

## · 最新医学综述 ·

## IL-36 在呼吸系统疾病中的相关研究进展

郑曼莉

(广西中医药大学, 广西 南宁 530000)

**摘要:** 白介素-36 (Interleukin-36, IL-36) 是机体内一种重要的促炎细胞因子, 为白介素-1 家族中的成员之一, 研究表明 IL-36 参与了多种疾病的发病机制, 能够激活机体免疫应答通路, 调节炎症细胞分泌炎症介质, 在调节自身免疫应答反应和炎症反应过程中发挥重要作用。本文就近年来 IL-36 在支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病、肺部肿瘤、肺结核中的相关研究进行综述。

**关键词:** IL-36; 哮喘; 慢性阻塞性肺疾病; 肺肿瘤; 肺结核; 综述

**中图分类号:** R256.12      **文献标识码:** A      **DOI:** 10.3969/j.issn.1671-3141.2022.028.001

**本文引用格式:** 郑曼莉. IL-36 在呼吸系统疾病中的相关研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2022, 22(028):1-6.

## Research Progress on Interleukin-36 in the Disease of Respiratory

ZHENG Man-li

(Guangxi University of traditional Chinese medicine, Nanning Guangxi 530000)

**ABSTRACT:** As a recently discovered cytokine, IL-36 is a multifunctional cytokine which belongs to the IL-1 family. IL-36 is an important anti-inflammatory which can activate target cells by binding to IL-36R followed by activation of intracellular regulators. It plays an important role in inflammatory response process of infectious diseases and maintaining the body's immune system stability. IL-36 is also related to the Disease of Respiratory such as bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, tuberculosis and pulmonary tumor diseases. This review summarizes the knowledge about the biological characteristics of IL-36 and its role in common respiratory diseases, hoping to provide a new target or research direction for clinical treatment and related research in respiratory diseases.

**KEY WORD:** interleukin-36; anti-inflammatory cytokines; respiratory diseases.

## 0 引言

白介素-36 (Interleukin-36, IL-36) 是白介素-1 家族的成员之一, 是一种重要促炎细胞因子, 包括三种激动剂 IL-36 $\alpha$  (IL-1F6)、IL-36 $\beta$  (IL-1F8)、IL-36 $\gamma$  (IL-1F9) 及一种拮抗剂 IL-36Ra 构成<sup>[1]</sup>, IL-36 细胞因子在皮肤、肺部、肠组织均有表达, 在组织稳态和炎症中扮演重要角色<sup>[2]</sup>。近期国内外的许多研究都表明了 IL-36 在促炎反应及免疫应答方面扮演着重要的角色, 并且具有辅助肺病疾病诊治及抗肿瘤靶点的潜力, 本文旨在对呼吸系统疾病与 IL-36 的相关研究进行综述。

## 1 IL-36 的分布与表达

编码 IL-36 蛋白家族的基因位于人类染色体 2q13 上的白细胞介素基因簇中<sup>[3-4]</sup>, 与“传统的” IL-1 细胞因子相比具有部分相似处, IL-36R 只在部分细胞表达, 独立于炎症体<sup>[5-6]</sup>。其中 IL-

36Ra 主要表达在生物的皮肤组织中, 而 IL-36 $\gamma$  在呼吸道中表达<sup>[7]</sup>, 肠道中则发现了 IL-36 $\gamma$  与 IL-36 的表达<sup>[8]</sup>。在细胞水平方面, IL-36 可见于上皮细胞、单核-巨噬细胞、朗格汉斯细胞、树突状细胞、B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞等多种细胞当中<sup>[9-11]</sup>。此外上皮细胞、中性粒细胞与树突状细胞之间的相互作用最为显著, 它们共同构成了三联体分别能对 IL-36 进行分泌、加工、活化, 一同参与了炎症发生与进展<sup>[12]</sup>。Franzke 等人<sup>[13]</sup>的研究发现再次证实 IL-36 $\beta$  在上皮细胞中表达, 并且还发现其受到表皮生长因子的调节。berglöf 等人<sup>[14]</sup>研究发现小鼠神经元和神经胶质细胞中能检测到 IL-36 $\beta$ , 但是脂多糖和 IL-1 $\beta$  刺激都不能提高 IL-36 $\beta$  的表达, 表明其在大脑中的活性有限。有相关实验观察到在小白鼠的肺内 IL-36 $\alpha$  发挥着强烈地促炎作用, 并且在正常人的支气管上皮细胞 IL-36 $\gamma$  在用受到 TLR3 配体 IL-17A 刺激后其表达会增加, 通过微生物刺激能诱导 IL-36 在组织中的表达, 特别的在

屏障部位的表达(如皮肤、肺和肠)最为活跃<sup>[15-16]</sup>。一系列的研究表明 IL-36 家族在维持机体免疫平衡和一线防御机制方面起着重要作用。

## 2 IL-36 的信号通路

当过度表达的 IL-36Ra 与 IL-36R 结合后,功能性白细胞介素-36 受体复合物的形成会受到阻碍,抑制信号通路的激活,从而抑制炎症与免疫反应,该细胞因子家族在多种急性和慢性炎症反应中发挥重要的作用<sup>[17]</sup>。IL-36 的激动剂都能够通过 IL-36 的共受体白细胞介素 1 受体辅助蛋白(IL-1 receptor accessory protein, IL-1RACP) 与 IL-36R 所组成的特异性受体二聚体相结合,所结合的复合物能够诱导胞内信号分子 MyD88, MyD88 与 IL-36 的三种亚型与特异性受体二聚体所形成的复合物在细胞内结构域结合,将白细胞介素-1R 相关激酶(IL-1R-associated kinase, IRAK) 诱导至该复合物中,进而激活 MAPK 途径,MAPK 途径的激活导致 I $\kappa$ B 降解和 NF- $\kappa$ B 激活, NF- $\kappa$ B 和 AP-1 被转移至细胞核内,激活靶基因表达,而诱导促炎细胞因子发挥生物学作用<sup>[18]</sup>。此外,有研究发现<sup>[19]</sup> IL-38 与 IL-1Ra 有 41% 的同源性并且与 IL-36Ra 有 43% 的同源性,故推测 IL-38 与 IL-36R 在功能上具有一定的相似性,能够抑制 IL-36R 的信号通路。

## 3 IL-36 的生物功能

IL-36 虽然归属于 IL-1 家族成员,但其生物功能却与 IL-1 有所不同,实验证明,在 IL-36 的传导机制作用下会聚集小鼠肺中白细胞<sup>[2]</sup>。Vigne 等人<sup>[19]</sup>在对小白鼠的实验中发现 IL-36 能够诱导 IL-2 的产生,并且能够增加 T 细胞的存活率和幼稚 T 细胞向辅助性 T 细胞的分化。Foster 等人<sup>[20]</sup>在的研究中还发现 IL-36 似乎能影响 T 细胞的增殖,证明了 IL-36 对 T 细胞的重要影响。T 细胞是人体获得性免疫的主要效应细胞,参与了从信号识别、抗原提呈,到炎症因子的释放和其他免疫细胞的激活等多个免疫反应过程<sup>[21]</sup>,进一步证明了 IL-36 对免疫细胞的增殖和分化方面有着重要的影响。

随着研究的深入,越来越多的结果提示 IL-36 在特定的疾病中起着重要作用。Ge 等人<sup>[22]</sup>经过研究证明,IL-36 $\gamma$  能够促进 CD4<sup>+</sup>T 细胞分泌 IL-4、

IL-1 和 IFN- $\gamma$ , 促进 Th1 细胞免疫反应。Carrier 等人<sup>[23]</sup>的研究表明 IL-36 不仅可以上调 Th17 的表达, Th17 还可能反过来上调 IL-36 的表达,形成正反馈循环,放大自身免疫效果,这种作用能在肺部炎症、皮肤炎症、关节炎、慢性黏膜组织病变中表现出来。这表明了 IL-36 在先天免疫和适应性免疫方面之间存在显著联系,作为生物标志物具有巨大潜力。

此外,有实验研究表明 IL-36R 在人肺成纤维细胞和支气管上皮细胞中表达,并且 IL-36 的三种亚型能够上调趋化因子 CXCL8 和细胞因子 IL-6 在人肺成纤维细胞和支气管上皮细胞中的基因表达,促进 CXCL8 和 IL-6 从人肺成纤维细胞和支气管上皮细胞中释放。此外,由 IL-36 所介导的 CXCL8 和 IL-6 会受到 p38MAPK、ERK 或 Akt 的信号通路地调节,这加速了 CXCL8 和 IL-6 在人肺成纤维细胞和支气管上皮细胞分泌。IL-36 介导的人肺成纤维细胞和支气管上皮细胞中白细胞介素-6 和 CXCL8 的产生可能参与肺部炎症,其中以细菌或病毒感染引起的肺部组织炎症较为明显<sup>[24]</sup>。在通常情况下, IL-36 介导的促炎作用的激活有助于机体抵抗感染并促进愈合,而且这种能促炎作用能够被 IL-36Ra 的抗炎作用所平衡。IL-36 尚有许多生物学功能机制还需要进一步的探索,以期检测疾病,临床治疗及判断疾病预后提供更多数据和理论支持。

## 4 IL-36 在呼吸系统疾病中的相关研究

### 4.1 支气管哮喘

支气管哮喘以气道高炎症反应致气道阻塞、肺通换气功能障碍为基础病理特征,有较高的发病率和死亡率,严重影响患者的生活质量,随着病情的进展,患者气道越发狭窄致气流阻塞加剧,极易诱发呼吸衰竭,严重危及生命,加重了社会经济负担<sup>[25]</sup>。支气管哮喘的发生与 T 辅助型细胞亚群(Th1/Th2) 密切相关,其中 Th2 细胞相关性哮喘的主要特征是嗜酸性粒细胞浸润,而非 Th2 细胞相关性哮喘主要是与 Th1、Th17 细胞参与的炎症反应有关。IL-36 就主要作用于抗原呈递细胞参与免疫应答,促使 T 辅助型细胞极化,其中以诱导 TH1 辅助细胞为主,但也参与到 Th2、Th17 的炎症反应过程中<sup>[26]</sup>。有研究通过对 IL-36 基因组序列检测发现小鼠染色体 2 号上与过敏原诱导的气道高反

应性有关的 Abhr1 位点有编码 IL-36 $\gamma$  基因功能<sup>[27]</sup>。在支气管哮喘患者当中 IL-36 $\gamma$  在气道上皮组织中过度表达,进一步促进了中性粒细胞聚集及气道黏液分泌,加重了气道高反应性<sup>[28]</sup>。这说明了 IL-36 与在支气管哮喘的发病及发展关系密切,可能为 IL-36 通过调节其主要效应细胞来控制支气管哮喘的重要途径提供了证据。

赵艳景<sup>[29]</sup>研究发现支气管哮喘患者呼出气一氧化氮(FeNO)水平与 IL-36 水平成反比关系,血清中 IL-36 会随着 FeNO 的升高而降低。但是与健康人相对比支气管哮喘患者血清 IL-36 水平和 FeNO 程度都明显升高,说明 IL-36 与 FeNO 在支气管哮喘诊断中具有一定的临床意义。

孟亚奇等人<sup>[30]</sup>的研究发现 IL-36 $\gamma$  在哮喘患者血清中升高,与肺功能指标 FEV<sub>1</sub>/FVC、FEV<sub>1</sub>%pred 呈明显反比,并且跟病情控制水平以及 IL-13 血清水平相关,此外,IL-13 能够通过促进 IL-36 $\gamma$  在人支气管上皮细胞的表达,上调哮喘患者体内该蛋白的表达水平,表明血清 IL-36 $\gamma$  能够反映哮喘患者的控制状态,有助于临床上指导哮喘治疗方案,为在识别重症哮喘或哮喘控制不佳方面上提供指导依据。

在哮喘严重患者存在明显的气流受限,临床上会以机械通气辅助治疗以缓解其症状,孙姝玲等人<sup>[31]</sup>在最近的研究结果发现,无创正压通气治疗重症哮喘上存在治疗无效风险,这不仅仅加重了患者经济负担,更会耽误患者气管插管、气管切开通气时机,而血清 IL-36 $\gamma$  的测定可以作为预测重症哮喘患者无创正压通气治疗有无治疗无效风险的指标之一,是 IL-36 已证明具有诊断或预测效用的情况下,为优化治疗哮喘方案提供指导依据。

#### 4.2 慢性阻塞性肺疾病

慢性阻塞性肺疾病(COPD)的特征是炎性细胞因子浓度升高和慢性肺部炎症,常见的临床症状表现为呼吸困难、咳嗽和/或咳痰,有较高的发病率和死亡率,且病程较长,易反复发作,治愈困难等特点,在世界致死疾病中排名第四。炎症因子在 COPD 的发病机制中扮演着重要角色,对 COPD 的发生发展及预后产生巨大影响。有研究表明,COPD 的发病与 IL-36 有关,当机体处于香烟颗粒等物质的刺激及各种病原体感染时,气道上皮细胞会促进 IL-36 的产生<sup>[32]</sup>。气道上皮细胞和周围肺泡巨噬细胞及肺成纤维细胞会对 IL-36 产生反

应,进而激活 NF- $\kappa$ B 和 MAPKs 信号途径,促进中性粒细胞趋化因子 CXCL-3、IL-8 和 Th17 趋化因子 CCL-20 的表达,并将大量淋巴细胞和中性粒细胞聚集到气道中,引起气道的高反应性和粘液的分泌增加<sup>[33]</sup>。此外,Aoyagi T 等人<sup>[34]</sup>实验中发现,缺乏 IL-36R 的小白鼠会减少因流感病毒诱导的肺损伤和死亡。感染流感病毒小白鼠肺内 IL-36 的表达会上调,并伴有淋巴细胞活化减少、髓样细胞积聚、肺泡上皮屏障通透性降低,还会上调肺中其他如 IL-6、IL-17、CXCL1 和 CXCL10 等促炎细胞因子和趋化因子的表达。

Li W 等人<sup>[35]</sup>研究发现,与健康人相比 COPD 患者痰中 IL-36 $\alpha$  和 IL-36 $\gamma$  水平显著升高,明显高于健康对照组,且痰液 IL-36 $\alpha$  和 IL-36 $\gamma$  水平与痰液中中性粒细胞数量呈正相关,痰液中 IL-36 $\gamma$  与痰液中淋巴细胞数量呈正相关,而 IL-36 $\beta$  的表达两组差异无统计学意义。IL-36 在 COPD 气道炎症反应中,主要通过诱导 Th1 反应参与炎症反应,同时也介导了 Th2 和 Th17 反应。Moermans C<sup>[36]</sup>等人研究发现嗜酸性粒细胞型 COPD 炎症患者的痰水平表现出 IL-36 水平降低,推测为 IL-36 水平与气道抗菌作用有关,IL-36 的降低使他们更容易受到气道感染。

近几年来还有研究发现 IL-36R 也在白鼠肺主要的免疫细胞 CD11c+ 肺泡巨噬细胞中表达,IL-36Ra 能够拮抗这些炎症反应,从而抑制肺部炎症<sup>[37]</sup>。此外,令人惊讶的是,IL-36 的不同亚型在生理和病理条件下表达差异有统计学意义,在感染的引起的炎症反应中具有不同的功能。综上所述,IL-36 参与了 COPD 的气道炎症反应,且 IL-36Ra 能够抑制其促炎作用,这为未来诊疗 COPD 方面提供新方向。

#### 4.3 肺部肿瘤

肺癌一直占据人类癌症死亡的一大部分,其早期诊断以及针对性治疗已经成为一个研究热点和临床难题。近年来探讨 IL-36 与肺部肿瘤关系的相关实验越来越多。肿瘤细胞在初期生长过程中会导致正常细胞损伤而刺激 IL-36 $\gamma$  的释放,其在肺部肿瘤组织中表达增高,其中以鳞癌及腺癌类型较为明显,在癌组织中表达显著高于癌旁组织,且在早期肺鳞癌的表达大于中晚期肺鳞癌,表明 IL-36 $\gamma$  的水平在早期诊断非小细胞肺癌中具有临床指导意义。

IL-36 在抗肿瘤方面同样扮演着重要角色。CD8<sup>+</sup>T 细胞具有再激活细胞毒的作用,其抗肿瘤免疫应答效应是目前抗癌治疗中备受瞩目<sup>[38]</sup>。然而在肿瘤微环境下,会出现因免疫抑制使机体中的 CD8<sup>+</sup>T 消耗增多而出现完全耗尽,分泌效应细胞因子的功能降低的情况,即所谓的肿瘤免疫循环。通过对荷瘤小鼠模型进行体内实验发现<sup>[39]</sup>IL-36 能够改变肿瘤微环境,促进 CD8<sup>+</sup>T 细胞的活化和增殖,刺激效应细胞产生并分泌 IFN- $\gamma$ ,促使 NK 细胞及  $\gamma\delta$ T 增殖,增强抗肿瘤效应,这有机会成为恢复抗肿瘤免疫抑制的新的方法。CD8<sup>+</sup>T 细胞可分化成具有不同生理功能的亚群,有研究发现对 CD8<sup>+</sup>T 细胞的亚群之一 Tc9 细胞分化有重要影响,IL-36 不仅能够刺激其分化增殖,还能上调 IL-9、IL-10 等炎症因子的表达,通过对荷瘤小鼠的实验发现经 IL-36 $\gamma$  和 IL-36 $\beta$  刺激促分化的 Tc9 均较传统经 TGF- $\beta$  与 IL-4 促分化的 Tc9 的肿瘤过继治疗效果更好,能在体内保持更高的浓度,更有效的抑制小鼠肿瘤细胞生长,延长其的寿命。证明了 IL-36 诱导的 Tc9 细胞具有更优秀的性能,进一步阐释了 IL-36 介导的 CD8<sup>+</sup>T 抗肿瘤效应的相关机制,同时为肿瘤过继性免疫治疗提供了新的理论依据<sup>[40-41]</sup>。此外,小鼠 CD8<sup>+</sup>T 细胞、 $\gamma\delta$  T 细胞与 NK 细胞均能表达 IL-36R, IL-36 $\gamma$  的抗肿瘤效应与 IL-36R 的完整性密切相关,以上预示 IL-36Y 有潜力在临床上作为肿瘤疫苗佐剂,以加强机体的抗肿瘤免疫效应,具有重要的临床价值,并可能为开发新的治疗策略提供线索<sup>[42]</sup>。

随着现医疗技术的不断发展,临床上对肺癌精确治疗的要求越来越显著,分子靶向药物与免疫治疗成为提高不可手术切除的中晚期肺癌患者生存期及生活质量的重要手段。免疫检查点抑制剂 (ICIs) 是近年来新发展的免疫抑制抗肿瘤治疗中的一种,该类药物通增强 T 细胞的免疫应答来消除肿瘤细胞,ICIs 已被批准用于治疗包括非小细胞肺癌在内的多种恶性肿瘤疾病<sup>[43]</sup>。基于溶瘤病毒 (Oncolytic virus, OV) 治疗是一种通过免疫原性细胞死亡的形式诱导被感染的癌细胞和肿瘤相关细胞发挥溶瘤作用的肿瘤免疫疗法<sup>[44]</sup>。然而通常的免疫治疗方法会受肿瘤的免疫抑制性所制约,不能发挥其原本的治疗效果<sup>[45]</sup>。在次研究基础上 Yang M<sup>[46]</sup> 等人发现 IL-36 $\gamma$  与 OV 存在协同作用,并利用 IL-36 与 OV 之间的协同作用构建了

IL-36 $\gamma$ -OVs, IL-36 $\gamma$ -OVs 能够增加独特肿瘤抗原 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> 的数量,调节肿瘤微环境,降低肿瘤的免疫抑制性进而提高免疫治疗肿瘤效果。IL-36 在介导肿瘤免疫应答中的作用还有许多未知作用值得我们进一步发掘。

#### 4.4 肺结核

肺结核是因感染结核分枝杆菌所引发的肺部传染性疾病,一般通过飞沫传播,严重危害人体健康,我国是世界上高肺结核发病率的国家之一<sup>[47]</sup>。Ahsan 等人<sup>[48]</sup> 实验发现机体在感染结核分枝杆菌后会诱导产生 IL-36 $\gamma$ ,触发 TolI 样受体并且激活 MyD88 途径,进而上调 IL-36 $\gamma$  在肺组织中的表达。并且在内源性 IL-18 与 IL-1 的刺激下,会促进 IL-36 $\gamma$  的分泌,IL-36 $\gamma$  受体依赖型结核分枝杆菌的生长受到抑制,这为研发医治肺结核药物提供了新思路。

## 5 小结与展望

众多研究表明了 IL-36 与人体细胞免疫及炎症机制密切相关,主要是通过激活 MAPK 和 NF- $\kappa$ B 等信号通路,诱导人肺成纤维细胞、支气管上皮细胞等相关靶细胞分泌促炎因子和趋化因子,进而发挥其在肺部炎症反应及肿瘤免疫应答反应中的生物学作用。此外,IL-36 不仅对呼吸系统疾病有着重要意义,还涉及皮肤、肠道等器官疾病的发生发展。IL-36 不仅仅是一种炎症标记物,还是一种病原传感器,其通过致病性损伤释放和激活,在肺部炎症及肿瘤靶向治疗方面有着巨大的潜力,但是 IL-36 在肺部疾病中的作用机制研究还不够深入,IL-36 在呼吸系统疾病方面还有许多未知领域等待探索,希望后续随着对 IL-36 不断深入研究,进一步阐明 IL-36 在人体的作用机制,以期未来 IL-36 在肺部相关疾病的评估及治疗上提供新的见解。

#### 参考文献

- [1] Yuan ZC, Xu WD, Liu XY, et al. Biology of IL-36 Signaling and Its Role in Systemic Inflammatory Diseases[J]. *Front Immunol*, 2019, 31(10):2532.
- [2] Ramadas RA, Ewart SL, Iwakura Y, et al. IL-36 $\alpha$  exerts pro-inflammatory effects in the lungs of mice[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9):e45784.
- [3] Yang J, Meyer M, Müller AK, et al. Fibroblast growth factor receptors 1 and 2 in keratinocytes control the epidermal barrier and cutaneous homeostasis[J]. *J Cell*

- Biol, 2010, 188(6):935-52.
- [4] Gabay C, Towne JE. Regulation and function of interleukin-36 cytokines in homeostasis and pathological conditions[J]. J Leukoc Biol, 2015, 97(4):645-52.
- [5] Gresnigt MS, van de Veerdonk FL. Biology of IL-36 cytokines and their role in disease[J]. Semin Immunol, 2013, 25(6):458-65.
- [6] Towne JE, Renshaw BR, Douangpanya J, et al. Interleukin-36 (IL-36) ligands require processing for full agonist (IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$ , and IL-36 $\gamma$ ) or antagonist (IL-36Ra) activity[J]. J Biol Chem, 2011, 286(49):42594-42602.
- [7] Chustz RT, Nagarkar DR, Poposki JA, et al. Regulation and function of the IL-1 family cytokine IL-1F9 in human bronchial epithelial cells[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2011, 45(1):145-53.
- [8] Medina-Contreras O, Harusato A, Nishio H, et al. Cutting Edge: IL-36 Receptor Promotes Resolution of Intestinal Damage[J]. J Immunol, 2016, 196(1):34-8.
- [9] Debets R, Timans JC, Homey B, et al. Two novel IL-1 family members, IL-1 delta and IL-1 epsilon, function as an antagonist and agonist of NF-kappa B activation through the orphan IL-1 receptor-related protein 2[J]. J Immunol, 2001, 167(3):1440-6.
- [10] Smith DE, Renshaw BR, Ketchum RR, et al. Four new members expand the interleukin-1 superfamily[J]. J Biol Chem, 2000, 275(2):1169-75.
- [11] Buhl AL, Wenzel J. Interleukin-36 in Infectious and Inflammatory Skin Diseases[J]. Front Immunol, 2019, 10:1162.
- [12] Murrieta-Coxca JM, Rodríguez-Martínez S, Cancino-Díaz ME, et al. IL-36 Cytokines: Regulators of Inflammatory Responses and Their Emerging Role in Immunology of Reproduction[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(7):1649.
- [13] Franzke CW, Cobzaru C, Triantafyllopoulou A, et al. Epidermal ADAM17 maintains the skin barrier by regulating EGFR ligand-dependent terminal keratinocyte differentiation[J]. J Exp Med, 2012, 209(6):1105-19.
- [14] Berglöf E, Andre R, Renshaw BR, et al. IL-1Rrp2 expression and IL-1F9 (IL-1H1) actions in brain cells[J]. J Neuroimmunol, 2003, 139:36-43.
- [15] Ramadas RA, Ewart SL, Medoff BD, et al. Interleukin-1 family member 9 stimulates chemokine production and neutrophil influx in mouse lungs[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2011, 44(2):134-45.
- [16] Mori K, Fujisawa T, Kusagaya H, et al. Synergistic Proinflammatory Responses by IL-17A and Toll-Like Receptor 3 in Human Airway Epithelial Cells[J]. PLoS One, 2015, 10(9):e0139491.
- [17] Palomo J, Dietrich D, Martin P, et al. The interleukin (IL)-1 cytokine family--Balance between agonists and antagonists in inflammatory diseases[J]. Cytokine, 2015, 76(1):25-37.
- [18] Towne JE, Renshaw BR, Douangpanya J, et al. Interleukin-36 (IL-36) ligands require processing for full agonist (IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$ , and IL-36 $\gamma$ ) or antagonist (IL-36Ra) activity[J]. J Biol Chem, 2011, 286(49):42594-42602.
- [19] Boutet MA, Bart G, Penhoat M, et al. Distinct expression of interleukin (IL)-36 $\alpha$ ,  $\beta$  and  $\gamma$ , their antagonist IL-36Ra and IL-38 in psoriasis, rheumatoid arthritis and Crohn's disease [J]. Clinical and experimental immunology, 2016, 184(2):159-73.
- [20] Vigne S, Palmer G, Martin P, et al. IL-36 signaling amplifies Th1 responses by enhancing proliferation and Th1 polarization of naive CD4+ T cells[J]. Blood, 2012, 120(17):3478-87.
- [21] Foster AM, Baliwag J, Chen CS, et al. IL-36 promotes myeloid cell infiltration, activation, and inflammatory activity in skin[J]. J Immunol, 2014, 192(12):6053-61.
- [22] Farber DL, Yudanin NA, Restifo NP. Human memory T cells: generation, compartmentalization and homeostasis[J]. Nat Rev Immunol, 2014, 14(1):24-35.
- [23] Ge Y, Huang M, Yao YM. Recent advances in the biology of IL-1 family cytokines and their potential roles in development of sepsis[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2019, 45:24-34.
- [24] Carrier Y, Ma H L, Ramon H E, et al. Inter-Regulation of Th17 Cytokines and the IL-36 Cytokines In Vitro and In Vivo: Implications in Psoriasis Pathogenesis[J]. J. Investig. Dermatol, 2011, 131:2428 - 2437.
- [25] Zhang J, Yin Y, Lin X, et al. IL-36 induces cytokine IL-6 and chemokine CXCL8 expression in human lung tissue cells: Implications for pulmonary inflammatory responses[J]. Cytokine, 2017, 99:114-123.
- [26] Pike KC, Levy ML, Moreiras J, et al. Managing problematic severe asthma: beyond the guidelines[J]. Archives of Disease in Childhood, 2018, 103(4).
- [27] Ramadas RA, Li X, Shubitowski DM, et al. IL-1 Receptor antagonist as a positional candidate gene in a murine model of allergic asthma[J]. Immunogenetics, 2006, 58(10): 851-855.
- [28] Basso Yonca, Towne Jennifer E, Gabay Cem. Regulation and function of interleukin-36 cytokines[J]. Immunological reviews, 2018, 281(1):169-178.
- [29] 董宏娜. IL-36 在哮喘炎症亚型中的差异表达及意义[D]. 吉林大学, 2021.
- [30] 赵艳景, 鲍文华, 李树民, 等. 支气管哮喘患者呼气一氧化氮、血清 IL-36 水平及其相关性[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(02):312-314.
- [31] 孟亚奇, 贾嫚, 姜洁, 等. IL-36 $\gamma$  在哮喘患者血清及支气管上皮细胞中的表达及意义[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2018, 38(09):1264-1268+1274.
- [32] 孙姝玲, 严静琪, 郭利涛, 等. 重症哮喘患者血清

- 白介素-36 $\gamma$ 、骨膜蛋白水平与无创正压通气效果的相关性[J]. 疑难病杂志,2021,20(07):685-689.
- [33] Swindell William R, Beamer Maria A, Sarkar Mrinal K, et al. RNA-Seq Analysis of IL-1B and IL-36 Responses in Epidermal Keratinocytes Identifies a Shared MyD88-Dependent Gene Signature[J]. *Frontiers in Immunology*,2018,9:80.
- [34] Aoyagi T, Newstead M W, Zeng X, et al. IL-36 receptor deletion attenuates lung injury and decreases mortality in murine influenza pneumonia[J]. *Mucosal immunology*,2017,10(4):1043-1055.
- [35] Solahaye-Kahnamouii S, Farhadi F, Rahkare-Farshi M, et al. The effect of interleukin 36 gene therapy in the regression of tumor[J]. *Iran J Cancer Prev*,2014,7(4):197-203.
- [36] Li W, Meng X, Hao Y, et al. Elevated sputum IL-36 levels are associated with neutrophil-related inflammation in COPD patients[J]. *Clin Respir J*,2021,15(6):648-656.
- [37] Moermans C, Damas K, Guiot J, et al. Sputum IL-25, IL-33 and TSLP, IL-23 and IL-36 in airway obstructive diseases[J]. Reduced levels of IL-36 in eosinophilic phenotype[J]. *Cytokine*,2021,140:155421.
- [38] Zhang J, Yin Y, Lin X, et al. IL-36 induces cytokine IL-6 and chemokine CXCL8 expression in human lung tissue cells: Implications for pulmonary inflammatory responses[J]. *Cytokine*,2017,99:114-123.
- [39] 包晟川, 闫曙光, 李京涛, 等. 胆固醇代谢调控 CD8 $^{+}$ T 细胞抗肿瘤作用的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*,2022,30(04):736-739.
- [40] 沈兴华. IL-36 $\beta$  促进 CD8 $^{+}$  T 细胞活化介导肿瘤免疫应答的效应和机制[D]. 苏州大学,2018.
- [41] 陈晨. IL-36 $\gamma$  促进 Tc9 细胞分化及其肿瘤过继免疫治疗作用机制的研究[D]. 苏州大学,2020.
- [42] 申春苹. IL-36 $\beta$  促进 Tc9 细胞分化及其肿瘤过继性免疫治疗作用的初步研究[D]. 苏州大学,2019.
- [43] Wang X, Zhao X, Feng C, et al. IL-36 $\gamma$  Transforms the Tumor Microenvironment and Promotes Type 1 Lymphocyte-Mediated Antitumor Immune Responses[J]. *Cancer Cell*,2015,28(3):296-306.
- [44] Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade[J]. *Science*.2018,359(6382):1350-1355.
- [45] Bartlett DL, Liu Z, Sathiah M, et al. Oncolytic viruses as therapeutic cancer vaccines[J]. *Mol Cancer*,2013,12(1):103.
- [46] Gajewski TF, Schreiber H, Fu YX. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment[J]. *Nat Immunol*,2013,14(10):1014-1022.
- [47] Yang M, Giehl E, Feng C, et al. IL-36 $\gamma$ -armed oncolytic virus exerts superior efficacy through induction of potent adaptive antitumor immunity[J]. *Cancer Immunol Immunother*,2021,70(9):2467-2481.
- [48] Zaruhi Grigoryan, Nune Truzyan, Lusine Musheghyan, et al. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020[J]. Geneva: World Health Organization,2020,96(6).
- [49] Ahsan F, Moura-Alves P, Guehlich-Bornhof U, et al. Role of Interleukin 36 $\gamma$  in Host Defense Against Tuberculosis[J]. *The Journal of infectious diseases*,2016,214(3):464-74.