

IL-37b在炎症及其相关疾病中的作用

高雪明 李明才* 李 燕 袁仙丽 高巧艳 王亚清

(宁波大学医学院免疫学研究室, 宁波 315211)

摘要 白细胞介素-1(IL-1)家族成员IL-1F7(IL-1 family 7)最近被命名为IL-37, 它共有五种不同的亚型(IL-37a-e)。研究表明, IL-37b(IL-1F7b)可以与IL-18受体的 α 链结合, 但并不影响IL-18的生理功能; IL-37b与IL-18结合蛋白(IL-18BP)结合后, 可以增强IL-18BP对IL-18的抑制作用。IL-37b的主要作用是抑制炎症反应, 它在多种炎症相关性疾病中起重要作用。

关键词 IL-37b; 肝损伤; 结肠炎; 肿瘤; 肥胖症

Role of IL-37b in Inflammation and Related Diseases

Gao Xueming, Li Mingcai*, Li Yan, Yuan Xianli, Gao Qiaoyan, Wang Yaqing

(Department of Immunology, Medical School of Ningbo University, Ningbo 315211, China)

Abstract Interleukin-1F7 (IL-1 family 7) is a novel member of the IL-1 family. It has been currently named as IL-37. IL-37 has five different subtypes (IL-37a-e). Recent studies found that IL-37b can be combined with α chain of the IL-18 receptor, but does not affect the physiological functions of the IL-18. Binding of IL-37b and IL-18BP (IL-18 binding protein) can enhance the suppression of IL-18BP on IL-18. Some reports showed that IL-37b has significant anti-inflammatory effects. IL-37b plays an important role in a variety of inflammation-related diseases.

Key words IL-37b; liver injury; colitis; tumor; obesity

白细胞介素-1(inteleukin-1, IL-1)家族共有11个成员, 都具有 β -三叶草结构, 并可以与免疫球蛋白样受体结合, 它们大部分为促炎细胞因子。一些IL-1家族细胞因子已经研究得比较透彻, 如IL-1 α 、IL-1 β 和IL-18在初始炎症反应以及促进Th1、Th17型炎症反应过程中有重要作用, 相反IL-1受体拮抗剂(IL-1Ra)等通过阻断配体与受体的结合, 进而减轻炎症。IL-1家族第7个成员(IL-1 family 7, IL-1F7)最初是2000年利用计算机序列分析发现鉴定的一个细胞因子, 最近又被命名为IL-37^[1]。它的基因位于人类第

二号染色体上, 其基因表达产物共有五个剪切亚型(IL-37a-e), 目前的研究主要集中于IL-37b, 对于其他亚型的功能还不太了解。IL-37a、IL-37d与IL-37b相似, 它们的编码区都包含第四个外显子, 可以编码 β -三叶草结构, 因为此结构是IL-1家族细胞因子的特征性结构, 所以推测IL-37a和IL-37d也具有生物学功能。而IL-37c和IL-37e缺乏第四个外显子, 不能编码 β -三叶草结构, 所以推测它们没有生物学功能^[1]。最近研究发现, IL-37b在多种炎症相关性疾病中起重要作用^[2-5]。本文主要对IL-37的来源、生物活性以

收稿日期: 2012-11-16 接受日期: 2012-12-24

国家自然科学基金(批准号: 81070034)、宁波市科技创新团队项目(批准号: 2011B82014)和宁波市重点学科项目(批准号: XKL11D2112、XKL11D2113)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0574-87609893, E-mail: mingcaili@yahoo.cn

Received: November 16, 2012 Accepted: December 24, 2012

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81070034), the Scientific Innovation Team Project of Ningbo (Grant No.2011B82014) and the Project of Key Disciplines in Ningbo (Grant No.XKL11D2112, XKL11D2113)

*Corresponding author. Tel: +86-574-87609893, E-mail: mingcaili@yahoo.cn

网络出版时间: 2013-03-04 15:29 URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20130304.1529.005.html>

及在多种炎症相关性疾病中的作用进行综述。

1 IL-37b的生物学特征

IL-37b在人类的多种组织中都有表达,如淋巴结、胸腺、骨髓、肺、胎盘、睾丸和子宫和结肠肿瘤中^[6]。在一些细胞系中也发现了IL-37b的表达,如THP-1、U937、A431、IMTLH、KG-1、HL60、HPBMC、HPT4和NHDC等^[7]。在单核细胞、扁桃体细胞和初始乳腺癌细胞中也发现有IL-37b蛋白表达^[8]。类风湿关节炎和系统性红斑狼疮病人的血浆中,IL-37b的表达量显著增高^[4,9]。

在IL-37的五个剪切亚型中,IL-37b分子量最大,它由218个氨基酸组成,在N端存在一个前导序列,并含有一个caspase-1切割位点,IL-37b的前体分子被caspase-1酶切后产生成熟的IL-37b^[8]。IL-18通过与IL-18R α (IL-18 receptor α)链和 β 链组成的受体复合物结合,从而诱导干扰素(interferon, IFN)的表达;IL-37b与IL-18有很高的同源序列,IL-18R α 可能是IL-37b的一个受体组成部分,因为无论是前体分子还是成熟的IL-37b都可与IL-18R α 结合,但是其结合能力要低于IL-18,IL-37b并不影响IL-18的功能^[10]。IL-37b还可以

与IL-18天然抑制剂IL-18BP(IL-18 binding protein)结合,增强IL-18BP对IL-18的抑制能力,进而抑制IFN- γ 的产生,因此认为IL-37b是IL-18的受体拮抗剂。IL-37b也可以进入细胞核并与Smad3(mothers against decapentaplegic homolog 3)结合形成一个功能性复合物,从而影响基因转录,并抑制Toll样受体(TLR)诱导表达促炎症性细胞因子以及树突状细胞的活化^[4,11]。磷酸化的STAT1-4(signal transducers and activators of transcription 1-4)是促炎细胞因子信号转导过程的一个重要信号分子,IL-37b可以抑制STAT1-4的作用。c-Jun是转录因子活性蛋白-1(activating protein-1, AP-1)家族的中心成分,在IL-1诱导促炎细胞因子过程中起关键作用,磷酸化的p38丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)在多种促炎症信号转导途径中起重要作用,IL-37b可以抑制c-Jun和p38 MAPK的功能;IL-37b还可以促进糖原合成酶激酶(GSK)-3 α / β 磷酸化,进而抑制其活性(图1)^[4,12-15]。因此,推断IL-37b具有显著的抑制炎症作用。

在稳定转染的小鼠RAW264.7巨噬细胞系中,尽管有高活力的巨细胞病毒(CMV)启动子,几乎检

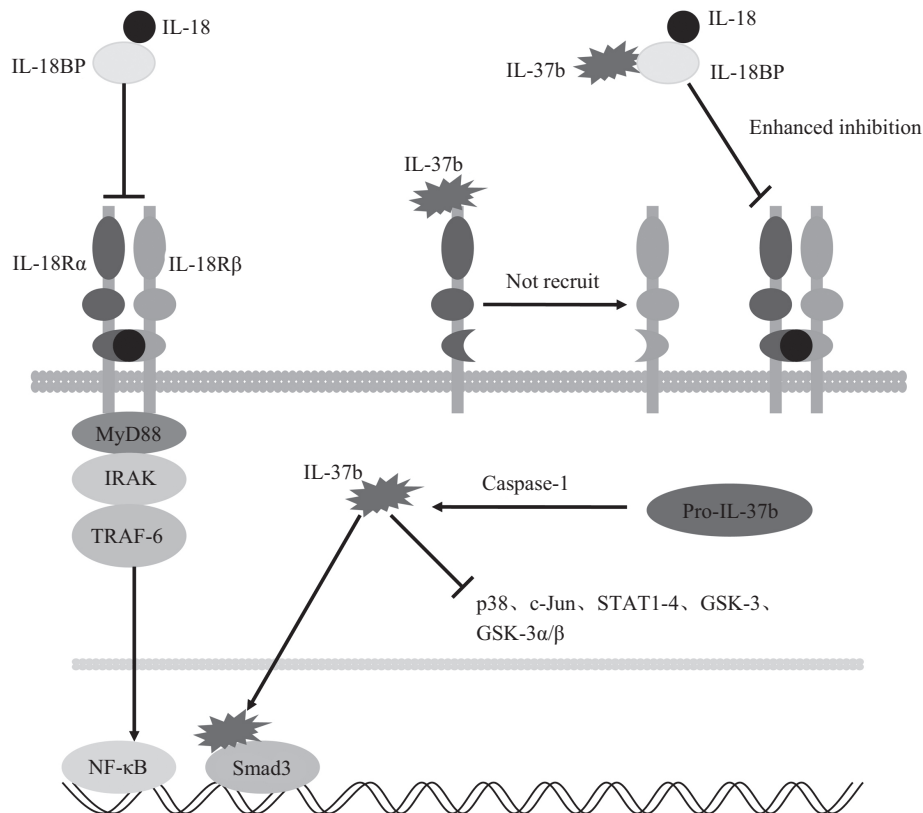


图1 IL-37b的受体与信号通路

Fig.1 Receptor and signaling of IL-37b

测不到IL-37b蛋白。细胞中IL-37b mRNA表达后马上就会被分解,研究发现,3'-UTR可以使IL-37b mRNA更加稳定。LPS刺激细胞后IL-37b mRNA和蛋白的表达量都快速上调,这说明LPS也可以使IL-37b mRNA趋于稳定。通过基因序列分析发现,在IL-37b的开放阅读框架上有十个保守的核苷酸序列,这个序列影响了一些选择性基因编码区的稳定性。从IL-37b cDNA中删除第五个外显子可以显著提高IL-37b mRNA的表达量。这说明,IL-37b mRNA在编码区存在着不稳定因素,这是一个衰减IL-1家族mRNA的新机制^[16]。

2 IL-37b在炎症反应中的作用

IFN- γ 、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)和多种TLR配体均可诱导外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)表达IL-37b,用siIL-37b干扰PBMC表达IL-37b,在IL-37b表达被抑制后,细胞内的IL-1 β 、IL-6和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等促炎症性细胞因子的表达大幅增加,而IL-10等抑制炎症的细胞因子的表达未受到显著影响^[11]。免疫组化染色发现类风湿关节炎病人滑膜组织衬里层细胞内具有较高水平的IL-37b表达,以上结果均提示IL-37b可能具有抑制炎症的作用^[4]。小鼠RAW巨噬细胞系可以稳定表达IL-37b,IL-37b可以抑制TLR诱导促炎症性细胞因子TNF- α 、IL-1 β 和CXC族趋化因子配体2(CXCL2)的产生。在体内,IL-37b转基因小鼠不受LPS的影响,小鼠体内一些细胞因子的表达量明显降低,如IL-6和IL-1 β 等。IL-18可以引起机体内一系列细胞因子、趋化因子和生理学变化,IL-37b可以抑制IL-18引起的生理变化,这意味着IL-37b可能参与并抑制固有免疫应答。为了进一步研究IL-37b对于炎症反应的作用,采用IL-37b特异性的抗体处理RAW细胞,结果发现,促炎症性细胞因子TNF- α 、IL-1 α 和巨噬细胞炎症蛋白-2(MIP-2)等的表达均升高,进一步证实了IL-37b的炎症抑制效应。除了小鼠RAW细胞系,在人单核细胞和上皮细胞中也观察到了IL-37b对于炎症性细胞因子表达的抑制现象^[4]。

静脉注射LPS可诱发小鼠体内产生大量炎症性细胞因子,导致炎症性休克。IL-37b转基因小鼠(IL-37btg)在注射LPS后其体内的炎症反应程度较轻,IL-37btg与普通小鼠相比,IL-1 β 、IL-17、IL-6、IFN- γ 等的表达水平显著降低,因此IL-37b可抑制炎症性

休克的发生。无论是在体内还是体外,IL-37b均可以抑制LPS所引发的炎症反应,它可以直接抑制多种促炎细胞因子的表达。这种抗炎作用可能通过细胞内的Smad3来发挥,因为TGF- β 下游信号因子Smad3可以增加IL-37b的抗炎作用,因此IL-37b抗炎作用需要Smad3的参与。通过荧光染色检测发现IL-37b可与胞浆中的Smad3相互作用,推测Smad3可能参与了IL-37b的信号传导。采用Smad3抑制物SIS3处理RAW细胞后,IL-37b对于炎症细胞因子表达的抑制效应被阻断,这就证实了Smad3确实参与了IL-37b的炎症抑制过程^[4]。至目前为止,对IL-37b的生理功能还知之甚少,随着对其研究的逐渐深入,IL-37b在炎症及炎症相关性疾病中的作用将会被一一发现。

3 IL-37b在肝脏缺血再灌注损伤中的作用

肝脏缺血再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)可以引起肝脏炎症性损伤,此过程主要有肝细胞和库普弗细胞参与。肝细胞和库普弗细胞可以大量表达促炎细胞因子和趋化因子,如TNF- α 和MIP-1,这些细胞因子和趋化因子在I/R肝损伤过程起重要作用。激活的中性粒细胞可以释放大量的活性氧自由基,进而加重了肝损伤程度。研究证明,IL-37b可以使肝细胞和库普弗细胞减少促炎症细胞因子和趋化因子的表达量,还可以抑制中性粒细胞在肝脏中的募集,进而抑制了中性粒细胞的活性和呼吸爆发作用。因此,IL-37b通过降低多种细胞因子的表达量和中性粒细胞的活性等作用来保护肝细胞免受I/R引起的损伤^[17]。

Nold等^[4]证明,IL-37b可以抑制p38 MAPK和c-jun信号通路,这两种激酶在I/R引起的肝损伤过程中起一定的作用,在某种条件下这两种激酶对肝脏是有害的。抑制p38 MAPK的活性可以降低血清中TNF- α 和IL-1 β 的水平,同时还可以降低肝损伤程度。IL-37b在肝脏细胞和库普弗细胞炎症应答时抑制p38 MAPK和c-Jun的活性,然后减少促炎症性细胞因子和趋化因子的表达,因此,减少了肝细胞死亡数量,从而减轻了I/R引起的肝损伤^[18-19]。

IL-37b还可以保护肝细胞免受氧化损伤。在体外,IL-37b可以缓解因氧化作用引起的肝细胞损伤。另外,IL-37b也可以通过诱导细胞大量表达Bcl-2保护肝细胞,因为已有文献证明Bcl-2在肝脏中的表达

可以降低I/R引起的肝损伤程度^[20-21]。

4 IL-37b在肝损伤炎症中的作用

小鼠静脉注射刀豆蛋白A(concanavalin A, ConA)后引起T细胞介导的肝损伤,其主要特点是其血清中转氨酶和细胞因子大量增加,白细胞浸润到肝脏引起肝细胞坏死^[22-23]。ConA在小鼠体内引起急性的局部肝损伤,随后导致大量细胞坏死^[22,24]。自然杀伤性T细胞(NKT)在ConA引起的肝损伤中起重要作用^[22,25],它可以分泌IL-4、IL-5、IFN- γ 和TNF- α 等多种细胞因子^[26-28]。活化CD4⁺ T细胞可以释放细胞因子IL-1 α 、IL-2、IL-4、TNF- α 、IFN- γ 等,通过抗体治疗显示,TNF- α 和IFN- γ 在肝炎疾病的发展过程中起重要作用^[24,29-30]。

活化的T细胞在肝损伤后的组织修复过程中也很重要,它可以表达抗炎细胞因子IL-10和抗凋亡细胞因子IL-6^[31-32]。重组IL-6可以抑制ConA引起的肝损伤^[33],IL-22也可以抑制肝损伤的发展^[34]。ConA注射小鼠引起T细胞和巨噬细胞的活化,分泌大量促炎细胞因子到血浆和肝脏组织中还引起肝功能损伤,血清中转氨酶增加。给小鼠尾静脉注射重组IL-37b后,发现在肝脏中短暂表达的IL-37b不能抑制ConA引起的肝坏死,这可能是由于尾静脉注射重组IL-37b具有分布不平衡性;而检测血清中的细胞因子发现IL-37b可以抑制炎症性细胞因子的表达,但是其作用并不持久,对ConA注射24 h后血清中的细胞因子的抑制作用不明显,但注射IL-37b后,小鼠的肝裂解液中IL-6仍然很低^[35]。体内短暂表达IL-37b证明了IL-37b是一个抗炎细胞因子,这与体外研究的结果一致。

5 IL-37b在结肠炎中的作用

炎症性肠病主要是由于环境因素引起的免疫调节失衡,其主要特点是大量的炎症性细胞因子参与炎症反应^[36]。在临床上,TNF可以有效地缓解炎症性肠病,但不能彻底治愈疾病,往往容易复发^[37-38]。虽然有很多抗炎细胞因子如IL-10、IL-1Ra和TGF- β ,但研究发现这些抗炎细胞因子并不能有效地治疗炎症性肠病^[39-40]。

McNamee等^[41]在小鼠的饮用水中加入右旋糖酐硫酸酯钠(dextran sulfate sodium, DSS)诱导动物结肠炎模型,与野生型小鼠相比,IL-37b转基因小鼠的炎症反应明显得到缓解,这主要是由于在结肠固有

层中淋巴细胞减少,IL-37b转基因小鼠结肠分离的组织中IL-1 β 和TNF- α 的表达量也明显下降,同时转基因小鼠组织中的IL-10表达量升高,但是进一步研究发现在其抗炎过程中IL-10并不起主要作用,因为用抗体阻断IL-10受体后并不影响IL-37b的抗炎作用。

DSS诱导的结肠炎动物模型中主要是固有免疫应答,但发现B淋巴细胞和T淋巴细胞也参与了免疫应答。适应性免疫应答依赖于固有免疫应答,因此,IL-37b也可能参与适应性免疫应答,如IL-37b转基因小鼠树突状细胞的主要组织相容性复合物(MHC)II和共刺激分子CD86的表达量降低,这些分子的大量表达可以引发T细胞免疫应答,证明IL-37b可以抑制T细胞免疫应答^[4]。

6 IL-37b与抗肿瘤的关系

Gao等^[7]利用腺病毒重组IL-37b(adenovirus-mediated gene transfer, AdIL-37b)来探究IL-37b对肿瘤的作用。在正常的C57BL/6小鼠体内构建MCA205纤维肉瘤模型后,将AdIL-37b直接注射到瘤内,然后观察肿瘤的生长情况,发现单次注射AdIL-37b可以明显抑制肿瘤生长,多次注射后发现肿瘤的生长受到完全抑制。

IL-18和IL-12的抗肿瘤活性是通过Th1途径介导的^[42]。B6.Cg-Foxn1tm裸鼠和B6.CB17-Prkdc^{scid}/SzJ SCID小鼠没有功能性T细胞和B细胞,将AdIL-37b注射到此小鼠体内的MCA205成纤维肉瘤中,发现肿瘤的生长并没有受到抑制。IL-37b对于IFN- γ 缺失的小鼠也没有抗肿瘤效果,这说明IFN- γ 、功能性T细胞和B细胞在抗肿瘤中起关键作用。在IL-12 p40/40基因敲除的小鼠体内,IL-37b也没有抗肿瘤效果。IL-12可以显著增强NKT的细胞毒性作用,但是研究发现在NKT敲除的小鼠体内,IL-37b的抗肿瘤效果并没有降低,这说明IL-37b对于NKT并没有显著的作用^[7]。此外,IL-18的抗肿瘤效果主要是通过FasL介导的,而IL-12的抗肿瘤效果主要是通过穿孔素介导的^[10]。在B6Smm.C3H-FasL^{gd}-FasL缺失小鼠的MCA205成纤维瘤中注射AdIL-37b后,发现肿瘤的生长并没有受到抑制,这说明IL-37b的抗肿瘤过程需要IL-12的参与,这也意味着IL-37b也是固有免疫和适应性免疫之间的一个媒介物^[7]。

7 IL-37b与肥胖症的关系

病态肥胖是一种慢性炎症性疾病,肥胖者的脂

肪组织中表达大量的IL-1家族细胞因子,有人研究了减肥者皮下脂肪和肝脏中IL-1家族细胞因子的表达情况,如IL-1 α 、IL-1 β 、IL-18、IL-Ra、IL-37b和NLRP3(NLR family, pyrin domain containing 3)^[43-45]。Moschen等^[46]通过对21位肥胖病人进行研究,腹腔镜下可调节胃束带手术前后的六个月,分别采取组织样品,然后检测各种IL-1家族细胞因子mRNA的表达情况,发现手术前各种细胞因子在皮下和内脏脂肪组织中的表达量明显高于在肝脏中的表达量。减肥后皮下脂肪组织中IL-1 β mRNA的表达量明显下降,IL-18和IL-1Ra的表达量没有变化,IL-37b的表达量升高;减肥引起肝脏中IL-1 β 、IL-18和IL-Ra的表达明显降低,而IL-37b的表达量比较稳定;减肥对脂肪组织和肝脏中的NLRP3炎症小体和IL-1 α 的表达没有影响,而肥胖患者的皮下和内脏脂肪组织中IL-1 β 、IL-18和IL-37b的表达量明显高于肝脏中的表达量。总之,在重度肥胖病人的脂肪组织中IL-1家族细胞因子的表达要高于肝脏组织,减肥后脂肪和肝脏组织趋于抗炎细胞因子增多。

肥胖病人的皮下脂肪组织特别是血管脂肪组织表达IL-37b的量明显高于肝脏组织。肥胖症病人脂肪组织炎症往往伴随着系统炎症性参数变化,减肥明显地影响了肝脏和脂肪组织表达IL-1家族细胞因子的能力,因而改善了胰岛素耐受作用以及炎症反应。因此将IL-37b作为治疗肥胖症的一个靶点具有美好的应用前景。

8 小结与展望

目前,对IL-37b的生物学作用仍然知之甚少。现在的研究结果表明IL-37b是一个罕见的抗炎细胞因子,它可阻止炎症在整个机体的发展。在PBMC和树突状细胞中可检测到IL-37b。IL-18通过其受体 α 和 β 亚基进行信号转导,IL-37b可以和IL-18R α 亚基相结合,但IL-37b对于IL-18的生理活性并没有影响。成熟的IL-37b可以进入细胞核,因此推测它在细胞内和细胞外均具有生物活性。最近研究发现,IL-37b具有抑制固有免疫应答的作用。多种TLR配体及细胞因子都可以诱导细胞表达IL-37b,在体内IL-37b可以抑制多种炎症性细胞因子的表达,但对抗炎细胞因子的表达没有明显的影响。目前的研究证明,IL-37b在多种炎症性疾病中起重要作用。

总之,IL-37b是IL-1家族的一个新成员,具有多种免疫调节效应,主要作用是抑制炎症性反应,还可

以作为一种核因子在细胞核内调节基因转录。IL-37b参与调控包括类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、肝炎、I/R肝损伤、癌症、结肠炎和肥胖症等多种炎症性疾病。通过对其结构与功能、受体复合物及其与IL-1家族成员关系的深入研究,将能进一步阐明炎症相关性疾病的发病机制,为这些疾病的治疗提供新思路和新靶点。

参考文献 (References)

- 1 Kumar S, McDonnell PC, Lehr R, Tierney L, Tzimas MN, Griswold DE, *et al.* Identification and initial characterization of four novel members of the interleukin-1 family. *J Biol Chem* 2000; 275(14): 10308-14.
- 2 Tete S, Tripodi D, Rosati M, Maccauro G, Saggini A, *et al.* IL-37 (IL-1F7) the newest anti-inflammatory cytokine which suppresses immune responses and inflammation. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012; 25(1): 31-8.
- 3 Boraschi D, Lucchesi D, Hainzl S, Leitner M, Maier E, Mangelderger D, *et al.* IL-37: A new anti-inflammatory cytokine of the IL-1 family. *Eur Cytokine Netw* 2011; 22(3): 127-47.
- 4 Nold MF, Nold-Petry CA, Zepp JA, Palmer BE, Bufler P, Dinarello CA. IL-37 is a fundamental inhibitor of innate immunity. *Nat Immunol* 2010; 11(11): 1014-22.
- 5 Busfield SJ, Comrack CA, Yu G, Chickering TW, Smutko JS, Zhou H, *et al.* Identification and gene organization of three novel members of the IL-1 family on human chromosome 2. *Genomics* 2000; 66(2): 213-6.
- 6 Pan G, Risser P, Mao W, Baldwin DT, Zhong AW, Filvaroff E, *et al.* IL-1H, an interleukin 1-related protein that binds IL-18 receptor/IL-1Rrp. *Cytokine* 2001; 13(1): 1-7.
- 7 Gao W, Kumar S, Lotze MT, Hanning C, Robbins PD, Gambotto A. Innate immunity mediated by the cytokine IL-1 homologue 4 (IL-1H4/IL-1F7) induces IL-12-dependent adaptive and profound antitumor immunity. *J Immunol* 2003; 170(1): 107-13.
- 8 Kumar S, Hanning CR, Brigham-Burke MR, Rieman DJ, Lehr R, Khandekar S, *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. *Cytokine* 2002; 18(2): 61-71.
- 9 Song L, Qiu F, Fan Y, Ding F, Liu H, Shu Q, *et al.* Glucocorticoid regulates interleukin-37 in systemic lupus erythematosus. *J Clin Immunol* 2013; 33(1): 111-7.
- 10 Bufler P, Azam T, Gamboni-Robertson F, Reznikov LL, Kumar S, Dinarello CA, *et al.* A complex of the IL-1 homologue IL-1F7b and IL-18-binding protein reduces IL-18 activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(21): 13723-8.
- 11 Sharma S, Kulk N, Nold MF, Graf R, Kim SH, Reinhardt D, *et al.* The IL-1 family member 7b translocates to the nucleus and down-regulates proinflammatory cytokines. *J Immunol* 2008; 180(8): 5477-82.
- 12 Foster LC, Wiesel P, Huggins GS, Panares R, Chin MT, Pellacani A, *et al.* Role of activating protein-1 and high mobility group-I(Y) protein in the induction of CD44 gene expression by interleukin-1beta in vascular smooth muscle cells. *FASEB J* 2000; 14(2): 368-78.
- 13 Martin M, Rehani K, Jope RS, Michalek SM. Toll-like receptor-

- mediated cytokine production is differentially regulated by glycogen synthase kinase 3. *Nat Immunol* 2005; 6(8): 777-84.
- 14 Ross JA, Nagy ZS, Cheng H, Stepkowski SM, Kirken RA. Regulation of T cell homeostasis by JAKs and STATs. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2007; 55(4): 231-45.
- 15 Schieven GL. The biology of p38 kinase: A central role in inflammation. *Curr Top Med Chem* 2005; 5(10): 921-8.
- 16 Bufler P, Gamboni-Robertson F, Azam T, Kim SH, Dinarello CA. Interleukin-1 homologues IL-1F7b and IL-18 contain functional mRNA instability elements within the coding region responsive to lipopolysaccharide. *Biochem J* 2004; 381(Pt 2): 503-10.
- 17 Sakai N, van Sweringen HL, Belizaire RM, Quillin RC, Schuster R, Blanchard J, *et al.* IL-37 reduces liver inflammatory injury via effects on hepatocytes and non-parenchymal cells. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27(10): 1609-16.
- 18 Kobayashi M, Takeyoshi I, Yoshinari D, Matsumoto K, Morishita Y. P38 mitogen-activated protein kinase inhibition attenuates ischemia-reperfusion injury of the rat liver. *Surgery* 2002; 131(3): 344-9.
- 19 Uehara T, Bennett B, Sakata ST, Satoh Y, Bilter GK, Westwick JK, *et al.* JNK mediates hepatic ischemia reperfusion injury. *J Hepatol* 2005; 42(6): 850-9.
- 20 Bilbao G, Contreras JL, Eckhoff DE, Mikheeva G, Krasnykh V, Douglas JT, *et al.* Reduction of ischemia-reperfusion injury of the liver by *in vivo* adenovirus-mediated gene transfer of the antiapoptotic Bcl-2 gene. *Ann Surg* 1999; 230(2): 185-93.
- 21 Selzner M, Rudiger HA, Selzner N, Thomas DW, Sindram D, Clavien PA. Transgenic mice overexpressing human Bcl-2 are resistant to hepatic ischemia and reperfusion. *J Hepatol* 2002; 36(2): 218-25.
- 22 Tiegs G, Hentschel J, Wendel A. A T cell-dependent experimental liver injury in mice inducible by concanavalin A. *J Clin Invest* 1992; 90(1): 196-203.
- 23 Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000; 342(17): 1266-71.
- 24 Gantner F, Leist M, Lohse AW, Germann PG, Tiegs G. Concanavalin A-induced T-cell-mediated hepatic injury in mice: the role of tumor necrosis factor. *Hepatology* 1995; 21(1): 190-8.
- 25 Takeda K, Hayakawa Y, van Kaer L, Matsuda H, Yagita H, Okumura K. Critical contribution of liver natural killer T cells to a murine model of hepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(10): 5498-503.
- 26 Jaruga B, Hong F, Sun R, Radaeva S, Gao B. Crucial role of IL-4/STAT6 in T cell-mediated hepatitis: Up-regulating eotaxins and IL-5 and recruiting leukocytes. *J Immunol* 2003; 171(6): 3233-44.
- 27 Kusters S, Gantner F, Kunstle G, Tiegs G. Interferon gamma plays a critical role in T cell-dependent liver injury in mice initiated by concanavalin A. *Gastroenterology* 1996; 111(2): 462-71.
- 28 Tsutsui H, Kayagaki N, Kuida K, Nakano H, Hayashi N, Takeda K, *et al.* Caspase-1-independent, Fas/Fas ligand-mediated IL-18 secretion from macrophages causes acute liver injury in mice. *Immunity* 1999; 11(3): 359-67.
- 29 Sass G, Koerber K, Tiegs G. TNF tolerance and cytotoxicity in the liver: the role of interleukin-1beta, inducible nitric oxide-synthase and heme oxygenase-1 in D-galactosamine-sensitized mice. *Inflamm Res* 2002; 51(5): 229-35.
- 30 Mizuhara H, Uno M, Seki N, Yamashita M, Yamaoka M, Ogawa T, *et al.* Critical involvement of interferon gamma in the pathogenesis of T-cell activation-associated hepatitis and regulatory mechanisms of interleukin-6 for the manifestations of hepatitis. *Hepatology* 1996; 23(6): 1608-15.
- 31 Louis H, Le Moine O, Goldman M, Deviere J. Modulation of liver injury by interleukin-10. *Acta Gastroenterol Belg* 2003; 66(1): 7-14.
- 32 Streetz KL, Wustefeld T, Klein C, Manns MP, Trautwein C. Mediators of inflammation and acute phase response in the liver. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2001; 47(4): 661-73.
- 33 Mizuhara H, O'Neill E, Seki N, Ogawa T, Kusunoki C, Otsuka K, *et al.* T cell activation-associated hepatic injury: Mediation by tumor necrosis factors and protection by interleukin 6. *J Exp Med* 1994; 179(5): 1529-37.
- 34 Radaeva S, Sun R, Pan HN, Hong F, Gao B. Interleukin 22 (IL-22) plays a protective role in T cell-mediated murine hepatitis: IL-22 is a survival factor for hepatocytes via STAT3 activation. *Hepatology* 2004; 39(5): 1332-42.
- 35 Bulau AM, Fink M, Maucksch C, Kappler R, Mayr D, Wagner K, *et al.* *In vivo* expression of interleukin-37 reduces local and systemic inflammation in concanavalin A-induced hepatitis. *ScientificWorldJournal* 2011; 11: 2480-90.
- 36 Bouma G, Strober W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2003; 3(7): 521-33.
- 37 Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, *et al.* A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337(15): 1029-35.
- 38 Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, *et al.* Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9317): 1541-9.
- 39 Ito H, Takazoe M, Fukuda Y, Hibi T, Kusugami K, Andoh A, *et al.* A pilot randomized trial of a human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126(4): 989-96.
- 40 Sands BE, Bank S, Sninsky CA, Robinson M, Katz S, Singleton J W, *et al.* Preliminary evaluation of safety and activity of recombinant human interleukin 11 in patients with active Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 117(1): 58-64.
- 41 McNamee EN, Masterson JC, Jedlicka P, McManus M, Grenz A, Collins CB, *et al.* Interleukin 37 expression protects mice from colitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(40): 16711-6.
- 42 Akira S. The role of IL-18 in innate immunity. *Curr Opin Immunol* 2000; 12(1): 59-63.
- 43 Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: Mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006; 6(10): 772-83.
- 44 Dinarello CA. IL-1: Discoveries, controversies and future directions. *Eur J Immunol* 2010; 40(3): 599-606.
- 45 Schroder K, Zhou R, Tschopp J. The NLRP3 inflammasome: A sensor for metabolic danger? *Science* 2010; 327(5963): 296-300.
- 46 Moschen AR, Molnar C, Enrich B, Geiger S, Ebenbichler CF, Tilg H. Adipose and liver expression of interleukin (IL)-1 family members in morbid obesity and effects of weight loss. *Mol Med* 2011; 17(7/8): 840-5.