

## 低剂量 IL-2 在感染性疾病中的作用和机制

朱 颜<sup>1</sup>, 方诗林<sup>2</sup>, 何 菁<sup>1</sup>

(1 北京大学人民医院风湿免疫科, 北京 100044; 2 北京大学第三医院, 北京 100191)

**[摘要]** 感染是当前威胁人类健康的一大挑战。免疫系统是人体内的一组复杂的细胞、组织和分子, 协同作用来对抗外来病原体, 例如感染, 从而保持身体健康。感染会引起免疫应答, 然而免疫应答减弱如 T 细胞、B 细胞和 NK 细胞等的功能障碍可能会使患者容易感染, 降低对病原微生物的清除或者抑制。由于白细胞介素-2(IL-2)被证明可以刺激并上调 CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T 细胞、CD<sub>8</sub><sup>+</sup> T 细胞功能和数量, 因此其增加抗感染功能的机制和临床上治疗多种慢性感染性疾病的疗效被广泛报道。本文对 IL-2 在感染免疫中发挥的可能机制以及临床试验进行综述, 以期对低剂量 IL-2 在慢性感染性疾病中的预防和治疗提供可借鉴的思路。

**[关键词]** 白细胞介素-2; 感染; 免疫应答; 机制; 治疗

**[中图分类号]** R978 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)22-2252-05

## The role and mechanism of low dose IL-2 in infectious diseases

ZHU Yan<sup>1</sup>, FANG Shi-lin<sup>2</sup>, HE Jing<sup>1</sup>

(1 Department of Rheumatology and Immunology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China;  
2 Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China)

**[Abstract]** Infection is a great challenge that threatens human health today. The immune system consists of cells, tissues, and molecules in the body that work together to protect against foreign pathogens, such as infections, to maintain health. Infection triggers an immune response, but dysfunction of T cells, B cells and NK cells has the potential to predispose patients to infection and reduce the clearance or suppression of pathogenic microorganisms. Since interleukin-2 (IL-2) has been shown to stimulate and up-regulate the function and number of CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T cells and CD<sub>8</sub><sup>+</sup> T cells, it has been widely reported that IL-2 can increase anti-infective function and clinical efficacy in the treatment of a variety of chronic infectious diseases. This article reviews the possible mechanism of IL-2 in infection immunity and related clinical trials, aiming to provide a reference for the prevention and treatment of chronic infectious diseases with low dose of IL-2.

**[Key words]** IL-2; infection; immune response; mechanism; treatment

感染是现代医学面临的重大挑战。例如, 全世界每年约有 31.8 万患者死于细菌性脑膜炎<sup>[1]</sup>。高收入国家细菌性脑膜炎发病率为每年每 10 万人 0.9 例, 低收入国家为每年每 10 万人 80 例, 在低收入国家死亡率高达 54%, 神经系统后遗症率高达 24%。一线治疗是及时的经验性静脉抗生素治疗和成人地塞米松辅助治疗。

我国目前仍然是乙肝感染大国, 全球大概有 2.96 亿人患有慢性乙型肝炎, 其中 2.21 亿人生活在低收入和中等收入国家, 如果不进行干预, 预计到 2035 年乙型肝炎病毒死亡人数将达到 114 万人的峰值<sup>[2]</sup>。

在病原体和免疫应答之间存在着复杂的相互作用, 影响着免疫稳态的维持和自身免疫的发展。病毒、细菌、真菌和寄生虫感染介导的自身免疫涉及多种机制, 而且感染是导致免疫病的重要诱因。通常认为, 感染在触发抗原特异性自身免疫中的致病作用主要是通过抗原模拟。然而, 感染可诱导旁观者自身反应性 T 细胞和 B 细胞多克隆活化, 导致非致病性和致病性自身免疫反应。最后, 自身免疫中的

**[作者简介]** 朱颜, 女, 在读博士生, 主要从事风湿免疫学研究。  
E-mail: 1810301248@pku.edu.cn.

**[通讯作者]** 何菁, 女, 博士生导师, 教授, 主任医师, 主要从事系统性红斑狼疮、干燥综合征等自身免疫病发病机制与临床研究。联系电话: (010)88326452, E-mail: hejing1105@126.com.

表位扩散是感染诱导的自身反应性细胞改变表位的机制,促进了其他自身表位的靶向。

现在有过多的抗病毒和抗炎药物在急性疾病的适当治疗窗口中使用时可以大大改善预后和结果,但在重症感染或者慢性感染导致的组织损伤后,某些情况或者某些阶段相同的细胞/分子介质会产生保护和致病作用。促炎分子的长期存在、自身抗原和自身表位的靶向、宿主和微生物分子之间相似的分子序列等可加速免疫功能失调,通过自身免疫引起宿主细胞或组织损伤,这对于认识感染防治以及可开发抗感染治疗新策略至关重要。

最近,在众多低剂量白细胞介素 2 (IL-2) 治疗免疫病的临床研究中,调节免疫平衡治疗免疫病的同时发现感染的发生率减低,这表明 IL-2 对于感染免疫防御至关重要。由于 IL-2 被证明对于维持 CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T 细胞、CD<sub>8</sub><sup>+</sup> T 细胞功能和数量至关重要,因此其增加抗感染功能的机制和临床上治疗多种慢性感染性疾病的疗效被广泛报道。本文对 IL-2 在感染免疫中发挥的可能机制以及临床试验进行综述,以期低剂量 IL-2 在慢性感染性疾病中的预防和治疗提供可借鉴的思路。

## 1 IL-2 的结构和功能

IL-2 是一种 15.5 ~ 16 kDa 的细胞因子,成熟的 IL-2 由 133 个氨基酸组成,其结构为短链 I 型细胞因子家族典型的四 α 螺旋束“上-上-下-下”构型<sup>[3-4]</sup>。正常生理条件下,IL-2 由 CD<sub>4</sub><sup>+</sup> Th 细胞持续分泌并维持在低水平,在抗原刺激后由活化的 CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T 细胞以及 CD<sub>8</sub><sup>+</sup> T 细胞、自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK 细胞) 和树突状细胞大量分泌<sup>[5]</sup>。IL-2 的受体 (IL-2Rs) 包含 3 个亚单位: IL-2Rα (CD25), IL-2Rβ (CD122) 和 IL-2Rγ (CD132), 可形成单体、二聚体和三聚体几种结构,单体由 IL-2Rα 组成,IL-2 与其单独作用不会诱导信号。IL-2Rβ 链和 γ 链形成中等亲和力 IL-2R,由静息 T 细胞、记忆 CD<sub>8</sub><sup>+</sup> T 细胞和 NK 细胞表达,IL-2Rαβγ 为高亲和力受体,由活化的 T, B, NK 和 DC 细胞瞬时表达,以及在 Foxp3<sup>+</sup> CD<sub>4</sub><sup>+</sup> 细胞上持续表达<sup>[6]</sup>。高亲和力 IL-2 受体的信号功能通过 β 和 γ 链介导,受体结合 IL-2 后募集 JAK 激酶 (Janus kinase, JAK), JAK1 被募集到 β 链富含丝氨酸的结构域,而 JAK3 结合到 γ 胞质结构域,β 和 γ 链的二聚化激活 JAK 激酶, JAK 激酶使 β 链胞质结构域上的酪氨酸残基磷酸化,磷酸化的酪氨酸成为衔接蛋白如信号转导和转录激活因子 5 (STAT5)

或 SHC 基因的停靠位点, STAT5 磷酸化后进入细胞核中调节转录<sup>[3,7]</sup>, SHC 进一步激活下游 RAS/ MAPK 和 PI3K/AKT 通路<sup>[4,6]</sup>。

IL-2 受体各亚基在机体免疫中均发挥不可或缺的作用, IL-2Rγ 不仅是 IL-2 的受体成分,也是 IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 和 IL-21 的受体成分,缺乏 IL-2Rγ 的患者患有表现为 T<sup>-</sup> B<sup>+</sup> NK<sup>-</sup> 的 X-连锁的严重联合免疫缺陷 (XSCID); IL-2Rβ 同时也是 IL-15 受体的组成成分, IL-2Rβ 或 IL-2Rα 缺陷在小鼠模型和人类中表现出严重的免疫缺陷兼自身免疫病表型<sup>[7]</sup>。

## 2 IL-2 免疫治疗应用现状

目前 IL-2 制剂多用于各种免疫病的治疗。系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 患者血清 IL-2 往往低于健康人,这与产生 IL-2 的 CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T 细胞减少以及 CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T 细胞对 IL-2 介导的信号传导和增殖反应敏感性下降有关<sup>[8]</sup>。使用低剂量 IL-2 可以调节 CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T 细胞的稳态,纠正 SLE 患者 IL-2 缺乏导致的调节性 T 细胞 (Treg) 缺陷<sup>[9-10]</sup>, 选择性下调滤泡性辅助性 T 细胞 (Tfh) 和产生 IL-17 的辅助性 T 细胞 Th17<sup>[10]</sup>, 将 Tfh 细胞转化为滤泡调节性 T 细胞 (Tfr) 来恢复 Tfr 细胞的功能<sup>[11]</sup>, 还可能减轻糖皮质激素诱导的 Treg 细胞损伤<sup>[12]</sup>。相关 II 期临床试验证明了低剂量 IL-2 治疗系统性红斑狼疮 (SLE) 患者的有效性与安全性<sup>[13-14]</sup>, 治疗后 SLE 患者疾病活动性降低,糖皮质激素用量逐渐减少。疗效反应分析显示, Treg 细胞减低, Treg/Th17 细胞低且患有皮疹的患者 IL-2 治疗的疗效佳。另外,低剂量 IL-2 治疗可降低感染的发生率,但需要警惕 IL-2 可能会加剧 CD<sub>8</sub><sup>+</sup> T 细胞介导的免疫病理<sup>[15]</sup>。类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 患者外周血中 Th17/Treg 平衡受损<sup>[16]</sup>, 低剂量 IL-2 治疗 RA 是安全有效的<sup>[17]</sup>, 与甲氨蝶呤合用可以改善甲氨蝶呤对 Treg 的抑制作用,特别值得重视的是低 Treg 细胞和高 IL-2 者治疗反应更好<sup>[18]</sup>。难治性 RA 的疾病活动性与外周血中 Treg 细胞绝对数量或比例的降低相关,低剂量 IL-2 可以升高 Treg 细胞,安全有效地促进难治性 RA 的快速缓解<sup>[19]</sup>。Luo 等<sup>[20]</sup> 发现原发性干燥综合征 (primary Sjögren's syndrome, pSS) 患者外周血 IL-2 降低, IL-2 可能以不依赖 Treg 细胞的方式抑制 Th17 生成。Miao 等<sup>[21]</sup> 发现 pSS 患者外周血 Treg 细胞绝对数量下降,低剂量 IL-2 可以恢复 Treg/Th17 平衡。最近的一项临床试验表明低剂量 IL-2 可以恢复免疫平衡,增强 Treg 细胞和 CD24<sup>high</sup>

CD<sub>27</sub><sup>+</sup> B 细胞,下调促炎细胞因子,改善干燥、疼痛等症状及器官受累且耐受性良好,没有增加感染风险<sup>[22]</sup>。对炎性肌病<sup>[23]</sup>与显微镜下多血管炎<sup>[24]</sup>等,低剂量 IL-2 与常规治疗协同作用可以扩增 Treg 细胞,促进疾病缓解,耐受性良好。低剂量 IL-2 在强直性脊柱炎、银屑病等的治疗中也安全有效<sup>[17]</sup>。

### 3 IL-2 抗感染的可能机制

IL-2 对多种免疫细胞具有广泛的作用,IL-2 最早被认识到就是 T 细胞扩增和免疫增强的作用<sup>[25]</sup>,IL-2 对感染后 CD<sub>8</sub><sup>+</sup> T 细胞的扩增期和收缩期有不同的作用,在扩增期给予 IL-2 会导致 CD<sub>8</sub><sup>+</sup> T 细胞数量下降,这可能与 IL-2 能够介导促凋亡 Fas/Fas 配体途径相关,而在收缩期 IL-2 可使 CD<sub>8</sub><sup>+</sup> T 细胞存活率增加<sup>[26]</sup>。IL-2 促进活化的 CD<sub>8</sub><sup>+</sup> T 细胞产生穿孔素、颗粒酶 B 和干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ),小鼠实验表明在缺乏 IL-2 的情况下病毒特异性 CTL(细胞毒特异性 T 淋巴细胞)的反应能力受到抑制<sup>[27]</sup>。IL-2 诱导初始 CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T 细胞分化成辅助性 T 细胞 Th1 和 Th2,Th1 细胞通常产生大量的 IFN- $\gamma$  和 IL-2 以及其他促炎细胞因子,如肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ),诱导针对细胞内病原体的免疫反应,并与器官特异性自身免疫疾病相关;Th2 细胞分泌 IL-4,IL-5 和 IL-13,参与诱导针对蠕虫的体液免疫应答。IL-2 对 NK 细胞抗感染的作用也有一些体外试验研究,比如 IL-2 赋予 NK 细胞更强的迁移表型,使其与靶细胞的接触更多<sup>[28]</sup>,还有与其他信号分子一起促进 NK 细胞上功能相关受体的表达,促进病毒载量下降<sup>[29]</sup>。IL-2 信号还能促进长期记忆 T 细胞产生及其在二次反应中的正常扩增<sup>[30]</sup>。IL-2 还可促进骨髓中树突状细胞的成熟<sup>[31]</sup>,也是调节浆细胞样树突细胞活化和存活的重要自分泌和旁分泌因子<sup>[32]</sup>。IL-2 对 Treg 细胞的发育和正常功能具有重要作用,在 IL-2 或 CD25 缺陷的动物中,仍然产生 FoxP3<sup>+</sup> 调节性 T 细胞,但表现出多种自身免疫病,表明 Treg 功能受影响;IL-2R $\beta$  缺陷动物的 FoxP3<sup>+</sup> 调节性 T 细胞明显

减少, $\gamma$ c 缺陷的动物中 FoxP3<sup>+</sup> 调节性 T 细胞完全缺乏<sup>[33]</sup>。Treg 除免疫抑制的功能外,还可维持免疫记忆所需的病原体残留水平<sup>[34]</sup>。

### 4 IL-2 抗感染的临床研究

根据 Pubmed 上的搜索,我们总结了关于 IL-2 在抗感染治疗中的临床试验。研究最为充分的是在人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染者群体中的研究,其中大部分研究表明,IL-2 联合抗逆转录病毒治疗比单用抗逆转录治疗(对照组)能够显著增加 CD<sub>4</sub><sup>+</sup> 细胞水平,但 IL-2 治疗组与对照组在病毒载量的变化上无显著差异<sup>[35-38]</sup>,IL-2 治疗未能改善 HIV 感染相关不良结局<sup>[38]</sup>,对此的一种解释是 IL-2 诱导扩增的是幼稚或中枢记忆表型的 CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T 细胞,这些细胞不能有效应答特异病原<sup>[39]</sup>;也有一些研究认为,IL-2 联合抗逆转录病毒治疗除了增加 CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T 细胞外,还可扩增 CD56 (dim) NK 细胞<sup>[40]</sup>、CD28 和 CD25 淋巴细胞,并且这些细胞的免疫活性得到增强<sup>[41]</sup>。有研究还观察到 IL-2 治疗组比对照组更高水平的对破伤风疫苗的抗体应答<sup>[42]</sup>。这些结论提示 IL-2 治疗对 HIV 感染者抵抗其他病原感染可能有益处,实际上 CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T 细胞的增加本身也有益于抵抗其他感染;也有研究观察到接受 rIFN- $\alpha$ 2b 治疗的患者 HIV 滴度下降,加入 rIL-2 治疗后患者 HIV 滴度进一步下降<sup>[43]</sup>,表明 IL-2 治疗对降低 HIV 病毒载量也可能有潜在作用。在大部分研究中,IL-2 治疗组与对照组的不良反应无显著差异。然而,近 10 多年没有临床研究发表关于 IL-2 在感染性疾病中的应用,但是仍有很多临床注册研究(见图 1,NCT 为美国临床试验注册库的注册号)显示,国际上正在开展多个随机对照临床研究(RCT)探索低剂量 IL-2 治疗在感染性疾病中的作用。随着基础免疫学对感染免疫的深入认识以及 IL-2 对于参与感染的先天和获得性免疫的调节机制的不断明确,在研的临床研究对于 IL-2 在感染免疫机制中的阐述有重要的临床转化意义,见表 1。

表 1 IL-2 治疗感染相关临床试验

作者	发表年份	病原	观察点	类型	发表期刊
Hsia J	1990	鼻病毒	IL-2 产生增加	临床试验	<i>J Infect Dis</i>
Wood R	1993	HIV	CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> T 细胞升高	I / II 期临床试验	<i>J Infect Dis</i>
Schnittman SM	1994	HIV	CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> T 细胞百分比增加和自发淋巴细胞 母细胞转化	I 期临床试验	<i>J Infect Dis</i>
Powell FC	1994	HIV	胆囊疾病发作	临床试验	<i>Am J Roentgenol</i>
Kovacs JA	1995	HIV	CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> T 细胞升高	临床试验	<i>N Engl J Med</i>

作者	发表年份	病原	观察点	类型	发表期刊
Ramachandran R	1996	HIV	CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> T 细胞升高	临床试验	<i>J Infect Dis</i>
Hartung T	1998	HIV	粒细胞刺激因子诱导 IL-2 释放增加	临床试验	<i>J Infect Dis</i>
Bartlett JA	1998	HIV	CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> T 细胞升高	临床试验	<i>J Infect Dis</i>
Levy Y	1999	HIV	CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> T 细胞升高	随机对照临床试验	<i>Lancet</i>
Afzelius P	1999	HIV	外周血单核细胞升高	临床试验	<i>Scand J Infect Dis</i>
Davey RT Jr	1999	HIV	CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> T 细胞升高	随机对照临床试验	<i>J Infect Dis</i>
De Luca A	2000	HIV	CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> T 细胞升高	临床试验	<i>AIDS Res Hum Retroviruses</i>
Cooper PJ	2001	蛔虫	阿苯达唑治疗后疫苗诱导的 IL-2 更高	随机对照临床试验	<i>Infect Immun</i>
Dybul M	2002	HIV	CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> T 细胞升高	随机对照临床试验	<i>J Infect Dis</i>
Abrams DI	2002	HIV	CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> T 细胞升高	随机对照临床试验	<i>J Acquir Immune Defic Syndr</i>
Levy Y	2003	HIV	CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> T 细胞升高	随机对照临床试验	<i>AIDS</i>
Vogler MA	2004	HIV	CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> T 细胞下降的数量和速度无改善	II 期临床试验	<i>J Acquir Immune Defic Syndr</i>
Glesby MJ	2005	HCV + HIV	有病毒学应答	临床试验	<i>J Infect Dis</i>
Shah MH	2006	HIV 伴/不伴肿瘤	NK 细胞和 Tregs 均增加	I 期临床试验	<i>Clin Cancer Res</i>
Moll M	2006	HIV	NKT 细胞升高	随机对照临床试验	<i>Blood</i>
Mitsuyasu R	2007	HIV	CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> T 细胞升高	随机对照临床试验	<i>Arch Intern Med</i>
Crespo M	2008	HIV	CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> T 细胞升高	临床试验	<i>Enferm Infecc Microbiol Clin</i>
Michaëlsson J	2008	HIV	NK 细胞升高	随机对照临床试验	<i>J Infect Dis</i>
INSIGHT-ESPRIT Study Group	2009	HIV	CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> T 细胞升高	随机对照临床试验	<i>N Engl J Med</i>
Molina JM	2009	HIV	CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> T 细胞升高	随机对照临床试验	<i>J Infect Dis</i>



图 1 IL-2 与不同病原感染相关的临床试验

### 5 总结与展望

正常的免疫应答反应及稳态的维持在预防和治疗感染中尤为重要。低剂量 IL-2 通常应用于上调 Treg 细胞治疗免疫系统疾病,其通过恢复免疫耐受的同时增强感染免疫反应,降低感染风险。除了调节 CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T 细胞亚群外,IL-2 对于 NK 细胞和 CD<sub>8</sub><sup>+</sup> T 细胞的增殖至关重要,从而增强抗感染功能。许多临床研究表明 IL-2 对于包括病毒、结核和真菌等感染者 CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T 细胞、CD<sub>8</sub><sup>+</sup> T 细胞有积极促进恢复的作用,对于病毒载量的降低也有潜在作用;目前针对 IL-2 抗感染相关的机制和临床应用的研究还有非常

广阔的探索空间。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [1] HASBUN R. Progress and challenges in bacterial meningitis: a review[J]. *JAMA*, 2022, 328(21): 2147-2154.
- [2] DUSHEIKO G, AGARWAL K, MAINI MK. New approaches to chronic hepatitis B[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(1): 55-69.
- [3] MITRA S, LEONARD WJ. Biology of IL-2 and its therapeutic modulation: mechanisms and strategies [J]. *J Leukoc Biol*, 2018, 103(4): 643-655.
- [4] ZHAO Z, ZHANG XJ, SU LL, et al. Fine tuning subsets of CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T cells by low-dosage of IL-2 and a new therapeutic strategy for autoimmune diseases[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 56: 269-276.
- [5] ARENAS-RAMIREZ N, WOYTSCHAK J, BOYMAN O. Interleukin-2: biology, design and application[J]. *Trends Immunol*,



- 2015, 36(12): 763–777.
- [6] YE CX, BRAND D, ZHENG SG. Targeting IL-2: an unexpected effect in treating immunological diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2018, 3: 2.
- [7] HSIEH EW, HERNANDEZ JD. Clean up by aisle 2: roles for IL-2 receptors in host defense and tolerance[J]. *Curr Opin Immunol*, 2021, 72: 298–308.
- [8] COMTE D, KARAMETSOU MP, KIS-TOTH K, et al. Brief report: CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T cells from patients with systemic lupus erythematosus respond poorly to exogenous interleukin-2[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(4): 808–813.
- [9] VON SPEE-MAYER C, SIEGERT E, ABDIRAMA D, et al. Low-dose interleukin-2 selectively corrects regulatory T cell defects in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(7): 1407–1415.
- [10] HE J, ZHANG X, WEI YB, et al. Low-dose interleukin-2 treatment selectively modulates CD4(+) T cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Nat Med*, 2016, 22(9): 991–993.
- [11] HAO H, NAKAYAMADA S, YAMAGATA K, et al. Conversion of T follicular helper cells to T follicular regulatory cells by interleukin-2 through transcriptional regulation in systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(1): 132–142.
- [12] ZHOU HT, ZHAO XZ, ZHANG RJ, et al. Low-dose IL-2 mitigates glucocorticoid-induced Treg impairment and promotes improvement of SLE[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 141.
- [13] HUMRICH JY, CACOUB P, ROSENZWAJG M, et al. Low-dose interleukin-2 therapy in active systemic lupus erythematosus (LUPIL-2): a multicentre, double-blind, randomised and placebo-controlled phase II trial[J]. *Ann Rheum Dis*, 2022, 81(12): 1685–1694.
- [14] HE J, ZHANG RJ, SHAO M, et al. Efficacy and safety of low-dose IL-2 in the treatment of systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(1): 141–149.
- [15] ZHOU PC, CHEN JL, HE J, et al. Low-dose IL-2 therapy invigorates CD<sub>8</sub><sup>+</sup> T cells for viral control in systemic lupus erythematosus[J]. *PLoS Pathog*, 2021, 17(10): e1009858.
- [16] PARADOWSKA-GORYCKA A, WAJDA A, ROMANOWSKA-PRÓCHNICKA K, et al. Th17/treg-related transcriptional factor expression and cytokine profile in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 572858.
- [17] ROSENZWAJG M, LORENZON R, CACOUB P, et al. Immunological and clinical effects of low-dose interleukin-2 across 11 autoimmune diseases in a single, open clinical trial[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(2): 209–217.
- [18] ZHANG XY, MIAO M, ZHANG RJ, et al. Efficacy and safety of low-dose interleukin-2 in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 67.
- [19] WANG J, ZHANG SX, CHANG JS, et al. Low-dose IL-2 improved clinical symptoms by restoring reduced regulatory T cells in patients with refractory rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 947341.
- [20] LUO J, MING B, ZHANG C, et al. IL-2 inhibition of Th17 generation rather than induction of treg cells is impaired in primary sjögren's syndrome patients[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1755.
- [21] MIAO M, HAO Z, GUO Y, et al. Short-term and low-dose IL-2 therapy restores the Th17/Treg balance in the peripheral blood of patients with primary Sjögren's syndrome[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(12): 1838–1840.
- [22] HE J, CHEN JL, MIAO M, et al. Efficacy and safety of low-dose interleukin 2 for primary sjögren syndrome: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(11): e2241451.
- [23] ZHANG SX, WANG J, SUN HH, et al. Circulating regulatory T cells were absolutely decreased in dermatomyositis/polymyositis patients and restored by low-dose IL-2[J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(8): e130.
- [24] WU RH, MU YF, ZHAO XC, et al. Short-term and low-dose IL-2 therapy increases the reduced Treg cells in patients with microscopic polyangiitis[J]. *Autoimmun Rev*, 2022, 21(9): 103156.
- [25] KALIA V, SARKAR S. Regulation of effector and memory CD8 T cell differentiation by IL-2-a balancing act[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2987.
- [26] BLATTMAN JN, GRAYSON JM, WHERRY EJ, et al. Therapeutic use of IL-2 to enhance antiviral T-cell responses in vivo[J]. *Nat Med*, 2003, 9(5): 540–547.
- [27] COUSENS LP, ORANGE JS, BIRON CA. Endogenous IL-2 contributes to T cell expansion and IFN-gamma production during lymphocytic choriomeningitis virus infection[J]. *J Immunol*, 1995, 155(12): 5690–5699.
- [28] OLOFSSON PE, FORSLUND E, VANHERBERGHE B, et al. Distinct migration and contact dynamics of resting and IL-2-activated human natural killer cells[J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 80.
- [29] MEDEL MLH, REYES GG, PORRAS LM, et al. Prolactin induces IL-2 associated TRAIL expression on natural killer cells from chronic hepatitis C patients *In vivo* and *In vitro*[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2019, 19(7): 975–984.
- [30] LÉTOURNEAU S, KRIEG C, PANTALEO G, et al. IL-2- and CD25-dependent immunoregulatory mechanisms in the homeostasis of T-cell subsets[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 123(4): 758–762.
- [31] HU XF, CAO Y, MENG YM, et al. A novel modulation of structural and functional changes of mouse bone marrow derived dendritic cells (BMDCs) by interleukin-2(IL-2)[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2015, 11(2): 516–521.
- [32] NARANJO-GÓMEZ M, OLIVA H, CLIMENT N, et al. Expression and function of the IL-2 receptor in activated human plasmacytoid dendritic cells[J]. *Eur J Immunol*, 2007, 37(7): 1764–1772.
- [33] LAN RY, SELMI C, GERSHWIN ME. The regulatory, inflammatory, and T cell programming roles of interleukin-2 (IL-2)[J]. *J Autoimmun*, 2008, 31(1): 7–12.
- [34] SHEVACH EM. Application of IL-2 therapy to target T regulatory cell function[J]. *Trends Immunol*, 2012, 33(12): 626–632.
- [35] ABRAMS DI, BEBCHUK JD, DENNING ET, et al. Randomized, open-label study of the impact of two doses of subcutaneous recombinant interleukin-2 on viral burden in patients with HIV-1 infection and CD<sub>4</sub><sup>+</sup> cell counts of > or = 300/mm<sup>3</sup>; CPCRA 059[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002, 29(3): 221–231.
- [36] 苏清君, 李鹏, 边朝辉, 等. 补骨脂素通过炎症和 Ras/Raf1 介导对类风湿关节炎大鼠的保护作用[J]. *中国现代应用药学*, 2023, 40(9): 1230–1234.
- [37] LEVY Y, CAPITANT C, HOUHOU S, et al. Comparison of subcutaneous and intravenous interleukin-2 in asymptomatic HIV-1 infection: a randomised controlled trial. ANRS 048 study group[J]. *Lancet*, 1999, 353(9168): 1923–1929.
- [38] MOLINA JM, LEVY Y, FOURNIER I, et al. Interleukin-2 before antiretroviral therapy in patients with HIV infection: a randomized trial (ANRS 119)[J]. *J Infect Dis*, 2009, 200(2): 206–215.
- [39] ABRAMS D, LÉVY Y, LOSSO MH, et al. Interleukin-2 therapy in patients with HIV infection[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(16): 1548–1559.
- [40] MICHAËLSSON J, LONG BR, LOO CP, et al. Immune reconstitution of CD56(dim) NK cells in individuals with primary HIV-1 infection treated with interleukin-2[J]. *J Infect Dis*, 2008, 197(1): 117–125.
- [41] WOOD R, MONTOYA JG, KUNDU SK, et al. Safety and efficacy of polyethylene glycol-modified interleukin-2 and zidovudine in human immunodeficiency virus type 1 infection: a phase I/II study[J]. *J Infect Dis*, 1993, 167(3): 519–525.
- [42] LEVY Y, DURIER C, KRZYSIEK R, et al. Effects of interleukin-2 therapy combined with highly active antiretroviral therapy on immune restoration in HIV-1 infection: a randomized controlled trial[J]. *AIDS*, 2003, 17(3): 343–351.
- [43] SCHNITTMAN SM, VOGEL S, BASELER M, et al. A phase I study of interferon-alpha 2b in combination with interleukin-2 in patients with human immunodeficiency virus infection[J]. *J Infect Dis*, 1994, 169(5): 981–989.

编辑:杨青/接受日期:2023-10-09