

IL-23/Th17 通路与支气管哮喘的关系

张颖丽 黄花荣

【摘要】 支气管哮喘(哮喘)是一种病因复杂,由多种细胞及细胞组分参与的慢性气道免疫炎症性疾病。近年发现,新型异二聚体细胞因子 IL-23 不仅能通过诱导辅助性 T 细胞 17(Th17)分泌 IL-17 从而募集中性粒细胞到气道中,亦可增强 Th2 反应并介导嗜酸性粒细胞参与哮喘的炎症反应。该文对 IL-23/Th17 细胞通路与哮喘的关系及靶向治疗进展进行综述。

【关键词】 哮喘;白介素-23;辅助性 T 细胞 17

Relationship between the IL-23/Th17 signaling pathway and bronchial asthma Zhang Yingli, Huang Huarong. Department of Pediatrics, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China

Corresponding author, Huang Huarong, E-mail: hhrvivi@126. com

【Abstract】 Bronchial asthma (asthma) is a chronic airway immune and inflammatory disease with complex etiology, which is involved with a variety of cells and cellular components. Recent research has demonstrated that the novel heterodimer interleukin-23 (IL-23) can not only induce the secretion of IL-17 from T helper 17 (Th17) cells and recruit neutrophils into the airways, but also enhance Th2 cell responses and mediate the involvement of eosinophils in the inflammatory response of asthma. In this article, the relationship between IL-23/Th17 signaling pathway and asthma and the research progress of target therapy of asthma were reviewed.

【Key words】 Asthma; Interleukin-23; T helper 17

支气管哮喘(哮喘)是以气道上皮细胞受损、气道高反应性、杯状细胞及平滑肌细胞增生、黏液高分泌、气道重塑为特征,多种炎症细胞及其细胞组分共同参与的慢性气道免疫炎症性疾病^[1]。辅助性 T 细胞 1(Th1)/Th2 失衡与哮喘的发生、发展关系最为密切,可此观点并不能解释所有类型哮喘的发病,哮喘可能存在更加复杂的免疫调节异常。近几年,新型细胞因子 IL-23 在哮喘中的作用受到广泛关注。研究发现,哮喘患者的 IL-23 水平与 CD4⁺T 细胞亚群 Th17 的分化密切相关,可引起气道中性粒细胞及嗜酸性粒细胞募集参与炎症反应^[2]。本文将从 IL-23/Th17 细胞通路的作用机制、IL-23/Th17 细胞通路与哮喘的关系及靶向治疗进展几方面进行总结,以寻找新的哮喘治疗靶点。

一、IL-23/Th17 细胞通路及其作用

1. IL-23 与 IL-23 受体及其作用

IL-23 是 IL-12 家族的成员之一,该家族包括

IL-12、IL-23、IL-27、IL-35,它们共用部分亚单位、受体和信号通路,参与 T 细胞反应调节。新型细胞因子 IL-23 是由 IL-12p19 和 IL-12p40 两亚单位通过二硫键连接组成的异二聚体,并与 IL-12 共用一个 p40 亚单位。IL-12p19 亚单位在结构上与 IL-12p35 相似,而 IL-12p40 是可溶性细胞因子受体超家族成员。人和鼠 IL-23 功能与 IL-12 类似,但刺激特定记忆 T 细胞的能力不同。IL-23 主要由树突状细胞(DC)、巨噬细胞、B 细胞、内皮细胞等表达分泌^[3]。

IL-23 受体(IL-23R)是由 IL-12Rβ1 和特异性 IL-23R 亚单位组成的异二聚体。编码 IL-12Rβ1 基因位于人的 19 号染色体及鼠的 8 号染色体,是 IL-12 及 IL-23 信号通路的重要组成部分,不仅能促进迟发性过敏反应,而且也参与自主免疫反应^[4]。特异性 IL-23R 主要与 Th17 细胞增殖分化相关。其中 IL-12 受体 β1(IL-12Rβ1)主要表达于 DC、T 细胞和自然杀伤细胞(NK 细胞);DC、单核巨噬细

胞、T 细胞和 NK 细胞少量表达特异性 IL-23R。

IL-23 的 2 个亚单位 IL-12p40 和 IL-12p19 分别与 IL-12R β 1 和 IL-23R 结合, 激活不同的信号通路。其中, IL-12p40 与 IL-12R β 1 结合激活酪氨酸激酶 2/信号传导及转录激活因子 4 (Tyk2/STAT4) 信号通路, 促使原始 CD4⁺ T 细胞向 Th1 分化及 IFN- γ 分泌增加, 具有潜在抗肿瘤作用。IL-23p19 与 IL-23R 结合后激活 Janus 激酶 2/STAT3 (JAK2/STAT3) 信号通路, 主要促进 Th17 分化成熟, 参与银屑病、关节炎及肠炎、支气管哮喘等多种自身免疫性疾病发生与发展^[5]。

2. Th17 细胞与 IL-17、IL-17R 及其作用

原始 CD4⁺ T 细胞分化的细胞亚群及相关细胞因子在自身免疫性疾病和炎症性疾病中具有重要调节功能。Th17 是区别于 Th1、Th2 由 CD4⁺ T 细胞分化而成的新型细胞亚群。Th17 不仅参与宿主防御细胞内病原机制, 还能介导自身免疫性疾病和炎症性疾病。转化生长因子- β (TGF- β)、IL-6、IL-1 β 和 IL-23 能协同刺激 Th17 分化并诱导维甲酸相关孤核受体 γ t (ROR γ t)、ROR α 和 IL-23R 的表达^[6]。研究显示, 单独 IL-23 并不能诱导 Th17 分化, 却能促进 Th17 扩增与稳定^[7]。分化成熟的 Th17 可分泌 IL-17A、IL-17F、IL-21、IL-22、IL-26、CXCL20 等细胞因子。

IL-17 家族细胞因子包括 IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D 和 IL-17E, 均是由二硫键连接而成的同源/异源二聚体。因 IL-17A 发挥主要功能, 通常 IL-17 是指 IL-17A, 其由 155 个氨基酸组成, 分子量为 35 kDa。IL-17 主要由 CD4⁺ T 细胞亚群 Th17 表达, 此外, 其他细胞如 CD8⁺ T 细胞、NK 细胞及 $\gamma\delta$ T 细胞也能表达 IL-17^[8]。

IL-17R 家族共有 5 名成员, 分别是 IL-17RA、IL-17RB、IL-17RC、IL-17RD 和 IL-17RE, 与其他受体家族明显不同。IL-17RA 在造血细胞中高表达, 而 IL-17RC 正好相反, 非造血细胞表达水平较高。IL-17R 家族中同源性位点位于保守的细胞质基序 SEF/IL-17R (SEFIR) 中, 这可能是区别于其他细胞因子受体的信号模式^[9]。IL-17A、IL-17F 均通过 IL-17RA 和 IL-17RC 复合体进行信号传导, 而 IL-17C 通过 IL-17RA 和 IL-17RE 复合体进行信号传导, 一旦被激活即刺激 IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 等分泌, 进一步促进炎症反应。

3. IL-23/Th17 细胞通路及其作用

抗原提呈细胞如 DC、巨噬细胞等受病原相关

分子模式或共刺激分子激活后, 产生诱导原始 CD4⁺ T 细胞分化的细胞因子 (如 IL-6、IL-23、TGF- β 等) 从而参与炎症反应进程。首先 IL-6、TGF- β 通过 STAT3、ROR γ T 及 ROR α 触发 Th17 分化, 随后受激活的 Th17 进一步表达 IL-23R^[10]。IL-23 中 IL-12p40 亚单位与 IL-12R β 1 结合后主要参与 Tyk2/STAT4 通路, 而 IL-12p19 亚单位与 IL-23R 特异性结合, 可激活 JAK2 进一步活化 STAT3, 同时使 IL-23R 结构域的酪氨酸磷酸化从而激活 STAT、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 等通路, 促使 Th17 表达 IL-17、IL-22 等相关细胞因子进一步参与免疫反应 (图 1)。还有其他细胞因子也参与 Th17 活化过程, 具体细胞因子及其作用机制仍需进一步探索。

在 IL-23R 缺陷小鼠的 T 细胞中, Th17 在早期激活阶段受阻滞, 不能稳定表达 IL-17。表明 IL-23 对于 Th17 的扩增与保持稳定至关重要, 其中包括效应器分化、获得炎症表型的稳定。此外, IL-23 的存在对于促使 Th17 标志基因 (包括 Rorc、IL-17 和 IL-23r) 稳定表达从而诱导效应基因 (IL-22、Csf2 和 IFN- γ) 至关重要, 然而 IL-23 稳定 Th17 炎症表型的具体机制还未明确^[11]。

Th17 的功能发挥主要靠其分泌的细胞因子通过直接或间接的方式参与免疫反应, 其中最主要的是 IL-17 的促炎作用, 通过激活核因子- κ B (NF- κ B)、MAPK 等信号通路促进炎症因子与趋化因子的表达^[12]。如 IL-17 通过刺激气道上皮细胞分泌趋化因子配体 1 (CXCL1)、CXCL8 等, 具有强大的募集中性粒细胞作用, 造成组织浸润及破坏, 该机制与肾上腺皮质激素 (激素) 抵抗型哮喘有密切关系。此外, IL-17 协同 IFN- γ 诱导表皮细胞增生及炎症细胞浸润, 加重银屑病的发展进程^[13]。可见 IL-17 可通过直接或间接方式介导自身免疫性疾病、炎症性疾病及肿瘤的发生、发展。

二、IL-23/Th17 细胞通路与支气管哮喘

1. IL-23/Th17 细胞通路与肺组织中中性粒细胞浸润

近年来, IL-23/Th17 细胞通路在激素抵抗型哮喘中的作用机制是国内外研究的热点。研究显示, 哮喘患者血清 IL-23 水平与 FEV₁/FVC、25% ~ 75% 肺活量的用力呼气流量有密切联系^[14]。血清 IL-23 水平可作为评价哮喘严重程度及气流受限的参考标志。在重症哮喘患者鼻及支气管活组织检查 (活检) 中, 中性粒细胞数量及 Th17 相关因子

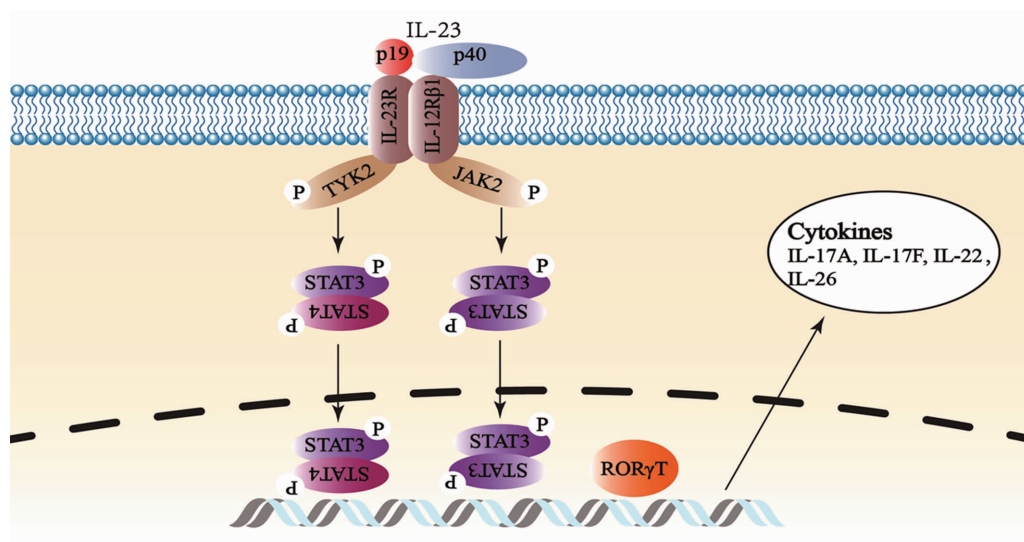


图1 IL-23 与 Th17 细胞分化机制

(IL-17A、IL-17F、IL-21) 表达均比轻型哮喘患者增多^[15]。这说明 IL-23、Th17 及中性粒细胞在哮喘特别是重症哮喘的发生、发展中发挥主要作用。在动物模型中亦存在相似情况,使用脂多糖构建中性粒细胞性哮喘模型,可见肺组织中大量中性粒细胞聚集,伴随少量嗜酸性粒细胞浸润、黏液高分泌,肺泡灌洗液及血清中 IL-23、IL-17 等炎症因子增多^[16]。

Th17 及 Th2 的分化可由 DC 介导。研究显示,在轴突导向因子 3E(Sema3E)缺失情况下,DC11b⁺ 细胞的数量及功能上调,从而促进 Th2、Th17 介导的哮喘炎症反应^[17]。这说明降低 DC11b⁺ 数量或功能可能是治疗 Th17 介导中性粒细胞炎症反应的重要策略。主要由 Th17 表达的 IL-17A 经活化后通过刺激气道上皮细胞、内皮细胞及基质细胞分泌前炎症调节因子如 IL-1、IL-6、TNF-α、CXCL8、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)等募集和激活中性粒细胞。

研究发现,IL-23 功能发挥在不同阶段效果不同。予抗 IL-23p19 抗体在致敏阶段干预哮喘小鼠表现出肺组织中性粒细胞数量减少,但在哮喘小鼠激发阶段予抗 IL-23p19 抗体干预并不能改善气道炎症反应^[18]。可能是对已在致敏阶段的小鼠,IL-23 有抑制炎症反应的功能,其功能发挥具有阶段性。此外,Halwani 等^[19]从哮喘患者外周血中分离出中性粒细胞并予 Th17 调节因子 IL-23、IL-21 和 IL-6 刺激,观察到 IL-17A、IL-17F 表达增加,且所有病例中转录因子 STAT3 均出现磷酸化。可见中性粒细胞亦是前炎症因子 IL-17A、IL-17F 的重要来源,并由此形成一反馈机制,放大炎症反应。

上述分析表明,DC 可介导 IL-23/Th17 细胞通路的生物学活性,同时趋化因子的产生可募集中性粒细胞到肺组织,表现出以中性粒细胞浸润为主的哮喘炎症反应。

2. IL-23/Th17 细胞通路与嗜酸性粒细胞浸润

IL-23 及 Th17 细胞轴不仅能调控中性粒细胞,亦能介导气道中嗜酸性粒细胞募集浸润。约 50% 哮喘患者诱导痰中以嗜酸性粒细胞增多为主,而这部分患者大多对激素治疗敏感。通过建立小鼠哮喘模型发现,IL-23 mRNA 在肺组织中高表达并且应用 IL-23 中和抗体可减少抗原诱导的嗜酸性粒细胞在肺组织中聚集及 Th2 炎症因子的产生,进而减轻肺损伤。IL-23/IL-23R 信号亦可上调 GATA-3 转录因子进一步提高 Th2 细胞因子表达水平;相反地,由于缺乏此信号 Th2 分化极大受限^[20]。因此,IL-23 可直接作用于 Th2 进一步诱导嗜酸性粒细胞参与炎症反应。

嗜酸性粒细胞高表达 IL-17A、IL-17F 和 IL-23 相关受体,且由 IL-23 介导 Th17 分化及分泌的 IL-17A、IL-17F 可结合到嗜酸性粒细胞膜表面,进一步促进其表达 CXCL1、CXCL8、CCL4 趋化因子,不仅能增强嗜酸性粒细胞自身活性,还能使其向肺组织迁移。因此,IL-17 可直接作用于嗜酸性粒细胞进而引起一系列炎症因子释放加速炎症进程。关于 IL-17 对嗜酸性粒细胞的调节作用有不同观点。在卵清蛋白激发前予外源性 IL-17 作用于哮喘小鼠,嗜酸性粒细胞分化受阻、Th2 细胞因子也有所下降^[21]。这可能与 IL-17 作用阶段与来源有关。总之,IL-23 及 Th17 细胞通路在嗜酸性粒细胞增多为主的哮喘发病机制中占据重要地位。

3. IL-23/Th17 细胞通路与气道重塑

气道重塑是哮喘气道炎症反应发展的最终病理结局,该过程的发展主要涉及到支气管上皮细胞、成纤维细胞及平滑肌细胞,这些细胞功能性改变将引起气道高反应性、不可逆性气流受限,加剧哮喘的发生发展。IL-17 具有调节上述细胞的功能进而导致气道重塑的发生^[22]。Th17 分泌的细胞因子在支气管上皮间质转化机制的具体作用尚未阐明。Ji 等^[23]对人支气管上皮细胞 16-HBE 的研究显示,IL-17A 可协同 IL-4、TGF- β 1 诱导上皮细胞重新进入细胞周期,进而促进支气管上皮细胞向间叶细胞形态转变。该研究进一步解释了 IL-17 参与了哮喘特别是重症哮喘中气道重塑的形成与发展。此外,从哮喘患者中提取支气管成纤维细胞与 CD4⁺ T 细胞共培养,检测出哮喘患者 Th17 分泌的炎症因子包括 IL-17、IL-1 β 、IL-6、IL-23 等表达水平均比正常对照组升高,并且发现 IL-23 可刺激支气管成纤维细胞分泌 IL-1 β 、IL-6^[24]。上述研究表明 Th17 与气道成纤维细胞的相互作用促进了气道炎症发展。此外, Th17 相关的炎症因子包括 IL-17A、IL-17F 及 IL-22 可与平滑肌细胞表面表达的 IL-17RA、IL-17RC 及 IL-22R1 受体结合,其中 IL-17 通过细胞外信号调节蛋白激酶 1/2 (ERK1/2) MAPK 信号通路使平滑肌细胞增生,同时 Th17 相关炎症因子可降低平滑肌细胞的凋亡率^[25]。因此, IL-17 可通过多种信号通路或机制介导支气管上皮细胞、成纤维细胞及平滑肌细胞参与哮喘气道重塑。

4. IL-23/Th17 细胞通路与哮喘的治疗

目前哮喘的治疗药物主要有激素、 β 2 受体激动剂等,但长期使用激素会出现一些不良反应且对重症哮喘患者治疗效果不明显,因此迫切需要开发新型靶向治疗药物^[26]。近来针对 IL-23/Th17 通路相继开发了一些已上市或处在临床试验中的靶向治疗药物^[27]。靶向 IL-23/Th17 通路上游活性物质 IL-23p40 有 Ustekinumab 和 Briakinumab,能特异性抑制 IL-12 和 IL-23 的活性。此外特异性拮抗 IL-23p19 有 Guselkumab 和 Tildrakizumab,均是人单克隆抗体 IgG1。对于下游细胞因子有靶向抑制 IL-17A 的特异性抗体 Secukinumab 和 Ixekizumab。这些药物在银屑病、炎症性肠病、类风湿关节炎等自身免疫性疾病的治疗效果明显。如关于 Guselkumab (抗 IL-23p19 抗体)用于重型银屑病Ⅲ期临床研究发现,其有效性及安全性更优于阿达木单抗,经 1 年治疗后头皮、手、脚等区域的症状缓解^[28]。

上述研究说明针对 IL-23 的抗体可有效缓解疾病(如银屑病)炎症反应,但其关于哮喘的临床试验尚无相关报道。

有学者报道,应用抗 IL-23p19 抗体、靶向 IL-23p40 疫苗后,哮喘小鼠肺部炎症细胞及炎症因子减少,气道高反应性缓解^[29-30]。可见靶向治疗在小鼠身上是有意义的,但人与小鼠在疾病发生、发展上有许多不同之处,具体效果仍需进一步探索。一项对 320 例受试者进行 brodalumab (抗 IL-23R 抗体)疗效及安全性评估研究中,治疗组纳入中度到重度哮喘患者,结果显示治疗效果不明显^[31]。关于靶向 IL-23/Th17 细胞通路的一些新开发药物已在银屑病、克罗恩病等自身免疫性疾病取得一定效果,而对于哮喘等炎症性疾病的治疗仍需进一步探究。

三、结语与展望

目前,激素依赖甚至是激素抵抗型哮喘是临床治疗中面临的一个重大挑战,寻找新的有效治疗靶点以控制重症哮喘发生发展的愿望极其迫切。IL-23/Th17 细胞通路不仅能募集中性粒细胞到肺组织中还能上调 Th2 介导的以嗜酸性粒细胞增多为特征的气道炎症反应,此外还参与了气道重塑进程。因此 IL-23/Th17 细胞通路是哮喘发生、发展的关键环节。趋化因子受体 5 (CCR5)具有调控单核巨噬细胞和 T 细胞激活、迁移功能,但其与 IL-23/Th17 细胞轴的关系未见相关报道。笔者课题组先前通过构建小鼠哮喘模型发现,CCR5 膜外环 2 的拮抗肽可下调 TNF- α 表达,缓解哮喘小鼠肺组织的炎症反应^[32]。与 TNF- α 同样是前炎症因子的 IL-23 是否也受 CCR5 拮抗剂调控,从而介导 IL-23/Th17 细胞通路缓解哮喘炎症反应值得进一步探究。

参 考 文 献

- [1] Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol*, 2015, 16 (1): 45-56.
- [2] 安霞,龚颖,叶伶,金美玲. Th17 细胞及其相关细胞因子与支气管哮喘. *国际呼吸杂志*, 2012, 32 (1): 43-46.
- [3] Sun L, He C, Nair L, Yeung J, Egwuagu CE. Interleukin 12 (IL-12) family cytokines: role in immune pathogenesis and treatment of CNS autoimmune disease. *Cytokine*, 2015, 75 (2): 249-255.
- [4] Floss DM, Schroder J, Franke M, Scheller J. Insights into IL-23 biology: from structure to function. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2015, 26 (5): 569-578.
- [5] Robinson RT. IL12Rbeta1: the cytokine receptor that we used to know. *Cytokine*, 2015, 71 (2): 348-359.

- [6] Yang J, Sundrud MS, Skepner J, Yamagata T. Targeting Th17 cells in autoimmune diseases. *Trends Pharmacol Sci*, 2014, 35 (10): 493-500.
- [7] Gaffen SL, Jain R, Garg AV, Cua DJ. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14 (9): 585-600.
- [8] Park SJ, Lee YC. Interleukin-17 regulation: an attractive therapeutic approach for asthma. *Respir Res*, 2010, 11: 78.
- [9] Gu C, Wu L, Li X. IL-17 family: cytokines, receptors and signaling. *Cytokine*, 2013, 64 (2): 477-485.
- [10] Manni ML, Robinson KM, Alcorn JF. A tale of two cytokines: IL-17 and IL-22 in asthma and infection. *Expert Rev Respir Med*, 2014, 8 (1): 25-42.
- [11] Zuniga LA, Jain R, Haines C, Cua DJ. Th17 cell development: from the cradle to the grave. *Immunol Rev*, 2013, 252 (1): 78-88.
- [12] Sakkas LI, Bogdanos DP. Are psoriasis and psoriatic arthritis the same disease? The IL-23/IL-17 axis data. *Autoimmun Rev*, 2017, 16 (1): 10-15.
- [13] Hawkes JE, Chan TC, Krueger JG. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140 (3): 645-653.
- [14] Ciprandi G, Cuppari C, Salpietro AM, Tosca MA, Rigoli L, Grasso L, La Rosa M, Marseglia GL, Del Giudice MM, Salpietro C. Serum IL-23 strongly and inversely correlates with FEV1 in asthmatic children. *Int Arch Allergy Immunol*, 2012, 159 (2): 183-186.
- [15] Ricciardolo FLM, Sorbello V, Folino A, Gallo F, Massaglia GM, Favatà G, Conticello S, Vallese D, Gani F, Malerba M, Folkerts G, Rolla G, Profita M, Mauad T, Di Stefano A, Ciprandi G. Identification of IL-17F/frequent exacerbator endotype in asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140 (2): 395-406.
- [16] Zhang F, Huang G, Hu B, Fang LP, Cao EH, Xin XF, Song Y, Shi Y. Anti-HMGB1 neutralizing antibody ameliorates neutrophilic airway inflammation by suppressing dendritic cell-mediated Th17 polarization. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 257930.
- [17] Movassagh H, Shan L, Mohammed A, Halayko AJ, Gounni AS. Semaphorin 3E deficiency exacerbates airway inflammation, hyperresponsiveness, and remodeling in a mouse model of allergic asthma. *J Immunol*, 2017, 198 (5): 1805-1814.
- [18] Masaki K, Suzuki Y, Kagawa S, Kodama M, Kabata H, Miyata J, Tanaka K, Fukunaga K, Sayama K, Oguma T, Kimura T, Amagai M, Betsuyaku T, Asano K. Dual role of interleukin-23 in epicutaneously-sensitized asthma in mice. *Allergol Int*, 2014, 63 (Suppl 1): 13-22.
- [19] Halwani R, Sultana A, Vazquez-Tello A, Jamhawi A, Al-Masri AA, Al-Muhsen S. Th-17 regulatory cytokines IL-21, IL-23, and IL-6 enhance neutrophil production of IL-17 cytokines during asthma. *J Asthma*, 2017, 54 (9): 893-904.
- [20] Peng J, Yang XO, Chang SH, Yang J, Dong C. IL-23 signaling enhances Th2 polarization and regulates allergic airway inflammation. *Cell Res*, 2010, 20 (1): 62-71.
- [21] Tian BP, Hua W, Xia LX, Jin Y, Lan F, Lee JJ, Lee NA, Li W, Ying SM, Chen ZH, Shen HH. Exogenous interleukin-17A inhibits eosinophil differentiation and alleviates allergic airway inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2015, 52 (4): 459-470.
- [22] 潘亦林, 朱燕亭, 李满祥. 支气管哮喘气道重塑的研究进展. *中华肺部疾病杂志*, 2015, 8 (6): 773-776.
- [23] Ji XY, Li JX, Xu L, Wang W, Luo M, Luo S, Ma L, Li K, Gong S, He L, Zhang Z, Yang P, Zhou X, Xiang X, Wang CY. IL4 and IL-17A provide a Th2/Th17-polarized inflammatory milieu in favor of TGF-beta 1 to induce bronchial epithelial-mesenchymal transition (EMT). *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6 (8): 1481-1492.
- [24] Loubaki L, Hadj-Salem I, Fakhfakh R, Jacques E, Plante S, Boisvert M, Aoudjit F, Chakir J. Co-culture of human bronchial fibroblasts and CD4+ T cells increases Th17 cytokine signature. *PLoS One*, 2013, 8 (12): e81983.
- [25] Chang Y, Al-Alwan L, Risse PA, Halayko AJ, Martin JG, Bagloli CJ, Eidelman DH, Hamid Q. Th17-associated cytokines promote human airway smooth muscle cell proliferation. *FASEB J*, 2012, 26 (12): 5152-5160.
- [26] 蔡亮鸣, 王昭妮, 陈壮桂. 间充质干细胞对重症支气管哮喘治疗作用的研究进展. *新医学*, 2017, 48 (5): 285-292.
- [27] Fragoulis GE, Siebert S, McInnes IB. Therapeutic targeting of IL-17 and IL-23 cytokines in immune-mediated diseases. *Annu Rev Med*, 2016, 67: 337-353.
- [28] Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, Li S, Kimball AB. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 76 (3): 405-417.
- [29] Cheng S, Chen H, Wang A, Bunjhoo H, Cao Y, Xie J, Xu Y, Xiong W. Blockade of IL-23 ameliorates allergic lung inflammation via decreasing the infiltration of Tc17 cells. *Arch Med Sci*, 2016, 12 (6): 1362-1369.
- [30] Guan Q, Ma Y, Aboud L, Weiss CR, Qing G, Warrington RJ, Peng Z. Targeting IL-23 by employing a p40 peptide-based vaccine ameliorates murine allergic skin and airway inflammation. *Clin Exp Allergy*, 2012, 42 (9): 1397-1405.
- [31] Busse WW, Holgate S, Kerwin E, Chon Y, Feng J, Lin J, Lin SL. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188 (11): 1294-1302.
- [32] 梁蓉蓉, 李雯静, 刘娟, 沈溪明, 黄华荣. CCR5 第二胞外环的拮抗短肽对哮喘小鼠肺组织炎症细胞浸润和 TNF- α 表达的影响. *中国病理生理杂志*, 2017, 33 (4): 596-602.

(收稿日期: 2018-05-08)

(本文编辑: 林燕薇)