

IL-37 及其抗肿瘤作用机制的研究进展

赵立峰¹, 卢静¹, 邱丽芳¹, 凌海瑞¹, 白思特¹, 韦忠恒²

(1. 右江民族医学院研究生学院, 广西 百色 533000;

2. 右江民族医学院附属医院, 广西 百色 533000)

摘要: 白细胞介素 37(interleukin37, IL-37)是近期发现的具有抑制炎症反应作用的细胞因子,属于 IL-1 家族中的一员。IL-37 可抑制适应性免疫应答和固有免疫应答引起的炎症反应,并被证实参与了多种肿瘤的发生与发展,其在多种肿瘤中的表达水平与肿瘤的总生存率及无瘤生存时间存在相关性。本文主要对 IL-37 的蛋白质结构、表达、作用机制、生物学效应及其在肿瘤发生发展中的相关作用机制作一综述。

关键词: 白细胞介素 37;免疫反应;抗炎;肿瘤

中图分类号: R392.12

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2019)02-0214-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2019.02.026

白细胞介素 37(interleukin37, IL-37)是新发现的细胞因子,能够抑制多种促炎因子的表达,从而在多个系统的疾病中表现出明显的抗炎作用。过去,IL-37 在感染性疾病及自身免疫性疾病中的研究十分广泛,而相关肿瘤方面的研究很少。随着对 IL-37 研究的不断深入,发现其参与了多种肿瘤的发生与发展。现对 IL-37 的蛋白质结构、表达、作用机制、生物学效应及其在肿瘤发生发展中的相关作用机制作一综述。

1 IL-37 的蛋白质结构

早在 21 世纪初期, Kumar 等^[1] 研究人员发现了细胞因子 IL-37。该因子被发现的第二年,由于被确认为 IL-1 家族的第 7 号成员,故被命名为 IL-1F7,而在 2010 年的时候,正式更名为 IL-37。IL-37 与其他 IL-1 家族成员结构相似^[2]。其基因位于人类 2 号染色体长臂上的 IL-1 家族基因簇中(2q13),大小为 3.617kb^[3]。IL-37 由 12 个 β 链组成,与 IL-1 家族其他成员特别是 IL-18 拥有相同的结构模型,共同有 1 个同源的 β 三叶草结构^[4]。IL-37 包含有 6 个外显子,分为 5 种不同亚型:IL-37a、IL-37b、IL-37c、IL-37d、IL-37e。因为含有外显子 4~6,所以 IL-37a、IL-37b 和 IL-37d 能够编码 IL-1 家族特征性的 β 三叶草二级结构,而因为缺乏外显子 4,IL-37c 和 IL-37e 不能编码 β 三叶草二级结构,蛋白质无法正确折叠,故推测其没有生物学功能^[5]。目前,在 IL-37 的 5 种亚型中,IL-37b 表达最丰富,分布最广,研究也是最多的。

2 IL-37 的表达

IL-37 在人体淋巴结、胸腺、骨髓、呼吸道、肠道、肾脏、尿道、前列腺、心脏等组织器官中均有不同程度的表达^[6-9],详见表 1。同时,IL-37 在机体的多种细胞,例如上皮细胞、内皮细胞、单核细胞、角质细胞、浆细胞、B 细胞、巨噬细胞、树突状细胞(DC)以及调节性 T 细胞中都有表达^[10-11],但是不同亚型的 IL-37 因表达部位的不同而有所不同。IL-37 亚型中 a、b、c 亚型大多数表达于淋巴结、胸腺、骨髓、睾丸、B 细胞、皮肤及 NK 细胞等,d、e 亚型只在骨髓和睾丸中表达,大脑仅表达 a 亚型,肾脏只表达 b 亚型,而心脏只表达 c 亚型^[4,12-13]。虽然 IL-37 的表达范围非常广泛,但是由于外显子 5 编码序列中存在 mRNA 不稳定序列,导致 IL-37 细胞因子 mRNA 的半衰期较短^[14],因此正常健康人体中的 IL-37 表达量非常低,研究表明健康人体血液循环中 IL-37 表达量小于 100 pg/ml^[15]。尽管在正常人体,外周血单核细胞中 IL-37 蛋白的表达量极低,但是在一些细胞因子或炎症因子刺激后,IL-37 的表达会出现变化,如 IL-12、IL-32 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)联合 IL-4 可以使 IL-37 的表达下降,而一些细胞因子如 LPS、IL-1 β 、IL-18、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素- γ (IFN- γ)和转化生长因子 β (TGF β)刺激后上调 IL-37 的表达^[15]。同时我们通过 TCGA(The Cancer Genome Atlas)数据查找,也发现了 IL-37(IL-1F7)在多种肿瘤中存在表达差异^[16]。其

基金项目: 百色市校科技合作课题(百科计[20170810])

第一作者简介: 赵立峰(1987—),男,在读硕士研究生,住院医师,研究方向:原发性肝癌的基础与临床研究, E-mail:277305336@qq.com

通信作者简介: 韦忠恒(1968—),男,硕士,教授,硕士研究生导师,主任医师,研究方向:原发性肝癌的基础与临床研究, E-mail:weizhongh1968@126.com

中 IL-37 在多种肿瘤中属于高表达,包括膀胱尿路上皮癌(BLCA)、结肠癌(COAD)、肺腺癌(LUAD)、乳腺癌浸润癌(BRCA)、食管癌(ESCA)、肾嫌色细胞癌(KICH)、肺腺癌(LUAD)、肺鳞癌(LUSC)、胰腺癌(PAAD)直肠腺癌(READ)、皮肤黑色素瘤(SKCM)、胃癌(STAD)、甲状腺癌(THCA)、胸腺癌(THYM)、子宫内膜癌(UCEC),但在头颈鳞状细胞癌(HNSC)中属于低表达。而在肾透明细胞癌(KIRC)、肾乳头状细胞癌(KIRP)、肝细胞肝癌(LIHC)、前列腺癌(PRAD)

中癌组织与正常组织的表达不存在差异。其他肿瘤因未对正常组织进行检测,未能进行比较,包括肾上腺皮质癌(ACC)、宫颈鳞癌和腺癌(CESC)、胆管癌(CHOL)、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBC)、多形性胶质细胞瘤(GBM)、急性髓细胞样白血病(LAML)、脑低级别胶质瘤(LGG)、间皮瘤(MESO),卵巢浆液性囊腺癌(OV)、嗜铬细胞瘤和副神经节瘤(PCPG)、肉瘤(SARC)、睾丸癌(TGCT)、子宫肉瘤(UCS)、葡萄膜黑色素瘤(UVM),见图 1。

表 1 IL-37 亚型的组成及表达

亚型	编码外显子	表达组织与细胞
IL-37a	3,4,5,6	大脑,淋巴结,胸腺,骨髓,睾丸,胎盘,子宫,皮肤,肠道,B 细胞,NK 细胞单核细胞,角质细胞
IL-37b	1,2,4,5,6	肾脏,淋巴结,胸腺,骨髓,肺,睾丸,胎盘,子宫,皮肤,肠道,B 细胞,NK 细胞,单核细胞,角质细胞
IL-37c	1,2,5,6	心脏,淋巴结,胸腺,骨髓,肺,睾丸,胎盘,子宫,皮肤,肠道,B 细胞,NK 细胞,单核细胞,角质细胞
IL-37d	1,4,5,6	骨髓,睾丸
IL-37e	1,5,6	骨髓,睾丸

IL1F7 TCGA expression profile



图 1 IL-37(IL-1F7)在肿瘤中表达

注:cancer 指癌症组织;normal 指癌旁正常组织

3 IL-37 的作用机制

经过十几年的研究证明,IL-37 无论是在细胞内还是在细胞外均可发挥抗炎作用,其抗炎作用存在两条信号传导通路,胞外的 IL-37 通过与其受体结合形成 IL-37-IL-18R α -IL-1R8 三聚体以及胞内的 IL-37 转运至细胞核内调控基因表达。第一条通路中,IL-37 前体经半胱氨酸蛋白酶-1(Caspase-1)剪切成为具有活性的成熟体 IL-37b,被剪切后的 IL-37b 与 IL-18 结合蛋白(IL-18BP)结合,进而增强了 IL-18BP 对 IL-18 抑制作用,从而减少了干扰素- γ (IFN- γ)的生成^[17];另一条通路中,IL-37 可在细胞内与 smad3 相互结合,形成 IL-37-Smad3 功能性复合物并进入细胞核,进而抑制

某些炎症信号通路相关激酶。如 FAK,MAPK p38 和 c-Jun 的转录,使其表达降低。同时,IL-37-Smad3 复合物还可以抑制 STAT1-4 的磷酸化并使 GSK-3 α/β 的表达失活^[18];以上两种 IL-37 信号传导通路受到激活后,可以单独也可以相互协同作用以促进细胞因子的抗炎作用。

4 IL-37 的生物学效应

IL-37 的主要生物学效应是抑制固有免疫应答和适应性免疫应答引起的炎症反应^[19]。有实验发现,通过转基因方法将肺上皮细胞系(A549)与人类血浆单核细胞系(THP-1)过表达 IL-37 后发现,明显抑制了促炎因子的合成,当使用基因沉寂方法使 IL-37 表达

失活后,明显促进了促炎因子的合成,但未影响 IL-10 等炎症抑制因子的合成^[15]。这些研究充分表明了 IL-37 具有抗炎作用。而在 LPS 或者 IL-1 受体家族介导的炎症反应中,也发现了同样的抑炎效果。另外,IL-37 也会影响炎症小体的激活,进而导致 IL-1 β 、IL-18 等细胞因子的表达降低^[20-21]。在 IL-37 转染小鼠建成的小鼠模型中,DC 表面共刺激分子 CD86 和 MHC II 类分子在 LPS 刺激作用下的表达降低,IL-1 β 、IL-6 和 IL-12 在 IL-37 作用下合成明显受到抑制,而 IL-10 的合成增加。同时,IL-37 可增强 DC 诱导调节性 T 细胞 (Treg) 的能力,但是可降低激活 DC 抗原特异性 T 细胞和幼稚 T 细胞的能力^[20]。另有研究表明^[22],DC 表面共刺激分子 CD86 和 CD80 受到 IL-37 预刺激后,表达水平明显下降,而且会明显下调一些促炎因子如 TNF α 、IL-1 α 、IL-6 表达水平,以上研究表明:IL-37 的抗炎作用应该是通过减少炎症因子的释放和抑制 DC 共同刺激分子的表达来实现的。

5 IL-37 抗肿瘤作用机制

5.1 调节免疫细胞 免疫系统 (immune system) 是机体执行免疫应答及免疫功能的重要系统,在维持机体稳态方面起着重要作用。机体免疫系统具有免疫监视功能,能够识别和清除进入机体的抗原物质和机体本身所产生的损坏细胞及肿瘤细胞^[23]。有研究表明^[15],IL-37 可通过调节免疫细胞从而达到抗肿瘤作用。在 IL-37 被发现的第 3 年,也就是 2003 年,Gao W 发表了关于 IL-37 与纤维肉瘤的文章,证实了 IL-37 在纤维肉瘤中起到保护作用^[24]。该研究发现,给小鼠纤维肉瘤模型单次注射重组 IL-37 蛋白后,小鼠纤维肉瘤的生长受到抑制,而继续注射多次后,纤维肉瘤生长抑制的情况更加明显,大部分小鼠的肿瘤完全消失,此研究结果首次证明了 IL-37 具有抗肿瘤作用。在肿瘤消失后的小鼠体内,研究人员给予注射更高剂量的纤维肉瘤细胞,却发现肿瘤不能继续生长,这表明 IL-37 介导了小鼠对肿瘤细胞的免疫记忆反应,也说明了 IL-37 通过介导免疫系统进而发挥抗肿瘤作用。2002 年,Kumar S 等^[1]的研究发现 IL-37 在乳腺癌组织中表达升高,证明了 IL-37 可能与乳腺癌的发生发展存在密切的关系。2015 年,Wang WQ 等^[25]在小鼠乳腺癌肿瘤细胞系 4T1 中上调 IL-37 表达水平,发现 4T1 的生长没有受到直接影响。但是在构建 4T1 细胞小鼠肿瘤模型中,则发现过表达 IL-37 对体内肿瘤的增殖产生明显的抑制。而在存在免疫缺陷的裸鼠或者 NOD-SCID 鼠中上调 IL-37 的表达水平后,4T1 肿瘤的增殖没有受影响。证明在小鼠乳腺癌模型中,IL-37 通过调节免疫细胞起到抗肿瘤作用。另有研究表明^[22],IL-37 在肝细胞癌中也存在抗肿瘤作用。研究中发现肝

癌组织中 IL-37 的表达水平比正常肝组织及癌旁组织明显降低。肿瘤越大,IL-37 的表达水平越低;肿瘤越小,IL-37 的表达水平越高。重要的是,肝癌组织中低表达 IL-37 的患者,其总体生存率和无病生存率较低。肝癌组织中 IL-37 的表达量与 CD57⁺ NK 细胞存在相关性,IL-37 表达水平越高,CD57⁺ NK 细胞的肿瘤浸润越高,但对 CD3⁺、CD8⁺ T 细胞无任何影响。体外实验也表明,在 HCC 细胞过表达 IL-37 后,能够募集更多的 NK 细胞^[22],因此推测 IL-37 可通过调节免疫影响肝细胞癌患者的预后。

5.2 抑制血管生成 在机体的发育,血管重建过程中,血管新生是极其重要的环节^[26],在肿瘤的发展过程中,尤其是肿瘤发展的后期,肿瘤内部的血液供应为肿瘤组织提供其新陈代谢所必须的氧气和营养物质,从而使得肿瘤细胞可以迅速扩增^[27]。Ge G 等^[28]最近的研究发现 IL-37 在非小细胞肺癌组织中的表达是降低的,这表明 IL-37 也许在非小细胞肺癌的发生发展中起到保护作用。继续深入研究发现,IL-37 与 H1299 肺癌细胞的生长和凋亡无相关性;研究者还构建了小鼠非小细胞肺癌移植瘤模型,在小鼠模型中过表达 IL-37 后发现,肿瘤的生长受到明显抑制。在过表达 IL-37 的小鼠非小细胞肺癌肿瘤组织中,血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和微血管密度 (microvessel density, MVD) 水平下降。进一步研究发现 IL-37 能够直接抑制人脐静脉血管内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVEC) 的生长和毛细血管形成。以上的实验结果均表明,在非小细胞肺癌中,IL-37 通过抑制肿瘤血管生成起到抗肿瘤作用。另外有研究表明^[29],在小鼠体内下调 IL-37 表达水平后,结肠癌的发生率明显升高,进一步研究发现,IL-37 可抑制人结肠癌组织中肿瘤血管的生成。

5.3 抑制 STAT3 的磷酸化 STAT3 与肿瘤存在着非常密切的关系,STAT3 在人类数种癌中表达升高,STAT3 受到激活后,在细胞恶变过程中发挥关键作用,特别是 Janus 激酶 (Janus Kinase, JAK)-STAT3,其在肿瘤细胞的生长、迁移和免疫抑制方面作用明显^[30]。2015 年,Wang S 等^[31]的研究发现 IL-37 在宫颈癌中也存在抑制肿瘤的功能。研究者以 HeLa 细胞和 C33A 细胞两种宫颈细胞为研究对象,他们通过质粒转染的方法,在两种细胞内过表达 IL-37,结果发现,两种细胞的生长和侵袭受到明显的抑制。而使用基因沉默的方法沉默 HeLa 细胞和 C33A 细胞中 STAT3 的表达后,IL-37 对宫颈癌细胞的抑制功能变弱。这些研究证明 IL-37 是通过抑制 STAT3 的表达和激活从而在宫颈癌细胞中发挥抗肿瘤作用的。张国庆

等^[32]的文献报道了细胞因子 IL-37 抑制肝癌细胞系 (SMMC-7721) 的增殖、侵袭和迁移。实验中发现, STAT3 的磷酸化受到 IL-37 抑制后, p-STAT3 蛋白水平降低, 而基质金属蛋白酶 2 的蛋白产生也减少, 故认为 IL-37 之所以能够抑制肝癌细胞的增殖、侵袭和迁移, 是因为其影响了 JAK-STAT3 信号传导通路。Jiang Y 等^[33]在 2015 年发表了关于 IL-37 在肾癌中的作用相关文献, 文献中提到, IL-37 可抑制肾癌细胞的生长、侵袭和迁移。研究发现 IL-37 抑制 STAT3 的磷酸化使 STAT-3 的靶向基因 HIF-1 α 和 Bcl-2 蛋白的表达水平降低, 同时也抑制了细胞中 IL-6 的分泌, 而肾癌细胞过表达 IL-6 后, IL-37 对 STAT-3 磷酸化的抑制减弱。故认为 IL-37 可通过影响 STAT3 信号通路抑制肾癌细胞的增殖、侵袭和迁移能力。

6 结语与展望

综上所述, IL-37 属于 IL-1 家族中的一员, 是近期发现的具有抑制炎症反应的细胞因子。IL-37 可抑制适应性免疫应答和固有免疫应答引起的炎症反应, 其抗炎机制为: 胞外的 IL-37 通过与其受体结合形成 IL-37-IL-18R α -IL-1R8 三聚体以及胞内的 IL-37 转运至细胞核内调控基因表达。在肿瘤中, IL-37 可以通过促进机体的抗肿瘤免疫应答, 抑制肿瘤血管新生以及调节 STAT3 激活, 进而通过抑制肿瘤增殖和迁移等多种方式发挥其抗肿瘤的作用。目前, IL-37 成为了研究的热点, 它的结构和功能逐渐被我们认识, 但目前对其研究还只是在初期阶段, 我们对其抗炎和抗肿瘤的机制尚未完全明确, 其作用机制有待进一步研究。所以 IL-37 是一个潜在的炎症和肿瘤治疗新靶点, 值得进一步深入研究。

参考文献:

- [1] 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-gamma production[J]. *Cytokine*, 2002, 18(2): 61-71.
- [2] Busfield SJ, Comrack CA, Yu G, et al. Identification and gene organization of three novel members of the IL-1 family on human chromosome 2[J]. *Genomics*, 2000, 66(2): 213-216.
- [3] Dunn E, Sims JE, Nicklin MJ, et al. Annotating genes with potential roles in the immune system: six new members of the IL-1 family[J]. *Trends in Immunology*, 2001, 22(10): 533-536.
- [4] Boraschi D, Lucchesi D, Hainzl S, et al. IL-37: a new anti-inflammatory cytokine of the IL-1 family[J]. *European Cytokine Network*, 2011, 22(3): 127-147.
- [5] 张燕, 熊霞. IL-37 及其与疾病相关性的研究进展[J]. *基础医学与临床*, 2015, 35(4): 549-553.
- [6] Nold MF, Nold-Petry CA, Zepp JA, et al. IL-37 is a fundamental inhibitor of innate immunity[J]. *Nature Immunology*, 2010, 11(11): 1014-1022.
- [7] Dinarello CA, Bufler P. Interleukin-37[J]. *Seminars in Immunology*, 2013, 25(6): 466-468.
- [8] Chen HM, Fujita M. IL-37: a new player in immune tolerance[J]. *Cytokine*, 2015, 72(1): 113-114.
- [9] Dinarello CA, Nold-Petry C, Nold M, et al. Suppression of innate inflammation and immunity by interleukin-37[J]. *European Journal of Immunology*, 2016, 46(5): 1067-1081.
- [10] Shuai X, Wei-Min L, Tong YL, et al. Expression of IL-37 contributes to the immunosuppressive property of human CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells[J]. *Scientific Reports*, 2015, 5: 14478.
- [11] Fonseca-Camarillo G, Furuzawa-Carballeda J, Yamamoto-Furusho JK. Interleukin 35 (IL-35) and IL-37: Intestinal and peripheral expression by T and B regulatory cells in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Cytokine*, 2015, 75(2): 389-402.
- [12] Dunn E, Sims JE, Nicklin MJ, et al. Annotating genes with potential roles in the immune system: six new members of the IL-1 family[J]. *Trends in Immunology*, 2001, 22(10): 533-536.
- [13] Bufler P, Azam T, Gamboni-Robertson F, 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.
- [14] Bufler P, Gamboni-Robertson F, Azam T, et al. Interleukin-1 homologues IL-1F7b and IL-18 contain functional mRNA instability elements within the coding region responsive to lipopolysaccharide[J]. *Biochemical Journal*, 2004, 381(2): 503-510.
- [15] Nold MF, Nold-Petry CA, Zepp JA, et al. IL-37 is a fundamental inhibitor of innate immunity[J]. *Nature Immunology*, 2010, 11(11): 1014-1022.
- [16] Ma Z, Liu T, Huang W, et al. MicroRNA regulatory pathway analysis identifies miR-142-5p as a negative regulator of TGF- β pathway via targeting SMAD3[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(44): 71504-71513.
- [17] Bufler P, Azam T, Gamboni-Robertson F, 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.
- [18] 吕继彩. 白介素 37 在强直性脊柱炎患者中的表达及意义[D]. 济南: 山东大学, 2018.
- [19] 武婷. 肝细胞癌患者血清及肝组织中 IL-37 的表达及意义[D]. 天津: 天津医科大学, 2016.
- [20] Dinarello CA, Nold-Petry C, Nold M, et al. Suppression

- of innate inflammation and immunity by interleukin-37 [J]. *European Journal of Immunology*, 2016, 46 (5): 1067-1081.
- [21] Zeng M, Dang W, Chen B, et al. IL-37 inhibits the production of pro-inflammatory cytokines in MSU crystal-induced inflammatory response [J]. *Clinical Rheumatology*, 2016, 35(9): 2251-2258.
- [22] 吴万通, 罗悦晨, 王伟强, 等. IL-37 抑制脂多糖诱导的小鼠树突状细胞活化 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2015, 31(4): 433-436, 442.
- [23] Zhao JJ, Pan QZ, Pan K, et al. Interleukin-37 mediates the antitumor activity in hepatocellular carcinoma: role for CD57⁺ NK cells [J]. *Sci Rep*, 2014, 4(7503): 5177.
- [24] Gao W, Kumar S, Lotze MT. Innate immunity mediated by the cytokine IL-1 homologue 4 (IL-1H4/IL-1F7) induces IL-12-dependent adaptive and profound antitumor immunity [J]. *Journal of Immunology*, 2003, 170 (1): 107-113.
- [25] Wang WQ, Zhao D, Zhou YS, et al. Transfer of the IL-37b gene elicits anti-tumor responses in mice bearing 4T1 breast cancer [J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2015, 36(4): 528-534.
- [26] Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis [J]. *Nature*, 2011, 473 (7347): 298-307.
- [27] Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis [J]. *Seminars in Oncology*, 2002, 29(6 Suppl 16): 15-18.
- [28] Ge G, Wang A, Yang J, et al. Interleukin-37 suppresses tumor growth through inhibition of angiogenesis in non-small cell lung cancer [J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2016, 35: 13.
- [29] Tong Z, Yang X O, Yan H, et al. A protective role by interleukin-17F in colon tumorigenesis [J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e34959.
- [30] Yuan J, Zhang F, Niu R. Multiple regulation pathways and pivotal biological functions of STAT3 in cancer [J]. *Scientific Reports*, 2015, 5: 17663.
- [31] 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]. *Journal of Cancer*, 2015, 6(10): 962-969.
- [32] 张国庆, 汤成泳, 谭婧宇, 等. IL-37 抑制体外培养的 SMMC-7721 肝癌细胞的增殖、侵袭和迁移 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2015, 31(10): 1301-1305.
- [33] Jiang Y, Wang Y, Liang L, et al. IL-37 mediates the anti-tumor activity in renal cell carcinoma [J]. *Medical Oncology*, 2015, 32(11): 250.

收稿日期: 2018-12-13; 修回日期: 2019-01-24

(上接第 213 页)

- [23] Zhang XW, Yang JL, Liang W, et al. Genetic association study of ABCB1 gene polymorphisms with hypertension in Han Chinese population [J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2016, 20 (17): 3661-3671.
- [24] Sychev DA, Shih NV, Kalle EG, et al. Pharmacogenetic approaches to predicting the efficiency and safety of amlodipine in patients with arterial hypertension [J]. *Biomed Khim*, 2017, 63(5): 432-439.
- [25] Guo C, Pei QI, Tan H, et al. Effects of genetic factors on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine in primary hypertensive patients [J]. *Biomedical Reports*, 2015, 3(2): 195-200.
- [26] Georgianos PI, Agarwal R. Endothelin A receptor antagonists in diabetic kidney disease [J]. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 2017, 26(5): 338-344.
- [27] 董艳丽. 原发性高血压患者血清 hs-CRP、ADPN、NO 和 ET-1 水平的变化研究 [J]. *现代诊断与治疗*, 2018, 29 (5): 780-782.
- [28] Rankinen T, Church T, Rice T, et al. Effect of endothelin 1 genotype on blood pressure is dependent on physical activity or fitness levels [J]. *Hypertension*, 2007, 50(6): 1120-1125.
- [29] 王镇, 张勇, 吴慧, 等. ET-1 基因多态性与海南黎族人原发性高血压的相关性 [J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34 (17): 4790-4792.
- [30] 方正旭. ET-1、eNOS 基因多态性与江西汉族人群原发性高血压及硝苯地平降压疗效的相关性研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2016.

收稿日期: 2018-09-25; 修回日期: 2018-11-01