

泌尿系疾病

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.002347

血清白介素-27 浓度在 2 型糖尿病肾病早期诊断中的作用

张悦琪, 廖晓辉, 胡玉栋, 杨鹏飞, 袁 欣, 孙玉清, 雷建蓉

(重庆医科大学附属第二医院肾内科, 重庆 400010)

【摘要】目的:评估 2 型糖尿病及糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)患者血清中白介素-27(interleukin-27, IL-27)的水平及意义。**方法:**根据患者尿蛋白水平,将 116 例 2 型糖尿病(type 2 diabetes, T2D)患者分为糖尿病正常尿蛋白组(DN0 组)、早期糖尿病肾病组(DN1 组)及临床糖尿病肾病组(DN2 组),另外选取健康者作为对照组(H 组),采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测各组 IL-27 水平;全自动生化仪检测超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、尿白蛋白/肌酐、血清肌酐、甘油三酯、总胆固醇水平;高效液相色谱检测法检测糖化血红蛋白水平;化学发光法检测 C 肽水平;并分析血清中 IL-27 浓度与上述指标的相关性。**结果:**与 H 组[546.200(411.600, 639.250) pg/mL]相比, DN0 组[788.200(594.500, 1 010.950) pg/mL]患者血清中 IL-27 浓度明显升高,差异具有统计学意义($P=0.003$); DN1 组[990.780(811.480, 1 237.830) pg/mL]IL-27 浓度较 DN0 浓度明显升高,差异具有统计学意义($P=0.028$); DN2 组[1213.300(996.450, 1 546.200) pg/mL]IL-27 浓度较 DN1 浓度明显升高,差异具有统计学意义($P=0.037$)。IL-27 血清浓度与尿蛋白($r=0.580, P=0.000$)、肌酐($r=0.257, P=0.002$)、糖化血红蛋白($r=0.343, P=0.000$)、血清 hs-CRP($r=0.431, P=0.000$)、空腹血糖浓度($r=0.334, P=0.000$)呈正相关关系;与甘油三酯、总胆固醇、血清 C 肽无明显相关性($P>0.05$); IL-27 作为 DN 患者血清标志物的潜能较 hs-CRP 作为诊断 DN 的潜能更大,两者联合诊断效能进一步增加。**结论:**IL-27 的血清浓度与 2 型糖尿病患者 DN 的发展有关,IL-27 可为 DN 患者早期诊断提供依据。

【关键词】2 型糖尿病;糖尿病肾病;白介素-27;超敏 C 反应蛋白**【中图分类号】**R692.9**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2019-06-23Role of serum interleukin-27 concentration in early diagnosis
of type 2 diabetic nephropathy

Zhang Yueqi, Liao Xiaohui, Hu Yudong, Yang Pengfei, Yuan Xin, Sun Yuqing, Lei Jianrong

(Department of Nephrology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To assess the level and significance of interleukin-27(IL-27) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2D) and diabetic nephropathy (DN). **Methods:** A total of 116 patients with T2D were divided into diabetic normal urinary albumin group (DN0 group), early diabetic nephropathy group(DN1 group) and clinical diabetic nephropathy group(DN2 group) in accordance with urinary protein; healthy people were selected as the control group(H group). Level of IL-27 was detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), urinary albumin/creatinine, serum creatinine, triglyceride and total cholesterol were detected by automatic biochemical analyzer; glycosylated hemoglobin level was detected by high performance liquid chromatography; C-peptide level was detected by chemiluminescence; correlation between serum IL-27 concentration and those above indicators was analyzed. **Results:** IL-27 serum concentration of patients in the DN0 group[788.200(594.500, 1010.950) pg/mL] was significantly higher than that in the H group[546.200(411.600, 639.250) pg/mL], with statistically significant difference($P=0.003$). IL-27 concentration in the DN1 group[990.780(811.480, 1237.830) pg/mL] was significantly higher than that in the DN0 group, with statistically significant difference($P=0.028$). IL-27 concentration in DN2 group[1213.300(996.450, 1 546.200) pg/mL] was significantly higher than that in the DN1 group, with statistically significant difference($P=0.037$). IL-27 serum concentration had a positive relationship with urine protein($r=0.580, P=0.000$), serum creatinine ($r=0.257, P=0.002$), glycosylated hemo-globin ($r=0.343, P=0.000$), serum hs-CRP ($r=$

作者介绍:张悦琪, Email:zyq930104@163.com,

研究方向:慢性肾脏病诊治。

通信作者:雷建蓉, Email:jianrleimail@sina.com。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20191118.1659.002.html>

(2019-11-19)

0.431, $P=0.000$) and fasting blood glucose concentration ($r=0.334$, $P=0.000$); had no significant correlation with triglyceride, total cholesterol and serum C-peptide ($P>0.05$). IL-27, as a serum marker of DN patients, had a higher potency than hs-CRP; combination of two markers was able to increase the diagnostic efficiency. **Conclusion**: Serum concentration of IL-27 is associated with the development of DN in patients with T2D. IL-27 may provide references to early diagnosis of DN patients.

[Key words] type 2 diabetes mellitus; diabetic nephropathy; interleukin-27; super-sensitivity C-reactive protein

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病常见的、严重的微血管并发症,并且是导致终末期肾病的重要病因,目前对糖尿病治疗主要是严格控制血糖水平,结合血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACE)/血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin II receptor antagonist, ARB)降尿蛋白治疗,然而,即使积极治疗,仍有一定比例的患者最终发展为 DN^[1]。既往认为微量白蛋白尿是 2 型糖尿病肾病进展的风险预测因素和危险因素,但近来发现微量白蛋白尿对早期糖尿病肾病的预后及诊断意义不足。临床观察表明,糖尿病患者中肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)下降不一定伴随白蛋白尿的发生或进展,微量白蛋白尿患者在 10 年中仅有 30%~45% 转变为大量白蛋白尿,有 30% 转变为尿白蛋白阴性,该现象在 2 型糖尿病(type 2 diabetes, T2D)患者中更为明显^[2-3]。另有一项研究发现,慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)3~5 期的 T2D 患者中有 20%~50% 为尿白蛋白正常,肾脏病理结果表明这些患者中部分为 DN^[4]。患者尿白蛋白正常,按指南的诊断标准,这部分患者中的 DN 患者未能得到应有的诊断。对于尿白蛋白长期正常但 GFR 仍属轻度下降的 DN 患者,他们的治疗可能被延误,直到出现肾功能不全时才能得到重视。已有较多研究证明在 DN 早期给予积极治疗可逆转病情,因此早期识别 DN 十分重要。目前已有许多研究在寻找比尿白蛋白对早期识别 DN 更灵敏的标志物,如其他新型蛋白、各种细胞因子等。

目前的观点认为 DN 是一种炎症性疾病,与各种炎症因子释放及大量细胞因子的激活相关,炎症反应不仅是糖尿病引起的并发症,同样促进糖尿病及其并发症的发生发展^[5]。本研究通过检测正常健康人、T2D 正常尿白蛋白、DN 早期及临床 DN 患者血

清白介素-27(interleukin27, IL-27)水平,分析不同阶段血清 IL-27 浓度及与糖尿病相关危险因素的相关性,为临床寻求早期诊断和监测 DN 进展的指标奠定基础。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本研究选取 2018 年 12 月至 2019 年 2 月重庆医科大学附属第二医院收治的 T2D 患者,病情均符合 ADA 糖尿病诊疗指南中的诊断标准;排除标准是原发性肾小球疾病和其他继发性肾小球疾病患者,尿路感染及其他器官有感染者, $GFR<60\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$ 患者及肺结核、肝炎、恶性肿瘤、艾滋病、自身免疫性疾病或结缔组织疾病等;近期创伤、手术史(6个月内)患者。符合以上纳入及排除标准的患者共 116 例,并根据中国 T2D 防治指南 DN 的诊断标准,尿白蛋白与肌酐比值(urinary albumin creatinine ratio, ACR)结果分为 3 组:①糖尿病正常尿白蛋白组(DN0 组):ACR 0~2.5 mg/mmol(男), 0~3.5 mg/mmol(女), 共 41 例;②早期糖尿病肾病组(DN1 组):ACR 2.5~30.0 mg/mmol(男), 3.5~30.0 mg/mmol(女), 共 42 例;③临床糖尿病肾病组(DN2 组):ACR>30 mg/mmol, 共 33 例。同时纳入同期于本院体检中心就诊的 25 例健康者作为对照组(H 组)。本试验由重庆医科大学附属第二医院伦理委员会批准,并获得患者知情同意。

1.2 资料收集

从医院临床病历系统和相关数据库中获取患者的人口学资料、临床资料 and 实验室检查结果,包括患者的性别、年龄、主要诊断、基础疾病等一般资料,以及尿白蛋白与肌酐比值、血肌酐、空腹血糖、糖化血红蛋白、甘油三酯水平和胆固醇等。

1.3 标本收集及检验

收集所有入选患者及健康对照组成员的血液,将血液离心,并分别收集离心后的血清,置-80℃冰箱保存待检。采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清 IL-27 水平,严格按照 IL-27 试剂盒(北京

四正柏生物科技有限公司)说明书统一操作。血清超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein,hs-CRP)、ACR、血清肌酐、甘油三酯、总胆固醇水平采用全自动生化仪检测;糖化血红蛋白采用高效液相色谱检测法检测;C 肽采用化学发光法检测。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 对数据进行分析,计量资料服从正态分布用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计量资料不服从正态分布采用中位数和四分位数表示;选用方差分析或 K 组独立样本非参数检验分析组间差异;采用 Spearman 等级相关系数分析双变量间是否相关;采用 logistic 回归分析 IL-27 和 hs-CRP 对确诊 DN 的价值,ROC 曲线过程以新变量为检验变量。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

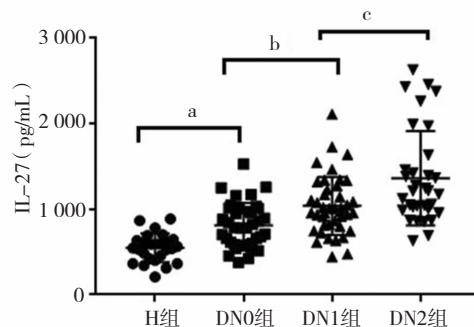
2.1 各组患者的一般资料

4 组研究对象的性别、血肌酐、甘油三酯无统计学差异($P>0.05$),见表 1。而年龄、糖化血红蛋白、尿白蛋白/肌酐、空腹血糖、总胆固醇、hs-CRP、血清 C 肽存在统计学差异($P<0.05$),见表 1。进一步分析 3 组病例组各组之间一般资料发现,DN2 组较 DN0 组糖化血红蛋白明显升高,差异具有统计学意义($P=0.022$),而 DN1 组与 DN0 组($P=0.109$)、DN1 组与 DN2 组($P=1.000$)无统计学差异;3 组之间血清 C 肽($P=0.230$)、总胆固醇($P=0.431$)无明显差异。与 H 组相比,在 DN0、DN1、DN2 组患者血清中的 hs-CRP 浓度明显升高,差异具有统计学意义($P=0.000$);DN2 组 hs-CRP 较 DN0 组明显升高,差异具有统计学意义($P=0.026$),而 DN1 组与 DN0 组($P=0.152$)、DN1 组与 DN2 组($P=1.000$)无统计学差异。

2.2 IL-27 在各组血清中的水平

4 组研究对象血清 IL-27 存在统计学差异($F=59.528, P=0.000$)。与 H 组[546.200(411.600, 639.250)]相比, DN0

组[788.200(594.500, 1 010.950)]患者血清中的浓度明显升高,差异具有统计学意义($P=0.003$);进一步分析 3 组病例组发现,DN2 组[1 213.300(996.450, 1 546.200)]浓度较 DN1 组[990.780(811.480, 1 237.830)]浓度明显升高,差异具有统计学意义($P=0.037$),DN1 组浓度较 DN0 浓度明显升高,差异具有统计学意义($P=0.028$)。具体如图 1 所示。



注:a,DN0 组与 H 组比较, $P=0.003$;b:DN1 组与 DN0 组比较, $P=0.028$;c:DN2 组与 DN1 组比较, $P=0.037$

图 1 IL-27 在 H、DN0、DN1、DN2 组中的浓度

2.3 血清 IL-27 与血清 hs-CRP 等指标的相关性

运用 Spearman 等级相关系数分析血清 IL-27 浓度与一般资料的相关性,结果提示血清 IL-27 浓度与 ACR($r_s=0.580, P=0.000$)、血肌酐($r=0.257, P=0.002$)、糖化血红蛋白($r_s=0.343, P=0.000$)、血清 hs-CRP($r=0.431, P=0.000$)、空腹血糖浓度($r_s=0.334, P=0.000$)呈正相关,与甘油三酯($P=0.350$)、胆固醇($P=0.800$)、血清 C 肽($P=0.856$)无相关性。

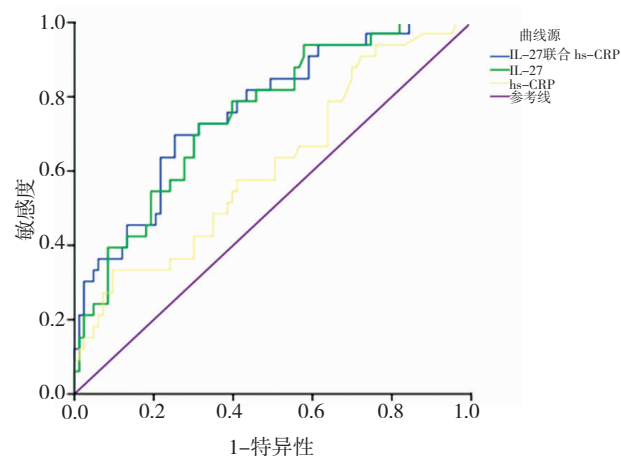
2.4 受试者工作特征曲线分析

首先采用受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve,ROC)分析在糖尿病正常尿白蛋白、早期 DN 及临床 DN 患者中 IL-27 及 hs-CRP 分别作为诊断 DN 血清标志物的潜能。结果发现,IL-27 ROC 曲线下面积(area under the curve,AUC)为0.751(95%CI=0.656~0.845, $P=0.000$,图2A),

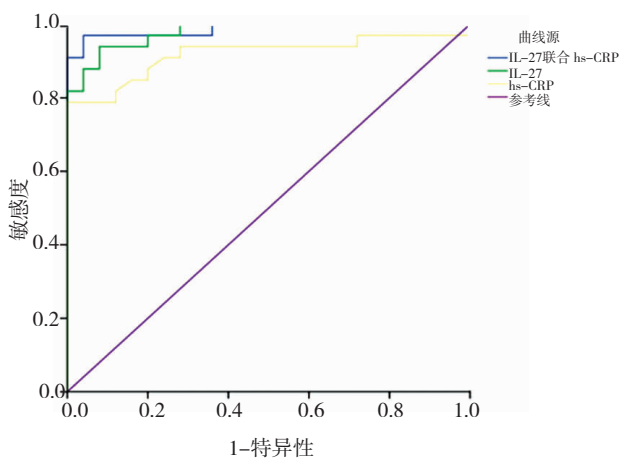
表 1 研究者的一般临床资料

临床特征	DN0 组(n=41)	DN1 组(n=42)	DN2 组(n=33)	H组(n=25)	χ^2/F 值	P 值
年龄(岁)	62.000(54.500,66.000)	66.000(58.750,72.000)	65.000(53.00,70.50)	58.000(43.500,67.500)	9.034	0.029
性别(男/女)	24/17	19/23	19/14	12/13	2.031	0.275
糖化血红蛋白(%)	7.300(6.700,8.600)	8.200(7.000,10.400)	9.400(7.100,11.650)	5.800(5.600,6.100)	57.574	0.000
血清 C 肽(mg/L)	2.310(1.545,3.085)	1.955(1.275,2.565)	2.050(1.410,3.120)	2.600(2.250,3.100)	9.773	0.021
hs-CRP(mg/L)	1.500(0.830,2.870)	2.185(1.225,3.545)	2.560(1.365,5.960)	0.890(0.800,1.075)	35.963	0.000
血肌酐(mmol/L)	65.200(55.200,74.000)	62.600(49.250,79.500)	64.800(56.900,89.650)	58.200(50.050,64.150)	7.440	0.059
尿蛋白/肌酐(mg/mmol)	2.070(1.010,2.450)	7.205(4.833,11.505)	62.300(36.415,142.265)	1.600(0.900,2.150)	120.147	0.000
甘油三酯(mmol/L)	1.460(1.125,2.015)	1.595(1.073,1.935)	1.350(1.110,2.235)	1.350(1.065,1.520)	3.492	0.322
空腹血糖(mmol/L)	7.300(6.510,8.520)	9.200(7.650,11.225)	9.310(6.810,12.250)	5.320(4.910,5.700)	58.432	0.000
总胆固醇(mmol/L)	4.645 $\pm$ 1.247	4.446 $\pm$ 1.228	4.847 $\pm$ 1.532	3.866 $\pm$ 0.788	3.200	0.025

hs-CRP AUC 为 0.615(95%CI=0.500~0.730, $P=0.045$,图2A)。进一步分析在临床 DN 和健康对照组间 IL-27 及 hs-CRP 作为诊断 DN 患者血清标志物的潜能,结果发现 IL-27 AUC 为 0.978(95%CI=0.950~1.000, $P=0.000$,图 2B),hs-CRP AUC 为 0.919(95%CI=0.842~0.996, $P=0.000$,图 2B)。同时将 IL-27 联合 hs-CRP 作为诊断 DN 的潜能,结果显示联合诊断后在糖尿病正常尿白蛋白、早期 DN 及临床 DN 患者中 AUC 为 0.763(95%CI=0.669~0.858, $P=0.000$,图 2A)。在临床 DN 和健康对照组间 IL-27 联合 hs-CRP 作为诊断 DN 患者的 AUC 为 0.987(95%CI=0.963~1.000, $P=0.000$,图 2B)。



A. IL-27、hs-CRP 及两者联合诊断 DN 潜能



B. 在临床 DN 和健康组间 IL-27、hs-CRP 及两者联合诊断潜能

图 2 IL-27 及 hs-CRP 作为判别 DN 患者血清标志物的潜能

3 讨论

DN 是糖尿病微血管并发症,目前糖尿病及 DN 原因尚未完全阐明,慢性炎症在 DN 发病过程中起着重要作用。机体中炎症相关细胞及细胞因子可能

会成为糖尿病及其并发症的潜在治疗靶点。

白介素-12(interleukin-12,IL-12)是由 EB 病毒诱导的基因-3(epstein barr virus induced-3,EBI3)和 p28 蛋白组成的异二聚体细胞因子,IL-27 被认为在调节免疫反应方面具有双重功能^[6-8],同时具有促炎性和抗炎性。然而,IL-27 在促进或抑制炎症方面的作用可能因疾病不同而有所不同,仍需要更多研究证实其在不同疾病中的作用。此外,已经有研究证明 T 细胞在 DN 的发展中发挥核心作用。研究表明辅助 T 细胞 1(helper T cell1,Th1)/辅助 T 细胞 2(helper T cell2,Th2)细胞平衡和辅助 T 细胞 17(helper T cell17,Th17)细胞稳态参与 DN 发展^[9]。IL-27 是一种多效细胞因子,T 淋巴细胞增殖分化的早期阶段,IL-27 促进 CD4⁺T 细胞向 Th1 方向分化,同时提高单核细胞中 IL-6、IL-12、IL-18 和干扰素(interferon,IFN)等多种炎症细胞因子的表达,已被鉴定为参与炎症性疾病的免疫调节细胞因子^[7]。目前暂未有研究检测 IL-27 在 DN 患者血清中的水平,但既往有研究发现 T2D 患者中 Th1、Th17 与尿蛋白成显著正相关^[10],进一步提示 IL-27 可能通过促进 Th1、Th17 生成而产生炎症作用。本研究结果发现,IL-27 在糖尿病正常尿白蛋白、早期 DN 及临床 DN 患者血清中的浓度较健康对照组明显升高;且在早期 DN 患者中浓度高于糖尿病正常尿白蛋白患者,临床 DN 患者较早期 DN 患者高;提示 IL-27 在糖尿病及 DN 中可能起着促进炎症发生的作用,其可能途径是通过促进 Th1、Th17 生成,产生更多的促炎因子而发生慢性炎症。糖尿病视网膜病变同样为糖尿病微血管并发症,其发病机制是微血管细胞受损,视网膜缺血、缺氧,导致病理性新生血管生成。近期有研究表明糖尿病视网膜病变患者血清中 IL-27 水平明显升高^[11],提示在糖尿病视网膜病变及 DN 中,IL-27 可能通过微血管内皮细胞损伤造成组织缺血缺氧而加重组织损害。IL-27 可以激活各种细胞产生多种炎症介质(IL-6、IL-12、IL-18 等),从而在疾病的发生发展中发挥重要作用。目前已有研究证实糖尿病患者血清中 IL-6、IL-12、IL-18 等细胞因子的水平明显升高,这些细胞因子同时被发现参与调控血管内皮细胞、心血管及肾脏的病理生理功能^[12-14],进一步提示 IL-27 可能通过

影响血管内皮细胞产生微血管并发症。研究还发现,IL-27 的促炎效应参与了多种炎症疾病的发生。IL-27 通过激活 JAK/STAT 等通路明显促进其他细胞因子的释放^[15]。这就提示 IL-27 可能通过相关信号转导途径触发失控性炎症反应损伤血管内皮细胞而参与 DN 发病。

IL-27 与 hs-CRP、蛋白尿、血肌酐、糖化血红蛋白的水平均呈正相关关系,IL-27 水平的改变在一定程度上可评估 DN 患者肾功能损伤情况。以上结果更进一步说明 IL-27 及 hs-CRP 在糖尿病及 DN 中可能起着促炎作用,且随着疾病加重而明显升高。在糖尿病患者中,IL-27 作为诊断 DN 的血清标志物潜能较 hs-CRP 的潜能大,IL-27 联合 hs-CRP 作为诊断 DN 的潜能进一步增加。但是,由于 IL-27、hs-CRP 均为炎症因子,在很多情况下两者在血清中浓度均可能增加,因此干扰因素较大,在用作诊断标志物方面可能存在不足。

综上所述,IL-27 与 T2D 患者 DN 的发生有关,为早期诊断和治疗 DN 提供一定帮助。本研究检测到 DN 患者血清 IL-27 高浓度,其浓度与 DN 患者蛋白尿量、肾功能及血糖控制有关。本研究将进一步丰富 DN 的发病机制,为 DN 靶向治疗提供新的方向,为 DN 的诊断和预后的生物标志物研究提供新依据。然而,影响 DN 的因素很多,具体的发病机制、诊断和预后评估还需要进一步的研究。

参 考 文 献

- [1] Zhang S, Wang D, Xue N, et al. Nicotinamide protects kidney podocyte by inhibiting the TGFβ receptor II phosphorylation and AGE-RAGE signaling[J]. Am J Transl Res, 2017, 9(1): 115-125.
- [2] American Diabetes Association. 15. Diabetes advocacy: standards of medical care in diabetes-2018[J]. Diabetes Care, 2018, 41(S1): 152-153.
- [3] Ekinci EI, Jerums G, Skene A, et al. Renal structure in normoalbuminuric and albuminuric patients with type 2 diabetes and impaired renal function[J]. Diabetes Care, 2013, 36(11): 3620-3626.
- [4] Swllers EA, Blydt-Hansen TD, Dean HJ, et al. Macroalbuminuria and renal pathology in first nation youth with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2009, 32(5): 786-790.
- [5] Winter L, Wong LA, Jerums G, et al. Use of readily accessible inflammatory markers to predict diabetic kidney disease[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2018, 9: 225.
- [6] Pflanz S, Timans JC, Cheung J, et al. IL-27, a heterodimeric cytokine composed of EBI3 and p28 protein, induces proliferation of naive CD4⁺ T cells[J]. Immunity, 2002, 16(6): 779-790.
- [7] Owaki T, Asakawa M, Fukai F, et al. IL-27 induces Th1 differentiation via p38 MAPK/T-bet- and intercellular adhesion molecule-1/LFA-1/ERK1/2-dependent pathways[J]. J Immunol, 2006, 177(11): 7579-7587.
- [8] Roncarolo MG, Gregori S, Battaglia M, et al. Interleukin-10-secreting type 1 regulatory T cells in rodents and humans[J]. Immunol Rev, 2006, 212: 28-50.
- [9] Wu CC, Sytwu HK, Lu KC, et al. Role of T-cells in type 2 diabetic nephropathy[J]. Exp Diabetes Res, 2011, 2011: 514-738.
- [10] Zhang C, Xiao C, Wang P, et al. The alteration of Th1/Th2/Th17/Treg paradigm in patients with type 2 diabetes mellitus: Relationship with diabetic nephropathy[J]. Hum Immunol, 2014, 75(4): 289-296.
- [11] Houssen ME, El-Hussiny MAB, El-Kannishy A, et al. Serum and aqueous humor concentrations of interleukin-27 in diabetic retinopathy patients[J]. Int Ophthalmol, 2018, 38(5): 1817-1823.
- [12] Ng DP, Nurbaya S, Ye SH, et al. An IL-6 haplotype on human chromosome 7p21 confers risk for impaired renal function in type 2 diabetic patients[J]. Kidney Int, 2008, 74(4): 521-527.
- [13] Mishra M, Kumar H, Bajpai S, et al. Level of serum IL-12 and its correlation with endothelial dysfunction, insulin resistance, proinflammatory cytokines and lipid profile in newly diagnosed type 2 diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2011, 94(2): 255-261.
- [14] Yariyeygi H, Atkin SL, Sahebkar A. Interleukin-18 and diabetic nephropathy: a review[J]. J Cell Physiol, 2018, 234(5): 5674-5682.
- [15] Hunter CA, Kastelein R. Interleukin-27: balancing protective and pathological immunity[J]. Immunity, 2012, 37(6): 960-969.

(责任编辑:冉明会)