

IL-22在肺结核合并糖尿病疾病的研究进展

黄莎¹, 谭英征^{2*}

¹吉首大学株洲临床学院, 湖南 湘西

²株洲市中心医院感染内科, 湖南 株洲

收稿日期: 2025年1月13日; 录用日期: 2025年2月6日; 发布日期: 2025年2月13日

摘要

结核病的防治是全世界关注的公共卫生问题, 糖尿病会增加结核病的发病风险, 故结核合并糖尿病是一个值得关注的重点问题, 近年来, 细胞因子与抗结核感染的免疫机制密切相关, 其中尤以IL-22与结核病的免疫联系紧密, IL-22与结核合并糖尿病的免疫联系的研究也是值得重点关注的, 本文拟从IL-22的来源、结构、信号通路及IL-22在结核中, 在结核合并糖尿病中的相关机制及作用的研究进展做一综述, 从几个方面一同来探讨IL-22对于结核合并糖尿病疾病中的研究意义和价值, 讨论IL-22能否成为这一合并病的评估疾病病情程度及预后的观测指标之一。

关键词

IL-22, 肺结核, 结核合并糖尿病, 细胞因子, 免疫

Research Progress on IL-22 in Lung Tuberculosis Complicated with Diabetes

Sha Huang¹, Yingzheng Tan^{2*}

¹Zhuzhou Clinical College, Jishou University, Xiangxi Hunan

²Infectious Disease Department, Zhuzhou Central Hospital, Zhuzhou Hunan

Received: Jan. 13th, 2025; accepted: Feb. 6th, 2025; published: Feb. 13th, 2025

Abstract

The prevention and control of tuberculosis is a public health issue of global concern. Diabetes increases the risk of tuberculosis, making the co-occurrence of tuberculosis and diabetes a significant issue worthy of attention. In recent years, cytokines have been closely related to the immune mechanisms against tuberculosis infection, particularly IL-22, which has a strong immunological connection

*通讯作者。

文章引用: 黄莎, 谭英征. IL-22 在肺结核合并糖尿病疾病的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(2): 307-314.
DOI: 10.12677/acm.2025.152348

with tuberculosis. The research on the immune relationship between IL-22 and tuberculosis complicated by diabetes is also deserving of special focus. This paper aims to provide a review of the research progress on IL-22, including its sources, structure, signaling pathways, and its related mechanisms and roles in tuberculosis and in tuberculosis complicated by diabetes. Several aspects will be explored to discuss the significance and value of IL-22 in the context of tuberculosis and diabetes co-occurrence, as well as to evaluate whether IL-22 could serve as a potential observational indicator for assessing disease severity and prognosis in this comorbidity.

Keywords

IL-22, Pulmonary Tuberculosis, Tuberculosis Complicated by Diabetes, Cytokines, Immunity

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 介绍

结核病是一种由结核分枝杆菌所致的传染性疾病, 其防治任务是属于当前全世界最受重视的公共卫生问题之一。我国是世界排名第三的结核高负担国家, 且该报告点明糖尿病会增加结核病的患病风险这一事实[1]。结核病是古老的传染病, 到现在仍未被消灭, 其主要原因可归结为: 结核杆菌的传染性和免疫逃逸。结核杆菌通过呼吸道传播, 在密闭的空间内极易在人群中传播, 儿童和老人往往是薄弱点, 虽然有卡介苗可以增加一定的防护能力, 但其时效和防护能力都是有限定的[2]。结核杆菌在机体内免疫逃逸的机制包括抑制巨噬细胞的吞噬作用、阻碍巨噬细胞内酸性转化、诱导抗炎反应、逃避细胞毒性 T 细胞等一系列复杂的免疫过程。主要指结核杆菌藏匿在巨噬细胞中并借此逃避机体的免疫识别和免疫攻击, 结核杆菌得以寄生在机体中, 无法完全被消灭。结核感染的这种特殊的免疫机制, 可否尝试从免疫的角度来解决这一难题, 故本文拟从免疫学的角度来探讨解决问题的方法。近年来, 大量研究发现细胞因子在抗结核感染免疫中有重要作用[3][4], 尤其以 IL-22 与抗结核免疫联系紧密, 尤其是在结核合并糖尿病的研究中与 IL-22 浓度的变化有显著意义[5]。IL-22 在结核合并糖尿病中有免疫联系是如何联系的是值得探究的, 所以本文想通过探究 IL-22 在结核病合并糖尿病的合并病中如何作用, 故以 IL-22 作为本综述的探讨点。

本文拟从 IL-22 的来源、结构、信号通路及 IL-22 在结核中, 在结核合并糖尿病中的相关机制及作用的研究进展做一综述, 从几个方面一同来探讨 IL-22 对于结核合并糖尿病疾病中的研究意义和价值, 讨论 IL-22 能否成为这一合并病的评估疾病病情程度及预后的观测指标之一。

2. 白介素 22

2.1. 白介素 22 (IL-22)的来源和结构

白介素 22 可由多种免疫细胞[6](包括先天固有(ILCs)、NK 细胞、巨噬细胞、活化的 Th17 和 Th22 细胞等免疫细胞)分泌, 能够表达 12q15 基因的免疫细胞分泌的一种蛋白质性质的效应物质, 该基因开放读码框区域内的 537 个碱基编码 179 个氨基酸形成 IL-22 前体蛋白, 经修饰后成为具有活性的细胞因子 IL-22, IL-22 主要的初级结构由 6 个 α 螺旋构成[7]。

IL-22 是免疫调控中关键的一环, IL-22 的受体由 IL-22R1 和 IL-10R2 组成的异源二聚体, 属于 II 型细胞因子受体家族。IL-22R1 的特异性强、亲和力高, 能固定 IL-22, 决定 IL-22 起作用的部位[8]。当 IL-

22 与 IL-22R1 结合后对 IL-10R2 的亲和力再增加, 组成的三聚体可以通过 Janus 激酶活化信号转导与转录激活因子(STAT)激活信号的转导, 诱导该转录因子在细胞核内对基因进行增强或减弱的调控作用[9]。STAT 被认为是 IL-22 主要的转导通路[10], 此外也可以活化 SHP2-Ras/BafERK1/2-MAPK、PI3K-Akt-mTOR 等关键信号通路, 该通路不仅能发挥抗感染、诱导急性炎性介质反应、抵御及修复损伤、增强天然免疫等作用, 还参与调节细胞的增生、分化及凋亡等过程[11]。STAT 分为 STAT1-6, STAT5 有 STAT A 和 STAT B 两型, 共 7 个成员组成[12], IL-22 介导的转录因子 STAT3 途径在肺部是主要的信号转导通路, 在胰岛 β 细胞中也是重要的信号转导通路[13] [14]。

细胞因子通过配体和受体结合的方式在机体中主要起信息调控作用, IL-22 受体(IL-22R)多在非免疫组织的部位表达, 如人体表皮、呼吸、消化(包括胰岛 β 细胞[11])、尿道等部位[15], 主要存在于相应部位的上皮细胞和基质细胞中[10], IL-22 随着免疫细胞在体内的循环流动, 而在体内广泛流动中与 IL-22R 结合发挥作用, 目前研究公认的作用有: 一方面, IL-22 起促进细胞增殖、组织修复再生等免疫保护作用; 另一方面, IL-22 在一些炎症组织持续增强炎症作用, 具有损伤作用; 在肺、胰腺、肝、肾等多种不同组织器官中, IL-22 具体作用也不尽相同[11]。

简而言之, 白介素 22 在系统中主要起信息调控作用, 不直接杀伤致病病原体, 间接作用, 通过介导 Janus-STAT 信号通路来反馈给细胞核, 从而起到细胞核中相应基因被激活, 从而表达出有特异性的杀伤性的物质或调节对细胞膜的结构重排, 从而达到免疫的效果, 杀伤病原体或抵抗病原体的入侵。

2.2. 白介素 22 与多种疾病的关系

近年来, 细胞因子的研究在医学研究领域是热点, IL-22 是其中一个重点研究对象, IL-22 与许多疾病的发生发展有联系, 目前的几大主流, 其一, IL-22 在免疫性皮肤病如银屑病, 通过 β 防御素等抗菌肽表达来维持黏膜和皮肤角质细胞的结构完整[16]; 其二, IL-22 是遏制肠道菌群异常增殖的重要因素, IL-22 在结肠上皮细胞中通过促进免疫因子的表达及调节肠道代谢变化来达到抑制肠道菌群失调的作用, 从而减缓炎症性肠病的发生和发展[17]; IL-22 通过活化 STAT3 在各种非免疫细胞中诱导特异性的基因表达, 包括肺组织上皮[10] [18]-[20]和胰岛细胞[21]。其四, IL-22 在体内参与多种器官和组织致病的免疫反应过程, 例如肾脏疾病、心脏及肿瘤、肝脏等疾病相关。从 IL-22 与多种疾病关系的多篇研究可以看出 IL-22 在机体中是广泛存在的, 也是广泛作用的, 但作用的机制有所出入, 和肺部有关的研究中, IL-22 通过 stat3 信号通路参与肺结核的感染和胰岛细胞的代谢相关过程。

3. IL-22 与肺结核之间的免疫联系

从上述表达中能看出 IL-22 及其与相关疾病的研究内容较为深入, 关于 IL-22 在肺部的作用, 学者 Ronacher 做了总结, 目前为止总共有三方面的作用, 包括 IL-22 在肺部时, 可以起 3 方面的作用, 一是在肺上皮之外, 对巨噬细胞, 促进巨噬细胞产生抗菌肽, TNF- α 和其他抑菌素; 对中性粒细胞的作用使其减少分解 IL-22R1 的蛋白裂解酶; 另外是在肺上皮细胞内分泌抗菌肽, 起组织修复作用, 减轻易感性[20]。但在结核杆菌感染过程中, IL-22 在机体防御中起的具体作用的机制尚未完全明确。

2014 年台湾地区的 Lee 等学者做了一项前瞻性病例对照性临床实验研究, 研究从诊断结核开始 0 月和 2 月随访时与结核病的发生有意义的细胞因子, 其中提到 IL-22 含量的变化与结核的发生有意义[4], 但该研究否认了 IL-22 在结核发病中的作为长期性观测指标的意义, 而随着时间和技术的进步, 2017 年美国的 Treerat 和 Prince 等学者做的一项动物实验研究提出在感染毒力强的结核 HN878 菌株的小鼠模型中, IL-22 表达基因敲除的小鼠(IL-22 $^{-/-}$)和野生型小鼠(IL-22 $^{+/+}$), 在急性感染时, IL-22 的缺乏并不增加肺部细菌的负荷和在体内传播的速度, 但在长期的、慢性病程中, 研究发现 IL-22 的缺乏增加了结核感染

的易感性,具体表现为巨噬细胞、单核细胞等在肺内的数量减少[22]。从该实验结果来看 IL-22 与活动性肺结核的免疫保护似乎不太重要,而在长期的慢性感染中有较为重要的保护作用,以清晰明确的实验结果显示无法否认 IL-22 在长期、慢性结核中的作用。当然仅以毒力强的 HN878 菌株小鼠模型的实验结论来表达和确认 IL-22 与慢性结核感染的关系是不够全面的,没有广泛代表性,但结核菌株的变化是有一定的共性的,结核耐多药 V791 菌株和结核药敏 Erdman 菌株猕猴感染模型在第六周时均表现出 IL-22 水平较低的表现,同 HN878 菌株的急性期变化是一致的,但该研究未探究耐药菌株和药敏菌株慢性感染时的变化,不同地域和不同结核杆菌菌株的慢性期研究还需深入进行[23],但国内外的临床观察性实验已经有很多能对此进行补充,而近年来,2021 年阿根廷学者 Imperiale 等以 86 名活动性结核患者(59 名耐药结核患者 + 25 名药物敏感患者)与健康捐献者相比较做了一个临床对照实验,得出活动性肺结核患者组的 IL-22 含量低于健康对照组,而耐药结核患者 IL-22 含量低于药物敏感结核患者;国内学者李玉美等在 2015 年的实验中 30 例结核患者与 30 例健康组比较也证明了我国广东地区菌株感染的结核患者的 IL-22 的含量也低于健康者的 IL-22 水平[24],学者牛文一在 2017 年河南省做的临床对照研究的文献中也选取了 80 例结核患者与 80 例健康人作比较,也得出了相同的结论,结核患者的 IL-22 的含量也低于健康者的 IL-22 水平[25]。2020 年学者王思佳的研究中也有结论与此相关,且该文献通过受试者工作曲线(ROC)计算出,在发热患者中,结核患者与非结核患者的区分阈值为 40 pg/ml [26],但其研究对象多为门诊患者,随机性强,无法有效地判断患者的结核病属于新发结核或是结核慢性感染期。国内外还有不少文献从观察痰涂片转阴时间、影像学表现和临床表现等方面的临床试验,提出 IL-22 与结核病的严重程度是有关联的。这些研究大部分都是以外周血为标本,还有部分是以肺泡灌洗液为标本收集进行实验的[27]。这些研究都明确提示了 IL-22 与结核的发生和发展是有关联的。

我国是一个结核负担重的国家,要想实现 WHO 的 2035 年消灭结核的目标,潜伏性结核这一群体是无法忽视的重要群体,有学者[28]关注到这一点,进行实验分组时纳入了潜伏性结核患者(LTBI),实验研究结果为以健康对照组为标准,结核病患者 IL-22 浓度较对照组持续低,潜伏性感染者 IL-22 是高于健康对照组的,而活动性结核患者 IL-22 是低于健康对照组的。同为结核杆菌感染为何 LTBI 同 TB 的 IL-22 的浓度变化不同,其中原因值得探究,笔者以为从机体层面来看 LTBI 和 TB 慢性感染都大致处于机体免疫力强于结核杆菌的致病力的阶段,这两个阶段 IL-22 含量均偏高,LTBI 在外周血中 IL-22 含量偏高[28],TB 慢性感染时肺泡灌洗液体中 IL-22 含量增高[27],那么是否可将 IL-22 视为一种保护因素,IL-22 浓度的变化是否可以认为与较强免疫力相关,IL-22 可否有望成为评估结核病情进展的观测指标。

感染结核是否表现出临床表现取决于机体免疫与细菌侵袭力的较量,潜伏性感染就可以看作是一个较量的相持阶段,结核病就可以看作是侵袭力胜过了免疫力,而在这其中 IL-22 的含量可以成为一个很好的衡量这场较量强弱的指标。以上研究提示了潜伏性感染和结核病之间的免疫力的强弱是不同的,在潜伏性感染转向结核病感染是一个免疫反应的关键的节点,而 IL-22 浓度可以在一定程度上体现这种节点的转变。

在人血相关研究中发现 TB 能诱导 TH22 细胞亚型的产生[22] [27],TH22 细胞主要分泌 IL-22 和 $\text{TNF-}\alpha$ [29],恒河猴为模型的实验,发现感染结核的巨噬细胞表达 IL-22 的受体,而且在该灵长类动物模型中发现 TH22 在抗感染过程中能结合在巨噬细胞膜上,抑制结核在巨噬细胞内的复制,提示 TH22 及 IL-22 均参与巨噬细胞的抗结核感染过程[30]。HN878 结核菌株感染小鼠模型的文献发现受结核感染的巨噬细胞能诱导 IL-22 的表达增加[22]。以上研究能得出 IL-22 与巨噬细胞的免疫过程有确切的联系,这对完善 IL-22 与抗结核的理论研究有重大作用,但尚不明确 IL-22 在抗结核过程发挥的具体效应对于修复的影响。虽然有研究确认小鼠内产生的 IL-22 同人型 IL-22 基因同源性高达 79% [31],以小鼠为实验研究 IL-22 是可行的,

但不同种类之间基因和机体内环境的差异是必然存在的, 后续的相应的研究应以人体临床实验为基础进行探究。

有中国学者 Shen 和外国学者 Imperiale 的文献表明 MDR-TB 中 IL-22 的水平也是降低的, 且相关实验证明比敏感性结核患者的外周血含量更低[14][18], 提示 IL-22 在多重耐药结核中也是有意义的, 但还需要更多的研究来证明耐药结核感染与药物敏感结核感染中的细胞因子的相同和差异。

TB 与 IL-22 有明确的联系, IL-22 在慢性感染、LTBI 中浓度高时, 结核病预后较好, 这较为充分的提示 IL-22 浓度变化与结核病情变化有关, 这些研究的实验结果均提示 IL-22 有成为结核感染过程中预测结核病发生和进展方面的生物学标志物的潜力。

结核分枝杆菌诱导 IL-22 产生的 T 细胞亚群, 这就点明了与 IL-22 相关的细胞与结核感染的特异性, 这明确了 IL-22 与结核感染是有因果关系的, 但 IL-22 的具体的含量值与疾病的轻重程度之间具体的数据对应关系存在较大的争议, 可进一步行 meta 分析来确定数值和检验相关研究的偏倚性, 但其差异可能与菌株及人种基因差异等方面有关联。此外, 目前肺结核与 IL-22 研究的样本量标本均偏小, 若将来可开展大规模、多中心的临床实验研究, 可进一步探究及明确 IL-22 是否有作为预测肺结核疾病发生和进展方面的生物学指标的潜力。

4. IL-22 在肺结核合并糖尿病研究中的表现

在人体内抗结核感染主要是一种细胞免疫反应。在临床上糖尿病与结核病常常同时出现, 二者之间有免疫联系, 具体的联系表现在固有免疫和适应性免疫等两大方面。固有免疫方面, 我国学者李丽做一综述阐释了糖尿病高血糖影响巨噬细胞的活化和迁移受到影响, 巨噬细胞又是抗结核感染的抗原呈递的首要的、重要的一环, 延迟结核发病的时间[32]。现有的观点认为迟发性的免疫反应就是结核发病的重要机制之一。而高糖状态再感染机体内的免疫反应延迟这一过程。这就使得结核的发病更加隐蔽, 增加了结核杆菌传播的危害性。

经研究发现胰腺是体内 IL-22R 受体最多的组织[33], 2 型糖尿病(T2D)是糖尿病中主要的疾病类型, 2 型糖尿病中主要的病理机制是胰岛素抵抗(IR), 而在 IR 发生、发展中起到关键作用的是胰岛素信号通路转导异常, 而 STAT3 在胰岛素信号通路中主要的一条。近年来有研究表明, STAT3 信号通路在其上游细胞因子 IL-22 的激活下, 直接影响胰岛 β 细胞功能, 可改善糖代谢[13]。其他文献也有类似的表达。

王学者的以小鼠为动物模型的实验能够佐证, 注射外源性的 IL-22 能有效改善瘦素受体缺陷小鼠的高血糖状态[34], 提示 IL-22 在改善小鼠高血糖状态方面的确有作用。针对这一现象, 李学者文献以免疫学的观点表示了认同, 其研究内容述 IL-22R1 在胰岛细胞中表达, 在胰岛细胞中 IL-22 诱导再生基因 REG-1、REG-2 的表达并促进细胞增殖[11]。最近, 有临床研究表明, 与无合并症的结核病患者相比, 结核病合并 2 型糖尿病患者血清 IL-22 浓度进一步降低[28][35], 提示 IL-22 浓度进一步下降考虑与糖尿病所致的慢性炎症相关。IL-22 可能不光参与抗结核的过程, 还参与高糖状态所造成损伤的血管内皮细胞的修复过程, 更低的 IL-22 浓度能提示机体受多种疾病的影响, 在临床治疗方案上就要协调处理。

关于结核合并糖尿病的研究, 有聂永聪等[36]较为全面的整理, 表明结核和糖尿病之间的免疫联系是明显相关的。IL-22 在结核中被认为是抗结核的保护性因素, 在糖尿病中同样被认为与胰岛素抵抗有较强的联系, IL-22 在结核、糖尿病二者之间均为领域研究的热点。以上研究只能证明 IL-22 含量高对于抗结核感染和调节糖代谢有益处。但其中的临床表现对应的具体变化机制, 则没有明确的指出, 所以研究 IL-22 要作为一项生物性的评论指标在哪些方面具有具体作用, 如何从 IL-22 的角度来进行研究和实验, 从细胞因子的角度来印证和完善这论证结核和糖尿病之间免疫联系, 为拓展结核合并糖尿病疾病的理论依据提供依据。

5. 结论

综上, 充分地论证了 IL-22 在结核合并糖尿病研究中的重要意义, IL-22 有望成为肺结核合并糖尿病疾病的生物学指示性标志物之一。

由于潜伏性结核[28]和糖尿病[14]的临床表现的隐匿性导致不易及时诊断, 导致无法确定 IL-22 与确切患病的时间点, 使得结果增加很多的不确定性, 但是我们可以从规范化治疗的时间为起始点, 看在治疗下 IL-22 的含量的变化与疾病的恢复的关系, 从而侧面推测 IL-22 的更加具体的效应机制, 和通过 IL-22 来预测单个疾病的发生风险。在医疗大数据的支持下构建预测结核患病糖尿病的风险的模型, 通过提前预测, 在全民体检中广泛应用从而达到减少结核病的发生, 从根源上减少耐药的可能。

结核演变成耐药结核的因素, 除了合并糖尿病外, 很大一部分原因是患者因长期服药、治疗费用高等原因导致间断停药、不能及时复诊等依从性差的表现。且若可以确定 IL-22 在结核、结核合并糖尿病的诊断中的价值, IL-22 的检测相对基因测序等检测方案, 价格相对便宜[37], 适合在偏远地区和技术不发达的基层推广使用。要是能在还没有临床表现时有一指标提示结核疾病的进展从而提前干预, 做到治未病, 能很大程度上提升结核病的防治效果。

参考文献

- [1] World Health Organization (2022) Global Tuberculosis Report 2022 Factsheet.
- [2] 杨晓明, 李忠明. 提升卡介苗免疫保护力的关键技术和研发新型结核病疫苗的策略[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2012, 32(9): 761-764.
- [3] Fol, M., Druszczyńska, M., Włodarczyk, M., Ograczyk, E. and Rudnicka, W. (2015) Immune Response Gene Polymorphisms in Tuberculosis. *Acta Biochimica Polonica*, **62**, 633-640. https://doi.org/10.18388/abp.2015_1130
- [4] Lee, M., Tsai, C., Wang, W., Chuang, T., Yang, C., Chang, L., *et al.* (2015) Plasma Biomarkers Can Predict Treatment Response in Tuberculosis Patients: A Prospective Observational Study. *Medicine*, **94**, e1628. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000001628>
- [5] Asadikaram, G., Akbari, H., Safi, Z., Shadkam, M., Khaksari, M., Shahrokhi, N., *et al.* (2018) Downregulation of IL-22 Can Be Considered as a Risk Factor for Onset of Type 2 Diabetes. *Journal of Cellular Biochemistry*, **119**, 9254-9260. <https://doi.org/10.1002/jcb.27194>
- [6] Wolk, K. and Sabat, R. (2006) Interleukin-22: A Novel T- and NK-Cell Derived Cytokine That Regulates the Biology of Tissue Cells. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **17**, 367-380. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2006.09.001>
- [7] Nagem, R.A.P., Colau, D., Dumoutier, L., Renauld, J., Ogata, C. and Polikarpov, I. (2002) Crystal Structure of Recombinant Human Interleukin-22. *Structure*, **10**, 1051-1062. [https://doi.org/10.1016/s0969-2126\(02\)00797-9](https://doi.org/10.1016/s0969-2126(02)00797-9)
- [8] Bleicher, L., de Moura, P.R., Watanabe, L., Colau, D., Dumoutier, L., Renauld, J., *et al.* (2008) Crystal Structure of the IL-22/IL-22R1 Complex and Its Implications for the IL-22 Signaling Mechanism. *FEBS Letters*, **582**, 2985-2992. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2008.07.046>
- [9] Pinto Nagem, R.A., Ferreira Júnior, J.R., Dumoutier, L., Renauld, J. and Polikarpov, I. (2006) Interleukin-22 and Its Crystal Structure. *Vitamins & Hormones*, **74**, 77-103. [https://doi.org/10.1016/s0083-6729\(06\)74004-3](https://doi.org/10.1016/s0083-6729(06)74004-3)
- [10] Dudakov, J.A., Hanash, A.M. and van den Brink, M.R.M. (2015) Interleukin-22: Immunobiology and Pathology. *Annual Review of Immunology*, **33**, 747-785. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112123>
- [11] 李慕聪. IL-22 在组织器官修复再生过程中的作用[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2021, 41(5): 400-405.
- [12] Yu, H., Pardoll, D. and Jove, R. (2009) Stats in Cancer Inflammation and Immunity: A Leading Role for Stat3. *Nature Reviews Cancer*, **9**, 798-809. <https://doi.org/10.1038/nrc2734>
- [13] Dalmas, E. and Donath, M.Y. (2014) A Role for Interleukin-22 in the Alleviation of Metabolic Syndrome. *Nature Medicine*, **20**, 1379-1381. <https://doi.org/10.1038/nm.3748>
- [14] Shen, J., Fang, Y., Zhu, H. and Ge, W. (2017) Plasma Interleukin-22 Levels Are Associated with Prediabetes and Type 2 Diabetes in the Han Chinese Population. *Journal of Diabetes Investigation*, **9**, 33-38. <https://doi.org/10.1111/jdi.12640>
- [15] Witte, E., Witte, K., Warszawska, K., Sabat, R. and Wolk, K. (2010) Interleukin-22: A Cytokine Produced by T, NK and NKT Cell Subsets, with Importance in the Innate Immune Defense and Tissue Protection. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **21**, 365-379. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2010.08.002>

- [16] Lopez, D.V. and Kongsbak-Wismann, M. (2022) Role of IL-22 in Homeostasis and Diseases of the Skin. *APMIS*, **130**, 314-322. <https://doi.org/10.1111/apm.13221>
- [17] Lynch, S.V. and Pedersen, O. (2016) The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *New England Journal of Medicine*, **375**, 2369-2379. <https://doi.org/10.1056/nejmra1600266>
- [18] Imperiale, B.R., García, A., Minotti, A., González Montaner, P., Moracho, L., Morcillo, N.S., *et al.* (2020) Th22 Response Induced by *Mycobacterium tuberculosis* Strains Is Closely Related to Severity of Pulmonary Lesions and Bacillary Load in Patients with Multi-Drug-Resistant Tuberculosis. *Clinical and Experimental Immunology*, **203**, 267-280. <https://doi.org/10.1111/cei.13544>
- [19] Pociask, D.A., Scheller, E.V., Mandalapu, S., McHugh, K.J., Enelow, R.I., Fattman, C.L., *et al.* (2013) IL-22 Is Essential for Lung Epithelial Repair Following Influenza Infection. *The American Journal of Pathology*, **182**, 1286-1296. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.12.007>
- [20] Ronacher, K., Sinha, R. and Cestari, M. (2018) IL-22: An Underestimated Player in Natural Resistance to Tuberculosis? *Frontiers in Immunology*, **9**, Article 2209. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02209>
- [21] Alcorn, J.F. (2020) IL-22 Plays a Critical Role in Maintaining Epithelial Integrity during Pulmonary Infection. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 1160. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01160>
- [22] Treerat, P., Prince, O., Cruz-Lagunas, A., Muñoz-Torrico, M., Salazar-Lezama, M.A., Selman, M., *et al.* (2017) Novel Role for IL-22 in Protection during Chronic *Mycobacterium tuberculosis* HN878 Infection. *Mucosal Immunology*, **10**, 1069-1081. <https://doi.org/10.1038/mi.2017.15>
- [23] Yang, E., Yang, R., Guo, M., Huang, D., Wang, W., Zhang, Z., *et al.* (2018) Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Strain Infection in Macaques Results in High Bacilli Burdens in Airways, Driving Broad Innate/Adaptive Immune Responses. *Emerging Microbes & Infections*, **7**, 1-12. <https://doi.org/10.1038/s41426-018-0213-z>
- [24] 李玉美, 罗勇强, 林东子, 等. 肺结核合并糖尿病患者外周血中性粒细胞、单核细胞及血清 IL-23、IL-22 水平变化[J]. 山东医药, 2015, 55(17): 29-31.
- [25] 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.
- [26] 王思君. IL-22 在发热待查中的诊断价值[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 华中科技大学, 2019.
- [27] Scriba, T.J., Kalsdorf, B., Abrahams, D., Isaacs, F., Hofmeister, J., Black, G., *et al.* (2008) Distinct, Specific IL-17- and IL-22-Producing CD4⁺ T Cell Subsets Contribute to the Human Anti-*Mycobacterial* Immune Response. *The Journal of Immunology*, **180**, 1962-1970. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.3.1962>
- [28] Kumar, N.P., Banurekha, V.V., Nair, D., Kumaran, P., Dolla, C.K. and Babu, S. (2015) Type 2 Diabetes—Tuberculosis Co-Morbidity Is Associated with Diminished Circulating Levels of IL-20 Subfamily of Cytokines. *Tuberculosis*, **95**, 707-712. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2015.06.004>
- [29] Eyerich, S., Eyerich, K., Pennino, D., Carbone, T., Nasorri, F., Pallotta, S., *et al.* (2009) Th22 Cells Represent a Distinct Human T Cell Subset Involved in Epidermal Immunity and Remodeling. *Journal of Clinical Investigation*, **119**, 3573-3585. <https://doi.org/10.1172/jci40202>
- [30] Zeng, G., Chen, C.Y., Huang, D., Yao, S., Wang, R.C. and Chen, Z.W. (2011) Membrane-bound IL-22 after De Novo Production in Tuberculosis and Anti-*Mycobacterium tuberculosis* Effector Function of IL-22⁺ CD4⁺ T Cells. *The Journal of Immunology*, **187**, 190-199. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1004129>
- [31] Dumoutier, L., Van Roost, E., Colau, D. and Renauld, J. (2000) Human Interleukin-10-Related T Cell-Derived Inducible Factor: Molecular Cloning and Functional Characterization as an Hepatocyte-Stimulating Factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **97**, 10144-10149. <https://doi.org/10.1073/pnas.170291697>
- [32] 李丽. 结核病合并糖尿病免疫特征研究进展[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2016, 36(7): 549-554.
- [33] Wolk, K., Kunz, S., Witte, E., Friedrich, M., Asadullah, K. and Sabat, R. (2004) IL-22 Increases the Innate Immunity of Tissues. *Immunity*, **21**, 241-254. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2004.07.007>
- [34] Wang, X., Ota, N., Manzanillo, P., Kates, L., Zavala-Solorio, J., Eidenschenk, C., *et al.* (2014) Interleukin-22 Alleviates Metabolic Disorders and Restores Mucosal Immunity in Diabetes. *Nature*, **514**, 237-241. <https://doi.org/10.1038/nature13564>
- [35] Kumar, N.P., Sridhar, R., Banurekha, V.V., Jawahar, M.S., Fay, M.P., Nutman, T.B., *et al.* (2013) Type 2 Diabetes Mellitus Coincident with Pulmonary Tuberculosis Is Associated with Heightened Systemic Type 1, Type 17, and Other Proinflammatory Cytokines. *Annals of the American Thoracic Society*, **10**, 441-449. <https://doi.org/10.1513/annalsats.201305-112oc>
- [36] 聂永聪, 宁夏丽, 杨鹏彦, 等. 糖尿病合并肺结核的免疫学、炎症机制及诊疗的研究进展[J]. 海南医学, 2022, 33(22): 2985-2988.

- [37] McNerney, R., Maeurer, M., Abubakar, I., Marais, B., Mchugh, T.D., Ford, N., *et al.* (2012) Tuberculosis Diagnostics and Biomarkers: Needs, Challenges, Recent Advances, and Opportunities. *The Journal of Infectious Diseases*, **205**, S147-S158. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir860>