

- and TIA patients: a meta-analysis[J]. J Clin Sleep Med, 2010,6(2):131-137.
- [29] Arzt M, Young T, Finn L, et al. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012,172(11):1447-1451.
- [30] 魏宏世, 张金华. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与缺血性脑卒中[J]. 中风与神经疾病杂志, 2011,28(5):475-477.
- [31] Culebras A. Sleep apnea and stroke[J]. Rev Neurol Dis, 2005,2(1):13-19.
- [32] Lip GY. Stroke in atrial fibrillation: epidemiology and thromboprophylaxis [J]. J Thromb Haemost, 2011, 9 Suppl 1:344-351.
- [33] Blackwell T, Yaffe K, Ancoliisrael S, et al. Associations between sleep architecture and sleep-disordered breathing and cognition in older community-dwelling men: the os-  
• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.08.042
- teoporotic fractures in men sleep study[J]. J Am Geriatr Soc, 2011,59(12):2217-2225.
- [34] Yaffe K, Laffan A, Harrison S, et al. Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women[J]. JAMA, 2011,306(6):613-619.
- [35] Ayalon L, Ancoliisrael S, Drummond S. Obstructive sleep apnea and age: a double insult to brain function? [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010,182(3):413-419.
- [36] Ryan S, Taylor C, McNicholas W. Predictors of elevated nuclear factor- $\kappa$ B-dependent genes in obstructive sleep apnea syndrome[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012,174(7):824-830.

(收稿日期:2016-10-02 修回日期:2016-12-01)

## 白细胞介素 23 与血液系统疾病关系的研究进展

刘艳娟<sup>1</sup>综述,孙志强<sup>2△</sup>审校

(1. 贵州医科大学, 贵阳 550004; 2. 南方医科大学深圳医院血液科, 广东深圳 510100)

[关键词] 白细胞介素 23; 血液病; 特发性血小板减少性紫癜; 多发性骨髓瘤; 白血病

[中图分类号] R551

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)08-1131-03

白细胞介素(IL)因最初发现其由白细胞产生又在白细胞间起调节作用,所以将此命名为白细胞介素,目前已发现了至少 38 个 IL,其中 IL-23 是 2000 年由 Oppmann 等<sup>[1]</sup>发现,它是 IL-12 细胞因子家族的一个新成员,可由多种细胞产生并作用于多种细胞的一类淋巴因子,它可和血细胞生长因子相互作用,共同完成造血和免疫调节功能。IL-23 在许多自身免疫性疾病的发病中起重要作用,如类风湿性关节炎<sup>[2]</sup>、强直性脊柱炎<sup>[3]</sup>、系统性红斑狼疮<sup>[4]</sup>;可诱导肿瘤反应,如肝癌<sup>[5-6]</sup>、大肠癌<sup>[7-8]</sup>、恶性黑色素瘤<sup>[9]</sup>;作为一个促炎细胞因子,还可诱导 CD4<sup>+</sup> T 细胞分泌 IL-17 和 IFN- $\gamma$ ,并刺激记忆性 CD4<sup>+</sup> T 细胞增殖。IL-23 作为一种细胞因子在多种疾病中呈高表达状态的报道越来越多,近年来,其与血液系统疾病的相关研究也越来越多。本文主要就近年来 IL-23 与血液系统疾病之间的关系进行简要综述。

### 1 IL-23 的分子结构及生物学功能

IL-23 属于 IL-12 家族成员,是一个由 p19 和 p40 亚基组成的异源二聚体,p19 为 IL-23 所特有,p40 是 IL-23 和 IL-12 共有<sup>[10]</sup>。IL-23 的受体包括 IL-12 受体  $\beta$ 1(IL-12R $\beta$ 1)和 IL-23 受体 2 个亚基,由活化的抗原提呈细胞包括树突状细胞(DC)和巨噬细胞产生的 IL-23 主要通过 IL-23 受体相互作用,激活下游信号通路而发挥生物学功能,主要作用于 Th17 细胞,是 Th17 细胞维持、分泌和记忆 T 细胞增殖的一种重要细胞因子,并能促进 Th17 细胞产生 IL-17A,IL-17F,IL-22 等细胞因子,参与多种疾病的发生、发展<sup>[11-12]</sup>。另外研究表明,IL-17 能结合于树突状细胞的 IL-17R,使其分泌大量的 IL-23,促进 Th17 细胞的分化及 IL-17 的分泌,并能促进 Th17 细胞产生 IL-17A,IL-17F,IL-22 等细胞因子,参与多种疾病的发生、发

展。有文献报道 IL-23 /IL-17 轴信号通路的大致过程为“IL-23——IL-23R——Th17——IL-17——血管生成因子——肿瘤”<sup>[13]</sup>。

### 2 IL-23 与血液系统疾病

**2.1 IL-23 与特发性血小板减少性紫癜(ITP)** ITP 是一种免疫性综合病征,是常见的出血性疾病。近几年,国内外研究发现,ITP 患者 IL-23 呈高表达状态。Yang 等<sup>[14]</sup>进行了 18 例正常对照组与 27 例 ITP 患者外周血 IL-17 与 IL-23 水平的检测,发现 ITP 患者外周血 IL-17、IL-23 水平较健康人明显升高;27 例患者经统一剂量激素治疗 1 个月,治疗有效组 17 例,治疗无效组 10 例,再次进行外周血 IL-17 与 IL-23 水平的检测,结果发现治疗有效组 IL-17、IL-23 水平较治疗前下降;而治疗无效组 IL-17、IL-23 水平较治疗前无明显下降因此提示 IL-17、IL-23 参与了 ITP 的发生、发展。Qian 等<sup>[15]</sup>采用 RT-PCR 和 ELISA 技术检测了 45 例 ITP 患者和 30 例健康对照组外周血中 IL-23 的基因及蛋白表达水平,最后发现 IL-23p19、p40、IL-23R、IL-12R $\beta$ 1、IL-17A 和 IL-17F 在 ITP 患者外周血的基因表达水平明显高于健康对照组。此外,他们还发现 ITP 患者血清 IL-23 水平与 IL-17 呈正相关,但与血小板计数呈负相关。最后得出结论,IL-23/IL-17 在 ITP 患者的表达明显升高,表明 IL-23/IL-17 在 ITP 的发病机制中起重要作用,但具体机制还有待进一步研究。Ye 等<sup>[16]</sup>通过 RT-PCR 检测 ITP 患者和健康对照组 IL-17 和 IL-23 的基因表达水平,利用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血浆中两者蛋白的水平,流式检测 TH17 细胞。最后发现 ITP 患者单个核细胞中 IL-23p19、IL-17p40、IL-23R、IL-12R $\beta$ 1、IL-17A、IL-17F、RORC 的 mRNA 表达水平是升高的,并且血浆中 TH17 细胞、IL-23 和 IL-17 的水

平也是升高的。他们还发现血浆中 IL-23 的表达水平与 Th17 细胞、IL-17 呈正相关,体外用 IL-23 刺激后,IL-17 的水平显著升高。另外,IL-23 和 IL-17 水平均经有效治疗后下降。最后得出结论,IL-23/Th17 途径可能是通过对 Th17 反应增强介导了 ITP 的发病机制。IL-23/Th17 途径可能是 ITP 治疗的一个潜在的治疗靶点。

**2.2 IL-23 与多发性骨髓瘤(MM)** MM 是一不可治愈的恶性浆细胞肿瘤,关于 IL-23 与 MM 的关系国内外相关报道较少。Li 等<sup>[17]</sup>对 27 例 MM 患者和 8 例健康对照组研究发现,MM 患者 IL-17 较健康对照组升高,但 IL-23 并无明显差异,在 MM 同组比较中,IL-17 和 IL-23 在 MM 的晚期均较早期表达水平升高。Shen 等<sup>[18]</sup>利用流式和 ELISA 技术对 30 例 MM 患者和 14 例健康对照组研究发现,MM 患者 Th17 细胞及其相关细胞因子 IL-17 及 IL-23 的表达水平均较健康对照组升高,其与肿瘤临床分期有显著的关系。IL-6 已被证实,在 MM 的骨髓微环境中是升高的,在 MM 免疫功能障碍的发病机制中起重要作用,而 IL-6 对 Th17 细胞的产生又起着重要作用,因此 Prabhala 等<sup>[19]</sup>对 MM 患者的 Th17 细胞及其相关细胞因子 IL-17 和 IL-23 做了相关研究,最后发现,MM 患者血清和骨髓中 IL-17 和 IL-23 均较健康对照组明显升高,他们还观察到 Th17 细胞极化后的 MM 患者的单个核细胞较健康对照组的单个核细胞更易诱导 IL-17 和 IL-23 的产生,IL-17 可通过 IL-17 受体促进肿瘤细胞生长。

**2.3 IL-23 与白血病** 白血病的发病机制目前尚未完全明确,其与 IL-23 具体存在怎样的关系呢?周浩等<sup>[20]</sup>发现 IL-23 对 K562 细胞(白血病细胞)有杀伤活性,呈时间依赖性,即随着时间延长,杀伤率明显增加。IL-23 作用于 PBMNC 后 IFN- $\gamma$ 、穿孔素、颗粒酶 B 的表达均明显增加。推测 IL-23 可能通过诱导 PBMNC 表达 IFN- $\gamma$ 、穿孔素、颗粒酶 B 发挥抗白血病细胞作用。Cocco 等<sup>[21]</sup>在对小儿急性 B 淋巴细胞白血病的研究中发现,与正常幼稚 B 淋巴细胞相比,IL-23R 主要在急性 B 淋巴细胞白血病细胞中表达上调,并且 IL-23 在体外可直接减缓肿瘤的生长,在体内可通过上调 miR15a 表达,进而下调 BCL-2 表达来诱导肿瘤细胞凋亡发挥抗肿瘤作用。该研究结果显示 IL-23 具有抗白血病活性。Zhu 等<sup>[22]</sup>对 62 例急性髓细胞性白血病患者和 125 例健康对照者研究发现急性髓细胞性白血病患者 IL-17F G 单突变( $RR=4.75, P<0.05$ )和 GG 纯合子突变( $RR=23.01, P<0.05$ )率较高。而 IL-17A, IL-23R 的单突变和纯化 AA 突变纯合体与急性髓细胞性白血病的易感性没有相关性。此外,ELISA 检测结果表明,急性髓细胞性白血病患者血清 IL-17 表现出和健康对照组之间无显著差异。IL-17F G 单突变和 GG 突变纯合子与急性髓细胞性白血病的易感性有相关性,而 IL-17 基因多态性和血清中 IL-17 水平与急性髓细胞性白血病的易感性无相关性。此外,IL-17A 和 IL-23R 基因多态性与急性髓细胞性白血病的易感性无相关性。Han 等<sup>[23]</sup>发现急性髓系白血病患者外周血单个核细胞(PBMC)和骨髓中 Th17 细胞较健康人升高。血浆 IL-17、IL-22、IL-23、IL-6、IL-1 $\beta$ , 转化生长因子(TGF)- $\beta$ 1 在 AML 患者血浆和骨髓中较健康人也是升高的。体外实验表明,IL-1、IL-6、 $\beta$ 、IL-23、TGF- $\beta$ 1 可促进 Th17 细胞增殖和分化。Th17 细胞分泌的 IL-17A 可通过与 IL-17 受体结合诱导 AML 细胞增殖,以上这一过程对 PI3K、Akt 和 Jak/Stat3 信号通路的激活可能发挥重要的作用。

**2.4 IL-23 与急性移植抗宿主病(aGVHD)** aGVHD 是异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后的主要并发症之一,通常

发生于移植后 100 d 内,严重影响患者的生活质量和长期生存,也是非复发死亡(NRM)的主要原因。Ma 等<sup>[24]</sup>通过检测移植后发生 aGVHD 24 h 内患者外周血中 IL-23 的表达水平与 aGVHD 阴性组比较,发现 aGVHD 发生时 IL-23 高于阴性组,经治疗 aGVHD 控制后,可有明显降低。并且从蛋白水平和转录水平证明了 IL-17、IL-23 细胞因子在移植后 aGVHD 的发生、发展中起重要作用。在 aGVHD 中 IL-23 与 IL-17 呈正相关,IL-23 可促进 Th17 细胞的成熟,刺激 IL-17 的分泌。抑制 IL-23 分泌后 IL-17 的分泌也受到抑制,可降低 aGVHD 的发生。以上研究说明了血浆中 IL-17、IL-23 的高表达状态与 aGVHD 的发生密切相关。IL-23 是一种促进 T 细胞分泌 IL-17 的调节因子,IL-23/IL-17 免疫反应轴的失调可能是 aGVHD 发生的驱动因素。Ling 等<sup>[25]</sup>采用 ELISA 技术,对发生 aGVHD 患者的血清进行了 Th17 细胞相关的细胞因子(IL-17、IL-23、IL-21、IFN- $\gamma$ 、IL-22)检测,aGVHD 组 IL-17、IL-23、IL-21、IFN- $\gamma$  水平均高于健康对照组和无 aGVHD 组;他们还发现 10 例 aGVHD 治疗有效者在治疗前后的细胞因子变化,结果发现:IL-17、IL-23、IL-21 细胞因子水平有效治疗后明显下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

### 3 展 望

IL-23 主要是通过 IL-23/IL-17 轴发挥生物学功能<sup>[12]</sup>,具体信号转导通路及其他通路还有待进一步研究,目前国内外均有报道,IL-23 可在自身免疫性疾病<sup>[2-4]</sup>、风湿性关节炎<sup>[26]</sup>、消化道肿瘤<sup>[27-28]</sup>、肝癌<sup>[5-6]</sup>及皮肤疾病<sup>[29-31]</sup>等多种疾病中呈高表达状态。IL-23 作为一种细胞因子,和血细胞生长因子一起参与了造血和免疫调节,Cocco 等<sup>[21]</sup>曾报道过骨髓来源的浆细胞表达 IL-23 受体,但是在国内对于 IL-23 在血液系统疾病这方面的研究较少,国外也鲜有报道血液系统疾病中的好多恶性血液疾病如白血病、淋巴瘤、骨髓瘤到目前为止仍是一不可攻克的世界难题,可以进一步研究 IL-23 在血液系统疾病所起的作用及其具体信号转导通路,以加深对 IL-23 及其相关信号转导通路在血液系统疾病的认识,从而为恶性血液疾病的诊断、治疗及相关机制提供理论基础,为相关药物治疗提供新的分子靶点及思路。

### 参考文献

- [1] Oppmann B, Lesley R, Blom B, et al. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12[J]. *Immunity*, 2000, 13(5): 715-725.
- [2] Zaky DS, El-Nahery EM. Role of interleukin-23 as a biomarker in rheumatoid arthritis patients and its correlation with disease activity [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016 (31): 105-108.
- [3] Ugur M, Baygutalp NK, Melikoglu MA, et al. Elevated serum interleukin-23 levels in ankylosing spondylitis patients and the relationship with disease activity[J]. *Nagoya J Med Sci*, 2015, 77(4): 621-627.
- [4] Martin JC, Baeten DL, Josien R. Emerging role of IL-17 and Th17 cells in systemic lupus erythematosus[J]. *Clinical Immunology*, 2014, 154(1): 1-12.
- [5] Li J, Yu G, He J, et al. Interleukin 23 promotes hepatocellular carcinoma metastasis via NF-Kappa B induced matrix metalloproteinase 9 expression [J]. *PLoS One*,

- 2012,7(9):e4626.
- [6] Du J, Liu LG, Zhang K, et al. Increased expression of IL-23 correlates with VEGF in human hepatocellular carcinoma[J]. Chinese J Med, 2013, 48(3): 20-22.
- [7] Grivennikov S, Wang K, Mucida D, et al. Adenoma-linked barrier defects and microbial products drive IL-23/IL-17-mediated tumour growth[J]. Nature, 2012, 491(7423): 254-258.
- [8] Poole EM, Curtin K, Hsu L, et al. Genetic variability in IL-23R and risk of colorectal adenoma and colorectal cancer[J]. Cancer Epidemiol, 2012, 36(2): e104-e110.
- [9] Cai BJ. Serum IL-23 and VEGF levels in the patients with malignant melanoma[J]. J Basic Clin Oncol, 2015, 28(4): 286-288.
- [10] Duvallet E, Semerano L, Assier E, et al. Interleukin-23: a key cytokine in inflammatory diseases [J]. Ann Med, 2011, 43(7): 503-511.
- [11] Li P, Wang QW. Correlation between interleukin-23 receptor gene polymorphism and ankylosing spondylitis genetic susceptibility: a meta-analysis [J]. Chinese Rem Clin, 2015, 15(6): 756-761.
- [12] Ogawa R, Suzuki Y, Kagawa S, et al. Corrigendum to "Distinct effects of endogenous interleukin-23 on eosinophilic airway inflammation in response to different antigens" [Allergol Int 64 (2015) S24-S29][J]. Allergol Inter, 2016, 65(1): 120-120.
- [13] Chen XL, Zhang SY, Xu AG. Research progress in relation between IL-23/IL-17 axis signaling pathway and colorectal carcinoma[J]. Medical Recapitulate, 2015, 21(11): 1972-1974.
- [14] Yang GL, Zhang FH, Ling YW, et al. Changes and significance of peripheral blood  $\gamma\delta$ T cells and IL-17 and IL-23 levels in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. China Continuing Medical Education, 2015, 7(24): 41-43.
- [15] Qian C, Cui QY, Deng AM, et al. Abnormal expression of IL-23/IL-17 axis in peripheral blood of 45 patients with primary immune thrombocytopenia[J]. Chinese J Hematol, 2015, 36(12): 1035-1038.
- [16] Ye X, Zhang L, Wang H, et al. The role of IL-23/Th17 pathway in patients with primary immune thrombocytopenia[J]. PLoS One, 2015, 10(1): e0117704.
- [17] Li YJ, Li DP, Yan ZL, et al. Potential relationship and clinical significance of miRNAs and Th17 related cytokines in patients with multiple myeloma [J]. Chinese J Hematol, 2015, 36(2): 125-130.
- [18] Shen CJ, Yuan ZH, Liu YX, et al. Increased numbers of T helper 17 cells and the correlation with clinicopathological characteristics in multiple myeloma[J]. J Inter Med Res, 2012, 40(2): 556-564.
- [19] Prabhala RH, Pelluru D, Fulciniti MA, et al. Elevated IL-17 produced by T(H)17 cells promotes myeloma cell growth and inhibits immune function in multiple myeloma [J]. Blood, 2010, 115(26): 5385-5392.
- [20] 周浩, 杨浩, 李杰, 等. IL-23 单独或联合 IL-2 诱导人外周血单个核细胞对 K562 细胞杀伤效应的实验研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2013, 21(5): 1137-1141.
- [21] Cocco C, Canale S, Frasson C, et al. Interleukin-23 acts as anti-tumor agent on childhood B-acute lymphoblastic leukemia cells[J]. Blood, 2010, 116(19): 3887-3898.
- [22] Zhu B, Zhang J, Wang X, et al. Correlation between acute myeloid leukemia and IL-17A, IL-17F, and IL-23R gene polymorphism[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(5): 5739-5743.
- [23] Han YX, Ye AF, Bi LX, et al. Th17 cells and interleukin-17 increase with poor prognosis in patients with acute myeloid leukemia[J]. Cancer Sci, 2014, 105(8): 933-942.
- [24] Ma J, Liu XM, Zhou F. Relationship between IL-17, IL-23 and aGVHD after Allo-HSCT [J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2013, 20(23): 1821-1824.
- [25] Ling YY, Zhou M, Wang AH. Relationship of cytokines associated with Th17 cells and acute graft-versus-host disease[J]. J Jiangnan Univ, 2014, 42(4): 63-68.
- [26] Fadlem AA, Fattouh M, Allam AA. High IL-23 level is a marker of disease activity in rheumatoid arthritis[J]. E-gyp J Immunol, 2013, 20(2): 85-92.
- [27] Franssen K, Van Sommeren S, Westra HJ, et al. Correlation of genetic risk and messenger RNA expression in a Th17/IL23 pathway analysis in inflammatory bowel disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2014, 20(5): 777-782.
- [28] Yan B, Han LH, Qin YJ, et al. Preliminary study on the relationship between IL-23R gene polymorphisms and gastrointestinal cancer [J]. China Med Equipment, 2014(11): 328-329.
- [29] Chen H, Cheng XL, Liang JL, et al. Expression levels of IL-17 and IL-23 in the peripheral blood of eczema patients and their changes before and after treatment with total glucosides of paeonia [J]. J Clin Dermatol, 2014, 43(4): 219-223.
- [30] Yang JP, Wang RK. Effects of sanhuang lotion on serum levels of IL-17, IL-23, and TGF- $\beta$  in patients with eczema [J]. Hunan Journal of Traditional Chinese Medicine, 2015, 31(1): 18-21.
- [31] Wei YH, Fu Y, Jiang DY, et al. Effect of MTX on serum levels of IL-23 and IL-17 in the patients with psoriasis vulgaris[J]. Chin J Derm Venereol, 2015, 29(3): 249-250.

(收稿日期: 2016-08-05 修回日期: 2016-10-04)