

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.23.009

文章编号: 1005-8982 (2020) 23-0042-04

## IL-17 和 NF- $\kappa$ B 信号通路在敌草快中毒后 肾损伤中的作用及相互关系\*

岑祥莹<sup>1</sup>, 陆元兰<sup>1</sup>, 王怡宁<sup>1</sup>, 李显<sup>2</sup>, 喻安永<sup>1</sup>, 李建国<sup>3</sup>

(1. 遵义医科大学附属医院 急诊科 贵州 遵义 563003; 2. 遵义医科大学 研究生院 贵州 遵义 563003; 3. 遵义医科大学珠海校区, 广东 珠海 519000)

**摘要:** 敌草快是一种联吡啶类除草剂, 近年来应用越来越广泛。敌草快对人体具有很强毒性, 误服敌草快可导致全身多器官损伤。肾脏是敌草快中毒吸收后向体外排泄的主要器官, 误服敌草快后引起的急性肾损伤逐渐引起人们的关注。敌草快中毒后能使体内细胞产生活性氧 (ROS), 导致氧化应激, 从而提高白细胞介素 17 (IL-17) 水平及激活核转录因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 信号通路, IL-17 与 NF- $\kappa$ B 信号通路相互作用, 并作为损伤因子引起脏器结构和功能的损伤, 其中包括肾脏的急性损伤。该文就敌草快中毒后肾损伤与 IL-17 及 NF- $\kappa$ B 信号通路之间可能的相互关系做一综述。

**关键词:** 肾损伤; 白细胞介素-17; 核转录因子- $\kappa$ B 信号通路; 敌草快; 中毒

**中图分类号:** R692

**文献标识码:** A

## Correlation between interleukin 17 and NF- $\kappa$ B signaling pathway in renal injury after diquat poisoning\*

Xiang-ying Cen<sup>1</sup>, Yuan-lan Lu<sup>1</sup>, Yi-ning Wang<sup>1</sup>, Xian Li<sup>2</sup>, An-yong Yu<sup>1</sup>, Jian-guo Li<sup>3</sup>

(1. Department of Emergency, Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563003, China; 2. Department of Graduate and Research, Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563003, China; 3. Campus of Zunyi Medical University, Zhuhai, Guangdong 519000, China)

**Abstract:** Diquat is a kind of bipyridine herbicide. In recent years, the application of diquat has become increasingly widespread. Diquat has severe toxicity to the human body. Misadministration of diquat can lead to multiple organ damage, in which kidney is the main organ excreted in vitro after diquat absorbed. Therefore, people have gradually paid great attention to acute kidney injury caused by improper administration of diquat. After diquat poisoning, cells in the body can produce reactive oxygen species (ROS), resulting in oxidative stress, thus increasing IL-17 and activating NF- $\kappa$ B signal pathway. IL-17 interacts with NF- $\kappa$ B signaling pathway and acts as an injury factor to cause damage to organ structure and function, including acute kidney injury. This article reviews the possible correlation between renal injury after Diquat poisoning and IL-17 and NF- $\kappa$ B signaling pathways.

**Keywords:** renal injury; interleukin-17; NF- $\kappa$ B signaling pathway; diquat; poisoning

敌草快 (1, 1'-亚乙基-2, 2'-联吡啶二溴盐), 属联吡啶类除草剂。近年来由于百草枯水剂的停产,

收稿日期: 2020-06-10

\* 基金项目: 国家自然科学基金 (No: 81760233); 贵州省教育厅自然科学研究项目 (No: GZZ20117006); 贵州省遵义市联合基金 [遵义科合 HZ 字 (2019) 95 号, 黔科合 LH 字 (2017) 7098 号]

[通信作者] 李建国, E-mail: 389557764@qq.com

敌草快中毒的人数明显增加<sup>[1]</sup>。敌草快中毒具有高病死率, 并且无特效的治疗方法, 现已成为现代中毒治疗学的研究热点。

敌草快可经口服或皮肤破损处接触中毒, 不与体内大分子结合, 48 h 内摄入量的 45% 以原型经肾脏和肠道排出, 肾脏是其主要排泄器官。研究者通过对敌草快中毒死亡患者的解剖总结发现, 81% 急性敌草快中毒患者会出现急性肾损伤, 肾脏存在着明显的肾小管坏死<sup>[2]</sup>。肾功能受损的并发症会导致病情的进一步加重<sup>[3]</sup>。重度联吡啶类除草剂中毒的急性肾损伤发病风险显著升高, 与百草枯相比, 敌草快中毒并发严重急性肾衰竭的发生率更高<sup>[4]</sup>。由于肾损伤的突出, 以往关于急性肾损伤的研究甚少, 因此肾损伤机制的研究越来越引起人们的重视。当敌草快进入机体后, 在还原型辅酶 II 和细胞色素还原酶作用下, 其氧化还原循环可能导致高度不稳定的敌草快自由基将电子转移到分子氧上, 形成超氧离子自由基, 引起机体产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS), ROS 造成线粒体功能障碍, 进一步造成广泛的细胞损伤和死亡<sup>[5-6]</sup>。核转录因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 是敌草快氧化应激激活的一个转录因子<sup>[7]</sup>, NF- $\kappa$ B 一旦被激活, 就会增加参与促进细胞死亡或存活的许多基因的表达。研究发现, 白细胞介素-17 (Interleukin 17, IL-17) 及其家族成员直接或间接参与了 NF- $\kappa$ B 信号通路的活化过程<sup>[8]</sup>。

本文以敌草快中毒后肾损伤、IL-17 及 NF- $\kappa$ B 信号通路间的相互关系, 并结合抑制 IL-17 和 NF- $\kappa$ B 信号通路表达在某些疾病研究中取得的进展做一综述, 希望对敌草快中毒导致的肾损伤有一个新的认知, 探讨及寻找更加有效的治疗方法。

## 1 肾损伤与 IL-17

IL-17 是由 CD4<sup>+</sup>T 细胞分泌的致炎细胞因子, 与机体内多种炎症性疾病密切相关。IL-17 受体分布广泛, 以脾脏和肾脏最丰富, IL-17 与相应受体结合而介导炎症反应。IL-17 可与 CD40 配体相互作用后促进细胞产生白细胞介素-6 (Interleukin 6, IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 等细胞因子。IL-6 能在机体免疫调节、应激反应及防御系统中起关键作用。间接表明 IL-17 在炎症形成和参与机体免疫调节与防御系统中起作用。

通过复制缺乏 IL-17 表达的动物模型实验发现,

肾脏中有 CD4<sup>+</sup>T 细胞的 Th17 亚群浸润, 参与肾脏炎症反应<sup>[9]</sup>。IL-6 和 TNF- $\alpha$  作为 IL-17 的下游因子, 其表达的升高也与肾损伤密切相关。CHEN 等<sup>[10]</sup>在缺血再灌注肾损伤研究中发现, 血清 IL-6 的表达与炎症反应水平呈正相关, 应用 IL-6 抑制剂后, 肾脏炎症反应明显减轻。Saa3 启动子活性在受损肾脏中与 TNF- $\alpha$  同步上调, TNF- $\alpha$  的 Saa3 启动子活性的增加, 提示 TNF- $\alpha$  在肾纤维化发展中起至关重要的作用<sup>[11]</sup>。

张伟等<sup>[12]</sup>在百草枯中毒大鼠的实验研究中发现, 染毒组大鼠 IL-17 表达明显升高; 焦路阳<sup>[13]</sup>的研究发现, 百草枯致大鼠急性肾损伤时, IL-6、TNF- $\alpha$  等细胞因子也发生变化, IL-6 的表达水平在 6 h 内增加一倍, 72 h 达到高峰, 且 IL-6 可作为肾损伤严重程度的评估指标。CHOI<sup>[5]</sup>的研究也发现, 暴露于敌草快下的细胞中 IL-6、TNF- $\alpha$  的表达也相应提高。以上结果提示, 联吡啶类除草剂中毒后肾损伤与 IL-17 有关。

## 2 肾损伤与 NF- $\kappa$ B 信号通路

NF- $\kappa$ B 被称为氧化应激敏感型转录因子, 细胞未受到刺激时, 细胞内的 NF- $\kappa$ B 仅以无活性的形式留于胞浆, 不具有调节基因转录的能力; 其活化依赖于抑制蛋白 I $\kappa$ B 的泛素化。当细胞受到刺激时, 蛋白激酶 I $\kappa$ K (I $\kappa$ B kinase) 被激活, 激活后可分别使 I $\kappa$ B $\alpha$  和 I $\kappa$ B $\beta$  的特异性位点丝氨酸磷酸化, 触发 I $\kappa$ B 的泛素化和降解, 随即 NF- $\kappa$ B 被激活<sup>[14]</sup>。NF- $\kappa$ B 作为重要的转录因子复合物, 通过激活细胞因子级联反应及其促炎介质对炎症反应起到调节作用。

CHOI<sup>[5]</sup>的研究发现暴露于敌草快的细胞中 NF- $\kappa$ B 通路的活性升高, 敌草快可降低 NF- $\kappa$ B 抑制蛋白 I $\kappa$ B 的水平, 正常大鼠的肾组织中 NF- $\kappa$ B 活性很低, 而急性敌草快中毒大鼠肾组织中 NF- $\kappa$ B 活性明显增加。文献报道<sup>[6, 12]</sup>染毒大鼠的肾脏损伤主要表现在皮质部近曲小管最常受累的, 表现有不同程度的充血、水肿及坏死。文献研究表明<sup>[15]</sup>, 敌草快中毒后显著上调肾组织中的 Toll 样受体 3 (Toll-like receptor 3, TLR3) 表达, TLR3 通过激活 NF- $\kappa$ B 加剧肾组织炎症和细胞凋亡, 从而促进敌草快诱导的急性肾损伤, 结果提示, NF- $\kappa$ B 参与联吡啶类除草剂中毒所致的肾损伤过程。

## 3 IL-17 与 NF- $\kappa$ B 信号通路

IL-17 通过促进 NF- $\kappa$ B 亚基 p65、p50 和 c-Rel

的核易位直接激活 NF- $\kappa$ B 的经典途径,当表达 IL-17 的细胞受到外界刺激时,IL-17 与相应受体结合,向细胞内传递信号,随后 Act1 被招募到受体上,TRAF6 亦会通过 Act1 被招募到受体复合物上,Act1 在这里起到 E3 泛素连接酶的作用,使 TRAF6 泛素化;泛素化的 TRAF6 能与 TAB1/TAB2 复合体中 TAB2 的锌指结构直接相互作用,这种相互作用使 TAB1/TAB2 复合体发生共聚化,从而磷酸化 TAK1,使 TAK1 活化;活化的 TAK1 能够磷酸化 I $\kappa$ B $\beta$ ,从而活化 I $\kappa$ B 复合体,最终激活 NF- $\kappa$ B<sup>[16]</sup>。

有研究证实 IL-17 刺激细胞产生 TNF- $\alpha$  和 IL-6,对 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活反应具有正反馈作用<sup>[17]</sup>。TNF- $\alpha$  和 IL-6 通过下调 TLR2 介导的 ERK1/2 磷酸化使 NF- $\kappa$ B 激活<sup>[18]</sup>。

NF- $\kappa$ B 还在调节 T 细胞自身免疫和炎症功能方面发挥至关重要的作用。NF- $\kappa$ B 的激活有两条途径,即经典途径和非经典途径。经典的 NF- $\kappa$ B 通路是 CD4<sup>+</sup>T 细胞分化产生 Th17 细胞所必需的<sup>[19]</sup>。虽然非经典 NF- $\kappa$ B 信号通路对 CD4<sup>+</sup>T 细胞的分化不是必备条件,但对 Th17 细胞发挥炎症功能及相应病理效应起着至关重要的作用<sup>[20]</sup>。Th17 细胞迁移到炎症微环境后通过表达 IL-17、GM-CSF 等细胞因子而获得病理效应<sup>[21]</sup>。研究表明<sup>[22]</sup>,I $\kappa$ B 抑制剂对小鼠产生 Th17 细胞的影响相当明显,I $\kappa$ B 在 Th17 细胞中低度表达,在有 I $\kappa$ B 抑制剂的情况下,IL-17 的表达明显上升。也有研究者发现<sup>[23]</sup>,哺乳动物不育系 20 相关激酶 3 (MST3) 作为支架蛋白促进 TAK1 与 I $\kappa$ B 复合物的结合,进而活化 NF- $\kappa$ B,从而在 IL-17 信号通路中起到正向调控的作用。

研究发现<sup>[24]</sup>,IL-17 通过激活 NF- $\kappa$ B 参与椎间盘退变的发生、发展过程。在类风湿性关节炎的研究中发现<sup>[25]</sup>,IL-17 刺激免疫细胞和滑膜成纤维细胞后可使 NF- $\kappa$ B 信号通路激活,在类风湿性关节炎的增殖和恶化中起关键作用。研究发现,IL-17 通过 ERK1/2 和 NF- $\kappa$ B 通路导致肺部损伤,此研究是通过应用 IL-17 拮抗剂观察肺部炎症得到减轻而证实的<sup>[26]</sup>。

#### 4 NF- $\kappa$ B 信号通路及 IL-17 抑制剂在相关疾病中的治疗进展

研究发现,使用 NF- $\kappa$ B 抑制剂可以抑制 IL-17 诱导的椎间盘退化<sup>[24]</sup>;白藜芦醇拮抗关节炎的作用机制与抑制 IL-17、下调 NF- $\kappa$ B 的表达及清除 ROS 相关<sup>[25]</sup>;可通过应用 IL-17 拮抗剂抑制 NF- $\kappa$ B 通路从

而减轻脂多糖诱导的急性肺损伤<sup>[26]</sup>。

#### 5 敌草快中毒的治疗

敌草快中毒的治疗一直致力于减少毒物的吸收或加快其消除,包括催吐、导泻、洗胃、血液透析和血液灌流等,但病死率仍高。随着研究深入,中毒患者死亡大多发生在早期多器官衰竭时急性肾损伤的少尿期<sup>[29]</sup>,因此越来越多的学者试图通过减轻早期肾损伤,增加中毒患者生存率。

通过对比常规治疗和血必净加常规治疗的回顾性研究,血必净能显著降低敌草快中毒产生的 ROS,也能降低 IL-17 下游的 IL-6、TNF- $\alpha$  表达,增加 I $\kappa$ B 的表达,使 NF- $\kappa$ B 的表达下降<sup>[28]</sup>。张伟等<sup>[12]</sup>发现,甘草酸二铵能明显降低百草枯中毒大鼠后血清及肾组织中 IL-6、IL-17 含量,改善肾功能;HU 等<sup>[23]</sup>进一步研究发现,甘草酸二铵减轻百草枯中毒急性肾损伤的机制与调控 NF- $\kappa$ B 信号通路有关。CHOI<sup>[5]</sup>发现应用 NF- $\kappa$ B 抑制剂能有效阻断敌草快中毒所致的神经退行性疾病。KUMRUNGSEE<sup>[11]</sup>运用 IL-6 抑制剂减轻小鼠的肾纤维化、肾小管萎缩和细胞外基质蛋白的生成,潜在提示如有效抑制 IL-17 和 NF- $\kappa$ B 信号通路的表达,可能减轻敌草快中毒肾脏损伤、改善患者的预后。

寻找敌草快中毒后造成脏器损伤的机制非常重要,同时力争减轻靶器官的损伤也是一项高价值的研究。既往对敌草快中毒的研究集中在肺脏,对肾脏的研究较少,但对既往病例的总结发现,敌草快中毒后肾脏的损伤也是患者致死的重要原因,而肾脏对维持内环境的稳态非常重要,因此,积极探索中毒后致肾脏损伤的机制可能为提高中毒患者生存率的一个途径。本文总结了目前部分敌草快中毒致肾损伤的重要中介因子,希望为探索敌草快中毒后肾损伤的机制研究提供思路。

#### 参 考 文 献:

- [1] 彭亮,陆元兰,潘万福,等.急性敌草快中毒 12 例诊治分析[J].中华危重症医学杂志(电子版),2018,11(1):49-51.
- [2] 赵旭明,朱建军,朱建良,等.百草枯"孪生兄弟"敌草快急性中毒的新认识——6 例病例总结并文献复习[J].中国急救医学,2018(6):493-496.
- [3] 许佳俊,郑建涛,朱景法,等.肿瘤坏死因子- $\alpha$  诱导蛋白 6 治疗减轻百草枯中毒大鼠急性肾损伤[J].中华危重病急救医学,2014(26):405-408.
- [4] LEE F Y, CHEN W K, LIN C L, et al. Organophosphate poisoning

- and subsequent acute kidney injury risk: a nationwide population-based cohort study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94: e2107.
- [5] CHOI S E, PARK Y S, KOH H C. NF- $\kappa$ B/p53-activated inflammatory response involves in diquat-induced mitochondrial dysfunction and apoptosis[J]. *Environ Toxicol*, 2018, 33(10): 1005-1018.
- [6] FUSSELL K C, UDASIN R G, GRAY J P, et al. Redox cycling and increased oxygen utilization contribute to diquat-induced oxidative stress and cytotoxicity in Chinese hamster ovary cells overexpressing NADPH-cytochrome P450 reductase[J]. *Free Radic Biol Med*, 2011, 50(7): 874-882.
- [7] PARK A, KOH H C. NF- $\kappa$ B/mTOR-mediated autophagy can regulate diquat-induced apoptosis[J]. *Arch Toxicol*, 2019: 1239-1253.
- [8] WEI L L, XIONG H F, LI W, et al. Upregulation of IL-6 expression in human salivary gland cell line by IL-17 via activation of p38 MAPK, ERK, PI3K/Akt and NF- $\kappa$ B pathways[J]. *Journal of Oral Pathol Med*, 2018, 47(9): 847-855.
- [9] ZHANG H S, SUN S C. NF- $\kappa$ B in inflammation and renal diseases[J]. *Cell Biosci*, 2015(5): 63.
- [10] CHEN W, YUAN H, CAO W M, et al. Blocking interleukin-6 trans-signaling protects against renal fibrosis by suppressing STAT3 activation[J]. *Theranostics*, 2019, 9(14): 3980-3991.
- [11] KUMRUNGSEE T, KARIYA T, HASHIMOTO K, et al. The serum amyloid A3 promoter-driven luciferase reporter mice is a valuable tool to image early renal fibrosis development and shows the therapeutic effect of glucosyl-hesperidin treatment[J]. *Sci Rep*, 2019, 9: 14101.
- [12] 张伟, 张剑锋, 李浩, 等. 甘草酸二铵对百草枯中毒大鼠肾组织 Toll 样受体 4 表达的影响 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2015, 24(11): 1214-1219.
- [13] 焦路阳, 宋志善, 郭庆合, 等. 急性百草枯中毒大鼠肾损害时血清中炎性因子的变化 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2011, 29(3): 227-229.
- [14] MORGAN M J, LIU Z G. Crosstalk of reactive oxygen species and NF- $\kappa$ B signaling[J]. *Cell Res*, 2011, 21: 103-115.
- [15] HU X, CHEN L H, LI T G, et al. TLR3 is involved in paraquat-induced acute renal injury[J]. *Life Sci*, 2019, 223: 102-109.
- [16] WU N L, HUANG D Y, TSOU H N, et al. Syk mediates IL-17-induced CCL20 expression by targeting Act1-dependent K63-linked ubiquitination of TRAF6[J]. *Journal of Invest Dermatol*, 2015, 135(2): 490-498.
- [17] MIYAKE S, OGO A, KUBOTA H, et al.  $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate suppresses NF- $\kappa$ B activation and IL-6 production in TE-1 cancer cells[J]. *In Vivo*, 2019, 33(2): 353-358.
- [18] CHANG H C, LIN K H, TAI Y T, et al. Lipoteichoic acid-induced TNF- $\alpha$  and IL-6 gene expressions and oxidative stress production in macrophages are suppressed by ketamine through downregulating toll-like receptor 2-mediated activation of ERK1/2 and NF- $\kappa$ B[J]. *Shock (Augusta Ga)*, 2009, 33(5): 485-492.
- [19] LIU S Q, CHEN Z J. Expanding role of ubiquitination in NF- $\kappa$ B signaling[J]. *Cell Res*, 2011, 21(1): 6-21.
- [20] YU J Y, ZHOU X F, NAKAYA M, et al. T cell-intrinsic function of the noncanonical NF- $\kappa$ B pathway in the regulation of GM-CSF expression and experimental autoimmune encephalomyelitis pathogenesis[J]. *Journal of Immunology*, 2014, 193(1): 422-430.
- [21] EL-BEHI M, CIRIC B, DAI H, et al. The encephalitogenicity of TH17 cells is dependent on IL-1- and IL-23-induced production of the cytokine GM-CSF[J]. *Nature Immunology*, 2011, 12(6): 568-575.
- [22] ANNEMANN M, WANG Z B, PLAZA-SIRVENT C, et al. I $\kappa$ BNS regulates murine Th17 differentiation during gut inflammation and infection[J]. *The Journal of Immunology*, 2015, 194(6): 2888-2898.
- [23] HU Y, OTA N, PENG I, et al. IL-17 RC is required for IL-17A and IL-17F-dependent signaling and the pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *Journal of Immunology*, 2010, 184(8): 4307-4316.
- [24] YAO Z X, NIE L, ZHAO Y P, et al. Salubrinal suppresses IL-17-Induced upregulation of MMP-13 and extracellular matrix degradation through the NF- $\kappa$ B pathway in human nucleus pulposus cells[J]. *Inflammation*, 2016, 39: 1997-2007.
- [25] KAMEL M, GAD A M, MANSOUR S M, et al. Novel anti-arthritis mechanisms of polydatin in complete Freund's adjuvant-induced arthritis in rats: involvement of IL-6, STAT-3, IL-17 and NF- $\kappa$ B[J]. *Inflammation*, 2018, 41(5): 1974-1986.
- [26] LI T J, ZHAO L L, QIU J, et al. Interleukin-17 antagonist attenuates lung inflammation through inhibition of the ERK1/2 and NF- $\kappa$ B pathway in LPS-induced acute lung injury[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(2): 2225-2232.
- [27] BERTRAM A, HAENEL S S, HADEM J, et al. Tissue concentration of paraquat on day 32 after intoxication and failed bridge to transplantation by extracorporeal membrane oxygenation therapy[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2013, 14: 45.
- [28] XU J J, ZHEN J T, TANG L, et al. Intravenous injection of Xuebijing attenuates acute kidney injury in rats with paraquat intoxication[J]. *World J Emerg Med*, 2017(8): 61-64.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 岑祥莹, 陆元兰, 王怡宁, 等. IL-17 和 NF- $\kappa$ B 信号通路在敌草快中毒后肾损伤中的作用及相互关系 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(23): 42-45.