

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.05.015

## 白介素-33对免疫细胞的影响及其作用机制

### The effect of interleukin-33 on immune cells and its mechanism

王海涛<sup>1</sup>综述; 卢斌峰<sup>2</sup>, 蒋敬庭<sup>3,4</sup>审阅(1. 苏州大学附属第三医院 胃肠外科, 江苏 常州 213003; 2. 美国匹兹堡大学医学院免疫系, 美国 匹兹堡 PA 15213; 3. 苏州大学附属第三医院 肿瘤生物诊疗中心, 江苏 常州 213003; 4. 苏州大学 细胞治疗研究院, 江苏 常州 213003)

**[摘要]** 白介素-33(IL-33)是一种双功能的细胞因子,也称为核因子,属于IL-1家族成员。在机体稳态下,IL-33主要在上皮细胞、内皮细胞和成纤维细胞中表达。当组织损伤、感染或坏死时,细胞分泌IL-33,发挥“危险信号”蛋白作用。IL-33特异性受体ST2在多种免疫细胞中表达,可引起广泛的免疫反应。研究IL-33在变态反应、感染、炎症,尤其在肿瘤发生发展过程中的作用具有重要意义。本文就IL-33对免疫细胞的影响及其作用机制的研究进展作一综述。

**[关键词]** 白介素-33; 肿瘤; 免疫细胞

**[中图分类号]** R730.3; R730.54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)05-0526-05

肿瘤的发生、发展主要是由于关键调控基因突变引起的一系列免疫反应。肿瘤微环境(TME)中的免疫细胞和免疫分子在肿瘤的发展过程中起着重要的作用,其中细胞因子IL-33在TME中的作用日益受到重视。IL-33是来自IL-1家族的组织源性核细胞因子,在内皮细胞、上皮细胞和成纤维细胞中大量表达。其特异性受体ST2不但组成性表达于肥大细胞和Th2免疫细胞,而且能够诱导性表达于CD8<sup>+</sup>T细胞、NK细胞和NKT细胞等Th1免疫细胞。IL-33在体内的主要靶标是组织驻留免疫细胞,如肥大细胞、II型先天淋巴样细胞(ILC2s)和调节性T细胞(Treg),其他细胞靶标主要包括Th2细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、树突状细胞、Th1细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞、NK细胞、iNKT细胞、B细胞、嗜中性粒细胞和巨噬细胞等。

IL-33在变态反应、感染、急性和慢性炎症等疾病中的作用逐步明晰,然而研究<sup>[1]</sup>发现,IL-33在不同肿瘤进展中具有不同甚至相反的作用。鉴于IL-33的多效活性,IL-33/ST2信号通路可能是TME的重要调节途径,它可以重塑微环境以促进或抑制肿瘤进展。本文就IL-33的生物学特性以及对不同类型免疫细胞在肿瘤发生发展中的影响及其作用机制的最新进展进行综述。

## 1 IL-33的生物学特性及在肿瘤发生发展中的作用

### 1.1 IL-33的生物学特性

IL-33属于IL-1家族成员,该家族包括11个成员(IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-1RA、IL-18、IL-36RA、IL-36 $\alpha$ 、IL-37、IL-36 $\beta$ 、IL-36 $\gamma$ 、IL-38、IL-33)等。人IL-33基因位于9号染色体(9p24.1),在小鼠中位于19号染色体

(19qC1)。人和小鼠IL-33 cDNA分别编码270和266个氨基酸的多肽,相应全长蛋白质的分子量分别为30 kDa和29.9 kDa。IL-33蛋白由两个保守结构域组成,即N末端核结构域和C末端IL-1样细胞因子结构域,中间有一个中心区域,C端和中心区域含有参与IL-33活化或失活的蛋白酶切位点(图1)。

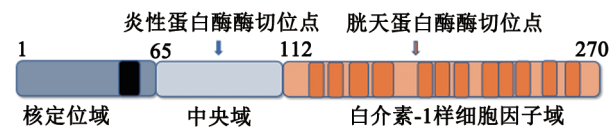


图1 IL-33蛋白功能结构示意图<sup>[1]</sup>

IL-33以全长形式合成,在释放到细胞外之前会被半胱天冬酶-1在细胞内裂解<sup>[1]</sup>。当细胞发生坏死或损伤时,全长IL-33被炎性蛋白酶切割,并向细胞外释放。在凋亡过程中,IL-33被内源性半胱天冬酶裂解失活。另外,通过氧化可调节IL-33的活性,细胞外IL-33易受半胱氨酸氧化而形成二硫键导致构象变化从而抑制与ST2受体的结合<sup>[2]</sup>。中性粒细胞和肥大细胞等分泌的炎性蛋白酶可将全长IL-33加工成较短的成熟形式,其生物学活性增强10~30倍。

**[基金项目]** 国家重点研发资助项目(No. 2018YFC1313400); 国家科技支撑计划资助项目(No. 2015BAI12B12)。Project supported by the National Key R & D Program (No. 2018YFC1313400), the National Science and Technology Supporting Program (No. 2015BAI12B12)

**[作者简介]** 王海涛(1975-),男,博士,副主任医师,主要从事胃肠肿瘤外科学与免疫治疗研究,E-mail: 15961290078@163.com

**[通信作者]** 蒋敬庭(JIANG Jingting, corresponding author),博士,教授,博士生导师,主要从事肿瘤免疫治疗临床应用及机制研究,E-mail: jiangjingting@suda.edu.cn

两种同工型均具有生物学活性,但全长和成熟IL-33的相对重要性仍不清楚<sup>[3]</sup>。研究<sup>[4]</sup>表明,人体存在数个全长的mRNA剪接变体,这取决于表达IL-33的细胞类型以及不同的抗原刺激。

### 1.2 IL-33通过其受体ST2发挥生物学活性

IL-33通过与其特异性受体ST2结合发挥生物学活性作用,该受体依赖于共同受体IL-1受体辅助蛋白(IL-1RAcP),通过衔接子蛋白MyD88进行信号传导。编码ST2的mRNA通过可变剪接形成三种同工型变体:sST2(可溶形式)、ST2L(穿膜形式ST2)和ST2V(变体ST2),其中sST2充当IL-33的诱饵受体作用而下调IL-33的活性。IL-33主要作用于II型免疫细胞<sup>[4]</sup>,然而其作用不限于激活II型免疫应答。研究<sup>[5]</sup>表明,IL-33在I型免疫细胞(如Th1细胞、NK细胞和CD8<sup>+</sup>T细胞等)的激活中也起着重要作用。IL-33的多效性进一步证明其与多种疾病有关。

### 1.3 IL-33与肿瘤的关系

目前,IL-33在肿瘤中的研究多数集中在TME、肿瘤发生和与肿瘤相关的炎症反应上。许多研究结果表明IL-33在TME中既有抗肿瘤作用也有促肿瘤作用。GAO等<sup>[6]</sup>在小鼠乳腺癌细胞系和黑色素瘤细胞系中过表达IL-33能够增加肿瘤组织中CD8<sup>+</sup>T和NK细胞的数量并增加了IFN- $\gamma$ 的产生,显著抑制小鼠肿瘤生长。在肝癌的一项研究中,BRUNNER等<sup>[7]</sup>发现,高表达IL-33的患者生存期延长,并且在肿瘤中CD8<sup>+</sup>T细胞是IL-33的主要产生者。然而TOWNSEND等<sup>[8]</sup>发现结肠癌(CRC)患者的肿瘤组织中IL-33和ST2的表达升高,IL-33刺激以剂量依赖的方式促进人CRC细胞的侵袭;增强IL-33/ST2信号传导可促进CRC的转移。在人CRC细胞中过表达IL-33可促进裸鼠的肿瘤生长和转移,减少小鼠存活时间;降低IL-33表达则可抑制裸鼠肿瘤的生长和转移,并延长其存活时间。因此,IL-33在不同的TME中可能会通过调节免疫细胞而发挥截然不同的作用。

## 2 IL-33对免疫细胞的影响及机制

### 2.1 CD4<sup>+</sup>Th细胞

通过与某些细胞因子结合的抗原刺激使初始CD4<sup>+</sup>T细胞分化为辅助性T细胞,包括Th1、Th2、Th17和Treg细胞。在CD4<sup>+</sup>T细胞的早期活化过程中,IL-33和IL-12协同作用可增加ST2和IL-12R的表达。IL-33可能通过依赖于IL-12和ST2来促进CD4<sup>+</sup>Th1的分化。KOMAI-KOMA等<sup>[9]</sup>报道,IL-33可促进Th1细胞发育,而对成熟Th1细胞无效,可能是由于ST2仅表达在早期TCR活化的初始CD4<sup>+</sup>T细胞,然后在Th1细胞成熟时逐渐受到抑制。目前IL-33增强Th1细胞极化的信号传导途径并不清楚,可能取

决于细胞因子的环境,特别是体内IL-12和IL-4的水平。此外,ST2的表达对于初始CD4<sup>+</sup>T细胞向Th2细胞表型的发展并无重要影响,但ST2<sup>-/-</sup>小鼠产生Th2型细胞因子IL-4和IL-5的能力则明显受损。IL-33与HPV16 E6/E7编码的DNA疫苗联合使用时可成为有效的免疫佐剂,同时增加抗原特异性CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T细胞,促进小鼠肿瘤消退<sup>[10]</sup>。

### 2.2 CD4<sup>+</sup>Treg细胞

Treg细胞是高表达ST2的主要细胞,IL-33/ST2信号可在体内和体外扩增Treg细胞<sup>[11]</sup>。IL-33刺激小鼠CD11c<sup>+</sup>DC分泌IL-2进而扩增ST2<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>Treg细胞<sup>[12]</sup>。对CT26荷瘤小鼠注射rIL-33阻断剂可显著抑制肿瘤组织和脾脏中ST2<sup>+</sup>Treg细胞的扩增<sup>[13-14]</sup>。在人类非小细胞肺癌的临床前期模型中,IL-33阻断剂减少了TME中Treg细胞的积累并抑制肿瘤的生长<sup>[15]</sup>。最新研究<sup>[16]</sup>报道,Treg<sup>IL-33<sup>-/-</sup></sup>细胞以ST2非依赖性方式通过NF- $\kappa$ B-T-bet途径诱导IFN- $\gamma$ 的分泌而促进肿瘤的消退。另外,有研究<sup>[17]</sup>报道,IL-33/ST2对Treg细胞的扩增有抑制作用,在黑色素瘤小鼠模型中,IL-33可通过刺激髓源性抑制细胞(MDSC)而抑制Treg细胞的分化或扩增,从而间接抑制TME中Treg的浸润。

### 2.3 CD8<sup>+</sup>T细胞

与CD4<sup>+</sup>T细胞不同,ST2可表达在效应CD8<sup>+</sup>T细胞或极化的Tc1细胞表面<sup>[18]</sup>。在Tc1极化条件下培养的CD8<sup>+</sup>T细胞中,ST2的高表达受T-bet调节,IL-12和IL-33协同作用可增加CD8<sup>+</sup>T细胞的关键转录因子T-bet和Blimp1<sup>[14]</sup>。研究<sup>[19]</sup>表明,无论使用IL-33转基因小鼠、IL-33 DNA疫苗佐剂或过表达IL-33的肿瘤细胞,外源性IL-33具有促进CD8<sup>+</sup>T细胞的抗肿瘤免疫作用。在黑色素瘤荷瘤小鼠中注射rIL-33可以通过直接诱导或DC介导的CD8<sup>+</sup>T细胞发挥抗肿瘤效应。IL-33介导的髓样树突状细胞(mDC)数量增加和共刺激分子表达上调需要MyD88,它是IL-33信号传导途径的重要组成部分。ST2、MyD88和STAT1协同诱导mDC上的共刺激分子表达以响应rIL-33。因此,一种新型的IL-33-ST2-MyD88-STAT1轴,可以促进肿瘤中mDC的活化和成熟,从而恢复抗肿瘤免疫反应的强度,表明可能将rIL-33用作新的免疫靶点治疗肿瘤<sup>[20]</sup>。在小鼠4T1乳腺癌模型中<sup>[21]</sup>,IL-33-VLP显著抑制原位肿瘤生长,其机制包括促进肿瘤特异性Th1和CTL介导的细胞应答,降低TME中Treg细胞和MDSC的浸润。但也有研究<sup>[22]</sup>报道,在条件性敲除Treg细胞中ST2基因的荷瘤小鼠中,CD8<sup>+</sup>T细胞浸润比野生型小鼠高50%以上,且肿瘤负荷更低。

## 2.4 NK和NKT细胞

IL-33通过与IL-12协同作用激活人类和小鼠的NKT和NK细胞,并诱导IFN- $\gamma$ 的产生。在B16黑色素瘤和Lewis肺癌小鼠模型中,宿主IL-33的转基因表达促进了细胞毒性NK细胞向肺部的募集,从而抑制肿瘤转移<sup>[19]</sup>。过表达IL-33的B16和4T1肿瘤细胞在肿瘤组织中诱导IFN- $\gamma$ <sup>+</sup>NK细胞介导IL-33的抗肿瘤作用<sup>[5]</sup>。同样,在给与IL-33后,B16黑色素瘤小鼠的脾脏和肿瘤组织中CD107a<sup>+</sup>IFN- $\gamma$ <sup>+</sup>NK细胞数量增加<sup>[23]</sup>。将4T1肿瘤细胞接种到ST2<sup>-/-</sup>小鼠,发现活化NK细胞数量增加且细胞活性增强,清除NK细胞加速了ST2<sup>-/-</sup>小鼠4T1肿瘤的生长<sup>[24]</sup>。然而,也有研究<sup>[25]</sup>表明,4T1荷瘤野生型小鼠给与外源性IL-33可降低NK细胞的活化和细胞毒性,促进肿瘤进展。

## 2.5 巨噬细胞

IL-33增强表达巨噬细胞M2标记物,从而促进肿瘤相关巨噬细胞(TAM)的免疫抑制功能。人类非小细胞肺癌模型中,IL-33的阻滞消除了TAM分化为M2型,并减少了TME中Treg细胞的积累<sup>[15]</sup>。研究<sup>[26]</sup>发现,IL-33的表达可募集M2型巨噬细胞进入结肠癌和乳腺癌微环境中,促进肿瘤发展。此外,IL-33刺激巨噬细胞产生前列腺素E2,使结肠癌细胞保持干细胞特性<sup>[27]</sup>。在小鼠异种肿瘤移植模型中,IL-33可通过IL-33/ST2依赖性途径促进血管周细胞与TAM之间相互作用<sup>[28]</sup>。在小鼠RAW264.7单核细胞/巨噬细胞系中IL-33可直接诱导MMP-9表达,从而促进肿瘤的进展、侵袭和血管生成<sup>[29]</sup>。结果表明,巨噬细胞中IL-33/ST2信号传导促进M2极化、免疫抑制和肿瘤进展。

## 2.6 DC

DC表面表达低水平的ST2,在体外和体内经IL-33活化的DC促进诱导产生IL-5和IL-13的CD4<sup>+</sup>T细胞而发挥非典型的Th2型免疫应答<sup>[30]</sup>。IL-33可以促进小鼠DC分泌IL-2,增强ST2<sup>+</sup>Treg细胞表达。在小鼠AML模型中,IL-33促进DC激活和CD8<sup>+</sup>T细胞扩增。在EG7淋巴瘤和可诱导的Braf<sup>V600E</sup>黑色素瘤模型中,外源性IL-33激活的mDC以ST2、MyD88和STAT1依赖性方式增加抗原交叉递呈,促进T细胞的抗肿瘤活性<sup>[20]</sup>。亦有研究<sup>[31]</sup>证明,IL-33可有效促进DC对Tc9细胞的诱导,增强其细胞活性和抗肿瘤能力。

## 2.7 MDSC

在4T1乳腺癌模型中IL-33促进MDSC扩增<sup>[25]</sup>。外源性IL-33可增加TGF- $\beta$ 1<sup>+</sup>IL-13 $\alpha$ 1R<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>MDSC的比例,其中M-MDSC比G-MDSC比例更高。荷瘤小鼠IL-33/ST2敲除降低了MDSC在肿瘤内的集聚、增殖

以及免疫抑制能力。此外IL-33在MDSC中可上调精氨酸酶1的表达和活化以及激活NF- $\kappa$ B和MAPK信号通路而加强免疫抑制能力<sup>[32]</sup>。然而,体外实验<sup>[17]</sup>显示,IL-33主要抑制G-MDSC的分化,不能抑制M-MDSC的分化。外源性IL-33可减弱MDSC的免疫抑制能力,降低对T细胞增殖和效应功能的抑制,减少ROS的产生。在B16黑色素瘤小鼠模型中,IL-33可降低脾脏和TME中MDSC的募集<sup>[17-24]</sup>。以上结果表明,IL-33可能根据不同肿瘤类型促进或抑制MDSC的扩增。

## 2.8 其它免疫细胞

IL-33和GM-CSF促进嗜酸性粒细胞产生IL-4和IL-13,有利于巨噬细胞向M2型极化。在B16黑色素瘤模型中,IL-33通过募集和激活嗜酸性粒细胞来限制肿瘤的生长并抑制肺转移。与野生型小鼠相比,ST2缺陷型小鼠的转移负荷增加,肺组织中嗜酸性粒细胞减少。HOLLANDE等<sup>[33]</sup>通过抑制CD26表达揭示了IL-33依赖嗜酸性粒细胞介导的肿瘤抑制。肥大细胞和嗜碱性粒细胞释放的介质范围很广,因此很难确定其特定的抗肿瘤特性<sup>[34]</sup>。IL-33可作用于肥大细胞以通过激活巨噬细胞促进胃癌发展<sup>[35]</sup>。IL-33可刺激人嗜碱性粒细胞组成型表达ST2,还可以增强IL-3和抗IgE介导的嗜碱性粒细胞脱粒、组胺分泌和细胞因子产生<sup>[36]</sup>。有研究<sup>[37]</sup>显示,外周血嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞降低与结直肠癌患者的预后不良相关。IL-33对不同免疫细胞在肿瘤发生发展中的作用见表1。

## 3 结语

IL-33能够促进肿瘤发生的炎症事件,同时激活抗肿瘤免疫应答,具体作用取决于不同免疫细胞中IL-33/ST2的信号传导。TME中产生的IL-33可激活多种免疫细胞,例如IL-33通过TAM、MDSC、肥大细胞、Treg和DC发挥促肿瘤生长的作用,而与NK、CD8<sup>+</sup>T、Tc9和NKT等细胞相互作用则抑制肿瘤的生长。在不同类型的肿瘤发展过程中IL-33的表达有不同的调节机制,具体则取决于肿瘤的性质以及TME;IL-33的不同生物学形式和裂解产物,甚至不同的浓度可发挥不同的生物学活性,且其受体ST2在不同免疫细胞中有不同的表达形式和表达状态。随着对IL-33的进一步研究发现,不同的抗原刺激可能引起IL-33基因突变以及产生不同的剪接变体而引起其作用的改变,但IL-33的表达和释放机制、体内IL-33的生物学活性形式及其如何进入靶细胞发挥不同生物学功能和调控机制等仍需进一步深入研究。



表 1 IL-33 对不同免疫细胞在肿瘤发生发展中的作用

细胞类型	肿瘤模型	作用过程	参考文献
CD4 <sup>+</sup> Th 细胞	卵巢癌	依赖于 IL-12 和 ST2 促进 CD4 <sup>+</sup> Th1 的分化	[9]
Treg 细胞	非小细胞肺癌	Treg <sup>IL-33<sup>-/-</sup></sup> 细胞以非依赖 ST2 受体方式通过 NF- $\kappa$ B-Tbet 途径促进 IFN- $\gamma$ 分泌	[16]
	黑色素瘤	刺激 MDSC 间接抑制 Treg 浸润, MDSC 导致 Treg 细胞分化或扩增的能力降低	[17]
CD8 <sup>+</sup> T 细胞	乳腺癌	促进肿瘤特异的 Th1 和 CTL 介导的细胞应答, 降低 Treg 细胞和 MDSC 的浸润	[21]
NK 和 NKT 细胞	黑色素瘤和 Lewis 肺癌	宿主中 IL-33 的转基因表达促进了细胞毒性 NK 细胞向肺部的募集, 从而抑制了转移, 同时诱导 IFN- $\gamma$ NK 细胞介导 IL-33 的抗肿瘤作用	[19]
巨噬细胞	人非小细胞肺癌模型	IL-33 的阻滞阻断了 TAM 分化为 M2 型, IL-33 的表达可刺激招募 M2 型 TAM 进入 TME	[26]
DC	EG7 淋巴瘤	外源性 IL-33 激活 DC 通过 ST2 以 MyD88 和 STAT1 依赖性方式增加抗原交叉呈递并恢复抗肿瘤 T 细胞活性	[20]
MDSC	乳腺癌	IL-33 在 MDSC 可上调精氨酸酶 1 的表达和活化以及激活 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 信号通路加强免疫抑制能力	[32]

## [参考文献]

- [1] CAYROL C, GIRARD J P. Interleukin-33 (IL-33): a nuclear cytokine from the IL-1 family[J]. *Immunol Rev*, 2018, 281(1): 154-168. DOI:10.1111/imr.12619.
- [2] 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. DOI:10.1016/j.immuni.2009.05.007.
- [3] COHEN E S, SCOTT I C, MAJITHIYA J B, et al. Oxidation of the alarmin IL-33 regulates ST2-dependent inflammation[J]. *Nat Commun*, 2015, 14(6): 8327-8336. DOI:10.1038/ncomms9327.
- [4] GORDON E D, SIMPSON L J, RIOS C L, et al. Alternative splicing of interleukin-33 and type 2 inflammation in asthma[J]. *PNAS*, 2016, 113(31): 8765-8770. DOI:10.1073/pnas.1601914113.
- [5] CAYROL C, GIRARD J P. IL-33: an alarmin cytokine with crucial roles in innate immunity, inflammation and allergy [J]. *Curr Opin Immunol*, 2014, 31:31-37. DOI:10.1016/j.coi.2014.09.004.
- [6] GAO X, WANG X, YANG Q, et al. Tumoral expression of IL-33 inhibits tumor growth and modifies the tumor microenvironment through CD8<sup>+</sup>T and NK cells[J]. *J Immunol*, 2015, 194(1): 438-445. DOI:10.4049/jimmunol.1401344.
- [7] BRUNNER S M, RUBNER C, KESSELRING R, et al. Tumor-infiltrating, interleukin-33-producing effector-memory CD8(+) T cells in resected hepatocellular carcinoma prolong patient survival[J]. *Hepatology*, 2015, 61(6): 1957-1967. DOI:10.1002/hep.27728.
- [8] TOWNSEND M J, FALLON P G, MATTHEWS D J, et al. T1/ST2-deficient mice demonstrate the importance of T1/ST2 in developing primary T helper cell type 2 responses[J]. *J Exp Med*, 2000, 191(6): 1069-1076. DOI:10.1084/jem.191.6.1069.
- [9] KOMAI-KOMA M, WANG E, KUROWSKA-STOLARSKA M, et al. Interleukin-33 promoting Th1 lymphocyte differentiation depends on IL-12[J]. *Immunobiology*, 2016, 221(3): 412-417. DOI:10.1016/j.imbio.2015.11.013.
- [10] VILLARREAL D O, WISE M C, WALTERS J N, et al. Alarmin IL-33 acts as an immunoadjuvant to enhance antigen-specific tumor immunity[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(6): 1789-1800. DOI: 10.1158/0008-5472.can-13-2729.
- [11] PEINE M, MAREK R M, LOHNING M. IL-33 in T cell differentiation, function, and immune homeostasis [J]. *Trends Immunol*, 2016, 37(5):321-33. DOI:10.1016/j.it.2016.03.007.
- [12] MATTA B M, LOTT J M, MATHEWS L R, et al. IL-33 is an unconventional Alarmin that stimulates IL-2 secretion by dendritic cells to selectively expand IL-33R/ST2<sup>+</sup>regulatory T cells[J]. *J Immunol*, 2014, 193(8): 4010-4020. DOI:10.4049/jimmunol.1400481.
- [13] HE Z, CHEN L, SOUTO F O, et al. Epithelial-derived IL-33 promotes intestinal tumorigenesis in Apc<sup>Min/+</sup> mice[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 5520-5533. DOI:10.1038/s41598-017-05716-z.
- [14] MEINICKE H, BREMSER A, BRACK M, et al. Tumour-associated changes in intestinal epithelial cells cause local accumulation of KLRG1<sup>+</sup> GATA3<sup>+</sup> regulatory T cells in mice[J]. *Immunology*, 2017, 152(1): 74-88. DOI:10.1111/imm.12750.
- [15] WANG K L, SHAN S, YANG Z J, et al. IL-33 blockade suppresses tumor growth of human lung cancer through direct and indirect pathways in a preclinical model[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(40): 68571-68582. DOI:10.18632/oncotarget.19786.
- [16] HATZIOANNOU A, BANOS A, SAKELAROPOULOS T, et al. An intrinsic role of IL-33 in Treg cell-mediated tumor immunoevasion [J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(1): 75-85. DOI: 10.1038/s41590-019-0555-2.
- [17] LIM H X, CHOI S, CHO D, et al. IL-33 inhibits the differentiation and immunosuppressive activity of granulocytic myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing mice[J]. *Immunol Cell Biol*,

- 2017, 95(1): 99-107. DOI:10.1038/icb.2016.72.
- [18] YANG Q, LI G, ZHU Y, et al. IL-33 synergizes with TCR and IL-12 signaling to promote the effector function of CD8<sup>+</sup> T cells[J]. *Eur J Immunol*, 2011, 41(11): 3351-3360. DOI:10.1002/eji.201141629.
- [19] GAO K, LI X, ZHANG L, et al. Transgenic expression of IL-33 activates CD8(+) T cells and NK cells and inhibits tumor growth and metastasis in mice[J]. *Cancer Lett*, 2013, 335(2): 463-471. DOI: 10.1016/j.canlet.2013.03.002.
- [20] DOMINGUEZ D, YE C, GENG Z, et al. Exogenous IL-33 restores dendritic cell activation and maturation in established cancer[J]. *J Immunol*, 2017, 198(3): 1365-1375. DOI:10.1049/jimmunol.1501399
- [21] FENG X, LIU H, CHU X, et al. Recombinant virus-like particles presenting IL-33 successfully modify the tumor microenvironment and facilitate antitumor immunity in a model of breast cancer[J]. *Acta Biomater*, 2019, 100: 316-325. DOI:10.1016/j.actbio.2019.09.024.
- [22] LI A, HERBST R H, CANNER D, et al. IL-33 signaling alters regulatory T cell diversity in support of tumor development[J/OL]. *Cell Rep*, 2019, 29(10): 2998-3008. e8[2020-10-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6990979/>. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.10.120.
- [23] LUCARINI V, ZICCHEDDU G, MACCHIA I, et al. IL-33 restricts tumor growth and inhibits pulmonary metastasis in melanoma-bearing mice through eosinophils[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(6): e1317420 [2020-09-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5486175/>. DOI:10.1080/2162402x.2017.1317420.
- [24] JOVANOVIĆ I, RADOSAVLJEVIĆ G, MITROVIĆ M, et al. ST2 deletion enhances innate and acquired immunity to murine mammary carcinoma[J]. *Eur J Immunol*, 2011, 41(7): 1902-1912. DOI:10.1002/eji.201141417.
- [25] JOVANOVIĆ I P, PEJNOVIĆ N N, RADOSAVLJEVIĆ G D, et al. Interleukin-33/ST2 axis promotes breast cancer growth and metastases by facilitating intratumoral accumulation of immunosuppressive and innate lymphoid cells[J]. *Int J Cancer*, 2014, 134(7): 1669-1682. DOI: 10.1002/ijc.28481.
- [26] AKIMOTO M, MARUYAMA R, TAKAMARU H, et al. Soluble IL-33 receptor sST2 inhibits colorectal cancer malignant growth by modifying the tumour microenvironment[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 13589-13603. DOI:10.1038/ncomms13589.
- [27] FANG M, LI Y, HUANG K, et al. IL33 promotes colon cancer cell stemness via JNK activation and macrophage recruitment[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(10): 2735-2745. DOI:10.1158/0008-5472.can-16-1602.
- [28] YANG Y, ANDERSSON P, HOSAKA K, et al. The PDGF-BB-SOX7 axis-modulated IL-33 in pericytes and stromal cells promotes metastasis through tumour-associated macrophages[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11385-11402. DOI:10.1038/ncomms11385.
- [29] ARIYOSHI W, OKINAGA T, CHAWEEWANNAKORN W, et al. Mechanisms involved in enhancement of matrix metalloproteinase-9 expression in macrophages by interleukin-33[J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(12): 3481-3495. DOI:10.1002/jcp.25809.
- [30] BESNARD A G, TOGBE D, GUILLOU N, et al. IL-33-activated dendritic cells are critical for allergic airway inflammation[J]. *Eur J Immunol*, 2011, 41(6): 1675-1686. DOI:10.1002/eji.201041033.
- [31] LIU N, JIANG Y, CHEN J, et al. IL-33 drives the antitumor effects of dendritic cells via the induction of Te9 cells[J]. *Cell Mol Immunol*, 2019, 16(7): 644-651. DOI:10.1038/s41423-018-0166-0.
- [32] XIAO P, WAN X, CUI B, et al. Interleukin 33 in tumor microenvironment is crucial for the accumulation and function of myeloid-derived suppressor cells[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2015, 5(1): e1063772[2020-10-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4760338/>. DOI:10.1080/2162402x.2015.1063772.
- [33] HOLLANDE C, BOUSSIER J, ZIAI J, et al. Inhibition of the dipeptidyl peptidase DPP4 (CD26) reveals IL-33-dependent eosinophil-mediated control of tumor growth[J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(3): 257-264. DOI:10.1038/s41590-019-0321-5.
- [34] VARRICCHI G, GALDIERO M R, LOFFREDO S, et al. Are mast cells MASTers in cancer? [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 424. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00424.
- [35] EISSMANN M F, DIJKSTRA C, JARNICKI A, et al. IL-33-mediated mast cell activation promotes gastric cancer through macrophage mobilization[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2735-2750. DOI:10.1038/s41467-019-10676-1.
- [36] PECARIC-PETKOVIC T, DIDICHENKO S A, KAEMPFER S, et al. Human basophils and eosinophils are the direct target leukocytes of the novel IL-1 family member IL-33[J]. *Blood*, 2009, 113(7): 1526-1534. DOI:10.1182/blood-2008-05-157818.
- [37] WEI Y, ZHANG X, WANG G, et al. The impacts of pretreatment circulating eosinophils and basophils on prognosis of stage- colorectal cancer [J/OL]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2018, 14(5):e243-e51[2020-10-05]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ajco.12871>. DOI: 10.1111/ajco.12871.

[收稿日期] 2020-10-20

[修回日期] 2021-04-10

[本文编辑] 阮芳铭