

# 儿童阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患儿血清IL-35和IL-37水平的研究

李栋才<sup>1</sup>, 程涵蓉<sup>2\*</sup>, 魏永莉<sup>2</sup>

<sup>1</sup>深圳市龙岗耳鼻咽喉医院, 深圳耳鼻咽喉研究所, 广东 深圳

<sup>2</sup>深圳市人民医院呼吸疾病研究所; 南方科技大学第一附属医院, 暨南大学第二临床医学院, 广东 深圳  
Email: \*chr621@163.com

收稿日期: 2020年12月25日; 录用日期: 2021年1月19日; 发布日期: 2021年1月26日

## 摘要

目的: 探讨儿童OSAS患者血清的IL-35、IL-37的水平。方法: 46例新诊断的OSAS患者和35例非呼吸暂停对照者被纳入本研究。人口学资料, 既往神经肌肉病、遗传代谢病及药物史, 习惯通过标准化问卷获得。所有患者均接受多导睡眠图评估。OSAS组平均年龄 $6.8 \pm 3.3$ (5~9.5)岁。OSAS组中位呼吸暂停低通气指数为12.5 (6.5~21), 中位体重指数为20.5 (18~24.2)。采用ELISA法检测血清IL-35和IL-37水平。结果: OSAS患者血清IL-35和IL-37水平均明显低于健康人。随着OSAS疾病的程度加重, 血清IL-35、IL-37水平进一步降低, 其差异也具有统计学意义。结论: 本研究提示血清IL-35和IL-37可能是OSAS的新的生物标志物, 提示调节这两种细胞因子的表达可能为OSAS的治疗提供新的可能靶点。

## 关键词

白细胞介素-35, 白细胞介素-37, 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征, 炎症

## Serum IL-35 and IL-37 Levels in Pediatrics with Obstructive Sleep Apnea Syndrome

Dongcai Li<sup>1</sup>, Hanrong Cheng<sup>2\*</sup>, Yongli Wei<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Shenzhen ENT, Longgang ENT Hospital, Shenzhen Guangdong

<sup>2</sup>Institute of Respiratory Diseases, Shenzhen People's Hospital; The Second Clinical Medical College of Jinan University, 1st Affiliated Hospital of Southern University of Science and Technology, Shenzhen Guangdong  
Email: \*chr621@163.com

Received: Dec. 25<sup>th</sup>, 2020; accepted: Jan. 19<sup>th</sup>, 2021; published: Jan. 26<sup>th</sup>, 2021

\*通讯作者。

文章引用: 李栋才, 程涵蓉, 魏永莉. 儿童阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患儿血清IL-35和IL-37水平的研究[J]. 临床医学进展, 2021, 11(1): 268-274. DOI: 10.12677/acm.2021.111039

## Abstract

**Objective:** The aim of the present study was to investigate the serum level of IL-35, IL-37 in patients with OSAS. **Methods:** 46 newly diagnosed pediatric OSAS patients and 35 non-apneic controls were enrolled in this study. Demographic data, previous history of diseases including metabolic diseases and drugs, and habits were obtained by a standardized questionnaire. All patients underwent polysomnographic evaluation. The mean age was  $6.8 \pm 3.3$  (5~9.5) years in the OSAS group. Median apnea-hypopnea index was 12.5 (6.5~21) and median body mass index was 20.5 (18~24.2) in the OSAS group. Cytokine levels in serum were determined using ELISA. **Results:** The results showed that serums IL-35 and IL-37 levels were significantly decreased in OSAS patients compared with healthy subjects. The cytokine levels correlated inversely with OSAS severity. **Conclusion:** The study showed that serums IL-35 and IL-37 might be potentially novel biomarkers for OSAS, suggesting that regulating the expression of the two cytokines may provide a new possible target for the treatment of OSAS.

## Keywords

Interleukin-35, Interleukin-37, Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Inflammation

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(Obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)是一种广泛的疾病,其特征是睡眠时反复出现完全或部分上气道阻塞,伴随动脉血氧饱和度下降和睡眠唤醒,导致白天过度嗜睡并引起其他白天症状[1]。在儿童,OSAHS的病因是腺样体肥大,扁桃体肥大等方面的因素,并导致炎症和间歇性低氧所致[2]。白细胞介素(IL-35)和IL-37是新近发现的免疫抑制细胞因子。IL-35属于IL-12家族,含有IL-12, IL-23和IL-27。它由EB病毒诱导基因3(Ebi3)和p35(IL-12a)两个亚基组成[3]。在小鼠中,IL-35由Foxp3+CD4+CD25+调节性T细胞(Tregs)分泌,在实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)中,IL-35和CD138+浆细胞诱导的调节性T细胞群[4]分泌。利用实验数据库挖掘和统计分析方法, Li等人报道IL-35在人体组织中不是组成型表达,但在炎症刺激下是可诱导的[5]。IL-37又称IL-1F7,是IL-1家族的一个新成员,具有类似桶状结构的共同特征。IL-37B是五种变异体中最大的同工型,在人类多种正常组织和肿瘤中表达[6]。最早在骨髓中发现,中性粒细胞是其合成的主要场所。主要表达于血细胞,呼吸道,胃肠道,以及皮肤角质形成细胞[7]。在本研究中,我们旨在调查血浆IL-35和IL-37水平与OSAS严重程度之间的关系,该严重程度由呼吸暂停低通气指数(AHI)确定。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 患者选择

我们前瞻性评估了2019年2月至2020年2月间在深圳市龙岗耳鼻喉医院睡眠医学中心就诊的患者。这项研究得到了深圳市龙岗耳鼻喉医院伦理委员会的批准,所有患者都签署书面知情同意书。46例新诊断的OSAS患儿和35例年龄匹配的非呼吸暂停对照者被纳入本研究。排除中枢性睡眠呼吸暂停、上气道

阻力综合征、肺部疾病、甲状腺功能低下及糖尿病等内分泌疾病、遗传代谢病及神经肌肉病患者。记录年龄, 性别, 体重指数(BMI)等人口统计学资料。用 Epworth 嗜睡量表对每位患者进行嗜睡评定。

## 2.2. 多导睡眠图评估

通过计算机化系统(康迪 Compumedics Grael)对所有患者进行全夜诊断性多导睡眠描记术(PSG), 记录脑电图, 眼电图, 颏下肌电图(EMG), 双侧胫骨前肌电图, 心电图, 通过电感容积描记法进行的胸壁和腹壁运动, 通过鼻压传感器测量, 并辅以口腔热敏电阻器, 脉冲血氧计, 根据美国睡眠医学学会的标准, 多导睡眠描记记录在 30 秒内对睡眠, 呼吸和氧合进行评分。儿童睡眠呼吸暂停[8]是一种常见的睡眠呼吸障碍性疾病, 是指睡眠过程中频繁发生部分或全部上气道阻塞, 口、鼻气流停止持续时间至少为 2 个呼吸周期以上, 分为中枢性(central sleep apnea, CSA)、阻塞性(obstructive sleep apnea, OSA)和混合性三类, 其中最常见的是阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS), 儿童 OSAHS 是指口鼻气流停止或气流减少 30%以上, 但存在呼吸运动, 引起呼吸暂停和通气不足持续时间至少为 2 个呼吸周期以上, 伴有打鼾、睡眠结构紊乱, 低通气事件伴有血氧饱和度下降 3%以上, 根据 AASM 标准,  $AHI \geq 1$  即诊断为儿童 OSA。根据 OSAS 的严重程度分为  $AHI = 1\sim 5$  的轻度 OSAS 组,  $AHI = 5\sim 10$  的中度 OSAS 组和  $AHI \geq 10$  的重度 OSAS 组[9]。

## 2.3. IL-35 和 IL-37 测定

在进行多导睡眠描记术后的第二天早晨抽取静脉血样本, 在室温下以  $1500 \times g$  离心 20 分钟, 收集血清并在  $-80^\circ\text{C}$  保存, 直到测定结果。用市售酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒: IL-37 (Ab 213798), IL-35 (70-EK135-96)测定血清 IL-35 和 IL-37。所有细胞因子测定均一式两份, 并按照制造商的方案进行。

## 2.4. 统计分析

用 GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA)和 SPSS19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)进行统计评价。数据以均值  $\pm$  标准误差(SEM)表示。用方差分析评价血清中细胞因子表达的差异。在所有试验中,  $P < 0.05$  被认为是显著的。

## 3. 结果

本研究纳入了 46 例 OSAS 患者和 35 名对照受试者。表 1 列出了这两个研究组的基线特征和临床发现: OSAS 患者与对照之间的年龄和性别无差异。OSAS 组为  $6.8 \pm 3.3$  (5~9.5)岁, 对照组为  $6.6 \pm 3.6$  (5.5~9.5)岁。81 例患者中有 46 例(男 26 例, 女性 20 例)被分类为 OSAS, 35 例(20 例男性, 15 例女性)作为对照组。对照组为健康受试者, 无睡眠呼吸暂停。OSAS 组中,  $AHI$  中位数为 12.5 (6.5~21),  $BMI$  中位数为 20.5 (18~24.2)。根据  $AHI$  将患者分为轻度 OSAS 组( $n = 10$ , 21.7%), 中度 OSAS 组( $n = 20$ , 43.5%)和重度 OSAS 组( $n = 16$ , 34.8%)。

OSAS 患者血清 IL-35, IL-37 水平降低。OSAS 患者血清 IL-35 和 IL-37 浓度与健康对照(HC)相比, 其差异具有统计学意义(表 2)。轻度 OSAS 与中度 OSAS, 轻度 OSAS 与重度 OSAS, 中度 OSAS 与重度 OSAS 之间, 随着 OSAS 疾病的程度加重, 血清 IL-35, IL-37 水平进一步降低, 其差异也具有统计学意义( $P < 0.05$ ) (表 2)。

## 4. 讨论

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)是指睡眠时出现上气道咽腔水平反复的塌陷为主要特征, 主要表现为睡眠时打鼾并伴有呼吸暂停, 夜间反复发生低氧血症、高碳酸血

**Table 1.** Comparison of OSAS and control group  
**表 1.** OSAS 与对照组的比较

患者基本信息	正常对照组	OSAS 组	P 值
例数	35	46	
性别(F/M)	15/20	20/26	ns
年龄(岁)	6.6 ± 3.6 (5.5~9.5)	6.8 ± 3.3 (5~9.5)	ns
AHI 组别例数			
0~1	35 (100%)		
1~5		10 (21.7%)	
5~10		20 (43.5%)	
>10		16 (34.8%)	
BMI			
<24.9	19.6 (17~23.2)	20.5 (18~24.2)	ns
共患病			
糖尿病及甲状腺疾病	0	0	ns
神经肌肉病	0	0	ns
遗传代谢病	0	0	ns

**Table 2.** Serum levels of IL-35 and IL-37 in OSAS and control groups  
**表 2.** OSAS 与对照组血清 IL-35 和 IL-37 水平

	正常对照组	轻度 OSAS	中度 OSAS	重度 OSAS
IL-35 (ng/mL)	1866.96 ± 209.43****	956.17 ± 219.38***	465.26 ± 160.36**	216.33 ± 36.26*
IL-37 (ng/mL)	2189.68 ± 261.24^^^^	1105.67 ± 232.82^^^	502.66 ± 138.56^^	186.89 ± 36.50^

各组之间 IL-35 水平比较,  $P < 0.05$ ; 各组之间 IL-37 水平比较,  $P < 0.05$ 。

症和睡眠结构紊乱, 可造成多脏器损害[1] [10]。由于呼吸暂停引起反复发作的夜间低氧和高碳酸血症, 可导致高血压、冠心病、心律失常、糖尿病等, 而心、脑血管的合并症最为常见和严重, 甚至出现夜间猝死。目前肥胖的发生率增加, 因此, OSAS 的发生率也随之升高。众所周知, 多导睡眠图是其标准诊断, 然而它具有一定的局限性, 包括成本、有限可用性及需要患者的积极配合, 因此炎症因子及代谢指标在评估 OSAS 并发症中起到了重要的作用[11]。早期的预测因子为临床提供依据, 早发现, 早治疗, 积极干预, 提高患者的生活质量, 减少发生不良事件具有非常重要的意义。

OSAS 在儿童中表现为行为异常, 注意力障碍, 白天过度嗜睡、多动, 严重者可引起肺心病, 生长发育迟缓, 对儿童的身体健康、智力发育和生长带来极大影响, 严重威胁儿童健康。OSAHS 的病因包括腺样体肥大, 扁桃体肥大、鼻中隔偏曲、小下颌、鼻甲肥大、鼻息肉等解剖方面的因素, 引起炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10、CRP 过度释放等相关, 主要是间歇性低氧导致[12] [13] [14]。

到目前为止, C 反应蛋白(CRP)和肿瘤坏死因子等临床标志物已被报道与 OSAS 有关[15] [16]。Mehra 等人已经证明 OSAS 患者与对照组相比 IL-6 水平升高[17]。虽然有一些有说服力的结果, 但介体水平的升高被认为是 OSAS 患者缺氧和肥胖的继发性因素。Nural 等人报道了持续气道正压(CPAP)治疗后血清 CRP 水平显著降低[18]。在最近的一项研究中, 作者发现在调整年龄、腰围和吸烟后, AHI 和 IL-6 水平之间没有明显的相关性[19]。Yokoe 在 AI 的报告中也有类似的发现[20]。除此之外, Vgontzas 等人[21]

发现 OSAS 患者的 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平高于健康受试者。IL-37 被认为具有转位到细胞核的功能, 并能在细胞内外重新分布。IL-37 向细胞内转移可能是血清中 IL-37 含量下降的原因。研究表明, 血清 IL-35 和 IL-37 水平降低可能代表体内抗炎活性不足, 并有望作为监测 OSAS 疾病严重程度的新生物标志物。在本研究中, 我们首次证实 OSAS 患者血清 IL-35 和 IL-37 水平显著低于健康对照组, 并且随着 OSAS 疾病的程度加重, 血清 IL-35, IL-37 水平进一步降低, 其差异也具有统计学意义。

IL-35 和 IL-37 的作用机制目前尚不清楚。IL-35 参与神经系统、消化系统、骨关节系统和呼吸系统的炎症性疾病。Zandian 等人证明 IL-35 通过阻止自身侵袭性 T 细胞的发展而具有抑制脱髓鞘的作用[22]。Kochetkova 等人提示外源性 IL-35 可抑制 CD4+T 细胞, Th1 和 Th17 细胞的活性, 抑制胶原诱导性关节炎的炎症[23]。同时, 提示 IL-35 可以帮助呼吸系统从炎症中恢复[24]。Wirtz 等人最近证实 IL-35 能显著抑制 Th1 和 Th17 细胞的增殖, 减少实验性结肠炎的发生, 保护小肠免受免疫反应的影响[25]。IL-35 的一个亚单位 Ebi3 在 EBV 转化的 B 淋巴细胞和组织中广泛表达, 如扁桃体和脾脏[26]。Ebi3 可负性调节 IL-17, IL-22 和 Th17 转录因子 ROR T, 发挥抗炎保护性免疫[27]。IL-12 亚单位 p35 可导致小鼠疱疹质性角膜炎(HSK)的进展, 与 IL-12p40 无关[28]。IL-35 的两个亚单位确实具有自身调节免疫和炎症过程的能力。当它们结合在一起形成异二聚体时, p35 亚基可能起配体的作用, 而另一个亚基 EB13 可能主要发挥其免疫功能[29]。到目前为止, IL-35 的信号转导途径尚不清楚。同时, 研究证实 IL-35 通过独特的受体链异源二聚体 IL-12 R2 和 gp130 或每条链的同源二聚体进行信号传递[30]。通过 IL-35 受体的信号传导需要转录因子 STAT1 和 STAT4, STAT1 和 STAT4 形成独特的异源二聚体, 结合到编码 IL-12 亚基 p35 和 EB13 的基因启动子中的不同位点。IL-35 可直接抑制 T<sub>eff</sub> 细胞增殖, 将原始 T 细胞转化为产生 IL-35 的 iT<sub>reg</sub> 细胞, 抑制 Th17 细胞的发育, 并介导 IL-10 的产生。同样, IL-37 是炎症、自身免疫和其他免疫学疾病的细胞因子。IL-37 蛋白在类风湿性关节炎患者的滑膜细胞中高表达, 但在健康人滑膜细胞中表达低水平[31]。银屑病患者的皮损和克罗恩病皮损的巨噬细胞中 IL-37 的表达也显著增加[27]。IL-37 是作为前蛋白合成的, 在刺激后, 它被加工成成熟形式[32]。脂多糖(LPS)与其他炎症刺激物和细胞因子一起激活 caspase-1, 被认为是负责 IL-1 家族前体成熟的主要裂解酶。IL-37 具有抗菌, 抗病毒, 中和内毒素, 抗肿瘤, 免疫调节等广谱功能, 对微生物具有普遍的杀灭作用。其作用机制主要是通过改变细菌细胞的通透性。它还具有提高 IL-8 等几种细胞因子的产生以扩大获得性免疫功能的能力[33]。对小鼠模型的研究已经得出 IL-37 下调炎症的结果。TLR、肿瘤坏死因子(TNF)等细胞因子可诱导炎性细胞因子的产生。诺德等人报道 IL-37 减弱上述过程, 从而发挥抗炎作用[31]。

本研究存在潜在的局限性。第一, 样本量相对较小。尽管有这样的发现, 显然需要进行大规模的前瞻性研究来确定 OSAS 及其亚组的 IL-35、IL-37 水平。其次, 我们的研究不包含 CPAP 治疗后的受试者的随访记录, 应进一步研究 IL-35 和 IL-37 的作用机制, 以使其在今后的研究中得到应用。

## 5. 结论

综上所述, 对 OSAS 患者炎症和氧化应激状态的进一步研究将有助于全面、深入地认识 OSAS 的发病机制。尽管各种研究证实炎症因子及代谢指标有助于 OSAS 的严重性的预测, 但更准确、更理想的指标有待于进一步发现及临床验证应用。炎症因子和阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征严重程度的相关性, 提出了可能的新的检验指标, 为深入探讨 OSAHS 的发病机制、临床评估、预后及疗效评估提供一定的参考价值。

## 参考文献

- [1] Taioufis, C., Thornopoulos, K., Dimitriadis, K., Anastasia, A., Dimitris, T., Christodoulos, S., *et al.* (2007) The Incre-



- mental Effect of Obstructive Sleep Apnoea Syndrome on Arterial Stiffness in Newly Diagnosed Essential Hypertensive Subjects. *Journal of Hypertension*, **26**, 141-146. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32801092c1>
- [2] Bhushan, B., Guleria, R., Misra, A., Pandey, R.M., Luthra, K., Vikram, N.K., *et al.* (2009) Obstructive Sleep Apnoea Correlates with C-Reactive Protein in Obese Asian Indians. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, **19**, 184-189. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2008.06.008>
- [3] Collison, L.W., Workman, C.J., Kuo, T.T., Boyd, K., Wang, Y., Vignali, K.M., *et al.* (2007) The Inhibitory Cytokine IL-35 Contributes to Regulatory T-Cell Function. *Nature*, **450**, 566-569. <https://doi.org/10.1038/nature06306>
- [4] Chaturvedi, V., Collison, L.W., Guy, C.S., Workman, C.J. and Vignali, D.A.A. (2011) Cutting Edge: Human Regulatory T Cells Require IL-35 to Mediate Suppression and Infectious Tolerance. *Journal of Immunology*, **186**, 6661-6666. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100315>
- [5] Li, X., Mai, J., Virtue, A., Yin, Y., Gong, R., Sha, X., *et al.* (2012) IL-35 Is a Novel Responsive Anti-Inflammatory Cytokine—A New System of Categorizing Anti-Inflammatory Cytokines. *PLoS ONE*, **7**, e33628. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033628>
- [6] Lee, Y.K. and Mazmanian, S.K. (2010) Has the Microbiota Played a Critical Role in the Evolution of the Adaptive Immune System? *Science*, **330**, 1768-1773. <https://doi.org/10.1126/science.1195568>
- [7] Chen, P. and Fang, S. (2004) The Expression of Human Antimicrobial Peptide LL-37 in the Human Nasal Mucosa. *The American Journal of Rhinology*, **18**, 381-385. <https://doi.org/10.1177/194589240401800608>
- [8] Guilleminault, C., Tilkian, A. and Dement, W.C. (1976) The Sleep Apnea Syndromes. *Annual Review of Medicine*, **27**, 465-484. <https://doi.org/10.1146/annurev.me.27.020176.002341>
- [9] Marcus, C.L., Brooks, L.J., Draper, K.A., Gozal, D., Halbower, A.C., Jones, J., *et al.* (2012) Diagnosis and Management of Childhood Obstructive Sleep Apnea Syndrome, *Pediatrics*, **130**, 576-584. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-1671>
- [10] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(1): 9-12.
- [11] De Luca Canto, G., Pacheco-Pereira, C., Aydinov, S., Major, P.W., Flores Mir, C. and Gozal, D. (2014) Biomarkers Associated with Obstructive Sleep Apnea: A Scoping Review. *Sleep Medicine Reviews*, **23**, 28-45. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2014.11.004>
- [12] Katz, E.S. and D'Ambrosio, C.M. (2010) Pediatric Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Clinics in Chest Medicine*, **31**, 221-234. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2010.02.002>
- [13] Farber, J.M. (2002) Clinical Practice Guideline: Diagnosis and Management of Childhood Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Pediatrics*, **110**, 1255-1257. <https://doi.org/10.1542/peds.110.6.1255-a>
- [14] Ryan, S., Taylor, C.T. and McNicholas, W.T. (2009) Systemic Inflammation: A Key Factor in the Pathogenesis of Cardiovascular Complications in Obstructive Sleep Apnoea Syndrome. *Thorax*, **64**, 631-636.
- [15] Minoguchi, K., Tazaki, T., Yokoe, T., Minoguchi, H., Watanabe, Y., Yamamoto, M., *et al.* (2004) Elevated Production of Tumor Necrosis Factor-Alpha by Monocytes in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Chest*, **126**, 1473-1479. <https://doi.org/10.1378/chest.126.5.1473>
- [16] Lui, M.M., Lam, J.C., Mak, H.K., Xu, A., Ooi, C., Lam, D.C., *et al.* (2009) C-Reactive Protein Is Associated with Obstructive Sleep Apnea Independent of Visceral Obesity. *Chest*, **135**, 950-956. <https://doi.org/10.1378/chest.08-1798>
- [17] Mehra, R., Storfer-Isser, A., Kirchner, H.L., Johnson, N., Jenny, N., Tracy, R.P., *et al.* (2006) Soluble Interleukin 6 Receptor: A Novel Marker of Moderate to Severe Sleep-Related Breathing Disorder. *Archives of Internal Medicine*, **166**, 1725-1731. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.16.1725>
- [18] Nural, S., Gunay, E., Halici, B., Celik, S. and Unlu, M. (2013) Inflammatory Processes and Effects of Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) in Overlap Syndrome. *Inflammation*, **36**, 66-74. <https://doi.org/10.1007/s10753-012-9520-z>
- [19] Svensson, M., Venge, P., Janson, C. and Lindberg, E. (2012) Relationship between Sleep-Disordered Breathing and Markers of Systemic Inflammation in Women from the General Population. *Journal of Sleep Research*, **21**, 147-154. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2011.00946.x>
- [20] Yokoe, T., Minoguchi, K., Matsuo, H., Oda, N., Minoguchi, H., Yoshino, G., *et al.* (2003) Elevated Levels of C-Reactive Protein and Interleukin-6 in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome Are Decreased by Nasal Continuous Positive Airway Pressure. *Circulation*, **107**, 1129-1134. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000052627.99976.18>
- [21] Vgontzas, A.N., Papanicolaou, D.A., Bixler, E.O., Kales, A., Tyson, K. and Chrousos, G.P. (1997) Elevation of Plasma Cytokines in Disorders of Excessive Daytime Sleepiness: Role of Sleep Disturbance and Obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **82**, 1313-1316. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.5.3950>

- [22] Zandian, M., Mott, K.R., Allen, S.J., Dumitrascu, O., Kuo, J.Z. and Ghiasi, H. (2011) Use of Cytokine Immunotherapy to Block CNS Demyelination Induced by a Recombinant HSV-1 Expressing IL-2. *Gene Therapy*, **18**, 734-742. <https://doi.org/10.1038/gt.2011.32>
- [23] Kochetkova, I., Golden, S., Holderness, K., Callis, G. and Pascual, D.W. (2010) IL-35 Stimulation of CD39+ Regulatory T Cells Confers Protection against Collagen II-Induced Arthritis via the Production of IL-10. *Journal of Immunology*, **184**, 7144-7153. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0902739>
- [24] Whitehead, G.S., Wilson, R.H., Nakano, K., Burch, L.H., Nakano, H. and Cook, D.N. (2012) IL-35 Production by Inducible Costimulator (ICOS)-Positive Regulatory T Cells Reverses Established IL-17-Dependent Allergic Airways Disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **129**, 207-215.E5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.08.009>
- [25] Wirtz, S., Billmeier, U., McHedlidze, T., Blumberg, R.S. and Neurath, M.F. (2011) Interleukin-35 Mediates Mucosal Immune Responses That Protect against T-Cell-Dependent Colitis. *Gastroenterology*, **141**, 1875-1886. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.07.040>
- [26] Devergne, O., Birkenbach, M. and Kieff, E. (1997) Epstein-Barr Virus-Induced Gene 3 and the p35 Subunit of Interleukin 12 form a Novel Heterodimeric Hematopoietin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **94**, 12041-12046. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.22.12041>
- [27] Yang, J., Yang, M., Htut, T.M., Ouyang, X., Hanidu, A., Li, X., *et al.* (2008) Epstein-Barr Virus-Induced Gene 3 Negatively Regulates IL-17, IL-22 and ROR $\gamma$ t. *European Journal of Immunology*, **38**, 1204-1214. <https://doi.org/10.1002/eji.200838145>
- [28] Frank, G.M., Divito, S.J., Maker, D.M., Xu, M. and Hendricks, R.L. (2010) A Novel P40-Independent Function of IL-12P35 Is Required for Progression and Maintenance of Herpes Stromal Keratitis. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, **51**, 3591-3598. <https://doi.org/10.1167/iovs.09-4368>
- [29] Ye, S., Wu, J., Zhou, L., Lv, Z., Xie, H. and Zheng, S. (2013) Interleukin-35: The Future of Hyperimmune-Related Diseases? *Journal of Interferon and Cytokine Research*, **33**, 285-291. <https://doi.org/10.1089/jir.2012.0086>
- [30] Collison, L.W., Delgoffe, G.M., Guy, C.S., Vignali, K.M., Chaturvedi, V., Fairweather, D.L., *et al.* (2012) The Composition and Signaling of the IL-35 Receptor Are Unconventional. *Nature Immunology*, **13**, 290-299. <https://doi.org/10.1038/ni.2227>
- [31] Nold, M.F., Nold-Petry, C.A., Zepp, J.A., Palmer, B.E., Bufler, P. and Dinarello, C.A. (2010) IL-37 Is a Fundamental Inhibitor of Innate Immunity. *Nature Immunology*, **11**, 1014-1022. <https://doi.org/10.1038/ni.1944>
- [32] Boraschi, D., Lucchesi, D., Hainzl, S., Leitner, M., Maier, E., Mangelberger, D., *et al.* (2011) IL-37: A New Anti-Inflammatory Cytokine of the IL-1 Family. *European Cytokine Network*, **22**, 127-147. <https://www.jle.com/10.1684/ecn.2011.0288>
- [33] de Smet, K. and Contreras, R. (2005) Human Antimicrobial Peptides: Defensins, Cathelicidins and Histatins. *Biotechnology Letters*, **27**, 1337-1347. <https://doi.org/10.1007/s10529-005-0936-5>