

## IL-33 研究进展

宿晓东<sup>1</sup> 李 军<sup>2</sup> 王国芳<sup>2</sup> 石俊强<sup>3</sup> 于珊珊<sup>4</sup>

(<sup>1</sup> 兖州矿业集团总医院, 山东 邹城 272100; <sup>2</sup> 济宁医学院基础学院, 山东 济宁 272067;

<sup>3</sup> 济宁医学院学报编辑部, 济宁 272067; <sup>4</sup> 济宁市第二人民医院, 济宁 272000)

**摘 要** 白细胞介素 33(interleukin-33, IL-33)是在 2005 年发现的一个多功能基因,属于 IL-1 家族新成员,可作为核内定位的分子发挥转录因子的作用,又可被分泌到胞外起到细胞因子的作用,与许多疾病如哮喘、风湿性关节炎、心血管疾病等密切相关。

**关键词** IL-33; Th2; ST2; 疾病

**中图分类号**: R392 **文献标识码**: A **文章编号**: 1000-9760(2012)06-215-04

IL-33 是在 2005 年发现的一个多功能基因,其基因序列和结构与 IL-1 家族成员 IL-1 $\beta$  和 IL-18 相似,属于 IL-1 家族新成员<sup>[1]</sup>,能激活肥大细胞、淋巴细胞和嗜酸性粒细胞产生 Th2 类细胞因子,在炎症、感染、自身免疫性疾病中发挥着十分重要的作用。IL-33 已成为目前研究的热点,本文将 IL-33 近几年的研究进展做一综述。

### 1 IL-33 分子生物学特征

#### 1.1 IL-33 分子结构

IL-33 的分子量约 18 kD,含有 270 个氨基酸,包含一个 N 末端核定位信号、螺旋-转角-螺旋的基元和 C 端与 IL-1 家族细胞因子结构的同源性结构。IL-33 常表达于屏障组织细胞,如皮肤、肠、肺等,当这些细胞发生损伤时,全长 IL-33<sub>1-270</sub> 在胞外可经中性粒细胞丝氨酸蛋白酶、组织蛋白酶 G 和弹性蛋白酶酶切,产生 3 种活性形式,分别是 IL-33<sub>95-270</sub>、IL-33<sub>99-270</sub> 和 IL-33<sub>109-270</sub><sup>[2]</sup>。

#### 1.2 IL-33 信号传导通路及生物学活性

人和小鼠的 IL-33 分别定位于 9 号染色体(9p24.1)和 19 号染色体(19q1)上,通过 H2A-H2B 组蛋白复合物与染色质结合,调节染色质的固缩促进核小体间的相互作用,发挥潜在的转录抑制因子作用<sup>[3]</sup>。IL-33 的信号传导通路不同于典型的 Th2 类细胞因子,而是通过结合到存在于胞膜上的 IL-1 受体相关蛋白 ST2 和 IL-1 受体辅助蛋白组成的异二聚体,将信号转导至细胞内,募集下游的接头蛋白髓样细胞分化因子 88(MyD88),激活至少两条独立的通路包括丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和磷脂酶 D(PLD)-鞘氨醇激酶(SPHK)

通路,最终激活 MAP 激酶 和 NF- $\kappa$ B(见图 1)。IL-33 在细胞发生损伤时分泌,可能作为一个内生的危险信号或危险相关因子(alarmin),类似于 IL-1 $\alpha$  和高迁移率族蛋白 1(HMGB1)<sup>[2]</sup>,其促炎形式生物活性的释放是由细胞坏死而不是细胞凋亡引起的<sup>[4]</sup>。

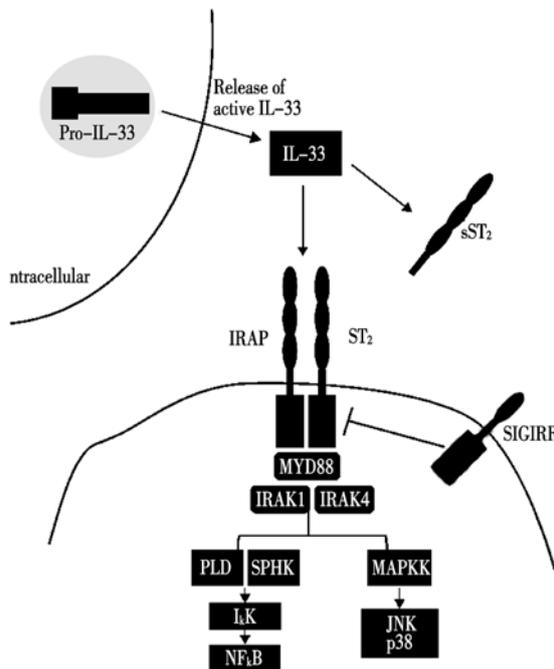


图 1 IL-33 信号传导通路

#### 1.3 IL-33 活性的调节

与 IL-1 $\beta$  和 IL-18 一样,IL-33 缺乏通过内质网和高尔基体的分泌信号肽序列,目前对 IL-33 如何从胞核转移到细胞外与其受体 ST2 相互作用还不是太清楚。最初认为它作为一种生物活性前体合成,在促炎症反应条件下经半胱氨酸天冬氨酸

酶-1(caspase-1)在 112 位氨基酸酶切点剪切而激活。最近的研究表明 IL-33 可被 caspase-3 和 caspase-7 分别在 175 和 178 位氨基酸酶切点剪切而激活<sup>[5]</sup>,也能被中性粒细胞丝氨酸蛋白酶、组织蛋白酶 G 和弹性蛋白酶酶切产生 3 种活性形式,而不是原来认为的由 caspase-1 酶切激活,因为 caspase-1 缺乏剪切 IL-33 的裂解位点。激活的 IL-33 能驱动有害的炎症反应,而体内存在调节 IL-33 功能的机制。可溶性 IL-33 受体形式 sST2,能够吸收和中和 IL-33。另一个 IL-1 受体家庭成员单一免疫球蛋白 IL1 受体相关分子/Toll IL-1R8(SIGIRR,又称为 TIR8)也起到负面调节 IL-33 的作用,SIGIRR 可与胞膜上的 ST2 组合成为一个复合体,抑制 IL-33/ST2 信号通路<sup>[6]</sup>。

## 2 IL-33 与疾病

### 2.1 炎症

**2.1.1 哮喘** 哮喘本质是变态反应性炎症。以前人们普遍认为哮喘是 Th2 介导的疾病,并积极采用抑制 Th2 类细胞因子和防止嗜酸性粒细胞聚集的药物来治疗哮喘。然而,这种认识随着不断地深入研究而迅速发生改变。最近的研究发现,在针对 Th2 反应的临床试验中应用 IL-5 封闭性抗体没有取得治疗效果。同时,其他的研究证实了哮喘存在不同的类型,而且不同类型的哮喘由不同的病理机制驱动产生<sup>[7]</sup>。因此,研究人员是时候改变研究思路并反思哮喘临床前模型的设计。IL-33 与哮喘密切相关。暴露于空气中的过敏原、污染、呼吸道病毒可造成肺上皮细胞的损害,激活上皮细胞模式识别受体如 Toll-like 受体<sup>[8]</sup>。激活的 TLR4 信号通路可促进 IL-33 的表达,继而通过树突状细胞的募集激活过敏原特异性 Th2 反应,产生 IL-4、IL-5 和 IL-13,但在缺少 Th2 细胞因子的条件下 IL-33 依然能促进过敏性炎症引发哮喘。IL-33 可促进选择性激活表型巨噬细胞的产生及嗜酸性粒细胞的聚集、成熟、存活。更重要的是,IL-33 能通过肥大细胞和 IL-13 诱导气道对过敏原产生高反应性<sup>[9]</sup>(见图 2)。

**2.1.2 皮肤炎症** 最近的研究表明,与正常皮肤相比过敏性皮炎和银屑病患者皮肤 IL-33 的表达明显增高<sup>[10]</sup>,而在对皮肤炎症模型小鼠的研究中 IL-33 能诱导 IL-13 介导的皮肤纤维化<sup>[11]</sup>。此外,Axel J. Hueber 等<sup>[12]</sup>发现牛皮癣患者皮肤 IL-33 和 ST2 的表达显著增多,IL-33 可能通过触发

肥大细胞、中性粒细胞的激活导致牛皮癣的形成。

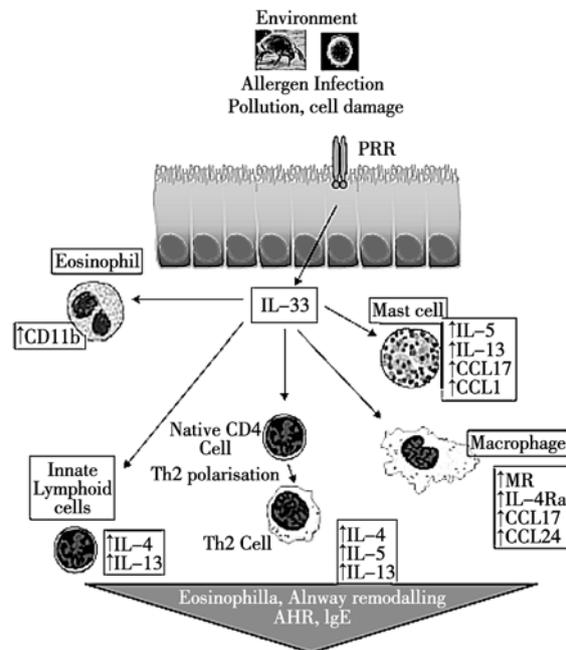


图 2 IL-33 与哮喘

### 2.2 感染性疾病

**2.2.1 病毒性感染** 病原相关分子模式决定性地影响抗病毒免疫反应,而组织损伤的内源性信号,也被称为损伤相关分子模式或 alarmins,在抗病毒免疫反应中也发挥着十分突出的作用,但对这方面的研究较少。IL-33 可作为一个 alarmin,释放于坏死细胞,能够提高小鼠体内 CD8<sup>+</sup> T 细胞(CTL)对变异病毒 RNA、DNA 复制的反应性。IL-33 通过作用于激活的 CTL 细胞表面的 ST2 受体,增强 CTL 细胞以固有形式克隆扩增,促进多功能效应细胞的分化,有效地控制病毒<sup>[4]</sup>。此外,重组 IL-33 能够增强 CTL 细胞对病毒疫苗的反应性。Vladislav Volarevic 等<sup>[13]</sup>研究发现,IL-33/ST2 通过阻止 Th1/Th17 细胞介导肝免疫反应对伴刀豆球蛋白 A (Concanavalin A)诱导的肝炎具有保护作用。因此,IL-33/ST2 信号通路可作为一个潜在的爆发性肝炎的治疗靶点。

**2.2.2 寄生虫感染** 当动物感染寄生虫时,宿主会对外来蠕虫做出 II 型辅助性免疫反应。最近的研究发现,自然辅助细胞(NH)或称 nuocytes(一种新发现的 II 型固有淋巴组织细胞)经 IL-33 刺激后,能表达 IL-33 受体 ST2,而且能分泌 IL-5、IL-13,有助于驱逐蠕虫。Koubun Yasuda 等<sup>[14]</sup>应用 IL33<sup>-/-</sup>小鼠感染委内瑞拉类圆线虫,引起小鼠肺嗜酸性粒细胞性炎症,因 IL33<sup>-/-</sup>小鼠缺乏 IL-33

的表达,而 IL-33 可刺激嗜酸性粒细胞扩增、存活、黏附及产生细胞因子、趋化因子、超氧阴离子和脱颗粒,有助于驱逐蠕虫在肺部感染。由此可见,IL-33 对宿主驱逐寄生虫起着十分积极的作用。

### 2.3 心血管疾病

**2.3.1 动脉粥样硬化** 慢性炎症在动脉粥样硬化发生和发展过程中起着关键作用,参与 Th1 细胞分化及其激活的炎症细胞因子可促进早期斑块的形成,而 Th2 介导的反应可抑制炎症起到保护作用。Miller 等<sup>[15]</sup> 研究发现,动脉粥样硬化模型 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠腹腔注射重组 IL-33, 6 周后可观察到 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠主动脉窦中的动脉粥样硬化斑块明显减小以及斑块内的 F4/80<sup>+</sup> 巨噬细胞和 CD3<sup>+</sup> T 细胞明显减少(见图 3)。相反,腹腔注射 sST2, ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠主动脉窦中的动脉粥样硬化斑块明显增大。进一步研究发现,IL-33 可诱导 Th1 / Th2 漂移,提高 Th2 功能,促进 IL-4、IL-5 和 IL-13 的分泌,降低 Th1 功能,减少 IFN- $\gamma$  的分泌。IL-33 还可促使动脉粥样硬化泡沫细胞减少对乙酰化 LDL 和 ox-LDL 的摄取,增强胆固醇的流出。此外,IL-33 能减少参与脂质摄取、储存基因的表达,如 SR-A、SR-B1、CD36、ApoE,上调促进胆固醇流出基因的表达,如 ABCA-1、ABCG-1。因此,IL-33 介导的抑制巨噬细胞泡沫细胞的形成可以提供一个治疗动脉粥样硬化的分子靶点。

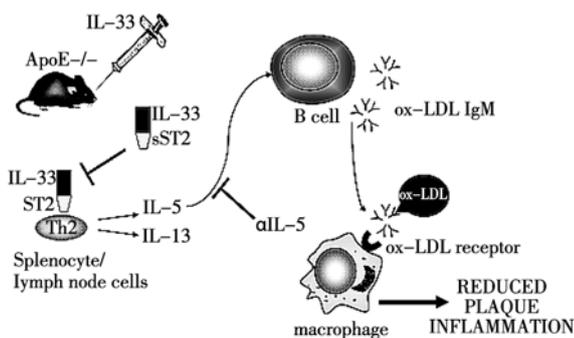


图 3 IL-33 抗动脉粥样硬化作用

**2.3.2 肥胖及 2 型糖尿病** 人类脂肪组织表达 IL-33、ST2、IL-1RAcP,小鼠脂肪组织中的自然辅助细胞或称肥胖相关淋巴丛细胞也表达 IL-33<sup>[16]</sup>,但目前还不清楚 IL-33 与肥胖相关性。最近的研究显示,IL-33 作用于小鼠脂肪细胞,能促使这些细胞分泌 Th2 类细胞因子,减少脂肪储存,下调与脂质代谢和脂肪生成相关基因的表达。2 型糖尿病小鼠腹腔注射重组 IL-33 后,体重下降,空腹血糖降低,胰岛素耐受性减轻。相反,喂食高脂肪饮食

的 ST2<sup>-/-</sup> 小鼠体重和脂肪明显增加,胰岛素和糖代谢严重受损。因此,IL-33 可能通过诱导 Th2 类细胞因子对肥胖和糖尿病发挥保护作用。

### 2.4 阿尔茨海默病

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种高发于老年人群的痴呆,属于神经系统变性疾病。J Chapuis 等<sup>[17]</sup> 在应用转录组和遗传学技术寻找与 AD 有关联的基因过程中,发现 AD 患者脑内的 IL-33 表达显著减少,与 AD 的发生、发展密切相关。A $\beta$  的沉积在 AD 发病中起关键作用,而 IL-33 表达的减少又显著增加患 AD 的危险,由此 IL-33 可能参与调节 A $\beta$  在体内的代谢过程。J Chapuis 等<sup>[17]</sup> 已证实作为一种核因子 IL-33 能调节转录过程减少细胞内 A $\beta$  的生成。但目前还不清楚 IL-33 怎样调节转录过程减少细胞内 A $\beta$  的生成。我们课题组在 2009 年济宁医学院青年基金项目《IL-33 抑制脑内  $\beta$ -淀粉样蛋白生成的实验研究》中推测 IL-33 通过抑制  $\beta$ 、 $\gamma$  分泌酶的表达减少 A $\beta$  的产生,发挥抗 AD 作用。

### 3 结语与展望

综上所述,IL-33 属于 IL-1 家族的新成员,可能作为一个内生的危险信号或 alarmin 发挥多种功能,对感染、心血管、阿尔茨海默病具有保护作用,而在哮喘和皮肤炎症中发挥负面作用,因此 IL-33 及其信号通路可作为一个潜在的治疗这些疾病分子靶点。然而,IL-33 在有些疾病中的作用及其作用机制还不是太清楚,比如 IL-33 与肥胖相关性,有待进一步研究。

### 参考文献:

- [1] Carriere V, Roussel L, Ortega N, et al. IL-33, the IL-1-like cytokine ligand for ST2 receptor, is a chromatin-associated nuclear factor in vivo[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(1):282-287.
- [2] Lefrançois E, Roga S, Gautier V, et al. IL-33 is processed into mature bioactive forms by neutrophil elastase and cathepsin G[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(5):1673-1678.
- [3] Roussel L, Erard M, Cayrol C, et al. Molecular mimicry between IL-33 and KSHV for attachment to chromatin through the H2A-H2B acidic pocket[J]. EMBO Rep, 2008, 9(10):1006-1012.
- [4] Weldy V, Bonilla, Anja Fröhlich, et al. The alarmin interleukin-33 drives protective antiviral CD8<sup>+</sup> T cell responses[J]. Science, 2012, 335(6071):984-989.

(下转第 220 页)

生之间的交流是单向的,并且会影响周围其他正在学习的学生。应用显微数码互动系统后,学生选择单通道语音问答系统可随时向教师提问而不影响周围同学。教师通过全通话模式可对学生提出的某些共性问题进行集体讲解和演示,学生经投影的动态画面可清楚地观察病变,从而实现了同一画面上的师生互动性教学;学生镜下的典型病变可经学生示范模式由该同学作为讲解者向全班其他同学示范,使学生之间能够互相交流讨论,教师可随时进行点评,学生讲解与教师点评同步进行,这种方式使更多的学生乐于参与其中,突出了教与学的互动性,活跃了课堂教学气氛,有利于培养学生的洞察力及表达能力,学生及师生之间交流互动大大加强,其主观能动性得到充分发挥,学习效率和质量明显提高。

此外,利用显微数码互动系统可将考试标本、切片按所需顺序制作成试题库以备调用,从而大大简化了传统实验繁琐的考试考核过程;通过计算机网络技术,结合日常积累的珍贵教学和科研资料,可进行远程定时会诊或科研合作,共建一个内容更为丰富的新平台,极大地拓宽了其应用价值;在数码互动实验室内,计算机与打印机直接连接,可随时打印实验报告。

综上所述,显微数码互动系统能精确展示组织

结构病理变化,动态演示某些病变(如急性炎症的渗出)发生发展过程,将传统教学与现代信息技术结合于一体,推动了实验教学的发展,改变了单调、枯燥的传统实验教学模式,改善了以病理学为代表的形态学实验教学环境,使形态学实验教学更直观、形象、生动,形成了视听一体、师生互动的新型实验教学模式<sup>[4]</sup>,激发了学生的积极性,有助于对学生实验能力的培养,为形态学实验教学注入了新的动力,但显微数码互动系统作为近年来新生的实验教学手段和模式难免还会存在一定的问题,这些问题在实践中会逐步得到完善和解决。我们作为形态学实验教学人员将更好地把这种现代教育技术手段与形态学教学实践结合起来,从而使其为我校的基础医学教育发挥最佳效果。

#### 参考文献:

- [1] 李玉林. 病理学[M]. 7版. 北京:人民卫生出版社,2008:1.
- [2] 高源,凌旭东. 数码互动系统在病理学实验教学中的应用[J]. 中国高等医学教育,2005,(5):75-76.
- [3] 彭安,郭东生,张维. 生命科学创新教育模式—显微数码互动系统[J]. 现代教育技术,2003,13(4):56-57.
- [4] 赵秀军,尹青,王立轩,等. 互动实验室在组胚学实验教学中的应用价值[J]. 四川解剖学杂志,2007,15(2):53-54.

(收稿日期 2012-04-12)

(上接第 217 页)

- [5] Talabot-Ayer D, Lamacchia C, Gabay C, et al. Interleukin-33 is biologically active independently of caspase-1 cleavage[J]. Biol Chem, 2009,284(29):19420-19426.
- [6] Palmer G, Lipsky BP, Smithgall MD, 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.
- [7] Lloyd CM, Saglani S. Asthma and allergy: The emerging epithelium[J]. Nat Med, 2010,16(3):273-274.
- [8] Hammad H, Chieppa M, Perros F, et al. House dust mite allergen induces asthma via Toll-like receptor 4 triggering of airway structural cells[J]. Nat Med, 2009,15:410-416.
- [9] Lloyd CM. IL-33 family members and asthma — bridging innate and adaptive immune responses[J]. Curr Opin Immunol, 2010,22(6):800-806.
- [10] Theoharides TC, Zhang B, Kempuraj D, et al. IL-33 augments substance P-induced VEGF secretion from human mast cells and is increased in psoriatic skin. Proc [J]. Natl Acad Sci USA, 2010,107:4448-4453.
- [11] Rankin AL, Mumm JB, Murphy E, et al. IL-33 induces IL-13-dependent cutaneous fibrosis[J]. J. Immunol, 2010,184:1526-

1535.

- [12] Hueber AJ, Alves-Filho JC, Asquith DL, et al. IL-33 induces skin inflammation with mast cell and neutrophil activation[J]. Eur J Immunol, 2011,41(8):2229-2237.
- [13] Volarevic V, Mitrovic M, Milovanovic M, et al. Protective role of IL-33/ST2 axis in Con A-induced hepatitis[J]. J Hepatol, 2012,56(1):26-33.
- [14] Yasuda K, Muto T, Kawagoe T, et al. Contribution of IL-33-activated type II innate lymphoid cells to pulmonary eosinophilia in intestinal nematode-infected mice[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012,109(9):3451-3456.
- [15] Miller AM, Xu D, Asquith DL, et al. IL-33 reduces the development of atherosclerosis[J]. J Exp Med, 2008,205(2):339-346.
- [16] Wood IS, Wang B, Trayhurn P. IL-33, a recently identified interleukin-1 gene family member, is expressed in human adipocytes[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009,384,105-109.
- [17] J Chapuis, D Hot, F Hansmanne, et al. Transcriptomic and genetic studies identify IL-33 as a candidate gene for Alzheimer's disease[J]. Mol Psychiatry, 2009,14(11):1004-1016.

(收稿日期 2012-05-15)