

IL-35 和 IL-37 在幽门螺杆菌相关性胃炎和胃溃疡患者中的表达及临床意义

王 琼 吕 颖

【摘要】 目的 探究 IL-35 和 IL-37 在幽门螺杆菌 (*Hp*) 相关性胃炎和胃溃疡患者中表达水平的差异。**方法** 选择 2019 年 6 月至 2021 年 6 月中国人民解放军联勤保障部队第九四一医院收治的胃炎和胃溃疡患者作为研究对象。经纳入、排除标准筛选,共入组 124 例患者,其中 *Hp* 相关性胃炎患者 42 例(设为 HAG 组),非 *Hp* 相关性胃炎患者 24 例(设为 nHAG 组),*Hp* 相关性胃溃疡患者 38 例(设为 HGU 组),非 *Hp* 相关性胃溃疡患者 20 例(设为 nHGU 组)。采用 ELISA 法检测血浆中 IL-35 和 IL-37 蛋白的表达水平。采用实时荧光定量 PCR 法检测胃黏膜组织中 IL-35 和 IL-37 mRNA 的表达水平。采用 logistic 回归模型分析影响 *Hp* 相关性胃溃疡发生的危险因素。**结果** 与 nHAG 组相比,HAG 组血浆中 IL-35 和 IL-37 蛋白的表达水平,以及胃黏膜组织中 IL-35 和 IL-37 mRNA 的相对表达量均显著降低(P 均 <0.05)。与 nHGU 组相比,HGU 组血浆中 IL-35 和 IL-37 蛋白的表达水平,以及胃黏膜组织中 IL-35 和 IL-37 mRNA 的相对表达量均显著降低(P 均 <0.05)。*Hp* 相关性胃溃疡患者血浆中 IL-37 蛋白的表达水平,以及胃黏膜组织中 IL-35 和 IL-37 mRNA 的相对表达量均与胃溃疡的发生呈负相关,且均为胃溃疡发生的保护因素(P 均 <0.05)。**结论** *Hp* 相关性胃炎和胃溃疡患者中 IL-35 和 IL-37 均呈低表达,两者对于诊断胃炎和胃溃疡患者是否感染 *Hp* 具有一定应用价值。

【关键词】 幽门螺杆菌;胃炎;胃溃疡;IL-35;IL-37

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-534X. 2023. 06. 005

Expression and clinical significance of IL-35 and IL-37 in *Helicobacter pylori*-associated gastritis and gastric ulcer patients

WANG Qiong. Department of Examination the Blood Transfusion, No. 941 Hospital, Joint Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Xining 810007, China; LYU Ying. Department of Facial Features, No. 941 Hospital, Joint Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Xining 810007, China

【Abstract】 Objective This paper is to investigate the differences in IL-35 and IL-37 expressions in *Helicobacter pylori* (*Hp*)-associated gastritis and gastric ulcer patients. **Methods** Patients with gastritis and gastric ulcer admitted to the No. 941 Hospital of Joint Support Force of the Chinese People's Liberation Army between June 2019 and June 2021 were selected as the study subjects, and 124 patients were enrolled after screening according to the inclusion and exclusion criteria, including 42 patients with *Hp*-associated gastritis (HAG group), 24 patients with non-*Hp*-associated gastritis (nHAG group), 38 patients with *Hp*-associated gastric ulcer (HGU group), and 20 patients with non-*Hp*-associated gastric ulcer (nHGU group). The expression of IL-35 and IL-37 protein in plasma were detected by ELISA, and the expression of IL-35 and IL-37 mRNA in gastric mucosa were detected by real-time fluorescence quantitative PCR. The risk factors of *Hp*-related gastric ulcer were analyzed by logistic regression model. **Results** Compared with the nHAG group, the expression of IL-35 and IL-37 in plasma and the relative expression of IL-35 and

IL-37 mRNA in gastric mucosa in the HAG group are decreased, with a statistically significant difference ($P < 0.05$). Compared with the nHGU group, the expression of IL-35 and IL-37 in plasma and the relative expression of IL-35 and IL-37 mRNA in gastric mucosa in the HGU group are decreased, with a statistically significant difference ($P < 0.05$). The expression of IL-37 protein in plasma and the relative expression of IL-35 and IL-37 mRNA in gastric mucosa of patients with *Hp*-related gastric ulcer are negatively correlated with the occurrence of gastric ulcer, and are protective factors of gastric ulcer ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression of IL-35 and IL-37 are low in patients with *Hp*-related gastritis and gastric ulcer, both of which have a certain application value in distinguishing whether patients with gastritis and gastric ulcer are infected with *Hp*.

【Key words】 *Helicobacter pylori*; Gastritis; Gastric ulcer; IL-35; IL-37

幽门螺杆菌 (*Hp*) 是生长于人类胃部的一种特殊致病菌, *Hp* 感染者常伴随急性或慢性炎症反应^[1]。据统计, 全球约 50% 的人群已感染 *Hp*, 其中 2%~5% 会发生胃癌, 因此 *Hp* 感染被认为是导致胃部疾病发生的重要因素^[2]。胃炎是 *Hp* 感染者常见的并发症, 根据症状持续时间可分为急性胃炎和慢性胃炎, 其中慢性胃炎通常是胃溃疡和胃癌等较严重胃部疾病的前驱疾病。研究表明, 70%~85% 的胃溃疡和 90%~95% 的十二指肠溃疡是由 *Hp* 感染诱发的^[3]。IL-35 是 IL-12 家族成员, 被认为是一种抗炎细胞因子, 可以在多种病原体感染过程中调节免疫反应和炎症反应^[4-5]。IL-37 是 IL-1 家族成员, 广泛存在于骨髓、睾丸、淋巴结、胸腺和皮肤等组织器官中, 其被认为具有一定的抗炎作用^[6-7]。IL-35 和 IL-37 在多种病原体感染者中表达水平的变化已有不少报道, 但关于两者在 *Hp* 感染导致的胃炎和胃溃疡患者中表达水平变化的报道较少。本研究探讨了 IL-35 和 IL-37 在 *Hp* 相关性胃炎和胃溃疡患者中表达水平的差异及临床意义。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

选择 2019 年 6 月至 2021 年 6 月中国人民解放军联勤保障部队第九四一医院收治的胃炎和胃溃疡患者作为研究对象。纳入标准: (1) 行胃镜检查, 且结果显示有胃黏膜改变; (2) 符合《慢性胃炎基层诊疗指南 (2019 年)》^[8] 中胃炎的诊断标准; (3) 符合《消化性溃疡基层诊疗指南 (2023 年)》^[9] 中消化性溃疡的诊断标准, 且经胃镜确诊; (4) 符合《第六次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告 (非根除治疗部分)》^[10] 中 *Hp* 感染的诊断标准。排除标准: (1) 近 2 个月内服用过阿司匹林或非甾体抗炎药; (2) 合并恶性肿瘤; (3) 合并严重代谢性疾病或自

身免疫病; (4) 服用免疫抑制剂; (5) 感染 HBV、丙型肝炎病毒 (HCV) 或人类免疫缺陷病毒 (HIV) 等。最终纳入 124 例患者, 其中 *Hp* 相关性胃炎和胃溃疡患者共 80 例, 非 *Hp* 相关性胃炎和胃溃疡患者共 44 例。所有入组患者及家属均签署知情同意书, 本研究获得医院医学伦理委员会批准。

1.2 分组和资料收集

在入组的 124 例患者中, *Hp* 相关性胃炎患者 42 例 (设为 HAG 组), 非 *Hp* 相关性胃炎患者 24 例 (设为 nHAG 组), *Hp* 相关性胃溃疡患者 38 例 (设为 HGU 组), 非 *Hp* 相关性胃溃疡患者 20 例 (设为 nHGU 组)。收集所有入组患者的性别、年龄、BMI, 以及血清总胆固醇 (TC)、尿酸 (UA)、ALT、AST 和 C 反应蛋白 (CRP) 水平等临床资料。

1.3 样本采集

采集入组患者的空腹外周血 10 mL, 500×g 离心 10 min, 分离血浆, 所得血浆冻存于 -80 °C 冰箱, 待后续实验检测其中 IL-35 和 IL-37 的表达水平。所有入组患者在行胃镜检查时采集胃黏膜活体组织, 碾碎后加入裂解液在冰上充分裂解, 使用总 RNA 提取试剂盒和反转录试剂盒 [均购自赛默飞世尔科技 (中国) 有限公司] 获取 cDNA, 冻存于 -80 °C 冰箱, 待测。

1.4 血浆中 IL-35 和 IL-37 蛋白的表达水平检测

采用 ELISA 法检测血浆中 IL-35 和 IL-37 蛋白的表达水平。取 1.3 中的血浆在室温下融化, 500×g 离心 5 min, 使用 ELISA 检测试剂盒 (购自美国 R&D 公司) 并严格按照说明书进行操作。使用 HM-96A 型多功能酶标仪 (购自山东恒美电子科技有限公司) 进行比色分析, 测定样本在 450 nm 波长处的光密度 (OD) 值, 绘制标准曲线, 根据 OD 值计算样本含量。

1.5 胃黏膜组织中 *IL-35* 和 *IL-37* mRNA 的表达水平检测

采用实时荧光定量 PCR 法检测胃黏膜组织中 *IL-35* 和 *IL-37* mRNA 的表达水平。单个样本的 PCR 反应体系包括 Master mix、*IL-35* 或 *IL-37* 的正向引物和反向引物各 1 μ L、样本 cDNA 和 ddH₂O。PCR 反应条件：95 $^{\circ}$ C 预处理 5 min；95 $^{\circ}$ C 40 s，60 $^{\circ}$ C 40 s，72 $^{\circ}$ C 15 s，共计 35 个循环；最后 4 $^{\circ}$ C 2 h。以 GAPDH 作为内参，采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 *IL-35* 和 *IL-37* mRNA 的相对表达量。引物由生工生物工程（上海）股份有限公司设计并合成，引物序列见表 1。

表 1 引物序列

引物名称	序列
<i>IL-35</i>	正向：5'-AACCAAGAATGAGAGTTGCCTAA-3'
	反向：5'-GAACTCCACCTGGTACATCTTC-3'
<i>IL-37</i>	正向：5'-AGTGAGGTCAGCGATTAGGAA-3'
	反向：5'-TTAGTGAGCAGGTTTGGTGTTC-3'
GAPDH	正向：5'-ACACCCACTCTCCACCTTTC-3'
	反向：5'-GTCCACCACCCTGTGCTGTA-3'

1.6 统计学方法

应用 SPSS 23.0 和 GraphPad 8.0 软件进行统计

学分析。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示，2 组间比较采用独立样本 *t* 检验，多组间比较采用方差分析。计数资料以例 (%) 表示，组间比较采用卡方检验。采用 Spearman 相关系数法分析 *Hp* 相关性胃炎和胃溃疡患者中 *IL-35* 和 *IL-37* 的表达水平与胃溃疡发生的相关性。采用 logistic 回归模型分析影响 *Hp* 相关性胃溃疡发生的危险因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组的临床资料比较

结果表明，4 组的年龄、性别构成，以及 BMI、TC、UA、ALT、AST 和 CRP 水平的差异均无统计学意义 (P 均 >0.05)，提示具有可比性。见表 2。

2.2 HAG 组和 nHAG 组中 *IL-35* 和 *IL-37* 的表达水平比较

由表 3 可知，与 nHAG 组相比，HAG 组患者血浆中 *IL-35* 和 *IL-37* 蛋白的表达水平，以及胃黏膜组织中 *IL-35* 和 *IL-37* mRNA 的相对表达量均显著降低，组间的差异均有统计学意义 (P 均 <0.05)。

表 2 各组的临床资料比较

项目	HAG 组 ($n=42$)	HGU 组 ($n=38$)	nHAG 组 ($n=24$)	nHGU 组 ($n=20$)	统计值	P 值
年龄 / 岁	38.88 \pm 10.43	37.11 \pm 9.01	35.92 \pm 9.85	42.30 \pm 8.08	$t=1.918$	0.130
性别					$\chi^2=0.122$	0.989
男性	28	25	15	13		
女性	14	13	9	7		
BMI/kg \cdot m ⁻²	22.36 \pm 3.19	23.34 \pm 4.25	23.02 \pm 4.81	22.25 \pm 2.91	$t=0.590$	0.623
TC/mmol \cdot L ⁻¹	4.93 \pm 0.69	5.15 \pm 0.78	5.17 \pm 0.70	5.10 \pm 0.66	$t=0.856$	0.466
UA/ μ mol \cdot L ⁻¹	332.99 \pm 71.27	338.09 \pm 58.44	337.63 \pm 64.77	323.34 \pm 64.62	$t=0.256$	0.857
ALT/U \cdot L ⁻¹	22.65 \pm 6.37	23.04 \pm 5.75	21.51 \pm 4.49	23.31 \pm 5.25	$t=0.466$	0.706
AST/U \cdot L ⁻¹	21.88 \pm 7.64	22.26 \pm 7.30	21.56 \pm 5.26	21.10 \pm 7.20	$t=0.131$	0.941
CRP/mg \cdot L ⁻¹	6.76 \pm 3.45	6.87 \pm 2.97	4.94 \pm 3.18	5.99 \pm 2.41	$t=2.330$	0.078

表 3 HAG 组和 nHAG 组中 *IL-35* 和 *IL-37* 的表达水平比较

项目	HAG 组 ($n=42$)	nHAG 组 ($n=24$)	t 值	P 值
<i>IL-35</i> /ng \cdot L ⁻¹	164.04 \pm 20.41	211.87 \pm 30.59	7.611	<0.001
<i>IL-35</i> mRNA	0.19 \pm 0.03	0.38 \pm 0.11	9.679	<0.001
<i>IL-37</i> /ng \cdot L ⁻¹	33.97 \pm 4.53	45.23 \pm 3.97	10.151	<0.001
<i>IL-37</i> mRNA	0.13 \pm 0.05	0.20 \pm 0.12	3.365	0.001

2.3 HGU 组和 nHGU 组中 *IL-35* 和 *IL-37* 的表达水平比较

由表 4 可知，与 nHGU 组相比，HGU 组血浆

中 *IL-35* 和 *IL-37* 蛋白的表达水平，以及胃黏膜组织中 *IL-35* 和 *IL-37* mRNA 的相对表达量均显著降低，组间的差异均有统计学意义 (P 均 <0.05)。

表 4 HGU 组和 nHGU 组中 IL-35 和 IL-37 的表达水平比较

项目	HGU 组 ($n=38$)	nHGU 组 ($n=20$)	t 值	P 值
IL-35/ng•L ⁻¹	149.01±41.52	214.11±33.32	6.053	<0.001
IL-35 mRNA	0.14±0.04	0.35±0.21	6.023	<0.001
IL-37/ng•L ⁻¹	29.19±3.69	43.70±5.21	12.313	<0.001
IL-37 mRNA	0.10±0.04	0.21±0.08	7.163	<0.001

2.4 Hp 相关性胃炎和胃溃疡患者的各项指标与胃溃疡发生的相关性

结果显示, Hp 相关性胃溃疡患者血浆中 IL-37 蛋白的表达水平, 以及胃黏膜组织中 IL-35 和 IL-37 mRNA 的相对表达量均与胃溃疡的发生呈负相关 (P 均<0.05), 其余指标与胃溃疡的发生均无显著相关性 (P 均>0.05)。见表 5。

2.5 胃溃疡发生的影响因素分析

以 Hp 相关性胃炎和胃溃疡患者是否发生胃溃疡作为因变量 (发生胃溃疡=1, 未发生胃溃疡=0), 以 2.4 中具有统计学意义 (P <0.05) 的项目 (包括 IL-35 mRNA、IL-37 和 IL-37 mRNA) 作为自变量, 纳入 logistic 回归模型分析, 结果显示 IL-35 mRNA、IL-37 和 IL-37 mRNA 均为胃溃疡发生的保护因素 (P 均<0.05)。见表 6。

表 5 Hp 相关性胃溃疡患者的各项指标与胃溃疡发生的相关性

项目	r 值	P 值
年龄	-0.096	0.397
性别	-0.009	0.935
BMI	0.167	0.139
TC	0.146	0.197
UA	0.017	0.879
ALT	0.075	0.507
AST	-0.034	0.767
CRP	0.026	0.819
IL-35	-0.176	0.119
IL-35 mRNA	-0.532	0.001
IL-37	-0.520	0.001
IL-37 mRNA	-0.325	0.003

表 6 影响胃溃疡发生的 logistic 回归模型分析

项目	β 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
IL-35 mRNA	-31.718	12.071	0.001	0.001	0.001~0.002
IL-37	-0.262	9.101	0.003	0.769	0.649~0.912
IL-37 mRNA	-21.910	7.169	0.007	0.001	0.001~0.003

3 讨论

Hp 感染是胃炎、胃溃疡等消化系统疾病的重要致病因素, 也是导致消化道肿瘤发生及进展的重要因素^[11]。患者感染 Hp 后, 致病菌会穿透胃壁黏液层, 定植于胃上皮细胞表面并大量增殖, 同时伴随毒素因子及多种炎症细胞因子在细菌定植处大量累积, 引发局部及全身性免疫反应和炎症反应, 加重胃黏膜损伤程度, 最终导致不同程度的消化系统疾病^[12-13]。研究表明, 多种炎症细胞因子参与了 Hp 感染引起的胃黏膜损伤过程, 其中 IL 家族扮演了重要角色^[14]。IL-1、IL-6 和 IL-27 等促炎细胞因子在 Hp 相关性消化道疾病患者中表达水平的变化已有不少报道^[15-16], 但关于抗炎细胞因子 (如 IL-35、IL-37) 的表达水平变化尚未明确, 本研究对此进行了探讨。

研究表明, 在多种急慢性感染性疾病、免疫相关疾病患者中, IL-35 具有抑制炎症细胞增殖的

作用^[17]。在自身免疫性结肠炎患者中, IL-35 抑制 Th1 和 Th17 细胞增殖的作用较 IL-27 更强, 其可以在一定程度上避免因过度自身免疫反应导致的肠道损伤^[18]。p35 和 EBI3 是 IL-35 的 2 个亚基, 均参与了免疫反应和炎症反应过程。研究表明, p35 可减轻单纯疱疹病毒性角膜炎 (HSK) 合并慢性 HBV 感染大鼠的炎症反应, 而 EBI3 能够通过下调 IL-17 和 IL-22 的表达及抑制 Th17 细胞的活性, 从而减弱大鼠的免疫防御功能^[19]。IL-37 在多种病理、生理过程中发挥着抗炎作用。巨噬细胞和上皮细胞可以通过分泌 IL-37 抑制其他炎性细胞因子 (如 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等) 的表达^[20]。研究表明, IL-37 通过附着在 IL-18R α 、IL-18BP 和 IL-37/IL-18R α 复合体上而激活抗炎反应^[21]; 另有研究表明, IL-37 在受到机体内外源性因素的刺激后会被半胱氨酸特异性天冬氨酸蛋白酶-1 (caspase-1) 激活, 通过改变细胞膜通透性而发挥抗菌、抗病毒、

中和内毒素及抑癌等多种免疫防御作用^[22]。

本研究结果显示, *Hp* 相关性胃炎和胃溃疡患者血浆中 IL-35 和 IL-37 蛋白的表达水平, 以及胃黏膜组织中 *IL-35* 和 *IL-37* mRNA 的相对表达量均较未感染者显著降低; 此外, 通过相关性分析发现血浆中 IL-37 蛋白的表达水平, 以及胃黏膜组织中 *IL-35* 和 *IL-37* mRNA 的相对表达量均与 *Hp* 相关性胃溃疡的发生呈负相关, 而血浆中 IL-35 蛋白的表达水平与 *Hp* 相关性胃溃疡的发生无显著相关性, 这可能与纳入研究的样本量较少, 或 ELISA 检测结果的偏倚有关。本研究中 logistic 回归模型分析结果显示, *IL-35* mRNA、IL-37 和 *IL-37* mRNA 均为胃溃疡发生的保护因素。以上结果提示, *Hp* 感染会降低抗炎细胞因子 IL-35 和 IL-37 的蛋白表达水平和转录水平。由此推测, *Hp* 可能通过上述途径抑制机体固有免疫防御和特异性免疫防御功能, 导致 *Hp* 定植处的胃黏膜屏障受损, 进而诱导 *Hp* 相关性胃炎患者的病情加重, 但 *Hp* 相关性胃炎是否更容易进展为胃溃疡或胃癌, 仍有待进一步验证。

综上所述, *Hp* 相关性胃炎和胃溃疡患者中 IL-35 和 IL-37 均呈低表达, 两者对于诊断胃炎和胃溃疡患者是否感染 *Hp* 具有一定应用价值。本研究存在一定的局限性: 首先, 本研究为单中心研究, 且所有入组患者均需行胃镜检查及活体组织检查, 导致最终纳入的病例数较少, 今后的研究需扩大样本量; 其次, 本研究仅选择了 IL-35 和 IL-37 作为观察指标, 未对其他炎症细胞因子进行检测; 最后, 本研究探讨了 IL-35 和 IL-37 在 *Hp* 相关性与非 *Hp* 相关性胃炎和胃溃疡患者中表达水平的差异, 今后需进一步分析两者发挥抗炎效应的具体作用机制。

参考文献

- 1 吴林苗, 江剑平. 幽门螺杆菌致病机制及其治疗方式研究进展 [J]. 保健医学研究与实践, 2021, 18(4): 144-148.
- 2 黄雨梅, 李昌平. 难治性 *Hp* 感染的诊治策略研究进展 [J]. 现代临床医学, 2020, 46(1): 65-68, 72.
- 3 申玲玲, 赵福广. 幽门螺旋杆菌与胃溃疡的致病关系 [J]. 生命的化学, 2019, 39(6): 1070-1075.
- 4 Xiang XG, Xie Q. IL-35: a potential therapeutic target for controlling hepatitis B virus infection[J]. J Dig Dis, 2015, 16(1): 1-6.
- 5 Cai Z, Zhang S, Wu P, et al. A novel potential target of IL-35-regulated JAK/STAT signaling pathway in lupus nephritis[J]. Clin Transl Med, 2021, 11(2): e309.
- 6 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.
- 7 Samarani S, Abulkhir A, Amre D, et al. The anti-inflammatory IL-37/SIGIRR axis is functionally compromised in HIV infection[J]. AIDS, 2019, 33(11): 1693-1703.
- 8 中华医学会, 中华医学杂志社, 中华医学会消化病学分会, 等. 慢性胃炎基层诊疗指南 (2019 年) [J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19(9): 768-775.
- 9 中华医学会, 中华医学杂志社, 中华医学会消化病学分会, 等. 消化性溃疡基层诊疗指南 (2023 年) [J]. 中华全科医师杂志, 2023, 22(11): 1108-1117.
- 10 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 第六次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告 (非根除治疗部分) [J]. 中华消化杂志, 2022, 42(5): 289-303.
- 11 Lahner E, Carabotti M, Annibale B. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in atrophic gastritis[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(22): 2373-2380.
- 12 FitzGerald R, Smith SM. An overview of *Helicobacter pylori* infection[J]. Methods Mol Biol, 2021, 2283: 1-14.
- 13 Yang JC, Lu CW, Lin CJ. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: current status and future concepts[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(18): 5283-5293.
- 14 Yang H, Wei B, Hu B. Chronic inflammation and long-lasting changes in the gastric mucosa after *Helicobacter pylori* infection involved in gastric cancer[J]. Inflamm Res, 2021, 70(10-12): 1015-1026.
- 15 Filaly HE, Outlioua A, Medyouf H, et al. Targeting IL-1 β in patients with advanced *Helicobacter pylori* infection: a potential therapy for gastric cancer[J]. Future Microbiol, 2022, 17: 633-641.
- 16 Jing D, Jin J, Mei Z, et al. Effects of *Helicobacter pylori* infection and interleukin 6 on the expression of ITIH4 in human gastric cancer cells[J]. Transl Cancer Res, 2020, 9(8): 4656-4665.
- 17 Li M, Liu Y, Fu Y, et al. Interleukin-35 inhibits lipopolysaccharide-induced endothelial cell activation by downregulating inflammation and apoptosis[J]. Exp Cell Res, 2021, 407(2): 112784.
- 18 Li Y, Jie Y, Wang X, et al. Serum IL-35 is decreased in overweight patients with rheumatoid arthritis: its correlation with Th1/Th2/Th17-related cytokines[J]. BMC Immunol, 2021, 22(1): 42.
- 19 Frank GM, Divito SJ, Maker DM, et al. A novel p40-independent function of IL-12p35 is required for progression and maintenance of herpes stromal keratitis[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010, 51(7): 3591-3598.
- 20 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.
- 21 Wawrocki S, Seweryn M, Kielniewski G, et al. IL-18/IL-37/IP-10 signalling complex as a potential biomarker for discriminating active and latent TB[J]. PLoS One, 2019, 14(12): e0225556.
- 22 Cavalli G, Dinarello CA. Suppression of inflammation and acquired immunity by IL-37[J]. Immunol Rev, 2018, 281(1): 179-190.

(收稿日期: 2023-01-10)

(本文编辑: 周骏)