Modern Practical Medicine, April 2024, Vol.36, No.4

·综 述·

白介素-37在慢性肝病病程中的作用进展

郭渔,魏黎,许烂漫

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.04.038

【中图分类号】 R392 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2024)04-0550-03

慢性肝病是由多种病因(病毒、酒精、代谢异常、免疫及遗传代谢等)导致的肝细胞持续损伤和肝内慢性炎症及纤维化。一系列研究表明,各种细胞因子[如白介素-6(interleukin-6,IL-6)、IL-18及IL-22等]在慢性肝病的细胞炎症损伤及纤维化进程中起着重要作用[1]。IL-37是近年来发现的新型IL-1家族(IL-1F)成员,也是重要的抗炎细胞因子,在多种免疫性疾病及肿瘤中发挥抗炎、抗肿瘤作用[2]。最近有研究发现IL-37在非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease,NAFLD)、慢性乙型肝炎(CHB)以及自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis,AIH)等各种慢性肝病患者体内表达升高[3-5],动物研究证实使用重组IL-37可显著减轻肝内炎症和纤维化[5-6],这都提示IL-37在慢性肝病的发生发展中起着重要作用。本文对IL-37在慢性肝病病程中的作用进展进行综述。

1 IL-37的生物学特征

1.1 IL-37的分子结构 IL-37编码基因位于人2号染色体长臂上的IL-1F基因簇区内,全长3.617 kb,分子量17～25 kDa,其有6个外显子,并根据外显子的不同分为5种亚型,即IL-37a、IL-37b、IL-37c、IL-37d和IL-37e[2]。其中,IL-37b是五种亚型中结构最完整的,由外显子1、2、4、5、6编码而成,也是活性最强、含量最高、研究最多的亚型[7]。

1.2 IL-37表达特点 IL-37在人体多种组织中均有表达,包括肝脏、肺、睾丸、结肠、胎盘、淋巴结、子宫、脂肪组织及骨髓等[8]。另外,在NK细胞、B细胞、T细胞及巨噬细胞等免疫细胞中也有IL-37表达[9]。在肝组织中,IL-37主要在肝细胞中表达;同时,在肝内胆管细胞、星状细胞及肝巨噬细胞中也能检测到IL-37的存在[4]。研究发现,与健康对照者相比,慢性肝病患者肝细胞中IL-37的表达显著升高[4]。

1.3 IL-37的生物学功能(封三图4) IL-37主要通过胞内和胞外两种途径来发挥抗炎作用。在炎症环境刺激下,IL-37在细胞内先以未成熟的前体形式产生,其N-末端包含了半胱氨酸蛋白酶-1(cysteinyl aspartate specific proteinase 1,caspase-1)的酶切位点,经过caspase-1的切割形成成熟体,再与Smad3结合并进入细胞核发挥抗炎作用[7]。因此Smad3在IL-37的胞内抗炎活性中起着重要作用。体外研究发现,Smad3抑制剂(SIS3)或沉默Smad3基因的表达均显著降低了IL-37的抗炎作用[10]。另有研究提示,连接区磷酸化Smad3(pSmad3L)在慢性肝病患者肝细胞核中高表达,而正常肝脏中几乎不表达;且在肝细胞核及胆管细胞核中检测到IL-37和pSmad3L的共定位[4]。这提示IL-37胞内途径可能在慢性肝病的发展过程中起到重要作用。

胞内IL-37尚以前体或成熟两种形式分泌至胞外发挥作用。以前体形式分泌至胞外的IL-37,经过蛋白酶切割形成成熟IL-37。胞外IL-37主要通过与IL-18Rα结合,并进一步募集IL-1受体相关蛋白(SIGIRR,也称为IL-1R8或TIR8)[11],形成IL-37/IL-18Rα/IL-1R8复合物,从而抑制炎症因子IL-18与其受体IL-18Rα结合后启动的MyD88/TLR4/NF-κB炎症信号通路而发挥抗炎作用[12]。

无论胞内还是胞外途径,IL-37均可通过调控基因转录,增强磷酸酯酶与张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog,PTEN)和腺苷酸激活蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase,AMPK)活性,抑制丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-ac-

基金项目: 宁波市重点研发项目(2023Z208)

作者单位: 315211 宁波,宁波大学医学部(郭渔、魏黎);宁波市医疗中心李惠利医院(许烂漫)

通信作者: 许烂漫,Email:13587646315@163.com

tivated protein kinase，MAPK）、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）、核因子κB（NF-κB）及 NOD 样受体热蛋白结构域蛋白 3（NOD-like receptor pyrin domain containing 3，NLRP3）等信号通路[12]，从而在多个疾病领域发挥重要的抗炎、抗纤维化、抗肿瘤及调节免疫等一系列效应。

2 IL-37 在慢性肝病的作用

2.1 IL-37 与慢性病毒性肝炎 慢性病毒性肝炎以 CHB 及慢性丙型肝炎（CHC）较为常见。研究发现，IL-37、IL-18 在 CHB、CHC 患者体内表达明显升高，而经抗病毒治疗后 IL-37 及 IL-18 水平下降[13]。在 CHB 患者中，丙氨酸氨基转移酶（ALT）升高患者血清中的 IL-37 水平明显高于 ALT 正常患者，且与 ALT 水平呈正相关；而 CHB 患者中出现乙型肝炎 E 抗原（HBeAg）血清学转换者 IL-37 水平低于未实现 HBeAg 血清学转换者[3]。另在急性 CHB 患者中 IL-37 水平也显著下降，可能与 $CD8^+$ T 细胞毒性增强有关[14]。这些结果提示 IL-37 水平与患者乙型肝炎病毒（HBV）感染时的免疫状态有关，其可能在病毒性肝炎的免疫应答效应中发挥重要作用，但具体机制目前尚不清楚。

2.2 IL-37 与 NAFLD NAFLD 特征是肝脏中脂肪过度堆积，且伴有胰岛素抵抗[15]。最近研究发现 IL-37、IL-18、NF-κB 在 NAFLD 患者体内表达上调，且与疾病严重程度呈正相关。Ballak 等[16]发现，IL-37 干预可抑制 NAFLD 动物模型肝内炎症因子的表达，改善胰岛素抵抗。体外研究同样发现，重组 IL-37（rIL-37）可通过 AMPK 通路抑制脂肪生成相关基因如脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白（fatty acid-binding protein 4，FAPB4）和过氧化物酶体增殖物激活受体γ（peroxisomeproliferator-activatedreceptorγ，PPARγ）的表达，从而抑制脂肪细胞样分化。另有研究证实，IL-37d 可通过 IL-1R8 介导的 NF-κB 抑制作用间接调控 IL-33/ST2 轴并改善胰岛素抵抗和肝内脂肪变性[17]。

2.3 IL-37 与酒精性肝病 目前 IL-37 在酒精性肝病中的研究较少。Grabherr 等[18]发现 IL-37 转基因酒精肝小鼠与野生型酒精肝小鼠肝脏损伤程度相似，使用重组 IL-37（rIL-37）对酒精性肝病小鼠进行干预可减轻肝内炎症和脂肪变性；同时，乙醇喂养可显著抑制 IL-37 转基因小鼠肝脏组织中 IL-37 基因的表达。

2.4 IL-37 与 AIH 研究发现，在 AIH 患者的肝组织中 IL-37 表达水平与患者血清 ALT、门冬氨酸氨基转移酶（AST）、碱性磷酸酶（AP）、γ-谷氨酰转移酶（GGT）及 IgG 水平呈正相关，而与血清蛋白水平呈负相关[4]。在 AIH 动物模型中发现，rIL-37 干预可通过抑制 M1 型巨噬细胞的活化，减弱 Th1 应答，降低 TNF-α、IFN-γ、IL-1β和 IL-12 等炎症因子的表达来减轻肝脏损伤[19]。

2.5 IL-37 与肝纤维化/肝硬化 肝纤维化是多种慢性肝病发展为肝硬化的共同阶段，而肝星状细胞（HSCs）的活化是纤维化进展的关键[20]。在胆汁淤积型肝纤维化小鼠模型中，IL-37 转基因小鼠出现早期肝纤维化标志物如 CXCL2 的表达水平降低，肝脏中胶原沉积减少，纤维化程度减轻。体外实验发现 IL-37 可以抑制 IL-1β诱导的肝星状细胞的活化[5]。此外，Ren 等[6]发现 IL-37 可促使巨噬细胞从促炎的 M1 型极化为抗炎的 M2 型，下调 TNF-α及相关炎症趋化因子的表达，抑制肝脏纤维化，其机制可能与 Smad3 相互作用诱导 AMPK 通路的激活相关。

2.6 IL-37 与肝癌 近年来研究发现，除了抑制肝内炎症和抗肝纤维化，IL-37 在肝细胞癌（HCC）中具有潜在的抗肿瘤作用。IL-37 在肝癌组织和肝癌细胞系中的表达显著下降，且与血清甲胎蛋白水平、巴塞罗那分期（BCLC）、肿瘤大小及微血管浸润程度呈负相关，提示 HCC 预后不良[21-22]。目前研究表明，IL-37 在 HCC 中的抗肿瘤效应主要通过免疫调控、抗血管生成及抑制肿瘤细胞生长实现的[23-26]。

在肿瘤微环境中，树突状细胞（DC）的成熟受到不同程度的抑制，从而影响 T 细胞对肿瘤细胞的免疫应答效应[27]。IL-37 可通过上调趋化因子的表达，诱导树突状细胞的募集和激活，从而促进肿瘤的 T 细胞免疫反应，发挥抗肿瘤效应[23]。另外，IL-37 还可以通过抑制 IL-6/STAT3 信号传导，促进肿瘤相关巨噬细胞从 M2 型向 M1 型极化，从而抑制肿瘤生长[28]。在 HCC 模型中，IL-37 通过降低促血管生成因子 MMP-2、MMP-9 和 VEGF 的表达，同时增加抗血管生成因子 ANGPT1 的表达，抑制肿瘤微环境中的血管生成，降低血管通透性，从而发挥抗肿瘤作用[24]。体外研究发现，IL-37 可通过降低磷酸化 STAT3 水平，抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路，从而诱导 HCC 细

胞自噬，抑制HCC细胞的增殖、迁移和侵袭、促进凋亡，产生抗肿瘤效应[25-26]。

3 问题与展望

IL-37 在各种慢性肝病中起着重要的抑制肝内炎症、抗肝纤维化、抗肿瘤及调节免疫作用。其作为新型的抗炎因子，有望成为慢性肝病干预新靶点或新的预测指标。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] HE Y, HWANG S, AHMED Y A, et al. Immunopathobiology and therapeutic targets related to cytokines in liver diseases [J]. Cell Mol Immunol,2021,18(1):18-37.

[2] JIA H, LIU J, HAN B. Reviews of interleukin-37: functions, receptors, and roles in diseases [J]. Biomed Res Int,2018,2018: 3058640.

[3] LI C, JI H, CAI Y, et al. Serum interleukin-37 concentrations and HBeAg seroconversion in chronic HBV patients during telbivudine treatment [J].J Interferon Cytokine Res,2013,33(10):612-618.

[4] GRIESSMAIR L, PIRRINGER L, MOUNTFORD S, et al. Expression of IL-37 correlates with immune cell infiltrate and fibrosis in pediatric autoimmune liver diseases [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2022, 74(6): 742-749.

[5] MOUNTFORD S, EFFENBERGER M, NOLL-PUCHTA H, et al. Modulation of liver inflammation and fibrosis by interleukin-37 [J]. Front Immunol,2021,12:603649.

[6] REN C, LIU F, XING C, et al. IL-37 alleviates liver granuloma caused by Schistosoma japonicum infection by inducing alternative macrophage activation [J]. Parasit Vectors,2022,15(1):300.

[7] PAN Y, WEN X, HAO D, et al. The role of IL-37 in skin and connective tissue diseases [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 122: 109705.

[8] TETE S, TRIPODI D, ROSATI M, et al. IL-37 (IL-1F7) the newest anti-inflammatory cytokine which suppresses immune responses and inflammation [J]. Int J Immunopathol Pharmacol,2012,25(1): 31-38.

[9] JIANG B, ZHOU Y, LIU Y, et al. Research progress on the role and mechanism of IL-37 in liver diseases [J].Semin Liver Dis,2023,43 (3):336-350.

[10] ZHAO M, LI Y, GUO C, et al. IL-37 isoform D downregulates pro-inflammatory cytokines expression in a Smad3-dependent manner [J]. Cell Death Dis,2018,9(6): 582.

[11] NOLD-PETRY C A, LO C Y, RUDLOFF I, et al. IL-37 requires the receptors IL-18Ralpha and IL-1R8 (SIGIRR) to carry out its multi faceted anti-inflammatory program upon innate signal transduction [J]. Nat Immunol,2015,16(4):354-365.

[12] SU Z, TAO X. Current understanding of IL-37 in human health and disease [J]. Front Immunol, 2021, 12: 696605.

[13] DING S X, MA J B, HU Y R, et al. Outcomes of interferon/ribavirin therapy in patients with hcv defined by expression of plasma soluble human leukocyte antigen-g but not IL-37 [J]. Med Sci Monit, 2016,22:1398-1402.

[14] LIU Q, ZHOU Q, WANG M, et al. Interleukin-37 suppresses the cytotoxicity of hepatitis B virus peptides-induced CD8+ T cells in patients with acute hepatitis B[J].Biomol Biomed,2023,23(3):527-534.

[15] 范建高,杨荣.全球非酒精性脂肪性肝病的流行趋势与疾病负担[J].中华消化杂志,2023,43(4):248-252.

[16] BALLAK D B, LI S, CAVALLI G, et al. Interleukin-37 treatment of mice with metabolic syndrome improves insulin sensitivity and reduces pro-inflammatory cytokine production in adipose tissue [J]. J Biol Chem, 2018, 293(37): 14224-14236.

[17] LI C, ZHAO M, ZHAO M, et al. IL-37 isoform D acts as an inhibitor of soluble ST2 to boost type 2 immune homeostasis in white adipose tissue [J]. Cell Death Discov, 2022,8(1):163.

[18] GRABHERR F, GRANDER C, ADOLPH T E, et al. Ethanol-mediated suppression of IL-37 licenses alcoholic liver disease [J]. Liver Int, 2018, 38(6): 1095-1101.

[19] FENG X X, CHI G, WANG H, et al. IL-37 suppresses the sustained hepatic IFN-γ/TNF-α production and T cell-dependent liver injury [J]. Int Immunopharmacol,2019,69:184-193.

[20] WAN M, HAN J, DING L, et al. Novel immune subsets and related cytokines: emerging players in the progression of liver fibrosis [J]. Front Med (Lausanne),2021,8:604894.

[21] LI P, GUO H, WU K, et al. Decreased IL-37 expression in hepatocellular carcinoma tissues and liver cancer cell lines [J]. Oncol Lett, 2020, 19(4): 2639-2648.

[22] GUO H, LI P, SU L, et al. Low expression of IL-37 protein is correlated with high Oct4 protein expression in hepatocellular carcinoma [J]. Gene, 2020, 737: 144445.

[23] LIU Y, ZHAO J J, ZHOU Z Q, et al. IL-37 induces anti-tumor immunity by indirectly promoting dendritic cell recruitment and activation in hepatocellular carcinoma [J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 6691-6702.

[24] MEI Y, ZHU Y, TEO H Y, et al. The indirect antiangiogenic effect of IL-37 in the tumor microenvironment [J]. J Leukoc Biol, 2020, 107(5):783-796.

[25] ZHANG Z, ZHANG J, ZHANG Y, et al. Vaccinia virus expressing IL-37 promotes antitumor immune responses in hepatocellular carcinoma [J]. Cell Biochem Funct, 2019,37(8): 618-624.

[26] LI T T, ZHU D, MOU T, et al. IL-37 induces autophagy in hepatocellular carcinoma cells by inhibiting the PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. Mol Immunol,2017,87:132-140.

[27] JO-MARIE T J, LAMICHHANE P, KARYAMPUDI L, et al. Tumor-infiltrating dendritic cells in cancer pathogenesis [J]. J Immunol, 2015,194(7):2985-2991.

[28] ZHANG Z, ZHANG J, HE P, et al. Interleukin-37 suppresses hepatocellular carcinoma growth through inhibiting M2 polarization of tumor-associated macrophages [J]. Mol Immunol,2020,122: 13-20.

收稿日期：2024-01-06

（本文编辑：钟美春）