

刘明娅,戚菲菲,鲍琳琳. 白细胞介素-37在流感病毒感染导致的重症肺炎中作用的研究进展[J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(1): 99-103.

Liu MY, Qi FF, Bao LL. Recent progress in research on the effects of interleukin-37 in severe pneumonia caused by influenza virus infection [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2021, 29(1): 99-103.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2021.01.014

白细胞介素-37在流感病毒感染导致的重症肺炎中作用的研究进展

刘明娅,戚菲菲,鲍琳琳*

(中国医学科学院医学实验动物研究所,北京协和医学院比较医学中心,国家卫生健康委员会人类疾病比较医学重点实验室,新发再发传染病动物模型研究北京市重点实验室,北京市人类重大疾病实验动物模型工程技术研究中心,国家中医药管理局人类疾病动物模型三级实验室,北京 100021)

【摘要】 流感是由流感病毒引起的急性呼吸道传染病,流感病毒感染机体过程中,常因免疫反应过度促使细胞因子大量分泌,形成细胞因子风暴,导致肺损伤、肺衰竭甚至死亡。流感病毒感染导致的重症肺炎是流感患者死亡的重要原因之一,目前临床上用于流感治疗的药物主要是抗病毒药物,通常不能调控机体的过度免疫反应,也不能减轻肺部的炎症损伤。白细胞介素-37(interleukin-37, IL-37)是新发现的白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)家族的成员,具有强大的抑炎功能,通过抑制多种炎症因子的分泌阻止细胞因子风暴的发生,在感染性疾病、自身免疫病及肿瘤等疾病中发挥重要的作用。因此,若能将IL-37的抗炎作用运用到H1N1流感病毒感染导致的重症肺炎治疗中,无疑给重症肺炎的治疗提供新的思路。

【关键词】 流感病毒;重症肺炎;细胞因子风暴;IL-37

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2021)01-0099-05

Recent progress in research on the effects of interleukin-37 in severe pneumonia caused by influenza virus infection

LIU Mingya, QI Feifei, BAO Linlin*

(Institute of Laboratory Animal Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS) & Comparative Medicine Center, Peking Union Medical College (PUMC), NHC Key Laboratory of Human Disease Comparative Medicine; Beijing Key Laboratory for Animal Models of Emerging and Reemerging Infectious, Beijing Engineering Research Center for Experimental Animal Models of Human Critical Diseases, Key Laboratory of Human Diseases Animal Model, State Administration of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100021, China)

Corresponding author: BAO Linlin. E-mail: bllmsl@aliyun.com

【Abstract】 Influenza is a highly contagious acute respiratory infectious disease, which has a wide prevalence and high morbidity. Aggressive innate immune responses often induce a cytokine storm, which is associated with elevated levels of inflammatory cytokines, causing lung damage and failure. Severe pneumonia is one of the major causes of death of influenza patients. Currently, the drugs that are clinically used for influenza treatment are mainly antiviral drugs. However,

【基金项目】 十三五科技重大专项(2017ZX10304402-001-003)。

Funded by Chinese National Major S & T Project(2017ZX10304402-001-003).

【作者简介】 刘明娅(1995—),女,硕士研究生,动物学,研究方向:流感病毒动物模型的创制。Email: liumingya@cnilas.org

【通信作者】 鲍琳琳(1979—),女,研究员,博士生导师,研究方向:新发及再发传染病动物模型创制。Email: bllmsl@aliyun.com

these drugs usually cannot regulate the excessive immune response of the body or reduce lung damage. IL-37, a member of the IL-1 family, has a strong anti-inflammatory function. By inhibiting the secretion of a variety of inflammatory cytokines, IL-37 prevents the occurrence of cytokine storms and plays an important role in infectious diseases, autoimmune diseases and tumors. Therefore, if the anti-inflammatory effects of IL-37 can be applied to the treatment of severe pneumonia caused by H1N1 influenza virus infection, this strategy will undoubtedly provide new directions for the treatment of patients with severe pneumonia.

【Keywords】 influenza virus; severe pneumonia; cytokine storm; IL-37

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

流感是由流感病毒引起的急性呼吸道传染病,轻症者出现肌肉酸痛、体温升高、乏力等症状,重症时出现病毒性肺炎、继发细菌性肺炎、急性呼吸窘迫综合征,常累及多种器官病变,引起心血管和神经系统症状^[1]。据报道,每年因流感导致的重症病例将近数百万,因流感死亡的人数约 25 ~ 50 万人。自 20 世纪以来,世界上已有五次大规模的流感大流行,给全球经济和人民健康造成巨大损害。2009 年 H1N1 流感大爆发导致数万人死亡^[2],并迅速在世界范围内蔓延,流感病毒导致的重症肺炎一直是流感患者死亡的主要原因之一,当前临床上的治疗方案大多是抗病毒治疗或对症救治,针对肺炎的治疗效果不理想,因此需要寻求更有效地办法来治疗流感引发的重症肺炎^[3]。

1 H1N1 感染导致重症肺炎的机制

有研究表明,增加流感严重程度的关键因素是先天免疫被过度激活。先天免疫是机体抵御病毒感染的第一道防线,H1N1 病毒主要通过气溶胶进入呼吸道,进而感染机体,H1N1 病毒进入呼吸道后,呼吸道上皮细胞通过 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR)、视黄酸诱导基因-I (retinoic acid-inducible gene I, RIG-I) 受体等模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR) 识别自病毒的病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMP)^[4],激活先天免疫反应,产生大量的促炎细胞因子和趋化因子,主要包括干扰素- α (interferon- α , IFN- α)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 α (interleukin-1 α , IL-1 α) 和白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β), IFN 在流感感染中发挥着至关重要的作用,其表达主要受干扰素调节因子 (interferon regulatory factor, IRF) 家族的 IRF3 和 IRF7 控制。IFN- α 与其受体结合后,激活 JAK/STAT 信号通路,诱导干扰素刺激基因 (interferon-

stimulated exonuclease gene, ISG) 的表达,从而发挥抗病毒作用^[5]。IL-1 β 与白细胞介素-1 受体 (interleukin-1 receptor, IL-1R) 结合,通过髓样分化因子 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 信号通路诱导炎症基因的表达。另一个调节免疫和炎症反应的重要细胞因子是白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6), 临床研究表明,重症流感患者外周血中 IL-6 水平明显高于健康者,被认为是决定肺炎严重程度的重要细胞因子。IL-6 可在多种不同类型的免疫细胞内产生 (如自然杀伤细胞、单核细胞),具有多种生物学功能^[6-7]。IFN- α 和 IL-1 可刺激 IL-6 和许多趋化性细胞因子,如吸引嗜中性白细胞的白细胞介素 8 (interleukin-8, IL-8), 巨噬细胞炎症蛋白 (macrophage inflammatory protein, MIP) 和单核细胞趋化蛋白 (monocyte chemotactic protein, MCP) 的产生,从而介导中性粒细胞和巨噬细胞的定向迁移^[8]。此外,炎症反应的诱导和调节还受丝裂原激活蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 的控制,MAPKs 的活性与 IL-6、趋化因子配体 5 (chemokine ligand 5, CCL5) 和重组人趋化因子 8 (recombinant human C-X-C motif chemokine 8, CXCL8) 的表达有关^[7]。募集到肺部的免疫细胞又会分泌大量的促炎因子,这些细胞因子具有协同作用,且可以诱导自身或其他细胞因子的产生,吸引更多的巨噬细胞、树突状细胞到肺部,产生更强烈的细胞因子风暴,使炎症反应更加强烈,引发全身炎症反应综合征,严重者还可导致多器官功能障碍症。

临床上流感药物大多通过抗病毒作用发挥治疗效果,不能抑制机体过度免疫导致的重症炎症,目前常采用小剂量激素和抗病毒药物配伍来治疗流感引发的重症肺炎,但由于临床上激素使用剂量和副作用的影响使该疗法存在很大争议,因此当前对流感引发的重症肺炎的治疗尚无特异且有效的方法。目前全球流行的新型冠状病毒肺炎 (Corona

Virus Disease 2019, COVID-19) 由 SARS-CoV-2 病毒感染导致免疫系统的过度激活引发的细胞因子风暴综合症诱发,正严重威胁世界人民的生命健康,造成了巨大的经济损失,亟待寻找有效平衡免疫反应与病理性细胞因子风暴的可行的治疗方案。若能找到可有效抑制细胞因子风暴产生的药物,无疑将给重症病毒性肺炎的治疗提供新的策略。

2 IL-37 生物学活性

2.1 IL-37 的抗炎作用

IL-1 家族成员中具有多种作用于局部和全身的细胞因子,在炎症引发的疾病中起到关键作用,是先天免疫和炎症反应的调节介质。IL-1 家族的大多数细胞因子具有促炎活性(如 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-18、IL-36 α 、IL-33 等),部分具有抗炎作用(如 IL-1R α 、IL-36R α 、IL-37、IL-38)。

IL-37 是 IL-1 家族中一种具有多种生物学功能的抗炎细胞因子,具有强大的抗炎作用^[9],是调节炎症反应的关键细胞因子,主要通过抑制促炎细胞因子的表达发挥作用,通过限制免疫和炎症反应的持续时间和强度,从而在感染和免疫过程中起着重要的调节作用^[10-13]。人 IL-37 基因位于染色体 2 上,编码总长度为 3×10^3 的基因产物,并通过选择性剪接产生五种不同的亚型(IL-37a、IL-37b、IL-37c、IL-37 d 和 IL-37e),研究表明,IL-37 在人体的分布具有广泛性,五种亚型在身体的不同部位表达,如淋巴结、骨髓、胸腺、肺等^[14]。IL-37 的抗炎作用在诸多研究中已被证实,在人外周血单核细胞与肺上皮细胞中过表达 IL-37b,细胞中的促炎因子合成被抑制,若用 siRNA 干扰 IL-37 的表达,促炎因子的合成增加^[15]。用 LPS 刺激过表达 IL-37b 的小鼠巨噬细胞 RAW264.7 后,IL-1 α 、TNF- α 、IL-6、GM-CSF、M-CSF 和 IL-1R α 表达水平下降^[16]。在经过 IL-37 处理的小鼠的脾和肺组织中,促炎细胞因子和趋化因子表达水平也较低^[17]。另外,IL-37 在风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、银屑病等患者中均呈高表达状态。研究表明,IL-37 通过抑制 CXCL8、IL-6 和重组人 S100 钙结合蛋白 A7(recombinant human S100 calcium binding protein A7, S100A7) 等趋化因子的产生,减轻巨噬细胞、中性粒细胞、树突状细胞的炎性浸润,避免过度炎症反应,从而起到改善银屑病的作用^[18]。IL-37 在小鼠过敏性鼻炎中发挥作用,可以通过 STAT6/STAT3 途径降低促炎因子的表

达水平,从而抑制炎症的发生发展^[19]。

2.2 IL-37 的抗病毒作用

IL-37 不仅可抑制炎症和调控免疫应答,还有一定程度的抗病毒作用。IL-37 可抑制甲型流感病毒的复制,用 IL-37 处理感染流感病毒的 A549 细胞,流感病毒 mRNA 的复制水平下降。在甲型流感病毒患者体内发现血清中 IL-37 的水平明显高于健康受试者,感染甲型流感病毒后,在细胞水平上 IL-37 的表达水平也明显升高^[20]。IL-37 可通过调节 Th17/Tregs 细胞的免疫应答抑制 IL-6 的表达,促进 IL-17 A 的分泌,从而改善柯萨奇病毒 B3(Coxsackie viruses B3, CVB3) 诱导的病毒性心肌炎^[21]。IL-37 还可通过抑制单核细胞炎性标志物 sCD14 的水平从而在艾滋病病毒-1(human immunodeficiency virus-1, HIV-1) 中发挥作用,研究表明,在慢性 HIV-1 患者体内,IL-37 表达增加,且 IL-37 的表达与 HIV-1 储存库的大小有关^[22]。

3 IL-37 的作用方式及机制

IL-37 是一种具有双重作用的细胞因子,其可通过两种不同的机制发挥抗炎作用。在细胞内,促炎因子刺激促进 IL-37 前体的产生,并激活 caspase-1, IL-37 前体的羧基结构域上具有 caspase-1 切割位点,经切割后变成成熟形式的 IL-37,成熟的 IL-37 与磷酸化的 Smad3 结合,并转移到细胞核内,调节基因的转录^[23-24]。Smad3 是转化生长因子- β (TGF- β) 途径中的转录调节因子,通过促进 IL-37b 转运至细胞核而在 IL-37b 的生物学效应中发挥重要作用^[16]。IL-37b 与 Smad3 结合进入细胞核后,抑制 Toll 样受体诱导的促炎因子 IL-1 α 、IL-1 β 的产生,使其下游的 NF- κ B 和 MAPK 信号通路激活受阻,从而抑制 COX-2、IL-6、TNF 等的产生^[25]。此外,还可抑制 STAT1-4 的磷酸化过程,拮抗 STAT1-3 炎症通路^[26],通过抑制促炎信号传导级联反应,减弱先天免疫。研究发现,当使用 Smad3 阻断剂抑制 Smad3 后,IL-37 对炎症因子的抑制效果被阻断^[27]。

IL-37 前体和成熟形式均可通过非经典的分泌途径从细胞中释放出来^[28]。在细胞表面,IL-37 与 IL-18R α 、IL-1R8 结合形成三联体复合物抑制 IL-18 的信号传导通路^[29]。炎症反应发生时,IL-18 可与细胞表面的 IL-18R α 结合并招募 IL-18R β ,启动 MyD88 依赖性促炎途径,当 IL-37 与 IL-18R α 结合

后,招募 IL-1R8^[30-31],由于 IL-1R8 的 TIR 结构域与 IL-18R β 相比发生了突变,使其与 MyD88 结合的信号传导弱或无信号传导。IL-1R8 可调节多种下游途径和信号激酶的作用,如抑制 JNKs、NF- κ B 和 MAPK 等信号激酶的磷酸化,激活 Mer-PTEN-DOK 途径来传导抗炎信号,减少促炎基因表达,抑制促炎细胞因子的产生^[32];通过减少琥珀酸酯的产生,抑制 mTOR 的磷酸化,激活 AMPK 来恢复细胞的代谢。

4 结论与展望

IL-37 广泛作用于全身的多种促炎因子,在感染性疾病、自身免疫病及肿瘤中都发挥着至关重要的作用。TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、MCP-1 是引起流感导致的重症肺炎患者体内细胞因子风暴发生的重要因子,而 IL-37 可抑制 NF- κ B、MAPK 和 MyD88 信号蛋白的活化,从而抑制 IL-6、IL-1 α 、IL-1 β 等促炎因子的分泌,阻止细胞因子风暴的发生发展。因此,我们猜测 IL-37 可以通过抑制细胞因子风暴而在流感病毒感染导致的重症肺炎中发挥抑炎作用,但目前对于 IL-37 治疗流感导致的重症肺炎的研究甚少,需进一步探讨 IL-37 的生物学作用,明确研究过程中的给药时间点及时间窗,研究 IL-37 在重症肺炎中发挥作用的机制,将为治疗 H1N1 导致的重症肺炎提供新的治疗策略,也将为克服新型冠状病毒肺炎提供治疗思路。

参 考 文 献(References)

- [1] Fukuyama S, Kawaoka Y. The pathogenesis of influenza virus infections: the contributions of virus and host factors [J]. *Curr Opin Immunol*, 2011, 23(4): 481-486.
- [2] Dawood FS, Iuliano AD, Reed C, et al. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza a H1N1 virus circulation: a modelling study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2012, 12(9): 687-695.
- [3] 李沛. 糖皮质激素和补体抑制剂在流感病毒引起的重症肺炎治疗中的作用和机制研究 [D]. 北京:军事科学院; 2019.
Li P. The role and mechanism of glucocorticoids and complement inhibitors in the treatment of severe pneumonia caused by influenza virus [D]. Beijing: Academy of Military Sciences; 2019.
- [4] Cole SL, Ho LP. Contribution of innate immune cells to pathogenesis of severe influenza virus infection [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131(4): 269-283.
- [5] Opitz B, Rejaibi A, Dauber B, et al. IFN β induction by influenza a virus is mediated by RIG-I which is regulated by the viral NS1 protein [J]. *Cell Microbiol*, 2007, 9(4): 930-938.
- [6] 姚虹霞, 陆平成, 张军峰, 等. 清暑解表方对流感病毒 FMI 感染小鼠血清中 IL-6 及 IFN- γ 的影响 [J]. *中医药导报*, 2012, 18(3): 54-55.
Yao HX, Lu PC, Zhang JF, et al. Effect of Qingshu Jiebiao Recipe on IL-6 and IFN- γ in serum of mice infected with influenza virus FMI [J]. *Guide to Tradit Chin Med*, 2012, 18(3): 54-55.
- [7] Klemm C, Bruchhagen C, van Krüchten A, et al. Mitogen-activated protein kinases (MAPKs) regulate IL-6 over-production during concomitant influenza virus and *Staphylococcus aureus* infection [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 42473.
- [8] Van Reeth K. Cytokines in the pathogenesis of influenza [J]. *Vet Microbiol*, 2000, 74(1-2): 109-116.
- [9] McNamee EN, Masterson JC, Jedlicka P, et al. Interleukin 37 expression protects mice from colitis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(40): 16711-16716.
- [10] Bulau AM, Fink M, Maucksch C, et al. *In vivo* expression of interleukin-37 reduces local and systemic inflammation in concanavalin a-induced hepatitis [J]. *Sci World J*, 2011, 11: 2480-2490.
- [11] Sancilio S, Di GV, Quaglietta AM, et al. TRAIL promotes a pro-survival signal in erythropoietin-deprived human erythroblasts through the activation of an NF- κ B/I κ B α pathway [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2011, 25(3): 375-386.
- [12] Hossein NA, Mirzaei K, Aslani S, et al. MIF expression in induced peripheral blood mononuclear cells by vitamin D3 and its potential correlation with resting metabolic rate in obesity [J]. *Eur J Inflamm*, 2011, 9(2): 125-134.
- [13] 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.
- [14] 刘航, 李为民, 姚咏明. 白细胞介素-37 抗炎及免疫调节作用研究进展 [J]. *中华实验外科杂志*, 2017, 34(11): 1993-1996.
Liu H, Li WM, Yao YM. Research progress of interleukin-37 anti-inflammatory and immune regulation effects [J]. *Chin J Exp Surg*, 2017, 34(11): 1993-1996.
- [15] Nold MF, Nold PCA, Zepp JA, et al. IL-37 is a fundamental inhibitor of innate immunity [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(11): 1014-1022.
- [16] Quirk S, Agrawal DK. Immunobiology of IL-37: mechanism of action and clinical perspectives [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2014, 10(12): 1703-1709.
- [17] 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.
- [18] Teng X, Hu Z, Wei X, et al. IL-37 ameliorates the inflammatory process in psoriasis by suppressing proinflammatory cytokine production [J]. *J Immunol*, 2014, 192(4): 1815-1823.
- [19] 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.
- [20] Zhou F, Zhu CL, Niu ZL, et al. Influenza A virus inhibits influenza virus replication by inducing IL-37 [J]. *J Clin Lab Anal*, 2019, 33(1): e22638.
- [21] An B, Liu X, Li G, et al. Interleukin-37 ameliorates coxsackievirus B3-induced viral myocarditis by modulating the Th17/regulatory T cell immune response [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2017, 69(5): 305–313.
- [22] Højen JF, Rasmussen TA, Andersen KL, et al. Interleukin-37 expression is increased in chronic HIV-1-infected individuals and is associated with inflammation and the size of the total viral reservoir [J]. *Mol Med*, 2015, 21(1): 337–345.
- [23] 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- γ production [J]. *Cytokine*, 2002, 18(2): 61–71.
- [24] Bello RO, Chin VK, Abd Rachman IMF, et al. The role, involvement and function(s) of interleukin-35 and interleukin-37 in disease pathogenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4): 1149.
- [25] Malik A, Kanneganti TD. Function and regulation of IL-1 α in inflammatory diseases and cancer [J]. *Immunol Rev*, 2018, 281(1): 124–137.
- [26] Liu M, Chen J, Huang Y, et al. Triptolide alleviates isoprenaline-induced cardiac remodeling in rats via TGF- β 1/Smad3 and p38 MAPK signaling pathway [J]. *Pharmacol*, 2015, 70(4): 244–250.
- [27] 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.
- [28] Cavalli G, Dinarello CA. Suppression of inflammation and acquired immunity by IL-37 [J]. *Immunol Rev*, 2018, 281(1): 179–190.
- [29] Bufler P, Azam T, Gamboni RF, et al. A complex of the IL-1 homologue IL-1F7b and IL-18-binding protein reduces IL-18 activity [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(21): 13723–13728.
- [30] Tsutsumi N, Kimura T, Arita K, et al. The structural basis for receptor recognition of human interleukin-18 [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 5340.
- [31] Ge Y, Huang M, Yao YM. Recent advances in the biology of IL-1 family cytokines and their potential roles in development of sepsis [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2019, 45: 24–34.
- [32] Nold PCA, Lo CY, Rudloff I, et al. IL-37 requires the receptors IL-18 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.

[收稿日期] 2020-07-24