

·综述·

## 白细胞介素 17 的信号转导调控及白细胞介素 17 在脓毒症中作用的研究进展

贾艳慧 刘佳琦 王耘川 王洪涛 陶克 郑朝 胡大海

空军军医大学第一附属医院全军烧伤中心, 烧伤与皮肤外科, 西安 710032

通信作者: 胡大海, Email: hudhai@fmmu.edu.cn

**【摘要】** 脓毒症依然是危重症患者的主要死亡原因之一, 而过度的炎症反应和长期的免疫抑制均可导致脓毒症患者死亡。白细胞介素 17(IL-17)作为关键的促炎性细胞因子, 在机体的炎症反应和免疫系统中发挥着重要的作用。信号转导是 IL-17 在维持机体健康及参与脓毒症疾病发生发展中的关键环节。本文重点归纳讨论 IL-17 的信号转导调控, 及 IL-17 在脓毒症中的致病和保护作用。

**【关键词】** 白细胞介素 17; 脓毒症; 信号传导; 转录因子

**基金项目:** 国家自然科学基金重点项目(81530064); 国家自然科学基金青年科学基金(81901938); 西京医院学科助推-自由探索项目(XJZT18MJ11)

### Research advances on the regulation of interleukin-17 signal transduction and the implication of interleukin-17 in sepsis

Jia Yanhui, Liu Jiaqi, Wang Yunchuan, Wang Hongtao, Tao Ke, Zheng Zhao, Hu Dahai

Department of Burns and Cutaneous Surgery, Burn Center of PLA, the First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: Hu Dahai, Email: hudhai@fmmu.edu.cn

**【Abstract】** Sepsis remains a leading cause of death in critical patients. Both excessive inflammatory response and long-term immunosuppression can lead to the death of sepsis patients. As a key pro-inflammatory cytokine, interleukin-17 (IL-17) plays an important role in the body's inflammatory response and immune system. The signal transduction of IL-17 is a key link in maintaining the body's health and participating in the onset and development of sepsis. This review mainly summarizes and discusses the regulation of IL-17 signal transduction and pathogenic and protective role of IL-17 in sepsis.

DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200515-00266

本文引用格式: 贾艳慧, 刘佳琦, 王耘川, 等. 白细胞介素 17 的信号转导调控及白细胞介素 17 在脓毒症中作用的研究进展[J]. 中华烧伤杂志, 2021, 37(7): 675-680. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200515-00266. Jia YH, Liu JQ, Wang YC, et al. Research advances on the regulation of interleukin-17 signal transduction and the implication of interleukin-17 in sepsis[J]. Chin J Burns, 2021, 37(7): 675-680. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200515-00266.

**【Key words】** Interleukin-17; Sepsis; Signal transduction; Transcription factors

**Fund program:** Key Program of National Natural Science Foundation of China (81530064); Youth Science Foundation of National Natural Science Foundation of China (81901938); Discipline Boosting-Free Exploration Project of Xijing Hospital (XJZT18MJ11)

脓毒症仍是危重症患者死亡的主要原因之一, 其主要特征是免疫功能紊乱, 这与机体全身细胞因子水平和淋巴细胞功能改变直接相关<sup>[1-2]</sup>。IL-17 可与多种细胞因子协同作用在机体免疫系统中发挥重要功能。IL-17A (俗称 IL-17) 是 IL-17 家族中最早被研究的成员, Th17 是 IL-17 的主要来源; 此外, CD8<sup>+</sup>T 细胞、固有免疫细胞亚群 ( $\gamma\delta$ T 细胞、自然杀伤细胞和 T 细胞受体、 $\beta$ <sup>+</sup>Th17)、3 型固有淋巴样细胞也可以分泌 IL-17。IL-17 受体 (IL-17R) 家族的成员根据细胞质端的保守区域“SEF/IL-17R (SEFIR)”命名<sup>[3]</sup>。核因子  $\kappa$ B 激活剂 1 是目前已知的唯一具有 SEFIR 的多功能配体, 通过 SEFIR 相互作用募集激活剂 1 到 IL-17R 启动 IL-17 信号转导, 对几乎所有已知的 IL-17 信号转导事件都至关重要<sup>[4-5]</sup>。本文将深入讨论 IL-17 的信号转导通路调控及 IL-17 在脓毒症期间发挥的效应功能。

### 1 IL-17R 家族

IL-17R 家族由 5 个成员 (IL-17RA、IL-17RB、IL-17RC、IL-17RD、IL-17RE) 组成。该受体家族都由一个共同亚基即 IL-17RA 亚基和一个识别特异性配体的独特亚基组成。IL-17RA 在组织和细胞中广泛表达。在 IL-17 的刺激下, IL-17RA 启动下游信号通路, 诱导促炎性细胞因子的产生。然而, 仅仅依靠 IL-17RA 的参与尚不足以介导 IL-17 信号的转导。

IL-17R 具有胞外的 III 型纤维连接蛋白 (Fn III) 结构域与胞质端 SEFIR 结构域。Fn III 结构域以结合配体的方式介导蛋白质之间的相互作用<sup>[6]</sup>。SEFIR 结构域与 Toll 样受体 (TLR) 和 IL-1R 中的 TIR 结构域具有相似性, 激活剂 1 通过 SEFIR 结构域与 IL-17R 相互作用, 激活相关的信号通路<sup>[3]</sup>。IL-17 家族成员与 IL-17R 结合诱导受体结构域发生构象变化, 使特异性受体亚基之间形成异源二聚体复合物从而激活激活剂 1, 介导下游信号的转导。IL-17RA/RC 异源二聚体介

导 IL-17、IL-17F 的信号转导;在银屑病中最新研究显示, IL-17RD 可直接与 IL-17A 结合,形成异源二聚体<sup>[7]</sup>。此外,在 IL-17RA 细胞质端有一个 CBAD 结构域与信号转导的负调控相关,此结构域不但参与转录因子 CCAAT/增强子结合蛋白  $\beta$ (C/EBP $\beta$ )的激活,还与信号转导抑制因子 TNF 受体相关因子 3( TRAF3)和锌指蛋白 A20 密切相关<sup>[8]</sup>。IL-17RA 膜近端 FnIII 结构域则可通过发生自二聚化,来介导 IL-17 家族成员与 IL-17R 复合物的预组装。

## 2 IL-17 信号转导通路

### 2.1 转录因子介导的 IL-17 信号转导

**2.1.1 核因子  $\kappa$ B** IL-17 可通过核因子  $\kappa$ B 通路,激活炎症转录因子,诱导相应基因表达<sup>[9]</sup>,阻止核因子  $\kappa$ B 通路可阻碍 IL-17 诱导的靶基因的表达<sup>[10]</sup>。激活剂 1 作为配体与 IL-17R 的相互作用是启动 IL-17 信号转导的先决条件,也是区别于 IL-1R/TLR 信号通路的关键事件。激活剂 1 作为 E3 泛素连接酶可以募集并泛素化 TRAF6,泛素化的 TRAF6 作为骨架蛋白募集并激活 TGF- $\beta$  激活激酶 1(TAK1)和核因子  $\kappa$ B 抑制物激酶(IKK),从而促进核因子  $\kappa$ B 核转位及相应的炎症基因的转录<sup>[4]</sup>。而去泛素化调控则抑制核因子  $\kappa$ B 的激活。作为一种去泛素化酶,锌指蛋白 A20 可被 IL-17RA 上的 CBAD 结构域募集,从而去除 TRAF6 上激活剂 1 介导的多聚泛素链,以负反馈的形式阻止核因子  $\kappa$ B 的激活。同样,泛素特异性蛋白酶 5 也可以使 TRAF6 去泛素化抑制 IL-17 信号转导<sup>[11]</sup>。此外,TRAF4 与 TRAF6 竞争激活剂 1 上的 TRAF 结合基序,因此 TRAF4 的缺失会增强 IL-17 相关基因的表达。同样的,TRAF3 与 IL-17RA 上的 CBAD 结构域结合并与 TRAF6 竞争,以限制 IL-17 诱导的促炎介质的表达<sup>[12]</sup>。

核因子  $\kappa$ B 抑制因子  $\zeta$ (I $\kappa$ B $\zeta$ )与核因子  $\kappa$ B 协同可调控多个 IL-17 诱导的基因表达<sup>[13-15]</sup>。一方面,IL-17 诱导 I $\kappa$ B $\zeta$  的 mRNA 和蛋白表达;另一方面,I $\kappa$ B $\zeta$  可通过前反馈机制与核因子  $\kappa$ B 协同作用激活 IL-17 靶基因。此外,I $\kappa$ B $\zeta$  还可以通过抑制 IL-17 信号通路抑制剂微小 RNA-23b(miRNA-23b)促进 IL-17 诱导的靶基因的表达,编码 I $\kappa$ B $\zeta$  的 *Nfkbiz* 基因敲除小鼠与 IL-17 缺陷小鼠有着相似的表现,它们均可抵抗咪喹莫特诱导的皮炎<sup>[16]</sup>。因此,重塑 I $\kappa$ B $\zeta$  的表达是 IL-17 依赖性反应的一个焦点。

**2.1.2 MAPK** IL-17 可激活 MAPK 通路,此通路包含胞外信号调节激酶(ERK)、p38 和 c-Jun 氨基端蛋白激酶(JNK)。在小鼠体内阻碍 p38MAPK 信号转导可减轻 IL-17 诱导的实验性自身免疫性脑脊髓炎的病理反应<sup>[17]</sup>。此外,p38MAPK 抑制剂磷酸化酶 1 的缺失可增强 IL-17 依赖的信号转导。IKK 在 IL-17 的刺激下介导 p105 磷酸化,激活 p38 和 JNK。在人 KC 中,IL-17 通过 IL-17R—激活剂 1—TRAF4—丝裂原活化蛋白激酶激酶 3(MEKK3)—ERK5 多蛋白信号复合物激活信号转导级联效应,促进 KC 的增殖、中性粒细胞趋化因子和抗菌多肽的转录,形成促炎

环境<sup>[18-19]</sup>。

**2.1.3 C/EBP** IL-17 可上调 C/EBP 家族的重要成员 C/EBP $\delta$  和 C/EBP $\beta$  的表达<sup>[9,20]</sup>。IL-17 诱导的基因近端启动子区域有相当多的 C/EBP 家族成员的结合位点<sup>[21]</sup>。C/EBP $\delta$  和 C/EBP $\beta$  对 IL-17 靶基因的转录极为重要,一些靶基因(如 *IL-6* 和脂质运载蛋白 2)的启动子区域即使核因子  $\kappa$ B 结合位点是完整的,也必须由 C/EBP $\delta$  和 C/EBP $\beta$  单独或联合参与才可完成转录<sup>[10,22]</sup>。此外,在依赖于 ERK1/2 和糖原合成激酶 3 $\beta$  的 IL-17 信号通路中,IL-17RA 的 CBAD 结构域可以触发 C/EBP $\beta$  调节区域苏氨酸磷酸化,减少 IL-17 介导的信号转导<sup>[23]</sup>。

### 2.2 RNA 结合蛋白介导的 IL-17 转录后信号转导

通常情况下 3' 非翻译区中的序列作为 RNA 结合蛋白(RBP)的靶标,调控 mRNA 转录本的稳定性<sup>[24]</sup>。这些 RBP 包括人抗原 R、激活剂 1、富含 AT 的结合域 5a(Arid5a)和 DDX3X 等增加 mRNA 稳定性的 RBP<sup>[5,25]</sup>,以及多功能 RBP 剪接因子 2 和单核细胞趋化蛋白诱导蛋白 1(MCPIP1)等加速 RNA 衰变的 RBP<sup>[25-26]</sup>。IL-17 可协调 RBP 以多种方式调节 mRNA 的稳定性。

IL-17 调控 mRNA 的稳定性同样依赖于激活剂 1。磷酸化的激活剂 1 选择性使用 TRAF 因子,决定下游信号通路的激活顺序<sup>[27]</sup>。IL-17 通过 IKKi 诱导激活剂 1 311 位点丝氨酸的磷酸化,磷酸化的激活剂 1 更有利于 TRAF2 和 TRAF5 的募集,从而使 RBP 剪接因子 2 远离靶 mRNA 的 3' 非翻译区,减少剪接因子 2 介导的 mRNA 衰减<sup>[28]</sup>。同样地,IL-17 募集人抗原 R 与激活剂 1/TRAF2/TRAF5 形成复合物,通过激活剂 1 依赖的泛素化途径激活人抗原 R,人抗原 R 与 mRNA 直接作用,驱动靶 mRNA 进入核糖体进行翻译<sup>[5,29]</sup>。IL-17 还可激活 TRAF 家族成员相关的核因子  $\kappa$ B 激活剂结合激酶 1(TBK1)介导激活剂 1 丝氨酸的磷酸化抑制人 mRNA 脱帽酶 1 和脱帽酶 2,从而增加 mRNA 稳定性<sup>[5]</sup>。此外,IL-17 还诱导 Arid5a 的表达,Arid5a 则促进 IL-17 靶 mRNA 的翻译,特别是 *Nfkbiz* 和 *Cebpb* 的翻译<sup>[30]</sup>,从而放大 IL-17 介导的反应。

转录后调控抑制 IL-17 诱导炎症的机制研究显示,IL-17 通过核因子  $\kappa$ B 诱导编码 MCPIP1 基因 *Zc3h12a* 的表达,并通过 DDX3X 稳定其转录本<sup>[31]</sup>。MCPIP1 则以负反馈的形式通过降解编码 IL-17 依赖基因的 mRNA(如 *IL6*、*Nfkbiz*),调控 IL-17 信号转导。因此,在 MCPIP1 缺陷的小鼠中肺部炎症和咪喹莫特诱导的皮炎会进一步加剧<sup>[32]</sup>。相反,MCPIP1 的缺失会增强 IL-17 对白色念珠菌感染的免疫力<sup>[33]</sup>。IL-17 信号转导诱导的 Arid5a 可与编码促炎性细胞因子转录本(IL-6 mRNA)的 3' 非翻译区结合,抑制 MCPIP1 介导的 mRNA 的降解<sup>[32]</sup>。最近一项研究显示 MCPIP1 可与免疫调节蛋白转录后抑制因子 Roquin-1 和 Roquin-2 协同抑制 Th17 分化因子如 IL-6 mRNA 的翻译,从而抑制 IL-17 的产生<sup>[26]</sup>。IL-17 还可通过 TBK1 和 IKKi 的磷酸化抑制 MCPIP1 活性<sup>[28]</sup>。因此 MCPIP1 的调控是一个动态的过程,这使得 MCPIP1 介导的 mRNA 在最初的一段时间内发生衰减,然后衰减受到限

制并恢复到稳态。

RBP 以靶标特异性机制调控 IL-17 诱导的 mRNA, 这为临床带来了潜在的治疗机遇。RNA 具有高度特异性, 并且可以靶向那些“无药可用”的靶标, 因此是一个很具有吸引力的研究领域。在药理学上, 靶向 RNA 或 RBP 的开发正在进行中<sup>[34]</sup>, 例如与包含 CXC 趋化因子配体 1 3' 非翻译区中的激活剂 1 识别位点的特定靶分子(“核酸配体”)结合的寡聚核苷酸已在自身免疫疾病的临床前模型中被证明有效, 并且 Arid5a 已被报道是药物氯丙嗪的靶底物<sup>[13]</sup>。

### 2.3 miRNA 介导的 IL-17 信号转导

IL-17 信号转导还可以被非编码 RNA 进一步调控。已有研究显示 miRNA-23b 可以靶向编码 TAK1 结合蛋白(TAB)2、TAB3 和 IKK $\alpha$  的 mRNA, 从而抑制核因子  $\kappa$ B 的激活, 而 IL-17 则可以下调 miRNA-23b 的转录, 反馈激活 IL-17 信号转导<sup>[35]</sup>。此外, miRNA-30a 可降解编码激活剂 1 的 mRNA *Traf3ip2*, 从而抑制 IL-17 诱导的核因子  $\kappa$ B 和 MAPK 的激活<sup>[36]</sup>。相信随着研究的深入, 将会有更多调控 IL-17 信号转导的 miRNA 被发现。

### 2.4 协同作用介导的 IL-17 信号转导

无论体外采用怎样的细胞系统, IL-17 始终是信号转导温和的激活剂<sup>[15,20,37-38]</sup>; 然而, 在体内 IL-17 的活性则是很显著的, 可能是因为 IL-17 信号转导与其他细胞因子或炎症效应分子存在强有力的协作<sup>[39]</sup>。细胞因子之间的协同信号在损伤或自身免疫环境中具有生物学相关性, 在这些环境中会产生许多炎症效应分子, 并具有相互作用的潜力。

IL-17 除了可完成 IL-17R 家族介导的在转录水平和转录后水平的经典信号转导外, 还可与 EGF 受体(EGFR)等协同作用完成新的信号转导, 对组织稳态起着至关重要的作用。IL-17 刺激诱导 TRAF4 介导的 EGFR 与 IL-17R 复合物结合, 而后 Src 激酶与激活剂 1 相互作用激活 EGFR<sup>[40]</sup>。IL-17 在多亮氨酸重复区 Ig 样蛋白 1(LRIG1)阳性干细胞中激活 IL-17R-EGFR 信号通路介导 IL-17 信号转导促进创面愈合和肿瘤的发生。而在 KC 中的研究显示, IL-17R—激活剂 1—TRAF4—MEKK3—ERK5 级联效应的激活可以促进 KC 的增殖和肿瘤的形成<sup>[18,40]</sup>。这些研究结果提示, 虽然 IL-17 参与 IL-17R—EGFR—ERK5 级联反应依赖于 TRAF4 的表达, 但 IL-17 的参与会诱导 EGFR—ERK5 信号级联反应驱动 LRIG1 阳性干细胞的扩增和迁移及其子代参与创面上皮再生。因此, IL-17 信号转导与 EGFR 的协同作用参与机体炎症、创面愈合和肿瘤的发生。结肠上皮细胞中 IL-17 与 FGF2 的相互作用是 IL-17 与生长因子信号转导的又一协同效应。在体内, 结肠上皮细胞中 ERK1/2 的激活依赖于 FGF2 与 IL-17 的协同作用<sup>[41]</sup>。这种协同作用的核心是激活剂 1, 在 IL-17 与 FGF2 共同刺激下, 激活剂 1 被优先募集到 IL-17RA, 释放生长因子受体结合蛋白 2 并使其与鸟嘌呤核苷酸交换因子 1 结合, 增强 FGF2 诱导的 ERK1/2 磷酸化<sup>[41]</sup>。

除了与细胞生长因子受体的协同作用, IL-17 还可以通过

与 EGFR 相似的结合方式, 与 Notch1 受体结合, 促进神经炎症。IL-17 启动 IL-17RA 与 Notch1 受体相互作用, 促进 Notch1 胞内结构域 1(NICD1)的蛋白水解释放<sup>[42]</sup>, 被释放的 NICD1 则与激活剂 1 形成复合物, 而后进入细胞核<sup>[42]</sup>。在细胞核中, 激活剂 1 的 E3 泛素连接酶活性促进重组信号结合蛋白 J(RBP-J)转录复合物的组装, 使 RBP-J 从转录抑制因子转化为激活因子, 作用于 Notch1 靶基因的启动子区域, 调控细胞炎症和增殖相关基因的表达<sup>[42]</sup>。

此外, 除了与受体的协同作用, IL-17 还可以与细胞因子相互作用调控信号转导。TNF- $\alpha$  是目前研究最明确的, 可与 IL-17 发生协同作用的细胞因子。TNF- $\alpha$  和 IL-17 协同作用上调靶基因的表达并不依赖于核因子  $\kappa$ B 的激活, 而是增强 TNF- $\alpha$  诱导的先天不稳定的 mRNA 的稳定性<sup>[23]</sup>。最新研究在银屑病患者中观察到了大量 *CARD14*[编码含半胱氨酸募集结构域的膜相关鸟苷酸激酶蛋白 2(CARMA2)]突变体, 而 *Card14*<sup>E138A/+</sup> 小鼠还可出现自发的银屑病样皮肤炎症, 这主要是由于 CARMA2-E138A 蛋白突变体自发形成寡聚体, 从而增强核因子  $\kappa$ B 的转录活性, 促进 IL-17 的分泌, 而 IL-17 又可增强胱冬酶吸引域家族成员 14 与激活剂 1 和 TRAF6 的相互作用, 促进核因子  $\kappa$ B、JNK 和 p38 的信号转导<sup>[43]</sup>。

另外, IL-17 与其他信号通路之间协同作用的研究极大地扩展了对 IL-17 如何在不同的体内环境中促进生理和致病性反应的认识。

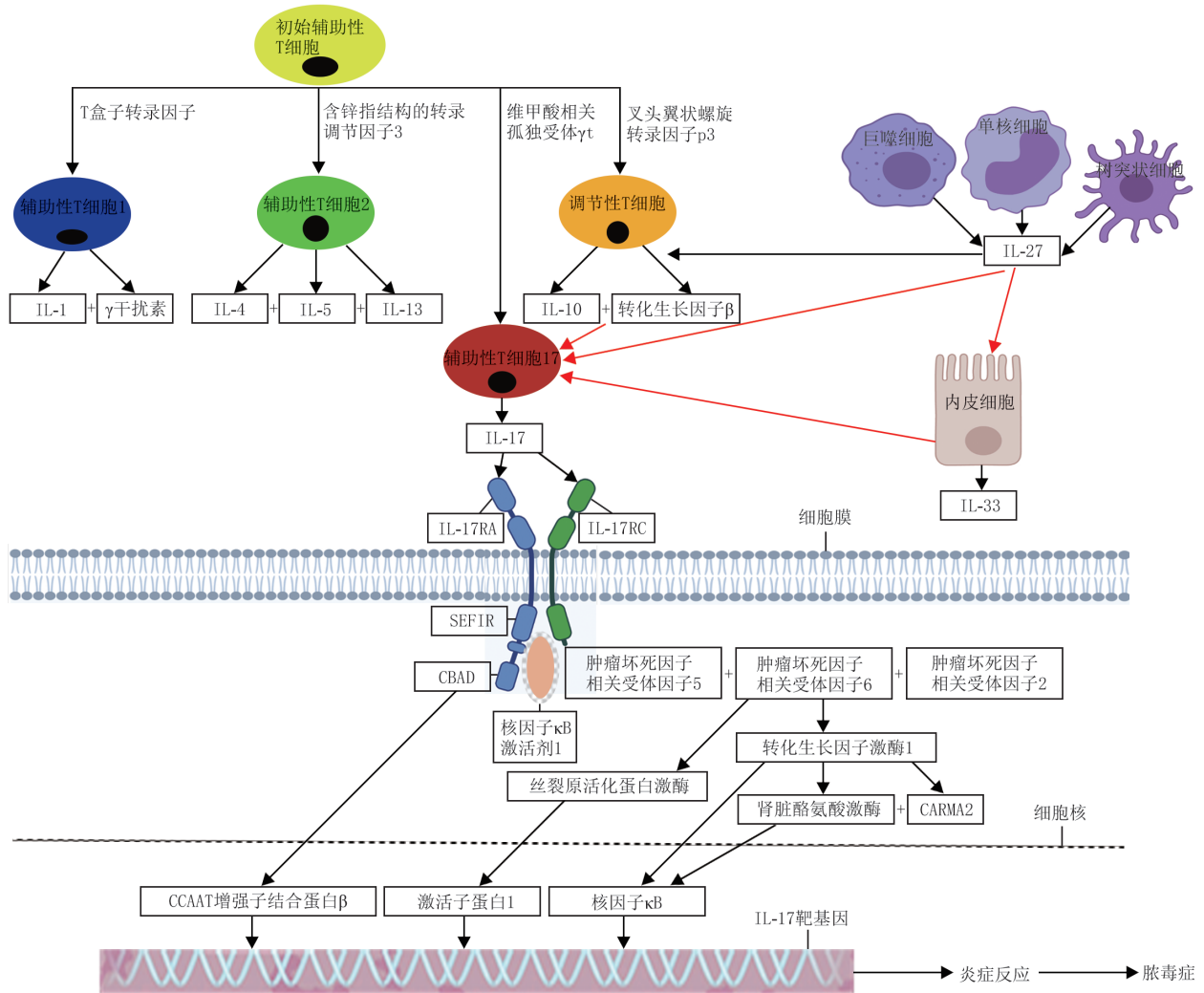
## 3 IL-17 在脓毒症中的作用

如前所述, IL-17 诱导其自身信号通路的正负调节因子, 形成了复杂的反馈回路, 从而增强或减弱炎症反应, 在机体一些免疫疾病及炎症疾病中发挥着关键的作用。IL-17 主要与内皮细胞、上皮细胞、Fb 以及巨噬细胞相互作用, 促进这些细胞分泌 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  等促炎介质, 这与组织炎症的严重性密切相关(图 1)。一项前瞻性队列研究显示人体血清中 IL-17 水平可预测脓毒症的发展和多发性创伤患者的病死率<sup>[44]</sup>。研究显示, 中和 IL-17 可以显著提高脓毒症小鼠存活率<sup>[45-46]</sup>, 但 IL-17 受体缺陷小鼠存活率则降低<sup>[47]</sup>, 这体现了 IL-17 在脓毒症中复杂的作用。

在 LPS 诱导的小鼠脓毒症模型中, 阻断 IL-17 可以有效改善内毒素休克。在脆弱类杆菌诱导的小鼠脓毒症模型中, 中和 IL-17 可以抑制脓肿形成<sup>[45]</sup>; 但是在大肠埃希菌处理的小鼠中, 中和 IL-17 会阻碍腹腔大肠埃希菌的清除<sup>[48]</sup>; 在盲肠结扎穿刺(CLP)模型中, IL-17 缺失诱导 12 h 即出现较重的脓毒症<sup>[49]</sup>, 阻碍心肌细胞分泌 IL-6、巨噬细胞炎症蛋白 1 $\alpha$ (MIP-1 $\alpha$ )和 MIP-2, 使小鼠病死率显著增加; 而 CLP 后野生型小鼠则有更高的存活率并且产生大量的 IgA, 同时该研究还观察到在小鼠肠上皮细胞中缺失核因子  $\kappa$ B 受体活化因子配体和核因子  $\kappa$ B 诱导激酶, 小鼠体内 IL-17 的分泌水平显著降低, 并且呈现和 IL-17 缺失小鼠相似的病死率<sup>[50]</sup>。有研究提示在脓毒症疾病进程中核因子  $\kappa$ B 非经典信号转导是分泌 IL-17 的主要途径。

虽然上述 IL-17 对脓毒症病死率的影响机制有待进一步





注:IL为白细胞介素,IL-17R为白细胞介素17受体,CARMA2为含半胱氨酸酶募集结构域的膜相关鸟苷酸酶蛋白2;图中黑色箭头表示促进,红色箭头为抑制

图1 IL-17在脓毒症中的作用

深入探讨,但有研究证明引发感染的微生物是其中一个重要原因。细菌性肺炎小鼠脓毒症模型中IL-17的作用高度依赖于感染细菌的荚膜状态,IL-17在微囊化细菌导致的感染中是有益的,但如果感染的细菌是高度包装的,IL-17则可显著加重肺部病理进程,加速脓毒症小鼠死亡;中性粒细胞的缺失可提高感染细菌小鼠的存活率,而且高度包装的细菌比微囊化细菌更能避免中性粒细胞的摄取和杀伤,因此研究人员推断IL-17在细菌性肺炎脓毒症模型中的作用可能是由中性粒细胞介导的<sup>[51]</sup>。在铜绿假单胞菌诱发的小鼠肺炎模型中,IL-17可以诱导IL-17C产生,其中性粒细胞募集和炎症反应过程中与IL-17有着相似的作用,IL-17C缺失小鼠48h的存活率为100%,而野生型小鼠存活率仅为25%<sup>[52]</sup>。相反的,在最近的研究中则显示诱导IL-17C可抵抗LPS诱导的内毒素血症。

IL-17与其他细胞因子协同作用使IL-17调控脓毒症疾病发生发展的机制更加复杂<sup>[53]</sup>。多数脓毒症患者血清中免疫抑制因子IL-27含量增加<sup>[54]</sup>,IL-27诱导的信号转导及转录激活蛋

白1信号通路抑制转录因子维A酸相关孤独受体 $\gamma$ t的表达,从而抑制Th17分化<sup>[55]</sup>。使用可溶性重组IL-27R $\alpha$ 阻断IL-27的p28亚基<sup>[56]</sup>或耗尽IL-27<sup>[57]</sup>可显著降低CLP脓毒症小鼠的病死亡率,减少组织和血液中细菌含量。IL-33是IL-1细胞因子家族成员,可增加CLP脓毒症小鼠中IL-17的分泌,降低IL-6、IL-10和 $\gamma$ 干扰素表达。生长刺激表达基因2(ST2)是IL-33细胞受体,在脓毒症中发挥抗炎作用<sup>[58]</sup>,CLP脓毒症小鼠ST2缺失会导致分泌IL-17的自然杀伤细胞减少,小鼠早期的存活率下降。这些研究提示IL-17-IL-27-IL-33信号通路在脓毒症疾病进程中可能发挥着关键的调控作用<sup>[59]</sup>。鉴于脓毒症的复杂性,基于具有重要生物活性的多因子相互作用的积极探索,对于开拓探寻有效的脓毒症治疗方法及策略越来越重要。

#### 4 小结与展望

IL-17在机体炎症疾病中发挥着重要作用,而其功能效应则依赖于转录水平信号转导,转录后水平信号转导以及多因子协同作用的信号转导。对IL-17信号转导机制的详尽研

究将有助于小分子、核酸配体或订书肽等新型治疗药物的研发。IL-17 在脓毒症疾病发生发展中的作用日渐受到关注,对 IL-17 及其协同因子的深入研究可能为临床提供新的治疗策略。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Rello J, Valenzuela-Sánchez F, Ruiz-Rodríguez M, et al. Sepsis: a review of advances in management[J]. *Adv Ther*, 2017, 34(11): 2393-2411. DOI:10.1007/s12325-017-0622-8.
- [2] Ceconi M, Evans L, Levy M, et al. Sepsis and septic shock[J]. *Lancet*, 2018, 392(10141): 75-87. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30696-2.
- [3] Novatchkova M, Leibbrandt A, Wierzowa J, et al. The STIR-domain superfamily in signal transduction, development and immunity[J]. *Trends Biochem Sci*, 2003, 28(5): 226-229. DOI: 10.1016/S0968-0004(03)00067-7.
- [4] Qian YC, Liu CN, Hartupée J, et al. The adaptor Act1 is required for interleukin 17-dependent signaling associated with autoimmune and inflammatory disease[J]. *Nat Immunol*, 2007, 8(3): 247-256. DOI: 10.1038/ni1439.
- [5] Herjan T, Hong LZ, Bubenik J, et al. IL-17-receptor-associated adaptor Act1 directly stabilizes mRNAs to mediate IL-17 inflammatory signaling[J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(4): 354-365. DOI: 10.1038/s41590-018-0071-9.
- [6] Ely LK, Fischer S, Garcia KC. Structural basis of receptor sharing by interleukin 17 cytokines[J]. *Nat Immunol*, 2009, 10(12): 1245-1251. DOI:10.1038/ni.1813.
- [7] Su Y, Huang JL, Zhao XH, et al. Interleukin-17 receptor D constitutes an alternative receptor for interleukin-17A important in psoriasis-like skin inflammation[J]. *Sci Immunol*, 2019, 4(36): eaau9657. DOI:10.1126/sciimmunol.aau9657.
- [8] Zhu S, Pan W, Shi PQ, et al. Modulation of experimental autoimmune encephalomyelitis through TRAF3-mediated suppression of interleukin 17 receptor signaling[J]. *J Exp Med*, 2010, 207(12): 2647-2662. DOI:10.1084/jem.20100703.
- [9] Amatya N, Garg AV, Gaffen SL. IL-17 signaling: the yin and the yang[J]. *Trends Immunol*, 2017, 38(5): 310-322. DOI: 10.1016/j.it.2017.01.006.
- [10] Wei LL, Xiong HF, Li W, et al. Upregulation of IL-6 expression in human salivary gland cell line by IL-17 via activation of p38 MAPK, ERK, PI3K/Akt, and NF- $\kappa$ B pathways[J]. *J Oral Pathol Med*, 2018, 47(9): 847-855. DOI:10.1111/jop.12765.
- [11] Zhong B, Liu XK, Wang XH, et al. Negative regulation of IL-17-mediated signaling and inflammation by the ubiquitin-specific protease USP25[J]. *Nat Immunol*, 2012, 13(11): 1110-1117. DOI:10.1038/ni.2427.
- [12] Bär E, Whitney PG, Moor K, et al. IL-17 regulates systemic fungal immunity by controlling the functional competence of NK cells[J]. *Immunity*, 2014, 40(1): 117-127. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.12.002.
- [13] Karlsen JR, Borregaard N, Cowland JB. Induction of neutrophil gelatinase-associated lipocalin expression by co-stimulation with interleukin-17 and tumor necrosis factor-alpha is controlled by IkappaB-zeta but neither by C/EBP-beta nor C/EBP-delta[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(19): 14088-14100. DOI: 10.1074/jbc.M109.017129.
- [14] Muromoto R, Tawa K, Ohgakiuchi Y, et al. IkB- $\zeta$  expression requires both TYK2/STAT3 activity and IL-17-regulated mRNA stabilization[J]. *Immunohorizons*, 2019, 3(5): 172-185. DOI: 10.4049/immunohorizons.1900023.
- [15] Ohgakiuchi Y, Saino Y, Muromoto R, et al. Dimethyl fumarate dampens IL-17-ACT1-TBK1 axis-mediated phosphorylation of Regnase-1 and suppresses IL-17-induced IkB- $\zeta$  expression[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 521(4): 957-963. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.11.036.
- [16] Johansen C, Mose M, Ommen P, et al. IkB $\zeta$  is a key driver in the development of psoriasis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(43): E5825-5833. DOI:10.1073/pnas.1509971112.
- [17] Huang GH, Wang YY, Vogel P, et al. Control of IL-17 receptor signaling and tissue inflammation by the p38 $\alpha$ -MKP-1 signaling axis in a mouse model of multiple sclerosis[J]. *Sci Signal*, 2015, 8(366): ra24. DOI:10.1126/scisignal.aaa2147.
- [18] Wu L, Chen X, Zhao JJ, et al. A novel IL-17 signaling pathway controlling keratinocyte proliferation and tumorigenesis via the TRAF4-ERK5 axis[J]. *J Exp Med*, 2015, 212(10): 1571-1587. DOI: 10.1084/jem.20150204.
- [19] 朱海杰, 李雅舒, 王杨平等. 皮肤  $\gamma\delta$  T 淋巴细胞调节小鼠表皮细胞增殖分化对创面愈合的影响[J]. *中华烧伤杂志*, 2019, 35(4): 298-307. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2019.04.010.
- [20] Ruddy MJ, Wong GC, Liu XKK, et al. Functional cooperation between interleukin-17 and tumor necrosis factor-alpha is mediated by CCAAT/enhancer-binding protein family members[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(4): 2559-2567. DOI: 10.1074/jbc.M308809200.
- [21] Shen F, Hu ZH, Goswami J, et al. Identification of common transcriptional regulatory elements in interleukin-17 target genes[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(34): 24138-24148. DOI: 10.1074/jbc.M604597200.
- [22] Cortez DM, Feldman MD, Mummidi S, et al. IL-17 stimulates MMP-1 expression in primary human cardiac fibroblasts via p38 MAPK- and ERK1/2-dependent C/EBP- $\beta$ , NF- $\kappa$ B, and AP-1 activation[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 293(6): H3356-3365. DOI:10.1152/ajpheart.00928.2007.
- [23] Nies JF, Panzer U. IL-17C/IL-17RE: emergence of a unique axis in T<sub>H</sub>17 biology[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 341. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00341.
- [24] Kafasla P, Skliris A, Kontoyiannis DL. Post-transcriptional coordination of immunological responses by RNA-binding proteins[J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(6): 492-502. DOI: 10.1038/ni.2884.
- [25] Nagashima H, Ishii N, So T. Regulation of interleukin-6 receptor signaling by TNF receptor-associated factor 2 and 5 during differentiation of inflammatory CD4<sup>+</sup> T cells[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1986. DOI:10.3389/fimmu.2018.01986.
- [26] Mino T, Murakawa Y, Fukao A, et al. Regnase-1 and Roquin regulate a common element in inflammatory mRNAs by spatiotemporally distinct mechanisms[J]. *Cell*, 2015, 161(5): 1058-1073. DOI:10.1016/j.cell.2015.04.029.
- [27] Zhang Y, Zoltan M, Riquelme E, et al. Immune cell production of interleukin 17 induces stem cell features of pancreatic intraepithelial neoplasia cells[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(1): 210-223.e3. DOI:10.1053/j.gastro.2018.03.041.
- [28] Tanaka H, Arima Y, Kamimura D, et al. Phosphorylation-dependent Regnase-1 release from endoplasmic reticulum is critical in IL-17 response[J]. *J Exp Med*, 2019, 216(6): 1431-1449. DOI: 10.1084/jem.20181078.
- [29] Klünder B, Mohamed MF, Othman AA. Population pharmacokinetics of upadacitinib in healthy subjects and subjects with rheumatoid arthritis: analyses of phase I and II clinical trials[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2018, 57(8): 977-988. DOI: 10.1007/

- s40262-017-0605-6.
- [30] Amatya N, Childs EE, Cruz JA, et al. IL-17 integrates multiple self-reinforcing, feed-forward mechanisms through the RNA binding protein Arid5a[J]. *Sci Signal*, 2018, 11(551): eaat4617. DOI: 10.1126/scisignal.aat4617.
- [31] Somma D, Mastrovito P, Grieco M, et al. CIKS/DDX3X interaction controls the stability of the Zc3h12a mRNA induced by IL-17[J]. *J Immunol*, 2015, 194(7): 3286-3294. DOI: 10.4049/jimmunol.1401589.
- [32] Monin L, Gudjonsson JE, Childs EE, et al. MCP1/Regnase-1 restricts IL-17A- and IL-17C-dependent skin inflammation[J]. *J Immunol*, 2017, 198(2): 767-775. DOI: 10.4049/jimmunol.1601551.
- [33] Garg AV, Amatya N, Chen K, et al. MCP1 endoribonuclease activity negatively regulates interleukin-17-mediated signaling and inflammation[J]. *Immunity*, 2015, 43(3): 475-487. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.07.021.
- [34] Crooke ST, Witztum JL, Bennett CF, et al. RNA-targeted therapeutics[J]. *Cell Metab*, 2019, 29(2): 501. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.01.001.
- [35] Carpenter S, Ricci EP, Mercier BC, et al. Post-transcriptional regulation of gene expression in innate immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(6): 361-376. DOI: 10.1038/nri3682.
- [36] Wan Q, Zhou Z, Ding SP, et al. The miR-30a negatively regulates IL-17-mediated signal transduction by targeting Traf3ip2[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2015, 35(11): 917-923. DOI: 10.1089/jir.2014.0146.
- [37] Hirota K, Hashimoto M, Ito Y, et al. Autoimmune Th17 cells induced synovial stromal and innate lymphoid cell secretion of the cytokine GM-CSF to initiate and augment autoimmune arthritis[J]. *Immunity*, 2018, 48(6): 1220-1232. e5. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.04.009.
- [38] Veldhoen M. Interleukin 17 is a chief orchestrator of immunity[J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(6): 612-621. DOI: 10.1038/ni.3742.
- [39] Dayakar A, Chandrasekaran S, Kuchipudi SV, et al. Cytokines: key determinants of resistance or disease progression in visceral leishmaniasis: opportunities for novel diagnostics and immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 670. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00670.
- [40] Chen X, Cai G, Liu CN, et al. IL-17R-EGFR axis links wound healing to tumorigenesis in Lrig1<sup>+</sup> stem cells[J]. *J Exp Med*, 2019, 216(1): 195-214. DOI: 10.1084/jem.20171849.
- [41] Shao XR, Chen SY, Yang DP, et al. FGF2 cooperates with IL-17 to promote autoimmune inflammation[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 7024. DOI: 10.1038/s41598-017-07597-8.
- [42] Wang CH, Zhang CJ, Martin BN, et al. IL-17 induced NOTCH1 activation in oligodendrocyte progenitor cells enhances proliferation and inflammatory gene expression[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15508. DOI: 10.1038/ncomms15508.
- [43] Wang MC, Zhang SS, Zheng GX, et al. Gain-of-function mutation of Card14 leads to spontaneous psoriasis-like skin inflammation through enhanced keratinocyte response to IL-17A[J]. *Immunity*, 2018, 49(1): 66-79. e5. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.05.012.
- [44] Ahmed Ali M, Mikhael ES, Abdelkader A, et al. Interleukin-17 as a predictor of sepsis in polytrauma patients: a prospective cohort study[J]. *Eur J Trauma Emerg Surg*, 2018, 44(4): 621-626. DOI: 10.1007/s00068-017-0841-3.
- [45] Parker D. CD80/CD86 signaling contributes to the proinflammatory response of *Staphylococcus aureus* in the airway[J]. *Cytokine*, 2018, 107: 130-136. DOI: 10.1016/j.cyto.2018.01.016.
- [46] Cortvrint C, Speeckaert R, Moerman A, et al. The role of interleukin-17A in the pathogenesis of kidney diseases[J]. *Pathology*, 2017, 49(3): 247-258. DOI: 10.1016/j.pathol.2017.01.003.
- [47] Razazi K, Boissier F, Surenaud M, et al. A multiplex analysis of sepsis mediators during human septic shock: a preliminary study on myocardial depression and organ failures[J]. *Ann Intensive Care*, 2019, 9(1): 64. DOI: 10.1186/s13613-019-0538-3.
- [48] Song YJ, Li Y, Xiao Y, et al. Neutralization of interleukin-17A alleviates burn-induced intestinal barrier disruption via reducing pro-inflammatory cytokines in a mouse model[J]. *Burns Trauma*, 2019, 7: 37[2020-05-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31890716/>. DOI: 10.1186/s41038-019-0177-9.
- [49] Das S, Khader S. Yin and yang of interleukin-17 in host immunity to infection[J]. *F1000Res*, 2017, 6: 741. DOI: 10.12688/f1000research.10862.1.
- [50] Ramakrishnan SK, Zhang HB, Ma XY, et al. Intestinal non-canonical NFκB signaling shapes the local and systemic immune response[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 660. DOI: 10.1038/s41467-019-08581-8.
- [51] Ritchie ND, Ritchie R, Bayes HK, et al. IL-17 can be protective or deleterious in murine pneumococcal pneumonia[J]. *PLoS Pathog*, 2018, 14(5): e1007099. DOI: 10.1371/journal.ppat.1007099.
- [52] Wolf L, Sapich S, Honecker A, et al. IL-17A-mediated expression of epithelial IL-17C promotes inflammation during acute *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2016, 311(5): L1015-L1022. DOI: 10.1152/ajplung.00158.2016.
- [53] 夏照帆, 伍国胜. 浅谈细胞因子在脓毒症中的作用及临床应用现状[J]. *中华烧伤杂志*, 2019, 35(1): 3-7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2019.01.002.
- [54] Le HT, Keslar K, Nguyen QT, et al. Interleukin-27 enforces regulatory t cell functions to prevent graft-versus-host disease[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 181. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00181.
- [55] Hanna WJ, Berrens Z, Langner T, et al. Interleukin-27: a novel biomarker in predicting bacterial infection among the critically ill[J]. *Crit Care*, 2015, 19: 378. DOI: 10.1186/s13054-015-1095-2.
- [56] Bosmann M, Russkamp NF, Strobl B, et al. Interruption of macrophage-derived IL-27(p28) production by IL-10 during sepsis requires STAT3 but not SOCS3[J]. *J Immunol*, 2014, 193(11): 5668-5677. DOI: 10.4049/jimmunol.1302280.
- [57] Petes C, Mintsopoulos V, Finnen RL, et al. The effects of CD14 and IL-27 on induction of endotoxin tolerance in human monocytes and macrophages[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(45): 17631-17645. DOI: 10.1074/jbc.RA118.003501.
- [58] Bao Q, Lv R, Lei M. IL-33 attenuates mortality by promoting IFN-γ production in sepsis[J]. *Inflamm Res*, 2018, 67(6): 531-538. DOI: 10.1007/s00011-018-1144-9.
- [59] Morrow KN, Coopersmith CM, Ford ML. IL-17, IL-27, and IL-33: a novel axis linked to immunological dysfunction during sepsis[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1982. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01982.

(收稿日期: 2020-05-15)