

• 综述 •

白细胞介素-35 在感染性疾病中的作用及意义

姚人骐 吴瑶 马兵

200433 上海,第二军医大学学员旅(姚人骐);100048 北京,解放军总医院第一附属医院创伤研究中心(吴瑶);200433 上海,第二军医大学长海医院烧伤创伤中心(姚人骐、马兵)

通讯作者:马兵,Email:truesesmmu@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.09.017

【摘要】 感染性疾病是由多种致病微生物侵入机体组织而引起的一类疾病,其发生发展与机体免疫功能状态有关。细胞因子在介导机体针对病原微生物的免疫反应及维持机体免疫稳态等过程中具有重要作用。白细胞介素-35(IL-35)作为一种新的细胞因子,属于 IL-12 家族,主要通过特异性作用方式发挥对机体免疫效应的抑制功能。有资料证实,IL-35 在多种感染性疾病的免疫发病机制中扮演重要角色,并与疾病的严重程度、病情进展及患者预后密切相关,包括乙型肝炎、脓毒症、结核病及寄生虫感染等。因此,IL-35 作为一种强有力的抗炎细胞因子日益受到关注,其潜在的应用价值有望为感染性疾病的防治提供新思路。本文主要对 IL-35 在感染性疾病中作用及意义的研究进展进行综述。

【关键词】 感染性疾病; 白细胞介素-35; 脓毒症**基金项目:** 国家自然科学基金(81372054, 81130035)**Important role of interleukin-35 in infectious diseases and its significance** Yao Renqi, Wu Yao, Ma Bing

Second Military Medical University, Shanghai 200433, China (Yao RQ); Trauma Research Center, First Hospital Affiliated to Chinese PLA General Hospital, Beijing 100048, China (Wu Y); Burn and Trauma Center, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China (Yao RQ, Ma B)

Corresponding author: Ma Bing, Email: truesesmmu@163.com

【Abstract】 Infectious diseases are resulted from the invasion of an organism's body tissues by multiple disease-causing agents. It has been demonstrated that the occurrence and development of infectious diseases are closely associated with the functional status of immune system. Cytokines play significant roles in modulating the host immune response to the clearance of pathogenic microorganisms and maintaining immune homeostasis. Interleukin-35 (IL-35), as a newly identified member of IL-12 family, exerts suppressive effect on immune response by means of a specific pattern. With the progress of research in recent years, IL-35 might serve as an essential contributor in the immunopathogenesis of vast infectious diseases, including hepatitis B, sepsis, tuberculosis and parasite infection, which simultaneously appear to be closely related to the severity, progression as well as prognosis of the illness. Apparently, IL-35 is regarded as a potent and promising anti-inflammatory cytokine in clinical application; its potential value may shed light on the therapeutic strategies for infectious diseases. Herein, we mainly review the potential role and its mechanism of IL-35 in the pathogenesis of infectious diseases.

【Key words】 Infectious disease; Interleukin-35; Sepsis**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81372054, 81130035)

细胞因子在介导免疫系统抵抗外来病原体入侵、保持内环境相对稳定过程中发挥重要作用。感染性疾病的病原体主要包括细菌、病毒和真菌等,其发生发展与机体免疫系统失调密切相关。白细胞介素-35(IL-35)在 2007 年首次被 Collison 等^[1]描述,发现它是由调节性 T 细胞(Treg)专一分泌、而非效应 T 细胞(Teff)产生的一种细胞因子。资料证实,IL-35 表达水平的差异与多种疾病的发生发展密切相关,包括感染性疾病、脓毒症、自身免疫性疾病、炎症和肿瘤等^[1-2]。IL-35 特殊的免疫抑制效应日益受到人们关注,并有望成为通过对 Treg 活性调控进而治疗多种疾病的新靶点。现重点介绍 IL-35 在感染性疾病中作用及意义的研究进展。

1 IL-35 的结构特点

IL-35 属于 IL-12 家族,是由 EB 病毒诱导基因 3(EBI3)蛋白和 IL-12 p35 两个亚单位共价结合而形成的异源二聚

体^[1,3]。EBI3 为 IL-12 p40 和睫状节神经细胞营养因子的同源物,在 B 淋巴瘤细胞株中被 EB 病毒诱导产生。EBI3 编码的糖蛋白相对分子质量为 34 000,与 IL-12 p40 有 27% 的氨基酸同源性;IL-12 p35 编码相对分子质量为 35 000 的糖蛋白,与 IL-6、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)具有同源性^[1]。尽管 IL-12 p35 在人类大部分组织中组成性表达,但 EBI3 主要在造血细胞中表达,在 B 淋巴细胞、扁桃体及脾脏中可观察到高水平 EBI3 表达。研究表明,人胎盘滋养层细胞中 EBI3 和 IL-12 p35 表达均显著上调,在足月的人正常胎盘滋养层细胞中可检测到 EBI3 和 IL-12 p35 基因表达产物^[1]。IL-12 家族成员还包括 IL-12、IL-23 和 IL-27,该家族的结构特点是由 1 条 α 链和 1 条 β 链组成的异源二聚体,其 α 链包括 p19、p28 和 p35, β 链包括 p40 和 EBI3^[4]。IL-27 由 EBI3 与 IL-27 α (又称 p28)结合而成。

IL-12 家族的细胞因子在树突细胞(DC)、巨噬细胞及 B 细胞中显著表达,并发挥重要的免疫激活效应^[4-5]。然而,在 EBI3^{-/-}小鼠中并未诱发明显的自身免疫性疾病或炎症疾病,鉴于 IL-27 具有对炎症反应的诱导作用^[5],因此 Collison 等^[1]推测或许有一种与之相对的具有免疫抑制效应的调节因子存在于小鼠体内来对抗 IL-27 的作用。EBI3 很可能在促炎、抗炎的调节中起到双重作用。免疫印迹试验证实,在静息 Treg 细胞(而不是 T_H17 细胞或 EBI3^{-/-} Treg 细胞)上清液中可得到 EBI3 和 IL-12 α 的免疫共沉淀^[1]。这些资料说明,EBI3-IL-12 α 异源二聚体是由小鼠 Treg 细胞优势分泌的细胞因子^[1];由于其表达和功能与 IL-12 家族其他成员差异显著,在免疫学国际会议上学者首次将 EBI3-IL-12 α 异源二聚体蛋白命名为 IL-35。

2 IL-35 的表达与分布规律

IL-35 在小鼠 CD4⁺CD25⁺ 叉头翼状螺旋转录因子阳性(Foxp3⁺)Treg 细胞中组成性表达,且在其他 T 细胞亚群包括 CD8⁺ T 细胞和 γ δ T 细胞中均可观察到 IL-35 表达^[1]。与之不同的是,人类 Treg 细胞并非组成性表达 IL-35^[6];EBI3 在人胎盘滋养层细胞及活化 DC 细胞中呈高表达,而在巨噬细胞及上皮细胞中则呈低表达。Bardel 等^[6]采用免疫组化技术对人胸腺组织进行双染色发现,不论是 Foxp3⁺ 细胞还是 CD25⁺ 细胞中均未见 EBI3 表达。同样,对外周组织如淋巴结、扁桃体、脾脏及大肠、小肠、阑尾等消化腺组织 Foxp3⁺ 细胞进行染色,也没有检测到 EBI3 阳性表达。此外,对成人外周血中 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Treg 细胞分析也未检测到 EBI3 基因表达产物,其他 T 细胞亚群包括 T_H17 细胞、幼稚或记忆 CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ 和 γ δ T 细胞中均未发现 EBI3 表达^[6]。进一步研究证实,采用抗 CD3 和抗 CD28 抗体刺激活化 CD4⁺ T 细胞,除 Treg 细胞外,其他亚群均可诱导出 EBI3 表达^[6]。与小鼠实验结果类似,p35 在许多细胞类型中均呈组成性低表达^[3],在静息 Treg 细胞中表达水平要高于 T_H17 细胞^[1,6]。Seyerl 等^[7]研究显示,人类鼻病毒活化 DC(R-DC)能够诱导 IL-35 产生及释放,并可对成人外周血 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞产生免疫抑制作用,但在脐血 T 细胞中不能诱导产生。值得注意的是,R-DC 诱导 T 细胞产生 IL-35 的效应呈现 Foxp3 非依赖性,活化的 DC 表面 B7-H1(CD274)和唾液酸黏附素(CD169)在该过程中具有重要作用。

3 IL-35 的主要功能

IL-35 主要由小鼠 Treg 细胞限制性分泌,对免疫功能发挥很强的负向调控作用^[1-4]。据报道,通过向 Rag1^{-/-} 小鼠中转入野生型 T_H17 细胞复制自身免疫性肠病(IBD)模型,证实 Treg 细胞发挥最大免疫效能需要 IL-12 α 和 EBI3 的共同参与^[1]。进一步分析发现,重组可溶性 IL-35(rsIL-35)蛋白可直接抑制 T_H17 细胞的增殖活性^[1]。在用固相包被的抗 CD28、抗 CD3 抗体刺激小鼠 CD4⁺CD25⁺ Treg 及 CD4⁺CD25⁻ T 细胞培养条件下,加入 rsIL-35 共培养,观察到 IL-35 能显著促进 CD4⁺CD25⁻ T 细胞增殖和对 γ -干扰素(IFN- γ)的合成效应,而对 IL-4 的产生无明显影响;IL-35 亦能显著促进

CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞增殖及上清液中 IL-10 水平升高^[3]。在可溶性抗 CD3 抗体和丝裂霉素 C 刺激的抗原呈递细胞(APC)培养条件下,IL-35 对 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞只有微弱的刺激作用,相反,却能显著抑制 CD4⁺CD25⁻ T 细胞的增殖和 IFN- γ 的分泌,提示 IL-35 在正常生理条件下能直接抑制 T_H17 细胞的增殖活性^[3]。此外,IL-35 还可显著抑制辅助性 T 细胞 17(Th17)的分化^[3]。

类似于两类具有强力抑制功能的诱导调节性 T 细胞亚群(iTR)转化生长因子(TGF- β -iTR)和 IL-10-iTR(分别由 TGF- β 和 IL-10 介导产生)^[8],有学者发现 IL-35 也能诱导小鼠常规 T 细胞(T_{conv})产生一类免疫抑制能力很强的新的 iTR 细胞亚群,被称作 iTR35 细胞^[8]。这种 iTR 细胞具有高度限制性的基因特征,不论是共刺激分子表达、细胞因子分泌还是膜表面分子分布,均与无 IL-35 激活的对照组 T_{conv} 细胞(iTRcon)无明显差异^[8]。同时,在动物模型中已证实,iTR35 细胞在体内具有很强的免疫抑制效应,且该作用是通过专一性分泌 IL-35 实现的,并非通过 TGF- β 和 IL-10 等^[8]。iTR35 细胞在诱导免疫稳态恢复正常和预防自身免疫应答方面与天然调节性 T 细胞(nTreg)有相似的效应,且稳定性良好^[8]。进一步实验表明,iTR35 细胞部分是由被抑制的 T_{conv} 细胞转变而来,该转化过程需要 IL-35 的增强才能达到最佳效果^[1,9]。另有资料提示,nTreg 细胞诱导的 iTR35 细胞参与调节肿瘤局部微环境^[8]。

Shen 等^[10]论证了分泌 IL-35 的 B 细胞在免疫调节中的重要作用。结果显示,在小鼠 B 细胞表达 IL-35 缺陷状态下,其不能从 T 细胞介导的脱髓鞘性自身免疫性疾病,如实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)中得以恢复。这种作用是由于 IL-35 能抑制 B 细胞的抗原呈递功能,从而避免了巨噬细胞和炎症 T 细胞过度激活诱发的过强免疫反应^[10]。与之相反,B 细胞 IL-35 缺陷小鼠对胞内细菌感染的抵抗能力显著增强,说明 B 细胞可通过分泌 IL-35 抑制抗菌免疫活性,从而为进一步治疗自身免疫性疾病和感染性疾病提供了可能^[10]。

既往认为,Treg 细胞影响 T_{conv} 细胞的增殖活性主要是通过细胞接触依赖性,并非细胞因子依赖性。近年来通过设计新的 Transwell 实验分析发现,上室中 Treg 细胞与 T_{conv} 细胞共培养能有效抑制半透膜隔开的下室中 T_{conv} 细胞^[9],该抑制作用主要通过上室分泌的细胞因子 IL-10 和 IL-35 介导,且需要激活的 T_{conv} 细胞直接接触才能发挥其最大效应。说明 Treg 细胞发挥作用不仅依靠细胞接触,而且需要通过接触诱导细胞因子分泌的方式起作用^[9]。

4 IL-35 的受体信号转导通路

Collison 等^[11]研究证实,IL-35 受体是由 IL-12R β 2 和 gp130 组成的异源二聚体。敲除 T_{conv} 细胞 IL-12R β 2 或 gp130 基因后,仅存的一个亚基仍对 iTR35 细胞介导的免疫抑制起到部分应答反应;两个亚基均缺失则表现为对 iTR35 细胞介导的抑制效应完全耐受,说明 IL-12R β 2 和 gp130 在体内均可单独影响 IL-35 的信号转导,通过荧光能量共振

转移(FRET)发现其最有可能的机制是 IL-12R β 2 和 gp130 分别同源二聚体化^[11]。但事实上, IL-35 受体单一亚单位介导的信号途径不足以分泌完整的 IL-35,亦不能引起向 iTR35 细胞表型的转化(在加入 IL-35 的条件下)^[11]。此外, IL-2 和 IL-27 能引起 IL-35 受体表达上调,增强 IL-35 受体介导免疫抑制作用的敏感性^[11]。

鉴于 IL-35 受体是由 IL-12R β 2 和 gp130 组成的^[11], 不难推断 IL-35 的下游信号转导途径类似于 IL-12 家族的其他成员,系由信号转导和转录激活因子(STAT)家族参与介导的信号通路^[4]。采用 IL-35 刺激 Tconv 细胞,可观察到细胞内大量磷酸化 STAT1,但 STAT4 磷酸化较弱^[11]。进一步实验证实, IL-12R β 2 亚单位可介导 STAT4 的磷酸化, gp130 亚单位则影响 STAT1 的活化,佐证了 IL-35 受体仅有一个亚基时也可部分介导信号转导的现象^[11]。STAT1 和 STAT4 的下游效应是诱导 EBI3 和 IL-12 p35 基因的转录与表达,进而产生 IL-35,引起免疫应答受抑。然而许多细胞因子(如 IL-12、IFN- γ)都通过其受体作用于下游的 STAT1 和 STAT4 而发挥促炎效应,与由 IL-35 受体介导的作用相反。推测这种特异性信号通路可能与 IL-35 诱导产生的具有特殊结构 STAT1-STAT4 异源二聚体有关(IL-12、IFN- γ 无法诱导产生)^[11]。该二聚体的组成可能是 IL-35 受体信号分子发挥其独特效应的先决条件,通过染色质免疫沉淀技术观察到 STAT1-STAT4 异源二聚体能与 EBI3 和 IL-12 p35 基因启动子的多个位点特异性结合^[11]。

5 IL-35 与感染性疾病

5.1 病毒性感染:在过去的数十年中,尽管人们在疫苗和抗病毒疗法的研究上取得了长足进展,但乙型肝炎病毒(HBV)感染依旧是全球公共卫生领域的重大难题。业已明确,HBV 感染与肝纤维化、肝硬化和肝细胞癌的关系密不可分^[12]。如今越来越多的证据表明,细胞因子介导的免疫反应在决定 HBV 感染的临床预后方面扮演着不可替代的角色^[12-14]。HBV 的自然病程包括 4 个阶段,即免疫耐受期、免疫清除期、低复制或非活动携带者期及再活化期。有资料提示, IL-35 在 HBV 感染的免疫发病机制、进展和预后中发挥重要作用,特别是在免疫耐受期^[15]。例如,在慢性乙型肝炎(CHB)患者中, CD4⁺ T 细胞中 IL-35 呈高表达,并在 HBV 感染控制或病毒被清除后恢复至正常范围^[16]。体外实验证实, IL-35 刺激能显著降低 HBV 抗原特异性细胞毒性 T 细胞(CTLs)在 CD8⁺ T 细胞中所占比例,并减少 CTLs 分泌抗原特异性 IFN- γ 。同时, IL-35 可提高 CD4⁺ T 细胞介导非抗原特异性 IL-10 的产生,显著下调 CD4⁺ T 细胞和 CD4⁺CD25⁻ T_H17 细胞抗原特异性 CD45RA 表达^[16]。另有资料显示, IL-35 处理不仅能减少外周血 DC 细胞的数量,也可有效活化 DC 细胞^[16]。通过对 CHB 患者观察发现, CD4⁺ T 细胞 EBI3 表达与血清 HBV 载量呈正相关,提示 CHB 患者 IL-35 水平升高与机体细胞免疫抑制密切相关,并促进病情的发展^[16]。Zhou 等^[17]研究证实,患者血清 HBV 载量与循环中 Treg 细胞数呈正相关,但与 CTLs 细胞数呈负相关。由此可

见, CD4⁺ T 细胞中 EBI3 及 p35 表达增强很可能是由循环血中 Treg 细胞数量增多引起的,说明体内 HBV 载量会直接影响 Treg 细胞的免疫反应^[16-17]。此外,有学者比较了肝硬化门脉高压伴食管静脉曲张及脾功能亢进患者治疗前后 IL-35 水平变化,发现 IL-35 水平与总胆红素(TBil)和国际标准化比值(INR)呈显著正相关,与白蛋白含量呈负相关,提示 IL-35 是促进肝硬化病情恶化的重要危险因素^[18]。通过对丙型肝炎病毒(HCV)感染研究证实, IL-35 并非直接影响机体抗病毒反应,其机制可能是减少了 IFN- γ 等促炎细胞因子分泌,进而缓解丙型肝炎相关肝损伤以达到间接抗 HCV 作用,但 IL-35 亦可抑制抗病毒免疫应答,从而导致 HCV 感染迁延不愈。因此, IL-35 在 HCV 感染中具有减轻炎症反应和维持病毒感染长期不愈的双重作用^[19]。

在小鼠肺部感染模型中观察到肺组织 IL-35 水平迅速上升,而继发性链球菌肺炎对已存在病毒感染小鼠 IL-35 的产生有明显促进作用^[20]。有资料表明,病毒诱导的天然抗菌免疫抑制在继发性链球菌肺炎发病中发挥关键作用^[21]。病毒感染所致 IL-35 表达上调造成的天然免疫抑制,使机体对细菌性感染更加敏感^[20-21]。

5.2 细菌感染及脓毒症:脓毒症是机体对严重感染的失调反应,其发病率及病死率较高,是发达国家排名前 10 位的重要死因^[22-23],迄今仍缺乏临床疗效满意的防治对策^[23-24]。业已明确,脓毒症与机体炎症反应及促炎/抗炎细胞因子失衡有关,以促炎细胞因子为治疗靶点的方案在多中心临床试验中宣告失败^[24],针对抗炎细胞因子的调节策略受到关注,包括 IL-10、IL-27 和 IL-33^[25-26]。而 IL-35 作为新发现的下调免疫系统功能的细胞因子,有可能成为干预脓毒症的潜在靶标。据报道,脓毒症患者血中 IL-35 水平明显增高,与疾病严重程度呈正相关,并与 Logistic 器官功能障碍评分系统(LODS)评分及简易急性生理学评分 II(SAPS II)显著相关^[27]。与此同时,脓毒症患者血清 IL-35 水平与 IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-10 和 IL-27 含量呈正相关,提示 IL-35 在脓毒症的免疫发病机制中可能具有临床意义。进一步观察表明, IL-35 的受试者工作特征曲线下面积(AUC)较其他炎性细胞因子更大,其预测脓毒症发生的敏感度及特异度均较高,有望成为良好的生物学标志物^[27-28]。与上述研究结果一致, Du 等^[28]对 157 例脓毒症新生儿分析显示, IL-35 作为对新生儿感染的预测标志分子,比 C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)及白细胞计数(WBC)等传统指标具有更大优势^[29-31],其敏感度和特异度较高,且更加方便实用。

采用盲肠结扎穿孔术(CLP)复制小鼠脓毒症模型,可观察到血液及腹腔灌洗液中 IL-35 水平升高;给予抗 IL-35 p35 抗体处理后,腹腔灌洗液、脾组织中细菌集落生成单位(CFU_s)明显下降,推测细菌清除能力的增强与抗 IL-35 p35 抗体中和 IL-35 进而引起中性粒细胞募集有关,提示 IL-35 抗体或许可成为控制脓毒症细菌感染的潜在手段^[27]。Sha 等^[32]发现脂多糖(LPS)能诱导小鼠 IL-35 表

达上调,而 IL-35 可显著降低内毒素血症时多种细胞因子和趋化因子水平;显微镜下观察活体毛细血管后微静脉壁,证明 IL-35 能明显抑制白细胞的黏附作用。此外,IL-35 可抑制 LPS 介导的炎性细胞黏附于肺微血管内皮细胞,并阻止炎细胞的跨上皮渗透^[32]。进一步分析表明,IL-35 主要是通过抑制丝裂素活化蛋白激酶-核转录因子激活蛋白 1 (MAPK-AP1) 通路下调血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1) 及其他细胞因子/趋化因子表达。IL-35 抑制内皮细胞活化的独特作用有助于解释 Treg 细胞抑制急性脓毒症发生发展的病理生理机制^[32]。

5.3 其他感染:在活动性肺结核患者中观察到血清 IL-35 水平升高,同时白细胞和外周血单个核细胞(PBMCs)中 IL-35 两个亚基表达均上调,应用抗结核药物治疗后血清 IL-35 水平及 EB13、p35 表达下降^[33]。CD4⁺ T 细胞 p35 及 EB13 的表达与结核感染密切相关,且为 IL-35 的主要来源,而非来源于 CD8⁺ T 细胞。同时,大多数 p35⁺CD4⁺ T 细胞及 EB13⁺CD4⁺ T 细胞均阳性表达 Treg 细胞相关标志物 CD25,表明 IL-35 亚单位表达与活动性肺结核患者的免疫调节有关^[33]。IL-35 或许能帮助我们更好地理解结核病的免疫发生机制,其血中水平有望成为评估患者免疫状态及预测病情预后的新生物学标志物^[29]。另据报道,IL-35 参与了克氏锥形虫病等寄生虫疾病的发生发展^[1, 34]。在原发性或继发性感染中,活化的 B 细胞同样参与了宿主防御能力的负向调控反应,与其产生 IL-10 和 IL-35 息息相关^[10, 35]。例如,通过对伤寒沙门菌感染小鼠模型研究证实,调节性浆细胞(Breg)特异性分泌的 IL-35 可通过降低脾组织炎性单核细胞和骨髓抗原特异性 T 细胞数量,诱发机体对传染性疾病的抵抗力下降^[35-36],但这种 Breg 细胞是否也同样存在于人体亟待进一步探讨。

6 结 语

IL-35 作为一种新发现的、具有强力免疫抑制效应的细胞因子,在 Treg 细胞等免疫细胞介导的调控机制中居重要地位。有资料表明,IL-35 与多种人类疾病密切相关,包括感染性疾病、脓毒症、自身免疫性疾病、炎症及肿瘤;IL-35 有望成为反映疾病病情进展和预后的新生物标志物,或是作为疾病治疗的新靶点^[37]。因此,新型抗炎细胞因子及其抑制分子逐渐成为临床免疫学研究中的重要方向之一,日益受到关注与重视^[26, 38]。然而,IL-35 与其他细胞因子复杂的网络关系及其在多种疾病中的确切作用和调控机制尚未完全明了,有待进一步证实。相信随着对 IL-35 研究的不断深入及认识水平的提高,其在感染性疾病中的临床意义和免疫调节途径将取得新进展。

参考文献

- [1] Collison LW, Workman CJ, Kuo TT, et al. The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function [J]. *Nature*, 2007, 450 (7169): 566-569. DOI: 10.1038/nature06306.
- [2] Sawant DV, Hamilton K, Vignali DA. Interleukin-35: expanding its job profile [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2015, 35 (7): 499-512. DOI: 10.1089/jir.2015.0015.
- [3] Niedbala W, Wei XQ, Cai B, et al. IL-35 is a novel cytokine with therapeutic effects against collagen-induced arthritis through the expansion of regulatory T cells and suppression of Th17 cells [J]. *Eur J Immunol*, 2007, 37 (11): 3021-3029. DOI: 10.1002/eji.200737810.
- [4] Collison LW, Vignali DA. Interleukin-35: odd one out or part of the family? [J]. *Immunol Rev*, 2008, 226: 248-262. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2008.00704.x.
- [5] Nieuwenhuis EE, Neurath MF, Corazza N, et al. Disruption of T helper 2-immune responses in Epstein-Barr virus-induced gene 3-deficient mice [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99 (26): 16951-16956. DOI: 10.1073/pnas.252648899.
- [6] Bardel E, Larousserie F, Charlot-Rabiega P, et al. Human CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells do not constitutively express IL-35 [J]. *J Immunol*, 2008, 181 (10): 6898-6905.
- [7] Seyerl M, Kirchberger S, Majdic O, et al. Human rhinoviruses induce IL-35-producing Treg via induction of B7-H1 (CD274) and sialoadhesin (CD169) on DC [J]. *Eur J Immunol*, 2010, 40 (2): 321-329. DOI: 10.1002/eji.200939527.
- [8] Collison LW, Chaturvedi V, Henderson AL, et al. IL-35-mediated induction of a potent regulatory T cell population [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11 (12): 1093-1101. DOI: 10.1038/ni.1952.
- [9] Collison LW, Pillai MR, Chaturvedi V, et al. Regulatory T cell suppression is potentiated by target T cells in a cell contact, IL-35- and IL-10-dependent manner [J]. *J Immunol*, 2009, 182 (10): 6121-6128. DOI: 10.4049/jimmunol.0803646.
- [10] Shen P, Roch T, Lampropoulou V, et al. IL-35-producing B cells are critical regulators of immunity during autoimmune and infectious diseases [J]. *Nature*, 2014, 507 (7492): 366-370. DOI: 10.1038/nature12979.
- [11] Collison LW, Delgoffe GM, Guy CS, et al. The composition and signaling of the IL-35 receptor are unconventional [J]. *Nat Immunol*, 2012, 13 (3): 290-299. DOI: 10.1038/ni.2227.
- [12] Trépo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection [J]. *Lancet*, 2014, 384 (9959): 2053-2063. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60220-8.
- [13] Seetharam A, Perrillo R, Gish R. Immunosuppression in patients with chronic hepatitis B [J]. *Curr Hepatol Rep*, 2014, 13 : 235-244. DOI: 10.1007/s11901-014-0238-2.
- [14] 王凯, 高伟, 朱志军, 等. CD4⁺ T 淋巴细胞三磷酸腺苷检测在预测肝移植术后感染中的作用[J/CD]. *实用器官移植电子杂志*, 2013, 1 (1): 44-46. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2013.01.12. Wang K, Gao W, Zhu ZJ, et al. The role of CD4⁺ T lymphocyte ATP assay in predicting infections after liver transplantation [J]. *Pract J Organ Transplant (Electron Version)*, 2013, 1 (1): 44-46. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2013.01.12.
- [15] You CR, Lee SW, Jang JW, et al. Update on hepatitis B virus infection [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20 (37): 13293-13305. DOI: 10.3748/wjg.v20.i37.13293.
- [16] Li X, Tian L, Dong Y, et al. IL-35 inhibits HBV antigen-specific IFN- γ -producing CTLs *in vitro* [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2015, 129 (5): 395-404. DOI: 10.1042/CS20140511.
- [17] Zhou Y, Zhang H, Li Y. IL-35 expression in peripheral blood CD4⁺ T cells from chronic hepatitis B virus-infected patients directly correlates with virus load [J]. *Cytokine*, 2015, 73 (1): 169-175. DOI: 10.1016/j.cyto.2015.02.003.
- [18] Wang Y, Dong J, Meng W, et al. Effects of phased joint intervention on IL-35 and IL-17 expression levels in patients with portal hypertension [J]. *Int J Mol Med*, 2014, 33 (5): 1131-1139. DOI: 10.3892/ijmm.2014.1662.
- [19] Liu S, Zhang Q, Shao X, et al. An immunosuppressive function of interleukin-35 in chronic hepatitis C virus infection [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 50: 87-94. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.06.015.
- [20] Chen Y, Wang CJ, Lin SH, et al. Interleukin-35 is upregulated in response to influenza virus infection and secondary bacterial pneumonia [J]. *Cytokine*, 2016, 81 : 23-27. DOI: 10.1016/j.cyto.2016.01.016.
- [21] Metzger DW, Sun K. Immune dysfunction and bacterial coinfections following influenza [J]. *J Immunol*, 2013, 191 (5): 2047-2052. DOI: 10.4049/jimmunol.1301152.
- [22] Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, et al. Recognizing sepsis as a global health priority—a WHO resolution [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (5): 414-417. DOI: 10.1056/NEJMp1707170.

- [23] Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. 全球脓毒症发生率及病死率的估计 [J]. 罗红敏, 译. 中华危重病急救医学, 2016, 28 (8): 722.
- Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Global estimation on the incidence and mortality of sepsis [J]. Luo HM, trans. Chin Crit Care Med, 2016, 28 (8): 722.
- [24] Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach [J]. Lancet Infect Dis, 2013, 13 (3): 260–268. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70001-X.
- [25] Cao J, Wang D, Xu F, et al. Activation of IL-27 signalling promotes development of postinfluenza pneumococcal pneumonia [J]. EMBO Mol Med, 2014, 6 (1): 120–140. DOI: 10.1002/emmm.201302890.
- [26] 姚咏明, 盛志勇. 脓毒症研究若干重要科学问题的思考 [J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28 (2): 102–103. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.02.003.
- Yao YM, Sheng ZY. Rethink of the major scientific issues in the pathogenesis of sepsis [J]. 2016, 28 (2): 102–103. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.02.003.
- [27] Cao J, Xu F, Lin S, et al. IL-35 is elevated in clinical and experimental sepsis and mediates inflammation [J]. Clin Immunol, 2015, 161 (2): 89–95. DOI: 10.1016/j.clim.2015.08.016.
- [28] Du WX, He Y, Jiang HY, et al. Interleukin 35: a novel candidate biomarker to diagnose early onset sepsis in neonates [J]. Clin Chim Acta, 2016, 462 : 90–95. DOI: 10.1016/j.cca.2016.09.005.
- [29] 孙萍, 王东强, 刘伟, 等. 脓毒症患者白细胞计数及血清降钙素原和 C-反应蛋白的动态变化 [J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (7): 516–518. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.07.015.
- Sun P, Wang DQ, Liu W, et al. Dynamic change of leukocyte count, serum procalcitonin and C-reactive protein in patients with sepsis [J]. Chin Crit Care Med, 2014, 26 (7): 516–518. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.07.015.
- [30] 李翠如, 杨举红, 张瑞萍, 等. PCT 在不同病理进程脓毒症诊断中的临床应用价值 [J]. 实用检验医师杂志, 2016, 8 (2): 94–96, 99. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.02.009.
- Li CR, Yang JH, Zhang RP, et al. Clinical application value of PCT in patients with sepsis in different pathological processes [J]. Chin J Clin Pathol, 2016, 8 (2): 94–96, 99. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.02.009.
- [31] 阎萍, 王萍, 刘丰源. 血清降钙素原联合血培养对重症医学科血流感染患者病原菌的早期预测价值 [J]. 实用检验医师杂志, 2015, 7 (3): 134–137. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2015.03.002.
- Yan P, Wang P, Liu FY. The early predictive value of serum procalcitonin combined blood culture in the early stage of pathogenic bacteria infection [J]. Chin J Clin Pathol, 2015, 7 (3): 134–137. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2015.03.002.
- [32] Sha X, Meng S, Li X, et al. Interleukin-35 inhibits endothelial cell activation by suppressing MAPK-AP-1 pathway [J]. J Biol Chem, 2015, 290 (31): 19307–19318. DOI: 10.1074/jbc.M115.663286.
- [33] Zhang X, Huang T, Wu Y, et al. Inhibition of the PI3K-Akt-mTOR signaling pathway in T lymphocytes in patients with active tuberculosis [J]. Int J Infect Dis, 2017, 59 : 110–117. DOI: 10.1016/j.ijid.2017.04.004.
- [34] Böhme J, Roßnagel C, Jacobs T, et al. Epstein-Barr virus-induced gene 3 suppresses T helper type 1, type 17 and type 2 immune responses after Trypanosoma cruzi infection and inhibits parasite replication by interfering with alternative macrophage activation [J]. Immunology, 2016, 147 (3): 338–348. DOI: 10.1111/imm.12565.
- [35] Shen P, Fillatreau S. Suppressive functions of B cells in infectious diseases [J]. Int Immunol, 2015, 27 (10): 513–519. DOI: 10.1093/intimm/dxv037.
- [36] Neves P, Lampropoulou V, Calderon-Gomez E, et al. Signaling via the MyD88 adaptor protein in B cells suppresses protective immunity during Salmonella typhimurium infection [J]. Immunity, 2010, 33 (5): 777–790. DOI: 10.1016/j.immuni.2010.10.016.
- [37] 童森, 祝筱梅, 吴瑶, 等. 拮抗高迁移率族蛋白 B1 对烫伤小鼠白细胞介素-35 表达及 T 淋巴细胞免疫功能的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016, 23 (1): 11–15. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.01.004.
- Tong S, Zhu XM, Wu Y, et al. Effects of antagonist of high mobility group box-1 protein on interleukin-35 expression and T cell-mediated immunity in mice after thermal injury [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2016, 23 (1): 11–15. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.01.004.
- [38] 董丽华, 吕娟, 丁黎莉, 等. 脓毒症免疫治疗的研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29 (2): 184–187. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.02.019.
- Dong LH, Lyu J, Ding LL, et al. Advances in immunotherapeutic research of sepsis [J]. Chin Crit Care Med, 2017, 29 (2): 184–187. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.02.019.

(收稿日期: 2017-08-08)

• 学术活动预告 •

第五次世界中西医结合大会第三轮征文通知

世界中西医结合大会每 5 年召开 1 次, 已成功举办 4 次。第五次世界中西医结合大会将于 2017 年 12 月 7 日至 10 日在广州白云国际会议中心召开, 本次大会的主题是“弘扬结合医学成果, 服务人类健康”。大会由中国中西医结合学会主办, 广东省中西医结合学会、广东药科大学承办, 会议将全面展示近 5 年世界结合医学 (包括中西医结合) 的最新成果和研究进展, 并邀请国内外著名专家学者进行精彩报告, 通过相互交流和共同提高, 促进医学创新。现将征文相关事宜通知如下。

- 征文内容:** ① 中西医结合理论研究, 包括对结合医学学术地位与作用的认知, 对新形势下发展结合医学的思路、途径和方法的理论探讨与经验总结等; ② 近 5 年来结合医学在临床研究、基础研究、药学研究、教学研究、学科建设、政策研究等方面取得的重要成果和宝贵经验; ③ 结合医学各临床专业学科新诊疗经验的总结和分析, 中西医结合新技术、新方法的推介与评价, 以及实现科研成果向临床应用转化的新经验与新模式; ④ 中西医结合优势病种临床诊疗路径的实践经验和临床共性问题的探讨, 中西医结合标准化研究等; ⑤ 结合医学的未来研究, 以及其他促进结合医学发展的相关研究等。
- 征文要求:** ① 向本次大会所提交的论文应为未正式发表的论文。论文要求突出科学性、先进性、实用性、原创性、论据充分, 对专业实践和行业管理具有一定的指导意义; ② 论文需提交中、英文摘要 (800 ~ 1 000 字)。欲了解更详细的论文格式要求, 请登录世界中西医结合大会网站 ; ③ 投稿前请在投稿网站详细填写“新用户注册信息”, 务必注明作者所属专业委员会 (专业)、工作单位、职务职称、通讯地址、电子邮箱和手机号码等信息。
- 投稿方式:** 网上投稿, 登录官网“论文投稿”专栏。
- 截稿日期:** 2017 年 9 月 30 日。
- 联系方式:** 地址: 北京市东直门内南小街 16 号, 邮编: 100700; 电话: 010-64093165, 010-64025672; 联系人: 孔令青、李亮平、赵蓬悦 (010-59001126, 13810810901)。