

抑瘤素 M 在炎症性肠病中作用的研究进展

陶美慧 张颖 付好

摘要 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是反复发作的肠道炎性疾病,肠黏膜屏障破坏及免疫紊乱可能是 IBD 发病的关键机制。抑瘤素 M(oncostatin M, OSM)是一种具有多效性的细胞因子,在免疫、炎症、造血、骨代谢、纤维化及细胞增殖分化等方面具有重要作用。有研究表明,OSM 通过影响肠道屏障功能、炎性因子分泌及肠道纤维化参与 IBD 的发生、发展,并可以作为新的生物学标志物预测 IBD 患者抗肿瘤坏死因子治疗耐药。本文就 OSM 在 IBD 中的研究进展进行综述。

关键词 炎症性肠病 抑瘤素 M 肠黏膜屏障 纤维化 生物学标志物

中图分类号 R574

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.05.034

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组胃肠道非特异性慢性炎性疾病,包括克罗恩病(crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC),临床表现为反复发作的腹泻、腹痛、便血,并可能并发肠道狭窄、脓肿、瘘管、癌变等,影响患者的生活质量。21世纪以来,包括中国在内的新兴工业化国家的 IBD 发生率不断升高,有研究预计 2025 年中国的 IBD 患者将达到 150 万例,给国家的卫生保健系统带来极大挑战^[1]。目前观点认为 IBD 发病关键可能是肠黏膜屏障破坏及免疫紊乱,然而具体发病机制尚不明确。抑瘤素 M(oncostatin M, OSM)属于白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)家族成员,具有多种生物学活性。近年来研究表明 OSM 可参与上皮屏障功能,促进肠道炎性因子分泌和纤维化,并可以预测 IBD 患者对抗肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)治疗的应答,与 IBD 发生、发展关系密切。本文将综述 OSM 在 IBD 中的研究进展,以期进一步研究其在炎症性肠病中的作用及具体机制。

一、抑瘤素及其受体

1986 年 Zarling 等^[2]从佛波醇 12-肉豆蔻酸盐 13-乙酸酯活化的 U-937 淋巴瘤细胞上清液中分离纯化得到 OSM,并发现其可以抑制 A375 黑色素瘤和其他肿瘤细胞增殖。OSM 属于 IL-6 家族,该家族成员还包括 IL-6、IL-27、IL-11、IL-31、心脏营养

素-1(cardiotrophin 1, CT-1)、白血病抑制因子(leukaemia inhibitory factor, LIF)、睫状神经营养因子(ciliary neurotrophic factor, CNTF)以及心肌营养蛋白样细胞因子(cardiotrophin-like cytokine factor 1, CLCF1),其中 OSM 和 LIF 基因位点相邻,在蛋白结构、结合受体及生物学功能等方面具有相似性^[3]。基因组 DNA 分析显示,编码人源 OSM 的基因位于 22 号染色体 q12 区。人源 OSM 多肽经蛋白酶裂解后,产生由 196 个氨基酸残基构成的成熟分子,其中包含 5 个半胱氨酸残基,形成四螺旋束二级结构,并且半胱氨酸残基之间构成两个二硫键^[4]。肠道组织中,OSM 主要由包括 CD4⁺T 淋巴细胞和抗原递呈细胞在内的造血细胞表达^[5]。

作为 IL-6 家族成员,OSM 以低亲和力结合家族共有受体亚基 gp130 的同时,必须与第二受体 LIFR α 或 OSMR β 结合才能发挥生物学活性。其受体包括两种类型: I 型受体为 gp130/LIFR α 复合物,可以结合 OSM 和 LIF; II 型受体为 gp130/OSMR β 复合物,是 OSM 特异性受体^[3]。研究表明,在人类肠道黏膜组织中,OSMR 主要表达于基质细胞,而上皮细胞、造血细胞、内皮细胞的表达较少甚至无表达。IBD 患者中 OSMR 增多主要是由于表达 OSMR 的肠道基质细胞累积,而非单个基质细胞上 OSMR 表达量增多^[5]。

二、抑瘤素的作用机制及生物学功能

OSM 通过 OSMR 活化细胞内信号分子来发挥生物学功能。受体激活的第一步是 OSM 配体结合 gp130 受体亚基,使得 gp130 和 OSMR β 受体亚基同源或异源二聚体化,进而相互磷酸化,活化结合于受体胞质区的 Janus 激酶,从而磷酸化酪氨酸残基,最后选择性激活下游多种信号转导通路,包括信号转导

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82070572, 81770554, 81570501)

作者单位:430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科

通讯作者:付好,教授,博士生导师,电子邮箱:futureyu@hust.edu.cn

与转录激活子 (signal transducers and activators of transcription, STAT)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、磷脂酰肌醇-3-激酶/丝苏氨酸蛋白激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase/serine-threonine kinase, PI₃K/AKT) 等, 启动细胞内的信号级联反应, 调节基因表达, 介导相应效应^[3,4]。目前的研究表明, OSM 是一种具有多效性的细胞因子, 通过在不同的组织和细胞中激活相应信号转导通路, 参与免疫和炎症反应、造血、骨代谢、纤维化以及细胞增殖分化等多种生物学功能。

有研究报道在细菌性肺炎中, OSM 特异性作用于肺泡上皮细胞, 激活转录因子 STAT3, 诱导趋化因子 CXCL5 产生, 募集中性粒细胞, 参与固有免疫反应^[6]。另有研究显示在慢性自身免疫性荨麻疹中, OSM-OSMR 通过 JAK/STAT 通路介导自身免疫反应, 促进 IL-1、IL-6 和 IFN- γ 等炎症因子产生^[7]。此外, OSM 可磷酸化 MAPK 信号通路, 诱导肌成纤维细胞分泌金属蛋白酶组织抑制因子-1, 促进肝脏纤维化^[8]。总之, OSM 具有多种生物学活性, 参与机体重要的生理过程及许多疾病的发生、发展。目前越来越多研究关注 OSM 在自身免疫性疾病和炎症疾病中的作用。

三、抑瘤素与炎症性肠病

近年来研究显示, OSM 与 IBD 关系密切。Jostins 等^[9]通过全基因组关联研究和 Meta 分析发现, 22 号染色体上 OSM 的单核苷酸多态性 (rs2412970) 与 IBD 易感性相关。OSM 在急慢性结肠炎小鼠模型的炎症性结肠组织中表达显著增加, 且在血清和粪便中也发现表达上调^[10,11]。此外, 在 IBD 患者的血清和炎症性肠道黏膜中 OSM 蛋白表达显著高于健康对照组^[12]。越来越多的研究发现, OSM 在多个方面参与 IBD 的发生、发展, 并且对选择 IBD 的治疗方案以及探究新的治疗靶点有一定的启示作用。

1. OSM 与肠黏膜屏障: 肠黏膜屏障功能破坏是 IBD 发生、发展的关键因素之一。肠黏膜屏障包括机械屏障、化学屏障、免疫屏障及生物屏障, 其中机械屏障由完整的肠上皮细胞和细胞间连接构成, occludin、claudin-1、ZO-1、cadherin 及连接黏附分子等紧密连接蛋白对维持屏障功能的完整性发挥重要作用。研究表明 OSM 对上皮屏障功能具有重要的调控作用。Pothoven 等^[13]使用重组人 OSM 刺激呼吸道上皮细胞后, 上皮跨膜电阻下降, 异硫氰酸荧光素葡聚糖 4 (fluorescein isothiocyanate dextran 4, FITC-dex-

tran) 水平升高, 紧密连接结构破坏, 并在体内研究发现 OSM 水平与上皮渗漏标志物 α_2 -巨球蛋白的表达呈显著正相关, 这些结果说明 OSM 可诱导上皮屏障功能障碍。另外, OSM 可通过介导上皮-间充质细胞转化, 使上皮细胞获得某些间充质细胞的特性, 进而上皮细胞极性、细胞间紧密连接和黏附连接丧失, 导致上皮屏障功能受损^[14]。

遗传关联研究指出, IBD 易感基因 OSMR 与肠道上皮屏障功能和修复有关^[15]。细胞和动物实验都发现 OSM 可以影响肠黏膜屏障功能。有研究显示 OSM 以浓度依赖的方式下调 Caco-2 细胞紧密连接蛋白 ZO-1、occludin 和 claudin-1 的表达, 诱导肠道屏障功能障碍^[10]。除此之外, Li 等^[11]使用可以干预 OSM 途径的小檗碱处理慢性结肠炎小鼠, 结果显示血清中 FITC-dextran 下降, ZO-1、E-cadherin 和 occludin 等紧密连接蛋白升高, 肠黏膜屏障功能改善。这些发现表明 OSM 通过破坏肠黏膜屏障, 使肠道直接暴露于外界有害物质和病原体, 最终导致不受控制的肠道炎症反应。但也有研究发现 OSM 通过 STAT3 依赖的途径, 促进肠上皮细胞增殖, 并抑制其凋亡, 调节肠道屏障功能紊乱^[16]。

2. OSM 的促炎作用: IL-6 可上调促炎性细胞因子产生, 并抑制 T 细胞凋亡, 是介导慢性肠道炎症的重要介质之一。OSM 属于 IL-6 家族, 该家族成员的受体大多含有亚基 gp130 糖蛋白, 因此在生物学活性上有相似作用。研究证实, 在肠道基质细胞中, OSM 与 OSMR 结合后驱动下游通路, 促进 IL-6、细胞间黏附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、趋化因子等多种促炎性分子产生, 增加肠道炎症活动度, 并且 OSM 和 OSMR 的表达水平与 IBD 患者组织病理学严重程度密切相关^[5]。此外, Vossenkamper 等^[12]使用抗 OSM 抗体处理 IBD 患者肠道外植体, 发现 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等促炎性细胞因子减少。尽管部分研究表明, OSM 是具有双向调节作用的细胞因子, 作用形式很大程度依赖于其细胞来源、靶细胞类型及周围的免疫微环境。但目前, 在 IBD 中研究证据显示 OSM 主要发挥促炎的作用, 通过上调趋化因子、黏附分子及炎症细胞因子的表达, 促进肠道炎症, 阻断 OSM 对这一效应有一定的抑制作用。

3. OSM 与肠道纤维化: IBD 患者肠道纤维化是长期炎症反应和异常损伤修复导致过度细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 沉积的结果。OSM 可以

调节基质金属蛋白酶与基质金属蛋白酶组织抑制因子的平衡,影响 ECM 沉积,并且可以诱导的上皮-间充质细胞转化,在多种器官中具有促纤维化的作用。研究显示在特发性肺纤维化患者的肺泡灌洗液中,OSM 蛋白水平显著上调。研究者进一步通过动物实验发现经鼻腔给予小鼠重组鼠 OSM 后,出现剂量依赖性的胶原沉积,提示 OSM 在肺纤维化形成过程中发挥重要作用^[17]。另外,OSM 可通过刺激肝巨噬细胞,上调转化生长因子 $\beta 1$ 和血小板衍生生长因子 B,促进肝星状细胞 I 型胶原分泌,参与肝脏纤维化形成^[18]。

研究表明,OSM 对肠道慢性炎症纤维化也发挥重要作用。Haberman 等^[19]在儿童 CD 患者中发现,OSM 炎症基因与 ECM/胶原炎症基因标志紧密相关,这与将来肠道狭窄的发生有关。研究证实 OSMR 主要表达于肠道基质细胞,并且 OSMR 的表达与成纤维细胞产物 I 型胶原 $\alpha 1$ 链 (collagen type 1 alpha 1 chain, COL1A1)、成纤维细胞激活蛋白- α (fibroblast activation protein- α , FAP)、平足蛋白 (podoplanin, PDPN) 及 ICAM 1 呈显著正相关,其中 COL1A1 是 ECM 的主要成分,FAP 和 PDPN 表达于成纤维细胞表面,ICAM 1 是伴肠道狭窄的 CD 患者成纤维细胞上表达增高的黏附因子,提示 OSMR 可能参与 ECM 沉积、成纤维细胞激活及聚集^[5]。此外,Li 等^[11]提出小檗碱可能通过抑制 OSM 通路,减少胶原沉积,下调 FAP、PDPN 和 α 平滑肌肌动蛋白的表达,从而减轻葡聚糖硫酸钠诱导的慢性结肠炎肠道纤维化。这些证据表明 OSM 可促进 IBD 患者肠道纤维化,进而引起肠腔狭窄、肠梗阻等并发症,但是目前具体机制研究较少,进一步研究 OSM 在 IBD 中的促纤维化作用,以期寻找治疗肠道纤维化狭窄的新靶点。

4. 抗 TNF 疗效预测:目前,抗 TNF 是对 IBD 患者治疗有效的一线生物制剂,但高达 40% 的患者对抗 TNF 治疗耐药,迫切需要可以预测抗 TNF 疗效的生物学标志物,以期在治疗前识别疗效不佳的患者,实现个体化治疗。West 等^[5]提出治疗前肠道黏膜高水平的 OSM 与 IBD 患者对抗 TNF 治疗应答下降密切相关,OSM 可作为抗 TNF 疗效的预测标志物,其预测患者对英夫利昔单抗不良初始应答的 ROC 曲线下面积达 0.99,敏感度和特异性分别为 100% 和 91.7%。中国 IBD 患者,OSM 和 OSMR 在炎症和溃疡部位的结肠组织中高表达,且其表达水平与抗 TNF 治疗耐药有关^[20]。然而肠道黏膜 OSM 水平检测是侵入性的检查,在临床运用上有所局限。另有研究发现血清

OSM 水平也能有效预测抗 TNF 疗效^[21,22]。Bertani 等^[21]通过对接受英夫利昔单抗单药治疗的 CD 患者进行疗效预测标志物研究,发现第 54 周黏膜愈合患者的基线血清 OSM 基本为 0,而黏膜不愈合患者的血清 OSM 水平较高,差异有统计学意义,并且当基线血清 OSM 水平临界点取 14pg/ml 时,预测黏膜愈合的 ROC 曲线下面积为 0.91,敏感度和特异性分别为 96% 和 89%,与肠道黏膜 OSM 水平预测效果相差不大。OSM 除了可以预测抗 TNF 治疗疗效,对于 IBD 其他生物治疗也有一定的预测价值。Zhou 等^[23]在 TURANDOT 临床试验中发现 UC 患者外周血和肠道炎性组织中 OSM mRNA 表达、以及血清中 OSM 浓度与抗 MAdCAM-1 单克隆抗体 (PF-00547659) 治疗疗效相关,提示 OSM 是预测 PF-00547659 临床疗效的生物学标志物。总之,血清 OSM 是一种非侵入性、价廉、可靠的评价 IBD 生物治疗疗效的生物学标志物。患者血清 OSM 水平有助于评估生物制剂的选择及优化,以利于实现个体化治疗,提高治疗效果和生活质量,降低医疗保健负担。

此外,OSM 可能成为 IBD 治疗新靶点。West 等^[5]使用 Fc 标记的可溶性 OSMR-gp130 融合蛋白处理 Hh + α -IL-10R 模型小鼠,有效中和 OSM,同时 OSM 相关的炎症因子减少,对抗 TNF 治疗耐药的小鼠结肠炎严重程度减轻。Bordon^[24]提出对于抗 TNF 治疗耐药的 IBD 患者,靶向 OSM-OSMR 途径可能是潜在有效的治疗策略。Du 等^[25]探究 OSM-OSMR 相互作用位点和三维结构以及 OSM-OSMR 药物干预位点,发现包含两个“热点”残基 Phe160 和 Tyr214 的 3 个药物结合靶点,为设计阻断 OSM-OSMR 相互作用的小分子抑制剂提供思路,以提供更安全有效的靶向治疗。因此,OSM 可能是 IBD 新的治疗靶点,但是目前的证据较少,期待进一步开展动物实验和临床试验以证实其疗效。

四、展望

综上所述,OSM 作为 IL-6 家族中的一员,通过影响肠黏膜屏障功能,促进炎症反应和肠道纤维化,参与 IBD 肠道炎症的发生、发展。此外,OSM 可以作为预测 IBD 患者抗 TNF 治疗疗效的生物学标志物,有利于实现患者的个体化治疗。但目前有关 OSM 在 IBD 中作用的研究尚不足,OSM 对肠道屏障的影响存在争议,并且对其具体分子机制的研究不够深入,有待于进一步探讨 IBD 中 OSM 的信号转导通路及 OSM 与抗 TNF 治疗相互联系的网络。抗 OSM 治疗

可能开拓新的生物制剂,为目前 40% 对抗 TNF 治疗耐药的患者提供新的选择。

参考文献

- 1 Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025 [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 12 (12): 720 - 727
- 2 Zarling JM, Shoyab M, Marquardt H, *et al.* Oncostatin M: a growth regulator produced by differentiated histiocytic lymphoma cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1986, 83 (24): 9739 - 9743
- 3 Jones SA, Jenkins BJ. Recent insights into targeting the IL - 6 cytokine family in inflammatory diseases and cancer [J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18 (12): 773 - 789
- 4 Tanaka M, Miyajima A. Oncostatin M, a multifunctional cytokine [J]. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 2003, 149: 39 - 52
- 5 West NR, Hegazy AN, Owens BMJ, *et al.* Oncostatin M drives intestinal inflammation and predicts response to tumor necrosis factor - neutralizing therapy in patients with inflammatory bowel disease [J]. *Nat Med*, 2017, 23 (5): 579 - 589
- 6 Traber KE, Hilliard KL, Allen E, *et al.* Induction of STAT3 - dependent CXCL5 expression and neutrophil recruitment by oncostatin - M during pneumonia [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2015, 53 (4): 479 - 488
- 7 Luo XY, Liu Q, Yang H, *et al.* OSMR gene effect on the pathogenesis of chronic autoimmune Urticaria via the JAK/STAT3 pathway [J]. *Mol Med*, 2018, 24 (1): 28
- 8 Sohara N, Trojanowska M, Reuben A. Oncostatin M stimulates tissue inhibitor of metalloproteinase - 1 via a MEK - sensitive mechanism in human myofibroblasts [J]. *J Hepatol*, 2002, 36 (2): 191 - 199
- 9 Jostins L, Ripke S, Weersma RK, *et al.* Host - microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease [J]. *Nature*, 2012, 491 (7422): 119 - 124
- 10 Tan B, Luo W, Shen Z, *et al.* Roseburia intestinalis inhibits oncostatin M and maintains tight junction integrity in a murine model of acute experimental colitis [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2019, 54 (4): 432 - 440
- 11 Li H, Feng C, Fan C, *et al.* Intervention of oncostatin M - driven mucosal inflammation by berberine exerts therapeutic property in chronic ulcerative colitis [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11 (4): 271
- 12 Vossenkamper A, Foster K, Nevin K, *et al.* OSM neutralisation in IBD mucosal explant cultures reduces pro - inflammatory cytokine production [J]. *J Crohns Colitis*, 2019, 13: S37 - S37
- 13 Pothoven KL, Norton JE, Hulse KE, *et al.* Oncostatin M promotes mucosal epithelial barrier dysfunction, and its expression is increased in patients with eosinophilic mucosal disease [J]. *J Allergy Clin Im-*

munol, 2015, 136 (3): 737

- 14 Pothoven KL, Schleimer RP. The barrier hypothesis and Oncostatin M: restoration of epithelial barrier function as a novel therapeutic strategy for the treatment of type 2 inflammatory disease [J]. *Tissue Barriers*, 2017, 5 (3): e1341367
- 15 Mirkov MU, Verstockt B, Cleynen I. Genetics of inflammatory bowel disease: beyond NOD2 [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2 (3): 224 - 234
- 16 Beigel F, Friedrich M, Probst C, *et al.* Oncostatin M mediates STAT3 - dependent intestinal epithelial restitution via increased cell proliferation, decreased apoptosis and upregulation of SERPIN family members [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (4): e93498
- 17 Mozaffarian A, Brewer AW, Trueblood ES, *et al.* Mechanisms of oncostatin m - induced pulmonary inflammation and fibrosis [J]. *J Immunol*, 2008, 181 (10): 7243 - 7253
- 18 Matsuda M, Tsurusaki S, Miyata N, *et al.* Oncostatin M causes liver fibrosis by regulating cooperation between hepatic stellate cells and macrophages in mice [J]. *Hepatology*, 2018, 67 (1): 296 - 312
- 19 Haberman Y, Minar P, Karns R, *et al.* Mucosal inflammatory and wound healing gene programs reveal targets for stricturing behavior in pediatric crohn's disease [J]. *J Crohns Colitis*, 2020, doi 10.1093/ecco - jcc/jjaa166
- 20 张仪娜, 贾旭东, 黎军, 等. 抑瘤素 M 及其受体在 IBD 患者中的表达以及与抗 TNF 治疗中耐受反应发生的关系分析 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2018, 25 (3): 333 - 335
- 21 Bertani L, Fornai M, Fornili M, *et al.* Serum oncostatin M at baseline predicts mucosal healing in Crohn's disease patients treated with infliximab [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 52 (2): 284 - 291
- 22 Minar P, Lehn C, Tsai YT, *et al.* Elevated pretreatment plasma oncostatin M is associated with poor biochemical response to infliximab [J]. *Crohns Colitis* 360, 2019, 1 (3): otz026
- 23 Zhou H, Xi L, Ziemek D, *et al.* Molecular profiling of ulcerative colitis subjects from the TURANDOT trial reveals novel pharmacodynamic/efficacy biomarkers [J]. *J Crohns Colitis*, 2019, 13 (6): 702 - 713
- 24 Bordon Y. Cytokines: oncostatin M - a new target in IBD? [J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17 (5): 280
- 25 Du Q, Qian Y, Xue W. Molecular simulation of oncostatin m and receptor (OSM - OSMR) interaction as a potential therapeutic target for inflammatory bowel disease [J]. *Front Mol Biosci*, 2020, 7: 29

(收稿日期: 2020 - 12 - 12)

(修回日期: 2020 - 12 - 25)

(接第 160 页)

- 23 Inpanya P, Faikrua A, Ounaron A, *et al.* Effects of the blended fibroin/aloe gel film on wound healing in streptozotocin - induced diabetic rats [J]. *Biomed Mater (Bristol)*, 2012, 7(3): 35008
- 24 王鸿羽, 郭伟光. 全蝎软膏外用治疗糖尿病足溃疡创面愈合的临床观察 [J]. *四川中医*, 2019, 37(12): 112 - 113
- 25 张东萍, 曹建春. 血竭生肌膏对糖尿病大鼠基质金属蛋白酶类表达的影响 [J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2016, 22(6): 571 - 575
- 26 何坤, 甘仲霖, 杨艳, 等. 湿润烧伤膏治疗糖尿病足溃疡疗效的

系统评价 [J]. *西南医科大学学报*, 2017, 40(3): 243 - 248

- 27 李博文, 金珏安, 徐磊, 等. 生肌象皮膏对糖尿病足溃疡大鼠创面愈合及 Notch 信号通路的影响 [J]. *中国药师*, 2019, 22(9): 1634 - 1638
- 28 赵钦, 朱明艳, 周月宏. 芦荟烧伤膏对糖尿病大鼠末梢循环障碍及足溃疡的疗效研究 [J]. *实用药物与临床*, 2017, 20(9): 1000 - 1003

(收稿日期: 2020 - 12 - 06)

(修回日期: 2020 - 12 - 14)