

# IL-34 在感染性疾病中的作用研究进展

赵方方 综述 贺仁忠 审校

遵义医科大学附属医院呼吸内科, 贵州 遵义 563003

**【摘要】** 白细胞介素-34 (IL-34)是近年来新发现的一种新型的细胞因子,其受体有巨噬细胞集落刺激因子-1受体、蛋白酪氨酸磷酸酶受体以及多配体蛋白聚糖-1。目前,已知IL-34与集落刺激因子-1的生物学活性相似但不完全相同。研究发现其不仅在各种肿瘤与自身免疫性疾病的发生、发展中发挥重要作用,在细菌、真菌、病毒感染性疾病中也发挥重要作用。因此研究IL-34的各种感染性疾病的作用机制,有助于为各种感染性疾病治疗提供新的方向。此文就IL-34的在感染性疾病中的作用做一综述。

**【关键词】** 白细胞介素-34;感染性疾病;机制;受体;细胞因子

**【中图分类号】** R63 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)01-0102-04

**Advances in the role of IL-34 in infectious diseases.** ZHAO Fang-fang, HE Ren-zhong. Department of Respiratory Medicine, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, Guizhou, CHINA

**【Abstract】** Interleukin 34 (IL-34) is a novel cytokine that was identified in recent years, and its receptors include macrophage colony stimulating factor 1 receptor, receptor-like protein-tyrosine phosphatase (RPTP- $\xi$ ) and syndecan-1. At present, it is known that IL-34 and colony stimulating factor 1 have similar but not identical biological activities and play an important role in the occurrence and development of various tumors and autoimmune diseases. In addition, it has been found that IL-34 also plays a role in bacterial, fungal and viral infectious diseases. Therefore, studying the mechanism of IL-34 in various infectious diseases is conducive to providing new directions for the diagnosis and treatment of various infectious diseases. This article reviews the biological activity of IL-34 and its role in infectious diseases.

**【Key words】** Interleukin-34 (IL-34); Infectious disease; Mechanism; Receptor; Cytokine

白细胞介素-34 (IL-34)是近年来新发现的一种与集落刺激因子-1的生物学活性相似但不完全相同的新型促炎细胞因子。近几年研究发现,IL-34参与感染性疾病、肿瘤、自身免疫性疾病等多种疾病的发生、发展,对其检测,不仅可以协助诊断,对评估病情及疗效均具有一定临床价值。感染性疾病在临床工作中是常见的疾病之一,目前对某些特殊感染性疾病临床

中仍无特效药物治疗,因此需对其发病机制深入研究,为疾病治疗提供扎实的理论基础和靶点治疗提供新的方向。本文就从IL-34的各种感染性疾病的作用机制做一探讨。

## 1 IL-34的概述

1.1 IL-34的基本结构 IL-34由单核巨噬细胞系统、上皮细胞、成纤维细胞等分泌,并于心脏、脑肺、肝脾

基金项目:贵州省科技计划项目(编号:黔科合支撑[2019]2804号)

通讯作者:贺仁忠,副主任医师,硕士,研究生导师,E-mail:renzhonghe914@163.com

\*\*\*\*\*

brain health and disease: implication of cerebral inflammation [J]. Neuropharmacology, 2014, 79: 298-306.

[37] ZHANG J, ZHU Y, ZHOU D, et al. Recombinant human erythropoietin (rhEPO) alleviates early brain injury following subarachnoid hemorrhage in rats: possible involvement of Nrf2-ARE pathway [J]. Cytokine, 2010, 52(3): 252-257.

[38] BUEMI M, GRASSO G, CORICA F, et al. *In vivo* evidence that erythropoietin in has a neuroprotective effect during subarachnoid hemorrhage [J]. Eur J Pharmacol, 2000, 392(1-2): 31-34.

[39] SPRINGBORG JB, MOLLER C, GIDEON P, et al. Erythropoietin in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a double blind randomised clinical trial [J]. Acta Neurochir, 2007, 149(11): 1089-1101.

[40] TSENG MY, HUTCHINSON PJ, RICHARDS HK, et al. Acute systemic erythropoietin therapy to reduce delayed ischemic deficits fol-

lowing aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a Phase II randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clinical article [J]. Neurosurg, 2009, 111(1): 171-180.

[41] GRASSO G, TOMASELLO F. Erythropoietin for subarachnoid hemorrhage: Is there a reason for hope? [J]. World Neurosurg, 2012, 77(1): 46-48.

[42] COBELENS PM, TIEBOSCH IA, DIJKHUIZEN RM, et al. Interferon- $\beta$  attenuates lung inflammation following experimental subarachnoid hemorrhage [J]. Crit Care, 2010, 14: R157.

[43] ZHOU Y, ZHAO X, TANG Y, et al. Erythropoietin inhibits the increase of pulmonary labile zinc and the expression of inflammatory mediators following subarachnoid hemorrhage in rats [J]. Neurocrit Care, 2016, 24(3): 472-480.

(收稿日期:2019-09-04)

等各组织器官中持续表达。人类 IL-34 基因定位于 16 号染色体 q22.1, 在生物进化中具有高度保守性<sup>[1]</sup>。人体中 IL-34 是由 222 个氨基酸组成的同源二聚体蛋白, 在小鼠体内则是由 235 个氨基酸组成的同源二聚体蛋白, 分子质量为 39 kDa, 其结构包含两个  $\beta$  链、四个长螺旋、四个短螺旋, 有一个反平行的四螺旋核心, 这与集落刺激因子(CSF)-1 相似<sup>[2]</sup>。

1.2 IL-34 的受体及生物活性 IL-34 的主要受体是 CSF-1R, IL-34 与 CSF-1R 结合参与调节单核细胞和巨噬细胞的增殖、分化及活性调节等多种生物功能<sup>[3]</sup>, 不仅能激活 NF- $\kappa$ B、c-Jun 氨基末端激酶(JNK)、磷酸肌醇 3 激酶/丝氨酸苏氨酸蛋白激酶(PI3K/AKT)、酪氨酸激酶/转录因子(JAK/STAT)、细胞外信号调节蛋白激酶 1/2 (ERK1/2)、丝裂原活化蛋白激酶(MPKA) 信号通路, 还能激活 caspase-3/8 通路<sup>[4]</sup>。脑组织高表达 IL-34, 而低表达 CSF-1R, 质谱分析发现在小鼠脑胶质细胞及神经母细胞中, 蛋白酪氨酸磷酸酶- $\zeta$  (RPTP- $\zeta$ ) 可作为 IL-34 的另一受体<sup>[2]</sup>。IL-34 与 RPTP- $\zeta$  结合后可抑制胶质母细胞的增殖、克隆以及转移<sup>[5]</sup>。多配体蛋白聚糖-1 (syndecan-1) 在多种肿瘤性疾病中表达, 可作为多种生长因子的共受体, 近年来研究发现 syndecan-1 能促进 IL-34 诱导巨噬细胞集落刺激因子受体(M-CSFR)信号通路的激活, 是 IL-34 第三个受体。IL-34 与 syndecan-1 结合可调节自身生物活性<sup>[6]</sup>。

## 2 IL-34 与感染性疾病

2.1 IL-34 细菌感染所致脓毒血症 脓毒血症是宿主对感染的反应失调引起的危及生命的器官功能障碍疾病。脓毒症的特征是宿主免疫反应不能遏制感染, 最终导致器官损害。世界每年约有 3 150 万脓毒血症患者, 每年仍有 530 万人死于该疾病, 到目前为止, 仍无治疗该疾病的特效药物, 故进一步探讨脓毒血症的靶向治疗有望成为治疗新方法<sup>[7]</sup>。LIN 等<sup>[8]</sup> 研究发现脓毒血症患者血清 IL-34 较健康人明显升高, 差异具有统计学意义, 但与评估败血症严重程度的序贯器官衰竭评分(SOFA)、急性生理与慢性健康评估(APACHE II)指标无明显相关性。用盲肠结扎穿孔(LPS)诱导脓毒血症小鼠, 检测诱导 24 h、48 h 后血清、腹腔灌洗试液、肺组织 IL-34 水平, 发现 IL-34 明显上升, 外源性注射重组 IL-34 蛋白可使小鼠体内的中性粒细胞及巨噬细胞增多, 能提高小鼠的生存率及细菌清除率, 而当外源性使用抗体中和体内的 IL-34 蛋白, 则小鼠生存率及细菌清除率下降, 由此推测 IL-34 通过中性粒细胞及巨噬细胞的介导作用在脓毒血症的免疫应答中起保护性作用, 可作为治疗脓毒血症治疗及药物开发的新靶点。

2.2 IL-34 与病毒感染 乙型病毒性肝炎是慢性

肝病常见病因, 是由乙型肝炎病毒(HBV)感染引起。据世界卫生组织(WHO)估计世界约 2.57 亿乙肝患者, 2015 年, 全世界有 80 多万人死于该病的并发症, 主要是肝硬化和肝癌<sup>[9]</sup>。目前治疗乙型肝炎病毒感染的主要药物有直接抗病毒治疗及免疫调节两种, 但目前, 目前没有一种治疗方法能够完全治愈 HBV 感染, 需要进一步探索新的治疗方法。CHENG 等<sup>[10]</sup> 研究发现, 与健康人对比, 慢性乙型病毒性肝炎患者血清 IL-34 及外周血单个核细胞表达 IL-34 mRNA 明显降低, 相关分析研究发现, IL-34 与 HBV DNA 拷贝、ALT、AST 呈明显负相关关系, IL-34 可抑制 HBV 复制中间体、HBV 总 RNA、3.5 kb mRNA 以及 HBV 核心蛋白的表达, 由此推测 IL-34 可以抑制 HBV 的复制。此外, IL-34 可通过多种途径促进肝纤维化的进展具体如下: 调节单核巨噬细胞趋化因子及受体表达, 使病变区域单核细胞聚集, 从而使肝脏的炎症反应持续存在; 诱导能够促进纤维化进展的巨噬细胞分化形成, 使 TGF-B 及半乳糖凝集素-3 等 HSC 活化剂产生增加, 从而促进 HSC 的增殖, 也可以直接作用于 HSC, 使其发生表型转换, 合成大量的细胞外基质; 还可以调节基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 的生成, 加剧胶原纤维沉积, 通过基底膜的降解来增加炎性细胞在肝脏的浸润; 下调金属蛋白酶-1 (MMP-1) 的表达, 促进纤维化过程; 能抑制自然杀伤细胞合成分泌具有抗纤维的  $\gamma$ -干扰素细胞因子, 以致 HSC 的凋亡减少, 间接促进肝脏纤维化的发生发展<sup>[11]</sup>。综上所述, 研究细胞 IL-34 在乙型病毒性肝炎中的作用机制, 不仅可为抗病毒治疗提供新的靶点, 也可为其并发症治疗提供新的方向。

艾滋病, 即获得性免疫缺陷综合征(AIDS), 是由人类免疫缺陷病毒(HIV)感染引起的一种严重传染性疾病, HIV 是一种能攻击人类免疫系统的逆转录病毒, 由于有极强的变异能力, 给治疗带来了极大困难。人类免疫缺陷病毒 1 型(HIV-1)感染是全世界最重要的公共卫生问题之一, 约 3 800 万人感染, 并造成 3 200 多万人死亡, 2018 年有 170 万人新感染<sup>[12]</sup>。目前治疗的方式主要是抗逆转录病毒疗法, 但在终末细胞中建立病毒储存库是治疗的主要障碍。HIV-1 易感染巨噬细胞(M $\phi$ ), 存在着潜伏的 HIV-1 病毒库, 被感染的 M $\phi$  与被感染的 CD4<sup>+</sup> T 细胞比较具有更高的 HIV-1 载量。PAQUIN 等<sup>[13]</sup> 实验研究发现: 由 IL-34 衍生的巨噬细胞(IL-34-M $\phi$ s)与巨噬细胞集落刺激因子衍生的巨噬细胞(M-CSF-M $\phi$ s)比较对 HIV-1 感染的容忍度较低, 高达表 SAMHD1 和 APOBECs 在内的细胞限制性因子, 这使得 IL-34-M $\phi$ s 能抵抗 HIV-1 的进入、整合和基因表达<sup>[13]</sup>。这为未来克服抗逆转录病毒障碍研究指出新的方向。CHIHARA 等<sup>[12]</sup> 研究发现人重组 IL-34 可通过增加黏附分子 CD54、II 型组织相容性复

合物 HLA-DR、清道夫受体、辅助刺激因子等表达抑制 HIV 在巨噬细胞内复制。综上所述, IL-34 在抵抗 HIV-1 感染中发挥重要作用, 可作为未来研究治疗抗 HIV-1 感染治疗的重要新方向<sup>[14]</sup>。

甲型流感病毒(IAV)是具有高度传染性单链 RNA 病毒, 免疫受损的个体感染后可能会导致疾病损害, 宿主细胞因子免疫反应作为 IAV 感染的防御线。YU 等<sup>[15]</sup>研究发现, 与健康对照人群对比, 甲型流感病毒患者外周血清 IL-34、IL-22 水平明显升高, 且表达呈时间、剂量依赖性; 在炎症反应期间, 甲型流感病毒是通过 IL-22 途径刺激 IL-34 的表达, 而 IL-34 反馈性抑制 IL-22 的活性。因此, IL-34 在有望成为治疗甲型流感病毒感染抗炎的靶点。

日本乙型脑炎(JE)是由日本乙型脑炎病毒(JEV)感染中枢神经系统而引起的一种急性传染病, 简称乙脑, JE 发病的根本原因是 JEV 感染中枢神经系统引起神经性损伤。JEV 的终末宿主是人。目前接种疫苗是一种预防 JEV 感染的有效的措施, 但仍有许多人感染, 且针对感染者有效的抗病毒药物尚未开发。1 年内由 JEV 引起的脑炎约 67 900 人, 其病死率范围为 20%~30%<sup>[16]</sup>。因此临床应深入了解其中枢神经系统损伤机制, 为开发新型、有效的治疗方法提供新的思路。李宗端<sup>[17]</sup>通过对 JEV 感染小鼠研究发现, 经 IL-34 处理过的感染小鼠死亡时间较对照组明显缩短; 以小神经胶质细胞为模型, 与 PBS 细胞组比较, 加入 IL-34 的细胞组上清病毒滴度明显升高, 由此得出 IL-34 能明显促进 JEV 在脑内的复制, 明显促进乙脑感染的进程并缩短小鼠生存时间。这为治疗 JE 开发新型、有效的治疗方法提供了一种新的思路。

肾综合征出血热(HFRS)由汉坦病毒感染引起一种严重的急性传染病。中国是 HFRS 最严重的流行地区之一。汉坦病毒感染诱导免疫系统激活导致不受控制的细胞因子风暴, 包括白介素 1 (IL-1)、IL-6、CCL2、CCL4、TNF- $\alpha$ 。相关临床研究指出, 与健康对照组对比, HFRS 患者血浆 IL-34 水平明显升高, 具有统计学意义, 且经积极治疗后下降至正常; HFRS 患者血浆 IL-34 水平与白细胞计数和单核细胞计数呈正相关, 而与血小板计数和血清白蛋白水平呈负相关, 这提示 IL-34 在 HFRS 中具有潜在作用<sup>[18]</sup>。由此得出, IL-34 参与 HFRS 发病机制, 检测血浆 IL-34 水平, 不仅有助判断病情, 也有助于疗效评估, 进一步研究可为 HFRS 的治疗提供新的思路。

2.3 IL-34 与真菌感染 白色念珠菌是一种真菌, 是人类的机会病原体。正常情况下, 白色念珠菌以无害的形式存在, 不会触发巨噬细胞在皮肤黏膜中的炎症反应, 这可能是由于巨噬细胞对白色念珠菌的耐受性引起的。XU 等<sup>[19]</sup>研究发现 IL-34 通过抑制 M1

巨噬细胞关键的白色念珠菌模式识别受体(PPR)的表达, 即 Toll 样受体(TLR)2 和 Dectin-1, 从而减少了 M1 巨噬细胞产生所产生的 TNF- $\alpha$ , 这项研究的结果表明, IL-34 可能通过维持低水平的巨噬细胞 TLR2 和 Dectin-1 表达来抑制常驻巨噬细胞对白色念珠菌定植的反应。

2.4 IL-34 与沙眼衣原体感染 2015 年, 病原体沙眼衣原体在美国引起了 1 526 658 人感染(自 2014 年以来增加了 6%)。由于 75%~90% 的妇女感染沙眼衣原体后无临床症状, 因此通常会错过治疗干预的最佳时机, 常常导致女性不育, 也是女性盆腔炎及异位妊娠的主要原因, 且会传染伴侣。目前沙眼衣原体致病机理尚不清楚, 但宿主免疫力和衣原体感染之间的相互作用被认为是主要原因。沙眼衣原体感染后可与宿主细胞模式识别受体相互作用触发细胞因子反应, 这些细胞因子包括了炎症细胞介质, 而这些炎症介质被认为是衣原体疾病相关病理的主要元凶。研究发现, 破坏人类输卵管上皮(hOE)细胞系 OE-E6/E7 中的 Toll 样受体 3 (TLR3) 功能可明显减少由沙眼衣原体诱导几种炎症生物标记物的合成, 如 IL-34、IL-20、IL-26、IL-34、可溶性肿瘤坏死因子受体 1 (sTNF-R1), 肿瘤坏死因子配体超家族成员 13B (TNFSF13B) 等<sup>[20]</sup>。由此可见 IL-34 在沙眼衣原体感染致不孕中发挥一定的作用。

### 3 IL-34 与非病原菌感染炎症性疾病

类风湿关节炎(RA)患者滑膜、血清及滑液中 IL-34 的表达增加, 滑膜 IL-34 表达与 RA 滑膜炎的病理严重程度呈正相关, 血清 IL-34 水平与疾病活动指数(TJC 和 DAS28)、炎症参数(ESR 和 CRP), 自身抗体滴度(RF 和抗 CCP), 以及其他炎症因子, 如 IL-6、IL-17、MMP-3 呈正相关, 治疗成功后, RA 患者血清 IL-34 水平较前明显下降, 因此 IL-34 有望成为 RA 诊断、疗效评估的新标志物, 且可能成为治疗 RA 新的靶标<sup>[21-23]</sup>。系统性红斑狼疮(SLE)患者血清 IL-34 水平高与健康对照相比, 不仅与 SLE 临床特征的累积显著相关, 还与全身性 SLE 活性指数、抗双链 DNA 抗体水平、CRP 水平呈正相关, 但与补体 C3 呈负相关, SL 患者治疗成功后血清 IL-34 水平较前明显降低, 因此, 血清 IL-34 对 SLE 的协助诊断和疗效评价均有一定临床意义<sup>[24]</sup>。研究发现在 IL-34 在原发性干燥综合征(P-SS)患者唾液腺呈高表达, 且与促炎因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-17、IL-23p19 呈正相关<sup>[25]</sup>。也研究发现溃疡性结肠炎小鼠肠上皮细胞表达 IL-34, 并且与炎症程度成正比, 提示 IL-34 为炎症性肠病的新型调制器; IL-34 的表达受肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 的影响, 阻断 NF- $\kappa$ B 途径会导致结肠上皮细胞 TNF- $\alpha$  刺激 IL-34 表达量的减少, 这提示 TNF- $\alpha$  通过阻断核因子  $\kappa$ B 通路调控肠道

皮细胞 IL-34 的表达<sup>[26-27]</sup>。

#### 4 展望

IL-34 作为目前研究重要的促炎因子,随着对其不断认识,了解其在多种疾病中均发挥重要作用,因此进一步深入的探究 IL-34 在疾病中的作用机制,不仅可以为多种疾病的诊断及疗效评估提供新的生物学标志物,也可多种疾病尤其是炎症疾病的治疗提供扎实的理论基础和研究靶点治疗提供新的方向。

#### 参考文献

- [1] LIN H, LEE E, HESTIR K, et al. Discovery of a cytokine and its receptor by functional screening of the extracellular proteome [J]. *Science*, 2008, 320(5877): 807-811.
- [2] MA X, LIN W, CHEN Y, et al. Structural basis for the dual recognition of helical cytokines IL-34 and CSF-1 by CSF-1R [J]. *Structure*, 2012, 20(4): 676-687.
- [3] 高雪明, 张顺, 许兆军. IL-34 及其在炎症性疾病中的作用[C]. 中华医学会第二届重症心脏全国学术大会暨第三届西湖重症医学论坛、2015 年浙江省重症医学学术年会. 2015.
- [4] ZELANTE T, RICCIARDI-CASTAGNOLI P. The yin-yang nature of CSF1R-binding cytokines [J]. *Nat Immunol*, 2012, 13(8): 717-719.
- [5] 王海伦, 曹亮, 卞兆连, 等. 白细胞介素-34 在慢性肝脏疾病中作用的研究进展[J]. *国际消化病杂志*, 2018, 38(6): 9-12.
- [6] SEGALINY AI, BRION R, MORTIER E, et al. Syndecan-1 regulates the biological activities of interleukin-34 [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1853(5):1010-1021.
- [7] VAN DER POLL T, VAN DE VEERDONK FL, SCICLUNA BP, et al. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets [J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(7): 407-420.
- [8] LIN X, LUO H, YAN X, et al. Interleukin-34 ameliorates survival and bacterial clearance in polymicrobial sepsis [J]. *Critl Care Med*, 2018, 46(6): e584-e590.
- [9] MANNE V, GOCHANOUR E, KOWDLEY KV. Current perspectives into the evaluation and management of hepatitis B: a review [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2019, 8(4): 361-369.
- [10] CHENG ST, TANG H, REN JH, et al. Interleukin-34 inhibits hepatitis B virus replication *in vitro* and *in vivo* [J]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0179605.
- [11] 王殷秋, 曹雯君. IL-34、M-CSF 与肝纤维化、肝癌的相关性研究进展[J]. *安徽医科大学学报*, 2018, 53(3): 487-490.
- [12] Natalia A, Jimenez WA, Rugeles MT, et al. The potential protective role of vitamin D supplementation on HIV-1 infection [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2291.
- [13] PAQUIN PD, GREENSPUN BC, KITCHEN SM, et al. Human interleukin-34-derived macrophages have increased resistance to HIV-1 infection [J]. *Cytokine*, 2018, 111: 272-277.
- [14] CHIHARA T, SUZU S, HASSAN R, et al. IL-34 and M-CSF share the receptor Fms but are not identical in biological activity and signal activation [J]. *Cell Death Differ*, 2010, 17(12): 1917-1927.
- [15] YU G, BING Y, ZHU S, et al. Activation of the interleukin-34 inflammatory pathway in response to influenza a virus infection [J]. *Am J Med Sci*, 2014, 349(2): 145-150.
- [16] HAN SR, LEE SW. Inhibition of Japanese encephalitis virus (JEV) replication by specific RNA aptamer against JEV methyltransferase [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 483(1): 687-693.
- [17] 李宗端. IL-34 在乙型肝炎病毒感染过程中作用的研究[D]. 泰安: 山东农业大学, 2016.
- [18] TANG K, ZHANG C, ZHANG Y, et al. Elevated plasma interleukin 34 levels correlate with disease severity-reflecting parameters of patients with haemorrhagic fever with renal syndrome [J]. *Infect Dis (Lond)*, 2019, 51(11-12): 847-853.
- [19] XU R, SUN HF, WILLIAMS DW, et al. IL-34 suppresses candida albicans induced TNF- $\alpha$  production in M1 macrophages by downregulating expression of Dectin-1 and TLR2 [J]. *J Immunol Res*, 2015, 2015: 328146.
- [20] Xu JZ, Kumar R, Gong H, et al. Toll-like receptor 3 deficiency leads to altered immune responses to chlamydia trachomatis infection in human oviduct epithelial cells [J]. *Infect Immun*, 2019, 87(10): e483-e519.
- [21] Chemel M, Le Goff B, Brion R, et al. Interleukin 34 expression is associated with synovitis severity in rheumatoid arthritis patients [J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(1): 150-154.
- [22] TIAN Y, SHEN H, XIA L, et al. Elevated serum and synovial fluid levels of interleukin-34 in rheumatoid arthritis: possible association with disease progression via interleukin-17 production [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2013, 33(7): 398-401.
- [23] BING W, ZIJIAN M, MIAOMIAO W, et al. IL-34 upregulated Th17 production through increased IL-6 expression by rheumatoid fibroblast-like synoviocytes [J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 1567120.
- [24] BAGHDADI M, ENDO H, TANAKA Y, et al. Interleukin 34, from pathogenesis to clinical applications [J]. *Cytokine*, 2017, 99: 139-147.
- [25] CICCIO F, ALESSANDRO R, RODOLICO V, et al. IL-34 is overexpressed in the inflamed salivary glands of patients with Sjögren's syndrome and is associated with + monocytes [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2013, 52(6) 1009-1017.
- [26] ZORENA K, JACHIMOWICZ-DUDA O, WAŻ P. The cut-off value for interleukin 34 as an additional potential inflammatory biomarker for the prediction of the risk of diabetic complications [J]. *Biomarkers*, 2016, 21(3): 276-282.
- [27] 王月, 庄丽维. IL-34 与临床疾病关系的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2019, 29(10): 49-53.

(收稿日期: 2019-11-02)