

IL-33/ST2 信号通路在变应性鼻炎中的研究进展*

刘果¹ 刘锋^{1△}

[关键词] 鼻炎, 变应性; IL-33; ST2; 信号通路

doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2020.06.020

[中图分类号] R765.21 [文献标志码] A

Advances of IL-33/ST2 signaling pathway in allergic rhinitis

Summary Interleukin-33 that binds to the membrane receptor ST2L, can not only regulate mast cells, eosinophils, and group 2 innate lymphoid cells(ILC2s), but also affect the function of regulatory T cells(Treg) and Follicular helper T cells(Tfh). Interleukin-33 can activate the NF- κ B and MAPK signaling pathways of the above cells, then participates in allergic immunity reaction. IL-33/ST2 signaling pathway is closely related to the allergic rhinitis(AR). IL-33 has been used as a new biomarker to evaluate the effect of AR treatment. At the same time, antagonizing IL-33 is also expected to become a new treatment. This article reviewed the latest research of IL-33/ST2 signaling pathway in the field of AR.

Key words rhinitis, allergic; Interleukin-33; ST2; signaling pathway

IL-33 是一种前炎症细胞因子,通常与膜受体 ST2 结合后激活细胞内相关信号通路,进而参与并调控先天性和获得性免疫反应。目前研究表明,IL-33/ST2 信号通路与变态反应性疾病、自身免疫疾病及心血管疾病等关系密切。本文就 IL-33/ST2 信号通路及其在变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)领域中的最新研究进行概述。

1 IL-33 与 ST2 的生物学特征

IL-33 于 2005 年被正式命名,属于 IL-1 家族成员^[1]。人类 IL-33 基因位于 9 号染色体上(9p24.1),小鼠的位于 19 号染色体(19qC1)^[1-2]。IL-33 主要表达于组织细胞和免疫细胞的细胞核内,如上皮细胞、内皮细胞、成纤维细胞、肥大细胞和树突细胞^[1];通常在细胞损伤时通过 ATP 信号通路快速释放,尤其是呼吸道上皮细胞和微静脉血管内皮细胞^[3]。同时,在炎症刺激和免疫反应时,细胞内的 IL-33 表达也会上调。

ST2(suppression of tumorigenicity 2)是 IL-33 的特异性受体;主要由 2 种蛋白异构体组成,包括跨膜型 ST2(ST2L)和可溶型 ST2(sST2)。IL-33 与膜受体 ST2L 结合将激活相应细胞内的信号通路,而与 sST2 结合将抑制其生物活性^[1]。ST2L 主要表达于多种免疫细胞表面,包括 Th2 细胞、肥大细胞、巨噬细胞、嗜酸粒细胞、嗜碱粒细胞、树突细胞和 NKT 细胞^[1]。新近研究发现,ST2L 还表达于 2 型天然淋巴细胞、Treg 细胞^[4]和 CD8⁺T 细

胞^[5],甚至 Th1 细胞^[3,6]。由于受体广泛表达于多种先天性和获得性免疫细胞,因此,IL-33 在机体免疫反应中起到非常重要的作用,尤其是 2 型变态性免疫反应。

2 IL-33/ST2 信号通路

IL-33 一直被认为具有双重生物功能;在细胞核内参与染色质压缩和 NF- κ B 转录活性的调节^[1]。但后续研究发现,敲除人类内皮细胞内 IL-33 的表达,细胞内蛋白组学和 NF- κ B 表达并不会发生变化^[7]。IL-33 基因敲除小鼠在静息状态下也未表现出明显的发育异常^[1]。因此,IL-33 在细胞核内的生物作用至今并不清楚。

在细胞外,IL-33 具有细胞因子的作用,与先天性和获得性免疫反应密切相关。IL-33 通过与膜受体 ST2L 结合,将募集 IL-1 受体辅助蛋白(IL-1 receptor accessory protein, IL-1RAcP),使 IL-1RAcP 与 ST2L 形成异二聚体复合物,进而触发细胞内的信号级联反应,依次激活髓样分化初级应答蛋白 88(myeloid differentiation factor 88, MYD88)、IL-1R 相关激酶 1(IL1Rassociated kinase 1, IRAK1)、IL-1R 相关激酶 4(IL1Rassociated kinase 1, IRAK4)和肿瘤坏死因子受体相关因子 6(tumour necrosis factor receptorassociated factor 6, TRAF6); TRAF6 进一步激活 MAPKs 蛋白激酶和 NF- κ B,即激活 MAPK 信号通路和 NF- κ B 信号通路^[3]。信号通路激活后下游效应因子 AP-1 和 NF- κ B 将与核内 DNA 结合,调控相关基因的表达(图 1)。

sST2 可以通过结合 IL-33,阻止其与 ST2L 结合,进而阻断 IL-33/ST2 信号通路^[3]。单个免疫球蛋白结构域 IL-1R 相关分子(single immunoglobu-

* 基金项目:国家自然科学基金青年项目(No:81800892)

¹ 四川大学华西医院耳鼻咽喉头颈外科(成都,610041)

[△] 审校者

通信作者:刘锋, E-mail:kingchans222@163.com

lin domain IL1Rrelated molecule, SIGIRR; 又称为 TIR8) 可以破坏 ST2L 和 IL-1RAcP 二聚化^[8], 并且通过泛素蛋白酶体系降解 ST2L, 进而抑制 IL-33/ST2 信号通路^[9]。

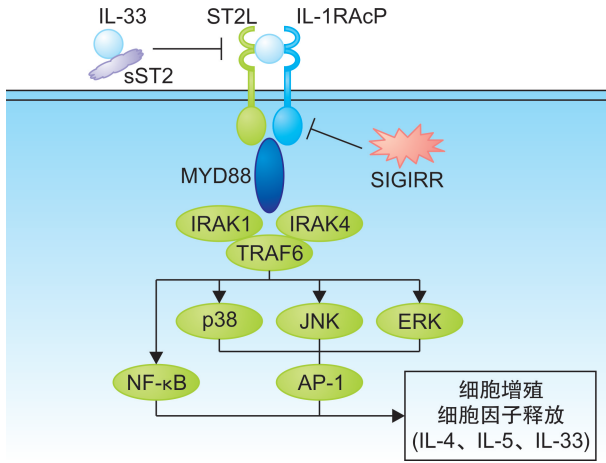


图 1 IL-33/ST2 信号通路

3 IL-33/ST2 与免疫细胞

IL-33/ST2 信号通路可以激活多种先天性和获得性免疫细胞, 如 IL-33 诱导肥大细胞释放组胺; 诱导嗜酸粒细胞和嗜碱粒细胞脱颗粒, 产生炎症递质、细胞因子和趋化因子; 激活树突细胞, 进一步促进 Th2 细胞分化或者直接诱导 Th2 细胞释放细胞因子等。本文将重点概述 IL-33/ST2 与几种新型免疫细胞的研究进展。

3.1 2 型先天淋巴细胞

先天淋巴细胞(innate lymphoid cells, ILCs) 目前大致分为两类: 细胞毒性 ILCs(如: NK 细胞) 和辅助样 ILCs(如: ILC1, ILC2 和 ILC3); 其中, ILC2s 不需要抗原提呈细胞, 甚至在 T 细胞、B 细胞缺失的情况下, 能够受 IL-33 刺激直接合成释放 IL-5 和 IL-13 等细胞因子, 快速启动 Th2 型免疫反应, 与气道过敏性疾病(如 AR 和哮喘) 密切相关^[10]。ILC2s 的发育和功能依赖于转录因子 GATA3、Bcl11b、ROR α 、TCF-1 和 Gfi1 的表达调控^[11]。ST2L 在 ILC2s 表达依赖于 GATA3, 而 Gfi1 可以通过影响 GATA3 间接调控 ST2L 的表达^[11]。IL-33 结合 ST2L 将激活 ILC2s 内 NF- κ B 和 MAPK 信号通路; 活化的 p38-MAPK 激酶将磷酸化 GATA3; 磷酸化的 GATA3 绑定到 *IL5* 和 *IL13* 启动子区域, 导致 Th2 细胞因子释放, 嗜酸粒细胞活化浸润^[10-11]。近期研究发现, 肿瘤坏死因子超家族的成员 TL1A 和 GITRL 受体(GITR) 可以协同 IL-33 促进 ILC2s 释放细胞因子^[11-12]。同时, 最新的研究证明了 IL-33 能直接活化并驱动骨髓内 ILC2s 外出, 分泌 IL-5, 激活嗜酸粒细胞迁移^[13-14]。

3.2 调节性 T 细胞

调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg) 作为免疫调节细胞在维持机体免疫平衡和抑制自身免疫反应方面具有非常重要的作用。IL-33 与 Treg 细胞的生物功能密切相关。最新研究报道, *IL-33* 基因多态性与机体内 Treg 细胞数量下降相关, 将增加儿童 6 岁时花粉致敏的概率^[15]。其受体 ST2L 持续表达于各种组织中的 Foxp3⁺ Treg 细胞群, 包括肺部和胃肠道。当暴露于 IL-33 时, ST2⁺ Treg 细胞增殖并上调 GATA3 表达, 同时稳定细胞内 *Foxp3* 基因表达^[1]。虽然 IL-33 能刺激 Treg 细胞增殖, 但其对细胞功能的影响却因组织器官和疾病状态而异。在内脏脂肪组织内, IL-33/ST2 通过 MAPK 通路激活转录因子 BATF(Basic leucine zipper transcription factor ATF-like) 和 IRF4(interferon-regulatory factor 4) 的表达, 导致 Treg 细胞大量扩增并促进其抑制功能, 进而维持组织内的代谢平衡^[4]。而在气道过敏小鼠模型的肺组织内, IL-33 将导致 GATA3⁺ Treg 细胞内 *IL5* 和 *IL13* mRNA 的表达上调, 释放 IL-5 和 IL-13 细胞因子, 进而降低 Treg 细胞的免疫抑制功能, 导致气道免疫耐受失衡^[16]。在肺部感染损伤模型内, IL-33 能动员 Treg 细胞, 并促进其对肺组织损伤修复^[17]。IL-33 对 Treg 细胞组织修复功能的促进作用同样也见于其他组织, 如: 肌肉组织^[18]。因此, IL-33 对于 Treg 细胞既有促进作用, 也有抑制作用。

3.3 滤泡辅助性 T 细胞

滤泡辅助性 T 细胞(follicular helper T cells, Tfh) 是一类与 B 细胞生长发育、功能转换相关的 CD4⁺ T 细胞亚群; 以细胞表面高表达 CXCR5 和 PD-1, 细胞内高表达转录因子 Bcl-6 及细胞外分泌 IL-4、IL-21 为主要生物学特征。Tfh 细胞通常位于次级淋巴器官的滤泡生发中心和 T、B 细胞交界处, 其主要功能是调节生发中心反应, 促进记忆性 B 细胞发育和延长浆细胞寿命。Tfh 细胞能促进 B 细胞产生抗体 IgE 和 IgG₁, 参与过敏反应^[19]。最新研究结果表明, 在卵清蛋白(ovalbumin, OVA) 气道过敏小鼠模型中, IL-33 联合 OVA 经鼻刺激将导致体内产生 ST2⁻ CXCR5⁺ 细胞和 ST2⁺ CXCR5⁻ 细胞, 即 Tfh 细胞和 Th2 细胞。Th2 细胞集中于肺部, 释放 Th2 细胞因子, 介导嗜酸粒细胞性气道炎症和抗-OVA 抗体 IgE 的瞬时产生, 而 Tfh 细胞主要集中于引流区域的淋巴结, 介导特异性 IgE 的持续产生。有趣的是, 与 Th2 细胞相比, Tfh 细胞的诱导需要低剂量的 IL-33^[20]。另外, 一项小鼠乙肝病毒感染研究也发现, IL-33 能激活 Tfh 细胞产生体液免疫^[21], 但相关活化机制目前尚不清楚。

4 IL-33/ST2 与 AR

IL-33/IL1RL1 基因的单核苷酸多态性与 AR 发病密切相关。最新的一项出生队列研究发现, IL-33 基因多态性 rs928413 和 rs1342326 可能会导致儿童 6 岁时患花粉热的风险增加;其机制可能与免疫调节失衡有关。因为在携带杂合子和次要等位基因纯合子的儿童体内, Treg 细胞数量明显降低^[15]。而另一项研究, Leaker 等^[22]通过鼻喷剂激发花粉热患者后,刮取鼻黏膜样品进行全基因组表达研究,发现 IL-33 mRNA 的表达与花粉热患者晚期过敏反应强烈相关。

与健康人相比, IL-33 和 ST2 在 AR 患者鼻腔分泌物和血清中的表达明显增加;其增加程度与疾病严重程度呈正相关^[23-25]。Iinuma 等^[26]研究发现, IL-33 与季节性 AR 患者鼻黏膜组织内记忆性 Th2 细胞形成有关,而记忆性 Th2 细胞与 AR 的致敏和疾病状态又密切相关。Fan 等^[27]分别采集尘螨-AR 患者和艾蒿-AR 患者外周血,对比分析发现,与艾蒿-AR 患者相比,尘螨-AR 患者外周血中 ILC2s 的百分比显著升高;体外 IL-33 刺激后,尘螨-AR 患者的外周血中将释放更多的 IL-5 和 IL-13,提示过敏原的生化特性可能会影响 AR 患者体内 ILC2s 和 IL-33 的水平。

动物模型方面, Haenuki 等^[28]通过建立豚草花粉致敏的 AR 小鼠模型,证明了豚草花粉驱动的内源性 IL-33 有助于 AR 疾病的发展。Akasaki 等^[29]进一步建立小鼠豚草花粉过敏的急性 AR 模型和慢性 AR 模型,敲除 IL-33 和 ST2 基因表达后,急性 AR 小鼠鼻黏膜内 Th2 细胞活化和嗜酸粒细胞浸润将受影响,而慢性 AR 小鼠鼻黏膜内无明显变化。因此,研究认为,在 AR 急性发作期, IL-33/ST2 信号通路是鼻黏膜内 Th2 细胞活化的核心途径之一。当然, IL-33 在小鼠尘螨-AR 的发生发展中也起到至关重要的作用^[30]。

临床治疗方面,无论是皮下注射,还是舌下含服,特异性免疫治疗后,患者血清和鼻腔分泌物中 IL-33 的表达均明显下降;下降水平与疾病症状改善程度相关^[31-32]。因此,研究认为 IL-33 可能是特异性免疫治疗结果的重要预测因子。与此同时,在 AR 小鼠体内,通过注射抗 IL-33 抗体治疗后,小鼠鼻部抓痒次数减少、鼻腔嗜酸粒细胞浸润下降、血清中特异性 IgE 明显降低、肺泡灌洗液内 Th2 细胞因子显著减少^[33-34]。上述研究均提示抗 IL-33 治疗有望成为 AR 的潜在治疗手段。

5 结论与展望

IL-33 因其生物功能的多样性而一直备受关注。近年来,多项研究显示, IL-33 不仅可以调节 ILC2 细胞,还可以影响 Treg 细胞和 Tfh 细胞的发育及功能,进而参与变态性免疫反应。但是,相关

研究报道仍较少,许多机制并未解释清楚,如目前未有研究报道 Tfh 细胞能表达 ST2,那么 IL-33 通过何种途径影响其功能? IL-33 对 Treg 细胞既有促进作用,又有抑制作用,其调控的机制是什么?在 AR 方面,更多的研究还只是停留在临床观察和相关性层面, IL-33/ST2 参与 AR 发病的具体机制仍不清楚。尽管如此,拮抗 IL-33 治疗哮喘和 AR 的疗效已在动物模型中得到验证,并且有临床报道将 IL-33 作为新的生物标志物,用以评估 AR 和哮喘治疗的效果,如特异性免疫治疗和糖皮质激素吸入治疗。因此,抑制 IL-33/ST2 信号通路有望成为未来 AR 的治疗手段。

参考文献

- [1] Drake LY, Kita H. IL-33: biological properties, functions, and roles in airway disease[J]. Immunol Rev, 2017, 278(1): 173-184.
- [2] 杜云艳, 罗英, 杨春平, 等. IL-33 及其受体 ST2 与变应性鼻炎发病机制的相关性探讨[J]. 临床耳鼻喉头颈外科杂志, 2015, 29(9): 811-814.
- [3] Liew FY, Girard JP, Turnquist HR. Interleukin-33 in health and disease[J]. Nat Rev Immunol, 2016, 16(11): 676-689.
- [4] Vasanthakumar A, Moro K, Xin A, et al. The transcriptional regulators IRF4, BATF and IL-33 orchestrate development and maintenance of adipose tissue-resident regulatory T cells[J]. Nat Immunol, 2015, 16(3): 276-285.
- [5] Bonilla WV, Frohlich A, SENN K, et al. The alarmin interleukin-33 drives protective antiviral CD8(+) T cell responses[J]. Science, 2012, 335(6071): 984-989.
- [6] Baumann C, Bonilla WV, Frohlich A, et al. T-bet and STAT4-dependent IL-33 receptor expression directly promotes antiviral Th1 cell responses[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(13): 4056-4061.
- [7] Gautier V, Cayrol C, Farache D, et al. Extracellular IL-33 cytokine, but not endogenous nuclear IL-33, regulates protein expression in endothelial cells[J]. Sci Rep, 2016, 6: 34255.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Cavagnero K, Doherty TA. Cytokine and Lipid Mediator Regulation of Group 2 Innate Lymphoid Cells (ILC2s) in Human Allergic Airway Disease[J]. J Cytokine Biol, 2017, 2(2): 116-116.
- [11] Kabata H, Moro K, Koyasu S. The group 2 innate lymphoid cell (ILC2) regulatory network and its un-

- derlying mechanisms [J]. *Immunol Rev*, 2018, 286 (1):37-52.
- [12] Nagashima H, Okuyama Y, Fujita T, et al. GITR co-signal in ILC2s controls allergic lung inflammation [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141 (5): 1939-1943.
- [13] Stier MT, Zhang J, Goleniewska K, et al. IL-33 promotes the egress of group 2 innate lymphoid cells from the bone marrow [J]. *J Exp Med*, 2018, 215 (1): 263-281.
- [14] Johansson K, Malmhall C, Ramos-ramirez P, et al. Bone marrow type 2 innate lymphoid cells: a local source of interleukin-5 in interleukin-33-driven eosinophilia [J]. *Immunology*, 2018, 153 (2): 268-278.
- [15] Schroder PC, Casaca VI, Illi S, et al. IL-33 polymorphisms are associated with increased risk of hay fever and reduced regulatory T cells in a birth cohort [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2016, 27 (7): 687-695.
- [16] Chen CC, Kobayashi T, Iijima K, et al. IL-33 dysregulates regulatory T cells and impairs established immunologic tolerance in the lungs [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140 (5): 1351-1363.
- [17] Arpaia N, Green JA, Moliterno B, et al. A Distinct Function of Regulatory T Cells in Tissue Protection [J]. *Cell*, 2015, 162 (5): 1078-1089.
- [18] Bird L. Regulatory T cells: Ageing muscles lose T Regeneration [J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16 (4): 204-204.
- [19] Kubo M. T follicular helper and TH2 cells in allergic responses [J]. *Allergol Int*, 2017, 66 (3): 377-381.
- [20] Kobayashi T, Iijima K, Dent AL, et al. Follicular helper T cells mediate IgE antibody response to airborne allergens [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139 (1): 300-313.
- [21] Zhao PW, Shi X, Li C, et al. IL-33 Enhances Humoral Immunity Against Chronic HBV Infection Through Activating CD4(+)CXCR5(+)TFH Cells [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2015, 35 (6): 454-463.
- [22] Leaker BR, Malkov VA, Mogg R, et al. The nasal mucosal late allergic reaction to grass pollen involves type 2 inflammation (IL-5 and IL-13), the inflammatory (IL-1beta), and complement [J]. *Mucosal Immunol*, 2017, 10 (2): 408-420.
- [23] Gluck J, Rymarczyk B, Rogala B. Serum IL-33 but not ST2 level is elevated in intermittent allergic rhinitis and is a marker of the disease severity [J]. *Inflamm Res*, 2012, 61 (6): 547-550.
- [24] Kim JH, Yoon MG, Seo DH, et al. Detection of Allergen Specific Antibodies From Nasal Secretion of Allergic Rhinitis Patients [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2016, 8 (4): 329-337.
- [25] 樊华, 覃泰杰, 叶林松, 等. 接受免疫治疗的变应性鼻炎儿童患者外周血中 IL-25、IL-33 的表达和 EOS 计数及意义 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 32 (6): 443-446.
- [26] Iinuma T, Okamoto Y, Morimoto Y, et al. Pathogenicity of memory Th2 cells is linked to stage of allergic rhinitis [J]. *Allergy*, 2018, 73 (2): 479-489.
- [27] Fan D, Wang X, Wang M, et al. Allergen-Dependent Differences in ILC2s Frequencies in Patients With Allergic Rhinitis [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2016, 8 (3): 216-222.
- [28] Haenuki Y, Matsushita K, Futatsugi-yumikura S, et al. A critical role of IL-33 in experimental allergic rhinitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 130 (1): 184-194.
- [29] Akasaki S, Matsushita K, Kato Y, et al. Murine allergic rhinitis and nasal Th2 activation are mediated via TSLP-and IL-33-signaling pathways [J]. *Int Immunol*, 2016, 28 (2): 65-76.
- [30] Nakanishi W, Yamaguchi S, Matsuda A, et al. IL-33, but not IL-25, is crucial for the development of house dust mite antigen-induced allergic rhinitis [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (10): e78099.
- [31] Wang Y, Li C, Xu Y, et al. Sublingual Immunotherapy Decreases Expression of Interleukin-33 in Children with Allergic Rhinitis [J]. *Indian J Pediatr*, 2018, 85 (10): 872-876.
- [32] Nasr WF, Sorour SS, El BA, et al. The Role of the Level of Interleukin-33 in the Therapeutic Outcomes of Immunotherapy in Patients with Allergic Rhinitis [J]. *Int Arch Otorhinolaryngol*, 2018, 22 (2): 152-156.
- [33] Park CS, Jang TY, Heo MJ, et al. Antiallergic effects of anti-interleukin-33 are associated with suppression of immunoglobulin light chain and inducible nitric oxide synthase [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2016, 30 (1): 17-22.
- [34] Kim YH, Yang TY, Park CS, et al. Anti-IL-33 antibody has a therapeutic effect in a murine model of allergic rhinitis [J]. *Allergy*, 2012, 67 (2): 183-190.

(收稿日期:2019-05-28)