

白细胞介素-10的免疫双重作用及抗炎应用进展

王贞丽¹, 秦欢², 王建刚³, 丁会芹^{2,3}

(1 中国人民解放军海军青岛特勤疗养中心质量管理科, 山东 青岛 266071;

2 青岛大学基础医学院; 3 康立泰生物医药(青岛)有限公司)

[摘要] 白细胞介素-10(IL-10)是抗炎细胞因子,近年来,大量研究显示 IL-10 兼具免疫刺激和免疫抑制的双重作用。本文分析了 IL-10 发挥双重免疫调节作用的机制与主要抗炎作用通路,综述了 IL-10 在炎症疾病中的治疗潜力及 IL-10 的药物开发方向。

[关键词] 白细胞介素 10;免疫调节;炎症;基因治疗

[中图分类号] R979.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2096-5532(2023)02-0313-04

doi: 10.11712/jms.2096-5532.2023.59.061

[开放科学(资源服务)标识码(OSID)]



[网络出版] <https://kns.cnki.net/kcms2/detail/37.1517.R.20230522.1154.011.html>; 2023-05-23 17:09:07

ADVANCES IN THE DUAL IMMUNOREGULATORY ROLE OF INTERLEUKIN-10 AND ITS APPLICATION IN ANTI-INFLAMMATION WANG Zhenli, QIN Huan, WANG Jiangang, DING Huiqin (Quality Management Section of Qingdao Special Service Sanatorium Center of PLA Navy, Qingdao 266071, China)

[ABSTRACT] Interleukin-10 (IL-10) is an anti-inflammatory cytokine, and in recent years, a large number of studies have shown that IL-10 has the dual role of immunostimulation and immunosuppression. This article analyzes the mechanism of the dual immunoregulatory role of IL-10 and the main anti-inflammatory pathways of IL-10 and reviews the therapeutic potential of IL-10 in inflammatory diseases and the future direction for drug development.

[KEY WORDS] interleukin-10; immunomodulation; inflammation; genetic therapy

30年前,人们首次发现白细胞介素-10(IL-10),认为其是Th2细胞分泌的标志性细胞因子。在IL-10发现初期,人们便证明它可以抑制Th1细胞产生炎症细胞因子^[1],以及通过下调主要组织相容性复合体Ⅱ(MHC-Ⅱ)抑制单核细胞的抗原递呈能力,从而阻止T细胞特异性增殖^[2]。但随着研究的深入,人们逐渐发现IL-10不仅具有抗炎的免疫抑制作用,同时又有免疫刺激作用,这可能是阻碍IL-10临床应用的重要原因。本文通过对IL-10免疫双重作用的分析及抗炎作用的机制研究进展进行综述,分析IL-10抗炎方面的治疗潜力,旨在为IL-10抗炎作用的临床应用和药物开发提供参考依据。

1 IL-10 结构与来源

IL-10是由两个非共价键结合的单体组成的同型二聚体分子,分子量约36 000,每个单体由160个氨基酸组成,在单体之间存在两个二硫键连接。IL-10主要由活化的T细胞、单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞和B细胞分泌,其中T细胞是IL-10的主要来源^[3]。值得注意的是,近年来研究显示,一些非造血细胞(如上皮细胞)也能够产生

IL-10,当内源性和外源性递质(例如脂多糖、儿茶酚胺和cAMP升高药物)激活这些细胞时,IL-10就会释放出来^[4]。

2 IL-10 在免疫反应中的双重作用及影响因素

早先的研究认为,IL-10的主要作用是抑制炎症反应。然而,近些年的研究结果却表明IL-10可能存在免疫双重作用,即在某些情况下促进炎症反应的发生而非抗炎,这一作用可能是阻碍IL-10在炎症性疾病中应用的原因之一。例如,RENNICK等^[5]研究发现,IL-10缺陷型小鼠自发性发展为炎症性肠病(IBD),体内产生大量促炎细胞因子;而过表达IL-10的小鼠可以抵抗葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎,这表明内源性IL-10能够预防IBD的发生。此外,IL-10在胰腺炎^[6]、糖尿病^[7]、脓毒症^[8]动物模型中均表现出了抑制炎症作用。然而临床研究结果却与预期相反,给予重组人源IL-10(rhIL-10)病人临床症状并没有显著地改善,且疗效在病人间存在较大差异,rhIL-10对疾病严重程度高、内源性IL-10血清水平低病人的疗效高于疾病严重程度低、IL-10血清水平高的病人^[9];此外,低至中剂量的rhIL-10给药可改善病人临床症状,而高剂量rhIL-10全身给药促进疾病进展,这与血清促炎细胞因子水平升高有关^[10]。以上研究结果提示,IL-10的免疫双重作用取决于炎症程度和IL-10剂量,此外还与靶细胞类型、免疫反应阶段等有关。

2.1 IL-10 作用于不同靶细胞介导不同的免疫效应

IL-10在免疫系统中的作用可以分为固有免疫与适应性免疫两个方面。在固有免疫中IL-10作用于抗原递呈细胞

[收稿日期] 2021-03-25; **[修订日期]** 2023-03-31

[基金项目] 山东省新旧动能转换重大工程重大课题攻关项目(鲁发改重大办[2018]1268号);山东省重大科技创新工程项目(2018CXGC1404)

[第一作者] 王贞丽(1971-),女,硕士,副主任药师。E-mail: qd-wzhenli@163.com。

[通信作者] 丁会芹(1987-),女,博士,高级工程师。E-mail: dinghuiqin@kltparm.cn。

(APCs),主要诱导免疫抑制反应。APCs 如巨噬细胞(M ϕ)和树突状细胞(DCs)表达高水平的 IL-10 受体(IL-10R),并在激活后进一步上调其表达^[11],APCs 中 IL-10 信号通路的一般功能是维持免疫稳态,抑制促炎反应。因此,在固有免疫中 IL-10 发挥抗炎作用。

而适应性免疫中 IL-10 发挥免疫双重作用,这取决于 T 细胞的异质性。T 细胞主要参与适应性免疫,不同于 APCs 本身高表达 IL-10R,T 细胞一般在激活后才上调 IL-10R,即在幼稚 T 细胞中表达最低,在记忆 T 细胞中表达最高^[12]。因此,IL-10 影响 T 细胞在不同炎症阶段的功能。一方面,IL-10 在炎症过程中直接抑制 CD4⁺ T 细胞亚群的促炎效应^[13]。Foxp3 高表达的 CD4⁺ T 细胞是重要的促炎细胞,其表面表达 CD40L 蛋白,能够激活 B 细胞从而促进炎症的发生^[14]。此外 IL-10 还可影响 Foxp3⁺ 调节性 T 细胞(Foxp3⁺ Treg)的稳定性,抑制炎症的发生。而 1 型调节 T(TR1)细胞是一类 Foxp3 低表达的 CD4⁺ T 细胞,其特征是表达多种共抑制受体(LAG-3、TIM-3、PD-1、CTLA-4、TIGIT)但不表达 CD40L,研究发现 IL-10 能促进 TR1 细胞的稳定性和功能,发挥抗炎作用^[15]。此外,IL-10 还能够抑制 Th17 细胞的分化^[16]。另一方面,IL-10 调控 CD8⁺ T 细胞可能发挥相反的效应,肿瘤内 CD8⁺ T 细胞经 IL-10 诱导后释放 IFN- γ 和颗粒酶/穿孔素,IFN- γ 一般可促进炎症,但也有报道认为其与 IL-10 可能在免疫抑制中起协同抗炎作用;另外,IL-10 还刺激 CD8⁺ T 细胞的细胞毒性功能以及记忆免疫的形成,发挥促炎作用^[17]。

2.2 T 细胞中 IL-10 的浓度与功能的关系

在健康志愿者体内进行的 IL-10 临床试验显示,在脂多糖(LPS)诱导内毒素血症的情况下,高剂量的 rhIL-10 除了能够抑制 APCs 和 CD4⁺ T 细胞活化外,还可诱导细胞毒性 CD8⁺ T 细胞活化^[18]。提示 IL-10 的双重功能不仅依赖于靶细胞,还依赖于 IL-10 的浓度,即 APCs 和 CD4⁺ T 细胞在低浓度和高浓度 IL-10 水平时均可以被控制,而 CD8⁺ T 细胞则需要高浓度 IL-10 才能被激活。但是 IL-10 在什么情况下激活相同靶细胞(如 CD8⁺ T 细胞、Th1 细胞和 Th17 细胞)的促炎或抗炎信号还需要进一步的研究。此外,IL-10 的细胞来源和辅助因子(如其他细胞因子)是否会影响 IL-10 的双重功能尚不清楚。

在肿瘤治疗研究方面,NAING 等^[19]选择晚期实体瘤病人作为研究对象,聚乙二醇修饰的 IL-10(PEG-IL-10)以 1~40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 剂量每日一次皮下给药,研究药物安全性和耐受性,结果表明 PEG-IL-10 可激活全身免疫反应,免疫刺激细胞因子升高,血清中转化生长因子 β 降低,其中 1 例葡萄糖膜黑色素瘤病人和 4 例肾细胞癌病人以 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 剂量治疗 8 周后病情缓解。而在炎症性疾病的研究方面,FEDORAK 等^[20]应用 rhIL-10 (1~20 $\mu\text{g}/\text{kg}$)治疗轻度至中度活动性克罗恩病病人,结果显示 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 剂量的治疗效果最佳。此外 TILG 等^[21]研究显示,应用 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 剂量 rhIL-10 皮下注射治疗克罗恩病会导致病人血清 IFN- γ 水平升高,不仅没有观

察到对克罗恩病的临床疗效,反而观察到发热、头痛等副作用。以上结果提示低剂量 IL-10 可抑制 CD4⁺ T 细胞发挥抗炎作用,用于治疗炎症疾病;而高剂量 IL-10 可诱导 CD8⁺ T 细胞活化,抗炎作用减弱,但可用于抗肿瘤治疗。

3 IL-10 抗炎作用相关级联通路

IL-10 作用于靶细胞后发生何种反应取决于细胞表面 IL-10R 的参与和细胞内的信号级联^[22]。IL-10R 由 α 、 β 两个亚基组成,IL-10R α 主要表达于白细胞,与 IL-10 高亲和性结合,而 IL-10R β 则是广泛表达的,与 IL-10 辅助性结合。与 IL-10R α 亚单位相关的 Janus 激酶(JAK)和与 IL-10R β 亚单位相关的酪氨酸激酶(TYK)在 IL-10 的作用下发生磷酸化,然后激活信号转导蛋白和转录激活蛋白(STATs)同源/异源二聚化并移位到细胞核中,进而调节免疫反应,如降低 MHC-II 的表达,减少 APCs 分泌促炎细胞因子,以及上调参与调节巨噬细胞失活的肌腱膜纤维肉瘤基因 B 型蛋白,从而抑制炎症因子的表达。研究表明,除经典的 JAK-STAT 级联通路外,IL-10 还可以通过激活磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸-3-激酶(PI3K)/Akt 级联通路,增强抗凋亡因子 Bcl-2 和 Bcl-xl 的表达,同时降低 caspase-3 的表达水平,从而阻止细胞凋亡^[23]。EDDIEIP 等^[24]提出了另一条与 IL-10 代谢有关的机制通路:IL-10 抑制 LPS 诱导的葡萄糖摄取和糖酵解,并促进氧化磷酸化;此外,IL-10 通过激活 STAT-DDIT4 通路抑制雷帕霉素靶蛋白(mTOR)靶点的活性来控制细胞代谢,并认为 IL-10 的这种代谢控制对炎症的控制至关重要。因此,与其多重来源一样,IL-10 也靶向多种细胞和通过多种分子途径来抑制或刺激免疫反应^[22]。

4 IL-10 的抗炎应用研究进展

4.1 外源性 IL-10 蛋白治疗

鉴于 IL-10 具有广泛的抗炎作用,人们首先想到通过应用外源性 IL-10 治疗疾病,目前已在多种动物模型或临床试验中证实了重组 IL-10 蛋白对疾病的疗效。MAZER 等^[25]通过建立小鼠脓毒症模型研究显示,IL-10 一方面抑制单核细胞产生 TNF- α ,降低炎症反应;另一方面激活适应性免疫促进 T 细胞产生 IFN- γ ,激活机体抗感染反应,表明 IL-10 不论是对先天性免疫的抑制作用还是对适应性免疫系统的刺激作用均对脓毒症具有积极的治疗作用。KRISHNA-MURTHY 等^[26]对小鼠急性心肌梗死模型研究显示,造模后第 0、1、3、5、7 天皮下注射 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 重组 IL-10 可改善心室功能,减轻心肌纤维化,降低小鼠死亡率。HOS 等^[27]建立了角膜缝线诱导的大鼠角膜新生血管模型,结膜注射小鼠重组 IL-10 蛋白 10 $\mu\text{g}/\text{L}$ 治疗,结果表明 IL-10 可以抑制炎症反应并抑制血管生成,证明 IL-10 具有治疗病理性角膜炎的潜力。TINSLEY 等^[28]的研究显示,连续向孕鼠腹腔注射 rhIL-10 可减轻其子痫样症状。ZHAO 等^[29]用不同浓度 IL-10 处理小鼠视网膜色素上皮细胞(RPE),结果显示 IL-10 可抑制 REP 细胞增殖和迁移,下调炎症因子分泌,表明 IL-10

具有改善风湿性视网膜脱离的潜力。尽管外源性 IL-10 蛋白治疗在动物实验中表现出了不错的效果,然而在临床试验中却并未表现出良好的疗效。原因可能是由于 IL-10 半衰期短,药代动力学不确定,作用机制复杂,很难通过简单地提供外源性 IL-10 蛋白来达到临床需求。

4.2 IL-10 抗体药物治疗

IL-10 全身性给药不仅治疗效果不佳,还容易引起不良反应,新的开发策略倾向于 IL-10 的靶向给药。例如,由意大利 Philogen 公司开发的单克隆抗体-细胞因子融合蛋白 F8-IL-10(Dekavil)就是基于抗体的药物传递策略,由人 F8 抗体(靶向纤维连接蛋白结构域 A)与 IL-10 融合,能够在疾病部位传递和积累细胞因子,在治疗类风湿性关节炎(RA)和 IBD 中很有前景^[30]。FRANZ 等^[31]研究显示,F8/IL-10 在慢性排斥反应发展过程中有治疗效果。GALEAZZI 等^[32]在临床试验中应用 F8/IL-10 与甲氨蝶呤联合治疗 RA,与安慰剂组相比显示出较好的疗效。QIAO 等^[33]则开发了基于西妥昔单抗的 IL-10 融合蛋白,能够延长 IL-10 半衰期并有助于 IL-10 肿瘤靶向递送,具有更好的抗肿瘤效果。IL-10 抗体药物解决了单独使用重组 IL-10 蛋白给药特异性差的问题,是未来新药开发的一个有效途径。

4.3 IL-10 基因治疗

基因治疗和基因编辑(基因的功能修饰)代表了人类疾病治疗的未来方向。IL-10 的基因治疗同样成为了近年来主要的研究方向。CYPEL 等^[34]在肺移植前使用编码 IL-10 的腺病毒载体(AdhIL-10)进行基因治疗以修复原发性移植物功能障碍导致的供体肺损伤,结果显示 AdhIL-10 治疗后肺功能(动脉氧压和肺血管阻力)有显著改善,促炎细胞因子表达向抗炎细胞因子表达转变,肺泡-血液屏障恢复完整性。OISHI 等^[35]研究也显示,慢病毒 IL-10 基因疗法增加了肺移植模型小鼠 IL-10 的表达,具有积极作用。为了对抗移植排斥反应,JEONG 等^[36]构建了携带巨细胞病毒 IL-10(*vIL-10*)基因重组腺病毒载体,治疗供体大鼠 1 h 后进行皮肤异体移植,结果证明移植植物中的 *vIL-10* 基因提高了移植物存活率并减少急性排斥反应,证明 IL-10 基因治疗是预防移植排斥反应的一种有效的免疫抑制方法。此外,结肠炎小鼠模型直肠给药编码 IL-10 的慢病毒载体和腹腔注射编码 IL-10 的质粒均安全地穿透局部黏膜组织,对小鼠结肠炎有治疗作用^[37]。将编码 hIL-10 质粒注入去卵巢大鼠牙龈,能抑制牙槽骨吸收,抑制促炎细胞因子的表达,治疗牙周炎^[38]。不同于以上研究中直接使用 IL-10 基因载体,有研究构建了慢病毒 CXCL10 载体,以 CXCL10 启动子基因间接调节 IL-10 的过表达,结果显示 RA 病人滑膜细胞产生的炎症细胞因子减少,该研究提供了一种适用于 RA 的诱导型局部基因治疗方法。

综上所述,IL-10 是一种具有抗炎和促炎特性的多效细胞因子,炎症程度、IL-10 剂量、靶细胞类型、免疫反应阶段等均可影响 IL-10 的抗炎效应。外源性重组 IL-10 蛋白已经在众多炎症性疾病动物模型中表现出了良好的药理作用,近年

来,随着抗体药物与基因治疗的发展,研究者们开始致力于 IL-10 融合蛋白药物、抗体药物或基因治疗药物的开发。本综述聚焦在 IL-10 免疫调节双重作用的因素与 IL-10 成药性研究上,旨在为 IL-10 抗炎药物开发提供参考。

[参考文献]

- [1] FIORENTINO D F, ZLOTNIK A, MOSMANN T R, et al. IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages [J]. The Journal of Immunology, 1991, 147(11): 3815-3822.
- [2] NEUMANN C, SCHEFFOLD A, RUTZ S. Functions and regulation of T cell-derived interleukin-10 [J]. Seminars in Immunology, 2019, 44: 101344.
- [3] WANG X T, WONG K, OUYANG W J, et al. Targeting IL-10 family cytokines for the treatment of human diseases [J]. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 2019, 11(2): a028548.
- [4] OUYANG W J, O'GARRA A. IL-10 family cytokines IL-10 and IL-22: from basic science to clinical translation [J]. Immunity, 2019, 50(4): 871-891.
- [5] RENNICK D M, FORT M M. Lessons from genetically engineered animal models. Ⅲ. IL-10-deficient (IL-10 ^{-/-}) mice and intestinal inflammation [J]. American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology, 2000, 278(6): G829-G833.
- [6] 林荣贵. 白介素-10 对重症急性胰腺炎大鼠血脑屏障损伤的影响及机制研究 [D]. 福州: 福建医科大学, 2018.
- [7] 赵辉. 过表达 IL-10 的脂肪间充质干细胞促进糖尿病小鼠慢性创面愈合的研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2019.
- [8] 翁金森, 林静萍, 叶勇, 等. IL-10 对脓毒症大鼠心肌损伤保护作用的研究 [J]. 福建医药杂志, 2019, 41(6): 148-149, 162.
- [9] FEDORAK R N, GANGL A, ELSON C O, et al. Recombinant human interleukin 10 in the treatment of patients with mild to moderately active Crohn's disease. The Interleukin 10 Inflammatory Bowel Disease Cooperative Study Group [J]. Gastroenterology, 2000, 119(6): 1473-1482.
- [10] 王佳丽, 刘丽华. IL-10 对肿瘤免疫双向调节的研究进展 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2016, 23(1): 130-134.
- [11] WANG W W, WANG Y M, LI K, et al. IL-10 from dendritic cells but not from T regulatory cells protects against cisplatin-induced nephrotoxicity [J]. PLoS One, 2020, 15(9): e0238816.
- [12] BEDKE T, MUSCATE F, SOUKOU, et al. Title: IL-10-producing T cells and their dual functions [J]. Seminars in Immunology, 2019, 44: 101335.
- [13] KUMAR R, NG S, ENGWERDA C. The role of IL-10 in malaria: a double edged sword [J]. Frontiers in Immunology, 2019, 10: 229.
- [14] VOGEL I, VERBINNEN B, MAES W, et al. Foxp3⁺ regulatory T cells are activated in spite of B7-CD28 and CD40-CD40L blockade [J]. European Journal of Immunology, 2013, 43(4): 1013-1023.

- [15] BROCKMANN L, GAGLIANI N, STEGLICH B, et al. IL-10 receptor signaling is essential for TR1 cell function in vivo [J]. *Journal of Immunology* (Baltimore, Md; 1950), 2017, 198(3):1130-1141.
- [16] LI Q S, ANDERSON C D, EGILMEZ N K. Inhaled IL-10 suppresses lung tumorigenesis via abrogation of inflammatory macrophage-Th17 cell axis[J]. *Journal of Immunology* (Baltimore, Md; 1950), 2018, 201(9):2842-2850.
- [17] BATCHU R B, GRUZYDYN O V, KOLLI B K, et al. IL-10 signaling in the tumor microenvironment of ovarian cancer[J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2021, 1290: 51-65.
- [18] LAUW F N, PAJKRT D, HACK C E, et al. Proinflammatory effects of IL-10 during human endotoxemia[J]. *Journal of Immunology* (Baltimore, Md; 1950), 2000, 165 (5): 2783-2789.
- [19] NAING A, PAPADOPOULOS K P, AUTIO K A, et al. Safety, antitumor activity, and immune activation of pegylated recombinant human interleukin-10 (AM0010) in patients with advanced solid tumors[J]. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2016, 34(29):3562-3569.
- [20] FEDORAK R N, GANGL A, ELSON C O, et al. Recombinant human interleukin 10 in the treatment of patients with mild to moderately active Crohn's disease. The Interleukin 10 Inflammatory Bowel Disease Cooperative Study Group [J]. *Gastroenterology*, 2000, 119(6):1473-1482.
- [21] TILG H, VAN MONTFRANS C, VAN DEN ENDE A, et al. Treatment of Crohn's disease with recombinant human interleukin 10 induces the proinflammatory cytokine interferon gamma[J]. *Gut*, 2002, 50(2):191-195.
- [22] SARAIVA M, VIEIRA P, O'GARRA A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10[J]. *The Journal of Experimental Medicine*, 2020, 217(1), e20190418.
- [23] LIN L Z, CHEN H B, ZHANG Y X, et al. IL-10 protects neurites in oxygen-glucose-deprived cortical neurons through the PI3K/Akt pathway [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (9): e0136959.
- [24] EDDIEIP W K E, HOSHI N, SHOUVAL D S, et al. Anti-inflammatory effect of IL-10 mediated by metabolic reprogramming of macrophages[J]. *Science* (New York, N Y), 2017, 356(6337):513-519.
- [25] MAZER M, UNSINGER J, DREWRY A, et al. IL-10 has differential effects on the innate and adaptive immune systems of septic patients[J]. *Journal of Immunology* (Baltimore, Md; 1950), 2019, 203(8):2088-2099.
- [26] KRISHNAMURTHY P, RAJASINGH J, LAMBERS E, et al. IL-10 inhibits inflammation and attenuates left ventricular remodeling after myocardial infarction via activation of STAT3 and suppression of HuR[J]. *Circulation Research*, 2009, 104 (2): e9-e18.
- [27] HOS D, BUCHER F, REGENFUSS B, et al. IL-10 indirectly regulates corneal lymphangiogenesis and resolution of inflammation via macrophages[J]. *The American Journal of Pathology*, 2016, 186(1):159-171.
- [28] TINSLEY J H, SOUTH S, CHIASSEON V L, et al. Interleukin-10 reduces inflammation, endothelial dysfunction, and blood pressure in hypertensive pregnant rats[J]. *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 2010, 298(3): R713-R719.
- [29] ZHAO Q, JI M L, WANG X M. IL-10 inhibits retinal pigment epithelium cell proliferation and migration through regulation of VEGF in rhegmatogenous retinal detachment[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2018, 17(5):7301-7306.
- [30] BRUIJNEN S T G, CHANDRUPATLA D M S H, VANONNI L, et al. F8-IL10: a new potential antirheumatic drug evaluated by a PET-guided translational approach[J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2019, 16(1):273-281.
- [31] FRANZ M, DOLL F, GRÜN K, et al. Targeted delivery of interleukin-10 to chronic cardiac allograft rejection using a human antibody specific to the extra domain A of fibronectin[J]. *International Journal of Cardiology*, 2015, 195:311-322.
- [32] GALEAZZI M, BAZZICHI L, SEBASTIANI G D, et al. A phase IB clinical trial with Dekavil (F8-IL10), an immunoregulatory 'armed antibody' for the treatment of rheumatoid arthritis, used in combination with methotrexate[J]. *The Israel Medical Association Journal*, 2014, 16(10):666.
- [33] QIAO J, LIU Z D, DONG C B, et al. Targeting tumors with IL-10 prevents dendritic cell-mediated CD8⁺ T cell apoptosis [J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(6):901-915.e4.
- [34] CYPEL M, LIU M Y, RUBACHA M, et al. Functional repair of human donor lungs by IL-10 gene therapy [J]. *Science Translational Medicine*, 2009, 1(4):4ra9.
- [35] OISHI H, JUVET S C, MARTINU T, et al. A novel combined ex vivo and in vivo lentiviral interleukin-10 gene delivery strategy at the time of transplantation decreases chronic lung allograft rejection in mice [J]. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2018, 156(3):1305-1315.
- [36] JEONG Y, PARK J K H, EUN S. Viral vector mediated interleukin-10 gene transfer in skin allograft[J]. *Transplantation Proceedings*, 2020, 52(6):1864-1868.
- [37] MATSUMOTO H, HAGA K, OHNO I, et al. Mucosal gene therapy using a pseudotyped lentivirus vector encoding murine interleukin-10 (mIL-10) suppresses the development and relapse of experimental murine colitis[J]. *BMC Gastroenterology*, 2014, 14:68.
- [38] LI Y F, MA S Z, GUO J B, et al. Effect of local hIL-10 gene therapy on experimental periodontitis in ovariectomized rats [J]. *Acta Odontologica Scandinavica*, 2017, 75(4):268-279.