·综　述·

IL-38 与自身免疫性疾病的研究进展

庞洁如，李明才

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.01.029
【中图分类号】 R446.69　【文献标志码】 C　【文章编号】 1671-0800(2025)01-0103-04

自身免疫性疾病（autoimmune disease，AID）可以分为器官特异性和系统性。AID 的起源尚不清楚，目前认为激素、环境和遗传等各种因素都会影响 AID 的发病过程。近年来，大量研究表明白细胞介素（interleukin，IL）-38 参与了多种 AID 的发生发展过程。IL-38 是 IL-1 家族（IL-1 family，IL-1F）的第 10 个新成员，与 IL-1 受体拮抗剂（interleukin1 receptor antagonist，IL-1Ra）和 IL-36Ra 序列同源性分别为 41%和 43%，并与 IL-36R 结合以拮抗 IL-36[1-2]。多项研究表明 IL-38 在类风湿性关节炎（RA）[1,3-5]、系统性红斑狼疮（SLE）[1,6-9]、炎症性肠病（IBD）[1,3,7,10-12]、银屑病（PS）[12-18] 等疾病中表达异常，并且与某些炎症指标和疾病活动度有关。本文对 IL-38 的生物学特征、受体、信号通路及其在 AID 中的作用进行综述，为 AID 的治疗提供新的视角。

1　IL-38

1.1　IL-38 的生物学特征　IL-38 是一种细胞因子，是 IL-1F 的成员，IL-1F 由具有激动活性的分泌分子、受体拮抗剂和抗炎细胞因子及 10 个受体组成[1]。根据 IL-1F 成员的前体长度、受体差异和功能等将其分为三个亚族：IL-1 亚族（IL-1α、IL-1β、IL-1Ra 和 IL-33）、IL-18 亚族（IL-18、IL-37）及 IL-36 亚族（IL-36α、IL-36β、IL-36γ、IL-36Ra、IL-38）。IL-38 基因编码了一种由 152 个氨基酸组成的前体蛋白，除 IL-33、IL-18，编码人类 IL-1F 成员的基因大多数位于人类 2 号染色体上。编码 IL-38 的基因位于人类染色体 2q13-14.1，靠近编码 IL-1Ra 和 IL-36Ra 的基因[19-20]。IL-38 需要 N-端裂解才能获得其完全的生物活性，而 IL-38 的裂解位点和酶切的蛋白酶尚未被鉴定出来。除 IL-1Ra 外 IL-1F 的其他成员都缺乏信号肽，因此，IL-38 不通过内质网-高尔基体途径分泌。IL-38 的三维结构与 IL-1Ra 类似，呈β-三叶草结构[1-2,21]。

IL-38 以全长 IL-38（aa 1-152）和截短 IL-38（aa 20-152）两种形式存在。有研究发现，与巨噬细胞上清液共培养的 T 细胞中，过表达 IL-38 能显著降低细胞中 IL-17 水平，而缺乏 IL-38 的 T 细胞中 IL-17 水平上升[22]。Van De 等[23]证明了 IL-38 与 IL-36R 结合具有与 IL-36Ra 相似的生物学效应，能抑制 IL-22 和 IL-17 的产生。在一项实验中，高浓度的 IL-38 促进念珠菌诱导 IL-22 的产生，而低浓度的 IL-38 呈现相反的效果。截短型 IL-38 能显著减轻关节炎炎症[24]。IL-38 具有类似于 IL-37 特有的剂量-反应曲线。总而言之，截短的、低浓度的 IL-38 具有抗炎作用，全长的、高浓度的 IL-38 具有促炎作用。

1.2　IL-38 的受体及信号通路

1.2.1　IL-38/IL-1R1 通路　IL-1R1 与 IL-1 结合后招募共受体 IL-1 受体辅助蛋白（IL-1RAcP）并在与 IL-1α和 IL-1β结合后激活细胞内 TIR 结构域。随后，适配蛋白髓样分化因子 88（MyD88）被诱导，并与下游蛋白激酶结合，触发核因子（NF）-κB 途径和丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）途径。后者可以通过细胞外调节蛋白激酶（ERK）1/2，p38 或 c-jun 氨基末端激酶（JNK）进一步刺激活化蛋白-1（AP-1），从而促进炎症因子的分泌[1]。IL-1Ra 作为 IL-1 的竞争性拮抗剂，可以与 IL-1R1 结合，阻止 IL-1RAcP 的募集并招募抑制性共受体单免疫球蛋白 IL-1 受体相关蛋白（SIGIRR），干扰下游信号传导，发挥抗炎作用。目

基金项目：国家自然科学基金（81970735）；浙江省基础公益研究计划项目（LY18H010003）

作者单位：315040 宁波，宁波市第六医院（庞洁如）；宁波大学医学部（庞洁如、李明才）
通信作者：李明才，Email：limingcai@nbu.edu.cn

前，IL-38 与 IL1R1 的结合仍存在争议。

1.2.2 IL-38/IL-36R 通路 与 IL-1R1 类似，IL-36（α、β、γ）与 IL-36R 结合，并招募 IL-1RAcP，从而产生与 IL-1R1 通路类似的结果。与 IL-36Ra 拮抗 IL-36R 的方式相同，IL-38 附着 IL-36R 上，以抑制该通路并阻止促炎细胞因子的释放。在人类外周血单个核细胞（PBMC）中，Van De 等[23]发现，IL-38 能介导 IL-36 依赖的 IL-8 产量下降 42%，并能与 IL-36R 结合，表现出与 IL-36Ra 类似的生物效应。IL-8 产量下降的发现，引发了对 IL-38/IL-36R 途径的猜测。IL-38 可以抑制由念珠菌诱导的 T 辅助 17（Th17）反应，并降低 IL-17 和 IL-22 的水平。但目前尚无明确的证据证明 IL-38 是通过 IL-36R 通路发挥的作用，对于 IL-38 发挥生物学效应是否还有其他信号通路需要更多的探索和研究。

1.2.3 IL-38/孤儿受体 IL-1 受体辅蛋白样 1（IL-1RAPL1）通路 IL-38 的第 3 个候选受体主要是在中枢神经系统中表达的 IL-1RAPL1 或称 IL-1R10。该受体与其他 IL1R 家族的细胞因子略有不同，全长 IL-38 与 IL-1RAPL1 结合，激活下游 JNK/AP-1 信号级联，增加 IL-6 的产生，从而发挥促炎作用。而截短的 IL-38 可抑制 Th17 的激活和 JNK/AP-1 信号传导，从而通过降低 IL-6 和 IL-8 水平来降低炎症巨噬细胞的激活。IL-38 通过 IL-1RAPL1 限制了γδT 细胞的 IL-17 生成，推测 IL-1RAPL1 可能是一个靶点，可以干扰患有经证实由 IL-17 驱动病因的疾病。因此，需要更多的研究来确定支配 IL-38/IL1RAPL1 通路的精确调控机制，因为其自身免疫性疾病中可能很重要。

2 IL-38 与 AID

2.1 IL-38 与 RA RA 是一种以关节疾病为特征的免疫系统疾病，其病因尚不明确。Boutet 等[3]研究发现 IL-36 细胞因子和 IL-38 在 RA、PS 和克罗恩病（CD）患者中具有不同的表达谱，在 RA 滑膜中 IL-36α/β/γ、IL-36Ra、IL-38 均增强，且作为潜在拮抗剂的 IL-36Ra、IL-38 水平高于激动剂 IL-36α/β/γ。在小鼠的胶原诱导关节炎（CIA）过程中，与高峰期诱导的 IL-36α/β/γ、IL-36Ra 相比，IL-38 表达在关节炎症消退期后期增加[4]。多项研究表明[3,5,25]，与健康或骨关节炎（OA）患者相比，RA 患者血浆、滑液和滑膜中的 IL-38 表达更高，且与疾病活动性相关。但 Takenaka 等[5]表示 RA 患者的血清 IL-38 水平与其疾病活动度、疾病持续时间或治疗无关。RA 患者的滑膜组织强烈表达 IL-38 蛋白，而 RA、OA 和健康对照组之间血清 IL-38 水平无明显差异，这可能与试剂盒来源、实验条件及受试者数量、来源差异等多种因素有关。通过以上结果推测，RA 的疾病活动度高与较高的 IL-38 表达相关，且 IL-38 在 RA 中具有抗炎作用。这需要进一步扩大样本来研究来确定 IL-38 在 RA 中的作用机制及临床应用价值。

2.2 IL-38 与 PS PS 是一种慢性复发性免疫介导的多系统疾病，约影响全球 3%的人口。其发病机制尚未明确，临床表现多样。研究表明，在 PS 皮肤中 IL-36α、IL-36β、IL-36γ激动剂及 IL-36Ra、IL-38 拮抗剂大量表达[15]。IL-38 在去分化的角质形成细胞（KC）中表达降低，而在终末分化的 KC 表达水平高于 IL-36Ra。多个研究表明，PS 患者皮损表皮和血清中 IL-38 的表达降低[4, 14-15]。Kim 等[26]表明 PS 患者的 PBMC 中 IL-1Ra、IL-36Ra 和 IL-38 mRNA 水平显着升高且与 PS 严重程度呈正相关。脓疱型 PS 患者血清 IL-36α和 IL-38 水平高于寻常型 PS 患者或对照组[18]。Boutet 等[3]发现 IL-38 的 mRNA 表达水平与 PS 面积和严重程度指数和 IL-17A 呈负相关，但与细胞角蛋白 10 表达呈正相关。IL-38 表达的差异可能由于所用样本的来源不同、数量不等和所涉及患者的遗传背景不同导致。IL-38 可以通过 IL1RAPL1 拮抗作用抑制γδT 细胞产生 IL-17A。在咪喹莫特（IMQ）诱导的 PS 小鼠模型中发现，IL-38 水平降低，重组全长 IL-38 给药后 PS 的严重程度减轻[15]。IL-38 可以降低 PBMC 中 IL-36 依赖性 IL-8 表达，并抑制 KC 中 IL-36γ诱导的 MAPK/NF-κB 磷酸化，IL-38 在 KC 中发挥的抗炎活性。同样，IL-38 的给药降低了小鼠炎症皮肤内 IL-36γ的内源性水平[4]。IL-38 表达失调与 PS 发病机制密切相关，需进一步研究 IL-38 的抗炎功能。

2.3 IL-38 与 SLE SLE 是一种复杂且无法治愈的自身免疫性疾病，其特征是自身抗体、补体系统和炎性细胞因子的失调，自身抗体在肾脏、皮肤和肺中的沉积。Xu 等[6]发现 SLE 患者 PBMC 中 IL-38 的 mRNA 表达高于正常对照组，且 IL-38 的表达与血

尿和蛋白尿等临床特征密切相关，并与 SLE 疾病活动度指数（SLEDAI）评分相关。MAPK（ERK1/2、p38）和 NF-κB 信号通路在狼疮发病机制中至关重要。注射 IL-38 后，可抑制人真皮微血管内皮细胞中 ERK1/2、p38、MAPK 及 NF-κB 亚基 p65 的磷酸化，降低炎症因子的水平[15, 27-28]。而日本学者研究发现[8]，在青少年 SLE 病例中，即使疾病活动度很高并伴有狼疮性肾炎，血清 IL-38 水平也未升高。Rudloff 等[9]使用酶联免疫吸附试验（ELISA）检测 SLE 患者中的 IL-38，阳性率只有 13%～ 21%。张继云等[29]表明，活动期 SLE 患者体内 IL-38 基因及蛋白表达水平明显低于健康对照组。IL-38 的表达与 SLE 的发生发展密切相关，在 SLE 中可能发挥抗炎作用，但并非所有患者都能检测到，其具体机制有待进一步研究。

2.4　IL-38 与原发性干燥综合征（PSS）　PSS 是一种系统性 AID，其特征是先天免疫系统和 B 细胞、T 淋巴细胞的多重激活，通过影响外分泌腺，主要是唾液腺和泪腺，引起口干和眼干等症状。研究发现[30-31]，Th17 细胞应答参与了 PSS 的病理生理，IL-38 可抑制 Th17 通路中涉及的趋化因子的分泌。IL-38 在 PSS 患者的血清和唾液中表达降低。而 Ciccia 等[32]发现在 PSS 唾液腺组织中 IL-38 mRNA 及 IL-38 蛋白表达均显著增加。推测 IL-38 表达可能在组织（唾液腺组织）和体液（血液或唾液）之间达到平衡。IL-36 轴对于控制 AID 的病情至关重要。IL-38 是 IL-36 信号传导的潜在拮抗剂，与 IL-36Ra 有相似之处，因此 IL-38 可能对 PSS 的致病机制产生影响。

2.5　IL-38 与 IBD　IBD 包括溃疡性结肠炎（UC）和 CD，是由免疫介导持续性肠道炎症。Fonseca-camarillo 等[33]指出，IBD 患者在肌层、黏膜、黏膜下层和浆膜中 IL-38 表达水平升高，IL-38 水平在活动性 CD 患者和非活动性 UC 患者均高于健康组。研究显示接受硫酸葡聚糖钠处理的 IL-38 缺陷小鼠与野生型（WT）小鼠相比，表现出更严重的疾病、更大的体质量减轻、肠道通透性增加及更差的组织学表型，包括结肠中嗜中性粒细胞流入增加。总体而言，IL-38 的缺乏加重了结肠炎疾病，IL-38 作为 IL-1F 的细胞因子，可能参与 IBD 的治疗，在维持肠道稳态和组织修复中发挥作用。

2.6　IL-38 与其他自身免疫性疾病　白塞病（BD）全球总患病率为 0.01%，BD 患者血清 IL-38 水平较低于健康对照组，但眼部受累的患者和结核菌素试验呈阳性的女性患者血清 IL-38 水平升高[7]。Cunniffe 等 [34] 通过 ELISA 方法表明，新诊断的多发性硬化（MS）患者的 IL-38 水平高于既往治疗患者和健康对照组。Pan 等[35]发现，甲状腺相关眼病（TAO）患者的 IL-38 水平比健康对照组高出 30 倍以上，并且相对较低浓度的 IL-38 可降低 IL-23R 表达（最大抑制效应在 25 ng/ml 浓度），随着浓度的增加，抑制效应减弱甚至消失。TAO 中 IL-38 可以抑制 PBMC 中 IL-23R 和 IL-17A 的表达，还可以抑制活化的眶成纤维细胞中的炎症。研究发现，哮喘患儿血液中的 IL-38 含量较高，外周调节性 T 细胞（Treg）的循环数量会随着 IL-38 浓度的增加而减少[2]。

3　小结

IL-38 的生物学特征和在 AID 中的作用近年来逐渐被了解，越来越多的数据发现 IL-38 在 AID 中起着重要作用，并推测其为抗炎因子，但仍需进一步研究探索其作用机制和临床应用价值。除了与 AID 密切相关外，IL-38 还与炎症、心血管疾病及恶性肿瘤等其他疾病有关。未来 IL-38 的研究将更加深入，阐明其在不同疾病不同阶段的作用机制，IL-38 有望成为治疗相关疾病的潜在新靶点。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

参　考　文　献

[1] XIA H S, LIU Y, FU Y, et al. Biology of interleukin-38 and its role in chronic inflammatory diseases[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 95: 107528.

[2] VAN DE VEERDONK F L, DE GRAAF D M, JOOSTEN L A, et al. Biology of IL-38 and its role in disease[J]. Immunol Rev, 2018, 281 (1): 191-196.

[3] BOUTET M A, BART G, PENHOAT M, et al. Distinct expression of interleukin (IL)-36α, β and γ, their antagonist IL-36Ra and IL-38 in psoriasis, rheumatoid arthritis and Crohn's disease[J]. Clin Exp Immunol, 2016, 184(2): 159-173.

[4] BOUTET M A, NERVIANI A, PITZALIS C. IL-36, IL-37, and IL-38 cytokines in skin and joint inflammation: A comprehensive review of their therapeutic potential[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(6): 1257.

[5] TAKENAKA S I, KAIEDA S, KAWAYAMA T, et al. IL-38: A new factor in rheumatoid arthritis[J]. Biochem Biophys Rep, 2015, 4: 386-391.

[6] XU W D, SU L C, LIU X Y, et al. IL-38: A novel cytokine in systemic

lupus erythematosus pathogenesis[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24 (21): 12379-12389.

[7] HAN M M, YUAN X R, SHI X, et al. The pathological mechanism and potential application of IL-38 in autoimmune diseases[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 732790.

[8] TAKEUCHI Y, SEKI T, KOBAYASHI N, et al. Analysis of serum IL-38 in juvenile-onset systemic lupus erythematosus[J]. Mod Rheumatol, 2018, 28(6): 1069-1072.

[9] RUDLOFF I, GODSELL J, NOLD-PETRY C A, et al. Brief report: Interleukin-38 exerts antiinflammatory functions and is associated with disease activity in systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67(12): 3219-3225.

[10] DE GRAAF D M, WANG R X, AMO-APARICIO J, et al. IL-38 gene deletion worsens murine colitis[J]. Front Immunol, 2022, 13: 840719.

[11] HAGHSHENAS M R, ZAMIR M R, SADEGHI M, et al. Clinical relevance and therapeutic potential of IL-38 in immune and non-immune-related disorders[J]. Eur Cytokine Netw, 2022, 33(3): 54-69.

[12] CHEN W J, XI S Y, KE Y, et al. The emerging role of IL-38 in diseases: A comprehensive review[J]. Immun Inflamm Dis, 2023, 11(8): e991.

[13] IZNARDO H, PUIG L. The interleukin-1 family cytokines in psoriasis: Pathogenetic role and therapeutic perspectives[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2021, 17(2): 187-199.

[14] HAN Y Y, MORA J, HUARD A, et al. IL-38 ameliorates skin inflammation and limits IL-17 production from γδ T cells[J]. Cell Rep, 2019, 27(3): 835-846,e5.

[15] MERCURIO L, MORELLI M, SCARPONI C, et al. IL-38 has an anti-inflammatory action in psoriasis and its expression correlates with disease severity and therapeutic response to anti-IL-17A treatment[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(11): 1104.

[16] KEERMANN M, KKS S, REIMANN E, et al. Expression of IL-36 family cytokines and IL-37 but not IL-38 is altered in psoriatic skin[J]. J Dermatol Sci, 2015, 80(2): 150-152.

[17] TSAI Y C, TSAI T F. Anti-interleukin and interleukin therapies for psoriasis: Current evidence and clinical usefulness[J]. Ther Adv Musculoskelet Dis, 2017, 9(11): 277-294.

[18] LI J, LIU L, RUI W, et al. New interleukins in psoriasis and psoriatic arthritis patients: The possible roles of interleukin-33 to interleukin-38 in disease activities and bone erosions[J]. Dermatology, 2017, 233(1): 37-46.

[19] BENSEN J T, DAWSON P A, MYCHALECKYJ J C, et al. Identification of a novel human cytokine gene in the interleukin gene cluster on chromosome 2q12-14[J]. J Interferon Cytokine Res, 2001, 21(11): 899-904.

[20] GEOURJON C, DELEAGE G. SOPMA: Significant improvements in protein secondary structure prediction by consensus prediction from multiple alignments[J]. Comput Appl Biosci, 1995, 11(6): 681-684.

[21] XIE L H, HUANG Z H, LI H, et al. IL-38: A new player in inflammatory autoimmune disorders[J]. Biomolecules, 2019, 9(8): 345.

[22] MORA J, SCHLEMMER A, WITTIG I, et al. Interleukin-38 is released from apoptotic cells to limit inflammatory macrophage responses[J]. J Mol Cell Biol, 2016, 8(5): 426-438.

[23] VAN DE VEERDONK F L, STOECKMAN A K, WU G P, et al. IL-38 binds to the IL-36 receptor and has biological effects on immune cells similar to IL-36 receptor antagonist[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(8): 3001-3005.

[24] DE GRAAF D M, MAAS R J A, SMEEKENS S P, et al. Human recombinant interleukin-38 suppresses inflammation in mouse models of local and systemic disease[J]. Cytokine, 2021, 137: 155334.

[25] BOUTET M A, NERVIANI A, LLISO-RIBERA G, et al. Interleukin-36 family dysregulation drives joint inflammation and therapy response in psoriatic arthritis[J]. Rheumatology, 2020, 59(4): 828-838.

[26] KIM H J, KIM S H, PARK J, et al. Up-regulation of receptor antagonist interleukin-1 family members in psoriasis and their regulation by pro-inflammatory cytokines[J]. J Dermatol Sci, 2016, 82(3): 204-206.

[27] CHALMERS S A, GARCIA S J, REYNOLDS J A, et al. NF-kB signaling in myeloid cells mediates the pathogenesis of immune-mediated nephritis[J]. J Autoimmun, 2019, 98: 33-43.

[28] MOLAD Y, AMIT-VASINA M, BLOCH O, et al. Increased ERK and JNK activities correlate with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(1): 175-180.

[29] 张继云. 白介素 38 对核因子 KappaB 通路的影响在系统性红斑狼疮发病机制中的研究[D].乌鲁木齐:新疆医科大学,2021.

[30] KATSIFIS G E, REKKA S, MOUTSOPOULOS N M, et al. Systemic and local interleukin-17 and linked cytokines associated with Sjögren's syndrome immunopathogenesis[J]. Am J Pathol, 2009, 175(3): 1167-1177.

[31] LUO D Y, CHEN Y, ZHOU N G, et al. Blockade of Th17 response by IL-38 in primary Sjogren's syndrome[J]. Mol Immunol, 2020, 127: 107-111.

[32] CICCIA F, ACCARDO-PALUMBO A, ALESSANDRO R, et al. Interleukin-36α axis is modulated in patients with primary Sjögren's syndrome[J]. Clin Exp Immunol, 2015, 181(2): 230-238.

[33] FONSECA-CAMARILLO G, FURUZAWA-CARBALLEDA J, ITURRIAGA-GOYON E, et al. Differential expression of IL-36 family members and IL-38 by immune and nonimmune cells in patients with active inflammatory bowel disease[J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 5140691.

[34] CUNNIFFE N, COLES A. Promoting remyelination in multiple sclerosis[J]. J Neurol, 2021, 268(1): 30-44.

[35] PAN Y, WANG M Z, CHEN X Q, et al. Elevated IL-38 inhibits IL-23R expression and IL-17A production in thyroid-associated ophthalmopathy[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 91: 107300.

收稿日期:2024-06-23

(本文编辑:方能)