综 述

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000851

白介素-33 在急性呼吸窘迫综合征中的研究进展

付 娟，徐 昉

（重庆医科大学附属第一医院急诊医学科和重症医学科，重庆 400016）

【摘 要】急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress syndrome，ARDS）是以顽固性低氧血症和进行性呼吸困难为主要临床特点的综合征，是危重症患者死亡的主要原因之一。尽管，近年来医疗技术的迅猛发展和新的药物的应用使 ARDS 的预后有所改善，但其病死率仍高达 40%~50%。因此，更充分的了解 ARDS 的发病机制，实现早期诊断，为临床上 ARDS 的防治提供指导仍是呼吸和重症医学界研究的重点和热点。白介素（interleukin，IL）-33 是新近发现的 IL-1 家族成员，在炎症、感染、自身免疫性疾病等多种疾病中发挥重要的警报素作用，促进机体的炎症反应，加重机体组织的损伤。故 IL-33 及其信号通路可能成为阻断炎症通路的级联反应的一个潜在的分子靶点。本文就 IL-33 在 ARDS 中的研究进展做一综述。

【关键词】急性呼吸窘迫综合症；白介素-33；细胞因子；警报素；信号通路

【中图分类号】R563.8 【文献标志码】A 【收稿日期】2015-08-21

Research progress of interleukin-33 in acute respiratory distress syndrome

Fu Juan, Xu Fang

(*Department of Emergency and Intensive Care Unit, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University*)

【Abstract】Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a clinical syndrome characterized by refractory hypoxemia and progressive dyspnea. It is one of the leading causes of death in critically illed patients. In recent years, although the rapid development of medical technology and the application of new drugs have improved the prognosis of ARDS, the mortality of ARDS is still as high as 40%-50%. Therefore, it is still the focus and hotpot in the research of respiratory and intensive medicine to further understand the pathogenesis of ARDS, achieve early diagnosis, and provide guidance for the prevention and treatment of ARDS. Interleukin-33 (IL-33) is a recently discovered member of the Interleukin-1 (IL-1) family. It plays a crucial role as an alarmins in inflammation, infection, autoimmune disease and many other diseases, enlarges the body's inflammatory response, and aggravate tissue injury. Therefore, IL-33 and its signal pathway probably become potential molecular targets to block the cascade of inflammatory pathways in the treatment of ARDS. In this paper, we reviewed on the role of IL-33 in ARDS.

【Key words】acute respiratory distress syndrome; interleukin-33; cytokines; alarmins; signal pathway

白介素（interleukin，IL）-33 是 IL-1 家族的新成员，在正常人体组织中持续表达[1-2]，具有核内调控基因转录和核外调节炎症反应的双重功能[3-4]。目前，IL-33 作为炎症细胞因子的作用及其作用机制越来越受到重视，本文就 IL-33 在 ARDS 这一以炎症反应为中心环节的临床综合征中的研究进展做一综述。

作者介绍：付 娟，Email：574085901@qq.com，研究方向：ARDS 的发病机制。

通信作者：徐 昉，Email：xufang828@126.com。

基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：81570069）。

优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20160114.2212.002.html（2016-01-14）

1 ARDS 的治疗现状

众所周知，心源性以外的各种肺内外致病因素所引起的急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress syndrome，ARDS）具有高发病率、高死亡率的特点，如何实现对 ARDS 的早期识别和治疗，从而改善其预后，一直是重症医学、呼吸病学等专业领域的研究热点和难点。尽管，柏林定义的提出使 ARDS 的临床诊断更加的准确，多种机械通气（mechanical ventilation，MV）策略的提出和应用，使 ARDS 的临床治疗也取得了明显进步，但是 ARDS 患者的死亡率仍居高不下[5]。通过对 ARDS 药物治疗研究的深入，相继发现了糖皮质激素、他汀类药物、抗氧化剂、肺泡表面活性物质替代治疗、血管活性

药物一氧化氮(nitric oxide,NO)和前列腺素 E1(prostaglandin E1,PGE1)、抗凝剂重组人活化蛋白 C(recombinant human activated protein C,rh-APC)[6]等对 ARDS 患者的预防、治疗、转归都有一定作用,但临床疗效尚需得到临床上多中心、大样本随机对照研究的证实。近年来,ARDS 的基因治疗和分子治疗也越来越得到重视,多项研究表明间充质干细胞[7]和细胞因子抗体如肿瘤坏死子-α(tumor necrosis factor-a,TNF-α)和 IL-8 抗体[8-9]等对 ARDS 都有一定的治疗作用,但是临床试验未能证实其对降低病死率和减少机械通气时间有效。由此可见，至今尚无一种有效的针对 ARDS 的特异性治疗方法,因此,需要更深入的研究其发病机制,探寻 ARDS 治疗的新靶点。

2 IL-33 的基本概述

IL-33 是 IL-1 家族的新成员,其分子结构与 IL-1β、IL-18 相似,主要表达于屏障组织(肺、皮肤、胃肠道等)的内皮细胞和上皮细胞内,ST2(suppression of tumorigenicity 2,ST2)是其特异性受体[3,5,10]。IL-33 是一个核蛋白,其结构包括 N 端高度保守的螺旋-转角-螺旋结构和 C 端 IL-1 样结构域两部分[5],因此,IL-33 具有核定位和细胞因子双重生物学功能。正常情况下,IL-33 位于细胞核内,发挥潜在的转录抑制因子作用[11]。当细胞坏死或炎症刺激时,IL-33 从细胞核内释放,在细胞外发挥细胞因子作用,激活 Th2 细胞内的有丝分裂原激活蛋白激酶(mitogen activated protein kinase,MAPK)和核转录因子(nuclear factor κB,NF-κB),诱导产生多种细胞因子[12]。除此之外,IL-33 还可以促进肥大细胞、巨噬细胞、树突状细胞等多种免疫细胞产生大量的炎症因子和趋化因子[13-15]。与 IL-1β 和 IL-18 不同的是,IL-33 释放后直接以全长的形式(pro-IL-33)发挥作用,而不需要进行加工修饰[16-17]。

3 IL-33 的警报素作用

警报素是指组织感染或损伤后其坏死细胞或受刺激细胞产生的一种内源性危险信号,可以激活并促进抗原提呈细胞的趋化作用,最终激活机体的固有免疫和获得性免疫,为免疫系统报警。其作用与病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern,PAMP)相似,属于损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern,DAMP)大家族[18]。常见的警报素包括高迁移率族蛋白 B1(high mobility group box-1 protein,HMGB1)、热休克蛋白(heat shock protein,HSP)、防御素、抗菌肽、乳铁蛋白、细胞外核苷酸(ATP、ADP、腺苷)、尿酸晶体、活性氧(reactive oxygen species,ROS)、氧化应激层黏连蛋白、S100 蛋白或钙粒蛋白和透明质酸等[19-20]。IL-33 因与 HMGB1 具有类似的结构和功能,而被认为是一种新的警报素[3]。当创伤或感染导致细胞受损或坏死后,位于细胞核内的 IL-33 被迅速释放到细胞外,向免疫系统发出警报,激活免疫细胞释放大量炎症因子[21],这说明 IL-33 可能成为一个非常好的警报信号。而且,释放到细胞外的 IL-33 是以全长的形式直接发挥作用,不需要经过剪切成熟,这使得 IL-33 在机体损伤后能在最短的时间内向机体发出警报。研究证实 IL-33 在过敏性哮喘、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、肺纤维化等疾病中起到警报素作用[22-25]。

4 IL-33 在肺部炎症性疾病中的研究现状

研究证实 IL-33 在慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary diseases,COPD)、过敏性哮喘、肺纤维化、肺炎等多种肺部炎症性疾病中发挥重要的作用。Hacker 等[26]曾发现 COPD 的患者体内 IL-33 的孤儿受体(soluble ST2,sST2)是吸烟健康人群中的两倍;Byers 等[27]发现在重症 COPD 患者体内,IL-33 水平明显升高,通过构建 COPD 小鼠模型发现,IL-33 是通过与自然杀伤 T 细胞(natural killer T cell,NKT 细胞)、单核细胞和巨噬细胞上的 ST2 受体结合,使其产生大量 IL-13 和黏蛋白,最后导致呼吸道高反应,使 COPD 恶化;Qiu 等[28]也发现在吸烟诱导的COPD 小鼠体内,IL-33 和 ST2 表达明显增加,促进其它细胞因子和趋化因子大量产生,促进肺内炎症细胞如中性粒细胞、巨噬细胞迁移和活化,最终引起气道炎症和肺损伤,给予 IL-33抗体后,其肺部炎症得到有效的控制。过敏性哮喘主要的免疫学机制为 Th1/Th2 亚群比例失衡,表现为 Th1 型免疫反应相对减弱,而 Th2 型细胞数目增多和功能相对亢进。Prefontaine 等[22]对不同程度的哮喘患者及正常对照组支气管活检标本进行了检测,发现哮喘患者肺组织中 IL-33 基因的表达高于正常人,并且其表达水平的高低与哮喘的严重程度密切相关。研究发现 IL-33 与 ST2 受体结合后,诱导 Th2 型细胞因子 IL-4、IL-5 和 IL-13 的产生,并介导肥大细胞、嗜酸粒细胞等多种炎症细胞的生物效应,引起气道高反应,杯状细胞增生[29],从而参与过敏性哮喘的发生发展过程。Liu X 等[30]首次在动物模型中证实阻断 IL-33 的信号转导可以减少 Th2 型细胞因子如 IL-4、IL-5、IL-13 的产生,抑制气道炎症细胞如嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、巨噬细胞的浸润,减少上皮细胞和杯状细胞增生和粘液分泌,有效控制气道高反应,从而减轻了哮喘的严重程度。在特发性肺纤维化患者的肺组织内 IL-33 也高度表达[31]。Dong Li 等[25]通过构建的肺纤维化小鼠模型发现,IL-33 可使肺纤维化加重,在 IL-33 中和抗体处理后,其呼吸道炎症和肺的纤维化明显减轻,巨噬细胞、中性粒细胞和淋巴细胞明显减少,胶原蛋白合成减少。在肺炎中 IL-33的表达也有明显的升高。Walzl 等[32]发现用 ST2 抗体处理感染了呼吸道合胞病毒的小鼠后,其 Th2 型免疫反应被抑制,肺部炎症得到有效的控制。Goffic 等[33]也发现在甲型流感病毒感染的小鼠肺组织内 IL-33 的 mRNA 和蛋白表达明显高于非感染小鼠,促炎细胞因子 TNF-α、干扰素-γ(interferon-γ,IFN-γ)、IL-1β 和 IL-6 的表达也明显增加,且 IL-33 与 TNF-α、IFN-γ 和 IL-6 之间有明显的相关性。

5 IL-33 在 ARDS 中的重要作用

研究证实：在脂多糖（Lipopolysaccharide，LPS）诱导的急性肺损伤小鼠的肺泡灌洗液中 IL-33 的水平明显升高，提示在急性肺损伤时，IL-33 可能作为一个危险信号，从损伤的肺泡细胞中释放[34]。应用 IL-33 抗体中和 IL-33 的作用或 sST2 抑制 IL-33 受体 ST2 均可减轻小鼠肺损伤程度，降低死亡率[30,35]。而且 LPS 诱导的急性肺损伤 IL-33 基因敲除小鼠，其死亡率也明显下降，细胞因子释放减少，肺损伤程度明显减轻[36]，这暗示着内生性 IL-33 在脓毒症中作为一个近端效应器发挥重要作用。气管滴注 IL-33 可引起急性肺损伤在以往的研究中也得到了证实[29]，当 ST2 或白细胞介素-1 受体辅助蛋白（IL-1 receptor accessory protein，IL-1 RacP）基因缺陷小鼠气管滴注重组 IL-33 后，不会出现气道高反应、黏膜增生、肥大、炎性细胞浸润等急性肺损伤的表现，这说明 IL-33 是通过与 ST2 受体结合引起机体肺部炎症反应的。即当机体肺组织受到损伤后，IL-33 通过自分泌和旁分泌的方式从细胞核内释放，与免疫细胞膜上的 ST2 受体结合，将信号转导至细胞内，激活 MAPK 和 NF-kB，使炎症细胞释放大量的炎症因子和趋化因子。内毒素诱导的 ST2 基因敲除小鼠，炎症因子释放减少，肺部炎症明显减轻[37]，表明 IL-33/ST2 通路的活化放大了肺部炎症反应，加重了肺组织的损伤。总之，越来越多的证据证明 IL-33 在 ARDS 的发生发展过程中发挥着重要的作用。

6 IL-33 在 ARDS 中的治疗展望

迄今为止，尽管在 ARDS 的临床诊断和临床治疗方面都取得了明显的进步，但其死亡率仍然很高。IL-33 作为一个近年来新发现的细胞因子，能够介导固有免疫系统和获得性免疫系统的多种细胞发挥重要的生物学效应，并且在ARDS 等多种肺部炎症性疾病中高表达，有望成为诊断 ARDS 新的生物标志物。因此，进一步研究 IL-33 在 ARDS 中的具体作用机制，有助于从新的角度认识 ARDS 的发病机制，为提出新的治疗方法提供理论依据。

如上文所述，IL-33 抗体的使用明显降低急性肺损伤小鼠的死亡率，减轻了小鼠肺部的炎症，因此，IL-33 很可能是治疗 ARDS 的一个新靶点。另一方面，IL-33 的受体 ST2 也可能为 ARDS 的防治提供一个新的靶点。其 sST2 作为 IL-33 的诱骗受体，可以抑制跨膜 ST2 与 IL-33 结合，起到抑炎作用，但是中和跨膜 ST2 的治疗方法是否可行还需要进一步研究。同时，在健康人体内正常表达的 IL-33 在 TNF-α 的作用下表达增加，而 TNF-α 抗体可以抑制 IL-33 的表达[9]；TNF-α 还可以诱导体外人呼吸道平滑肌细胞内 IL-33 mRNA 的表达[22]，TNF-α 和 IL-33 之间的这一联系提示我们 TNF-α 抗体可能通过抑制 IL-33 的产生，减轻 ARDS 的肺部炎症。Yanagawa[38]等人还发现去甲肾上腺素和肾上腺素可使 LPS 诱导体外树突状细胞内 IL-33 mRNA 的表达显著增加，这一过程主要是通过激活树突状细胞膜上 β2 受体，使细胞内环磷酸腺苷（cyclic adenosine monophosphate，cAMP）合成增加，活化蛋白激酶 A（protein kinase A，PKA），最终使 IL-33 mRNA 的表达增加。另一项研究发现小鼠巨噬细胞内 IL-33 mRNA 的表达只能被 PKA 抑制剂抑制[39]。因此，PKA 抑制剂可能通过间接作用，抑制炎症细胞内 IL-33 的表达，从而减轻 ARDS 的炎症反应。总之，将 IL-33 作为治疗 ARDS 的新靶点在临床上具有很好的应用前景。

7 结 语

IL-33 是一种具有促炎作用的新型因子，具有警报素作用，与多种疾病发生发展密切相关。越来越多的研究证据表明它在 ARDS 中发挥着重要的作用。它有可能是促进 ARDS 肺部炎症的重要的细胞因子，有望成为 ARDS 治疗的新靶点。但是 IL-33 在 ARDS 发病过程中具体的分子作用机制尚未完全阐明，通过阻断 IL-33 的效应来控制 ARDS 的可行性研究还有很长的路要走。随着研究的深入，阻断 IL-33 的效应有望成为 ARDS 治疗的一种新策略，为 ARDS 的治疗带来新的契机。

参 考 文 献

[1] Liew FY，Pitman NI，McInnes IB. Disease-associated functions of IL-33：the new kid in the IL-1 family[J]. Nat Rev Immunol，2010，10(2)：103-110.

[2] Moussion C，Ortega N，Girard JP. 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.

[3] Haraldsen G，Balogh J，Pollheimer J，et al. Interleukin-33-cytokine of dual function or novel alarmin?[J]. Trends Immunol，2009，30(5)：227-233.

[4] 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 U S A，2007，104(1)：282-287.

[5] Villar J，Sulemanji D，Kacmarek RM. The acute respiratory distress syndrome：incidence and mortality，has it changed?[J]. Curr Opin Crit Care，2014，20(1)：3-9.

[6] Cornet AD，Hofstra JJ，Vlaar AP，et al. Activated protein C attenuates pulmonary coagulopathy in patients with acute respiratory distress syndrome[J]. J Thromb Haemost，2013，11(5)：894-901.

[7] Kajstura J，Rota M，Hall SR，et al. Evidence for human lung stem cells[J]. N Engl J Med，2011，364(19)：1795-1806.

[8] Bao Z，Ye Q，Gong W，et al. Humanized monoclonal antibody against the chemokine CXCL-8(IL-8) effectively prevents acute lung injury[J]. Int Immunopharmacol，2010，10(2)：259-263.

[9] Taniguchi K，Yamamoto S，Hitomi E，et al. Interleukin 33 is induced by tumor necrosis factor alpha and interferon gamma in keratinocytes and contributes to allergic contact dermatitis[J]. J Investig Allergol Clin

Immunol,2013,23(6):428-434.

[10] Kuchler AM,Pollheimer J,Balogh J,et al. Nuclear interleukin-33 is generally expressed in resting endothelium but rapidly lost upon angiogenic or proinflammatory activation[J]. Am J Pathol,2008,173(4):1229-1242.

[11] 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.

[12] 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.

[13] 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.

[14] 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.

[15] Su Z,Lin J,Lu F,et al. Potential autocrine regulation of interleukin-33/ST2 signaling of dendritic cells in allergic inflammation[J]. Mucosal Immunol,2013,6(5):921-930.

[16] 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.

[17] Luthi AU,Cullen SP,McNeela EA,et al. Suppression of interleukin-33 bioactivity through proteolysis by apoptotic caspases[J]. Immunity,2009,31(1):84-98.

[18] Bianchi ME. DAMPs,PAMPs and alarmins:all we need to know about danger[J]. J Leukoc Biol,2007,81(1):1-5.

[19] de la Rosa G,Yang D,Tewary P,et al. Lactoferrin acts as an alarmin to promote the recruitment and activation of APCs and antigen-specific immune responses[J]. J Immunol,2008,180(10):6868-6876.

[20] Said-Sadier N,Ojcius DM. Alarmins,inflammasomes and immunity[J]. Biomed J,2012,35(6):437-449.

[21] Arshad MI,Piquet-Pellorce C,Samson M. IL-33 and HMGB1 alarmins:sensors of cellular death and their involvement in liver pathology[J]. Liver Int,2012,32(8):1200-1210.

[22] 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.

[23] Matsuyama Y,Okazaki H,Tamemoto H,et al. Increased levels of interleukin 33 in sera and synovial fluid from patients with active rheumatoid arthritis[J]. J Rheumatol,2010,37(1):18-25.

[24] Yang Z,Liang Y,Xi W,et al. Association of increased serum IL-33 levels with clinical and laboratory characteristics of systemic lupus erythematosus in Chinese population[J]. Clin Exp Med,2011,11(2):75-80.

[25] Li D,Guabiraba R,Besnard AG,et al. IL-33 promotes ST2-dependent lung fibrosis by the induction of alternatively activated macrophages and innate lymphoid cells in mice[J]. J Allergy Clin Immunol,2014,134(6):1422-1432 e11.

[26] Hacker S,Lambers C,Pollreisz A,et al. Increased soluble serum markers caspase-cleaved cytokeratin-18,histones,and ST2 indicate apoptotic turnover and chronic immune response in COPD[J]. J Clin Lab Anal,2009,23(6):372-379.

[27] Byers DE,Alexander-Brett J,Patel AC,et al. Long-term IL-33-producing epithelial progenitor cells in chronic obstructive lung disease[J]. J Clin Invest,2013,123(9):3967-3982.

[28] Qiu C,Li Y,Li M,et al. Anti-interleukin-33 inhibits cigarette smoke-induced lung inflammation in mice[J]. Immunology,2013,138(1):76-82.

[29] Kondo Y,Yoshimoto T,Yasuda K,et al. Administration of IL-33 induces airway hyperresponsiveness and goblet cell hyperplasia in the lungs in the absence of adaptive immune system[J]. Int Immunol,2008,20(6):791-800.

[30] 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.

[31] Luzina IG,Kopach P,Lockatell V,et al. Interleukin-33 potentiates bleomycin-induced lung injury[J]. Am J Respir Cell Mol Biol,2013,49(6):999-1008.

[32] Walzl G,Matthews S,Kendall S,et al. Inhibition of T1/ST2 during respiratory syncytial virus infection prevents T helper cell type 2(Th2)-but not Th1-driven immunopathology[J]. J Exp Med,2001,193(7):785-792.

[33] Le Goffic R,Arshad MI,Rauch M,et al. Infection with influenza virus induces IL-33 in murine lungs[J]. Am J Respir Cell Mol Biol,2011,45(6):1125-1132.

[34] 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.

[35] Yin H,Li XY,Yuan BH,et al. Adenovirus-mediated overexpression of soluble ST2 provides a protective effect on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice[J]. Clin Exp Immunol,2011,164(2):248-255.

[36] Oboki K,Ohno T,Kajiwara N,et al. IL-33 is a crucial amplifier of innate rather than acquired immunity[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2010,107(43):18581-18586.

[37] Wieland CW,van der Windt GJ,Florquin S,et al. ST2 deficient mice display a normal host defense against pulmonary infection with Mycobacterium tuberculosis[J]. Microbes Infect,2009,11(4):524-530.

[38] Yanagawa Y,Matsumoto M,Togashi H. Adrenoceptor-mediated enhancement of interleukin-33 production by dendritic cells[J]. Brain Behav Immun,2011,25(7):1427-1433.

[39] Polumuri SK,Jayakar GG,Shirey KA,et al. Transcriptional regulation of murine IL-33 by TLR and non-TLR agonists[J]. J Immunol,2012,189(1):50-60.

（责任编辑：冉明会）