

# 白细胞介素 37 与动脉粥样硬化关系的研究进展

吴惠惠, 彭春霞, 卫群, 茹朝, 豆亚静, 刘亚楠, 周亚光

(民航总医院急诊科, 北京市 100123)

[关键词] 动脉粥样硬化; 炎症反应; 白细胞介素 37

[摘要] 动脉粥样硬化(As)作为一种血管的慢性炎症性疾病,是冠心病、脑梗死、外周血管疾病的主要原因,严重威胁着人类的健康和生命。白细胞介素 37 是白细胞介素 1 家族的新型抗炎分子,在炎症性疾病、肿瘤、自身免疫性疾病中发挥抗炎及免疫抑制作用,该作用的发挥可能与白细胞介素 18 结合蛋白、Smad3 相关。目前临床及动物试验均证实白细胞介素 37 参与了 As 的病理生理过程,可通过抑制巨噬细胞、肥大细胞、树突状细胞的功能,促进 Treg 细胞的分化而起到抗 As 的作用。本文拟对白细胞介素 37 与 As 关系的研究进展作一综述。

[中图分类号] R543.5

[文献标识码] A

## Research progress of the relationship between interleukin-37 and atherosclerosis

WU Hui-Hui, PENG Chun-Xia, WEI Qun, RU Zhao, DOU Ya-Jing, LIU Ya-Nan, ZHOU Ya-Guang

(Emergency Department of General Hospital of Civil Aviation, Beijing 100123, China)

[KEY WORDS] Atherosclerosis; Inflammatory response; Interleukin-37

[ABSTRACT] As a chronic inflammatory disease of blood vessel, atherosclerosis(As) is the main cause of coronary heart disease, cerebral infarction and peripheral vascular disease, which seriously threatens the health and life of human beings. As a new type of anti-inflammatory molecules of the interleukin-1 family, interleukin-37 plays an important biological function in a variety of inflammatory diseases, neoplastic disease and autoimmune diseases. The anti-inflammatory effects of interleukin-37 may be related to interleukin-18 binding protein and Smad3. Clinical and animal experiments have confirmed that interleukin-37 is involved in the development of As and may annihilate the progression of As by inhibiting the functions of macrophages, mast cells and dendritic cells.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一种慢性炎症性血管疾病,病理基础为脂质代谢障碍,受累的动脉内膜脂质积聚、出血及血栓形成,进而纤维组织增生、钙质沉积,导致动脉管壁增厚变硬、管腔狭窄。As 可引发一系列缺血性事件,如冠心病、脑梗死、外周血管疾病等,严重威胁着人类的健康和生命。研究证实多种炎症细胞、炎症因子、抗炎细胞及抗炎因子参与了 As 的发生和发展过程,其中白细胞介素 1(interleukin-1, IL-1)家族起到了很重要的作用。目前 IL-1 家族共有 11 个成员,包括 IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-1R $\alpha$ 、IL-18、IL-33、IL-36R $\alpha$ 、IL-36 $\alpha$ 、IL-36 $\beta$ 、IL-36 $\gamma$ 、IL-37 和 IL-F10, IL-37 是新发现的 IL-1 家族成员。不同于经典的 IL-1 家族成员如 IL-1、IL-18 等有促炎作用,IL-37 具有抗炎及免疫抑制作用<sup>[1]</sup>。在多种炎症性疾病、肿瘤及自身免疫性疾病

中均可检测到 IL-37 存在, Boraschi 等<sup>[2]</sup>证实 As 泡沫细胞中发现 IL-37 的存在,提示 IL-37 参与了 As 过程。

## 1 IL-37 的生物学特性

2000 年 Kumar 等<sup>[3]</sup>发现了一种与经典 IL-1 家族具有共结构域的前体肽, 2010 年 Nold 等<sup>[1]</sup>将其命名为 IL-37, 并发现其有抗炎及免疫抑制作用。IL-37 基因位于人 2 号染色体长臂 IL-1 家族基因簇上, 有 5 种剪接异构体, 分别为 IL-37a-e。IL-37 各亚型具有组织特异性, IL-37a 表达在脑组织, IL-37b 表达在肾脏组织, IL-37c 表达在心脏组织, IL-37d 表达在骨髓, 而 IL-37e 表达在睾丸组织中<sup>[4]</sup>。在多种人类正常组织、肿瘤及细胞系中均可检测到 IL-37

[收稿日期] 2017-07-06

[修回日期] 2017-09-29

[基金项目] 民航总医院课题(2014016)

[作者简介] 吴惠惠, 硕士, 研究方向为急危重症免疫学基础, E-mail 为 wuhuihuisky@126.com。

的表达<sup>[5]</sup>。在生理条件下 IL-37 表达水平很低,但是在细菌脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)、转化生长因子  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 等的刺激下表达可增加<sup>[1]</sup>。Nold 等<sup>[1]</sup>研究发现使用 IL-37 特异性的干扰性小 RNA (siRNA) 干扰后,由 LPS 刺激引起的外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) 中 IL-37 蛋白含量较对照组减少,同时促炎因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6、肿瘤坏死因子 (tumour necrosis factor, TNF) 表达增加 2~3 倍,从而提出 IL-37 具有免疫抑制作用。通常 IL-37 前体是无活性的,经含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 1 (cysteiny aspartate specific proteinase-1, Caspase-1) 剪接后,IL-37 的成熟体进入细胞核,调节基因的转录,从而影响细胞活化、炎症因子表达,发挥抗炎及免疫抑制作用<sup>[6-7]</sup>。

目前研究认为 IL-37 的抗炎及免疫抑制作用与 IL-18Ra、Smad3 相关。IL-37 在结构上与 IL-1 家族另一成员 IL-18 很相似,IL-18 通过与 IL-18Ra 结合形成 IL-18/IL-18Ra 复合物,进而活化下游蛋白,促进辅助 T1 细胞 (T helper cells, TH1)、自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK) 细胞活化,上调炎症因子干扰素  $\gamma$  (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 表达,从而促进炎症反应。抑制内外源性 IL-18 功能可以减小 As 面积,增加斑块稳定性。IL-18 结合蛋白 (IL-18Bp) 是 IL-18 的天然拮抗剂,IL-37 可与 IL-18Bp 结合,通过形成 IL-37/IL-18Bp 复合物降低 IL-18Ra 活性从而抑制 IL-18/IL-18Ra 复合物的功能。Smad3 是重要的细胞内信号传导分子,被磷酸化后影响基因转录,可以抑制树突状细胞 (dendritic cell, DC) 和巨噬细胞活性,起到抗炎作用。Nold 等<sup>[1]</sup>在体外实验中发现经 IL-1 $\beta$  刺激后,IL-37 与 Smad3 的表达同时增加,而且应用免疫沉淀的方法发现了 IL-37/Smad3 复合物的存在。小鼠体内实验证实将 Smad3 基因敲除后,IL-37 的活性明显受到抑制,而用 SIS3 特异性阻断 Smad3 后,IL-37 对促炎因子 IL-1 $\alpha$ 、IL-6 的抑制作用明显减弱,提示 IL-37 发挥抗炎作用在一定程度上与 Smad3 相关<sup>[1,8]</sup>。

## 2 IL-37 与疾病的关系

研究发现 IL-37 在炎症性疾病、肿瘤及自身免疫性疾病中发挥重要的作用。Nold 等<sup>[1]</sup>在非致死性小鼠休克实验中发现 LPS 刺激后,转人重组 IL-37 基因的小鼠比野生型小鼠脓毒症及肝脏损伤轻,同时血清中多种促炎因子的表达,如 IL-6、IL-

1 $\beta$ 、IL-17、IFN- $\gamma$  等明显比野生型小鼠水平低,而抑炎因子 TGF- $\beta$  浓度升高了 1.8 倍。Bulau 等<sup>[9]</sup>发现使用刀豆蛋白 A 诱导肝细胞炎症时,血清中 IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-4、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  等促炎因子浓度增加,但是给小鼠输注 IL-37 重组质粒 DNA 2 h 后上述细胞因子浓度下降。Sakai 等<sup>[10]</sup>在肝脏缺血再灌注损伤试验中发现,IL-37 可以抑制枯否细胞和肝细胞功能、减少促炎细胞因子和趋化因子产生,从而减轻肝损伤。以上发现均可证实 IL-37 参与了炎症性疾病过程,并发挥抗炎作用。在肿瘤相关研究中,Zhao 等<sup>[11]</sup>在肝癌患者研究中发现,IL-37 在肿瘤组织中浓度下降,且与肿瘤体积大小、患者总生存率及无病生存时间呈负相关。Yan 等<sup>[12]</sup>分别研究了 IL-37 在体内外水平对结肠癌的作用,体外试验中发现重组人 IL-37 对人结肠癌细胞系 DLD1 和 HT-29 有显著的抑制作用,可抑制癌细胞的增殖、浸润、迁移,促进癌细胞凋亡;在临床研究水平发现相比肿瘤旁组织,IL-37 在大肠癌患者肿瘤组织中浓度显著下降,考虑 IL-37 表达与结肠癌分期、浸润深度、远处转移呈负相关,提出 IL-37 具有免疫抑制作用,可作为结肠癌的一种新的、独立的预后指标。类风湿关节炎作为一种自身免疫性疾病,其本质是滑膜炎,Akdis 用免疫组化的方法在类风湿关节炎患者炎症活跃期滑膜液中可以检测到 IL-37,提示 IL-37 与类风湿关节炎发病过程密切相关<sup>[13]</sup>。系统性硬化是一种可累积全身各个器官和组织的自身免疫性疾病,Kouchaki 等<sup>[14]</sup>用 ELISA 方法在系统性硬化患者血清中检测到高表达的 IL-37,且与疾病严重程度成正相关,提示 IL-37 参与了系统性硬化的发病过程。原发性血小板减少性紫癜 (idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP) 是一种获得性的自身免疫性疾病,炎症因子和抗炎因子的失衡造成血小板破坏增多、生成减少、巨噬细胞成熟障碍,最终引起血小板减少。Liu 等<sup>[15]</sup>用 ELISA 方法检测到活动性 ITP 患者血清中 IL-37 浓度增多,而治疗缓解的患者中 IL-37 浓度下降,提示 IL-37 在 ITP 中可能起到免疫抑制作用。以上研究证实 IL-37 参与了炎症性疾病、肿瘤、自身免疫性疾病发生发展过程,并具有显著的抗炎及免疫抑制作用,有可能为上述疾病的治疗提供新的靶点和方向。

## 3 IL-37 与动脉粥样硬化的关系

目前观点普遍认为 As 是一种慢性炎症性疾病,多种炎性细胞、炎症因子参与其中,最终造成血管

管腔狭窄,引发一系列缺血性血管事件。作为一种新型抗炎因子,Boraschi 等<sup>[2]</sup>证实在 As 泡沫细胞中发现了 IL-37 的存在,提示 IL-37 参与了 As 过程,从而开启了 IL-37 在 As 及其并发症中的研究热潮。冠状动脉钙化是 As 的一种病理类型,Yu 等<sup>[16]</sup>研究发现与正常人相比,冠状动脉钙化的患者血清中 IL-37 浓度显著升高;Chai 等<sup>[17]</sup>指出严重冠状动脉钙化患者血清 IL-37 浓度显著高于轻中度冠状动脉钙化患者,且与超敏-C 反应蛋白呈正比。以上临床研究提示 IL-37 参与动脉钙化过程。急性冠状动脉综合征是 As 最为严重的并发症之一,多种炎症因子参与其发病过程。黄瑛等<sup>[18]</sup>研究结果表明,急性冠状动脉综合征患者血清 IL-37 浓度明显高于稳定性心绞痛和正常对照组。Liu 等<sup>[19]</sup>研究结果显示急性冠状动脉综合征组患者的 IL-37 浓度较正常及稳定性心绞痛组显著升高,但正常组与稳定性心绞痛组无差异。Ji 等<sup>[20]</sup>发现急性冠状动脉综合征患者血浆中 IL-37、IL-18 及 IL-18BP 水平较稳定性心绞痛及正常对照组明显升高。本课题组前期研究结果表明,急性心肌梗死组患者血清 IL-37 浓度较正常对照组明显升高<sup>[21]</sup>,与 Liu 等<sup>[19]</sup>研究结果类似。以上均提示 IL-37 参与了 As 及其并发症的发病过程,结合 IL-37 的抗炎及免疫抑制作用,考虑 IL-37 对 As 及其并发症具有保护作用。

关于 IL-37 在 As 及其并发症中的抗炎保护作用机制目前尚未明确,结合目前研究结果推测 IL-37 可能通过抑制肥大细胞、DC 及巨噬细胞功能,促进 Treg 细胞分化起到抗 As 的作用。

肥大细胞可聚集在 As 病变血管周围,通过分泌多种血管活性因子、趋化因子及炎症介质促进 As 进程。Conti 等<sup>[22]</sup>研究发现在固有免疫及过敏性反应中,IL-37 可以抑制肥大细胞功能。提示 IL-37 在 As 中可能通过抑制肥大细胞功能起到抗炎作用。

活化的 DC 在促炎症因子的释放、T 细胞的活化及 TH1/TH17 细胞因子的产生中发挥重要作用,DC 的激活是 As 发生发展的重要步骤。CD86 及 MHCII 类分子是活化的 DC 标志,研究证实转 IL-37 基因的小鼠 DC 表达 CD86 及 MHCII 比野生型小鼠减少约 30%,提示 IL-37 可以抑制 DC 的活化<sup>[1]</sup>。Ji 等<sup>[23]</sup>证实 IL-37 在体内外均可抑制 DC 的成熟。而 Luo 等<sup>[24]</sup>试验发现 IL-37 可以诱导耐受性 DC 的产生从而起到免疫抑制作用。以上表明 IL-37 可以抑制 DC 的活化、成熟等多个环节,从而在 As 中发挥抗炎作用。

活化的巨噬细胞通过吞噬氧化型低密度脂蛋

白形成泡沫细胞,而泡沫细胞的形成在 As 进程中起到关键性作用。而研究表明 IL-37 可以抑制 LPS 诱导的巨噬细胞的活性<sup>[1]</sup>。Ji 等<sup>[23]</sup>在小鼠实验中发现 IL-37 可以通过抑制巨噬细胞和 CD4+T 细胞的功能使粥样硬化斑块的面积缩小。巨噬细胞分为两种亚型,M1 与 M2 型,具有相反的作用,M1 型可以释放促炎因子,而 M2 型通过产生 IL-4、IL-13、IL-10 发挥抗炎活性。动物研究发现,IL-37 可以促进脂蛋白诱导的小鼠巨噬细胞向 M2 型分化,从而抑制 As 的炎症过程<sup>[25]</sup>。以上表明 IL-37 可能通过抑制巨噬细胞分化及活性起到抗炎作用。

Treg 细胞具有明确的免疫抑制作用,Ji 等在载脂蛋白 E 基因敲除的小鼠试验中证实,IL-37 可促进 CD4+T 细胞向 Treg 方向分化从而起到免疫抑制作用,提示 IL-37 在 As 中可能通过促进 Treg 分化起到抗炎作用<sup>[23]</sup>。

综上所述,IL-37 的抗 As 作用很可能通过抑制肥大细胞、DC 及巨噬细胞功能,并促进 Treg 细胞分化而实现的。

## 4 展 望

总之,IL-37 作为一种新的 IL-1 家族成员,参与了多种炎症性疾病、肿瘤及自身免疫性等疾病的病理生理过程。As 作为一种慢性炎症性疾病,多种研究证实 IL-37 参与 As 过程,可能通过多种途径发挥了抗 As 作用,对 As 的诊断和治疗提供了新的思路。但鉴于 IL-37 为新型抗炎分子,其生物学功能、作用机制及对 As 的作用尚需进一步研究。

### 【参考文献】

- [1] Nold MF, Nold-Petry CA, Zepp JA, et al. IL-37 is a fundamental inhibitor of innate immunity [J]. Nat Immunol, 2010, 11(11): 1 014-022.
- [2] 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.
- [3] Kumar S, Mc Donnell 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): 10 308-314.
- [4] Taylor SL, Renshaw BR, Graka KE, et al. Genomic organization of the interleukin-1 locus [J]. Genomics, 2002, 79(5): 726-733.
- [5] Bachereau J, Pascual VO, Garra A. From IL-2 to IL-37: the expanding spectrum of anti-inflammatory cytokines [J].

- Nat Immunol, 2012, 13(10): 925-931.
- [6] Kumar S, Hanning CR, Brigham-Burke MR, et al. Interleukin-1f7b (IL-1h4/IL-1f7) is processed by caspase-1 and mature IL-1f7b binds to the IL-18 receptor but does not induce IFN- $\gamma$  production [J]. Cytokine, 2002, 18(2): 61-71.
- [7] Sharma S, Kulk N, Nold MF, et al. The IL-1 family member 7b translocates to the nucleus and down-regulates proinflammatory cytokines [J]. J Immunol, 2008, 180(8): 5 477-482.
- [8] Jinnin M, Ihn H, Tamaki K. Characterization of SIS3, a novel specific inhibitor of Smad3, and its effect on transforming growth factor- $\beta$ -induced extracellular matrix expression [J]. Mol Pharmacol, 2006, 69(2): 597-607.
- [9] Bulau AM, Fink M, Maucksch C, et al. In vivo expression of IL-37 reduces local and systemic inflammation in concanavalin A-induced hepatitis [J]. Scientific World J, 2011, 11(11): 2 480-290.
- [10] Sakai N, Van Sweringen HL, Belizaire RM, et al. IL-37 reduces liver inflammatory injury via effects on hepatocytes and non-parenchymal cells [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2012, 27(10): 1 609-616.
- [11] Zhao JJ, Pan QZ, Pan K, et al. Interleukin-37 mediates the antitumor activity in hepatocellular carcinoma: role for CD57+ NK cells [J]. Sci Rep, 2014, 4(7503): 5 177.
- [12] Yan X, Zhao J, Zhang R. Interleukin-37 mediates the antitumor activity in colon cancer through  $\beta$ -catenin suppression [J]. Oncotarget, 2017, 8(30): 49 064-075.
- [13] Akdis M, Burgler S, Cramer R, et al. Interleukins, IL-37, and interferon- $\gamma$ : Receptors, functions, and roles in disease [J]. Allerg Clinical Immunol, 2011, 127(3): 701-721.
- [14] Kouchaki E, Tamtaji OR, Dadgostar E, et al. Correlation of serum levels of IL-33, IL-37, soluble form of vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2), and circulatory frequency of VEGFR2-expressing cells with multiple sclerosis severity [J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2017, 16(4): 329-337.
- [15] Liu L, Feng K, Wang ML, et al. Expression of IL-37 in peripheral blood of adults with primary immune thrombocytopenia [J]. Zhonghua Xueyexue Zazhi, 2017, 38(7): 628-631.
- [16] Yu K, Min X, Lin Y, et al. Increased IL-37 concentrations in patients with arterial calcification [J]. Clin Chim Acta, 2016, 461: 19-24.
- [17] Chai M, Zhang HT, Zhou YJ. Elevated IL-37 levels in the plasma of patients with severe coronary artery calcification [J]. J Geriatr Cardiol, 2017, 14(5): 285-291.
- [18] 黄 璞, 林英忠, 施 莹, 等. 急性冠状动脉综合症患者血浆 IL-37 变化水平及意义 [J]. 实用医学杂志, 2014, 30(10): 1 559-561.
- [19] Liu K, Tang Q, Zhu X, et al. IL-37 increased in patients with acute coronary syndrome and associated with a worse clinical outcome after ST-segment elevation acute myocardial infarction [J]. Clin Chim Acta, 2017, 468: 140-144.
- [20] Ji Q, Zeng Q, Huang Y, et al. Elevated Plasma IL-37, IL-18, and IL-18BP Concentrations in Patients with acute coronary syndrome [J]. Mediators Inflamm, 2014, 2014: 165 742.
- [21] 周亚光, 吴惠惠, 彭春霞, 等. 急性 ST 段抬高型心肌梗死患者血清 IL-37、TGF- $\beta$  的表达及其意义 [J]. 中国医药导报, 2017, 14(20): 58-61.
- [22] Conti P, Carinci F. Potential therapeutic use of IL-37: a key suppressor of innate immunity and allergic immune responses mediated by mast cells [J]. Immunol Res, 2017, 65(5): 982-986.
- [23] Ji Q, Meng K, Yu K, et al. Exogenous interleukin 37 ameliorates atherosclerosis via inducing the Treg response in ApoE-deficient mice [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 3 310.
- [24] Luo Y, Cai X, Liu S. Suppression of antigen-specific adaptive immunity by IL-37 via induction of tolerogenic dendritic cells [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(42): 15 178-183.
- [25] Huang J, Hou FL, Zhang AY, et al. Protective effect of the polarity of macrophages regulated by IL-37 on atherosclerosis [J]. Genet Mol Res, 2016, 15(2): 1-6
- (此文编辑 朱雯霞)