

III型干扰素在炎症性肠病肠道屏障调控中的作用研究进展

王坤^{1,2}, 杨桦^{1,2*}

¹重庆医科大学, 重庆

²重庆市人民医院普外科, 重庆

收稿日期: 2026年3月23日; 录用日期: 2026年4月18日; 发布日期: 2026年4月23日

摘要

炎症性肠病(IBD)是一种全球发病率持续上升的慢性胃肠道炎症性疾病, 其核心发病机制涉及遗传易感个体的肠道免疫稳态失衡, 表现为免疫反应失调、细胞因子异常、肠道菌群紊乱及肠道屏障功能损伤。肠道屏障的完整性是防止微生物易位和炎症级联反应的关键。尽管针对促炎细胞因子和淋巴细胞迁移的生物制剂及小分子药物已应用于临床, 但患者反应的异质性仍是挑战。近年来, III型干扰素因其受体IL-28R主要表达于肠道上皮等屏障部位而受到关注, 提示其可能在局部黏膜免疫中发挥特异性作用。目前关于IL-28A在IBD发病机制及肠道修复中的作用尚存争议。本文综述了IBD的病理生理基础、现有治疗策略的局限性, 并重点探讨了IL-28/STAT1信号通路在调节肠道上皮屏障功能与黏膜稳态中的双重作用及潜在机制。深入理解IL-28A在肠道微环境中的复杂角色, 或可为IBD的治疗提供新的干预靶点和理论依据。

关键词

炎症性肠病, 肠道屏障, III型干扰素, IL-28A, STAT1, 黏膜愈合

Research Progress on the Role of Type III Interferons in the Regulation of Intestinal Barrier in Inflammatory Bowel Disease

Kun Wang^{1,2}, Hua Yang^{1,2*}

¹Chongqing Medical University, Chongqing

²Department of General Surgery, Chongqing General Hospital, Chongqing

*通讯作者。

文章引用: 王坤, 杨桦. III型干扰素在炎症性肠病肠道屏障调控中的作用研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 4532-4538. DOI: 10.12677/acm.2026.1641724

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic gastrointestinal inflammatory disorder with a continuously increasing global incidence. Its core pathogenesis involves the imbalance of intestinal immune homeostasis in genetically susceptible individuals, characterized by dysregulated immune responses, abnormal cytokines, disturbed gut microbiota, and impaired intestinal barrier function. The integrity of the intestinal barrier is crucial for preventing microbial translocation and inflammatory cascades. Although biological agents and small-molecule drugs targeting pro-inflammatory cytokines and lymphocyte migration have been applied clinically, the heterogeneity of patient responses remains a major challenge. In recent years, type III interferons have attracted considerable attention because their receptor IL-28R is predominantly expressed in barrier sites such as the intestinal epithelium, suggesting that they may exert specific effects in local mucosal immunity. Currently, the role of IL-28A in the pathogenesis of IBD and intestinal repair remains controversial. This review summarizes the pathophysiological basis of IBD and the limitations of current therapeutic strategies, with a focus on the dual role and underlying mechanisms of the IL-28/STAT1 signaling pathway in regulating intestinal epithelial barrier function and mucosal homeostasis. A deeper understanding of the complex role of IL-28A in the intestinal microenvironment may provide novel intervention targets and theoretical evidence for the treatment of IBD.

Keywords

Inflammatory Bowel Disease, Intestinal Barrier, Type III Interferon, IL-28A, STAT1, Mucosal Healing

Copyright © 2026 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. 炎症性肠病概述与病理生理基础

1.1. 炎症性肠病的流行病学与分型

近年来, 炎症性肠病(IBD)的全球发病率持续上升。炎症性肠病是一种慢性、复发性的胃肠道炎症性疾病, 其表型具有异质性, 主要包括溃疡性结肠炎(UC)与克罗恩病(CD)两种类型[1]-[3]。二者在临床表现与疾病进程上存在差异。

1.2. 炎症性肠病的发病影响因素

炎症性肠病的发生与多种外源性及内源性因素相关, 包括药物暴露、抗生素使用、吸烟、生活方式、遗传因素、免疫反应及肠道微生物群[4]-[7]。在这种疾病中, 遗传易感个体的肠道稳态被微生物和环境因素的异常免疫反应所破坏。阐明这些因素之间的相互作用及其对患者免疫系统的影响, 有助于更深入地发现其发病本质。

1.3. 炎症性肠病的核心病理特征

炎症性肠病的主要特点包括免疫反应失调、细胞因子异常、肠道菌群失衡和屏障损伤。肠道屏障是连接肠道微生物与肠道免疫系统的关键桥梁, 参与维持黏膜稳态[8]。肠道屏障的完整性主要由上皮细胞

紧密连接蛋白维持, 肠道屏障由单一完整的肠上皮细胞(IECs)层及其分泌的黏液蛋白构成, 同时包含紧密连接蛋白(如 E-钙黏蛋白、 β -连环蛋白、闭合蛋白和 ZO-1)、桥粒以及抗菌肽[9] [10]。其可有效阻止病原体、内毒素等有害物质经肠黏膜进入血液循环。紧密连接蛋白表达下调可导致炎症性肠病患者肠道通透性增高[9]。目前认为, 微生物或微生物产物与肠上皮或局部先天免疫系统相互作用, 启动不受控制的黏膜免疫反应, 可诱导促炎细胞因子风暴[11]。细胞因子随后激活免疫细胞, 从而放大黏膜炎症并诱导上皮细胞死亡, 导致肠道上皮产生间隙[12] [13]。肠道屏障的破坏使微生物易位进入黏膜下层, 从而加剧炎症反应和细胞死亡, 形成恶性循环[14]。黏膜局部微环境中促炎与抗炎介质的动态平衡, 直接决定了炎症的转归。例如, TGF- β 或 IL-22 等免疫调节性细胞因子能够有效拮抗炎损伤[15]。这种平衡状态是促进黏膜炎症消退及保障上皮屏障功能修复的关键前提。完整的屏障功能是内镜下黏膜愈合的结构基础, 因为其可以预测 IBD 患者的持续临床缓解和无切除术生存, 这是最近评估 IBD 临床缓解的关键治疗目标[16]。

2. 炎症性肠病的治疗现状与 III 型干扰素研究背景

2.1. 炎症性肠病的现有治疗策略

目前, 我们对 IBD 发病机制的探索取得了重大进展, 这是基于结肠炎实验动物模型的发现、易感基因的高通量测序以及新的探索技术。对炎症过程分子机制的逐步探索, 推动了靶向治疗的出现。目前, 这些疗法包括: 抑制促炎细胞因子(抗肿瘤坏死因子抗体); 阻断驱动特定免疫细胞分化和功能的细胞因子(抗白细胞介素-12 和抗白细胞介素-23 抗体); 阻断信号通路下游的转导级联(Janus 激酶抑制剂); 以及调节淋巴细胞迁移(抗 $\alpha 4\beta 7$ 整合素抗体和鞘氨醇-1-磷酸受体激动剂) [17]。然而, 由于患者对治疗的反应高度不一, 这些疗法尚未得到最佳应用。

2.2. III 型干扰素的结构与受体分布特征

自从 2003 年发现 III 型干扰素即 IFN $\lambda 1$ (IL-28A)、IFN $\lambda 2$ (IL-28B)和 IFN $\lambda 3$ (IL-29)以来[18] [19], III 型 IFN 一直是研究的焦点。值得注意的是, 尽管 I 型和 III 型干扰素(IFN)通过相同的细胞内信号通路发挥作用, 但由于抗病毒效力的差异, 两者在诱导反应的模式、持续时间以及受体的差异表达模式上存在显著区别[20]。I 型干扰素受体 IFNAR1/2 几乎在所有有核细胞中表达, 而 IL-28 受体的特异性亚基, 即 IL28RA/IFNLR1 主要在肺、肠道、阴道、肝脏和皮肤等屏障部位的上皮细胞上表达[20]。

2.3. III 型干扰素在免疫炎症中的调控作用

越来越多的证据表明, III 型 IFN 通过加剧炎症反应(如系统性红斑狼疮[21]和刀豆蛋白 A (ConA)诱导的 Th1 依赖性肝损伤[22])或保护作用(如哮喘[23]、银屑病[21]、类风湿性关节炎[24]、血脑屏障诱导的病毒感染[25]或乙型/丙型肝炎病毒清除[26])来调节先天性和获得性的免疫反应。值得一提的是, 目前 III 型干扰素在 IBD 发病机制及肠道黏膜修复中的作用研究较少。

2.4. 干扰素相关转录因子与肠道屏障关联

炎症细胞因子的生成需要转录因子的激活, 例如核因子 κB (NF- κB)和干扰素调节因子(IRFs)。NF- κB 是炎症细胞因子和趋化因子转录的关键调控因子, 在宿主免疫应答过程中高度激活。干扰素调节因子(IRFs)是一类多功能的转录因子家族, 包含 IRF1-9。这些因子通过其 DNA 结合结构域调控干扰素的产生, 并广泛参与先天性和获得性免疫反应。其中, IRF7 会直接诱导 I 型干扰素和 III 型干扰素(IFN- λ)的产生, 但不诱导 II 型干扰素(IFN- γ)的产生[27] [28]。此外, 有证据表明, 小鼠体内同时缺失 I 型和 III 型干扰素受体会导致肠道屏障破坏加剧, 增加结肠炎的易感性[29]。

3. IL-28A 对肠道上皮屏障的调控作用与分子机制

3.1. IL-28A 对肠道屏障与黏膜愈合的保护作用

肠道稳态是由黏膜免疫系统和肠道微生物群之间的长期相互作用维持的。既往研究已证实在不同实验模型中,在病毒驱动的慢性炎症过程中 IL-28 调控免疫应答起关键作用。此外,系统性 IL-28 可抑制肠道轮状病毒复制[30],这表明了 IL-28 可调控胃肠道的抗病毒反应。我们发现 IL-28 还增加了 Ki-67 水平,并诱导了体外类器官的增殖和体内伤口愈合。有研究表明,与对照组相比,IBD 患者和结肠炎模型小鼠的结肠组织固有层细胞中,IL-28 的表达水平升高,其结肠上皮中 IL28 受体的水平也增加[31]。给小鼠注射 IL-28 可促进结肠损伤的黏膜愈合[31]。此外,通过肠上皮细胞特异性 STAT1 缺陷小鼠,我们发现 STAT1 是肠道上皮的重要稳态调节因子,IL-28 通过激活 STAT1 来促进肠道上皮细胞增殖和黏膜伤口愈合[31]。DSS 处理可破坏肠上皮,导致隐窝结构消失和黏膜溃疡,引起肠上皮通透性增加。有研究显示,在 DSS 诱导的结肠炎中,ZO-1、Occludin 和 Claudin-1 的表达水平降低,导致肠上皮屏障功能受损[32]。另一观察发现,在 DSS 诱导的结肠炎研究中,ZO-1 和 Occludin 的表达水平下降,导致肠上皮屏障通透性增加[33]。同时, Samak G 等人发现, DSS 处理通过下调 E-cadherin、 β -catenin、Occludin 和 ZO-1,导致肠道上皮屏障功能受损[34]。Western-blot 分析显示, IL-28A 刺激可显著上调 HCT116 和 Caco2 细胞中黏蛋白 2 (Muc2)、E-钙黏蛋白(E-cadherin)、 β -连环蛋白(β -catenin)和闭合蛋白(Occludin)的表达[31],表明 IL-28A 对肠上皮细胞屏障功能相关的分子有直接增强作用。此外, IL-28A 通过抑制 IL-1 β 表达来缓解胶原诱导性关节炎[24],具有抗炎特性。而且, IL-28A 还能调节肺树突状细胞,从而抑制气道过敏性炎症[35]。

3.2. IL-28A 对肠道上皮屏障的损伤作用与争议

目前,关于 IL-28A 在肠道上皮屏障中的作用仍然存在争议。先前的研究表明,向 CD 患者来源的肠道类器官中引入 IL-28A (500 ng/mL,持续 24 小时)可破坏上皮屏障。除此之外, IL-28A 浓度升高(1000 ng/mL)可在 Caco2 细胞中产生类似的结果,而低浓度的 IL-28A 未被观察到能破坏肠道上皮屏障[36]。在肠道缺血/再灌注(I/R)模型中,作者发现,与对照组相比,模型组中 Claudin-1、Occludin 和 ZO-1 的表达减少,同时肠上皮屏障通透性增加。但该现象在给予重组 IL-28A 后被逆转。通过同时孵育 Caco2 细胞与 IL-28A (100 nM,持续 12 小时),获得了类似结果,表明 IL-28A 能有效维持肠道上皮屏障的完整性[37]。

3.3. IL-28A 调控肠道屏障的浓度依赖性双向机制

这些结果表明, IL-28A 的功能作用可能因其浓度而异。IL-28A 在肠道上皮屏障调控中呈现的浓度依赖性双向作用,其核心分子机制或与不同浓度下游信号通路的差异化激活、效应分子的选择性招募及负反馈调节通路的启动密切相关。生理浓度下,IL-28A 与肠上皮细胞表面 IL-28R 结合后,主要激活 STAT1 依赖的正向调控通路,通过上调 Ki-67 表达促进肠上皮细胞增殖,同时直接增强黏蛋白 2 (Muc2)、E-钙黏蛋白、 β -连环蛋白及闭合蛋白(Occludin)等屏障相关分子的表达,稳定紧密连接结构,进而推动黏膜伤口愈合;此过程中, STAT1 作为核心调控因子,仅介导上皮修复与屏障稳态相关信号的传导,未触发炎症相关通路的激活。而高浓度 IL-28A 刺激时,其信号传导可能发生通路偏移与过度激活,一方面可能非特异性激活 NF- κ B 等促炎转录因子,诱导 IL-1 β 等促炎细胞因子的表达,打破黏膜局部促炎与抗炎介质的平衡;另一方面,高浓度刺激可能触发细胞内的负反馈调节通路,或通过激活凋亡相关信号分子,诱导肠上皮细胞异常凋亡,导致上皮间隙形成,同时抑制紧密连接蛋白的合成与组装,最终破坏肠道上皮屏障完整性。此外,高浓度 IL-28A 还可能改变肠上皮细胞表面受体的表达水平或亲和力,导致信号传导

效率异常,进一步放大其对屏障的损伤效应。而在肠道缺血/再灌注等病理状态下,机体自身 IL-28A 表达水平显著降低,外源性补充重组 IL-28A 可通过恢复 STAT1 通路的正常激活,逆转紧密连接蛋白的下调趋势,其作用效果回归至生理浓度下的屏障保护功能,这也印证了浓度是调控 IL-28A 信号通路走向的关键因素。目前关于不同浓度 IL-28A 对下游信号分子的磷酸化水平、核转位效率及蛋白互作网络的影响尚未明确,其是否通过调控 IRF 等转录因子家族的不同成员实现通路切换,仍需结合蛋白组学、单细胞测序等技术进一步验证。尽管 IL-28A 在实验性刀豆球蛋白 A (ConA)介导的肝炎、胶原诱导性关节炎及卵清蛋白诱导的哮喘中具有调节作用,但其在无病毒感染状态下对自身免疫和慢性炎症的作用机制尚未完全阐明。

4. IL-28A 用于炎症性肠病治疗的转化前景

4.1. IL-28/STAT1 轴作为治疗靶点的核心价值

综上所述,IL-28 可能成为 IBD 患者的一种治疗药物。IL-28/STAT1 信号通路是调控肠道上皮屏障功能与黏膜稳态的重要调节轴。然而,目前关于 IL-28A 在 IBD 中的确切作用仍存在争议,其功能的双向性、浓度依赖效应以及在无病毒感染状态下对肠道慢性炎症的调控机制尚待进一步阐明。

4.2. 基于 IL-28A 浓度效应的精准治疗策略

基于 IL-28A 在肠道微环境中的双重作用及浓度依赖特性,其作为 IBD 治疗靶点的临床转化需摒弃单一的激动或拮抗思路,转而采取精准化、场景化的调控策略,核心原则为根据 IBD 患者的疾病分期、黏膜损伤程度及局部微环境特征,定向调控 IL-28A 的表达水平或其下游信号通路的传导方向。对于黏膜损伤严重、处于活动期的 IBD 患者,黏膜愈合为核心治疗目标,可开发低剂量、局部递送的 IL-28A 激动剂,通过结肠靶向给药系统将药物精准输送至肠道病变部位,在生理浓度范围内激活 STAT1 依赖的上皮修复通路,促进肠上皮细胞增殖与紧密连接结构重建,同时避免系统给药导致的 IL-28A 浓度过高及脱靶效应;此类激动剂可与现有生物制剂联用,实现“抗炎 + 修复”的双重治疗效果,提升黏膜愈合率。对于部分 IL-28A 局部高表达、伴随肠道屏障过度损伤的 IBD 亚型患者,可开发靶向 IL-28A/IL-28R 结合域的特异性拮抗剂,或通过小干扰 RNA (siRNA)技术沉默病变部位肠上皮细胞的 IL-28A 表达,阻断高浓度 IL-28A 介导的促炎与屏障损伤通路,恢复黏膜局部的信号平衡。更为理想的治疗策略为开发下游信号通路的精准调控药物,即选择性激活 STAT1 介导的促修复信号,同时特异性抑制高浓度 IL-28A 触发的 NF- κ B 等促炎通路,实现对 IL-28A 信号网络的“双向调控”,既保留其黏膜愈合的核心功能,又消除其高浓度下的损伤效应。

4.3. 临床转化挑战与未来研究方向

此外,可结合患者的基因分型与肠道微环境检测,构建 IL-28A 表达水平的临床评估体系,实现对 IBD 患者的分层治疗,例如对 IL-28R 高表达的患者优先采用局部激动剂治疗,对 IL-28A 异常高表达的患者则采用拮抗剂干预。未来需通过大样本临床研究,明确不同调控策略的适用人群、给药剂量与疗程,同时开发高效的结肠靶向递送系统,解决 IL-28A 蛋白类药物的肠道降解问题,为其临床转化奠定基础。对 IL-28A 复杂角色的深入理解,或可为突破现有治疗瓶颈、实现 IBD 的精准干预提供新的思路。

参考文献

- [1] Strober, W., Fuss, I. and Mannon, P. (2007) The Fundamental Basis of Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Clinical Investigation*, **117**, 514-521. <https://doi.org/10.1172/jci30587>
- [2] Kaser, A., Zeissig, S. and Blumberg, R.S. (2010) Inflammatory Bowel Disease. *Annual Review of Immunology*, **28**, 573-

621. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-030409-101225>
- [3] Torres, J., Mehandru, S., Colombel, J. and Peyrin-Biroulet, L. (2017) Crohn's Disease. *The Lancet*, **389**, 1741-1755. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31711-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31711-1)
- [4] Di Narzo, A.F., Peters, L.A., Argmann, C., Stojmirovic, A., Perrigoue, J., Li, K., *et al.* (2016) Blood and Intestine eQTLs from an Anti-TNF-Resistant Crohn's Disease Cohort Inform IBD Genetic Association Loci. *Clinical and Translational Gastroenterology*, **7**, e177. <https://doi.org/10.1038/ctg.2016.34>
- [5] Lloyd-Price, J., Arze, C., Ananthakrishnan, A.N., Schirmer, M., Avila-Pacheco, J., Poon, T.W., *et al.* (2019) Multi-Omics of the Gut Microbial Ecosystem in Inflammatory Bowel Diseases. *Nature*, **569**, 655-662. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1237-9>
- [6] Halfvarson, J., Brislawn, C.J., Lamendella, R., Vázquez-Baeza, Y., Walters, W.A., Bramer, L.M., *et al.* (2017) Dynamics of the Human Gut Microbiome in Inflammatory Bowel Disease. *Nature Microbiology*, **2**, Article No. 17004. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2017.4>
- [7] Vieira-Silva, S., Sabino, J., Valles-Colomer, M., Falony, G., Kathagen, G., Caenepeel, C., *et al.* (2019) Quantitative Microbiome Profiling Disentangles Inflammation- and Bile Duct Obstruction-Associated Microbiota Alterations across PSC/IBD Diagnoses. *Nature Microbiology*, **4**, 1826-1831. <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0483-9>
- [8] Luissint, A., Parkos, C.A. and Nusrat, A. (2016) Inflammation and the Intestinal Barrier: Leukocyte-Epithelial Cell Interactions, Cell Junction Remodeling, and Mucosal Repair. *Gastroenterology*, **151**, 616-632. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.07.008>
- [9] Oami, T., Shimazui, T., Yumoto, T., Otani, S., Hayashi, Y. and Coopersmith, C.M. (2025) Gut Integrity in Intensive Care: Alterations in Host Permeability and the Microbiome as Potential Therapeutic Targets. *Journal of Intensive Care*, **13**, Article No. 16. <https://doi.org/10.1186/s40560-025-00786-y>
- [10] Lee, S.H. (2015) Intestinal Permeability Regulation by Tight Junction: Implication on Inflammatory Bowel Diseases. *Intestinal Research*, **13**, 11-18. <https://doi.org/10.5217/ir.2015.13.1.11>
- [11] Neurath, M.F. (2014) Cytokines in Inflammatory Bowel Disease. *Nature Reviews Immunology*, **14**, 329-342. <https://doi.org/10.1038/nri3661>
- [12] Nalleweg, N., Chiriac, M.T., Podstawa, E., Lehmann, C., Rau, T.T., Atreya, R., *et al.* (2015) IL-9 and Its Receptor Are Predominantly Involved in the Pathogenesis of Uc. *Gut*, **64**, 743-755. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305947>
- [13] Heller, F., Florian, P., Bojarski, C., Richter, J., Christ, M., Hillenbrand, B., *et al.* (2005) Interleukin-13 Is the Key Effector Th2 Cytokine in Ulcerative Colitis That Affects Epithelial Tight Junctions, Apoptosis, and Cell Restitution. *Gastroenterology*, **129**, 550-564. <https://doi.org/10.1016/j.gastro.2005.05.002>
- [14] Günther, C., Neumann, H., Neurath, M.F. and Becker, C. (2013) Apoptosis, Necrosis and Necroptosis: Cell Death Regulation in the Intestinal Epithelium. *Gut*, **62**, 1062-1071. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301364>
- [15] Fantini, M.C., Becker, C., Tubbe, I., *et al.* (2006) Transforming Growth Factor Beta Induced FoxP3+ Regulatory T Cells Suppress Th1 Mediated Experimental Colitis. *Gut*, **55**, 671-680. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.072801>
- [16] Neurath, M.F. (2014) New Targets for Mucosal Healing and Therapy in Inflammatory Bowel Diseases. *Mucosal Immunology*, **7**, 6-19. <https://doi.org/10.1038/mi.2013.73>
- [17] Chang, J.T. (2020) Pathophysiology of Inflammatory Bowel Diseases. *New England Journal of Medicine*, **383**, 2652-2664. <https://doi.org/10.1056/nejmra2002697>
- [18] Kotenko, S.V., Gallagher, G., Baurin, V.V., Lewis-Antes, A., Shen, M., Shah, N.K., *et al.* (2003) IFN- λ s Mediate Antiviral Protection through a Distinct Class II Cytokine Receptor Complex. *Nature Immunology*, **4**, 69-77. <https://doi.org/10.1038/ni875>
- [19] Sheppard, P., Kindsvogel, W., Xu, W., Henderson, K., Schlutsmeyer, S., Whitmore, T.E., *et al.* (2003) IL-28, IL-29 and Their Class II Cytokine Receptor IL-28R. *Nature Immunology*, **4**, 63-68. <https://doi.org/10.1038/ni873>
- [20] Lazear, H.M., Nice, T.J. and Diamond, M.S. (2015) Interferon- λ : Immune Functions at Barrier Surfaces and beyond. *Immunity*, **43**, 15-28. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.07.001>
- [21] Li, Y., Cheng, H., Zuo, X., Sheng, Y., Zhou, F., Tang, X., *et al.* (2013) Association Analyses Identifying Two Common Susceptibility Loci Shared by Psoriasis and Systemic Lupus Erythematosus in the Chinese Han Population. *Journal of Medical Genetics*, **50**, 812-818. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2013-101787>
- [22] Siebler, J., Wirtz, S., Weigmann, B., Atreya, I., Schmitt, E., Kreft, A., *et al.* (2007) IL-28A Is a Key Regulator of T-Cell-Mediated Liver Injury via the T-Box Transcription Factor T-Bet. *Gastroenterology*, **132**, 358-371. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.10.028>
- [23] Koch, S. and Finotto, S. (2015) Role of Interferon- λ in Allergic Asthma. *Journal of Innate Immunity*, **7**, 224-230. <https://doi.org/10.1159/000369459>
- [24] Blazek, K., Eames, H.L., Weiss, M., Byrne, A.J., Perocheau, D., Pease, J.E., *et al.* (2015) IFN- λ Resolves Inflammation

- via Suppression of Neutrophil Infiltration and IL-1 β Production. *Journal of Experimental Medicine*, **212**, 845-853. <https://doi.org/10.1084/jem.20140995>
- [25] Lazear, H.M., Daniels, B.P., Pinto, A.K., Huang, A.C., Vick, S.C., Doyle, S.E., *et al.* (2015) Interferon- λ Restricts West Nile Virus Neuroinvasion by Tightening the Blood-Brain Barrier. *Science Translational Medicine*, **7**, 284ra59. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa4304>
- [26] Doyle, S.E., Schreckhise, H., Khuu-Duong, K., Henderson, K., Rosler, R., Storey, H., *et al.* (2006) Interleukin-29 Uses a Type 1 Interferon-Like Program to Promote Antiviral Responses in Human Hepatocytes. *Hepatology*, **44**, 896-906. <https://doi.org/10.1002/hep.21312>
- [27] Odendall, C., Dixit, E., Stavru, F., Bierne, H., Franz, K.M., Durbin, A.F., *et al.* (2014) Diverse Intracellular Pathogens Activate Type III Interferon Expression from Peroxisomes. *Nature Immunology*, **15**, 717-726. <https://doi.org/10.1038/ni.2915>
- [28] Baños-Lara, M.D.R., Harvey, L., Mendoza, A., Simms, D., Chouljenko, V.N., Wakamatsu, N., *et al.* (2015) Impact and Regulation of Lambda Interferon Response in Human Metapneumovirus Infection. *Journal of Virology*, **89**, 730-742. <https://doi.org/10.1128/jvi.02897-14>
- [29] McElrath, C., Espinosa, V., Lin, J., Peng, J., Sridhar, R., Dutta, O., *et al.* (2021) Critical Role of Interferons in Gastrointestinal Injury Repair. *Nature Communications*, **12**, Article No. 2624. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22928-0>
- [30] Pott, J., Mahlaköiv, T., Mordstein, M., Duerr, C.U., Michiels, T., Stockinger, S., *et al.* (2011) IFN- λ Determines the Intestinal Epithelial Antiviral Host Defense. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **108**, 7944-7949. <https://doi.org/10.1073/pnas.1100552108>
- [31] Chiriac, M.T., Buchen, B., Wandersee, A., Hundorfean, G., Günther, C., Bourjau, Y., *et al.* (2017) Activation of Epithelial Signal Transducer and Activator of Transcription 1 by Interleukin 28 Controls Mucosal Healing in Mice with Colitis and Is Increased in Mucosa of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, **153**, 123-138. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.03.015>
- [32] Yu, M., Wang, Q., Ma, Y., Li, L., Yu, K., Zhang, Z., *et al.* (2018) Aryl Hydrocarbon Receptor Activation Modulates Intestinal Epithelial Barrier Function by Maintaining Tight Junction Integrity. *International Journal of Biological Sciences*, **14**, 69-77. <https://doi.org/10.7150/ijbs.22259>
- [33] Li, X., Li, Q., Xiong, B., Chen, H., Wang, X. and Zhang, D. (2022) Discoidin Domain Receptor 1 (DDR1) Promote Intestinal Barrier Disruption in Ulcerative Colitis through Tight Junction Proteins Degradation and Epithelium Apoptosis. *Pharmacological Research*, **183**, Article 106368. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106368>
- [34] Samak, G., Chaudhry, K.K., Gangwar, R., Narayanan, D., Jaggar, J.H. and Rao, R. (2015) Calcium/Ask1/MKK7/JNK2/c-Src Signalling Cascade Mediates Disruption of Intestinal Epithelial Tight Junctions by Dextran Sulfate Sodium. *Biochemical Journal*, **465**, 503-515. <https://doi.org/10.1042/bj20140450>
- [35] Koltsida, O., Hausding, M., Stavropoulos, A., Koch, S., Tzelepis, G., Übel, C., *et al.* (2011) IL-28A (IFN- λ 2) Modulates Lung DC Function to Promote Th1 Immune Skewing and Suppress Allergic Airway Disease. *EMBO Molecular Medicine*, **3**, 348-361. <https://doi.org/10.1002/emmm.201100142>
- [36] Xu, P., Becker, H., Elizalde, M., Pierik, M., Masclee, A. and Jonkers, D. (2021) Interleukin-28A Induces Epithelial Barrier Dysfunction in CD Patient-Derived Intestinal Organoids. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **320**, G689-G699. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00064.2020>
- [37] Li, L., Zhou, C., Li, T., Xiao, W., Yu, M. and Yang, H. (2021) Interleukin-28A Maintains the Intestinal Epithelial Barrier Function through Regulation of Claudin-1. *Annals of Translational Medicine*, **9**, Article 365. <https://doi.org/10.21037/atm-20-5494>