

• 综述 •

白细胞介素-18 和白细胞介素-37b 与嗜碱粒细胞在脓毒症中的作用研究进展

王君灵 董鑫 湛萌萌 秦秉玉

郑州大学人民医院(河南省人民医院)重症医学部, 郑州 450003

通信作者: 秦秉玉, Email: nicolasby@126.com

【摘要】 近年来,白细胞介素-18(IL-18)和 IL-37b 因在炎症反应中发挥生物拮抗作用而成为研究热点。脓毒症是由感染诱导机体异常炎症反应导致的危及生命的器官功能障碍,脓毒性休克是其最严重的形式,并因致死率高而在临床研究中一直备受关注。嗜碱粒细胞是炎症反应中的经典效应细胞之一,参与了脓毒症病理过程的多个方面。IL-18 是一种重要的促炎细胞因子,在炎症反应中发挥着关键作用;而 IL-37b 则以抗炎功能著称。IL-18 和 IL-37b 均可通过白细胞介素-18 受体 α (IL-18R α) 反向调控嗜碱粒细胞的功能及脓毒症的炎症反应。因此,研究 IL-18、IL-37b 和嗜碱粒细胞在脓毒症发病中的作用及其机制具有重要的临床意义。本文通过总结 IL-18、IL-37b 和嗜碱粒细胞在脓毒症发病中的作用及其潜在机制相关文献,以期以后开展 IL-18、IL-37b 及嗜碱粒细胞在脓毒症中的作用相关研究提供理论基础和新思路。

【关键词】 脓毒症; 嗜碱粒细胞; 白细胞介素-18/白细胞介素-37b

基金项目: 河南省科技发展计划项目(232102311022); 河南省博士后科研项目(HN2022097); 河南省自然科学基金(202300410458)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230320-00196

Research advance on the role of interleukin-18, interleukin-37b and basophils in sepsis

Wang Junling, Dong Xin, Zhan Mengmeng, Qin Bingyu

Department of Critical Care Medicine, Zhengzhou University People's Hospital (Henan Provincial People's Hospital), Zhengzhou 450003, Henan, China

Corresponding author: Qin Bingyu, Email: nicolasby@126.com

【Abstract】 Interleukin-18 (IL-18) and IL-37b have recently become a research hotspot because of their biological antagonistic role in inflammatory response. Sepsis is an abnormal inflammatory response-mediated life-threatening organ dysfunction induced by infection. Septic shock is the most severe form of sepsis, and has attracted great attention in clinical research due to its high mortality. Basophils are one of the classical effector cells in the inflammatory response, which are involved in many aspects of the pathological process of sepsis. IL-18 is an important pro-inflammatory cytokine and plays a key role in the inflammatory response, while IL-37b is known for its anti-inflammatory function. Both IL-18 and IL-37b can regulate the function of basophils and the inflammatory response in sepsis reversely through interleukin-18 receptor α (IL-18R α). Therefore, it is of great clinical significance to investigate the role and mechanism of IL-18, IL-37b and basophils in the pathogenesis of sepsis. Herein, the relevant literatures on the roles and potential mechanisms of IL-18, IL-37b and basophils in the pathogenesis of sepsis are summarized, aiming to provide theoretical basis and novel ideas for the future research on the potential roles of IL-18, IL-37b and basophils in sepsis.

【Key words】 Sepsis; Basophil; Interleukin-18/interleukin-37b

Fund program: Key Research & Development and Promotion Special Foundation of Henan Province (232102311022); Start-up Foundation for Doctoral Scientific Research of Henan Province (HN2022097); Natural Science Foundation of Henan Province (202300410458)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230320-00196

脓毒症是由机体感染细菌、真菌或病毒等微生物引起的危及生命的器官功能障碍,以过度的炎症反应和免疫抑制为主要特征^[1]。尽管近年来脓毒症的诊疗技术迅速发展,但是由于脓毒症患者的临床症状复杂、病情凶险,临床医师在诊治和管理脓毒症患者方面仍面临严峻挑战,发病率和病死率持续攀升^[2],尤其在医疗水平较低的发展中国家,是威胁人类生命的主要疾病^[3]。

目前的研究表明,脓症患者体内嗜碱粒细胞的数量

减少^[4-5],而活化的嗜碱粒细胞可通过胞外陷阱、释放炎症介质^[6-7]等多种途径抑制脓毒症发病。更有意思的是,在脓症患者体内发挥生物拮抗作用的细胞因子白细胞介素-18 (interleukin-18, IL-18) 和 IL-37b 的水平均明显升高^[8-10]。鉴于此,现总结 IL-18、IL-37b 和嗜碱粒细胞在脓毒症发病中的作用及其潜在机制相关文献,以期以后开展 IL-18、IL-37b 及嗜碱粒细胞在脓毒症中的作用相关研究提供理论基础和新思路。

1 嗜碱粒细胞在脓毒症中的作用

嗜碱粒细胞是人体外周血白细胞中丰度最低的粒细胞亚群(生理状态下丰度 $<0.5\%$),在骨髓内分化成熟后进入外周血,以维持机体稳态。近年来,随着单细胞技术的发展,人们逐渐深入了解了嗜碱粒细胞的生物学功能,即嗜碱粒细胞作为炎症反应中的经典效应细胞之一,活化后可通过释放多种炎症介质和细胞因子促进机体的炎症应答^[11]。

有研究表明,嗜碱粒细胞无吞噬细菌的活性,然而炎症介质诱导活化的嗜碱粒细胞所形成的胞外陷阱则具有抗金黄色葡萄球菌和大肠杆菌的功能^[6]。此外,嗜碱粒细胞还能够增强机体对细菌感染的天然免疫应答,进而预防脓毒症的发生^[12]。近年来,临床研究表明,脓毒症致死患者和迟发型脓毒症早产儿出生后 1 个月内血中嗜碱粒细胞数量明显减少^[4-5];基础实验表明,骨髓肌细胞髓样分化因子 88(myeloid differentiation factor 88, MyD88) 敲除和 IL-6 敲减的脓毒症小鼠腹腔嗜碱粒细胞比例也明显降低^[13-14];同时,耗竭嗜碱粒细胞可以显著降低机体的体液免疫应答,并增加机体对肺炎链球菌诱导的脓毒症的易感性^[15]。总之,嗜碱粒细胞在抑制脓毒症发病过程中发挥了重要作用(图 1)。然而,也有研究者通过研究得到相反的结果。Wenceslau 等^[16]研究发现,耗竭嗜碱粒细胞可以缓解脓毒症大鼠发生线粒体甲酰肽诱导的低血压,进而降低死亡率。以上研究结果提示嗜碱粒细胞在脓毒症发病中的作用仍需进一步研究。

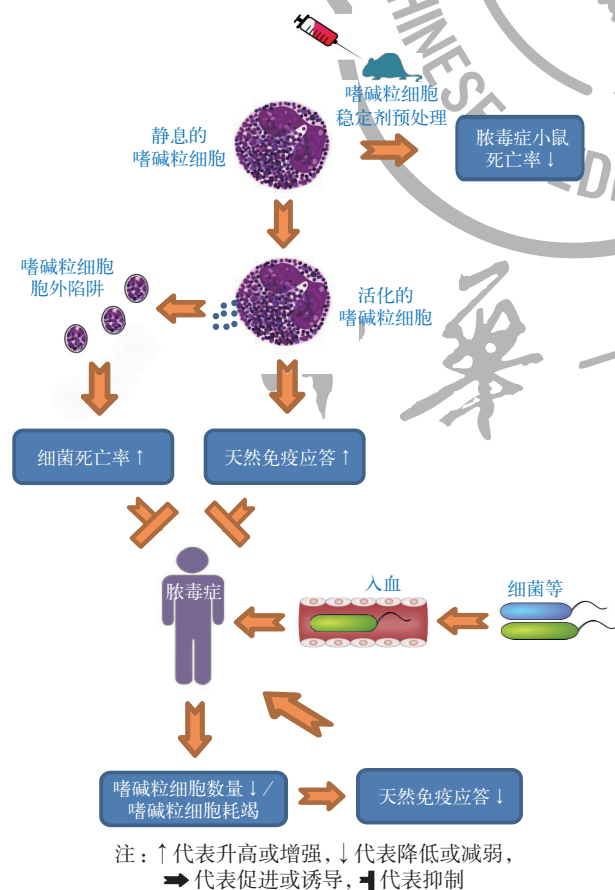


图 1 嗜碱粒细胞在脓毒症中的潜在作用

目前仅有少数研究表明嗜碱粒细胞稳定剂预处理可以显著降低脓毒症小鼠死亡率^[7],提示脓毒症时体内嗜碱粒细胞过度活化(图 1)。但是,目前人们对脓症患者血中嗜碱粒细胞的状态仍知之甚少。由此可见,基于嗜碱粒细胞活化开展脓毒症发病机制的相关研究,对于了解脓毒症的发生发展、脓毒症诊疗相关生物制剂的研发及提高和保障脓毒症患者的生活质量与身体健康,具有极其深远的意义。

2 IL-18 和 IL-37b 在脓毒症中的作用

2.1 IL-18 在脓毒症中的作用: IL-18 通常又被称为 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ) 诱导因子。近年来有研究者发现,作为一种经典炎症小体相关细胞因子,IL-18 与白细胞介素-18 受体 α (interleukin-18 receptor α , IL-18R α)/IL-18R β 结合后,通过激活下游信号促进炎症相关分子 mRNA 的转录和蛋白的表达^[17],进而发挥强大的促炎作用,参与脓毒症的基本病理改变^[18-20](图 2)。研究显示,脓毒症急性期患者血中 IL-18 水平升高,并与脓毒症的严重程度相关^[8-9];此外,脓毒症急性期患者血中有核细胞 IL-18 mRNA 表达水平也显著升高,而缓解期血中 IL-18 水平则降低^[9]。总之,IL-18 在脓毒症发病中起到重要的致炎作用,可以考虑将其作为脓毒症的潜在治疗靶点。

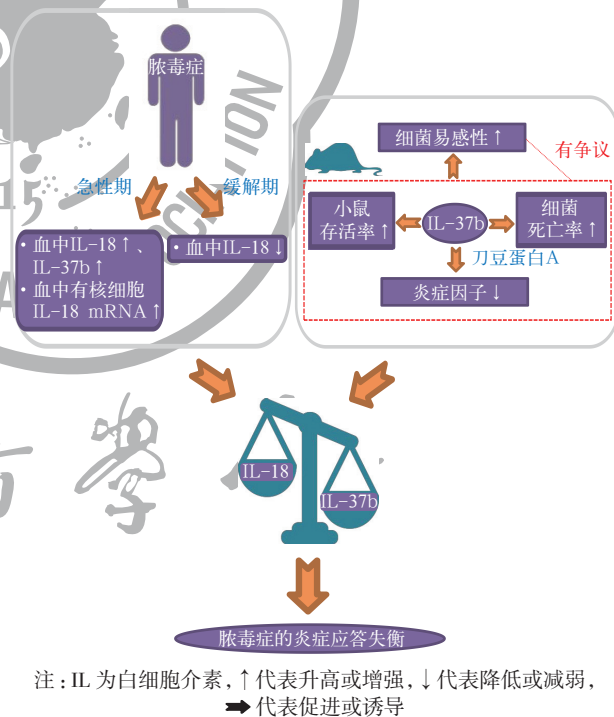


图 2 IL-18 和 IL-37b 在脓毒症中的潜在作用

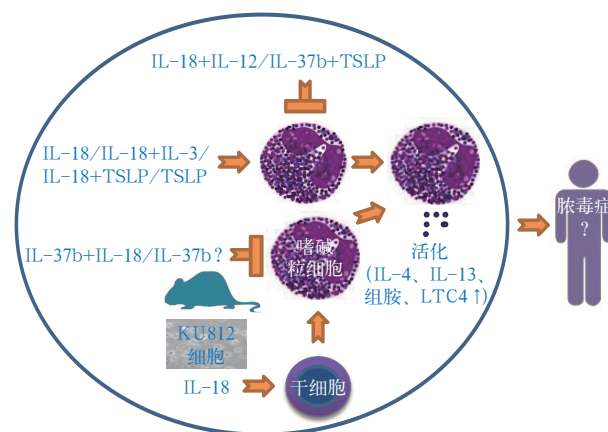
2.2 IL-37b 在脓毒症中的作用: 人 IL-37 主要包括 IL-37a、IL-37b、IL-37c、IL-37d、IL-37e 5 种异构体,目前研究最多的是 IL-37b。尽管研究者开展了小鼠基因组测序研究,并将其与人基因组进行了比对,但尚未发现人 IL-37 在小鼠中的同源物。值得注意的是,IL-37b 也可与 IL-18R α 结合,但募集到的是 IL-18R β ^[21],然后通过胞外转导抗炎信号及胞核内抑制促炎信号并激活抗炎信号两种途径抑制免疫应答。近年来,

IL-37b 因可直接杀伤感染微生物或与 IL-18R α 结合在脓毒症中发挥抗炎作用而成为研究热点^[22-24](图 2)。临床研究显示,脓症患者血中 IL-37b 水平升高^[10],并与病死率呈正相关^[25]。结合脓症患者体内致炎因子 IL-18 表达升高的报道,提示脓症患者体内致炎和抗炎应答紊乱。此外,基于小鼠的基础实验显示,经过 IL-37b 预处理的小鼠更容易感染单核细胞增多性李斯特菌^[26];早期注射 IL-37b 可以显著增加脓症小鼠的存活率^[27];给予 IL-37b 敲入的脓症小鼠注射刀豆蛋白 A 后,其血清致炎因子 IL-1 α 、IL-5、IL-6、IL-9 水平均显著降低^[28]。以上研究结果提示,IL-37b 在脓症早期极有可能通过抑制致炎因子的产生,进而起到缓解脓毒症的作用。

3 IL-18 和 IL-37b 在嗜碱粒细胞调控及脓毒症炎症反应中的拮抗作用

基于嗜碱粒细胞的研究显示,IL-18 可促进人嗜碱粒细胞株 KU812 合成白细胞三烯 C4(leukotriene C4, LTC4),进而参与炎症反应^[29]。目前尚鲜见 IL-18 对小鼠嗜碱粒细胞株 EML 活化影响的相关报道。基于小鼠的基础实验显示,IL-18 单独作用可以直接诱导骨髓祖细胞分化为嗜碱粒细胞^[30],而且能够通过诱导丝氨酸/苏氨酸激酶活化,促进小鼠骨髓源性嗜碱粒细胞存活^[31],并诱导嗜碱粒细胞活化,释放炎症介质和细胞因子,如 IL-4、IL-13、组胺等^[30,32]。此外,还有研究表明,IL-18 可以协同 IL-3 诱导小鼠嗜碱粒细胞释放 IL-4 和 IL-13^[30,33],同时能协同胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)诱导小鼠嗜碱粒细胞释放 IL-4 和 IL-13^[34]。但是,Yoshimoto 等^[30]通过研究发现,IL-18 协同 IL-12 可抑制小鼠嗜碱粒细胞产生 IL-4 和 IL-13;Schneider 等^[35]发现,IL-18 协同 IL-12 还能通过介导凋亡表面抗原 Fas 依赖途径促进其凋亡。本课题组前期研究显示,人和小鼠嗜碱粒细胞均能够表达 IL-18R α ^[36];更重要的是,Yoshimoto 和 Nakanishi^[32]研究发现,IL-18 可协同 IL-3 促进嗜碱粒细胞表达 IL-18R α ,提示脓症患者血中升高的 IL-18 可能是通过与高表达 IL-18R α 的嗜碱粒细胞结合,并诱导其自身活化,进而参与脓毒症中过度的炎症应答。总之,IL-18 能够通过 IL-18R α 直接促进小鼠嗜碱粒细胞的生成和成熟,甚至在无 Fc ϵ 受体 I α 链(Fc ϵ receptor I α chain, Fc ϵ RI α)交联的情况下,协同致炎因子及介质诱导其释放 2 型辅助性 T 细胞(type 2 helper T cell, Th2)细胞因子和炎症介质,进而诱导炎症反应或使炎症反应进一步加重。

Wang 等^[36]开展的一项基于呼吸系统最常见的炎症性疾病——哮喘的研究表明,IL-18 可能是通过嗜碱粒细胞参与哮喘的发病过程。此外,Donnelly 等^[37]报道,IL-18 可能通过诱导 IL-18R $^{+}$ 嗜碱粒细胞活化,降低疟疾患者的肠道通透性,进而发挥保护性免疫应答。据此推测,IL-18 极有可能通过与 IL-18R α 结合直接诱导嗜碱粒细胞活化,进而促进或加重脓毒症。然而,目前基于 IL-18 对脓症患者血中嗜碱粒细胞 IL-18R α 表达及嗜碱粒细胞活化的影响的相关研究尚未开展(图 3)。



注: IL 为白细胞介素, TSLP 为胸腺基质淋巴细胞生成素, LTC4 为白细胞三烯 C4; KU812 为人嗜碱粒细胞株; ↑代表升高或增强, ➔代表促进或诱导, ⊥代表抑制, ?代表未知

图 3 IL-18 和 IL-37b 在嗜碱粒细胞活化中的作用及其在脓毒症发病中的作用

此外,目前尚鲜有研究报道 IL-37b 可于体外抑制 TSLP 诱导的人嗜碱粒细胞释放致炎因子 IL-4,于体内可显著减少嗜碱粒细胞在特异性皮炎鼠耳部病变中的浸润^[38],似乎与近年来基于人嗜碱粒细胞株 KU812 的实验结果矛盾:IL-37b 可以促进 KU812 细胞释放致炎因子 IL-6^[39-40]。但是,目前对 IL-37b 在脓症患者血中嗜碱粒细胞中的作用及其潜在机制仍知之甚少(图 3)。

4 结语

综上所述,近年来研究者从临床研究及动物实验层面分别对 IL-18、IL-37b 和嗜碱粒细胞在脓毒症中的作用进行了广泛研究。但是,目前针对脓毒症急性期患者血浆 IL-18 和 IL-37b 的水平及其相关性、活化的嗜碱粒细胞在脓毒症发病中的作用,以及 IL-18 和 IL-37b 对脓症患者血中嗜碱粒细胞活化的影响及其机制的研究,均尚未开展。

5 展望

为了进一步了解 IL-18 和 IL-37b 对脓症患者血中嗜碱粒细胞活化的作用及其相关机制,今后有必要开展以下工作:①通过收集腹腔感染诱导脓毒症患者的血液标本和腹腔灌洗液标本,建立腹腔感染诱导的脓毒症小鼠模型,并进行人嗜碱粒细胞株 KU812 及小鼠嗜碱粒细胞株 EML 的激发试验;②分别从蛋白及 mRNA 的角度,探讨 IL-18 和 IL-37b 对脓症患者、脓症小鼠、IL-18R $^{-/-}$ 小鼠、Fc ϵ RI $\alpha^{-/-}$ 小鼠与 IL-18R $^{-/-}$ Fc ϵ RI $\alpha^{-/-}$ 小鼠外周血中嗜碱粒细胞活化、细胞因子及炎症介质分泌的影响;③应用蛋白质免疫印迹试验(Western blotting)探讨 IL-18 和 IL-37b 通过 IL-18R 影响嗜碱粒细胞活化的相关机制。通过开展以上研究,可以进一步明确 IL-18 和 IL-37b 通过 IL-18R 影响脓症患者血中嗜碱粒细胞活化及其相关分子机制,为相关研究提供理论基础与实验依据,同时为 IL-18 和 IL-37b 相关生物制剂的研发奠定分子基础,进而为脓症的预防和生物治疗提供新的思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315 (8): 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [2] 吴森, 白稼玮, 严颜, 等. 脓毒症基础研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2024, 36 (6): 561–566. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240326-00287.
- [3] Xie M, Yu Y, Kang R, et al. PKM2-dependent glycolysis promotes NLRP3 and AIM2 inflammasome activation [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 13280. DOI: 10.1038/ncomms13280.
- [4] Sinha H, Maitra S, Anand RK, et al. Epidemiology and prognostic utility of cellular components of hematological system in sepsis [J]. *Indian J Crit Care Med*, 2021, 25 (6): 660–667. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23874.
- [5] Hibbert J, Strunk T, Nathan E, et al. Composition of early life leukocyte populations in preterm infants with and without late-onset sepsis [J]. *PLoS One*, 2022, 17 (3): e0264768. DOI: 10.1371/journal.pone.0264768.
- [6] Yousefi S, Morshed M, Amini P, et al. Basophils exhibit antibacterial activity through extracellular trap formation [J]. *Allergy*, 2015, 70 (9): 1184–1188. DOI: 10.1111/all.12662.
- [7] Hollmann TJ, Mueller-Ortiz SL, Braun MC, et al. Disruption of the C5a receptor gene increases resistance to acute Gram-negative bacteremia and endotoxic shock: opposing roles of C3a and C5a [J]. *Mol Immunol*, 2008, 45 (7): 1907–1915. DOI: 10.1016/j.molimm.2007.10.037.
- [8] Zhu MR, Rong XQ, Li M, et al. IL-18 and IL-35 in the serum of patients with sepsis thrombocytopenia and the clinical significance [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19 (2): 1251–1258. DOI: 10.3892/etm.2019.8347.
- [9] Wu QH, Xiao ZY, Pu YN, et al. TnI and IL-18 levels are associated with prognosis of sepsis [J]. *Postgrad Med J*, 2019, 95 (1123): 240–244. DOI: 10.1136/postgradmedj-2018-136371.
- [10] Wang YC, Weng GP, Liu JP, et al. Elevated serum IL-37 concentrations in patients with sepsis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98 (10): e14756. DOI: 10.1097/MD.00000000000014756.
- [11] Poto R, Gambardella AR, Marone G, et al. Basophils from allergy to cancer [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1056838. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1056838.
- [12] Piliponsky AM, Shubin NJ, Lahiri AK, et al. Basophil-derived tumor necrosis factor can enhance survival in a sepsis model in mice [J]. *Nat Immunol*, 2019, 20 (2): 129–140. DOI: 10.1038/s41590-018-0288-7.
- [13] Laitano O, Robinson GP, Murray KO, et al. Skeletal muscle fibers play a functional role in host defense during sepsis in mice [J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1): 7316. DOI: 10.1038/s41598-021-86585-5.
- [14] Laitano O, Robinson GP, Garcia CK, et al. Skeletal muscle interleukin-6 contributes to the innate immune response in septic mice [J]. *Shock*, 2021, 55 (5): 676–685. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001641.
- [15] Denzel A, Maus UA, Rodriguez Gomez M, et al. Basophils enhance immunological memory responses [J]. *Nat Immunol*, 2008, 9 (7): 733–742. DOI: 10.1038/ni.1621.
- [16] Wenceslau CF, McCarthy CG, Szasz T, et al. Mitochondrial N-formyl peptides induce cardiovascular collapse and sepsis-like syndrome [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 308 (7): H768–H777. DOI: 10.1152/ajpheart.00779.2014.
- [17] 王君灵, 何韶衡. IL-18 在过敏性气道疾病中的作用研究进展 [J]. *西安交通大学学报 (医学版)*, 2023, 44 (4): 654–659. DOI: 10.7652/jdyxb.202304024.
- [18] Danielski LG, Giustina AD, Bonfante S, et al. The NLRP3 inflammasome and its role in sepsis development [J]. *Inflammation*, 2020, 43 (1): 24–31. DOI: 10.1007/s10753-019-01124-9.
- [19] Vecchié A, Bonaventura A, Toldo S, et al. IL-18 and infections: is there a role for targeted therapies? [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236 (3): 1638–1657. DOI: 10.1002/jcp.30008.
- [20] Alehashemi S, Goldbach-Mansky R. Human autoinflammatory diseases mediated by NLRP3-, Pyrin-, NLRP1-, and NLR4-inflammasome dysregulation updates on diagnosis, treatment, and the respective roles of IL-1 and IL-18 [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1840. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01840.
- [21] 王君灵, 何韶衡. IL-37 在过敏性气道疾病中作用的研究进展 [J]. *现代免疫学*, 2024, 44 (5): 454–458.
- [22] 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. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2018.12.004.
- [23] Franco JH, Chen XH, Pan ZK. Novel treatments targeting the dysregulated cell signaling pathway during sepsis [J]. *J Cell Signal*, 2021, 2 (4): 228–234.
- [24] Nagaoka I, Tamura H, Reich J. Therapeutic potential of cathelicidin peptide LL-37, an antimicrobial agent, in a murine sepsis model [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (17): 5973. DOI: 10.3390/ijms21175973.
- [25] Wu CX, Ma J, Yang H, et al. Interleukin-37 as a biomarker of mortality risk in patients with sepsis [J]. *J Infect*, 2021, 82 (3): 346–354. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.01.019.
- [26] Zhao MM, Hu YG, Shou JJ, et al. IL-37 impairs host resistance to *Listeria* infection by suppressing macrophage function [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 485 (2): 563–568. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.11.002.
- [27] Wang DW, Dong N, Wu Y, et al. Interleukin-37 enhances the suppressive activity of naturally occurring CD4⁺CD25⁺ regulatory T cell [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 38955. DOI: 10.1038/srep38955.
- [28] Bulau AM, Fink M, Maucksch C, et al. *In vivo* expression of interleukin-37 reduces local and systemic inflammation in concanavalin A-induced hepatitis [J]. *ScientificWorldJournal*, 2011, 11: 2480–2490. DOI: 10.1100/2011/968479.
- [29] Zaitsum M, Yamasaki F, Ishii E, et al. Interleukin-18 primes human basophilic KU812 cells for higher leukotriene synthesis [J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2006, 74 (1): 61–66. DOI: 10.1016/j.plefa.2005.09.005.
- [30] Yoshimoto T, Tsutsui H, Tominaga K, et al. IL-18, although anti-allergic when administered with IL-12, stimulates IL-4 and histamine release by basophils [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96 (24): 13962–13966. DOI: 10.1073/pnas.96.24.13962.
- [31] Kroeger KM, Sullivan BM, Locksley RM. IL-18 and IL-33 elicit Th2 cytokines from basophils via a MyD88- and p38alpha-dependent pathway [J]. *J Leukoc Biol*, 2009, 86 (4): 769–778. DOI: 10.1189/jlb.0708452.
- [32] Yoshimoto T, Nakanishi K. Roles of IL-18 in basophils and mast cells [J]. *Allergol Int*, 2006, 55 (2): 105–113. DOI: 10.2332/allergolint.55.105.
- [33] Junttila IS, Watson C, Kummola L, et al. Efficient cytokine-induced IL-13 production by mast cells requires both IL-33 and IL-3 [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132 (3): 704–712. e10. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.03.033.
- [34] Pellefigues C, Mehta P, Chappell S, et al. Diverse innate stimuli activate basophils through pathways involving Syk and IκB kinases [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118 (12): e2019524118. DOI: 10.1073/pnas.2019524118.
- [35] Schneider E, Tonanny MB, Lisbonne M, et al. Pro-Th1 cytokines promote Fas-dependent apoptosis of immature peripheral basophils [J]. *J Immunol*, 2004, 172 (9): 5262–5268. DOI: 10.4049/jimmunol.172.9.5262.
- [36] Wang ZY, Liu ZN, Wang L, et al. Altered expression of IL-18 binding protein and IL-18 receptor in basophils and mast cells of asthma patients [J]. *Scand J Immunol*, 2018, 87 (5): e12658. DOI: 10.1111/sji.12658.
- [37] Donnelly EL, Céspedes N, Hansten G, et al. The basophil IL-18 receptor precisely regulates the host immune response and malaria-induced intestinal permeability and alters parasite transmission to mosquitoes without effect on gametocytemia [J]. *Immunohorizons*, 2022, 6 (8): 630–641. DOI: 10.4049/immunohorizons.2200057.
- [38] Hou TH, Tsang MS, Kan LL, et al. IL-37 targets TSLP-primed basophils to alleviate atopic dermatitis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (14): 7393. DOI: 10.3390/ijms22147393.
- [39] Wang LH, Zhan MM, Wang JL, et al. Upregulated expression of Toll-like receptor 7 in peripheral blood basophils of patients with allergic rhinitis [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2021, 35 (6): 746–760. DOI: 10.1177/1945892421993034.
- [40] Zhong Q, Zhan MM, Wang L, et al. Upregulation of the expression of Toll-like receptor 9 in basophils in patients with allergic rhinitis: an enhanced expression by allergens [J]. *Scand J Immunol*, 2021, 93 (3): e13003. DOI: 10.1111/sji.13003.

(收稿日期: 2023-03-20)
(责任编辑: 孙茜 李银平)