

白细胞介素 33 的免疫学功能及其与疾病关系

崔碧珺, 王青青

浙江大学医学院免疫学研究所, 浙江 杭州 310058

[摘要] 白细胞介素(IL)-33 是一种新型的 IL-1 家族的细胞因子, 在各种器官和细胞中均有表达。IL-33 具有双重功能, 既可以作为细胞因子分泌到细胞外发挥作用, 也在细胞核内发挥转录调节的作用。IL-33 在炎症、自身免疫病、病毒感染等许多疾病中有异常表达, 并与疾病的发生发展密切相关。本文综述了近年来关于 IL-33 的免疫学功能及在疾病中作用的研究进展。

[关键词] 白细胞介素类; 感染; 慢性病; 自身免疫疾病; 细胞因子类; 转录因子; 疾病; 综述

[中图分类号] R392 **[文献标志码]** A

Immune function of interleukin-33 and its relation to human diseases

CUI Bi-jun, WANG Qing-qing (*Institute of Immunology, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058, China*)

Corresponding author: WANG Qing-qing, E-mail: wqq@zju.edu.cn

[Abstract] Interleukin-33 (IL-33) is a novel cytokine and belongs to IL-1 family expressed in a wide range of organs and cells. IL-33 is a dual-functional molecule: as a classical cytokine it induces immune response and it also regulates gene transcription in the nucleus. Altered expression of IL-33 has been observed in various human diseases such as inflammation, autoimmune diseases, and virus infection. The article reviews advances on immune function of IL-33 and its relation to a variety of human diseases.

[Key words] Interleukins; Infection; Chronic disease; Autoimmune diseases; Cytokines; Transcription factors; Disease; Review

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2014, 43(3): 366-371.]

白细胞介素(intereukin, IL)-33 是一种新型的 IL-1 家族的细胞因子, 首先在高内皮小静脉中

收稿日期: 2013-09-22 接受日期: 2013-12-04 在线优先出版日期: 2014-04-15

基金项目: 国家自然科学基金(81072405)。

作者简介: 崔碧珺(1990-), 女, 硕士研究生, 主要从事恶性肿瘤免疫逃逸机制研究; E-mail: cuibijun@zju.edu.cn

通讯作者: 王青青(1971-), 女, 博士, 博士生导师, 主要从事肿瘤免疫和免疫细胞分化发育的表观机制研究; E-mail: wqq@zju.edu.cn

发现,最初认为是一种与控制高内皮小静脉的表型有关的核因子,因此又被命名为高内皮小静脉核因子(nuclear factor from HEV)^[1]。IL-33 的受体为 ST2,在研究 T 辅助细胞(T helper, Th)表面标记时被发现,IL-18 受体和 ST2 分别表达在 Th1 和 Th2 细胞的表面^[2]。

IL-1 家族的细胞因子如 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-18 等,通过诱导细胞因子和趋化因子等表达,在炎症反应和免疫调节中发挥重要的作用。作为 IL-1 家族的一员,IL-33 既可以作为传统的细胞因子作用于各种免疫细胞表面的受体,诱导其产生各种细胞因子,也可以作为核因子发挥转录调节的功能。研究显示,在哮喘、关节炎、自身免疫病等疾病中,IL-33 或其受体 ST2 有异常表达,因此阐明 IL-33 的生物学性质,理解其与疾病的关系,有助于进一步发现疾病治疗的新靶点,对相应病症进行合理治疗。现将近年关于 IL-33 的性质、生物学作用及其与疾病关系的研究进展综述如下。

1 IL-33 的结构、分布及其信号通路

1.1 IL-33 的结构

全长 IL-33 由 270 个氨基酸残基组成,相对分子质量约为 30,在人和小鼠中有 54% 的序列同源性。IL-33 具有两个保守的结构域——包括相对分子质量为 12 的 N 端染色体结合基序和相对分子质量为 18 的 C 端细胞因子结构域,可以与受体 ST2 结合并激活下游信号^[3]。IL-33 可以被凋亡相关的胱天蛋白酶(caspase)-3 和胱天蛋白酶-7 在羧基端细胞因子结构域内切割而丧失细胞因子活性^[4,6],但在细胞坏死的过程中并不伴随胱天蛋白酶-3 和胱天蛋白酶-7 的激活,此时释放的 IL-33 具有生物学活性。因此 IL-33 可以作为一种与高迁移率蛋白 B1(high mobility group box1)相似的警报素在炎症和损伤中激活免疫系统。

1.2 IL-33 的表达和分布

IL-33 组成性地表达在各种组织和器官中,包括中枢神经系统、心脏、皮肤、肺、关节等,在某些活化的免疫细胞中也有表达^[7-10]。与 IL-33 具有染色体结合基序的结构相一致,Moussion 等^[11]采用绿色荧光蛋白和 4',-二脒基-2-苯基吡啶(DAPI)染色发现在静息的内皮细胞和上皮细胞中 IL-33 主要表达在细胞核内。近期,Ali 等^[12]研究发现,IL-33 与转录因子核因子- κ B(NF- κ B)的 p65 亚基直接

结合,降低其 DNA 结合能力和转录激活能力。

Hao 等^[13]发现,IL-3 和 IL-4 可以上调小鼠腹膜浆细胞、骨髓细胞和脾细胞的 IL-33 表达。另外,Nile 等^[14]研究发现,脂多糖处理人单核细胞白血病细胞株 THP-1 或人原代单核细胞后,IL-33 的 mRNA 表达量也会上调,说明发生炎症的细胞会诱导性表达 IL-33。Kakkar 等^[15]研究发现 IL-33 也可以通过核孔进入胞质小泡中,并且机械压力也可以诱导未坏死的活细胞表达并分泌 IL-33。这些研究进一步说明了 IL-33 作为警报素,在炎症和损伤中起到的应激作用。

1.3 IL-33 的信号通路

IL-33 的受体为 ST2 和 IL-1 受体修饰蛋白(interleukin -1 receptor accessory protein)组成的异二聚体^[16]。IL-33 与靶细胞表面的受体结合后招募 MYD88^[7,17],激活下游的白细胞介素-1 受体相关激酶 1 (IRAK1)、IRAK4、肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TRAF6) 等信号分子,进而活化 IKK 磷酸化并降解 I κ B,最终激活转录因子 NF- κ B 入核^[7,17];或激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路,活化细胞外调节蛋白激酶(ERK)、p38、c-jun 氨基末端激酶(JNK)等^[7,18],最终激活转录因子活化蛋白-1(AP-1)入核启动转录^[19]。

IL-33-ST2 信号的负向调控分子主要包括 SIGIRR(single Ig IL-1-related receptor)、可溶性 ST2(sST2)和可溶性 IL1-RA(sIL1-RA)。SIGIRR 在胞内抑制信号向下游传导^[20],sST2 以及 sIL1-RA 竞争性结合 IL-33,抑制 IL-33-ST2 通路的活性^[8]。近期还发现,IL-33 处理后,ST2 可以被 E3 泛素连接酶亚基 FBXL 19 识别,从而被泛素化,通过泛素-蛋白酶体系统降解^[21]。以上这些途径可以缓解 IL-33 所引起的炎症反应,防止反应过度,起到减少损伤、保护组织的作用。

2 IL-33 对免疫细胞的作用

ST2 在多种免疫细胞表面都有表达,IL-33 可以作用于这些细胞,并调整其膜分子、细胞因子及趋化因子的表达,主要在 Th2 型应答中起作用。Kurowska-Stolarska 等^[22]发现,IL-33 可以激活肺泡巨噬细胞向替代型活化的巨噬细胞(alternative activated macrophage, AAM)分化,这种细胞在过敏性气道炎症中有关键作用。树突细胞用 IL-33 处理后,增加了 MHC II 类分子和共刺激分子

CD86 的表达,并且 IL-6 的表达量上调^[23];用含 IL-33 的培养基培养小鼠骨髓细胞,其粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子表达上调,CD11c⁺ 细胞增加,表面 IL-33 可以间接促进树突细胞的成熟^[24]。

除单核细胞外,各种粒细胞都可以对 IL-33 刺激产生反应,影响细胞因子的产生,尤其是 Th2 型细胞因子的表达。IL-33 可以促进肥大细胞存活和成熟;虽然单独使用 IL-33 并不能使肥大细胞产生脱颗粒反应,但可以促其产生 IL-1、IL-6、IL-13、CCL2、CCL13、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)^[25]。当 IgE 存在时,IL-33 可以介导肥大细胞脱颗粒反应^[26]。IL-33 可以增强嗜碱性粒细胞 IL-4、IL-6、IL-13 的表达,促进嗜碱性粒细胞的粘附、趋化以及存活等^[27-28]。嗜酸性粒细胞经 IL-33 处理后会大量 IL-5、CXCL8,上调其黏附因子的分泌,同样增强嗜酸性粒细胞的粘附和存活^[27]。由于上述 3 种粒细胞在过敏反应及炎症反应中有重要作用,因此这揭示了 IL-33 在气道炎症、过敏以及感染性休克中的作用。

除此之外,IL-33 也可以作用于适应性免疫细胞。Th 可以被 IL-33 诱导分化成为一种非典型的 Th2,可以表达 IL-5 和 IL-13,但不表达 IL-4^[10]。IL-33 也可以调节 CD8⁺ T 细胞的活性。最近, Bonilla 等^[29] 研究发现,被病毒感染的非造血细胞在坏死后释放 IL-33,上调 ST2 的表达量同时迅速激活细胞毒性 T 细胞反应,增强 CD8⁺ T 细胞的抗病毒功能,进一步揭示了 IL-33 作为警报素在抗病毒免疫中的作用机制。IL-33 也可以调节 B 细胞的功能,体内和体外实验均证明,使用 IL-33 处理可以增强 B1 细胞分泌细胞因子和 IgM^[30]。

3 IL-33 与疾病关系

3.1 IL-33 与气道炎症

多项研究表明,IL-33 在哮喘患者^[22,31] 中的表达量与健康个体相比有明显升高,并与疾病严重程度呈正相关,使用 IL-33 中和抗体处理或在 IL-33 敲除小鼠中,炎症均有所减轻^[32-33]。

有研究指出,IL-33、ST2 在支气管上皮细胞中有表达,并且 IL-33 可以诱导大量 IL-17F 在支气管上皮细胞中表达,IL-33 可以通过 ST2-ERK1/2-MSK1 信号通路诱导 IL-17F 生成,通过使用 ST2 的中和抗体可以抑制 ERK1/2 磷酸化。该项研究

揭示了 IL-33/IL-17F 可能是治疗过敏性气道炎症的一个新靶点^[34]。

IL-33 还可以激活巨噬细胞分泌细胞因子招募粒细胞,介导气道炎症。ST2 敲除小鼠中,AAM 数量减少,用 IL-33 直接处理小鼠肺部时,IL-33 可以诱导由嗜酸性粒细胞引发的炎症反应,并引起气道高反应^[22]。同时 IL-33 可以放大 AAM 介导的 Th2 型免疫反应,诱导其产生更多的 CCL24、CCL17 等趋化因子,分别招募粒细胞和 T 淋巴细胞,在抗原诱导的及自发性的气道炎症的发生中起重要作用。

3.2 IL-33 与自身免疫病

3.2.1 类风湿关节炎 ST2 和 IL-33 在类风湿关节炎患者的滑膜中都有表达。IL-33 在类风湿关节炎早期主要作用于 Th2 介导 Th2 型免疫应答,促进 B 细胞分泌更多自身抗体。之后,在已形成的类风湿关节炎中,主要作用于肥大细胞,介导其分泌 Th1 型细胞因子,作用于 Th1、Th17 等,介导 Th1 型或 Th17 型为主的应答。

Xu 等^[10] 发现,IL-33 可以诱导肥大细胞表达 IL-17、TNF- α 、 γ 干扰素 (IFN- γ) 等促炎性细胞因子,并在脱颗粒中起到重要作用。ST2 敲除小鼠与野生型小鼠相比,其胶原诱导性关节炎症状较轻,促炎性细胞因子量较少;同时用 IL-33 处理的野生型小鼠症状恶化,促炎性细胞因子表达量升高,而同样处理的 ST2 小鼠并未观察到此现象。这项研究证明 IL-33 在炎症性关节疾病中是关键促炎性细胞因子,并以肥大细胞依赖的方式介导疾病发生。

另外, Talabot-Ayer 等^[35] 证明,IL-33 在风湿性关节炎患者的滑膜中表达升高。体外培养的滑膜成纤维细胞在 IL-1 β 或 TNF- α 的诱导下表达 IL-33。在患早期胶原诱导性关节炎的小鼠关节中检测到 IL-33 mRNA。在发病小鼠个体中,使用 ST2 拮抗抗体可以减轻早期胶原诱导性关节炎的症状及关节破坏程度,并且减少 I 型 IFN 和 RANKL (receptor activator for nuclear factor- κ B ligand) mRNA 表达量。这项研究进一步揭示了局部 IL-33 对关节的致炎症和破坏作用。

3.2.2 系统性红斑狼疮 IL-33/ST2 与系统性红斑狼疮也有一定的相关性。Mok 等^[36] 发现,系统性红斑狼疮患者血清与健康个体的血清相比,sST2 的量较高,并提出 sST2 可能作为系统性红

斑狼疮的生物标志物之一。

3.2.3 系统性硬化症 早期血管内皮细胞的活化和损伤以及 Th2 相关细胞因子在系统性硬化症中起关键作用。Manetti 等^[37]发现,早期系统性硬化症患者的皮肤组织中,IL-33 的蛋白水平在血管内皮细胞和上皮细胞中下调或无表达,但 IL-33 的 mRNA 表达正常甚至上升;而在真皮成纤维细胞和肺成纤维细胞中表达量上升,因此 IL-33/ST2 在系统性硬化症中表达异常,并可能在早期血管内皮细胞的活化(或损伤)中释放,通过 ST2 作用于其他有促纤维化作用的细胞,使组织硬化。

另外,Yanaba 等^[38]研究发现,系统性硬化症患者血清中 IL-33 水平升高与皮肤硬化和肺纤维化的程度呈正相关,与上述研究结果相吻合,揭示了 IL-33 在系统性硬化症恶化中的作用。

3.3 IL-33 与心血管疾病

Weinberg 等^[39]发现在心肌梗死的小鼠中,由于心肌细胞机械力过载,诱导膜 ST2 和 sST2 含量升高,随后他们又发现,血清中 sST2 在心力衰竭的患者中也有上调,并且提出可将 sST2 作为预测心力衰竭患者的死亡概率或需要器官移植的依据。这些研究首先揭示了 ST2 与心血管疾病的潜在关系。

随后, Sanada 等^[8]发现 IL-33 在受到生物力学刺激的心肌成纤维细胞中表达,并且可以减缓心肌肥大,而 sST2 处理的野生型小鼠或在 ST2 敲除小鼠均呈现出更严重的心室肥大、纤维化等现象。因此他们首次指出,IL-33/ST2 通路是一种生物力学诱导的纤维母细胞心肌细胞旁分泌系统,在心血管系统中起到保护作用。

另外,Miller 等^[40]发现,使用 IL-33 处理被喂食高脂肪的 ApoE^{-/-}小鼠(ApoE 是一种在胆固醇代谢中起到关键作用的因子,其缺陷会造成血胆固醇过高以及动脉粥样硬化),可以减缓其动脉粥样硬化;而更换 sST2 做相同处理后,则得到相反效果;并且 IL-33 处理后的小鼠 Th2 型细胞因子增加而 Th1 型细胞因子减少,粥样硬化病变区的血小板相关的巨噬细胞和 T 细胞数量也减少,说明在血管壁积累脂质的炎症反应减轻。这项研究首先说明 IL-33 引起促动脉粥样硬化的 Th1 型应答向抗动脉粥样硬化的 Th2 型应答转化,在保护心血管方面发挥作用。

3.4 IL-33 与感染

IL-33 在寄生虫感染中的作用最先被揭示。

Xu 等^[2]发现 ST2 只表达在 Th2 细胞表面而不表达在 Th1 细胞表面,利什曼原虫感染的患黑热病的 BALB/c 小鼠中,用 ST2 特异性封闭抗体进行处理,发现病症减轻,小鼠体内的利什曼原虫数量减少,引流淋巴结中的细胞分泌的 IFN- γ 量增多,而 IL-4、IL-5 下调,说明封闭 ST2 后,T 细胞的极化向 Th1 转换。在由肠道寄生的线虫鼠鞭虫引起的肠道疾病中,Th2 型极化也起到必不可少的作用。Humphrey 等^[41]发现,在早期感染鼠鞭虫的小鼠中检测到 IL-33 mRNA 表达,并且通过 IL-33 处理,易感小鼠可以被诱导清除寄生虫。IL-33 在抑制了 Th1 型反应的同时,诱导 IL-4、IL-9、IL-13 等 Th2 型细胞因子产生,并且 IL-33 在被感染的盲肠中诱导胸腺基质淋巴生成素,这种细胞因子对 Th2 型寄生虫免疫的产生有很重要作用。因此,IL-33 对于介导 Th2 型肠道寄生虫免疫,尤其是在免疫的起始阶段,有非常重要的意义。

在细菌感染中,IL-33 也发挥重要的调控作用。Alves-Filho 等^[42]研究发现,IL-33 可以减少盲肠结扎穿刺法引起的小鼠败血症的致死率。IL-33 处理小鼠后,嗜中性粒细胞聚集到腹腔,与未处理的对照小鼠相比,清除细菌的效应更加明显,IL-33 可以抵消 Toll 样受体 4 (TLR4) 信号对 CXCR2 趋化嗜中性粒细胞的抑制作用,通过这种方式,IL-33 减轻了系统性的炎症。这项研究第一次揭示了 IL-33 在败血症中的作用机制,并提出了一个潜在的败血症治疗靶点。

除此之外,在抗病毒免疫中,IL-33 也扮演了重要的角色。流感病毒感染后,IL-33 的表达量上升。Monticelli 等^[43]研究证明,在流感病毒感染中,肺部的天然淋巴细胞(innate lymphoid cells, ILCs)起到关键作用,敲除 ILCs 之后,会导致气道上皮被破坏、肺功能损伤等后果,而 IL-33/ST2 通路对肺部 ILCs 反应有关键作用,破坏 IL-33/ST2 通路后,ILCs 数量减少,肺功能也受到损伤。

4 小 结

尽管对于 IL-33 的生物学功能现有的研究结果仍然较少,但近几年研究进展迅速。作为一种具有双重作用的新型细胞因子,IL-33 既可以在核内发挥调控转录的作用,也可以在细胞受到损伤或外界压力时释放,以传统细胞因子的方式作用于靶细胞激活免疫细胞,主要介导 Th2 型应答。

目前关于 IL-33 作为细胞因子作用的研究比较多,但其如何控制特定基因的转录仍然有待进一步的研究。由于 IL-33 与众多疾病有紧密的关联,因此通过研究 IL-33/ST2 通路有助于阐明各种疾病的致病机制,为寻找有效靶点提供依据,以期运用于临床治疗。

参考文献:

- [1] BAEKKEVOLD E S, ROUSSIGNE M, YAMANAKA T, et al. Molecular characterization of NF-HEV, a nuclear factor preferentially expressed in human high endothelial venules [J]. *Am J Pathol*, 2003, 163 (1):69-79.
- [2] XU D, CHAN W L, LEUNG B P, et al. Selective expression of a stable cell surface molecule on type 2 but not type 1 helper T cells [J]. *J Exp Med*, 1998, 187(5):787-794.
- [3] LINGEL A, WEISS T M, NIEBUHR M, et al. Structure of IL-33 and its interaction with the ST2 and IL-1RAcP receptors--insight into heterotrimeric IL-1 signaling complexes [J]. *Structure*, 2009, 17(10):1398-1410.
- [4] LÜTHI A U, CULLEN S P, MCNEELA E A, et al. Suppression of interleukin-33 bioactivity through proteolysis by apoptotic caspases [J]. *Immunity*, 2009, 31(1):84-98.
- [5] ALI S, NGUYEN D Q, FALK W, et al. Caspase 3 inactivates biologically active full length interleukin-33 as a classical cytokine but does not prohibit nuclear translocation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 391(3):1512-1516.
- [6] CAYROL C, GIRARD J P. The IL-1-like cytokine IL-33 is inactivated after maturation by caspase-1 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(22):9021-9026.
- [7] SCHMITZ J, OWYANG A, OLDHAM E, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines [J]. *Immunity*, 2005, 23(5):479-490.
- [8] SANADA S, HAKUNO D, HIGGINS L J, et al. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(6):1538-1549.
- [9] TALABOT-AYER D, CALO N, VIGNE S, et al. The mouse interleukin (IL) 33 gene is expressed in a cell type- and stimulus-dependent manner from two alternative promoters [J]. *J Leukoc Biol*, 2012, 91(1):119-125.
- [10] XU D, JIANG H R, KEWIN P, et al. IL-33 exacerbates antigen-induced arthritis by activating mast cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(31):10913-10918.
- [11] MOUSSION C, ORTEGA N, GIRARD J P. The IL-1-like cytokine IL-33 is constitutively expressed in the nucleus of endothelial cells and epithelial cells in vivo: a novel 'alarmin'? [J]. *PloS One*, 2008, 3(10):e3331.
- [12] ALI S, MOHS A, THOMAS M, et al. The dual function cytokine IL-33 interacts with the transcription factor NF-kappaB to dampen NF-kappaB-stimulated gene transcription [J]. *J Immunol*, 2011, 187(4):1609-1616.
- [13] HAO W H, HU Z Q. Up-regulation of IL-33 expression in various types of murine cells by IL-3 and IL-4 [J]. *Cytokine*, 2012, 58(2):267-273.
- [14] NILE C J, BARKSBY E, JITPRASERTWONG P, et al. Expression and regulation of interleukin-33 in human monocytes [J]. *Immunology*, 2010, 130(2):172-180.
- [15] KAKKAR R, HEI H, DOBNER S, et al. Interleukin 33 as a mechanically responsive cytokine secreted by living cells [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(9):6941-6948.
- [16] PALMER G, LIPSKY B P, SMITHGALL M D, et al. The IL-1 receptor accessory protein (AcP) is required for IL-33 signaling and soluble AcP enhances the ability of soluble ST2 to inhibit IL-33 [J]. *Cytokine*, 2008, 42(3):358-364.
- [17] KROEGER K M, SULLIVAN B M, LOCKSLEY R M. 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.
- [18] CHOW J Y, WONG C K, CHEUNG P F, et al. Intracellular signaling mechanisms regulating the activation of human eosinophils by the novel Th2 cytokine IL-33: implications for allergic inflammation [J]. *Cell Mol Immunol*, 2010, 7(1):26-34.
- [19] ANDRADE M V, IWAKI S, ROPERT C, et al. Amplification of cytokine production through synergistic activation of NFAT and AP-1 following stimulation of mast cells with antigen and IL-33 [J]. *Eur J Immunol*, 2011, 41(3):760-772.
- [20] BULEK K, SWAIDANI S, QIN J, et al. The essential role of single Ig IL-1 receptor-related molecule/Toll IL-1R8 in regulation of Th2 immune response [J]. *J Immunol*, 2009, 182(5):2601-2609.

- [21] ZHAO J, WEI J, MIALKI R K, et al. F-box protein FBXL19-mediated ubiquitination and degradation of the receptor for IL-33 limits pulmonary inflammation [J]. *Nat Immunol*, 2012, 13(7): 651-658.
- [22] KUROWSKA-STOLARSKA M, STOLARSKI B, KEWIN P, et al. IL-33 amplifies the polarization of alternatively activated macrophages that contribute to airway inflammation [J]. *J Immunol*, 2009, 183(10): 6469-6477.
- [23] RANK M A, KOBAYASHI T, KOZAKI H, et al. IL-33-activated dendritic cells induce an atypical TH2-type response [J]. *J Allergy and Clin Immunol*, 2009, 123(5): 1047-1054.
- [24] MAYUZUMI N, MATSUSHIMA H, TAKASHIMA A. IL-33 promotes DC development in BM culture by triggering GM-CSF production [J]. *Eur J Immunol*, 2009, 39(12): 3331-3342.
- [25] MOULIN D, DONZE O, TALABOT-AYER D, et al. Interleukin (IL)-33 induces the release of pro-inflammatory mediators by mast cells [J]. *Cytokine*, 2007, 40(3): 216-225.
- [26] PUSHPARAJ P N, TAY H K, HNG S C, et al. The cytokine interleukin-33 mediates anaphylactic shock [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(24): 9773-9778.
- [27] SMITHGALL M D, COMEAU M R, YOON B R, et al. IL-33 amplifies both Th1- and Th2-type responses through its activity on human basophils, allergen-reactive Th2 cells, iNKT and NK cells [J]. *Int Immunol*, 2008, 20(8): 1019-1030.
- [28] SUZUKAWA M, IIKURA M, KOKETSU R, et al. An IL-1 cytokine member, IL-33, induces human basophil activation via its ST2 receptor [J]. *J Immunol*, 2008, 181(9): 5981-5989.
- [29] BONILLA W V, FRÖHLICH A, SENN, K, et al. The alarmin interleukin-33 drives protective antiviral CD8(+) T cell responses [J]. *Science*, 2012, 335(6071): 984-989.
- [30] KOMAI-KOMA M, GILCHRIST D S, MCKENZIE A N, et al. IL-33 activates B1 cells and exacerbates contact sensitivity [J]. *J Immunol*, 2011, 186(4): 2584-2591.
- [31] PREFONTAINE D, LAJOIE-KADOCH S, FOLEY S, et al. Increased expression of IL-33 in severe asthma: evidence of expression by airway smooth muscle cells [J]. *J Immunol*, 2009, 183(8): 5094-5103.
- [32] KUROWSKA-STOLARSKA M, KEWIN P, MURPHY G, et al. IL-33 induces antigen-specific IL-5⁺ T cells and promotes allergic-induced airway inflammation independent of IL-4 [J]. *J Immunol*, 2008, 181(7): 4780-4790.
- [33] LIU X, LI M, WU Y, et al. Anti-IL-33 antibody treatment inhibits airway inflammation in a murine model of allergic asthma [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 386(1): 181-185.
- [34] FUJITA J, KAWAGUCHI M, KOKUBU F, et al. Interleukin-33 induces interleukin-17F in bronchial epithelial cells [J]. *Allergy*, 2012, 67(6): 744-750.
- [35] TALABOT-AYER D, MCKEE T, GINDRE P, et al. Distinct serum and synovial fluid interleukin (IL)-33 levels in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and osteoarthritis [J]. *Joint, Bone, Spine: Revue du Rhumatisme*, 2012, 79(1): 32-37.
- [36] MOK M Y, HUANG F P, IP W K, et al. Serum levels of IL-33 and soluble ST2 and their association with disease activity in systemic lupus erythematosus [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2010, 49(3): 520-527.
- [37] MANETTI M, IBBA-MANNESCHI L, LIAKOULI V, et al. The IL1-like cytokine IL33 and its receptor ST2 are abnormally expressed in the affected skin and visceral organs of patients with systemic sclerosis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(3): 598-605.
- [38] YANABA K, YOSHIZAKI A, ASANO Y, et al. Serum IL-33 levels are raised in patients with systemic sclerosis: association with extent of skin sclerosis and severity of pulmonary fibrosis [J]. *Clin Rheumatol*, 2011, 30(6): 825-830.
- [39] WEINBERG E O, SHIMPO M, HURWITZ S, et al. Identification of serum soluble ST2 receptor as a novel heart failure biomarker [J]. *Circulation*, 2003, 107(5): 721-726.
- [40] MILLER A M, XU D, ASQUITH D L, et al. IL-33 reduces the development of atherosclerosis [J]. *J Exp Med*, 2008, 205(2): 339-346.
- [41] HUMPHREYS N E, XU D, HEPWORTH M R, et al. IL-33, a potent inducer of adaptive immunity to intestinal nematodes [J]. *J Immunol*, 2008, 180(4): 2443-2449.
- [42] ALVES-FILHO J C, SONEGO F, SOUTO F O, et al. Interleukin-33 attenuates sepsis by enhancing neutrophil influx to the site of infection [J]. *Nat Med*, 2010, 16(6): 708-712.
- [43] MONTICELLI L A, SONNENBERG G F, ABT M C, et al. Innate lymphoid cells promote lung-tissue homeostasis after infection with influenza virus [J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(11): 1045-1054.