

· 综述 ·

[文章编号]1000-8861(2014)06-0555-05; [DOI]10.13431/j.cnki.immunol.j.20140121

## IL-23 生理病理学意义及信号通路

田红岭, 侯玉柱, 王若雨\*, 赵 勇\*

**[摘要]** IL-23 是 IL-12 细胞因子家族中新的一员, 主要由活化的巨噬细胞及树突状细胞产生。由于 IL-23 在感染、炎症、自身免疫性疾病及肿瘤免疫中发挥重要的作用, 近年来备受关注。IL-23 是一种异源二聚体的细胞因子, 由 IL-23p19 和 IL-12/IL-23p40 两个亚基组成。IL-23 主要作用于 Th17 细胞, 在 Th17 细胞的增殖与稳定中发挥重要作用, 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。本文就 IL-23 及其受体的分子结构及组织细胞分布、IL-23 发挥作用的信号传导通路及其在相关疾病发生发展中的作用作一简要综述。

**[关键词]** IL-23; ROR $\gamma$ t; STAT3; 肿瘤; 自身免疫性疾病

**[中图分类号]** R392.1

**[文献标识码]** A

## Physiological and pathological significance of IL-23 and its signaling pathways

TIAN Hongling<sup>1</sup>, HOU Yuzhu<sup>2</sup>, WANG Ruoyu<sup>1\*</sup>, ZHAO Yong<sup>2\*</sup>

1. Oncology Department of Zhongshan Hospital Affiliated to Dalian University, Dalian 116000, China;

2. Transplantation Biology Research Division, State Key Laboratory of Biomembrane and Membrane Biotechnology Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China.

\*Corresponding Authors: WANG Ruoyu, E-mail: wry1963@sohu.com; ZHAO Yong, E-mail: zhaoy@ioz.ac.cn

**[Abstract]** Interleukin-23 (IL-23), which is mainly produced by activated macrophages and dendritic cells, is a newly-identified member of the IL-12 family. IL-23 caused more and more attention due to its critical roles in the control of infections, inflammation, autoimmunity and tumor. IL-23 is a heterodimeric cytokine composed by IL-23p19 and IL-12/IL-23p40 subunits. It is reported that IL-23 plays an important role in the expansion and maintenance of Th17 cells. In addition, IL-23 promotes the production of IL-17A, IL-17F, and IL-22 by Th17 cells, which participate in the process of various diseases. In the present review, we will mainly summarize the molecular characteristics of IL-23 and IL-23 receptor, the relevant signaling pathways, and their roles in the occurrence and development of the relevant diseases.

**[Key words]** IL-23; ROR $\gamma$ t; STAT3; Tumor; Autoimmune diseases

IL-23 是由 IL-12/IL-23p40 和特异性的 IL-23p19 两个亚基组成的一种新型的异源二聚体细胞因子。IL-23 在自身免疫性疾病, 如实验性自身免疫性脑脊髓炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)、风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 和炎性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 及感染中发挥重要作用。研究发现, 在肿瘤微环境中, IL-23 的含量显著高于正常组织, 其可以上调基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 9 的表达, 促进肿瘤血管生成, 抑制 CD8<sup>+</sup>T 细胞浸润, 在肿瘤的发生发展中发挥重要作用。本文主要对近来关于 IL-23 的生物作用及其与疾病发生发展的关系进行简要综述。

作者单位: 116000, 大连大学附属中山医院肿瘤科 (田红岭, 王若雨); 100101 北京, 中国科学院动物研究所生物膜与膜生物工程国家重点实验室 (侯玉柱, 赵 勇)

\* 通信作者: 王若雨, E-mail: wry1963@sohu.com; 赵 勇, E-mail: zhaoy@ioz.ac.cn

### 1 IL-23、IL-23 受体的组成

IL-23 是 IL-12 异源二聚体细胞因子家族中新的一员, 主要由 IL-23p19 和 IL-12/IL-23p40 两个亚基组成, 其中 IL-12/IL-23p40 是其与 IL-12 共同含有的亚基。IL-23p19 与 IL-12/IL-23p40 两个亚基单独存在时, 不具有生物学功能, 只有二者相互连接形成同源二聚体, 才能发挥生物学功能<sup>[1]</sup>。

IL-23 主要通过与其受体 IL-23 受体相互作用, 激活下游信号通路而发挥生物学功能。IL-23 受体包括 IL-12 受体  $\beta$ 1 (IL-12R $\beta$ 1) 和 IL-23 受体 2 个亚基。IL-23 受体是一种跨膜蛋白, 其胞外区域包含 1 个信号序列, 1 个 N-端 Ig 样域和 2 个细胞因子受体域<sup>[2]</sup>。

### 2 IL-23 及 IL-23 受体的组织细胞分布

IL-23 主要由活化的树突状细胞 (dendritic cell,

DC)、巨噬细胞及单核细胞等产生。另外,中枢神经系统抗原呈递细胞也可以产生 IL-23, 其对于 EAE 及多发性硬化症的发生发展非常重要。在成年小鼠的小胶质细胞及其细胞系 EOC13 中,IFN- $\gamma$  与 LPS 刺激能显著诱导 IL-23p19 的表达。

通过应用 IL-23 受体报告基因小鼠模型, 发现 IL-23 受体表达主要集中在固有层, 相当于小鼠的次级淋巴器官。人的 IL-23 受体主要表达在活化的记忆性 T 细胞、自然杀伤细胞 (NK)、固有免疫细胞 (ILCs), 而在单核细胞, 巨噬细胞及 DC 也有低水平表达; 另外, 骨髓来源的浆细胞也表达 IL-23 受体<sup>[3]</sup>。

### 3 IL-23 的生物学意义

IL-23 在机体的炎性免疫及体内 IL-17 的产生过程中发挥重要作用。Th17 细胞是 CD4<sup>+</sup>T 细胞的一个亚群, IL-23 能够维持 Th17 细胞分泌 IL-17 的特性, 且不影响其扩增及存活。IL-23 促进活化的 Th17 细胞的发育和增殖, 在 IL-23 缺陷小鼠的 CD4<sup>+</sup>T 细胞中检测不到 IL-17 的产生。说明 IL-23 对于 Th17 细胞分泌 IL-17 的过程是必不可少的<sup>[4]</sup>。

腹腔注射 IL-23 可以诱导腹腔巨噬细胞快速产生 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$ 。IL-1 $\beta$  与 IL-23 联合刺激可以诱导外周淋巴结 iNKT 细胞快速分泌 IL-17 和 IL-22<sup>[5]</sup>。IL-1 $\beta$  与 IL-23 可以刺激  $\gamma\delta$ T 细胞产生 IL-17, 从而放大 Th17 反应及自身免疫反应<sup>[6]</sup>。

### 4 IL-23 受体信号通路

IL-23 诱导 CD4<sup>+</sup>T 细胞产生 IL-17 的过程是由活化的 Jak2、PI3K/Akt、STAT3 和 NF- $\kappa$ B 介导的, 而 p38 MAPK 和 AP-1 没有参与<sup>[7]</sup>。另外, Tyk2 和 STAT 家族的其他成员如 STAT1、STAT4、STAT5 也参与此过程。IL-23 受体由 IL-12R $\beta$ 1 和 IL-23 受体组成, 其中 IL-12R $\beta$ 1 结合 Tyk2, IL-23 受体结合 Jak2<sup>[2]</sup>。IL-23 与其受体复合物结合, 激活其下游的 Jak2 和 Tyk2 后, 引起受体复合物磷酸化和 STATs(1, 3, 4, 5) 对接位点的形成。然后, STATs 发生聚合、磷酸化, 向核内转移并活化相应基因<sup>[8]</sup>。IL-12 诱导的结合 DNA 的复合物中只包含 STAT4, 而 IL-23 诱导的结合 DNA 的复合物中包含 STAT3、STAT1、STAT4, 还可能包含 STAT3/STAT4 二聚体<sup>[2]</sup>。在淋巴细胞中, IL-23 对 STAT3 的磷酸化作用较强, STAT4 磷酸化相对较弱<sup>[9]</sup>。磷酸化的 STAT3 入核后, 与 IL-17A、IL-17F 基因的启动子结合, 直接参与启动其转录与合成; 也可以与 Th17 细胞的特异性转录因子 ROR $\gamma$ t 启动子结合, 上调其表达, 进而间接促进 IL-17A、IL-17F 的合成。另

外, IL-23 诱导 Jak2 活化后激活下游的 PI3K/AKT 和 NF- $\kappa$ B 通路, 继而磷酸化 STAT3, 介导 IL-17A、IL-17F 的合成, 但 PI3K/AKT 通路介导 STAT3 磷酸化的机制尚不清楚<sup>[7]</sup>。关于 IL-23 受体的下游详尽信号调控网络有待进一步研究。

## 5 IL-23 与疾病

**5.1 EAE** EAE 是研究人类多发性硬化病的经典动物模型, 是由神经抗原(如髓鞘碱性抗原和髓鞘蛋白脂质蛋白)免疫接种诱导、由 T 细胞介导的中枢神经系统自身免疫性疾病。早先报道称, IL-12 诱导 Th1 细胞产生 IFN- $\gamma$  是导致 EAE 发病的主要原因, 近来研究发现, IL-23 介导产生的 Th17 细胞因子才是 EAE 发病至关重要的因素。IL-23p19 缺失的小鼠完全耐受 EAE, 表明 IL-23 在 EAE 的发病中起重要作用<sup>[4]</sup>。TGF- $\beta$  与 IL-6 体外诱导的 Th17 细胞过继转移给小鼠后并不能诱导 EAE 的发病, 而 TGF- $\beta$ 、IL-6 与 IL-23 体外诱导的 Th17 细胞过继转移后却能够诱导 EAE 发病。

IL-23 诱导 EAE 发病并不仅仅是通过 IL-17 介导的, 因为抗 IL-17 治疗并不能阻止 EAE 的发病和复发。应用 siRNA 特异性的使 IL-23p19 基因沉默, 几乎完全抑制 EAE 的发病, 而 siRNA 干扰 IL-17 基因后对 EAE 的发病影响不明显。这些结果提示 IL-23 而非 IL-17 在 EAE 发病中起重要作用<sup>[10]</sup>。抗 IL-23 治疗可以降低血清 IL-17 水平及中枢神经系统中 IFN- $\gamma$ 、IL-17、IL-6 和 TNF- $\alpha$  的表达水平, 从而使 EAE 的病情减轻。

**5.2 RA** RA 的主要特征是发生炎症的关节内滑膜成纤维细胞增生, 关节和软骨组织损坏, CD4<sup>+</sup>T 细胞及产生自身抗体的浆细胞浸润。早期研究表明, IL-17 在 RA 病人的风湿样滑膜中含量升高, 而在正常健康人和骨关节炎的病人中却没有高表达, 与之相符合的是, 体外培养时加入 IL-17 可以刺激骨吸收和胶原破坏<sup>[11]</sup>。Th17 细胞在 RA 中发挥作用, 且 Th17 细胞的存活与增殖依赖于 IL-23。IL-23 的基因多态性与 RA 的易感性也有关系。在 IL-17A 阳性的滑膜中, IL-23p19 基因的表达也是升高的<sup>[12]</sup>。此外, 从 RA 病人体内分离的滑膜细胞在体外培养, 阻断 IL-23 与 IL-23R 可以抑制促炎因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 的产生<sup>[13]</sup>。应用动物模型, 如胶原诱导的关节炎(collagen-induced arthritis, CIA), IL-23p19<sup>-/-</sup> 小鼠不产生 CIA 的临床症状, 并且完全抵抗 CIA 的发展。应用 IL-23 中和性抗体处理大鼠也能减轻 CIA 的症状<sup>[14]</sup>。上述结果都表明, IL-23 在 RA 的发展中具有重要作用。但

是, Singh 等<sup>[15]</sup>研究 Th17 相关细胞因子, 在活动性关节炎 (ReA) 和未分化的脊柱关节炎 (uSpA) 中表达水平, 发现 IL-17、IL-6 和 IL-1 $\beta$  在 ReA 和 uSpA 病人的滑膜液中水平升高, 与之前的研究结果不一致, 因此, IL-23 在 RA 中的作用尚待进一步研究。

**5.3 IBD** IBD 属于肠道免疫炎症性疾病, 近年来, 动物模型研究工作揭示了 IL-23/IL-17 信号通路在 IBD 中的作用。与野生型小鼠相比, IL-23p19 缺失的小鼠 IBD 的发病率降低。IL-23 通过 Th17 细胞产生 IL-17 在 IBD 中发挥作用<sup>[16-17]</sup>。IL-23 可以促进肠道 T 细胞增殖及 Th17 细胞的积累, 使 IL-17A<sup>+</sup>IFN- $\gamma$ <sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞增多, 从而促进 IBD 的发生发展。肠道 T 细胞的 IL-23R 信号抑制 Foxp3 调节性 T 细胞的分化及 Tr1 细胞产生 IL-10。通过对 IBD 患者的全组基因研究发现, IL-23R 基因的变异体与肠道炎症的易感性有关系<sup>[16]</sup>。另外, 在溃疡性结肠炎患者的血清中, IL-23 和 IL-17 的水平都是升高的, 二者都参与溃疡性结肠炎的发病过程, 且 IL-23 在其病情进展中发挥重要作用<sup>[18]</sup>。上述实验都表明, IL-23 在 IBD 中发挥重要促进作用。

**5.4 银屑病** 银屑病俗称牛皮癣, 皮肤的组织学特征是表皮角质化细胞过度增殖, 血管增生及 DC、巨噬细胞、嗜中性粒细胞及 T 细胞浸润<sup>[19]</sup>。最早时期的研究认为, 银屑病的发病主要与 Th1 细胞反应及其产生的细胞因子如 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-12 等有关系, 而将其定义为 Th1 类型的疾病<sup>[20-21]</sup>。后来实验显示, 皮下注射 IL-23 的小鼠皮肤会出现红斑、硬结、突出的真皮乳突状血管, 类似于银屑病的组织病理学特征<sup>[22]</sup>。Gamze Piskin 等将从银屑病患者皮肤分离来的角质细胞进行体外培养, 发现受损与未受损的皮肤角质细胞都能产生 IL-23, 其中受损皮肤高于未受损皮肤。IL-23p19 在表皮朗格汉斯细胞, 真皮 DC 及巨噬细胞中也有表达。IL-23 对于活化记忆性 T 细胞产生 IFN- $\gamma$  十分重要, 由此, 皮肤角质细胞和抗原呈递细胞产生的 IL-23 是维持皮肤炎症 (银屑病) 过程的重要因素。

另外, 细胞外超氧化物歧化酶基因敲除的小鼠, 在用 IL-23 处理的时候, 耳朵皮肤显著增厚, CD4<sup>+</sup>T 细胞、巨噬细胞和 DC 在 IL-23 注射位点的浸润明显增多, 促炎细胞因子及趋化因子产生增多, 且基因敲除小鼠的 DC 表达更多的 MHC。总之, EC-SOD 可以增强 IL-23 诱导银屑病的作用<sup>[23]</sup>。

**5.5 肿瘤** IL-23 通过调节辅助性 T 细胞而影响肿瘤的生长, 并在肿瘤组织的免疫抑制中发挥重要作用。在肿瘤组织中, IL-23 表达水平显著高于正常组织。

肿瘤组织中 IL-23 的来源问题一直被人们所关注。最近研究发现, 在炎性突变的结肠息肉病杆菌诱导的结肠癌模型中, 肠道菌群产物可以诱导 CD11b<sup>+</sup>髓系细胞产生 IL-23, 但是在肿瘤微环境中, CD11b<sup>+</sup>的细胞群也能分泌 IL-23。虽然这群细胞没有被确认到底是什么类型的细胞, 但其产生的 IL-23 可以诱导肿瘤微环境中 IL-17 的产生。

IL-23 在肿瘤中发挥促进作用首先是在对 IL-23p19 缺失小鼠的研究中出现的<sup>[24]</sup>。另外在 IL-23 及 IL-23R 缺失的小鼠, 也证明了 IL-23 对肿瘤的促进作用<sup>[24]</sup>。IL-23p19 缺失的小鼠暴露于 UVB 时, 与野生型小鼠相比, 较容易发生肿瘤<sup>[25]</sup>。这些结果都表明, IL-23 可以通过抑制细胞毒性 T 细胞在肿瘤组织中的浸润而促进肿瘤生长。

在荷乳腺癌的小鼠外周血、脾和肿瘤组织中, Th17 细胞增多, 且在人和鼠的乳腺癌组织中, IL-23 也是高表达的。IL-23R 的遗传变异体 (如 rs6682925 和 rs10889677) 与多种肿瘤的发生有关<sup>[26]</sup>。血清 IL-23 水平的升高与胰腺癌的发展阶段具有相关性, 而乳腺癌患者血清中高水平的 IL-23 与患者较低的生存率相关联。最近, IL-23 的促肿瘤作用在人的非小细胞肺癌中也得到证实<sup>[27]</sup>。IL-23 在肝细胞癌中也高表达, 尤其是在那些发生转移的肝癌, 其通过 NF- $\kappa$ B/RelA 介导 MMP9 的表达直接促进肝细胞癌的转移。乳腺肿瘤细胞分泌的可溶性分子通过诱导 DC 中 IL-23p19 mRNA 的表达促进 IL-23 的产生<sup>[28]</sup>。肿瘤细胞还可产生大量的乳酸, 作用于肿瘤微环境中的单核巨噬细胞, 使其产生 IL-23, 继而启动 IL-23/IL-17 通路, 促进肿瘤生长<sup>[29]</sup>。然而, 肿瘤细胞本身是否表达 IL-23R 及肿瘤微环境中的 IL-23 对肿瘤细胞是否具有直接的作用等问题有待阐明。

尽管 IL-23 促进肿瘤发生发展的作用已广泛报道, 但有研究显示, IL-23 在肿瘤中发挥抑制作用<sup>[30]</sup>。在肿瘤模型中, 应用高剂量的 IL-23 抑制肿瘤的生长<sup>[31]</sup>。在 IL-23p19 缺失的小鼠中, 慢性 UVR 照射更容易诱导皮肤肿瘤的发生, 说明 IL-23 可以抵抗光致癌作用<sup>[25]</sup>。也有报道, 低剂量的 IL-23 发挥促肿瘤作用, 高剂量的 IL-23 发挥抑制性作用<sup>[27]</sup>。由此可见, 对于 IL-23 在肿瘤发生发展中所发挥的作用还有待进一步的研究与确定。

**5.6 感染与其它** IL-23 除在自身免疫性疾病的过程中发挥重要作用外, 还参与其他疾病的发生发展。IL-23 可以通过刺激巨噬细胞产生 IL-17, 使小鼠抵抗伯氏疟原虫的感染<sup>[32]</sup>。IL-23 在慢性乙肝病毒感染的病人血清中是升高的, 且其升高水平与肝炎的严重程度

相关,可能参与慢性乙型肝炎的发病过程。幽门螺杆菌可以刺激 DC 和巨噬细胞产 IL-23, Th17 细胞参与幽门螺杆菌在胃中感染的过程。IL-23 在幽门螺杆菌诱导的免疫反应和胃炎的发病中发挥作用,可能是通过 Th17 介导的。

IL-23 还参与沙门菌诱导的黏膜炎症和损伤的平衡调节,自身免疫性糖尿病<sup>[33]</sup>, 脊柱关节炎<sup>[34]</sup>, 阿尔茨海默症<sup>[35]</sup>。另外研究发现<sup>[36]</sup>, 初发 Graves 病甲亢性肝损害患者的血清中 IL-23 水平是升高的, 且其 IL-23 水平与血清中谷丙转氨酶、谷草转氨酶正相关, 说明 IL-23 与甲亢肝损害程度密切相关。但是至于肝损害引起血清 IL-23 浓度升高, 还是 IL-23 的升高引起肝损害, 有待进一步研究。

总之, IL-23 作为一种促炎性细胞因子, 在多种疾病的发生发展中发挥重要作用。

## 6 小结

IL-23 主要是通过 IL-23/IL-17 轴发挥生物学功能。IL-23 诱导 IL-17 产生起初是在 T 细胞中发现的, 后来人们又发现 IL-23 也可以诱导中性粒细胞、iNKT 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞、DCs 等产生 IL-17。IL-23 受体在天然免疫细胞如巨噬细胞等表面也有表达, 但是对于这方面的研究较少, 我们可以进一步研究 IL-23 对巨噬细胞的作用及其生物学意义, 以更好的完善人们对 IL-23 的认识。另外, IL-23 作为一种促炎因子, 在 EAE、IBD、RA/CIA、银屑病等疾病的发生发展中发挥重要作用。对于它的生理病理学意义的研究可为临床治疗肿瘤或自身免疫性疾病等提供理论基础, 为相关药物治疗提供新的分子靶点及思路。

### 【参考文献】

- [1] Yannam GR, Gutti T, Poluektova LY. IL-23 in infections, inflammation, autoimmunity and cancer: possible role in HIV-1 and AIDS[J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2012, 7(1): 95-112.
- [2] Parham C, Chirica M, Timans J, et al. A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12Rbeta1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R [J]. *J Immunol*, 2002, 168(11): 5699-5708.
- [3] Cocco C, Canale S, Frasson C, et al. Interleukin-23 acts as antitumor agent on childhood B-acute lymphoblastic leukemia cells[J]. *Blood*, 2010, 116(19): 3887-3898.
- [4] Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation[J]. *J Exp Med*, 2005, 201(2): 233-240.
- [5] Doisne JM, Soulard V, Becourt C, et al. Cutting edge: crucial role of IL-1 and IL-23 in the innate IL-17 response of peripheral lymph node NK1.1-invariant NKT cells to bacteria[J]. *J Immunol*, 2011, 186(2): 662-666.
- [6] Sutton CE, Lalor SJ, Sweeney CM, et al. Interleukin-1 and IL-23 induce innate IL-17 production from gammadelta T cells, amplifying Th17 responses and autoimmunity [J]. *Immunity*, 2009, 31(2): 331-341.
- [7] Cho ML, Kang JW, Moon YM, et al. STAT3 and NF-kappaB signal pathway is required for IL-23-mediated IL-17 production in spontaneous arthritis animal model IL-1 receptor antagonist-deficient mice[J]. *J Immunol*, 2006, 176(9): 5652-5661.
- [8] Lankford CS, Frucht DM. A unique role for IL-23 in promoting cellular immunity[J]. *J Leukoc Biol*, 2003, 73(1): 49-56.
- [9] Smith RL, Warren RB, Eyre S, et al. Polymorphisms in the IL-12beta and IL-23R genes are associated with psoriasis of early onset in a UK cohort[J]. *J Invest Dermatol*, 2008, 128(5): 1325-1327.
- [10] Niimi N, Kohyama K, Matsumoto Y. Therapeutic gene silencing with siRNA for IL-23 but not for IL-17 suppresses the development of experimental autoimmune encephalomyelitis in rats[J]. *J Neuroimmunol*, 2013, 254(1-2): 39-45.
- [11] Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis[J]. *J Clin Invest*, 1999, 103(9): 1345-1352.
- [12] Stamp LK, Easson A, Pettersson L, et al. Monocyte derived interleukin (IL)-23 is an important determinant of synovial IL-17A expression in rheumatoid arthritis[J]. *J Rheumatol*, 2009, 36(11): 2403-2408.
- [13] Hillyer P, Larche MJ, Bowman EP, et al. Investigating the role of the interleukin -23/-17A axis in rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2009, 48(12): 1581-1589.
- [14] Yago T, Nanke Y, Kawamoto M, et al. IL-23 induces human osteoclastogenesis via IL-17 *in vitro*, and anti-IL-23 antibody attenuates collagen-induced arthritis in rats[J]. *Arthritis Res Ther*, 2007, 9(5): 1-12.
- [15] Singh AK, Misra R, Aggarwal A. Th-17 associated cytokines in patients with reactive arthritis/undifferentiated spondyloarthritis[J]. *Clin Rheumatol*, 2011, 30(6): 771-776.
- [16] Morrison PJ, Ballantyne SJ, Kullberg MC. Interleukin-23 and T helper 17-type responses in intestinal inflammation: from cytokines to T-cell plasticity[J]. *Immunology*, 2011, 133(4): 397-408.
- [17] Feng T, Qin H, Wang L, et al. Th17 cells induce colitis and promote Th1 cell responses through IL-17 induction of innate IL-12 and IL-23 production[J]. *J Immunol*, 2011, 186(11): 6313-6318.

- [18] He S, Fei M, Wu Y, et al. Distribution and clinical significance of th17 cells in the tumor microenvironment and peripheral blood of pancreatic cancer patients[J]. *Int J Mol Sci*, 2011, 12(11): 7424–7437.
- [19] Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(5): 496–509.
- [20] Austin LM, Ozawa M, Kikuchi T, et al. The majority of epidermal T cells in Psoriasis vulgaris lesions can produce type 1 cytokines, interferon- $\gamma$ , interleukin-2, and tumor necrosis factor- $\alpha$ , defining TC1 (cytotoxic T lymphocyte) and TH1 effector populations: a type 1 differentiation bias is also measured in circulating blood T cells in psoriatic patients[J]. *J Invest Dermatol*, 1999, 113(5): 752–759.
- [21] Lew W, Bowcock AM, Krueger JG. Psoriasis vulgaris: cutaneous lymphoid tissue supports T-cell activation and “Type 1” inflammatory gene expression[J]. *Trends Immunol*, 2004, 25(6): 295–305.
- [22] Chan JR, Blumenschein W, Murphy E, et al. IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis[J]. *J Exp Med*, 2006, 203(12): 2577–2587.
- [23] Lee YS, Cheon IS, Kim BH, et al. Loss of extracellular superoxide dismutase induces severe IL-23-mediated skin inflammation in mice[J]. *J Invest Dermatol*, 2013, 133(3): 732–741.
- [24] Langowski JL, Zhang X, Wu L, et al. IL-23 promotes tumour incidence and growth[J]. *Nature*, 2006, 442(7101): 461–465.
- [25] Jantschitsch C, Weichenthal M, Proksch E, et al. IL-12 and IL-23 affect photocarcinogenesis differently[J]. *J Invest Dermatol*, 2012, 132(5): 1479–1486.
- [26] Yao J, Liu L, Yang M. Interleukin-23 receptor genetic variants contribute to susceptibility of multiple cancers[J]. *Gene*, 2014, 533(1): 21–25.
- [27] Baird AM, Leonard J, Naicker KM, et al. IL-23 is pro-proliferative, epigenetically regulated and modulated by chemotherapy in non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2013, 79(1): 83–90.
- [28] Qian X, Gu L, Ning H, et al. Increased Th17 cells in the tumor microenvironment is mediated by IL-23 via tumor-secreted prostaglandin E2[J]. *J Immunol*, 2013, 190(11): 5894–5902.
- [29] Shime H, Yabu M, Akazawa T, et al. Tumor-secreted lactic acid promotes IL-23/IL-17 proinflammatory pathway[J]. *J Immunol*, 2008, 180(11): 7175–7183.
- [30] Li X, Yuan FL, Lu WG, et al. The role of interleukin-17 in mediating joint destruction in rheumatoid arthritis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 397(2): 131–135.
- [31] Kaiga T, Sato M, Kaneda H, et al. Systemic administration of IL-23 induces potent antitumor immunity primarily mediated through Th1-type response in association with the endogenously expressed IL-12[J]. *J Immunol*, 2007, 178(12): 7571–7580.
- [32] Ishida H, Imai T, Suzue K, et al. IL-23 protection against *Plasmodium berghei* infection in mice is partially dependent on IL-17 from macrophages[J]. *Eur J Immunol*, 2013, 43(10): 2696–2706.
- [33] Mensah-Brown EP, Shahin A, Al-Shamsi M, et al. New members of the interleukin-12 family of cytokines: IL-23 and IL-27 modulate autoimmune diabetes[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1079(1): 157–160.
- [34] Sherlock JP, Buckley CD, Cua DJ. The critical role of interleukin-23 in spondyloarthritis [J]. *Mol Immunol*, 2014, 57(1): 38–43.
- [35] Saresella M, Marventano I, Calabrese E, et al. A complex proinflammatory role for peripheral monocytes in Alzheimer’s disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 38(2): 403–413.
- [36] 马学芹,于世鹏,张敏,等. 甲亢性肝损害与 IL-23/IL-17 轴细胞因子的相关性研究[J]. *免疫学杂志*, 2013, 29(2): 152–155.

(收稿日期:2013-11-26;修回日期:2013-12-16)

(编辑 李海鸥,汤玉瑜)

## 《免疫学杂志》编辑部电话调整

由于学校整体电话调整,从2014年5月起,《免疫学杂志》编辑部相关电话更改如下:

编务办公室:023-68752457;编辑办公室:023-68772230;主任办公室:023-68772228。

电话调整期间给各位带来的不便敬请谅解!

本刊编辑部  
2014年5月