



IL-22 与呼吸系统疾病相关的研究进展

梁立婷¹, 林娜²

(1. 右江民族医学院研究生学院, 广西 百色 533000;

2. 右江民族医学院附属医院儿科, 广西 百色 533000)

摘要: 白细胞介素 22(interleukin-22, IL-22) 是一种新发现的细胞因子, 主要作用于非造血上皮细胞和成纤维细胞。近年研究表明 IL-22 与呼吸系统疾病、消化系统疾病、自身免疫性疾病、皮肤病、肥胖、糖尿病等多种疾病密切相关。本文综述 IL-22 在呼吸系统疾病中的作用。

关键词: 白细胞介素 22; 肺纤维化; 哮喘; 肺炎; 肺结核; 肺损伤; 相关性研究

中图分类号: R563 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2020)01-0105-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2020.01.025

白细胞介素-22(interleukin-22, IL-22) 属于白介素 10 家族的一个成员, 是在 2000 年 Dumoutier L 等^[1] 使用 IL-9 刺激小鼠淋巴瘤细胞时发现的不同于 Th1、Th2、Th17 的一种新型细胞因子。IL-22 的生物学作用与细胞因子的环境相关, 在不同的疾病、不同疾病阶段中发挥不同的作用, 临床发现 IL-22 作用于与外界相通的上皮细胞, 影响上皮细胞的再生及屏障功能, 研究发现 IL-22 与自身免疫性疾病、皮肤病、消化系统及呼吸系统等疾病的发生、发展及预后密切相关, 因其功能复杂多变, 成为近年研究的热点, 在呼吸系统 IL-22 与特发性肺纤维化、哮喘、肺结核、急性肺损伤等相关, 但其作用机制仍不确定, 本文就 IL-22 在特发性肺纤维化、细菌性肺炎、支气管哮喘、肺结核、急性肺损伤等呼吸系统疾病中的研究进展综述如下。

1 IL-22 生物学特性

人 IL-22 基因位于染色体 12q15 上, 长度约 6 kb, 由 6 个外显子和 5 个内含子组成, 其结构由 A、B、C、D、E、F 6 个 α 螺旋组成, 最初被命名为 IL-10 相关 T 细胞衍生诱导因子(interleukin 10-related T cell-derived inducible factor), 是一种由 179 个氨基酸组成的蛋白质, 与小鼠和人类 IL-10 细胞因子具有 20% 以上的同源性^[1]; IL-22 主要由 Th1、Th17、Th22 细胞分泌, CD8⁺ T 细胞、NK 细胞及先天性淋巴细胞也分泌少量 IL-22, 其作用于如肝、肺、胰、肾、胸腺和皮肤等组织中的非造血上皮细胞及成纤维细胞如黏膜表面的上皮细胞和基质细胞, 并调控其再生和屏障功能^[2]; IL-

22 受体是由 IL-22R1 亚基和 IL-10R2 亚基组合形成异源性二聚体跨膜受体复合物, IL-10R2 在多种组织细胞中均有表达, 但 IL-22R1 主要表达在呼吸道、消化道等黏膜上皮细胞、成纤维细胞及组织细胞中表达, IL-22R1 分布限制了 IL-22 作用范围。受体复合物激活 Janus 激酶信号转导和转录激活因子(JAK-STAT) 信号通路发挥作用, 还可以激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶、胞外信号调节激酶、c-Jun 氨基端激酶使 STAT1 和 STAT5 磷酸化启动下游信号通路^[3]; 其功能复杂多变, 具有抗炎、促炎双重作用, 其功能表现主要取决于特定的环境, 包括位置、隔离因子的存在和其他细胞因子的相对数量/浓度, 位置环境等不同, 作用也不尽相同。IL-22 主要参与黏膜屏障的保护以及保护宿主免受皮肤、肺和肠道微生物寄生虫的侵害^[4]。肺是进行气体交换的重要器官, 而肺与外界环境联系主要通过上皮细胞, 肺上皮细胞不仅能通过覆盖肺的表面形成物理屏障的作用, 还能抵抗病原体入侵, 并启动环境和机体免疫系统之间复杂相互作用, 在呼吸系统中, IL-22 通过调节肺上皮细胞的功能以及诱导上皮细胞生成、调节局部免疫反应的分子。

2 IL-22 与呼吸系统疾病相关性

2.1 IL-22 与特发性肺纤维化 特发性肺纤维化(IPF) 是一种慢性肺间质疾病, 病情进行性进展导致肺功能逐渐下降, 最后多因呼吸功能衰竭死亡, 病死率高, 预后差。至今为止, 该病治疗仍以应用糖皮质激素为主, 无特效治疗方法。特发性肺纤维化与多种炎症

基金项目: 国家自然科学基金(81360003)

第一作者简介: 梁立婷(1987—), 女, 在读硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 小儿呼吸、免疫性疾病, E-mail: 398413299@qq.com

通讯作者简介: 林娜(1969—), 女, 硕士, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 小儿呼吸、免疫性疾病, E-mail: linna7766328@163.com

因子及免疫反应相关,IL-22 通过介导炎症、免疫调节参与特发性肺纤维化的病理生理过程。马雪梅等^[5]研究发现 IPF 患者外周血 Th22 细胞和血清 IL-22 水平明显高于对照组,说明 Th22 细胞及 IL-22 可能在特发性肺纤维化的发病过程有不可忽视的作用,经应用糖皮质激素治疗后,Th22 细胞、IL-22 水平明显下降。Liang M 等^[6]发现博来霉素诱导的肺纤维化小鼠,肺组织中 IL-22 水平显著下降,应用重组 IL-22 后小鼠肺纤维化上皮-间质转化现象抑制,改善细胞受损,说明 IL-22 在肺纤维化中起治疗作用,也为 IL-22 在肺纤维化的免疫治疗提供新的思路。Bayes HK 等^[7]研究发现 IL-22 在成人肺囊性纤维化的肺上皮细胞产生,在小鼠模型中 IL-22 对肺囊性纤维化病人铜绿假单胞菌感染无关,但发现 IL-22 可以使肺纤维化小鼠体重减轻,然而营养不良严重影响肺囊性纤维化患者生存及生活质量,说明 IL-22 与肺囊性纤维化预后相关。Th17 细胞可以分泌 IL-22、IL-17,研究发现 Th17 细胞如 IL-17 等通过释放促炎因子表达,招募中性粒细胞导致组织损伤,IL-17 参与肺纤维化发生发展过程。Galati D 等^[8]研究发现 Treg/Th17 细胞失衡,导致肺部胶原纤维增生及免疫炎症反应,导致特发性肺纤维化。不仅在呼吸系统,研究发现 IL-22 通过介导炎症,损伤修复,及调节细胞增殖、分化及凋亡过程,在糖尿病肾病、肝纤维化、胰腺纤维化等多种有关纤维化疾病中发挥重要作用。

2.2 IL-22 与细菌性肺炎 肺炎是儿童常见病,也是全球 5 岁以下儿童的首位死因,占 5 岁以下儿童死亡人数的 16%。肺炎的严重程度取决于宿主抵抗感染的能力和微生物毒力作用之间的相互作用。呼吸道上皮细胞在肺部屏障中起重要作用,其免疫作用的强弱关系到肺部疾病的严重程度。IL-22 和其他 IL-10 家族细胞因子能促进上皮细胞各种趋化因子的表达,这些趋化因子可能有助于将白细胞招募到感染部位,并发挥抗感染作用^[9]。Trevejo-Nunez G 等^[10]研究发现在肺炎链球菌感染的小鼠模型中,IL-22 通过诱导 IL-6、IL-23 及干扰素 α 等抗炎因子的表达从而减轻小鼠肺炎链球菌感染,而 IL-22 基因敲除的小鼠肺炎链球菌感染明显加重,给予重组 IL-22 后感染明显减轻,说明 IL-22 在肺炎链球菌感染中具有抗炎作用。Barthelemy A 等^[11]研究表明在甲型流感感染后继发肺炎链球菌感染模型中,经过应用外源性重组 IL-22,其可增强黏膜屏障功能并阻止甲型流感病毒感染的小鼠单核细胞的聚集,从而减少继发细菌感染,对机体具有保护作用。Abood RN 等^[12]研究发现 IL-22 通过上皮完整性和抗微生物肽的诱导促进肺中的金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌宿主防御,在流感感染后继发细菌感染,IL-22 结合蛋白(IL-22 binding protein,IL-22BP)破坏

上皮屏障功能和减少脂质运载蛋白 2 表达,加重细菌感染,因此通过抑制 IL-22BP 活性,维持肺内上皮的完整,成为严重细菌感染中免疫治疗的新途径。同样,Broquet A 等^[13]在铜绿假单胞菌感染小鼠模型中发现,IL-22 缺失可导致肺部感染加重,而在应用重组 IL-22 或中和 IL-22BP,IL-22 增多可调节肺中性粒细胞聚集增加,保护肺上皮细胞,减轻铜绿假单胞菌感染小鼠的肺部病变。Van Maele 等^[14]研究发现肺黏膜在稳定状态下含有 ILC3,在急性肺炎链球菌肺部感染时,ILC3 可通过 DCs 和 myd88 依赖信号传导途径被激活产生 IL-22,应用 Toll 样受体 5 激动剂鞭毛蛋白刺激肺 ILC3 产生 IL-22,而减轻肺炎链球菌感染。在 C57BL/6 小鼠肺炎模型中,表达蛋白酶 IV 的肺炎链球菌和铜绿假单胞菌合并肺部感染可导致肺炎球菌血症及更高的死亡率,蛋白酶 IV 在体内消耗 IL-22,血清中 IL-22 水平降低,加重肺炎球菌性肺炎^[15]。

2.3 IL-22 与支气管哮喘 研究认为 Th1/Th2 的失衡被认为是哮喘的主要特征^[15-16]。尽管 Th2 细胞可以解释哮喘的多种特征,但哮喘的异质性和复杂性比 Th2 细胞要复杂得多。最近研究发现 IL-22 可能在哮喘的发病机制中有一定的作用,目前仍不明确,特别是 IL-22 在哮喘中是起促炎或抗炎作用仍在研究阶段^[16]。Besnard AG 等^[17]发现支气管哮喘患者及使用卵清蛋白致敏的小鼠哮喘模型中血清 IL-22 明显升高,IL-17A 能促进哮喘炎症,而在 IL-22 敲除的小鼠哮喘模型中 IL-17A 明显升高,但小鼠气道炎症较野生型小鼠减轻,说明 IL-22 在过敏性气道炎症中能增强 IL-17A 的促炎作用。Leyva-Castillo JM 等^[18]研究表明使用 OVA 皮肤致敏导致血清中 IL-22 水平显著升高,经皮肤致敏的小鼠比腹腔内致敏小鼠先引起全身 IL-22 反应,且经鼻内卵清蛋白(OVA)刺激的小鼠肺内 IL-22mRNA 表达显著增高于应用生理盐水刺激的小鼠,说明 IL-22 在过敏性气道炎症中有保护作用。Ito T 等^[19]通过气管内给予屋尘螨(HDMs)诱导过敏性气道炎症,发现 IL-22 以 STAT3 依赖性方式诱导来自肺上皮细胞的 Reg3 γ 的表达,从而抑制上皮细胞因子 Th2 和 Th17 表达,从而抑制过敏性气道炎症。Lee YT 等^[20]研究发现口服金针菇免疫球蛋白(FIP-fve)可以显著增加 IL-22,抑制 IL-17,改善慢性气道炎症和气道重塑,但其机制仍不清楚。徐文鑫等^[21]研究发现哮喘急性发作期患者外周血 IgE 明显高于哮喘缓解期及健康对照组患者,且外周血 IgE 升高可能与 Th17 细胞分泌的细胞因子及趋化因子相关,表明哮喘急性发作与 IgE 介导的变态反应密切相关。Farfariello V 等^[22]对儿童人群进行的另一项研究显示,与中度哮喘患者相比,慢性重症哮喘患者的 IL-22mRNA 水平升高,且儿童哮喘患者血清总 IgE 水平与 IL-22 mRNA

呈正相关,这些发现表明 IL-22 与哮喘的严重程度和过敏有关。Johnson JR 等^[23]推测 IL-22 可能通过转化生长因子 β -1 参与支气管哮喘上皮细胞上皮-间质转化。李志等^[24]通过检测支气管哮喘患儿外周血 IL-9 和 IL-22 较健康儿童水平明显升高,且与哮喘的严重程度相关。

2.4 IL-22 与肺结核 尽管结核病(TB)通常被认为是一种完全可以治愈的疾病,但每年全球死亡人数仍超过任何其他肺部或其他传染病。结核病的免疫反应复杂,至今尚未完全了解,人类和小鼠模型已经逐渐阐明了许多不同免疫细胞的作用,包括肺泡巨噬细胞、上皮细胞和 CD4⁺ T 细胞^[25]。IL-22 是包括肺在内的黏膜表面免疫和炎症的关键调节因子,是 T 细胞膜表面成熟的细胞因子,通过调节产生效应分子,发挥抗结核菌作用,抑制 T 细胞表达 IL-22,巨噬细胞抗结核作用将会被抑制。在体外结核分枝杆菌感染巨噬细胞模型中,IL-15 和 IL-23 等细胞因子可刺激 NK 细胞分泌大量 IL-22,其能促进吞噬溶酶体的融合,显著增强巨噬细胞对结核分枝杆菌的胞内清除作用,在后期研究中发现 IL-22 通过上调 Rab7 表达和下调 Rab14 诱导钙粒蛋白 A(calgranulin A)表达,抑制结核分枝杆菌的胞内生长^[26]。叶宁华等^[27]研究发现肺结核患者血清中 IL-22 明显低于健康对照组,特别是结核菌素试验反应阳性患者血清 IL-22 水平明显低于结核菌素试验反应阴性患者,且肺结核患者经抗结核治疗后血清 IL-22 水平较治疗前明显增高,与冯龙等^[28]研究结果一致。而牛文一^[29]研究发现肺结核合并糖尿病患者血清中 IL-22 水平低于单独患肺结核、糖尿病的患者,同时明显低于健康对照组,经治疗病情好转后血清 IL-22 水平升高,而经治疗后病情仍进一步恶化者 IL-22 水平明显下降,说明 IL-22 参与肺结核合并糖尿病的发病机制,其动态变化可预测病情的变化和转归,从而指导临床治疗。IL-22 基因 rs17224704 位点的多态性与重庆地区汉族人肺结核的易感性可能相关,且呈与发病年龄相关,IL-22 rs17224704 位点等位基因 T 可能是肺结核的保护性基因^[30]。

2.5 IL-22 与急性肺损伤 急性肺损伤在临床工作中也是常见,如果肺损伤不及时处理会导致呼吸衰竭、心力衰竭或继发多器官功能损害,严重会遗留后遗症,相关研究发现 IL-22 与急性肺损伤有关,Ren W 等^[31]以小鼠和主动脉夹层患者为研究对象,研究 IL-22 在主动脉夹层(AD)合并急性肺损伤(ALI)发病中的作用和机制,结果表明 IL-22 明显抑制了血管紧张素 II 介导的肺微血管内皮细胞(PMVECs)凋亡,下调了 STAT3 的表达和核内传递,并被 AG490 完全抑制。Wu Z 等^[32]研究通过皮下输注血管紧张素 II 诱导急性肺损伤,使肺间质水肿及肺组织出现大量炎性细胞,

IL-22 通过上调 Bcl-2 和 STAT3 的表达激活 JAK2/STAT3 信号通路,抑制血管紧张素 II 诱导的 PMVECs 凋亡和 PMVEC 屏障损伤,减轻肺的水肿和炎性细胞的浸润,对急性肺损伤具有保护作用。Wang L 等^[33]利用脂多糖(LPS)诱导建立肺损伤模型,发现进行肺损伤小鼠存 CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ Treg 和 Th17 细胞失衡,CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ Treg 降低导致慢性炎症,而在应用脂多糖前给予 IL-22 或 IL-17 抗体,结果发现 IL-17 和 IL-22 的单克隆抗体抑制 Th17 细胞、嗜中性粒细胞和巨噬细胞的募集,增加 CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ Treg 的数量来降低急性肺损伤炎症。Felton JM 等^[34]发现外源性 IL-22 可显著抑制 LPS 诱导的急性肺中性粒细胞炎症,通过 PGE2-EP4 信号通路调节肺 ILC3 产生 IL-22 进而控制急性肺中性粒细胞炎症,而阻断前列腺素 E2(PGE2)合成可减少肺 ILC3 和 IL-22 的产生,导致肺中性粒细胞炎症的恶化,说明 IL-22 在急性肺损伤免疫治疗中具有重要作用。

3 展望

目前研究发现 IL-22 与很多疾病的发生发展有密切联系,IL-22 具有抗炎促炎双重作用,在组织中发挥促炎作用还是抗炎作用主要取决于微环境,是否可以通过改变微环境来控制 IL-22 的作用而达到理想的治疗目的。在实验动物模型中发现,重组 IL-22 有抗感染及免疫作用,但目前仍不非常明确,而对于 IL-22 缺乏的疾病是否可以通过补充外源性重组 IL-22,从而达到控制及治疗疾病的作用,仍有待深入研究。因此,进一步研究 IL-22 生物学特性、作用机制,通过分析 IL-22 的定量、定性作用以及基因分型,揭示其与肺纤维化、支气管哮喘、细菌性肺炎、肺结核、急性肺损伤等呼吸系统疾病发生发展的作用机制及预后的相关性,并成为有效的免疫治疗手段,尚需要进一步研究。

参考文献:

- [1] Dumoutier L, Louahed J, Renaud JC. Cloning and characterization of IL-10-related T cell-derived inducible factor (IL-TIF), a novel cytokine structurally related to IL-10 and inducible by IL-9[J]. *J Immunol*, 2000, 164(4): 1814-1819.
- [2] Park O, Ki SH, Xu M, et al. Biologically active, high levels of interleukin-22 inhibit hepatic gluconeogenesis but do not affect obesity and its metabolic consequences[J]. *Cell Biosci*, 2015, 5: 25.
- [3] Perusina LM, Lin Y, Fang J, et al. Biological and pathological activities of interleukin-22[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2016, 94(5): 523-534.
- [4] Hill T, Krougly O, Nikoopour E, et al. The involvement of interleukin-22 in the expression of pancreatic beta cell regenerative Reg genes[J]. *Cell Regen (Lond)*, 2013, 2(1): 2.
- [5] 马雪梅, 王晶, 李树民, 等. 特发性肺纤维化患者外周血

- Th22 细胞及相关因子的表达及临床意义[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2018, 39(21): 2486-2488.
- [6] Liang M, Wang J, Chu H, et al. Interleukin-22 inhibits bleomycin-induced pulmonary fibrosis[J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 209179.
- [7] Bayes HK, Ritchie ND, Ward C, et al. IL-22 exacerbates weight loss in a murine model of chronic pulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infection [J]. *J Cyst Fibros*, 2016, 15(6): 759-768.
- [8] Galati D, De Martino M, Trotta A, et al. Peripheral depletion of NK cells and imbalance of the Treg/Th17 axis in idiopathic pulmonary fibrosis patients[J]. *Cytokine*, 2014, 66(2): 119-126.
- [9] Malhotra N, Yoon J, Leyva-Castillo JM, et al. IL-22 derived from $\gamma\delta$ T cells restricts *Staphylococcus aureus* infection of mechanically injured skin[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(4): 1098-1107.
- [10] Trevejo-Nunez G, Elsegeiny W, Conboy P, et al. Critical Role of IL-22/IL22-RA1 Signaling in Pneumococcal Pneumonia[J]. *J Immunol*, 2016, 197(5): 1877-1883.
- [11] Barthelemy A, Sencio V, Soulard D, et al. Interleukin-22 Immunotherapy during Severe Influenza Enhances Lung Tissue Integrity and Reduces Secondary Bacterial Systemic Invasion[J]. *Infect Immun*, 2018, 86(7): e00706-e00717.
- [12] Abood RN, McHugh KJ, Rich HE, et al. IL-22-binding protein exacerbates influenza, bacterial super-infection [J]. *Mucosal Immunol*, 2019, 12(5): 1231-1243.
- [13] Broquet A, Jacqueline C, Davieau M, et al. Interleukin-22 level is negatively correlated with neutrophil recruitment in the lungs in a *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia model[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 11010.
- [14] Van Maele L, Carnoy C, Cayet D, et al. Activation of Type 3 innate lymphoid cells and interleukin 22 secretion in the lungs during *Streptococcus pneumoniae* infection[J]. *J Infect Dis*, 2014, 210(3): 493-503.
- [15] Bradshaw JL, Caballero AR, Bierdeman MA, et al. *Pseudomonas aeruginosa* Protease IV Exacerbates Pneumococcal Pneumonia and Systemic Disease [J]. *mSphere*, 2018, 3(3): e00212-e00218.
- [16] Manni ML, Alcorn JF. The enigmatic role of IL-22 in asthma[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2016, 10(6): 619-623.
- [17] Besnard AG, Sabat R, Dumoutier L, et al. Dual Role of IL-22 in allergic airway inflammation and its cross-talk with IL-17A[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(9): 1153-1163.
- [18] Leyva-Castillo JM, Yoon J, Geha RS. IL-22 promotes allergic airway inflammation in epicutaneously sensitized mice[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143(2): 619-630.
- [19] Ito T, Hirose K, Saku A, et al. IL-22 induces Reg3 γ and inhibits allergic inflammation in house dust mite-induced asthma models[J]. *J Exp Med*, 2017, 214(10): 3037-3050.
- [20] Lee YT, Wu CT, Sun HL, et al. Fungal immunomodulatory protein-fve could modulate airway remodel through by affect IL17 cytokine[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2018, 51(5): 598-607.
- [21] 徐文鑫, 梅序桥. 支气管哮喘患者外周血 Th17 细胞及相关趋化因子表达水平检测[J]. 右江民族医学院学报, 2015, 37(4): 533-535.
- [22] Farfariello V, Amantini C, Nabissi M, et al. IL-22 mRNA in peripheral blood mononuclear cells from allergic rhinitic and asthmatic pediatric patients[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2011, 22(4): 419-423.
- [23] Johnson JR, Nishioka M, Chakir J, et al. IL-22 contributes to TGF- β 1-mediated epithelial-mesenchymal transition in asthmatic bronchial epithelial cells [J]. *Respir Res*, 2013, 14: 118.
- [24] 李志, 冷峰, 杨婷婷, 等. Th9 和 Th22 细胞及其细胞因子在儿童支气管哮喘发病中的作用[J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(11): 1906-1910.
- [25] Maertzdorf J, Tönnies M, Lozza L, et al. *Mycobacterium tuberculosis* Invasion of the Human Lung: First Contact [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1346.
- [26] Dhiman R, Venkatasubramanian S, Paidipally P, et al. Interleukin 22 inhibits intracellular growth of *Mycobacterium tuberculosis* by enhancing calgranulin A expression[J]. *J Infect Dis*, 2014, 209(4): 578-587.
- [27] 叶宁华, 曾今诚, 罗勇强, 等. 肺结核患者血清 IL-23 和 IL-22 检测及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(7): 817-818, 821.
- [28] 冯龙, 马燕, 叶子瑜, 等. 肺结核患者外周血 MAIT 细胞功能及血清 IL-22 水平分析[J]. 重庆医学, 2018, 47(35): 4452-4455.
- [29] 牛文一. 肺结核合并糖尿病患者血清 IL-22、IL-23、TNF- α 的表达及临床意义[J]. 实验与检验医学, 2017, 35(6): 945-947.
- [30] 熊坤龙, 张文宏, 王菲菲, 等. IL-22 基因多态性与中国人肺结核易感性的相关性研究[J]. 微生物与感染, 2018, 13(2): 70-76.
- [31] Ren W, Wang Z, Wu Z, et al. JAK2/STAT3 Pathway Was Associated with the Protective Effects of IL-22 On Aortic Dissection with Acute Lung Injury [J]. *Dis Markers*, 2017, 2017: 1917804.
- [32] Wu Z, Hu Z, Cai X, et al. Interleukin 22 attenuated angiotensin II induced acute lung injury through inhibiting the apoptosis of pulmonary microvascular endothelial cells[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 2210.
- [33] Wang L, Wang X, Tong L, et al. Recovery from acute lung injury can be regulated via modulation of regulatory T cells and Th17 cells[J]. *Scand J Immunol*, 2018, 88(5): e12715.
- [34] Felton JM, Duffin R, Robb CT, et al. Facilitation of IL-22 production from innate lymphoid cells by prostaglandin E2 prevents experimental lung neutrophilic inflammation[J]. *Thorax*, 2018, 73(11): 1081-1084.

收稿日期: 2019-08-26; 修回日期: 2019-09-20