IL－23/IL－17 轴与心肌缺血再灌注损伤的研究进展

张文艳 胡钢英

摘 要 白细胞介素 23(IL－23)/IL－17 轴是在研究炎性反应及免疫应答中新发现的重要信号通路,IL－23 能促进辅助性 T 细胞生成分泌 IL－17,促进炎性反应。大量研究表明 IL－23/IL－17 轴在多种慢性炎性疾病、自身免疫性疾病起重要作用。近年来多项研究证实 IL－23/IL－17 轴中的重要因子 IL－23、IL－17 在心肌缺血再灌注损伤中表达明显增高,IL－23/IL－17 轴与心肌缺血再灌注损伤的发生、发展密切相关,并有望成为新的治疗靶标。进步深入研究 IL－23/IL－17 轴对心肌缺血再灌注损伤的防治具有重要意义。本文现将 IL－23/IL－17 轴与心肌缺血再灌注损伤的研究进展综述如下。

关键词 IL－23/IL－17 轴 心肌缺血再灌注损伤 炎性反应

中图分类号 R541.4 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.01.003

一、炎性反应与心肌缺血再灌注损伤

急性心肌梗死是发达国家和发展中国家成年人群发病和死亡的主要原因之一[1]。急性心肌梗死后最有效的疗法是通过机械或药物干预快速恢复血流[2]。早期再灌注对于减小心肌梗死的大小和改善临床预后发挥至关重要的作用,但再灌注本身可能也会对缺血性心肌组织造成损害,使局部器官的血流供应被阻断,相应的再灌注时随血流聚集的炎性反应介质增多,导致心肌细胞死亡和梗死面积增加,产生心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia reperfusion injury,MIRI)[3]。目前在心肌缺血再灌注损伤的研究中公认的机制主要包括细胞内和线粒体钙超载、心肌梗死区的炎性反应、氧化应激、补体激活和凋亡自噬等,另外一些低分子如线粒体通透性转换孔(m PTP),Toll 样受体及 mi－croRNA 也与 MIRI 的产生有关。

大量研究发现,包括白细胞募集在内的炎性过程在缺血再灌注后心肌损害的延长过程中起着重要作用[1,3]。中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞是在这个过程中牵连的主要的免疫细胞[4]。血流量恢复迅速后,白细胞渗透进入心肌导致补体活化和大量活性氧(ROS)释放[3]。进一步的实验研究发现炎性介质,如趋化因子不仅在急性再灌注损伤,而且在心脏修复中可能有复杂的作用[5]。一些实验研究表明靶向再灌注损伤的抗炎治疗发挥有益的效果。特别是针对细胞募集(即阻断趋化因子)在再灌注的发病中可能是一个强有力的降低心肌再灌注损伤的治疗策略[6]。这些表明炎性反应在心肌缺血再灌注损伤中起了非常重要的作用。

二、IL－23/IL－17 轴的组成与信号通路

1. IL－23/IL－17 轴的组成:白细胞介素 23(interleukin－23,IL－23)是 2000 年发现的 1 种 IL－12 细胞因子家族的异源二聚体细胞因子[7]。它是由 IL－12 的 IL－12/IL－23p40 亚基和特异性的 IL－23p19 两个亚基组成,IL－23p19 与 IL－12/IL－23p40 亚形成同源二聚体发挥生物学功能[8]。IL－23主要由活化的树突状细胞、巨噬细胞等产生[9]。研究发现转基因小鼠发展成伴有肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)和 IL－1 增高的严重多器官炎性反应综合征时大量表达 IL－23 的 p19 亚单位,并且 IL－23 和 IL－12 一样能诱导增殖和人类 T 细胞产生干扰素(interferon,IFN)－γ[10]。

白介素－17(IL－17)细胞因子家族包括 IL－17A、IL－17B、IL－17C、IL－17D、IL－17E 和 IL－17F,其受体家族包括 IL－17RA (receptorA)、IL－17RB、IL－17RC、IL－17RD 和 IL－17RE。白介素－17A(IL－17A)是 1993 年发现的 IL－17 家族的代表性成员,主要由辅助性 T 细胞 17(T helper cell 17, Th17)分泌,另外一些天然免疫细胞如细胞毒性 $CD8^+$ T 细胞、γδT 细胞、自然杀伤 T 细胞 (natural

基金项目:湖北省自然科学基金资助项目(2013CFB250)

作者单位:430060 武汉大学人民医院心内科、武汉大学心血管病研究所、心血管病湖北省重点实验室

通讯作者:胡钢英,电子信箱:hugangying11@ 163.com

killer T cell, NKT) 和 B 细胞在天然免疫反应早期也可以表达 IL-17A[11,12]。IL-17 能作用于内皮细胞和巨噬细胞，产生 IL-6、IL-1、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、C 反应蛋白(CRP)和金属基质蛋白酶(MMPs)介导炎性反应。IL-17 还能通过调节粒细胞集落刺激因子(G-CSF)及其受体的表达而扩增中性粒细胞，并且调节趋化因子的表达而募集中性粒细胞[13]。IL-17 还能上调组织细胞上细胞间黏附分子-1(ICAM-1)的表达，介导炎性细胞和 T 细胞在组织中的浸润，并与 IL-1β、TNF-α、IFN-γ 等细胞因子发挥协同效应，促进 T 细胞的活化并协助 B 细胞产生抗体，放大靶器官的免疫反应及炎性破坏从而参与多种感染、慢性炎性疾病、自身免疫性疾病的发生与发展[14]。

辅助性 T 细胞(T help cell17, Th17 细胞)是 2005 年发现的不同于传统的 Th1 细胞、Th2 细胞和调节性 T 细胞(regulatory cells, Tregs)的 $CD4^+$ T 细胞亚群[15]。Th1 细胞主要分泌 IFN-γ，参与细胞免疫，Th2 细胞主要分泌 IL-4，参与体液免疫。IL-12 通过激活 STAT4 诱导幼稚 $CD4^+$ T 细胞分化为 Th1 细胞，并产生大量 IFN-γ 从而上调 Th1 细胞特定基因的表达。IL-4 诱导 STAT6 活化，上调转录因 GATA-3 的表达，从而促进合成 IL-4 和 Th2 细胞分化[16]。IL-23 作用于 Th17 细胞，促进 Th17 细胞分泌 IL-17，形成 IL-23/IL-17 炎性反应轴。以上过程形成炎性反应应答的 3 条独立通路：IL-12/IFN-γ、IL-4/IL-5/IL-13 和 IL-23/IL-17，而这些通路大多是相互对立的，抑制一条通路有可能引起其他通路表达增高。孤束核受体-γt (retinoid-related orphan receptorγt, RORγt)是 Th17 细胞特征性表达转录因子，其在活化后既可以诱导 IL-23 受体的表达，也可以以自分泌方式来维持自身的增殖和存活，同时还分泌细胞因子 IL-17A、IL-17F、IL-21、IL-22、IL-23R 等，诱导中性粒细胞的浸润[17]。

IL-23 作为一种促炎性细胞因子，主要作用 Th17 细胞，促进 Th17 细胞分泌 IL-17 在 Th17 细胞的发育与增殖中发挥重要作用[18]。数据表明 IL-23 是炎性反应的细胞机制中枢调控的重要参与者。有研究发现自发性关节炎的动物模型中 IL-23 在缺乏 IL-1R 拮抗剂(IL-1Ra-/-)小鼠的发炎关节中强烈表达，并且表达 IL-23 的小鼠重组腺病毒显着加速了关节炎性反应和关节破坏，IL-1β 可进一步增加 IL-23 的产生，从而诱导(IL-1Ra-/-)小鼠的脾 $CD4^+$ T 细胞中的 IL-17 产生和 OX40 表达[19]。用抗 p19 抗体阻断 IL-23 可消除脾细胞培养物中 IL-1 诱导的 IL-17 产生。表明 IL-23 可以促进 Th17 细胞分泌 IL-17，并且在其发病机制中 IL-23 发挥是中枢性促炎细胞因子作用。另外腹腔注射 IL-23 可以诱导腹腔巨噬细胞快速产生 IL-1β 和 TNF-α。IL-1β 与 IL-23 联合刺激可以诱导外周淋巴结恒定自然杀伤 T(iNKT)细胞快速分泌 IL-17 和 IL-22，从而放大 Th17 反应及自身免疫反应[18]。有研究发现在 IL-23 缺陷小鼠的 $CD4^+$ T 细胞中没有 IL-17 的产生，表明 IL-23 对于 Th17 细胞分泌 IL-17 是必须的[9]。以上结果说明 IL-23 对诱导 Th17 细胞分化有着重要作用，IL-23 可以诱导活化的 $CD4^+$ T 细胞分泌 IL-17 并刺激记忆性 $CD4^+$ T 细胞的增殖，在免疫反应和炎性反应应答中 IL-23/IL-17 炎性反应轴发挥着重要作用。

2. IL-23/IL-17 的信号通路：IL-23 主要通过与 IL-23 受体(IL-23R)相互作用，激活下游信号通路而发挥生物学功能。IL-23 促进 $CD4^+$ T 细胞中的 IL-17 是通过激活酪氨酸蛋白激酶/信号转导子和转录激活子(janus activated kinase signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)产生的[18]。但 IL-23R 仅表达于记忆和(或)激活的 T 细胞，初始 Th17/ThIL-17 细胞不表达。IL-23R 与 JAK2 结合，并与 STAT3 配体形成依赖关系。与 IL-12 不同的是 IL-23 诱导的结合 DNA 的复合物中除了 STAT4，还包含 STAT3、STAT1 以及 STAT3/STAT4 二聚体，另外 IL-23 激活的主要是 STAT3。一方面磷酸化的 STAT3 与 IL-17 基因的启动子结合，直接参与启动其转录与合成；另一方面 STAT3 也可以与 Th17 细胞的特异性转录因子 RORγt 启动子结合，上调其表达，进而间接促进 IL-17 的合成。另外，IL-23 诱导 JAK2 活化后激活下游的 PI_3K/AKT 和 NF-κB 通路，继而磷酸化 STAT3，介导 IL-17A、IL-17F 的合成[18]。

3. IL-23/IL-17 炎性反应轴与各系统疾病：IL-23 和 IL-17 通过 Th17 细胞形成新的炎性反应轴，参与多种慢性炎性疾病和自身免疫性疾病的免疫应答和炎性反应的过程，而且靶向 IL-23 或 IL-23 受体或 IL-23/IL-17 炎性反应轴的治疗成为慢性炎性疾病包括细菌或病毒感染和自身免疫疾病包括牛皮藓病、炎症性肠病、银屑病关节炎、类风湿性关节炎、脊柱性关节炎的潜在方法之一[19~23]。另外大量

IL－23/IL－17 炎性反应轴也被证实与病毒性心肌炎和多个器官缺血再灌注损伤的发病机制有关。Yang 等发现在病毒性心肌炎(viralmyocarditis ,VMC)模型中小鼠 IL－23、IL－17、STAT3 mRNA 和蛋白表达增加;当来自 VMC 小鼠的纯化的 $CD4^+$T 细胞在体外用重组 IL－23(recombinant human interleukin－23,rIL－23)培养时,Th17 细胞的频率显着增加,伴随培养的 $CD4^+$T 细胞的上清液中 IL－17 的产生显着增加。S3I－201(STAT 抑制剂)能显著抑制 Th17 细胞增殖。表明IL－23/IL－17 炎性反应轴在小鼠病毒性心肌炎发病机制中发挥重要作用,并有望成为其治疗的潜在重要靶点。在急性肾脏缺血再灌注损伤(IRI)的小鼠模型中,Li 等发现缺血再灌注后 IL－23 产生激活了下游 IL－17 通路,促进嗜中性粒细胞产生 IL－17A,促进肾脏炎症,而中和 IL－23 的 p19 亚基或 IL－17A 能减弱小鼠急性肾脏 IRI 引起的嗜中性粒细胞的浸润。

另有研究证实在脑缺血再灌注(I/R)时大脑中有 T 细胞的浸润,IL－23 和 IL－17 在脑梗死和神经功能缺损的演变中具有关键作用。通过免疫抑制剂 FTY720 可以阻断 T 细胞浸润到脑中,并减少了 I/R 诱导的脑损伤。在 I/R 后第 1 天来自浸润巨噬细胞的 IL－23 的表达增加,而在第 3 天后 IL－17 水平升高,IL－17 的产生依赖于 IL－23 的诱导。表明 IL－23 在 I/R 脑损伤的早期阶段起作用,而 IL－17 在Ⅰ期的延迟期中具有重要作用。

三、IL－23/IL－17 炎性反应轴与心肌缺血再灌注损伤

Hu 等研究发现在心肌缺血再灌注模型中,再灌注 4h 后 IL－23、IL－17A 表达增加,外源 IL－23 处理后显著增加心肌梗死面积、心肌细胞凋亡,显著增加乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase,LDH)和肌酸激酶(creatine kinase, CK)水平,显著增加 IL－17A、TNF－α 和 IL－6 表达,增加 I/R 诱导的丙二醛(MDA)水平和降低超氧化物歧化酶(SOD)的水平;而中和 IL－23 能明显减轻心肌缺血再灌注损伤。说明在心肌缺血再灌注损伤中,IL－23、IL－17 炎性因子表达增加,IL－23 可通过 IL－23/IL－17A 轴增强炎性反应和氧化应激,促进大鼠心肌缺血再灌注损伤。

另有研究发现心肌梗死后(MI)后,IL－17A、IL－17F 和 IL－17 受体的表达均升高,包括 Cxcl1(趋化因子)、Cxcl2、IL－1β、诱导型一氧化氮合成酶(inducible nitric oxide synthase ,iNOS)和 IL－6 在内的几种 IL－17 靶基因的表达增高。IL－17R 和 IL－17A 两者的蛋白质水平增强。此外,IL－17A 以丝裂原活化蛋白激酶(mitogen－activated protein kinase,MAPK)和磷脂酰肌醇 3－激酶(PI_3K)依赖性方式促进分离的心肌细胞中 Cxcl1 和 IL－6 的表达。IL－17A 和缺血/再灌注(I/R)损伤对 Cxcl1 表达具有促进作用。最后在体内阻断 IL－17 信号转导可降低 MI 后凋亡细胞死亡标志物的水平。表明在心肌 I/R 损伤期间 IL－17 细胞因子及其受体的表达升高,IL－17 可增强心肌梗死期间的心肌嗜中性粒细胞募集,促进梗死后的炎性反应和凋亡反应。

Liao 等研究发现心肌缺血再灌注后白细胞介素－17A 升高,细胞内细胞因子染色显示 IL－17A 的主要来源是 γδT 淋巴细胞而不是 $CD4^+$辅助 T 细胞。抗 IL－17A 单克隆抗体治疗或 IL－17A 基因敲除显着减小梗死面积减小,降低心肌肌钙蛋白 T 水平,改善心脏功能,减轻 I/R 损伤。其作用与心肌细胞凋亡和嗜中性粒细胞浸润的减少有关,而补充外源 IL－17A 的引起相反的效果。相关体外研究也表明,IL－17A 介导心肌细胞凋亡,调节 Bax/Bcl－2 比例,诱导 CXC 介导的趋化因子嗜中性粒细胞迁移,并诱导内皮细胞 E－选择蛋白和细胞间黏附分子的中性粒细胞－内皮细胞黏附 1 表达。以上结果表明 IL－17A 主要由 γδT 细胞产生,并可通过诱导心肌细胞凋亡和嗜中性粒细胞浸润在心肌 I/R 损伤中起致病作用。另有体外研究发现 IL－17A 通过 p38,p53 磷酸化和 Bax 再分配的激活诱导新生小鼠心肌细胞(来自 C57BL/6 小鼠)的凋亡。IL－17A 在心肌梗死后重建的早期和晚期都起致病作用。表明 IL－17A 通过 p38MAPK－p53－Bax 信号通路诱导心肌细胞凋亡,并促进心肌梗死和梗死后的心肌重构,IL－17A 可能是心肌梗死后预防心力衰竭的重要目标。Zhu 等研究发现在心肌移植的心肌缺血再灌注后 IL－17A 升高, IL－17A 主要由 γδT 细胞产生,而不是 CD4 或 CD8 T 细胞浸润到心脏同种移植物中。应用 IL－17A 或 γδTCR 的中和抗体能减弱心肌细胞凋亡和嗜中性粒细胞募集。应用 IL－23p19 中和抗体降低 IL－17A 和嗜中性粒细胞浸润的水平。重要的是抑制巨噬细胞后 IL－23 和 IL－17A 减少。结果说明心脏移植中 IL－23/IL－17A 轴有助于的心肌细胞凋亡,嗜中性粒细胞积聚和心肌缺血再灌注损伤。Yan 等研究证实在心肌梗死 7 天后 IL－23、IL－17A 或

γδT 细胞的缺乏的小鼠改善了存活,限制了非梗死心肌的梗死扩张和纤维化,在心肌梗死后第 28 天减轻了左心室扩张和收缩功能障碍。巨噬细胞和嗜中性粒细胞是 IL－23 的主要细胞来源,而在梗死心脏中产生 IL－17A 的 T 细胞的 >90% 是 $CD4^-TCR\gamma\delta^+$(γδT)细胞。Toll 样受体信号转导和 IL－1β 与 IL－23 协同作用以驱动心脏 γδT 细胞中的扩增和 IL－17A 产生,而鞘氨醇－1－磷酸受体和 CCL20/CCR6 信号通路介导 γδT 细胞募集入梗死心脏。IL－17A 没有参与急性炎性反应,但通过促进嗜中性粒细胞和巨噬细胞的持续浸润,刺激巨噬细胞产生促炎细胞因子,加重心肌细胞死亡,增强成纤维细胞增殖和促纤维化基因表达,特异性地在晚期重塑阶段起作用。表明 IL－23/IL－17A 免疫轴和 γδT 细胞是 MI 后有希望的潜在治疗靶点,能防止进展至末期扩张型心肌病。

以上研究表明在心肌缺血再灌注损伤中,IL－23、IL－17 炎性因子明显表达增高,其作用与增强炎性反应、诱导氧化应激和心肌细胞凋亡有关,而且阻断 IL－23、IL－17 都能明显减轻心肌缺血再灌注损伤,说明 IL－23、IL－17 炎性因子在心肌缺血再灌注损伤的发生及发展密切相关。IL－ 23/IL－17 炎性反应轴有助于的心肌细胞凋亡,嗜中性粒细胞积聚,在心肌缺血再灌注损伤的发生及发展中扮演了重要角色。

四、药物通过 IL－23/IL－17 轴在 MIRI 中作用

IL－23、IL－17 作为促炎性细胞因子能促进心肌缺血再灌注损伤的发生及发展,提示抑制 IL－23、IL－17 的表达能抑制炎性反应过程,减轻心肌缺血再灌注损伤,与此同时相关药物治疗或者其他也可以通过抑制 IL－23/IL－17 炎性反应轴来减轻心肌 I/R 损伤。Yi 等研究发现在心肌缺血再灌注损伤模型中,迷走神经刺激(VS)已被证明能发挥心脏保护作用。再灌注 4h 后迷走神经刺激(VS)能显着降低梗死面积、LDH 水平和 CK 活性,抑制由 I/R 诱导的 TNF－α,IL－6,高迁移率族蛋白 1 (high mobility group box－1 protein, HMGB1)和 IL－17A 的表达水平升高,并能显著抑制 MDA 升高和 SOD 活性降低,同时显著降低半胱天冬酶－3 活性和 TUNEL 阳性细胞百分比。用抗 IL－17A 抗体治疗显示出与迷走神经刺激相同的效果。表明迷走神经刺激(VS)可通过减少炎性细胞因子的表达,氧化应激和心肌细胞凋亡来减弱心肌 I/R 损伤;并且 VS 可诱导的心脏保护作用可能与IL－17A 表达的抑制有关。

Zhang 等发现在心肌缺血再灌注损伤模型中,necrostatin－1(Nec－1)对心肌缺血再灌注损伤具有保护作用与 Hmgb1－IL－23/IL－17 通路有关。Nec－1 的处理减少了心肌细胞的坏死和中性粒细胞、巨噬细胞的补充。Nec－1 处理降低心肌 IR 损伤后 24h 肌钙蛋白 T(TnT)的产生,减少了活性氧的产生和增加 COX－2 的表达,降低了 HMGB1、IL－23 和 IL－17A 的表达,而且移植心脏的存活率也显著延长。外源性 HMGB1 Nec－1 处理取消了由 Nec－1 诱导减少的肌钙蛋白 T 的表达。总之,Nec－1 在心肌缺血再灌注损伤具有保护作用,这种作用与抑制 HMGB1－IL－23/IL－17 通路有关。

综上所述,IL－23、IL－17 作为新发现的促炎因子,在免疫反应和炎性反应应答起到了重要作用。IL－23/IL－17 炎性反应轴在慢性炎性反应、病毒感染以及自身免疫性疾病的发生、发展中可能处于关键地位。目前大量研究已证实心肌缺血再灌注损伤时梗死区炎性反应介质增多,炎性反应在心肌缺血再灌注损伤中发挥非常重要的作用。通过以上实验结果也说明了 IL－23/IL－17 炎性反应轴在心肌缺血再灌注损伤中起关键的促炎作用,可能是心肌缺血再灌注损伤的重要免疫应答通路,并有望成为新的治疗靶标。然而目前针对对 IL－23/IL－17 炎性反应轴与心肌缺血再灌注损伤的研究有待于进一步,所以进一步深入研究 IL－23/IL－17 信号通路轴中重要因子,对心肌缺血再灌注损伤的防治具有重要意义。

参考文献

1 Steffens S, Montecucco F, Mach F. The inflammatory response as a target to reduce myocardial ischaemia and reperfusion injury[J]. Thromb Haemost, 2009, 102(2): 240－247

2 Hillis LD, Lange RA. Myocardial infarction and the open－artery hypothesis[J]. N Engl J Med, 2006, 355(23): 2475－2477

3 Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury[J]. N Engl J Med, 2007, 357(11): 1121－1135

4 Dewald O, Ren G, Duerr GD, *et al*. Of mice and dogs: species－specific differences in the inflammatory response following myocardial infarction[J]. Am J Pathol, 2004, 164(2): 665－677

5 Frangogiannis NG. Chemokines in ischemia and reperfusion[J]. Thromb Haemost, 2007, 97(5): 738－747

6 Frangogiannis NG, Smith CW, Entman ML. The inflammatory response in myocardial infarction[J]. Cardiovasc Res, 2002, 53(1): 31－47

7 Gaffen SL, Jain R, Garg AV, *et al*. The IL－23－IL－17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing[J]. Nat Rev Immunol, 2014, 14(9): 585－600

(下转第 107 页)

7 Alves CBC, Segurado MN, Dorta MCL, *et al*. Evaluation of cytotoxicity and corrosion resistance of orthodontic mini – implants[J]. Dent Press J Orthod, 2016, 21(5): 39 – 46
8 Ostad SN, Rajabi A, Khademi R, *et al*. Cytotoxic Potential of Centaurea bruguierana ssp. belangerana: The MTT Assay[J]. Acta Med Iran, 2016, 54(9): 583 – 589
9 Hass V, Luque – Martinez IV, Gutierrez MF, *et al*. Collagen cross – linkers on dentin bonding: Stability of the adhesive interfaces, degree of conversion of the adhesive, cytotoxicity and in situ MMP inhibition [J]. Den Mater, 2016, 32(6): 732 – 741
10 Zarrabi A, Shokrgozar MA, Vossoughi M, *et al*. In vitro biocompatibility evaluations of hyperbranched polyglycerol hybrid nanostructure as a candidate for nanomedicine applications[J]. J Mater Sci, 2014, 25(2): 499 – 506
11 Tao ZF, Wang X, Souers AJ, *et al*. Apoptosis – inducing agents for the treatment of cancer and immune and autoimmune diseases[J]. J Physiol, 2016, 586(18):4541 – 4557
12 Erboga M, Kanter M. Effect of cadmium on trophoblast cell proliferation and apoptosis in different gestation periods of rat placenta[J]. Biolo Trace Element Res, 2016, 169(2):285 – 293
13 Ogura T, Tanaka Y, Tamaki H, *et al*. Docetaxel induces Bcl – 2 – and pro – apoptotic caspase – independent death of human prostate cancer DU145 cells[J]. Int J Oncol, 2016, 48(6):2330 – 2338
14 Ma Z, Yao M, Ren L, *et al*. In vitro evaluation of cell compatibility and hemocompatibility of a Cu – bearing titanium alloy[J]. Int J Comput Mater Sci Surf Eng, 2016, 6(3 – 4): 228 – 243
15 Cali U, Cavkaytar S, Sirvan L, *et al*. Placental apoptosis in preeclampsia, intrauterine growth retardation, and HELLP syndrome: an immunohistochemical study with caspase – 3 and bcl – 2[J]. Clin Exp Obstet Gynecol, 2013, 40(1): 45 – 48
16 Sitarek P, Ska E, Toma M, *et al*. A preliminary study of apoptosis induction in glioma cells via alteration of the Bax/Bcl – 2 – p53 axis by transformed and non – transformed root extracts of Leonurus sibiricus L.[J]. Tumor Biol, 2016, 37(7):1 – 12
17 Su GP, Dai Y, Huang LQ, *et al*. Distribution of pathogenic bacteria and its influence on expression of BCL – 2 and BAX protein after HSCT in the patients with hematological malignancies[J]. Jou Exp Hemato, 2016, 24(3): 840 – 844
18 Karmakar I, Haldar S, Chakraborty M, *et al*. Regulation of apoptosis through bcl – 2/bax proteins expression and DNA damage by Zanthoxylum alatum[J]. Pharmaceut Biol, 2016, 54(3): 503 – 508
19 Lei Q, Bradford AM, Cooke PH, *et al*. Grb7 and Hax1 may colocalize partially to mitochondria in EGF – treated SKBR3 cells and their interaction can affect Caspase3 cleavage of Hax1[J]. J Mol Recogn, 2016, 29(7):318 – 333
20 王灯亮, 余良宏, 林章雅, 等. 辛伐他汀体外对人 U251 脑胶质瘤细胞增殖及凋亡的影响[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(12): 2837 – 2840

(收稿日期:2017 – 04 – 20)
(修回日期:2017 – 04 – 25)

(上接第 12 页)

8 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
9 Oppmann B, Lesley R, Blom B, *et al*. Novel p19 protein engages IL – 12p40 to form a cytokine, IL – 23, with biological activities similar as well as distinct from IL – 12[J]. Immunity, 2000, 13(5): 715 – 725
10 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
11 Broxmeyer HE. Is interleukin 17, an inducible cytokine that stimulates production of other cytokines, merely a redundant player in a sea of other biomolecules? [J]. J Exp Med, 1996, 183(6): 2411 – 2415
12 Cua DJ, Tato CM. Innate IL – 17 – producing cells: the sentinels of the immune system[J]. Nat Rev Immunol, 2010, 10(7): 479 – 489
13 Kolls JK, Linden A. Interleukin – 17 family members and inflammation[J]. Immunity, 2004, 21(4): 467 – 476
14 Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, *et al*. IL – 17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages[J]. Annu Rev Immunol, 2007, 25: 821 – 852
15 Park H, Li Z, Yang XO, *et al*. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17[J]. Nat Immunol, 2005, 6(11): 1133 – 1141
16 Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, *et al*. The orphan nuclear receptor RORgammat directs the differentiation program of proinflammatory IL – 17 + T helper cells[J]. Cell, 2006, 126(6): 1121 – 1133
17 Yang XO, Pappu BP, Nurieva R, *et al*. T helper 17 lineage differentiation is programmed by orphan nuclear receptors ROR alpha and ROR gamma[J]. Immunity, 2008, 28(1): 29 – 39
18 Tang C, Chen S, Qian H, *et al*. Interleukin – 23: as a drug target for autoimmune inflammatory diseases[J]. Immunology, 2012, 135(2): 112 – 124
19 Toussirot E. The IL23/Th17 pathway as a therapeutic target in chronic inflammatory diseases[J]. Inflamm Allergy Drug Targets, 2012, 11(2): 159 – 168
20 Marinoni B, Ceribelli A, Massarotti MS, *et al*. The Th17 axis in psoriatic disease: pathogenetic and therapeutic implications[J]. Auto Immun Highlights, 2014, 5(1): 9 – 19
21 Mease PJ. Inhibition of interleukin – 17, interleukin – 23 and the TH17 cell pathway in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis [J]. Curr Opin Rheumatol, 2015, 27(2): 127 – 133
22 Verstockt B, Van Assche G, Vermeire S, *et al*. Biological therapy targeting the IL – 23/IL – 17 axis in inflammatory bowel disease[J]. Expert Opin Biol Ther, 2017, 17(1): 31 – 47
23 Saito – Sasaki N, Sawada Y, Omoto D, *et al*. A possible pathogenetic role of IL – 23/IL – 17 axis in rheumatoid nodules in patients with rheumatoid arthritis[J]. Clin Immunol, 2016, 170: 20 – 21

(收稿日期:2017 – 05 – 02)
(修回日期:2017 – 05 – 02)