

白细胞介素 -8 基因多态性与疾病关系的研究进展 *

刘 梅¹ 贺飞燕^{2△}

(1 安徽医科大学新疆临床学院 安徽 合肥 230032 2 新疆维吾尔自治区人民医院 新疆 乌鲁木齐 830001)

摘要 :白细胞介素 -8(IL-8)是一种炎症细胞因子。近年来研究发现 ,IL-8 不同基因型与胃癌、食管癌、乳腺癌、呼吸道合胞病毒感染、哮喘、阿尔茨海默病等疾病相关。本文就近年来国内外有关 IL-8 基因多态性与上述疾病的关系作一综述。

关键词 :白细胞介素 -8 基因多态性 疾病

中图分类号 :Q75 ,Q78 ,R730 文献标识码 :A 文章编号 :1673-6273(2012)09-1769-03

Research Progression of Relationship Between IL-8 Gene Polymorphism and some Diseases*

LIU Mei¹, HE Fei-yan^{2△}

(1 Xinjiang clinical college of Anhui Medical University, Hefei 230032, China;

2 No.3 Department of Carde Health care, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001, China)

ABSTRACT: Interleukin-8 (IL-8) is a kind of inflammatory cells factor. In recent years, IL-8 studies have found that different genotypes related with esophageal and gastric cancer, breast cancer, respiratory syncytial virus infection, Alzheimer's disease and so on. This paper reviewed recent years studies about IL-8 gene polymorphism and relationship of some diseases at home and abroad.

Key words: Interleukin-8; Gene polymorphism; Disease

Chinese Library Classification(CLC): Q75, Q78, R730 Document code: A

Article ID:1673-6273(2012)09-1769-03

白细胞介素 -8(Interleukin-8 ,IL-8)是一种炎症细胞因子 ,及中性粒细胞的诱导剂^[1]。近年来研究表明 机体 IL-8 水平由 IL-8 基因决定,而且发现 IL-8 基因变异与疾病的发生有关联。了解 IL-8 基因多态性与某些疾病发生、发展的关系 ,将对这些疾病的诊治、早期预防起到一定的作用。

1 IL-8 及其基因多态性

1.1 IL-8 的生物化学特性

1987 年 ,Yoshimra 及其同时首次从脂多糖(LPS)及植物血凝集(PHA)刺激的人血单核细胞培养上清液中提取并纯化出一种新的具有中性粒细胞趋化活性的蛋白质 ,此后发现单核细胞衍生的中性粒细胞趋化因子(MONCF)、单核细胞衍生的中性粒细胞活化肽(MONAP)、中性粒细胞活化因子(NAF)、淋巴细胞衍生的中性粒细胞活化肽(LYNAP)及粒细胞趋化肽等细胞因子的分子特性完全一致 ,属于趋化因子(CXC)亚族(α 亚族)的成员。1988 年在伦敦召开的一次国际学术会议上将该因子命名为 MONAP/IL-8 。IL-8 的分子量为 8.3kD ,耐热、耐碱、耐胰蛋白酶和α 糜蛋白酶 ,单核细胞产生的成熟 IL-8 分子主要含 72 个氨基酸 ;内皮细胞产生的成熟 IL-8 分子主要含 77 个氨基酸 ,占 70%。

1.2 IL-8 的基因多态性

人 IL-8 基因位于染色体 4q12-q21 ,全长 5.1kb ,基因组有 3 个内含子和 4 个外显子 ,5' 端上游有典型的 "CAT" 和 "TATA"

盒及激活因子(AP-1)结合序列和糖皮质激素反应成分(GRE)等结构^[2]。IL-8 基因与 CXC 亚族中 PF-4、GROα、γ IP-10 相连锁成熟的 IL-8 分子末端是由蛋白酶水解的不同所致。据文献报道 ,在 IL-8 基因在启动子及编码区存在多个单核苷酸多态性位点^[3-4]。这些多态性位点为 IL-8 在某些疾病发病过程中起了关键作用 ,因此成为近年来研究的热点。

2 IL-8 基因多态性与某些疾病关系的研究

2.1 与胃癌的关系研究

胃癌是国际上最常见的恶性肿瘤之一^[5] ,在我国其发病率居各类肿瘤的首位。IL-8 基因多态性作为一种遗传因素是与胃癌的有关 ,有人作了相关研究工作。对中国人群研究中 ,一些研究认为 A 等位基因会增加胃癌的危险^[6]。曾志荣等^[2]通过检测胃癌低发区 104 例健康人和 104 例胃癌患者及高发区 102 例健康人和 102 例胃癌患者的 -251A/T 位点基因多态性 ,结果发现在胃癌低发区 ,胃癌患者 IL-8 -251 A / A 基因型的频率略高于正常对照组;而在胃癌高发区 ,胃癌患者携带 IL - 8 -251A A 的频率明显高于普通人群,由此证实 IL-8- 251 A 等位基因与我国汉族人群胃癌的发生相关 ,以高发区明显。95%CI=0.39~1.15)。但有人在胃癌的一项研究中发现 ,认为 T 等位基因会增加胃癌的发病风险^[7]。

2.2 与乳腺癌的关系研究

乳腺癌是一种严重影响妇女身心健康甚至危及生命的最

* 基金项目 新疆维吾尔自治区人民医院资助项目(20101024)

作者简介 刘梅(1984-) 女 硕士研究生 ,主要研究方向老年神经系统疾病 ,Tel: 13565802958 ,E-mail :liumei0216@sina.com

△通讯作者 贺飞燕 E-mail :wulumuqihefeiyang@163.com

(收稿日期 2011-08-19 接受日期 2011-09-16)

常见的恶性肿瘤之一,对于美国妇女,乳腺癌的死亡率在所有癌症中占第二位,在大约8人中有1人患有此病^[8]。遗传因素作为一种研究热点,在乳腺癌发病中也起到一定的作用。刘继永等^[9]通过PCR-RFLP分析方法检测647名健康对照人群和426例乳腺癌患者的IL-8基因多态性,结果证实乳腺癌患者的IL-8-251AA基因型携带者患乳腺癌的风险比IL-8-251TT基因型降低了16%。结论是IL-8-251位点等位基因多态性可能与我国女性人群乳腺癌的发生存在一定的联系。

2.3 与呼吸道合胞病毒感染、哮喘的关系研究

呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)是2岁以下婴幼儿呼吸道感染主要原因,以毛细支气管炎为主^[10]。目前确切机制目前尚不清楚,多数严重的RSV感染的患儿并不存在以上高危因素,因此宿主遗传背景的差异可能与这种临床表型的差异有关。研究发现,白介素8存在基因多态性可能与RSV毛细支气管炎相关^[4]。IL-8基因有多个多态性位点,其中IL-8-251A/T位点由Hull^[11]等最先用于RSV毛细支气管炎的研究,因RSV毛细支气管炎住院的患儿IL-8-251A等位基因频率明显增高,251A/T基因多态性与RSV毛细支气管炎易感性相关,提示这种遗传差异可能导致患儿RSV感染后的疾病严重程度不同。国内田曼等^[12]通过PCR-RFLP技术研究320例RSV毛支患者及272例正常对照者IL-8基因-251A/T多态性,结果RSV毛支后喘息患者IL-8-251位点A等位基因频率54.6%,与对照组比较有统计学差异,此研究证实IL-8启动子-251A/T基因多态性与RSV毛支易感性相关。哮喘是由多种细胞特别是肥大细胞、嗜酸性粒细胞和T淋巴细胞参与的慢性气道炎症,同时也是儿童的主要慢性疾病,是受基因和环境因素影响的复杂的表型疾病^[13]。Beena Puthothu等^[14]通过研究322例哮喘儿童、131例患有RSV的婴儿及270例正常儿童的IL-8基因-251A/T、-781C/T多态性,结果证实IL-8的这两个基因多态性无论在单体型分析或单核苷酸多态性分析里,与哮喘及呼吸道合胞病毒感染相关性不明显。

2.4 与食管癌的关系研究

食管癌是发生在食管上皮组织的恶性肿瘤,主要包含鳞状细胞癌和腺癌,其发病率在发展中国家和发达国家呈现逐年增加的趋势^[15]。研究发现,虽然环境危险因素是食管癌发生的主要因素,但个体遗传易感性的差异也起了不容忽视的作用。张立玮等^[16]通过检测中国太行山南麓高发区的320例患者及404名健康人的IL-8-251A/T SNP分布情况,结果发现IL-8-251A/T SNP与中国太行山南麓高发区食管癌患者的发病风险无关,但携带AA基因型可增加家族性食管癌的易感性。

2.5 与阿尔茨海默病的关系研究

阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)是一种逐渐进展的神经退行性疾病,目前病因尚不清^[17]。随着人口的老龄化,AD的发病率逐年增高,社会经济负担日趋沉重。既往研究表明阿尔茨海默病病因复杂,与多种因素有关,如环境、种群和区域等。AD的发病机制十分复杂,但特定的基因背景是疾病发生发展的基础,相关基因研究成为阐明疾病发病机制的关键^[18]。研究表明,炎症反应在AD的病理改变过程中起关键性作用^[19]。A β 可以活化小胶质细胞,在基因表达中活化的小胶质细胞诱

导了很大改变,包括许多前炎症反应因子及趋化因子,最显著的是IL-1、IL-8等,这些基因可以放大炎症反应,导致更多的神经元损伤。在AD急性期反应中IL-1 β 、IL-6、IL-8等炎症因子表达上调^[20]。其中IL-8的表达受其基因控制,因此研究IL-8的基因多态性与AD的关系变得至关重要。目前国内外一些研究,从IL-8单核苷酸多态性方面进行研究。Alex Augusto Vendramini等^[21]通过研究巴西人群IL-8A-251T基因多态性和AD的关系,结果发现二者无相关性。Keshen Li等^[22]研究小组通过探讨中国黑龙江人群IL-8与亚甲基四氢叶酸还原酶之间的交互作用调制AD的风险,结果发现IL-8A-251T基因动态性和AD不相关,但MTHFR 677T/T与IL-8A-251A结合起来,与AD有一定的相关性。麦以成等^[23]通过研究广东地区汉族人群IL-8A-251T基因多态性和ApoE基因多态性与迟发性阿尔茨海默病的关系,结果发现IL-8A-251T基因多态性与LOAD的关联较弱。

3 小结

目前为止多个研究结果提示IL-8基因多态性可能是胃癌、乳腺癌、食管癌、呼吸道合胞病毒感染、哮喘、阿尔茨海默病的危险因素,但尚存争议,主要表现在不同研究之间病例组与对照组因型频率有差异,其可能原因与研究的设计方法、研究样本量的多少及IL-8基因频率在不同种族、地区的分布差异有关。因此,IL-8基因多态性与相关疾病的关系有待于进一步的深入研究,这对今后早期发现相关疾病的易感人群有重要价值,另外可将IL-8基因多态性应于辅助检查,辅助临床疾病的诊断,将为探索相关疾病的诊治提供新的途径与方法。

参考文献(References)

- [1] Kevin W. Garey, Zhi-Dong Jiang, Shashank Ghantaji, et al. A Common Polymorphism in the Interleukin-8 Gene Promoter Is Associated with an Increased Risk for Recurrent Clostridium difficile Infection [J]. Clinical Infectious Diseases, 2010; 51(12):1406-1410
- [2] 曾志荣, 周韶璋, 廖山婴, 等. 白介素8-251位点基因多态性与我国高低发区胃癌关系[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2005, 26(5): 537-540
Zeng Zhi-rong, Zhou Shao-zhang, Liao Shan-yi, et al. Correlation of Polymorphism of Interleukin 8 Gene -251 Locus and Gastric Cancer in High and Low Prevalence Regions in China [J]. Journal of Sun Yat-Sen University(Medical Sciences), 2005, 26(5):537-540
- [3] Jiang ZD, Okhuysen PC, Guo DC, et al. Genetic susceptibility to entero-aggregative Escherichia coli diarrhea: polymorphism in the interleukin-8 promoter region[J]. J Infect Dis, 2003, 188:506-511
- [4] 田曼, 陈荣华. 白介素8、RANTES基因多态性与呼吸道合胞病毒毛细支气管炎[J]. 国际呼吸杂志, 2008, 10(28):635-637
Tian Man, Chen Rong-hua. Interleukin -8 RANTES gene Polymorphism and respiratory syncytia virus bronchiolitis [J]. Int J Respir, 2008, 10(28):635-637
- [5] Yoonq J, Michael M, Leonq T. Targeted therapies for gastric cancer: current status [J]. Drugs, 2011, 71(11):1367-1384
- [6] Lu W, Pan K, Zhang L, et al. Genetic polymorphisms of interleukin (IL)-1B, IL-1RN, IL-8, IL-10 and tumor necrosis factor α and risk of gastric cancer in a Chinese population [J]. Carcinogenesis, 2005, 26

- (3):631-636
- [7] Lee WP, Tai DI, Lan KH, et al. The-251T allele of the interleukin-8 promoter is associated with increased risk of gastric carcinoma featuring diffuse-type histopathology in Chinese population [J]. Clin Cancer Res, 2005, 11 (18):6431- 6441
- [8] Visar Ajeti, Oleg Nadiarnykh, Suzanne M. Ponik et al. Structural changes in mixed Col I/Col V collagen gels probed by SHG microscopy: implications for probing stromal alterations in human breast cancer[J]. Biomed Opt Express,2011,2(8): 769-781
- [9] 刘继永, 翟祥军, 靳光付等. IL-8 基因多态性与中国人乳腺癌关系的研究[J]. 中国肿瘤 2007 ,16(1) 8-9
Liu Ji-yong, Zhai Xiang-jun, Jin Guang-fu, et al. A Study of Relationship between Polymorphisms of Interleukin-8 and Risk of Breast Cancer in Chinese Population [J]. Chinese Journal of Oncology, 2007,16(1):8-9
- [10] Dennis M. Lindel,Susan B. Morris ,Maria P. White ,et al. A Novel Inactivated Intranasal Respiratory Syncytial Virus Vaccine Promotes Viral Clearance without Th2 Associated Vaccine-Enhanced Disease [J]. PLoS ONE, 2011, 6(7): 1-14
- [11] Hull J, Thonlson A, Kwiatkowski D. Association of respiratory syncytial virus bronchiolitis with the interleukin 8 gene region in UK families[J]. Thorax, 2000, 55: 1023-1027
- [12] 田曼 赵德育 文惯宇等. 白细胞介素 8 -251 位点基因多态性与呼吸道合胞病毒毛细支气管炎及毛细支气管炎后婴幼儿喘息的关系[J]. 中华儿科杂志 2007,45(11):856-859
Tian Man,Zhao De-yu,Shi Sheng-yun,et al. Association between Interleukin -8 gene-251 locus polymorphism and respiratory syncytial virus bronchiolitis and post-bronchiolitis wheezing in infants[J]. Chin J Pediatr,2007,45(11):856-859
- [13] Emiko Noguchi, Hiromi Sakamoto, Tomomitsu Hirota, et al. Genome-Wide Association Study Identifies HLA-DP as a Susceptibility Gene for Pediatric Asthma in Asian Populations [J]. PLoS Genetics,2011,7 (7):1-9
- [14] Beena Puthothu, Marcus Krueger, Jessica Heinze, et al. Impact of IL8 and IL8-Receptor alpha polymorphisms on the genetics of bronchial asthma and severe RSV infections[J]. Clinical and Molecular Allergy, 2006,4(2):1-6
- [15] Chang Xiao-tian, Hou Xiu-li, Pan Ji-hong Pan, et al. Investigating the Pathogenic Role of PADI4 in Oesophageal Cancer [J]. Int J Biol Sci, 2011, 7(6):769-781
- [16] 张立玮 ,郝超群 ,牛巍巍等. IL-8 基因多态性与高发区食管癌发病风险的关联研究[J].中国肿瘤临床 2008,35(10):591-595
Hang Li-wei, Du Chao-qun, Niu Wei-wei, et al. Association of an Interleukin-8 Promoter Polymorphism with Esophageal Squamous Carcinoma in Mountain [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2008,35(10):591-595
- [17] Robin Altman, John C. Rutledge. The vascular contribution to Alzheimer's disease [J]. Clin Sci (Lond),2011, 119(10): 407-421
- [18] 陈晓春 ,陈枝挺. 重视阿尔茨海默病基因研究中的种群问题[J]. 中华神经科杂志 2010,43(9):601-602
Chen Xiao-chun, Chen Zhi-ting. Pay attention to population problems of Alzheimer's Disease in gene study [J]. Chin J Neurol, 2010,43(9): 601-602
- [19] 姚晶晶 ,陈岚 ,刘东戈. 炎症因子与阿尔茨海默病发病关系[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志,2008,15(3) 218-220
Yao Jing-jing, Chen Lan, Liu Dong-ge. Relationship between inflammatory factor and Alzheimer's Disease [J]. Chinese Journal of Neuroimmunology and Neurology,2008,15(3):218-220
- [20] Douglas G. Walker, John Link, Lih-Fen Lue, et al. Gene expression changes by amyloid peptide-stimulated human postmortem brain microglia identify activation of multiple inflammatory processes [J]. Journal of Leukocyte Biology, 2006, 79:596-610
- [21] Alex Augusto Vendramini, Roger Willian de Labio, Lucas Trevisani Rasmussen. Interleukin-8 Gene Polymorphism -251T>A and Alzheimer's Disease [J]. Journal of Alzheimer's Disease , 2007, 12: 221-222
- [22] Keshen Li, Shengyuan Liu, Songpo Yao. Interaction between Interleukin-8 and Methylenetetrahydrofolate Reductase Genes Modulates Alzheimer's Disease Risk[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2009, 27: 286-291
- [23] 麦以成 ,罗有年 ,顾鸿 ,等. 白细胞介素 8 和载脂蛋白 E 基因多态性与迟发性阿尔茨海默病的相关分析[J]. 中山大学学报(医学科学版),2010,31(1):118-121
Mai Yi-cheng, Luo You-nian, Gu Hong, et al. Association between Interleukin-8 and Apolipoprotein E Gene Polymorphism and Late onset Alzheimer's Disease [J]. Journal of Sun Yat-Sen University (Medical Sciences), 2010,31(1):118-121