

## • 综 述 •

## IL-37 通过调控巨噬细胞极化抑制炎症性疾病研究进展\*

李 军 综述, 颜 杉, 许 杰, 李 勇<sup>△</sup> 审校(重庆医科大学附属口腔医院/口腔疾病与生物医学重庆市重点实验室/重庆市高校市级口腔  
生物医学工程重点实验室, 重庆 400015)

**[摘要]** 白细胞介素-37(IL-37)是 IL-1 家族成员,在炎症进展过程中具有控制过度炎症和免疫的作用,从而保护或减轻组织损伤。巨噬细胞是先天免疫系统中的关键细胞成分,在局部微环境的作用下可活化为促炎的 M1 型和抗炎的 M2 型,参与炎症过程。随着近年来研究的深入,IL-37 通过抑制 M1 型极化或促进 M2 型极化,从而在多种炎症性疾病中对抗过度炎症的作用被越来越多的提及。该文主要概述了 IL-37 的抗炎机制及巨噬细胞极化,并重点讨论了 IL-37 通过调控巨噬细胞极化在多种炎症性疾病中的作用及其在炎症性疾病中的治疗价值。

**[关键词]** IL-37; 巨噬细胞; 炎症; 免疫; 综述

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-5519.2023.20.023

**中图法分类号:**R364.5;R392.1

**文章编号:**1009-5519(2023)20-3527-05

**文献标识码:**A

**Progress of IL-37 inhibiting inflammatory diseases by regulating macrophage polarization\***LI Jun, YAN Shan, XU Jie, LI Yong<sup>△</sup>(Stomatological Hospital of Chongqing Medical University/Chongqing Key Laboratory of  
Oral Diseases and Biomedical Sciences/Chongqing Municipal Key Laboratory  
of Oral Biomedical Engineering of Higher Education, Chongqing 400015, China)

**[Abstract]** Interleukin(IL)-37 is a member of the IL-1 family, which can control excessive inflammation and immunity during the progression of inflammation, thus protecting or mitigating tissue damage. Macrophages are the key cellular components in the innate immune system. Under the action of local microenvironment, macrophages can be activated into pro-inflammatory M1 type and anti-inflammatory M2 type to participate in the inflammatory process. With the deepening of research in recent years, the role of IL-37 in combating excessive inflammation in a variety of inflammatory diseases by inhibiting M1 macrophage polarization or promoting M2 macrophage polarization has been mentioned more and more. This paper mainly reviewed the anti-inflammatory mechanism and macrophage polarization of IL-37, and focused on the role of IL-37 in various inflammatory diseases by regulating macrophage polarization, and its therapeutic value in inflammatory diseases.

**[Key words]** Interleukin-37; Macrophage; Inflammation; Immunity; Review

炎症是人体的自我防御反应,也是一把双刃剑。适度的炎症反应将帮助机体清除有害物质,激活免疫及非免疫细胞保护宿主免受侵害;但过度或持续的炎症反应将加重病变过程,造成自身器官和组织的损伤。作为炎症和免疫应答的天然抑制剂——白细胞介素-37(IL-37)在几乎全身组织均有表达,当外来刺激诱发机体的过度炎症时 IL-37 表达上调,避免炎症继续发展,这在多种组织中均得到证实,如病毒性心肌炎、牙周炎、过敏性炎症等<sup>[1-3]</sup>。巨噬细胞在先天免

疫系统中扮演着重要角色,参与了机体各种病理及生理过程,尤其是在炎症和感染中较为活跃。炎症过程中巨噬细胞发挥 2 种相反的作用, M1 型释放促炎性细胞因子、驱动炎症细胞向炎症部位聚集加重炎症; M2 型通过释放抑炎性细胞因子、吞噬受损细胞等减轻炎症<sup>[4]</sup>。鉴于 IL-37 及巨噬细胞在炎症中的不俗表现,越来越多的研究不禁将其联系在一起,即多种炎症进程中除直接参与组织细胞的调控外, IL-37 仍将通过调控巨噬细胞的生物学功能进一步发挥其抗炎

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81800999);重庆市科技创新与应用发展专项项目(cstc2019jcsx-msxnX0173)。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail:500081@hospital.cqmu.edu.cn。

作用,更加证实了 IL-37 在炎症疾病中的治疗价值。

## 1 IL-37 的成熟、释放和抗炎机制

**1.1 IL-37 的成熟及释放** IL-37 在多种人体组织和细胞中的表达已被证实,如软骨细胞、人单核细胞白血病细胞(THP-1)细胞系、皮肤等<sup>[5-7]</sup>。然而到目前为止在小鼠中并未发现 IL-37 的同源基因,所以,对 IL-37 的体内实验多是构建 IL-37 的转基因小鼠<sup>[8-9]</sup>。细胞产生的 IL-37 仍具有前体和成熟 2 种形式,与其他 IL-1 家族分子成员,如 IL-1 $\alpha$  和 IL-33 类似,IL-37 的前体形式也是具有活性的<sup>[10]</sup>。用半胱天冬酶 1~10(Caspase 1~10)和颗粒酶 B 在体外研究 IL-37 的加工过程中发现,Caspase-1 的切割效率最高,而 Caspase-4 虽然也参与了 IL-37 的加工,但效率低得多,而其他半胱天冬酶则没有观察到对 IL-37 前体的加工作用<sup>[8]</sup>。另外在稳定转染 IL-37 的 RAW264.7 细胞中 Caspase-1 抑制剂和 Caspase 蛋白酶家族抑制剂均不能完全抑制 IL-37 成熟形式的产生,支持 IL-37 仍存在其他切割位点的假说<sup>[9]</sup>。有研究系统分析了 IL-37 在单核细胞中的释放机制,证实 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3)、GSDMD、细胞膜通透性均参与了 IL-37 的释放过程;当然,当细胞发生溶解性死亡时 IL-37 也会随之释放<sup>[11-12]</sup>。

**1.2 细胞内外 IL-37 的作用机制** IL-37 是一种双功能细胞因子,细胞内产生的 IL-37 既分泌至细胞外空间与其细胞表面相应的受体结合,也可进入细胞核影响其他蛋白的转录,从而发挥强大的抗炎作用。细胞外的 IL-37 发挥抗炎作用需与 IL-18R $\alpha$  结合,但 IL-37 与 IL-18R $\alpha$  形成复合物后并不会招募 IL-18R $\beta$  并形成功能性的 IL-18 受体复合物;相反 IL-37 与 IL-18R $\alpha$  结合后会招募 IL-1 受体 8(IL-1R8)<sup>[3]</sup>。体外研究表明,IL-37 降低了 IL-1 $\beta$  刺激导致细胞炎症因子[IL-6、IL-8、基质金属蛋白酶 13(MMP13)等]的表达上调,但用干扰 RNA 沉默细胞内的 IL-1R8 的表达后 IL-37 的抑制作用消失<sup>[5,13]</sup>。值得注意的是,细胞外空间中的 IL-18BP 也可与 IL-37 结合<sup>[10]</sup>。细胞外游离的 IL-18BP 与 IL-18 结合后将阻止 IL-18 与其受体结合产生作用,由此可想象当 IL-18BP 水平升高时 IL-37 的免疫抑制作用将会减弱甚至消失。IL-37 发挥其细胞内作用需与 Smad 蛋白 3(Smad3)结合形成复合物,然后进入细胞核在转录过程中发挥调控作用。IL-37 与 Smad3 的结合在大量文献中得到验证,从最开始有学者在基于生物学的蛋白质相互作用网络中注意到 IL-37 可与 Smad3 相互作用,到后来有学者通过免疫共沉淀、免疫荧光共定位进一步证实 IL-37 与 Smad3 的结合,并且 IL-37/Smad3 复合物在 IL-1 $\beta$  的刺激下在核周间隙高表达<sup>[14-15]</sup>。使用 Smad3 抑

制剂——SIS3 预处理细胞时 IL-37 对 IL-6、IL-8、IL-1 $\beta$  等炎症因子的抑制消失<sup>[14,16]</sup>。表明细胞内的 IL-37 通过与 Smad3 结合而发挥作用。然而到目前为止,尚没有文献证实在 IL-37 发挥的抗炎作用中细胞内或细胞外途径所占的比重有多少。

## 2 巨噬细胞极化

根据来源的区别,巨噬细胞主要包括卵黄囊衍生巨噬细胞和骨髓衍生巨噬细胞,其广泛存在于体内,以维持体内稳态和抵抗病原体入侵。尽管来源不同,巨噬细胞仍具有显著的可塑性,表现在对组织中遭遇的微环境刺激和信号变化做出功能性反应,然后极化为不同的巨噬细胞表型,以适应变化的组织微环境,如经典的巨噬细胞 M1 型和 M2 型<sup>[4]</sup>。随着研究的深入,其也被细分为更多的亚类,如有学者将 M2 型巨噬细胞细分为 M2a/M2b/M2c/M2d<sup>[17]</sup>。当组织受损时炎症性单核细胞响应刺激从循环中迁移至组织,然后分化为巨噬细胞。细胞因子,如  $\gamma$  干扰素、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、脂多糖(LPS)等常作为 M1 型表型的激活剂,而 TH2 细胞分泌 IL-4 和 IL-13,常驱动巨噬细胞向 M2 表型极化<sup>[18]</sup>。巨噬细胞极化过程是复杂而连续的,常说的巨噬细胞极化通常指某个时间点巨噬细胞的状态。如伤口的早期阶段巨噬细胞常表现为促炎的 M1 型,而在愈合阶段转变为抗炎的 M2 型<sup>[7]</sup>。

由于 M1、M2 型的生物学差异,使其在炎症过程中表现出不同的作用。炎症状态下的  $\gamma$  干扰素、TNF- $\alpha$ 、LPS 等细胞因子会诱导 M1 型极化,而 M1 型极化后将分泌高水平的 IL-1 $\beta$ 、IL-6、基质金属蛋白酶等促炎性细胞因子,导致炎症的继续进展;炎症的消退往往伴随 M2 型的参与,通过分泌抗炎性细胞因子——转化生长因子- $\beta$ 、IL-10,以及 IL-1 受体拮抗剂、吞噬死亡细胞、促进中性粒细胞凋亡等功能将驱动有利的调节机制以抑制炎症反应<sup>[4,19-20]</sup>。因此,通过控制巨噬细胞实现对炎症的调控可集中在两个方面,即抑制 M1 型极化,控制炎症进展;M2 型活化和炎症消退。

## 3 IL-37 通过巨噬细胞参与各种炎症进程

**3.1 关节疾病** 痛风其实是对关节和关节周围组织中单钠尿酸盐(MSU)晶体的引发的炎症反应,其重要的病理机制之一是巨噬细胞吞噬 MSU 后激活,导致细胞因子释放,最终导致中性粒细胞和淋巴细胞趋化至痛风关节点<sup>[21]</sup>。在一项小鼠踝关节通风模型中(MSU 诱发)观察了 0~240 h 小鼠踝关节内巨噬细胞的动态变化,2~12 h M1、M2 型数量相当,18~24 h M1 型计数大于 M2 型,而从 48 h 开始 M2 型数量超过 M1 型并一直维持至 240 h。值得注意的是,M1、

M2 型的动态变化与踝关节炎的进展相同,即 24 h 达到峰值,然后开始下降。紧接着的体外实验也表明了 IL-37 与 M1/M2 型比值的反比变化关系,即 IL-37 升高时 M2 型数量大于 M1 型,反之 M2 型数量小于 M1 型<sup>[22]</sup>。这是 IL-37 诱导巨噬细胞 M2 型极化,减轻炎症水平的有力佐证。遗憾的是,其对 IL-37 调控巨噬细胞极化的细胞机制并未进行详细的解释。急、慢性痛风患者关节的免疫组织化学染色结果显示,慢性痛风患者关节 IL-37 水平明显高于急性痛风;同时,IL-37 减轻 THP-1 细胞内炎症因子——IL-1 $\beta$  的表达水平,并在体内减少 MSU 晶体诱导的腹膜炎小鼠的炎症细胞募集,进一步验证了 IL-37 通过调节 M1、M2 型的极化参与了痛风的良性转归。为探讨 IL-37 抑制巨噬细胞炎症因子释放的机制,有研究使用聚合酶链反应阵列对关节总 RNA 进行了分析,结果显示,IL-37 处理可增强 Smad3、IL-1R8、细胞信号转导抑制因子 3、酪氨酸激酶等基因表达,而抑制抑制性卡巴 b 蛋白、NLRP3 等基因表达,这是 IL-37 调控巨噬细胞的潜在通路<sup>[23]</sup>。另外 ZHAO 等<sup>[6]</sup>指出,通过糖原合成酶激酶-3 $\beta$  的介导,IL-37 可保护巨噬细胞线粒体功能、介导细胞内代谢重编程,使巨噬细胞向非炎性表型极化,从而增强巨噬细胞对 MSU 的非炎性吞噬作用调节痛风过程。在炎症膝关节组织中 IL-37 表达低于正常关节,同时,炎症组织内 M2 型也明显少于 M1 型,提示 IL-37、巨噬细胞与膝关节炎症明显相关。一项体外实验进一步证实了 IL-37 对 M2 型的极化作用,同时,IL-37 也降低了 LPS、高迁移率族蛋白 B1 等诱导的 TNF- $\alpha$ 、MMPs 等炎症因子的表达,提示 IL-37 将通过 M2 型极化减轻骨关节炎的炎症,但其机制仍有待于进一步探讨<sup>[24]</sup>。而另一项关节炎(颞下颌关节)的研究详细阐述了 IL-37 抑制 M1 型极化,治疗骨关节炎的细胞机制为 IL-37 通过 IL-1R8 抑制 NLRP3 通路,抑制 THP-1 向 M1 型极化,并促进 M2 型极化,从而降低 IL-6、MMPs 等炎症因子的表达,控制颞下颌关节骨关节炎的炎症进展;使用小干扰 RNA 沉默 IL-1R8,将使 IL-37 的有效抗炎作用消失<sup>[25]</sup>。

**3.2 心血管疾病** IL-37 通过调控巨噬细胞极化参与心血管疾病的研究目前主要集中在动脉粥样硬化方面。众所周知,动脉粥样硬化的特征是在动脉壁内发生细胞、细胞外基质及胆固醇的集聚。同时,巨噬细胞参与后引发的炎症反应及泡沫细胞的形成也是动脉粥样硬化发生、发展的主要原因<sup>[26]</sup>。氧化型低密度脂蛋白常用于构建小鼠动脉粥样硬化模型,在表达 IL-37 的转基因小鼠中或予以 IL-37 治疗后动脉内斑块的数量及面积较对照组减少;而进一步对粥样硬化斑块分析发现,斑块内 M1 型较多,而 IL-37 的存在或

治疗使斑块内的巨噬细胞更趋向于 M2 型的表型<sup>[27-30]</sup>。这是 IL-37 调整 M2 型极化抑制动脉粥样硬化的有效证据。Yes 相关蛋白(YAP)在心肌梗死期间调控巨噬细胞分化和巨噬细胞介导修复中的作用已被报道<sup>[31]</sup>。在巨噬细胞中 IL-37 治疗消除了 LPS 刺激诱导的 YAP 磷酸化,同时,抵抗了 YAP-NLRP3 复合物的形成;另一方面 IL-37 诱导的 M2 型标记物——型极化。进一步研究证实,IL-37 对 NF- $\kappa$ B 的抑制作用是通过 Notch 蛋白 1 实现的<sup>[29]</sup>。动脉粥样斑块免疫组织化学染色观察到 IL-37 在巨噬细胞及泡沫细胞中沉积<sup>[32]</sup>。提示 IL-37 抑制斑块形成的另一个方向——抑制泡沫细胞的形成。事实上 IL-37 降低了泡沫细胞的形成,是通过抑制单核/巨噬细胞对脂肪的摄取及脂蛋白相关磷脂酶 A2 完成的,需指出的是,IL-37 对脂肪的流出并没有影响<sup>[33-34]</sup>。此外 IL-37 在减少单核/巨噬细胞向动脉粥样斑块中的聚集方面也发挥着有效作用<sup>[27,30,35]</sup>。

**3.3 结肠炎** 在鼠结肠炎模型中 IL-37d 通过降低腹膜巨噬细胞 IL- $\beta$  的表达有效抑制葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎和明矾诱导的腹膜炎;而这是通过 IL-1R8 抑制腹膜巨噬细胞内 NLRP3 的过度激活实现的,因 IL-37d 的抑制作用被 IL-1R8 的降低所逆转<sup>[36]</sup>。值得注意的是,IL-37 通过 IL-1R8/NLRP3 通路诱导巨噬细胞向 M2 型极化,虽然未明确说明,但 IL-37d 降低腹膜巨噬细胞 IL- $\beta$  的表达可能是通过将巨噬细胞极化为 M2 型实现的。另一项有趣的研究来自 1 例婴儿型炎症性肠病患者,其结肠病理检查提示广泛淋巴浆细胞浸润和隐窝炎;基因组测序结果并未在已知的婴儿型炎症性肠病致病基因中发现罕见的变异,但却意外发现了 IL-37 突变体的发生。该突变体极不稳定且不易在 Caspase-1 切割后进入细胞核,也不能抑制 LPS 诱导的炎症因子升高,说明该突变体实际上已经丧失了 IL-37 的细胞内外功能<sup>[37]</sup>。这从另一个角度强调了 IL-37 抑制巨噬细胞聚集、促进 M2 型极化在结肠炎中的重要性。

**3.4 其他炎性疾病** 妊娠过程中胎盘局部免疫微环境中的单核/巨噬细胞对正常妊娠非常重要。对胎盘来源的单核/巨噬细胞,IL-37 的治疗通过抑制 NF- $\kappa$ B 通路减轻 LPS 诱导的 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的释放<sup>[38]</sup>。提示 IL-37 有望用于治疗妊娠相关疾病,而这需要进行更多的探索。同时,值得注意的是,通过抑制 NF- $\kappa$ B,IL-37 可抑制巨噬细胞的 M1 型极化,可能是其潜在的机制。吸烟(CS)是慢性阻塞性肺病的主要原因,其严重程度与肺部炎症密切相关。当小鼠连续暴露于香烟下时肺部炎症也出现了。在遭受 CS 暴露的前 1 d 用表达 IL-37 的慢病毒和慢病毒对照颗粒从鼻内

吸入以治疗小鼠,与空载慢病毒对照组比较,给予表达 IL-37 的慢病毒显著抑制了 CS 诱导的小鼠肺部巨噬细胞等炎性细胞的增加,减轻肺部炎症<sup>[39]</sup>。

#### 4 小结与展望

巨噬细胞是免疫系统的重要效应细胞,参与了一系列生物过程,包括免疫、炎症反应和稳态。其具有显著的可塑性以便适应组织中各种微环境变化。根据刺激,巨噬细胞分化为不同的表型,即 M1、M2 型。M1 型通常被 toll 样受体激活,在免疫应答中大多表现为抗促炎作用。IL-4、IL-13 通常会促进巨噬细胞向 M2 型极化,M2 型的抗炎机制是通过释放抗炎性细胞因子、吞噬受损细胞等途径实现炎症的消退。巨噬细胞的极化是一个动态变化的过程,其极化机制在细胞水平涉及大量信号分子的参与,如 YAP、NLRP3、PI3K-AKT、HIF、c-Myc、AMPK 和 PPARs 途径等<sup>[27,36,40]</sup>。这些分子及通路不仅在巨噬细胞极化中起关键作用而且参与代谢调节,例如乳酸和 MCT1 依赖性的 M2 型极化<sup>[41]</sup>。IL-37 作为抗炎因子的新成员,在多种细胞和组织中均存在表达。在这些细胞或组织中,IL-37 的免疫调节特性可能特别重要,因为它们维持着宿主与外来刺激之间的平衡,从而防止过度的免疫激活。随着对 IL-37 研究的进一步深入,IL-37 通过影响巨噬细胞向极化,以引导炎症消退的作用在越来越多的炎性疾病中被证实。在本文所总结的炎性疾病中,IL-37 参与的巨噬细胞极化主要集中在对细胞信号分子的调控,如 IL-1R8、NLRP3、YAP、Notch 蛋白 1 等,这显得十分有限。同时,仅见一篇关于 IL-37 通过调节 THP-1 细胞的代谢重编程,促进巨噬细胞的非炎性吞噬活性的文献报道<sup>[37]</sup>。值得注意的是,近年来,IL-37 参与代谢的调节被越来越多的文献报道。在不久后,不仅是 IL-37 对巨噬细胞的直接调控,IL-37 通过调节巨噬细胞的代谢影响其极化的文献报道将越来越多。充分说明 IL-37 通过诱导巨噬细胞 M2 型极化、抑制巨噬细胞 M1 型极化发挥强大抗炎效果的作用和潜力将值得并且需要在全身各系统炎性疾病中进行更多、更深入的研究。在未来,IL-37 将有望成为炎性疾病治疗的靶标。

#### 参考文献

[1] FENG K N, MENG P, ZHANG M, et al. IL-24 contributes to neutrophilic asthma in an IL-17A-dependent manner and is suppressed by IL-37[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2022, 14(5):505-527.

[2] LI L, LI J, LI S, et al. IL-37 alleviates alveolar bone resorption and inflammatory response

through the NF-kappaB/NLRP3 signaling pathway in male mice with periodontitis[J]. *Arch Oral Biol*, 2023, 147:105629.

- [3] SUN L, YUAN H, ZHAO G. IL-37 alleviates Coxsackievirus B3-induced viral myocarditis via inhibiting NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):20077.
- [4] YUNNA C, MENGGRU H, LEI W, et al. Macrophage M1/M2 polarization[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 877:173090.
- [5] LUO P, FENG C, JIANG C, et al. IL-37b alleviates inflammation in the temporomandibular joint cartilage via IL-1R8 pathway[J]. *Cell Prolif*, 2019, 52(6):e12692.
- [6] ZHAO L, ZHAO T, YANG X, et al. IL-37 blocks gouty inflammation by shaping macrophages into a non-inflammatory phagocytic phenotype[J]. *Rheumatology(Oxford)*, 2022, 61(9):3841-3853.
- [7] YANG N, SHI N, YAO Z, et al. Gallium-modified gelatin nanoparticles loaded with quercetin promote skin wound healing via the regulation of bacterial proliferation and macrophage polarization[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, 11:1124944.
- [8] KUMAR S, HANNING C R, BRIGHAM-BURKE M R, 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-gamma production [J]. *Cytokine*, 2002, 18(2):61-71.
- [9] SHARMA S, KULK N, NOLD M F, et al. The IL-1 family member 7b translocates to the nucleus and down-regulates proinflammatory cytokines[J]. *J Immunol*, 2008, 180(8):5477-5482.
- [10] CAVALLI G, DINARELLO C A. Suppression of inflammation and acquired immunity by IL-37[J]. *Immunol Rev*, 2018, 281(1):179-190.
- [11] GRITSENKO A, DIAZ-PINO R, LOPEZ-CAS TEJON G. NLRP3 inflammasome triggers interleukin-37 release from human monocytes [J]. *Eur J Immunol*, 2022, 52(7):1141-1157.
- [12] BULAU A M, 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.
- [13] LI S, PAN X, WU Y, et al. IL-37 alleviates intervertebral disc degeneration via the IL-1R8/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2023, 31(5):588-599.
- [14] NOLD M F, NOLD-PETRY C A, ZEPP J A, et al. IL-37 is a fundamental inhibitor of innate immunity [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(11):1014-1022.
- [15] GRIESSMAIR L, PIRRINGER L, MOUNTFORD S, et al. Expression of IL-37 correlates with immune cell infiltrate and fibrosis in pediatric autoimmune liver diseases [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2022, 74(6):742-749.
- [16] LI W, DING F, ZHAI Y, et al. IL-37 is protective in allergic contact dermatitis through mast cell inhibition [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 83:106476.
- [17] MA H, SHU Q, LI D, et al. Accumulation of intracellular ferrous iron in inflammatory-activated macrophages [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2023, 201(5):2303-2310.
- [18] BOUTILIER A J, ELSAWA S F. Macrophage polarization states in the tumor microenvironment [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13):6995.
- [19] CHI G, PEI J, LI X. The imbalance of liver resident macrophages polarization promotes chronic autoimmune hepatitis development in mice [J]. *PeerJ*, 2023, 11:e14871.
- [20] JAROONWITCHAWAN T, ARIMOCHI H, SASAKI Y, et al. Stimulation of the farnesoid X receptor promotes M2 macrophage polarization [J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1065790.
- [21] DE LIMA J D, DE PAULA A G P, YUASA B S, et al. Genetic and epigenetic regulation of the innate immune response to gout [J]. *Immunol Invest*, 2023, 52(3):364-397.
- [22] ZHAO L, YE W, ZHU Y, et al. Distinct macrophage polarization in acute and chronic gout [J]. *Lab Invest*, 2022, 102(10):1054-1063.
- [23] 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.
- [24] RAI V, DILISIO M F, SAMADI F, et al. Interactive effects of IL-33 and IL-37 on Inflammation in Osteoarthritis [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(9):5690.
- [25] LUO P, PENG S, YAN Y, et al. IL-37 inhibits M1-like macrophage activation to ameliorate temporomandibular joint inflammation through the NLRP3 pathway [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59(10):3070-3080.
- [26] MCCURDY S, YAP J, IREI J, et al. IL-37-a putative therapeutic agent in cardiovascular diseases [J]. *QJM*, 2022, 115(11):719-725.
- [27] WANG Y M, ZHANG J J, WU B W, et al. IL-37 improves mice myocardial infarction via inhibiting YAP-NLRP3 signaling mediated macrophage programming [J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 934:175293.
- [28] HUANG J, HOU F L, ZHANG A Y, et al. Protective effect of the polarity of macrophages regulated by IL-37 on atherosclerosis [J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(2):210-215.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] WANG X, HU Y, WANG Y, et al. CLEC5A knockdown protects against cardiac dysfunction after myocardial infarction by suppressing macrophage polarization, NLRP3 inflammatory activation, and pyroptosis [J]. *Biochem Cell Biol*, 2021, 99(5):655-665.
- [32] SHAOYUAN C, MING D, YULANG H, et al. Increased IL-37 in atherosclerotic disease could be suppressed by atorvastatin therapy [J]. *Scand J Immunol*, 2015, 82(4):328-336.
- [33] 黄婷, 王博远, 任泽鹏, 等. 白细胞介素 37 对 THP-1 源巨噬细胞泡沫化的影响 [J]. *临床心血管病杂志*, 2014, 30(4):338-341.
- [34] 朱静和, 钱雷, 蒋凤, 等. 白细胞介素 37 对动脉粥样硬化患者单核巨噬细胞脂蛋白相关磷脂酶 A2 的抑制作用 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2020, 22(8):873-875. (下转第 3536 页)

1608.

- [28] SUN L, ZHANG J, SONG Y, et al. Safety and efficacy of prophylactic tirofiban infusion for acute intracranial intraprocedural stent thrombosis[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):21326.
- [29] 王峥, 姜红梅. 替罗非班对 ACI 支架取栓治疗及脑灌注异常区 CT 灌注成像结果的影响[J]. *影像科学与光化学*, 2022, 40(5):5-7.
- [30] 黄洁, 骆嵩, 李金平, 等. 急性脑梗死血管内治疗后静脉注射替罗非班的安全性和有效性分析[J]. *中华全科医学*, 2022, 20(5):766-769.
- [31] 林甜, 杜娟, 刘丽, 等. 动脉灌注替罗非班在急性心源性脑栓塞患者血管再通术中的疗效评估[J]. *中华内科杂志*, 2022, 61(4):600-604.
- [32] 马媛媛, 陈枫蕾, 容琼文. 替罗非班动脉局部给药在内囊预警综合征患者中的疗效观察[J]. *中国现代医生*, 2023, 61(4):37-40.
- [33] 中国卒中学会. 急性缺血性卒中血管内治疗中国指南 2018[J]. *中国卒中杂志*, 2018, 13(7):706-729.
- [34] 李耀鹏, 赵鑫, 朱晓临. 替罗非班治疗缺血性脑卒中的应用进展[J]. *卒中与神经疾病*, 2020, 27(1):6-8.
- [35] NETTERSHEIM F S, HOHMANN C, PFISTER R, et al. Severe tirofiban-induced thrombocytopenia and thrombotic microangiopathy after percutaneous coronary intervention[J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2019, 144(2):456-459.
- [36] YI Y H, YIN W J, GU Z C, et al. A simple clinical pre-procedure risk model for predicting thrombocytopenia associated with periprocedural use of tirofiban in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9(7):1667-1676.
- [37] 王丽, 张立平, 任玉娇, 等. 极重度替罗非班相关血小板减少症临床病例分析[J]. *药物不良反应杂志*, 2022, 24(9):471-477.
- [38] YI Y H, YIN W J, GU Z C, et al. A simple clinical pre-procedure risk model for predicting thrombocytopenia associated with periprocedural use of tirofiban in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2018, 22(3):311-315.

(收稿日期:2023-02-16 修回日期:2023-07-04)

(上接第 3531 页)

- [35] HOEKE G, KHEDOE P J, VAN DIEPEN J A, et al. The effects of selective hematopoietic expression of human il-37 on systemic inflammation and atherosclerosis in LDLr-Deficient Mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(8):1672.
- [36] LI Y, CHU H, ZHAO M, et al. IL-37d negatively regulates NLRP3 transcription via receptor-mediated pathway and alleviates DSS-induced colitis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2021, 27(1):84-93.
- [37] ZHANG Z Z, ZHANG Y, HE T, et al. Homozygous IL37 mutation associated with infantile inflammatory bowel disease[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(10):e2009217118.
- [38] 王萍萍, 曾杰, 王增芳, 等. IL-37 对 LPS 诱导的胎盘来源单核-巨噬细胞炎症反应的影响[J]. *江苏医药*, 2017, 43(9):609-611.
- [39] WU T, XU K, LIU C, et al. Interleukin-37 ameliorates cigarette smoke-induced lung inflammation in mice[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 155:113684.
- [40] WANG S, LIU R, YU Q, et al. Metabolic reprogramming of macrophages during infections and cancer[J]. *Cancer Lett*, 2019, 452:14-22.
- [41] ZHANG J, MURI J, FITZGERALD G, et al. Endothelial lactate controls muscle regeneration from ischemia by inducing m2-like macrophage polarization[J]. *Cell Metab*, 2020, 31(6):1136-1153.

(收稿日期:2023-02-21 修回日期:2023-04-18)