

[23] WEYAND A C, FLOOD V H. Von Willebrand disease: current status of diagnosis and management[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2021, 35(6):1085-1101.

[24] MORENO-CASTAO A B, RAMOS A, Pino M, et al. Diagnostic challenges in von Willebrand disease. Report of two cases with emphasis on multimeric and molecular analysis[J]. Platelets, 2021, 32(5):697-700.

[25] OTHMAN M, FAVALORO E J. 2B von Willebrand disease diagnosis: considerations reflecting on 2021 multiso-ciety guidelines[J]. Res Pract Thromb Haemost, 2021, 5(8):e12635.

[26] MCNICHOLAS A, SHARMAN, ROWE E L, et al. Adolescent with von Willebrand disease type 3 spontaneous abdominal hemorrhage[J]. J Emerg Nurs, 2021, 47(4): 661-668.

[27] FRANCHINI M, SEIDIZADEH O, MANNUCCI P M. Prophylactic management of patients with von Wille-brand disease [J]. Ther Adv Hematol, 2021, 12: 2040 6207211064064.

[28] CONNELL N T, FLOOD V H, BRIGNARDELLO-PE

TERSON R, et al. ASH ISTH NHF WFH guide-lines on the management of von Willebrand disease[J]. Blood Adv, 2021, 5(1):301-325.

[29] 王一铭, 李白, 刘玉峰. 儿童重型遗传性血管性血友病 2 例临床分析[J]. 临床儿科杂志, 2020, 38(9):4.

[30] LAVIN M, O'DONNELL J S. How I treat low von Will-ebrand factor levels [J]. Blood, 2019, 133(8):795-804.

[31] GILL J C, CASTAMAN G, WINDYGA J, et al. Hemo-static efficacy, safety, and pharmacokinetics of a recombi-nant von Willebrand factor in severe von Willebrand dis-ease[J]. Blood, 2015, 126(17):2038-2046.

[32] PEYVANDI F, MAMAEV A, WANG J D, et al. Phase 3 study of recombinant von Willebrand factor in patients with severe von Willebrand disease who are undergoing e-lective surgery[J]. J Thromb Haemost, 2019, 17:52-62.

[33] MCGRATH R T, MCRAE E, SMITH O P, et al. Platelet von Willebrand factor[J]. Br J Haematol, 2010, 148(6): 834-843.

(收稿日期:2022-05-13

修回日期:2023-01-11)

• 综 述 •

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2023. 06. 031

白细胞介素-37 的抗炎机制及其在新型冠状病毒感染中的研究进展

杨逸露¹ 综述, 吴显劲^{1,2△} 审校

1. 广东医科大学第一临床医学院, 广东湛江 524023; 2. 广东省惠州市中心人民医院检验中心, 广东惠州 516008

关键词: 白细胞介素-37; 新型冠状病毒感染; 抗炎作用

中图法分类号: R364. 5

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)06-0844-05

白细胞介素(IL)-37 是 IL-1 家族的新成员, 于 2000 年由基因数据库的硅质研究首次发现。与其他家族成员一样, 人 IL-37 基因也位于染色体 2 上, 它由 6 个外显子组成, 并通过选择性剪接分为 IL-37a、IL-37b、IL-37c、IL-37d 和 IL-37e 这 5 种不同的亚型, 除 IL-37a 有一个 N 端信号肽(由第 3 外显子编码)外, 大多数 IL-37 亚型不包含典型的信号肽, 而 IL-37b 是结构最完整、分子量最大的亚型^[1]。但与 IL-1 家族中的促炎因子不同的是, IL-37 是一种具有强大抗炎作用的细胞因子。现阶段已有许多研究表明, 在炎症的发生、发展过程中, IL-37 对机体的固有免疫和适应性免疫均起到抑制作用。IL-37 在哮喘、炎症性肠病、系统性红斑狼疮、风湿性关节炎、高血压及肥胖患者体内都有较高水平的表达^[2-5]。新型冠状病毒感染(COV-ID-19)是由严重急性呼吸系统综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2)感染引起以呼吸系统症状为主的局部或全身的炎症综合征, 给全球造成了严重的公共卫生安全问题, 威胁着全人类的健康。经研究表明, COV-ID-19 的严重程度与细胞因子风暴密切相关, 激增的

细胞因子和趋化因子可能是导致患者严重肺损伤的主要原因^[6-7]。本文将现有的 IL-37 抗炎机制及其与 COVID-19 患者体内各细胞因子相关性研究作一综述。

1 IL-37 的抗炎作用机制

IL-37 可通过细胞内和细胞外两种途径发挥其抗炎作用。在细胞外, IL-37 通过与细胞表面的受体 IL-18R α 结合, 传导信号发挥抗炎作用。在细胞内, IL-37 前体经 Caspase-1 剪切为成熟 IL-37, 与 Smad3 相互结合并转至细胞核, 进入细胞核中抑制促炎基因的转录。

1.1 细胞外途径

细胞外的 IL-37 与细胞表面的 IL-18 受体 α (IL-18R α) 和 IL-1 受体 8(IL-1R8) 形成复合物。起初推断 IL-37 可作为 IL-18R α 的受体拮抗剂, 阻断 IL-18 与 IL-18R α 结合后向细胞内传导的促炎信号, 但随后研究人员发现, IL-37 与 IL-18R α 结合的亲和力和仅为 IL-18 与其亲和力的 1/50, 且人重组 IL-37 剂量的递增对 IL-18 刺激的自然杀伤(NK)细胞产生干扰素(IFN)- γ 没有影响; 相反的是, 相较于高水平

△ 通信作者, E-mail: 360846172@qq. com。

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1167.R.20230224.1534.002.html>(2023-02-28)

的人重组 IL-37 而言,低水平的人重组 IL-37 能更有效地降低细胞因子的产生^[8]。有实验表明,在播散性白色念珠菌感染的小鼠模型中使用重组 IL-37,小鼠的存活率明显下降,这是由于小鼠体内诱导促炎激活状态来保护机体免受重复感染的机制受到 IL-37 的抑制,然而值得注意的是,IL-37 的抑制作用在缺乏 IL-18R α 的小鼠中丧失,由此可推测 IL-37 需要结合 IL-18R α 才能发挥它的抗炎作用^[9]。IL-37 并非 IL-18R α 的受体拮抗剂,但 IL-18 α 的沉默却导致炎症反应的增加,这表明存在一个抗炎配体和一个传递抑制性信号的共受体,并具有其功能。由于 IL-37 与 IL-18 结合蛋白结合,而 IL-18 与 IL-1R8 一样,具有单一的免疫球蛋白样结构域,所以一旦 IL-37 与 IL-18R α 结合,IL-1R8 就有可能成为被招募的抗炎共同受体。为了评估 IL-1R8 对 IL-37 抗炎功能的贡献,将 IL-37tg 小鼠与 IL-1R8 缺陷小鼠杂交,在这种杂交的后代(IL-37tg $\times$ IL-1R8 缺陷小鼠)、野生型小鼠、纯合子 IL-37tg 小鼠和 IL-1R8 缺陷小鼠腹腔注射脂多糖(LPS)。与预期的那样,IL-37tg 小鼠 LPS 诱导的反应明显低于其他组,各细胞因子水平也明显降低,这些结果表明,IL-37 在体内的抗炎活性依赖于 IL-1R8^[10]。

蛋白质组学和转录组学研究显示,IL-37 通过 IL-1R8 利用信号分子 Mer、PTEN、信号转导子与转录激活子 3(STAT3)和 p62(dok)的抗炎特性,抑制激酶 Fyn、转化生长因子 β 活化激酶 1(TAK1)、转录因子 NF- κ B 及丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)^[10]。此外,磷酸酶 PTEN 被 IL-37 以 IL-1R8 依赖的方式激活^[11]。其他被 IL-37-IL-1R8 抑制的促炎介质包括 AP-1 家族的成员 BATF。由于 BATF 有助于 Th17 细胞的极化,这种对 BATF 的抑制可能解释了 IL-37-IL-1R8 对 Th17 细胞介导的炎症反应的减弱作用^[12]。此外,IL-37-IL-1R8 信号抑制了多功能激酶 Fyn,这可能在 IL-37 抑制先天免疫中起到重要作用。Fyn 被激活后,Fyn 将整合素与 GTPase Ras 和 Erk 结合并激活 FADK;Fyn 还能促进脂肪组织相关炎症,使巨噬细胞极化远离抗炎的 M2 型,从而总体上作为胰岛素信号传导和炎症过程的促进剂^[13]。因此,IL-37 可以将巨噬细胞的极化从促炎的 M1 型转移到抗炎的 M2 型^[14]。

1.2 细胞内途径 免疫和非免疫细胞在促炎刺激后产生 IL-37 前体。人类 IL-37 有一个 Caspase-1 裂解位点,并在 LPS 刺激下转入细胞核。当使 IL-37 的 Caspase-1 位点突变为 Caspase-1 切割位点突变体 IL-37 (IL-37D20A)后发现,与表达正常 IL-37 的细胞相比,用突变的 IL-37D20A 转染的巨噬细胞表达较不成熟的 IL-37,且转染 IL-37D20A 的巨噬细胞中 LPS 诱导的 IL-6 水平显著增加。这表明炎症小体激

活 Caspase-1 是 IL-37 在巨噬细胞中发挥其细胞因子抑制功能所必需的^[15]。成熟的 IL-37 与 Smad3 形成复合物,并易位到细胞核内。Smad3 是一种由 TGF- β 和激活素 I 型受体激酶激活的细胞内信号转导和转录调节剂。Smad3 通过易位到细胞核内实现调节基因表达作用。Smad3 可以与 c-Fos 和 c-Jun 相互作用,从而调节不同的细胞因子和趋化因子表达,Smad3 是 TGF- β 的重要胞内转导物,可以调节淋巴组织和非淋巴组织中免疫细胞的增殖、活化和分化^[16],与成熟 IL-37 结合后,Smad3/IL-37 复合物可以下调促炎症细胞因子的转录,并抑制下游信号途径。另外,IL-37-Smad3 功能复合物还可以抑制转录因子活性蛋白-1(AP-1)、促丝裂原活化蛋白激酶(MAPK p38)和信号传导蛋白和转录激活物 1-4(STAT 1-4)的磷酸化,进而影响基因转录,最终抑制 Toll 样受体(TLR)诱导的促炎细胞因子的表达^[17]。

2 IL-37 与各细胞因子的相关性

IL-37 主要通过上述两种途径在多种疾病中调节细胞因子网络平衡,从而达到抑制炎症的效果。机体内存在多种细胞因子,形成一个稳定的细胞因子网络,疾病导致细胞因子网络平衡被打破,IL-37 通过与多种免疫细胞相互影响,调控免疫细胞分泌的细胞因子,维持细胞因子网络的平衡。

2.1 IL-1 IL-1 是一种具有多种生物学功能的细胞因子,主要参与炎症、免疫和造血等功能。其中 IL-1 β 是最突出的炎症介质之一,通过与 IL-1 受体 1(IL-1R1)结合导致炎症和免疫激活^[18]。IL-1R1 与 IL-1 α 和 IL-1 β 的结合能够招募共同受体 IL-1R3,形成一个三聚体信号复合物,这些过程会导致 MyD88 的募集和磷酸化的激活,从而激活促炎途径,诱导其他细胞因子的产生,放大许多疾病的炎症状态,包括冠状病毒引起的局部和全身炎症^[19]。IL-37 也可以实现对 IL-1 的抑制,缺乏 IL-37 的受试者更容易遇到炎症性疾病^[20]。

2.2 IL-6 IL-6 是感染引发的免疫反应中炎症的主要介质之一。在许多 COVID-19 患者中发现 IL-6 水平升高,并且与 COVID-19 的严重程度密切相关^[21]。有多项研究提示,IL-37 可以抑制炎症性疾病引起的 IL-6 水平升高^[22-23]。在 LPS 与 IL-1 β 分别刺激转染了 RiIL-37 的小鼠巨噬细胞和人肺泡上皮细胞系 A549 后,细胞因子 IL-1 α 和 IL-6 的水平大幅降低。通过研究 IL-37 在特应性皮炎(AD)抗炎机制的动物实验,也发现 IL-37b 可以通过调节细胞内 AMP 激活蛋白激酶(AMPK)和哺乳动物 mTOR 信号通路来抑制 IL-6 的表达等^[24]。

2.3 IL-4 IL-4 被称为“典型的免疫调节细胞因子”,在调节炎症、抗体生成、造血以及效应性 T 细胞反应等方面具有重要作用。IL-4 主要来源于 Th2 细

胞,当遇到抗原后,CD4⁺T 细胞分化为不同的功能亚群,其中 Th2 细胞遇到对应抗原时能大量扩增,表达转录因子 3(GATA3)并产生 IL-4。IL-4 能通过减少线粒体肿胀,逆转氧化损伤和增强 Bcl-2 表达,减少 TNF- α 的表达,增强大脑中胶质纤维酸性蛋白(GFAP)和 IL-10 的表达,从而起到免疫保护作用^[25]。IL-37 在体内减弱了 Th1 细胞的反应,增加了 Th2 细胞因子 IL-4 和 IL-13 的表达,进而促进了肝脏中巨噬细胞的 M2 型活化^[26]。

2.4 肿瘤坏死因子(TNF)- α TNF- α 是急性炎症期间由巨噬细胞/单核细胞产生的一种炎症细胞因子,负责细胞内各种信号事件,导致坏死或凋亡。在探讨 IL-37 对 TNF- α 和 IFN- γ 影响的体外实验中,IL-37 可以直接抑制 LPS 诱导的巨噬细胞活化,进而抑制巨噬细胞产生的 TNF- α 上调^[26]。

2.5 IL-10 IL-10 是一种在预防炎症和自身免疫性疾病方面具有关键作用的抗炎细胞因子。IL-10 可以由免疫系统的许多细胞表达,其中包括 T 细胞、B 细胞、树突细胞(DC)、巨噬细胞、NK 细胞等。因此,它作为不同免疫反应的反馈调节器起到了关键的作用。IL-37b 能明显上调脾脏和耳朵中的 Foxp3⁺ 调节性 T 细胞(Treg 细胞),同时明显增加血清 Treg 细胞因子 IL-10^[24]。

2.6 IFN- γ IFN- γ 能诱导活化 M1 型巨噬细胞,表达高水平促炎因子如 IL-12、IL-23、IL-1 β 和一氧化氮(NO)等,从而促进炎症过程^[23]。IL-37 可直接抑制 IFN- γ /TLR4 配体诱导的巨噬细胞 M1 型的活化,从而降低促炎细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-12 的表达。此外,IL-37 在体内减弱了 Th1 细胞的反应,增加了 Th2 细胞因子表达,进而促进了肝脏中巨噬细胞 M2 型活化。M2 型巨噬细胞激活的增加不仅进一步降低了 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-12 的表达,而且还增加了巨噬细胞中 IL-10 和 IL-1Ra 的表达,从而更有效地抑制了肝脏 IFN- γ 的表达^[24]。

3 IL-37 与 COVID-19

近期统计发现,COVID-19 患者体内有大量的细胞因子产生,且重症患者体内细胞因子水平要明显高于非重症患者,这提示 COVID-19 患者的肺部炎症及损伤是由细胞因子风暴产生,且与疾病的严重程度相关^[6]。例如 COVID-19 危重症患者的 IL-6 水平几乎是其他轻症患者的 10 倍,且死亡病例的 IL-6 水平更是明显升高^[27];临床 COVID-19 患者均能检测到高水平的 IL-1 β 、IL-1RA 和 TNF- α ,IL-1 可诱导产生一种强有力的促炎性和促凋亡蛋白 TNF,进而促进炎症的启动和扩大^[18];另外发现 IL-8、IL-10、TNF- α 和 IFN- γ ,也参与了 COVID-19 患者体内细胞因子风暴的发生和发展^[28]。病毒转移到血管紧张素转化酶 2(ACE2)细胞中,机体通过模式识别受体(PRRs)识别

受 SARS-CoV-2 影响的上皮细胞释放的损伤相关分子模式(DAMPs),或者通过特定的 Toll 样受体,即 TLR2 和 TLR4、维甲酸诱导基因 I(RIG-I)或黑色素瘤分化相关基因(MDA),直接识别病毒病原体相关分子模式(PAMPs)^[29]。SARS-CoV-2 进入靶细胞后会攻击细胞膜,使细胞裂解死亡,随后死亡细胞被吞噬清除,在清除过程中可分泌 IL-6、IL-8 等细胞因子参与细胞因子风暴的发生^[30]。

研究人类冠状病毒对细胞因子影响的细胞和动物实验表明,对 SARS-CoV-2 的 I 型和 III 型 IFN 反应失败是导致晚期免疫反应过度和严重 COVID-19 的原因。低水平的 IFN 应答可促进受感染的肺泡上皮细胞释放单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)及趋化因子 CCL2、CCL7,诱导血液中的单核细胞趋化到肺部,激活其 Janus 激酶(JAK)/STAT 信号通路,使单核细胞分化成巨噬细胞^[31],以巨噬细胞为主导的先天免疫应答启动,巨噬细胞的 PRRs 识别病毒并呈递病毒抗原给 T 淋巴细胞,进而诱导 T 淋巴细胞分化成为效应 T 细胞(Th1、Th2、Th17 细胞)。Th1 细胞分泌 IL-6、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和 TNF- α ,进一步活化单核细胞,继而使 IL-6 水平进一步升高^[32];Th2 细胞分泌大量的 IL-4、IL-5 等,参与体液免疫应答^[33];Th17 细胞分泌的 IL-17 和 IL-1 β 在炎症反应中发挥重要作用,IL-17 促进 GM-CSF 的分泌增多,趋化中性粒细胞在肺内发挥损伤作用;IL-1 β 同时发挥促炎功能以扩大肺组织中的炎症^[34]。在 COVID-19 患者体内这些不同的细胞因子水平升高引起细胞因子网络平衡失调,最终造成细胞因子风暴,引起局部或全身的炎症反应。

在目前的研究中,研究人员发现 IL-37 很可能在 SARS-CoV-2 感染期间发挥保护作用。治疗前早期升高的血浆 IL-37 与疾病的转归、低炎症细胞因子、高 IFN- α 、大量免疫细胞和低氧血症减少相关^[22]。IL-37 可有效拮抗 SARS-CoV-2 感染后 hACE2 转基因小鼠的炎症反应,早期给予 IL-37 可减少炎症细胞浸润,减轻肺组织损伤,从而促进疾病缓解。另外通过数据分析发现,使用 IL-37、IL-8、CRP 组合来区分轻、重症患者的灵敏度、特异度和受试者工作特征(ROC)曲线的曲线下面积均高于 3 项指标单独使用^[13,22]。M1 和 M2 型巨噬细胞极化的失衡可影响炎症反应的强度。RhIL-37 在体外下调 M1 型巨噬细胞中诱导型一氧化氮合酶、CD11c、IL-6 和 MCP-1 的表达,并通过抑制 Notch1 和 NF- κ B 通路的激活来抑制其极化。此外,它还上调了 M2 型巨噬细胞中 CD206 和 IL-10 的表达。因此,IL-37 可以将巨噬细胞的极化从促炎的 M1 型转移到抗炎的 M2 型^[35]。在 H1N1 感染的 BALB/c 小鼠实验中发现,IL-37 治疗可提高小鼠的存活率和体质量,并降低支气管肺泡灌洗液和肺组织中的肺动

脉指数、促炎细胞因子,减轻肺损伤^[36]。

4 总结与展望

IL-37 作为 IL-1 家族中的一种抗炎因子,它通过与膜受体形成复合物在细胞外调整传导信号,并与 Smad3 形成复合物进入细胞内调节基因表达,抑制多种促炎因子的释放和促进多种抑炎因子的释放,就像是炎症的调节器,保护机体免受炎症过度反应及其导致的组织损伤。从上文可知,IL-37 通过调节巨噬细胞活性抑制促炎因子释放,维稳机体内细胞因子网络的平衡,在 SARS-CoV-2 感染早期发挥了保护的作用。重症/危重症 COVID-19 患者的 IL-37 水平均较低,而较高水平的 IL-37 对于患者疾病的转归有积极的作用。相对较低 IL-37 水平的患者而言,高 IL-37 水平的患者体内促炎因子水平显著降低,CRP 等炎症指标水平也低于低 IL-37 水平的患者,因此 IL-37 水平对于 COVID-19 患者尤为重要,或可成为判断预后的标准之一。人 ACE2 转基因小鼠实验进一步验证了 IL-37 的抗炎能力,组织病理学检查显示肺部组织损伤明显减少。由此说明 IL-37 在 SARS-CoV-2 感染导致的细胞因子风暴中起到了至关重要的作用。但目前 IL-37 抗炎机制复杂,对 COVID-19 患者体内细胞因子风暴的作用机制不明,因此 IL-37 与 COVID-19 患者炎症研究具有重要的理论和实践意义,可能为 COVID-19 患者的治疗提供新思路。

参考文献

[1] BAI J, LI Y, LI M, et al. IL-37 as a potential biotherapeutics of inflammatory diseases[J]. *Curr Drug Targets*, 2020, 21(9):855-863.

[2] YE J, WANG Y, WANG Z, et al. Circulating IL-37 levels are elevated in patients with hypertension[J]. *Exp The Med*, 2021, 21(6):558-584.

[3] 高胜男, 林江涛. IL-37 的抗炎作用机制及其在哮喘中的研究进展[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2021, 41(6):488-492.

[4] CHEN Z, WANG S, LI L, et al. Anti-inflammatory effect of IL-37-producing T-cell population in dss-induced chronic inflammatory bowel disease in mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12):3884.

[5] BALLAK D B, VAN DIEPEN J A, MOSCHEN A R, et al. IL-37 protects against obesity-induced inflammation and insulin resistance[J]. *Nat Commun*, 2014, 5:4711.

[6] HUANG C, WANG Y, LI X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet (London, England)*, 2020, 395(10223):497-506.

[7] RUAN Q, YANG K, WANG W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China[J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(5):846-848.

[8] LI S, NEFF C P, BARBER K, et al. Extracellular forms of

IL-37 inhibit innate inflammation in vitro and in vivo but require the IL-1 family decoy receptor IL-1R8[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(8):2497-2502.

[9] WANG L, LIU Z, HUANG D, et al. IL-37 Exerts Anti-inflammatory effects in fetal membranes of spontaneous preterm birth via the NF- κ B and IL-6/STAT3 signaling pathway[J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020:1069563.

[10] NOLD-PETRY C A, LO C Y, 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.

[11] HEINDL M, HÄNDEL N, NGEOW J, et al. Autoimmunity, intestinal lymphoid hyperplasia, and defects in mucosal B-cell homeostasis in patients with PTEN hamartoma tumor syndrome[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(5):1093-1096.

[12] GULEN M F, KANG Z, BULEK K, et al. The receptor SIGIRR suppresses Th17 cell proliferation via inhibition of the interleukin-1 receptor pathway and mTOR kinase activation[J]. *Immunity*, 2010, 32(1):54-66.

[13] LEE T A, KWON H, ZONG H, et al. Fyn deficiency promotes a preferential increase in subcutaneous adipose tissue mass and decreased visceral adipose tissue inflammation[J]. *Diabetes*, 2013, 62(5):1537-1546.

[14] ZHOU P, LI Q, SU S, et al. Interleukin 37 suppresses M1 macrophage polarization through inhibition of the notch1 and nuclear factor kappa B pathways[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:56.

[15] BULAU A, NOLD M F, LI S, et al. Role of caspase-1 in nuclear translocation of IL-37, release of the cytokine, and IL-37 inhibition of innate immune responses[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(7):2650-2655.

[16] 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.

[17] LIU L, XUE Y, ZHU Y, et al. Interleukin 37 limits monosodium urate crystal-induced innate immune responses in human and murine models of gout[J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18(1):268.

[18] TAHTINEN S, TONG A J, HIMMELS P, et al. IL-1 and IL-1ra are key regulators of the inflammatory response to RNA vaccines[J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(4):532-542.

[19] HARA N, ALKANANI A K, DINARELLO C A, et al. Modulation of virus-induced innate immunity and type 1 diabetes by IL-1 blockade[J]. *Innate Immun*, 2014, 20(6):574-584.

[20] TSILIONI I, PATEL A B, PANTAZOPOULOS H, et al. IL-37 is increased in brains of children with autism spectrum disorder and inhibits human microglia stimulated by neurotensin[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(43):21659-21665.

[21] GUIRAO J J, CABRERA C M, JIMÉNEZ N, et al. High

serum IL-6 values increase the risk of mortality and the severity of pneumonia in patients diagnosed with COVID-19[J]. *Mol Immunol*, 2020, 128:64-68.

[22] 李慧敏, 罗红, 周湧. 慢性阻塞性肺疾病患者 IL-37 与 IL-6、IL-17 相关性研究[J]. *实用预防医学*, 2020, 27(4): 506-508.

[23] RAFIEI A, AHMADI R, KAZEMIAN S, et al. Serum levels of IL-37 and correlation with inflammatory cytokines and clinical outcomes in patients with coronary artery disease[J]. *J Investig Med*, 2022, 70(8):1720-1727.

[24] HOU T, SUN X, ZHU J, et al. IL-37 ameliorating allergic inflammation in atopic dermatitis through regulating microbiota and AMPK-mTOR signaling pathway-modulated autophagy mechanism[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:752.

[25] AHRAS-SIFI N, LARABA-DJEBARI F. Immunomodulatory and protective effects of interleukin-4 on the neuropathological alterations induced by a potassium channel blocker[J]. *J Neuroimmunol*, 2021, 355:577549.

[26] 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.

[27] CHEN X, ZHAO B, QU Y, et al. Detectable serum severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 level in critically ill patients with coronavirus disease 2019 [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(8): 1937-1942.

[28] KIM J S, LEE J Y, YANG J W, et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19 [J]. *Theranostics*, 2021, 11(1):316-329.

[29] ZIEGLER C G K, ALLON S J, NYQUIST S K, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues[J]. *Cell*, 2020, 181(5): 1016-1035.

[30] RAMBALDI A, GRITTI G, MICÒM C, et al. Endothelial injury and thrombotic microangiopathy in COVID-19: treatment with the lectin-pathway inhibitor narsoplimab [J]. *Immunobiology*, 2020, 225(6):152001.

[31] MERAD M, MARTIN J C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(6): 355-362.

[32] ZHOU Y, FU B, ZHENG X, et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients[J]. *Natl Sci Rev*, 2020, 7(6): 998-1002.

[33] SALLUSTO F. Heterogeneity of Human CD4(+) T Cells Against Microbes[J]. *Annu Rev Immunol*, 2016, 34:317-334.

[34] WU D, YANG X O. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2020, 53(3): 368-370.

[35] LI A, LING Y, SONG Z, et al. Early plasma IL-37 responses accompanied with low inflammatory cytokines correlate with benign clinical outcomes in COVID-19 patients[C/OL]// 第十四届全国免疫学学术大会学术报告. 北京:中国免疫学会, 2021:79.

[36] QI F, LIU M, LI F, et al. Interleukin-37 ameliorates influenza pneumonia by attenuating macrophage cytokine production in a MAPK-dependent manner[J]. *Front Microbiol*, 2019, 10:2482.

(收稿日期:2022-12-01 修回日期:2023-01-03)

(上接第 811 页)

[7] 周君. 振幅整合脑电图在新生儿脑损伤临床应用中研究的进展[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(8):1952-1957.

[8] 赵莹, 徐艳, 吴铭, 等. pNF-H、MMP-9 联合 aEEG 对早产儿脑损伤的早期预测价值[J]. *中国生育健康杂志*, 2021, 32(4):324-329.

[9] PU Y, ZHU Z, YANG Q, et al. Significance of amplitude integrated electroencephalography in early stage of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy and cerebral function monitoring in neonatal intensive care units[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(8):9437-9443.

[10] 黄云倩, 吴晓萍. aEEG 在窒息新生儿早期脑损伤与预后预测中的应用及其临床意义[J]. *卒中与神经疾病*, 2020, 27(1):78-81.

[11] 陈维娟, 赵飞, 苏贝贝, 等. 磁敏感加权成像在颅脑损伤中的价值[J]. *中国医学计算机成像杂志*, 2020, 26(1):9-13.

[12] LOTAN E, MORLEY C, NEWMAN J, et al. Prevalence of cerebral microhemorrhage following chronic blast-related mild traumatic brain injury in military service members using susceptibility-weighted MRI[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2018, 39(7):1222-1225.

[13] 王红坡, 闫瑞芳, 韩东明, 等. 磁敏感加权成像联合血清脑源性神经营养因子、水通道蛋白-4 检测对新生儿窒息早期脑损伤的诊断价值[J]. *安徽医药*, 2021, 25(7):1343-1346.

[14] 侯明杰, 金美善, 李金成. 磁共振弥散加权成像联合磁敏感加权成像序列对于早期新生儿缺氧缺血性脑损伤的诊断价值[J]. *实用医技杂志*, 2022, 29(2):176-179.

(收稿日期:2022-08-02 修回日期:2023-01-19)