

DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2024.03.09

IL-34 的生物学特性及其在疾病中的进展*

丁红梅^{1a}, 陈立明^{1b}, 吴万通², 白雪^{1a}, 王毅^{1a} (1.天津市天津医院 a.检验科, b. 肛肠外科, 天津 300211; 2.天津市东丽医院检验科, 天津 300300)

摘要: 白细胞介素-34 (interleukin-34, IL-34) 是白细胞介素家族新成员, 与集落刺激因子-1 (CSF-1) 具有一种共同的受体——集落刺激因子-1 受体 (CSF-1R), CSF-1R 对单核吞噬细胞发育、稳态和功能至关重要。在机体稳态下, IL-34 在髓系细胞发育以及调节先天性和获得性免疫反应中均发挥着重要作用。在病理状态下, IL-34 与炎症、自身免疫病、感染性疾病、神经系统疾病、肿瘤等多种疾病的发病机制有关, 并与疾病的进展和预后密切相关。该文对 IL-34 的生物学特性和功能及其在疾病中的研究进展进行综述。

关键词: 白细胞介素-34; 炎症; 自身免疫病; 感染性疾病; 神经系统疾病; 肿瘤

中图分类号: R446

文献标志码: A

白细胞介素-34 (interleukin-34, IL-34) 是白细胞介素家族新成员, 2008 年, Lin 等^[1] 在研究细胞间信号传导的分泌蛋白和受体系统时证实其为集落刺激因子-1 受体 (colony stimulating factor-1 receptor, CSF-1R) 的组织特异性配体。目前 CSF-1R 有 2 个已知的配体: 集落刺激因子-1 (colony stimulating factor-1, CSF-1) 和 IL-34。CSF-1 是最早发现的集落刺激因子, 其通过与 CSF-1R 结合, 在单核吞噬细胞的分化、发育、稳态和功能中发挥关键作用^[2]。本文主要就 IL-34 的生物学特性和功能及其在疾病中的研究进展进行综述。

1 IL-34 的生物学特性和功能

1.1 IL-34 基因和结构 人 IL-34 基因位于染色体 16q22.1, 与黑猩猩、大鼠和小鼠的 IL-34 基因分别具有 99.6%、72% 和 71% 的氨基酸序列同源性^[1]。成熟的人 IL-34 是由 242 个氨基酸组成的同源二聚体蛋白, 相对分子质量 ($M_r \times 10^3$) 为 39。IL-34 三级结构的重要部分是位于 Asn76 和 Asn100 的 N-糖基化位点, 对 IL-34 的稳定性和正确折叠至关重要。IL-34 的一种高度保守的特征是包含半胱氨酸残基, 其对分子内二硫键的形成至关重要。IL-34 结构包括 2 个 β 链、4 个短螺旋和 4 个长螺旋, 具有与 CSF-1 同源的反平行四螺旋核心。

1.2 IL-34 的受体及信号通路 CSF-1R 是 IL-34 的主要功能受体, 表达于巨噬细胞、单核细胞、髓样前体细胞和树突状细胞以及一些非造血细胞等^[3]。IL-34 与 CSF-1R 结合可激活多个信号通路, 包括细胞外信号调节蛋白激酶 1 和 2 (extracellular signal regulated protein kinases 1 and 2, ERK1/2), 黏着斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK), Janus 激酶 (Janus kinase, JAK), c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase,

JNK), p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK), 磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3 kinase / protein kinase B, PI3K/AKT), 核因子 κ B (nuclear factor kappa Beta, NF- κ B), 信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 和 Src 激酶家族等。这些信号通路在 IL-34 介导的细胞存活、增殖、分化、细胞骨架组织、细胞黏附和迁移以及细胞因子/趋化因子表达中发挥重要作用^[4-6]。IL-34 还存在另外两种受体: 受体型蛋白酪氨酸磷酸酶- ζ (protein-tyrosine phosphatase- ζ , PTP- ζ) 和多配体蛋白聚糖 1 (syndecan 1)。PTP- ζ 是一种细胞表面硫酸软骨素蛋白多糖, 主要在中枢神经系统的神经祖细胞、神经元和神经胶质细胞上表达并参与多种神经功能。IL-34 与 PTP- ζ 相互作用可通过 PTP- ζ 下游效应分子 FAK 和桩蛋白 (paxillin) 酪氨酸磷酸化增加, 诱发一系列信号级联反应, 抑制特定细胞 (如人胶质母细胞瘤细胞) 的增殖、克隆和运动性^[7]。此外, IL-34 还可结合 syndecan 1——一种 I 型跨膜硫酸乙酰肝素蛋白聚糖, 其与 IL-34 诱导的体外巨噬细胞 CSF-1R 活化相关^[8]。

1.3 IL-34 的表达及功能 IL-34 在脑组织和皮肤中含量最高, 分别由神经元和角质形成细胞表达, 在脑组织小胶质细胞和皮肤朗格汉斯细胞的发育和功能维持中发挥了重要作用^[9]。IL-34 还广泛表达于心、肺、肝、肾、睾丸、肠、胸腺、脾、前列腺和淋巴结等人体各种组织中^[3,9]。在髓系细胞发育方面, IL-34 与 CSF-1 具有相似的功能, 二者都可以促进单核细胞向 M2 极化巨噬细胞分化, 并使 Kupffer 细胞极化为 M2 表型^[10]。IL-34 还表现出不同于 CSF-1 的特殊功能, IL-34 可促进单核细胞向小胶质细胞分化, 刺激脾细胞分化为具有 B 细胞激活功能的单核细胞^[5]。一项体外实验表

* 基金项目: 天津市卫健委、天津市中医药管理局、中医中西医结合科研课题 (2021030); 天津市自然科学基金面上项目 (22JCYBJC00310)。

作者简介: 丁红梅, 1980 年生, 女, 副主任技师, 博士, 主要从事自身免疫病的发病机制及实验诊断研究。

通信作者: 王毅, 主任技师, E-mail: 13820209817@163.com。

明,IL-34 可通过激活 PI3K、Src、FAK 和 ERK1/2 信号通路,促进人脐静脉内皮细胞和人内皮集落细胞形成血管结构^[11]。促炎细胞因子、感染、组织损伤或病原体等炎症相关刺激可诱导 IL-34 表达。IL-34 在调节先天性和获得性免疫反应中发挥着重要作用。IL-34 可通过诱导促炎细胞因子、趋化因子以及金属蛋白酶的产生放大炎症反应^[4]。另一方面,IL-34 可通过改变巨噬细胞表型、调节细胞因子和趋化因子的表达以及作为调节性 T 细胞相关细胞因子等发挥免疫抑制作用^[5,12]。IL-34 可诱导单核细胞向 M2 极化巨噬细胞分化,其对 NK 和 T 细胞反应具有免疫抑制效应。IL-34 刺激可使巨噬细胞的细胞因子和趋化因子表达模式转变为抗炎性。此外,IL-34 可由调节性 T 细胞产生,并增强调节性 T 细胞的免疫抑制作用。

2 IL-34 与疾病的关系

2.1 IL-34 与炎性或自身免疫病 IL-34 参与了多种炎性或自身免疫病的发病机制,包括类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA)、系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE)、干燥综合征 (Sjogren's syndrome, SS)、慢性炎症肠病、炎性肾脏疾病等。研究发现,RA 患者体内 IL-34 的表达水平升高,并与类风湿因子、血沉、C 反应蛋白、疾病活动度评分、放射学进展、滑膜炎病理严重程度等密切相关^[13-14]。IL-34 可通过促进炎症细胞因子产生和分泌、促进 RANKL 诱导的破骨细胞生成、调控滑膜成纤维细胞增殖和存活以及促进新生血管生成等机制参与 RA 的发病^[14-17]。SLE 患者血清中可检测到 IL-34 表达水平升高,并与疾病活动指数、抗双链 DNA 抗体滴度、血沉、C 反应蛋白呈正相关,而与补体 (C3、C4) 水平呈负相关^[18]。IL-34 也是狼疮性肾炎的独立危险因素,IL-34 可通过促进肾内巨噬细胞的聚集,促进狼疮性肾炎的发病^[19]。Cicca 等^[20]发现 SS 患者炎性唾液腺中 IL-34 mRNA 表达水平增加,并与 TNF- α 、IL-1 β 、IL-17 和 IL-23p19 的表达水平升高相关,IL-34 的表达伴随着唾液腺中促炎表型单核细胞的扩增。在慢性炎症性肠病 (如 crohn 病和溃疡性结肠炎) 患者的受损肠道中,IL-34 的水平显著增加,TNF- α 过量表达可刺激肠道固有层免疫细胞产生 IL-34,进而激活 NF- κ B 和 MAPK 信号通路,刺激免疫细胞和上皮细胞产生促炎性细胞因子和趋化因子如 TNF- α 、IL-6 和 CCL20^[21-22]。因此,IL-34 被认为介导了 1 个正反馈环路,通过在炎症部位富集促炎细胞因子以及促进炎症性淋巴细胞的浸润,导致炎症反应的放大。此外,IL-34 在肾脏疾病炎症过程中也起着重要的病理作用。在小鼠缺血再灌注肾损伤模型中,急性期肾小管上皮细胞 IL-34 的表达量迅速增加,并通过炎症肾脏中巨噬细胞和中性粒细胞浸润,促进肾小管的破坏,慢性期 IL-34 通过增强肾内巨噬细胞的浸润和髓样细胞的增殖,加重肾脏炎症的进展^[23]。

2.2 IL-34 与感染性疾病 Covalada 等^[24]2010 年首次报道马传染性贫血病毒 (equine infectious anemia virus, EIAV) 感染增强了单核细胞衍生的巨噬细胞中 IL-34 的表达水平,IL-34 可能通过促进巨噬细胞增殖,进而增强病毒的复制和传播。人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus,

HIV) 是一种与 EIAV 密切相关的逆转录病毒,巨噬细胞是 HIV 早期感染病毒潜伏的存储库。研究发现,IL-34 可增强巨噬细胞对 1 型 HIV (HIV-1) 感染的抵抗力^[25]。小胶质细胞是中枢神经系统中 HIV-1 最重要的靶细胞,IL-34 可通过 CSF-1R 介导的机制,增强小胶质细胞中 HIV-1 的复制,IL-34 还可通过维持巨噬细胞的极化和提供关键的促存活信号,保护感染的巨噬细胞/小胶质细胞抵抗凋亡,进而参与 HIV 相关神经病理机制^[9,26]。此外,甲型流感病毒 (influenza A virus, IAV)、丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 感染患者体内均可检测到 IL-34 表达量升高,IL-34 可作为 HCV 感染慢性肝纤维化的促纤维化因子^[27-28]。另一方面,有报道显示 IL-34 对乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染具有保护作用。Cheng 等^[29]采用体外和体内实验检测发现 IL-34 具有抗病毒活性,其可抑制 HBV 感染的肝细胞中 HBV 的复制。

研究显示,除了上述病毒感染,IL-34 还与细菌和寄生虫感染有关^[5,9]。Lin 等^[30]通过动物体内实验发现,IL-34 可改善多菌败血症的存活率和细菌清除率,对败血症具有潜在治疗作用,激活 IL-34 可能成为开发败血症治疗药物的新靶点。IL-34 在感染中发挥致病作用还是保护作用目前尚存在争议。IL-34 发挥作用可能取决于感染的病原体种类、感染部位和感染阶段以及 IL-34 的表达位置,但还需深入研究。

2.3 IL-34 与神经系统疾病 神经炎症伴随小胶质细胞增殖和活化是阿尔茨海默病、帕金森病和朊病毒疾病以及其他神经退行性疾病的主要特点。小胶质细胞可被损伤、感染或神经退行性变等各种触发因素激活,根据周围微环境中刺激信号的类型,小胶质细胞可表现出不同的激活表型,包括抗炎表型和促炎表型,产生有益或有害的影响。近来研究显示,小胶质细胞的发育和维持依赖于 IL-34 信号传导。IL-34 可通过调节小胶质细胞功能发挥强烈的神经保护作用。另一方面,IL-34 对小胶质细胞的慢性激活可伴随髓细胞特异性转录因子 (如 PU.1 和 C/EBP- α) 的过度活化,进而增强促炎细胞因子的表达和神经系统疾病的慢性炎症^[31]。

阿尔茨海默病是一种以 β 淀粉样蛋白异常沉积为主要病理特征的进行性神经退行性疾病。研究发现,IL-34 在阿尔茨海默病中具有非常重要的作用,它可以选择性和特异性地增强小胶质细胞的神经保护作用,促进小胶质细胞增殖和清除 β 淀粉样蛋白,从而使 β 淀粉样蛋白介导的神经毒性作用减弱^[32]。朊病毒疾病是一种传染性神经退行性疾病,由细胞朊病毒蛋白的错误折叠异构体在中枢神经系统中的积累引起。小胶质细胞的激活和增殖并伴随着各种细胞因子和趋化因子水平的升高是朊病毒疾病的重要特征。小胶质细胞在朊病毒疾病进展中的作用目前还存在争议^[33],有研究表明小胶质细胞的激活在朊病毒疾病相关神经元损伤中发挥神经保护作用。相反,另有研究表明小胶质细胞的慢性激活可能对防御朊病毒产生不利影响。在一项朊病毒疾病的小鼠模型中研究发现,IL-34/CSF-1R 信号在朊病毒感染的微环境中激活,选择性抑制 IL-34 后小胶质细胞增殖减少,靶向 IL-34/CSF-1R 调节小胶质细胞数量可

能成为中枢神经系统疾病的重要治疗策略^[34]。亨廷顿病是一种遗传性神经退行性疾病,由异常蛋白 mHTT_{x1} 的积累引起。研究发现^[35],mHTT_{x1} 可产生应激性神经环境激活 IκB 激酶 β(IKKβ),促进 mHTT_{x1} 的聚集,进而诱导 procaspase-3 和 IL-34 的产生。IL-34 分泌增加可向小胶质细胞发出信号,表达神经保护因子并促进其存活。但 IL-34 的慢性激活可能导致小胶质细胞的病理性激活,表现为炎性细胞因子和坏死因子的产生增强,通过非细胞自主相互作用导致神经元的退化和死亡。

2.4 IL-34 与肿瘤 IL-34 在肝癌、乳腺癌、卵巢癌、骨肉瘤、多发性骨髓瘤、黑色素瘤、结肠癌和肺癌等多种肿瘤中表达升高,并与肿瘤的发生、进展及预后不良密切相关^[36]。肝母细胞瘤是最常见的儿童肝脏肿瘤,肝母细胞瘤细胞中的 IL-34 可能通过自分泌和旁分泌机制促进肿瘤进展。IL-34 可能以旁分泌方式诱导巨噬细胞趋化性,并以自分泌方式诱导肿瘤细胞增殖和化疗耐药性,抑制 IL-34 可能是肝母细胞瘤新的潜在治疗靶点^[37]。肿瘤临床治疗经常面临耐药性的问题,产生耐药性的肿瘤部位包含大量免疫抑制巨噬细胞,其对癌细胞不产生免疫应答。研究发现^[12],IL-34 可通过旁分泌途径在肿瘤微环境中诱导免疫抑制性肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAM)产生,从而导致抗肿瘤治疗耐药性。三阴性乳腺癌是一种侵袭性乳腺癌亚型,研究发现,三阴性乳腺癌细胞释放的 IL-34 是调节肿瘤微环境中髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)积累的重要免疫调节因素。IL-34 可诱导髓系干细胞分化为单核细胞 MDSCs(monocytic MDSCs, M-MDSCs),其募集调节性 T 细胞,同时抑制向多形核 MDSCs(polymorphonuclear MDSCs, PMN-MDSCs)分化, M-MDSCs 增加有助于产生免疫抑制性肿瘤微环境, PMN-MDSCs 减少抑制血管生成,导致对化疗产生耐药性^[38]。在结肠癌肿瘤微环境中的多种细胞均可产生 IL-34,包括结肠癌细胞、肿瘤相关巨噬细胞和癌症相关成纤维细胞等,IL-34 通过刺激免疫细胞产生 TNF-α、参与调节性 T 细胞的免疫抑制功能以及与巨噬细胞作用等方式调节肿瘤微环境中上述细胞的促肿瘤功能^[39]。

3 IL-34 检测技术的进展

作为一种较新发现的细胞因子,IL-34 检测目前在临床上尚未广泛开展。IL-34 检测主要实验方法包括酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)、流式细胞术(flow cytometry, FACS)、免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)、实时定量聚合酶链式反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)、免疫印迹法(Western blot)等。ELISA 法是定量检测血清、血浆等样本中 IL-34 含量的主要方法,具有操作简单、灵敏度高、特异性强、可量化分析等优点。FACS 可对不同细胞亚群中细胞表面或细胞内 IL-34 的含量进行检测,实现在细胞水平的量化分析,具有灵敏度高、准确定量等优点,但操作过程较繁琐,对实验人员技术要求较高。IHC 可对组织或细胞中 IL-34 的表达水平进行分析,能够直接观察 IL-34 在特定组织和不同细胞类型中的分布,但该方法只能进行半定量分析,且结果判读

具有一定的主观性。qRT-PCR 可检测 IL-34 mRNA 的表达水平,具有高灵敏度和高特异性,并可进行定量分析。Western blot 可检测 IL-34 蛋白的表达水平,并验证 ELISA 法的检测结果,但该方法操作步骤繁琐,耗时长,对样本浓度要求高,不能精确定量。相信随着 IL-34 在各种疾病中研究的不断深入,更多具有高灵敏度和特异性、适用于临床的新的检测方法将会被研发出来,从而为疾病的早期诊断和个性化治疗提供帮助。

4 总结与展望

IL-34 是细胞因子家族中的新成员,在特定髓系细胞发育中发挥重要作用。在病理状态下,IL-34 与炎性、自身免疫、感染性疾病、神经系统疾病、肿瘤等多种疾病有关。但目前研究主要揭示了 IL-34 表达与疾病进展和预后之间的相关性,影响 IL-34 表达的分子机制及其在疾病中的真正作用并不十分清楚。此外,IL-34 在特定病理状态下起致病作用还是保护作用似乎是疾病依赖性的,也为揭示 IL-34 的作用增加了一定难度。IL-34 在疾病中是否真正具有促进炎症进展或免疫调节特性,或者仅仅是炎症的标志物,需要进一步深入研究,从而揭示 IL-34 能否作为预测性生物学标志物甚至治疗靶点。随着质谱流式细胞术、多参数流式细胞分析、单细胞测序、空间转录组等新技术的发展以及与动物模型和条件诱变相结合,将有助于学者进一步阐明 IL-34 的功能及作用机制,从而为临床提供重要的治疗和预防策略。

5 参考文献

- [1] Lin HS, Lee E, Hestir K, *et al.* Discovery of a cytokine and its receptor by functional screening of the extracellular proteome[J]. *Science*, 2008, 320(5877):807-811.
- [2] Muñoz-García J, Cochonneau D, Télétchéa S, *et al.* The twin cytokines interleukin-34 and CSF-1: masterful conductors of macrophage homeostasis[J]. *Theranostics*, 2021, 11(4):1568-1593.
- [3] Lelios I, Cansever D, Utz SG, *et al.* Emerging roles of IL-34 in health and disease[J]. *J Exp Med*, 2020, 217(3):e20190290.
- [4] Guillonnet C, Bézie S, Anegón I. Immunoregulatory properties of the cytokine IL-34[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(14):2569-2586.
- [5] Otsuka R, Wada H, Seino KI. IL-34, the rationale for its expression in physiological and pathological conditions[J]. *Semin Immunol*, 2021, 54:101517.
- [6] Xiang CG, Li H, Tang W. Targeting CSF-1R represents an effective strategy in modulating inflammatory diseases[J]. *Pharmacol Res*, 2023, 187:106566.
- [7] Nandi SY, Cioco M, Yeung YG, *et al.* Receptor-type protein-tyrosine phosphatase ζ is a functional receptor for interleukin-34[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(30):21972-21986.
- [8] Van Raemdonck K, Umar S, Palasiewicz K, *et al.* Interleukin-34 reprograms glycolytic and osteoclastic rheumatoid arthritis macrophages via syndecan 1 and macrophage colony-stimulating factor receptor[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(11):2003-2014.
- [9] Baghdadi M, Umeiyama Y, Hama N, *et al.* Interleukin-34, a comprehensive review[J]. *J Leukoc Biol*, 2018, 104(5):931-951.

- [10] Zhao ZF, Pan GR, Tang CY, *et al.* IL-34 inhibits acute rejection of rat liver transplantation by inducing kupffer cell M2 polarization [J]. *Transplantation*, 2018, 102(6):e265-e274.
- [11] Ségaly AI, Mohamadi A, Dizier B, *et al.* Interleukin-34 promotes tumor progression and metastatic process in osteosarcoma through induction of angiogenesis and macrophage recruitment [J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(1):73-85.
- [12] Baghdadi M, Wada H, Nakanishi S, *et al.* Chemotherapy-induced IL34 enhances immunosuppression by tumor-associated macrophages and mediates survival of chemoresistant lung cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(20):6030-6042.
- [13] Li N, Jiang L, Cai YH, *et al.* The correlation between interleukin-34 and bone erosion under ultrasound in rheumatoid arthritis [J]. *Mod Rheumatol*, 2020, 30(2):269-275.
- [14] Alzoubi O, Meyer A, Gonzalez TP, *et al.* Significance of IL-34 and SDC-1 in the pathogenesis of RA cells and preclinical models [J]. *Clin Immunol*, 2023, 251:109635.
- [15] Udomsinprasert W, Jittikoon J, Honsawek S. Interleukin-34 as a promising clinical biomarker and therapeutic target for inflammatory arthritis [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2019, 47:43-53.
- [16] Elkhider A, Wei J, Al-Azab M, *et al.* IL-34 modulates rheumatoid synovial fibroblasts proliferation and migration via ERK/AKT signaling pathway [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2020, 38(3):479-487.
- [17] Yang HQ, Luo Y, Lai XF. IL-34 regulates MAPKs, PI3K/Akt, JAK and NF- κ B pathways and induces the expression of inflammatory factors in RA-FLS [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2022, 40(9):1779-1788.
- [18] El-Banna HS, El Khouly RM, Gado SE. Elevated serum interleukin-34 level in juvenile systemic lupus erythematosus and disease activity [J]. *Clin Rheumatol*, 2020, 39(5):1627-1632.
- [19] Wada Y, Gonzalez-Sanchez HM, Weinmann-Menke J, *et al.* IL-34-dependent intrarenal and systemic mechanisms promote lupus nephritis in MRL-*Fas*^{lpr} mice [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30(2):244-259.
- [20] Ciccia F, Alessandro R, Rodolico V, *et al.* IL-34 is overexpressed in the inflamed salivary glands of patients with Sjogren's syndrome and is associated with the local expansion of pro-inflammatory CD14 (bright) CD16⁺ monocytes [J]. *Rheumatology*, 2013, 52(6):1009-1017.
- [21] Monteleone G, Franzè E, Troncone E, *et al.* Interleukin-34 mediates cross-talk between stromal cells and immune cells in the gut [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:873332.
- [22] Ge Y, Huang M, Zhu XM, *et al.* Biological functions and clinical implications of interleukin-34 in inflammatory diseases [J]. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2020, 119:39-63.
- [23] Baek JH, Zeng R, Weinmann-Menke J, *et al.* IL-34 mediates acute kidney injury and worsens subsequent chronic kidney disease [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(8):3198-3214.
- [24] Covalada L, Fuller FJ, Payne SL. EIAV S2 enhances pro-inflammatory cytokine and chemokine response in infected macrophages [J]. *Virology*, 2010, 397(1):217-223.
- [25] Paquin-Proulx D, Greenspun BC, Kitchen SM, *et al.* Human interleukin-34-derived macrophages have increased resistance to HIV-1 infection [J]. *Cytokine*, 2018, 111:272-277.
- [26] Zhang JS, Lohani SC, Cheng YL, *et al.* Human microglia extensively reconstitute in humanized-BLT mice with human interleukin-34 transgene and support HIV-1 brain infection [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:672415.
- [27] Yu GZ, Bing YT, Zhu SY, *et al.* Activation of the interleukin-34 inflammatory pathway in response to influenza A virus infection [J]. *Am J Med Sci*, 2015, 349(2):145-150.
- [28] Preisser L, Miot C, Le Guillou-Guillemette H, *et al.* IL-34 and macrophage colony-stimulating factor are overexpressed in hepatitis C virus fibrosis and induce profibrotic macrophages that promote collagen synthesis by hepatic stellate cells [J]. *Hepatology*, 2014, 60(6):1879-1890.
- [29] Cheng ST, Tang H, Ren JH, *et al.* Interleukin-34 inhibits hepatitis B virus replication *in vitro* and *in vivo* [J]. *PLoS One*, 2017, 12(6):e0179605.
- [30] Lin X, Luo HC, Yan XX, *et al.* Interleukin-34 ameliorates survival and bacterial clearance in polymicrobial sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46(6):e584-e590.
- [31] Walker DG, Tang TM, Lue LF. Studies on colony stimulating factor receptor-1 and ligands colony stimulating factor-1 and interleukin-34 in Alzheimer's disease brains and human microglia [J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9:244.
- [32] Chhetri G. Emerging roles of IL-34 in neurodegenerative and neurological infectious disease [J]. *Int J Neurosci*, 2023, 133(6):660-671.
- [33] Peggion C, Stella R, Lorenzon P, *et al.* Microglia in prion diseases: angels or demons? [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20):7765.
- [34] Xia Y, Chen C, Chen J, *et al.* Enhanced M-CSF/CSF1R signaling closely associates with PrPSc accumulation in the scrapie-infected cell line and the brains of scrapie-infected experimental rodents [J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(10):6534-6551.
- [35] Khoshnan A, Sabbaugh A, Calamini B, *et al.* IKK β and mutant huntingtin interactions regulate the expression of IL-34: implications for microglial-mediated neurodegeneration in HD [J]. *Hum Mol Genet*, 2017, 26(21):4267-4277.
- [36] Monteleone G, Franzè E, Maresca C, *et al.* Targeted therapy of interleukin-34 as a promising approach to overcome cancer therapy resistance [J]. *Cancers*, 2023, 15(3):971.
- [37] Irie T, Yoshii D, Komohara Y, *et al.* IL-34 in hepatoblastoma cells potentially promote tumor progression via autocrine and paracrine mechanisms [J]. *Cancer Med*, 2022, 11(6):1441-1453.
- [38] Kajihara N, Kobayashi T, Otsuka R, *et al.* Tumor-derived interleukin-34 creates an immunosuppressive and chemoresistant tumor microenvironment by modulating myeloid-derived suppressor cells in triple-negative breast cancer [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72(4):851-864.
- [39] Franzè E, Marafini I, Troncone E, *et al.* Interleukin-34 promotes tumorigenic signals for colon cancer cells [J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1):245.

(收稿日期:2023-10-12)

(本文编辑:许晓蒙)