

DOI:10. 12138/j. issn. 1671—9638. 20218179

· 综述 ·

## IL-23/Th17 通路在 HBV 相关肝脏疾病发生发展中的作用

赵寅洲<sup>1</sup>, 游 晶<sup>1</sup>, 李 静<sup>2</sup>, 赵家洁<sup>1</sup>

(1. 昆明医科大学第一附属医院感染性疾病和肝病科 国家卫健委毒品依赖和戒治重点实验室, 云南 昆明 650032; 2. 昆明医科大学公共卫生学院, 云南 昆明 650500)

**[摘 要]** 白细胞介素 23(IL-23)与慢性炎症有着重要的联系,关于 IL-23 的研究多与自身免疫性疾病相关,目前已有部分 IL-23 拮抗剂应用于临床。在乙型肝炎病毒(HBV)感染相关慢性肝脏疾病(CLD)中,大多数研究显示血清 IL-23 的表达升高,并且可能与 Th17 细胞在 HBV 相关 CLD 中共同发挥促炎作用。现有关于 IL-23 与 HBV 感染的研究主要为临床数据相关性研究,对于作用机制的探索较少。该文总结近年来国内外研究中有关 IL-23/Th17 通路在 HBV 相关 CLD 中可能的作用机制。

**[关 键 词]** 白细胞介素 23; 乙型肝炎病毒; Th17 细胞; 慢性肝脏疾病

**[中图分类号]** R521.6+2

## The role of IL-23/Th17 pathway in the development of HBV-related liver diseases

ZHAO Yin-zhou<sup>1</sup>, YOU Jing<sup>1</sup>, LI Jing<sup>2</sup>, ZHAO Jia-jie<sup>1</sup> (1. The NHC Key Laboratory of Drug Addiction Medicine, Department of Infectious Diseases and Hepatology, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China; 2. School of Public Health, Kunming Medical University, Kunming 650500, China)

**[Abstract]** Interleukin-23 (IL-23) has an important relationship with chronic inflammation, researches on IL-23 are mainly focused on autoimmune diseases, some IL-23 antagonists have been used in clinical practice. For hepatitis B virus(HBV) infection-related chronic liver diseases (CLD), most studies have shown that the expression of serum IL-23 is elevated, and it may play a pro-inflammatory effect together with Th17 cells in HBV-related CLD. Current researches on IL-23 and HBV infection are mainly correlation study of clinical data, there is little exploration on mechanisms. This paper summarizes the possible mechanism of IL-23/Th17 pathway in HBV-related CLD in relevant domestic and foreign studies in recent years.

**[Key words]** interleukin-23; hepatitis B virus; Th17 cell; chronic liver disease

目前,白细胞介素 23(interleukin-23, IL-23)的研究主要聚焦在牛皮癣、类风湿性关节炎和炎症性肠病等疾病中,许多证据表明这些疾病的发生与 IL-23/IL-17 轴相关<sup>[1]</sup>。临床研究显示,IL-23 与乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染之间存在密切联系,但目前关于两者相互作用的具体机制仍未阐释清楚。IL-23 在 Th17 细胞的发育及功能维

持中发挥了重要的作用,而 Th17 细胞及其特征性细胞因子 IL-17 在 HBV 慢性感染和相关癌症的发生发展中扮演了重要的角色<sup>[2-3]</sup>。了解 IL-23/Th17 通路在 HBV 相关肝脏疾病发生发展中的作用机制,可以为探索 HBV 感染机制及寻求 HBV 相关肝脏疾病的新治疗方式提供更全面的理论支持。

[收稿日期] 2021-01-26

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81760111、81760617);国家卫生健康委员会毒品依赖和戒治重点实验室重点项目(2020DAMARA003)

[作者简介] 赵寅洲(1995-),男(汉族),云南省昭通市人,硕士研究生,主要从事肝病基础及临床研究。

[通信作者] 游晶 E-mail: jingyoukm@126.com

## 1 IL-23 与 Th17 细胞

1.1 IL-23 的结构及其信号传导途径 IL-23 属于 IL-12 型细胞因子家族成员,由异源二聚体 IL-23p19(IL-23A)和 IL-23p40 亚基组成,IL-23 受体包括 IL-23R 和 IL-12R $\beta$ 1。目前发现,p40 亚基有游离单体及二硫键链接而成的同源二聚体(p80)两种,p40 和 p80 通过结合 IL-12R $\beta$ 1 在 IL-12 和 IL-23 信号通路中发挥拮抗作用。p40 其中一个生理作用是作为巨噬细胞的化学诱导物,这种作用单独由 IL-12R $\beta$ 1 介导,依赖于其胞内结构域。另外 p40 亚基也可调节干扰素- $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )等细胞因子<sup>[2, 4-5]</sup>。IL-23 可由树突状细胞(dendritic cell, DC)、巨噬细胞、B 细胞和内皮细胞等先天免疫细胞分泌。革兰阳性细菌中丰富的肽聚糖和革兰阴性细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)通过与 Toll 样受体(toll-like receptor, TLR)4 和 3 结合,而成为有效的 IL-23 诱导剂。IL-23R 则主要在记忆 T 细胞、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK 细胞)和先天淋巴样细胞(innate lymphoid cell, ILC)中,单核细胞、巨噬细胞和 DC 中也有少量<sup>[1]</sup>。

IL-23R 缺乏内在酶活性,但是其胞内 C-末端区域包含一个保守基序,与 Janus 激酶(Janus kinases, JAKs)家族蛋白质的接合和激活有关。JAKs 激活后,C-末端结构域中酪氨酸(tyrosine, Tyr)残基经一系列的磷酸化,通过与下游活化的信号传导及转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)、有丝分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)相互作用引起信号级联放大来传递信号,而酪氨酸磷酸酶 SHP-2 上的磷酸化 Tyr 残基和细胞因子信号转导蛋白抑制因子(suppressor of cytokine signaling protein, SOCS)可调节该信号通路抑制信号传递。其中,IL-23R 信号传递由 JAK2 和酪氨酸激酶 2(tyrosine kinase 2, TYK2)介导,主要激活 STAT3 和小部分的 STAT4<sup>[6-7]</sup>。

### 1.2 IL-23 在 Th17 细胞发育和功能维持中的作用

Th17 细胞是一种 CD4<sup>+</sup> T 细胞亚群,其主要特征是分泌 IL-17 和表达特异性转录因子维 A 酸相关孤儿核受体  $\gamma$ t (retinoid related orphan nuclear receptor gamma t, ROR $\gamma$ t)<sup>[8]</sup>。根据细胞因子环境的不同,Th17 细胞可能会转换成其他 T 辅助样细胞<sup>[9]</sup>。IL-23 可能影响 T 细胞在胸腺中的发育,在 HBV 相

关慢性肝脏疾病(chronic liver disease, CLD)中 IL-23 这种作用可能会影响 Th17 细胞和调节性 T 淋巴细胞(regulatory T-lymphocyte, Treg)的免疫平衡。研究显示,胸腺 DC 产生的 IL-23 优先消除了胸腺中的天然调节性 T 淋巴细胞(native regulatory T-lymphocyte, nTreg),从而导致胸腺 Treg 细胞输出减少<sup>[10-11]</sup>。

另外,IL-23 在 Th17 细胞的增殖和功能的维持中发挥着重要的作用<sup>[1, 12]</sup>。初始 CD4<sup>+</sup> T 细胞被转化生长因子  $\beta$ (transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ )、IL-6 刺激后,诱导 ROR $\gamma$ t 的表达,进一步促进 *Il23r* 和 *Il17a* 的表达,从而促进了 Th17 细胞的分化。IL-23 与 IL-23R 接合后,使 STAT3 磷酸化,反过来促进了 *Il23r* 和 *Rorc* 的转录,形成了一个正反馈调节环,有利于控制 T 细胞激活和编码促炎效应分子 *Il17a* 和 *Csf2* 等基因的的稳定表达。而 IL-6 诱导的激活蛋白 1(activator protein-1, AP-1)转录因子 JunB,可以促进 IL-23 依赖的致病性 Th17 细胞的发育<sup>[6]</sup>。

总之,T 细胞和固有的淋巴细胞都能对局部的 IL-23 类细胞因子微环境产生应答,从而在免疫上被重新编程,并诱发多方面的免疫反应。

## 2 IL-23/Th17 通路与伦型肝炎病毒相关肝脏疾病

研究乙型肝炎患者肝组织发现,HBV 表面抗原(HBV surface antigen, HBsAg)以甘露糖受体(mannose receptor, MR)依赖性方式有效诱导 IL-23 分泌,IL-23 是 HBsAg 刺激原始 CD4<sup>+</sup> T 细胞分化为 Th17 细胞必不可少的物质<sup>[13]</sup>。另外,HBV 核心抗原(HBV core antigen, HbcAg)也可刺激 mDC 分泌 IL-23。研究提示,HBV 相关抗原可以通过依赖 MR 和/或内吞作用方式,诱导 IL-23 基因的表达,调节 IL-23/Th17 通路产生肝损伤效应。该研究还发现,Treg 细胞分泌的细胞因子 IL-10 可显著抑制体外 HBsAg 刺激 mDC 产生 IL-23,可能与 HBV 感染中 Treg 细胞和 Th17 细胞相互作用有关。

2.1 IL-23/Th17 通路在 HBV 慢性炎症发生发展中起着重要作用 多项临床研究<sup>[14-18]</sup>显示,与健康人群相比,血清 IL-23、IL-17 水平及 IL-23 受体的表达量在慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者中明显升高。

研究<sup>[19]</sup>发现,在 HBV 感染所导致的肝损伤早

期, Th17/IL-17 轴水平的免疫失衡在肝纤维化中起重要作用, Th17/IL-17 轴驱动一系列事件, 这些事件通过募集嗜中性粒细胞和单核细胞并诱导肝内或外周细胞中 IL-23 和 IL-6 的表达来促进炎症和纤维化环境。小鼠试验<sup>[20]</sup>显示, 内皮细胞在没有 IL-12p40 链的情况下会产生 IL-23p19, 而不产生异二聚体 IL-23。该试验也发现促炎因子可以促进内皮细胞中 IL-23p19 的生成, 而细胞间 IL-23p19 增加了内皮细胞上细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 和血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 的细胞表面丰度, 从而增强了白细胞的附着并增加了其跨内皮迁移。可以看出 IL-23p19 以及 Th17 细胞在促进 HBV 慢性感染中起着积极的作用, 并可能与 CLD 的形成密切相关。

## 2.2 IL-23 的高表达预示 HBV 相关慢加急性肝衰竭 (acute-on-chronic liver failure, ACLF) 预后不佳

研究<sup>[21-22]</sup>显示, 在 ACLF 患者的 Th17 细胞上 IL-23R 出现高表达, 并与炎症程度以及肝损伤程度呈正相关。研究<sup>[23]</sup>发现, HBV 相关 ACLF (hepatitis B virus-associated ACLF, HBV-ACLF) 患者 DC 中的 IL-23 表达明显升高, 并与核因子- $\kappa$ B (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B) 和肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6) 升高相关, 也与疾病的严重程度相关。另一项研究<sup>[24]</sup>发现, 与 CHB 患者相比, ACLF 患者的血清 IL-23 表达量明显增加, 而血清 IL-23 高表达与 ACLF 患者的病死率密切相关, 在后续的小鼠试验中也验证了该结论。该小鼠试验发现 IL-23 中和抗体可通过减少肝组织中 Th17 相关的炎性因子、嗜中性粒细胞趋化因子和相关稳定因子的表达来减轻肝损伤, 表明 IL-23 可能在 Th17 相关细胞因子和趋化因子的表达上游起到促进炎性细胞进入肝脏的作用。另一项临床研究<sup>[25]</sup>显示, CHB 患者与 HBV 相关肝衰竭患者血清 IL-23 表达均增加, 但两者 IL-23 水平无明显差异。

上述研究结果的不同可能与临床试验选择的对象以及试验方法有关, 需要更多的临床证据相佐证。但不可否认 IL-23/Th17 通路在 HBV-ACLF 中的作用, 并且 IL-23/Th17 通路的促炎作用与 HBV-ACLF 疾病严重程度相关。

## 2.3 IL-23/Th17 通路与 HBV 相关肝脏肿瘤

研究<sup>[26-27]</sup>显示, 血清 IL-23 表达水平在 HBV 相关的肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 患者

中明显增加。肝巨噬细胞可被 HBV 相关蛋白刺激持续产生 IL-23, 然后 IL-23 又通过自分泌的方式促进巨噬细胞产生和分泌血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)。减弱 IL-23 活性后, HBV 转基因小鼠瘤体的产生显著减少, VEGF 的产生也减少, 研究结果显示阻断 IL-23 活性可降低 HBV 转基因小鼠肝癌的发生, 提示慢性 HBV 感染后, 肝脏炎症巨噬细胞持续产生的 IL-23 可能是 CHB 转化为 HCC 的高危因素。胰腺癌患者活体组织体外培养显示, 巨噬细胞可增加胰腺导管腺癌原发肿瘤的生长和转移灶的形成, 而抗 IL-23 和 TGF- $\beta$  联合治疗可抑制巨噬细胞对原发肿瘤的刺激作用<sup>[28]</sup>。另外, IL-17A 阳性细胞的频率与肝癌预后不良相关, IL-23 以及 IL-17A 可以通过激活 NF- $\kappa$ B 信号通路上调基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase 9, MMP 9) 表达, 从而促进 HCC 细胞系的迁移和侵袭能力, 而 IL-17A 可以通过激活 NF- $\kappa$ B/p65 信号通路直接促进肿瘤细胞中 IL-23 的表达<sup>[29-30]</sup>。研究<sup>[31]</sup>显示, 血清 IL-17A 水平与肝癌中的微血管密度和预后不良相关, IL-17 可以刺激趋化因子配体-受体 2 (CXCL-CXCR2) 轴诱导的血管生成并促进肿瘤进展。

TLR4 在 HCC 中有助于肝细胞肿瘤的生长和迁移<sup>[32]</sup>。研究<sup>[33]</sup>认为, TLR4/髓系分化主要反应蛋白 88 (myeloid differentiation primary response protein 88, MyD88) 信号通路可能通过调节 IL-23/IL-17A 轴参与 HCC 细胞的增殖和转移。另有研究<sup>[34]</sup>显示, 子甘 (geniposide) 可独立于转录因子低氧诱导因子-1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ), 直接抑制 TLR4/MyD88 信号途径并阻断 STAT3/Sp1 依赖性 VEGF 的产生, 但是 LPS 可以在子甘抑制的 HCC 血管生成中促进 STAT3/Sp1 依赖性 VEGF 产生。

在小鼠肝癌模型中, 发现 IL-23 在肿瘤微环境中促进 ILC1 向 ILC3 的分化, 并且促进了缺乏自然细胞毒性触发受体的 ILC3 (lacking the natural cytotoxicity-triggering receptor, NCR-ILC3) 的扩增, NCR-ILC3 促进了对 IL-23 应答的 HCC 的发展<sup>[35-36]</sup>。此外, NCR-ILC3 在 IL-23 刺激后开始产生 IL-17, 并通过促进 CD8<sup>+</sup> T 细胞凋亡和限制其增殖而直接抑制 CD8<sup>+</sup> T 细胞免疫。

而在低浓度下, 人重组 IL-23 (human recombinant IL-23, hrIL-23) 通过增加肝细胞中干细胞/祖细胞的比例, 促进其增殖以及集落形成, 减少细胞凋

亡并诱导其运动性和侵袭性,增强肝癌细胞的恶性特性。其机制可能是 HBV 相关的 IL-23 可通过减少肝细胞核因子 4 $\alpha$ (hepatocyte nuclear factor 4  $\alpha$ -HNF4 $\alpha$ )来增强肝癌细胞的恶性特性<sup>[37]</sup>。小鼠试验也提示 HBV 的长期感染可能通过抑制 HNF4 $\alpha$  的表达而有利于肿瘤细胞增殖<sup>[38]</sup>。但也有证据<sup>[39]</sup>显示,原儿茶酸(protocatechuic acid, PCA)通过激活细胞外信号相关激酶(extracellular-signal-related kinase, ERK)1/2 途径并下调 HepG2. 2. 15 细胞中的 HNF4 $\alpha$  和 HNF1 $\alpha$  来抑制 HBV 复制,发挥其抗病毒活性。上述结果显示,抑制肝 HNF4 $\alpha$  的表达,既可能促进肝肿瘤的发生,也可能起到抑制病毒活性的作用,这种结果可能并不矛盾,但需要更多的试验深入探讨其可靠性。

另一方面,IL-23 也受肿瘤微环境的影响。研究<sup>[40-41]</sup>表明,肿瘤细胞分泌的乳酸(主要是乳酸阴离子)增强了单核细胞/巨噬细胞和被 TLR2/4 配体刺激的肿瘤浸润免疫细胞中的 IL-23p19 的转录和 IL-23 产生,并且在人 IL-23p19 基因的 2. 7 kb 5'侧翼中检测到负责增强乳酸活性的 DNA 元件。小鼠试验结果显示,肿瘤来源的乳酸增强了 TLR 配体介导的 IL-23 表达,从而导致 IL-17A 表达增加。但即使没有 TLR 配体刺激,乳酸也能以 IL-23 依赖性方式增强脾细胞抗原依赖性 IL-17A 的产生。研究<sup>[42]</sup>表明,乳酸在炎症介质的作用下,可激活 IL-23 依赖性和非依赖性途径,从而促进肿瘤微环境中慢性炎症的发生。

IL-23 在基因水平的变异和转录水平的调节也影响着 HBV 相关肝肿瘤的发生发展。研究<sup>[43]</sup>显示,IL-23R rs6682925 和 rs10889677 在多种癌症的发病机制中起着更为重要的作用。其中 IL-23R rs6682925 和 rs1884444 均增加了 HCC 风险,另外在 IL-23R 的启动子区域中 rs6682925 的变异等位基因与所报道基因活性增加有关<sup>[44]</sup>。也有研究<sup>[45]</sup>显示,在不同的 HBV 基因型(B、C)患者血清 IL-17、IL-23 检测水平无明显差异。另外,研究<sup>[46]</sup>发现,在 HBV 相关 HCC 患者中长非编码 RNA 01152(long non-coding RNA 01152, LINC01152)高表达,而 IL-23 的表达也与 LINC01152 相关,LINC01152 可与其启动子区域结合,促进其转录活性并调节其下游信号途径。

2.4 IL-23 拮抗剂在伴 HBV 感染相关疾病治疗中的安全性 目前,在伴 HBV 感染的其他疾病患者中使用 IL-12 或者 IL-23 拮抗剂的报道很少,对于

IL-23 拮抗剂在 HBV 感染患者中使用的安全性、有效性也知之甚少。有报道<sup>[47]</sup>称,在 HBcAb 阳性的情况下,使用 IL-23p19 拮抗剂 guselkumab 成功治疗难治性掌跖牛皮癣患者,在治疗过程中检测该患者的肝功能及 HBV 相关抗原均无明显变化。在 1 例伴有 HBV 感染的银屑病患者中,经 IL-12/23p40 拮抗剂 ustekinumab 治疗期间发现该患者患有 HIV,但持续治疗期间未发现该患者肝功能异常<sup>[48]</sup>。另一报道<sup>[49]</sup>中提到,使用 IL-12/23p40 拮抗剂 ustekinumab 治疗伴有 HBsAg 阳性患者则具有高或中等的 HBV 活化风险。

目前,IL-23 拮抗剂已在多种疾病中使用并有一定的临床效果,但在 HBV 相关疾病或伴 HBV 感染的其他疾病中使用的报道还较少,且现有的报道主要是个案,不具有代表性,仍需要大量研究探索其可行性。

### 3 结论

总结 IL-23/Th17 通路在 HBV 相关肝脏疾病中可能的作用机制,目前对于 IL-23 及 Th17 细胞的结构已有充分的了解,大多数研究证据显示,HBV 相关抗原(如 HBxAg、HBsAg 和 HBcAg)可以刺激 DC 和巨噬细胞分泌 IL-23,促进相应抗原提呈细胞表面 IL-23R 的表达,并且 IL-23 是刺激 HBV 相关 Th17 细胞分化必不可少的细胞因子,IL-23/Th17 通路在 HBV 感染相关 CLD 中起到了积极地作用。在 HBV 相关肝肿瘤发生发展中,IL-23 促进巨噬细胞产生和分泌 VEGF,以及通过 NF- $\kappa$ B/p65 信号通路上调 MMP9 的表达,通过 TLR4/MyD88 信号通路调节 IL-23/IL-17A 轴参与 HCC 细胞的增殖和转移。并且,肿瘤微环境也可刺激相应细胞表达 IL-23,增强 IL-23 促肿瘤作用。但是 HBV 相关抗原如何刺激 IL-23 的产生,并影响 Th17 细胞反应,另外 IL-23/Th17 通路又通过哪些机制影响 HBV 的复制及其致病性,目前的研究仍未阐释清楚。虽然 IL-23 拮抗剂在临床应用中已有一定的优势,但在 HBV 相关肝脏疾病治疗中 IL-23 拮抗剂的应用范围和安全性都有待进一步的研究讨论。

### [参 考 文 献]

[1] Abdo AIK, Tye GJ. Interleukin 23 and autoimmune diseases;

- current and possible future therapies[J]. *Inflamm Res*, 2020, 69(5): 463–480.
- [2] Floss DM, Schröder J, Franke M, et al. Insights into IL-23 biology: from structure to function[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2015, 26(5): 569–578.
- [3] Wan ZK, Zhou ZF, Liu Y, et al. Regulatory T cells and T helper 17 cells in viral infection[J]. *Scand J Immunol*, 2020, 91(5): e12873.
- [4] 鲍素霞, 郑建铭, 施光峰. 白细胞介素 23 与肝脏疾病的关系[J]. *临床肝胆病杂志*, 2016, 32(2): 393–396.
- [5] Duvallet E, Semerano L, Assier E, et al. Interleukin-23: a key cytokine in inflammatory diseases[J]. *Ann Med*, 2011, 43(7): 503–511.
- [6] Chyuan IT, Lai JH. New insights into the IL-12 and IL-23: From a molecular basis to clinical application in immune-mediated inflammation and cancers[J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 175: 113928.
- [7] Esch A, Masiarz A, Mossner S, et al. Deciphering site 3 interactions of interleukin 12 and interleukin 23 with their cognate murine and human receptors[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(30): 10478–10492.
- [8] Koizumi SI, Ishikawa H. Transcriptional regulation of differentiation and functions of effector T regulatory cells[J]. *Cells*, 2019, 8(8): 939.
- [9] Beňová K, Hancková M, Koči K, et al. T cells and their function in the immune response to viruses[J]. *Acta Virol*, 2020, 64(2): 131–143.
- [10] Li H, Hsu HC, Wu Q, et al. IL-23 promotes TCR-mediated negative selection of thymocytes through the upregulation of IL-23 receptor and ROR $\gamma$ t[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 4259.
- [11] Lowe RM, Li H, Hsu HC, et al. Regulation of negative selection in the thymus by cytokines[M]//Soboloff J, Kappes DJ. *Signaling mechanisms regulating T cell diversity and function*. Boca Raton: CRC Press, 2018: 41–52.
- [12] Teng MW, Bowman EP, McElwee JJ, et al. IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases[J]. *Nat Med*, 2015, 21(7): 719–729.
- [13] Wang QH, Zhou JJ, Zhang B, et al. Hepatitis B virus induces IL-23 production in antigen presenting cells and causes liver damage via the IL-23/IL-17 axis[J]. *PLoS Pathog*, 2013, 9(6): e1003410.
- [14] 郑燕华, 王庆红, 田易, 等. 慢性乙肝患者肝内 IL-23/IL-17 信号途径与 Treg 细胞之间的相互作用[J]. *免疫学杂志*, 2011, 27(5): 401–406.
- [15] 曾龙秀, 肖朝文, 孙江阳, 等. 慢性乙型肝炎患者炎症因子表达水平及 IL-23/IL-17 信号通路的活性变化[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(10): 1512–1516.
- [16] 裴金仙, 陈天狮, 任巧晶, 等. IL-23 在慢性乙型肝炎免疫调节中的作用研究[J]. *医学信息*, 2019, 32(8): 129–130.
- [17] 章晓莉. IL-17a、IL-23 在 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗早期的水平变化及意义[D]. 杭州: 浙江大学, 2019.
- [18] 丁洁. 慢性乙型肝炎患者 IL-23/IL-17 信号通路活性的变化及抗病毒治疗对其的影响作用[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2017.
- [19] Paquissi FC. Immunity and fibrogenesis: the role of Th17/IL-17 axis in HBV and HCV-induced chronic hepatitis and progression to cirrhosis[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1195.
- [20] Espígol-Frigolé G, Planas-Rigol E, Ohnuki H, et al. Identification of IL-23p19 as an endothelial proinflammatory peptide that promotes gp130-STAT3 signaling[J]. *Sci Signal*, 2016, 9(419): ra28.
- [21] 郗永强, 周会杰. 血清 IL-23 对慢性乙型肝炎肝功能衰竭患者生存状况的影响[J]. *肝脏*, 2019, 24(3): 274–277.
- [22] Khanam A, Trehanpati N, Sarin SK. Increased interleukin-23 receptor (IL-23R) expression is associated with disease severity in acute-on-chronic liver failure[J]. *Liver Int*, 2019, 39(6): 1062–1070.
- [23] Bao SX, Zheng JM, Li N, et al. Role of interleukin-23 in monocyte-derived dendritic cells of HBV-related acute-on-chronic liver failure and its correlation with the severity of liver damage[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2017, 41(2): 147–155.
- [24] Bao SX, Zhao Q, Zheng JM, et al. Interleukin-23 mediates the pathogenesis of LPS/GalN-induced liver injury in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 46: 97–104.
- [25] Meng ZJ, Zhang YH, Wei ZQ, et al. High serum resistin associates with intrahepatic inflammation and necrosis: an index of disease severity for patients with chronic HBV infection[J]. *BMC Gastroenterol*, 2017, 17(1): 6.
- [26] Zang MY, Li Y, He H, et al. IL-23 production of liver inflammatory macrophages to damaged hepatocytes promotes hepatocellular carcinoma development after chronic hepatitis B virus infection[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(12): 3759–3770.
- [27] 臧梦雅. IL-23/IL-23R 在慢性乙型肝炎相关肝癌发展进程中的作用探讨[D]. 北京: 北京协和医学院, 2016.
- [28] Hussain SM, Reed LF, Krasnick BA, et al. IL23 and TGF- $\beta$  diminish macrophage associated metastasis in pancreatic carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 5808.
- [29] Li J, Lau GK, Chen LL, et al. Interleukin 17a promotes hepatocellular carcinoma metastasis via NF- $\kappa$ B induced matrix metalloproteinases 2 and 9 expression[J]. *PLoS One*, 2011, 6(7): e21816.
- [30] Li J, Lau G, Chen LL, et al. Interleukin 23 promotes hepatocellular carcinoma metastasis via NF-Kappa B induced matrix metalloproteinase 9 expression[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e46264.
- [31] Liu LG, Sun HZ, Wu S, et al. IL-17A promotes CXCR2-dependent angiogenesis in a mouse model of liver cancer[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(2): 1065–1074.
- [32] Wang LL, Zhu R, Huang ZQ, et al. Lipopolysaccharide-induced toll-like receptor 4 signaling in cancer cells promotes cell

- survival and proliferation in hepatocellular carcinoma[J]. Dig Dis Sci, 2013, 58(8): 2223–2236.
- [33] Kang YM, Su GA, Sun JM, et al. Activation of the TLR4/MyD88 signaling pathway contributes to the development of human hepatocellular carcinoma via upregulation of IL-23 and IL-17A[J]. Oncol Lett, 2018, 15(6): 9647–9654.
- [34] Zhang C, Wang N, Tan HY, et al. Direct inhibition of the TLR4/MyD88 pathway by geniposide suppresses HIF-1 $\alpha$ -independent VEGF expression and angiogenesis in hepatocellular carcinoma[J]. Br J Pharmacol, 2020, 177(14): 3240–3257.
- [35] Liu YH, Song Y, Lin DD, et al. NCR - group 3 innate lymphoid cells orchestrate IL-23/IL-17 axis to promote hepatocellular carcinoma development[J]. EBioMedicine, 2019, 41: 333–344.
- [36] 渠源, 王硕, 范祖森. ILC 细胞的生物学功能与免疫调节作用[J]. 生物化学与生物物理进展, 2018, 45(9): 897–914.
- [37] Jiang Q, Sun YL, Guo ZL, et al. IL-23 enhances the malignant properties of hepatoma cells by attenuation of HNF4 $\alpha$  [J]. Oncotarget, 2018, 9(47): 28309–28321.
- [38] Park S, Ha YN, Dezhbord M, et al. Suppression of hepatocyte nuclear factor 4  $\alpha$  by long-term infection of hepatitis B virus contributes to tumor cell proliferation[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(3): 948.
- [39] Dai XQ, Cai WT, Wu X, et al. Protocatechuic acid inhibits hepatitis B virus replication by activating ERK1/2 pathway and down-regulating HNF4 $\alpha$  and HNF1 $\alpha$  in vitro[J]. Life Sci, 2017, 180: 68–74.
- [40] Shime H, Yabu M, Akazawa T, et al. Tumor-secreted lactic acid promotes IL-23/IL-17 proinflammatory pathway[J]. J Immunol, 2008, 180(11): 7175–7183.
- [41] Ohashi T, Akazawa T, Aoki M, et al. Dichloroacetate improves immune dysfunction caused by tumor-secreted lactic acid and increases antitumor immunoreactivity[J]. Int J Cancer, 2013, 133(5): 1107–1118.
- [42] Yabu M, Shime H, Hara H, et al. IL-23-dependent and -independent enhancement pathways of IL-17A production by lactic acid[J]. Int Immunol, 2011, 23(1): 29–41.
- [43] Yao JR, Liu L, Yang M. Interleukin-23 receptor genetic variants contribute to susceptibility of multiple cancers[J]. Gene, 2014, 533(1): 21–25.
- [44] Xu Y, Liu Y, Pan SD, et al. IL-23R polymorphisms, HBV infection, and risk of hepatocellular carcinoma in a high-risk Chinese population[J]. J Gastroenterol, 2013, 48(1): 125–131.
- [45] 张玉丽. IL-17/IL-23 在乙肝病毒相关肝病中的作用及其与 HBV 基因型之间的相关性研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2018.
- [46] Chen TS, Pei JX, Wang JJ, et al. HBx-related long non-coding RNA 01152 promotes cell proliferation and survival by IL-23 in hepatocellular carcinoma[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 115: 108877.
- [47] Duncan JR, Orlowski TJ, Elewski BE. Safety of guselkumab in hepatitis B virus infection[J]. Dermatol Online J, 2019, 25(10): 13030/qt47h636rx.
- [48] Muñoz LC, Muñoz JP, Taboada AC, et al. Human immunodeficiency virus infection in a hepatitis B virus-positive psoriasis patient treated with ustekinumab[J]. Cutis, 2020, 105(2): E31–E32.
- [49] Piaserico S, Messina F, Russo FP. Managing psoriasis in patients with HBV or HCV infection: practical considerations [J]. Am J Clin Dermatol, 2019, 20(6): 829–845.

(本文编辑:曾翠、左双燕)

**本文引用格式:**赵寅洲, 游晶, 李静, 等. IL-23/Th17 通路在 HBV 相关肝脏疾病发生发展中的作用[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(11): 1056–1061. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20218179.

**Cite this article as:** ZHAO Yin-zhou, YOU Jing, LI Jing, et al. The role of IL-23/Th17 pathway in the development of HBV-related liver diseases[J]. Chin J Infect Control, 2021, 20(11): 1056–1061. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20218179.