

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.11.003  
文章编号: 1005-8982 (2021) 11-0013-06

结直肠癌专题·论著

## 白细胞介素-37在结肠癌组织中的表达及其对结肠癌细胞增殖、侵袭的作用\*

刘月红<sup>1</sup>, 赵家宁<sup>2</sup>, 王科<sup>3</sup>, 任博<sup>4</sup>, 王文帅<sup>1</sup>

(西安市第四医院 1. 临床检验中心, 2. 输血科, 陕西 西安 710004; 3. 重庆市永川区人民医院 检验科, 陕西 西安 412060; 4. 沔东新城公共卫生管理中心, 陕西 西安 710086)

**摘要:** **目的** 探讨白细胞介素-37(IL-37)在结肠癌组织中表达的变化, 并通过体外实验探讨其对结肠癌细胞增殖、侵袭的作用。**方法** 收集2017年4月—2019年4月在西安市第四医院手术切除的结肠癌组织及对应的癌旁组织, 检测其IL-37的表达量; 培养结肠癌HT29细胞, 随机分为对照组、转染空白pcDNA3.1质粒的空白质粒组、转染表达IL-37的pcDNA3.1重组质粒的IL-37质粒组, MTS检测3组结肠癌HT29细胞的增殖能力, Transwell实验检测细胞的侵袭能力, qRT-PCR检测细胞周期蛋白D1(CyclinD1)、B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)、基质金属蛋白酶2(MMP-2)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)mRNA相对表达量, Western blotting法检测IL-37、p-STAT3及p-Akt蛋白相对表达量。**结果** 结肠癌组织中IL-37的蛋白相对表达量低于癌旁组织( $P < 0.05$ ); 3组细胞增殖及侵袭能力, CyclinD1、Bcl-2、MMP-2、MMP-9 mRNA相对表达量, p-STAT3、p-Akt的蛋白相对表达量比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), IL-37质粒组的细胞增殖及侵袭能力, CyclinD1、Bcl-2、MMP-2、MMP-9 mRNA相对表达量, p-STAT3、p-AKT的蛋白相对表达量均低于对照组、空白质粒组。**结论** IL-37在结肠癌组织中表达减少, 上调IL-37的表达能够抑制结肠癌细胞的增殖、侵袭, 该抑制作用可能与抑制STAT3/Akt通路有关。

**关键词:** 结肠癌; 白细胞介素-37; 增殖; 侵袭; STAT3/Akt通路

**中图分类号:** R735.35

**文献标识码:** A

## Expression of IL-37 in colon cancer and its inhibition on proliferation and invasion of colon cancer cells in vitro\*

Yue-hong Liu<sup>1</sup>, Jia-ning Zhao<sup>2</sup>, Ke Wang<sup>3</sup>, Bo Ren<sup>4</sup>, Wen-shuai Wang<sup>1</sup>

(1. Clinical laboratory center, Xi'an Fourth Hospital, Xi'an, Shaanxi 710004, China; 2. Department of Blood Transfusion, Xi'an Fourth Hospital, Xi'an, Shaanxi 710004, China; 3. Clinical laboratory, Chongqing Yongchuan District People's Hospital, Xi'an, Shaanxi 412060, China; 4. Fengdong New town Public Health Management Center, Xi'an, Shaanxi 710086, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the expression of interleukin-37 (IL-37) in colon cancer and its inhibition on the proliferation and invasion of colon cancer cells. **Methods** The colon cancer tissues and the corresponding adjacent tissues resected in our hospital during April 2017 to April 2019 were collected, then the expression of IL-37 was detected. The colon cancer HT29 cells were cultured and randomly divided into control group, blank plasmid group transfected with blank pcDNA3.1 plasmid, and IL-37 plasmid group transfected with pcDNA3.1 recombinant plasmid expressing IL-37. The proliferation and invasion activity, the mRNA expression of

收稿日期: 2020-12-08

\* 基金项目: 重庆市科卫联合医学科研项目(No: 2018MSXM020); 西安市第四医院科研孵化基金项目(No: FZ-44)

[通信作者] 王文帅, E-mail: 16622876@qq.com; Tel: 18092250287

proliferation and invasion genes (CyclinD1, Bcl-2, MMP-2, MMP-9), the protein expression of p-STAT3 and p-Akt were determined. **Results** The protein expression of IL-37 in colon cancer was lower than that in adjacent tissues ( $P < 0.05$ ); the difference of the cell proliferation and invasion activity, the mRNA expression of CyclinD1, Bcl-2, MMP-2, and MMP-9, and the protein expression of p-STAT3 and p-Akt among 3 groups had statistical significance ( $P < 0.05$ ); the cell proliferation and invasion activity, the mRNA expression of CyclinD1, Bcl-2, MMP-2, and MMP-9, and the protein expression of p-STAT3 and p-Akt in IL-37 plasmid group were significantly lower than those in control group and blank granulation group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The expression of IL-37 is decreased in colon cancer, and the increase of IL-37 expression can inhibit the proliferation and invasion of colon cancer cells, which is related to the inhibition of STAT3/Akt pathway.

**Keywords:** colon neoplasms; interleukin-37; proliferation; invasion; STAT3/Akt pathway

结肠癌是我国常见的消化道恶性肿瘤之一,发病率及病死率呈逐年升高趋势<sup>[1-2]</sup>。手术切除、辅助化疗、靶向治疗是临床治疗结肠癌的主要手段,但治疗过程中的复发率、转移率较高,整体预后并不理想。癌细胞过度增殖及侵袭是与结肠癌复发、转移直接相关的恶性生物学行为,针对癌细胞的增殖、侵袭进行干预也是结肠癌新治疗手段的靶点。

白细胞介素-37 (Interleukin-37, IL-37)是近年来新发现的白细胞介素-1家族的抑炎细胞因子,在固有免疫应答及适应性免疫应答中均发挥重要作用<sup>[3]</sup>。近年来,炎症微环境与恶性肿瘤发生的关系受到了越来越多的关注<sup>[4-5]</sup>,具有抑炎作用的IL-37也被证实能够在宫颈癌、膀胱癌、肺癌等恶性肿瘤中发挥抑癌作用<sup>[6-8]</sup>。但IL-37是否参与结肠癌细胞恶性生物学行为的调控仍未明确。为探讨IL-37在结肠癌发生、发展中的作用,探究未来使用IL-37治疗结肠癌的可能性,本研究检测IL-37在结肠癌组织中表达的变化,并通过体外实验探讨其对结肠癌细胞增殖、侵袭的作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床标本

收集2017年4月—2019年4月在西安市第四医院手术切除的结肠癌组织及其癌旁组织,共42例。均取得患者的知情同意及医院伦理委员会的批准。

### 1.2 细胞

结肠癌HT29细胞购自中国科学院上海生命科学研究院细胞资源中心,液氮中冷冻保存。

### 1.3 试剂与仪器

空白pcDNA3.1质粒、表达IL-37的pcDNA3.1重组质粒由生工生物工程(上海)股份有限公司设计并合

成,质粒浓度2.0 mg/ml;转染试剂Lipofectamine™2000购自美国Invitrogen公司,MTS细胞增殖检测试剂盒购自美国Promega公司,IL-37、信号转导及转录活化因子3(STAT3)、磷酸化信号转导及转录活化因子3(p-STAT3)、蛋白激酶B(Akt)、磷酸化蛋白激酶B(p-Akt)的单克隆一抗购自英国Abcam公司,DP430总RNA提取试剂盒、KR118 cDNA第一链合成预混试剂盒、FP209 Talent荧光定量检测试剂盒(SYBR Green)购自北京天根公司。

### 1.4 方法

**1.4.1 细胞培养及分组** HT29细胞用含有10%胎牛血清的RPMI 1640在培养瓶中贴壁培养,0.25%胰蛋白酶常规消化并传代继续培养。取传代后对数生长期的细胞,分为对照组、空白质粒组、IL-37质粒组。对照组用不含转染试剂、质粒的RPMI 1640处理;空白质粒组用Lipofectamine™2000转染空白pcDNA3.1质粒,质粒终浓度为1.0 μg/ml;IL-37质粒组用Lipofectamine™2000转染表达IL-37的pcDNA3.1重组质粒,质粒终浓度为1.0 μg/ml。每个处理条件设置6个复孔,连续处理24 h。

**1.4.2 MTS检测细胞增殖能力** 传代细胞接种于96孔板中,分组处理24 h后,采用MTS细胞增殖检测试剂盒检测细胞的增殖能力,按照试剂盒说明书进行操作,染色后在酶标仪490 nm波长处检测光密度(OD)值,OD值越高表示细胞增殖能力越强。

**1.4.3 Transwell实验检测细胞侵袭活力** 在Transwell的上室预涂基质胶,而后传代细胞接种在Transwell的上室并分组处理;向下室加入含有10%胎牛血清的RPMI 1640,趋化上室内的细胞进行侵袭。24 h后,取下小室膜,结晶紫染色后在显微镜下观察,随机取5个视野进行细胞计数。

**1.4.4 Western blotting检测IL-37、p-STAT3、p-Akt**

**蛋白表达** 取结肠癌组织、癌旁组织和分组处理后的 HT29 细胞, 采用 RIPA 裂解液提取组织及细胞中的蛋白, 测定蛋白含量后取 30 μg 蛋白进行 Western blotting 检测。将蛋白样本加入聚丙烯酰胺凝胶中电泳, 而后电转移至 NC 膜, 用 5% 脱脂牛奶封闭 NC 膜 2 h, 用 1 : 1 000 稀释的 IL-37、STAT3、p-STAT3、Akt、p-Akt 一抗 4℃ 孵育过夜; 次日, 用 1 : 1 000 稀释的 HRP 二抗孵育 NC 膜 1 h, 显影后得到蛋白条带, 根据条带灰度值计算 IL-37、p-STAT3、p-Akt 蛋白相对表达量, β-actin 为阴性对照。

**1.4.5 qRT-PCR 检测细胞周期蛋白 D1 (Cyclin D1)、B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2)、基质金属蛋白酶 2 (MMP-2)、基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) mRNA 相对表达量** 取分组处理后的 HT29 细胞, 采用总 RNA 提取试剂盒分离细胞中的 RNA, 采用 cDNA 第一链合成预混试剂盒将 RNA 逆转录为 cDNA, 最后采用 Talent 荧光定量检测试剂盒配置 PCR 体系对 cDNA 进行扩增, 反应条件: 95℃ 预变性 3 min, 95℃ 变性 15 s、60℃ 退火 25 s, 重复 40 个循环。β-actin 为阴性对照。Cyclin D1、Bcl-2、MMP-2、MMP-9 正反向引物序列见表 1。自动生成循环阈值 (Ct), 2<sup>-ΔΔCt</sup> 法计算 Cyclin D1、Bcl-2、MMP-2、MMP-9 mRNA 相对表达量。

表 1 引物序列

引物	引物序列	引物长度/bp
Cyclin D1	正向: 5'-TAGCTAGCTATAGCTAGCTA-3'	225
	反向: 5'-ATGCTAGTATCGATCGAGCA-3'	
Bcl-2	正向: 5'-TACGTATGTAGCTTATGCTA-3'	174
	反向: 5'-TATGCTAGCGTAGCTAGCTA-3'	
MMP-2	正向: 5'-TAGGGCGATGCTAGCTAGAG-3'	272
	反向: 5'-CCGTAGCGTAGCGTAGCTAG-3'	
MMP-9	正向: 5'-TAGTAGCTAGAGCTAGCTAGC-3'	132
	反向: 5'-AATTGATGATCGATGCTAGCTG-3'	
β-actin	正向: 5'-CGATGATATGCATGCATGTCA-3'	196
	反向: 5'-ATGCATAGATCGTAGCTAGGT-3'	

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件, 计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 比较采用 t 检验或方差分析, 进一步两两比较用 LSD-t 检验, P < 0.05 为

差异有统计学意义。

2 结果

2.1 结肠癌组织与癌旁组织中 IL-37 蛋白相对表达量的比较

结肠癌组织和癌旁组织中 IL-37 蛋白相对表达量为 (0.31 ± 0.07) 和 (0.92 ± 0.16)。两者比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 (t = 19.393, P = 0.000), 结肠癌组织中 IL-37 蛋白相对表达量降低。见图 1。

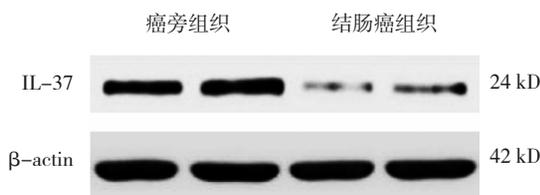


图 1 结肠癌组织与癌旁组织中 IL-37 蛋白相对表达量

2.2 3 组结肠癌 HT29 细胞中 IL-37 蛋白相对表达量的比较

结肠癌 HT29 细胞中, 对照组、空白质粒组和 IL-37 质粒组的 IL-37 蛋白相对表达量分别为 (0.20 ± 0.06)、(0.22 ± 0.08) 和 (0.98 ± 0.21), 3 组比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 (F = 11.384, P = 0.000); 进一步两两比较, IL-37 质粒组 IL-37 的蛋白相对表达量高于对照组及空白质粒组 (P < 0.05)。见图 2。

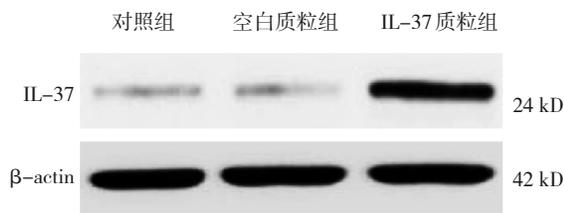


图 2 3 组 HT29 细胞中 IL-37 蛋白相对表达量

2.2 3 组结肠癌 HT29 细胞的 OD 值和穿膜细胞数比较

3 组结肠癌 HT29 细胞的 OD 值和穿膜细胞数比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 (P < 0.05); 进一步两两比较, IL-37 质粒组的 OD 值、穿膜细胞数较对照组及空白质粒组降低。见图 3 和表 1。

2.3 3 组结肠癌 HT29 细胞的 Cyclin D1、Bcl-2、MMP-2、MMP-9 mRNA 相对表达量比较

3 组结肠癌 HT29 细胞的 Cyclin D1、Bcl-2、MMP-2、MMP-9 mRNA 相对表达量比较, 差异有统计学意义 (P < 0.05); 进一步两两比较, IL-37 质粒组

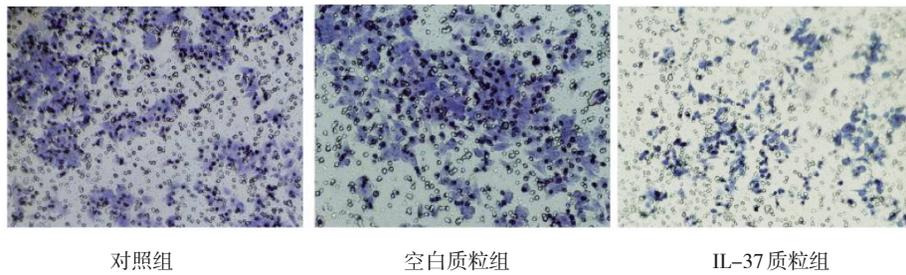


图3 3组结肠癌HT29细胞侵袭能力比较 (结晶紫染色×400)

表 1 3组HT29细胞的OD值和穿膜细胞数的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	OD值	穿膜细胞数/个
对照组	0.92 ± 0.15	75.59 ± 14.24
空白质粒组	0.99 ± 0.18	71.44 ± 15.16
IL-37质粒组	0.42 ± 0.08	32.23 ± 8.79
F值	132.716	94.469
P值	0.000	0.000

表 3 3组结肠癌HT29细胞中p-STAT3、p-Akt蛋白相对表达量的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	p-STAT3	p-Akt
空白对照组	0.92 ± 0.15	0.96 ± 0.18
空白质粒组	0.98 ± 0.17	0.91 ± 0.14
IL-37质粒组	0.42 ± 0.09	0.40 ± 0.10
F值	135.021	126.300
P值	0.000	0.000

CyclinD1、Bcl-2、MMP-2、MMP-9 mRNA 相对表达量较对照组及空白质粒组降低 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 3组结肠癌HT29细胞的Cyclin D1、Bcl-2、MMP-2、MMP-9 mRNA相对表达量的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	Cyclin D1 mRNA	Bcl-2 mRNA	MMP-2 mRNA	MMP-9 mRNA
对照组	0.88 ± 0.15	0.79 ± 0.14	0.91 ± 0.16	0.71 ± 0.15
空白质粒组	0.93 ± 0.17	0.84 ± 0.18	0.98 ± 0.17	0.77 ± 0.20
IL-37质粒组	0.40 ± 0.08	0.50 ± 0.09	0.33 ± 0.08	0.45 ± 0.08
F值	126.060	93.394	137.658	67.348
P值	0.000	0.000	0.000	0.000

### 2.4 3组结肠癌HT29细胞中p-STAT3、p-Akt蛋白相对表达量的比较

3组结肠癌HT29细胞中p-STAT3、p-Akt蛋白相对表达量的比较，经方差分析，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，进一步两两比较，IL-37质粒组较对照组及空白质粒组p-STAT3、p-Akt的蛋白相对表达量降低 ( $P < 0.05$ )。见表3和图4。

## 3 讨论

结肠癌的发生涉及多因素、多环节，其中炎症微环境与结肠癌发生的关系近年来受到越来越多的关注<sup>[9]</sup>。在肿瘤的炎症微环境中，多种促炎因子、趋化因子、血管新生因子表达增多，进而促进肿瘤细

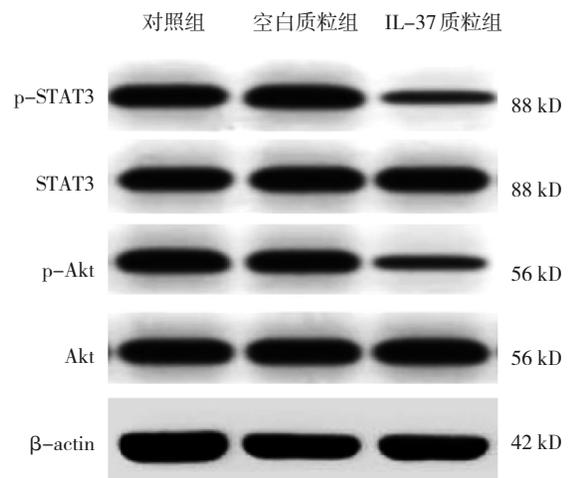


图4 3组结肠癌HT29细胞中p-STAT3、p-Akt蛋白的表达

胞的增殖、迁移、侵袭及肿瘤新生血管的形成<sup>[10-12]</sup>。IL-37是新型的抑炎细胞因子,对多种促炎因子、趋化因子的生成具有抑制作用。已有报道,结肠癌IL-37低表达患者的无进展生存期较IL-37高表达患者明显缩短<sup>[13-14]</sup>。本研究所检测的结肠癌组织及癌旁组织中,结肠癌组织中IL-37蛋白相对表达量低于癌旁组织。以上结果提示IL-37表达减少与结肠癌的发生、发展及预后转归均密切相关,IL-37可能具有抑癌作用,本研究进一步通过体外细胞实验来验证IL-37的抑癌作用。

有研究报道,IL-37对宫颈癌、膀胱癌、肺癌等恶性肿瘤细胞的增殖、侵袭具有抑制作用<sup>[6-8]</sup>。

本研究在体外实验中观察 IL-37 对结肠癌细胞增殖、侵袭的抑制作用。已培养的结肠癌 HT29 细胞用 Lipofectamine™2000 转染表达 IL-37 的 pcDNA3.1 重组质粒,可以观察到结肠癌 HT29 细胞中 IL-37 蛋白相对表达量增多,说明转染表达 IL-37 的重组质粒能够引起结肠癌 HT29 细胞中 IL-37 的过表达。在过表达 IL-37 后分别通过 MTS 细胞增殖试剂盒和 Transwell 实验检测细胞增殖及侵袭可知,细胞的 OD 值及侵袭能力均降低,说明过表达 IL-37 能够显著抑制结肠癌 HT29 细胞的增殖和侵袭,与既往关于 IL-37 在其他恶性肿瘤中的抑癌作用吻合<sup>[15-16]</sup>。

在结肠癌发生发展过程中,结肠癌细胞的增殖和侵袭受到相应基因的调控, *Cyclin D1* 和 *Bcl-2* 是促进细胞增殖的基因, *MMP-2* 和 *MMP-9* 是促进细胞侵袭的基因。已有研究报道,结肠癌组织中上述增殖和侵袭基因的表达均明显增多<sup>[17-20]</sup>。*Cyclin D1* 能够使细胞周期加速并促进细胞有丝分裂, *Bcl-2* 能够拮抗线粒体途径凋亡并促进细胞异常增殖, *MMP-2* 和 *MMP-9* 能够水解细胞外基质及基底膜并促进细胞向邻近组织侵袭<sup>[21]</sup>。在本研究中,转染质粒过表达 IL-37 后,结肠癌 HT29 细胞中 *Cyclin D1*、*Bcl-2*、*MMP-2* 和 *MMP-9* mRNA 相对表达量均降低,说明 IL-37 对结肠癌细胞中促增殖及促侵袭基因的表达具有抑制作用,这与 IL-37 抑制结肠癌细胞增殖、侵袭的作用吻合。

在明确 IL-37 能够抑制结肠癌细胞增殖、侵袭并调节相应基因的表达后,本研究还对 IL-37 发挥上述作用的分子机制进行了初步的探索。宫颈癌、肺癌的相关研究证实, IL-37 能够通过抑制 STAT3 的激活来发挥抑癌作用<sup>[8, 21]</sup>;肝癌的相关研究证实, IL-37 能够通过抑制 Akt 的激活来发挥抑癌作用<sup>[22]</sup>。在结肠癌中, STAT3 和 Akt 的表达均明显增多<sup>[23-24]</sup>,且阻断 STAT3/Akt 通路能够抑制离体培养结肠癌细胞的增殖,增强顺铂化疗的敏感性<sup>[25]</sup>。本研究在转染质粒过表达 IL-37 后, IL-37 质粒组细胞中的 p-STAT3、p-Akt 蛋白相对表达量降低,说明 IL-37 对结肠癌细胞中 STAT3/AKT 通路的激活具有抑制作用,这也可能是 IL-37 在结肠癌中发挥抑癌作用的分子机制。

综上所述, IL-37 在结肠癌组织中表达减少;在体外实验中,增加 IL-37 的表达能够抑制结肠癌

细胞的增殖、侵袭,且该抑制作用可能与抑制 STAT3/Akt 通路有关,今后 IL-37 有望成为治疗结肠癌的新靶点,但本研究未能得到 IL-37 直接通过 STAT3/Akt 通路抑制结肠癌细胞增殖、侵袭的证据。今后应进一步使用 STAT3/Akt 通路抑制剂或设计 STAT3、Akt 的 siRNA,在过表达 IL-37 的同时联用 STAT3/Akt 通路抑制剂或 siRNA,以此来验证 IL-37 通过 STAT3/Akt 通路抑制结肠癌细胞增殖、侵袭的作用。

#### 参 考 文 献 :

- [1] 郭天安,谢丽,赵江,等.中国结直肠癌1988-2009年发病率和死亡率趋势分析[J].中华胃肠外科杂志,2018,21(1):33-40.
- [2] 张清,黄润生,崔磊,等.不同部位结肠癌患者临床病理特征与生存状况研究[J].中国现代医学杂志,2016,26(19):85-88.
- [3] 莫翼懋,祝斌.白细胞介素-37抗炎、免疫调节及抗肿瘤作用研究进展[J].中国处方药,2020,18(1):14-16.
- [4] ZHU M M, ZHANG W, MA J, et al. MicroRNA-139-5p regulates chronic inflammation by suppressing nuclear factor- $\kappa$ B activity to inhibit cell proliferation and invasion in colorectal cancer[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(5): 4049-4057.
- [5] JEAN A Q, LINDSAY B, MEERA P, et al. The relationship between members of the canonical NF- $\kappa$ B pathway, tumour microenvironment and cancer specific survival in colorectal cancer patients[J]. Histol Histopathol, 2020, 35(6): 569-578.
- [6] OUYANG P, AN W F, CHEN R H, et al. IL-37 promotes cell apoptosis in cervical cancer involving Bim upregulation[J]. Onco Targets Ther, 2019, 10(12): 2703-2712.
- [7] WU T J, XU B, ZHAO G-H, et al. IL-37 suppresses migration and invasion of gallbladder cancer cells through inhibition of HIF-1 $\alpha$  induced epithelial-mesenchymal transition[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(23): 8179-8185.
- [8] JIANG M F, WANG Y, ZHANG H, et al. IL-37 inhibits invasion and metastasis in non-small cell lung cancer by suppressing the IL-6/STAT3 signaling pathway[J]. Thorac Cancer, 2018, 9(5): 621-629.
- [9] SCHWIEBS A, HERRERO S J M, SCHMIDT K G, et al. Cancer-induced inflammation and inflammation-induced cancer in colon: a role for S1P lyase[J]. Oncogene, 2019, 38(24): 4788-4803.
- [10] van WYK H C, ROSEWEIR A, ALEXANDER P, et al. The relationship between tumor budding, tumor microenvironment, and survival in patients with primary operable colorectal cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2019, 26(13): 4397-4404.
- [11] OXANA D P, AMIRAN D, DAVID F P, et al. Cell-type-specific responses to interleukin-1 control microbial invasion and tumor-elicited inflammation in colorectal cancer[J]. Immunity, 2019, 50(1): 166-180.
- [12] JAKUBOWSKA K, KISIELEWSKI W, KAŃCZUGA-KODA L,

- et al. Diagnostic value of inflammatory cell infiltrates, tumor stroma percentage and disease-free survival in patients with colorectal cancer[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(3): 3869-3877.
- [13] ZHU B, LUO J, JIANG Y Y, et al. Prognostic significance of nomograms integrating IL-37 expression, neutrophil level, and MMR status in patients with colorectal cancer[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(8): 3682-3694.
- [14] MOUNTFORD S, RINGLEB A, SCHWAIGER R, et al. Interleukin-37 inhibits colon carcinogenesis during chronic colitis[J]. *Front Immunol*, 2019, 10(11): 2632.
- [15] DING V A, ZHU Z, XIAO H. The role of IL-37 in cancer[J]. *Med Oncol*. 2016, 33(7): 68.
- [16] ABULKHIR A, SAMARANI S, AMRE D. A protective role of IL-37 in cancer: a new hope for cancer patients[J]. *J Leukoc Biol*, 2017, 101(2): 395-406.
- [17] ABDULKADER M A, MOHAMMED A E, IRFAN A A, et al. Prognostic significance of Cyclin D1 over-expression in colorectal cancer: an experience from Madinah, Saudi Arabia[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2019, 20(8): 2471-2476.
- [18] MINA H A, GHOLAMREZA D, MARYAM M, et al. Synthesis, characterization, anti-proliferative properties and DNA binding of benzochromene derivatives: Increased Bax/Bcl-2 ratio and caspase-dependent apoptosis in colorectal cancer cell line[J]. *Bioorg Chem*, 2019, 93: 103329.
- [19] TOMASZ G, DAGMARA M G, GUSTAW L, et al. Carcinoembryonic antigen and matrix metalloproteinase 2 serum and peritoneal washes concentration in staging and prognosis in colorectal cancer patients[J]. *Pol Przegl Chir*, 2018, 90(5): 36-43.
- [20] WANG W M , LI D , XIANG L L , et al. TIMP-2 inhibits metastasis and predicts prognosis of colorectal cancer via regulating MMP-9[J]. *Cell Adh Migr*, 2019, 13(1): 273-284.
- [21] WANG S , AN W F , YAO Y H , et al. Interleukin 37 expression inhibits STAT3 to suppress the proliferation and invasion of human cervical cancer cells[J]. *J Cancer*, 2015, 6(10): 962-969.
- [22] LI T T, ZHU D, MOU T, et al. IL-37 induces autophagy in hepatocellular carcinoma cells by inhibiting the PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *Mol Immunol*, 2017, 87(7): 132-140.
- [23] SO-YEON P, CHOONG-JAE L, JANG-HYUN C, et al. The JAK2/STAT3/CCND2 axis promotes colorectal cancer stem cell persistence and radioresistance[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 399.
- [24] WEN C Y, WANG H H, WU X B, et al. ROS-mediated inactivation of the PI3K/Akt pathway is involved in the antitumor effects of thioredoxin reductase-1 inhibitor chaetocin[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(11): 809.
- [25] 张军, 安萍, 沈磊, 等. STAT3/AKT 信号通路在结肠癌细胞 HT-29 顺铂耐药中的作用[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2017, 26(8): 849-851.

(张蕾 编辑)

**本文引用格式:** 刘月红, 赵家宁, 王科, 等. 白细胞介素-37在结肠癌组织中的表达及其对结肠癌细胞增殖、侵袭的作用[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(11): 13-18.

**Cite this article as:** LIU Y H, ZHAO J N, WANG K, et al. Expression of IL-37 in colon cancer and its inhibition on proliferation and invasion of colon cancer cells in vitro[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(11): 13-18.