

# IL-37在自身免疫疾病、血液病及肿瘤中的研究进展

文 / 刘懿, 张纯

**【摘要】** 白介素-37 (Interleukin-37, IL-37) 是IL-1族谱中的一员, 是一种新型具有抑制炎症的细胞因子, 其能够在多种组织中表达。近期一些研究表明, IL-37在多种炎症性疾病、自身免疫病、血液病及肿瘤等疾病中有着特殊调节和表达并发挥着重要作用。本文根据IL-37的来源、分子结构、生物学功能讨论了其可能作为有效因子治疗靶点并对自身免疫疾病、血液系统疾病及肿瘤等研究进展作一综述, 为临床治疗提供一定的参考。

**【关键词】** IL-37; 自身免疫疾病; 血液病; 肿瘤

## 1 IL-37的来源、分子结构与生物学功能

IL-37在21世纪初为人类首次发现, IL-37是IL-1家族中的细胞因子, 2号染色体长臂上表达了IL-37的基因<sup>[1]</sup>, 长度为3.617kb。IL-37可被选择性剪接成五种不同的基本, 分别为IL-37a-e, 其中IL-37b是最有活性的成熟剪接变体, 也是IL-37的主要存在形式和研究最多的亚型。

IL-37在许多炎症和自身免疫性疾病中被证明是一种新型抗炎的细胞因子。具体来说IL-37通过以下三种方式起作用: ①通过减少抗炎细胞因子的产生去抑制炎症和免疫反应。②降低转录细胞因子的表达。③抑制激酶信号的激活。IL-37广泛表达于多种人体组织和器官, 包括皮肤、心脏、肾脏、肠道、淋巴结、胸腺、骨髓、肺、睾丸、胎盘和子宫。IL-37a、IL-37b和IL-37c也被发现在多种细胞中表达, 包括自然杀伤细胞、B细胞、单核细胞、皮肤角质形成细胞等。IL-37的表达似乎依赖于炎症环境和炎症因子细胞。有研究表明, IL-37在人类细胞和组织中表达水平偏低, 但在炎症刺激和促细胞因子[包括TLR激动剂、

IL-1 $\beta$ 、IL-18、干扰素- $\gamma$  (Interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、肿瘤坏死因子 (Tumor Necrosis Factor, TNF)]等作用下可加强IL-37在人血细胞中的表达。

IL-37被认为是一种双功能细胞因子, 细胞外和细胞内的IL-37都具有相关的免疫生物学功能, 都可以抑制肿瘤生长, 通过抑制其侵袭、转移、增殖等炎症反应<sup>[2]</sup>, 这使得IL-37与肿瘤发生与发展有着密不可分的关系。细胞外IL-37有抑制肿瘤血管生成和抑制激活转录激活因子3 (STAT3)的作用<sup>[3]</sup>, 同时IL-37可非竞争性地与IL-18R $\alpha$ 和IL-1R8结合形成三重复合物, 调节下游STAT3和PTEN信号, 这可以使IL-37抗炎活性明显降低, 因此IL-37受体复合物的形成是IL-37实现其生物活性所必需的<sup>[4]</sup>。同时也有研究证明, IL-37与白介素-18 (IL-18)类似, 还可以与IL-18BP受体和IL-18Ra非竞争性地结合, 形成三聚体复合物, 进一步抑制IL-18生成IFN- $\gamma$ 和TLR4后信号传导。IL-37和Smad3在细胞内可以互相反应, 其形成的二聚体最终转移到细胞核中, 成熟IL-37和磷酸化活化的Smad3在细胞质中形成的复合物转运到细胞核中, 在细胞核中它们参与调控转录活性<sup>[5]</sup>。IL-37和Smad3之间的相互作用可能会导致蛋白酪氨酸磷酸化酶 (Protein Tyrosine Phosphorylase, PTPN)的产生增加, PTPN可以阻

**【作者单位】** 佳木斯大学附属第一医院

**【作者简介】** 刘懿 (1998 ~), 男, 佳木斯大学在读硕士研究生, 研究方向为血液内科学。

止酪氨酸磷酸化依赖信号通路的激活。蛋白酪氨酸磷酸化酶已被证明可以抑制许多炎症和免疫相关通路,同时细胞内 IL-37 还可以结合 Rac1 的 HVR 结构域,抑制 Rac1 向细胞膜迁移。这些过程导致下游信号通路的激活或抑制,从而发挥 IL-37 的抗炎功能<sup>[6-8]</sup>,减少促炎细胞因子的分泌。

IL-37 在自身免疫疾病、血液病、恶性肿瘤等疾病中具有抗炎和免疫调节的作用被逐渐发现。

## 2 IL-37与自身免疫疾病

### 2.1 IL-37与骨关节炎

全世界最常见的退行性关节疾病是骨性关节炎 (Osteoarthritis, OA)。骨性关节炎患者的血液、滑膜液、病变的滑膜细胞和软骨细胞中的 IL-37 水平升高。此外,在 OA 患者中,IL-37 水平与 ESR、CRP、视觉模拟量表 (VAS) 疼痛评分以及其他变量呈正相关。Ding 等人发现,与原发广泛性骨关节炎 (PGOA) 和 hcc 相比,IL-37 在糜性骨关节炎 (EIOA) 中显著上调,并且 IL-37 治疗的滑膜细胞中促炎细胞因子的释放在体外被显著抑制<sup>[9]</sup>。这些研究表明 IL-37 可以预防骨性关节炎患者的软骨退化,同时 IL-37 的存在可能是区分 EIOA 与 PGOA 的有用标记。预计 rhIL-37 将成为特定类型 OA 患者的一种新的治疗选择。

### 2.2 IL-37与系统性红斑狼疮

系统性红斑狼疮 (Systemic Lupus Erythematosus, SLE) 是一种自身免疫系统疾病,涉及激活自身反应性 B 细胞和其他许多类型免疫细胞的失调。SLE 在其各种表现上呈高度异质性,并以多器官损伤为特征<sup>[10]</sup>,会导致肌肉骨骼、肾脏、血液学和中枢神经系统 (CNS) 功能的紊乱。SLE 患者血清、血浆和外周血单核细胞中 IL-37 水平升高,并已被证明与 SLE 疾病活动指数评分 (特别是肾脏疾病活动)、肾脏和皮肤损伤程度以及促炎细胞因子 (IL-6、IL-18 和 IFN- $\gamma$ ) 水平呈正相关<sup>[11]</sup>。IL-37 在抑制 SLE 发病机制中发挥着关键作用。因此,其可以作为诊断和预后的工具。但还需进一步研究证明 IL-37 在调节 SLE 免疫反应中的机制。

### 2.3 IL-37与白塞病

白塞病 (Behcet Disease, BD) 是一种全身性免疫疾病,

其特征是病因不明的原发性血管炎 (反复发作的口腔溃疡、生殖器、眼部及皮肤病变)。血管炎和血栓事件是最常见的死亡原因<sup>[12]</sup>。多项研究结果表明 IL-37 与 BD 葡萄膜炎存在相关性,与全身水平相比,黏膜组织中的 IL-37 升高。有研究证明,活动期白塞病患者 PBMC 中 IL-37 的表达水平有所降低。皮质类固醇治疗可以通过诱导 IL-37 来缓解非活跃的 BD 患者的 BD,IL-37 抑制 IL-17 的产生,并导致微环境减少炎症。因此,IL-37 可改变 BD 的免疫失调,也是一种新的生物标志物,其具有潜在的治疗应用价值。

## 3 IL-37与血液病

### 3.1 IL-37与多发性骨髓瘤

多发性骨髓瘤 (Multiple Myeloma, MM) 是一种骨髓浆细胞恶性增殖的肿瘤疾病。骨髓中的浆细胞异常克隆增生为其骨髓象特点,临床上多伴有骨痛、贫血、肾功能损害、血中钙离子升高和感染等症状。研究表明,在该疾病进展中,在血清中血管内皮生长因子和血管紧张素 II 水平明显增高,而 IL-37 水平降低。所以 IL-37 水平与 Ang-2 和 VEGF 水平在 MM 中呈强负相关。同时重组人白细胞介素 -37 预处理可促进人脐静脉内皮细胞的形成<sup>[13]</sup>。这些结果表明,IL-37 在该疾病发展的过程中发挥着重要作用。所以 IL-37 可以作为 MM 疾病状态和血管生成过程的生物标志物。

费晓丽等<sup>[14]</sup>检测了多发性骨髓瘤患者化疗前后血清中 IL-37 水平,发现化疗后的 IL-37 水平显著增高,化疗后完全缓解期患者 IL-37 水平比部分缓解、疾病进展期患者高,该结果证明可以检验血清中 IL-37 的水平变化估测多发性骨髓瘤患者短时间内的化疗效果。有研究证明  $\beta$ 2-MG 可以反映骨髓瘤细胞增殖活性,可有效地评估 MM 肿瘤负荷、疾病分期和预后等,该实验证明在多发性骨髓瘤患者血清中 IL-37 水平与  $\beta$ 2-MG 水平呈负相关,该结果提示 IL-37 和  $\beta$ 2-MG 可能相似,因此血清中 IL-37 水平变化对估测多发性骨髓瘤患者诊断分期和病情变化具有一定的临床参考价值。

### 3.2 IL-37与急性髓系白血病

急性髓系白血病 (Acute Myelocytic Leukemia, AML) 是

一种始于髓系祖细胞的恶性克隆性造血系统疾病,大量白血病细胞在骨髓等造血组织中恶性增殖,使正常造血受抑制,是最常见的血液系统恶性肿瘤<sup>[15]</sup>。其发病机制非常复杂,该病在细胞形态学、遗传学、免疫系统分型、临床表现等方面的异质性非常明显。最近有研究发现,在急性髓细胞白血病中,促炎因子与抗炎因子之间存在相互作用,若失调可能会产生新的促肿瘤微环境,从而影响白血病细胞的存活、增殖及产生耐药性<sup>[16]</sup>。

Wei X 等<sup>[17]</sup>检测了 IL-37 在外周血的表达水平,结果显示 IL-37 在 AML 患者水平明显低于健康人,这显示 IL-37 可能对 AML 有一定的抑制作用,同时他们检测了 AML 患者治疗前后外周血标本 IL-37 水平,发现治疗后完全缓解的患者 IL-37 水平明显升高,高于部分缓解、疾病进展期患者,提示可能起到调节 AML 发病的进程作用。同时,该实验研究证明 IL-37 可能通过调节 IL-6 信号通路参与急性髓细胞性白血病(AML)进展的病理生理过程。AML 中有许多基因突变,NPM1 是最常见的基因,它提示着 AML 患者的化疗敏感和预后良好组有关<sup>[18]</sup>。NCCN 指南中预后良好组是指正常核型伴有 NPM1 突变<sup>[19]</sup>。有研究证明 IL-37 的表达水平与 NPM1 突变有关,提示 AML 的预后可能与 IL-37 有关。

### 3.3 IL-37与原发性免疫性血小板减少症

原发性免疫性血小板减少症(Primary Immune Thrombocytopenic, ITP)是一种自身免疫性疾病,其特征是孤立的小血小板减少(血小板计数 $<100 \times 10^9/L$ ),在没有其他可能与血小板减少相关的病因和疾病的情况下,出现或不出现全身皮肤黏膜出血的疾病。临床表现为,皮肤黏膜反复出血,如瘀斑、瘀点、紫癜及外伤后止血时间延长,同时可伴有鼻衄、牙龈出血、月经增多,但很少见内脏及肌肉出血及肝脏、脾脏、淋巴结肿大。在 ITP 患者的外周血单核细胞或血清中可检测到高表达水平的 IL-37<sup>[20]</sup>,而血清中 IL-37 表达水平和 IL-18R $\alpha$ +CD4+ T 细胞比率与血小板计数呈负相关,推测某些细胞因子的表达可能被 IL-37 影响,抑制 Th1 和 Th17 的免疫应答作用,促进 Th2 细胞功能,从而缓解炎症反应。同时可能解释了活动性 ITP 患者 IL-37 表达升高的原因。此外, rhIL-37 可能对难治性

ITP 发挥治疗作用。因此,可通过检测血清中 IL-37 水平对 ITP 的诊断和治疗疗效进行预测及评估。

## 4 IL-37与肿瘤

有更多证据证明 IL-37 在一些肿瘤微环境中发挥着不同的作用,如纤维癌、乳腺癌和宫颈癌等,可降低肿瘤微环境中 BCL-2、cyclin-D1 和 HIF-1 $\alpha$  的表达。有研究表明,抑制细胞内 IL-37 激活 Rac1 可以减少肿瘤转移。最近的文献表明,外源性 IL-37 在肝细胞癌微环境中的存在可以减小肿瘤大小<sup>[21]</sup>。此外,IL-37 可能通过增加肿瘤浸润 CD57 + NK 细胞的数量来保护健康的肝细胞免受肿瘤细胞的侵袭。此外也有研究证明,通过抑制 IL-6/STAT3 通路和降低 IL-6 和 STAT3 的表达来诱导细胞凋亡,减缓肿瘤细胞增殖,降低肿瘤细胞代谢,抑制癌细胞的增殖来减缓肿瘤的进展。

## 5 结束与展望

IL-37 是近些年研究的热点之一,其广泛表达于人体器官和组织中,且 IL-37 具有的抑制炎症作用很强,同时通过抑制肿瘤增殖和迁移等多种方式发挥其抗肿瘤的作用。然而目前 IL-37 在具体疾病相关的受体、信号通路、信号传导机制及病理生理过程研究中尚不明确,随着研究的深入,它将为炎症性疾病、自身免疫疾病、恶性肿瘤、血液病等疾病的发病机制及治疗提供新的方向。☒

【通讯作者】张纯, 邮箱: 1125686042@qq.com。

### 【参考文献】

- [1]Mei Y, Liu H. IL-37: An anti-inflammatory cytokine with antitumor functions[J]. Cancer Rep (Hoboken),2019,2(2):e1151.
- [2]Li Y,Zhao M,Guo C,et al.Intracellular mature IL-37 suppresses tumor metastasis via inhibiting Rac1 activation[J]. Oncogene,2018,37(8):1095-1106.
- [3]MEI Y,ZHU Y,TEO H Y,et al.The indirct antiangiogenic effect of IL-37 in the tumor microenvironment[J].J Leukoc Biol,2020,107(5):783-769.

- [4] Luo C, Shu Y, Luo J, Liu D, Huang DS, Han Y, Chen C, Li YC, Zou JM, Qin J, et al. Intracellular IL-37b interacts with Smad3 to suppress multiple signaling pathways and the metastatic phenotype of tumor cells[J]. *Oncogene*, 2017, 36(20): 2889-2899.
- [5] Li W, Ding F, Zhai Y, Tao W, Bi J, Fan H, Yin N and Wang Z. IL-37 is protective in allergic contact dermatitis through mast cell inhibition[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020(6): 106476.
- [6] 胡小超, 邓存良. IL-37 抗肝纤维化作用研究进展 [J]. *西南军医*, 2015, 17(1): 65-67.
- [7] Wang L, Quan Y, Yue Y, Heng X, Che F. Interleukin-37: A crucial cytokine with multiple roles in disease and potentially clinical therapy[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4): 4711-4719.
- [8] Melillo JA, Song L, Bhagat G, et al. Dendritic cell (DC) - specific targeting reveals Stat3 as a negative regulator of DC function[J]. *J Immunol*, 2010, 184(5): 2638-2645.
- [9] Ding L, Hong X, Sun B, Huang Q, Wang X, Liu X, Li L, Huang Z and Liu D. IL-37 is associated with osteoarthritis disease activity and suppresses proinflammatory cytokines production in synovial cells[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 11601.
- [10] Kiriakidou M, Ching CL. Systemic lupus erythematosus[J]. *Ann Intern Med*, 2020(172): ITC81-ITC96.
- [11] Tawfik MG, Nasef SI, Omar HH and Ghaly MS: Serum inter-leukin-37: A new player in lupus nephritis? [J]. *Int J Rheum Dis*, 2017(20): 996-1001.
- [12] Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, Gaudric J, Gul A, Kötter I, Leccese P, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018(77): 808-818.
- [13] Li ZC, Sun MD, Zheng YQ, Fu HJ. The Low Expression of IL-37 Involved in Multiple Myeloma - Associated Angiogenesis[J]. *Med Sci Monit*, 2016(22): 4164-4168.
- [14] 费晓莉, 陶黎, 熊梅, 等. IL-37、VEGF、LDH 和  $\beta_2$ -MG 在多发性骨髓瘤中的表达及其临床意义 [J]. *重庆医学*, 2021, 50(2): 275-279.
- [15] NEWELL L F, COOK R J. Advances in acute myeloid leukemia[J]. *BMJ*, 2021(375): n2026.
- [16] Khwaja A, Björkholm M, Gale R E, et al. Acute myeloid leukaemia[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016(2): 16010.
- [17] Wei X, Li Y, Zhang G, et al. IL-37 Was Involved in Progress of Acute Myeloid Leukemia Through Regulating IL-6 Expression[J]. *Cancer Manag Res*, 2021(13): 3393-3402.
- [18] Bai H, Zhou M, Zeng M, et al. PLA2G4A Is a Potential Biomarker Predicting Shorter Overall Survival in Patients with Non-M3/NPM1 Wildtype Acute Myeloid Leukemia[J]. *DNA Cell Biol*, 2020, 39(4): 700-708.
- [19] Chen Y, Hu J. Nucleophosmin1 (NPM1) abnormality in hematologic malignancies, and therapeutic targeting of mutant NPM1 in acute myeloid leukemia[J]. *Ther Adv Hematol*, 2020(11): 2040620719899818.
- [20] Zhan Y, Cheng L, Wu B, Ji L, Chen P, Li F, Cao J, Ke Y, Yuan L, Min Z, et al. Interleukin (IL)-1 family cytokines could differentiate primary immune thrombocytopenia from systemic lupus erythematosus-associated thrombocytopenia[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(3): 222.
- [21] Li Y, Zhao M, Guo C, Chu H, Li W, Chen X, et al. Intracellular mature IL-37 suppresses tumor metastasis via inhibiting Rac1 activation[J]. *Oncogene*, 2018, 37(8): 1095.