



IL-27 生物学功能的研究进展*

李梦焕¹⁾ 杨 旻^{1,2)} 马迁鹤³⁾ 衣雪洁^{1,4)} 常 波^{1)**}

¹⁾ 沈阳体育学院运动人体科学学院, 沈阳 110102; ²⁾ 上海体育学院运动科学学院, 上海 200438;

³⁾ 辽宁师范大学体育学院, 大连 116029; ⁴⁾ 沈阳体育学院运动与健康研究中心, 沈阳 110115)

摘要 白介素-27 (interleukin-27, IL-27) 是由 p28 亚基和 Epstein-Barr 病毒诱导的基因 3 (Epstein-Barr virus-induced gene 3, EB13) 构成的异源二聚体细胞因子。IL-27 具有多重生物学功能, 它通过激活下游 Janus 激酶信号转导/转录激活因子 (Janus kinase signal transduction/transcriptional activator, JAK/STAT)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinases, MAPK) 等信号参与调节机体免疫反应、细胞自噬、成骨细胞 (osteoblast, OB) 和破骨细胞 (osteoclast, OC) 分化等过程。最新研究证实其在促进脂肪细胞 (adipocyte, AD) 产热、提高胰岛素敏感性等方面同样具有重要作用。本文就 IL-27 的结构和生物学功能进行综述, 旨在为 IL-27 的研究和应用提供参考。

关键词 白介素-27, 自噬, 胰岛素抵抗, 脂肪细胞, 免疫反应, 骨细胞分化

中图分类号 R392.1, R723.14, R587.1

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0070

Pflanz 等^[1] 通过计算搜索白介素 (interleukin, IL) -6 家族成员序列数据库发现一种造血细胞因子 p28 可与 Epstein-Barr 病毒诱导的基因 3 (Epstein-Barr virus-induced gene 3, EB13) 结合, 构成一个新的异源二聚体细胞因子——白介素-27 (IL-27)。p28 和 EB13 两个亚基与 IL-27R α 和糖蛋白 130 (glycoprotein 130, gp130) 构成的受体结合^[2], 主要通过 STAT1、STAT3 和 p38MAPK 介导信号传导。IL-27 通过下游的信号传递在调节机体免疫反应、脂肪细胞 (adipocyte, AD) 的炎症与产热、细胞自噬、骨细胞分化、胰岛素抵抗等过程中具有重要作用。IL-27 作用于 T 细胞与 B 细胞群, 调节机体免疫; 还可以靶向 AD, 调节脂肪产热、能量消耗、改善胰岛素抵抗; 通过髓样细胞白血病蛋白 1 (myeloid cell leukemia 1, MCL-1) 和哺乳动物雷帕霉素靶点 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 调节细胞自噬; 并且依靠经典的 Smad 依赖性途径和非经典的 Smad 非依赖性信号促进成骨细胞 (osteoblast, OB) 分化、通过巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage-colony stimulating factor, M-CSF) 和 NF- κ B 受体激活因子配体 (receptor activator nuclear factor- κ B ligand, RANKL) 调节破骨细胞 (osteoclast, OC) 分化。本文综述 IL-27 的

构成、产生及生物学功能, 以期对相关研究提供思路和证据。

1 IL-27 概述

1.1 IL-27 的构成及受体

IL-27 是一种由 p28 和 EB13 亚基构成的异二聚体细胞因子, 它属于 IL-12/IL-6 家族。人类 p28 基因位于染色体 16p11, 它在人类和小鼠中 cDNA 序列编码分别为 243 和 234 个氨基酸多肽, 蛋白质分子质量为 24.5 ku 和 23.6 ku, 人类和小鼠同源率为 73%, p28 需要伴侣蛋白共表达以发挥其生物学活性^[1]。EB13 最早是 Epstein-Barr 病毒感染后在 B 细胞表达产物中发现的一种可溶性受体样糖蛋白, 蛋白质分子质量为 34 ku, 进一步研究显示 EB13 也由抗原提呈细胞 (antigen-presenting cell, APC)、T 细胞、角质形成细胞产生^[3-4]。p28 和 EB13 在 APC 中共表达, 在人类活化的单核细胞和树突细胞中表达水平最高, 鼠类巨噬细胞内表达最高。

IL-27 的受体由 IL-27R α (或称为 WSX-1) 和

* 国家自然科学基金 (12072202) 资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 15940278858, E-mail: changbo8387@163.com

收稿日期: 2022-02-28, 接受日期: 2022-05-09

gp130 构成。单一受体不能介导 IL-27 的信号转导, 通过查询 cDNA 库中 IL-27R α 和 gp130 数据, 显示两种受体可以在多种类型的细胞中共表达且在不同细胞中表达水平也不尽相同, 提示 IL-27 可能具有多种生物学效应^[2]。

1.2 IL-27 的产生

IL-27 主要由 APC, 即巨噬细胞、树突状细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、单核细胞等产生; 在其他细胞如 OC、AD 中也有表达^[1, 5-6]。脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)、聚肌胞苷酸等可以激活 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR) 进而启动衔接因子髓样分化初级反应蛋白 88 (myeloid differentiation primary response protein-88, MyD88)、 β 干扰素 TIR 结构域衔接蛋白 (Toll/IL-1 receptor domain containing adaptor inducing IFN- β , TRIF) 等下游信号, 刺激 IL-27 合成^[7]。Zhang 等^[8] 研究表明, LPS 激活 TLR-4 后以 MyD88 依赖方式激活核因子 κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B) 或激活干扰素调节因子 1 (interferon regulatory factor 1, IRF-1), 激活的 NF- κ B 通过 c-Rel、p65、IRF-8 刺激 IL-27p28 的基因转录。TLR-4 以 TRIF 依赖性方式激活 IRF-3, 激活的 IRF-3 与 p28 启动子结合, 增强 p28 表达; 如果 MyD88 通路也同时被激活, IRF-1 与 IRF-3 合作共同诱导 IL-27p28 表达; 而 IRF-1 可形成三元干扰素刺激基因因子 3 复合物, 单独扩增 IL-27p28, 又可以通过增强 IRF-7 表达来间接性增加 IL-27p28 的表达^[9]。IL-27 可以刺激自然杀伤细胞和 Th1 细胞产生干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ), 进而通过 JAK/STAT 途径诱导高水平的 IRF-1 和 IRF-8 表达, 最终促进 IL-27 合成^[8]。这提示 LPS 和 IFN- γ 途径既能单独作用又可以协同诱导 IL-27 产生。

值得注意的是, 现有报道中对于 EB13 激活及信号调控的研究较少, 有研究表明 TLR-2、TLR-4 和 TLR-9 信号以 MyD88 依赖方式通过 NF- κ B P50 和 P60 及 PU.1 结合位点与 EB13 启动子结合来诱导 EB13 基因表达^[10]。此外, 由于对 EB13 的研究尚不足, 所以仍需要进一步探索是否有其他信号通路可以诱导 EB13 表达, 以此上调 IL-27。

在 APC 以外其他细胞或组织中 IL-27 的来源也不尽相同, 如脂肪组织中的 IL-27 来自于 CX3CR1⁺ 细胞^[5]。病原体感染使局部免疫细胞激活, 分泌促炎因子如 IFN- γ 、肿瘤坏死因子 α (tumor

necrosis factor α , TNF- α)、IL-1 β 等; IFN- γ 单独或与 IL-1 β 、TNF- α 、IL-11 联合使用, 可诱导人 OC 中 IL-27 表达; IFN- γ 、IFN- β 存在的情况下, IL-1 β 和 TNF- α 单独或组合作用诱导人类 OB 中 IL-27 表达^[6]。

2 IL-27 的生物学功能

2.1 IL-27 与免疫

2.1.1 IL-27 与 CD4⁺T 细胞

CD4⁺T 细胞是机体适应性免疫的重要部分, 针对不同刺激, CD4⁺T 细胞根据特异性转录因子分化为不同 T 细胞亚群如 Th1、Th2、Treg、Th17、Tr1 等^[11]。IL-27 参与初始 CD4⁺T 细胞亚群的激活与分化^[1, 12]。IL-27/WSX-1 通过 JAK/STAT1 刺激初始 CD4⁺T 细胞中 Th1 细胞的特异性转录因子 T-bet 与 IL-12R β 2 表达增加, 进而通过 IL-12 诱导 Th1 的标志性细胞因子 IFN- γ 的表达^[13]。此外, IL-27 可以通过 STAT1/ICAM-1/LFA-1/ERK1/2 依赖性途径和 GADD45 γ /p38MAPK/T-bet 两条途径诱导 Th1 分化和 IFN- γ 产生, 前者可在 IL-12 不存在的情况下介导 Th1 细胞分化, 后者与 IL-12 共同介导 Th1 分化^[14]。在移植物抗宿主病 (graft versus host disease, GVHD)、利什曼原虫感染的早期阶段、烟曲霉感染的小鼠等疾病模型中 IL-27 都能促进 Th1 细胞浸润^[15-18]。但是在 Th1 细胞高度极化的情况下, IL-27 通过 STAT3 磷酸化抑制 IL-2 介导的 Th1 型免疫反应, 从而抑制 IL-12 和 TNF 产生, 减少 IFN- γ 和 TNF- α 分泌, 最终抑制过度的炎症反应^[19]。IL-27 也可以通过诱导 Th1 细胞产生 IL-10 或限制 Th1 细胞的糖酵解来抑制炎症反应^[16, 20-21]。IL-27 对 Th1 细胞的影响似乎取决于不同的时间阶段, 在初始阶段 IL-27 促进 Th1 分化, 而在 Th1 高度分化状态下又能抑制其分化, 避免过度炎症反应 (图 1)。

Th17 细胞在自身免疫性疾病和炎症性疾病中起主要作用, Th17 细胞标志性转录因子有视黄酸相关孤儿受体 γ t (RAR-related orphan receptor gamma, ROR γ t), 可以分泌 IL-17A、IL-17F、IL-21、IL-22 和粒细胞巨噬细胞集落刺激因子等促炎因子^[22]。IL-27 通过 STAT3 诱导 Th17 细胞分化, 发挥其促炎特性^[23]。但也有研究表明, IL-27 以 STAT1 依赖性方式通过下调 ROR γ t 表达及 ROR α 表达、上调程序性死亡配体 1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 或者通过丝裂原活化的细胞外

信号调节激酶 (mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase, MEK)、NF- κ B、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 抑制 Th17 细胞分化与分泌, 从而发挥抗炎特性^[24-27]。IL-27 促进或抑制 Th17 细胞分化可能取决于 pSTAT3: pSTAT1 的比率, 当比率 >1 时可促进 Th17 细胞分化, 当比率 <1 时抑制 Th17 细胞分化^[23]。此外, El-Behi 等^[26] 从实验性变态反应性脑脊髓炎 (experimentally allergic encephalomyelitis, EAE) 高峰时的小鼠中分离出效应 T 细胞, 发现对其 IL-27 的抑制具有抵抗性。因此 IL-27 对 Th17 细胞的作用可能取决于 T 细胞的不同阶段或者激活的下游信号 (图 1)。

Treg 细胞通过抑制过度或不必要的免疫反应, 在免疫稳态中发挥重要作用, 其标志性转录因子为叉头盒蛋白 3 (forkhead box protein 3, Foxp3)。IL-27 可以通过激活 STAT3 或降低 Helios 表达, 抑制 IL-2 和 TGF- β 介导的 Foxp3⁺ Treg 细胞分化发挥促炎特性^[28-31]。Zhu 等^[32] 表明, IL-27 可以抑制 T 细胞中 IL-2 的产生和 Treg 细胞中 IL-2R 的表达。IL-2 和 TGF- β 对 Treg 细胞的发育起到重要作用^[31]。因此, IL-27 可能通过抑制 IL-2 产生间接抑制 Treg 细胞分化。IL-27 不仅抑制 Treg 细胞分化, 还可以通过 STAT1 依赖性的促进 Treg 细胞中的 T-bet 激活进而扩增 CXCR3、IL-10 表达, 以发挥抗炎作用^[33]。在早期妊娠、实验性过敏性气道炎、GVHD 模型中发现, IL-27 可以通过促进 Treg 细胞的分化来发挥免疫抑制功能^[34-36] (图 1)。

Th2 细胞产生 IL-4、IL-5 和 IL-13, 其主要转录因子是 GATA 结合蛋白 3 (GATA-binding protein-3, GATA-3)。IL-27 通过 STAT1 抑制 GATA-3 表达减轻以 Th2 为主的过敏性炎症^[37-39]。但过敏哮喘患者由于反复接触过敏原刺激后产生具有抗性 Th2 细胞, 此时已经分化的 Th2 细胞可以抵抗 IL-27 的抑制作用, 如卵清蛋白 (ovalbumin, OVA) 诱导的小鼠模型中, 二次 OVA 致敏前预防性给予外源性的 IL-27, 可以有效缓解 Th2 介导的过敏性哮喘; 如果在二次致敏后给药, 此时处于哮喘激发阶段, Th2 细胞已经分化可以抵抗 IL-27 的抑制作用, 从而丧失了对过敏性哮喘的抑制作用^[39-40]。因此, IL-27 可以通过抑制 Th2 细胞分化来抑制过敏性炎症, 但病程阶段的不同, IL-27 可能产生不同的治疗效果。Tr1 细胞主要分泌 IL-10, 具有免疫抑制功能。IL-27 可以激活转录因子芳烃受体 (aryl

hydrocarbon receptor, Ahr) 和转录因子 c-Maf 或者激活 STAT3 然后通过早期生长反应蛋白 2 (early growth response protein 2, EGR-2) 和 B 淋巴细胞诱导成熟蛋白 1 (B lymphocyte induced maturation protein-1, Blimp-1), 正向调节 Tr1 分化, 诱导 IL-10 产生, 从而发挥免疫抑制特性^[41-42] (图 1)。

通过上述研究发现, IL-27 对 CD4⁺T 细胞具有双重作用, 其双重作用可能是由于细胞分化阶段, 局部微环境或激活的下游信号不同而导致的, IL-27 主要通过促进抗炎因子表达或抑制炎症因子表达来发挥免疫抑制作用。

2.1.2 IL-27与CD8⁺T细胞

CD8⁺T 淋巴细胞在各种癌症、细胞内病原体、细菌的适应性免疫中起着重要作用。IL-27 激活 STAT 信号, 增强初始 CD8⁺T 细胞上 T-bet、Eomes、IFN- γ 、IL-12R β 2 及效应分子颗粒酶 B (granzyme B, GzmB)、穿孔素 (perforin, Prf-1) 的表达; 也能协同 IL-12 诱导初始 CD8⁺T 细胞中 IFN- γ 的产生和增殖^[43-45]。IL-27 通过诱导 GzmB、Prf-1 表达促进功能性细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL) 的分化和反应^[43] (图 1)。CTL 通过 GzmB、Prf-1 在病毒感染的细胞和肿瘤细胞发挥免疫调节作用, 通过 Prf-1 在靶细胞膜上形成孔, 之后 GzmB 由此进入细胞内引起细胞凋亡^[46-47]。IL-27 还与疫苗接种相关, 亚单位疫苗接种的疗效依赖于 IL-27, 其是高亲和力抗原特异性细胞存活必需的, 不仅决定疫苗引发 CD8⁺T 细胞反应的强度, 对免疫的持久性也很重要^[48-49]。T 细胞中 IL-27R α 缺失会导致抗原特异性 CD8⁺T 细胞形成减少 10 倍以上, IL-27 作为佐剂激活剂通过 STAT1 和 STAT3 信号诱导 T 细胞扩增、活化、功能和记忆编程^[48]。此后进一步的研究发现, 疫苗注射后佐剂诱导的树突状细胞和单核细胞产生 IL-27p28 的程度与 CD8⁺T 细胞记忆和针对感染性攻击的保护性免疫直接相关, 并且是可预测、可重复的, 这表明 IL-27 可以作为评定佐剂功效和优化佐剂剂量水平的生物学标志物^[50-51]。

IL-27 能促进胰岛内 CD8⁺T 细胞的积累及增加 T-bet 和 IFN- γ 的表达, 破坏产生胰岛素的 β 细胞, 影响 1 型糖尿病进展^[52-53]。此外, 还有一些研究表明 IL-27 参与癌症、艾滋病、病毒感染等疾病中 CD8⁺T 细胞介导的免疫反应^[54-57]。综上所述, IL-27 在 CD8⁺T 细胞的增殖、活化及其介导的免疫反应中具有重要作用。

2.1.3 IL-27与B细胞

B细胞被抗原刺激后可产生IgG、IgM等抗体，发挥体液免疫作用。IL-27对B细胞的作用取决于活化模式和分化阶段。IL-27在初始B细胞中强烈诱导STAT1和STAT3的磷酸化水平，促使初始及生发中心的B细胞增殖，诱导CD54、CD86、CD95表达；但对于效应B细胞IL-27只能诱导低度或中度的磷酸化水平；且不能促使效应B细胞增殖^[58]。IL-27促使B细胞T-bet表达和调节Ig类转换。Yoshimoto等^[59]研究表明，IL-27直接作用于原代小鼠脾B细胞，通过STAT1/T-bet信号通路诱导IgG2a类别转换，并抑制IL-4诱导的IgG1类别转换。而在人体中，IL-27诱导人初始B细胞产生IgG1^[60]（图1）。IL-27不仅可以促进总IgG和IgM

产生，还可以通过增强Blimp-1表达来增强HBsAg特异性抗体的分泌，并指导记忆和幼稚B细胞形成浆母细胞和浆细胞^[61]。

IL-27也能间接性影响B细胞，Tfh细胞是有助于B细胞介导的免疫和抗体反应的CD4⁺T细胞亚群之一，对生成高亲和力记忆B和长寿浆细胞的生发中心有重要作用；而Tfh细胞的作用受IL-21的调节，因此IL-27也可能通过作用于CD4⁺T细胞产生IL-21，间接性促进B细胞增殖，增强其作用^[61]。此外，在类风湿性关节炎患者中，IL-27可以通过mTOR通路导致患者B细胞功能障碍，炎症细胞因子表达增加，加重炎症反应^[62]。因此，IL-27可能通过B细胞在抗体介导的自身免疫性疾病中具有重要作用。

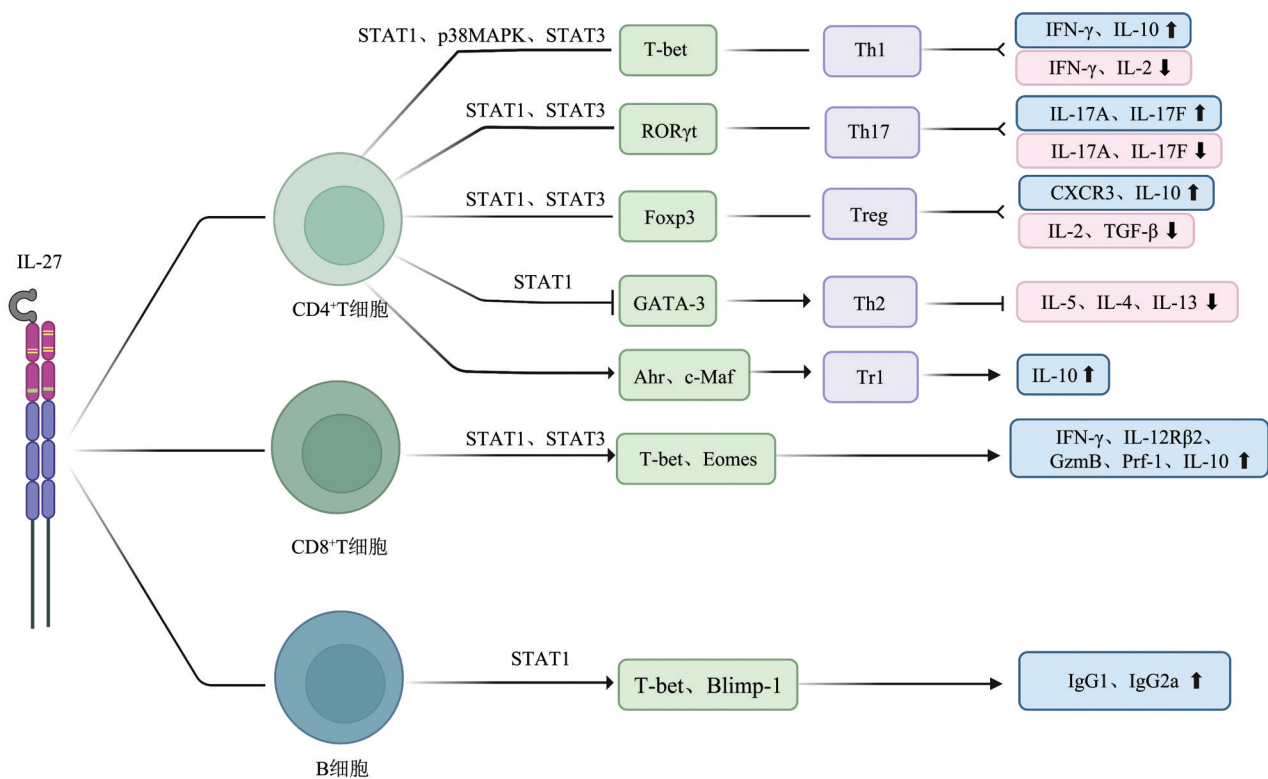


Fig. 1 IL-27 regulates the differentiation of T cells and B cells and affects the body's immunity

图1 IL-27调节T细胞和B细胞分化影响机体免疫（使用BioRender.com绘制）

图1中显示的IL-27信号调节CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞和B细胞的增殖分化的主要机制来自正文中描述的多项研究。在CD4⁺T细胞亚群中IL-27对Th1、Th17、Treg细胞具有双重调节作用，可以通过STAT和p38MAPK途径诱导或抑制细胞分化，上调炎症因子或抑制炎症因子表达；IL-27

通过STAT1下调GATA-3表达抑制Th2细胞分化；IL-27可以激活Ahr、c-Maf正向调节Tr1分化。在CD8⁺T细胞中，IL-27增加T-bet和EOMES的表达T细胞，并增加IFN-γ、IL-10、GzmB和Prf-1的表达。IL-27在B细胞中诱导IgG类别转换；IL-27增加人类的IgG1及小鼠的IgG2a。

2.2 IL-27调节脂肪组织和胰岛素抵抗

脂肪组织 (adipose tissue, AT) 主要分为白色脂肪组织 (white adipose tissue, WAT) 和棕色脂肪组织 (brown adipose tissue, BAT) 两大类。在运动或冷暴露等刺激下 WAT 可分化为在形态和功能上与 BAT 类似的米色脂肪组织, 进而促进机体产热, 有助于机体能量消耗并预防肥胖。

IL-27 可能在肥胖诱导的炎症中起重要作用, 正常情况下由于 IL-27 可以减少许多促炎因子表达而充当抗炎细胞因子, 在肥胖相关疾病中起保护作用; 另一方面, 在细胞因子介导下 (如 TNF- α) 前脂肪细胞 (preadipocyte, PA) 发生炎症, IL-27 可能协同炎症因子, 加剧炎症反应并负调节 AT 代谢和功能^[63]。此外, IL-27 可以在未分化的 PA 和 AD 中表达, 分化对于 p28 和 EB13 的相对 mRNA 丰度作用相反, 即随着 AD 分化 p28 上调、EB13 下调, 分化最终表现为 IL-27 亚基和受体 mRNA 均下降; 炎症因子刺激对 PA 中 IL-27 基因表达影响更大, 表明随着细胞分化 AD 对炎症刺激敏感性下降^[63]。IL-27 在 AT 中的调节作用取决于肥胖发展阶段及炎症进展。营养过剩时期脂肪组织的慢性炎症是肥胖个体引发胰岛素抵抗的关键因素之一。

Nam^[64] 通过研究小鼠 WAT、肝脏、骨骼肌和心脏 4 种胰岛素应答组织中 IL-27 细胞因子和受体基因表达谱, 发现 4 种组织中 IL-27 亚基和受体均有表达, 其中 WAT 中最高, 骨骼肌中最低; 将正常对照小鼠与肥胖、瘦素缺乏的小鼠相比较发现肥胖小鼠的 p28 和 EB13 表达被显著诱导, 说明 IL-27 可能与肥胖、胰岛素抵抗相关。Wang 等^[5] 研究发现, 高脂饮食喂养 10 周的 IL-27 α 敲除 (IL-27 α -KO) 小鼠, AT 中出现巨噬细胞浸润增加和炎症细胞因子产生增加等炎症反应, 并出现严重胰岛素抵抗, 而 IL-27 药物干预可以改善小鼠胰岛素抵抗, 提示了 IL-27 与脂肪组织的慢性炎症及胰岛素抵抗关系。Ma 等^[65] 在动物模型中观察到 IL-27 可以保护心肌免受胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 损伤, 并且可以通过 gp130/STAT3 途径促进损伤心肌恢复, 也证明了 IL-27 可以在其他组织表达, 并且与 IR 相关。一项基于大量墨西哥人 IL-27p28 的单核苷酸多态性的横断面调查显示, IR 患者的血浆 IL-27 水平降低, IL-27p28 的基因位点 rs40837 A、rs153109 A 和 rs26528 T 等位基因可以被认为是 IR 的潜在保护标志物^[66], 再一次支持上述观点。

Wang 等^[5] 研究显示, IL-27 在调节脂肪产热

和能量平衡中具有重要作用, 分别用正常饮食和高脂饮食喂养 IL-27 α -KO 小鼠与 WT 小鼠, 两种饮食喂养下 IL-27 α -KO 小鼠能量消耗均下降, 且高脂组小鼠能量消耗水平显著下降; 基因富集分析显示, 高脂饮食喂养下的 IL-27 α -KO 小鼠, 棕色/米色脂肪细胞产热程序明显受损、产热基因明显减少, 说明 IL-27 信号缺陷会影响能量平衡。此后, 通过将 IL-27 $\alpha^{lox/lox}$ 小鼠和 Ucp1-creERT2 小鼠杂交, 以特异性删除他莫昔芬诱导后米色/棕色脂肪细胞中的 IL-27 α , 显示 IL-27 可以直接靶向米色/棕色脂肪细胞来调节机体产热^[5]。进一步研究显示, IL-27 调节 AD 产热的分子机制, 在 IL-27 的 3 条典型通路 STAT1、STAT3、p38MAPK 中, 脂肪组织只有 p38MAPK 在 IL-27 刺激后磷酸化显著增加^[5]。在体外用 IL-27 处理原代米色脂肪细胞, 结果发现激活转录因子 (activating transcription factor, ATF2) 活化、解偶联蛋白 1 (uncoupling protein, UCP-1) 表达增加, 并且上调控制能量代谢的关键转录激活因子过氧化物酶体增殖物激活受体 α 和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α , PGC-1 α), 而这一反应可以通过抑制 p38MAPK 消除, 这表明 IL-27 靶向 AD, 激活 p38MAPK-PGC-1 α 信号传导并刺激 UCP-1 产生, 从而调节 AD 产热和能量消耗, IL-27 对治疗肥胖、胰岛素抵抗和代谢性疾病有重要作用^[5]。因此 IL-27 有望成为治疗肥胖、胰岛素抵抗以及相关代谢疾病的新靶点, 而 IL-27 在脂肪组织以外的其他胰岛素敏感性组织如骨骼肌、心肌中也有表达, 揭示了 IL-27 的巨大应用潜力。

2.3 IL-27在细胞自噬中的作用

自噬 (autophagy) 是指真核细胞利用溶酶体途径对细胞内错误折叠的蛋白质和受损细胞器进行降解, 并将产生的物质重新利用的生物学过程, 对细胞内能量循环利用和内环境稳态有重要作用。研究表明, IL-27 可以降低液泡 ATP 酶的表达从而抑制溶酶体酸化, 有利于人类巨噬细胞中细菌存活^[67]。MCL-1、mTOR、微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3) 是 IL-27 介导的调节细胞自噬的关键因子, IL-27 与 IFN- γ 对 MCL-1 与 mTOR 的作用相反; IFN- γ 下调 mTOR、MCL-1 诱导自噬, IL-27 则通过同时激活 JAK/PI3K/Akt/mTOR 联级和上调 MCL-1 来抑制 IFN- γ 诱导的结核分枝杆菌 H37Rv 感染的巨

噬细胞中自噬体的生成,并且能抑制饥饿诱导的自噬^[68]。Laverdure等^[69]观察到,原代单核细胞分化为巨噬细胞的过程中,人类AB血清和IL-27联合诱导自噬,抵抗人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV),且这一过程是非典型性的,与诱导自噬的关键标志物mTOR和LC3无关。更进一步的研究显示,在AB血清和IL-27联合诱导的巨噬细胞中检测出了38种mRNA,其中miRAB40具有诱导自噬和HIV抑制的潜力^[70]。上述研究说明IL-27在调节细胞自噬也具有双重作用,其可能取决于细胞分化阶段。

2.4 IL-27调节成骨细胞与破骨细胞分化

IL-27可以影响OB和OC分化。在OB分化和骨形成中,TGF- β /骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)信号起关键调节作用,其信号转导主要经过经典的Smad依赖性途径和非经典的Smad非依赖性信号传导途径转导^[71]。而在OC形成和功能中,M-CSF和RANKL的调节起到重要作用^[72]。Kamiya等观察到^[73],IL-27受体亚基在小鼠原代OB中表达,IL-27可以激活小鼠OB中的STAT1和STAT3,未能改变OB中RANKL的表达;但IL-27可以通过M-CSF/sRANKL抑制骨髓来源的巨噬细胞样细胞中OC生成。RANKL不仅可以在OB表达,在辅助性T细胞中也有表达。在大鼠T细胞抗原受体(T cell receptor, TCR)激活的早期CD4⁺T细胞表面,IL-27通过STAT3显著抑制RANKL表达^[74]。促炎因子主要通过NF- κ B和OPG/RANKL/PANK信号通路诱导并激活OC分化的关键因子NFATc1,从而促进OC分化。首先,IL-27可以通过减弱NF- κ B信号通路活性来抑制RANKL诱导的OC分化;其次,又可以通过降低促炎细胞因子表达间接抑制LPS诱导的OC形成^[75]。此外,IL-27在体内体外能依赖IFN- γ 抑制OC生成^[76]。Neto等^[77]从基因层面检测到,内源性非编码小RNA(microRNA, miRNA)可以通过改变T细胞和骨细胞的表型可塑性来调节它们的分化;IL-27可能通过TGF- β /BMP/Smad和/或JAK/STAT1途径来促进骨细胞平衡以及潜在地减少对其他细胞类型的炎症信号传导。IL-27和miRNA共同给药可增强对骨细胞信号的传导,通过荧光素酶报告基因分析显示,IL-27与miR-21、miR-210、miR-29b组合对增强OB分化同时抑制炎症最有益,并主要通过Smad2/3和STAT1信号传导发挥作用;IL-27与miR29b组合最有可能帮助减少OC生成,

显著降低了IL-17a和TNF,抑制STAT3,并上调STAT1。并且IL-27和miR-21、miR-20b一起可以减少成纤维细胞与T细胞中炎症基因表达^[77]。Shukla等^[78]观察到,小鼠卵巢切除1个月后外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)和血清中IL-27的mRNA表达均降低;用IL-27治疗卵巢切除(ovariectomy, Ovx)小鼠可预防骨小梁微结构损伤,改善骨生物力学特性;IL-27通过增加Egr-2表达来抑制IL-17介导的OB凋亡,同时抑制Ovx-CD4⁺T细胞对OB分化的影响;还可以通过增加Egr-2介导的Id2蛋白(一种RANKL介导的破骨细胞生成的抑制因子)抑制OC生成。IL-27通过抑制OC分化和增强OB生成,从而抑制Ovx诱导的骨质流失。

c-Fos和NFATc1是RANKL调节OC分化的重要下游因子。使用人类OC测定发现,IL-27导致STAT1磷酸化增加并提高STAT蛋白水平,并抑制RANKL诱导的c-Fos和活化T细胞核因子(nuclear factor-activated T cell 1, NFATc1)受体激活剂的表达,从而抑制OC分化^[79]。此外,IL-27还可以通过抑制RANKL诱导的MAPK和NF- κ B通路激活,下调RANK和TREM-2表达,从而抑制人类OC生成^[80]。而人类IL-27通过OC前体直接抑制OC生成的作用与小鼠相比较强,可能是由于人类OC前体中IL-27R α 表达较高。IL-27通过调节OB、OC分化对骨的生长、重塑起到重要作用。OB、OC又是参与骨代谢的主要细胞,因此IL-27可能参与调控骨代谢。

3 结论与展望

IL-27作为一个具有双重作用的细胞因子,不同的炎症阶段及微环境均可能导致其基因表达变化及影响下游不同转录因子激活从而影响其生物学功能。IL-27与炎症相关密切相关,而炎症又与肥胖相关,IL-27是否能够通过调节炎症反应来治疗肥胖尚不清楚。IL-27不仅可以在抗原提呈细胞中表达,还可以在脂肪组织、心脏、肝脏、骨骼肌等胰岛素反应组织中表达,其中骨骼肌和WAT中IL-27的表达量都与肥胖相关,但目前关于IL-27在骨骼肌、心脏、肝脏等组织中的作用机制尚不明确。此外,多种运动形式可以提高胰岛素敏感性,减轻肥胖,运动是否能够影响体内IL-27水平变化,从而改善代谢性疾病,有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Pflanz S, Timans J C, Cheung J, *et al.* IL-27, a heterodimeric cytokine composed of EBI3 and p28 Protein, induces proliferation of naive CD4+ T cells. *Immunity*, 2002, **16**(6): 779-790
- [2] Pflanz S, Hibbert L, Mattson J, *et al.* WSX-1 and glycoprotein 130 constitute a signal-transducing receptor for IL-27. *J Immunol*, 2004, **172**(4): 2225-2231
- [3] Devergne O, Hummel M, Koeppen H, *et al.* A novel interleukin-12 p40-related protein induced by latent Epstein-Barr virus infection in B lymphocytes. *J Virol*, 1996, **70**(2): 1143-1153
- [4] Shu C, Yan D, Chen C, *et al.* Metformin exhibits its therapeutic effect in the treatment of pre-eclampsia *via* modulating the Met/H19/miR-148a-5p/P28 and Met/H19/miR-216-3p/EBI3 signaling pathways. *Int Immunopharmacol*, 2019, **74**: 105693
- [5] Wang Q, Li D, Cao G, *et al.* IL-27 signalling promotes adipocyte thermogenesis and energy expenditure. *Nature*, 2021, **600**(7888): 314-318
- [6] Larousserie F, Bsiri L, Dumaine V, *et al.* Frontline science: human bone cells as a source of IL-27 under inflammatory conditions: role of TLRs and cytokines. *J Leukoc Biol*, 2017, **101**(6): 1289-1300
- [7] Liu J, Guan X, Ma X. Regulation of IL-27 p28 gene expression in macrophages through MyD88- and interferon-gamma-mediated pathways. *J Exp Med*, 2007, **204**(1): 141-152
- [8] Zhang J, Qian X, Ning H, *et al.* Activation of IL-27 p28 gene transcription by interferon regulatory factor 8 in cooperation with interferon regulatory factor 1. *J Biol Chem*, 2010, **285**(28): 21269-21281
- [9] Molle C, Goldman M, Gorieli S. Critical role of the IFN-stimulated gene factor 3 complex in TLR-mediated IL-27p28 gene expression revealing a two-step activation process. *J Immunol*, 2010, **184**(4): 1784-1792
- [10] Wirtz S, Becker C, Fantini M C, *et al.* EBV-induced gene 3 transcription is induced by TLR signaling in primary dendritic cells *via* NF-kappa B activation. *J Immunol*, 2005, **174**(5): 2814-2824
- [11] Sallusto F. Heterogeneity of human CD4(+) T cells against microbes. *Annu Rev Immunol*, 2016, **34**: 317-334
- [12] Mirlekar B, Pylayeva-Gupta Y. IL-12 family cytokines in cancer and immunotherapy. *Cancers*, 2021, **13**(2): 167
- [13] Takeda A, Hamano S, Yamanaka A, *et al.* Cutting edge: role of IL-27/WSX-1 signaling for induction of T-Bet through activation of STAT1 during initial Th1 commitment. *J Immunol*, 2003, **170**(10): 4886-4890
- [14] 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 Immunol*, 2006, **177**(11): 7579-7587
- [15] Mei Y, Ran Y, Liu Z, *et al.* IL-27 mediates Th1 cells infiltration in fetal membranes in preterm labor. *Reprod Sci*, 2022, **29**(6): 1764-1775
- [16] Jafarzadeh A, Nemati M, Chauhan P, *et al.* Interleukin-27 functional duality balances Leishmania infectivity and pathogenesis. *Front Immunol*, 2020, **11**: 1573
- [17] Bastian D, Liu Y, Wu Y, *et al.* IL-27 receptor signaling on T cells augments GVHD severity through enhancing Th1 responses. *J Immunol*, 2018, **3**(1): 151-157
- [18] Strickland A B, Sun D, Sun P, *et al.* IL-27 signaling promotes Th1 responses and is required to inhibit fungal growth in the lung during repeated exposure to *Aspergillus fumigatus*. *Immunohorizons*, 2022, **6**(1): 78-89
- [19] Gan Y, Guo S, Zhu Y, *et al.* Exogenous intrapleural injection of interleukin-27 may improve outcome and prognosis in patients with tuberculous pleural effusion. *Med Hypotheses*, 2019, **131**: 109319
- [20] Batten M, Kljavin N M, Li J, *et al.* Cutting edge: IL-27 is a potent inducer of IL-10 but not FoxP3 in murine T cells. *J Immunol*, 2008, **180**(5): 2752-2756
- [21] Montes De Oca M, De Labastida Rivera F, Winterford C, *et al.* IL-27 signalling regulates glycolysis in Th1 cells to limit immunopathology during infection. *PLoS Pathog*, 2020, **16**(10): e1008994
- [22] Codarri L, Gyölvézi G, Tosevski V, *et al.* ROR γ t drives production of the cytokine GM-CSF in helper T cells, which is essential for the effector phase of autoimmune neuroinflammation. *Nat Immunol*, 2011, **12**(6): 560-567
- [23] Peters A, Fowler K D, Chalmin F, *et al.* IL-27 induces Th17 differentiation in the absence of STAT1 signaling. *J Immunol*, 2015, **195**(9): 4144-4153
- [24] Diveu C, McGeachy M J, Boniface K, *et al.* IL-27 blocks ROR γ c expression to inhibit lineage commitment of Th17 cells. *J Immunol*, 2009, **182**(9): 5748-5756
- [25] Hirahara K, Ghoreschi K, Yang X P, *et al.* Interleukin-27 priming of T cells controls IL-17 production in trans *via* induction of the ligand PD-L1. *Immunity*, 2012, **36**(6): 1017-1030
- [26] El-Behi M, Ciric B, Yu S, *et al.* Differential effect of IL-27 on developing versus committed Th17 cells. *J Immunol*, 2009, **183**(8): 4957-4967
- [27] Ouyang H, Cheng J, Du J, *et al.* Interleukin-27 suppresses T helper-17 inflammation in allergic rhinitis. *Iran J Immunol*, 2020, **17**(4): 275-282
- [28] Bin Dhuban K, Bartolucci S, D'hennezel E, *et al.* Signaling through gp130 compromises suppressive function in human FOXP3(+) regulatory T Cells. *Front Immunol*, 2019, **10**: 1532
- [29] Ma N, Fang Y, Xu R, *et al.* Ebi3 promotes T- and B-cell division and differentiation *via* STAT3. *Mol Immunol*, 2019, **107**: 61-70
- [30] Sebastian M, Lopez-Ocasio M, Metidji A, *et al.* Helios controls a limited subset of regulatory T cell functions. *J Immunol*, 2016, **196**(1): 144-155
- [31] Freudenberg K, Lindner N, Dohnke S, *et al.* Critical role of TGF- β and IL-2 receptor signaling in Foxp3 induction by an inhibitor of DNA methylation. *Front Immunol*, 2018, **9**: 125
- [32] Zhu J, Liu J Q, Shi M, *et al.* IL-27 gene therapy induces depletion of Tregs and enhances the efficacy of cancer immunotherapy. *JCI*

- Insight, 2018, **3**(7): e98745
- [33] Hall A O, Beiting D P, Tato C, *et al.* The cytokines interleukin 27 and interferon-gamma promote distinct Treg cell populations required to limit infection-induced pathology. *Immunity*, 2012, **37**(3): 511-523
- [34] Hu X, Zhu Q, Wang Y, *et al.* Newly characterized decidual Tim-3+ Treg cells are abundant during early pregnancy and driven by IL-27 coordinately with Gal-9 from trophoblasts. *Hum Reprod*, 2020, **35**(11): 2454-2466
- [35] Nguyen Q T, Jang E, Le H T, *et al.* IL-27 targets Foxp3+ Tregs to mediate antiinflammatory functions during experimental allergic airway inflammation. *JCI Insight*, 2019, **4**(2): e123216
- [36] Le H T, Keslar K, Nguyen Q T, *et al.* Interleukin-27 enforces regulatory T cell functions to prevent Graft-versus-Host disease. *Front Immunol*, 2020, **11**: 181
- [37] Pereira A B M, De Oliveira J R, Teixeira M M, *et al.* IL-27 regulates IL-4-induced chemokine production in human bronchial epithelial cells. *Immunobiology*, 2021, **226**(1): 152029
- [38] Chen X, Deng R, Chi W, *et al.* IL-27 signaling deficiency develops Th17-enhanced Th2-dominant inflammation in murine allergic conjunctivitis model. *Allergy*, 2019, **74**(5): 910-921
- [39] Lu D, Lu J, Ji X, *et al.* IL-27 suppresses airway inflammation, hyperresponsiveness and remodeling *via* the STAT1 and STAT3 pathways in mice with allergic asthma. *Int J Mol Med*, 2020, **46**(2): 641-652
- [40] Su X, Pan J, Bai F, *et al.* IL-27 attenuates airway inflammation in a mouse asthma model *via* the STAT1 and GADD45gamma/p38 MAPK pathways. *J Transl Med*, 2016, **14**(1): 283
- [41] Vasanthakumar A, Kallies A. IL-27 paves different roads to Tr1. *Eur J Immunol*, 2013, **43**(4): 882-885
- [42] Iwasaki Y, Fujio K, Okamura T, *et al.* Egr-2 transcription factor is required for Blimp-1-mediated IL-10 production in IL-27-stimulated CD4+T cells. *Eur J Immunol*, 2013, **43**(4): 1063-1073
- [43] Morishima N, Owaki T, Asakawa M, *et al.* Augmentation of effector CD8+ T cell generation with enhanced granzyme B expression by IL-27. *J Immunol*, 2005, **175**(3): 1686-1693
- [44] Schneider R, Yaneva T, Beauseigle D, *et al.* IL-27 increases the proliferation and effector functions of human naïve CD8+ T lymphocytes and promotes their development into Tc1 cells. *Eur J Immunol*, 2011, **41**(1): 47-59
- [45] Morishima N, Mizoguchi I, Okumura M, *et al.* A pivotal role for interleukin-27 in CD8+ T cell functions and generation of cytotoxic T lymphocytes. *J Biomed Biotechnol*, 2010, **2010**: 605483
- [46] Saeidi A, Buggert M, Che K F, *et al.* Regulation of CD8+ T-cell cytotoxicity in HIV-1 infection. *Cell Immunol*, 2015, **298**(1-2): 126-133
- [47] Tibbs E, Cao X. Emerging canonical and non-canonical roles of Granzyme B in health and disease. *Cancers*, 2022, **14**(6): 1436
- [48] Pennock N D, Gapin L, Kedl R M. IL-27 is required for shaping the magnitude, affinity distribution, and memory of T cells responding to subunit immunization. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, **111**(46): 16472-16477
- [49] Klarquist J, Cross E W, Thompson S B, *et al.* B cells promote CD8 T cell primary and memory responses to subunit vaccines. *Cell Rep*, 2021, **36**(8): 109591
- [50] Kilgore A M, Welsh S, Cheney E E, *et al.* IL-27p28 production by XCR1(+) dendritic cells and monocytes effectively predicts adjuvant-elicited CD8(+) T cell responses. *Immunohorizons*, 2018, **2**(1): 1-11
- [51] Kilgore A M, Pennock N D, Kedl R M. cDC1 IL-27p28 production predicts vaccine-elicited CD8(+) T cell memory and protective immunity. *J Immunol*, 2020, **204**(3): 510-517
- [52] Ciecko A E, Foda B, Barr J Y, *et al.* Interleukin-27 is essential for Type 1 diabetes development and Sjögren syndrome-like inflammation. *Cell Rep*, 2019, **29**(10): 3073-3086
- [53] Ciecko A E, Schauder D M, Foda B, *et al.* Self-renewing islet TCF1(+) CD8 T cells undergo IL-27-controlled differentiation to become TCF1(-) terminal effectors during the progression of Type 1 Diabetes. *J Immunol*, 2021, **207**(8): 1990-2004
- [54] Anuradha R, Munisankar S, Bhootra Y, *et al.* Modulation of CD4(+) and CD8(+) T cell function and cytokine responses in strongyloides stercoralis infection by interleukin-27 (IL-27) and IL-37. *Infect Immun*, 2017, **85**(11): e00500-17
- [55] Cheng J, Myers T G, Levinger C, *et al.* IL-27 induces IFN/STAT1-dependent genes and enhances function of TIGIT(+) HIVGag-specific T cells. *iScience*, 2022, **25**(1): 103588
- [56] Zheng Y, Han L, Chen Z, *et al.* PD-L1(+)CD8(+) T cells enrichment in lung cancer exerted regulatory function and tumor-promoting tolerance. *iScience*, 2022, **25**(2): 103785
- [57] Liu J Q, Zhang C, Zhang X, *et al.* Intratumoral delivery of IL-12 and IL-27 mRNA using lipid nanoparticles for cancer immunotherapy. *J Control Release*, 2022, **345**: 306-313
- [58] Larousserie F, Charlot P, Bardel E, *et al.* Differential effects of IL-27 on human B cell subsets. *J Immunol*, 2006, **176**(10): 5890
- [59] Yoshimoto T, Okada K, Morishima N, *et al.* Induction of IgG2a class switching in B cells by IL-27. *J Immunol*, 2004, **173**(4): 2479-2485
- [60] Boumendjel A, Tawk L, Malefijt R de W, *et al.* IL-27 induces the production of IgG1 by human B cells. *Eur Cytokine Netw*, 2006, **17**(4): 281-289
- [61] Khanam A, Ayithan N, Tang L, *et al.* IL-21-deficient T follicular helper cells support B cell responses through IL-27 in patients with chronic hepatitis B. *Front Immunol*, 2020, **11**: 599648
- [62] Tang Y, Bai Z, Qi J, *et al.* Altered peripheral B lymphocyte homeostasis and functions mediated by IL-27 *via* activating the mammalian target of rapamycin signaling pathway in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*, 2021, **206**(3): 354-365
- [63] Nam H, Ferguson B S, Stephens J M, *et al.* Modulation of IL-27 in adipocytes during inflammatory stress. *Obesity (Silver Spring)*, 2016, **24**(1): 157-166
- [64] Nam H. Novel Mechanisms Regulating Inflammatory Gene expression in Adipocytes [D]. North Carolina: The University of North Carolina at Greensboro, 2012

- [65] Ma M C, Wang B W, Yeh T P, *et al.* Interleukin-27, a novel cytokine induced by ischemia-reperfusion injury in rat hearts, mediates cardioprotective effects *via* the gp130/STAT3 pathway. *Basic Res Cardiol*, 2015, **110**(3): 22
- [66] Vargas-Alarcon G, Perez-Hernandez N, Rodriguez-Perez J M, *et al.* Interleukin 27 polymorphisms, their association with insulin resistance and their contribution to subclinical atherosclerosis. The GEA Mexican study. *Cytokine*, 2019, **114**: 32-37
- [67] Jung J Y, Robinson C M. Interleukin-27 inhibits phagosomal acidification by blocking vacuolar ATPases. *Cytokine*, 2013, **62**(2): 202-205
- [68] Sharma G, Dutta R K, Khan M A, *et al.* IL-27 inhibits IFN-gamma induced autophagy by concomitant induction of JAK/PI3K/Akt/mTOR cascade and up-regulation of Mcl-1 in *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv infected macrophages. *Int J Biochem Cell Biol*, 2014, **55**: 335-347
- [69] Laverdure S, Wang Z, Yang J, *et al.* Interleukin-27 promotes autophagy in human serum-induced primary macrophages *via* an mTOR- and LC3-independent pathway. *Sci Rep*, 2021, **11**(1): 14898
- [70] Imamichi T, Goswami S, Hu X, *et al.* MicroRNA profiles in monocyte-derived macrophages generated by interleukin-27 and human serum: identification of a novel HIV-inhibiting and autophagy-inducing microRNA. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(3): 1290
- [71] Chen G, Deng C, Li Y P. TGF-beta and BMP signaling in osteoblast differentiation and bone formation. *Int J Biol Sci*, 2012, **8**(2): 272-288
- [72] Boyce B F. Advances in the regulation of osteoclasts and osteoclast functions. *J Dent Res*, 2013, **92**(10): 860-867
- [73] Kamiya S, Nakamura C, Fukawa T, *et al.* Effects of IL-23 and IL-27 on osteoblasts and osteoclasts: inhibitory effects on osteoclast differentiation. *J Bone Miner Metab*, 2007, **25**(5): 277-285
- [74] Kamiya S, Okumura M, Chiba Y, *et al.* IL-27 suppresses RANKL expression in CD4+ T cells in part through STAT3. *Immunol Lett*, 2011, **138**(1): 47-53
- [75] Li X, Luo W, Hu J, *et al.* Interleukin-27 prevents LPS-induced inflammatory osteolysis by inhibiting osteoclast formation and function. *Am J Transl Res*, 2019, **11**(3): 1154-1169
- [76] Park J S, Jung Y O, Oh H J, *et al.* Interleukin-27 suppresses osteoclastogenesis *via* induction of interferon-gamma. *Immunology*, 2012, **137**(4): 326-335
- [77] Neto M F, Figueiredo M L. Combination of interleukin-27 and microRNA for enhancing expression of anti-inflammatory and proosteogenic genes. *Arthritis*, 2017, **2017**: 6365857
- [78] Shukla P, Mansoori M N, Kakaji M, *et al.* Interleukin 27 (IL-27) alleviates bone loss in estrogen-deficient conditions by induction of early growth response-2 Gene. *J Biol Chem*, 2017, **292**(11): 4686-4699
- [79] Furukawa M, Takaishi H, Takito J, *et al.* IL-27 abrogates receptor activator of NF-kappa B ligand-mediated osteoclastogenesis of human granulocyte-macrophage colony-forming unit cells through STAT1-dependent inhibition of c-Fos. *J Immunol*, 2009, **183**(4): 2397-2406
- [80] Kalliolias G D, Zhao B, Triantafyllopoulou A, *et al.* Interleukin-27 inhibits human osteoclastogenesis by abrogating RANKL-mediated induction of nuclear factor of activated T cells c1 and suppressing proximal RANK signaling. *Arthritis Rheum*, 2010, **62**(2): 402-413

Research Progress of Biological Functions of IL-27*

LI Meng-Huan¹⁾, YANG Yang^{1,2)}, MA Qian-He³⁾, YI Xue-Jie^{1,4)}, CHANG Bo^{1)**}

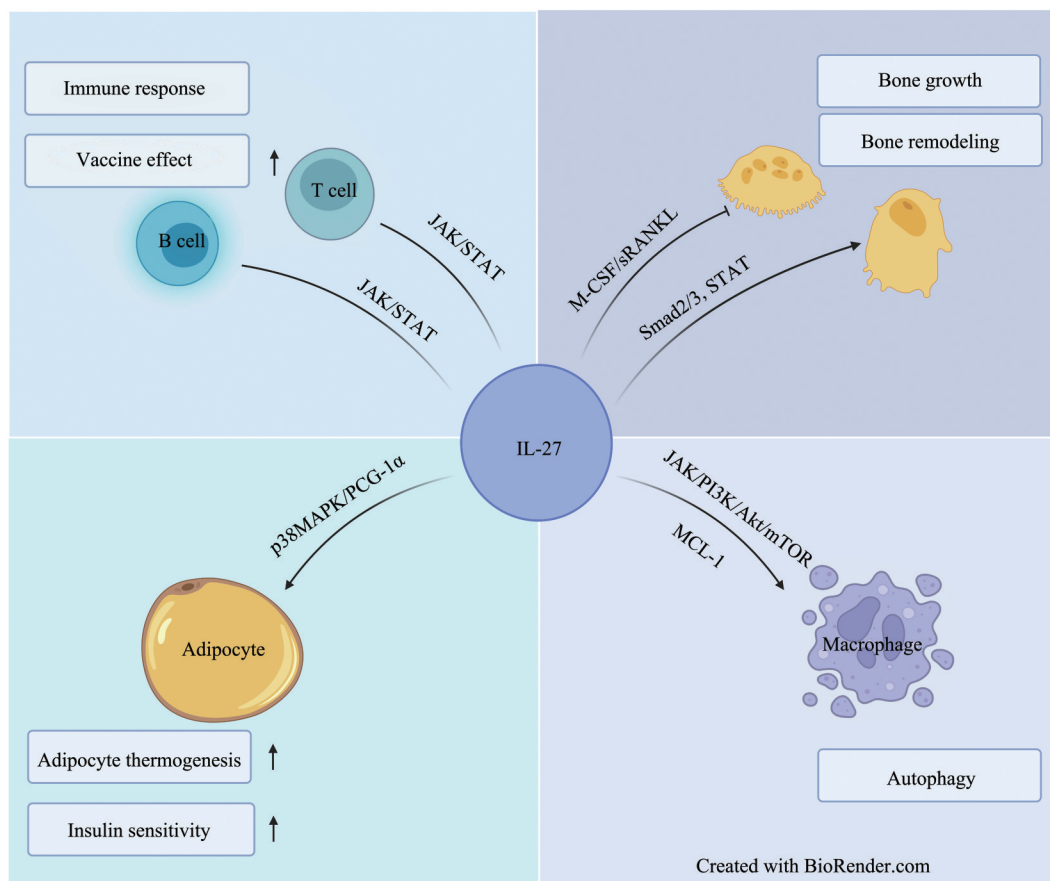
¹⁾School of Sports and Human Sciences, Shenyang Sport University, Shenyang 110102, China;

²⁾School of Sports and Human Sciences, Shanghai Sport University, Shanghai 200438, China;

³⁾School of Physical Education, Liaoning Normal University, Dalian 116029, China;

⁴⁾Exercise and Health Research Center/Department of Kinesiology, Shenyang Sport University, Shenyang 110115, China)

Graphical abstract



Abstract Interleukin-27 (IL-27) is a heterodimeric cytokine composed of p28 and Epstein-Barr virus-induced 3 (EBI3), which belongs to the IL-6/IL-12 family group. IL-27 exerts its biological functions mainly by activating downstream signals such as Janus kinase signal transduction/transcriptional activator (JAK/STAT) and mitogen activated protein kinases (MAPK). Initially, IL-27 was considered to be an inflammatory factor with

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (12072202).

** Corresponding author.

Tel: 86-15940278858, E-mail: changbo8387@163.com

Received: February 28, 2022 Accepted: May 9, 2022

pro-inflammatory and anti-inflammatory effects. However, with the development of research in recent years, it has been confirmed that IL-27 plays a role in the body's immunity and participates in osteogenesis and osteoclast differentiation, phagocytosis and improve insulin sensitivity. IL-27 mainly exerts immunosuppressive effects on CD4⁺ T cells, CD8⁺ T cells, and B cells. In CD4⁺ T cells, IL-27 has dual roles due to different stages of cell differentiation, local microenvironment changes, or activated downstream signals, *e.g.*, IL-27 promotes Th1 cell differentiation in CD4⁺ T cells and can inhibit differentiation in a highly polarized state of Th1 cells. In CD8⁺ T cells, IL-27 promotes their proliferative activation and thus plays a role in the immune response and the efficacy of subunit vaccination. In B cells, due to different activation patterns and differentiation stages, IL-27 also has a dual role. It enhances the phosphorylation levels of STAT1 and STAT3 in naive B cells and promotes B cell proliferation; but in memory B cells, its effect is weakened and cannot promote B cell proliferation. In osteoblasts (OB) and osteoclasts (OC), IL-27 promotes OB differentiation mainly through Smad2/3 and STAT1, and inhibits OB differentiation through M-CSF/sRANKL in bone marrow-derived macrophage-like cells OC generation, thereby participating in the regulation of bone growth and remodeling. In addition, the latest research has confirmed that IL-27 can directly target adipocytes, promote adipocyte (AD) thermogenesis, and improve insulin sensitivity through the p38MAPK-PGC-1 α signaling pathway, which also suggests that IL-27 plays an important role in metabolic great potential in disease. This article reviews the structure and biological function of IL-27, aiming to provide a reference for the research and application of IL-27.

Key words IL-27, autophagy, insulin resistance, adipocytes, immunity response, osteocyte differentiation

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0070