

# IL-23及其受体IL-23R与克罗恩病的关系

李 娟, 高 翔, 胡品津

**背景资料**  
炎症性肠病(包括克罗恩病和溃疡性结肠炎)是一种非特异性肠道炎症性疾病, IBD病因学研究一直是该领域的研究重点, 免疫调节紊乱是其发病的关键因素。克罗恩病是Th<sub>1</sub>介导的肠道免疫反应。近几年来, 越来越多的研究显示, IL-23在Th<sub>1</sub>介导的免疫反应中起重要作用。

李娟, 高翔, 胡品津, 中山大学附属第一医院消化内科 广东省广州市 510089  
作者贡献分布: 本文由李娟负责撰写以及参考文献的搜集; 高翔提供部分参考文献; 胡品津确定本文的研究方向。  
通讯作者: 李娟, 510700, 广东省广州市, 中山大学附属第一医院黄埔院区消化内科. digoxin@126.com  
电话: 020-39745535  
收稿日期: 2007-08-30 修回日期: 2007-12-25

## Interleukin-23 and its receptor in Crohn's disease

Mei Li, Xiang Gao, Pin-Jin Hu

Mei Li, Xiang Gao, Pin-jin Hu, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhongshan University, Guangzhou 510089, Guangdong Province, China  
Correspondence to: Mei Li, Department of Gastroenterology, Huangpu Department, the First Affiliated Hospital of Zhongshan University, Guangzhou 510700, Guangdong Province, China. digoxin@126.com  
Received: 2007-08-30 Revised: 2007-12-25

## Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic inflammatory condition of the gastrointestinal tract and clinically presents either as Crohn's disease (CD) or as ulcerative colitis (UC). The incidence of IBD has increased in recent years and there is an increased risk for developing IBD in cohorts with a higher socioeconomic class. The underlying cause for the disease remains unknown. Studies have shown that IBD is associated with environmental, genetic and immunological factors. Immunoregulation disorder lays a key role in the development of IBD. IBD is a bacteria and cytokine-driven pathologic immune response and CD is mainly involved in the immune reaction mediated by type 1 helper T-cells (Th<sub>1</sub>). IL-23 plays an important role in the immune reaction mediated by Th<sub>1</sub> cells. In this paper, we review the molecular immunologic pathogenesis of IL-23 and IL-23R in CD for a better understanding of the etiology of and the therapy for IBD.

**Key Words:** Interleukin-23; Interleukin-23 receptor; Crohn's disease; Inflammatory bowel disease

Li M, Gao X, Hu PJ. Interleukin-23 and its receptor in Crohn's disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(4): 392-398

## 摘要

炎症性肠病(IBD, 包括克罗恩病和溃疡性结肠炎)是一种非特异性肠道炎症性疾病, 发病率近年有所上升。IBD病因学研究一直是该领域的研究重点, 其发病与遗传、免疫、环境因素密切相关, 免疫调节紊乱是其发病的关键因素。克罗恩病是Th<sub>1</sub>介导的肠道免疫反应。近几年来, 越来越多的研究显示, IL-23在Th<sub>1</sub>介导的免疫反应中起重要作用。因此, 研究IL-23及其受体IL-23受体(IL-23R)与克罗恩病之间的关系有重要意义。

**关键词:** 白细胞介素-23; 白细胞介素-23受体; 克罗恩病; 炎症性肠病

李娟, 高翔, 胡品津. IL-23及其受体IL-23R与克罗恩病的关系. *世界华人消化杂志* 2008; 16(4): 392-398  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/392.asp>

## 0 引言

克罗恩病(crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(UC)合称炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD), 是一种非特异性肠道炎症性疾病。IBD的发病率近年有所上升, 尤其是城市里社会经济地位较高的群体<sup>[1]</sup>。IBD病因学研究一直是该领域的研究重点。大多数研究者认为该病主要由免疫反应介导, 并与遗传因素、环境因素密切相关, 属于自身免疫性疾病的一种, 免疫调节紊乱是发病的关键因素<sup>[2]</sup>。克罗恩病是Th<sub>1</sub>介导的肠道免疫反应, 而溃疡性结肠炎是以Th<sub>2</sub>介导的肠道免疫反应<sup>[3-4]</sup>。目前研究表明IL-23在Th<sub>1</sub>介导的免疫反应中起重要作用。因此研究IL-23及其受体IL-23受体(IL-23R)与克罗恩病之间的关系有重要意义, 本文就这一方面的研究进展作一综述。

## 1 IL-23及IL-23R的结构

2000年, 在异源二聚体细胞因子白细胞介素IL-12(p40p35)被确定后的第10年, 人们发现了一个新的异源二聚体细胞因子IL-23(p40p19)<sup>[5-6]</sup>。因为两者有共同的p40亚基, 所以早期人们用p40

**同行评议者**  
张晓岚, 教授, 河北医科大学第二医院消化内科

的拮抗剂作为IL-12的特异性抗体得到夸大的IL-12的功能. IL-23的受体是由IL-12R $\beta$ 1以及IL-23R两部分组成, 而IL-12R是由IL-12R $\beta$ 1及IL-12R $\beta$ 2组成. 人类IL-23R定位在染色体1p31上, 与IL-12R $\beta$ 2基因的编码区处于同一区域内. IL-23R的ORF(开放读码框)由分布在长92 kb的人类基因组DNA上的12个外显子组成, 由不同的剪接构成已知6种亚型, 最常见的亚型为缺失外显子7或外显子10. IL-23R由胞外区、跨膜区和胞内区3部分组成<sup>[7]</sup>. IL-23生物学作用的发挥是其两种亚单位(p40和p19)分别和IL-23受体复合物的两个亚单位(IL-12 $\beta$ 1和IL-23R)相互作用的结果.

## 2 IL-23对免疫的调控作用

人们发现细菌产物与Toll-like受体结合后可诱导细胞表达IL-23<sup>[8]</sup>. 既往研究表明, LPS(脂多糖)和SAC(金黄色葡萄球菌)是IL-12的最强诱生剂<sup>[5]</sup>, 马小彤 *et al*<sup>[9]</sup>发现LPS和SAC也是IL-23的强诱生剂; 用LPS和SAC处理外周血单个核细胞(PBMC), 发现他们均可上调p19和p35 mRNA的表达, LPS和SAC可分别诱导p19 mRNA表达增加最高达2.9和4.7倍, p35 mRNA达2.5和3倍. IL-23是由p40和p19组成的异源二聚体, 其中p19 mRNA可见于各种组织和细胞, 包括内皮细胞、极化的Th<sub>1</sub>型细胞和活化的M $\phi$ 和DC等, 而p40却表达受限, 由于有生物活性的异二聚体的形成需要两种亚单位共同表达在同一细胞内, 因而IL-23主要来源于活化的中性粒细胞M $\phi$ 和DC等具有吞噬功能的细胞<sup>[6]</sup>. 研究发现DC细胞的Toll-like受体被激活后, p19基因成为转录因子NF- $\kappa$ B的一个重要的靶基因<sup>[8]</sup>. T细胞、NK细胞、M $\phi$ 和DC的细胞膜上都有IL-23受体的表达<sup>[6]</sup>. 因此, M $\phi$ 和DC能通过自分泌作用产生大量的IL-23, 使炎症反应级联放大.

IL-23与靶细胞膜上的IL-23受体结合后可激活信号分子JAK2、Tyk2、STAT1、STAT3、STAT4和STAT5<sup>[10]</sup>. IL-23最主要是经STAT3途径转导信号, 而IL-12则是通过STAT4. STAT4被激活后转移至细胞核, 结合到基因组的启动子区, 同时也包括INF的管辖区, 由此诱导Th<sub>0</sub>细胞转化为Th<sub>1</sub>细胞, 并产生大量的INF. 而STAT3被激活后则是诱导记忆性T淋巴细胞分化为IL-17的分泌细胞, 也称之为ThIL-17细胞<sup>[11]</sup>.

IL-23细胞因子对宿主的先天和过继性免疫均有重要的作用. IL-23有前炎症反应活性, 通过STAT3信号通路激活记忆性CD4<sup>+</sup> T细胞并刺激

CD4<sup>+</sup> T细胞增殖. 记忆性T细胞被IL-23因子激活后分泌大量前炎症介质IL-17、IL-6和IFN- $\gamma$ , 这正是慢性肠炎和其他自身免疫炎症性疾病发生的主要机制<sup>[12]</sup>. IL-23可趋化炎症细胞聚集与迁移, 在多种炎症病灶中都有P40和P19 mRNA的高表达. IL-23能与DC结合, 并激发DC和巨噬细胞产生IL-1和肿瘤坏死因子(TNF), 并能刺激DC自分泌产生IL-12. 而IL-12只激活Th<sub>0</sub>细胞(幼稚T细胞)<sup>[46]</sup>以及NK细胞产生以IFN- $\gamma$ 为主的细胞因子<sup>[13-15]</sup>.

起初对IL-23和自身免疫病关系的研究主要集中在实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)的研究方面, 他作为人类炎性脱髓鞘性疾病-多发性硬化(MS)的实验模型, 是一种由CD4<sup>+</sup> Th<sub>1</sub>细胞介导的中枢神经系统的自身免疫性疾病. Cua *et al*<sup>[16]</sup>发现p40KO小鼠(特异性的缺乏IL-12和IL-23)和p19KO小鼠(特异性的缺乏IL-23)对EAE的敏感性较之野生型的参照小鼠(wild type mice, WT mice)明显降低, 而p35KO小鼠(特异性的缺乏IL-12)的敏感性明显升高. 对p40KO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. 使人们重新认识到IL-23才是这种自身免疫病发病的关键因子. 体内研究实验清楚证实: 以前认为的由IL-12发挥作用的实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)主要由两种细胞因子发挥作用, 即IL-12促进了幼稚T细胞(Th<sub>0</sub>细胞)的分化, 而IL-23促进中晚期Th<sub>1</sub>细胞的进一步分化<sup>[16]</sup>, 参与后期免疫反应. IL-23在中枢神经系统中由小胶质细胞和激活的吞噬细胞产生, 而IL-23R只表达于激活的吞噬细胞表面, 提示他在自身免疫性炎症反应中有组织特异性<sup>[17]</sup>. IL-23可以诱导巨噬细胞产生IL-1和肿瘤坏死因子(TNF)从而参与先天性免疫反应, 也能诱导激活的CD4<sup>+</sup>记忆T细胞产生IFN- $\gamma$ , 但是IL-23刺激记忆T细胞产生IFN- $\gamma$ 的能力明显小于IL-12<sup>[18]</sup>. IL-23同时亦参与获得性免疫反应, 体外培养髓鞘蛋白脂质蛋白(PLP)特异性CD4<sup>+</sup> T细胞发现, IL-23能诱导并扩增分泌IL-17的T细胞(ThIL-17细胞), 而IL-12则诱导扩增分泌IFN- $\gamma$ 的T细胞. 过继转移这两种细胞, 发现接受了IL-23激活的ThIL-17细胞的小鼠发生了严重的EAE, 而接受了IL-12激活的Th<sub>1</sub>细胞的小鼠并没有发病. 利用抗体阻断IL-17对于主动诱导的EAE具有部分的保护作用, 说明IL-23-IL-17通路在EAE病理过程中发挥重要作用<sup>[19]</sup>. 其他由IL-23诱导的因子如IL-6、TNF也在EAE发病中起了一定作

## 相关报道

本文为综述性报导, 所引用文献主要从2000年发现IL-23后, 人们先是用各种方法研究IL-23对免疫的调控, 特别是同IL-12对比, 区分两者的作用; 接着各种研究纷纷揭示IL-23在抗细菌感染、抗肿瘤以及在自身免疫性疾病发病过程中起的重要作用; 本文重点描述IL-23及其受体IL-23R与克罗恩病的关系.

### 创新盘点

本文是目前国内外首篇关于IL-23及其受体IL-23R与克罗恩病的关系的综述报道。IL-23被发现了7年,大量的研究证明了其在Th<sub>1</sub>介导的免疫反应中起了重要作用,既往众多综述都描述了IL-23在免疫反应中与IL-12的相同和不同之处以及IL-23对免疫的调控,在抗菌抗肿瘤方面的作用;近年发现IL-23与几种以Th<sub>1</sub>介导为主的慢性炎症性疾病有密切关系,特别是发病机制还不明确的克罗恩病,因此本文就这方面内容作一综述。

用<sup>[19]</sup>。高水平的IL-17与几种以Th<sub>1</sub>介导为主的慢性炎症性疾病如类风湿性关节炎<sup>[20]</sup>、牛皮癣<sup>[21-22]</sup>、多发性硬化症<sup>[23]</sup>和克罗恩病等有关,IL-23可促进IL-17的产生,因此IL-23可能促进这些慢性炎症性疾病的发展<sup>[24]</sup>。

实验证明IL-23在抵抗病原微生物中起重要的作用。仙台病毒(sendai virus)感染的M $\phi$ 分泌的IL-23、IFN- $\alpha\beta$ 、IL-12和IL-18协同作用于NK细胞和T细胞,诱导IFN- $\gamma$ 的产生,能促进病毒的清除。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)较之IL-12更为强烈、更为长久的CTL和Th<sub>1</sub>型免疫反应<sup>[25]</sup>。虽然淋巴细胞活化的最为理想的调控因子是IL-12,但是在其缺失的情况下其作用可以被IL-23所替代,并且后者可能在免疫反应的晚期阶段或者感染的慢性期发挥更为主导的作用,例如在肺结核分枝杆菌感染的小鼠模型中,感染后肺部的IL-23来源于形成中的肉芽组织的M $\phi$ 和DC<sup>[26]</sup>。

IL-23具有和IL-12相当的抗肿瘤和抗肿瘤转移的活性。但是二者的作用明显不同:IL-12能迅速引起肿瘤的消退,而IL-23是在治疗2-3 wk后才能起效。早期抗肿瘤作用是由IL-12激活CD4<sup>+</sup> T细胞或NK细胞产生高水平的IFN- $\gamma$ 的结果,而IL-23诱导产生的IFN- $\gamma$ 水平较低,发挥作用的效应细胞是CD8<sup>+</sup> T细胞。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。IL-23抗肿瘤的作用机制可能包括:IFN- $\gamma$ 诱导骨髓来源的M $\phi$ 表达IL-23R,IL-23活化M $\phi$ 分泌促炎性因子;IL-23直接作用于DC促进肿瘤肽的呈递;IL-23对记忆性T细胞的作用导致T细胞反应的扩增等<sup>[27]</sup>。IL-12和IL-23都具有较强的抗肿瘤作用,但IL-12诱导的高水平的IFN- $\gamma$ 出现严重的毒副作用而使其在临床上的应用受到限制,而IL-23因其所诱导的IFN- $\gamma$ 的产生较少将有望成为肿瘤治疗中一种新的、更为安全的选择。

### 3 IL-23及其受体在CD中的作用

大量的遗传流行病学的统计结果和分子生物学的实验室数据证实IBD的发病与遗传因素有关。2001年两个研究小组各自独立地报道CD易感人群的第一个相关基因-NOD2(CARD15)<sup>[28-29]</sup>。NOD2位于16q12,大约30%的高加索人群的CD发病与该基因的突变有关<sup>[30]</sup>。Richard *et al*利用以第三代遗传标志系统(SNPs)为基础的

基因分型芯片技术进行全基因组扫描,发现除NOD2基因外,既往用STR(微卫星扫描)未发现的IL-23R基因上有10个SNP与IBD有显著相关。10个位点中,4个OR值(相对危险度)小于1,是保护性的SNP,其余6个位点OR值均大于1,表明是易感SNP,其中统计学差异最明显的是位点rs11209026(R381Q),位于外显子,是一个非同义的SNP,碱基G由A代替,使其编码的蛋白质中的一个谷氨酸变成精氨酸(c.1142G>A, p.Arg381Gln),从而影响蛋白质功能<sup>[31]</sup>。Marla *et al*也证实IL-23R基因上的R381Q变异与非犹太人儿童的CD显著相关<sup>[32]</sup>。IL-23R基因上SNP与IBD的密切联系提示IL-23在IBD的发病过程中有举足轻重的地位。

IBD亦属于自身免疫性疾病的范畴,多个实验证明CD是以Th<sub>1</sub>介导的肠道免疫反应,Th<sub>1</sub>介导的细胞因子和IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 升高;而溃疡性结肠炎是以Th<sub>2</sub>介导的肠道免疫反应,Th<sub>2</sub>介导的细胞因子(如IL-5和IL-13)升高<sup>[33-34]</sup>。既往用p40作为IL-12的特异性抗体所做的研究证明IL-12是介导Th<sub>1</sub>型免疫反应的重要因子<sup>[35]</sup>。IL-23的发现,使人们进行一系列实验区分IL-12和IL-23的作用并且证明IL-23是介导肠道慢性炎症的重要因子,并且IL-23介导的免疫反应只局限于受累器官,而IL-12则引起全身性免疫反应。

Hue *et al*<sup>[36]</sup>先用*H. hepaticus*(一种细菌)激发的不依赖T细胞的肠道炎症模型小鼠,这些小鼠出现的慢性盲肠结肠炎是通过先天性的免疫细胞包括粒细胞和单核细胞介导的免疫反应,代表先天性免疫反应;再用幼稚CD4<sup>+</sup> T细胞过继转染免疫缺陷的小鼠诱发严重的结肠炎模型,这种小鼠的肠炎是由肠道固有层活化的T细胞和树突状细胞介导的免疫反应,代表继发性免疫反应。这两种模型均证明是IL-23而非IL-12在这种口服细菌引起结肠炎中起重要的作用,同时亦发现IL-23的升高只出现在盲肠和结肠,与全身性的炎症反应无关。

Holm *et al*给T和B细胞缺陷老鼠注射抗CD40的mAb引发老鼠的局部和全身的炎症性疾病,包括消瘦、脾大、血清中炎症性因子升高及结肠炎,经研究发现全身性的炎症反应是由IL-12升高引起,与IL-23无关,而结肠的局部炎症需要IL-23的存在,IL-12可以不升高,从而认为抗IL-23是治疗IBD更特异性的靶点<sup>[37]</sup>。

Christoph *et al*用能表达萤火虫荧光素酶的

IL-12 p40增强子转基因小鼠研究p40基因在体内的转录调控机制, 只有在小肠中能检测到转基因的表达, 而全身的其他组织器官中并未检测到. p40增强子的活性只局限末端回肠, 末端回肠的CD11c+的固有层树突状细胞(LPDCs)(小肠固有层的主要细胞群)表达高水平的p40 mRNA和p40以及p19蛋白. 同时发现p40增强子的NF- $\kappa$ B结合靶点有变异的转基因小鼠不能表达p40, IL-12 p40增强子转基因小鼠在无菌的环境中培养时却亦未检测到p40的表达. 通过上述实验表明细菌是引起IL-23升高最强的免疫原. 肠道固有层树突状细胞(LPDCs)吞噬病原体或LPS等抗原后激活核因子NF- $\kappa$ B引起p40和p19的表达增强, 从而使LPDCs分泌IL-23升高<sup>[38]</sup>. LPDCs主要分布在小肠, 而在结肠仅仅是在淋巴结和上皮下区可见极少量. 多个研究已经证明小肠和身体其他部位的树突状细胞(DCs)在平衡自身的免疫耐受和慢性炎症以及自身免疫性疾病中有重要的作用, 此功能的发挥很可能是通过吞噬凋亡的上皮细胞以及细菌并把抗原提呈给T细胞<sup>[39-40]</sup>. 末端回肠的IL-23高表达也可能由于细菌较近端小肠相比更容易在此处定植有关<sup>[38]</sup>.

David *et al*<sup>[12]</sup>建立了两种小鼠模型(a)IL-10基因敲除小鼠(能自发出现肠炎症状)和(b)用CD4<sup>+</sup> T细胞转染Rag基因敲除小鼠(T和B淋巴细胞缺陷小鼠)发生了结肠炎的小鼠模型, 用于研究IL-23在结肠炎发病中的作用以及其触发的下游炎症因子. 他们观察IL-12 p35和IL-10双基因敲除小鼠发现其与IL-10基因敲除小鼠相似出生第7周就出现肠炎的表现并很快加重; 相反的是IL-12 p19和IL-10双基因敲除小鼠在出生后第12个月仍未发病, 从而证实了是IL-23并非是IL-12在IL-10基因敲除小鼠肠炎的发病中起重要的作用. 他们给CD4<sup>+</sup> T细胞转染Rag基因敲除小鼠注入IL-23, 发现IL-23能明显缩短这种小鼠出现结肠炎的时间; 并检测到多种炎症因子及基因的表达升高, 最引人注目的是IL-17基因的升高, IL-6基因亦伴随升高; 同时发现记忆性淋巴细胞占了发生炎症部位结肠区\淋巴细胞的60%~80%. 已有研究表明IL-23能特异性诱导记忆性T淋巴细胞, 而IL-12只能诱导幼稚T淋巴细胞<sup>[13-15]</sup>. 记忆性T淋巴细胞介导的免疫反应具有组织器官的靶向性<sup>[41]</sup>. IL-17主要由记忆性T淋巴细胞产生, IL-17已经被证明了能刺激成纤维细胞、上皮细胞、内皮细胞、巨噬细胞分泌多种炎症因子, 例如IL-1、IL-6、TNF、NOS-2、金属蛋白

酶<sup>[42]</sup>. 某一部位的IL-17升高能诱导相应部位的炎症反应, 具有部位的专一性<sup>[43]</sup>. 他们还发现联合抗IL-17和IL-6的治疗能明显减轻IL-23诱发的肠炎.

以上实验都限于小鼠模型, 在人类身上所做的研究发现, IL-23 p19 mRNA在CD患者的转录水平明显升高, 在UC患者轻度升高, 在特异性肠炎和正常人中没有升高<sup>[44]</sup>. Fuss *et al*也发现CD患者中IL-23水平升高, 并且用IL-12 p40 mAb治疗后IL-23的水平下降<sup>[45]</sup>.

可见IL-23主要介导肠道的免疫反应而并非全身性. 针对IL-23或其受体的方案使IBD的治疗更加有靶向性.

#### 4 以IL-23为靶向治疗CD

常用的治疗炎症性肠病的药物(如5-ASA、糖皮质激素类固醇激素和各种免疫抑制剂)对免疫系统均表现出强大而广泛的抑制作用, 但均容易出现严重感染等并发症, 且停药后容易复发. 因此, 寻找一种新的特异的针对炎症连锁反应的关键步骤的治疗措施十分必要.

目前已经开展大量针对细胞因子的治疗策略, 出现了抗TNF mAb英利昔(Infliximab)、人类抗IL-6受体mAb<sup>[46]</sup>和抗炎因子IL-10<sup>[47]</sup>等称之为生物制剂的新一类药物. 其中英利昔2003年获食品与药品管理局(FDA)批准用于治疗IBD, 他是一种人-鼠嵌合抗TNF- $\alpha$  mAb, 其不仅与可溶性TNF结合并可与膜结合TNF结合, 并通过激活补体和抗体介导的细胞毒性反应(ADCC)诱导炎症细胞溶解, 使表达TNF的T细胞克隆消除, 并通过增加凋亡蛋白BAX/Bcl22的活化来促进T细胞凋亡, 抑制炎症反应的发生. 临床试验已经证实英利昔对难治性结肠CD及CD瘘管(肛周或腹部瘘管)患者都有较好疗效<sup>[48]</sup>. Schmidt *et al*<sup>[49]</sup>用抗p40的mAb(同时拮抗IL-12和IL-23)对79名CD患者进行随机双盲试验显示治疗组有效率75%, 安慰剂组只有25%, 同时观察到治疗组的IL-12和IL-23治疗前升高, 经过治疗后达正常水平, IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 及由IL-23诱生的IL-17和IL-6亦明显下降, 治疗后观察18 wk, 治疗组及安慰剂组副作用相当, 治疗组可见部分患者出现注射部位疼痛反应. 有人发现STA-5326, 一种三嗪类的衍生物(triazine derivative)能阻断p35和p40的转录, 从而选择性的抑制Th<sub>1</sub>型的炎症反应. 口服的STA-5326已经用于治疗克罗恩病和类风湿性关节炎的2期临床试验中<sup>[50]</sup>. 但无论是Infliximab

**应用要点**  
本文介绍了IL-23在免疫调控方面的作用以及在炎症性肠病方面的研究情况以期方便有此研究兴趣的同行了解近期的研究成果, 以及能对炎症性肠病的发病机制以及开发新药的研究者提供帮助.

## 名词解释

1 Th<sub>0</sub>细胞(幼稚T细胞): Th细胞是CD4<sup>+</sup>的辅助性T淋巴细胞, Th<sub>0</sub>由Th细胞前体分化而来, 在IL-12的诱导下转化为Th<sub>1</sub>细胞, 而在IL-4的诱导下转化为Th<sub>2</sub>细胞, 后两者属于记忆性T淋巴细胞。

2 Th<sub>1</sub>细胞: Th<sub>1</sub>细胞主要介导与细胞毒和局部炎症有关的免疫反应, 参与细胞免疫及迟发型超敏性炎症反应, 故Th<sub>1</sub>细胞又称为炎症性T淋巴细胞, 在机体的抗胞内病原体感染中发挥重要作用。

3 Th<sub>2</sub>细胞: Th<sub>2</sub>细胞的主要功能为刺激B细胞增殖并产生抗体参与体液免疫。

或是抗IL-12在CD的治疗都会出现或潜在抑制全身性免疫反应的副作用(如诱发严重感染和结核等)<sup>[51-52]</sup>。IL-23在炎症反应中只局限于肠道, 特别是回肠末端, 针对IL-23R的拮抗剂更具有靶向性。p19 mAb已经被证实能抑制IBD小鼠模型的肠道慢性炎症<sup>[36]</sup>。据此可以推断用特异性拮抗IL-23的p19 mAb治疗CD, 特别是有末段回肠累及的患者可以得到很大的裨益。

## 5 结论

随着基因治疗的发展, 自身免疫性疾病也被纳入基因治疗的范围, 可通过基因转移使机体表达免疫相关蛋白质, 从而下调致病的炎症和免疫反应, 上调保护性反应。胃肠道上皮面积大、肠干细胞数量丰富、局部给药方法简单, 因而成为基因治疗的理想靶器官。由于肠上皮细胞不断更新, 衰老的细胞脱落至肠腔, 新的细胞则由位于肠隐窝底部的干细胞不断补充, 因此位于肠腺底部的干细胞成了基因治疗的最佳靶细胞<sup>[53]</sup>。而M细胞是存在于黏膜集合淋巴结滤泡顶部上皮中的一种特殊细胞, 其主要功能是将肠腔内抗原和病原体跨上皮转运至上皮下淋巴组织。也可利用M细胞能广泛摄取各种抗原物质的功能, 及其与免疫细胞之间的对话方式, 通过M细胞将载体导入黏膜淋巴组织, 从而调节局部黏膜免疫反应和机体的系统免疫反应<sup>[54]</sup>。设想构建表达IL-23反义寡核苷酸的载体, 予灌肠甚至经肠镜局部给药可以达到特异性抑制肠道由IL-23介导的炎症反应。而IL-23R基因上IBD的保护性或易感SNPs对编码的IL-23R蛋白如何造成结构功能的改变而发挥保护或易感的作用以及如何利用IL-23R基因上的IBD的保护性SNPs进行基因治疗值得进一步的研究。

## 6 参考文献

- Ouyang Q, Tandon R, Goh KL, Ooi CJ, Ogata H, Fiocchi C. The emergence of inflammatory bowel disease in the Asian Pacific region. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 408-413
- Ince MN, Elliott DE. Immunologic and molecular mechanisms in inflammatory bowel disease. *Surg Clin North Am* 2007; 87: 681-696
- Mariani P, Bachetoni A, D'Alessandro M, Lomanto D, Mazzocchi P, Speranza V. Effector Th-1 cells with cytotoxic function in the intestinal lamina propria of patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 2029-2035
- MacDonald TT, Monteleone G, Pender SL. Recent developments in the immunology of inflammatory bowel disease. *Scand J Immunol* 2000; 51: 2-9
- Cooper AM, Kipnis A, Turner J, Magram J, Ferrante J, Orme IM. Mice lacking bioactive IL-12 can generate protective, antigen-specific cellular responses to mycobacterial infection only if the IL-12 p40 subunit is present. *J Immunol* 2002; 168: 1322-1327
- 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
- Zhang XY, Zhang HJ, Zhang Y, Fu YJ, He J, Zhu LP, Wang SH, Liu L. Identification and expression analysis of alternatively spliced isoforms of human interleukin-23 receptor gene in normal lymphoid cells and selected tumor cells. *Immunogenetics* 2006; 57: 934-943
- Carmody RJ, Ruan Q, Liou HC, Chen YH. Essential roles of c-Rel in TLR-induced IL-23 p19 gene expression in dendritic cells. *J Immunol* 2007; 178: 186-191
- 马小彤, 吴克复, 张秀军, 李戈, 林永敏, 宋玉华. 脂多糖和金黄色葡萄球菌对IL-23、IL-12表达的调控. *中国免疫学杂志* 2006; 22: 33-36
- 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
- Mathur AN, Chang HC, Zisoulis DG, Stritesky GL, Yu Q, O'Malley JT, Kapur R, Levy DE, Kansas GS, Kaplan MH. Stat3 and Stat4 direct development of IL-17-secreting Th cells. *J Immunol* 2007; 178: 4901-4907
- 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
- Belladonna ML, Renauld JC, Bianchi R, Vacca C, Fallarino F, Orabona C, Fioretti MC, Grohmann U, Puccetti P. IL-23 and IL-12 have overlapping, but distinct, effects on murine dendritic cells. *J Immunol* 2002; 168: 5448-5454
- Lankford CS, Frucht DM. A unique role for IL-23 in promoting cellular immunity. *J Leukoc Biol* 2003; 73: 49-56
- Trinchieri G, Pflanz S, Kastelein RA. The IL-12 family of heterodimeric cytokines: new players in the regulation of T cell responses. *Immunity* 2003; 19: 641-644
- 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
- Zhang GX, Gran B, Yu S, Li J, Siglienti I, Chen X, Kamoun M, Rostami A. Induction of experimental autoimmune encephalomyelitis in IL-12 receptor-

- beta 2-deficient mice: IL-12 responsiveness is not required in the pathogenesis of inflammatory demyelination in the central nervous system. *J Immunol* 2003; 170: 2153-2160
- 18 Frucht DM. IL-23: a cytokine that acts on memory T cells. *Sci STKE* 2002; 2002: PE1
  - 19 Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, Mattson J, Basham B, Sedgwick JD, McClanahan T, Kastelein RA, Cua DJ. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2005; 201: 233-240
  - 20 Furuzawa-Carballeda J, Vargas-Rojas MI, Cabral AR. Autoimmune inflammation from the Th17 perspective. *Autoimmun Rev* 2007; 6: 169-175
  - 21 朱建建, 陈静, 黄进华. 白介素-23与银屑病的关系. *国际皮肤性病学杂志* 2007; 33: 177-179
  - 22 Li J, Li D, Tan Z. The expression of interleukin-17, interferon-gamma, and macrophage inflammatory protein-3 alpha mRNA in patients with psoriasis vulgaris. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2004; 24: 294-296
  - 23 Li Y, Chu N, Hu A, Gran B, Rostami A, Zhang GX. Increased IL-23p19 expression in multiple sclerosis lesions and its induction in microglia. *Brain* 2007; 130: 490-501
  - 24 Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH, de Sauvage FJ, Gurney AL. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem* 2003; 278: 1910-1914
  - 25 Ha SJ, Kim DJ, Baek KH, Yun YD, Sung YC. IL-23 induces stronger sustained CTL and Th1 immune responses than IL-12 in hepatitis C virus envelope protein 2 DNA immunization. *J Immunol* 2004; 172: 525-531
  - 26 Cooper AM, Kipnis A, Turner J, Magram J, Ferrante J, Orme IM. Mice lacking bioactive IL-12 can generate protective, antigen-specific cellular responses to mycobacterial infection only if the IL-12 p40 subunit is present. *J Immunol* 2002; 168: 1322-1327
  - 27 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
  - 28 Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, Britton H, Moran T, Karaliuskas R, Duerr RH, Achkar JP, Brant SR, Bayless TM, Kirschner BS, Hanauer SB, Nunez G, Cho JH. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 603-606
  - 29 Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cezard JP, Belaiche J, Almer S, Tysk C, O'Morain CA, Gassull M, Binder V, Finkel Y, Cortot A, Modigliani R, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Macry J, Colombel JF, Sahbatou M, Thomas G. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 599-603
  - 30 Zhou Z, Lin XY, Akolkar PN, Gulwani-Akolkar B, Levine J, Katz S, Silver J. Variation at NOD2/CARD15 in familial and sporadic cases of Crohn's disease in the Ashkenazi Jewish population. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 3095-3101
  - 31 Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, Steinhart AH, Abraham C, Regueiro M, Griffiths A, Dassopoulos T, Bitton A, Yang H, Targan S, Datta LW, Kistner EO, Schumm LP, Lee AT, Gregersen PK, Barmada MM, Rotter JI, Nicolae DL, Cho JH. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006; 314: 1461-1463
  - 32 Dubinsky MC, Wang D, Picornell Y, Wrobel I, Katzir L, Quiros A, Dutridge D, Wahbeh G, Silber G, Bahar R, Mengesha E, Targan SR, Taylor KD, Rotter JI. IL-23 receptor (IL-23R) gene protects against pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 511-515
  - 33 Fuss JJ, Neurath M, Boirivant M, Klein JS, de la Motte C, Strong SA, Fiocchi C, Strober W. Disparate CD4+ lamina propria (LP) lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease. Crohn's disease LP cells manifest increased secretion of IFN-gamma, whereas ulcerative colitis LP cells manifest increased secretion of IL-5. *J Immunol* 1996; 157: 1261-1270
  - 34 Heller F, Florian P, Bojarski C, Richter J, Christ M, Hillenbrand B, Mankertz J, Gitter AH, Burgel N, Fromm M, Zeitz M, Fuss I, Strober W, Schulzke JD. Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. *Gastroenterology* 2005; 129: 550-564
  - 35 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
  - 36 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
  - 37 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
  - 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 Steinman RM, Turley S, Mellman I, Inaba K. The induction of tolerance by dendritic cells that have captured apoptotic cells. *J Exp Med* 2000; 191: 411-416
  - 40 Liu K, Iyoda T, Saternus M, Kimura Y, Inaba K, Steinman RM. Immune tolerance after delivery of dying cells to dendritic cells in situ. *J Exp Med* 2002; 196: 1091-1097
  - 41 Davidson NJ, Leach MW, Fort MM, Thompson-Snipes L, Kuhn R, Muller W, Berg DJ, Rennick DM. T helper cell 1-type CD4+ T cells, but not B cells, mediate colitis in interleukin 10-deficient mice. *J Exp Med* 1996; 184: 241-251
  - 42 Shin HC, Benbernou N, Esnault S, Guenounou M. Expression of IL-17 in human memory CD45RO+ T lymphocytes and its regulation by protein kinase A pathway. *Cytokine* 1999; 11: 257-266
  - 43 Fossiez F, Banchereau J, Murray R, Van Kooten C, Garrone P, Lebecque S. Interleukin-17. *Int Rev Immunol* 1998; 16: 541-551
  - 44 Schmidt C, Giese T, Ludwig B, Mueller-Molaian

同行评价  
本研究内容新颖,  
参考文献引用恰当,  
有较大的理论  
意义。



- I, Marth T, Zeuzem S, Meuer SC, Stallmach A. Expression of interleukin-12-related cytokine transcripts in inflammatory bowel disease: elevated interleukin-23p19 and interleukin-27p28 in Crohn's disease but not in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 16-23
- 45 Fuss IJ, Becker C, Yang Z, Groden C, Hornung RL, Heller F, Neurath MF, Strober W, Mannon PJ. Both IL-12p70 and IL-23 are synthesized during active Crohn's disease and are down-regulated by treatment with anti-IL-12 p40 monoclonal antibody. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 9-15
- 46 Ito H. Treatment of Crohn's disease with anti-IL-6 receptor antibody. *J Gastroenterol* 2005; 40 Suppl 16: 32-34
- 47 Fedorak RN, Gangl A, Elson CO, Rutgeerts P, Schreiber S, Wild G, Hanauer SB, Kilian A, Cohard M, LeBeaut A, Feagan B. Recombinant human interleukin 10 in the treatment of patients with mild to moderately active Crohn's disease. The Interleukin 10 Inflammatory Bowel Disease Cooperative Study Group. *Gastroenterology* 2000; 119: 1473-1482
- 48 Probert CS, Hearing SD, Schreiber S, Kuhbacher T, Ghosh S, Arnott ID, Forbes A. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *Gut* 2003; 52: 998-1002
- 49 Schmidt C, Marth T, Wittig BM, Hombach A, Abken H, Stallmach A. Interleukin-12 antagonists as new therapeutic agents in inflammatory bowel disease. *Pathobiology* 2002; 70: 177-183
- 50 Wada Y, Lu R, Zhou D, Chu J, Przewloka T, Zhang S, Li L, Wu Y, Qin J, Balasubramanyam V, Barsoum J, Ono M. Selective abrogation of Th1 response by STA-5326, a potent IL-12/IL-23 inhibitor. *Blood* 2007; 109: 1156-1164
- 51 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
- 52 Kusugami K, Ina K, Ando T, Hibi K, Nishio Y, Goto H. Immunomodulatory therapy for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2004; 39: 1129-1137
- 53 During MJ, Xu R, Young D, Kaplitt MG, Sherwin RS, Leone P. Peroral gene therapy of lactose intolerance using an adeno-associated virus vector. *Nat Med* 1998; 4: 1131-1135
- 54 Man AL, Prieto-Garcia ME, Nicoletti C. Improving M cell mediated transport across mucosal barriers: do certain bacteria hold the keys? *Immunology* 2004; 113: 15-22

编辑 李军亮 电编 郭海丽

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

## 中国学术期刊综合引证报告(2007)

**本刊讯** 根据《中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)》2006年从6500种统计刊源析出的290余万条中国期刊引文数据库及CNKI“中国期刊网”中心网站2006-01/12全文下载记录(2.1亿篇次)的大样本数据统计分析得到:世界华人消化杂志[标准刊号:ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R; 类目名称:医药科学\临床医学\呼吸及消化系统疾病(YK5.2.3)]总被引频次为2611, 影响因子为0.460, 5年影响因子为0.482, 即年指标为0.148, 他引总引比为0.80, 被引期刊数为585, 被引半衰期为4.6, 2006载文量为696, 基金论文比为0.44, Web即年下载率为17.7. [中国学术期刊(光盘版)电子杂志社; 中国科学文献计量评价研究中心].