI D,ANTANAVICIUTE A,GUPTA T,et al.Single-cell atlas of colonic CD8⁺T cells in ulcerative colitis[J/OL].Nat Med,2020,26(9):1480-1490.

[13] CELLA M,OCHI H,LANE P,et al.A human natural killer cell subset provides an innate source of IL-22 for mucosal immunity[J/OL].Nature,2009,457(7230):722-725.

[14] MEERMEIER EW,ZHENG CL,TRAN JG,et al.Human lung-resident mucosal-associated invariant T cells are abundant,express antimicrobial proteins,and are cytokine responsive[J/OL].Commun Biol,2022,5(1):942.

[15] BALDO A,DI DOMIZIO J,YATIM A,et al.Human neutrophils drive skin autoinflammation by releasing interleukin(IL)-26[J/OL].J Exp Med,2024,221(5):e20231464.

[16] WOLK K,WITTE K,WITTE E,et al.Maturing dendritic cells are an important source of IL-29 and IL-20 that may cooperatively increase the innate immunity of keratinocytes[J/OL].J Leukoc Biol,2008,83(5):1181-1193.

[17] CHE KF,TENGVAL S,LEVÄNEN B,et al.Interleukin-26 in antibacterial host defense of human lungs.Effects on neutrophil mobilization[J/OL].Am J Respir Crit Care Med,2014,190(9):1022-1031.

[18] CHE KF,KAARTEENAH O R,LAPPI-BLANCO E,et al.Interleukin-26 production in human primary bronchial epithelial cells in response to viral stimulation:modulation by Th17 cytokines[J/OL].Mol Med,2017,23(1):247-257.

[19] CORVAISIER M,DELNESTE Y,JEANVOINE H,et al.IL-26 is overexpressed in rheumatoid arthritis and induces proinflammatory cytokine production and Th17 cell generation[J/OL].PLoS Biol,2012,10(9):e1001395.

[20] HEFTDAL LD,ANDERSEN T,JÆHGER D,et al.Synovial cell production of IL-26 induces bone mineralization in spondyloarthritis [J/OL].J Mol Med,2017,95(7):779-787.

[21] MELLER S,DI DOMIZIO J,VOO KS,et al.TH17 cells promote microbial killing and innate immune sensing of DNA via interleukin 26[J/OL].Nat Immunol,2015,16(9):970-979.

[22] DANG AT,TELES RMB,WEISS DI,et al.IL-26 contributes to host defense against intracellular bacteria[J/OL].J Clin Invest,2019,129(5):1926-1939.

[23] BEAUMONTÉ,LAROCLETTE V,PREISSER L,et al.IL-26 inhibits hepatitis C virus replication in hepatocytes[J/OL].J Hepatol,2022,76(4):822-831.

[24] BRAUM O,KLAGES M,FICKENSCHER H.The cationic cytokine IL-26 differentially modulates virus infection in culture[J/OL].PLoS ONE,2013,8(7):e70281.

[25] POLI C,AUGUSTO JF,DAUVÉJ,et al.IL-26 confers proinflammatory properties to extracellular DNA[J/OL].J Immunol,2017,198(9):3650-3661.

[26] LUO L,JIANG L,TIAN Z,et al.The serum interleukin-26 level is a potential biomarker for chronic hepatitis B[J/OL].Medicine (Baltimore),2020,99(1):e18462.

- [27] NIU Y, YE L, PENG W, et al. IL-26 promotes the pathogenesis of malignant pleural effusion by enhancing CD4+IL-22+T-cell differentiation and inhibiting CD8+T-cell cytotoxicity[J/OL]. *J Leukoc Biol*, 2021, 110(1):39-52.
- [28] 车纾慧, 付玉荣, 伊正君. 结核分枝杆菌感染致巨噬细胞脂代谢改变的研究进展[J]. *中国人兽共患病学报*, 2018, 34(11):1044-1048.
- [29] CUMMING BM, ADDICOTT KW, ADAMSON JH, et al. *Mycobacterium tuberculosis* induces decelerated bioenergetic metabolism in human macrophages[J/OL]. *eLife*, 2018, 7:e39169.
- [30] GAO W, CAI Y, ZHANG G, et al. Lipidomics revealed the global lipid responses of primary bovine alveolar macrophages to infections of *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium bovis*[J/OL]. *International Immunopharmacology*, 2022, 104:108407.
- [31] 王雅, 李传友, 王伟, 等. 巨噬细胞在抗结核感染中的作用[J]. *中国防痨杂志*, 2018, 40(02):218-221.
- [32] GAWRISCH K. *Mycobacterium tuberculosis* enters macrophages with aid from a bacterial lipid[J/OL]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2019, 116(51):25372-25373.
- [33] HUANG K, ZHOU H, CHEN M, et al. Interleukin-26 expression in tuberculosis disease and its regulatory effect in macrophage polarization and intracellular elimination of *Mycobacterium tuberculosis*[J/OL]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2024, 14:1455819.
- [34] HAWERKAMP H C, VAN GEELEN L, KORTE J, et al. Interleukin-26 activates macrophages and facilitates killing of *Mycobacterium tuberculosis*[J/OL]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1):17178.
- [35] 李冰雪, 宝福凯, 柳爱华. 肿瘤坏死因子- α 与结核病关系的研究进展[J]. *中国热带医学*, 2010, 10(03):370-372.
- [36] O'KANE C M, BOYLE J J, HORNCastle D E, et al. Monocyte-Dependent Fibroblast CXCL8 Secretion Occurs in Tuberculosis and Limits Survival of *Mycobacteria* within Macrophages[J/OL]. *The Journal of Immunology*, 2007, 178(6):3767-3776.
- [37] YE Z J, ZHOU Q, YUAN M L, et al. Differentiation and Recruitment of IL-22-Producing Helper T Cells Stimulated by Pleural Mesothelial Cells in Tuberculous Pleurisy[J/OL]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2012, 185(6):660-669.
- [38] RONACHER K. IL-22: An Underestimated Player in Natural Resistance to Tuberculosis?[J]. *Frontiers in Immunology*, 2018, 9.
- [39] GUERRA-LASO J M, RAPOSO-GARCÍA S, GARCÍA-GARCÍA S, et al. Microarray analysis of *Mycobacterium tuberculosis*-infected monocytes reveals IL 26 as a new candidate gene for tuberculosis susceptibility[J/OL]. *Immunology*, 2015, 144(2):291-301.