

白介素 23 及 Th17 细胞在炎症性肠病的作用 *

王明辉¹ 万 荣^{1,2△}

(1 同济大学附属第十人民医院消化内科 上海 200072 2 上海交通大学附属上海第一人民医院消化内科 上海 200080)

摘要 炎症性肠病(Inflammatory Bowel Diseases, IBD) 是一组病因未明的累及胃肠道的慢性炎症性疾病,一般指克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)。目前认为它是由多种因素相互作用所致的一种自身免疫性疾病,主要包括免疫、环境以及遗传等因素,其中免疫在 IBD 的发生过程中起着极其重要的作用。以往研究认为与 T 辅助细胞(T Helper cells)Th1 或 Th2 细胞反应的增强或减弱有关。然而最近研究发现一类新细胞亚群,称为 Th17 细胞,与之相关的细胞因子可导致包括肠道在内的多脏器病变。Th17 细胞分化过程中又需要 IL-23 的参与,因此 IL-23/Th17 细胞在炎症性肠病患者肠道内过度表达可以解释肠组织损伤的新途径,并为制定新的治疗策略提出依据。本文就 IL-23/Th17 轴在炎症性肠病中的作用的研究进展作一综述。

关键词 炎症性肠病; 克罗恩病; 溃疡性结肠炎; 白细胞介素 23; T 辅助细胞 17

中图分类号 R574 文献标识码 A 文章编号:1673-6273(2012)21-4149-04

The Function of Interleukin-23 and T Helper 17 Cells in Inflammatory Bowel Disease*

WANG Ming-Hui¹, WAN Rong^{1,2△}

(1 Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200072, PR China; 2 Department of Gastroenterology, Shanghai First People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200080, China)

ABSTRACT: Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) are the major forms of inflammatory bowel diseases (IBDs) in humans. The etiology of IBD is still unknown, but evidence has been accumulated to indicate that environmental and genetic factors contribute to promote an immunopathologic process leading to chronic inflammation. IBDs have been traditionally associated with exaggerated and poorly controlled T helper (Th) type 1 or Th2 cell response, respectively. More recent studies have, however, shown that IBDs are also characterized by a sustained production of cytokines made by a distinct lineage of Th cells, termed Th17 cells. The demonstration that Th17-related cytokines cause pathology in many organs, including the gut, and that expansion and maintenance of Th17 cell responses require the activity of IL-23, a cytokine made in excess in the gut of IBD patients has contributed to elucidate new pathways of intestinal tissue damage as well as to design new therapeutic strategies. In this review, we discuss the available data supporting the role of the IL-23/Th17 axis in the modulation of intestinal tissue inflammation.

Key words: Inflammatory bowel disease; Crohn's disease; Ulcerative colitis; Interleukin-23; T Helper 17 cells

Chinese Library Classification(CLC): R574 Document code:A

Article ID: 1673-6273(2012)21-4149-04

引言

克罗恩病和溃疡性结肠炎是人类炎症性肠病的主要表现形式。而通过对 IBD 模型的实验研究和临床观察都提示 CD4+ T 细胞群在炎症性肠病的激发和促进中起着关键作用。另外,对 T 细胞的靶向性治疗已经被成功应用在许多 IBD 患者中^[1-3]。

CD4+ T 细胞对肠炎黏膜炎症损害的重要作用依赖于与之相关的细胞因子的^[4]。在传统意义上,克罗恩病通常与 Th1 细胞联系在一起,因为 Th1 可以通过 IL-12 的刺激产生大量的 IFN- γ ^[5-7]。而溃疡性结肠炎被认为是被与 Th2 相关的细胞因子驱动的,比如 IL-4 和 IL-13^[8,9]。最近,更多学者对于 IBD 的研究方向在于观察 IBD 肠道黏膜的细胞因子之间的相互影响^[10-13]。

1 Th 细胞分化及功能

Th17 细胞是近几年发现的一类 CD4+ T 细胞亚群,与 Th1、Th2 细胞有着完全不同的分化机制和功能特性。Th17 细胞在体内的作用机制是复杂的,它的主要功能是分泌 IL-17 等促炎因子,诱导中性粒细胞向炎症局部迁移,引发炎症反应,因此也被称为 IL-17A。研究显示,IL-17A 具有强烈的致炎性,增强细胞的渗透性,促进其他炎性细胞因子及趋化因子产生的作用,而在多种细胞如上皮细胞、内皮细胞及成纤维细胞上都有丰富的 IL-17 受体(IL-17RA)。

与 Th1 和 Th2 细胞的分化依靠他们各自的效应细胞因子不同,Th17 细胞发育并不需要 IL-17。目前已证实,在 Th17 细

* 基金项目:上海市科委基金(08411962900)

作者简介:王明辉(1987-)男,硕士研究生,E-mail: wangminghui1987@hotmail.com

△通讯作者:万荣,E-mail: wanrong1970@hotmail.com

(收稿日期 2011-11-25 接受日期 2011-12-21)

胞的早期分化中,需要 TGF- β 1 和 IL-6,以及转录因子:如孤儿受体 (retinoic acid-related orphan receptor, ROR γ t, ROR α) 和由 TGF- β 1 诱导产生的人类 runt 相关转录因子 1 (human runt-related transcription factor, RUNX1)^[14]。TGF- β 和 IL-6 是 Th17 细胞分化必需的细胞因子^[15]。Mangan 等证明 TGF- β 是在 Th17 的分化上起核心作用的细胞因子,在原代培养的初始 T 细胞中加入外源性的 TGF- β 导致了 Th17 细胞的形成,其机制在于 TGF- β 通过对 IL-23 受体的增量调节,促使初始 T 细胞分化为 Th17 细胞。Veldhoen 等在进一步的研究中发现只有在 IL-6 与 TGF- β 共同作用才能大量诱导 Th17 细胞的形成。TGF- β 对 Th17 细胞分化的影响有浓度依赖性。低浓度诱导 Th17 细胞,而高浓度抑制 Th17 细胞分化并促进调节性 T 细胞 (Tregs) 的作用^[16]。在炎症细胞因子如 IL-6 存在的情况下 Tregs 可以转化为炎症 Th17 细胞。由于 Th17 细胞对 Tregs 介导的免疫抑制具有免疫力,很有可能在慢性炎症过程。如 IBD 时,调节性 T 细胞介导的免疫反应会加强。

Th17 细胞分泌的细胞因子还包括 IL-17F、IL-21、IL-22、TNF- α 、IL-6 等^[17]。Th17 相关细胞因子会增强炎症细胞因子(例如 IL-1、IL-6、TNF- α)和化学趋活素(如 IL-8、CXCL1、CXCL8、单核细胞化学引诱物-1、单核细胞抑制蛋白(MIP)-3 α)、环氧化酶-2、基质金属蛋白酶降解产物(MMPs)来触动多条炎症通路^[17]。

2 Th17 在炎症性肠病中的表达

FUJINO 等发现,与正常和病情缓解的患者相比,在 CD 和 UC 患者有炎症反应的肠组织中,有持续增多的产 IL-17 的细胞,同样 IL-17 和 IL-17F 的 RNA 表达明显增高^[18]。通过免疫组化等方法分析结果表明,在活动期溃疡性结肠炎患者中 IL-17 细胞主要在肠黏膜固有层表达,而活动期 CD, IL-17 主要散布在黏膜下层和肌层。局部 IL-17 水平的检测表明 CD 患者肠黏膜局部及血清 IL-17 表达要高于 UC 患者及正常者,这说明 IL-17+ T 细胞以及其分泌的 IL-17 与炎症性肠病的严重程度密切相关。IL-17 对炎性肠病黏膜炎症反应的诱导和维持发挥了重要的作用。同时,IL-17 可以促进多种炎症因子的分泌,如 IL-6、TNF- β 、CC 家族的趋化因子等。这些增多的炎症因子提高了局部炎症反应的强度,从而直接影响了疾病的严重程度。

ANNUZIATO 等用流式细胞分析肠黏膜淋巴细胞发现,CD 中分泌 IL-17 的 T 细胞比正常肠黏膜多,其中一些细胞还分泌 INF- γ 。用 IL-12 刺激这些细胞,则使 Th1 相关的细胞因子,如 T-bet 和 INF- γ 的表达上调。这些现象暗示分泌 IL-17 的 T 细胞可被诱导分化为完全极化的 Th1 细胞^[19,20]。也有证据显示分别在 UC 和 CD 患者的肠淋巴细胞中,用 IL-23 可以诱导提高 IL-17A 或 INF- γ 的表达^[20]。同时通过培养人类结肠上皮成纤维细胞 (subepithelial myofibroblasts, SEMFs),并用 IL-17A、B、C、D、E 和 F 干预后发现,发现 IL-17A 和 IL-17F 均能刺激 SEMFs 分泌炎症细胞因子(如 IL-6、IL-8、ILF)以及基质金属蛋白酶(MMP-1 和 MMP-3),现已知 IL-6 在 Th17 细胞的分化中是必不可少的,而 MMPs 在 IBD 的组织降解中扮演重要的角色,表明 IL-17F 与 IL-17A 一样,在 IBD 的免疫病理过程中,起着重要的作用^[21]。

IBD 病人含有较高的水平其他的 Th17 相关联的细胞因子。以前结果表明:CD 和 UC 组织都有提高生产的 IL-21 因子,在 CD 患者中能持续扩大 Th1 细胞刺激反应。IBD 动物模型中研究显示 IL-23 在肠道慢性炎症中起重要作用,应用针对 P19 亚基的抗体干扰 IL-23,可以抑制 IL-10 基因敲除小鼠中自发性结肠炎的形成。许多研究表明 Th17 细胞因子促进 T 细胞反应导致肠道组织损伤。

3 IL-23 及其受体的分子生物学结构及生物活性

白介素 23 (IL-23) 是 Oppmann 等^[22]于 2000 年发现的白介素-12(IL-12)细胞因子家族的一个新成员。IL-23 是一个由亚单位 p19 和 p40 通过二硫键形成的异源二聚体分子,任一个单独的亚单位都不具有生物学活性,只有两个亚单位结合在一起时,才能发挥它的生物功能。做为 IL-12 家族的新成员,IL-23 主要作为一种前炎症因子而发挥作用。主要作用于记忆性 T 细胞,具有影响免疫反应的作用,还具有潜在的抗肿瘤、抗感染作用。在过去很多认为是 IL-12 发挥作用的疾病里,而现在认为 IL-23 才是真正的作用因子。它主要由树突细胞、吞噬细胞、小胶质细胞等抗原呈递细胞产生,并作用于记忆性 T 细胞,诱导 IFN- γ 的产生。IL-23 的分泌可受前列腺素 E2(PGE2) 的调节,Amir 等^[23]研究提示免疫调节剂 PGE2 能依靠时间和剂量依赖性方式增加未成熟的骨髓衍生的树突状细胞,产生有功能的 IL-23。PGE2 能促进 p19 跟 p40 的分泌,但对 p35 的分泌不起作用,PGE2 也能促进 IL-1 γ 和 IL-6 的分泌,但对于 IL-23 的分泌不是通过 IL-1 γ 和 IL-6 介导的。

IL-23 有两个受体:IL-12R β 1 和 IL-23R。IL-23R 是一种新细胞因子受体亚单位,它是与 IL-12R β 2 和 gp130 相似的促红细胞生成素受体家族中的一个新成员。两个细胞因子结构域较"短",在细胞因子受体复合物信号转导功能方面起到的作用很小。作为 IL-23 的两个受体亚基,IL-12R β 1 主要与 p40 亚单位结合,而 IL-23R 主要与 p19 亚单位结合。IL-12R β 1 主要在 T 细胞、NK 细胞和树突状细胞上表达,而 IL-23R 只在 T 细胞、NK 细胞、单核细胞和树突状细胞上表达。因此,这些细胞可以和 IL-23 结合并产生信号转导的作用。IL-12R- β 1 和 IL-23R 均缺乏内在的酶活性。IL-12R β 1 可以激活酪氨酸蛋白激酶 (TYK2),而 IL-23R 能激活蛋白酪氨酸激酶 (JAK2),IL-23 分子与受体结合后可以导致下游 JAKs 分子的激活,并磷酸化受体胞内区的 STAT 结合位点,STAT 分子以二聚体的形式聚集,再由 JAKs 将其磷酸化,磷酸化的 STATs 二聚体入核,作用于下游的靶基因。在对 Kit225 细胞,植物血凝素激活的 T 细胞,自然杀伤细胞(NK)的 IL-23 下游信号通路的研究中可以检测到 STAT1-STAT1、STAT3-STAT3、STAT4-STAT4、STAT3-STAT4 等同源二聚体形成。但在不同的细胞中这些二聚体的含量和组成存在差异,IL-23 主要激活下游的 STAT3 为主,而对 STAT1、STAT4 的激活较弱^[24]。

4 IL-23 在 IBD 中的免疫调节作用

研究发现,在鼠类 IBD 模型中 IL-23 和 IL-17 水平均增多,而敲除 IL-10 的小鼠 IL-23 能够加速结肠炎的发展,而 IL-23p19 缺乏则不能诱导结肠炎的发生,同时 IL-17 的含量也

明显减少^[25]。说明 IL-23 促进了 Th17 细胞分泌 IL-17, 而 IL-17 进一步诱导 T 细胞和刺激成纤维细胞、内皮细胞、巨噬细胞及上皮细胞产生多种前炎性因子, 如 IL-1、IL-6、TNF、一氧化氮合酶 2 (NOS2)、金属蛋白酶、趋化因子等^[26]。这些细胞因子又进一步引起 IL-23 的过表达, 产生 IL-23/IL-17 式的瀑布反应, 造成肠道严重的组织损伤。

近来研究发现, IBD 的发生与病原微生物诱导一些促炎细胞因子(如 IL-12、TNF- α 激活 CD4⁺ 细胞的反应有关。动物实验中发现, 通过使用抗 IL-12p40 抗体治疗可有效地控制肠黏膜炎症发展, 改善肠黏膜炎症反应^[18]。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-12p40 抗体可以抑制了 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 亚单位的抗体或利用基因敲除 p19 亚基可以有效地缓解 T 细胞依赖性结肠炎的发生^[27, 28], 同时在 IL-10 的小鼠白发性肠炎中也起到了抑制作用^[29]。而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的小鼠会因感染 H pylori 并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^[30]。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细胞依赖的结肠炎的发展没有影响。KRAJINA 等利用 RAG 小鼠体内植入 CD4⁺ 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-23p19, 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-23p19 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 CD11⁺ 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-23p19 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-12p40 抗体可以同时减少两者的分泌。另外在 IBD, 尤其是 CD 患者的炎症肠黏膜内 IL-23p19 mRNA 水平比正常黏膜组织有较明显增高, 且 IL-23p19 mRNA 水平与结肠镜下炎症分级成正相关关系^[31]。学者陈百岁等^[32]通过收集 30 例 UC 患者、16 例 CD 患者和 30 例正常对照者的外周血, 分离外周血单个核细胞(PBMC), 采用三色流式细胞术检测 IBD 患者外周血 CD4⁺ T、CD8⁺ T 和 CD56⁺ N K 细胞表面 IL-23R 的表达, 并与正常外周血比较。结果显示 UC 及 CD 患者外周血中 CD4⁺ T、CD8⁺ T 和 CD56⁺ N K 细胞表面 IL-23R 的表达明显高于对照组(P<0.05)。这个实验进一步提示 IL-23 在 IBD 的发病过程中起重要作用。

5 总结

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。关于 IL-23 和 Th17 细胞在 IBD 老鼠模型中慢性肠道炎症中扮演的角色的研究连同影响 IBD 敏感性的 IL-23 基因鉴定^[33]为人们提供了新的途径: 基础免疫应答可以提高肠道黏膜组织的损伤。这些最新的数据显示, 至少在理论上 IL-23/Th17 轴有望成为抑制 IBD 炎症反应的靶点。这与阻滞调节 Th17 细胞相关的细胞因子可以减轻炎症损伤的论证是一致的。比如, 针对 IL-6R 的单克隆抗体已经被成功应用活动性克罗恩病的患者身上^[34]。无论在体内还是体外的实验数据都显示抗 IL-6 治疗可以促进黏膜 T 细胞的凋亡^[35]。

尽管如此, 一些重要问题有待解决。比如说, 新的证据表明 Th17 细胞的生物效应是严格的环境依赖的, 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。所以, 需要更深远的实验来鉴别这些因素。同样, IBD 患者中 Th17 细胞免疫应答的触发和调节的机理还需要解释。最后, 长时间应用干扰 Th17 细胞功能的生物化合物治疗是否会提高感染及肿瘤的风险, 这样的实验研究是有必要的。

参考文献(References)

- [1] W Strober, I Fuss and P Mannon. The fundamental basis of inflammatory bowel disease [J]. The Journal of Clinical Investigation, 2007, 117, 3: 514-521
- [2] W Strober, IJ Fuss and RS Blumberg. The immunology of mucosal models of inflammation[J]. Annual Review of Immunology, 2002, 20: 495-549
- [3] DC Baumgart and WJ Sandborn. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies [J]. The Lancet, 2007, 369, 9573: 1641-1657
- [4] H Cheroute and L Madakamutil. Acquired and natural memory T cells join forces at the mucosal front line [J]. Nature Reviews Immunology, 2004, 4, 4: 290-300
- [5] G Monteleone, L Biancone, R Marasco, et al. Interleukin 12 is expressed and actively released by Crohn's disease intestinal lamina propria mononuclear cells[J]. Gastroenterology, 1997, 112(4): 1169-1178
- [6] MF Neurath, B Weigmann, S Finotto, et al. The transcription factor T-bet regulates mucosal T cell activation in experimental colitis and Crohn's disease[J]. The Journal of Experimental Medicine, 2002, 195 (9): 1129-1143
- [7] IJFuss, M Neurath, M Boirivant, et al. Disparate CD4⁺ lamina propria (LP) lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease: Crohn's disease LP cells manifest increased secretion of IFN- γ , whereas ulcerative colitis LP cells manifest increased secretion of IL-5[J]. The Journal of Immunology, 1996, 157(3): 1261-127
- [8] F Heller, P Florian, C Bojarski, et al. Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution [J]. Gastroenterology, 2005, 129 (2): 550-564
- [9] IJ Fuss, F Heller, M Boirivant, et al. Nonclassical CD1restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis [J]. The Journal of Clinical Investigation, 2004, 113 (10): 1490-1497
- [10] W Ouyang, JK Kolls, and Y Zheng. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation[J]. Immunity, 2008,

- 28(4): 454-467
- [11] D McGovern and F Powrie. The IL23 axis plays a key role in the pathogenesis of IBD[J]. Gut, 2007, 56(10): 1333-1336
- [12] S Fujino, A Andoh, S Bamba, et al. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease[J]. Gut, 2003, 52(1): 65-70
- [13] CO Elson, Y Cong, CT Weaver, et al. Monoclonal antiinterleukin 23 reverses active colitis in a T cell-mediated model in mice [J]. Gastroenterology, 2007, 132(7): 2359-2370
- [14] E Bettelli, T Korn, M Oujja, et al. Induction and effector functions of TH17 cells[J]. Nature, 2008, 453(7198): 1051-1057
- [15] PR Mangan, LE Harrington, DB O'Quinn, et al. Transforming growth factor beta induces development of the T (H)17 lineage [J]. Nature, 2006, 441(7090): 231
- [16] N Manel, D Unutmaz, DR Littman. The differentiation of human TH17 cells requires transforming growth factor- β and induction of the nuclear receptor ROR γ [J]. Nature Immunology, 2008, 9(6): 641
- [17] P Ye, FH Rodriguez, S Kanaly, et al. Requirement of interleukin 17 receptor signaling for lung CXC chemokine and granulocyte colony-stimulating factor expression, neutrophil recruitment, and host defense[J]. The Journal of Experimental Medicine, 2001, 194(4): 519
- [18] MF Neurath, B Weigmann, S Finotto, et al. The transcription factor T-bet regulates mucosal T cell activation in experimental colitis and Crohn's disease [J]. The Journal of Experimental Medicine, 2002, 195(9): 1129
- [19] F Annunziato, L Cosmi, V Santarlasci, et al. Phenotypic and functional features of human Th17 cells [J]. The Journal of Experimental Medicine, 2007, 204(8): 1849
- [20] T Kobayashi, S Okamoto, T Hisamatsu, et al. IL-23 differentially regulates the Th1/Th17 balance in ulcerative colitis and Crohn's disease [J]. Gut, 2008, 57(12): 1682-1689
- [21] Y Yuhki, A Akira, I Osamu, et al. Inflammatory responses induced by interleukin-17 family members in human colonic subepithelial myofibroblasts[J]. J Gastroenterol, 2007, 42(1174): 746-753
- [22] B Oppmann, R Lesley, B Blom, 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
- [23] AF Sheibanie, I Tadmori, H Jing, et al. Prostaglandin E2 induces IL-23 production in bone marrow-derived dendritic cells [J]. FASEB Journal, 2004, 18(11): 4432-4436
- [24] C Parham, M Chirica, J Timans, 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
- [25] D Yen, J Cheung, H Scheerens, et al. 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
- [26] M Sarra, F Pallone, TT Macdonald, et al. IL-23/IL-17 axis in IBD [J]. Inflamm Bowel Dis, 2010, 16(10): 1808-1803
- [27] S Hue, P Ahern, S Buonocore, et al. Interleukin-23 drives innate and T cell-mediated intestinal inflammation [J]. J Exp Med, 2006, 203: 2473-2483
- [28] A Izcue, S Hue, S Buonocore, et al. Interleukin-23 restrains regulatory T cell activity to drive T cell-dependent colitis [J]. Immunity, 2008, 28: 559-570
- [29] D Yen, J Cheung, H Scheerens, F Poulet, et al. IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6 [J]. J Clin Invest, 2006, 116: 1310-1316
- [30] HH Uhlig, BS McKenzie, S Hue, et al. Differential activity of IL-12 and IL-23 in mucosal and systemic innate immune pathology [J]. Immunity, 2006, 25: 309-318
- [31] HH Uhlig, F Powrie. Dendritic cells and the intestinal bacterial flora: a role for localized mucosal immune responses[J]. J Clin Invest, 2003, 112: 648-651
- [32] 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 [J]. 西安交通大学学报 (医学版), 2009, 30: 96-98
- Feng Bai-sui, Luo Jie, Liu Zhan-ju. Expression of IL-23 receptor on peripheral blood lymphocyte in patients with inflammatory bowel disease and its significance [J]. Journal of Xi'an Jiaotong University (Medical Sciences), 2009, 30: 96-98
- [33] RH Duerr, KD Taylor, SR Brant, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene[J]. Science, 314(5804):1461-1463
- [34] H Ito, M Takazoe, Y Fukuda, et al. A pilot randomized trial of a human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease[J]. Gastroenterology, 2004, 126(4):989-996
- [35] E. Bettelli, Y. Carrier, W. Gao, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells[J]. Nature, 2006, 441(7090): 235-238