

DOI: 10.14188/j.1671-8852.2025.0166

文章编号 1671-8852(2026)07-0979-09

IL-17 家族在炎症性肠病发病及治疗中的研究进展

张 瑶¹ 王 珣²

¹武汉科技大学医学部医学院 湖北 武汉 430065;

²武汉市武昌医院消化内科 湖北 武汉 430060

摘要 炎症性肠病(IBD)是一种累及回肠、结肠和直肠的特发性肠道炎症性疾病,IBD的发病机制涉及多种因素,主要是环境因素、遗传因素、肠道微生态和免疫失衡。白细胞介素-17(IL-17)家族是辅助性T细胞17(Th17)细胞免疫应答的核心效应细胞因子,在宿主防御和炎症病理中发挥至关重要的作用,参与多种免疫介导的炎症性疾病,近年来的研究发现IL-17家族在IBD中发挥更为复杂的重要作用。本文就IL-17家族对IBD发生发展及作为治疗靶点的研究进展进行综述,为临床决策提供依据。

关键词 炎症性肠病;白细胞介素-17;免疫调节;靶向治疗;溃疡性结肠炎;动物模型

中图分类号 R574

文献标识码 A

Research progress of the IL-17 family in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel disease

ZHANG Yao¹, WANG Xun²

¹School of Medicine, Medical College, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430065, Hubei, China;

²Department of Gastroenterology, Wuhan Wuchang Hospital, Wuhan 430060, Hubei, China

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is an idiopathic inflammatory bowel condition that affects the ileum, colon, and rectum. The pathogenesis of IBD involves multiple factors, primarily environmental influences, genetic predisposition, gut microbiota dysbiosis, and immune dysregulation. The interleukin(IL)-17 family, a group of central effector cytokines of Th17 cell immune responses, plays a crucial role in host defense and inflammatory pathology, and is implicated in various immune-mediated inflammatory diseases. Recent studies have revealed that the IL-17 family exerts more complex and significant functions in IBD. This review summarizes the research progress on the role of the IL-17 family in the development and progression of IBD and the potential as a therapeutic target, aiming to provide a basis for clinical decision-making.

Key Words Inflammatory Bowel Disease; Interleukin-17; Immune Regulation; Targeted Therapy; Ulcerative Colitis; Animal Model

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组病因尚未阐明的慢性非特异性肠道炎症性疾病,包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和

克罗恩病(Crohn disease, CD)。流行病学调查显示,从1990年到2021年,全球IBD发病率呈稳步上升趋势,其中中国年龄标准化发病率增幅最大^[1-2]。

课题来源:湖北省自然科学基金资助项目(编号:2024AFB1073)。

作者简介:张瑶,女,1998—,医学硕士生,主要从事炎症性肠病和肠道肿瘤的分子机制的研究,E-mail:1033605862@qq.com。

通信作者:王珣,E-mail:2803656467@qq.com。

IBD 给全球医疗保健系统和经济带来沉重负担。目前无论是常规疗法还是靶向治疗,均存在一定限制和不良事件风险^[3]。

随着对 IBD 免疫研究的不断深入,多种针对细胞因子的生物制剂已在 IBD 中展开应用。IL-17 作为一种多功能细胞因子,在免疫应答和炎症反应中均发挥重要作用。IL-17 在 IBD 患者的肠道黏膜和血清中异常高表达并与活动性病变正相关^[4]。进一步研究发现,血清 IL-17 水平可作为重症 UC 和穿透型 CD 的诊断标志物^[5-6];在 UC 中与左侧及广泛型病变相关,在 CD 中则与穿透型病变显著相关^[7]。此外,全基因组关联研究(GWAS)还揭示了 IL-17 信号通路 with IBD 易感性存在显著关联^[8]。一项针对 763 例 CD 病例的基因分型研究^[9]证实,IL-17A 和 IL-17 受体 D(IL17RD)中存在遗传风险单倍型,其中 IL-17A 的 H2 型单倍型不仅直接增加 CD 易感性,还可协同调控 IL-23R 进一步放大风险。本文就 IL-17 家族在 IBD 中的多重作用及其作为 IBD 治疗靶点研究进展进行综述,为临床决策提供依据。

1 IL-17 的生物学特点

IL-17 是通过基因筛选和 DNA 数据库分析检测得到,于 1993 年由 ROUVIER 等^[10]首次报道。IL-17 家族包含 IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E 和 IL-17F 共 6 个成员,主要表达于皮肤、肠道黏膜等屏障表面组织,以单体、同型二聚体或异二聚体形式

分泌,与细胞膜表面不同受体亚基组成的异二聚体结合形成复合物^[11-12]。经过连接接头蛋白核因子 κ B 激活剂 1(NF- κ B Activator 1, Act1)激活下游信号通路发挥促炎和免疫调节等作用^[13]。IL-17A 是研究最深入的,各研究中提到的 IL-17 通常是指 IL-17A,除上述功能外,其还在调控细胞死亡和黏蛋白沉积中发挥关键作用^[14],并通过 PI3K/AKT/mTOR 通路抑制巨噬细胞自噬,从而调节慢性阻塞性肺疾病的气道重塑过程^[15];IL-17B 可促进肠道炎症反应,并诱导中性粒细胞迁移^[16],此外,还可通过 AKT 依赖性通路抑制肝细胞癌的癌细胞增殖^[17];IL-17C 表达水平较低,仅在成人前列腺和胎儿肾脏中发现,除可诱导炎症反应外^[18],IL-17C 还能通过与 IL-17RE 结合,促进免疫介导的肾脏疾病进程^[19];CD93 被鉴定为 IL-17D 的功能性受体,广泛参与自身免疫性疾病、感染及肿瘤等多种病理过程,在血管生成到炎症疾病中发挥关键作用^[20];IL-17D 与 CD93 结合后还可抑制单核细胞向肺部的募集,并阻遏其向致病性肺泡巨噬细胞的转化^[21];IL-17E(也称 IL-25)是 Th1/Th17 介导的炎症过程的负调节因子,同时作为 II 型免疫反应的关键调控因子,参与驱动过敏性哮喘等炎症性疾病的发生与发展^[22-23];IL-17F 在结构和功能上与 IL-17A 最相似,具有约 58% 的序列同一性,并与相同受体结合,但它们独立地对慢性组织炎症发挥作用,在某种程度上具有非冗余作用^[16,24]。

上述分子的主要作用总结见表 1。

表 1 IL-17 家族成员(配体)结构特征和生物学作用

成员	结构特征	主要作用	特点/主要通路
IL-17A	同源二聚体	促炎作用;促进组织修复;调控细胞死亡及黏蛋白沉积;参与 COPD 气道重塑	研究最深入,常简称“IL-17”;通过 Act1 通路促炎和调节免疫 ^[13] ;通过 PI3K/AKT/mTOR 通路抑制巨噬细胞自噬 ^[15]
IL-17B	非二硫键连接的二聚体	促炎作用(肠道) ^[16] ;参与肝细胞癌进展 ^[17]	通过与 IL-17RB 结合,经 AKT 依赖性通路抑制癌细胞增殖
IL-17C	同源二聚体	促炎作用;参与皮肤和肠道屏障防御;促进免疫介导的肾脏疾病 ^[19]	表达水平低,分布局限(成人前列腺、胎儿肾脏) ^[18] ;通过与 IL-17RE 结合发挥作用
IL-17D	结构独特	参与自身免疫病、感染、肿瘤发展等过程 ^[20] ;抑制单核细胞向肺部募集及向致病性肺泡巨噬细胞转化 ^[21]	CD93 为其功能性受体 ^[20]
IL-17E (IL-25)	与 IL-17A/F 差异较大	抑制 Th1/Th17 炎症;促进 Th2 免疫应答(过敏、寄生虫)	II 型免疫反应的关键调控因子 ^[22]
IL-17F	与 IL-17A 58% 同源	促炎作用(较 IL-17A 弱);黏膜免疫防御;与 IL-17A 协同但功能非冗余	可与 IL-17A 形成异源二聚体(活性更强) ^[24]

IL-17R 家族的各成员均为 I 型单次跨膜蛋白,其结构包含胞外区、单次跨膜区和胞内区,它的胞内区有三个重要结构域:纤连蛋白 1、纤连蛋白 2 和 SEFIR,IL-17RA 的胞内片段还包含一个 CCAAT/增强子结合蛋白- β 激活结构域(CBAD)。IL-17R 和 Act1 通过 SEFIR-SEFIR 结构域相互作用形成功

能性 IL-17R-Act1 复合物,以募集并泛素化肿瘤坏死因子受体相关因子 6(TNF receptor-associated factor 6, TRAF6),从而激活 NF- κ B 和丝裂原活化蛋白激酶,调控重要基因表达,产生大量炎症因子和趋化因子^[25-26];IL-17R-Act1 复合物还可募集 TRAF2 和 TRAF5,以稳定促炎 mRNA 并促进其翻

译,增强炎症反应相关靶基因表达^[27]。而CBAD则可通过与 TRAF3 和泛素编辑酶肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白3结合,逆转 TRAF6 泛素化,抑制 IL-17R-Act1-TRAF6 复合物形成,从而抑制 IL-17 信号传导^[28]。该机制的工作流程见图1。

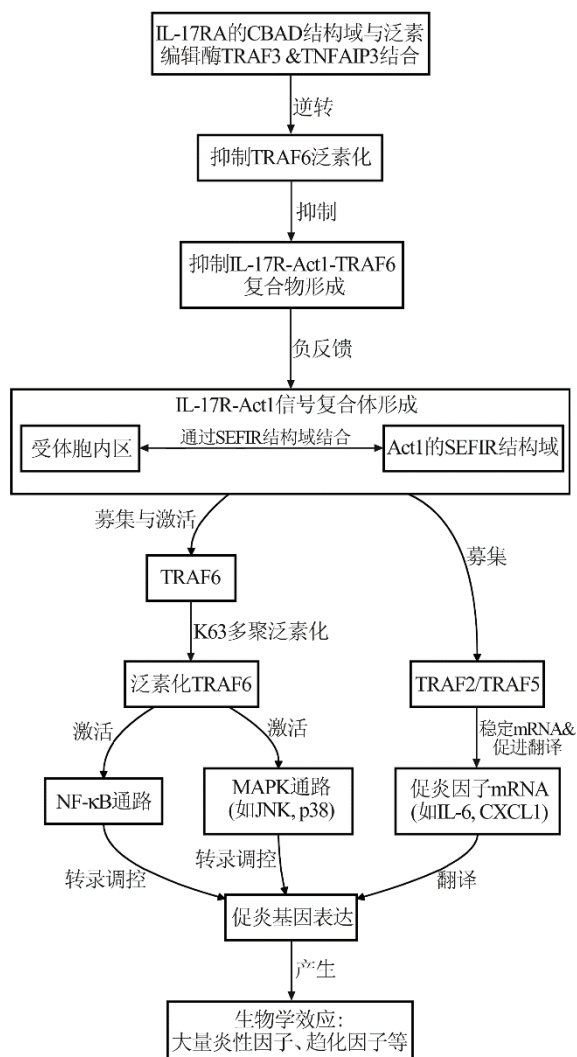


图1 IL-17配体-受体结合及下游信号转导与生物学效应示意图

2 IL-17在IBD发生发展中的作用

随着研究逐渐深入,IL-17被发现在多种免疫介导的炎症性疾病(immune-mediated inflammatory diseases, IMID)中均存在表达失调。不同于其他IMID中的致病作用,IL-17家族在IBD中可能起到保护和致病的复杂双重作用,主要包括促炎、促肠纤维化、与肠道菌群相互作用,以及维持黏膜屏障功能等。

2.1 IL-17在IBD中的促炎作用 IL-17是IBD发病的关键细胞因子。免疫组化分析显示,早期IBD患者中IL-17主要来源是 $\alpha\beta$ T细胞,尤其Th17细胞;

晚期IBD患者体内,除 $\alpha\beta$ T细胞外,V δ 2 T细胞也被募集到肠道参与慢性炎症过程,其约占有产生IL-17的细胞的1/3,与IBD严重程度呈正相关^[29-30]。

IL-17通过活化NF- κ B通路激活炎症转录因子诱导的基因表达,并激活MAPK家族中的关键通路——c-JunN末端激酶、p38和细胞外信号调节激酶以参与肠道炎症反应^[13]。另外,IL-17还可稳定促炎mRNA并增强趋化因子表达,以促进和延长促炎反应^[31]。上述三种途径最终导致IBD肠道黏膜的慢性持续性炎症。靶向IL-17A可显著降低葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)诱导的小鼠疾病活动指数(disease activity index, DAI)和组织学评分,减少炎症细胞浸润^[32]。IL-17F敲除(IL-17F^{-/-})小鼠也对DSS诱导的结肠炎表现出抵抗性^[33]。M1型巨噬细胞肠道浸润增加在UC结肠黏膜损伤中起关键作用^[34]。IL-17可促进M1巨噬细胞极化,且IL-17A表达增加与M1巨噬细胞诱导的黏膜炎症严重程度正相关^[35-36]。此外,WEN等^[37]研究表明,IL-17C不仅可加重中性粒细胞和Th17型为主的炎症,也可促进巨噬细胞的M1型极化。综上,IL-17致病因子以IL-17A/C/F为主,主要通过转录激活促炎通路和稳定促炎mRNA来参与IBD中肠道炎症的发生发展。

2.2 IL-17在IBD中的促纤维化作用 生理组织修复过程由急性炎症所触发,但在慢性炎症中可成为一个独立的进行性过程,最终因失调导致纤维化。在IBD中,约40%的CD患者和5%的UC患者出现肠道纤维化^[38]。近年来,IL-17已被整合到纤维化的发病机制中。纤维化的特征是细胞外基质(extracellular matrix, ECM)蛋白(主要是胶原蛋白)的局部过度积累。IL-17可诱导基质金属蛋白(matrix metalloproteinase, MMP)表达,尤其MMP1和MMP9,它们在ECM破坏和组织损伤中起关键作用。此外,IL-17可扭曲成纤维细胞合成胶原蛋白的平衡,促进无功能、无序胶原纤维产生,进一步加剧IBD的愈合挑战。LI等^[39]在2,4,6-三硝基苯磺酸(2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid, TNBS)小鼠中发现抗IL-17治疗后TNBS小鼠的结肠炎和纤维化均得到改善,结直肠中胶原蛋白3、IL-17、TNF- α 、金属蛋白酶组织抑制剂-1(TIMP-1)等均表达降低。这些结果与ZHANG等^[40]报道结果一致,抗IL-17A治疗通过减少上皮-间充质转化,缓解了TNBS小鼠的肠道纤维化。IL-17A还在狭窄的CD组织中显著过表达,并通过上调MMP3、MMP12、TIMP1和肌

成纤维细胞产生的胶原蛋白促进纤维化进展^[41]。但目前尚不清楚抗 IL-17 治疗是否决定了特异性和直接的抗纤维化作用,或 IL-17 的促纤维化作用与已建立的促纤维化分子有关。

2.3 IL-17 与肠道菌群的相互作用 IBD 患者的肠道微生态与正常人不同,用转基因等方法造成免疫缺陷的 IBD 动物模型必须在肠道微生物存在的前提下才发生炎症反应。IBD 患者中肠道菌群产生的代谢物可通过不同路径抑制 IL-17 产生。短链脂肪酸是小肠中少量存在的免疫调节性物质,由厚壁菌门和拟杆菌门在盲肠和结肠中发酵膳食纤维而来,其以组蛋白脱乙酰酶依赖性方式直接作用于盲肠 $\gamma\delta$ T 细胞抑制 IL-17 产生^[42]。厚壁菌门和拟杆菌门也是肠道胆汁酸代谢物的主要生产者^[43-44]。其产物次级胆汁酸如异石胆酸与 3-氧代石胆酸,直接结合视黄酸相关孤儿受体 γ t (retinoic acid receptor-related orphan receptor γ t, ROR γ t)并抑制其转录活性以抑制 Th17 分化,从而减少 IL-17 产生;12-酮基石胆酸则可减少结肠第 3 型固有淋巴细胞(ILC3)中的 IL-17A 分泌,并在 IBD 中表现出强抗炎作用。鼠李糖乳杆菌 GG 通过调节肠系膜淋巴结中的 Th17/调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)平衡抑制 IL-17 表达,这可能与其增加了肠道拟杆菌门的相对丰度有关^[45]。

IL-17 同样对肠道微生物平衡存在影响。其主要通过影响肠道微环境主要调节因子抗菌肽(anti-

microbial peptides, AMP),从而调节肠道菌群组成^[46]。AMP 仅由肠道潘氏细胞(Paneth cells, PC)分泌,IL-17 可直接刺激 PC 促进 AMP 产生,以缓解微生物群失调,尤其增加分段丝状细菌的定植,进而改善回肠炎。PC 中 IL-17R 的靶向消融会破坏 PC 抗菌功能并降低回肠 PC 的频率。肠道菌群与 IL-17 信号通路间的因果关系及其分子机制目前尚未完全阐明,仍需开展深入系统的研究。

2.4 IL-17 在 IBD 中的保护作用 虽然 IL-17 在 IBD 发病机制中发挥重要作用,但研究^[47]表明 IL-17 配体及 IL-17R 同时参与维持肠道上皮稳态和黏膜屏障功能,在 IBD 中展现出保护性作用。IL-17C 通过结合 IL-17RA-RE 促进结肠上皮细胞表达紧密连接蛋白 Occludin、Claudin-1 和 Claudin-4,并减少肠道产 IL-17 的 $\gamma\delta$ T 细胞和 CD4⁺ T 细胞数量,以在结肠炎中促进宿主先天防御、调节肠道炎症和维持屏障功能^[48]。IL-17E(IL-25)是 TNBS 诱导的结肠炎中重要的抗炎细胞因子,它可通过抑制 Th1/Th17 信号传导改善 TNBS 和恶唑酮诱导的肠道炎症反应^[23]。IL-17R 也对结肠炎具有一定保护作用^[49]。肠道 IL-17RA 和(或)IL-17RC 可控制结肠中多聚免疫球蛋白受体和肿瘤坏死因子配体超家族成员 13 表达,以促进抗原特异性二聚体 IgA 产生来发挥抗菌作用。

IL-17 家族在 IBD 中的多种作用见表 2。

表 2 IL-17 在 IBD 发生发展中的多重作用

作用类型	核心机制	动物模型证据	人类研究证据与争议
促炎作用	1)转录激活:①激活 NF- κ B 通路诱导炎症基因; ②激活 MAPK 通路(JNK/p38/ERK)介导炎症等 2)翻译增强:稳定促炎 mRNA,增强趋化因子表达 3)细胞调控:①IL-17A/C 促进 M1 巨噬细胞极化; ②IL-17C 加重中性粒细胞/Th17 炎症	DSS 小鼠:①抗 IL-17A 可降低疾病指数 ^[32] ;②IL-17F ^{-/-} 小鼠对结肠炎有抵抗性 ^[33] ;③IL-17A/C 与 M1 巨噬细胞浸润正相关 ^[35-37]	①IL-17 在 IBD 中高表达并与活动度正相关 ^[4] ;②IL-17 水平与 UC 严重度正相关 ^[5-6] ;③IL-17 对重症 UC 和穿透型 CD 具有诊断价值 ^[5-6]
促纤维化作用	①诱导 MMP1/MMP9 表达,促进 ECM 积累; ②上调 TIMP-1 促进纤维化和胶原沉积; ③促进成纤维细胞合成无功能、无序胶原纤维	TNBS 小鼠:①抗 IL-17A 治疗降低 ECM 蛋白表达 ^[39] ;②抗 IL-17A 治疗抑制上皮间充质转化 ^[40]	IL-17A 在狭窄的 CD 组织中过表达,通过上调 MMP3、MMP12、TIMP1 和肌成纤维细胞产生的胶原蛋白促进肠道纤维化 ^[41]
与菌群相互作用	①短链脂肪酸抑制肠道 $\gamma\delta$ T 细胞产 IL-17;②胆汁酸代谢物(异石胆酸、3-氧代石胆酸)结合 ROR γ t 抑制其转录活性,以减少 IL-17 产生;③胆汁酸代谢物(12-酮基石胆酸)减少结肠 ILC3 分泌 IL-17A;④IL-17 刺激潘氏细胞分泌抗菌肽调节肠道菌群	小鼠模型:靶向消融 IL-17R 可破坏 PC 抗菌功能并降低回肠 PC 频率,导致肠道炎症加重 ^[46]	1)治疗探索:①鼠李糖乳杆菌 GG 调节 Th17/Treg 的平衡抑制 IL-17 表达 ^[45] ;②CD 儿科患者表现出回肠 PC 数量减少和炎症严重程度评分高,类似 IL-17R 缺陷小鼠表型 ^[46] 2)争议:菌群与 IL-17 因果关系未明确(人类菌群移植研究缺乏)
保护作用	①IL-17C 减少肠道产 IL-17 的 $\gamma\delta$ T 细胞和 CD4 ⁺ T 细胞数量;②IL-17C 结合 IL-17RA-RE 促进紧密连接蛋白 Occludin 等表达;③IL-17E(IL-25)抑制 Th1/Th17 信号传导改善肠道炎症反应;④IL-17RA/RC 促进 IgA 分泌,起到抗菌防御作用	1)DSS 小鼠:缺乏 IL-17C 的小鼠表现出与 $\gamma\delta$ T 细胞和 Th17 细胞相关的肠道炎症恶化 ^[48] 2)TNBS 小鼠:IL-17E 改善结肠炎 DAI ^[23]	药物证据:结肠内给药恢复结肠 IL-25 表达并阻断 Th1/Th17 反应 ^[45]

3 IL-17抑制:非 IBD 治疗的风险与 IBD 治疗新途径

3.1 非 IBD 适应证中 IL-17 抑制剂治疗与 IBD 发病风险 根据国内外多项病例报告和文献回顾表明,目前上市的 IL-17 抑制剂治疗可能与 IBD 的恶化和新发有关。最著名的抗 IL-17 单抗是苏金单抗 (Secukinumab, SEC)、依奇珠单抗 (Ixekizumab, IXE) 和布罗利尤单抗 (Brodalumab, BRO)。由于给药后的矛盾效应(治愈性治疗后症状加重),它们在 IBD 中尚未获得批准应用。DENG 等^[50]使用 FDA 不良事件报告系统数据库评估 SEC、IXE、BRO 相关 IBD 的发作或恶化情况,在接受 SEC 和

IXE 治疗的患者中观察到的 IBD 事件具有统计学意义,其中 SEC 治疗后新发 IBD 病例数是 IXE 的 10 倍。这与 2021 年通过 VigiBase 进行的研究^[51]结果一致。且报告停药后结局的 IBD 患者中,约 2/3 病例检测到症状完全或持续恢复。但也有不少研究^[52-53]持相反结论,认为接受 IL-17 抑制剂治疗的患者发生 IBD 的风险升高并无统计学意义。这些相关性和差异可能是由于用药人群和 IL-17 抑制剂的药理学和靶分子不同造成^[54-55]。另外,IL-17 抑制剂目前主要应用于强直性脊柱炎和银屑病患者,这些患者与 IBD 人群存在相当大重叠。针对非 IBD 适应证使用 IL-17 抑制剂可能增加新发 IBD 的风险(表 3)。

表 3 非 IBD 适应证中 IL-17 抑制剂治疗与 IBD 发病风险

药物名称	作用靶点	主要适应证	关键研究发现	争议结论
苏金单抗 (Secukinumab, SEC)	IL-17A 同源/异二聚体	银屑病、强直性脊柱炎	新发 IBD 病例数为 IXE 的 10 倍 ^[50] ;停药后约 67% 症状恢复 ^[51]	部分研究认为风险无统计学意义,相关性和差异可能是由于用药人群和 IL-17 抑制剂的药理学和靶分子不同造成 ^[52-53]
依奇珠单抗 (Ixekizumab, IXE)	IL-17A 同源/异二聚体	银屑病、强直性脊柱炎	新发 IBD 报告少于 SEC ^[50] ;停药后约 67% 症状恢复 ^[51]	
布罗利尤单抗 (Brodalumab, BRO)	IL-17 受体	银屑病	数据较少	

3.2 IL-17 抑制剂在 IBD 中的潜在靶向治疗作用 目前现有药物的局限性和手术的缺点凸显了探索 IBD 新疗法的迫切需要,靶向致病细胞因子已成为 IBD 极具希望的潜在治疗方式。IL-17 或是 IBD 靶向治疗的有力选择之一,其不仅能抑制肠道炎症反应、修复受损肠黏膜、恢复肠道菌群,还可有效减少肠纤维化的发生。IL-17 抑制剂治疗 IBD 的新型机制涉及 IL-17 信号通路的三个调控层面:上游抑制 IL-17 的合成与分泌,中游直接调节 IL-17 配体活性,下游调节 IL-17R 及其介导的信号转导途径。针对 IL-17 通路治疗 IBD 的相关药物的最新临床研究进展及动物实验证据见表 4。

3.2.1 抑制 IL-17 的合成与分泌 目前,针对 IBD 中 IL-17 合成与分泌的靶向抑制研究相对较少,但部分实验性药物已显示出潜在治疗价值。ROR γ t 对 Th17 的分化及 IL-17 的产生起关键作用,二氢乳清酸脱氢酶 (dihydroorotate dehydrogenase, DHODH) 是定位于线粒体内膜的黄素依赖酶,抑制 DHODH 可减少 IL-17 产生并诱导细胞凋亡。新型 ROR γ t/DHODH 双靶点抑制剂在 DSS 小鼠体内外展现出良好的抗 IBD 活性,显著降低 DAI,并改善体质量、结肠长度及组织损伤^[56]。然而,其临床转化仍需进一步验证,并优化安全性和疗效。

3.2.2 调节 IL-17 配体的活性 近年来,靶向 IL-17 配体的实验性治疗在 IBD 模型中显示出改善肠道炎症和调控肠道免疫稳态的潜力。抑制 IL-17A 可逆转 M1 型巨噬细胞极化,恢复肠道屏障功能^[36,57];阻断 IL-17F 不仅能缓解 DSS 诱导的结肠炎,还可降低相关结直肠癌风险^[58]。抑制 IL-17 通过减少 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 等炎症因子表达,改善肠道炎症细胞浸润和肌肉层广泛水肿,并促进结肠上皮细胞恢复^[59-61]。靶向 IL-1 β 和 IL-17A 的双特异性抗体 FL-BsAb1/17 在 DSS 小鼠中疗效优于单靶点抑制剂(依那西普),其显著降低 DAI、改善纤维化和抑制 IL-17A、IL-1 β 和 TNF- α 等促炎因子表达^[32]。IL-17E 是 TNBS 诱导的结肠炎中重要的抗炎细胞因子,miR-31 通过与其信使 RNA 3'-非翻译区结合直接抑制 IL-25 表达。动物实验^[23]表明通过结肠内给药 miR-31 抑制剂可恢复结肠 IL-25 表达并阻断 Th1/Th17 反应,进而改善结肠炎症状。这些研究提示,精准干预 IL-17 家族成员(如 IL-17A/F)或其协同因子(如 IL-1 β)可能是 IBD 治疗的新策略,但需进一步验证其临床适用性。

3.2.3 调节 IL-17R 及其介导的信号转导途径 IL-17R 信号通路在 IBD 中具有复杂作用:一方面介导促炎反应,另一方面可通过维持肠道屏障功能发

表 4 靶向 IL-17 通路治疗 IBD 的作用机制及研究进展

作用机制	作用靶点/通路	干预药物	动物模型证据
抑制 IL-17 合成与分泌	ROR γ t、DHODH	新型 ROR γ t/DHODH 双靶点抑制剂(2-氨基苯并噻唑, 14d) ^[56]	DSS 小鼠: ①良好的抗 IBD 活性; ②显著降低 DAI,并改善体质量、结肠长度及组织损伤
	IL-17A	芍药汤、Ento-A(一种昆虫抗菌肽) ^[36,57]	DSS 小鼠: ①抑制炎症因子分泌,改善肠道炎症细胞浸润、肌肉层水肿;②恢复肠道免疫稳态,修复肠黏膜屏障;③逆转 M1 巨噬细胞极化
调节 IL-17 配体活性	IL-17F	藻蓝蛋白 ^[58]	DSS 小鼠: ①减轻肠道炎症反应,改善肠道屏障功能; ②改善结肠炎相关的结直肠癌
	IL-1 β & IL-17A	双特异性抗体 FL-BsAb1/17 ^[32]	DSS 小鼠: ①显著降低 DAI,缓解结肠缩短及减轻组织纤维化; ②抑制促炎因子表达
	IL-17E (IL-25)	miR-31 抑制剂(结肠内给药) ^[23]	TNBS 小鼠: ①恢复结肠 IL-25 表达;②阻断 Th1/Th17 反应
调节 IL-17R 及其信号转导	IL-17RA	酚类化合物(姜烯酮 A) ^[62]	DSS 小鼠: ①下调下游效应分子(如 NF- κ B、STAT3 等);②剂量依赖性方式降低腹泻、血便、病理损伤和 DAI;③抑制结肠炎相关结肠癌的发生发展
	IL-17、IL-17RA、Act-1 (IL-17 信号关键衔接蛋白)	黄酮类化合物 ^[64-65] 、连翘脂素 ^[66]	TNBS 小鼠: ①通过抑制 Act-1 及其下游 NF- κ B 炎性通路修复肠道受损组织;②改善肠炎临床症状;③抑制炎症介质表达

挥保护作用。靶向 IL-17RA 可抑制 UC 的炎症并恢复肠道屏障功能,已成为潜在治疗策略^[62]。姜烯酮 A(GA)通过特异性结合 IL-17RA,显著降低 DSS 小鼠结肠炎的炎症积分,并呈剂量依赖性改善腹泻、血便及病理损伤。值得注意的是,GA 还可抑制结肠炎相关结直肠癌的发生发展。

Act-1 是唯一已知的具有 SEFIR 结构域的蛋白质,它对几乎所有 IL-17 信号通路都至关重要,IL-17 家族的多种信号级联反应均通过 Act-1 被激活^[63]。因此通过调控其表达可靶向调控 IL-17 的信号转导。已有研究^[64-65]发现,黄酮类化合物可通过抑制 Act-1 及其下游 NF- κ B 蛋白修复肠道受损组织。动物实验^[66]也表明,连翘脂素通过抑制 TNBS 小鼠结肠黏膜组织中 IL-17、IL-17RA 以及 Act1 的表达水平,改善肠炎临床症状、修复结肠组织学损伤并抑制肠黏膜炎症介质水平。另外,SAVIANO 等^[67]最新项研究探索鉴定出了 IL-17A 和 IL-17F 中负责生物活性的必需氨基酸序列,或者说最具生物活性序列,即一种由 20 个氨基酸组成的 IL-17A/F 衍生肽(nIL-17)。nIL-17 可模拟全长蛋白的促炎作用,并进一步放大 Act-1 和 NF- κ B 表达,还显著增加 M1 型巨噬细胞释放的 IL-6 和 TNF- α 。这可能为 IBD 的靶向治疗提供更详细方向和治疗思路。

4 结语与展望

IL-17 作为一种多功能细胞因子,与 IBD 发生、发展、转归过程存在密切的关系,其在 IBD 的发生发展中起到促炎、促纤维化、调节肠道菌群等多种致病作用,为 IBD 的治疗提供了新思路。现有研究在抗 IL-17 治疗 IBD 中存在部分矛盾结论,这可能是由于试验所用的 IL-17 抑制剂的药理学和靶分子并不同^[55],如单抗药物 SEC 和 IXE 通过抑制 IL-17A 同源二聚体和 IL-17A/F 异二聚体起作用,而 BRO 阻断 IL-17 受体;研究人群之间也存在差异,包括不同的疾病持续时间、表型、活动、不同药物的使用和伴随疾病等。

未来可在以下方向探索:①建立人源化动物模型;②开展 I 期安全性试验;③优化给药途径(如结肠靶向);④探索 IL-17 家族在 IBD 中作用转变的条件。药物研发也可在靶标上进一步细化,如结合 IL-17 家族致病成员具体促炎功能序列;或恢复 IL-17 家族成员保护因子活性;还可阻断 IL-17 信号通路中的关键酶接头蛋白 Act1 等。本综述纳入的研究也存在一定局限,动物模型不能完全模拟人类 IBD 异质性,缺乏长期安全性数据,物种差异也可能导致疗效预测偏差。但相信随着研究方法和技术

的不断更新,IL-17在IBD中的多重作用机制会得到更深入了解,从而为IBD患者提供新的安全有效的个体化治疗方案。



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

参考文献

- [1] LIN D P, JIN Y, SHAO X X, et al. Global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease, 1990-2021: Insights from the global burden of disease 2021[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2024, 39(1): 139.
- [2] YU Z Q, RUAN G C, BAI X Y, et al. Growing burden of inflammatory bowel disease in China: Findings from the Global Burden of Disease Study 2021 and predictions to 2035[J]. *Chin Med J*, 2024, 137(23): 2851-2859.
- [3] TEMIDO M J, HONAP S, BURSZTEJN A C, et al. Drug-induced acne in inflammatory bowel disease: A practical guide for the gastroenterologist[J]. *Am J Gastroenterol*, 2025, 120(1): 125-134.
- [4] FUJINO S, ANDOH A, BAMBA S, et al. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease[J]. *Gut*, 2003, 52(1): 65-70.
- [5] NEMETH Z H, BOGDANOVSKI D A, BARRATT-STOPPER P, et al. Crohn's disease and ulcerative colitis show unique cytokine profiles[J]. *Cureus*, 2017, 9(4): e1177.
- [6] LUCACIU L A, ILIES M, VESA S C, et al. Serum interleukin (IL)-23 and IL-17 profile in inflammatory bowel disease (IBD) patients could differentiate between severe and non-severe disease[J]. *J Pers Med*, 2021, 11(11): 1130.
- [7] MENESY A, HAMMAD M, AREF S, et al. Level of interleukin 17 in inflammatory bowel disease and its relation with disease activity[J]. *BMC Gastroenterol*, 2024, 24(1): 135.
- [8] LIU B, QIAN Y, LI Y N, et al. Circulating levels of cytokines and risk of inflammatory bowel disease: Evidence from genetic data[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1310086.
- [9] MCGOVERN D P B, ROTTER J I, MEI L, et al. Genetic epistasis of *IL23/IL17* pathway genes in Crohn's disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2009, 15(6): 883-889.
- [10] ROUVIER E, LUCIANI M F, MATTÉI M G, et al. CTLA-8, cloned from an activated T cell, bearing AU-rich messenger RNA instability sequences, and homologous to a herpesvirus *Saimiri* gene[J]. *J Immunol*, 1993, 150(12): 5445-5456.
- [11] JIANG X J, ZHOU R H, ZHANG Y J, et al. Interleukin-17 as a potential therapeutic target for chronic pain [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 999407.
- [12] RAJ D, VERMA A K, MATHUR R, et al. Fine-tuning immunity: Ubiquitin-dependent regulation of interleukin-17A expression by Th17 cells[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1614409.
- [13] HUANG X, LI Z L, SHEN X H, et al. IL-17 upregulates MCP-1 expression *via* Act1/TRAF6/TAK1 in experimental autoimmune myocarditis[J]. *Cytokine*, 2022, 152: 155823.
- [14] GHORBANI RANJBARY A, MEHRZAD J, DEHGHANI H, et al. Impact of IL-17a on apoptosis and mucinosis-related molecules in the microenvironment of colorectal cancer[J]. *Arch Med Res*, 2025, 56(5): 103220.
- [15] DING T, ZHAO S S, GU Y H, et al. IL-17A regulates airway remodelling in COPD through the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 16546.
- [16] MCGEACHY M J, CUA D J, GAFFEN S L. The IL-17 family of cytokines in health and disease[J]. *Immunity*, 2019, 50(4): 892-906.
- [17] PASTWIŃSKA J, KARWACIAK I, KARAŚ K, et al. IL-17B inhibits hepatocellular carcinoma cell proliferation[J]. *Arch Immunol Ther Exp*, 2025, 73(1). DOI: <https://doi.org/10.2478/aite-2025-0020>.
- [18] MAO J Y, MA X, SUN Y Y, et al. IL-17C-mediated upregulation of SMURF2 induces psoriatic changes in keratinocytes by facilitating PPP6C ubiquitination[J]. *Cell Biol Int*, 2025, 49(7): 798-809.
- [19] KROHN S, NIES J F, KAPFFER S, et al. IL-17C/IL-17 receptor E signaling in CD4⁺ T cells promotes Th17 cell-driven glomerular inflammation[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(4): 1210-1222.
- [20] JIANG K X, XU Y, WANG Y, et al. Deciphering the role of IL-17D, its newly identified receptor CD93, and IL-17D-CD93 axis in health and disease[J]. *J Immunol*, 2025, 214(6): 1113-1122.
- [21] YUAN L, HUANG J L, CHEN J H, et al. Ciliated cell-derived IL-17D restrains allergic asthma through controlling monocyte recruitment[J]. *J Exp Med*, 2025, 222(10): e20242328.
- [22] WILSON S C, CAVENEY N A, YEN M, et al. Organizing structural principles of the IL-17 ligand-receptor axis[J]. *Nature*, 2022, 609(7927): 622-629.
- [23] SHI T, XIE Y, FU Y, et al. The signaling axis of microRNA-31/interleukin-25 regulates Th1/Th17-mediated inflammation response in colitis[J]. *Mucosal Immunol*, 2017, 10(4): 983-995.
- [24] BOROWCZYK J, SHUTOVA M, BREMBILLA N C, et al. IL-25 (IL-17E) in epithelial immunology and pathophysiology[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 148(1): 40-52.
- [25] SUN T, WANG F M, LI J S, et al. ISIR and its hu-

- man homolog gene AK131315 strengthen LPS-induced inflammation and acute lung injury by promoting TAK1-dependent NF- κ B and MAPK signaling[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 137: 112510.
- [26] VOIGT S, STERZ K R, GIEHLER F, et al. A central role of IKK2 and TPL2 in JNK activation and viral B-cell transformation[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 685.
- [27] TANAKA H, ARIMA Y, KAMIMURA D, et al. Phosphorylation-dependent Regnase-1 release from endoplasmic reticulum is critical in IL-17 response[J]. *J Exp Med*, 2019, 216(6): 1431-1449.
- [28] LAYZELL S, BARBARULO A, VAN LOO G, et al. NF- κ B regulated expression of A20 controls IKK dependent repression of RIPK1 induced cell death in activated T cells[J]. *Cell Death Differ*, 2025, 32(2): 256-270.
- [29] PRESTI E L, DI MITRI R, MOCCIARO F, et al. Characterization of $\gamma\delta$ T cells in intestinal mucosa from patients with early-onset or long-standing inflammatory bowel disease and their correlation with clinical status [J]. *J Crohns Colitis*, 2019, 13(7): 873-883.
- [30] PRESTI E L, MOCCIARO F, MITRI R D, et al. Analysis of colon-infiltrating $\gamma\delta$ T cells in chronic inflammatory bowel disease and in colitis-associated cancer[J]. *J Leukoc Biol*, 2020, 108(2): 749-760.
- [31] BULEK K, LIU C N, SWAIDANI S, et al. The inducible kinase IKKi is required for IL-17-dependent signaling associated with neutrophilia and pulmonary inflammation[J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(9): 844-852.
- [32] YIN Q, PI X L, JIANG Y Y, et al. An immuno-blocking agent targeting IL-1 β and IL-17A reduces the lesion of DSS-induced ulcerative colitis in mice[J]. *Inflammation*, 2021, 44(5): 1724-1736.
- [33] TANG C, KAKUTA S, SHIMIZU K, et al. Suppression of IL-17F, but not of IL-17A, provides protection against colitis by inducing T_{reg} cells through modification of the intestinal microbiota[J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(7): 755-765.
- [34] DENG F H, HE S Y, CUI S D, et al. A molecular targeted immunotherapeutic strategy for ulcerative colitis *via* dual-targeting nanoparticles delivering miR-146b to intestinal macrophages[J]. *J Crohns Colitis*, 2019, 13(4): 482-494.
- [35] BAI L, LI Y, LU C H, et al. Anti-IL-17 inhibits PINK1/parkin autophagy and M1 macrophage polarization in rheumatic heart disease[J]. *Inflammation*, 2025, 48(2): 870-884.
- [36] WANG S Y, CAI L K, MA Y Y, et al. Shaoyao decoction alleviates DSS-induced colitis by inhibiting IL-17a-mediated polarization of M1 macrophages[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 337(Pt 3): 118941.
- [37] WEN Y H, CHEN Q L, WANG H, et al. Contribution of IL-17C-mediated macrophage polarization to Type 17 inflammation in neutrophilic asthma[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 557.
- [38] LATELLA G, VISCIDO A. Controversial contribution of Th17/IL-17 toward the immune response in intestinal fibrosis[J]. *Dig Dis Sci*, 2020, 65(5): 1299-1306.
- [39] LI J, LIU L, ZHAO Q, et al. Role of interleukin-17 in pathogenesis of intestinal fibrosis in mice[J]. *Dig Dis Sci*, 2020, 65(7): 1971-1979.
- [40] ZHANG H J, ZHANG Y N, ZHOU H, et al. IL-17A promotes initiation and development of intestinal fibrosis through EMT[J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63(11): 2898-2909.
- [41] BIANCHERI P, PENDER S L, AMMOSCATO F, et al. The role of interleukin 17 in Crohn's disease-associated intestinal fibrosis[J]. *Fibrogenesis Tissue Repair*, 2013, 6(1): 13.
- [42] DUPRAZ L, MAGNIEZ A, ROLHION N, et al. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids regulate IL-17 production by mouse and human intestinal $\gamma\delta$ T cells[J]. *Cell Rep*, 2021, 36(1): 109332.
- [43] PAIK D, YAO L N, ZHANG Y C, et al. Human gut bacteria produce T_H17-modulating bile acid metabolites [J]. *Nature*, 2022, 603(7903): 907-912.
- [44] LI N, MA P G, LI Y L, et al. Gut microbiota-derived 12-ketolithocholic acid suppresses the IL-17A secretion from colonic group 3 innate lymphoid cells to prevent the acute exacerbation of ulcerative colitis[J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(2): 2290315.
- [45] GUO M Y, LIU H J, YU Y T, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG ameliorates osteoporosis in ovariectomized rats by regulating the Th17/Treg balance and gut microbiota structure[J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(1): 2190304.
- [46] BRABEC T, VOBOŘIL M, SCHIEROVÁ D, et al. IL-17-driven induction of Paneth cell antimicrobial functions protects the host from microbiota dysbiosis and inflammation in the ileum[J]. *Mucosal Immunol*, 2023, 16(4): 373-385.
- [47] ZHU L Q, WU Z H, ZHU C, et al. The deletion of IL-17A enhances *Helicobacter hepaticus* colonization and triggers colitis[J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 2761-2773.
- [48] REYNOLDS J M, MARTINEZ G J, NALLAPARA-JU K C, et al. Cutting edge: Regulation of intestinal inflammation and barrier function by IL-17C[J]. *J Immunol*, 2012, 189(9): 4226-4230.
- [49] MATSUNAGA Y, CLARK T, WANEK A G, et al. Intestinal IL-17R signaling controls secretory IgA and oxidase balance in *Citrobacter rodentium* infection[J]. *J Immunol*, 2021, 206(4): 766-775.
- [50] DENG Z Z, WANG S F, WU C F, et al. IL-17 inhibitor-associated inflammatory bowel disease: A study based on literature and database analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1124628.

- [51] PETITPAIN N, D'AMICO F, YELEHE-OKOUMA M, et al. IL-17 inhibitors and inflammatory bowel diseases: A postmarketing study in vigibase[J]. Clin Pharmacol Ther, 2021, 110(1): 159-168.
- [52] BURISCH J, EIGNER W, SCHREIBER S, et al. Risk for development of inflammatory bowel disease under inhibition of interleukin 17: A systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2020, 15(5): e0233781.
- [53] TRUONG S L, CHIN J, LIEW D F L, et al. Systematic review and meta-analysis of inflammatory bowel disease adverse events with anti-interleukin 17A agents and tumor necrosis factor inhibitors in rheumatic disease and skin psoriasis[J]. Rheumatol Ther, 2021, 8(4): 1603-1616.
- [54] FIELDHOUSE K A, UKAIBE S, CROWLEY E L, et al. Inflammatory bowel disease in patients with psoriasis treated with interleukin-17 inhibitors[J]. Drugs Context, 2020, 9: 2020-2022-1.
- [55] FAUNY M, MOULIN D, D'AMICO F, et al. Paradoxical gastrointestinal effects of interleukin-17 blockers [J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(9): 1132-1138.
- [56] CHEN J, MA H, LIU Z H, et al. Discovery of orally available retinoic acid receptor-related orphan receptor γ -t/dihydroorotate dehydrogenase dual inhibitors for the treatment of refractory inflammatory bowel disease[J]. J Med Chem, 2022, 65(1): 592-615.
- [57] ZHAO H R, WANG Q, ZHAO J, et al. Ento-a alleviates DSS-induced experimental colitis in mice by remodeling intestinal microbiota to regulate SCFAs metabolism and the Th17 signaling pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2024, 170: 115985.
- [58] PAN D J, HUANG B Y, GAN Y M, et al. Phycocyanin ameliorates colitis-associated colorectal cancer by regulating the gut microbiota and the IL-17 signaling pathway[J]. Mar Drugs, 2022, 20(4): 260.
- [59] WANG J, JIA Y Z, XIA N, et al. Rosemary essential oil microemulsion prevents DSS-induced intestinal injury in mice by modulating IL-17 signaling pathway[J]. J Funct Foods, 2024, 116: 106180.
- [60] ZHANG S L, LI Y W, CHEN G, et al. *Sarcandra glabra* (Thunb.) Nakai alleviates DSS-induced ulcerative colitis by promoting restitution, restoring barrier function, and modulating IL-17/Notch1/FoxP3 pathway in intestinal cells[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 328: 118131.
- [61] LI X J, LING Y H, HUANG X Y, et al. *Rosa roxburghii* trutt fruit extract prevents dss-induced ulcerative colitis in mice by modulating the gut microbiota and the IL-17 signaling pathway[J]. Nutrients, 2023, 15(21): 4560.
- [62] LIANG J, DAI W G, LIU C H, et al. Gingerenone A attenuates ulcerative colitis *via* targeting IL-17RA to inhibit inflammation and restore intestinal barrier function [J]. Adv Sci, 2024, 11(28): e2400206.
- [63] CHANG S H, PARK H, DONG C. Act1 adaptor protein is an immediate and essential signaling component of interleukin-17 receptor[J]. J Biol Chem, 2006, 281(47): 35603-35607.
- [64] OLIVEIRA R G, DAMAZO A S, ANTONIELLI L F, et al. *Dilodendron bipinnatum* Radlk. extract alleviates ulcerative colitis induced by TNBS in rats by reducing inflammatory cell infiltration, TNF- α and IL-1 β concentrations, IL-17 and COX-2 expressions, supporting mucus production and promotes an antioxidant effect [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 269: 113735.
- [65] REN T Y, FENG H, XU Y, et al. Revealing the mechanism of Dahuang Huanglian Xiexin Decoction attenuates dysbiosis *via* IL-17 signaling pathway based on network pharmacology and experimental validation[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 331: 118267.
- [66] 张紫凝, 杨子, 张文静, 等. 连翘脂素通过抑制 IL-17 信号改善 2, 4, 6-三硝基苯磺酸诱导的小鼠克罗恩病样结肠炎 [J]. 蚌埠医学院学报, 2023, 48(8): 1013-1017.
- ZHANG Z N, YANG Z, ZHANG W J, et al. Phillygenin alleviated 2, 4, 6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced Crohn's disease-like colitis by inhibiting IL-17 signaling[J]. J Bengbu Med Coll, 2023, 48(8): 1013-1017.
- [67] SAVIANO A, MANOSOUR A A, RAUCCI F, et al. New biologic (ab-IPL-IL-17) for IL-17-mediated diseases: Identification of the bioactive sequence (nIL-17) for IL-17A/F function[J]. Ann Rheum Dis, 2023, 82(11): 1415-1428.

(2025-02-26 收稿)

编辑 张 峻