

IL-23 水平与系统性红斑狼疮的相关性 Meta 分析

娄雪¹⁾, 廖莉¹⁾, 徐健¹⁾, 郭雨龙²⁾, 刘爽¹⁾

(1) 昆明医科大学第一附属医院风湿免疫科, 云南昆明 650032; 2) 云南省阜外心血管病医院心律失常中心, 云南昆明 650102)

[摘要] 目的 通过 Meta 分析方法探讨白介素-23 (interleukin-23, IL-23) 水平与系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 的相关性。**方法** 检索中国学术期刊全文数据库、万方数据库、维普全文数据库、PubMed 数据库中已发表的 IL-23 与 SLE 相关性的研究文献, 应用 Cochrane 网提供的 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 最终纳入 18 篇文献, 1 481 例患者。分析结果显示, SLE 组患者 IL-23 水平较健康组人群升高 [SMD=2.80, 95%CI (1.72, 3.89), $P < 0.000 01$], SLE 活动期组患者 IL-23 水平较 SLE 稳定期组患者升高 [SMD=1.63, 95%CI (1.17, 2.08), $P < 0.000 01$], 狼疮性肾炎组与未累及肾脏组 IL-23 水平无显著性差异, 抗 dsDNA 抗体阳性组与阴性组 IL-23 水平无显著性差异。**结论** IL-23 水平升高可能与 SLE 的发病及病情活动程度相关, 与肾脏损害或抗 dsDNA 抗体阳性可能无关。IL-23 可能为潜在的 SLE 生物标记物和生物制剂候选靶点, 仍需扩大研究规模、提高研究质量以探索其作用机制。

[关键词] 系统性红斑狼疮; 白介素-23; Meta 分析; 狼疮性肾炎; 抗 dsDNA 抗体

[中图分类号] R593.241 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2021) 1B-0001-08

Correlation between Interleukin-23 Level and Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-Analysis

LOU Xue¹⁾, LIAO Li¹⁾, XU Jian¹⁾, GUO Yu-long²⁾, LIU Shuang¹⁾

(1) Dept. of Rheumatology and Immunology, The 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032; 2) Arrhythmia Center, Fuwai Cardiovascular Hospital of Yunnan Province, Kunming Yunnan 650102, China)

[Abstract] Objective To assess the relationship between interleukin-23 (IL-23) level and systemic lupus erythematosus (SLE) by Meta-analysis. **Methods** We retrieved published research literatures on the correlation between IL-23 and SLE from the China Academic Journal Full-text Database (CNKI), Wanfang Database, VIP Full-Text Database and PubMed Database. The RevMan5.3 software provided by Cochrane was used for Meta-analysis. **Results** A total of 18 articles involving 1481 patients were included. The results showed that IL-23 level in SLE group was higher than that in healthy group [standard mean difference (SMD) = 2.80, 95%

[收稿日期] 2021-02-22

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (81760296, 81501406, 81460256, 81160379); 风湿免疫性疾病多中心临床科研转化平台基金资助项目 (2018ZF016); 云南省医疗卫生单位内设研究机构科研基金资助项目 (2018NS0133, 2018NS0134); 云南省皮肤免疫疾病临床医学研究中心基金资助项目 (2019ZF012); 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项基金资助项目 [2017FE467 (-138)]; 云南省高层次卫生计生技术后备人才基金资助项目 (H-2017068); 昆明医科大学“百名中青年学术和技术骨干”基金资助项目 (60117190457); 2018年云南省“万人计划”青年拔尖人才基金资助项目 (YNWR-QNBJ-2018-152)

[作者简介] 娄雪 (1992~), 女, 黑龙江鹤岗人, 在读硕士研究生, 主要从事风湿免疫临床研究工作。

[通信作者] 刘爽, E-mail: liushuang_pku@163.com

confidence interval (CI) (1.72, 3.89), $P < 0.00001$], and IL-23 in active SLE group was higher than that in stable SLE group [SMD = 1.63, 95% CI (1.17, 2.08), $P < 0.00001$]. There was no significant difference in IL-23 between lupus nephritis group and renal unaffected group. There was no significant difference in IL-23 between SLE patients with positive anti-dsDNA antibody group and negative anti-dsDNA antibody group.

Conclusion The increase of IL-23 may be related to the pathogenesis and degree of activity of SLE, while there is no correlation between IL-23 with renal damage or anti dsDNA antibody. The results suggest that IL-23 may be a potential biomarker and candidate target of new biological agents for SLE. In the future, it is still necessary to expand the sample size, improve the quality of research, and further explore its pathophysiology.

[**Key words**] Systemic lupus erythematosus; Interleukin-23; Meta-analysis; Lupus nephritis; Anti dsDNA antibody

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种慢性、多器官炎症性自身免疫性疾病, 常累及皮肤、关节、肾脏、血管及中枢神经系统, 好发于女性^[1-2]。SLE 患者可出现机体免疫调节功能障碍, 其发病机制可能与 microRNAs 的异常表达、自身抗体的过量产生以及免疫复合物的异常沉积相关^[3-4]。细胞因子参与人类疾病的多种细胞活动、炎症反应和疾病的致病过程, 对机体免疫反应调节起着至关重要的作用, 其异常分泌可导致机体组织炎症和器官损伤^[5-7]。近年来, SLE 的免疫调节失衡, 尤其是细胞因子的失调引起了越发广泛的讨论与关注。

白介素 23 (interleukin-23, IL-23) 是 IL-12 细胞因子家族的成员, 是一种由 IL-12p40 和 IL-23p19 亚基组成的异二聚体细胞因子, 其主要由活化的巨噬细胞和树突状细胞分泌^[8]。IL-23 通过与其特异性细胞表面受体结合, 调节细胞的增殖、分化和细胞因子的分泌。IL-23 被认为是自身免疫性疾病致病的关键性细胞因子, 其可通过调节记忆 T 细胞功能、促进 IL-17 的分泌等免疫特性, 参与先天性和获得性免疫调节^[9-11]。

IL-23 在各种自身免疫性疾病的发病机制中起重要作用, 近年来关于 IL-23 在 SLE 发病机制中的作用的研究与讨论日益增多, 尽管很多研究报道了 SLE 患者的 IL-23 表达水平, 但尚未有全面、系统的总结归纳。本篇 Meta 分析旨在探讨 IL-23 与 SLE 及其疾病严重程度的相关性, 探索 SLE 治疗的新靶点。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索中国知网 (CNKI)、万方数据库、维普中文科技期刊全文数据库、PubMed, 中文检

索词“系统性红斑狼疮、狼疮、白介素 23、IL-23”; 英文检索词: “systemic lupus erythematosus、Lupus、IL-23、Interleukin-23”。检索年限由建库至 2020 年 5 月, 并根据检索结果进一步筛选符合纳入标准的研究。

1.2 纳入标准和排除标准

纳入标准: (1) 研究对象: 所有病例诊断符合美国风湿病学会 (ACR) 1997/1998 年诊断标准^[12], 1997 年 WHO SLE 临床协作组制定的诊断标准^[13], 2012 年系统性红斑狼疮国际临床协助组 (SLICC) 制定的关于 SLE 最新分类诊断标准^[14]; (2) 研究类型: 病例对照研究; (3) 检测指标: 外周血 IL-23 水平; (4) 研究语言: 语种不限。

排除标准: 综述、会议论文、Meta 分析、病例报道、学位论文、动物实验, 重复发表文献、所需分析数据不全或不清晰、未能获取全文。

1.3 文献筛选及质量评估

根据纳入和排除标准筛选检索到的全部文献, 并决定是否纳入。文献筛选流程遵照 Preferred Reporting Items for Systematic Reviews And Meta-Analyses (PRISMA) 的指导原则。质量评价采用 Newcastle-Ottawa-Scale (NOS) 文献质量评价量表^[15]。

1.4 数据提取

对纳入的研究进行资料数据的提取与核查。数据提取的基本内容为: 第一作者姓名、发表时间、国家、研究对象来源及特征、病例组及对照组样本量、病例及对照组 IL-23 水平、实验方法等。

1.5 敏感性分析

采用逐篇排除文献的方法进行敏感性分析, 评价 Meta 分析结果的可靠性和稳定性。

1.6 统计学处理

对全部纳入文献资料的数据采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.3 版软件进行 Meta 分析。首

先进行异质性检验 (χ^2 检验), 异质性大小用 I^2 衡量。若异质性较小 ($I^2 \leq 50\%$, $P \geq 0.1$), 采用固定效应模型; 反之, 若异质性较大 ($I^2 > 50\%$, $P < 0.1$), 则采用随机效应模型。连续变量采用标准化均数差 (standard mean difference, SMD) 及其 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 作为指标分析统计量, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献的检索结果

初步检索出中文文献和英文文献共 879 篇, 通过阅读标题及摘要、必要时阅读全文, 按上述纳入、排除标准筛选文献, 排除未能获取全文和数据资料不全的文献, 最终纳入 18 项研究, 共 1 481 例患者^[16-33]。文献纳入流程, 见图 1。

2.2 纳入研究的基本情况和质量评估

纳入研究的 18 篇文献的基本特征和质量评分,

见表 1。文献质量评分采用 NOS 文献质量评价量表, 评分均在 6~7 分, 提示纳入文献为中等质量。

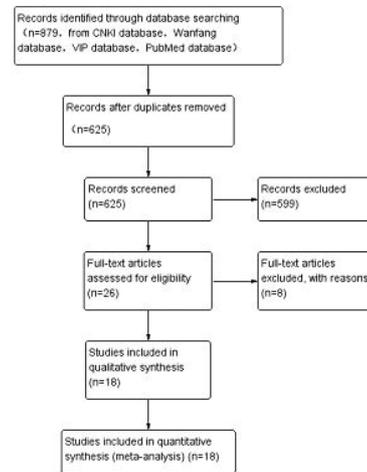


图 1 文献纳入流程图

表 1 纳入文献资料特征表 (1)

作者	年份	SLE 组									
		总体			分组 标准 [(SLEDAI) 分]	活动期组			稳定期组		
		例 数 (n)	年 龄 (岁)	性别 (F/M)		例 数 (n)	年 龄 (岁)	性别 (F/M)	例 数 (n)	年 龄 (岁)	性别 (F/M)
A Rana 等 ^[16]	2012	40	5~16	34:6	-	-	-	-	-	-	-
白雪等 ^[33]	2013	33	33.34 ± 12.7	30:3	-	11	-	-	22	-	-
孙鹏等 ^[25]	2019	76	-	-	≥10	46	35.68 ± 4.72	39:7	30	34.55 ± 4.66	26:4
许化恒 ^[20]	2014	36	61.26 ± 3.36	26:10	≥10	19	60.38 ± 2.69	15:4	17	63.38 ± 2.13	11:6
熊小琴 ^[22]	2019	80	-	-	>9	37	44.28 ± 7.22	21:16	43	42.39 ± 6.97	29:14
王晓等 ^[23]	2013	33	36.52 ± 11.82	30:3	≥10	17	-	-	16	-	-
陶鹏辉 ^[24]	2017	67	-	-	≥10	32	31.57 ± 8.43	25:7	35	30.78 ± 8.52	22:10
李传静等 ^[27]	2015	65	27.36 ± 6.36	60:5	≥10	33	-	-	32	-	-
张羽 ^[18]	2017	82	23~58	57:25	-	-	-	-	-	-	-
黄华等 ^[29]	2014	70	39 ± 13	62:8	≥5	38	-	-	32	-	-
贾慧宇等 ^[28]	2018	65	38.7 ± 12.5	56:9	≥10	33	-	-	32	-	-
陈方如等 ^[32]	2019	30	32.5	29:1	-	-	-	-	-	-	-
徐维家等 ^[21]	2013	38	40 ± 13	34:4	≥10	20	-	-	18	-	-
张成诗 ^[19]	2013	40	38 ± 12	31:9	≥10	23	-	-	17	-	-
李志等 ^[26]	2015	38	36.2 ± 12.51	33:5	≥10	22	-	-	16	-	-
陈丽等 ^[31]	2019	78	-	-	≥8	39	47.65 ± 3.24	15:24	39	47.16 ± 3.95	19:20
高丽霞等 ^[30]	2011	43	29.2 ± 7.4	40:3	-	-	-	-	-	-	-
Roba M. Talaat 等 ^[17]	2015	60	28.58 ± 7.3	56:4	≥6	32	-	-	28	-	-

检测方法均为 ELISA 法。

表 1 纳入文献资料特征表 (2)

作者	正常对照组			NOS 评分 (分)
	例数(n)	年龄(岁)	性别(F/M)	
A Rana 等 ^[16]	20	10~15	15:5	7
白雪等 ^[33]	20	30.32 ± 7.55	14:6	6
孙鹏等 ^[25]	40	35.21 ± 4.74	34:6	6
许化恒 ^[20]	23	61.47 ± 3.09	21:12	6
熊小琴 ^[22]	40	43.79 ± 6.88	23:17	7
王晓等 ^[23]	28	37.29 ± 8.62	26:2	7
陶鹏辉 ^[24]	22	31.06 ± 8.54	18:4	7
李传静等 ^[27]	30	29.47 ± 5.93	27:3	7
张羽 ^[18]	50	22~61	30:20	7
黄华等 ^[29]	30	40 ± 9	27:3	7
贾慧宇等 ^[28]	25	38.6 ± 10.9	18:7	6
陈方如等 ^[32]	15	28.1	14:1	6
徐维家等 ^[21]	20	40 ± 11	17:3	6
张成诗 ^[19]	40	38 ± 13	30:10	7
李志等 ^[26]	21	40.35 ± 10.21		6
陈丽等 ^[31]	39	47.84 ± 3.35	18:21	7
高丽霞等 ^[30]	20	31.0 ± 6.1	18:2	6
Roba M. Talaat 等 ^[17]	24	29.70 ± 6.96	22:2	7

检测方法均为 ELISA 法。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 SLE 组与正常组外周血 IL-23 水平比较 对 8 项研究共计 628 例患者进行异质性检验 $I^2 = 95\%$, $P < 0.000 01$, 采用随机效应模式。结果提

示 SLE 组患者 IL-23 水平较健康组人群升高 (SMD=2.80, 95% CI (1.72, 3.89), $P < 0.000 01$), 见图 2。

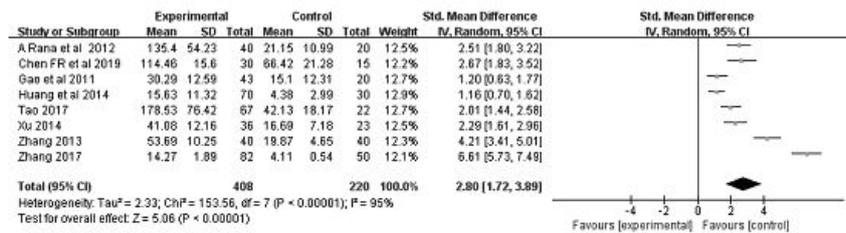


图 2 SLE 组与正常组外周血 IL-23 水平比较

2.3.2 SLE 活动期组与 SLE 稳定期组外周血 IL-23 水平比较 对 12 项研究共计 669 例患者进行异质性检验 $I^2=91\%$, $P < 0.000 01$, 采用随机效应模式。结果显示其中一项研究数据结果与其他研究数据结果相反, 其异质性可能与地区、种族差异相关, 删除此项研究后再次进行分析, 结果提示 SLE 活动期组患者 IL-23 水平较 SLE 稳定期组患者升高 ($I^2=82\%$, $P < 0.000 01$, SMD=1.

63, 95% CI (1.17, 2.08), $P < 0.000 01$), 见图 3。

2.3.3 狼疮性肾炎组与未累及肾脏组外周血 IL-23 水平比较 对 4 项研究共计 198 例患者进行异质性检验 $I^2=0\%$, $P = 0.71$, 采用随机效应模式。结果提示狼疮性肾炎组与未累及肾脏组 IL-23 水平无显著性差异 (SMD=0.18, 95% CI (-0.11, 0.46), $P = 0.22$), 见图 4。

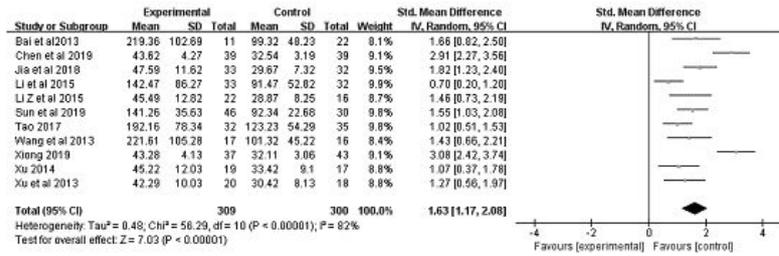


图 3 SLE 活动期组与 SLE 稳定期组外周血 IL-23 水平比较

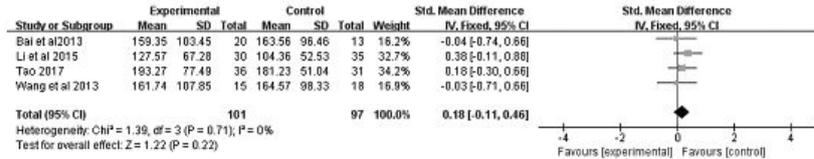


图 4 狼疮性肾炎组与未累及肾脏组外周血 IL-23 水平比较

2.3.4 SLE 抗 dsDNA 抗体阳性组与抗 dsDNA 抗体阴性组外周血 IL-23 水平比较 对 2 项研究共计 98 例患者进行异质性检验 $I^2 = 0\%$, $P = 0.97$, 采用固定效应模式。结果提示 SLE 患者抗 dsDNA

抗体阳性组与阴性组 IL-23 水平无显著性差异 (SMD=-0.01, 95% CI (-0.44, 0.41), $P = 0.95$), 见图 5。

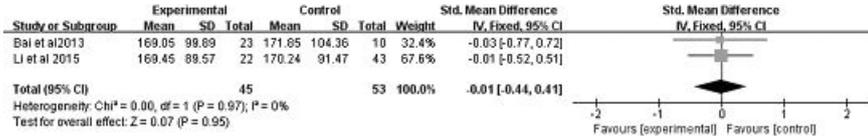


图 5 SLE 抗 dsDNA 抗体阳性组与抗 dsDNA 抗体阴性组外周血 IL-23 水平比较

2.3.5 敏感性分析 对各项研究结果进行敏感性分析, 当笔者逐篇排除各项研究后, I^2 并无显著变化, 表明研究结果具有可靠性与稳定性。

部组织损伤和机体免疫调节, 当免疫调节功能失衡时可诱发相关免疫性疾病^[35-37]。细胞因子相关的研究, 可为各种免疫疾病的诊断和治疗方法提供新思路、新方法。

3 讨论

SLE 病因复杂、临床症状多样, 可表现为皮疹、肾小球肾炎、多发性关节炎、浆膜炎以及中枢神经系统病变等症状, 患病年龄覆盖较广, 儿童与成年人均可发病, 育龄期女性高发, 全球患病率和发病率存在一定的差异^[34]。其发病机制与遗传和环境相关, 越来越多的研究表明, 各种细胞因子参与了 SLE 的发病机制^[35]。细胞因子 (cytokine, CK) 作为介导各种免疫细胞分化、成熟和激活的活跃介质, 可参与全身炎症反应、局

白介素近年来的关注度持续升高, 白介素是由淋巴细胞、单核细胞或其它非单个核细胞产生的细胞因子, 在造血、炎症以及免疫调节等过程中起重要调节作用。IL-23 是 IL-12 细胞因子家族的成员, 主要由巨噬细胞和树突状细胞分泌, 也可由感觉神经节、小胶质细胞等生成^[12, 38]。IL-23 与 IL-12 均由异二聚体结构组成, IL-23 除了特异性亚基 p19 外, 与 IL-12 共享一个 p40 亚基^[15, 39]。IL-23 具有独特的免疫学特性, 如分化和表达记忆 T 细胞、参与 Th1、Th17 等细胞的扩增以及促进 IL-17 的生成^[38-40]。IL-23 已被证明与慢性炎症性疾

病有密切联系,在多发性硬化症、SLE、类风湿关节炎、原发性抗磷脂综合征、脊柱关节炎以及炎症性肠病中均观测到血清 IL-23 水平的升高^[41-46]。IL-23/IL-17 轴作为连接先天性和适应性免疫的“桥梁”,其在各种自身免疫性疾病的发病机制中起着重要作用,如强直性脊柱炎、类风湿关节炎、银屑病、克罗恩病和葡萄膜炎等疾病^[47-48]。

有研究报道, SLE 患者体内 Th17 细胞比例和血清中 IL-17 的含量增加,并且证实 Th17 细胞和 IL-17 与 SLE、狼疮性肾炎的发病相关, IL-17 可导致自身免疫性小鼠体内 B 细胞耐受性的丧失,为 Th17 细胞和双阴性调节性 T 细胞在 SLE 发病机制中发挥作用起到了促进作用^[49-50]。IL-23 或可通过参与 Th17 细胞的扩增和促进 IL-17 的生成参与 SLE 的发病机制。Dai H 等人^[51]发现, IL-23 受体缺乏的 MRL/lpr 小鼠与野生型小鼠相比, IL-23 受体缺乏的 MRL/lpr 小鼠体内 T 细胞的 IL-17 水平下降、IL-2 水平升高。同时他们在体外试验中向 SLE 患者 T 细胞添加 IL-23,发现其可诱导 IL-17 的产生,同时限制 IL-2 的产生。IL-23 可能通过诱导促炎细胞因子 IL-17 的产生、抑制调节细胞因子 IL-2 的生成,进而促进滤泡辅助性 T 细胞和双阴性调节性 T 细胞的扩张,促进致病性自身抗体的生成和炎症的加重。

Chen DY 等^[52]发现,狼疮性肾炎患者血清 IL-17 和 IL-23 水平与健康对照组相比明显升高,肾小球 IL-17 和 IL-23 表达水平显著升高,该结果表明 IL-23/IL-17 轴在 SLE 肾脏炎症的发生发展中起到了重要作用。有研究发现,狼疮肾炎患者中 IL-23 水平上调,肾小球 IL-23 表达与患者 SLEDAI 水平成正相关,而另一些研究结果则证明 IL-23 与 SLE 活动性及狼疮肾炎并无相关性^[41,53]。由于 IL-23 与 SLE 的相关性仍存在争议,相关研究的结果不同可能与研究人群的异质性、样本量的大小、区域与种族等因素相关。本文结果显示, IL-23 水平升高可能与 SLE 的发病及病情活动程度相关,与肾脏损害或抗 dsDNA 抗体阳性可能无关。

近年来细胞因子靶向治疗是临床研究的热点^[54-55]。Ustekinumab (尤特克单抗)是一种针对 IL-12 和 IL-23 共有的 p40 亚基的人 IgG1 κ 单克隆抗体,它通过与 p40 亚基的连接,阻止了其 IL-12R β 1 细胞表面受体的结合,从而抑制了 IL-12 和 IL-23 细胞因子的活性^[48,56]。Ustekinumab 现已被美国食品药品监督管理局和欧洲药品管理局批准用于不同的自身免疫性疾病,包括银屑病、

银屑病关节炎以及克罗恩病等,但其对于 SLE 的疗效尚在评估中^[40,56-59]。有研究表明在活动期 SLE 患者的二期临床随机对照实验中, Ustekinumab 组疗效要明显优于安慰剂组,且对于有皮肤和关节症状的 SLE 患者更为显著, SLE 患者治疗后 C3 水平可显著增加、抗 dsDNA 水平降低,提示 Ustekinumab 在 SLE 中可以起到免疫调节作用^[60]。拮抗 IL-23 或可有效改善 SLE 患者的病情和预后,细胞因子靶向治疗与常规治疗手段相比,如糖皮质激素和细胞毒素,可减少机体毒性和耐药性的产生。IL-23 可能为潜在的 SLE 生物标记物和新生物制剂候选靶点,未来仍需进行更多的探讨研究和临床试验验证。

本研究存在一定局限性,纳入文献数量有限,样本量不够大,诊断标准和分组标准不统一。纳入的文献研究对象来自 3 个国家地区,以中国为主,可能存在地区偏移,且中文文献对于随机和盲法的描述较模糊,偏移风险较高。

综上所述, SLE 的发病及病情活动程度与 IL-23 水平升高密切相关,其作用机制可能与 IL-23 参与 Th17 细胞的扩增、促进 IL-17 的产生以及抑制 IL-2 的生成等途径相关,国内外尚缺乏关于 IL-23 和 SLE 相关性的 RCT 研究,本文纳入文献的数量及质量存在一定局限性,今后仍需扩大研究规模、提高研究质量,不断探索二者的相互关联与作用机制。

[参考文献]

- [1] GC T. Systemic lupus erythematosus[J]. The New England Journal of Medicine, 2011, 365(22):2110-2121.
- [2] Danchenko N, Satia J A, Anthony M S. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden[J]. Lupus, 2006, 15(5):308-318.
- [3] Lai N S, Koo M, Yu C L, et al. Immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: the role of aberrant expression of non-coding RNAs in T cells [J]. Clin Exp Immunol, 2017, 187(3):327-336.
- [4] Paley M A, Strand V, Kim A H. From mechanism to therapies in systemic lupus erythematosus [J]. Curr Opin Rheumatol, 2017, 29(2):178-186.
- [5] Al-Janadi M, Al-Balla S, Al-Dalaan A, et al. Cytokine profile in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other rheumatic diseases [J]. J Clin Immunol, 1993, 13(1):58-67.
- [6] Kailashiya V, Singh U, Rana R, et al. Regulatory T cells and their association with serum markers and symptoms in

- systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis [J]. *Immunol Invest*, 2019,48(1):64-78.
- [7] Valencia-Pacheco G, Layseca-Espinosa E, Nino-Moreno P, et al. Expression and function of IL-10R in mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Scand J Rheumatol*, 2006,35(5):368-378.
- [8] Kastelein R A, Hunter C A, Cua D J. Discovery and biology of IL-23 and IL-27: Related but functionally distinct regulators of inflammation [J]. *Annu Rev Immunol*, 2007,25(25):221-242.
- [9] Li Y, Wang H, Lu H, et al. Regulation of Memory T Cells by Interleukin-23 [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2016,169(3):157-162.
- [10] Beadling C, Slifka M K. Regulation of innate and adaptive immune responses by the related cytokines IL-12, IL-23, and IL-27 [J]. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 2006,54(1):15-24.
- [11] Langrish C L, McKenzie B S, Wilson N J, et al. IL-12 and IL-23: Master regulators of innate and adaptive immunity [J]. *Immunol Rev*, 2004,202(202):96-105.
- [12] Hochberg M C. Updating. The American College of Rheumatology re-vi-sed criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 1997,40(9):1725.
- [13] 中华医学会儿风湿病学分会. 系统性红斑狼疮诊断及治疗指南 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2010,14(5):342-346.
- [14] Petri M, Orbai A M, Alarcón G S, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis & Rheumatism*, 2012,64(8):2677-2686.
- [15] Andreas Stang. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses [J]. *European Journal of Epidemiology*, 2010,25(9):603-605.
- [16] Rana A, Minz R W, Aggarwal R, et al. Gene expression of cytokines (TNF- α , IFN- γ), serum profiles of IL-17 and IL-23 in paediatric systemic lupus erythematosus [J]. *Lupus*, 2012,21(10):1105-1112.
- [17] Talaat R M, Mohamed S F, Bassyouni I H, et al. Th1/Th2/Th17/Treg cytokine imbalance in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: Correlation with disease activity [J]. *Cytokine*, 2015,72(2):146-153.
- [18] 张羽. 系统性红斑狼疮患者血清白细胞介素IL-17、IL-23含量检测及其与病情活动性的相关性研究 [J]. *海南医学院学报*, 2017,23(11):1495-1498.
- [19] 张成诗. 系统性红斑狼疮患者外周血Th17细胞比例及不同细胞因子微环境对其分化的影响 [J]. *医学信息*, 2013,26(18):159-160.
- [20] 许化恒. 外周血中Th17、Th1、IL-23及IFN- γ 在老年系统性红斑狼疮患者中的表达及临床意义 [J]. *中国老年学杂志*, 2014,34(16):4553-4554.
- [21] 徐维家,李志,杨婷婷,等. 系统性红斑狼疮患者Th17和Th1细胞及其细胞因子水平的变化及临床意义 [J]. *检验医学*, 2013,28(5):396-399.
- [22] 熊小琴. 系统性红斑狼疮患者IL-18、IL-23、IFN- γ 变化及临床意义 [J]. *中外医学研究*, 2019,17(32):53-55.
- [23] 王晓,华春秀,柴华旗. 系统性红斑狼疮患者血浆IL-17和IL-23的表达及意义 [J]. *山东医药*, 2013,53(01):91-92.
- [24] 陶鹏辉. 系统性红斑狼疮患者血清IL-17、IL-23、HMGB1表达水平及临床意义 [J]. *实验与检验医学*, 2017,35(02):177-180.
- [25] 孙鹏,刘尧,胡劲辉,等. 补体C3与C4和IL-23在系统性红斑狼疮患者感染诊断中的价值 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2019,29(4):570-573.
- [26] 李志,杨婷婷,李文哲,等. 系统性红斑狼疮患者外周血Th17与Treg细胞及相关细胞因子表达的研究 [J]. *中国实验诊断学*, 2015,19(2):253-255.
- [27] 李传静,乐静,刘爱林,等. 系统性红斑狼疮患者血清IL-23表达水平及临床相关性研究 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2015,14(03):204-207.
- [28] 贾慧宇,程光慧. Th17细胞与Treg细胞及相关细胞因子在SLE患者外周血中的表达及意义 [J]. *河北医学*, 2018,24(8):1277-1281.
- [29] 黄华,陈勇,楼燕如,等. Th17/Treg在系统性红斑狼疮患者中的探讨 [J]. *现代实用医学*, 2014,26(09):1078-1079.
- [30] 高丽霞,郭惠芳,马丽艳,等. 系统性红斑狼疮中Th17细胞相关细胞因子的变化 [J]. *临床荟萃*, 2011,26(16):1408-1410.
- [31] 陈丽,陈毅华,朱乙声,等. 系统性红斑狼疮患者外周血粘附分子、免疫球蛋白和细胞因子含量检测的临床意义 [J]. *河北医药*, 2019,41(07):1061-1064.
- [32] 陈方如,蒙坚,刘群英,等. 树突状细胞相关细胞因子在系统性红斑狼疮患者血清中的表达及意义 [J]. *重庆医学*, 2019,48(16):2747-2749, 2754.
- [33] 白雪,高美华,王好玉,等. TH17细胞相关细胞因子IL-17和IL-23在系统性红斑狼疮中的表达及其意义 [J]. *现代生物医学进展*, 2013,13(10):1937-1940.
- [34] Danchenko N, Satia J A, Anthony M S. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: A comparison of worldwide disease burden [J]. *Lupus*, 2006,15(5):308-318.
- [35] Jacob N, Stohl W. Cytokine disturbances in systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2011,13(4):228.
- [36] Yap D Y H, Lai K N. The role of cytokines in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus from bench to bedside [J]. *Nephrology*, 2013,18(4):243-255.
- [37] Apostolidis S A, Lieberman L A, Kis-Toth K, et al. The dysregulation of cytokine networks in systemic lupus erythematosus [J]. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 2011,31(10):769-779.
- [38] Tato C M, Cua D J. Reconciling id, ego, and superego

- within interleukin 23 [J]. *Immunological Reviews*, 2008,226(1):103-111.
- [39] Tan Z Y, Bealgey K W, Fang Y, et al. Interleukin-23: Immunological roles and clinical implications [J]. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2009,41(4):733-735.
- [40] Teng M W, Bowman E P, McElwee J J, 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.
- [41] Fischer K, Przepiera B, Dzak H, Sawicki M, et al. Serum interleukin-23 in polish patients with systemic lupus erythematosus: Association with lupus nephritis, obesity, and peripheral vascular disease[J]. *Mediators of Inflammation*, 2017,2017:1-9.
- [42] Ergen E N, Yusuf N. Inhibition of interleukin-12 and/or interleukin-23 for the treatment of psoriasis: What is the evidence for an effect on malignancy[J]. *Experimental Dermatology*, 2018,27(7):737-747.
- [43] Pepple K L, Lin P. Targeting Interleukin-23 in the treatment of noninfectious uveitis [J]. *Ophthalmology*, 2018,125(12):1977-1983.
- [44] Zaky D S E, El-Nahrery E M A. Role of interleukin-23 as a biomarker in rheumatoid arthritis patients and its correlation with disease activity[J]. *International Immunopharmacology*, 2016,31(31):105-108.
- [45] Yuan N, Yu G, Liu D, et al. An emerging role of interleukin-23 in rheumatoid arthritis[J]. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 2019,41(2):185-191.
- [46] Rong C, Rong C, Hu W, et al. Interleukin-23 as a potential therapeutic target for rheumatoid arthritis[J]. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2012,361(1):243-248.
- [47] Frieder J, Kivelevitch D, Haugh I, et al. Anti IL 23 and anti IL 17 biologic agents for the treatment of immune mediated inflammatory conditions[J]. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2018,103(1):88-101.
- [48] Larosa M, Zen M, Gatto M, et al. IL-12 and IL-23/Th17 axis in systemic lupus erythematosus [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2019,244(1):42-51.
- [49] Su á rez-Fueyo A, Bradley S J, Tsokos G C. T cells in systemic lupus erythematosus [J]. *Current Opinion in Immunology*, 2016,43:32-38.
- [50] Zhang Z, Kyttaris V C, Tsokos G C. The role of IL-23/IL-17 axis in lupus nephritis[J]. *The Journal of immunology (1950)*, 2009,183(5):3160-3169.
- [51] Dai H, He F, Tsokos G C, et al. IL-23 limits the production of IL-2 and promotes autoimmunity in lupus [J]. *The Journal of Immunology (1950)*, 2017,199(3):903-910.
- [52] Chen D, Chen Y, Wen M, et al. The potential role of Th17 cells and Th17-related cytokines in the pathogenesis of lupus nephritis[J]. *Lupus*, 2012,21(13):1385-1396.
- [53] Zickert A, Amoudruz P, Sundstrom Y, et al. IL-17 and IL-23 in lupus nephritis - association to histopathology and response to treatment[J]. *BMC Immunol*, 2015,16(1):7.
- [54] 王立, 张奉春. 白细胞介素-6受体阻滞剂与自身免疫性疾病[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2010,4(01):55-60.
- [55] 田新平, 曾小峰. 生物制剂在风湿性疾病治疗中的应用[J]. *继续医学教育*, 2006,20(28):66-76.
- [56] Johnsson H J, McInnes I B. Interleukin-12 and interleukin-23 inhibition in psoriatic arthritis [J]. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2015,33(5 Suppl 93):S115.
- [57] Katsanos K H, Papamichael K, Feuerstein J D, et al. Biological therapies in inflammatory bowel disease: Beyond anti-TNF therapies [J]. *Clinical Immunology*, 2019,206(206):9-14.
- [58] Roberts J, O'Rielly D D, Rahman P. A review of ustekinumab in the treatment of psoriatic arthritis [J]. *Immunotherapy*, 2018,10(5):361-372.
- [59] L ó pez-Ferrer A, Laiz A, Puig L. The safety of ustekinumab for the treatment of psoriatic arthritis [J]. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2017,16(6):733-742.
- [60] Van Vollenhoven R F, Hahn B H, Tsokos G C, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, an IL-12 and IL-23 inhibitor, in patients with active systemic lupus erythematosus: results of a multicentre, double-blind, phase 2, randomised, controlled study[J]. *Lancet*, 2018,392(10155):1330-1339.