

IL-37在固有免疫应答中的研究进展

王宝茜, 王浩然

山东大学第二医院检验医学中心, 山东 济南

收稿日期: 2025年3月14日; 录用日期: 2025年4月7日; 发布日期: 2025年4月14日

摘要

固有免疫是生物体防御病原微生物感染的第一道防线, 在识别并清除病原体及维持组织稳态中发挥重要作用。IL-37是新发现的IL-1细胞因子家族的成员, 是免疫应答和炎症反应的天然抑制剂。IL-37通过调控病原微生物免疫识别、调节固有免疫细胞的功能、保护组织屏障等参与固有免疫应答环节, 在多种疾病模型中表现出显著的抗炎作用, 提示其可能作为炎症性疾病的潜在治疗靶点。

关键词

IL-37, 固有免疫, 抑炎细胞因子, 炎症性疾病

Research Advances on IL-37 in Innate Immune Responses

Baoqian Wang, Haoran Wang

Department of Clinical Laboratory, The Second Hospital of Shandong University, Ji'nan Shandong

Received: Mar. 14th, 2025; accepted: Apr. 7th, 2025; published: Apr. 14th, 2025

Abstract

Innate immunity serves as the first defense against pathogenic microorganisms, playing a crucial role in recognizing and eliminating pathogens as well as maintaining tissue homeostasis. IL-37, a member of the IL-1 cytokine family, is a newly discovered natural inhibitor of immune responses and inflammatory reactions. IL-37 participates in innate immune responses by regulating pathogen recognition, modulating the functions of innate immune cells, and protecting tissue barriers. It has demonstrated significant anti-inflammatory effects in various disease models, suggesting it might be a potential therapeutic target for inflammatory diseases.

Keywords

IL-37, Innate Immunity, Anti-Inflammatory Cytokine, Inflammatory Diseases



1. 引言

固有免疫(innate immunity)又称先天免疫或非特异性免疫,是指机体与生具有的抵抗病原体侵袭、清除体内异物的免疫防御功能。固有免疫系统是宿主抵御病原入侵的第一道防线。宿主细胞通过模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)识别病原体相关分子模式(pathogen associated molecular pattern, PAMP),从而激活一系列的信号转导通路,启动固有免疫反应。固有免疫系统包括多个组成部分:(1) 组织屏障,如皮肤粘膜、胎盘屏障等;(2) 固有免疫细胞,如单核巨噬细胞、中性粒细胞、树突状细胞、肥大细胞等;(3) 固有免疫分子,如 Toll-like 受体、NOD 样受体、干扰素等。IL-37 作为一种重要的免疫负调控因子,在多种炎症性疾病、代谢性疾病、自身免疫性疾病及肿瘤的发生发展中起到重要的抗炎及免疫抑制作用。研究发现 IL-37 主要由固有免疫细胞产生,在炎症性疾病中可以调节固有免疫细胞功能,维持屏障免疫平衡以及调控固有免疫分子,通过多种途径、多个靶点抑制机体过度炎症反应,平衡促炎与抗炎信号,维持免疫稳态,从而在疾病中发挥重要作用。本文将对目前国内外关于 IL-37 在固有免疫应答中的最新研究进展进行综述。

2. IL-37 的分子结构和表达调控

2.1. IL-37 概述

IL-37 是 IL-1 细胞因子家族成员,是一种重要的新型免疫负调控分子。IL-37 具有 IL-1 家族共有的 β -三叶草结构,能与免疫球蛋白样受体结合而发挥作用。其分子结构包含 6 个外显子,根据所含外显子的不同而划分为 IL-37a、IL-37b、IL-37c、IL-37d、IL-37e,共 5 种亚型。目前的研究认为,IL-37a、IL-37b 和 IL-37d 具有生物学功能,IL-37c 和 IL-37e 因不含有外显子 4,无法编码 β -三叶草二级结构而缺乏生物学功能[1]。IL-37 在人类睾丸、胸腺和子宫等器官中含量最为丰富,主要由上皮细胞、巨噬细胞、单核细胞、树突细胞和淋巴细胞等产生[2],并能够作用于巨噬细胞和上皮细胞等。在炎症(如 LPS、TNF- α 刺激)或感染状态下 IL-37 的表达显著上调,在肿瘤微环境中也可有 IL-37 的异常表达。

2.2. IL-37 的作用机制研究

IL-37 在多种疾病中具有抗炎、抗肿瘤、免疫抑制等作用。IL-37 可通过细胞内途径和细胞外途径两种方式发挥免疫抑制作用。细胞内 IL-37 通过激活 TGF- β ,活化其下游信号因子 Smad3,使之发生磷酸化并易位至细胞核影响基因转录[3]。分泌到细胞外的 IL-37 发挥细胞因子的作用,与周围靶细胞表面的受体 IL-18R α 、IL-1R8(也被称为 SIGIRR)结合,通过受体介导的途径调控靶细胞的功能。LPS 或 IL-1 β 刺激可以促进 IL-37-IL-1R8-IL-18R α 复合物在细胞表面的组装[4]。此外,IL-37 还可以通过与 IL-18 竞争性结合 IL-18BP,抑制 IL-18 信号转导,发挥抑炎作用。

3. IL-37 在固有免疫中的作用

3.1. IL-37 在固有免疫细胞中的作用

3.1.1. 巨噬细胞

巨噬细胞(Macrophages, M Φ)是固有免疫的核心细胞,分为促炎的 M1 型巨噬细胞与抑炎的 M2 型巨

噬细胞两个亚群。在对抗病原微生物入侵、保障组织内环境稳定中发挥关键作用。

研究表明[5] [6], IL-37 可通过抑制 M1 型巨噬细胞标志物(如 iNOS)并上调 M2 型标志物(如 CD206)的表达, 调控巨噬细胞从促炎 M1 表型向抗炎 M2 表型转化。例如, IL-37 显著降低牙周炎小鼠牙龈组织中的 iNOS⁺细胞群, 同时增加 CD206⁺细胞群[5]。IL-37 还可以通过调节 Th1/Th2 反应平衡, 减弱 Th1 反应并增加 Th2 型细胞因子 IL-4 和 IL-13 的表达, 间接促进巨噬细胞的 M2 活化, M2 活化进一步抑制促炎因子, 并增加抗炎介质 IL-10 和 IL-1R α 的表达[7]。除此之外, IL-37 可以通过增强巨噬细胞的吞噬活性, 抑制痛风性炎症并促进组织修复, 减少焦亡相关蛋白的转录及炎性因子释放, 同时保护线粒体的功能[8]。

关于 IL-37 对巨噬细胞的作用机制研究发现, IL-37 可以抑制 M1 巨噬细胞表面 IL-1R8 的表达, 通过细胞外途径抑制炎症[9]。Li 等[10]发现 IL-37 可以通过核内途径抑制 LPS 诱导的小鼠腹腔巨噬细胞 IL-1 β 、IL-6、TNF α 和 IFN γ 等的产生, 但当抑制 IL-37 核转位时, 核内作用途径被抑制, 胞外释放的 IL-37 仍可通过与受体结合抑制先天性免疫和炎症, 这说明 IL-37 具有双重作用机制。此外 IL-37 还可通过 MAPK 信号通路抑制巨噬细胞 TNF- α , IL-1 β 和 MIP-1 β 等细胞因子的产生, 改善流感肺炎的炎症反应[11]。最新的研究发现, IL-37d 亚型也具有抗炎作用, 通过激活 Smad3 信号通路负调控巨噬细胞 TNF- α 、IL-6 等促炎因子的表达[3]。综上, 在巨噬细胞中 IL-37 通过核易位以及与细胞外受体结合两条途径抑制 M1 表型、促进 M2 活化以及增强巨噬细胞的吞噬功能。

3.1.2. 中性粒细胞

中性粒细胞通过脱颗粒、产生活性氧(ROS)、吞噬作用以及形成中性粒细胞胞外诱捕网(NET)等发挥抗感染免疫功能。

IL-37 在多种疾病中发挥抑制中性粒细胞迁移与组织浸润的作用, 在肺癌的研究中, IL-37d 亚型通过促进泛素连接酶 COP1 介导的 C/EBP β 泛素化降解, 抑制中性粒细胞 ATP 生成和迁移, 从而减少骨髓中性粒细胞的自发迁移和肿瘤进展[12]。在柯萨奇病毒 B3 (CVB3)诱导的心肌炎的研究中发现, IL-37 通过抑制中性粒细胞胞外诱捕网(NETs)形成, 减轻心肌中性粒细胞浸润及组织损伤[13]。IL-37 还可以调节 Th17 相关细胞因子, 在屋尘螨(HDM)/脂多糖(LPS)诱导的中性粒细胞性哮喘中, 外源性给予 IL-37 可以抑制 IL-24 和 IL-17A 表达, 减少中性粒细胞气道浸润及杯状细胞化生, 从而改善气道高反应性[14]。在吸烟相关肺炎中, IL-37 能够降低 IL-1 β 、IL-6、IL-17 等促炎因子水平, 抑制中性粒细胞、淋巴细胞及巨噬细胞的肺部聚集[15]。以上研究结果提示, IL-37 通过多靶点、多途径调控中性粒细胞的迁移、活化及炎症效应, 在肿瘤转移、心肌炎、中性粒细胞性哮喘及感染性疾病中表现出显著的抗炎作用和免疫调节功能。

3.1.3. 树突状细胞

树突状细胞(Dendritic Cells, DCs)是免疫系统中关键的抗原呈递细胞(APCs), 它可以识别病原体的 PAMP, 释放细胞因子或趋化因子启动炎症反应, 并且在先天性与适应性免疫反应中发挥桥梁作用。

研究发现, 内源性 IL-37 通过 IL-1R8-TLR4-NF- κ B 信号通路抑制 DCs 的成熟, 减少促炎因子(如 IL-1 β 、TNF- α)的释放, 从而减轻动脉粥样硬化等炎症性疾病[16]。另有研究发现在子宫内膜异位症中, Th2 型细胞因子高表达, rhIL-37 通过诱导树突状细胞成熟以及抑制 IL-4 的产生, 增加 Th1/Th2 的比值从而改善子宫内膜异位症[17]。此外, Zeng 等[18]发现 IL-37 通过激活与糖酵解调控相关的信号轴 SIGIRR-AMPK-Akt 进而抑制 CD103⁺DCs 的迁移能力, 最终削弱 DCs 的抗肿瘤功能。但也有学者发现, 在肝癌(HCC)细胞中, IL-37 通过上调 CCL3 和 CCL20 等趋化因子的表达, 促进 CD1a⁺DCs 向肿瘤组织募集, 增强 DCs 的抗肿瘤免疫反应[19]。以上结果提示, 在不同的疾病背景下, IL-37 在 DCs 的成熟、迁移以及抗肿瘤免疫中具有双重调控作用。

3.1.4. 肥大细胞

肥大细胞(Mast Cells, MCs)是免疫系统中的重要效应细胞,通过脱颗粒释放组胺、细胞因子和趋化因子等介质,参与过敏反应、炎症及免疫调节。

IL-33 通过与肥大细胞表面的 ST2 受体结合,诱导肥大细胞脱颗粒并释放组胺、 β -己糖氨酶及促炎因子(如 TNF- α 、IL-1 β)。近期的研究发现 IL-37 治疗可缓解过敏性接触性皮炎(ACD)大鼠耳肿胀,减少炎症细胞浸润,降低 IgE 水平及局部 IL-33 的产生,并抑制腹膜肥大细胞(RPMCs)中 β -己糖氨酶和组胺的释放[20]。另有研究发现,肥大细胞通过高亲和力 IgE 受体(Fc ϵ RI)与抗原结合后被激活,释放预合成和存储的 TNF 并导致细胞因子的重新合成(如 IL-1 家族成员)。IL-37 可以抑制 Fc ϵ RI 信号通路,减少肥大细胞脱颗粒及产生促炎因子[21]。此外,IL-37 还可通过直接抑制肥大细胞释放 TNF、IL-6、IL-8 及趋化因子(如 MCP-1、RANTES),减少偏头痛小鼠白细胞浸润和组织炎症[22]。这些研究表明 IL-37 可以通过直接和间接机制调控肥大细胞的活化、脱颗粒及炎症介质释放,在多种疾病模型中表现出显著的抗炎作用。

3.2. IL-37 在固有免疫组织屏障中的作用

3.2.1. 粘膜屏障

肠道上皮细胞调节肠道中的先天免疫反应,在肠道固有免疫细胞和肠道微生物之间起到屏障的作用。肠道上皮细胞表达多种 PRRs,通过诱导分泌多种细胞因子及趋化因子,招募免疫细胞至炎症部位,从而对肠道上皮屏障起到保护作用[23]。肠道屏障完整性受损和黏膜免疫反应的失衡可导致炎症性肠病。而在异位表达人源 IL-37 的转基因小鼠在 DSS 诱导的结肠炎中观察到上皮损伤和炎症减少[24]。说明 IL-37 可以作用于肠道上皮细胞,抑制炎症所致肠道上皮屏障功能障碍。此外 IL-37 还可以在气道上皮屏障中发挥保护作用,研究发现 IL-37 可以抑制屋尘螨诱导的气道上皮屏障功能障碍,包括减少 FITC-葡聚糖的渗漏,增强 TJ 蛋白的表达及恢复其膜分布[25]。因此 IL-37 在粘膜免疫中起到了重要作用。

3.2.2. 胎盘屏障

胎盘是母体与胎儿之间进行物质交换的关键部位,是胎盘绒毛组织与子宫血窦间组成的天然屏障,主要包括滋养细胞、内皮细胞及他们之间的基底膜。IL-37 通过抑制病原体相关模式受体(如 TLRs)信号通路,限制胎盘内炎性细胞因子(如 IL-6、TNF- α)的产生,从而增强胎盘对微生物侵袭的防御能力,发挥其抗感染的屏障功能。研究发现妊娠期糖尿病(GDM)孕妇,脐带和绒毛中 IL-37 表达减少,从而影响对脐带和绒毛的炎症保护,导致胎盘炎症加重,推测在正常孕妇胎盘绒毛中的 IL-37 的正常表达可能起到保护健康脐带和绒毛的作用[26]。在另一项关于 GDM 的研究中发现[27],IL-37 可以作用于胎盘来源的单核巨噬细胞发挥抑制炎症的作用。在 GDM 患者中观察到胎盘来源的单核巨噬细胞中 miR-657 表达增加,miR-657 表达与 IL-37 之间呈负相关。此外,miR-657 可以靶向调节 IL-37 促进单核巨噬细胞的增殖,并增加 LPS 诱导的单核巨噬细胞中炎性细胞因子 IL-6、TNF- α 的产生和 NF- κ B 的激活,而外源补充重组 IL-37 蛋白时,miR-657 作用受到显著抑制。在子痫前期患者中,由于胎盘滋养细胞受损,促炎性细胞因子增加,胎盘中 IL-37 反应性上调,可能是对促炎刺激的代偿反应[26]。这些结果表明 IL-37 的表达异常与多种妊娠并发症相关,并在胎盘屏障中通过调节母胎界面的免疫微环境和抑制过度炎症反应发挥重要作用。

3.3. IL-37 在固有免疫分子中的作用

3.3.1. Toll 样受体

Toll 样受体(toll like receptors, TLRs)是固有免疫系统中的模式识别受体,能识别微生物表面的高度保守结构并通过细胞间信号通路活化固有免疫细胞,激发固有免疫应答。

IL-37 通过抑制 TLR2 或 TLR4 的激活, 从而抑制 NF- κ B 活化并降低促炎因子(如 IL-6、IL-8、MCP-1)的表达。例如, 在主动脉瓣间质细胞(AVICs)中, IL-37 可以抑制 Pam3CSK4 (TLR2 配体)和 LPS (TLR4 配体)诱导的炎症反应[28]。此外, IL-37 的抗炎作用部分依赖于 IL-18R α , 通过该受体阻断 TLR2/TLR4 下游的炎症信号[28]。近期研究发现, 坏死性小肠结肠炎(NEC)表现出肠道 TLR 库的失调, TLR4 和 TLR8 增加, 但 TLR5-7 和 TLR9-12 降低。IL-37 通过恢复肠道 TLR 库的平衡, 改善肠道免疫稳态和微生物多样性, 从而减轻肠道损伤[29]。因此, IL-37 通过抑制 TLR 信号通路与免疫稳态在多种疾病中发挥作用。

3.3.2. NOD 样受体

NLRP3 为 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3), 是 NOD 样受体家族中重要的一员。NLRP3 炎症小体是固有免疫系统中重要的感受器, 在识别免疫信号、促进炎症因子释放和清除病原体中发挥重要作用。通过激活 caspase-1 促进 IL-1 β 和 IL-18 的成熟与释放, 在多种炎症性疾病中发挥重要作用。

研究发现 IL-37 基因修饰的间充质干细胞(IL-37-MSCs)通过抑制 NLRP3 炎症小体及其下游靶标 (caspase-1、IL-1 β 、IL-18), 减轻肠道缺血再灌注损伤(IRI)和全身炎症[30]。Sun 等[31]发现 IL-37 通过抑制 NLRP3 炎症小体活性, 减少 caspase-1 依赖性 GSDMD 切割, 从而缓解柯萨奇病毒 B3 (CVB3)诱导的病毒性心肌炎细胞焦亡和组织损伤。此外, IL-37 还可以通过调控自噬与细胞凋亡[32]以及调控 MAPK [33]与 YAP [34]信号轴等机制发挥作用, 在心血管疾病、代谢性疾病、肠道炎症及关节疾病中表现出显著的治疗潜力。例如, IL-37 通过增强自噬活性, 减少 NLRP3 炎症小体的活化及 ROS 产生, 从而抑制动脉粥样硬化小鼠内皮细胞凋亡和炎症[32], 以及通过抑制 MAPK 和 NOD 样信号通路, 降低 TNF- α 、IL-1 β 和 NLRP3 的表达, 从而促进糖尿病伤口愈合[33]。总之, IL-37 通过直接或间接调控 NLRP3 炎症小体的激活及其下游信号通路, 在多种疾病模型中表现出显著的抗炎和组织保护作用。

4. 总结与展望

综上所述, IL-37 作为 IL-1 细胞因子家族中的重要抗炎介质, 通过参与固有免疫应答中的不同环节调节免疫稳态与炎症反应。探究 IL-37 可能参与的宿主固有免疫应答环节及可能的机制, 有助于深入研究 IL-37 在炎症性疾病的发生、发展以及防治中的作用, 并为其在炎症性疾病中的应用提供更多的理论支持。

参考文献

- [1] Kumar, S., McDonnell, P.C., Lehr, R., Tierney, L., Tzimas, M.N., Griswold, D.E., *et al.* (2000) Identification and Initial Characterization of Four Novel Members of the Interleukin-1 Family. *Journal of Biological Chemistry*, **275**, 10308-10314. <https://doi.org/10.1074/jbc.275.14.10308>
- [2] 陈诗皓, 杜晓楠, 李艳, 等. IL-37 对粉尘螨诱导气道上皮及固有免疫细胞产生 IL-6 的作用研究[J]. 微生物学免疫学进展, 2017, 45(4): 1-7.
- [3] Zhao, M., Li, Y., Guo, C., Wang, L., Chu, H., Zhu, F., *et al.* (2018) IL-37 Isoform D Downregulates Pro-Inflammatory Cytokines Expression in a Smad3-Dependent Manner. *Cell Death & Disease*, **9**, Article No. 582. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0664-0>
- [4] Nold-Petry, C.A., Lo, C.Y., Rudloff, I., Elgass, K.D., Li, S., Gantier, M.P., *et al.* (2015) IL-37 Requires the Receptors IL-18R α and IL-1R8 (SIGIRR) to Carry Out Its Multifaceted Anti-Inflammatory Program Upon Innate Signal Transduction. *Nature Immunology*, **16**, 354-365. <https://doi.org/10.1038/ni.3103>
- [5] Luo, P., Peng, S., Yan, Y., Ji, P. and Xu, J. (2020) IL-37 Inhibits M1-Like Macrophage Activation to Ameliorate Temporomandibular Joint Inflammation through the NLRP3 Pathway. *Rheumatology*, **59**, 3070-3080. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa192>
- [6] Yang, L., Tao, W., Xie, C., Chen, Q., Zhao, Y., Zhang, L., *et al.* (2023) Interleukin-37 Ameliorates Periodontitis Development by Inhibiting NLRP3 Inflammasome Activation and Modulating M1/M2 Macrophage Polarization. *Journal of Periodontal Research*, **59**, 128-139. <https://doi.org/10.1111/jre.13196>

- [7] Feng, X., Chi, G., Wang, H., Gao, Y., Chen, Q., Ru, Y., *et al.* (2019) IL-37 Suppresses the Sustained Hepatic IFN- γ /TNF- α Production and T Cell-Dependent Liver Injury. *International Immunopharmacology*, **69**, 184-193. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.01.037>
- [8] Zhao, L., Zhao, T., Yang, X., Cao, L., Xu, R., Liu, J., *et al.* (2022) IL-37 Blocks Gouty Inflammation by Shaping Macrophages into a Non-Inflammatory Phagocytic Phenotype. *Rheumatology*, **61**, 3841-3853. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac009>
- [9] Li, S., Neff, C.P., Barber, K., Hong, J., Luo, Y., Azam, T., *et al.* (2015) Extracellular Forms of IL-37 Inhibit Innate Inflammation *in Vitro* and *in Vivo* but Require the IL-1 Family Decoy Receptor IL-1R8. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **112**, 2497-2502. <https://doi.org/10.1073/pnas.1424626112>
- [10] Li, S., Amo-Aparicio, J., Neff, C.P., Tengesdal, I.W., Azam, T., Palmer, B.E., *et al.* (2019) Role for Nuclear Interleukin-37 in the Suppression of Innate Immunity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **116**, 4456-4461. <https://doi.org/10.1073/pnas.1821111116>
- [11] Qi, F., Liu, M., Li, F., Lv, Q., Wang, G., Gong, S., *et al.* (2019) Interleukin-37 Ameliorates Influenza Pneumonia by Attenuating Macrophage Cytokine Production in a MAPK-Dependent Manner. *Frontiers in Microbiology*, **10**, Article 2482. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02482>
- [12] Guo, Y., Zhang, Y., Guan, Y., Chen, N., Zhao, M., Li, Y., *et al.* (2024) IL-37d Enhances COP1-Mediated C/EBP β Degradation to Suppress Spontaneous Neutrophil Migration and Tumor Progression. *Cell Reports*, **43**, Article 113787. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.113787>
- [13] Li, B., Cao, X., Ai, G., Liu, Y., Lv, C., Jin, L., *et al.* (2022) Interleukin-37 Alleviates Myocardial Injury Induced by Coxsackievirus B3 via Inhibiting Neutrophil Extracellular Traps Formation. *International Immunopharmacology*, **113**, Article 109343. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109343>
- [14] Feng, K., Meng, P., Zhang, M., Zou, X., Li, S., Huang, C., *et al.* (2022) IL-24 Contributes to Neutrophilic Asthma in an IL-17A-Dependent Manner and Is Suppressed by IL-37. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, **14**, 505-527. <https://doi.org/10.4168/aaair.2022.14.5.505>
- [15] Wu, T., Xu, K., Liu, C., Li, Y. and Li, M. (2022) Interleukin-37 Ameliorates Cigarette Smoke-Induced Lung Inflammation in Mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **155**, Article 113684. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113684>
- [16] Liu, T., Liu, J., Lin, Y., Que, B., Chang, C., Zhang, J., *et al.* (2019) IL-37 Inhibits the Maturation of Dendritic Cells through the IL-1R8-TLR4-NF- κ B Pathway. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, **1864**, 1338-1349. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2019.05.009>
- [17] Li, L., Liao, Z., Ye, M. and Jiang, J. (2021) Recombinant Human IL-37 Inhibited Endometriosis Development in a Mouse Model through Increasing Th1/Th2 Ratio by Inducing the Maturation of Dendritic Cells. *Reproductive Biology and Endocrinology*, **19**, Article No. 128. <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00811-3>
- [18] Zeng, F., Wang, X., Hu, Y., Wang, Z., Li, Y., Hu, J., *et al.* (2023) Interleukin-37 Promotes DMBA/TPA Skin Cancer through SIGIRR-Mediated Inhibition of Glycolysis in CD103⁺Dc Cells. *MedComm*, **4**, e229. <https://doi.org/10.1002/mco2.229>
- [19] Liu, Y., Zhao, J., Zhou, Z., Pan, Q., Zhu, Q., Tang, Y., *et al.* (2019) IL-37 Induces Anti-Tumor Immunity by Indirectly Promoting Dendritic Cell Recruitment and Activation in Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Management and Research*, **11**, 6691-6702. <https://doi.org/10.2147/cmar.s200627>
- [20] Li, W., Ding, F., Zhai, Y., Tao, W., Bi, J., Fan, H., *et al.* (2020) IL-37 Is Protective in Allergic Contact Dermatitis through Mast Cell Inhibition. *International Immunopharmacology*, **83**, Article 106476. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106476>
- [21] Conti, P., Caraffa, A., Ronconi, G., Kritas, S.K., Mastrangelo, F., Tettamanti, L., *et al.* (2018) Mast Cells Participate in Allograft Rejection: Can IL-37 Play an Inhibitory Role? *Inflammation Research*, **67**, 747-755. <https://doi.org/10.1007/s00011-018-1166-3>
- [22] Conti, P., D'Ovidio, C., Conti, C., Gallenga, C.E., Lauritano, D., Caraffa, A., *et al.* (2019) Progression in Migraine: Role of Mast Cells and Pro-Inflammatory and Anti-Inflammatory Cytokines. *European Journal of Pharmacology*, **844**, 87-94. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.12.004>
- [23] Maldonado-Contreras, A.L. and McCormick, B.A. (2011) Intestinal Epithelial Cells and Their Role in Innate Mucosal Immunity. *Cell and Tissue Research*, **343**, 5-12. <https://doi.org/10.1007/s00441-010-1082-5>
- [24] Kröhn, L., Azabdaftari, A., Heuberger, J., Hudert, C., Zilbauer, M., Breiderhoff, T., *et al.* (2023) Modulation of Intestinal IL-37 Expression and Its Impact on the Epithelial Innate Immune Response and Barrier Integrity. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1261666. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1261666>
- [25] Wang, C., Zhong, J., Hu, J., Cao, C., Qi, S., Ma, R., *et al.* (2024) IL-37 Protects against House Dust Mite-Induced Airway Inflammation and Airway Epithelial Barrier Dysfunction via Inhibiting Store-Operated Calcium Entry. *International Immunopharmacology*, **138**, Article 112525. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.112525>

-
- [26] Southcombe, J.H., Redman, C.W.G., Sargent, I.L. and Granne, I. (2015) Interleukin-1 Family Cytokines and Their Regulatory Proteins in Normal Pregnancy and Pre-Eclampsia. *Clinical and Experimental Immunology*, **181**, 480-490. <https://doi.org/10.1111/cei.12608>
- [27] Wang, P., Wang, H., Li, C., Zhang, X., Xiu, X., Teng, P., *et al.* (2018) Dysregulation of MicroRNA-657 Influences Inflammatory Response via Targeting Interleukin-37 in Gestational Diabetes Mellitus. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 7141-7148. <https://doi.org/10.1002/jcp.27468>
- [28] Zhan, Q., Zeng, Q., Song, R., Zhai, Y., Xu, D., Fullerton, D.A., *et al.* (2017) IL-37 Suppresses MyD88-Mediated Inflammatory Responses in Human Aortic Valve Interstitial Cells. *Molecular Medicine*, **23**, 83-91. <https://doi.org/10.2119/molmed.2017.00022>
- [29] Cho, S.X., Rudloff, I., Lao, J.C., Pang, M.A., Goldberg, R., Bui, C.B., *et al.* (2020) Characterization of the Pathoimmunology of Necrotizing Enterocolitis Reveals Novel Therapeutic Opportunities. *Nature Communications*, **11**, Article No. 5794. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19400-w>
- [30] Kong, D., Hu, Y., Li, X., *et al.* (2020) IL-37 Gene Modification Enhances the Protective Effects of Mesenchymal Stromal Cells on Intestinal Ischemia Reperfusion Injury. *Stem Cells International*, Article 8883636.
- [31] Sun, L., Yuan, H. and Zhao, G. (2022) IL-37 Alleviates Coxsackievirus B3-Induced Viral Myocarditis via Inhibiting NLRP3 Inflammasome-Mediated Pyroptosis. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 20077. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-22617-y>
- [32] Xiao, S., Song, X., Zheng, M., Cao, X., Ai, G., Li, B., *et al.* (2023) Interleukin-37 Ameliorates Atherosclerosis by Regulating Autophagy-Mediated Endothelial Cell Apoptosis and Inflammation. *International Immunopharmacology*, **118**, Article 110098. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110098>
- [33] Cui, Q., Zhang, Z., Qin, L., Teng, Z., Wang, Z., Wu, W., *et al.* (2024) Interleukin-37 Promotes Wound Healing in Diabetic Mice by Inhibiting the MAPK/NLRP3 Pathway. *Journal of Diabetes Investigation*, **16**, 405-413. <https://doi.org/10.1111/jdi.14389>
- [34] Wang, Y., Zhang, J., Wu, B., Cao, X., Li, H., Chen, T., *et al.* (2022) IL-37 Improves Mice Myocardial Infarction via Inhibiting YAP-NLRP3 Signaling Mediated Macrophage Programming. *European Journal of Pharmacology*, **934**, Article 175293. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.175293>