

白细胞介素 35 在变应性鼻炎中的研究进展

张婷¹, 王美兰², 高映勤²

- 大理大学 药学院, 云南 大理 671000
- 昆明市儿童医院 耳鼻咽喉头颈外科, 云南 昆明 650100

摘要: 白细胞介素 35 (interleukin-35, IL-35) 是 IL-12 家族的一员, 是一种主要由调节性 T 细胞和树突细胞等免疫细胞分泌的免疫调节因子, 可诱导不同类型的调节细胞, 例如 IL-35 诱导型调节性 T 细胞 (iT_r35)、产生 IL-10 的调节性 B 细胞 (IL-10+Bregs), 以及产生 IL-35 的调节性 B 细胞 (IL-35+Bregs), 在许多疾病中调节免疫系统方面发挥着重要作用。多项研究结果表明 IL-35 具有维持免疫系统平衡、调节炎症反应、抑制细胞免疫应答等重要作用。最近的研究发现 IL-35 在变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 的发生发展中也具有一定的作用。本文对 IL-35 进行概述, 总结了 IL-35 在变应性鼻炎中的相关研究进展, 讨论了其可能参与 AR 的发病机制, 假设 IL-35 可能成为治疗 AR 的新靶点。然而还需要更多的研究进一步来评估这一假设。

关键词: 白介素-35; 细胞因子; 变应性鼻炎; 嗜酸性粒细胞; 免疫治疗

中图分类号: R765.21 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-3770(2025)05-0139-09

引用格式: 张婷, 王美兰, 高映勤. 白细胞介素 35 在变应性鼻炎中的研究进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2025, 39(5): 139-147. ZHANG Ting, WANG Meilan, GAO Yingqin. Research progress of IL-35 in allergic rhinitis[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2025, 39(5): 139-147.

Research progress of IL-35 in allergic rhinitis

ZHANG Ting¹, WANG Meilan², GAO Yingqin²

- Department of Pharmacy, Dali University, Dali 671000, Yunnan, China
- Department of Otorhinolaryngology & Head and Neck Surgery, Kunming Children's Hospital, Kunming 650100, Yunnan, China

Abstract: Interleukin-35 (IL-35) is a member of the IL-12 family and serves as an immunoregulatory factor primarily secreted by immune cells, including regulatory T cells and dendritic cells. It is capable of inducing various types of regulatory cells, such as IL-35-induced regulatory T cells (iT_r35), IL-10-producing regulatory B cells (IL-10+Bregs), and IL-35-producing regulatory B cells (IL-35+Bregs), which play significant roles in modulating the immune system across various diseases. Numerous studies have demonstrated that IL-35 is crucial for maintaining immune system homeostasis, regulating inflammatory responses, and suppressing cellular immune responses. Recent studies have found that IL-35 also plays a certain role in the occurrence and development of allergic rhinitis (AR). This article provides an overview of IL-35, summarizes the relevant research progress regarding IL-35 in allergic rhinitis, discusses its potential involvement in the pathogenesis.

Key words: Interleukin 35; Cytokine; Allergic rhinitis; Eosinophils; Immunotherapy

变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 是特异性个体接触了过敏原 (变应原) 后主要由免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE) 介导的鼻黏膜 I 型过敏性鼻炎疾病, 主要特征是鼻痒、鼻塞、喷嚏、流涕。近年来 AR 的患病率显著增加, 已成为主要的呼吸道慢性炎症性疾病, 患病率高且病程长, 治疗周期久给患者生活质量和社会经济带来严重影响^[1-3]。根据各指南

推荐, 过敏性鼻炎的综合治疗主要包括避免接触过敏原、药物治疗、免疫治疗、外科手术和患者教育^[4-5]。然而, 还有很多患者在依据指南进行规范治疗后, 症状仍无法得到有效的控制。因此仍然需要努力探索过敏性鼻炎的发病机制, 并寻找干预和治疗的新方法、新策略。

IL-12 家族由 IL-12、IL-23、IL-27、IL-35 组成,

收稿日期: 2024-03-14

基金课题: 国家自然科学基金 (82460216); 云南省科技厅重点研发计划项目 (202103AF140008); 昆明市医学科技学科后备人才培养计划 (2023-培养类别-00)

通信作者: 高映勤。E-mail: gyinqin@163.com

它有助于调节免疫系统抵抗传染病、肿瘤、自身免疫性疾病^[6-7]。白细胞介素 35 (interleukin 35, IL-35) 是一种免疫调节因子,属于 IL-12 家族的一员,主要由调节性 T 细胞 (regulatory T-cell, Treg) 和树突状细胞 (dendritic cell, DC) 等免疫细胞分泌。IL-35 在维持免疫系统平衡、调节炎症反应、抑制细胞免疫应答等方面具有重要作用,为自身免疫性炎症性疾病的新疗法提供了可能性^[8]。IL-35 是一种新型的细胞因子,是 IL-12 家族新成员,自报道以来,成为各学科领域研究的热点。IL-35 与感染、炎症、各种肿瘤、自身免疫性疾病的发生密切相关,例如炎症性肠病^[9-10]、类风湿性关节炎^[11]、胰腺癌^[12]、肺癌^[13]、肝癌^[14]等。最近多项小鼠模型研究表明,IL-35 在体内发挥抗炎作用,它抑制过敏原引起的气道高反应和炎症^[15-16]。

这些研究数据表明,探索 IL-35 的生物学功能和机制可能在 AR 的发病机制中起关键作用,IL-35 可能作为治疗 AR 的一种新策略。本文简要概述了 IL-35,包括其在调节免疫系统以及不同疾病中的生物学功能。并讨论了 IL-35 在 AR 发病机制中的应用,以及 IL-35 在 AR 中的治疗潜力。

1 IL-35 的概述

Devergne 等^[17]研究发现 EB 病毒诱导的基因 3 蛋白 (epstein barr virus induced gene 3, EBi3) 与白细胞介素-12 的 P35 亚基非共价相关,在体内形成一种新型异二聚体血生成素,由于 EBi3 在 EB 病毒转化的 B 淋巴细胞、扁桃体、脾脏和胎盘滋养细胞中表达,因此认为 EBi3-P35 异二聚体可能是一种重要的免疫调节剂。Collison 等^[18]首先报道了 EBi3 与 P35 异二聚体的结构及其免疫抑制功能,随后将其正式命名为 IL-35,是 IL-12 异二聚体细胞因子家族的新成员。IL-12 家族由 α 亚基和 β 亚基组成,其他成员还有 IL-12、IL-23 和 IL-27。IL-35 具有 IL-12 家族的典型特点,由 IL-12 的 α 链 P35 亚基 (P35 / IL-12 α) 和 IL-27 的 β 链 EBi3 亚基 (EBi3 / IL-27 β) 组成异源二聚体蛋白,在 T 细胞增殖活化和细胞因子产生方面发挥重要的调节作用^[18-19]。IL-12 和 IL-23 都被认为是促炎细胞因子,IL-27 则作为一种有效的 T 细胞免疫调节剂,具有抗炎和促炎特性^[20]。IL-35 的分泌模式使其与 IL-12 家族的其他成员区分开来,IL-12 家族其他已知成员主要由活化的抗原呈递细胞 (antigen-presenting cells, APC) 分泌,而 IL-35 主要由调节性 T 细胞 (regulatory

T cells, Tregs) 直接分泌,包括胸腺 Tregs 和外周 Tregs,作为一种抗炎和免疫抑制细胞因子发挥作用^[20-21]。随后的研究报道了 IL-35 在其他几种免疫调节细胞中的表达,如调节性 B 细胞 (Bregs)^[22]、耐受性树突状细胞^[23-24] 等都能分泌 IL-35。研究表明 IL-35 诱导 Bregs 转化为产生 IL-35 和 IL-10 的 Breg 亚群。因此调节性 B 细胞也是 IL-35 的来源^[25]。

IL-12 家族成员皆为由两个不同亚基构成的异源二聚体,他们的受体也是二聚体。研究表明,IL-35 受体可以是异二聚体或同源二聚体,由 gp130、IL-12R β 2 链和 IL-27R α 的构型组成,IL-27R α 激活依赖于蛋白质 STAT 的信号通路。IL-35 受体至少有 2 个同源二聚体 (IL-12R β 2/IL-12R β 2 和 gp130/gp130) 和 2 个异二聚体 (IL-12R β 2/gp130 和 IL-12R β 2/IL-27R α) 4 个构型。IL-35 信号通路在 B 细胞和 T 细胞中是由 JAK1、JAK2、STAT1、STAT3 和 STAT4 组成,介导信号传递^[26-27]。

2 IL-35 的生物学功能

IL-35 是一种重要的免疫调节因子,研究报道其生物学功能主要有:①诱导天然 T 细胞转化为新型 Tregs—IL-35 诱导型调节性 T 细胞 (IL-35 induced regulatory T cells, iTr35)。Treg 在维持免疫学自耐受性中具有关键作用,IL-35 可以诱导人或小鼠 T 细胞产生一个称为 iTr35 的调控群体,该群体可以通过 IL-35 介导免疫抑制作用^[21];②IL-35 还能诱导 Treg 细胞的增殖和分化,在增强 Tregs 免疫抑制功能同时也抑制 Th17 细胞在自身免疫中的功能^[27-28]。Xie 等^[29]的研究表明 IL-35 可以通过丝裂原激活蛋白激酶 (MEK) 和 c-Jun N 氨基末端蛋白激酶 (JNK) 通路抑制 Th17 反应;③下调 Th2 细胞和 2 型固有淋巴细胞 (ILC2s) 的细胞分化、增殖和 2 型细胞因子的产生以及抑制 B 细胞产生 IgE^[30];④诱导人的 B 细胞转化为 IL-35+Bregs。IL-35 可以诱导人的 B 细胞向调节性 B 细胞 (regulatory B cells, Breg) 转化并促进 Breg 产生 IL-35 来治疗自身免疫性疾病和炎症性疾病^[23]。IL-35+Bregs 还能通过诱导感染耐受来抑制中枢神经系统自身免疫性疾病,从而使常规 B 细胞获得抑制病原性 Th17 反应的调节功能。IL-35 功能多样复杂,还需进一步的研究学习,多项研究表明其具有广泛的临床应用前景,有望成为新的有价值的研究方向。见图 1。

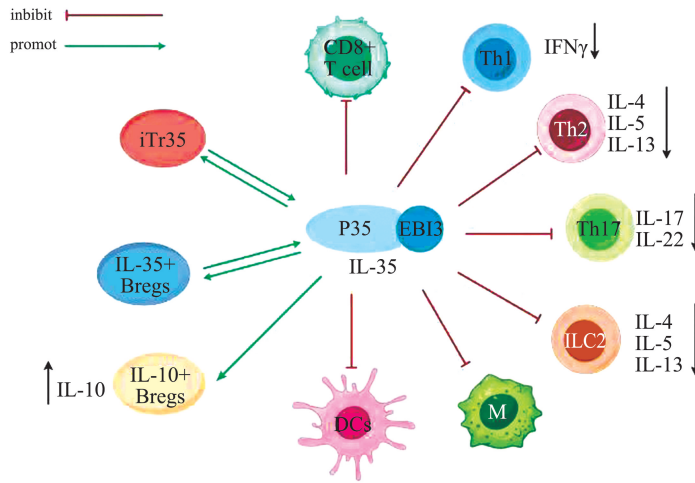


图 1 IL-35 的生物学功能
 Figure 1 Biological functions of IL-35

3 IL-35 在人类疾病中的表达

近年来对 IL-35 的研究越来越多,这种兴趣的增加可能是由于 IL-35 具有广泛的生物学功能,包括细胞分化、肿瘤进展和免疫调节等。IL-35 的表达在许多疾病中失调,在不同的疾病中 IL-35 可能发挥不同的作用。在大多数疾病中,IL-35 细胞因子水平降低,通过抑制炎症和免疫调节具有保护作用。

然而,也有研究报道了不一样的结果,Xie 等^[31] 研究表明,类风湿性关节炎 (RA) 患者血清中 IL-35 水平升高;Li 等^[32] 表明 RA 患者血清 IL-35 水平升高,可能参与调节 RA 的发病机制,尤其是疾病活动度。这表明 IL-35 在某些疾病中可能具有促炎作用。IL-35 在风湿病中的表达或增加或减少,与疾病的发病机制相关,IL-35 在风湿病的发展中可能同时具有促炎和抗炎作用^[33]。见表 1。

表 1 IL-35 水平和某些人类疾病生物学功能的发现
 Table 1 IL-35 levels and certain human disease biological functions

文献	研究对象及疾病	试验方法	血液中 IL-35 水平	结论
Xie 等 ^[31]	100 名类风湿性关节炎 (RA) 患者 VS 51 名健康对照	ELISA; 血清	增加	与对照组相比, RA 患者的血清 IL-35 水平升高; IL-35 可能是诊断 RA 的良好标志物。
Nakano 等 ^[34]	17 例活动性 RA 患者 VS 10 例非活动性 RA 患者	ELISA ; 外周血	降低	活动性 RA 患者血清 IL-35 水平和 Treg 数量显著降低。
Wang 等 ^[35]	成年哮喘患者 VS 健康对照	ELISA 检测血浆; qPCR 测 PBMC 中的 IL-35 亚基 EB13 的 mRNA 表达水平	降低	过敏性哮喘患者的 IL-35 蛋白和 mRNA 水平降低。
Abushouk 等 ^[36]	48 例儿童哮喘患者 VS 47 例健康对照	ELISA; 血清	增加	与对照组相比, 哮喘患者表现出显著更高的 IgE 和 IL-35 水平。IL-35 水平与 IgE 水平呈负相关。
Fogel 等 ^[37]	673 名原发性干燥综合征 (pSS) 患者 VS 585 名健康对照	ELISA; 血清	降低	pSS 患者血清 IL-35 水平降低, IL-35 水平与低疾病活动度负相关。
Saeed 等 ^[38]	40 例格雷夫斯病 (GD) 患者 VS 40 例健康对照	ELISA; 血清	降低	与对照组相比, GD 患者血清 IL-35 水平降低, 表明这些细胞因子在 GD 中可能具有抗炎作用。
Zhao 等 ^[39]	42 例活动性克罗恩病 (CD) 患者 VS 健康对照	ELISA; 血清	降低	CD 患者 B 细胞介导的 IL-35 蛋白分泌低于对照组。IL-35-Fc 预处理能够显著增加 B 细胞的 IL-35 产生, 并消除对照组和 CD 患者之间 IL-35 产生能力的差异。

续表

文献	研究对象及疾病	试验方法	血液中 IL-35 水平	结论
Zhao 等 ^[40]	114 名结节病患者 VS 24 名健康对照者	ELISA 检测血清; FCM 检测外周血	增加	活动性结节病患者血清 IL-35 水平显著升高,IL-35 水平降低与持续性疾病相关。IL-35 水平可能与 Breg 细胞功能更相关。与稳定结节病患者和健康对照组相比,活动性结节病患者外周血中 Breg 和 Tfh 细胞的比例显著更高。

注:酶联免疫吸附测定(enzyme-linked Immunosorbent assay, ELISA);流式细胞术(flow cytometry, FCM);实时荧光定量 PCR(quantitative real-time polymerase chain reaction, qPCR);外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMC)。

4 IL-35 在变应性鼻炎中的作用

AR 是一种以 Th2 为主,主要由 IgE 介导的鼻黏膜 I 型过敏性疾病。多项研究表明 IL-35 能抑制过敏原引起的气道高反应和炎症,Kouzaki 等^[41]的研究发现 IL-35 是日本雪松花粉症(Japanese cedar pollinosis, JCP)中重要的抗炎细胞因子,患者受过敏原刺激后 IL-35 的产生会减少。Bayrak 等^[42]前瞻性研究发现 AR 患者中检测到的 IL-35 水平低于对照组;同样 Ruan 等^[43]的研究中得出 AR 儿童血清中 IL-35 水平下降。IL-35 被认为是一种免疫调节剂,可能以多种方式参与 AR 的发病机制,有望在 AR 治疗中发挥作用。

4.1 IL-35 在 AR 发病机制和治疗效果中的潜在参与

IL-35 在阻断 Th2 细胞方面具有重要作用。传统上,2 型 CD4+ T 辅助性(Th2)细胞被认为是 AR 发展的关键,在 AR 患者中 IL-4、IL-5、IL-13 等 Th2 型细胞因子表达上调^[1]。IL-35 通过抑制转录因子 GATA3 和 IL-4 的表达并限制 Th2 增殖来阻断 Th2 的发育和功能,IL-35 还可以介导 Th2 细胞向 iTreg 的转化^[6]。IL-35 显著抑制 AR 患者特异性 T 细胞反应,它还显著降低了 IL-4、IL-5、IL-13 的产量,同时降低了 Th2 和 Th17 细胞诱导的体内过敏性鼻炎,IL-35 可能导致 Th2 免疫反应的抑制^[44]。人鼻上皮细胞(HNECs)分泌的胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)、IL-33 和 IL-25 在过敏性疾病的发展中被称为“主开关”。IL-35 抑制 HNECs 中促炎细胞因子(IL-25、IL-33、TSLP)的表达,并在早期调节 Th2 和嗜酸性粒细胞炎症^[45]。Ruan 等^[43]研究中也表明 AR 儿童 IL-35 水平与症状严重程度呈负相关,并证实了 IL-35 在调节 AR 儿童 Th1/Th2 细胞因子水平中作用。

IL-35 对 II 型先天淋巴细胞(ILC2)有直接抑制作用,AR 患者也可能从中受益。IL-35 和 II 型内源淋巴细胞均与儿童过敏性鼻炎的严重程度高度相关,前者呈负相关,后者呈正相关^[46]。IL-35 可以直

接抑制或通过诱导 Treg 和 AR 中的 ILC2 之间的相互接触抑制 ILC2 反应^[47]。

IL-35 抑制 Th17 细胞的分化。IL-35 可以通过丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein, MEK)和 c-Jun N 末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)通路抑制 AR 中的 Th17 反应^[29]。AR 患者中 IL-35 的低表达可能抑制 Treg 细胞的增殖,导致 Th17 细胞功能亢进,增加 IL-17 的分泌,导致 Treg/Th17 细胞失衡。尹雪等^[48]研究表明 IL-35 对 Tregs/Th17 细胞的平衡具有调节作用。因此也可以推断 IL-35 在 AR 中的潜在调节作用。

为了研究 IL-35 对小鼠过敏性鼻炎的体内作用,Suzuki 等^[49]研究团队将小鼠致敏,然后进行 rIL-35 的鼻内给药,结果表明鼻内给药 rIL-35 显著降低了特异性 IgE 的水平、抑制了特异性 T 细胞增殖以及 IL-4 和 IL-5 的产生,可抑制鼻过敏反应和症状,还能减少鼻粘液中嗜酸性粒细胞的数量。这表明 IL-35 治疗 AR 是有效的。IL-35 能够抑制引起过敏反应的多种细胞因子,IL-35 与过敏性鼻炎具有一定关系,有望成为治疗 AR 的新方向,但具体的功能和机制需要更多的深入研究。

4.2 IL-35 与嗜酸性粒细胞

嗜酸性粒细胞通过释放有毒物质在 AR 的发生发展中起着重要作用,IL-35 可以通过减少鼻粘液中嗜酸性粒细胞的数量来抑制鼻过敏症状^[49]。Huang 等^[50]研究证实了 IL-35 通过减少嗜酸性粒细胞、淋巴细胞、中性粒细胞和 Th2 细胞因子来减轻过敏原特异性 Th2 细胞系介导的过敏性气道炎症。Li 等^[16]报道了 IL-35 基因的转移可以减少哮喘小鼠模型中嗜酸性粒细胞的浸润和 Th2 细胞因子的表达。此外,Suzuki 等^[49]研究中也发现 IL-35 减少了过敏性鼻炎小鼠鼻粘液中嗜酸性粒细胞的数量。Ruan 等^[43]研究中发现 AR 儿童血清中的嗜酸性粒细胞计数和 ECP 水平与血清 IL-35 水平呈负相关,表明 IL-35 可能会在儿童 AR 的发病过程中作为新的嗜酸性粒细胞调节因子发挥作用。Kanai 等研

究^[51]表明 IL-35 对气道嗜酸性粒细胞增多症负向调节,部分是通过减少吸引嗜酸性粒细胞的趋化因子配体 11 (chemokine CC-motif ligand 11, CCL11) 和 CCL24 的产生,从而减少气道嗜酸性粒细胞增多。Zeng 等^[52]最近的研究结果首次提出,IL-35 在 AR 中通过磷酸肌醇 3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) 途径促进嗜酸性粒细胞的凋亡,并通过胞外调节蛋白激酶、PI3K 或丝裂原活化蛋白激酶通路抑制嗜酸性粒细胞的粘附、迁移和激活,提示 IL-35 未来可能作为治疗 AR 的新方向。

4.3 IL-35 与特异性免疫治疗

过敏原特异性免疫治疗 (allergen Immunotherapy, AIT) 是 AR 的一线治疗方法,有可能改变疾病的自然进程。该疗法是针对 IgE 介导的 I 型变态反应性疾病的对因治疗,目前临床常用的过敏原免疫治疗方法有舌下免疫治疗 (sublingual immunotherapy, SLIT) 和皮下免疫治疗 (subcutaneous immunotherapy, SCIT) 两种,对常规药物治疗无反应的患者有效。过去几十年的研究和临床试验阐明了免疫疗法诱导耐受的潜在机制,包括减少过敏原特异性 Th2, 诱导调节性 T 细胞和 B 细胞,并产生 IgG 和 IgA “阻断” 抗体^[53]。AIT 后的免疫耐受状态与诱导不同表型的 Tregs 有关,包括 IL-10、IL-35, 以及转化生长因子 β 产生的 Tregs 和叉头蛋白 3 (Foxp3) Tregs^[54-55]。IL-35 作为一种新型免疫调节细胞因子,在 SLIT 治疗后诱导耐受性中起着潜在的关键作用^[56]。Shamji 等^[57] 研究数据显示,未治疗的季节性鼻炎患者中 iTR-35 细胞表达异常,经舌下免疫治疗后 IL-35 诱导的调节性 T 细胞 (iTR-35) 恢复到与非特异性对照受试者中观察到的数量相当。表明 IL-35 和 iTR35 细胞作为 SLIT 诱导的重要免疫调节因子,并且可能作为 AIT 的免疫监测标志物。Kouzaki 等^[30] 研究发现,日本雪松花粉症患者接受舌下免疫治疗后,表达 IL-35 的 T 细胞与 B 细胞的比例增加,血清 IL-35 浓度升高。在花粉高峰期,SLIT 后的血清 IL-35 与症状用药评分呈负相关,表明 SLIT 诱导的 IL-35 的产生可能是诱导免疫耐受的关键。Liu 等^[58] 多因素 logistic 回归分析表明,IL-35 水平与 SLIT 在 AR 患儿中的短期疗效显著相关,IL-35 的基线水平可以预测临床疗效,IL-35 水平与临床疗效呈正相关。研究表明 SLIT 可以诱导 IL-35 发挥保护作用^[57]。这些发现为开发辅助治疗开辟了新的途径,IL-35 既可以单独使用以发挥其抗过敏作用,也可以与 AIT 联合使用。IL-35 水平与临床疗效呈

正相关,可以为开发临床生物标志物提供新的方向,以评估过敏原免疫疗法的疗效和过敏性鼻炎的新治疗策略。

5 小结与展望

由于 AR 是一种免疫系统过度活跃的疾病,因此目前的治疗主要集中在减弱免疫反应以减轻症状,常用药物包括抗组胺药、糖皮质激素、肥大细胞稳定剂、白三烯抑制剂和抗 IgE 免疫疗法。Zhou 等^[59] 研究表明,牛磺酸能诱导小鼠过敏性鼻炎模型中 IL-35 的释放,IL-35 通过 STAT1 依赖性途径促进 CD4CD25FoxP3 Treg 细胞的产生。牛磺酸恢复 Treg 种群可使炎症反应正常化,减少 AR 症状,并减少 AR 的组织病理学体征。然而没有证据表明牛磺酸可以以相同的方式用于人类,还需重点探讨牛磺酸在人体中的给药方式。IL-35 在治疗与 AR 免疫极化相似的各种疾病中的作用及其潜在用途为 AR 的治疗开辟了新的潜在视角。也许在未来值得考虑免疫调节疗法,专注于刺激调节细胞等分子,这些分子通过其天然分泌的免疫抑制细胞因子,将调节 AR 中的免疫系统,从而达到预期的治疗目标。

随着研究的深入,免疫相关疾病与肠道微生物群之间的关系逐渐被发现^[60]。当类风湿性关节炎相关细菌大量出现时,肠道微生物群的失衡会降低益生菌的生长,从而诱发类风湿性关节炎的发生^[61-62]。目前已有的研究显示,与健康人相比,过敏性鼻炎患者的肠道菌群多样性显著较低,AR 中肠道微生物组的组成和功能改变^[63]。高脂肪饮食加重的小鼠鼻腔炎症状态与肠道菌群失调有关^[64]。肠道菌群可以通过减少血清促炎因子、增加免疫细胞数量、调节 Th1 和 Th2 平衡、增加 Treg 数量和抑制 Th17 等方式来预防过敏性鼻炎的发生发展^[63,65-67]。Xue 等^[68] 研究表明,益生菌提取物能通过诱导小鼠产生 IL-35 的树突状细胞来改善过敏性鼻炎症状。肠道微生物群对 IL-35 细胞有调节作用,与乳酸杆菌等细菌相关的肠道再生基因 (Reg4) 在脂多糖存在下通过 3-idoleacetic acid (IAA) 促进 IL-35 B 细胞的产生^[69]。肠道菌群结构异常与过敏性鼻炎的发生率密切相关,这为我们提供了一个新思路,即肠道菌群失调可能是过敏性疾病的重要预测因子,肠道微生物群能够调节产生 IL-35 的 Treg 细胞,IL-35 是否也会通过影响肠道菌群平衡来影响 AR 值得探讨。见图 2。

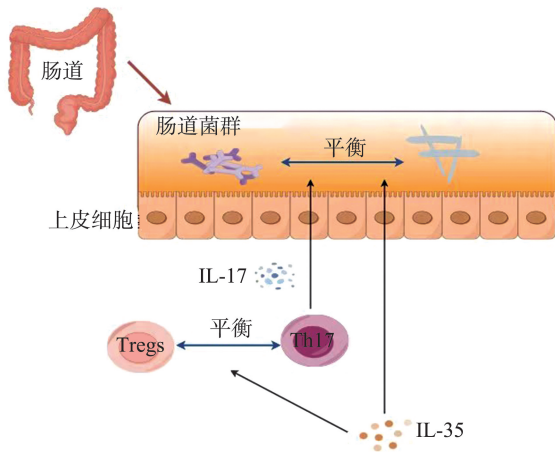


图 2 肠道微生物群
Figure 2 Gut microbiota

自发现 IL-35 以来,在探索 IL-35 在自身免疫性疾病中的表达、调控和功能方面取得了一定的进展。如上所述,IL-35 可在 Th1、Th2 和 Th17 细胞增殖的早期阶段抑制这些细胞的发育,同时诱导释放 IL-35 的调节性 T 细胞(称为 iTr35)的产生,以及 Breg 细胞转化为产生 IL-35 和 IL-10 的 Breg 亚群,IL-35 通过抑制 Th1、Th2 和 Th17 细胞诱导抗炎作用。此外,IL-35 促进的 iTr35 细胞和 Breg 细胞的世代也通过分泌免疫抑制细胞因子在调节免疫反应中发挥重要作用。因此,IL-35 在调节免疫系统方面发挥着重要作用。尽管越来越多的证据表明 IL-35 是实验模型中炎症细胞浸润、激活和清除的重要调节因子,但关于 IL-35 在人类过敏性鼻炎中的水平和功能的数据有限,IL-35 在过敏性鼻炎中的作用仍未得到充分证实,还需进一步的研究阐明 IL-35 在 AR 发病机制中的作用,而且还可能确定一个新的治疗靶点。

参考文献:

[1] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 中国变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022 年,修订版)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 57(2): 106-129. doi:10.3760/cma.j.cn115330-20211228-00828
Subspecialty Group of Rhinology, Editorial Board of Chinese journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Subspecialty Group of Rhinology, Society of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery Chinese Medical Association. Chinese guideline for diagnosis and treatment of allergic rhinitis (2022, revision)[J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2022, 57(2): 106-129. doi:10.3760/cma.j.cn115330-20211228-00828

[2] Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhini-

tis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2) LEN and AllerGen)[J]. Allergy, 2008, 63(Suppl 86): 8-160. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x

[3] Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision[J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 126(3): 466-476. doi:10.1016/j.jaci.2010.06.047

[4] Wise SK, Damask C, Greenhawt M, et al. A synopsis of guidance for allergic rhinitis diagnosis and management from ICAR 2023[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2023, 11(3): 773-796. doi:10.1016/j.jaip.2023.01.007

[5] Brożek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision[J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 140(4): 950-958. doi:10.1016/j.jaci.2017.03.050

[6] Vignali DAA, Kuchroo VK. IL-12 family cytokines: immunological playmakers[J]. Nat Immunol, 2012, 13(8): 722-728. doi:10.1038/ni.2366

[7] Gee K, Guzzo C, Che Mat NF, et al. The IL-12 family of cytokines in infection, inflammation and autoimmune disorders[J]. Inflamm Allergy Drug Targets, 2009, 8(1): 40-52. doi:10.2174/187152809787582507

[8] Su LC, Liu XY, Huang AF, et al. Emerging role of IL-35 in inflammatory autoimmune diseases[J]. Autoimmun Rev, 2018, 17(7): 665-673. doi:10.1016/j.autrev.2018.01.017

[9] Wang Y, Mao Y, Zhang JF, et al. IL-35 recombinant protein reverses inflammatory bowel disease and psoriasis through regulation of inflammatory cytokines and immune cells[J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(2): 1014-1025. doi:10.1111/jcmm.13428

[10] Reza Lahimchi M, Eslami M, Yousefi B. Interleukin-35 and interleukin-37 anti-inflammatory effect on inflammatory bowel disease: application of non-coding RNAs in IBD therapy[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 117: 109932. doi:10.1016/j.intimp.2023.109932

[11] Zhang X, Zhang XL, Zhuang LL, et al. Decreased regulatory T-cell frequency and interleukin-35 levels in patients with rheumatoid arthritis[J]. Exp Ther Med, 2018, 16(6): 5366-5372. doi:10.3892/etm.2018.6885

[12] Nicholl MB, Ledgewood CL, Chen XH, et al. IL-35 promotes pancreas cancer growth through enhancement of proliferation and inhibition of apoptosis: evidence for a role as an autocrine growth factor[J]. Cytokine, 2014, 70(2): 126-133. doi:10.1016/j.cyto.2014.06.020

[13] Li ZX, Zhu L, Zheng H, et al. Serum IL-35 levels is a new candidate biomarker of cancer-related Cachexia in stage IV non-small cell lung cancer[J]. Thorac Cancer, 2022, 13(5): 716-723. doi:10.1111/1759-7714.14307

- [14] Long J, Guo HY, Cui SC, et al. IL-35 expression in hepatocellular carcinoma cells is associated with tumor progression [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (29): 45678-45686. doi:10.18632/oncotarget.10141
- [15] Dong J, Wong CK, Cai Z, et al. Amelioration of allergic airway inflammation in mice by regulatory IL-35 through dampening inflammatory dendritic cells [J]. *Allergy*, 2015, 70(8): 921-932. doi:10.1111/all.12631
- [16] Li Y, Pan XH, Peng X, et al. Adenovirus-mediated interleukin-35 gene transfer suppresses allergic airway inflammation in a murine model of asthma [J]. *Inflamm Res*, 2015, 64(10): 767-774. doi:10.1007/s00011-015-0858-1
- [17] Devergne O, Birkenbach M, Kieff E. Epstein-Barr virus-induced gene 3 and the p35 subunit of interleukin 12 form a novel heterodimeric hematopoietin [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94(22): 12041-12046. doi:10.1073/pnas.94.22.12041
- [18] 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
- [19] Choi J, Leung PS, Bowlus C, et al. IL-35 and autoimmunity: a comprehensive perspective [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2015, 49(3): 327-332. doi:10.1007/s12016-015-8468-9
- [20] Thompson A, Orr SJ. Emerging IL-12 family cytokines in the fight against fungal infections [J]. *Cytokine*, 2018, 111: 398-407. doi:10.1016/j.cyto.2018.05.019
- [21] 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
- [22] 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
- [23] Wang RX, Yu CR, Dambuzza IM, et al. Interleukin-35 induces regulatory B cells that suppress autoimmune disease [J]. *Nat Med*, 2014, 20(6): 633-641. doi:10.1038/nm.3554
- [24] Haller S, Duval A, Migliorini R, et al. Interleukin-35-producing CD8 α + dendritic cells acquire a tolerogenic state and regulate T cell function [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 98. doi:10.3389/fimmu.2017.00098
- [25] Choi JK, Egwuagu CE. Interleukin 35 regulatory B cells [J]. *J Mol Biol*, 2021, 433(1): 166607. doi:10.1016/j.jmb.2020.07.019
- [26] 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
- [27] Ye C, Yano H, Workman CJ, et al. Interleukin-35: structure, function and its impact on immune-related diseases [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2021, 41(11): 391-406. doi:10.1089/jir.2021.0147
- [28] Gao P, Su ZZ, Lv XJ, et al. Interleukin-35 in asthma and its potential as an effective therapeutic agent [J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 5931865. doi:10.1155/2017/5931865
- [29] Xie FM, Hu QF, Cai QF, et al. IL-35 inhibited Th17 response in children with allergic rhinitis [J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2020, 82(1): 47-52. doi:10.1159/000504197
- [30] Kouzaki H, Arikata M, Koji M, et al. Dynamic change of anti-inflammatory cytokine IL-35 in allergen immune therapy for Japanese cedar pollinosis [J]. *Allergy*, 2020, 75(4): 981-983. doi:10.1111/all.14124
- [31] Xie Q, Xu WD, Pan M, et al. Association of IL-35 expression and gene polymorphisms in rheumatoid arthritis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 90: 107231. doi:10.1016/j.intimp.2020.107231
- [32] Li YX, Yao LT, Liu SY, et al. Elevated serum IL-35 levels in rheumatoid arthritis are associated with disease activity [J]. *J Investig Med*, 2019, 67(3): 707-710. doi:10.1136/jim-2018-000814
- [33] Sakkas LI, Mavropoulos A, Perricone C, et al. IL-35: a new immunomodulator in autoimmune rheumatic diseases [J]. *Immunol Res*, 2018, 66(3): 305-312. doi:10.1007/s12026-018-8998-3
- [34] Nakano S, Morimoto S, Suzuki S, et al. Immunoregulatory role of IL-35 in T cells of patients with rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatology*, 2015, 54(8): 1498-1506. doi:10.1093/rheumatology/keu528
- [35] Wang W, Li P, Chen YF, et al. A potential immunopathogenic role for reduced IL-35 expression in allergic asthma [J]. *J Asthma*, 2015, 52(8): 763-771. doi:10.3109/02770903.2015.1038390
- [36] Abushouk A, Alkhalaf H, Aldamegh M, et al. IL-35 and IL-37 are negatively correlated with high IgE production among children with asthma in Saudi Arabia [J]. *J Asthma*, 2022, 59(4): 655-662. doi:10.1080/02770903.2021.1878533
- [37] Fogel O, Rivière E, Seror R, et al. Role of the IL-12/IL-35 balance in patients with Sjögren syndrome [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 142(1): 258-268.e5. doi:10.1016/j.jaci.2017.07.041
- [38] Saeed MH, Kurosh K, Zahra A, et al. Decreased serum levels of IL-27 and IL-35 in patients with Graves disease [J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2021, 64(5): 521-527.

- doi:10.20945/2359-3997000000227
- [39] Zhao MN, Gu J, Wang ZC. B cells in Crohn's patients presented reduced IL-35 expression capacity [J]. *Mol Immunol*, 2020, 118: 124-131. doi:10.1016/j.molimm.2019.12.005
- [40] Zhao MM, Song JC, Du SS, et al. Serum IL-35 levels are associated with activity and progression of sarcoidosis [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 977. doi:10.3389/fimmu.2020.00977
- [41] Kouzaki H, Arai Y, Nakamura K, et al. Anti-inflammatory roles of interleukin-35 in the pathogenesis of Japanese cedar pollinosis [J]. *Asia Pac Allergy*, 2021, 11 (3): e34. doi:10.5415/apallergy.2021.11.e34
- [42] Bayrak Degirmenci P, Aksun S, Altin Z, et al. Allergic rhinitis and its relationship with IL-10, IL-17, TGF- β , IFN- γ , IL 22, and IL-35 [J]. *Dis Markers*, 2018, 2018: 9131432. doi:10.1155/2018/9131432
- [43] Ruan GX, Wen XL, Yuan ZW. Correlation between miR-223 and IL-35 and their regulatory effect in children with allergic rhinitis [J]. *Clin Immunol*, 2020, 214: 108383. doi:10.1016/j.clim.2020.108383
- [44] Yokota M, Suzuki M, Nakamura Y, et al. Cytokine modulation by IL-35 in mice with allergic rhinitis [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2015, 29(4): 251-256. doi:10.2500/ajra.2015.29.4188
- [45] Nie MR, Zeng QX, Xi L, et al. The effect of IL-35 on the expression of nasal epithelial-derived proinflammatory cytokines [J]. *Mediators Inflamm*, 2021, 2021: 1110671. doi:10.1155/2021/1110671
- [46] Huang LG, Zhao M, Luo Q, et al. The role and correlation of IL-35 and type II intrinsic lymphocytes in children with allergic rhinitis [J]. *Cell Mol Biol*, 2021, 67(2): 127-131. doi:10.14715/cmb/2021.67.2.19
- [47] Liu WL, Zeng QX, Wen YH, et al. Inhibited interleukin 35 expression and interleukin 35-induced regulatory T cells promote type II innate lymphoid cell response in allergic rhinitis [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2021, 126(2): 152-161. doi:10.1016/j.anai.2020.08.005
- [48] 尹雪, 任秀敏, 刘春苗, 等. 变应性鼻炎患者 IL-35 对于 Treg/Th17 细胞平衡的调控作用 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 30(3): 213-216. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2016.03.011
- [49] Suzuki M, Yokota M, Nakamura Y, et al. Intranasal administration of IL-35 inhibits allergic responses and symptoms in mice with allergic rhinitis [J]. *Allergol Int*, 2017, 66(2): 351-356. doi:10.1016/j.alit.2016.08.014
- [50] Huang CH, Loo EX, Kuo IC, et al. Airway inflammation and IgE production induced by dust mite allergen-specific memory/effector Th2 cell line can be effectively attenuated by IL-35 [J]. *J Immunol*, 2011, 187(1): 462-471. doi:10.4049/jimmunol.1100259
- [51] Kanai K, Park AM, Yoshida H, et al. IL-35 suppresses lipopolysaccharide-induced airway eosinophilia in EBI3-deficient mice [J]. *J Immunol*, 2017, 198(1): 119-127. doi:10.4049/jimmunol.1600506
- [52] Zeng QX, Zeng YH, Tang YQ, et al. Effect of IL-35 on apoptosis, adhesion, migration, and activation of eosinophils in allergic rhinitis [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2022, 33(2): e13717. doi:10.1111/pai.13717
- [53] Zeng YH, Xiao HQ, Gao SL, et al. Efficacy and immunological changes of sublingual immunotherapy in pediatric allergic rhinitis [J]. *World Allergy Organ J*, 2023, 16(7): 100803. doi:10.1016/j.waojou.2023.100803
- [54] Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens [J]. *World Allergy Organ J*, 2015, 8(1): 17. doi:10.1186/s40413-015-0063-2
- [55] Durham SR, Shamji MH. Allergen immunotherapy: past, present and future [J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(5): 317-328. doi:10.1038/s41577-022-00786-1
- [56] Layhadi JA, Eguiluz-Gracia I, Shamji MH. Role of IL-35 in sublingual allergen immunotherapy [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2019, 19(1): 12-17. doi:10.1097/ACI.0000000000000499
- [57] Shamji MH, Layhadi JA, Achkova D, et al. Role of IL-35 in sublingual allergen immunotherapy [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143(3): 1131-1142. doi:10.1016/j.jaci.2018.06.041
- [58] Liu WL, Zeng QX, Luo RZ. Predictors for short-term efficacy of allergen-specific sublingual immunotherapy in children with allergic rhinitis [J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020: 1847061. doi:10.1155/2020/1847061
- [59] Zhou J, Lu Y, Wu W, et al. Taurine promotes the production of CD4+CD25+FOXP3+ Treg cells through regulating IL-35/STAT1 pathway in a mouse allergic rhinitis model [J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2021, 17(1): 59. doi:10.1186/s13223-021-00562-1
- [60] Wu XH, He B, Liu J, et al. Molecular insight into gut microbiota and rheumatoid arthritis [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(3): 431. doi:10.3390/ijms17030431
- [61] Maeda Y, Takeda K. Host-microbiota interactions in rheumatoid arthritis [J]. *Exp Mol Med*, 2019, 51(12): 1-6. doi:10.1038/s12276-019-0283-6
- [62] Maeda Y, Takeda K. Role of gut microbiota in rheumatoid arthritis [J]. *J Clin Med*, 2017, 6(6): 60. doi:10.3390/jcm6060060
- [63] Zhou MS, Zhang B, Gao ZL, et al. Altered diversity and composition of gut microbiota in patients with allergic rhinitis [J]. *Microb Pathog*, 2021, 161 (Pt A):

105272. doi:10.1016/j.micpath.2021.105272
- [64] 王惟一, 时蕾, 张志玉, 等. 高脂饮食对过敏性鼻炎小鼠致敏影响和肠道菌群改变的研究[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2023, 37(3): 21-29. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.137
- WANG Weiyi, SHI Lei, ZHANG Zhiyu, et al. Effects of high fat diet on allergic rhinitis mice and intestinal flora[J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2023, 37(3): 21-29. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.137
- [65] Zhu LB, Xu F, Wan WR, et al. Gut microbial characteristics of adult patients with allergy rhinitis[J]. *Microb Cell Fact*, 2020, 19(1): 171. doi:10.1186/s12934-020-01430-0
- [66] Kaczynska A, Klosinska M, Chmiel P, et al. The crosstalk between the gut microbiota composition and the clinical course of allergic rhinitis; the use of probiotics, prebiotics and bacterial lysates in the treatment of allergic rhinitis[J]. *Nutrients*, 2022, 14(20): 4328. doi:10.3390/nu14204328
- [67] Sahoyama Y, Hamazato F, Shiozawa M, et al. Multiple nutritional and gut microbial factors associated with allergic rhinitis; the hitachi health study[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 3359. doi:10.1038/s41598-022-07398-8
- [68] Xue JM, Ma F, An YF, et al. Probiotic extracts ameliorate nasal allergy by inducing interleukin-35-producing dendritic cells in mice[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2019, 9(11): 1289-1296. doi:10.1002/alr.22438
- [69] Su XM, Zhang MY, Qi HB, et al. Gut microbiota-derived metabolite 3-idoleacetic acid together with LPS induces IL-35+ B cell generation[J]. *Microbiome*, 2022, 10(1): 13. doi:10.1186/s40168-021-01205-8
- (编辑:李纬)

(上接第 138 页)

- [48] 董慈, 马丽, 刘少娜, 等. 芳香疗法对躯体疾病相关性失眠治疗作用的 Meta 分析[J]. *临床荟萃*, 2016, 31(12): 1357-1361. doi:10.3969/j.issn.1004-583X.2016.12.020
- DONG Ci, MA Li, LIU Shaona, et al. Effectiveness of aromatherapy for somatopathy comorbid insomnia: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Clinical Focus*, 2016, 31(12): 1357-1361. doi:10.3969/j.issn.1004-583X.2016.12.020
- [49] Liu BN, Kou JY, Li FY, et al. Lemon essential oil ameliorates age-associated cognitive dysfunction via modulating hippocampal synaptic density and inhibiting acetylcholinesterase[J]. *Aging*, 2020, 12(9): 8622-8639. doi:10.18632/aging.103179
- [50] Gao NX, Liu HQ, Li SQ, et al. Volatile oil from *Acorus gramineus* ameliorates the injury neurons in the hippocampus of amyloid beta 1-42 injected mice[J]. *Anat Rec*, 2019, 302(12): 2261-2270. doi:10.1002/ar.24236
- (编辑:李纬)