

白细胞介素-33及其受体ST2在脓毒症中的作用研究进展

黄珊珊^{1,2} 杨舟鑫¹ 郭冬阳¹ 严静¹

¹浙江医院重症医学科,杭州 310013; ²浙江中医药大学,杭州 310051

通信作者:严静, Email: yanjing2013@163.com

【摘要】 脓毒症是机体对感染反应失调导致的危及生命的器官功能障碍,临床上抗感染、液体复苏等治疗效果有限,脓毒症的发病率及致死率仍然很高。白细胞介素-33(IL-33)是IL-1家族成员,通过与受体ST2-IL-1受体辅助蛋白复合物结合而作用于各种类型的细胞,IL-33及其受体ST2作为免疫调节因子在脓毒症中起着重要作用。本文通过对脓毒症的病理生理特征、IL-33及其受体ST2的生物学特性和IL-33/ST2与脓毒症的关系进行综述,以期脓毒症的诊治提供新思路。

【关键词】 脓毒症; 白细胞介素-33; 受体ST2

基金项目: 国家自然科学基金(81772051, 81801902)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200526-00406

Research progress of interleukin-33 and its receptor ST2 in sepsis

Huang Shanshan^{1,2}, Yang Zhouxin¹, Guo Dongyang¹, Yan Jing¹

¹Department of Critical Care Medicine, Zhejiang Hospital, Hangzhou 310013, Zhejiang, China; ²Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310051, Zhejiang, China

Corresponding author: Yan Jing, Email: yanjing2013@163.com

【Abstract】 Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by an imbalance in the response to infection. Clinically the effects of anti-infection and fluid resuscitation are limited, and the morbidity and mortality of sepsis are still high. Interleukin-33 (IL-33), a member of the IL-1 family, binds to various cell types through the ST2-IL-1 receptor helper protein complex. IL-33 and its receptor ST2 play an important role as immune regulatory factors in sepsis. This article reviews the pathophysiological characteristics of sepsis, the biological characteristics of IL-33 and its receptor ST2, and the relationship between IL-33/ST2 and sepsis, so as to provide new ideas for the diagnosis and treatment of sepsis.

【Key words】 Sepsis; Interleukin-33; Receptor ST2

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81772051, 81801902)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200526-00406

脓毒症是机体对感染反应失调导致的危及生命的器官功能障碍^[1]。最新研究表明,2017年大约有4890万脓毒症和1100万脓毒症相关死亡病例,并且全球所有死亡病例中约有20%与脓毒症有关^[2]。尽管目前的医疗技术水平不断提升,但脓毒症的发病率及致死率仍然很高,并且由此带来了巨大的经济负担。众多研究表明,白细胞介素-33(IL-33)及其受体ST2信号通路通过各种机制在脓毒症中发挥着重要作用,并且与脓毒症的诊断及预后密切相关。现围绕IL-33及其受体ST2的特征和IL-33/ST2信号通路与脓毒症关系的相关研究进展进行简要综述。

1 脓毒症的病理生理学特征

脓毒症的本质是促炎反应与抗炎反应失衡。早期脓毒症往往表现为促炎反应的优势期,患者处于休克、高热和高代谢的过度炎症阶段^[3]。随着脓毒症的发生发展,患者体内出现作用广泛且复杂的细胞因子,包括促炎因子和抗炎因子,当机体内炎性细胞被过度激活而造成抗炎因子与促炎因子失衡时,即可能出现以全身炎症反应综合征(SIRS)为特征的病理学改变,但无论是促炎介质过量还是抗炎介质过量,对机体都是有害的^[4]。晚期脓毒症患者常常出现严重的免疫抑制状态,这主要与大量细胞凋亡及功能下降有关,包

括巨噬细胞失活、抗原呈递能力下降、淋巴细胞增殖活性降低等。同时,抑制性细胞因子的释放也是诱发免疫抑制的重要原因。在固有免疫中主要表现为单核/巨噬细胞、自然杀伤细胞(NK细胞)和树突细胞(DC)的广泛凋亡;而在适应性免疫中则表现为T细胞及B细胞的耗竭,以及调节性T细胞(Treg)比例增加。在脓毒症状态下,巨噬细胞和未成熟的DC细胞可以加速诱导淋巴细胞凋亡,从而影响免疫细胞功能,甚至导致免疫麻痹^[5]。

2 IL-33及其受体ST2的结构与生物学特性

2.1 IL-33的结构及生物学特性: IL-33是新发现的IL-1家族成员之一,最初被认为是来自高内皮微静脉的核转录因子(NF-HEV)^[6]。直到2005年, Schmitz等^[7]发现NF-HEV属于IL-1家族,是其受体家族成员ST2的相应配体,因此称为IL-33。人IL-33基因位于9号染色体的短臂上9p41.1(14),由270个氨基酸组成^[8]。IL-33相对分子质量为30000,包含N末端核结构域和C末端IL-1样细胞因子结构域^[6]。N末端核结构域参与了IL-33在细胞核内的定位^[9];而C末端IL-1样细胞因子结构域则可被ST2特异性识别^[10]。2009年, Cayrol和Girard^[11]发现IL-33全长前体(IL-33 FL)是IL-33的生物活性形式;进一步研究证实,IL-33 FL可以诱导ST2

依赖性靶细胞中核转录因子- κ B(NF- κ B)激活和细胞因子产生^[12-13]。IL-33不同于IL-1家族其他成员(IL-1 β 、IL-18),它被天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶1(caspase-1)切割而失活;在细胞凋亡过程中,IL-33可被caspase-7和caspase-3切割,从而在功能上失活。在细胞损伤、组织损伤或病毒感染时,IL-33迅速从坏死细胞核中释放出来,并分泌到细胞外,与其受体ST2结合而发挥作用^[11,14]。

2.2 受体ST2的结构及生物学特性:ST2属于IL-1受体家族,是IL-33的受体。人ST2基因约40 kb,位于人类染色体2q12上^[15]。ST2包括ST2L、sST2、ST2V和ST2LV 4种蛋白异构体亚型。ST2L是全长跨膜型ST2,可与IL-1受体辅助蛋白结合形成复合物,然后与IL-33结合发挥生物学功能,在IL-33/ST2通路中起到重要作用。ST2L主要表达于辅助性T细胞2(Th2)、单核细胞、DC细胞、NK细胞、自然杀伤T细胞(NKT)、活化的粒细胞和肥大细胞(MC)等。ST2V和ST2LV是ST2L的两种剪接变种形式,ST2V由ST2L去掉第3个免疫球蛋白基序,并在C末端选择性剪接形成一个疏水尾而成;ST2LV则是由ST2L剪接去掉跨膜结构域而成。sST2是一种可溶性ST2,可竞争性结合IL-33,从而抑制其生物活性和信号转导^[16-17]。在正常情况下几乎检测不到sST2,而在病原性炎症患者中(如哮喘、自身免疫性疾病、特发性肺纤维化、心力衰竭和移植排斥反应等),血清sST2水平增加^[18]。

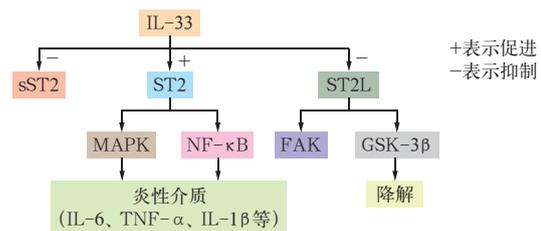
2.3 IL-33的靶细胞:研究表明,体内IL-33的主要靶细胞是组织内的免疫细胞,如第2组固有淋巴细胞(ILC2)、MC细胞、巨噬细胞和Treg细胞等^[19]。根据IL-33在靶细胞中发挥的不同作用大致可分为抗炎作用及促炎作用。肾缺血/再灌注损伤后,IL-33诱导ILC2细胞扩增产生大量Th2细胞因子,从而抑制了1型免疫应答的促炎活性^[20]。在炎症性肠病中,IL-33激活MC细胞并介导MC细胞产生IL-13和IL-22,从而调节免疫网络以限制炎症,并促进上皮修复^[21]。在低氧情况下,IL-33表达增强并诱导巨噬细胞内NF- κ B通路激活,导致促炎细胞因子单核细胞趋化因子-1(MCP-1)和IL-1 β 的产生,从而加重炎症反应^[22]。此外,IL-33可通过激活Janus激酶/信号转导和转录激活因子(JAK/STAT)途径诱导心肌细胞由M1型向M2型转化,抑制心室重塑^[23]。IL-33还可以通过增强Treg细胞的扩增和活性来抑制腹主动脉瘤^[24]。IL-33的其他靶细胞包括Th2细胞、嗜酸粒细胞、嗜碱粒细胞、DC细胞、CD8⁺T细胞、NK细胞、B细胞和中性粒细胞^[25]。由此可见,IL-33/ST2信号通路在各种类型组织细胞中均具有潜在的重要作用,因此在各种疾病的病理生理过程中均发挥重要的生物学作用。

3 IL-33/ST2 信号通路

IL-33/ST2信号通路开始于IL-33与其受体ST2的结合。IL-33与由ST2和白细胞介素-1R辅助蛋白(IL-1RAP)组成的异二聚体受体复合物结合,诱导骨髓分化初级反应蛋白髓样分化因子88(MyD88)、白细胞介素-1R相关激酶(IRAK-1、IRAK-4)募集到ST2细胞质区的受体结构域,导致下游信号的激活,包括NF- κ B和丝裂素活化蛋白激酶[MAPK,细胞

外信号调节激酶(ERK)、p38MAPK和c-Jun氨基末端激酶(JNK)]。随后诱导产生各种促炎或抗炎介质,如IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 β 、IL-5和IL-13^[26-27]。IL-33被认为是一种多功能蛋白质,在驱动Th1和Th2细胞免疫反应中的作用取决于激活的细胞类型、特定的微环境和不同疾病中的免疫环境^[26,28]。IL-33还可以通过直接激活小鼠体内的DC细胞诱导Th0细胞向Th2细胞转化,促进Th2细胞产生,并提高IL-4、IL-5和IL-13等细胞因子的表达^[29]。

多种机制可减弱IL-33的信号转导。IL-33的促炎活性通过其核定位而被减弱,在核定位中与染色质结合以抑制转录,并被促凋亡蛋白酶降解从而阻止细胞在凋亡过程中向细胞外释放;IL-33刺激ST2L激活黏着斑激酶(FAK)和糖原合酶激酶-3 β (GSK-3 β)^[30]。GSK-3 β 结合并使ST2L磷酸化;磷酸化的ST2L被内在的E3连接酶FBXL19聚泛素化,并被蛋白酶体靶向降解^[29]。IL-33/ST2的信号转导也受到单个免疫球蛋白结构域IL-1R相关分子(SIGIRR、TIR8)的抑制,该分子可破坏ST2/IL-1RAcP异二聚体^[31]。而sST2作为IL-33/ST2通路的负性调节因子,可与IL-33结合但无生物学功能,从而抑制ST2L的作用,进而参与到脓毒症炎症状态的发生发展中^[15]。IL-33/ST2信号转导机制见图1。



注:IL-33为白细胞介素-33,ST2为IL-33受体,sST2、ST2L为ST2亚型,MAPK为丝裂素活化蛋白激酶,NF- κ B为核转录因子- κ B,FAK为黏着斑激酶,GSK-3 β 为糖原合酶激酶-3 β ,TNF- α 为肿瘤坏死因子- α

图1 IL-33/ST2信号转导机制

4 IL-33/ST2 信号通路与脓毒症的关系

4.1 脓毒症患者血清IL-33、ST2水平的临床研究:大量临床研究表明,IL-33/ST2信号通路与脓毒症密切相关,IL-33和ST2水平在脓毒症患者循环血液中升高,并且可以作为脓毒症诊断及预后的相关指标。研究显示,脓毒症新生儿血清IL-33水平升高,且脓毒症1d时IL-33和C-反应蛋白(CRP)均升高,而7d时两者均降低,两者之间具有显著相关性,因此,IL-33可作为一种新的诊断指标,也是预测早期脓毒症新生儿预后的有效指标^[32]。为了分析血浆IL-33在不同严重程度脓毒症中的变化,陈睦虎等^[33]将120例脓毒症患者作为研究对象,并根据器官功能、感染严重程度分组,结果显示,脓毒症患者血浆IL-33水平较健康对照组明显升高,且随着患者在重症监护病房(ICU)住院时间延长,IL-33水平逐渐降低,而sST2水平则无明显变化;该研究者还发现,存活组患者血浆IL-33水平随疾病治愈呈现逐渐下降趋势,而死亡组患者则无下降趋势,因此认为血浆IL-33水平可以反映脓毒症患者的预后。常均等^[34]采用前瞻性单中心单盲临床研

究方法对ICU的40例脓毒症患者进行分析,根据全身感染严重程度及有无器官功能不全分为一般脓毒症、严重脓毒症和脓毒性休克3组,按28d预后分为死亡组和存活组,结果显示,患者入ICU时血浆IL-33水平即明显上升,与降钙素原(PCT)水平呈正相关,对感染有诊断意义;血浆IL-33与脓毒症严重程度有关,其变化趋势对脓毒症患者的预后提示意义。

Hur等^[35]在一项前瞻性研究中对397例急诊科和ICU患者根据血清sST2及PCT水平进行分层,发现当sST2水平增加时,院内病死率升高;而当sST2和PCT水平均升高时,院内病死率最高;同时,联合应用sST2和PCT比单独应用PCT更能预测脓毒症患者的临床预后,因此他们认为,sST2在脓毒症患者的风险分层和预后预测中具有潜在作用。而Parenica等^[36]认为,sST2水平不是脓毒性休克患者的合适预后指标,因为sST2水平不能预测脓毒症后3个月的病死率;此外,他们发现,与心源性休克患者相比,脓毒性休克患者入院时血清sST2水平要高得多,这表明sST2水平可能有助于在早期阶段识别患者休克的原因为脓毒症。但随后一项纳入70例脓毒症患儿的研究显示,在入院时根据sST2来区分脓毒性休克和心源性休克的价值在12~24h后消失^[37]。因此,sST2能否有效预测脓毒症的预后及在早期阶段识别患者休克的原因为脓毒症还有待进一步阐明。

4.2 IL-33/ST2信号通路与脓毒症关系的动物模型研究:大量动物模型研究表明,IL-33可通过各种机制来减轻脓毒症,并降低死亡率,从而对脓毒症发挥保护作用。早期研究报道,在盲肠结扎穿孔术(CLP)诱导的脓毒症小鼠模型中,通过IL-33干预可增强中性粒细胞向感染部位的聚集,从而更有效地清除细菌,并降低CLP诱导脓毒症小鼠的死亡率,这种作用是通过在中性粒细胞上保留趋化因子受体CXCR2表达来介导的^[38]。Bao等^[39]研究证实,IL-33可促进脓毒症小鼠 γ δ T细胞和NK细胞分泌 γ -干扰素(IFN- γ),从而提高脓毒症小鼠血中IFN- γ 水平,并降低死亡率;连续用IL-33干预脓毒症小鼠1、3、7、10d,发现连续干预3d的脓毒症小鼠存活率最高,干预1d和7d的小鼠存活率高于假手术组,而干预10d的小鼠在早期表现出较好的存活率,在13d后则表现出较差的存活率。这些结果提示,在脓毒症早期(7d内)应用IL-33治疗具有保护作用,而在13d后的连续治疗则消除了这种保护作用,但是其中的机制还有待进一步探讨。Li等^[40]研究发现,在脓毒症小鼠模型中,IL-33减少了T淋巴细胞凋亡,并抑制了整体的炎症反应,因此认为,IL-33可以降低脓毒症引起的器官和组织损伤程度,并提高存活率。Lv等^[41]研究证实,IL-33通过上调激活细胞因子信号转导抑制因子3(SOCS3)来抑制IL-17受体信号转导,进而在脓毒症进展中发挥保护作用。

另外,IL-33对脓毒症中的免疫细胞功能起着抑制作用。阴月等^[42]研究发现,IL-33可直接诱导DC细胞成熟分化障碍,而这是引发脓毒症小鼠免疫细胞功能抑制的重要因素;给予sST2干预以拮抗IL-33生物学作用可明显改善脓毒症

状态下DC细胞的功能状态。可见,IL-33是诱导脓毒症后机体免疫功能紊乱的重要因素之一。也有研究结果显示IL-33在脓毒症小鼠中的双重作用。Nascimento等^[43]证实,在组织损伤期间释放的IL-33可诱导脓毒症小鼠中ILC2s的扩增和巨噬细胞的M2型极化,从而促进伤口愈合。然而,IL-33诱导分泌IL-10的M2型巨噬细胞可增加Treg细胞群体的扩增,从而促进脓毒症诱导的免疫抑制的长期发展。Xu等^[44]在一个临床相关的多微生物腹腔内脓毒症模型中证实,IL-33可促进腹腔内细菌清除,但IL-33上调在脓毒症早期具有增加相关炎症性肺损伤的不良后果,其机制是IL-33激活表达ILC2的ST2产生IL-5,IL-5水平上调并驱动中性粒细胞和单核细胞进入肺。此外,有人提出ST2有助于脓毒症的免疫发展。Babic等^[45]通过在ST2缺陷型(ST2^{-/-})和野生型BALB/c小鼠中诱导多微生物脓毒症,评估了ST2在脓毒症早期先天性免疫的不同途径中的作用,发现ST2缺乏不仅影响粒细胞内流,还改变了炎症反应的其他成分,包括髓样前体细胞、NK细胞和DC细胞,因此会加速早期的多微生物脓毒症,并增加死亡率。

上述研究结果表明,IL-33可以通过增强细菌清除、提高IFN- γ 水平、减少T细胞凋亡等机制来调控脓毒症的炎症反应,从而减轻组织损伤,并提高脓毒症存活率。采用IL-33治疗脓毒症在10d之前可发挥保护作用,而在13d后该保护作用则消失,并且IL-33可以导致脓毒症长期免疫抑制发展的同时,在早期会带来相关的肺损伤,因此IL-33在脓毒症相关临床实践及研究中的作用还需进一步阐明。

5 结 语

随着研究的不断深入,IL-33/ST2信号通路在脓毒症不同阶段的作用越来越凸显,如何更加有效地调控这一信号通路以在临床的诊疗过程中达到最佳效果是我们追求的目标。然而这其中涉及的机制十分复杂,确切的机制仍需要更多研究来证实,以期临床工作带来新的益处。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sprung CL, Reinhart K. Definitions for sepsis and septic shock [J]. JAMA, 2016, 316 (4): 456-457. DOI: 10.1001/jama.2016.6377.
- [2] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study [J]. Lancet, 2020, 395 (10219): 200-211. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
- [3] van der Poll T, van de Veerdonk FL, Scicluna BP, et al. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets [J]. Nat Rev Immunol, 2017, 17 (7): 407-420. DOI: 10.1038/nri.2017.36.
- [4] Johnston GR, Webster NR. Cytokines and the immunomodulatory function of the vagus nerve [J]. Br J Anaesth, 2009, 102 (4): 453-462. DOI: 10.1093/bja/aep037.
- [5] 吴田田,姚咏明.脓毒症免疫紊乱及其临床意义[J].解放军医学杂志, 2017, 42 (2): 95-102. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2017.02.02.
Wu TT, Yao YM. Immunologic dissonance and its clinical significance in sepsis [J]. Med J Chin PLA, 2017, 42 (2): 95-102. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2017.02.02.
- [6] Baekkevold ES, Roussigné 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. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63631-0.
- [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. DOI: 10.1016/j.immuni.2005.09.015.
- [8] Liew FY, Girard JP, Turmquist HR. Interleukin-33 in health and disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16 (11): 676-689. DOI: 10.1038/nri.2016.95.
- [9] Gabryelska A, Kuna P, Antczak A, et al. IL-33 mediated inflammation in chronic respiratory diseases—understanding the role of the member of IL-1 superfamily [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 692. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00692.
- [10] Liu X, Hammel M, He Y, et al. Structural insights into the interaction of IL-33 with its receptors [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110 (37): 14918-14923. DOI: 10.1073/pnas.1308651110.
- [11] Cayrol C, Girard JP. 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. DOI: 10.1073/pnas.0812690106.
- [12] Lüthi AU, Cullen SP, McNeela EA, et al. Suppression of interleukin-33 bioactivity through proteolysis by apoptotic caspases [J]. *Immunity*, 2009, 31 (1): 84-98. DOI: 10.1016/j.immuni.2009.05.007.
- [13] Talabot-Ayer D, Lamacchia C, Gabay C, et al. Interleukin-33 is biologically active independently of caspase-1 cleavage [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284 (29): 19420-19426. DOI: 10.1074/jbc.M901744200.
- [14] Zhao W, Hu Z. The enigmatic processing and secretion of interleukin-33 [J]. *Cell Mol Immunol*, 2010, 7 (4): 260-262. DOI: 10.1038/cmi.2010.3.
- [15] Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7 (10): 827-840. DOI: 10.1038/nrd2660.
- [16] Hayakawa H, Hayakawa M, Kume A, et al. Soluble ST2 blocks interleukin-33 signaling in allergic airway inflammation [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282 (36): 26369-26380. DOI: 10.1074/jbc.M704916200.
- [17] Yang Q, Li G, Zhu Y, et al. IL-33 synergizes with TCR and IL-12 signaling to promote the effector function of CD8⁺ T cells [J]. *Eur J Immunol*, 2011, 41 (11): 3351-3360. DOI: 10.1002/eji.201141629.
- [18] Xu H, Turmquist HR, Hoffman R, et al. Role of the IL-33-ST2 axis in sepsis [J]. *Mil Med Res*, 2017, 4: 3. DOI: 10.1186/s40779-017-0115-8.
- [19] Cayrol C, Girard JP. Interleukin-33 (IL-33): a nuclear cytokine from the IL-1 family [J]. *Immunol Rev*, 2018, 281 (1): 154-168. DOI: 10.1111/immr.12619.
- [20] Cao Q, Wang Y, Niu Z, et al. Potentiating tissue-resident type 2 innate lymphoid cells by IL-33 to prevent renal ischemia-reperfusion injury [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29 (3): 961-976. DOI: 10.1681/ASN.2017070774.
- [21] He Z, Song J, Hua J, et al. Mast cells are essential intermediaries in regulating IL-33/ST2 signaling for an immune network favorable to mucosal healing in experimentally inflamed colons [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9 (12): 1173. DOI: 10.1038/s41419-018-1223-4.
- [22] 刘杰, 沙宇惠, 高阳, 等. IL-33通过活化巨噬细胞NF- κ B信号通路参与低氧性肺动脉高压的发生发展[J]. *微生物学免疫学进展*, 2018, 46 (4): 26-34. DOI: 10.13309/j.cnki.pmi.2018.04.005.
- [23] Liu J, Sha YH, Gao Y, et al. IL-33 participation in development of hypoxic pulmonary hypertension—possibly by upregulating NF- κ B signaling pathway of macrophage [J]. *Prog Microbiol Immunol*, 2018, 46 (4): 26-34. DOI: 10.13309/j.cnki.pmi.2018.04.005.
- [24] Li J, Shen D, Tang J, et al. IL33 attenuates ventricular remodeling after myocardial infarction through inducing alternatively activated macrophages ethical standards statement [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 854: 307-319. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.04.046.
- [25] Li J, Xia N, Wen S, et al. IL (interleukin)-33 suppresses abdominal aortic aneurysm by enhancing regulatory T-cell expansion and activity [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39 (3): 446-458. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.312023.
- [26] Silver MR, Margulis A, Wood N, et al. IL-33 synergizes with IgE-dependent and IgE-independent agents to promote mast cell and basophil activation [J]. *Inflamm Res*, 2010, 59 (3): 207-218. DOI: 10.1007/s00011-009-0088-5.
- [27] Milovanovic M, Volarevic V, Radosavljevic G, et al. IL-33/ST2 axis in inflammation and immunopathology [J]. *Immunol Res*, 2012, 52 (1-2): 89-99. DOI: 10.1007/s12026-012-8283-9.
- [28] Oboki K, Nakae S, Matsumoto K, et al. IL-33 and airway inflammation [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2011, 3 (2): 81-88. DOI: 10.4168/aaair.2011.3.2.81.
- [29] Kurowska-Stolarska M, Hueber A, Stolarski B, et al. Interleukin-33: a novel mediator with a role in distinct disease pathologies [J]. *J Intern Med*, 2011, 269 (1): 29-35. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2010.02316.x.
- [30] Fattori V, Hohmann MSN, Rossaneis AC, et al. Targeting IL-33/ST2 signaling: regulation of immune function and analgesia [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2017, 21 (12): 1141-1152. DOI: 10.1080/14728222.2017.1398734.
- [31] Zhao J, Wei J, Mialki RK, 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. DOI: 10.1038/ni.2341.
- [32] Kumar S, Tzimas MN, Griswold DE, et al. Expression of ST2, an interleukin-1 receptor homologue, is induced by proinflammatory stimuli [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, 235 (3): 474-478. DOI: 10.1006/bbrc.1997.6810.
- [33] Halil H, Tayman C, Buyuktiyaki M, et al. Serum interleukin-33 as a biomarker in predicting neonatal sepsis in premature infants [J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2018, 21 (7): 510-515. DOI: 10.2174/1386207321666180911090656.
- [34] 陈睦虎, 甘辞海, 胡迎春, 等. 白细胞介素-33在不同严重程度脓毒症中的变化[J]. *中国现代医学杂志*, 2016, 26 (3): 59-62. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.03.012.
- [35] Chen MH, Gan CH, Hu YC, et al. Changes of interleukin 33 level in sepsis of different severity [J]. *Chin J Modern Med*, 2016, 26 (3): 59-62. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.03.012.
- [36] 常均, 贾佳, 臧彬. 白细胞介素-33在脓毒症中的变化及其与疾病严重程度的相关性分析[J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27 (2): 138-142. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.02.012.
- [37] Chang D, Jia J, Zang B. Changes in plasma interleukin-33 concentration in sepsis and its correlation with seriousness of sepsis [J]. *Chin Crit Care Med*, 2015, 27 (2): 138-142. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.02.012.
- [38] Hur M, Kim H, Kim HJ, et al. Soluble ST2 has a prognostic role in patients with suspected sepsis [J]. *Ann Lab Med*, 2015, 35 (6): 570-577. DOI: 10.3343/alm.2015.35.6.570.
- [39] Parenica J, Malaska J, Jarkovsky J, et al. Soluble ST2 levels in patients with cardiogenic and septic shock are not predictors of mortality [J]. *Exp Clin Cardiol*, 2012, 17 (4): 205-209.
- [40] Khattab AA, El-Mekkawy MS, El-Kholy RM, et al. A study of serum suppression of tumorigenicity 2 level in critically ill children [J]. *Kasr Al Ainy Med J*, 2018, 24 (1): 1. DOI: 10.4103/kamj.kamj_41_17.
- [41] Alves-Filho JC, Sónego F, Souto FO, et al. Interleukin-33 attenuates sepsis by enhancing neutrophil influx to the site of infection [J]. *Nat Med*, 2010, 16 (6): 708-712. DOI: 10.1038/nm.2156.
- [42] Bao Q, Lv R, Lei M. IL-33 attenuates mortality by promoting IFN- γ production in sepsis [J]. *Inflamm Res*, 2018, 67 (6): 531-538. DOI: 10.1007/s00011-018-1144-9.
- [43] Li S, Zhu FX, Zhao XJ, et al. The immunoprotective activity of interleukin-33 in mouse model of cecal ligation and puncture-induced sepsis [J]. *Immunol Lett*, 2016, 169: 1-7. DOI: 10.1016/j.imlet.2015.11.009.
- [44] Lv R, Zhao J, Lei M, et al. IL-33 attenuates sepsis by inhibiting IL-17 receptor signaling through upregulation of SOCS3 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42 (5): 1961-1972. DOI: 10.1159/000479836.
- [45] 阴月, 王丽雪, 董宁, 等. 白细胞介素-33对脓毒症小鼠脾脏树突状细胞免疫功能的影响[J]. *感染、炎症、修复*, 2019, 20 (4): 247-252. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8521.2019.04.007.
- [46] Yin Y, Wang LX, Dong N, et al. Effects of interleukin-33 on the immune dysfunction of dendritic cells in septic mice [J]. *Infect Inflamm Rep*, 2019, 20 (4): 247-252. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8521.2019.04.007.
- [47] Nascimento DC, Melo PH, Piñeros AR, et al. IL-33 contributes to sepsis-induced long-term immunosuppression by expanding the regulatory T cell population [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14919. DOI: 10.1038/ncomms14919.
- [48] Xu H, Xu J, Xu L, et al. Interleukin-33 contributes to ILC2 activation and early inflammation-associated lung injury during abdominal sepsis [J]. *Immunol Cell Biol*, 2018, 96 (9): 935-947. DOI: 10.1111/imcb.12159.
- [49] Babic ZM, Zunic FZ, Pantic JM, et al. IL-33 receptor (ST2) deficiency downregulates myeloid precursors, inflammatory NK and dendritic cells in early phase of sepsis [J]. *J Biomed Sci*, 2018, 25 (1): 56. DOI: 10.1186/s12929-018-0455-z.