基础研究 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003682

IL-27通过JAK2/STAT1通路促进Th1细胞分化加重急性肺损伤

王远扬[1]，徐　昉[1]，祁海峰[2]

（1.重庆医科大学附属第一医院重症医学科，重庆　400016；2.重庆医科大学附属妇女儿童医院重症医学科，重庆　401147）

【摘　要】目的：研究白细胞介素27（interleukin-27，IL-27）对辅助性T细胞1（helper T cell 1，Th1）分化及急性肺损伤的影响与作用机制。**方法：**通过盲肠结扎穿刺（cecal ligation and puncture，CLP）构建脓毒症急性肺损伤小鼠模型，苏木精-伊红（hematoxylin-eosin staining，HE）染色评估肺组织病理损伤。采用Western Blot、RT-qPCR检测JAK/STAT通路表达与激活以及T盒转录因子21（T-box transcription factor 21，T-bet）蛋白的表达。**结果：**IL-27加重脓毒症小鼠肺损伤。细胞实验表明IL-27显著激活JAK2/STAT1通路磷酸化，上调T-bet蛋白（$P<0.01$）和mRNA水平（$P<0.05$）。抑制STAT1磷酸化后，T-bet表达显著下调（$P<0.01$）。**结论：**IL-27通过JAK2/STAT1通路促进Th1分化，加重脓毒症小鼠急性肺损伤。

【关键词】急性肺损伤；辅助性T细胞1；白细胞介素27；JAK2/STAT1

【中图分类号】R473.72　　**【文献标志码】**A　　**【收稿日期】**2024-11-05

Interleukin-27 exacerbates acute lung injury by promoting T helper type 1 differentiation via the JAK2/STAT1 pathway

Wang Yuanyang[1]，*Xu Fang*[1]，*Qi Haifeng*[2]

（*1. Department of Critical Care Medicine，The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University；*

2. Department of Critical Care Medicine，Women and Children's Hospital of Chongqing Medical University）

【Abstract】*Objective*：To investigate the effect and mechanism of interleukin-27（IL-27）on the differentiation of T helper type 1（Th1）cells and acute lung injury. ***Methods*：**The method of cecal ligation and puncture was used to establish a mouse model of sepsis with acute lung injury，and hematoxylin-eosin staining was used to assess the histopathological damage of the lungs. Western blot and RT-qPCR were used to measure the expression and activation of the JAK/STAT pathway and the protein and mRNA expression levels of T-box transcription factor 21（T-bet）. ***Results*：**IL-27 exacerbated lung injury in mice with sepsis. Cell experiments showed that IL-27 significantly activated the phosphorylation of the JAK2/STAT1 pathway and upregulated the protein and mRNA expression levels of T-bet（$P<0.01$，$P<0.05$）. The expression of T-bet was significantly downregulated after inhibition of STAT1 phosphorylation（$P<0.01$）. ***Conclusion*：**IL-27 promotes Th1 differentiation via the JAK2/STAT1 pathway，thereby exacerbating acute lung injury in mice with sepsis.

【Key words】acute lung injury；T helper type 1 cells；interleukin-27；JAK2/STAT1

急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress syndrome，ARDS）是由多种因素引起的以顽固性低氧血症为特征的临床综合征[1]。作为重症监护病房常见危重症，死亡率高达40%~70%[2]，目前以支持治疗为主，缺乏特异性治疗方法。急性肺损伤（acute lung injury，ALI）是ARDS的早期病理阶段，损伤肺组织无法得到适当修复时，最终将发展为ARDS。最新研究表明失控性炎症因子风暴伴随的过度免疫反应使大量的免疫细胞在肺组织被募集、激活是ARDS/ALI的潜在病理生理机制[3-4]。

白细胞介素27（interleukin-27，IL-27）是白细

作者介绍：王远扬，Email：wwwyyang@outlook.com，研究方向：急性呼吸窘迫综合征的肺脏区域炎症损伤机制及免疫调控。

通信作者：祁海峰，Email：langren609@163.com。

基金项目：重庆市科卫联合医学科研重点资助项目（编号：2023ZDXM004）。

优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20241226.1627.032（2024-12-27）

胞介素 12（interleukin-12，IL-12）家族成员之一，是由 EBI3 和 p28 亚单位通过二硫键构成的异源二聚体。主要由活化的抗原提呈细胞（antigen-presenting cells，APC）分泌，IL-27 信号通过细胞上的异源二聚体受体 IL-27R 传导至胞内。IL-27R 可在包括 T 细胞、自然杀伤细胞（natural killer cell，NK）、B 细胞、髓系细胞等多种细胞表达[5]。IL-27 与受体结合后，通过激活 JAK/STATs 通路信号传导，引起特异的免疫调节反应[6]。研究指出，IL-27 可以放大对感染刺激的早期反应，从而实现强大的免疫应答[7]。对 IL-27 功能的初步研究表明，IL-27 在促进未成熟 $CD4^+$ T 细胞的早期活化和向 Th1 谱系分化中发挥作用[5,8]。

本研究发现 IL-27 通过激活 JAK2/STAT1 通路，促进 Th1 细胞增殖分化从而加重 CLP 模型小鼠急性肺损伤。这一发现为认识细胞因子介导的免疫炎症反应在 ARDS/ALI 中的重要作用提供了新的见解，有望使 IL-27-IL-27R-JAK2/STAT1 信号成为 ARDS/ALI 免疫治疗的新型潜在靶点。

1 材料与方法

1.1 动物

C57BL/6 小鼠购自重庆医科大学实验动物中心，8~10 周，20~22 g。所有小鼠构建模型前在无特定病原体（Specific Pathogen Free，SPF）级屏障设施中平静喂养 1 周，期间保持 12 h 光照/12 h 黑暗循环，环境温度 25 ℃，自由饮食。本研究动物实验方案已通过重庆医科大学实验动物管理和使用委员会审核并批准，伦理编号为 IACUC-CQMU-2024-0123。

1.2 细胞

小鼠淋巴瘤细胞系（EL4 细胞）由中国科学院干细胞库提供。用 RPMI1640 完全培养基（89% 1640 基础培养基+10% 胎牛血清+1% 青霉素-链霉素双抗），培养在 37 ℃、5%CO_2 孵箱中。

1.3 试验试剂与抗体

RPMI 1640 培养基、胎牛血清购于美国 Gibco 公司，青霉素-链霉素购自美国 MCE 公司，BCA 蛋白定量试剂盒购于上海碧云天生物技术有限公司，PVDF 膜购于美国 Millipore 公司，化学发光底物 ECL 购于大连美仑生物技术有限公司，重组小鼠 IL-27 蛋白（Recombinant Mouse IL-27 protein，rIL-27）购自以色列 ProSpec 公司（货号：CYT-570），Fludarabine 购于美国 Selleck 生物科技有限公司（货号：S1491），T-bet 抗体、STAT1 抗体、p-STAT1 抗体购自武汉三鹰生物技术有限公司（货号：13700-1-AP、66545-1-Ig、28979-1-AP）；p-JAK2 抗体、JAK2 抗体购自江苏亲科生物研究中心有限公司（货号：AF3024、AF6022）、辣根过氧化物酶偶联的 β-Actin 抗体购自爱博泰克生物科技有限公司（货号：323 AC028）。

1.4 方法

1.4.1 动物模型构建及给药 本研究动物实验采取 CLP 构建脓毒症急性肺损伤小鼠模型。将动物随机分成 3 组，即假手术组（sham 组，n=3），CLP 组（n=3），rIL-27 处理组（CLP+rIL-27 组，n=3）。在 CLP 模型构建前 1 h，rIL-27 处理组腹腔注射 rIL-27（50 μg/kg）。对于 CLP 模型小鼠，采用小动物麻醉机联合异氟烷麻醉小鼠后将其固定于操作台上，中下腹部位剪毛备皮，碘伏消毒，沿腹中线切开约 1 cm 的切口，仔细探查盲肠用 4-0 缝线结扎盲肠远端 0.5 cm，用 18 G 穿刺针穿孔。挤出少许肠内容物并将盲肠放回腹腔，关闭切口。对于假手术组，暴露盲肠后将其在体外旷置 1 min 后还纳腹腔，不做结扎与穿刺并逐层关闭切口。CLP 术后 24 h 同样以异氟烷诱导小鼠进入深度麻醉后，脱颈处死小鼠，分别留取各小鼠左侧肺叶浸泡于 4% 多聚甲醛中待检。

1.4.2 细胞干预方法 干预细胞前，采用 Anti-CD3 抗体（3 μg/mL，ebioscience，货号 16-0032-86）包被培养板并置于 37 ℃培养箱中过夜。EL4 细胞在 Anti-CD28 抗体（1 μg/mL，ebioscience，货号 16-0281-86）共刺激 T 细胞抗原受体（T cell receptor，TCR）信号的同时给予 rIL-27（100 ng/mL）或 Fludarabine（50 μmol/L）处理，24 h 后收集 EL4 细胞待检。

1.4.3 HE 染色 将 4% 多聚甲醛固定、石蜡包埋的肺组织制备成厚度为 0.5 μm 的切片。HE 染色后光镜下观察肺组织病理损伤情况，并进行组织病理学分析。每组随机选择 5 个视野，根据 Mikawa K 等[9]的方法对肺组织病理损伤进行评分，对肺泡充血、出血、肺泡腔或血管壁中性粒细胞浸润或聚集、肺泡壁增厚和/或透明膜形成等 4 个指标进行评分，0~4 分为 5 个等级（0 分表示无病变或非常轻微的病变；1 分表示轻度病变；2 分表示中度病变；3 分表示重度病变；4 分表示极重度病变），总分为 16 分，4 项之和为肺组织病理损伤评分。

1.4.4 蛋白质免疫印迹（Western blot） 将 RIPA 强效裂解液、100 mmol/L PMSF 溶液和磷酸酶抑制剂按体积 100∶1∶2 配制裂解缓冲液，使用该缓冲液裂解细胞提取总蛋白，BCA 法进行蛋白浓度检测并配平及热变性。随后进行 SDS—PAGE 凝胶电泳，湿转法转印到 PVDF 膜上，5% 脱脂牛奶室温下封闭 1 h 后，4 ℃过夜孵育一抗。用 TBST 洗膜后，在室温下孵育对应种属的辣根过氧化物酶（horseradish peroxidase，HRP）偶联的二抗，1 h 后 TBST 洗去残留的抗体，采用 ECL 发光液在凝胶成像仪下曝光成像。

1.4.5 实时荧光定量 PCR 使用 RNA-Quick Purification Kit（ES science，RN001）提取总 RNA。使用带有 gDNA Eraser 的 PrimeScript™ RT 试剂盒（Takara，RR047Q）使用 1 μg RNA 逆转录合成 cDNA。使用合成的 cDNA、引物和 TB Green™ Premix Ex Taq™ Ⅱ（Tli RNaseH Plus）（Takara，RR820A）进行实时荧光定量 PCR。使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算相对于 housekeeping gene β-actin 表达的靶基因相对表达水平。引物序列为 mouse *Actb* Forward primer：CATTGCTGACAGGATGCAGAAGG，Reverse primer：TGCTGGAAGGTGGACAGTGAGG；mouse *Tbx21* Forward primer：CCACCTGTTGTGGTCCAAGTTC，Reverse primer：CCACAAACATCCTGTAATGGCTTG。

1.4.6 免疫荧光染色 用甩片机将 EL4 细胞贴附在载玻片

上，无水乙醇固定 10 min，PBS 清洗 3 次，每次 5 min，0.5%Triton 破膜后用山羊血清室温封闭 1 h，4 ℃过夜孵育一抗。PBST 清洗后，对应种属荧光二抗室温避光孵育 1 h，PBST 洗去二抗，DAPI 染液室温孵育 15 min 后吸掉液体，PBS 洗涤后滴加抗荧光淬灭封片剂封片，在荧光显微镜下采集图像。

1.5　统计学方法

统计学分析采用 Graphpad Prism 8 软件进行，计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）的形式呈现。2 组间数据比较采用两独立样本 t 检验，多组间比较采用单因素方差分析，采用 Tukey 方法进行事后检验。检验水准 α=0.05。

2　结　果

2.1　rIL-27 加重脓毒症模型小鼠急性肺损伤

通过盲肠结扎穿刺构建脓毒症急性肺损伤小鼠模型，同时腹腔注射 rIL-27 处理。通过 HE 染色检测发现，CLP 模型组肺组织病理损伤相较于假手术组明显加重，表明脓毒症急性肺损伤模型构建成功。同时，rIL-27 处理会进一步加剧肺组织病理损伤程度（P=0.000），体现在肺泡结构破坏，肺泡壁增厚，肺组织间质有核细胞浸润增多（图 1，表 1）。

表 1　各组小鼠肺组织病理损伤评分

组别	病理损伤评分（$\bar{x} \pm s$）	P 值
Sham	2.933 ± 1.401	
CLP	10.000 ± 0.500	0.001（CLP vs. Sham）
CLP+rIL-27	15.670 ± 0.577	0.001（CLP+rIL-27 vs. CLP）

2.2　IL-27 诱导 EL4 细胞向 Th1 表型重塑

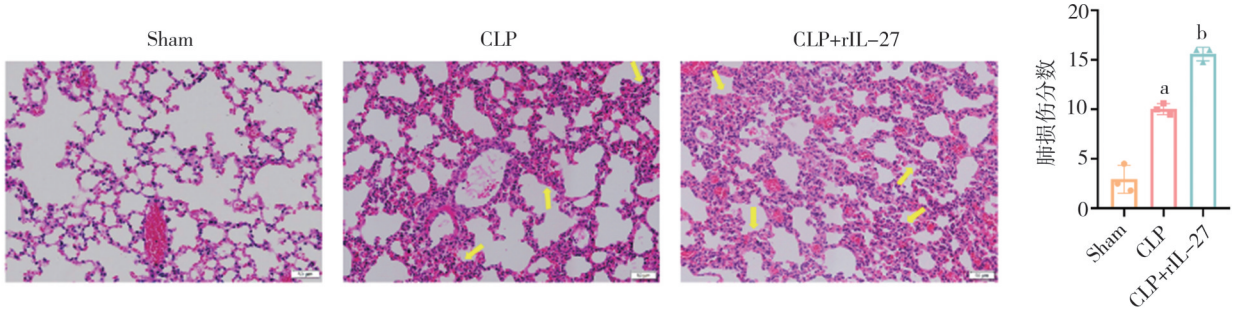
为探究 IL-27 对活化 T 细胞表型重塑的作用，采用 rIL-27 干预 TCR 信号激活的 EL4 细胞。采用 Western blot 检测 Th1 细胞特异性转录因子 T-bet 表达情况：IL-27 能显著促进 EL4 细胞中 T-bet 蛋白表达（Control：1.000 ± 0.060，rIL-27：1.191 ± 0.021，P=0.006，图 2A）。免疫荧光也显示 rIL-27 处理后，T-bet 向 EL4 细胞核中定位明显增强（图 2B）。RT-qPCR 检测发现 rIL-27 处理后 T-bet 的 mRNA（*Tbx21*）相对表达水平显著增加（Control：1.011 ± 0.172，rIL-27：2.478 ± 1.486，P=0.037，图 2C）。表明 IL-27 能够促进 EL4 细胞表达 T-bet，向 Th1 相关表型重塑。

2.3　IL-27 激活 TCR 信号活化的 EL4 细胞中 JAK2/STAT1 通路

在本研究中，通过 Western blot 实验检测发现 rIL-27 显著增强 JAK2 蛋白（Control：1.067 ± 0.308，rIL-27：1.850 ± 0.366，P=0.047）和 STAT1 蛋白（Control：1.000 ± 0.425，rIL-27：17.350 ± 2.114，P=0.000）的磷酸化水平（图 3）。

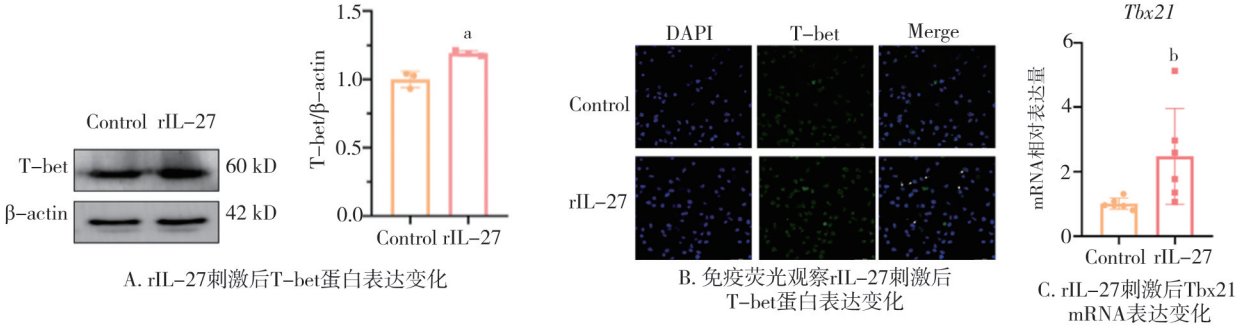
2.4　IL-27 促进 EL4 细胞向 Th1 表型重塑依赖于 STAT1 通路活化

为明确 IL-27 通过何种分子机制调控 EL4 细胞 TCR 信号激活后向 Th1 的分化过程，采用特异性抑制剂 Fludarabine 对 STAT1 磷酸化进行阻断，此时 IL-27 处理组 p-STAT1 水平显著降低（Control：1.000 ± 0.279，rIL-27：28.050 ± 6.393，rIL-27+Fludarabine：1.248 ± 0.379，P=0.002，图 4A），同时 Western blot 及免疫荧光检测发现 T-bet 表达水平明显下降（Control：1.000 ± 0.101，rIL-27：1.531 ± 0.137，rIL-27+Fludarabine：1.238 ± 0.101，P=0.038，图 4B、C），说明 IL-27 促进 EL4 向 Th1 样表型重塑依赖于 STAT1 通路的磷酸化激活。



注：a，与 sham 组相比，P<0.001；b，与 CLP 组相比，P<0.001

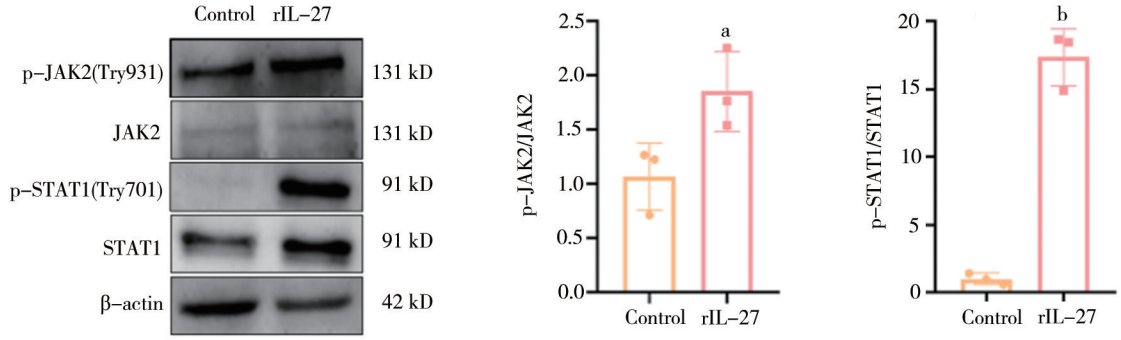
图 1　rIL-27 加重脓毒症模型小鼠急性肺损伤



A. rIL-27刺激后T-bet蛋白表达变化　　B. 免疫荧光观察rIL-27刺激后T-bet蛋白表达变化　　C. rIL-27刺激后Tbx21 mRNA表达变化

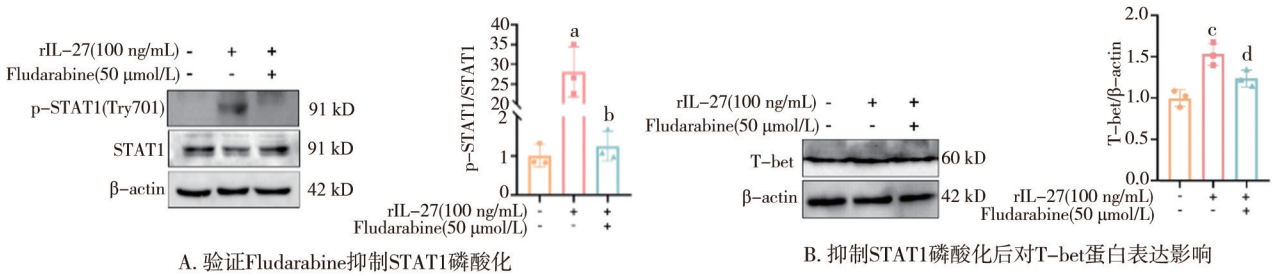
注：a，与 Control 组相比，P<0.01；b，与 Control 组相比，P<0.05

图 2　rIL-27 促进 TCR 信号活化后 EL4 细胞 T-bet 蛋白与 mRNA 相对表达水平

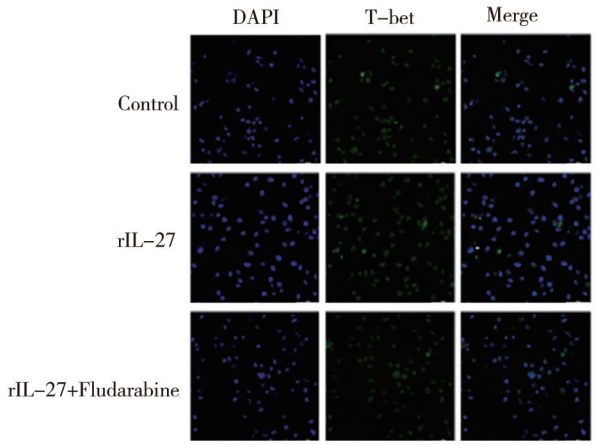


注：a，与 Control 组相比，$P<0.05$；b，与 Control 组相比，$P<0.001$

图 3　rIL-27 促进 TCR 信号活化后 EL4 细胞内 JAK2/STAT1 通路磷酸化



A. 验证 Fludarabine 抑制 STAT1 磷酸化　　B. 抑制 STAT1 磷酸化后对 T-bet 蛋白表达影响



C. 免疫荧光观察抑制 STAT1 磷酸化后对 T-bet 蛋白表达影响

注：a，与 Control 组相比，$P<0.01$；b，与 rIL-27 组相比，$P<0.01$；c，与 Control 组相比，$P<0.01$；d，与 rIL-27 组相比，$P<0.05$

图 4　Fludarabine 抑制 STAT1 磷酸化且 rIL-27 促进 T-bet 表达作用被 Fludarabine 阻断

3　讨　论

急性呼吸窘迫综合征的突出特征是局部和全身性炎症级联反应，肺组织微环境中持续浸润的免疫细胞与炎症介质释放可导致肺泡上皮与血管内皮损伤，进一步加重肺组织病理损伤，导致其再生修复过程受损[10]。在持续的炎症微环境刺激下，淋巴细胞和树突状细胞等向肺组织趋化募集，进一步参与调控肺部的免疫反应[11-13]。然而，关于 $CD4^+$T 淋巴细胞在 ARDS/ALI 的病理生理机制中的作用目前缺乏足够的研究证据。Morris PE 等[14]发现，在脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）诱导的肺损伤小鼠模型中，除中性粒细胞外，淋巴细胞也会浸润到受损的肺组织局部。同样，Nakajima T 等[15]发现，向肺部直接给予 LPS 后，支气管肺泡灌洗液中淋巴细胞、中性粒细胞数量增多，白细胞介素 6（interleukin-6，IL-6）、肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）等炎性细胞因子增加。说明淋巴细胞等适应性免疫细胞与固有免疫细胞在 ARDS 时急性肺组织损伤与炎症级联反应调控具有同样重要的作用。

IL-27 被认为是一种具有免疫调节特性的炎性细胞因子，但其对机体免疫系统的差异化调控作用

及分子机制目前尚未阐明。一方面，Pflanz S 等[5]研究发现 IL-27 促进 NK 细胞和初始 $CD4^+$T 细胞产生干扰素-γ（interferon-γ，IFN-γ）。另一方面，有研究认为 IL-27 通过促进调节性 T 细胞（regulatory T cell，Treg）、1 型调节 T 细胞（type 1 regulatory cell，Tr1）、IFN-γ^+T-bet^+Foxp3^-Th1、辅助性 T 细胞 2（helper T cell 2，Th2）和辅助性 T 细胞 17（helper T cell 17，Th17）细胞中白细胞介素 10（interleukin-10，IL-10）的释放而发挥免疫抑制作用[16-19]。此外，IL-27 还能上调 T 细胞上多种抑制分子的表达，包括程序性死亡配体 1（programmed death ligand 1，PD-L1）、淋巴细胞活化基因-3（lymphocyte activation gene-3，Lag-3）、T 细胞免疫球蛋白结构域和粘蛋白结构域 3（T cell immunoglobulin domain and mucin domain 3，Tim3）和干细胞抗原-1（stem cell antigen-1，Sca-1）[16]。

本研究发现，给予 rIL-27 会进一步加重盲肠结扎穿刺所诱导的急性肺损伤。这使得研究组思考 IL-27 作为一种免疫调控介质在 ARDS/ALI 中所扮演的角色和作用。研究发现，IL-27 作为一种参与固有免疫与适应性免疫调控的细胞因子，在多种免疫细胞亚群的功能表型重塑与维持过程中至关重要[20]。在本课题组体外实验中发现，rIL-27 可以促进活化的小鼠 T 细胞中 Th1 细胞特异性转录因子 T-bet 表达（图 2），说明 rIL-27 可能促进 Th1 样表型重塑，同时伴随着 JAK2/STAT1 通路的活化（图 3）。当使用特异性抑制剂 Fludarabine 阻断 STAT1 的磷酸化修饰时，rIL-27 促进 T-bet 表达的作用明显减弱（图 4），说明 IL-27 调控小鼠 T 细胞向 Th1 的表型重塑过程依赖于 JAK2/STAT1 通路激活。

现有研究表明 IL-27 在促进 ARDS/ALI 期间肺部炎症反应中发挥重要作用，这可能有助于激活固有免疫与适应性免疫系统，实现对病原体的有效清除。基于本研究的发现，IL-27 通过活化 JAK2/STAT1 通路促进 TCR 信号活化的小鼠 T 细胞向 Th1 样表型重塑，参与 ARDS/ALI 病理生理过程中的免疫炎症反应，为 ARDS/ALI 的免疫调节治疗提供了一种新的思路。

参 考 文 献

[1] Ashbaugh DG，Bigelow DB，Petty TL，et al. Acute respiratory distress in adults[J]. Lancet，1967，2(7511)：319-323.

[2] Bellani G，Laffey JG，Pham T，et al. Epidemiology，patterns of care，and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries[J]. JAMA，2016，315(8)：788-800.

[3] Medford ARL，Millar AB. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome(ARDS)：paradox or paradigm?[J]. Thorax，2006，61(7)：621-626.

[4] Perl M，Lomas-Neira J，Venet F，et al. Pathogenesis of indirect (secondary) acute lung injury[J]. Expert Rev Respir Med，2011，5(1)：115-126.

[5] Pflanz S，Timans JC，Cheung J，et al. IL-27，a heterodimeric cytokine composed of EBI_3 and p28 protein，induces proliferation of naive $CD4^+$ T cells[J]. Immunity，2002，16(6)：779-790.

[6] Yoshimura T，Takeda A，Hamano S，et al. Two-sided roles of IL-27：induction of Th1 differentiation on naive $CD4^+$ T cells versus suppression of proinflammatory cytokine production including IL-23-induced IL-17 on activated $CD4^+$ T cells partially through STAT3-dependent mechanism[J]. J Immunol，2006，177(8)：5377-5385.

[7] Hunter CA，Villarino A，Artis D，et al. The role of IL-27 in the development of T-cell responses during parasitic infections[J]. Immunol Rev，2004，202：106-114.

[8] Chen Q，Ghilardi N，Wang H，et al. Development of Th1-type immune responses requires the type I cytokine receptor TCCR[J]. Nature，2000，407(6806)：916-920.

[9] Mikawa K，Nishina K，Takao Y，et al. ONO-1714，a nitric oxide synthase inhibitor，attenuates endotoxin-induced acute lung injury in rabbits[J]. Anesth Analg，2003，97(6)：1751-1755.

[10] Bos LDJ，Ware LB. Acute respiratory distress syndrome：causes，pathophysiology，and phenotypes[J]. Lancet，2022，400(10358)：1145-1156.

[11] van Rijt LS，Jung S，Kleinjan A，et al. *In vivo* depletion of lung CD11c+ dendritic cells during allergen challenge abrogates the characteristic features of asthma[J]. J Exp Med，2005，201(6)：981-991.

[12] Vermaelen K，Pauwels R. Pulmonary dendritic cells[J]. Am J Respir Crit Care Med，2005，172(5)：530-551.

[13] Novak N，Bieber T. 2. Dendritic cells as regulators of immunity and tolerance[J]. J Allergy Clin Immunol，2008，121(2)：S370-S374.

[14] Morris PE，Glass J，Cross R，et al. Role of T-lymphocytes in the resolution of endotoxin-induced lung injury[J]. Inflammation，1997，21(3)：269-278.

[15] Nakajima T，Suarez CJ，Lin KW，et al. T cell pathways involving CTLA4 contribute to a model of acute lung injury[J]. J Immunol，2010，184(10)：5835-5841.

[16] Tait Wojno ED，Hunter CA，Stumhofer JS. The immunobiology of the interleukin-12 family：room for discovery[J]. Immunity，2019，50(4)：851-870.

[17] Awasthi A，Carrier Y，Peron JPS，et al. A dominant function for interleukin 27 in generating interleukin 10-producing anti-inflammatory T cells[J]. Nat Immunol，2007，8(12)：1380-1389.

[18] Pot C，Apetoh L，Awasthi A，et al. Induction of regulatory Tr1 cells and inhibition of $T(H)_{17}$ cells by IL-27[J]. Semin Immunol，2011，23(6)：438-445.

[19] Zhang HY，Madi A，Yosef N，et al. An IL-27-driven transcriptional network identifies regulators of IL-10 expression across T helper cell subsets[J]. Cell Rep，2020，33(8)：108433.

[20] Xu F，Liu Q，Lin SH，et al. IL-27 is elevated in acute lung injury and mediates inflammation[J]. J Clin Immunol，2013，33(7)：1257-1268.

（责任编辑：周一青）