

IL-23在炎症性肠病中的免疫调节作用

崔轶, 黄志刚, 刘占举

崔轶, 黄志刚, 刘占举, 同济大学附属第十人民医院胃肠内科上海市 200072

国家自然科学基金资助项目, No. 30770988;

卫生部科学研究基金资助项目, No. WKJ2008-2-001

作者贡献分布: 本文综述由崔轶完成, 黄志刚和刘占举审校。

通讯作者: 刘占举, 教授, 200072, 上海市延长中路301号, 同济大学附属第十人民医院胃肠内科. zhanju@yaho.com

电话: 021-66301164 传真: 021-66301051

收稿日期: 2009-03-30 修回日期: 2009-05-17

接受日期: 2009-05-18 在线出版日期: 2009-06-08

Immunoregulatory effects of IL-23 on inflammatory bowel disease

Yi Cui, Zhi-Gang Huang, Zhan-Ju Liu

Yi Cui, Zhi-Gang Huang, Zhan-Ju Liu, Department of Gastroenterology, the Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30770988; and the Scientific Research Foundation of the Ministry of Public Health of China, No. WKJ2008-2-001

Correspondence to: Professor Zhan-Ju Liu, Department of Gastroenterology, the Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, 301 Yanchang Middle Road, Shanghai 200072, China. zhanju@yaho.com

Received: 2009-03-30 Revised: 2009-05-17

Accepted: 2009-05-18 Published online: 2009-06-08

Abstract

IL-23 belongs to IL-12 family and is composed of IL-23 P19 and IL-12 P40 subunits. IL-23 functions through a receptor complex consisting of an IL-12Rβ1 and a specific IL-23R chain in T cells, induces activation of Stat1, Stat3 and Stat4, and triggers T cells to produce IL-10 and INF-γ. Additionally, IL-23 induces the differentiation of native CD4⁺ T cells into highly pathogenic Th17 cells that produce IL-17, IL-6 and TNF-α, and subsequently causes chronic colitis. Recent studies have demonstrated that the IL-23/IL-17 axis plays a critical role in the pathogenesis of inflammatory bowel disease (IBD) and may represent a target for therapeutic intervention for IBD.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Interleukin-23; Interleukin-17; Mucosal immunology; Receptor

Cui Y, Hang ZG, Liu ZJ. Immunoregulatory effects of IL-23 on inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2009; 17(16): 1649-1654

摘要

IL-23属于IL-12家族, 他可由IL-12 P40亚单位和IL-23 P19亚单位通过二硫键形成的异二聚体分子, 通过结合T细胞表面上的受体复合物(IL-12Rβ1和IL-23R构成)激活Stat1、Stat3及Stat4信号传导通路, 诱导IL-10和INF-γ的产生。IL-23还可以诱导初始CD4⁺ T细胞分化为具有致病性的Th17细胞, 并生成IL-17、IL-6和TNF-α, 引起慢性结肠炎的发生。研究发现, IL-23/IL-17轴在炎症性肠病的发病机制中可能处于关键地位, 并有望成为新的治疗靶点。

关键词: 炎症性肠病; 白介素-23; 白介素-17; 黏膜免疫; 受体

崔轶, 黄志刚, 刘占举. IL-23在炎症性肠病中的免疫病理作用. 世界华人消化杂志 2009; 17(16): 1649-1654

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/1649.asp>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC), 其病因和发病机制仍不清楚。目前大多学者认为肠壁黏膜免疫调节异常、持续肠道感染、肠壁黏膜屏障缺损、遗传和环境等因素共同参与该疾病的发生发展^[1-3], 其中先天性免疫和适应性免疫调节异常在IBD中发挥着重要的作用。而这些免疫系统所分泌的细胞因子在IBD的发生和发展过程中发挥着重要的作用, 其在时间和空间的协调发展控制和加剧了IBD的炎症发展和变化^[4-5]。IL-23是IL-12分子家族中的促炎性细胞因子, 具有十分复杂的生物学功能, 参与机体控制感染和自身免疫性疾病发生^[6-8]。本文重点讨论IL-23对IBD的免疫调节作用。

1 IL-23生物学作用

根据辅助性T细胞产生的不同细胞因子及其功

■背景资料

炎症性肠病包括溃疡性结肠炎和克罗恩病, 近年来发病率有逐年上升的趋势, 根据国内文献报道, 近5年的病例数是20世纪90年代同期的8倍。但是具体的病因还不是十分清楚, 因而临床上仍不能完全根治。大多数学者认为免疫失调是造成本病发生发展的重要因素之一, 而免疫系统分泌的细胞因子又在在本病发挥着至关重要的作用。其中IL-23是近年来研究的热点, 他与多种自身免疫性疾病、肿瘤、炎症都密切相关。本文就其与炎症性肠病的关系作一阐述。

■同行评议者

张筱茵, 副教授, 中国人民解放军第四军医大学西京医院消化疾病研究所

■相关报道

Cua *et al* 发现在实验性过敏性脑炎(EAE)模型中, 基因敲除小鼠IL-23 P19亚单位对EAE的敏感性较野生型小鼠明显降低, 而基因敲除小鼠IL-12 P35的敏感性明显升高。

能异质性而划分为Th1/Th2细胞, 使细胞免疫学进入了一个新时代^[9]. IL-12是由一个P35和一个P40亚基构成的异二聚体, 很多研究结果表明, IL-12在促进Th1免疫应答及促进宿主对细胞内病原体的防御发挥关键作用^[6]. 此外, IL-12在驱动Th1应答的过程中可以促进一些自身免疫性和炎症性疾病的发生^[10]. 2000年, 美国科学家^[7]在调查IL-6螺旋形细胞因子家族序列数据库时, 发现了一种新型的蛋白质分子, 由于其相对分子质量在人类和小鼠中分别为18.7 kDa和19.8 kDa, 故命名为P19. 研究发现只有P19和IL-12 P40亚单位协同表达时, 才能促进P19的分泌, 并且无论是使用针对P19或者IL-12 P40的特异性抗体均能使二者发生免疫沉降, 提示体内IL-12 P40和P19可能形成某种复合物发挥作用. 在将该复合物进行SDS凝胶电泳加银染色分析后证实该复合物是由P40和P19通过二硫键形成的异源二聚体, 类似于IL-12的结构(由P40和P35通过二硫键形成的异二聚体), 命名为IL-23. IL-23是由IL-12 P40亚单位和其自身P19亚单位组成的异二聚体. 其受体系统与IL-12R(β 1和 β 2)共享了IL-12R β 1亚单位, 另外其特异性的受体亚单位、即为IL-23R^[11].

IL-23的发现使我们必须重新评估IL-12在炎症性疾病中的作用. Cua *et al*^[12]发现在实验性过敏性脑炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)模型中, 基因敲除小鼠IL-23 P19亚单位对EAE的敏感性较野生型小鼠明显降低, 而基因敲除小鼠IL-12 P35的敏感性明显升高. 对共有亚单位P40基因敲除小鼠分别使用IL-12和IL-23重组蛋白, 只有后者才能重新形成EAE. 以上研究使人们重新认识IL-23而非IL-12是介导这种自身免疫病发病的关键^[12]. 在此后的一系列研究中发现IL-23与许多疾病组织炎症的发生密切相关, 其中包括类风湿关节炎和肠道黏膜炎症. 此外研究证实IL-23在银屑病患者的皮肤组织内表达明显增高, 在人类银屑病中高表达的IL-23可以增加患者的皮损面积. 小鼠真皮注射IL-23可以诱导皮肤呈银屑病样改变, 同时IL-23还可促使IL-22、IL-17和TNF- α 等炎症因子的表达升高. 这些研究表明IL-23在皮肤的自身免疫性炎症过程中发挥了至关重要的作用^[13].

既往对IL-12的抗肿瘤作用也已经有较好的认识, 其抗肿瘤机制涉及固有性免疫和适应性免疫, 其效应细胞包括T、NK和NKT细胞^[14]. 基因

敲除或抗体介导消除IL-23导致增加细胞毒性T细胞的渗透入组织, 缺乏对化学物质的保护作用从而诱导癌变^[15]. Lo *et al*^[16]发现IL-23和IL-12抗肿瘤和抗肿瘤转移的活性明显不同, IL-12能迅速引起肿瘤的消退, 而IL-23是在治疗后的一段时间以后, 即在大部分动物模型中是在IL-23刺激后的2-3 wk后才能起效. 另外经IL-23治疗的小鼠模型在原有肿瘤消退后可以产生强烈的抗肿瘤免疫记忆.

另外, IL-23在多种感染中都发挥着重要的作用. MacLennan *et al*^[17]在人类对沙门氏菌的免疫反应中, 发现IL-23和IL-12起到了重要的作用, 2005年, Happel *et al*^[18]发现, 在对肺克雷伯氏菌的免疫反应中, IL-23通过IL-23/IL-17轴的方式起到了重要作用. 另外, 在百日咳杆菌^[19]及白色念珠菌^[20]感染后都有重要的防御作用, 特别是在对革兰阳性菌的反应中, IL-23发挥了重要的作用^[18]. 在结核杆菌感染后, 发现IL-23 P19分子在抗细菌反应的高峰期表达明显升高, 在感染被控制以后, 其表达水平逐渐降低. 以上结果均表明IL-23分子可能是抗结核菌的一种调控因子^[21-22]. 此外在丙肝病毒感染过程中, IL-23能引起针对丙肝病毒包膜蛋白(envelope protein 2, E2) CTL和Th1型免疫反应比IL-12更为强烈、更为长久^[23].

2 IL-23的分泌表达

研究发现, 一些病原微生物抗原通过结合树突状细胞和巨噬细胞上的Toll样受体, 诱导产生IL-23, IL-23与表达在激活的免疫记忆型CD4⁺ T细胞、CD8⁺ T细胞、NK细胞和少部分单核巨噬细胞/树突状细胞上IL-23R结合相互作用^[24-25], 激活胞内Jak-Stat信号传导途径(主要包括Stat1、Stat3、Stat4), 并且诱导INF- γ 、IL-10和IL-17的产生^[11]. 但IL-23激活Stat主要是Stat3/Stat4构成的异二聚体, 区别于IL-12的Stat4^[8]. 在对小鼠的研究中发现IL-12R复合物表达在幼稚T细胞上, 而IL-23R表达活化T细胞上. 幼稚T细胞上有IL-12R β 2的表达, 可以促使初始T细胞的活化产生INF- γ , 而对IL-23的刺激无反应. 相反, 在记忆性T细胞上, 有大量的IL-23R及极少量IL-12R β 2表达^[24]. 这就证实小鼠中为什么IL-23可以刺激记忆性T细胞活化而IL-12却不行^[7]. 在人类研究中同样发现了IL-12和IL-23激活T细胞的作用, 不同的是IL-12和IL-23均可以活化记忆性T细胞的增殖和促进的产生^[7]. 上述资料表明IL-23的一个重要作用是通过促进T细胞向Th1记忆细胞分

化并产生细胞因子支持细胞免疫的。

早期研究发现IL-23和IL-12都可以通过活化的T细胞诱导产生IFN- γ , 然而进一步的研究发现IL-23与促炎症细胞CD4⁺ T的一个新的亚系Th17密切相关, 他可以促进CD4⁺ T细胞分泌高水平的IL-17^[26]。而Th17细胞和一些自身免疫性疾病(EAE、胶原诱导的关节炎)有着直接的联系。这些密切的联系使我们认为在体内IL-23可以直接诱导Th17细胞的分化, 但是研究发现促进Th17细胞分化的是TGF- β 、IL-6而不是IL-23, 更进一步的研究显示出一些促炎症因子IL-1和IL-21在Th17细胞分化过程中的作用替代了IL-6的作用。虽然IL-23不是Th17细胞分化所必需的, 但他的作用是维持和扩大Th17细胞的功能^[27], 诱导Th17分泌促炎症细胞因子IL-17、IL-6、TNF和少量的INF- γ , 同时IL-23在体外人脐血细胞和小鼠脾细胞还可以诱导CD8⁺ T细胞产生IL-17。这些促炎症因子主要通过特殊转录因子ROR γ t和STAT3产生, 另外其他的转录因子例如ROR家族的另外一些成员ROR α , IRF4和芳基羟受体也被证明和这个传导途径相关, 这些炎症因子相互作用, 促进炎症的发生^[26-28]。Th17细胞系代表血液系统促炎症CD4⁺ T细胞一个独特分支, 他们与自身免疫性疾病的发生密切相关。在小鼠自身免疫性疾病模型研究中发现, 如实验性自身免疫性脑炎和胶原蛋白诱导的关节炎表明, IL-23在诱导自身免疫性疾病中起关键作用, 并且导致Th17细胞在炎症组织中的累积。在黏膜免疫研究中, IL-23/IL-17轴却发挥重要防御作用。研究证明肺部胞外细菌感染如肺炎克雷伯氏菌, 其中IL-23^{-/-}小鼠和IL-17RA^{-/-}小鼠表现出死亡率比野生型老鼠易感性明显增加^[28-29]。有人认为, 这种保护反应主要是IL-17能够提高粒细胞的生成和肺组织对中性粒细胞的招募。另外, IL-23/IL-17轴对其他肺部感染, 包括肺炎支原体^[30]、结核分枝杆菌^[19]、百日咳杆菌^[19]及白色念珠菌^[20]都有重要的防御作用。在这种情况下, 保护IL-17可以有效地帮助趋化因子招募Th1效应细胞^[19]。Th17细胞除了产生IL-17, 同时IL-6、IL-17F、IL-21、IL-22和TNF- α 细胞因子共同组成的大家族。如果缺乏IL-23, Th17细胞将会减少炎症因子的产生增加一个能够使EAE发生逆转的细胞因子(即IL-10)的分泌。这些研究结果显示IL-23是Th17在适应内环境中选择性的分泌细胞因子的一个重要因子^[28]。

3 IL-23在IBD中的免疫调节作用

近来研究发现, IBD的发生与病原微生物诱导一些促炎症细胞因子(如IL-12、TNF- α)激活CD4⁺ T细胞的反应有关。动物实验中发现, 通过使用抗IL-12 P40 mAb治疗可有效地控制肠黏膜炎症发展, 改善肠黏膜炎症反应^[31]。然而, 随着IL-23的发现, 这种理论开始有了新的认识。IL-23主要是通过微生物抗原或通过CD40分子激活树突状细胞产生的, 应用抗IL-12 P40抗体同时抑制了IL-12和IL-23, 那么在许多炎症疾病(包括IBD)中我们必须重新评估他们的作用。在T细胞移植诱导的慢性结肠炎模型中选择性的使用IL-23特有的P19亚单位mAb或利用基因敲除P19可以有效地缓解T细胞依赖性结肠炎的发生^[31-32], 同时在IL-10^{-/-}的小鼠自发性肠炎中也起到了抑制作用^[33], 同样在先天性免疫应答中IL-23在诱导肠道炎症的过程中也起到了重要的作用, IL-23在淋巴细胞缺陷的转基因小鼠会因感染*H pylori*而导致盲肠炎和结肠炎的进一步发展, 并通过抗CD40单克隆抗体竞争性的抑制炎症的进展^[34], 相反仅针对性的抑制IL-12生物学活性对先天性免疫介导的或T细胞依赖的结肠炎的发展没有影响^[31-32]。Krajina *et al*^[24]利用RAG^{-/-}小鼠体内植入CD4⁺ T细胞后诱导慢性结肠炎, 发现结肠黏膜固有层组织内树突状细胞可表达高水平的IL-23 P19, 提示IL-23在Th1介导的慢性结肠炎中可能起到了重要的促炎症作用。使用IL-23 P19操纵子建立的转基因小鼠, 发现回肠末端黏膜固有层组织内CD11c⁺树突状细胞表达IL23 P19/P40蛋白质, 且IL-23的表达直接受肠道细菌抗原调节, 提示IL-23很可能参与肠道黏膜慢性炎症的发生。近期研究在小鼠中应用抗IL-23 P19抗体能够缓解肠道炎症, P40亚单位是IL-23与IL-12共有的, 所以应用IL-12 P40同时可以减少两者的分泌。另外在IBD, 尤其是CD患者的炎症肠黏膜内IL-23 P19 mRNA水平比正常黏膜组织有较明显增高, 且IL-23 P19 mRNA水平与结肠镜下炎症分级成正相关关系^[35]。冯百岁 *et al*^[36]在人类IBD患者的外周淋巴细胞中发现IL-23受体表达明显增高, 进一步说明IL-23与IBD炎症的发生密切相关。最近发现在CD患者CD14⁺的巨噬细胞明显增高, 这些巨噬细胞在细菌的刺激下高水平的表达IL-23和TNF- α 并产生IFN- γ , 而IFN- γ 同时又促进了这些表达高水平的IL-23的炎症巨噬细胞的进一步更加, 这就构成了一个正反馈作用体系, 充分证明了人类肠道炎症和先天性免疫系统的密切相关, 他们可以

■应用要点

IL-23/IL-17轴在炎症性肠病的发病机制中可能处于关键地位, 并有望成为新的治疗靶点。

■同行评价

本文围绕IL-23, 详细阐述了近年来IBD免疫方面的研究进展, 论述深入, 条理清晰, 具有较强的学术价值。

通过细菌的刺激加强IL-23的产生^[13]。

在基因学研究中, 通过广泛的全基因组协会研究大宗的IBD患者和健康志愿者推断IL-23R几种基因多态性基因位点突变导致患者敏感性或抵抗性增加从而导致IBD的发生^[28], 但是和IBD的严重性并不相关, 研究发现突变发生在STAT3和IL-17及IL-17F时易导致IBD的发病。尽管许多IL23R不同的易感基因被发现, 但是这些基因在疾病发生中的作用仍不清楚^[37]。在体外研究中发现, 树突状细胞上的NOD2突变可以减少对Th17管理能力, 同时降低IL-23产生的TLR2和NOD2的激动剂相应减少, 促使IL-23分泌过多, 导致炎症的加剧。显然, 如何确定IL23R的突变对IL-23在肠道的正常免疫保护作用的影响还需要我们进一步的研究^[38]。

在最近的研究中发现IL-23/IL-17轴在维护正常肠道稳态发挥重要作用, 虽然维持这种稳态的细胞因子的活动还不是十分清楚。例如, 在正常健康小鼠, IL-23表达在末端回肠固有层组织内的树突状细胞^[38-39], Th17细胞在肠黏膜固有层中表达明显高于周围淋巴组织^[28]。在小鼠IBD的研究中, 许多研究证实肠道感染中IL-23通过增加IL-17和一系列的细胞因子IL-1 β 、IL-6、IFN- γ 和TNF- α 诱导肠道炎症的发生^[23]。另外Liu *et al*^[40]在研究中发现通过应用抗TNF单克隆抗体可以减少IL-23和IL-17的分泌, 同时肠道炎症明显减轻, 这些研究证实了TNF、IL-23及IL-17在IBD中的重要作用。尽管在IBD中IL-23有明显的致病作用, 但他在肠道预防感染中却发挥着重要的作用。研究发现IL-23^{-/-}的小鼠对肠道细菌感染的易感性和致死性明显(如枸橼酸杆菌感染)^[41], 但是IL-23缺失的小鼠感染枸橼酸杆菌后发现Th17细胞的反应明显增强, 通过研究已经证实在黏膜感染保护过程中发挥作用的是IL-23而不是IL-17^[41]。Kobayashi *et al*^[42]在研究中证实IL-23在IBD患者中促进Th17/IL-17的分化过程中起到了重要的作用。此外, 在许多T细胞依赖的IBD模型中, Th1细胞在黏膜固有层的炎症中占统治地位, 抑制Th1细胞可以使病情得到缓解^[31]。最终的研究发现IL-23是通过先天性免疫系统导致慢性结肠炎, 但是IL-23介导的肠道炎症不一定涉及Th17细胞^[19,31-33]。这种IL-23和Th17在肠道免疫病理中的区别对以后的治疗有重要的影响。另有相关的报道表明, CD与Th1细胞因子如IL-12、TNF- α 、INF- γ 、IL-23密切相关。近来, 在CD患者炎症肠黏膜组织内发现有表

达IL-17的Th17细胞, 这些细胞参与诱导IL-22和IL-23的分泌, 参与CD患者的黏膜免疫病理反应, 而UC与Th2细胞因子如IL-4、IL-5有关, 这些问题还有待进一步证实^[26-28]。

4 结论

近来发现IL-23在慢性肠道炎症小鼠IBD模型和IL-23R的多态性对CD患者的易感性的影响中发挥了至关重要的作用, 使他可能成为今后治疗IBD患者一个重要靶点。IL-23的发现改变了传统IBD观点主要是IL-12介导Th1反应。在肠道炎症中证实选择性表达IL-23通路可能有潜在有利于全身免疫保护的途径, 而不是作为一个全身性免疫抑制。同时IL-23作为一种强有力的细胞免疫刺激因子和调节因子, 仍具有良好的临床应用前景, 由于其诱导IFN- γ 的水平低于IL-12, 因而不会出现IL-12临床应用时患者发生的伴有血清中IFN- γ 极度增高的严重的细胞毒反应, 更适用于治疗感染性疾病和肿瘤。通过基因敲除IL-23, 不仅抑制肠道慢性炎症途径, 而且还可以促进调节性T细胞(Treg)加强免疫耐受和维持肠道内环境的稳定^[43]。然而, 我们也不能忽视IL-23和Th17相关的细胞因子对宿主的免疫保护作用 and 肠道黏膜屏障功能, 以及Th17相关的细胞因子协同IL-23介导肠道免疫保护或者肠道黏膜免疫病理发生。

5 参考文献

- 1 Gismera CS, Aladrén BS. Inflammatory bowel diseases: a disease (s) of modern times? Is incidence still increasing? *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5491-5498
- 2 Mohammed F. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 1982-1984; author reply 1982-1984
- 3 Sartor RB. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3: 390-407
- 4 Andoh A, Yagi Y, Shioya M, Nishida A, Tsujikawa T, Fujiyama Y. Mucosal cytokine network in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5154-5161
- 5 Sanchez-Munoz F, Dominguez-Lopez A, Yamamoto-Furusho JK. Role of cytokines in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4280-4288
- 6 刘占举, 王丽萍. 肠黏膜先天性免疫应答与炎症损伤. *胃肠病学* 2007; 12: 120-123
- 7 Oppmann B, Lesley R, Blom B, Timans JC, Xu Y, Hunte B, Vega F, Yu N, Wang J, Singh K, Zonin F, Vaisberg E, Churakova T, Liu M, Gorman D, Wagner J, Zurawski S, Liu Y, Abrams JS, Moore KW, Rennick D, de Waal-Malefyt R, Hannum C, Bazan JF, Kastelein RA. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12.

- Immunity* 2000; 13: 715-725
- 8 Lankford CS, Frucht DM. A unique role for IL-23 in promoting cellular immunity. *J Leukoc Biol* 2003; 73: 49-56
 - 9 Langrish CL, McKenzie BS, Wilson NJ, de Waal Malefyt R, Kastelein RA, Cua DJ. IL-12 and IL-23: master regulators of innate and adaptive immunity. *Immunol Rev* 2004; 202: 96-105
 - 10 Peluso I, Pallone F, Monteleone G. Interleukin-12 and Th1 immune response in Crohn's disease: pathogenetic relevance and therapeutic implication. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5606-5610
 - 11 de Paus RA, van de Wetering D, van Dissel JT, van de Vosse E. IL-23 and IL-12 responses in activated human T cells retrovirally transduced with IL-23 receptor variants. *Mol Immunol* 2008; 45: 3889-3895
 - 12 Cua DJ, Sherlock J, Chen Y, Murphy CA, Joyce B, Seymour B, Lucian L, To W, Kwan S, Churakova T, Zurawski S, Wiekowski M, Lira SA, Gorman D, Kastelein RA, Sedgwick JD. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature* 2003; 421: 744-748
 - 13 Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. 1986. *J Immunol* 2005; 175: 5-14
 - 14 Segal JG, Lee NC, Tsung YL, Norton JA, Tsung K. The role of IFN-gamma in rejection of established tumors by IL-12: source of production and target. *Cancer Res* 2002; 62: 4696-4703
 - 15 Langowski JL, Zhang X, Wu L, Mattson JD, Chen T, Smith K, Basham B, McClanahan T, Kastelein RA, Oft M. IL-23 promotes tumour incidence and growth. *Nature* 2006; 442: 461-465
 - 16 Lo CH, Lee SC, Wu PY, Pan WY, Su J, Cheng CW, Roffler SR, Chiang BL, Lee CN, Wu CW, Tao MH. Antitumor and antimetastatic activity of IL-23. *J Immunol* 2003; 171: 600-607
 - 17 MacLennan C, Fieschi C, Lammas DA, Picard C, Dorman SE, Sanal O, MacLennan JM, Holland SM, Ottenhoff TH, Casanova JL, Kumararatne DS. Interleukin (IL)-12 and IL-23 are key cytokines for immunity against *Salmonella* in humans. *J Infect Dis* 2004; 190: 1755-177
 - 18 Happel KI, Dubin PJ, Zheng M, Ghilardi N, Lockhart C, Quinton LJ, Odden AR, Shellito JE, Bagby GJ, Nelson S, Kolls JK. Divergent roles of IL-23 and IL-12 in host defense against *Klebsiella pneumoniae*. *J Exp Med* 2005; 202: 761-769
 - 19 Higgins SC, Jarnicki AG, Lavelle EC, Mills KH. TLR4 mediates vaccine-induced protective cellular immunity to *Bordetella pertussis*: role of IL-17-producing T cells. *J Immunol* 2006; 177: 7980-7989
 - 20 Huang W, Na L, Fidel PL, Schwarzenberger P. Requirement of interleukin-17A for systemic anti-*Candida albicans* host defense in mice. *J Infect Dis* 2004; 190: 624-631
 - 21 Khader SA, Cooper AM. IL-23 and IL-17 in tuberculosis. *Cytokine* 2008; 41: 79-83
 - 22 Cooper AM, Khader SA. The role of cytokines in the initiation, expansion, and control of cellular immunity to tuberculosis. *Immunol Rev* 2008; 226: 191-204
 - 23 Kullberg MC, Jankovic D, Feng CG, Hue S, Gorelick PL, McKenzie BS, Cua DJ, Powrie F, Cheever AW, Maloy KJ, Sher A. IL-23 plays a key role in *Helicobacter hepaticus*-induced T cell-dependent colitis. *J Exp Med* 2006; 203: 2485-2494
 - 24 Krajina T, Leihäuser F, Moller P, Trobonjaca Z, Reimann J. Colonic lamina propria dendritic cells in mice with CD4+ T cell-induced colitis. *Eur J Immunol* 2003; 33: 1073-1083
 - 25 Parham C, Chirica M, Timans J, Vaisberg E, Travis M, Cheung J, Pflanz S, Zhang R, Singh KP, Vega F, To W, Wagner J, O'Farrell AM, McClanahan T, Zurawski S, Hannum C, Gorman D, Rennick DM, Kastelein RA, de Waal Malefyt R, Moore KW. A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12Rbeta1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R. *J Immunol* 2002; 168: 5699-5708
 - 26 杨丽, 刘占举. Th17细胞在炎症性肠病发生过程中的免疫病理作用. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 389-394
 - 27 Ivanov S, Bozinovski S, Bossios A, Valadi H, Vlahos R, Malmhäll C, Sjöstrand M, Kolls JK, Anderson GP, Lindén A. Functional relevance of the IL-23-IL-17 axis in lungs in vivo. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007; 36: 442-451
 - 28 Maloy KJ. The Interleukin-23 / Interleukin-17 axis in intestinal inflammation. *J Intern Med* 2008; 263: 584-590
 - 29 Wu Q, Martin RJ, Rino JG, Breed R, Torres RM, Chu HW. IL-23-dependent IL-17 production is essential in neutrophil recruitment and activity in mouse lung defense against respiratory *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Microbes Infect* 2007; 9: 78-86
 - 30 Khader SA, Bell GK, Pearl JE, Fountain JJ, Rangel-Moreno J, Cilley GE, Shen F, Eaton SM, Gaffen SL, Swain SL, Locksley RM, Haynes L, Randall TD, Cooper AM. IL-23 and IL-17 in the establishment of protective pulmonary CD4+ T cell responses after vaccination and during *Mycobacterium tuberculosis* challenge. *Nat Immunol* 2007; 8: 369-377
 - 31 Hue S, Ahern P, Buonocore S, Kullberg MC, Cua DJ, McKenzie BS, Powrie F, Maloy KJ. Interleukin-23 drives innate and T cell-mediated intestinal inflammation. *J Exp Med* 2006; 203: 2473-2483
 - 32 Izcue A, Hue S, Buonocore S, Arancibia-Carcamo CV, Ahern PP, Iwakura Y, Maloy KJ, Powrie F. Interleukin-23 restrains regulatory T cell activity to drive T cell-dependent colitis. *Immunity* 2008; 28: 559-570
 - 33 Yen D, Cheung J, Scheerens H, Poulet F, McClanahan T, McKenzie B, Kleinschek MA, Owyang A, Mattson J, Blumenschein W, Murphy E, Sathe M, Cua DJ, Kastelein RA, Rennick D. IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *J Clin Invest* 2006; 116: 1310-1316
 - 34 Uhlig HH, McKenzie BS, Hue S, Thompson C, Joyce-Shaikh B, Stepankova R, Robinson N, Buonocore S, Tlaskalova-Hogenova H, Cua DJ, Powrie F. Differential activity of IL-12 and IL-23 in mucosal and systemic innate immune pathology. *Immunity* 2006; 25: 309-318
 - 35 Uhlig HH, Powrie F. Dendritic cells and the intestinal bacterial flora: a role for localized mucosal immune responses. *J Clin Invest* 2003; 112: 648-651
 - 36 冯百岁, 罗杰, 刘占举. IL-23受体在炎症性肠病患者外周血淋巴细胞中的表达及意义. *西安交通大学学报(医学版)* 2009; 30: 96-98
 - 37 Murphy CA, Langrish CL, Chen Y, Blumenschein W, McClanahan T, Kastelein RA, Sedgwick JD, Cua DJ. Divergent pro- and antiinflammatory roles for IL-23

- and IL-12 in joint autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2003; 198: 1951-1957
- 38 Becker C, Wirtz S, Blessing M, Pirhonen J, Strand D, Bechthold O, Frick J, Galle PR, Autenrieth I, Neurath MF. Constitutive p40 promoter activation and IL-23 production in the terminal ileum mediated by dendritic cells. *J Clin Invest* 2003; 112: 693-706
- 39 Becker C, Dornhoff H, Neufert C, Fantini MC, Wirtz S, Huebner S, Nikolaev A, Lehr HA, Murphy AJ, Valenzuela DM, Yancopoulos GD, Galle PR, Karow M, Neurath MF. Cutting edge: IL-23 cross-regulates IL-12 production in T cell-dependent experimental colitis. *J Immunol* 2006; 177: 2760-2764
- 40 Liu Z, Jiu J, Liu S, Fa X, Li F, Du Y. Blockage of tumor necrosis factor prevents intestinal mucosal inflammation through down-regulation of interleukin-23 secretion. *J Autoimmun* 2007; 29: 187-194
- 41 Mangan PR, Harrington LE, O'Quinn DB, Helms WS, Bullard DC, Elson CO, Hatton RD, Wahl SM, Schoeb TR, Weaver CT. Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage. *Nature* 2006; 441: 231-234
- 42 Kobayashi T, Okamoto S, Hisamatsu T, Kamada N, Chinen H, Saito R, Kitazume MT, Nakazawa A, Sugita A, Koganei K, Isobe K, Hibi T. IL23 differentially regulates the Th1/Th17 balance in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2008; 57: 1682-1689
- 43 Ahern PP, Izcue A, Maloy KJ, Powrie F. The interleukin-23 axis in intestinal inflammation. *Immunol Rev* 2008; 226: 147-159

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志计量单位标准

本刊讯 本刊计量单位采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为 M_r 30 000或30 kDa(M 大写斜体, r 小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即 A_r (A 大写斜体, r 小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是 u (小写正体). 计量单位在+、-、 \pm 及-后列出. 如 $37.6 \pm 1.2^\circ\text{C}$, 45.6 ± 24 岁, 56.4 ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml应为 3.56 ± 0.27 ng/L, 131.6 ± 0.4 mmol/L, $t = 28.4 \pm 0.2^\circ\text{C}$. BP用kPa(mmHg), RBC数用 $\times 10^{12}/\text{L}$, WBC数用 $\times 10^9/\text{L}$, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r 明确的体内物质以mmol/L, nmol/L或 $\mu\text{mol/L}$ 表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm \times 6 cm \times 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、 CO_2 结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B₁、维生素B₂、维生素B₆、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B₁₂用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 μg , hr改成h, 重量 γ 改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg \cdot d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L酒精; 5% CO_2 , 50 mL/L CO_2 ; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示. (常务副总编辑: 张海宁 2009-06-08)