

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.18.034

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200319.1543.016.html\(2020-03-20\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200319.1543.016.html(2020-03-20))

# 白细胞介素-37 与病毒相关疾病的研究进展\*

陈丹蕊<sup>1</sup>综述,邱霖<sup>1</sup>,杨煜鸿<sup>1</sup>,王森<sup>2△</sup>审校

(1. 广东医科大学第二临床医学院;2. 广东医科大学基础医学院组胚教研室,广东东莞 523808)

**[摘要]** 新型细胞因子白细胞介素-37(IL-37)是一种能够有效抑制天然免疫和适应性免疫的抗炎因子。IL-37 可显著抑制多种促炎因子的表达并在多种炎症疾病发展过程中起重要作用。病毒感染致病过程中往往会伴随炎症损伤,IL-37 在人乳头瘤病毒(HPV)、人类免疫缺陷病毒(HIV)、乙型肝炎病毒(HBV)等病毒感染及其相关的疾病中可能发挥了重要的作用,然而,其具体机制仍有待深入探讨。该文将对 IL-37 的结构与功能及其与病毒感染及病毒相关性疾病的关系进行综述。

**[关键词]** 白细胞介素-37;病毒;感染;炎症;肿瘤**[中图法分类号]** R735;R737**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)18-3127-05

## Research progress of IL-37 and virus-related diseases

CHEN Danrui<sup>1</sup>, QIU Lin<sup>1</sup>, YANG Yuhong<sup>1</sup>, WANG Sen<sup>2△</sup>

(1. Second Clinical Medical College, Guangdong Medical University, Dongguan, Guangdong 523808, China; 2. Department of Embryo Teaching and Research, School of Basic Medicine, Guangdong Medical University, Dongguan, Guangdong 523808, China)

**[Abstract]** A new cytokine, interleukin-37 (IL-37), is an anti-inflammatory factor that can effectively inhibit innate and adaptive immunity. IL-37 can significantly inhibit the expression of a variety of proinflammatory factors and play an important role in multiple inflammatory diseases. The pathogenic process of viral infections is often accompanied by inflammatory damage. IL-37 may play an important role in viral infections such as human papilloma virus (HPV), human immunodeficiency virus (HIV) hepatitis B virus (HBV) and related diseases. However, its specific mechanism remains to be further explored. This article reviewed the structure and function of IL-37, and reviewed the relationship between IL-37 and viral infection and virus-related diseases.

**[Key words]** interleukin-37; virus; infection; inflammation; tumor

白细胞介素-37(interleukin-37, IL-37)是白细胞介素家族的新成员之一,该基因于 2000 年被发现并于 2010 年被正式命名。研究发现,IL-37 是一种能够有效抑制天然免疫和适应性免疫的新型细胞因子。IL-37 可显著抑制多种促炎因子的表达并在多种炎症疾病发展过程中起重要作用。病毒感染致病过程中往往会伴随炎症损伤,扰乱机体免疫系统的稳定。目前的研究表明,IL-37 在人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)、人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)、乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)等病毒相关的疾病中发挥了重要的作

用。本文将针对 IL-37 的结构与功能及其与病毒感染及病毒相关性疾病的关系进行综述。

### 1 IL-37 的结构和功能

#### 1.1 IL-37 的结构

人的 IL-37 基因位于 2 号染色体上,编码全长 3 kb 的基因产物。IL-37 包含 5 个不同的剪接体(IL-37a、IL-37b、IL-37c、IL-37d、IL-37e)。其中,IL-37b 是最大的成员,由外显子 1、2、4、5、6 组成,含有 218 个氨基酸,编码最长的转录本。一般情况下,IL-37 多指 IL-37b,该亚型是目前研究最多的类型。IL-37 各亚型之间既相互重叠又相互独立,它们在表达过程中

\* 基金项目:广东省自然科学基金项目(2018A030307026);大学生创新训练计划项目(201910571004,201910571005,201910571007,201910571009,201910571041,GDMU2018004,GDMU2018005,GDMU2018007,GDMU2018009,GDMU2018041)。作者简介:陈丹蕊(1997—),本科,主要从事白细胞介素-37 与肿瘤方面的研究。△ 通信作者,E-mail:wangsenmol@163.com。

竞争性地通过半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 1 的切割作用,由无活性的前体肽转变为有活性的成熟体,且各亚型相互调节,形成相对稳定的状态<sup>[1]</sup>。由于外显子 4、5、6 可编码 IL-1 家族同源结构,即  $\beta$ -三叶草二级结构,所以,IL-37a(由外显子 3、4、5、6 组成)和 IL-37d(由外显子 1、4、5、6 组成)可能同 IL-37b 具有类似的生物学作用;而 IL-37c(由外显子 1、2、5、6 组成)和 IL-37e(由外显子 1、5、6 组成)则因缺乏外显子 4 而不编码  $\beta$ -三叶草二级结构,因此推测它们可能没有生物学功能<sup>[1]</sup>。IL-37a、IL-37b、IL-37c 主要表达在人的睾丸、骨髓、淋巴结、胸腺、肺、结肠、胎盘、皮肤、单核细胞等,IL-37d、IL-37e 仅在骨髓和睾丸中表达<sup>[1]</sup>。此外,小鼠体内缺乏该基因,故不存在 IL-37 的表达<sup>[1]</sup>。

## 1.2 IL-37 的功能

已有研究表明,IL-37 的主要生物学功能是抗炎和免疫抑制,这些功能主要依靠 IL-37 与以下 3 种分子发生直接作用:白细胞介素-1 受体 8(interleukin 1 receptor 8,IL-1R8)、Smad 家族成员 3(mouse mothers against decapentaplegic homolog 3,Smad3)、大鼠肉瘤病毒癌基因同源相关的 C3 肉毒素底物 1(ras-related C3 botulinum toxin substrate 1,Rac1)。在抗炎功能方面,IL-37 和 IL-1R8 分别是 IL-1 配体家族和受体家族的抗炎成员。在脂多糖的刺激下,内源性的 IL-37 能够快速地在外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell,PBMC)表面形成 IL-37/IL-1R8/IL-18R $\alpha$  三体复合物。当 IL-1R8 或 IL-18R $\alpha$  被抑制时,IL-37 的抗炎活性会受到影响。研究表明,具备 IL-1R8 的 IL-37 转基因小鼠能够避免引发内毒素血症,但 IL-1R8 缺陷的 IL-37 的转基因小鼠则不能避免。在蛋白质组和转录组的研究中发现,IL-37 可以结合 IL-18R 或募集 IL-1R8。而后者可以激活信号传导和转录激活因子 3(recombinant signal transducer and activator of transcription 3,STAT3)并抑制核转录因子- $\kappa$ B(nuclear transcription factor- $\kappa$ B,NF- $\kappa$ B)和丝裂原活化蛋白激酶的活化<sup>[2]</sup>。另外,IL-37 可进入细胞核与 Smad3 形成功能性复合物,从而影响基因的转录<sup>[3]</sup>,通过这些途径,IL-37 可以阻滞结肠炎、肝炎、关节炎等炎症疾病的进程。在抗肿瘤作用方面,据 LI 等<sup>[4]</sup>最新报道,细胞内成熟 IL-37 可通过直接抑制 Rac1 的活化而抑制肿瘤转移。成熟 IL-37 直接结合 Rac1 的 C 末端高变区中的 CAAX 序列,然后抑制 Rac1 膜易位和随后的下游信号通路。因此,细胞内成熟 IL-37 可被鉴定为 Rac1 的新型内源性抑制剂<sup>[4]</sup>。

## 2 IL-37 与 HPV

### 2.1 HPV 及其相关炎症

HPV 感染及其诱发的长期慢性炎症涉及多种疾

病,包括良性或恶性病变<sup>[5]</sup>。截至目前,已知有超过 150 种 HPV 基因型<sup>[6]</sup>。研究认为,约 5% 的癌症是由 HPV 引起的<sup>[7]</sup>。在 HPV 相关病变恶性转化过程中,炎症充当了不可忽视的辅助角色。HPV 感染过程中,病毒基因 E5、E6、E7 诱发机体慢性炎症。有报道称 HPV 诱导的严重病变组织经病理学分析显示其炎性浸润增加<sup>[8]</sup>。病毒基因 E6 和 E7 抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路,有助于 HPV 逃避免疫监视,造成持续慢性炎症。由炎症产生的活性氧(reactive oxygen species,ROS)和活性氮物质诱导病毒和宿主 DNA 的双链断裂,从而允许基因整合发生,导致细胞恶性转化并最终导致癌症。

### 2.2 IL-37 在 HPV 所致疾病中的作用

IL-37 是一种新近发现的抗炎和免疫抑制因子<sup>[3]</sup>。WANG 等<sup>[9]</sup>研究发现,IL-37 通过抑制 STAT 3 抑制人类宫颈癌细胞(HPV18 阳性 HeLa 细胞和 HPV 阴性 C33A 细胞)的增殖和侵袭。在该项研究中,IL-37 在 HPV18 阳性 HeLa 细胞中比在 HPV 阴性 C33A 细胞中具有更强的抗癌作用,且能够显著抑制炎症因子 IL-6、IL-1 $\beta$  和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ ,TNF- $\alpha$ )的表达。这说明 HPV 与 IL-37 的抗癌活性有关。此外,有学者还检测到 IL-37 能够通过上调 Bim 基因表达诱导上述 2 种宫颈癌细胞的凋亡<sup>[10]</sup>。蒋娟等<sup>[11]</sup>亦报道 IL-37 可抑制宫颈癌 HeLa 细胞增殖并诱导其凋亡。邓子亮等<sup>[12]</sup>研究显示,IL-37 高表达可抑制 HeLa 细胞的增殖,并能增强顺铂对宫颈癌细胞的放疗效果,这种效应的发挥可能与 IL-37 使 STAT 3 和 G<sub>1</sub>/S-特异性周期蛋白-D1(cyclin D1)表达下调有关。而 YANG 等<sup>[13]</sup>研究也观察到 IL-37 增加了 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 细胞百分比,并诱导 HPV18 阳性 HeLa 细胞凋亡。ABULKHIR 等<sup>[14]</sup>推测 HPV 的增殖和侵袭在 IL-37 基因转染后被有效抑制,归因于 STAT 3 的表达和磷酸化的减少。总之,IL-37 已经初步显示出其可作为 HPV 感染相关的宫颈癌的潜在抗癌分子,这为 HPV 相关的其他疾病的治疗提供了良好的借鉴。

## 3 IL-37 与 HBV

### 3.1 HBV 结构特性及相关炎症

HBV 基因组结构独特而精密,其基因组的 4 个开放阅读框分别是 S 区、C 区、P 区和 X 区。S 区又分为前 S1、前 S2 及 S 3 个编码区,分别编码前 S1 蛋白、前 S2 蛋白及乙型肝炎表面抗原(HBsAg)。C 区由前 C 基因和 C 基因组成,编码乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)和乙肝病毒核心抗原(HBcAg)。X 区编码 X 蛋白。HBV 对肝细胞并无直接杀伤作用,其引起的机体免疫应答是肝细胞损伤及炎症发生的主要机制。研究表明,前 S2 蛋白等的表达参与许多与细胞炎症和细

胞凋亡相关的细胞内信号通路,这在肝癌发生中起重要作用<sup>[15]</sup>。HBx 可以干扰转录复合物上游的信号级联,而这些信号级联触发激活转录因子包括激活蛋白-1、NF- $\kappa$ B 等<sup>[16]</sup>。这些转录因子很多都参与了炎症的发生发展过程。

### 3.2 IL-37 在 HBV 所致疾病中的作用

肝癌的发生发展与 HBV 密切相关。有研究者通过转染慢病毒进而使 IL-37 过表达,发现 IL-37 在肝癌的发展中具有抑制肿瘤增殖的作用,可能是 IL-37 使 Smad3 的磷酸化异构体从致癌信号 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)/p-Smad3L/c-Myc 转换到抑癌信号 p-Smad3C/p21 所致<sup>[17]</sup>。与此同时,LIU 等<sup>[18]</sup>发现,肝细胞癌组 IL-37 的表达水平降低,与肿瘤大小成反比,且树突状细胞在 IL-37 介导的抗肿瘤免疫应答中起重要作用。PU 等<sup>[19]</sup>证实了 IL-37 通过调节肝癌细胞 G<sub>2</sub>/M 期的转变而抑制肝癌细胞的生长和增殖。另外,AL-ANAZI 等<sup>[20]</sup>报道 IL-37 基因的 2 个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP),即 rs2723175 和 rs2708973,与 HBV 感染密切相关,且有 6 个 SNP(rs2723176、rs2723175、rs2723186、rs364030、rs28947200、rs4392270)与 HBV 清除相关。IL-37 基因多态性不仅可能与肝癌的发展有关,还可能参与 HBV 感染,提示 IL-37 可用来鉴定 HBV 感染的不同临床结果,包括慢性活动性 HBV 感染和“无活性”HBsAg 携带者状态。钟权涛等<sup>[21]</sup>也证实了这一猜测,他们发现 HBV 感染者中,HBV DNA 阳性患者血清 IL-37 明显高于 HBV DNA 阴性患者,表明 IL-37 可能参与 HBV 感染过程。

## 4 IL-37 与 HIV

### 4.1 HIV 的结构特性及致病过程

HIV 是人类获得性免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)的病原体,属反转录病毒的一种。HIV 感染过程同样伴随着长期的慢性炎症。其中,NF- $\kappa$ B 参与促进炎症的作用。HIV 的 HIV-1LTR 的 U3 区含有与 NF- $\kappa$ B 家族转录因子结合的 DNA 结合位点。抑制 NF- $\kappa$ B 活性是 HIV-1 活动性感染和潜伏感染过程中免疫逃逸的关键<sup>[22]</sup>。FULCHER 等<sup>[23]</sup>发现,HIV-1 感染导致 miR-26a 和 miR-29a 水平降低,从而激活了促炎性的 IL-6/STAT3 信号通路,导致感染期间炎症加重。

### 4.2 IL-37 在 HIV 所致疾病中的作用

HOJEN 等<sup>[24]</sup>发现,HIV-1 感染者外周血单个核细胞(PBMC)中 IL-37 mRNA 的稳态水平和 HIV-1 DNA 均显著高于未感染者。这表明 IL-37 在慢性 HIV-1 感染者中的表达增加,同时观察到 HIV-1 储

库的大小与 PBMC 中 IL-37 的 mRNA 水平之间呈显著正相关。总的来说,这些数据增加了对慢性 HIV-1 感染所观察到的炎症过程的理解及其与 IL-37 的可能关系。CHATTERGOON 等<sup>[25]</sup>发现,在被感染 HIV-1 的活化 CD4<sup>+</sup>T 细胞中,IL-37 独特地抑制 HIV-1 的进入和复制,这表明 IL-37 抑制人 T 细胞中的 HIV-1 复制。同时,SAMARANI 等<sup>[26]</sup>发现,重组人 IL-37 抑制 HIV 在人植物血凝素细胞中的复制。

## 5 IL-37 在其他病毒相关性疾病中的作用

### 5.1 IL-37 与流感病毒(influenza virus, IV)

IV 是人类呼吸道感染的最常见因素之一。IV 包括 4 种类型,即 A 型、B 型、C 型、D 型,其中 A 型流感病毒(IAV)和 B 型流感病毒(IBV)为造成感染的主要病毒,并且是季节性疾病流行的原因<sup>[27]</sup>。IL-37 作为一种新发现的具有抗炎作用的细胞因子,其与 IV 致病机制之间的关系值得研究。ZHOU 等<sup>[28]</sup>通过一系列研究发现,感染 IAV 的患者血清和 PBMC 中的 IL-37 水平高于健康受试者,IAV 感染的 A549 细胞和 PBMC 中 IL-37 mRNA 和蛋白表达上调,IL-37 能够抑制 IAV RNA 的复制。最终得出 IAV 诱导 IL-37 表达,且 IL-37 可抑制 IAV 复制的结论。DAVIS 等<sup>[29]</sup>研究发现,小鼠中 IL-37 的表达可调节炎症因子和 IV 感染影响下的睡眠-觉醒周期。在小鼠感染 IV 后,IL-37 的存在增强了其睡眠反应并降低了发病率。可见 IL-37 在 IV 感染过程具有不可忽视的重要作用,但其机制不明,需要进一步研究探索。

### 5.2 IL-37 与柯萨奇病毒 B3(Coxsackievirus B3, CVB3)

包括病毒、细菌和原生动物在内的许多不同的传染因子都可能导致心肌炎。在导致心肌炎的病毒中, CVB3 被特别提出来。AN 等<sup>[30]</sup>研究了 CVB3 诱导的小鼠病毒性心肌炎模型中 IL-37 的免疫调节。结果显示,IL-37 能显著改善心肌炎的体征,增加了小鼠存活率。此外,IL-37 下调辅助性 T 细胞 17(T helper cell 17, Th17)相关细胞因子 IL-6 和 IL-17A 的表达,同时提高小鼠脾脏与心脏中调节性 T 细胞(regulatory T cell, Tregs)相关的细胞因子 IL-10 表达水平。因此, IL-37 可通过调节 Th17 和 Tregs 之间的平衡,从而在病毒性心肌炎的小鼠模型中表现出抗炎活性,为病毒性心肌炎治疗提供可能的新靶标。总之,上述研究提示了 IL-37 作为病毒相关疾病治疗药物的潜力。

## 6 总结与展望

IL-37 具有强大的抗炎抗肿瘤功能,并且在病毒相关疾病中发挥了重要作用。IL-37 与 HPV、HIV、HBV、IV、CVB3 等病毒之间存在联系,IL-37 可通过干扰 IL-6/STAT3 途径、抑制病毒在人体内的复制、

转移 Smad3 的磷酸化异构体、抑制 NF- $\kappa$ B、下调 IL-6 和 IL-17A 的表达、上调 IL-10 表达,以及调节 Th17 和 Tregs 等分子途径发挥功能。但是目前的研究仍然较少,亟待更深入探讨。很多问题尚未明了:IL-37 能否与某些病毒自身结构分子结合发挥作用? IL-37 能否在抗病毒药物治疗中发挥功能或者能否与抗病毒药物联合增强治疗效果? IL-37 对病毒相关性肿瘤如宫颈癌、肝癌等具有抗癌作用,那么能否进一步用于临床肿瘤辅助治疗? 这些疑问仍需要进一步探讨或者在动物模型上进行探索,以期将来最终实现临床转化应用。

## 参考文献

- [1] CHAN A H, SCHRODER K. Inflammasome signaling and regulation of interleukin-1 family cytokines [J]. *J Exp Med*, 2020, 217 (1): e20190314.
- [2] ABULKHIR A, SAMARANI S, AMRE D, et al. A protective role of IL-37 in cancer: a new hope for cancer patients[J]. *J Leukoc Biol*, 2017, 101 (2):395-406.
- [3] CONTI P, CARINCI F, LESSIANI G, et al. Potential therapeutic use of IL-37: a key suppressor of innate immunity and allergic immune responses mediated by mast cells[J]. *Immunol Res*, 2017, 65(5):982-986.
- [4] LI Y, ZHAO M, GUO C, et al. Intracellular mature IL-37 suppresses tumor metastasis via inhibiting Rac1 activation[J]. *Oncogene*, 2018, 37 (8):1095-1106.
- [5] AIMAGAMBETOVA G, AZIZAN A. Epidemiology of HPV infection and HPV-related cancers in kazakhstan: a review[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2018, 19(5):1175-1180.
- [6] HARDEN M E, MUNGER K. Human papillomavirus molecular biology[J]. *Mutat Res Rev Mutat Res*, 2017, 772:3-12.
- [7] 中华预防医学会, 疫苗与免疫分会. 子宫颈癌等人乳头瘤病毒相关疾病免疫预防专家共识[J]. *中华预防医学杂志*, 2019, 53(8):761-803.
- [8] SMOLA S. Immunopathogenesis of HPV-associated cancers and prospects for immunotherapy [J]. *Viruses*, 2017, 9(9):254.
- [9] WANG S, AN W, YAO Y, et al. Interleukin 37 expression inhibits STAT3 to suppress the proliferation and invasion of human cervical cancer cells[J]. *J Cancer*, 2015, 6(10):962-969.
- [10] OUYANG P, AN W, CHEN R, et al. IL-37 promotes cell apoptosis in cervical cancer involving Bim upregulation[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12:2703-2712.
- [11] 蒋娟, 邹勇德, 蒋福平, 等. IL-37 对宫颈癌 HeLa 细胞增殖和凋亡的影响[J]. *肿瘤药学*, 2014, 4 (4):263-266.
- [12] 邓子亮, 王森, 黎鹏, 等. 白细胞介素 37 对宫颈癌 HeLa 细胞顺铂化疗敏感性的增强作用[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2017, 43(5):862-866.
- [13] YANG X, WANG F, WANG L, et al. The inhibition of cervical carcinoma cell proliferation and infiltration by IL-37[J]. *Med One*, 2016, 1(1):112-119.
- [14] ABULKHIR A, SAMARANI S, AMRE D, et al. A protective role of IL-37 in cancer: a new hope for cancer patients[J]. *J Leukoc Biol*, 2017, 101 (2):395-406.
- [15] 凌利容, 谢文辉, 李丹, 等. 乙型肝炎病毒 x 蛋白致线粒体功能障碍相关机制研究进展[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2018, 27(7):823-827.
- [16] 郑丹华, 王小众. 乙型肝炎病毒 X 蛋白的研究进展[J]. *中国病原生物学杂志*, 2018, 13 (10): 1158-1161.
- [17] SMITH D E, RENSHAW B R, KETCHEM R R, et al. Four new members expand the interleukin-1 superfamily[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275 (2):1169-1175.
- [18] LIU Y, ZHAO J J, ZHOU Z Q, et al. IL-37 induces anti-tumor immunity by indirectly promoting dendritic cell recruitment and activation in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11:6691-6702.
- [19] PU X Y, ZHENG D F, SHEN A, et al. IL-37b suppresses epithelial mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma by inhibiting IL-6/STAT3 signaling [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2018, 17(5):408-415.
- [20] AL-ANAZI M R, MATOU-NASRI S, AL-QAHTANI A A, et al. Association between IL-37 gene polymorphisms and risk of HBV-related liver disease in a Saudi Arabian population[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):7123.
- [21] 钟权涛, 冉泉, 张焯琼, 等. 乙型肝炎患者血清中

- IL-37 水平变化[J]. 热带医学杂志, 2017, 17(4):442-446.
- [22] DENG L, ZENG Q, WANG M, et al. Suppression of NF-kappaB activity: a viral immune evasion mechanism[J]. *Viruses*, 2018, 10(8):409.
- [23] FULCHER J A, KOUKOS G, KOUTSIUM-PA M, et al. Unique microRNA expression in the colonic mucosa during chronic HIV-1 infection[J]. *Aids*, 2017, 31(14):1925-1934.
- [24] HOJEN J F, RASMUSSEN T A, ANDERSEN K L, 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.
- [25] CHATTERGOON M A, SANGAL N, COX A. IL-37 inhibits HIV-1 replication in human T-cells[J]. *Cytokine*, 2015, 76(1):108.
- [26] 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.
- [27] AMPOMAH P B, KONG W T, ZHARKOVA O, et al. Annexins in influenza virus replication and pathogenesis[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:1282.
- [28] ZHOU F, ZHU C L, NIU Z L, et al. Influenza A virus inhibits influenza virus replication by inducing IL-37[J]. *J Clin Lab Anal*, 2019, 33(1):e22638.
- [29] DAVIS C J, ZIELINSKI M R, DUNBRASKY D, et al. Interleukin 37 expression in mice alters sleep responses to inflammatory agents and influenza virus infection [J]. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms*, 2017, 3:1-9.
- [30] 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.

(收稿日期:2020-03-21 修回日期:2020-05-01)

(上接第 3126 页)

- by enhancing osteoblastogenesis and inhibiting osteoclastogenesis[J]. *Pharmacol Res*, 2016, 108:90-101.
- [32] 王弥, 李卫, 郭亚春, 等. 薯蓣皂苷元抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 承德医学院学报, 2017, 6(34):511-513.
- [33] CRUZ M S, NAVONI J A, DA COSTA XAVIER L A, et al. Diosgenin induces genotoxic and mutagenic effects on HepG2 cells [J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 120:98-103.
- [34] CHENG S, LIANG S, LIU Q, et al. Diosgenin prevents high-fat diet-induced rat non-alcoholic fatty liver disease through the AMPK and LXR signaling pathways[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(2):1089-1095.
- [35] LIU W, ZHU M, YU Z, et al. Therapeutic effects of diosgenin in experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *J Neuroimmunol*, 2017, 313:152-160.
- [36] HUANG H, NIE C, QIN X, et al. Diosgenin inhibits the epithelial-mesenchymal transition initiation in osteosarcoma cells via the p38MAPK signaling pathway[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(4):4278-4287.
- [37] LI C, DAI J, ZHENG D, et al. An efficient pro-drug-based nanoscale delivery platform constructed by water soluble eight-arm-polyethylene glycol-diosgenin conjugate[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 98:153-160.
- [38] CHEN X B, WANG Z L, YANG Q Y, et al. Diosgenin glucoside protects against spinal cord injury by regulating autophagy and alleviating apoptosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8):2274.
- [39] YANG Q, WANG C, JIN Y, et al. Disocin prevents postmenopausal atherosclerosis in ovariectomized LDLR<sup>-/-</sup> mice through a PGC-1 $\alpha$ /ER $\alpha$  pathway leading to promotion of autophagy and inhibition of oxidative stress, inflammation and apoptosis[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 148:104414.

(收稿日期:2020-03-01 修回日期:2020-05-22)