

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.11.032

IL-27 在心血管疾病中双向作用的研究进展*

范倩综述,赵芳[△]审校
(武汉大学中南医院心内科,武汉 430071)

[摘要] 白细胞介素(IL)-27 作为一种新型 IL-6/IL-12 家族细胞因子,是由 p28 和 EB 病毒诱导基因 3 亚基构成,在炎症免疫性疾病中可以调控多种免疫细胞增殖、分化和成熟。本文将论述近年来已有的关于 IL-27 与各种心血管疾病之间的研究,以期对相关疾病的发病机制、危险预测、诊断治疗提供新的研究策略。

[关键词] 白细胞介素 27;心血管疾病;研究进展

[中图分类号] R714.252 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)11-1863-05

Research progress on the bidirectional role of IL-27 in cardiovascular diseases*

FAN Qian, ZHAO Fang[△]

(Department of Cardiology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430071, China)

[Abstract] As a new type of IL-6/IL-12 family cytokine, interleukin (IL)-27 is composed of p28 and EB virus induced gene subunit 3, which can regulate the proliferation, differentiation and maturation of various immune cells in inflammatory immune diseases. This review will discuss the researches on IL-27 and various cardiovascular diseases in recent years in order to provide new research strategies for the pathogenesis, risk prediction, diagnosis and treatment of related diseases.

[Key words] interleukin-27; cardiovascular disease; research progress

随着分子生物学技术的发展和临床应用,炎症及炎性相关因子在心血管疾病中的作用日益被重视。炎症细胞因子参与各种心脏疾患的心肌细胞损害和心功能障碍过程。白细胞介素-27 (interleukine 27, IL-27) 是在 2002 年发现并命名的一种新型细胞因子。多种研究表明 IL-27 是一种双向调节因子,在炎症反应的不同阶段或不同刺激条件下,具有促进炎症和抑制炎症的双向调节作用。本文主要从以下几个方面阐明 IL-27 与心血管疾病之间的研究进展。

1 IL-27 结构及其相关生物学功能

IL-27 是新型 IL-6/IL-12 家族成员之一,由 IL-27 p28 亚基和 EB 病毒诱导基因 3 (EBI3) 亚基组成的异源二聚体细胞因子。p28 和 EBI3 亚基主要来源于单核细胞和活化的树突状细胞。其中,EBI3 亚单位最初被鉴定由 EB 病毒感染的 B 细胞表达,属于造血因子受体家族成员,在结构上与 IL-12 p40 亚基同源,是一种可溶性 α 受体,由两个纤维连接蛋白样结构域组成。人类 p28 蛋白含有 243 个氨基酸残基,是一种含有亮氨酸拉链基序的长链四螺旋多肽,p28 的分泌依赖于可溶性辅助受体 EBI3 的同时表达,p28 中的关键氨基酸残基可以与 IL-27 受体相互作用以抑制 IL-

27 信号转导,另外 p28 是 IL-6、IL-11 低亲和力拮抗剂^[1-2]。IL-27 主要由抗原递呈细胞产生,在活化的单核细胞和巨噬细胞及单核细胞衍生的树突状细胞中表达水平最高。IL-27 在不同的条件下,可以发挥促炎和抑炎的双重作用,具体表现如下:(1)在不同刺激作用及炎症反应不同阶段,IL-27 可以促使辅助性 T 细胞向 Th1、Th2、Th17 等不同细胞亚群分化;(2)可以调节辅助性 Treg 细胞的发育,抑制 T 细胞的增殖,刺激细胞毒性 T 细胞的活性,诱导 B 细胞同种型转换;(3)IL-27 可以增加免疫抑制细胞因子 IL-10 的产生,增强免疫检查点分子的表达,如程序性死亡配体 1 和 T 细胞免疫球蛋白和黏蛋白域 3 在淋巴细胞和巨噬细胞中的表达;(4)在细胞免疫的早期阶段,IL-27 可以使初始 CD4⁺ T 细胞向 Th1 细胞分化,抑制 CD4⁺ T 细胞向 Th2 和 Th17 细胞分化;(5)IL-27 与 IL-12 发挥协同作用,特异性作用于原始 T 细胞,促进原始 T 细胞的增殖^[3-11]。

2 IL-27R 及其相关信号通路

IL-27R 受体复合物是由 IL-27R α 亚基和 gp130 亚基组成的功能性信号转导体,IL-27R 基因定位于 19 号染色体,全长 2 962 bp。其中 IL-27R α 又被称为

* 基金项目:中央高校基本科研业务专项基金项目(2042018kf0136)。 作者简介:范倩(1986—),主治医师,博士,主要从事心血管疾病分子遗传学研究。 [△] 通信作者,E-mail:1122ningmengcao@163.com。

WSX-1 或 TCCR, 属于 I 型细胞因子受体, 其胞质结构域含有 96 个氨基酸。WSX-1 在人类中包含 7 个 N 末端糖基化位点和 2 个酪氨酸残基磷酸化位点, 在小鼠中包含 5 个 N 末端糖基化位点和 3 个酪氨酸残基磷酸化位点。人类 IL-27R α 和小鼠 IL-27R α 有 63% 序列同源性^[12]。IL-27R α 主要表达在淋巴细胞系, 特别是自然杀伤细胞和 T 细胞。gp130 属于 IL-6/IL-12 受体家族成员, 可以非特异性的泛表达, 是多种细胞因子受体的通用亚基, 但是自身不能与配体结合。WSX-1 亚基以单体形式存在时, 可以直接与 IL-27 结合, 但是由于其缺乏相关结构域不能激活任何信号转导, 只有 WSX-1 与 gp130 的结合才能引起 IL-27 的应答信号转导, 主要是激活 JAK/STAT 信号通路^[13-17]。IL-27R 主要作用于多种固有免疫和适应免疫细胞, 例如 T 细胞和自然杀伤细胞, 也作用于肥大细胞、单核细胞、中性粒细胞和 B 细胞, 从而参与炎症反应过程^[18-19]。

3 IL-27 与心血管疾病的关系

3.1 IL-27 与心力衰竭(heart failure, HF)

HF 作为各种心脏疾病的终末阶段, 是由于心脏长期压力负荷或容量负荷过重导致心肌收缩力降低, 不能维持有效心排量而发生的疾病。近年来, 炎症因子在 HF 发病中的作用已逐渐成熟, 研究表明 HF 患者血浆中多种促炎型细胞因子水平明显升高, 例如 C 反应蛋白、IL-1 β 、IL-6、IL-18、单核细胞趋化因子-1 等。然而抑炎型细胞因子水平表达降低, 例如 IL-10 等。IL-27 作为一种新近发现的细胞因子, 目前的研究表明其与 HF 之间存在着一定的相关性。陈昌海^[20]发现慢性心力衰竭患者血浆 IL-27 较健康对照组降低, 且随着 HF 严重程度的递增 IL-27 水平进一步降低, 同时陈昌海对 IL-27 与 C 反应蛋白、脑钠肽前体及左室射血分数进行相关分析发现 IL-27 水平与左室射血分数呈正相关性, 与 C 反应蛋白和脑钠肽前体呈负相关性。杨瑶琳^[21]在 II 型心肾综合征患者中发现随着心功能及肾功能的恶化, 血清 IL-27 水平增高, 且与同型半胱氨酸、C 反应蛋白、脑钠肽水平呈正相关, 与左室射血分数呈负相关。GAO 等^[22]发现在脓毒症诱导的心肌功能障碍患者血清中 IL-27 的表达显著增加, 同时在小鼠模型中, IL-27R $^{-/-}$ 小鼠较野生型小鼠脑钠肽、高敏肌钙蛋白、IL-6、IL-12 和肿瘤坏死因子表达水平升高^[22]。由此可见, IL-27 作为一种双向炎性细胞因子, 在不同 HF 类型及疾病的不同发展阶段, 发挥作用的机制可能不一致。

3.2 IL-27 与冠状动脉粥样硬化性心脏病和颈动脉粥样硬化

动脉粥样硬化性心脏病是一种慢性免疫炎症性疾病, 目前研究认为 IL-27 在动脉粥样硬化形成中起到双向调节作用。JAFARZADEH 等^[23]通过检测血

清中 IL-27 水平, 发现急性心肌梗死组 IL-27 水平高于不稳定心绞痛组, 不稳定心绞痛组高于对照组, 因此他们认为 IL-27 在缺血性心脏病中起到促进作用。同样的, JIN 等^[24]发现在冠心病患者中 IL-27 水平较对照组升高且与低密度脂蛋白和 Gensini score 呈正相关, 其中低密度脂蛋白与 IL-27 mRNA 表达量和蛋白水平呈剂量相关。GRUFMAN 等^[25]发现 IL-27 水平升高可导致急性冠状动脉综合征患者心室重构、心肌梗死复发风险和心血管病死率增加。ZHANG 等^[26]研究发现与稳定型心绞痛患者和健康对照组相比较, 急性心肌梗死和不稳定心绞痛患者血清 IL-27 水平较低且外周血单核细胞中 Th1 和 Th17 细胞的比例较高。KOLTSOVA 等^[27]在高脂饮食喂养 16 周 Ldlr $^{-/-}$ 敲除的小鼠中移植 IL-27R α $^{-/-}$, 在主动脉根、主动脉弓和腹主动脉处检测到动脉粥样硬化形成, 且研究发现上述动脉粥样硬化斑块中表达 CD45 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$ 的细胞聚集, IL-17A 和肿瘤坏死因子表达水平增加, 另外趋化因子表达上调, 从而导致巨噬细胞和树突状细胞在动脉粥样硬化中聚集发挥促动脉粥样硬化作用。然而, HIRASE 等^[28]研究发现缺乏 IL-27 缺陷型和 IL-27R 缺陷型的 Ldlr $^{-/-}$ 小鼠更易罹患动脉粥样硬化, 原因为 IL-27 可以通过抑制巨噬细胞聚集和活化。FAN 等^[29]在中国汉族人群 3 075 例冠心病患者及 2 802 例健康对照样本中进行两阶段病例-对照研究发现, 位于 IL-27 基因外显子区 rs181206 和 rs17855750 及启动子区 rs34833 和 rs153109 SNPs 与冠心病之间易感性无明显关联, 同时对冠心病患者进行性别分层和年龄分层亦未发现关联性。GREGERSEN 等^[30]研究发现颈动脉粥样硬化性疾病患者的血浆 IL-27 水平较健康对照组明显升高, 且斑块中 IL-27 和 IL-27R 的基因表达明显升高, 在体外 IL-27 可以增加单核细胞中 NLRP3 炎性体活化, 增加 IL-1 β 的释放。通过上述研究可见 IL-27 在动脉粥样硬化疾病中的作用报道并不一致, 仍需在不同人群和更大样本中进一步研究, 可能和不同动脉粥样硬化疾病、同一疾病发生的不同阶段、选取研究对象有关。

3.3 IL-27 与扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)

DCM 作为临床常见的心肌病, 是以左心室、右心室或双心腔逐渐扩大及心脏收缩功能进行性降低为主要临床特征的心肌病。李冬义等^[31]根据心脏功能把研究对象分为 NYHA II 级组、NYHA III 级组及 NYHA IV 级组, 发现随着心脏功能恶化, 左室射血分数降低, 脑钠肽水平升高和左室舒张末径增大, 外周血浆 IL-27 水平降低, 由此认为 IL-27 表达与 DCM 之间存在负相关性。CHEN 等^[32]在中国汉族人群中 261 例 DCM 患者和 303 例健康受试者通过对 IL-27 基因的两个单核苷酸多态性位点即 rs153109 和

rs17855750 进行基因分型发现,rs153109 在中国汉族人群中与 DCM 显示明显相关,而 rs17855750 在 DCM 与对照组之间未发现基因型或等位基因频率的差异。孔清等^[33]观察 IL-27 在小鼠慢性心肌炎导致的 DCM 模型发现,小鼠慢性心肌炎心肌中 IL-27 p28 mRNA 及血清 IL-27 明显升高,然而在小鼠 DCM 心肌中 IL-27 p28 mRNA 及血清 IL-27 水平无明显差异,因此认为 IL-27 可以通过炎症反应参与病毒性心肌炎,但是与导致 DCM 之间无直接相关性。

3.4 IL-27 与病毒性心肌炎(viral myocarditis, VMC)

VMC 作为病毒感染导致的心脏并发症,病理特征表现为心肌细胞局限性或弥漫性的急性或慢性炎症。体液免疫和细胞免疫激活在 VMC 的发病机制中发挥重要作用。ZHU 等^[34]建立 BALB/c 小鼠 VMC 模型,利用 ELISA、实时定量 PCR 和流式细胞术检测,发现 IL-27 可以抑制 Th17 细胞表达及相关细胞因子的分泌,从而发挥心肌保护作用。孔清等^[35]在 WT 小鼠感染病毒分离中,IL-17 培养的腹腔巨噬细胞 IL-27 p28 mRNA 相对表达量及蛋白表达水平均明显高于对照组,他们推断 IL-17 可以通过促进巨噬细胞分泌 IL-27 参与 VMC 的致病过程。由此看来,IL-27 在 VMC 中的作用,有待商榷。

3.5 IL-27 与先天性心脏病

先天性心脏病是由于心脏或心脏附近的血管在出生前未正常发育导致的先天性心脏缺陷,包括多种类型,如室间隔缺损、主动脉缩窄、动脉导管未闭等。另外,患者症状表现多种多样,轻者可以无任何症状,重者可出现恶性心力衰竭、严重缺氧紫绀甚至死亡。根据分流特点可以分为无分流类、左至右分流类和右至左分流类。目前,关于 IL-27 和先天性心脏病之间的研究报道较少。ZHANG 等^[36]在中国重庆人群中,采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性分析方法,对 247 例房间隔缺损患者、150 例室间隔缺损患者和 368 例健康对照样本进行病例-对照分析,选取 IL-27 基因上的两个多态性位点即 rs153109 和 rs17855750。研究结果发现在 rs153109 位点中携带等位基因 G 可以明显增加房间隔缺损($P=0.001$, $OR=1.490$, $95\%CI=1.178\sim 1.887$)和室间隔缺损($P=0.004$, $OR=1.502$, $95\%CI=1.139\sim 1.976$)的发病风险,另外上述位点在显性遗传模式下同样明显。然而 rs17855750 位点与房间隔缺损和室间隔缺损患者之间不存在明显关联性。因此推测 IL-27 基因多态性可能在先天性心脏病遗传学发病机制中发挥一定的作用。

3.6 IL-27 与川崎病

川崎病又称皮肤黏膜淋巴结综合征,作为一种免疫系统疾病,好发于 5 岁以下儿童和婴幼儿,是以全

身血管炎为主要病理特征的急性发热出疹性疾病,其中冠状动脉最易受累。SI 等^[37-38]研究发现在川崎病病例组中 IL-27 表达水平较对照组升高,同时 IL-27 和 IL-10、IL-17A、IL-6、肿瘤坏死因子 α 等的血清水平之间存在正相关,认为 IL-27 表达的上调可能与急性患者中全身性促炎标记物的上调密切相关。由此推断,IL-27 在川崎病患者冠状动脉病变时发挥促炎作用,同时,他们发现 rs17855750 (T>G), rs40837 (A>G), rs4740 (G>A), rs4905 (A>G), rs153109 (T>C) 和 rs26528 (A>G) 单核苷酸多态性在患有冠状动脉瘤的川崎病患者中具有更高的频率,尤其是 rs17855750 (T>G)。

3.7 IL-27 与心脏移植后免疫反应

心脏移植是一种将病变、衰竭的心脏替换为健康的供体心脏的手术,主要是针对终末期心脏疾病进行的外科移植手术。其中,器官移植的主要障碍是排斥反应,是一种特异性的细胞免疫应答。LAETITIA 等^[39]在大鼠模型中发现 IL-27 p28 和肿瘤坏死因子 β 在心脏移植介导的免疫耐受中起到重要作用且都参与 Th17/Treg 轴的调控,与肿瘤坏死因子 β 相反,IL-27 的过表达不会诱导 Foxp3⁺ CD4⁺ CD25⁺ T 细胞扩增,而是参与其作用方式。

综上所述,IL-27 作为一种新型双向调节细胞因子,在心血管不同疾病及疾病发生的不同阶段发挥抗炎及促炎的作用。

参考文献

- [1] PFLANZ S, HIBBERT L, MATTSON J, et al. WSX-1 and glycoprotein 130 constitute a signal-transducing receptor for IL-27[J]. *J Immunol*, 2004, 172(4): 2225-2231.
- [2] BEHZADI P, BEHZADI E, RANJBAR R. IL-12 family cytokines: general characteristics, pathogenic microorganisms, receptors, and signalling pathways[J]. *Acta Microbiol Immunol Hung*, 2016, 63(1): 1-25.
- [3] RYU H, LIM H, CHOI G, et al. Atherogenic dyslipidemia promotes autoimmune follicular helper T cell responses via IL-27[J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(6): 583-593.
- [4] CAO Y, DOODES P D, GLANT T T, et al. IL-27 induces a Th1 immune response and susceptibility to experimental arthritis[J]. *J Immunol*, 2008, 180(2): 922-930.
- [5] ZHOU F, ZHANG G X, ROSTAMI A. Distinct role of IL-27 in immature and LPS-induced mature dendritic cell-mediated development of

- CD4(+) CD127(+) 3G11(+) regulatory T cell subset[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:2562.
- [6] PARK Y J, RYU H, CHOI G, et al. IL-27 confers a protumorigenic activity of regulatory T cells via CD39[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(8):3106-3111.
- [7] BOIVIN N, BAILLARGEON J, DOSS P M, et al. Interferon-beta suppresses murine Th1 cell function in the absence of antigen-presenting cells[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4):e124802.
- [8] KAMIYA S, OWAKI T, MORISHIMA N, et al. An indispensable role for STAT1 in IL-27-induced T-bet expression but not proliferation of naive CD4⁺ T cells[J]. *J Immunol*, 2004, 173(6):3871-3877.
- [9] LIU X, LI S, JIN J, et al. Preventative tracheal administration of interleukin-27 attenuates allergic asthma by improving the lung Th1 microenvironment[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5):6642-6653.
- [10] WEHRENS E J, WONG K A, GUPTA A, et al. IL-27 regulates the number, function and cytotoxic program of antiviral CD4 T cells and promotes cytomegalovirus persistence [J]. *PLoS One*, 2018, 13(7):e201249.
- [11] YOSHIMURA T, TAKEDA A, HAMANO S, et al. Two-sided roles of IL-27: induction of Th1 differentiation on naive CD4⁺ T cells versus suppression of proinflammatory cytokine production including IL-23-induced IL-17 on activated CD4⁺ T cells partially through STAT3-dependent mechanism[J]. *J Immunol*, 2006, 177(8):5377-5385.
- [12] CARL J W, BAI X F. IL-27: its roles in the induction and inhibition of inflammation[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2008, 1(2):117-123.
- [13] VILLARINO A V, HUANG E, HUNTER C A. Understanding the pro-and anti-inflammatory properties of IL-27[J]. *J Immunol*, 2004, 173(2):715-720.
- [14] TAGA T, KISHIMOTO T. Gp130 and the interleukin-6 family of cytokines[J]. *Annu Rev Immunol*, 1997, 15:797-819.
- [15] MULLER S I, FRIEDL A, ASCHENBRENNER I, et al. A folding switch regulates interleukin 27 biogenesis and secretion of its alpha-subunit as a cytokine[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(5):1585-1590.
- [16] ROLVERING C, ZIMMER A D, GINOLHAC A, et al. The PD-L1-and IL-6-mediated dampening of the IL-27/STAT1 anticancer responses are prevented by alpha-PD-L1 or alpha-IL-6 antibodies[J]. *J Leukoc Biol*, 2018, 104(5):969-985.
- [17] LIU S, HAN J, GONG H, et al. Soluble interleukin-27 receptor alpha is a valuable prognostic biomarker for acute graft-versus-host disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):10328.
- [18] SCHELLER J, SCHUSTER B, HOLSCHER C, et al. No inhibition of IL-27 signaling by soluble gp130[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 326(4):724-728.
- [19] TONG X, CHEN S, ZHENG H, et al. Increased IL-27/IL-27R expression in association with the immunopathology of murine ocular toxoplasmosis [J]. *Parasitol Res*, 2018, 117(7):2255-2263.
- [20] 陈昌海. 慢性心力衰竭患者血浆中白细胞介素-27 的变化及其意义的初探[D]. 广州:南方医科大学, 2013.
- [21] 杨瑶琳. II 型心肾综合征患者血浆中白细胞介素-27 的水平变化及其临床意义的初步探讨[D]. 衡阳:南华大学, 2015.
- [22] GAO F, YANG Y Z, FENG X Y, et al. Interleukin-27 is elevated in sepsis-induced myocardial dysfunction and mediates inflammation [J]. *Cytokine*, 2016, 88:1-11.
- [23] JAFARZADEH A, NEMATI M, REZAYATI M T. Serum levels of interleukin (IL)-27 in patients with ischemic heart disease[J]. *Cytokine*, 2011, 56(2):153-156.
- [24] JIN W, ZHAO Y, YAN W, et al. Elevated circulating interleukin-27 in patients with coronary artery disease is associated with dendritic cells, oxidized low-density lipoprotein, and severity of coronary artery stenosis[J]. *Mediators Inflamm*, 2012, 2012:506283.
- [25] GRUFMAN H, YNDIGEGN T, GONCALVES I, et al. Elevated IL-27 in patients with acute coronary syndrome is associated with adverse ventricular remodeling and increased risk of recurrent myocardial infarction and cardiovascular death[J]. *Cytokine*, 2019, 122:154208.
- [26] ZHANG L, ZHANG J, SU S, et al. Changes in interleukin-27 levels in patients with acute cor-

- onary syndrome and their clinical significance [J]. *Peer J*, 2019, 7: e5652.
- [27] KOLTSOVA E K, KIM G, LLOYD K M, et al. Interleukin-27 receptor limits atherosclerosis in *Ldlr^{-/-}* mice [J]. *Circ Res*, 2012, 111 (10): 1274-1285.
- [28] HIRASE T, HARA H, MIYAZAKI Y, et al. Interleukin 27 inhibits atherosclerosis via immunoregulation of macrophages in mice [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 305 (3): H420-429.
- [29] FAN Q, NIE S, LI S, et al. Analysis of the genetic association between IL-27 variants and coronary artery disease in a Chinese Han population [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 25782.
- [30] GREGERSEN I, SANDANGER O, ASKEVO LD E T, et al. Interleukin 27 is increased in carotid atherosclerosis and promotes NLRP3 inflammasome activation [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (11): e188387.
- [31] 李冬义, 靳文, 杜作义, 等. IL-27 在扩张型心肌病患者血浆中的变化及其临床意义 [J]. *热带医学杂志*, 2013, 7(13): 837-838.
- [32] CHEN Y, ZHANG R, ZENG L, et al. IL-27 genetic variation and susceptibility of dilated cardiomyopathy in Chinese Han population [J]. *Per Med*, 2017, 14(5): 401-408.
- [33] 孔清, 潘晓芬, 赖文盈, 等. 白细胞介素-27 在慢性心肌炎及扩张型心肌病中的表达 [J]. *岭南心血管病杂志*, 2014, 2: 228-232.
- [34] ZHU H, LOU C, LIU P. Interleukin-27 ameliorates coxsackievirus-B3-induced viral myocarditis by inhibiting Th17 cells [J]. *Viol J*, 2015, 12: 189.
- [35] 孔清, 高梦莎, 薛贻敏, 等. 白细胞介素-17 通过促进巨噬细胞分泌白细胞介素-27 参与小鼠病毒性心肌炎的发生 [J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(5): 428-432.
- [36] ZHANG D, MA M, YANG Y, et al. Association between polymorphisms in IL-27 and risk for CHD in a Chinese population [J]. *Cardiol Young*, 2016, 26(2): 237-243.
- [37] SI F, WU Y, GAO F, et al. Relationship between IL-27 and coronary arterial lesions in children with Kawasaki disease [J]. *Clin Exp Med*, 2017, 17(4): 451-457.
- [38] SI F, WU Y, WANG X, et al. The relationship between interleukin-27 gene polymorphisms and Kawasaki disease in a population of Chinese children [J]. *Cardiol Young*, 2018, 28(9): 1123-1128.
- [39] LAETITIA L T, PAMELA T, MANUELA C G, et al. Immuno-regulatory function of IL-27 and TGF β 1 in cardiac allograft transplantation [J]. *Transplantation*, 2012, 94: 226-233.

(收稿日期: 2019-12-18 修回日期: 2020-01-29)

(上接第 1862 页)

- [27] NAKAMURA T, NAKAO T, YOSHIMURA N, et al. Rapamycin prolongs cardiac allograft survival in a mouse model by inducing myeloid-derived suppressor cells [J]. *Am J Transplant*, 2015, 15(9): 2364-2377.
- [28] RODRIGUEZ GARCIA M, LEDGERWOOD L, YANG Y, et al. Monocytic suppressive cells mediate cardiovascular transplantation tolerance in mice [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(7): 2486-2489.
- [29] ARAKAWA Y, QIN J, CHOU H S, et al. Co-transplantation with myeloid-derived suppressor cells protects cell transplants; a crucial role of inducible nitric oxide synthase [J]. *Transplantation*, 2014, 97(7): 740-747.
- [30] WOOD K J, GOTO R. Mechanisms of rejection; current perspectives [J]. *Transplantation*, 2012, 93(1): 1-10.
- [31] HONGO D, TANG X, BAKER J, et al. Requirement for interactions of natural killer T cells and myeloid-derived suppressor cells for transplantation tolerance [J]. *Am J Transplant*, 2014, 14(11): 2467-2477.
- [32] YOSHIMURA N, NAKAO T, NAKAMURA T, et al. Effectiveness of the combination of everolimus and tacrolimus with? high dosage of mizoribine for living donor-related kidney transplantation [J]. *Transplant Pro*, 2016, 48(3): 786-789.
- [33] ZAHORCHAK A F, EZZELARAB M B, LU L, et al. In vivo mobilization and functional characterization of nonhuman primate monocytic myeloid-derived suppressor cells [J]. *Am J Transplant*, 2015, 16(2): 661-671.

(收稿日期: 2019-12-18 修回日期: 2020-01-29)