

## 细胞因子 IL-32 在肝脏疾病中的研究进展

童瑶<sup>1,2</sup>, 张晓珣<sup>2</sup>, 柴进<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>重庆大学医学院 重庆

<sup>2</sup>陆军军医大学第一附属医院(西南医院)消化内科、全军消化病研究所、  
胆汁淤积肝病中心、代谢相关性脂肪肝中心 重庆

**【摘要】**白介素 32 (Interleukin32, IL-32) 是一种新型细胞因子, 在不同细胞类型中均有表达, 可通过经典的促炎细胞因子信号通路诱导炎症的发生, 同时也具有调节抗炎细胞因子和免疫抑制分子产生的作用, 参与了炎症、肿瘤、肝脏疾病等多种疾病的发生发展。IL-32 不同亚型在多种肝脏疾病中起作用, 包括肝炎病毒感染、胆汁淤积性肝病、酒精性或非酒精性肝病和肝细胞癌等。本文介绍了 IL-32 在肝脏疾病中的研究进展, 对其在不同肝病中的生物学功能进行初步探讨, 也为不同类型的肝脏疾病发病机制及防治策略的研究提供了新的思路。

**【关键词】**白介素 32; 肝脏疾病; 炎症

**【基金项目】**国家自然科学基金项目(基金编号: 82000545, 81770583)

### Research advances of IL-32 in liver disease

Yao Tong<sup>1,2</sup>, Xiaoxun Zhang<sup>2</sup>, Jin Chai<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Chongqing University School of Medicine, Chongqing, China

<sup>2</sup>Department of Gastroenterology, Institute of Digestive Diseases of PLA, Cholestatic Liver Diseases Center, and Center for Metabolic Associated Fatty Liver Disease, The First Affiliated Hospital (Southwest Hospital) to Third Military Medical University (Army Medical University), Chongqing, China

**【Abstract】** Interleukin32 (IL-32) is a novel cytokine, which is expressed in different kinds of cells. IL-32 can induce inflammation through the classical pro-inflammatory cytokine signaling pathway, and also regulates the production of anti-inflammatory cytokines and immunosuppressive molecules. IL-32 is involved in the occurrence and development of inflammation, tumor and other diseases. Different subtypes of IL-32 play a role in a variety of liver diseases, including hepatitis virus infection, cholestatic liver disease, alcoholic or non-alcoholic liver disease, and hepatocellular carcinoma. In this paper, the research progress of IL-32 in liver diseases was introduced, and its biological functions in different liver diseases were preliminarily discussed, which also provided new ideas for the study of the pathogenesis and prevention strategies.

**【Keywords】** Interleukin 32; Liver disease; Inflammation

白介素 32 (Interleukin32, IL-32) 作为一种新发现的人体促炎细胞因子, 被证明参与了炎症、肿瘤等多种疾病的发生发展。2005 年 Kim 等人<sup>[1]</sup>首次报道了自然杀伤细胞转录本 4 (NK4) 的基因产物, 因其可以诱导细胞因子(如 TNF $\alpha$ , IL-8 等)产生以及通过经典促炎细胞因子信号通路诱导炎症, 将该分子命名为 IL-32。IL-32 基因全长约 1.2kbp, 位于人类染色体 16p13.3, 由 8 个外显子组成, IL-32 有 9 种选择性剪接的异构体,

分别为 IL-32 $\alpha$ 、IL-32 $\beta$ 、IL-32 $\gamma$ 、IL-32 $\delta$ 、IL-32 $\epsilon$ 、IL-32 $\zeta$ 、IL-32 $\eta$ 、IL-32 $\theta$ 、IL-32sm<sup>[2]</sup>。其中对 IL-32 $\alpha$ 、IL-32 $\beta$  和 IL-32 $\gamma$  的研究最多, IL-32 $\gamma$  是分子量最大的、被认为是最有能力诱导促炎细胞因子分泌的一种亚型。IL-32 的 9 种异构体分子量大小不一, 二级结构只有无规卷曲和  $\alpha$ -螺旋, 且二级结构上的微小差异导致了三级结构改变<sup>[3]</sup>, 使 IL-32 的不同亚型在各种疾病发生发展中具有不同的生物学功能。

\*通讯作者: 柴进

本文综述了 IL-32 对肝脏疾病如胆汁淤积性肝病、非酒精性脂肪性肝病、病毒性肝炎及肝细胞癌等的作用及调控机制,总结了国内外研究成果,对 IL-32 在不同肝病中的生物学功能进行初步探讨,也为肝脏疾病发病机制及防治策略提供新的思路。

### 1 IL-32 的分子结构和特点

目前尚未发现与 IL-32 结构相似的细胞因子,在牛、狗、山羊、兔子和马中发现了人类 IL-32 的同源基因,高等灵长类动物如大猩猩和黑猩猩的 IL-32 序列与人类 IL-32 序列的同源性大于 90%。啮齿类动物体内不表达 IL-32, Hirofumi Shoda 等通过骨髓移植制备了人 IL-32 $\beta$  过表达的小鼠,该小鼠表现出炎症因子如肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、IL-1 $\beta$  和 IL-6 的表达和分泌增加<sup>[4]</sup>。Jun Jaekal 等人的研究表明使用重组牛 IL-32 可刺激人 THP-1 细胞产生 IL-8<sup>[5]</sup>。这些研究说明不同来源的 IL-32 可以在不同物种之间发挥生物学效应。

IL-32 的转录本在多种组织细胞中表达,如肝脏、小肠、肺、脾、胸腺等,但在免疫组织和细胞中最显著<sup>[6]</sup>,如 NK 细胞、T 细胞和树突状细胞。多种不同的刺激均可以诱导 IL-32 蛋白的表达,包括多种细胞因子、病原体相关物质和细胞氧化应激等<sup>[7]</sup>。虽然 IL-32 是作为一种促炎因子被广泛认知,但 Kang, J. W. 等人发现 IL-32 $\beta$  可上调抗炎细胞因子 IL-10 的产生<sup>[8]</sup>; Anthony J. Smith 等人发现在 HIV-1 感染期间,淋巴结和肠道中表达显著增加的 IL-32 有效地诱导了免疫抑制分子 IDO 和 Ig 样转录本 4 (ILT4) 的表达<sup>[9]</sup>,充分说明 IL-32 也具有抗炎和免疫抑制的功能。

IL-32 作用方式可能取决于其亚型、所处细胞类型、诱导环境和触发其表达的信号。现已知 IL-32 在细胞内外均可发挥作用,但其分泌机制仍不清楚,部分研究者认为 IL-32 可能是通过内质网-高尔基体非依赖性途径分泌<sup>[10]</sup>,因为除了 IL-32 $\gamma$  亚型的 N 端有一个疏水信号肽,其他亚型都不具备分泌型细胞因子的典型特征。也有相关研究表明在细胞培养上清液中检测到了 IL-32 亚型,并且 IL-32 亚型有分泌蛋白常见的翻译后修饰——酪氨酸硫酸化位点<sup>[11]</sup>,提示 IL-32 可能通过细胞分泌来发挥生物学功能。与此同时,也有研究表明胞外 IL-32 是从凋亡细胞中释放<sup>[12]</sup>,而非分泌到细胞外的。IL-32 不具备跨膜区域,有研究表明 IL-32 主要在细胞内表达,在各种细胞过程中发挥重要作用<sup>[13]</sup>,如细胞对细菌和病毒的防御以及对细胞新陈代谢的调节等,但 IL-32 的具体细胞内定位还不清楚。

目前还未发现 IL-32 特异性受体,但已知 IL-32 可

以激活多条信号通路来发挥其功能,其中蛋白水解酶-3(PAR3)-蛋白酶激活受体 2(PAR2)轴被认为是 IL-32 最相关的受体信号通路。PAR2 是一种模式识别受体,可以被炎症下细菌和自体产生的 PR3 激活,触发 MyD88 非依赖型 TLR 信号通路<sup>[14]</sup>,从而诱导相关炎症因子表达。炎症状态下 IL-32 被内毒素强效诱导产生、结合并且上调 PR3 活性<sup>[15]</sup>,发挥其促炎生物学功能。除此之外 IL-32 还与其他信号通路有关联,如 IL-32 各亚型均含有一个由精氨酸、甘氨酸和天冬氨酸组成的 RGD 序列,可以与整合素结合,提示 IL-32 通过整合素发挥起生物学效应的可能性,还有研究发现 IL-32、蛋白激酶 C(PKC)和转录激活因子 3(STAT3)在细胞内存在相互作用等。

### 2 IL-32 与胆汁淤积性肝病

2021 年 Xiaoxun Zhang 等人<sup>[16]</sup>首次报导了 IL-32 与胆汁淤积性肝病的关系,发现了阻塞性胆汁淤积症患者肝脏 IL-32 $\gamma$  水平升高,且与肝损伤生化标志物水平呈负相关,提示 IL-32 $\gamma$  在胆汁淤积性肝病中的保护作用。进一步的研究发现,肝脏 IL-32 可以增强法尼醇 X 受体 (FXR) 活性并促进其向细胞核转位,上调有机溶质转运蛋白(OST) $\alpha\beta$  表达,并且抑制胆汁酸合成限速酶—胆固醇 7 $\alpha$ -羟化酶(CYP7A1)表达,从而减少胆汁酸的合成和其对肝脏的毒性。同时,肝脏 IL-32 通过抑制 JNK/MAPK 信号通路减少胆汁酸诱导的趋化因子 CXCL5、CXCL10 和 CCL2 及其受体的表达,减轻了肝内中性粒细胞和 CD8<sup>+</sup>T 细胞浸润。研究者在 *Abcb4*-KO 小鼠尾静脉注射 AAV8-*hIL-32 $\gamma$*  腺相关病毒,发现可以抑制肝内胆汁酸蓄积和炎症,同时有利于减轻淤胆性肝纤维化,为胆汁淤积性肝病的治疗提供一种新的可能。

胆道闭锁 (Biliary atresia, BA) 是一种发生于婴儿期、以肝内外胆管阻塞为特征的纤维炎症性疾病。目前认为免疫反应与 BA 的发病密切相关,如呼肠孤病毒科等具有双链 RNA(DsRNA)病毒感染的相关免疫反应。A Okamura 等人<sup>[17]</sup>在 2013 年首次报道了胆管上皮细胞 (BECs) 通过 TLR 先天免疫系统被 Poly(I: C) 诱导产生 IL-32,放大病变胆管的炎症免疫反应,提示 IL-32 对 BA 发病机制中的炎症反应起核心作用。同时发现,IL-32 可能参与了 BA 损伤胆总管中胆管细胞的凋亡过程。Jiaxu Zhang 等人<sup>[18]</sup>利用公共基因表达数据库探索胆道闭锁肝脏的免疫微环境,发现多种免疫相关基因和免疫细胞亚型是 BA 疾病进展的关键因素,其中包括 IL-32,提示其在 BA 发病中起重要作用。

### 3 IL-32 与非酒精性脂肪性肝病

IL-32 各种亚型在细胞脂质代谢过程中发挥着不同的作用。ZONGLEI XU 等人<sup>[19]</sup>在氧化型 LDL 处理的 THP-1 巨噬细胞中发现, IL-32 $\alpha$  可以剂量依赖性地下调 ABCA1、LXR $\gamma$  和 PPAR $\alpha$  的表达, 抑制胆固醇外流, 导致细胞内脂质蓄积。Michelle S.M.A. Damen 等人<sup>[20]</sup>在人原代肝细胞和 HepG2 细胞中发现 IL-32 $\gamma$  以及 ABCA1、ABCG1 和 LXR $\alpha$  的表达在 PolyI:C 的刺激下显著上调, 对细胞有降脂作用。

Victoria Catalán 等人<sup>[21]</sup>首次报道了肥胖患者循环血液中 IL-32 浓度显著增加, 并且在脂肪组织中起到促进炎症和细胞外基质重塑的作用, 导致肥胖相关并发症的发展。Nassim Dali-Youcef 等人<sup>[22]</sup>发现 NAFLD 患者肝脏样本中 IL-32 呈现出高表达状态, 且在 NASH 患者中更明显。同时, IL-32 的表达与 NAFLD 活动评分 (NAS) 和患者胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 的稳态模型评估等显著相关, 提示 IL-32 在 NAFLD 和脂肪肝相关胰岛素抵抗的发病机制中发挥重要作用。同样地, Guido alessandro Baselli 等人<sup>[23]</sup>也发现 IL-32 在 NAFLD 中表达上调, 且与肝脏损伤程度相关。

NAFLD 与肥胖及其并发症相关, NAFLD 患者由于脂质负荷过重, 肝脏和脂肪组织中的免疫细胞和营养感受分子, 如巨噬细胞、淋巴细胞和 AMP 激活蛋白激酶 (AMPK) 等, 能对 NAFLD 状态下的脂质代谢改变作出反应, 多种炎症细胞被招募并被诱导释放炎症因子导致肝脏损伤<sup>[24]</sup>, 然而 IL-32 在 NAFLD 病情进展中的具体作用还不清楚。

IL-32 能通过促炎信号通路刺激多种细胞因子 (TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  等) 的产生, 同时也可被多种细胞因子上调, 在 NAFLD 中, IL-32 和其他炎症因子之间存在相互调节导致炎症的持续存在。泛素 D (UBD) 是一种 TNF- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  诱导的泛素样蛋白, 在 NAFLD 中显著上调, 且与促炎因子的表达呈正相关, 共同参与了 NAFLD 的免疫反应, 因此 TNF $\alpha$ —IL32—IFN $\gamma$ —UBD 轴可能是导致 NAFLD 肝损伤的信号通路之一。同时, 用重组 IL-32 处理原代人肝细胞后给予胰岛素, 测定胰岛素信号通路激活指标, 发现 IL-32 可以抑制肝细胞胰岛素受体信号, 参与胰岛素抵抗的发生。因此, IL-32 作为与 NAFLD 肝损伤的密切相关的炎症因子之一, 为其诊断和治疗提供了新的分子预测信号, 抑制 IL-32 可能是 NAFLD 肝损伤和胰岛素抵抗治疗的一个新方向。

### 4 IL-32 与酒精性肝病

Dong Hun Lee 等人<sup>[25]</sup>的研究表明 IL-32 $\gamma$  可以减轻乙醇诱导的酒精性肝损伤, 其机制可能是 IL-32 $\gamma$  抑制肝脏氧化应激和炎症反应。乙醇在肝脏经细胞色素 P450-2E1 (CYP2E1) 催化, 不仅生成了具有肝毒性的产物如乙醛, 还产生大量活性氧 (ROS), 如过氧化氢 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 等。同时, 长期大量摄入乙醇可以导致诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 的表达增加、血液中一氧化氮 (NO) 含量升高, 也能使肝脏发生氧化应激, 从而引起 DNA 损伤、线粒体功能障碍和脂质过氧化。乙醇喂养的 IL-32 $\gamma$  转基因小鼠肝脏中, 酒精诱导的 CYP2E1、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、iNOS 和 NO 的表达量均低于对照组, 在人肝癌细胞系 HepG2 和 Huh7 中也观察到一致的结果。

以往的研究表明<sup>[26]</sup>, 在酒精性肝病中, 肝脏核转录因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 被激活, 多种促炎细胞因子的表达上调, 导致了乙醇诱导的炎症反应和肝损伤。而在乙醇喂养的 IL-32 $\gamma$  转基因小鼠肝脏中, 观察到这些促炎细胞因子和 NF- $\kappa$ B 均被显著下调, 参与调节脂肪细胞分化和脂肪储存的转录因子 PPAR $\gamma$  表达增加。综上所述可知 IL-32 $\gamma$  可以减轻乙醇诱导的氧化应激和炎症反应, 对酒精性脂肪肝具有保护作用。

### 5 IL-32 与病毒性肝炎

Xingfei Pan 等人<sup>[27]</sup>在 2011 年发现乙肝病毒蛋白 X 可能通过 NF- $\kappa$ B 途径剂量依赖性诱导 Huh7 细胞 IL-32 的表达。Yong Zou 等人<sup>[28]</sup>在乙肝病毒相关性急性-慢性肝功能衰竭 (HBV-ACLF) 患者体内, 检测到肝脏 NK 细胞表面天然细胞毒受体 NKP30 上调, 其配体 B7-H6 在肝细胞上的表达也显著增强, NKP30 与 B7-H6 相互作用可以上调 IL-32 的表达而加重肝细胞损伤。Tian Zhao-ju 等人<sup>[29]</sup>检测了乙肝患者血清和 PBMCs 中 IL-32 转录本和蛋白质, 发现与健康志愿者相比其表达量有明显升高。综上所述, IL-32 可能在乙肝病毒感染后的肝脏炎症反应中起重要作用。

Doo Hyun Kim 等人<sup>[30]</sup>用 TNF- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  处理导入 HBV 基因的肝癌细胞, IL-32 被强烈诱导表达, 同时在细胞活力保留的情况下, 乙肝病毒的复制明显被抑制, 而对 IL-32 基因敲除或使用小干扰 RNA 后, 乙肝病毒复制的能力得到恢复, 且 IL-32 蛋白主要定位于细胞质。证明在乙肝病毒感染的肝细胞中, 由 TNF- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  诱导的 IL-32 可以通过细胞内作用抑制乙肝病毒的转录和复制, 其中 IL-32 $\gamma$  亚型的能力最强。在进一步的机制研究中发现, IL-32 $\gamma$  通过 MAPK/ERK 途径显著降低了 HBV 基因表达所必须的增强子 (如 EnhI 和 EnhII) 活性, 并显著下调了与增强子结合的转录因子

(HNF1 $\alpha$  和 HNF4 $\alpha$ ) 的表达, 从而抑制乙肝病毒转录和复制。在乙肝病毒感染小鼠模型中也观察到一致的结果。此研究发现了由 IL-32 介导的乙肝病毒清除机制, 为乙肝的治疗提供了一种潜在的方案。

Alexander R. Moschen 等人<sup>[31]</sup>发现丙型肝炎病毒感染肝癌细胞后, IL-32 的表达显著增加, 与肝脏脂肪变性、炎症、纤维化、血清 ALT 水平等呈高度正相关, 且受促炎细胞因子(IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  等)的调节。Bochao Liu 等人<sup>[32]</sup>发现丙肝病毒核心蛋白可能通过 PI3K/AKT 途径诱导产生 IL-32, 说明 IL-32 可能参与丙肝病毒相关的肝脏炎症、纤维化过程。

### 6 IL-32 与肝细胞癌

许多研究报导了 IL-32 在多种类型肿瘤中的表达升高, 在机体抗肿瘤免疫反应中发挥重要的调节作用。

Na-Young Ko 等人<sup>[33]</sup>检测到 HepG2 中 IL-32 mRNA 有较高的表达, 且经 IL-1 $\beta$  刺激后, IL-32 蛋白表达被明显上调。Yun Hee Kang 等人<sup>[34]</sup>也证明了 IL-32 $\alpha$  在肝细胞癌患者的血清和肝癌细胞中被显著上调, 并且发现表达 IL-32 的肝癌细胞侵入血管。与对照组相比, 在表达 IL-32siRNA 的肝癌细胞中, 检测到 Bcl2 家族蛋白中具有促凋亡作用的 Bax 表达水平明显升高, 而具有抗凋亡作用的 Bcl-2 表达水平降低, Bcl-2 的抑制蛋白 PUMA 也被上调, 同时 caspase-9 和 caspase-3 被切割激活。表明抑制肝癌细胞 IL-32 $\alpha$  表达可以诱导肝癌细胞凋亡, IL-32 可能在肝细胞癌的生长、侵袭中发挥了重要的功能, 有望作为一种潜在的血清标志物, 对肝细胞癌的诊断和治疗起辅助作用。

表 1 IL-32 在各种肝脏疾病中的作用总结

肝脏疾病	IL-32 在肝病中的表达和作用	参考文献
胆汁淤积性肝病	IL-32 $\gamma$ 降低淤胆时胆固醇的合成和蓄积, 减轻肝脏炎症和淤胆性肝纤维化	16
胆道闭锁	IL-32 放大病变胆管的炎症反应, 同时参与损伤胆总管中胆管细胞的凋亡	17、18
非酒精性脂肪性肝病	IL-32 $\alpha$ 抑制 OX-LDL 处理的 THP-1 巨噬细胞胆固醇外流, 导致脂质蓄积	19
	IL-32 $\gamma$ 促进 Poly (I:C) 刺激的人原代肝细胞和 HepG2 细胞胆固醇外流	20
	TNF $\alpha$ -IL32-IFN $\gamma$ -UBD 轴参与 NAFLD 炎症和肝损伤; 重组 IL-32 抑制原代人肝细胞胰岛素受体信号, 参与胰岛素抵抗的发生	22
酒精性肝病	IL-32 $\gamma$ 可以抑制乙醇诱导的肝脏氧化应激和炎症反应	25
病毒性肝炎	乙肝病毒感染诱导 IL-32 产生; 肝脏 NK 细胞 NKP30 与 B7-H6 相互作用上调	27、28、29
	HBV-ACLF 中 IL-32 表达, 加重炎性损伤	
	IL-32 $\gamma$ 通过 MAPK/ERK 途径抑制乙肝病毒的转录和复制	30
	丙肝病毒核心蛋白通过 PI3K/AKT 途径诱导产生 IL-32, 参与了肝脏炎症、纤维化	31、32
肝细胞癌	IL-32 $\alpha$ 通过 PUMA 依赖途径抑制肝癌细胞的凋亡, 参与肝细胞癌的生长和侵袭	34

### 7 小结与展望

本文综述了 IL-32 在不同肝病中的研究进展(表 1), 初步探讨了 IL-32 的生物学功能。IL-32 是一种新型细胞因子, 因其能通过经典促炎信号通路诱导炎症反应被广泛研究, 同时 IL-32 在肝病的发生发展中也承担着重要角色, 在多种病因导致的肝脏病变中, IL-32 的不同亚型可以作为危险因素或保护因素, 促进或延缓病情的进展, 但具体作用途径及分子机制尚不清楚。进一步研究 IL-32 亚型在不同肝病进展中的调节作用及机制, 有望使 IL-32 成为某些肝脏疾病的防治靶点, 为肝病的诊断和治疗提供新的方向。

**利益冲突声明:** 所有作者均声明不存在利益冲突。

**作者贡献声明:** 童瑶、张晓珣负责起草文章; 童瑶负责收集资料; 柴进负责拟定写作思路, 修改文章关键内容并最后定稿。

### 参考文献

- [1] KIM S H, HAN S Y, AZAM T, et al. Interleukin-32: a cytokine and inducer of TNF $\alpha$ [J]. Immunity, 2005, 22: 131-142.
- [2] NISHIMOTO K P, LAUST A K, NELSON E L. A human dendritic cell subset receptive to the Venezuelan equine encephalitis virus-derived replicon particle constitutively expresses IL-32[J]. J Immunol, 2008, 181: 4010-4018.

- [3] HEINHUIS B, KOENDERS M I, VAN DEN BERG W B, et al. Interleukin 32 (IL-32) contains a typical alpha-helix bundle structure that resembles focal adhesion targeting region of focal adhesion kinase-1[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287: 5733-5743.
- [4] JAEKAL J, JHUN H, HONG J, et al. Cloning and characterization of bovine interleukin-32 beta isoform [J]. *Vet Immunol Immunopathol*, 2010, 137: 166-171.
- [5] SHODA H, FUJIO K, YAMAGUCHI Y, et al. Interactions between IL-32 and tumor necrosis factor alpha contribute to the exacerbation of immune-inflammatory diseases [J]. *Arthritis Res Ther*, 2006, 8: R166.
- [6] MEGUMI KUDO, EMIKO OGAWA D K, AKANE HARUNA, et al. Oxidative stress induced Interleukin-32 mRNA expression in human bronchial epithelial cells[J]. *Respiratory Research*, 2012, 13(1), 19.
- [7] NETEA M G, AZAM T, LEWIS E C, et al. Mycobacterium tuberculosis induces interleukin-32 production through a caspase-1/IL-18/interferon-gamma-dependent mechanism[J]. *PLoS Med*, 2006, 3: e277.
- [8] KANG J W, CHOI S C, CHO M C, et al. A proinflammatory cytokine interleukin-32beta promotes the production of an anti-inflammatory cytokine interleukin-10 [J]. *Immunology*, 2009, 128: e532-540.
- [9] SMITH A J, TOLEDO C M, WIETGREFE S W, et al. The immunosuppressive role of IL-32 in lymphatic tissue during HIV-1 infection [J]. *J Immunol*, 2011, 186: 6576-6584.
- [10] HASEGAWA H, THOMAS H J, SCHOOLEY K, et al. Native IL-32 is released from intestinal epithelial cells via a non-classical secretory pathway as a membrane-associated protein [J]. *Cytokine*, 2011, 53: 74-83.
- [11] CHEN Q, CARROLL H P, GADINA M. The Newest Interleukins: Recent Additions to the Growing Cytokine Family[M]. *Vitamins and hormones*, 2006, 74, 207-228.
- [12] GODA C, KANAJI T, KANAJI S, et al. Involvement of IL-32 in activation-induced cell death in T cells[J]. *Int Immunol*, 2006, 18: 233-240.
- [13] AASS K R, KASTNES M H, STANDAL T. Molecular interactions and functions of IL-32[J]. *J Leukoc Biol*, 2021, 109: 143-159.
- [14] NAKAYAMA M, NIKI Y, KAWASAKI T, et al. IL-32-PAR2 axis is an innate immunity sensor providing alternative signaling for LPS-TRIF axis [J]. *Sci Rep*, 2013, 3: 2960.
- [15] DANIELA NOVICK, MENACHEM RUBINSTEIN, TANIA AZAM, et al. Proteinase 3 is an IL-32 binding protein [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005, 103(9), 3316-3321.
- [16] ZHANG X, LI L, ZHAO N, et al. A novel role for interleukin 32 in cholestasis[J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11: e594.
- [17] OKAMURA A, HARADA K, NIO M, et al. Interleukin-32 production associated with biliary innate immunity and proinflammatory cytokines contributes to the pathogenesis of cholangitis in biliary atresia[J]. *Clin Exp Immunol*, 2013, 173: 268-275.
- [18] ZHANG J, LUO Y, FENG M, et al. Identification of Liver Immune Microenvironment-Related Hub Genes in Liver of Biliary Atresia[J]. *Frontiers in pediatrics*, 2022, 9, 786422.
- [19] XU Z, DONG A, FENG Z, et al. Interleukin-32 promotes lipid accumulation through inhibition of cholesterol efflux. *Exp Ther Med [J]*, 2017, 14: 947-952.
- [20] DAMEN M, DOS SANTOS J C, HERMSEN R, et al. Interleukin-32 upregulates the expression of ABCA1 and ABCG1 resulting in reduced intracellular lipid concentrations in primary human hepatocytes[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 271: 193-202.
- [21] CATALÁN V. Increased Interleukin-32 Levels in Obesity Promote Adipose Tissue Inflammation and Extracellular Matrix Remodeling: Effect of Weight Loss[J]. *diabetes*, 2016, 65(12), 3636-3648.
- [22] DALI-YOUCHEF N, VIX M, COSTANTINO F, et al. Interleukin-32 Contributes to Human Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance[J]. *Hepatology Commun*, 2019, 3: 1205-1220.
- [23] BASELLI G A, DONGIOVANNI P, RAMETTA R, et al. Liver transcriptomics highlights interleukin-32 as novel NAFLD-related cytokine and candidate biomarker[J]. *Gut*, 2020, 69: 1855-1866.
- [24] DALI-YOUCHEF N, MECILI M, RICCI R, et al. Metabolic

- inflammation: connecting obesity and insulin resistance[J]. *Ann Med*, 2013, 45: 242-253.
- [25] LEE D H, KIM D H, HWANG C J, et al. Interleukin-32gamma attenuates ethanol-induced liver injury by the inhibition of cytochrome P450 2E1 expression and inflammatory responses [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2015, 128: 695-706.
- [26] KOURKOUMPETIS T, SOOD G. Pathogenesis of Alcoholic Liver Disease: An Update [J]. *Clin Liver Dis*, 2019, 23: 71-80.
- [27] PAN X, CAO H, LU J, et al. Interleukin-32 expression induced by hepatitis B virus protein X is mediated through activation of NF-kappaB [J]. *Mol Immunol*, 2011, 48: 1573-1577.
- [28] ZOU Y, BAO J, PAN X, et al. NKP30-B7-H6 Interaction Aggravates Hepatocyte Damage through Up-Regulation of Interleukin-32 Expression in Hepatitis B Virus-Related Acute-On-Chronic Liver Failure[J]. *PLoS One*, 2015, 10: e0134568.
- [29] TIAN Z J, SHEN Y, LI X R, et al. Increased interleukin-32, interleukin-1, and interferon-gamma levels in serum from hepatitis B patients and in HBV-stimulated peripheral blood mononuclear cells from healthy volunteers. *J Infect Public Health* [J], 2019, 12: 7-12.
- [30] KIM D H, PARK E S, LEE A R, et al. Intracellular interleukin-32gamma mediates antiviral activity of cytokines against hepatitis B virus [J]. *Nat Commun*, 2018, 9: 3284.
- [31] MOSCHEN A R, FRITZ T, CLOUSTON A D, et al. Interleukin-32: a new proinflammatory cytokine involved in hepatitis C virus-related liver inflammation and fibrosis[J]. *Hepatology*, 2011, 53: 1819-1829.
- [32] LIU B, MA X, WANG Q, et al. Marmoset Viral Hepatic Inflammation Induced by Hepatitis C Virus Core Protein via IL-32 [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 135.
- [33] KO N Y, CHANG S H, LEE J H, et al. Unique expression of a small IL-32 protein in the Jurkat leukemic T cell line[J]. *Cytokine*, 2008, 42: 121-127.
- [34] KANG Y H, PARK M Y, YOON D Y, et al. Dysregulation of overexpressed IL-32alpha in hepatocellular carcinoma suppresses cell growth and induces apoptosis through inactivation of NF-kappaB and Bcl-2[J]. *Cancer Lett*, 2012, 318: 226-233.

收稿日期: 2022 年 8 月 20 日

出刊日期: 2022 年 9 月 23 日

引用本文: 童瑶, 张晓珣, 柴进, 细胞因子 IL-32 在肝脏疾病中的研究进展[J]. *国际临床研究杂志*, 2022, 6(8): 157-162  
DOI: 10.12208/j.ijcr.20220423

检索信息: RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS