

血清IL-33、IL-37对不同水平嗜酸性粒细胞的慢性阻塞性肺疾病患者肺功能的预测价值及相关性分析

郑凯腾, 王 灿, 李树民*

佳木斯大学附属第一医院呼吸与危重症医学科, 黑龙江 佳木斯

收稿日期: 2024年7月8日; 录用日期: 2024年8月2日; 发布日期: 2024年8月12日

摘 要

目的: 分析血清IL-33及IL-37对不同水平嗜酸性粒细胞的慢性阻塞性肺疾病患者肺功能的预测价值及相关性。方法: 采用ELISA法检测IL-33、IL-37、CRP及PCT在30例嗜酸性粒细胞丰富组患者、30例嗜酸性粒细胞中间组患者、34例嗜酸性粒细胞匮乏组患者及30例健康体检者血清中的表达情况, 采用肺功能仪检测30例嗜酸性粒细胞丰富组患者、30例嗜酸性粒细胞中间组患者、34例嗜酸性粒细胞匮乏组患者及30例健康体检者的FEV₁%pred及FEV₁/FVC。结果: COPD组患者血清IL-33、IL-37、CRP及PCT表达水平较健康对照组显著升高, 肺功能指标FEV₁%pred及FEV₁/FVC较对照组显著降低($P < 0.05$)。随着COPD患者嗜酸性粒细胞计数增多, 血清IL-33、IL-37、CRP及PCT表达水平进一步升高, 肺功能指标FEV₁%pred及FEV₁/FVC进一步降低($P < 0.05$)。COPD组患者的血清IL-33及IL-37的表达水平与CRP及PCT表达水平呈正相关($P < 0.05$), 与FEV₁%pred、FEV₁/FVC呈负相关($P < 0.05$)。结论: IL-33及IL-37和COPD的进展可能存在密切相关, 可能成为临床COPD临床诊断及病情严重程度评估的新指标以及为临床治疗提供新的干预靶点。

关键词

慢性阻塞性肺疾病, 肺功能, 嗜酸性粒细胞, IL-33, IL-37

The Predictive Value and Correlation Analysis of Serum IL-33 and IL-37 on Lung Function in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Different Levels of Blood Eosinophils

*通讯作者。

文章引用: 郑凯腾, 王灿, 李树民. 血清 IL-33、IL-37 对不同水平嗜酸性粒细胞的慢性阻塞性肺疾病患者肺功能的预测价值及相关性分析[J]. 临床医学进展, 2024, 14(8): 453-460. DOI: 10.12677/acm.2024.1482236

Kaiteng Zheng, Can Wang, Shumin Li*

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi Heilongjiang

Received: Jul. 8th, 2024; accepted: Aug. 2nd, 2024; published: Aug. 12th, 2024

Abstract

Objective: To analyze the predictive value and correlation of serum IL-33 and IL-37 in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with different levels of blood eosinophils in predicting lung function. **Methods:** Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the expression of IL-33, IL-37, C-reactive protein (CRP), and procalcitonin (PCT) in the serum of 30 patients with high eosinophil counts, 30 patients with moderate eosinophil counts, 34 patients with low eosinophil counts, and 30 healthy individuals. Lung function was assessed by measuring forced expiratory volume in one second as a percentage of predicted (FEV₁%pred) and the ratio of FEV₁ to forced vital capacity (FEV₁/FVC) using a spirometer in the same groups. **Results:** The expression levels of serum IL-33, IL-37, CRP, and PCT in the COPD group were significantly higher than those in the healthy control group ($P < 0.05$), while lung function indicators FEV₁%pred and FEV₁/FVC were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). With the increase in eosinophil counts in COPD patients, the expression levels of serum IL-33, IL-37, CRP, and PCT further increased, and lung function indicators FEV₁%pred and FEV₁/FVC further decreased ($P < 0.05$). The expression levels of serum IL-33 and IL-37 in COPD patients were positively correlated with the expression levels of CRP and PCT ($P < 0.05$) and negatively correlated with FEV₁%pred and FEV₁/FVC ($P < 0.05$). **Conclusion:** IL-33 and IL-37 may be closely related to the progression of COPD and may become new indicators for clinical diagnosis and assessment of disease severity in COPD, as well as providing new targets for clinical intervention.

Keywords

Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Pulmonary Function, Eosinophils, IL-33, IL-37

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种由吸烟或暴露于其他有害气体等因素引起的气道炎症及肺泡结构破坏的疾病。临床上表现为持续性的气流受限及慢性咳嗽咳痰症状为主。作为全球主要的健康负担之一, COPD 具有较高的死亡率及患病率, 其好发人群主要为老年人, 且随着我国老龄化社会进程发展, COPD 也将成为我国逐年关注的公共卫生问题。COPD 的发病机制复杂, 至今尚未完全明确。近年来多项研究表明, 由中性粒细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞及多种炎症因子所引起的炎症反应贯穿了 COPD 的发病进程[1]。随着各种炎症因子研究的深入, 白介素 33 (IL-33)及白介素 37 (IL-37)也渐渐出现在人们的视野中。Jones 等[2]研究发现, COPD 患者和吸烟动物模型的支气管细胞及肺泡灌洗液中 IL-33 存在高表达水平。Gorska 等[3]学者的研究中也提示着在 COPD 患者的外周

血、支气管上皮组织、诱导痰中均存在 IL-33 的高表达。徐珍等[4]实验结果显示, COPD 患者外周血 IL-37, 与对照组相比, IL-37 含量明显升高。IL-33 作为 IL-1 细胞因子家族成员, 属于高度致炎性因子, 通过与其特异性受体 ST2 结合后促进 IL-4、IL-5、IL-13 等多种促炎因子生成, 进一步扩大炎症反应[5]。IL-37 同样也属于 IL-1 细胞因子家族成员, 但其并不属于促炎因子, 而是一种抑炎因子, 通过与 Smad3 结合后可抑制多种炎症因子, 如 IL-6、IL-18、肿瘤坏死因子- α (INF- α) 的表达, 从而发挥其抗炎生物学作用[6]。近期还有研究发现, COPD 患者血液中嗜酸性粒细胞计数对于指导疾病的治疗有着一定的指示作用, 当患者血清嗜酸性粒细胞计数 ≤ 100 个/微升时, 含有 ICS 的治疗方案效果欠佳, 当患者血清嗜酸性粒细胞计数 ≥ 300 个/微升时, 含有 ICS 的治疗方案效果获益较大[7]。本研究旨在分析 IL-33 及 IL-37 与患者气流受限、细菌感染和炎症反应程度之间的关系, 同时分析 IL-33 和 IL-37 两者之间的相关性, 为临床不同水平嗜酸性粒细胞的 COPD 患者提供新的诊疗思路。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象和纳入、排除标准

2.1.1. 研究对象

选取来自佳木斯大学附属第一医院自 2023 年 12 月~2024 年 5 月的呼吸与危重症医学科住院的且依据肺功能检查确诊的 94 例 COPD 患者, 根据不同水平嗜酸性粒细胞计数将 COPD 患者分为三组, 嗜酸性粒细胞丰富组 30 例(嗜酸性粒细胞计数 ≥ 300 个/微升)、嗜酸性粒细胞中间组 30 例(嗜酸性粒细胞计数 101~299 个/微升)及嗜酸性粒细胞匮乏组 34 例(嗜酸性粒细胞计数 ≤ 100 个/微升), 同一时间段佳木斯大学附属第一医院 30 例健康体检者。

2.1.2. 纳入标准

① 符合 2023 版 GOLD 慢性阻塞性肺疾病诊疗指南诊断标准; ② 年龄 18~75 岁; ③ 患者或其家属均自愿签署本项目知情同意书。

2.1.3. 排除标准

① 认知障碍、语言沟通障碍者; ② 排除过敏性鼻炎、哮喘、真菌性下呼吸道感染、上气道阻塞(气道肿瘤、气道异物等)、支气管内膜结核、间质性肺疾病、哮喘-慢阻肺重叠综合征等呼吸道慢性气道疾病及血液疾病; ③ 合并晚期癌症疾病的患者; ④ 合并严重心、脑、肾功能障碍、营养不良等严重疾病患者; ⑤ 孕妇与哺乳期妇女。

2.2. 方法

2.2.1. 肺功能检测

应用美国 Care Fusion 公司生产的肺功能仪测定健康体检者及 COPD 患者第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV₁%pred)、第 1 秒用力呼气容积占用力肺活量百分比(FEV₁/FVC), 用于判断 COPD 患者气流受限程度, 判断疾病严重程度。

2.2.2. 血清 IL-33、IL-37、CRP 及 PCT

采集受试者清晨空腹静脉血 5 ml 于无抗凝剂的真空采血管中, 以 4000 r/min 离心 10 min, 分离血清, -40°C 保存待检。采用酶联免疫吸附法, 分别检测各组血清中 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、IL-33 及 IL-37 的表达水平, 试剂为上海劲马生物科技有限公司, 均严格按照试剂盒操作说明书要求进行操作。

2.2.3. 一般资料收集

收集患者的基本临床信息包括年龄、性别、BMI。

2.3. 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件处理数据，经正态性检验，计量资料以“ $\bar{x} \pm s$ ”表示，2 组间比较采用 t 检验，多组间比较采用方差分析；计数资料采用 χ^2 检验；两变量相关性采用 Pearson 法分析， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

本研究纳入了 94 例 COPD 患者和 30 例健康体检者。表 1 列出了这两个研究组的基线特征，COPD 患者与健康体检者之间年龄、性别和 BMI 无差异($P > 0.05$)。表 2 列出了不同水平嗜酸性粒细胞的 COPD 患者各分组间年龄、性别和 BMI 无差异($P > 0.05$)。COPD 组血清 IL-33、IL-37、CRP 及 PCT 表达水平显著高于对照组，FEV₁%pred 及 FEV₁/FVC 显著低于对照组($P < 0.05$)，见表 3。在 COPD 患者各分组间，随着 COPD 患者嗜酸性粒细胞计数增多，血清 IL-33、IL-37、CRP 及 PCT 表达水平进一步升高，肺功能指标 FEV₁%pred 及 FEV₁/FVC 进一步降低($P < 0.05$)。与嗜酸性粒细胞中间水平组及嗜酸性粒细胞匮乏组相比，嗜酸性粒细胞丰富组 IL-33、IL-37、CRP 及 PCT 表达水平显著升高，FEV₁%pred 及 FEV₁/FVC 显著降低($P < 0.05$)；与嗜酸性粒细胞匮乏组相比，嗜酸性粒细胞中间水平组 IL-33、IL-37、CRP 及 PCT 表达水平显著升高，FEV₁%pred 及 FEV₁/FVC 显著降低($P < 0.05$)，见表 4。由 Pearson 结果可见，COPD 患者血清 IL-33 和 IL-37 的表达水平与 FEV₁%pred、FEV₁/FVC、CRP 及 PCT 有一定相关性($P < 0.05$)；COPD 组患者的血清 IL-33 及 IL-37 的表达水平与 FEV₁%pred、FEV₁/FVC 呈负相关($P < 0.05$)，与 CRP 及 PCT 表达水平呈正相关($P < 0.05$)。血清 IL-33 和 IL-37 的表达水平两者之间呈正相关性($P < 0.05$)，见表 5。

Table 1. Comparison of baseline information between COPD group and control group
表 1. COPD 组与对照组基线信息比较

患者基本信息	对照组	COPD 组	P 值
例数	30	94	
年龄	67.00 ± 6.94	69.00 ± 8.85	>0.05
性别(F/M)	46/50	15/15	>0.05
BMI	22.38 ± 1.52	22.62 ± 1.44	>0.05

Table 2. Comparison of baseline information among COPD groups with different levels of eosinophils
表 2. 不同水平嗜酸性粒细胞 COPD 各组间基线信息比较

患者基本信息	嗜酸性粒细胞丰富组	嗜酸性粒细胞中间水平组	嗜酸性粒细胞匮乏组	P 值
例数	30	30	34	
年龄	67.03 ± 9.83	68.31 ± 6.31	71.26 ± 9.32	>0.05
性别(F/M)	14/16	16/14	15/19	>0.05
BMI	22.75 ± 1.42	22.48 ± 1.46	22.64 ± 1.45	>0.05

Table 3. Comparison of pulmonary function indexes, serum CRP, PCT, IL-33 and IL-37 expression levels between COPD group and control group

表 3. COPD 组与对照组肺功能指标、血清 CRP、PCT、IL-33 及 IL-37 表达水平比较

	对照组	COPD 组	P 值
IL-33 (pg/mL)	147.81 ± 31.51	181.94 ± 35.08	<0.05
IL-37 (pg/mL)	24.77 ± 4.39	27.37 ± 5.84	<0.05
FEV ₁ %pred	2.74 ± 0.77	2.44 ± 0.60	<0.05
FEV ₁ /FVC	79.90 ± 5.19	50.47 ± 9.04	<0.05
CRP (mg/L)	3.18 ± 1.82	10.08 ± 8.35	<0.05
PCT (mg/L)	0.16 ± 0.01	0.10 ± 0.07	<0.05

Table 4. Comparison of pulmonary function indexes, serum CRP, PCT, IL-33 and IL-37 expression levels among different levels of eosinophils in COPD groups

表 4. 不同水平嗜酸性粒细胞 COPD 各组间肺功能指标、血清 CRP、PCT、IL-33 及 IL-37 表达水平比较

	嗜酸性粒细胞丰富组	嗜酸性粒细胞中间水平组	嗜酸性粒细胞匮乏组
IL-33 (pg/mL)	203.79 ± 30.62***	180.88 ± 25.48**	163.46 ± 34.87*
IL-37 (pg/mL)	30.73 ± 5.74***	27.64 ± 4.39**	24.21 ± 5.29*
FEV ₁ %pred	2.13 ± 0.52***	2.43 ± 0.66**	2.73 ± 0.50*
FEV ₁ /FVC	44.71 ± 8.45***	51.00 ± 7.57**	54.73 ± 8.83*
CRP (mg/L)	15.39 ± 11.23***	9.66 ± 5.24**	5.73 ± 3.36*
PCT (mg/L)	0.139 ± 0.113***	0.107 ± 0.034**	0.069 ± 0.045*

各组间 IL-33、IL-3、CRP、PC、FEV₁%pred、FEV₁/FVC 水平比较，P < 0.05。

Table 5. The correlation between IL-33 and IL-37 in COPD group and with various pulmonary function indicators and related infection indicators

表 5. COPD 组患者 IL-33 和 IL-37 两者之间及与各项肺功能指标及相关感染指标的相关性

指标	IL-33 (pg/L)		IL-37 (pg/L)	
	r	P	r	P
FEV ₁ %pred	-0.660	<0.05	-0.691	<0.05
FEV ₁ /FVC	-0.673	<0.05	-0.674	<0.05
CRP (mg/L)	0.635	<0.05	0.646	<0.05
PCT (mg/L)	0.474	<0.05	0.525	<0.05
IL-33 (pg/mL)	-	-	0.645	<0.05
IL-37 (pg/mL)	0.645	<0.05	-	-

4. 讨论

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种慢性呼吸系统疾病，其患病率及死亡率有着逐年上涨的趋势，严重影响着患者生存质量。在 2019 年，全球 30~79 岁人群中 COPD 的患病率已经超过 10% [8]，我国的相关

研究同样显示,在不同地区的患病率也达到了 5%至 13%之间[9],随着老龄化社会的进一步发展, COPD 的患病率会进一步升高。在 COPD 疾病发展中,炎症反应是其最重要的发病机制之一,与肺泡组织损伤有着密切的联系。随着吸烟及有害气体对气道的侵袭,刺激气道炎症的产生,促进各种炎性细胞的聚集及多种细胞因子的释放。有研究显示, IL-33 参与慢性阻塞性肺疾病的发展,通过刺激 Th1/Th2 型细胞分泌细胞因子,如 IL-8、IL-6、黏附因子等进而参与 COPD 的发病进程[10]。本研究显示 COPD 组血清 IL-33 表达水平显著高于对照组,且与嗜酸性粒细胞中间水平组及嗜酸性粒细胞匮乏组相比,嗜酸性粒细胞丰富组 IL-33 表达水平显著升高,提示 COPD 患者随着血清中 IL-33 表达水平的升高,血嗜酸性粒细胞的水平也逐渐升高,其原因可能是 IL-33 表达水平的升高更多的促进 Th2 型细胞如嗜酸性粒细胞反应,同时分泌多种细胞因子,进一步促进嗜酸性粒细胞生成及活化。Pearson 相关性分析中显示, COPD 组患者的血清 IL-33 的表达水平与 FEV₁%pred、FEV₁/FVC 呈负相关,与 CRP 及 PCT 呈正相关。高表达水平的 IL-33 不仅可以刺激嗜酸性粒细胞反应,而且还能促进中性粒细胞的聚集和活化,通过释放多种酶和多肽,从而破坏肺泡组织,进一步加重肺功能的损伤。牛莎等[11]学者研究发现, COPD 患者血清因子和免疫因子水平表达水平和患者肺功能呈负相关。

CRP 作为一种非特异性的全身炎症反应蛋白,本研究发现其表水平的随着 IL-33 的升高而升高,也提示着 IL-33 不仅能促进气道炎症的生成,还可能参与全身其他炎症反应[12]。在国内外相关报道结论中,也与该研究结果相符。如 Nakamura 等[13]研究中发现,特应性皮炎小鼠模型中, IL-33 及 ST2 存在高表达情况, Duan 等[14]学者也发现,在炎症性肠病的患者血清中 IL-33 同样存在高表达情况。PCT 作为临床检验细菌感染的重要指标,对于患者细菌感染情况存在极高的灵敏度。在本研究中, PCT 与 IL-33 的表达水平呈正相关,提示细菌感染可能和 IL-33 发挥协同作用,共同促进 COPD 的发展。

IL-37 作为近年来的一种新型抑炎因子,可以通过下调固有免疫及获得性免疫,从而对机体免疫抑制及抗炎的作用[15]。本研究显示 COPD 组血清 IL-37 表达水平显著高于对照组,且与嗜酸性粒细胞中间水平组及嗜酸性粒细胞匮乏组相比,嗜酸性粒细胞丰富组 IL-37 表达水平显著升高,提示 COPD 患者随着血清中 IL-37 表达水平的升高,血嗜酸性粒细胞的水平也逐渐上升。IL-37 在免疫反应过程中具有重要的调节作用,在 COPD 疾病发展中不仅抑制相关炎症因子的生成,还可能抑制相关炎性细胞的活化及生成[16]。Pearson 相关性分析中显示, COPD 组患者的血清 IL-37 的表达水平与 FEV₁%pred、FEV₁/FVC 呈负相关,与 CRP 及 PCT 呈负相关。IL-37 通过与 Smad3 结合,抑制下游炎症效应,从而减少早期促炎因子 IL-1 β 、IL-6、IFN- γ 、TNF- α 等的表达,减少对于肺泡细胞及肺功能的损害,同时抑制相关炎症反应,减少 CRP 的生成[5]。虽然 IL-37 具有抑制炎症反应的作用,但在该研究中却与相关炎症指标呈正相关,考虑 IL-37 并非是炎症抑制的初始因子,而是作为炎症反应过程中的反馈因子。在机体的调控中,随着炎症反应的加重, IL-37 反馈性的升高。李慧敏等[17]研究中也得出了相同的结论, COPD 患者血清 IL-37 与多项炎症指标呈正相关,与肺功能指标呈负相关。

本研究结果显示,与嗜酸性粒细胞中间水平组及嗜酸性粒细胞匮乏组相比,嗜酸性粒细胞丰富组 CRP 及 PCT 表达水平显著升高;而 FEV₁%pred 及 FEV₁/FVC 等相关肺功能指标显著降低,且嗜酸性粒细胞中间水平组与嗜酸性粒细胞匮乏组之间也有着相同的结论。提示 CRP 及 PCT 表达水平可能与 COPD 患者血嗜酸性粒细胞计数存在一定的联系,这可能与全身炎症反应及细菌感染激活体内免疫机制导致嗜酸性粒细胞的生成相关。而且嗜酸性粒细胞计数水平与 COPD 患者肺功能呈负相关,提示嗜酸性粒细胞计数水平可以成为 COPD 患者肺功能受损程度的一个相关指标。

此外 Pearson 相关性分析中, COPD 患者血清 IL-33 和 IL-37 的表达水平两者之间呈正相关性。这可能与 IL-33 和 IL-37 相似的细胞信号通路有关。IL-33 通过与 ST2 结合,随后与 IL-1RAcP 结合形成复合体,从而激活 NF- κ B 及 MAPK 通路进而促进炎症反应[18]。而 IL-37 通过与 Smad3 结合形成相关复合物,

通过抑制 Toll 样受体及 MAPK 通路进而抑制炎症反应[5]。虽然 IL-33 和 IL-37 在炎症调节中发挥着相反的作用,但两者之间可能在相似的信号通路中存在某种形式的相互促进,在精细调控炎症反应中发挥关键作用。

5. 总结

综上所述, COPD 患者血清 IL-33 及 IL-37 均呈高表达水平。嗜酸性粒细胞计数水平可以从一定程度上反映 COPD 患者体内炎症反应、细菌感染及肺功能受损程度。而 IL-33 及 IL-37 又可以影响 COPD 患者嗜酸性粒细胞计数水平。因此 IL-33 及 IL-37 可能会成为 COPD 临床诊断及病情严重程度评估的新指标以及新的治疗方向。

参考文献

- [1] 张曼, 刘雅, 孙伟民. 慢性阻塞性肺疾病发病机制研究进展[J]. 临床医学进展, 2021, 11(6): 2685-2688.
- [2] Jones, B., Donovan, C., Liu, G., Gomez, H.M., Chimankar, V., Harrison, C.L., *et al.* (2016) Animal Models of COPD: What Do They Tell Us? *Respirology*, **22**, 21-32. <https://doi.org/10.1111/resp.12908>
- [3] Gorska, K., Nejman-Gryz, P., Paplinska-Goryca, M., Korczynski, P., Prochorec-Sobieszek, M. and Krenke, R. (2018) Comparative Study of IL-33 and IL-6 Levels in Different Respiratory Samples in Mild-to-Moderate Asthma and COPD. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **15**, 36-45. <https://doi.org/10.1080/15412555.2017.1416074>
- [4] 徐珍, 梁姗姗, 刘牲, 鲍文华, 孙云晖. COPD 患者血清中 IL-37 水平变化及临床意义[J]. 黑龙江医药科学, 2016, 39(3): 21-22.
- [5] Göpfert, C., Andreas, N., Weber, F., Häfner, N., Yakovleva, T., Gaestel, M., *et al.* (2018) The P38-Mk2/3 Module Is Critical for IL-33-Induced Signaling and Cytokine Production in Dendritic Cells. *The Journal of Immunology*, **200**, 1198-1206. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1700727>
- [6] 袁立燕, 谢杰, 薛汝增, 谷梅, 杨斌. 白细胞介素 37 的免疫学研究进展[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2016, 23(4): 280-284.
- [7] Pavord, I.D., Lettis, S., Anzueto, A. and Barnes, N. (2016) Blood Eosinophil Count and Pneumonia Risk in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Patient-Level Meta-Analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*, **4**, 731-741. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(16\)30148-5](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(16)30148-5)
- [8] Adeloye, D., Song, P., Zhu, Y., Campbell, H., Sheikh, A. and Rudan, I. (2022) Global, Regional, and National Prevalence of, and Risk Factors for, Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in 2019: A Systematic Review and Modelling Analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*, **10**, 447-458. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(21\)00511-7](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00511-7)
- [9] Fang, X., Wang, X. and Bai, C. (2011) COPD in China: The Burden and Importance of Proper Management. *Chest*, **139**, 920-929. <https://doi.org/10.1378/chest.10-1393>
- [10] 林玛丽, 蔡旭龙, 冯巍巍, 曹珊, 林娜, 刘运广. 白细胞介素-33 在慢性呼吸系统疾病中的作用研究进展[J]. 广西医学, 2017, 39(7): 1053-1056.
- [11] 牛莎. 血清因子与免疫因子对慢性阻塞性肺疾病患者肺功能与病情影响的研究[J]. 医学理论与实践, 2020, 33(23): 3886-3888.
- [12] Di Salvo, E., Ventura-Spagnolo, E., Casciaro, M., Navarra, M. and Gangemi, S. (2018) IL-33/IL-31 Axis: A Potential Inflammatory Pathway. *Mediators of Inflammation*, **2018**, Article ID: 3858032. <https://doi.org/10.1155/2018/3858032>
- [13] Nakamura, N., Tamagawa-Mineoka, R., Yasuike, R., Masuda, K., Matsunaka, H., Murakami, Y., *et al.* (2019) Stratum Corneum Interleukin-33 Expressions Correlate with the Degree of Lichenification and Pruritus in Atopic Dermatitis Lesions. *Clinical Immunology*, **201**, 1-3. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2019.02.006>
- [14] Duan, L., Chen, J., Zhang, H., Yang, H., Zhu, P., Xiong, A., *et al.* (2012) Interleukin-33 Ameliorates Experimental Colitis through Promoting Th2/foxp3+ Regulatory T-Cell Responses in Mice. *Molecular Medicine*, **18**, 753-761. <https://doi.org/10.2119/molmed.2011.00428>
- [15] Rudloff, I., Ung, H.K., Dowling, J.K., Mansell, A., D'Andrea, L., Ellisdon, A.M., *et al.* (2020) Parsing the IL-37-Mediated Suppression of Inflammasome Function. *Cells*, **9**, Article No. 178. <https://doi.org/10.3390/cells9010178>
- [16] 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.
- [17] 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.
 - [18] Ernst, O., Vayttaden, S.J. and Fraser, I.D.C. (2017) Measurement of NF- κ B Activation in TLR-Activated Macrophages. In: De Nardo, D. and De Nardo, C.M., Eds., *Innate Immune Activation: Methods and Protocols*, Springer, Berlin, 67-78. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7519-8_5