

白介素 37 的生物学特性及其与疾病的相关性研究进展

张帆¹, 刘健², 端淑杰¹

(1. 安徽省中医药大学, 合肥 230038; 2. 安徽省中医药大学第一附属医院风湿科)

[摘要] 白介素是指白细胞或免疫细胞间相互作用的淋巴因子, 其与血细胞生长因子同属细胞因子。白介素具有传递信息, 激活、调节免疫细胞, 介导 T、B 细胞活化、增殖与分化及在炎症反应中起重要作用。其中白介素-37(IL-37)于 2010 年正式命名, 是具有抗炎作用的白介素家族成员中最新的一种。IL-37 可以介导免疫炎症性反应, 在许多炎症反应及免疫疾病中起重要作用。本研究阐述了 IL-37 的生物学特征, 探讨 IL-37 与疾病的相关性。

[关键词] 白细胞介素 37; 炎症; 免疫系统疾病

中图分类号: R35 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3969/J.issn.1672-6790.2018.01.038

Research progress of relationship between interleukin-37 and diseases Zhang Fan*, Liu Jian, Duan Shujie
(* Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230038, China)

Corresponding author: Liu Jian, Email: liujianahzy@126.com

[Abstract] Interleukin (IL) refers to the interaction between leukocytes and immune cells. Interleukin has the function of transmitting information, activating and regulating immune cells to mediate the activation, proliferation and differentiation of T and B cells, and play an important role in inflammatory response. Interleukin -37 (IL-37), which was officially named in 2010, is one of the newest members of the interleukin family that has anti-inflammatory effects. IL-37 can mediate inflammatory reaction and play an important role in many inflammatory and immune diseases. This review focuses on the relation between IL-37 and disease.

[Key words] Interleukin-37; Inflammation; Immune system diseases

白细胞介素-37 (IL-37) 属于白细胞介素-1 (IL-1) 家族中第七个被记载的细胞因子。其主要是经巨噬细胞抑制前炎性细胞因子的产物, 并抑制由 Toll 样受体 (TLR) 诱导的前炎性细胞因子的释放以及树突状细胞的活性起到抗炎作用。如今研究发现 IL-37 介导许多自身免疫炎症性疾病, 对人体具有积极保护作用。

1 IL-37 生物学特征

1.1 IL-37 结构 IL-37 基因位于人 2 号染色体长臂上的 IL-1 家族基因簇上 (2q13), 大小为 3.617 kb^[1]。在 IL-1 家族成员中, IL-37 是到目前为止唯一没有发现鼠同系物的^[2]。IL-1 家族成员本身都有

β -三叶草结构且能与免疫球蛋白样受体结合, 同样 IL-37 具备了这样的结构。它包含 6 个外显子, 分为 5 个亚型, 划分依据主要由其所含外显子的不同而划分。分别为: IL-37a、IL-37b、IL-37c、IL-37d、IL-37e^[3]。IL-37a、IL-37b 和 IL-37d 都含有外显子 4~6, 有研究者猜测它们具有生物学功能, 而 IL-37c 和 IL-37e 不含有外显子 4, 进而无法编码 β 三叶草 2 级构造, 研究者则猜测它们不具有生物学功能^[4]。

1.2 IL-37 来源与分布 IL-37 散布在人体许多组织器官中, 如有学者研究在人类的大脑、肺、骨髓、子宫、淋巴结、胸腺及睾丸等组织中发现了 IL-37 的转录产物^[3,5-7]。还有学者在细胞系中也检测到 IL-37

基金项目: 国家自然科学基金 (81173211); 国家中医药重点学科中医痹病学建设项目 (国中医药发[2009]30 号); 安徽省科技厅科研计划 (09-020304046); 安徽省卫生中医药科研项目 (2009zy05); 安徽现代中医内科应用基础与开发研究省级实验室建设项目 (科条[2008]105 号); 安徽省中医药大学科技创新团队项目 (2010TD105); 安徽省重点实验室建设项目 (1306c083035); 国家科技支撑计划课题 (2012BA126B02); 国家自然科学基金青年项目 (81403388); 安徽中医药大学科技创新团队项目 (2010TD005); 安徽中医药大学校级基金 (2014qn025)。

作者简介: 张帆, 硕士在读, Email: hekate1989@163.com

通信作者: 刘健, 主任医师, 教授, 博士生导师, Email: liujianahzy@126.com

的表达,如 THP-1, HPBMC 等^[8]。另外有些学者则发现在人树突状细胞(DC)^[9]、自然杀伤细胞(NK 细胞)、单核细胞、浆细胞以及淋巴结等组织也有所表达^[10]。

1.3 IL-37 作用机制 IL-37 作用机制到目前还未完全阐释明确。但研究者发现它主要作为免疫应答的抑制剂以及一种固有炎性反应^[11]。

Andre 等^[12]认为 IL-37 可能是通过与 TGF- β 信号通路中的胞内信号蛋白-Smad3 结合并形成功能性复合物,从而抑制 TLR 进而诱导炎性细胞因子的表达。研究主要运用 Smad3 的抑制物 SIS3,并处理 RAW 细胞后,看到 IL-37b 对于炎性细胞因子表达的抑制效被中止,进而也证实 Smad3 参与了 IL-37 b 的炎症抑制^[13]。Rubtsov 等^[14]采用免疫荧光观察,向人肺上皮 A549 细胞转染后的 FLAG 标签蛋白(FLAG-tagged) IL-37b,发现 IL-37b 和磷酸化 Smad3 (p-Smad3) 位于同一位置,进而证实了 IL-37 和 Smad3 两者是相互作用的。

Boraschi 等^[15]研究发现 IL-37 可以与 IL-18BP 结合,形成的复合物抑制了 IL-18 的信号转导通路,他们进一步推测 IL-37 通过加强 IL-18 的天然拮抗剂 IL-18BP,从而降低了 IL-18 在炎性反应中诱导生成 IFN- γ 的能力。

Nold 等^[16]则研究发现 IL-37 也可以与 p38 丝裂原活化蛋白激酶(P38aMAPK)结合,而且发现其可以抑制 P38aMAPK 的活性,从而大大减少了多种促炎因子的分泌。

2 IL-37 与疾病

2.1 IL-37 与风湿免疫疾病 陈雪芳等^[17]将 50 例类风湿关节炎活动期的患者予泼尼松治疗 2 周,并与 30 例健康患者作为对照组。最后通过统计学分析发现在治疗前,类风湿关节炎患者外周血浆中 IL-37 呈上调表达,接受泼尼松治疗后,IL-37 表达水平则下调明显。而且治疗组前后血浆中 IL-37 的表达水平与 IL-6、IL-18、IL-18BP 的程度均有相关性。

研究发现在类风湿关节炎患者滑膜和血清中 IL-37 的表达上调,而且与 IL-17a、TNF- α 及疾病活动性呈正向关系。治疗显效患者的 IL-6、IL-17a 和 TNF- α 明显降低,同时 IL-37 也呈降低趋势^[18]。

同样,在系统性红斑狼疮患者血清中 IL-37 也有所升高,于此明显升高的还有 IL-18、IL-18BP、IFN- γ 和 IL-6;激素治疗后,IL-37 的表达下降。并且在治疗前和治疗后,患者 IL-37 均与 IL-18、

IL-18BP、IFN- γ 、IL-6 和 SLEDAI 评分具有相关性^[19]。

在椎间盘退变、活动性白塞病这两种病终,IL-37 的降低表达使促炎性细胞因子表达增长,进而介导了疾病的发病^[20-21]。

2.2 IL-37 与心血管疾病 心力衰竭,简称心力衰竭,是指因心室充盈或射血的任何结构或功能受损所致的一组复杂的临床综合征^[22],其临床表现主要是肺循环淤血、体循环淤血、组织灌注不足,患者死亡率较高。研究者将 57 例心力衰竭患者作为研究组,30 例健康体检人员作为对照组,用 ELISA 测定血浆中各细胞因子 IL-18、IL-18BP、IL-37 的蛋白水平,经统计学分析发现心力衰竭患者血浆中 IL-37 蛋白水平相对于对照组明显升高,并且与左心室射血分数(LVEF)呈负相关,与 NYHA 心功能分级、血尿酸水平呈正相关,与基础心脏病、血脂、血肌酐相关性不明显,故提示 IL-37 与心力衰竭有关^[23]。

而对于动脉粥样硬化等与其相关性疾病中,有研究发现 IL-37 可以显著的抑制促炎性细胞因子的产生及 DCs 的激活^[16],对于成熟 DCs 的激活则是 T 细胞活化以及 Th1、Th17 细胞因子产生的重要条件之一,而后者介导了动脉粥样硬化及其相关疾病的发生过程,说明 IL-37 可以抑制 DCs 的激活从而在动脉粥样硬化及相关疾病中发挥重要的意义。

2.3 IL-37 与肝脏性疾病 Sakai 等^[24]经研究发现 IL-37 可以保护肝脏对抗缺血再灌注损害,减轻了肝脏缺血再灌注后而造成的肝细胞损伤及中性粒细胞聚合。

Bulau 等^[25]将 IL-37 重组质粒经小鼠尾静脉高压注射入肝损伤小鼠模型体内,可以检测到 IL-37 表达,并可观察到治疗组 IL-4、IL-5、IFN- γ 、TNF- α 等细胞因子相对于对照组明显降低,但是 24 h 后治疗组的细胞因子水平相对于对照组改变不明显,对于肝脏组织病理学、血清肝酶水平在观察中则一直改善不显著,由此表明,IL-37 是可以抑制肝脏的局部炎性反应,但对与死亡的肝细胞无改善作用。

2.4 IL-37 与肿瘤疾病 蒋娟等^[26]探讨炎症抑制因子 IL-37 对宫颈癌 HeLa 细胞株增殖和凋亡的影响。把载有目的基因的 IL-37 的过表达载体转染入体外培养的 HeLa 细胞(海拉细胞),经检测后。发现表达 IL-37 的 HeLa 细胞株构建成功。这表明了 IL-37 可抑制宫颈癌 HeLa 的增殖并且能够间接使其凋亡。

Gao 等^[27]将腺病毒重组 IL-37b (AdIL-37b) 直接注射到瘤体内,结果发现单次注射有强大的抗炎及抗肿瘤功能,特别是对炎症相关性肿瘤如宫颈癌、结肠癌等有潜在的抑制作用,故在治疗的应用中具有广阔的远景。

2.5 IL-37 与其他疾病

2.5.1 炎性肠病 Mcnamee 等^[28]发现 IL-37 对葡聚糖硫酸钠 (DSS) 诱导的炎症性肠炎具有保护作用。把野生型小鼠、IL-37 转基因小鼠为研究目标,以疾病评分做对照,研究发现在进展期阶段的结肠炎的野生型病情严重程度较 IL-37 转基因小鼠高 50%,其组织学评分也较,IL-37 转基因小鼠重 1/3 以上。随着炎症反应的减轻,存在于结肠固有层中的白细胞其聚集程度也相对下降。通常研究发现对肠炎具有保护作用的是 IL-10,但此研究将 IL-10R 抗体阻断后,发现 IL-37 仍然对结肠炎起到保护作用,由此可知 IL-37 是调控肠炎的一个关键调控因子。

2.5.2 肥胖症 Moschen 等^[29]通过对 21 位肥胖患者进行胃腔镜用可调节胃束带手术后进行研究,研究发现减肥后人体皮下脂肪组织中 IL-1 β mRNA 的表达量显著降低,IL-37 的表达量增加;而肝脏中的 IL-1 β 、IL-18、IL-1Ra 的表达是显著减少的,但是 IL-37 的表达量相对。

2.5.3 银屑病 有研究发现,IL-37 在银屑病的发病过程中具有的免疫抑制的作用^[30]。它是下调促炎性细胞因子起作用的。其研究过程主要是用 IL-37 质粒转染人类角质形成细胞系 HaCaT (人永生表皮细胞),并用 M5 (复合炎细胞因子) 刺激 HaCaT,最终发现 IL-37 可以抑制 IL-8、IL-6。

2.5.4 支气管哮喘 有研究者^[31]探讨 IL-37 在支气管哮喘患者机体内的变化,选取 20 例健康人作为对照组,选取 50 例急性发作期的支气管哮喘患者作为观察组,同时按照血清 IgE 水平将这 50 例患者分为 25 例 IgE 阳性组、25 例 IgE 阴性组,经治疗后。测定 IL-37 水平及肺功能变化情,经统计学分析最终得出在支气管哮喘急性发作期的患者血清中 IL-37 降低,因而在支气管哮喘的免疫炎症发病过程中有 IL-37 介导;且 IgE 阳性组中 IL-37 含量明显降低,表明 IL-37 在变态反应诱发哮喘的发病过程有一定的作用;对于肺功能的改变,研究组与 IL-37 水平变化呈正相关,说明 IL-37 与该疾病发病严重程度具有关联性;而对于治疗后的患者,可发现 IL-37 明显升高,相对于对照组则差异无统计学意义,则证

实 IL-37 在该疾病临床控制上具有抗炎作用。

2.5.5 与休克 在研究失血性休克小鼠模型时,发现 IL-37 变化和其他炎症相关细胞因子之间具有一定的关联性,其与 TGF- β 1 变化保持基本一致,而与 TNF- α 、IL-6 这些致炎性细胞因子则呈负相关,若与 TGF- β 1 比较,小鼠失血性休克时炎症严重性与复苏治疗时的疗效 IL-37 反应更佳^[32]。

而针对 LPS 诱导的内毒素休克中,研究发现 hIL-37tg 小鼠的肺、肾功能良好,肝脏损伤相对于对照组小鼠明显减轻,同时内毒素休克的临床表现在 hIL-37tg 小鼠中也较弱。此研究也表明 IL-37 可以通过抑制 DCs 的激活这种机制,来减轻内毒素休克中肺、肝、肾的损害^[16]。

3 结语

IL-37 做为一种新型的抑炎因子,在多种疾病发展过程中具有重要的作用。所以对 IL-37 生物学结构、功能、受体、信号转导机制以及与其他免疫调节细胞因子的相互作用等分子机制还有待于进一步的研究,可以为炎症性疾病的诊断和治疗提供新的科学依据及治疗方法。

参考文献

- [1] DINARELLO C, AREND W, SIMS J, et al. IL-1 family nomenclature[J]. Nat Immunol, 2010, 11(11): 973.
- [2] BUFLER P, AZAM T, GAMBONI-ROBERTSON F, et al. A complex of the IL-1 homologue IL-1F7b and IL-18-binding protein reduces IL-18 activity[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(21): 13723-13728.
- [3] KUMAR S, MCDONNELL PC, LEHR R, et al. Identification and initial characterization of four novel members of the interleukin-1 family [J]. J Biol Chem, 2000, 275(14): 10308-10314.
- [4] BORASCHI D, LUCCHESI D, HAINZL S, et al. IL-37: a new anti-inflammatory cytokine of the IL-1 family[J]. Eur Cytokine Netw, 2011, 22(3): 127-147.
- [5] WONG CK, CHEUNG PF, IP WK, et al. Interleukin-25 induced chemokines and interleukin-6 release from eosinophils is mediated by p38 mitogen-activated protein kinase, c-jun n-terminal kinase, and nuclear factor- κ B[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2005, 33(2): 186-194.
- [6] GAO W, KUMAR S, LOTZA MT, et al. Innate immunity mediated by the cytokine IL-1 homologue 4 (IL-1H4/IL-1F7) induces IL-12-dependent adaptive and profound antitumor immunity[J]. Immunol, 2003, 170(1): 107-113.
- [7] RICKEL EA, SIEGEL LA, YOON BR, et al. Identification of functional roles for both IL-17RB and IL-17RA in me-

- diating il-25-induced activities [J]. Immunol, 2008, 181 (6): 4299-4310.
- [8] 陈荏槐, 胡新荣, 姚运红, 等. 新型抗炎因子 IL-37 真核表达载体 pIRES2-EGFP/IL-37 的构建及鉴定 [J]. 广东医学院报, 2014, 32(5): 607-609.
 - [9] LUO Y, CAI X, LIU S, et al. Suppression of antigen-specific adaptive immunity by IL-37 via induction of tolerogenic dendritic cells [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(42): 15178-15183.
 - [10] QUIRK S, AGRAWAL DK. Immunobiology of IL-37: mechanism of action and clinical perspectives [J]. Expert Rev Clin Immunol, 2014, 10(12): 1703-1709.
 - [11] BANCHEREAU J, PASCUAL V, O'GARRA A. From IL-2 to IL-37: the expanding spectrum of anti-inflammatory cytokines [J]. Nat Immunol, 2012, 13(10): 925-931.
 - [12] ANDRE S, TOUGH DF, LACROIX-DESMAZES S, et al. Surveillance of antigen-presenting cells by CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells in autoimmunity: immunopathogenesis and therapeutic implications [J]. Am J Pathol, 2009, 174(5): 1575-1587.
 - [13] GRIMSBY S, JAENSSON H, DUBROVSKA A, et al. Proteomics-based identification of proteins interacting with Smad3: SREBP-2 forms a complex with Smad3 and inhibits its transcriptional activity [J]. FEBS Lett, 2004, 577(1/2): 93-100.
 - [14] RUBTSOV YP, RUDENSKY AY. TGFβ signalling in control of T-cell-mediated self-reactivity [J]. Nat Rev Immunol, 2007, 7(6): 443-453.
 - [15] BORASCHI D, LUCCHESI D, HAINZL S, et al. IL-37: a new anti-inflammatory cytokine of the IL-1 family [J]. Eur Cytokine network, 2011, 22(3): 127-147.
 - [16] NOLD MF, NOLD-PETRY CA, ZEPP JA, et al. IL-37 is a fundamental inhibitor of innate immunity [J]. Nat Immunol, 2010, 11(11): 1014-1022.
 - [17] 陈雪芳, 王佳良. IL-37 在类风湿关节炎患者体内表达的研究 [J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 24(9): 1280-1282.
 - [18] ZHAO PW, JIANG WG, WANG L, et al. Plasma levels of IL-37 and correlation with TNF-α, IL-17A, and disease activity during DMARD treatment of rheumatoid arthritis [J]. PLoS One, 2014, 9: e95346.
 - [19] SONG L, QIU F, FAN Y, et al. Glucocorticoid regulates inter-leukin-37 in systemic lupus erythematosus [J]. J Clin Immunol, 2013, 33(1): 111-117.
 - [20] WAN ZY, SUN Z, SONG F, et al. Downregulated interleukin-37 expression associated with aggravation of intervertebral disc degeneration [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(2): 652-662.
 - [21] YE Z, WANG C, KIJLSTRA A, et al. A possible role for inter-leukin 37 in the pathogenesis of Behcet's disease [J]. Curr Mol Med, 2014, 14(4): 535-542.
 - [22] YaNCY CW, JESSUP M, BOZKURT B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(16): e147-e239.
 - [23] 周朝锋. 慢性心力衰竭患者血浆 IL-18、IL-18BP、IL-37 的变化及其与心功能的相关性研究 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2014.
 - [24] SAKAI N, VAN SWERINGEN HL, BELIZAIRE RM et al. Interleukin-37 reduces liver inflammatory injury via effects on hepatocytes and non-parenchymal cells [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2012, 27(10): 1609-1616.
 - [25] BULAU AM, FINK M, MAUCKSCH C, et al. In vivo expression of interleukin-37 reduces local and systemic inflammation in concanavalin A-induced hepatitis [J]. Sci World J, 2011, 11: 2480-2490.
 - [26] 蒋娟, 邹勇德, 蒋福, 等. IL-37 对宫颈癌 HeLa 细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 肿瘤药, 2014, 4(4): 263-266.
 - [27] GAO W, KUMAR S, LOTZE MT, et al. Innate immunity mediated by the cytokine IL-1 homologue 4 (IL-1H4/IL-1F7) induces IL-12-dependent adaptive and profound antitumor immunity [J]. J Immunol, 2003, 170(1): 108-111.
 - [28] MCNAMEE EN, MASTERSO JC, JEDLICKA P, et al. Interleukin expression protects mice from colitis [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(40): 16711-16716.
 - [29] MOSCHEN AR, MOLNAR C, ENRICH B, et al. Adipose and liver expression of interleukin (IL)-1 family members in morbid obesity and effects of weight loss [J]. Mol Med, 2011, 17(7/8): 840-845.
 - [30] TENG X, HU Z, WEI X, et al. IL-37 ameliorates the inflammatory process in psoriasis by suppressing proinflammatory cytokine production [J]. J Immunol, 2014, 192(4): 1815-1823.
 - [31] 王满. 支气管哮喘急性发作患者血清 IL-37 水平变化的探索性研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2012.
 - [32] 余梦琳. 抗炎细胞因子 IL-37 在失血性休克中的作用研究 [D]. 杭州: 浙江大学医学院, 2013.

(收稿日期: 2016-12-20)