

白介素-37b 与动脉粥样硬化的基础与临床研究进展

吉庆伟

基金项目：国家自然科学基金资助项目(编号:81560085)

作者单位：100029 北京,首都医科大学附属北京安贞医院急诊危重症中心

作者简介：吉庆伟(1973 -),男,医学博士,主任医师,研究方向:炎症与心血管疾病的诊治。E-mail:jqw124@163.com



吉庆伟,男,医学博士,博士后,主任医师,目前就职于首都医科大学附属北京安贞医院急诊危重症中心,系国家自然科学基金评审专家,中华医学会心血管病学分会肺血管病学组委员,中国心血管医师协会转化医学专业委员会委员,中国老年保健医学研究会高血压防治分会委员,中国医药教育协会医疗器械管理专业委员会委员。长期从事冠心病的基础与临床研究工作,主要领域涉及新型生化标志物的筛查及机制研究等,在 Cardiovascular Research 等国际学术期刊发表 SCI 收录学术论文 30 余篇,担任多种国际学术期刊如 Atherosclerosis、Inflammation、Immunology、Mediators of inflammation、PLOS one 等的特约审稿专家。主持国家自然科学基金 3 项

和中国博士后基金一项,获得省部级科技进步奖一等奖一项。

[摘要] 白介素(IL)-37b 是最近才被命名的白介素-1 家族新成员,具有强大的抗炎作用。研究发现,动脉粥样硬化性疾病患者循环和斑块内 IL-37b 表达显著升高,与预后密切相关。动物实验表明,无论是内源性还是外源性 IL-37b 都具有显著的抗动脉粥样硬化作用。IL-37b 可能成为动脉粥样硬化性疾病防治的新靶点。

[关键词] 白介素-37b; 炎症; 动脉粥样硬化

[中图分类号] R 543.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674 - 3806(2019)05 - 0474 - 04

doi:10.3969/j.issn.1674 - 3806.2019.05.02

IL-37b and atherosclerosis: from bench to bedside Ji Qing-wei. Emergency & Critical Care Center, Beijing Anzhen Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100029, China

[Abstract] Interleukin-37b(IL-37b) is a novel anti-inflammatory cytokine in the interleukin-1 ligand family. Accumulating evidence has demonstrated that both circulating and local IL-37b levels are increased in the patients with atherosclerotic disease and associated with an adverse outcome, and some experimental studies have showed that both exogenous IL-37b and endogenous IL-37b protect mice from atherosclerosis, which indicates that IL-37b may be a novel therapeutic target in prevention and treatment of atherosclerotic disease.

[Key words] Interleukin-37b(IL-37b); Inflammation; Atherosclerosis

在德国病理学家 Virchow 提出动脉粥样硬化是一些物质渗入动脉壁引发的动脉内膜炎的科学假说的 100 多年后,学术界才对动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病的概念达成一致^[1,2]。炎症学说在 21 世纪初的十几年得到了长足的发展,2017 年发表的 CANTOS 研究揭示高危冠心病患者在标准治疗的基础上加用白介素(interleukin, IL)-1 β 单克隆抗体卡

纳单抗(Canakinumab)可以进一步减少心血管事件发生,更可视为动脉粥样硬化炎症学说的里程碑事件^[3]。CANTOS 研究针对的靶点 IL-1 β 是一种属于 IL-1 家族的促炎因子,该家族一共包括 11 个成员: IL-1 α 、IL-1 β 、IL-1R α 、IL-18、IL-33、IL-36R α 、IL-36 α 、IL-36 β 、IL-36 γ 、IL-37 和 IL-38。其中,IL-37 是近年才被证实具有强大抗炎作用的细胞因子,且是该家

族中唯一没有在小鼠发现同系物的成员^[4-6]。IL-37存在5种剪切变异体,即IL-37a-e,其中IL-37b是外周血中IL-37的主要形式,最早被证实具有生物学效应,目前认为IL-37a、IL-37c、IL-37e不具有蛋白活性,IL-37d在最近被证实有类似于IL-37b的抗炎活性^[5,7]。研究表明,IL-37b广泛参与动脉粥样硬化性疾病的发生与发展,IL-37b可能成为动脉粥样硬化防治的新靶点^[8-15]。

1 IL-37b的免疫学特点

IL-37b包含218个氨基酸序列,分子量最大,是循环IL-37主要存在形式。在体外,IL-37前体需要Caspase-1切割才能转化为具有活性的成熟体。目前,体内IL-37b的成熟过程仍不清楚,但Caspase-1切割也是不可或缺的。研究表明,剪切后IL-37b与Caspase-1结合转运入核,再与磷酸化Smad3结合调控炎症相关基因的表达,发挥其生物学效应^[4-6]。如果用特异性抑制物SIS3阻断Smad3的活化或者采用RNA干扰技术沉默Smad3,则IL-37b的抗炎效应被阻断。成熟IL-37b也可分泌至细胞外,与靶细胞表面的受体IL-18R α 和IL-1R8结合从而影响靶细胞的活化、增殖与极化^[16]。此外还需指出的是,低剂量IL-37b并不具有抗炎作用,而高剂量IL-37b则具有促炎作用,只有适当浓度IL-37b才可发挥抗炎、调节免疫的作用。IL-37b是一种诱导型细胞因子,在健康人体不同的组织呈低度表达或不表达,特定环境,比如炎症、肿瘤发生,可显著诱导其表达。单核巨噬细胞和树突状细胞是循环IL-37b的主要来源^[17]。研究发现,佛波酯刺激可使单核细胞IL-37b表达增加约2倍,树突状细胞表达增加约4倍^[4]。体外实验表明,Toll样受体激动剂、多种促炎细胞因子,如IL-1 β 、IL-18、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、干扰素(IFN)- γ 和转化生长因子(TGF)- β ,可上调IL-37b表达,而IL-12、IL-32、IL-4加粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子则显著抑制IL-37b表达^[4]。IL-37参与固有免疫与适应性免疫的调控,对巨噬细胞、树突状细胞和T淋巴细胞的增殖、极性分化均具有重要的作用。近年的研究表明,IL-37正是通过其免疫调控和强大的抗炎作用而在系统性疾病、急性感染性疾病、慢性炎症性疾病以及肿瘤的发生发展中起着重要的调控作用^[18-22]。

2 IL-37b与动脉粥样硬化性疾病

2011年发表的一篇综述中简略提及,研究者通过免疫组化的方法发现IL-37b在人类冠脉和颈动脉粥样硬化斑块的泡沫细胞中高表达,提示IL-37可能通过影响巨噬细胞的活化和泡沫化参与动脉粥

样硬化性疾病进程^[5];但是,该文以及该团队发表的多项有关IL-37b的研究中都并未将详细图文资料予以公布。获得8例因糖尿病截肢患者的胫前动脉粥样硬化斑块标本以及8例因交通意外截肢患者的正常胫前动脉后,本课题组对标本进行了免疫组化分析,结果表明,正常动脉几乎不表达IL-37b,动脉粥样硬化斑块IL-37b表达显著升高,巨噬细胞和平滑肌细胞是斑块内IL-37b的主要来源,T淋巴细胞同样表达IL-37b^[10]。本课题组同样对几乎不合并动脉粥样硬化的钙化病变进行了分析,结果表明,人类动脉钙化灶亦大量表达IL-37b,其来源亦与粥样硬化斑块结果一致^[9]。我们亦检测了冠状动脉CT血管造影(CTA)所示冠状动脉钙化患者与冠状动脉无钙化患者外周血IL-37b水平^[9]。结果表明,冠状动脉钙化患者血浆IL-37b显著升高,且与炎症标志物IL-6、TNF- α 水平呈显著正相关,并与C反应蛋白(CRP)、碱性磷酸酶以及冠脉钙化积分呈显著正相关。回归分析显示,血糖、IL-37和TNF- α 是冠脉钙化的独立预测因子。而在此前,本课题组第一次检测了冠心病患者血浆IL-37b的水平^[8]。研究发现,急性冠脉综合征患者血浆IL-37b水平显著升高,而稳定型心绞痛患者与对照组并无显著差异;相关性分析显示,冠心病患者IL-37b水平不仅与炎症标志物(CRP、IL-18和IL-18BP)呈显著正相关,且与受损的心功能密切相关。随后发表的两项小样本前瞻性研究显示,血浆IL-37b水平越高患者预后越差^[14,15]。合理的解释是,IL-37b水平越高提示患者体内炎症反应越发亢进,而其升高所带来的抗炎效应并不足以抵消体内高涨的促炎活性,故此血浆高IL-37b水平患者预后不佳。由于此两项前瞻性研究样本量太小[一项纳入125例ST段抬高型心肌梗死(STEMI)患者,一项纳入124例急性冠脉综合征患者],随访时间较短,因此我们期待后续能有大量样本的证据出现。

3 IL-37b调控动脉粥样硬化相关机制

循环与斑块内IL-37b水平显著升高,提示IL-37b可能参与了动脉粥样硬化发生发展的调控,但其确切效应和机制有待动物实验证实。课题组首先采用ApoE-/-小鼠高质饮食构建的动脉粥样硬化模型来验证外源性IL-37b是否具有抗动脉粥样硬化作用^[10],结果表明,每周1 μ g重组人IL-37b蛋白腹腔注射(共计10周)的干预并不影响小鼠的体重和血脂水平,但却显著减轻主动脉粥样硬化斑块负荷,斑块内巨噬细胞和CD4⁺T淋巴细胞显著减少,其内

平滑肌细胞和胶原显著增加,说明 IL-37b 使斑块趋于稳定。IL-37b 处理使得斑块局部和循环粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、IL-1 β 、IL-6、IL-12、IL-17、IL-23、IFN- γ 和 TNF- α 水平显著降低,而抗炎抗动脉粥样硬化细胞因子 IL-10 和 TGF- β 1 水平显著升高,这表明外源性 IL-37b 对炎症反应网络系统具有强大而广泛的调控作用。此外,课题组采用流式细胞术检测了小鼠脾脏淋巴结细胞中 CD11c⁺ DC 表型的变化。结果显示,IL-37b 处理小鼠的 CD86⁺ MHC-II⁺ 细胞比例显著低于对照组,这说明在体内 IL-37b 可有效抑制树突状细胞的成熟;而对小鼠脾脏淋巴结的分析显示,IL-37b 处理显著抑制 Th1 和 Th17 细胞,同时上调调节性 T 淋巴细胞(Treg)比例。由于 Th1 和 Th17 细胞已经在诸多的研究中被证实具有促动脉粥样硬化特性,而 Treg 可通过抑制亢进的 Th1 和 Th17 免疫反应从而维持内环境的稳态,继而发挥抗动脉粥样硬化作用,因此我们可以推测,IL-37b 可能通过纠正 T 淋巴细胞的失衡来发挥其抗动脉粥样硬化作用。其后,我们对 IL-37b 处理小鼠采用中和性抗 IL-10 抗体以阻断 Treg 功能因子 IL-10 的后续效应,可见其保护作用显著削弱,这也证实 IL-37b 的抗动脉粥样硬化作用有赖于 Treg。最近,课题组通过构建人源化 IL-37b 小鼠来探讨内源性 IL-37b 表达的变化以及其对动脉粥样硬化进程的影响^[12]。研究发现,普通饮食的 IL-37b 转基因小鼠甚少表达 IL-37b,但 IL-37b 转基因动脉粥样硬化模型小鼠则高表达 IL-37b,这种高表达的直接结果是转基因小鼠斑块负荷较对照组显著减轻,基质金属蛋白酶 2 与基质金属蛋白酶 13 水平显著降低。无论是阻断其与受体 IL-18R α 的结合还是敲除 Smad3 抑制其对基因转录的影响,IL-37b 的抗动脉粥样硬化作用均被显著减轻。树突状细胞不仅是 IL-37b 的来源,其在动脉粥样硬化进程中的核心作用也在近年的研究中被反复证实。研究表明,动脉粥样硬化斑块中有大量活化的树突状细胞,成熟树突状细胞可促进 Th1 和 Th17 的分化,诱导 Th1 和 Th17 型免疫反应,而耐受型树突状细胞(不成熟树突状细胞)则具有分泌抗炎因子 IL-10 和 TGF- β 的能力,并可诱导 Th2 型免疫反应,促进 Treg 的分化,延缓动脉粥样硬化进程。因此,如何抑制树突状细胞成熟已成为动脉粥样硬化防治的最具潜能的探索方向。本课题组已经在前面在体实验中证实外源性 IL-37b 可显著抑制树突状细胞成熟,并在后续研究中发现,阻断受体 IL-1R8 或下游信号分子 TLR4,IL-37b 抑制树突状

细胞成熟的作用即被取消,进一步揭示了 IL-37b 调控树突状细胞极化方向的分子机制。如前所述,单核巨噬细胞是 IL-37b 的主要来源,因此 McCurdy 等^[13] 构建了表达 IL-37b 的小鼠巨噬细胞,并通过骨髓移植的方法将其移植动脉粥样硬化模型小鼠,结果表明小鼠动脉粥样硬化显著减轻,巨噬细胞的增殖、凋亡、迁徙以及摄入脂质的能力亦显著受抑,斑块局部和循环炎症活性也被削弱。由此可见,巨噬细胞亦是 IL-37b 调控动脉粥样硬化发生发展的重要靶细胞。

4 结语

IL-37b 是一种新型的强大抗炎因子,在炎症性疾病和自身免疫性疾病动物模型中发挥着保护作用。我们以及国内外其他研究者的研究表明,IL-37b 可能通过调节巨噬细胞、树突状细胞和 CD4⁺ T 淋巴细胞的活化、极化以及纠正促炎因子/抗炎因子分泌谱的失衡而发挥抗动脉粥样硬化作用。相信这些研究只是开始,后续仍需开展更多的研究来阐明 IL-37b 调控动脉粥样硬化进程的机制,同时我们也期待大样本的临床研究来证实 IL-37b 能否成为动脉粥样硬化性疾病的可靠生化标志物。

参考文献

- Libby P, Loscalzo J, Ridker PM, et al. Inflammation, Immunity, and Infection in Atherothrombosis: JACC Review Topic of the Week [J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(17):2071-2081.
- Gisterå A, Hansson GK. The immunology of atherosclerosis[J]. Nat Rev Nephrol, 2017, 13(6):368-380.
- Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease [J]. N Engl J Med, 2017, 377(12):1119-1131.
- 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.
- 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.
- Li S, Amo-Aparicio J, Neff CP, et al. Role for nuclear interleukin-37 in the suppression of innate immunity[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019 [Epub ahead of print].
- 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.
- 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, 2014:165742.
- 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.

- 10 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):3310.
- 11 Chai M, Ji Q, Zhang H, et al. The Protective Effect of Interleukin-37 on Vascular Calcification and Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice with Diabetes [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2015, 35(7):530-539.
- 12 Liu J, Lin J, He S, et al. Transgenic Overexpression of IL-37 Protects Against Atherosclerosis and Strengthens Plaque Stability[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(3):1034-1050.
- 13 McCurdy S, Baumer Y, Toulmin E, et al. Macrophage-Specific Expression of IL-37 in Hyperlipidemic Mice Attenuates Atherosclerosis [J]. *J Immunol*, 2017, 199(10):3604-3613.
- 14 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.
- 15 Yang T, Fang F, Chen Y, et al. Elevated plasma interleukin-37 playing an important role in acute coronary syndrome through suppression of ROCK activation[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(6):9686-9695.
- 16 Nold-Petry CA, Lo CY, Rudloff I, et al. IL-37 requires the receptors IL-18R α and IL-1R8 (SIGIRR) to carry out its multifaceted anti-inflammatory program upon innate signal transduction [J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(4):354-365.
- 17 Rudloff I, Cho SX, Lao JC, et al. Monocytes and dendritic cells are the primary sources of interleukin 37 in human immune cells[J]. *J Leukoc Biol*, 2017, 101(4):901-911.
- 18 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 U S A*, 2014, 111(42):15178-15183.
- 19 Ballak DB, 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.
- 20 Eisenmesser EZ, Gottschlich A, Redzic JS, et al. Interleukin-37 monomer is the active form for reducing innate immunity [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(12):5514-5522.
- 21 Yan X, Zhao J, Zhang R. Interleukin-37 mediates the antitumor activity in colon cancer through β -catenin suppression [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(30):49064-49075.
- 22 Wang J, Shen Y, Li C, et al. IL-37 attenuates allergic process via STAT6/STAT3 pathways in murine allergic rhinitis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 69:27-33.

[收稿日期 2019-04-10][本文编辑 吕文娟 余军]

《中国临床新医学》杂志作者在线投稿操作说明

操作步骤如下:

- 1 在浏览器中输入 www.zglcxyzz.com;或通过浏览器搜索“中国临床新医学”,点击具有“官网”认证标识的《中国临床新医学》官方网站,进入主页的“作者在线投稿”。
 - 2 进行网站注册,申请成为《中国临床新医学》杂志的作者(新用户请牢记注册邮箱账号和密码,忘记密码时可通过填写的邮箱索取密码)。
 - 3 进入投稿系统,点击菜单栏中的【提交新稿】,按照投稿要求填写完善相关内容。
 - 4 点击“完成”,投稿成功。
 - 5 投稿成功后,系统会自动将相关投稿信息回复至作者所注册邮箱,作者根据相关提示尽快完成后续的相关内容和步骤。
 - 6 作者投稿后可在系统中进行稿件处理状态查询、与编辑部编辑在线沟通及稿件退修的修改补充等。
- 本刊除在线投稿外,仍继续接收电子邮箱投稿,E-mail:zglcxyzz@163.com。

· 本刊编辑部 ·