

周免疫抑制的效应及机制研究[D]. 杭州:浙江大学, 2014.

[20] 周艳丽. HMGB1 在缺氧/复氧神经元上的表达及其意义 [D]. 郑州:郑州大学, 2009.

[21] SHOHAMI E, NOVIKOV M, BASS R, et al. Closed head injury triggers early production of TNF alpha and IL-6 by brain tissue[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 1994, 14(4): 615-619.

[22] GASCHÉ Y, FUJIMURA M, MORITA-FUJIMURA Y, et al. Early appearance of activated matrix metalloproteinase-9 after focal cerebral ischemia in mice; a possible role in blood-brain barrier dysfunction[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 1999, 19(9): 1020-1028.

[23] HE H J, WANG Y, LE Y, et al. Surgery upregulates high mobility group box-1 disrupts the blood-brain barrier causing cognitive dysfunction in aged rats[J]. CNS Neurosci Ther, 1994, 18(12): 51-52.

[24] VOGEL S, BODENSTEIN R, CHEN Q, et al. Platelet-derived HMGB1 is a critical mediator of thrombosis[J]. J Clin Invest, 2015, 125(12): 4638-4654.

[25] SEMERARO F, AMMOLLO C T, MORRISSEY J H, et al. Extracellular histones promote thrombin generation through platelet-dependent mechanisms: involvement of platelet TLR2 and TLR4 [J]. Blood, 2011, 118(7): 1952-1961.

[26] 刘小溪. 小胶质细胞表达 Regnase-1 负性调节 HMGB1 介导的炎症和神经损伤[D]. 广州:南方医科大学, 2016.

[27] HAYAKAWA K, PHAM L D, KATUSIC Z S, et al. Astrocytic high-mobility group box 1 promotes endothelial progenitor cell-mediated neurovascular remodeling during stroke recovery[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(19): 7505-7510.

[28] BIANCHI M E, CRIPPA M P, MANFREDI A A, et al.

High-mobility group box 1 protein orchestrates responses to tissue damage via inflammation, innate and adaptive immunity, and tissue repair[J]. Immunol Rev, 2017, 280(1): 74-82.

[29] FLANDERS K C, REN R F, LIPPA C F. Transforming growth factor-betas in neurodegenerative disease [J]. Prog Neurobiol, 1998, 54(1): 71-85.

[30] TIAN X, SUN L, FENG D, et al. HMGB1 promotes neurovascular remodeling via Rage in the late phase of subarachnoid hemorrhage [J]. Brain Res, 2017, 1670(2): 135-145.

[31] 姚娟. OX-42、HMGB1 在 Wistar 大鼠血管性痴呆模型中海马区的表达及丁苯酞干预的研究[D]. 长沙:湖南师范大学, 2013.

[32] OHNISHI M, KATSUKI H, FUKUTOMI C A, et al. HMGB1 inhibitor glycyrrhizin attenuates intracerebral hemorrhage-induced injury in rats[J]. Neuropharmacology, 2011, 61(5/6): 975-980.

[33] ZHANG J, TAKAHASHI H K, LIU K, et al. Anti-high mobility group box-1 monoclonal antibody protects the blood-brain barrier from ischemia-induced disruption in rats[J]. Stroke, 2011, 42(5): 1420-1428.

[34] 黄景阳. HMGB1 在高血糖加重脑缺血再灌注损伤中的作用及机制探讨[D]. 济南:山东大学, 2014.

[35] 赵杨. 高糖对血管内皮细胞表达 HMGB1 及对氧化应激的作用研究[D]. 武汉:华中科技大学, 2011.

[36] HUUSKONEN J, SUURONEN T, NUUTINEN T, et al. Regulation of microglial inflammatory response by Sodium butyrate and short-chain fatty acids[J]. Br J Pharmacol, 2004, 141(5): 874-880.

(收稿日期:2019-01-20 修回日期:2019-04-28)

• 综 述 •

白细胞介素与强直性脊柱炎的研究进展*

郭团茂, 曹伟宁, 行艳丽, 朱海云

(咸阳市中心医院脊柱外科, 陕西咸阳 712000)

摘 要:强直性脊柱炎是一种免疫介导的慢性、进行性疾病,在其病程的各阶段均有炎症反应的参与,因而探究发病过程中细胞因子的作用极为必要。白细胞介素主要是由多种免疫细胞共同合成与分泌,为炎症反应的主要细胞因子,临床上将白细胞介素作为治疗靶点而改善疾病。鉴于强直性脊柱炎发病中白细胞介素的重要作用,本文对此进行综述。

关键词:强直性脊柱炎; 炎症反应; 白细胞介素

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.15.027

文章编号:1673-4130(2019)15-1896-06

中图法分类号:R446.6

文献标识码:A

* 基金项目:陕西省科技厅面上项目(2014JM4115);陕西省卫生计生委项目(2016D071);咸阳市科技局课题(2016K02-99)。
本文引用格式:郭团茂,曹伟宁,行艳丽,等. 白细胞介素与强直性脊柱炎的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(15): 1896-1901.

Research progress of interleukin and ankylosing spondylitis*

GUO Tuanmao, CAO Weining, XING Yanli, ZHU Haiyun

(Department of Spinal Surgery, Xianyang Central Hospital, Xianyang, Shaanxi 712000, China)

Abstract: Ankylosing spondylitis is a chronic, progressive disease of immune mediated. Inflammation are involved in the course of the disease, thus to explore the role of cytokines of disease is very necessary. Interleukin which is the main cytokine in the inflammatory response is synthesized and secreted by a variety of immune cells, and interleukin is used as a therapeutic target to treat the disease. So, this article reviews the important role of interleukin in the pathogenesis of ankylosing spondylitis.

Key words: ankylosing spondylitis; inflammatory response; interleukin

强直性脊柱炎(AS)主要是由于脊柱、椎旁肌腱、骶髂关节等部位病变,进而引起脊柱强直,或伴发关节外的一系列炎症改变。在 AS 疾病的各个阶段均有炎症反应的参与,包括肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素(IL)在内的多种细胞因子在整个疾病过程中发挥着重要作用。治疗周期长、难以彻底根治是自身免疫性疾病的共性,这一点在 AS 中表现尤为明显,同时并发症多,因此探究 AS 发病中细胞因子的作用显得十分有意义^[1]。近年来,细胞因子的研究逐渐成为热点,自身免疫疾病尤其明显,本文对 AS 中细胞因子作用进行综述。

1 AS 的定义及流行病学

AS 是以中轴骨为起病部位,逐渐累及韧带、肌腱、肺、肾及眼等器官的一种全身免疫性疾病,骶髂关节及周围附着点的炎症为该病的典型临床表现^[2]。随着疾病进展逐渐出现腰背疼痛、活动受限、晨僵,最终脊柱出现强直,脏器功能受限,患者生活质量明显下降,甚或失能。流行病学研究发现 AS 的发病男性多于女性,且 20 岁左右青年为高发人群,从患病人群来看,亚洲人发病率明显低于欧洲人^[3]。

AS 致病原因与发病机制尚未明确,从目前研究来看遗传、免疫功能紊乱、慢性感染等因素均与 AS 有关。AS 的初始环节是由自身免疫介导的炎症,随着附着点周围大量白细胞的沉积,侵蚀并破坏骨质,形成水肿、骨髓炎等改变^[4]。探讨包括 IL 在内的细胞因子在 AS 疾病过程的作用,为临床寻找治疗靶点,改善疾病预后,提高患者生活质量,意义重大。

2 IL

IL 在免疫反应中作用巨大,主要由多种免疫细胞合成与分泌,包括单核细胞、T 细胞与淋巴细胞等。自发现 IL-1 的 40 多年来,共有 38 种 IL 先后被找到。

2.1 IL-1 属于 IL-1 家族的 IL-1A 和 IL-1B 基因位于人 2 号染色体的长臂上,与编码内源性拮抗剂基因 IL-1Rα15 紧密连锁。IL-1 基因簇在炎症和宿主抗感染中起着突出的作用。IL-1 作为促炎因子主要由活

化的巨噬细胞产生,其作用包括增强 T 和 B 淋巴细胞和单核细胞/巨噬细胞的活化,诱导成纤维细胞增殖,导致滑膜血管翳形成^[5]。重组人 IL-1Rα 的类风湿性关节炎临床试验显示 IL-1Rα 有明确的抗炎作用,并显著减缓关节损伤的速度^[6]。此外,IL-1α 和 IL-1β 可能通过细胞内作用诱导 AS 发生炎症^[7],因此 IL-1α 和 IL-1β 也可能参与该疾病的发生。

2.2 IL-4 IL-4 是一种由 Th2 细胞分泌,通过靶细胞(T 细胞、B 细胞)增强体液免疫,抑制细胞免疫,最终起到杀伤细胞的功能^[8]。IL-4 减弱关节损伤的程度是通过抑制损伤性蛋白与蛋白酶复合体来实现的,一旦 IL-4 不能保持在一定的水平,其抑制炎症反应的能力也将不断弱化。将 IL-4 基因植入胶原诱导性关节炎动物模型中发现,IL-12、IL-6、IL-17 等因子的产生受到抑制,骨与软骨的破损得到延缓^[9]。

IL-4 在炎症性疾病中常可检测到,WANG 等^[10]研究发现,血清 IL-4 水平在 AS 患者中明显下降。在孟景红等^[11]的研究中,健康人的血清 IL-17 与 IL-4/IL-17 明显低于 AS 患者;而 IL-4 水平则相反,这可能提示关节炎的发病与 IL-4/IL-17 有关,IL-4 起到抑制剂的作用。此外,AS 的起病与发展同 DcR3 关系密切,IL-4、ESR、TNF-α、CRP 等与 AS 患者 DcR3 水平呈明显正相关,同 IFN-γ /IL-4 呈明显正相关。

2.3 IL-6 IL-6 参与促炎和抗炎通路,是多效性细胞因子。成纤维细胞和内皮细胞是 IL-6 的主要来源^[12]。IL-6 的过度表达和异常激活是自身免疫和癌症侵袭性疾病的重要指标,IL-6 水平升高与几种自身免疫性疾病(包括 AS)的发病密切相关^[13]。KIM 等^[14]报道,AS 患者有骨赘异常,血清瘦素浓度升高。GENRE 等^[15]进行了一项非系统评价,强调瘦素与脂联素与促炎细胞因子在 AS 患者中的复杂作用,在这种情况下,瘦素诱导产生 IL-6 和 TNF-α。

2.4 IL-9 IL-9 也是免疫系统中的多效性细胞因子,同 IL-4 协同刺激 IgE、IgG 抗体分泌,与 IL-13 协同加剧炎症过程,对过敏性疾病的发生意义重大^[16]。

尽管与 IL-4、IL-5、IL-13 等同属于 Th2 细胞型因子,但 IL-9 表现出独特的生物活性与调节作用。在 AS 等炎症性疾病中全程都有 IL-9 的参与,因此 IL-9 拮抗剂应用广泛^[17]。有研究表明^[18],在风湿类疾病(类风湿性关节炎、系统性硬化症、系统性红斑狼疮等)中 Th9 细胞及 IL-9 的表达均异常。KHAN 等^[19]采用利妥昔单抗治疗类风湿性关节炎,与基线及治疗后 3、6、9 个月时间点比较,结果显示 IL-9 水平下调,并且患者症状减轻,疾病得到控制。

2.5 IL-12 IL-12 参与机体免疫调节,是促炎性细胞因子家族中具有多生物学活性的一种,在自身免疫、感染免疫及肿瘤免疫中起着极其重要的作用。人体自身免疫性疾病往往存在共同的易感基因,遗传易感机制也较为相似,因此,在 AS 发病中 IL-12 也可能发挥重要作用。IL-12 发挥作用与 IL-23 存在着紧密的联系,同时还参与 Th17 细胞的分化、增殖^[20]。国内外研究均表明,IL-12 水平在 AS 患者中明显升高,这说明其在 AS 的发生、发展中起重要作用。ZHANG 等^[21]的研究表明 IL-12B 基因中的 rs6871626 可能与大陆汉族人群(安徽省)中的 AS 易感性和疾病活性密切相关,EVANS 等^[22]发现欧洲人群中 rs6556416 多态性与 AS 之间呈正相关。此外,有研究也表明,健康人血清 IL-17 与 IL-23 含量明显低于 AS 患者,IL-12 正是通过 IL-23 的 CD4+ T 细胞,促进 IL-17 的分泌,最终导致疾病的发生^[23]。

2.6 IL-15 IL-15 作为一种人体较为特殊的趋化因子,在炎症反应、机体免疫应答方面作用突出。国内外的研究显示类风湿性关节炎患者 IL-15 显著上升,而在 AS 患者血清中 IL-15 含量也有所升高^[24],进而揭示 IL-15 在 AS 疾病发展中发挥重要作用。近年来,对 AS 的发病机制研究逐渐深入,发现细胞外结缔组织降解的发生离不开 IL-15、MMP-3 协同作用^[25-26]。进一步研究发现 IL-15、MMP-3 与 AS 活动指数呈明显的正相关,推断 AS 病情进展与 IL-15、MMP-3 有关,作者认为 IL-15、MMP-3 可以作为判定 AS 处于病情活动期的依据^[27]。

2.7 IL-17 IL-17 蛋白由 150 个氨基酸组成,相对分子质量为 15×10^3 ,其基因位于人类染色体 6p12 上。IL-17A 和 IL-17F 形成同型二聚体或异二聚体结合 IL-17 受体(IL-17R) A 和 IL-17RC 的异二聚体复合物,从而激活下游 IL-17 受体胞内信号传导,与基质金属蛋白酶共同参与自身免疫性疾病和宿主防御^[28]。IL-17 是一种促炎细胞因子,可促进 IL-6、IL-8、TNF、趋化因子、基质金属蛋白酶等的产生。累积的证据表明 IL-17 和 Th17 的效应反应参与炎症性脊柱关节病,提示 Th17 相关通路包括 IL-23R 与 AS 易感性遗传

传相关^[29]。现已证明 IL-17 在众多自免疾病中都可以表达,并在 RA、AS 等炎症性疾病的进展和发病机制中起关键作用^[30-31]。

由于全身细胞几乎有 IL-17R 表达,IL-17 与其受体结合而发挥生物学活性。IL-17 在 AS 患者血清中呈高表达^[32]。IL-17 水平的波动常使 AS 病情反复发作,同时诱导下游细胞因子(MMP、NOS、RANKL)高表达,加剧骨及软骨的破坏。脊柱关节炎(SpA)发病机制中炎性信号通路发挥者重要作用,IL-23/Th17/IL-17 炎症信号轴就是其中最重要的一条信号通路^[33]。AS 炎症反应中有 Th17 /IL-17 炎症信号轴的参与:IL-23 的表达上调,导致 Th17 的扩增和活化,进而刺激了 IL-17 合成、分泌增加,加重病情。

2.8 IL-18 IL-18 主要定位于巨噬细胞,在动脉粥样硬化斑块中高表达,与动脉粥样硬化有关,而且为心绞痛中心血管细胞死亡的强预测因子。此外,SpA 患者血清 IL-18 升高的风险增加,SARI 等^[34]也发现了这一现象。SURDACKI 等^[35]观察到反应性关节炎和 AS 患者治疗前滑膜组织 IL-18 增加,在治疗后 IL-18 的表达明显降低,因此他们认为 IL-18 在炎症关节炎的病理机制中起作用。HANNA 等^[36]研究发现 AS 患者和对照之间的血清 IL-18 水平虽然没有差异,但是男性血清 IL-18 表达水平高于女性,且与炎症标志物(如 PsA 中的 IL-6 和 AS 中的 CRP)呈正相关。研究结果表明,炎症关节炎的活动性与 IL-18 升高有关。

2.9 IL-23 IL-23 主要由巨噬细胞与树突状细胞产生,与人体的异常免疫有关,常通过间接诱导方式促进炎性因子的过度表达,主要以 IL-23/Th17/IL-17 炎性轴在自免性疾病中发挥作用^[37],尤其在活动性 AS 患者中表达更明显^[38-39]。AS 患者的 IL-23 能刺激外周血单核细胞中 IL-17 的分泌,通过削弱 IL-23 的免疫应答,减少健康人 IL-17(+)T 细胞的数量^[40]。最近的研究显示活动性 AS 患者血清中 IL-23 和 IL-17 水平升高,被认为是目前 AS 最有希望的治疗靶点^[41]。

2.10 IL-27 IL-27 是 IL-12 家族中重要的一员,它是抗原物质刺激机体后产生的,由 P28 亚基与 EB 病毒诱导蛋白 3 所组成的异二聚体。曾有报道^[42-43]指出,IL-27 在自身免疫性疾病中起抑制作用,且这种作用与细胞信号转导有很大关联,IL-17 在关节炎小鼠模型(Ⅱ型胶原诱导)中可以诱导产生更多的 IL-27。AS 患者血清中 IL-27 的水平同健康人相比较,并随着病情而不断变化,与 BASDAI、CRP 和 ESR 存在正相关,这表明 IL-27 在本病的各个阶段中均发挥作用^[44]。IL-27 对于 AS 而言,可以早期诊断和用于病情监测。

2.11 IL-28 IL-28A 是Ⅲ型干扰素的一种,其抗肿瘤、抗病毒和免疫调节的作用是通过细胞信号通路激活来实现的^[45]。在 SLE 患者中,活化的 CD4+T 细胞及血清中 IL-28 水平常常高于健康人相关组织,结果提示 IL-28 参与该疾病的发生发展^[46]。焦大敏等^[47]通过检测不同时间点的疾病活动指标,探讨了 IL-28A 与 AS 患者的关系。结果证实,相比于治疗前患者血清增高的 IL-28A 水平,疾病活动性指标(ESR、BASDAI)却显著下降,这表明了 IL-28A 参与 AS 的发病、发展的过程。

2.12 IL-32 IL-32 表现的促炎细胞因子特性,是由 T 淋巴细胞、自然杀伤细胞、单核细胞在关节成纤维细胞和滑膜细胞中产生并影响各种炎症级联反应^[48]。目前的研究表明,炎性细胞因子 IL-32 在 AS 患者的发病关节中含量多于骨性关节炎(OA)或类风湿关节炎(RA)患者。他们认为 RA 关节炎性细胞因子 IL-32 可以诱导持续性炎症物积累,OA 的特征在于骨赘形成,而 AS 中的新骨形成涉及复杂的炎症反应和多因子序列^[49]。LEE 等^[50]的研究证实了 IL-32 γ 增强成骨细胞(OB)分化的能力,并使 AS 中的骨形成有与 RA 或 OA 中的骨形成不同的特征。为证明 AS 外周和轴向组织中高表达的 IL-32 γ 与异常骨形成的关系,提供了一个证据。

2.13 IL-33 IL-33 拥有多种生物学活性,是 IL-1 家族的重要一员,与 IL-1 β 、IL-18 拥有较为近似的基因结构及序列。IL-33 作为细胞因子在人体组织中多有表达,其产生多种炎性细胞因子的功能是通过与自身受体结合来实现的,此外,还调节 Th2 细胞分泌多种细胞因子(IL-5、IL-13 等)^[51]。有研究表明,IL-33 在多系统疾病(感染、炎性、心血管、自身免疫等)中通过多种途径来发挥调控作用^[52]。而 AS 的发生是由于炎症组织中 IL-33 大量释放,进而促使成纤维细胞与肥大细胞分泌 VEGF、IL-6 等细胞因子,出现关节的炎性损伤、组织破坏^[53]。

2.14 IL-37 IL-37 属于 IL-1 家族的成员,在炎症疾病中有重要的作用。许多疾病如 SLE、RA 患者血清中 IL-37 的表达明显上调^[54]。有报道认为,IL-37 是一个负性介质,可以减少促炎性细胞因子的过度生成^[55]。在体外,IL-37 已被证实能有效地降低促炎细胞因子的表达^[54];在体内,IL-37 通过减少炎症反应而改善脑缺血,心肌缺血/再灌注损伤小鼠模型的临床症状^[56]。最近的研究表明 IL-37 下调慢性炎症疾病如 SLE、RA 和炎性肠病中促炎因子的表达,提示 IL-37 可能通过下调促炎性因子而减少 AS 的炎症反应^[57]。CHEN 等^[58]的研究中显示 AS 患者 IL-37 的水平升高,与促炎因子、疾病活动性和并发症相关。

同时还证明 IL-37 能够有效地下调与 AS 密切相关的细胞因子(TNF- α , IL-6, IL-17 和 IL-23)的表达。

3 结 语

综上所述,鉴于 AS 的发病特点与致病机制,原因众多、病程绵长,难以治愈,因此开展发病机制的研究确有必要。由于 IL 在自身免疫系统中的作用,尤其 IL-1、IL-6、IL-12、IL-17、IL-23 与 AS 关系的深入研究,可以深化临床医生对 AS 疾病的认识,为进一步治疗提供科学依据。随着生物技术与医学科技的发展,更多的炎性因子被发现,更加有效的靶点被找到,在未来有可能实现 AS 的早诊断、早治疗。

参考文献

- [1] TSUI F W, TSUI H W, LASHERAS F, et al. Serum levels of novel noggin and sclerostin-immune complexes are elevated in ankylosing spondylitis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(10):1873-1879.
- [2] WARD M M, DEODHAR A, AKL E A, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(2):282-298.
- [3] DEAN L E, JONES G T, MACDONALD A G, et al. Global prevalence of ankylosing spondylitis[J]. *Rheumatology(Oxford)*, 2014, 53(4):650-657.
- [4] FENG X, LI Y, GAO W. A case report on nephrotic syndrome associated with ankylosing spondylitis effectively treated with infliximab[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(9):2936-2938.
- [5] JOOS H, WILDNER A, HOGREFE C, et al. Interleukin-1 beta and tumor necrosis factor alpha inhibit migration activity of chondrogenic progenitor cells from non-fibrillated osteoarthritic cartilage[J]. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15(5):119-132.
- [6] SONG H, PENG J S, YANG Z L. Association of interleukin-1 gene polymorphisms with susceptibility of gastric cancer: a Meta-analysis of chinese population[J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention & Treatment*, 2010, 17(21):1705-1710.
- [7] KOO J H, YOON H, KIM W J, et al. Cell membrane penetrating function of the nuclear localization sequence in human cytokine IL-1 α [J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(12):8117-8126.
- [8] 刘秀娟, 黄胜起, 王阿妮, 等. 白细胞介素-17 与细胞核因子- κ B 受体活化因子配体在强直性脊柱炎患者血清中表达的研究[J]. *中华风湿病学杂志*, 2013, 11(17):769-771.
- [9] WYTHE S E, DICARA D, TAHER T E, et al. Targeted delivery of cytokine therapy to rheumatoid tissue by a

- synovial targeting peptide[J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 1(72):129-135.
- [10] WANG J, ZHAO Q, WANG G, et al. Circulating levels of Th1 and Th2 chemokines in patients with ankylosing spondylitis[J]. *Cytokine*, 2016(81):10-14.
 - [11] 孟景红, 赵海涛, 陈海英. 强直性脊柱炎患者血清和关节液中 IL-17、IL-4 水平变化及意义[J]. *山东医药*, 2017, 57(48):51-53.
 - [12] CHALARIS A, GARBERS C, RABE B, et al. The soluble Interleukin 6 receptor: generation and role in inflammation and cancer[J]. *Eur J Cell Biol*, 2011, 90(6-7):484-494.
 - [13] LONDONO J, ROMERO-SANCHEZ M C, TORRES V G, et al. The association between serum levels of potential biomarkers with the presence of factors related to the clinical activity and poor prognosis in spondyloarthritis[J]. *Rev Bras Reumatol*, 2012, 52(4):536-544.
 - [14] KIM K J, KIM J Y, PARK S J, et al. Serum leptin levels are associated with the presence of syndesmophytes in male patients with ankylosing spondylitis[J]. *Clin Rheumatol*, 2012, 31(8):1231-1238.
 - [15] GENRE F, LÓPEZ-MEJÍAS R, MIRANDA-FILLOY J A, et al. Adipokines, biomarkers of endothelial activation, and metabolic syndrome in patients with ankylosing spondylitis[J]. *Biomed Res Int*, 2014(1):93-100.
 - [16] OSTERFELD H, AHRENS R, STRAIT R, et al. Differential roles for the IL-9/IL-9 receptor α -chain pathway in systemic and oral antigen-induced anaphylaxis[J]. *J Allergy and Clin Immunol*, 2010, 125(2):469-476.
 - [17] CICCIA F, GUGGINO G, FERRANTE A, et al. Interleukin-9 and T helper type 9 cells in rheumatic diseases[J]. *Clin Exp Immunol*, 2016;185(2):125-32.
 - [18] YANABA K, YOSHIZAKI A, ASANO Y, et al. Serum interleukin 9 levels are increased in patients with systemic sclerosis: association with lower frequency and severity of pulmonary fibrosis[J]. *J Rheumatol*, 2011, 38(10):2193-2197.
 - [19] KHAN I H, KRISHNAN V V, ZIMAN M, et al. A comparison of multiplex suspension array large-panel kits for profiling cytokines and chemokines in rheumatoid arthritis patients[J]. *Cytometry B Clin Cytom*, 2009, 76(3):159-168.
 - [20] 杨婷, 曾臻, 潘发明. 白介素 12 与强直性脊柱炎的研究进展[J]. *安徽医科大学学报*, 2013, 48(9):1142-1144.
 - [21] ZHANG L, FAN D, LIU L, et al. Association study of IL-12B polymorphisms susceptibility with ankylosing spondylitis in mainland Han population[J]. *PloS one*, 2015, 10(6):1371-1340.
 - [22] EVANS D M, SPENCER C C, POINTON J J, et al. Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility[J]. *Nat Genet*, 2011, 43(8):761-767.
 - [23] MEI Y, PAN F, GAO J, et al. Increased serum IL-17 and IL-23 in the patient with ankylosing spondylitis[J]. *Clin Rheumatol*, 2011, 30(2):269-273.
 - [24] JI W, CHEN Y, ZHAO X, et al. Beneficial effects of tripterygium glycosides tablet on biomarkers in patients with ankylosing spondylitis[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(1):684-690.
 - [25] MOU Y K, ZHANG P P, LI Q X, et al. Changes of serum levels of MMP-3, sRANKL, and OPG in juvenile-onset ankylosing spondylitis patients carrying different HLA-B27 subtypes[J]. *Clin Rheumatol*, 2015, 34(6):1085-1089.
 - [26] QIAN J, QIU Y, QIAN B P, et al. Compensatory modulation for severe global sagittal imbalance: significance of cervical compensation on quality of life in thoracolumbar kyphosis secondary to ankylosing spondylitis[J]. *Eur Spine J*, 2016, 25(11):3715-3722.
 - [27] LINDSTROM U, EXARCHOU S, LIE E, et al. Childhood hospitalisation with infections and later development of ankylosing spondylitis: a national case-control study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18(1):240-248.
 - [28] VELDHOFEN M. Interleukin 17 is a chief orchestrator of immunity[J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(6):612-621.
 - [29] RAYCHAUDHURI S K, SAXENA A, RAYCHAUDHURI S P. Role of IL-17 in the pathogenesis of psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis[J]. *Clin Rheumatol*, 2015, 34(6):1019-1023.
 - [30] SHARMA J, BALAKRISHNAN L, DATTA K K, et al. A knowledgebase resource for interleukin-17 family mediated signaling[J]. *J Cell Commu Signal*, 2015, 9(3):291-296.
 - [31] POLLARD R D, BLESSO C N, ZABALAWI M, et al. Procollagen C-endopeptidase enhancer protein 2 (PCPE2) reduces atherosclerosis in mice by enhancing scavenger receptor class B1 (SR-BI)-mediated high-density lipoprotein (HDL)-cholesteryl ester uptake[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(25):15496-15511.
 - [32] CHEN W S, CHANG Y S, LIN K C, et al. Association of serum interleukin-17 and interleukin -23 levels with disease activity in Chinese patients with ankylosing spondylitis[J]. *J Clin Med Assoc*, 2012, 75(7):303-308.
 - [33] HREGGVIDSDOTTIR H S, NOORDENBOS T, BAETEN D L. Inflammatory pathways in spondyloarthritis[J]. *Mol Immunol*, 2014, 57(1):28-37.
 - [34] SARI I, KEBAPCILAR L, TAYLAN A, et al. Fetuin-A and interleukin-18 levels in ankylosing spondylitis[J]. *Int J Rheum Dis*, 2010, 13(1):75-81.

- [35] SURDACKI A, SULICKA J, KORKOSZ M, et al. Blood monocyte heterogeneity and markers of endothelial activation in ankylosing spondylitis[J]. *J Rheumatol*, 2014, 41(3):481-489.
- [36] PRZEPIERA-BEDZAK H, FISCHER K, BRZOSKO M. Serum Interleukin-18, Fetuin-A, soluble intercellular adhesion molecule-1, and endothelin-1 in ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and SAPHO syndrome[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(8):1255-1268.
- [37] GAFFEN S L, JAIN R, GARG A V, et al. The IL-23/IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing[J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(9):585-600.
- [38] RODRIGUES K F, FARIAE ARANTES T E, Muccioli C, et al. Incidence of Toxoplasma retinochoroiditis in patients with ankylosing spondylitis after using TNF- α blockers[J]. *Parasitol Int*, 2013, 62(3):272-725.
- [39] WRIGHT PB, MCENTEGART A, MCCAREY D, et al. Ankylosing spondylitis patients display altered dendritic cell and T cell populations that implicate pathogenic roles for the IL-23 cytokine axis and intestinal inflammation[J]. *Rheumatology(Oxford)*, 2016, 55(1):120-132.
- [40] SARIN R, WU X, ABRAHAM C. Inflammatory disease protective R381QIL23 receptor polymorphism results in decreased primary CD4 $^{+}$ and CD8 $^{+}$ human T-cell functional responses[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(23):9560-9565.
- [41] YEREMENKO N, PARAMARTA J E, BAETEN D. The interleukin-23/interleukin-17 immune axis as a promising new target in the treatment of spondyloarthritis[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2014, 26(4):361-370.
- [42] XIA L, SHEN H, ZHAO L, et al. Elevated levels of interleukin-27 in patients with Sjogren's syndrome[J]. *Scand J Rheumatol*, 2012, 41(1):73-74.
- [43] BAEK S H, LEE S G, PARK Y E, et al. Increased synovial expression of IL-27 by IL-17 in rheumatoid arthritis[J]. *Inflamm Res*, 2012, 61(12):1339-1345.
- [44] 姚杰. 强直性脊柱炎患者血清中 IL-27 表达水平及临床意义[J]. *中国卫生工程学*, 2017, 16(3):389-390.
- [45] ZANONI I, GRANUCCI F, BROGGI A. Interferon(IFN)- λ takes the helm; immunomodulatory roles of type III IFNs[J]. *Front Immunol*, 2017, 28(8):1661-1669.
- [46] LIN S C, KUO C C, TSAO J T, et al. Profiling the expression of interleukin (IL)-28 and IL - 28 receptor α in systemic lupus erythematosus patients[J]. *Eur J Clin Invest*, 2012, 42(1):61-69.
- [47] 焦大敏, 常琼洁, 李萍. 血清 IL-28A 在强直性脊柱炎治疗前后的表达及临床意义[J]. *中国实验诊断学*, 2018, 22(3):436-439.
- [48] KIM Y G, LEE C K, KIM S H, et al. Interleukin-32 γ Enhances the Production of IL-6 and IL-8 in Fibroblast-Like Synoviocytes Via Erk1/2 Activation[J]. *J Clin Immunol*, 2010, 30(2):260-267.
- [49] MADRY H. The subchondral bone: a new frontier in articular cartilage repair[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2010, 18(4):417-418.
- [50] LEE E J, LEE E J, CHUNG Y H, et al. High level of interleukin-32 gamma in the joint of ankylosing spondylitis is associated with osteoblast differentiation[J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17(1):350-359.
- [51] ZAUNER D, QUEHENBERGER F, HERMANN J, et al. Whole body hyperthermia treatment increases interleukin 10 and toll-like receptor 4 expression in patients with ankylosing spondylitis: a pilot study[J]. *Int J Hyperthermia*, 2014, 30(6):393-401.
- [52] DARYABOR G, MAHMOUDI M, JAMSHIDI A, et al. Determination of IL-23 receptor gene polymorphism in Iranian patients with ankylosing spondylitis[J]. *Eur Cytokine Netw*, 2014, 25(1):24-29.
- [53] LIU M, HU X, WANG Y, et al. Association of IL-23 and its receptor gene single-nucleotide polymorphisms with multiple sclerosis in Chinese southern population[J]. *Int J Neurosci*, 2014, 124(12):904-907.
- [54] JI Q, ZENG Q, HUANG Y, et al. Elevated Plasma IL-37, IL-18, and IL-18BP Concentrations in Patients with Acute Coronary Syndrome[J]. *Mediators Inflamm*, 2014(10):1657-1665.
- [55] LUO Y, CAI X, LIU S, et al. IL-37 suppresses contact hypersensitivity by inducing tolerogenic dendritic cells[J]. *Cytokine*, 2013, 63(3):283-292.
- [56] SONG L, QIU F, FAN Y, et al. Glucocorticoid regulates interleukin-37 in systemic lupus erythematosus[J]. *J Clin Immunol*, 2013, 33(1):111-117.
- [57] YE L, JIANG B, DENG J, et al. IL-37 Alleviates Rheumatoid Arthritis by Suppressing IL-17 and IL-17 Triggering Cytokine Production and Limiting Th17 Cell Proliferation[J]. *J Immunol*, 2015, 194(11):5110-5119.
- [58] CHEN B, HUANG K, YE L, et al. Interleukin-37 is increased in ankylosing spondylitis patients and associated with disease activity[J]. *J Transl Med*, 2015, 13(1):36-45.

(收稿日期:2019-01-15 修回日期:2019-04-22)