

白介素17参与脂肪性肝病及其他肝病发病机制的研究进展

赵钰鑫, 琚坚, 王伟, 叶江锋

背景资料

白介素-17(interleukin17, IL-17)是Th17细胞产生的特征性因子, 他不仅在炎症反应及机体免疫应答中发挥重要作用, 而且还能通过胰岛素抵抗、肝细胞内相关通路激活等方式参与脂肪性肝病的发病。本文搜集相关研究阐述了IL-17参与肝相关疾病的发病机制。

赵钰鑫, 琚坚, 叶江锋, 昆明医科大学第二附属医院特需病房科 云南省昆明市 650101

王伟, 昆明医科大学第二附属医院特需病房急诊科 云南省昆明市 650101

赵钰鑫, 主要从事消化系统疾病的研究。

云南省卫生科技计划基金资助项目, No. 2012WS0091

作者贡献分布: 琚坚进行课题设计并负责审校; 赵钰鑫负责查找文献并写文章; 王伟与叶江锋查找部分文献。

通讯作者: 琚坚, 主任医师, 650101, 云南省昆明市五华区滇缅大道林园1号, 昆明医科大学第二附属医院特需病房科。
jujianyn@163.com
电话: 0871-65351281-2171

收稿日期: 2015-10-24
修回日期: 2015-11-13
接受日期: 2015-11-23
在线出版日期: 2015-12-28

Role of interleukin 17 in fatty liver disease and other liver diseases

Yu-Xin Zhao, Jian Ju, Wei Wang, Jiang-Feng Ye

Yu-Xin Zhao, Jian Ju, Jiang-Feng Ye, Department of Gastroenterology for VIP, the Second Hospital Affiliated to Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Wei Wang, Department of Gastroenterology for Emergency, the Second Hospital Affiliated to Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Supported by: Yunnan Provincial Health Science and Technology Project, No. 2012WS0091

Correspondence to: Jian Ju, Chief Physician, Department of Gastroenterology for VIP, the Second Hospital Affiliated to Kunming Medical University, 1 Mayuan, Dianmian

Road, Wuhua District, Kunming 650101, Yunnan Province, China. jujianyn@163.com

Received: 2015-10-24
Revised: 2015-11-13
Accepted: 2015-11-23
Published online: 2015-12-28

Abstract

Fatty liver disease is a lipid metabolism disorder in the liver, with a variety of etiologies which result in the accumulation of fat in the liver. The pathogenesis of fatty liver disease is still unclear and symptomatic treatment is the main method. In recent years, the incidence of fatty liver disease in China is increasing year by year, and the age of onset becomes younger. Recent studies suggest that interleukin 17 (IL-17) is involved not only in the pathogenesis of various diseases, such as autoimmune diseases, inflammatory diseases, and malignant tumors, but also in fatty liver and other liver diseases through inducing insulin resistance, activating some important pathways in the liver, mediating some inflammatory factors and so on. This paper will review the role of IL-17 in fatty liver disease and other liver diseases.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Interleukin 17; Fatty liver; Pathogenesis

Zhao YX, Ju J, Wang W, Ye JF. Role of interleukin 17 in fatty liver disease and other liver diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(36): 5790-5796 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5790.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5790>

同行评议者

张炜, 副教授, 主任医师, 江苏大学附属医院消化科

摘要

脂肪性肝病(fatty liver disease, FLD)是由多种原因引起肝脏的脂肪代谢功能发生障碍, 脂类物质的平衡失调, 致使肝细胞内脂肪蓄积过多的一种病理变化。近年来我国FLD的检出率逐年升高, 且发病年龄也在提前, 这不得不引起我们高度重视。而关于FLD的病因目前尚未完全明确, 对于其治疗大多采用对症治疗为主。在近年研究中发现白介素17(interleukin 17, IL-17)不仅参与多种疾病的发病机制, 如自身免疫性疾病、炎症性疾病、恶性肿瘤, 同时相关研究已证实了IL-17通过胰岛素抵抗、激活肝内某些重要通路、介导某些炎症因子等机制参与了FLD及其他相关肝病的发病过程, 本文就IL-17参与FLD及其他肝病发病机制的研究进展作一综述。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 白介素17; 脂肪肝; 发病机制

核心提示: 目前对于脂肪性肝病发病机制尚未完全明确, 对于其治疗多数以对症治疗为主, 本文通过结合国内外相关研究, 综述了白介素17(interleukin 17, IL-17)在酒精性肝病及其他肝病发病中的重要作用, 对于IL-17的靶向治疗可能会成为肝相关疾病治疗的重要突破。

赵钰鑫, 据坚, 王伟, 叶江锋. 白介素17参与脂肪性肝病及其他肝病发病机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(36): 5790-5796 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5790.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5790>

0 引言

2005年Harrington等^[1]与Park等^[2]分别在各自研究过程中发现了一种新的效应T细胞亚群, 他是一种独立于Th1、Th2、调节型T细胞(regulatory cell, Treg)的CD4⁺ T细胞亚群, 可分泌白介素-17A(interleukin17A, IL-17A)即IL-17、IL-17F、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-21、IL-22、IL-17B、IL-17C、IL-17E^[2,3], 其中IL-17因子是其特征性细胞因子, Th17细胞因此而得名。有研究^[4]表明IL-6可诱导Th17细胞分化, 初始T细胞在IL-6和转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)的作用下可以生成CD4⁺IL-17⁺ T细胞, 其机制可能是IL-6激活转

录激活因子3(signal transducers and activators of transcription 3, STAT3), 进而上调孤儿核受体(orphan nuclear hormone receptor, ROR γ t), ROR γ t是Th17细胞分化的关键转录因子^[5,6]。除此之外, 也有研究称其他细胞因子也能诱导Th17细胞分化产生IL-17, 其中IL-23可促进Th17分化、增殖^[7,8], 从而促使Th17分泌IL-17。IL-17是含有155个氨基酸的蛋白, 分子量为35 kDa, 是由二硫键连接的同源二聚体组成的糖蛋白, 与其受体特异性结合, 在炎症反应及机体免疫应答中发挥重要作用^[9], 其受体在上皮细胞、成骨细胞、成纤维细胞、肠细胞、T淋巴细胞及肝、脾、肺、肾等多种细胞和组织器官中均有不同表达^[10]。

1 IL-17与脂肪性肝病

脂肪性肝病(fatty liver disease, FLD)是由多种原因引起肝脏脂肪代谢功能发生障碍, 脂类物质的平衡失调, 致使肝细胞内脂肪蓄积过多的一种病理变化。近年来, 随着饮食结构和生活方式的改变, 我国FLD的检出率逐年升高, 过去酒精是FLD的主要因素, 但现在由非酒精因素导致的FLD的发病率明显上升。

1.1 IL-17与非酒精性脂肪性肝病 非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一组除外酒精和其他明确的损肝因素所致, 是肝细胞内脂肪过度沉积的临床病理综合征, 根据病因可将非酒精性脂肪肝分为原发性和继发性两大类, 原发性NAFLD主要与代谢综合征和遗传因素有关, 而继发性NAFLD多与某些疾病或特殊原因有关。2012年在美国非酒精性肝病诊断与治疗指南中将NAFLD诊断的两个基本条件定为: (1)影像学或组织学表明有肝脂肪变性的证据; (2)除外其他导致肝内继发性脂肪堆积的原因^[11]。目前导致NAFLD因素尚不完全明确, 二次打击学说被广为接受, 初次打击, 即: 过多游离脂肪酸导致肝内脂质沉积, 使肝更易受到如炎症、氧化应激等的二次打击^[12]。

近期有学者发现, IL-17在非酒精性脂肪肝中发挥了重要作用。在Tang等^[13]研究中, 研究者用高脂肪饮食饲养小鼠8 wk, 成功造出了脂肪肝模型, 用流式细胞学方法检测出饲养8 wk高脂肪的小鼠肝内Th17细胞是正常组的2倍, 但两组小鼠脾内Th17细胞却无明显差异; 同时实

■ 研究前沿

对于脂肪性肝病及其他肝病的治疗, 目前主要是通过对症治疗为主, 本文通过综述IL-17在肝相关疾病发病中的重要作用, 希望通过IL-17轴的靶向治疗对肝相关疾病病因治疗有重要突破。

■ 相关报道

Tang等的研究通过较完美的实验设计成功造出标准的非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)模型, 并通过ELISA、RT-PCR、蛋白印记等方法证实了IL-17与IL-6之间的正反馈环路以及IL-17参与了肝内胰岛素抵抗, 该研究在病理学、细胞及分子水平上都证实了IL-17与NAFLD的关系。

验组中肝内TH17细胞比例明显高于实验组和对照组中脾内Th17细胞。这表明高脂肪饮食介导的脂肪肝中TH17细胞可能参与了NAFLD的发病, 且具有器官特异性。在此实验中, 研究者用抗IL-17抗体中和IL-17, 检测小鼠血清内丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)明显下降, 说明用抗IL-17抗体治疗有效, 这与Xu等^[14]的动物实验的结果基本一致, 该研究者在研究中发现: 在肝HE染色图片示肝细胞脂质沉积及空泡变性的小鼠中用抗IL-17抗体治疗后, 这些病理改变得以改善。他们同时还发现: (1)通过ELISA及RT-PCR方法检测: 用抗IL-17抗体明显抑制了IL-17、IL-6、TNF- α 和IFN- γ 因子产生; (2)在NAFLD小鼠中IL-17、IL-6 mRNA水平明显增高, 在用抗IL-17抗体治疗后这些基因水平明显降低。汤艳丽等^[15]关于IL-17与NAFLD动物试验中也得出相似结论: IL-17明显增加脂肪变性肝细胞内脂滴形成和三酯酰甘油含量。Harley等^[16]同样通过高脂肪饮食在小鼠肝内造出NAFLD模型, 证实了IL-17信号促使了NAFLD进展。

总之, IL-17参与NAFLD机制可能与下相关: (1)IL-17与NAFLD中的胰岛素抵抗相关。在Tang等^[13]实验中同时证实了在HepG2细胞中IL-17与游离脂肪酸(free fatty acids, FFA)结合有效抑制了胰岛素信号转导通路中的胰岛素受体底物-1(insulin receptor substrate1, IRS-1)和AKT通路的磷酸化过程, 肝细胞内脂肪酸的过量蓄积能够激发肝细胞产生细胞因子(TNF- α 和IL-6), 调节胰岛素敏感性, 使胰岛素敏感性下降。体外肝细胞造脂模型中IL-6较对照组明显增高, 加IL-17干预后更进一步升高。如此, 可以推测IL-6加重了胰岛素抵抗, 而IL-17又加重了肝内炎症, 促进NAFLD的发生。IL-6与TGF- β 能促进Th17细胞的增殖、分化。IL-6不仅作用于IL-17A的上游, 而且是其下游的一个重要靶点: IL-6促进Th17细胞生成, 进而产生IL-17, 而IL-17能够诱导IL-6产生, 如此, IL-17和IL-6相互促进, 形成正反馈环路^[17]。而在Tang等试验中也证实了IL-17与FFA结合能促进IL-6产生, 这使IL-6与Th17细胞之间形成一个正反馈环, 从而促进非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic fatty hepatitis, NASH)发生; (2)IL-17参与了核因子- κ B(nuclear factor- κ B,

NF- κ B)通路: 在Xu等^[14]试验中通过蛋白印迹方法表明抗IL-17抗体降低I κ B α 磷酸化且使抑制NF- κ B p65转录能力退化, 这表明抗IL-17抗体治疗NAFLD小鼠机制可能与NF- κ B通路有关, 而NF- κ B是控制炎症分子通路的关键转录因子^[18]。经典的NF- κ B激活需要I κ B α 的磷酸化, I κ B α 是I κ B家族调节NF- κ B的关键蛋白, 他能导致蛋白酶体的降解及NF- κ B的核转录, 减轻肝抑制反应^[19]; (3)IL-17可能会激活肝内肝内巨噬细胞: 有研究^[20]表明肝内巨噬细胞的激活在NAFLD中起着关键性作用, 肝巨噬细胞是肝内肝脂质沉积后肝内首先反应细胞, 当肝巨噬细胞受到刺激时可促进TNF- α 产生, 而TNF- α 在肝内通过促进固醇调节元件结合蛋白-1c(sterol-regulatory element binding proteins1c, SREBP-1c)的表达来促进肝内脂肪酸合成^[21]。SREBPs是碱性螺旋环-螺旋亮氨酸(basic helix-loop-helix-leucine zipper, BHLH-ZiP)家族转录因子, 结合到DNA序列TCACNCCAC, 他组成固醇调控元件。而SREBPs由SREBP-1、SREBP-2基因编码^[22], SREBP-1基因产生两种不同的蛋白亚型SREBP-1a和SREBP-1c, 其中SREBP-1c是主要参与脂肪合成相关基因的表达调控, 并受胰岛素、葡萄糖等因素的调控, 是代谢综合征中重要的基因调控连结点^[23]。关于SREBP-1c能促进NAFLD形成, 国内俞泽元等^[24]的研究也支持该结论。而在Xu等^[14]研究中, 抗IL-17抗体能抑制由高脂饮食诱发的肝内巨噬细胞的激活和分泌, 由此我们不能否定IL-17参与激活巨噬细胞从而导致TNF- α 产生, 致脂肪酸合成增加; (4)IL-17同时还能促使活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生^[25], 大量的研究已证实过量的ROS可超过抗氧化系统的清除能力, 氧化应激及大量过氧化物产生导致脂肪异常氧化加重, 脂肪沉积增多、变性加重, 而近期在Ashraf等^[26]的研究中已证实ROS参与氧化应激及内质网应激通路所致的NAFLD。

1.2 IL-17与酒精性脂肪性肝病 IL-17不仅参与NAFLD, 同时也参与了酒精性脂肪性肝病发病。酒精性脂肪肝是由于长期大量饮酒所导致的肝细胞内脂肪浸润, 是酒精性肝病首先表现的病变形式^[27]。在Shi等^[28]的实验中通过用酒精饲养小鼠4、8、12 wk, 分别将各个阶段肝组织切片行HE染色, 观测到用酒精饲养8-12 wk的小鼠中, 肝脂肪变性最典型, 并测出

不同时间段小鼠血清ALT、AST、 γ 谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)均高于对照组, 且酒精饲养12 wk的小鼠中这3种指标均最高, 实验中用抗IL-17抗体治疗实验组小鼠8 wk后, 实验组小鼠中肝脂肪变性较前得到明显改善. 研究者认为IL-17能增加SREBP-1和碳水化合物反应元件结合蛋白(carbohydrate response element binding protein, ChREBP)的表达, 同时能抑制稀脂酰辅酶A水合酶(homo sapiens enoyl coenzyme a hydratase 1, ECHS1)及过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)- α . ChREBP属于转录因子Mondo-家族^[29], 他作为转录激活因子, 调节糖酵解和脂肪酸合成的基因表达^[30], Zhang等^[31]的研究表明, 葡萄糖通过ChREBP诱导脂肪合成及脂肪合成基因的表达, ECHS1作用于线粒体内脂肪酸 β 氧化使过多脂质在肝内积聚^[32]. PPAR- α 是过氧化物酶体增殖物激活受体超家族, 他在肝细胞内的 β 氧化、脂肪生成以及肝内碳水化合物代谢中有重要作用^[33]. IL-17不仅参与酒精性脂肪性肝病, 同时与酒精性肝炎也密不可分, Lemmers等^[34]的研究表明, IL-17通路在酒精性肝炎发病机制中有重要作用. 在该实验中, 酒精性肝炎患者血浆IL-17明显比正常者高. 免疫组织化学分析示酒精性肝炎中IL-17(+)细胞主要浸润纤维膜及炎症区, 且IL-17(+)细胞数目与肝脏损害严重程度呈正相关, 荧光标记抗体双重染色显示浸润肝细胞的IL-17(+)细胞主要是中性粒细胞及T淋巴细胞, 研究进一步表明IL-17能刺激肝星状细胞, 他能表达IL-17受体, 与IL-17结合产生相关趋化因子如IL-8、生长调节致癌基因 α (GRO- α), 使中性粒细胞聚集, 介导酒精性肝病性炎症.

2 IL-17与其他肝病

已有研究^[35-37]表明IL-17参与了许多自身免疫性疾病如风湿性关节炎、炎症性肠病、银屑病等的发病. 国内外已有研究表明IL-17与自身免疫性肝病密切相关. Zhao等^[38]、Yu等^[39]研究表明IL-17水平在自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)及原发性胆汁性肝硬化患者中明显高于对照组. 国内余海静等^[40]实验表明IL-17在AIH中血清水平明显升高, 且采用IL-17中和抗体干预后肝功能及肝损伤好转.

其可能机制与以下有关: (1)Th17能刺激多种类型的肝脏非实质细胞产生前炎性介质及趋化因子, 从而对肝脏造成了损伤^[41]; (2)在Zhao等的研究表明: IL-17通过激活MAPK通路介导IL-6分泌, MAPK是肝细胞炎症过程中的重要通路, 而IL-6的产生又促使TH17细胞产生, TH17细胞与IL-6间的正反馈环加重了肝细胞炎症; (3)众所周知, Treg细胞是一类控制体内自身免疫反应性的细胞亚群. 肝细胞内Treg/Th17细胞失衡时自身免疫性肝炎的一个发病因素, 而肝细胞Treg与Th细胞的表达此时消彼长的关系, 当肝细胞内细胞因子环境改变时, TH17细胞生成增加致Treg/Th17细胞失衡最终导致肝脏自身免疫性反应^[42].

近几年关于IL-17与HBV相关性研究逐渐增多, 最早由Ge等^[43]的研究中得出结论: 在HBV患者中外周血Th17细胞明显增加, 且与Th1细胞呈负相关, 与ALT呈正相关. 在Ye等^[44]、Zhu等^[45]的研究中也证明了IL-17与HBV的相关性, 且在Ye等^[44]的研究中IL-17(+)细胞与慢性乙型肝炎病毒性肝炎炎症程度及IL-8表达及中性粒细胞聚集呈正比. 这说明IL-17可能通过介导IL-8使中性粒细胞聚集, 导致肝细胞炎症. 相关实验研究表明, IL-17参与了原发性肝癌的发病并与其不良预后有关^[46,47], 其机制可能为: Hou等^[48]认为Th17细胞通常有抗凋亡作用, 所以能促进肝细胞癌中肿瘤组织的生长. 肿瘤细胞浸润的组织中Th17细胞表达高水平的CC趋化因子受体4(CC chemokine receptor 4, CCR4)和CCR6, 而CCR4、CCR6能激活使肿瘤基因激活的CC亚族趋化因子20^[49]. 同时有研究^[50]表明IL-17能上调促血管内皮生长因子表达从而促进肿瘤血管的发育. 在Lotti等^[51]研究认为IL-17可以促进肿瘤干细胞的维持和生长.

3 讨论

IL-17参与了多种肝脏疾病的发病, 并在其中发挥了重要作用, 除上述机制外, 有研究还认为IL-17能驱动肝内氧化应激作用促进NAFLD的发生; 同时有研究还认为当肝脂肪变性时如再次受到氧化应激打击, 会导致肝内Treg细胞凋亡使Treg细胞数量减少^[52]. 而Treg/Th17细胞失衡也是NAFLD的一个发病因素^[53]. 目前, 对于肝细胞内Th17细胞来源有研究认为脂肪组织中的树突状细胞(fatty tissue dendritic cells, ATDC)

创新点

本文从机制方面阐述了IL-17在肝相关疾病中重要作用, 并希望从IL-17靶向治疗方面对肝相关疾病的治疗起到一定作用.

同行评价

IL-17在肝脏疾病发病过程中的作用已经有较多研究, 本文主要着重论述其在脂肪性肝病中的作用, 具有一定价值. 提出的针对IL-17轴的靶向治疗及调节Treg/Th细胞平衡可能是肝相关疾病的重要突破这一观点比较新颖.

通过增加IL-6、TGF- α 、IL-23表达也能促进Th17细胞的产生^[54]由此推断肝脂肪变性时Th17细胞可来源于脂肪组织中的树突状细胞. 关于肝相关疾病中Th17来源, 相关研究甚少, 对于IL-17所致肝相关疾病的机制目前尚未完全清楚, 如IL-17在基因水平上对肝相关疾病的影响还未知, 对于IL-17是否是通过激活或者改变某个靶基因致肝内相关通路改变从而导致脂肪性肝病的发生有待进一步研究. 同时李瑜元^[55]通过相关研究综述了表观遗传在NAFLD的作用, 而对于IL-17是否通过改变表观遗传致NAFLD的发生还有待进一步研究. 大量研究认为NAFLD的发生与脂联素表达下降、肝肠轴紊乱相关, 而IL-17是否与此相关目前也尚不清楚. 且对于IL-17参与脂肪性肝病发病机制的研究大多是对动物实验研究, 临床研究相对较少. 目前对于肝脏相关疾病的治疗大多是对症治疗为主, 对于IL-17轴的靶向治疗及调节Treg/Th细胞平衡可能是肝相关疾病的重要突破.

4 参考文献

- Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, Weaver CT. Interleukin 17-producing CD4⁺ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol* 2005; 6: 1123-1132 [PMID: 16200070]
- Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang YH, Wang Y, Hood L, Zhu Z, Tian Q, Dong C. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol* 2005; 6: 1133-1141 [PMID: 16200068]
- Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, Nakae S. Functional specialization of interleukin-17 family members. *Immunity* 2011; 34: 149-162 [PMID: 21349428 DOI: 10.1016/j.immuni.2011.02.012]
- Zenewicz LA, Antov A, Flavell RA. CD4 T-cell differentiation and inflammatory bowel disease. *Trends Mol Med* 2009; 15: 199-207 [PMID: 19362058 DOI: 10.1016/j.molmed.2009.03.002]
- Yang XO, Panopoulos AD, Nurieva R, Chang SH, Wang D, Watowich SS, Dong C. STAT3 regulates cytokine-mediated generation of inflammatory helper T cells. *J Biol Chem* 2007; 282: 9358-9363 [PMID: 17277312]
- Yang XO, Pappu BP, Nurieva R, Akimzhanov A, Kang HS, Chung Y, Ma L, Shah B, Panopoulos AD, Schluns KS, Watowich SS, Tian Q, Jetten AM, Dong C. T helper 17 lineage differentiation is programmed by orphan nuclear receptors ROR alpha and ROR gamma. *Immunity* 2008; 28: 29-39 [PMID: 18164222 DOI: 10.1016/j.immuni.2007.11.016]
- Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11: 763-776 [PMID: 23023676 DOI: 10.1038/nrd3794]
- Mus AM, Cornelissen F, Asmawidjaja PS, van Hamburg JP, Boon L, Hendriks RW, Lubberts E. Interleukin-23 promotes Th17 differentiation by inhibiting T-bet and FoxP3 and is required for elevation of interleukin-22, but not interleukin-21, in autoimmune experimental arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1043-1050 [PMID: 20131264 DOI: 10.1002/art.27336]
- Tsai HC, Velichko S, Hung LY, Wu R. IL-17A and Th17 cells in lung inflammation: an update on the role of Th17 cell differentiation and IL-17R signaling in host defense against infection. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 267971 [PMID: 23956759 DOI: 10.1155/2013/267971]
- Ge D, You Z. Expression of interleukin-17RC protein in normal human tissues. *Int Arch Med* 2008; 1: 19 [PMID: 18928529 DOI: 10.1186/1755-7682-1-19]
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55: 2005-2023 [PMID: 22488764 DOI: 10.1002/hep.25762]
- Martel C, Esposti DD, Bouchet A, Brenner C, Lemoine A. Non-alcoholic steatohepatitis: new insights from OMICS studies. *Curr Pharm Biotechnol* 2012; 13: 726-735 [PMID: 22122481]
- Tang Y, Bian Z, Zhao L, Liu Y, Liang S, Wang Q, Han X, Peng Y, Chen X, Shen L, Qiu D, Li Z, Ma X. Interleukin-17 exacerbates hepatic steatosis and inflammation in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Immunol* 2011; 166: 281-290 [PMID: 21985374 DOI: 10.1111/j.1365-2249.2011.04471.x]
- Xu R, Tao A, Zhang S, Zhang M. Neutralization of interleukin-17 attenuates high fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2013; 45: 726-733 [PMID: 23786840 DOI: 10.1093/abbs/gmt065]
- 汤艳丽, 邱德凯, 马雄. Th17细胞与肝细胞脂肪变性的相互作用初探. *肝脏* 2010; 15: 105-108
- Harley IT, Stankiewicz TE, Giles DA, Softic S, Flick LM, Cappelletti M, Sheridan R, Xanthakos SA, Steinbrecher KA, Sartor RB, Kohli R, Karp CL, Divanovic S. IL-17 signaling accelerates the progression of nonalcoholic fatty liver disease in mice. *Hepatology* 2014; 59: 1830-1839 [PMID: 24115079 DOI: 10.1002/hep.26746]
- Ogura H, Murakami M, Okuyama Y, Tsuruoka M, Kitabayashi C, Kanamoto M, Nishihara M, Iwakura Y, Hirano T. Interleukin-17 promotes autoimmunity by triggering a positive-feedback loop via interleukin-6 induction. *Immunity* 2008; 29: 628-636 [PMID: 18848474]
- Pasparakis M. Regulation of tissue homeostasis by NF-kappaB signalling: implications for inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 778-788 [PMID: 19855404 DOI: 10.1038/nri2655]
- Robinson SM, Mann DA. Role of nuclear factor kappaB in liver health and disease. *Clin Sci (Lond)* 2010; 118: 691-705 [PMID: 20350292 DOI: 10.1042/CS20090549]
- Dixon LJ, Berk M, Thapaliya S, Papouchado BG, Feldstein AE. Caspase-1-mediated regulation of

- fibrogenesis in diet-induced steatohepatitis. *Lab Invest* 2012; 92: 713-723 [PMID: 22411067 DOI: 10.1038/labinvest.2012.45]
- 21 Tosello-Tramont AC, Landes SG, Nguyen V, Novobrantseva TI, Hahn YS. Kupffer cells trigger nonalcoholic steatohepatitis development in diet-induced mouse model through tumor necrosis factor- α production. *J Biol Chem* 2012; 287: 40161-40172 [PMID: 23066023 DOI: 10.1074/jbc.M112.417014]
 - 22 Yu-Poth S, Yin D, Kris-Etherton PM, Zhao G, Etherton TD. Long-chain polyunsaturated fatty acids upregulate LDL receptor protein expression in fibroblasts and HepG2 cells. *J Nutr* 2005; 135: 2541-2545 [PMID: 16251608]
 - 23 Jeon TI, Osborne TF. SREBPs: metabolic integrators in physiology and metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2012; 23: 65-72 [PMID: 22154484 DOI: 10.1016/j.tem.2011.10.004]
 - 24 俞泽元, 赵荣荣, 盖大伟, 罗长江, 焦作义. SREBP-1C、GRP-94在非酒精性脂肪肝中的表达及意义. *中国现代医学杂志* 2014; 24: 23-27
 - 25 Pietrowski E, Bender B, Huppert J, White R, Luhmann HJ, Kuhlmann CR. Pro-inflammatory effects of interleukin-17A on vascular smooth muscle cells involve NAD(P)H-oxidase derived reactive oxygen species. *J Vasc Res* 2011; 48: 52-58 [PMID: 20606471 DOI: 10.1159/000317400]
 - 26 Ashraf NU, Sheikh TA. Endoplasmic reticulum stress and Oxidative stress in the pathogenesis of Non-alcoholic fatty liver disease. *Free Radic Res* 2015; 49: 1405-1418 [PMID: 26223319 DOI: 10.3109/10715762]
 - 27 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南. *中国肝脏病杂志(电子版)* 2010; 2: 49-52
 - 28 Shi W, Zhu Q, Gu J, Liu X, Lu L, Qian X, Shen J, Zhang F, Li G. Anti-IL-17 antibody improves hepatic steatosis by suppressing interleukin-17-related fatty acid synthesis and metabolism. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 253046 [PMID: 24396389 DOI: 10.1155/2013/253046]
 - 29 Li MV, Chang B, Imamura M, Pongvarin N, Chan L. Glucose-dependent transcriptional regulation by an evolutionarily conserved glucose-sensing module. *Diabetes* 2006; 55: 1179-1189 [PMID: 16644671]
 - 30 Noordeen NA, Khera TK, Sun G, Longbottom ER, Pullen TJ, da Silva Xavier G, Rutter GA, Leclerc I. Carbohydrate-responsive element-binding protein (ChREBP) is a negative regulator of ARNT/HIF-1 β gene expression in pancreatic islet beta-cells. *Diabetes* 2010; 59: 153-160 [PMID: 19833882 DOI: 10.2337/db08-0868]
 - 31 Zhang GH, Lu JX, Chen Y, Guo PH, Qiao ZL, Feng RF, Chen SE, Bai JL, Huo SD, Ma ZR. ChREBP and LXRA mediate synergistically lipogenesis induced by glucose in porcine adipocytes. *Gene* 2015; 565: 30-38 [PMID: 25827716 DOI: 10.1016/j.gene.2015.03.057]
 - 32 Zhang D, Liu ZX, Choi CS, Tian L, Kibbey R, Dong J, Cline GW, Wood PA, Shulman GI. Mitochondrial dysfunction due to long-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency causes hepatic steatosis and hepatic insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 17075-17080 [PMID: 17940018]
 - 33 Souza-Mello V. Peroxisome proliferator-activated receptors as targets to treat non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2015; 7: 1012-1019 [PMID: 26052390 DOI: 10.4254/wjh.v7.i8.1012]
 - 34 Lemmers A, Moreno C, Gustot T, Maréchal R, Degré D, Demetter P, de Nadai P, Geerts A, Quertinmont E, Vercruysse V, Le Moine O, Devière J. The interleukin-17 pathway is involved in human alcoholic liver disease. *Hepatology* 2009; 49: 646-657 [PMID: 19177575 DOI: 10.1002/hep.22680]
 - 35 Shen L, Zhang H, Yan T, Zhou G, Liu R. Association between interleukin 17A polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis in a Chinese population. *Gene* 2015; 566: 18-22 [PMID: 25871515 DOI: 10.1016/j.gene.2015.04.028]
 - 36 Cătană CS, Berindan Neagoe I, Cozma V, Magdaş C, Tăbăran F, Dumitraşcu DL. Contribution of the IL-17/IL-23 axis to the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5823-5830 [PMID: 26019446 DOI: 10.3748/wjg.v21.i19.5823]
 - 37 Malakouti M, Brown GE, Wang E, Koo J, Levin EC. The role of IL-17 in psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2015; 26: 41-44 [PMID: 24552504 DOI: 10.3109/09546634.2013.879093]
 - 38 Zhao L, Tang Y, You Z, Wang Q, Liang S, Han X, Qiu D, Wei J, Liu Y, Shen L, Chen X, Peng Y, Li Z, Ma X. Interleukin-17 contributes to the pathogenesis of autoimmune hepatitis through inducing hepatic interleukin-6 expression. *PLoS One* 2011; 6: e18909 [PMID: 21526159 DOI: 10.1371/journal.pone.0018909]
 - 39 Yu H, Huang J, Liu Y, Ai G, Yan W, Wang X, Ning Q. IL-17 contributes to autoimmune hepatitis. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 2010; 30: 443-446 [PMID: 20714867 DOI: 10.1007/s11596-010-0446-0]
 - 40 余海静, 黄加权, 刘阳, 余世敏, 张建军. 白介素-17在自身免疫性肝炎中的作用及其机制研究. *中西医结合肝病杂志* 2014; 24: 47-49
 - 41 段树鹏, 朱利红. IL-17在自身免疫性肝炎中的作用. *中国社区医师* 2015; 31: 101-102
 - 42 Abe M, Hiasa Y, Onji M. T helper 17 cells in autoimmune liver diseases. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 607073 [PMID: 24223606 DOI: 10.1155/2013/607073]
 - 43 Ge J, Wang K, Meng QH, Qi ZX, Meng FL, Fan YC. Implication of Th17 and Th1 cells in patients with chronic active hepatitis B. *J Clin Immunol* 2010; 30: 60-67 [PMID: 19756987 DOI: 10.1007/s10875-009-9328-2]
 - 44 Ye Y, Xie X, Yu J, Zhou L, Xie H, Jiang G, Yu X, Zhang W, Wu J, Zheng S. Involvement of Th17 and Th1 effector responses in patients with Hepatitis B. *J Clin Immunol* 2010; 30: 546-555 [PMID: 20393789 DOI: 10.1007/s10875-010-9416-3]
 - 45 Zhu S, Zhang H, Dong Y, Xu Z, Chen D, Wang L, Gan Y, Wang F, Wang Y, Xing X, Hu S, Li Z, Long L, Liu L, Zhong Y. The correlation between T helper type 17 cells and clinical characters in Chinese paediatric patients with chronic hepatitis B. *Clin Exp Immunol* 2013; 171: 307-312 [PMID: 23379437 DOI: 10.1111/cei.12028]

- 46 王平, 武传星, 吕凌, 张峰. IL-17在原发性肝癌组织中的表达及其临床意义. *中国肿瘤生物治疗杂志* 2011; 18: 216-219
- 47 Liao R, Sun J, Wu H, Yi Y, Wang JX, He HW, Cai XY, Zhou J, Cheng YF, Fan J, Qiu SJ. High expression of IL-17 and IL-17RE associate with poor prognosis of hepatocellular carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2013; 32: 3 [PMID: 23305119 DOI: 10.1186/1756-9966-32-3]
- 48 Hou W, Kang HS, Kim BS. Th17 cells enhance viral persistence and inhibit T cell cytotoxicity in a model of chronic virus infection. *J Exp Med* 2009; 206: 313-328 [PMID: 19204109 DOI: 10.1084/jem.20082030]
- 49 Zhang JP, Yan J, Xu J, Pang XH, Chen MS, Li L, Wu C, Li SP, Zheng L. Increased intratumoral IL-17-producing cells correlate with poor survival in hepatocellular carcinoma patients. *J Hepatol* 2009; 50: 980-989 [PMID: 19329213 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.12.033]
- 50 Liu J, Duan Y, Cheng X, Chen X, Xie W, Long H, Lin Z, Zhu B. IL-17 is associated with poor prognosis and promotes angiogenesis via stimulating VEGF production of cancer cells in colorectal carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 407: 348-354 [PMID: 21396350 DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.03.021]
- 51 Lotti F, Jarrar AM, Pai RK, Hitomi M, Lathia J, Mace A, Gantt GA, Sukhdeo K, DeVecchio J, Vasanji A, Leahy P, Hjelmeland AB, Kalady MF, Rich JN. Chemotherapy activates cancer-associated fibroblasts to maintain colorectal cancer-initiating cells by IL-17A. *J Exp Med* 2013; 210: 2851-2872 [PMID: 24323355 DOI: 10.1084/jem.20131195]
- 52 Ma X, Hua J, Mohamood AR, Hamad AR, Ravi R, Li Z. A high-fat diet and regulatory T cells influence susceptibility to endotoxin-induced liver injury. *Hepatology* 2007; 46: 1519-1529 [PMID: 17661402]
- 53 Zhao L, Qiu de K, Ma X. Th17 cells: the emerging reciprocal partner of regulatory T cells in the liver. *J Dig Dis* 2010; 11: 126-133 [PMID: 20579216 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2010.00428.x]
- 54 Chen Y, Tian J, Tian X, Tang X, Rui K, Tong J, Lu L, Xu H, Wang S. Adipose tissue dendritic cells enhances inflammation by prompting the generation of Th17 cells. *PLoS One* 2014; 9: e92450 [PMID: 24642966 DOI: 10.1371/journal.pone.0092450]
- 55 李瑜元. 非酒精性脂肪性肝病的研究进展. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 109-115

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

