

· 综述 ·

白细胞介素33在妊娠相关疾病中的研究进展

陆凯丽, 张国英*

南京医科大学第一附属医院产科, 江苏 南京 210029

[摘要] 白细胞介素(interleukin, IL)-33在多种组织和细胞均可表达,其在稳态维持和环境应激应答中起重要作用,能通过IL-33/ST2信号通路参与众多疾病的发生与发展。研究表明IL-33参与母胎界面免疫耐受和促进胎盘形成等正常妊娠过程,而IL-33表达异常与流产、早产、子痫前期等妊娠相关疾病的发生发展有关,深入研究IL-33在妊娠中的作用,可能为正常妊娠维持及妊娠特发疾病的诊治提供新思路。

[关键词] 白细胞介素33;信号通路;免疫;妊娠

[中图分类号] R714.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)07-1076-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20190729

Research progress of interleukin-33 in pregnancy-related diseases

Lu Kaili, Zhang Guoying*

Department of Obstetrics, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] Interleukin (interleukin, IL) - 33 can be expressed in various tissues and cells. It plays an important role in the maintenance of homeostasis and the response to environmental stress. It can participate in the formation and development of many diseases through IL-33/ST2 signaling pathway. Studies have shown that IL-33 is involved in maternal and fetal interface immune tolerance and placenta formation, while abnormal expression of IL-33 is related to the formation and development of pregnancy-related diseases such as abortion, preterm delivery and preeclampsia. The roles of IL-33 in pregnancy are deeply studied, and it may provide new ideas for the diagnosis and treatment of normal pregnancy maintenance and pregnancy specific diseases.

[Key words] interleukin-33; signaling pathway; immunity; pregnancy

[J Nanjing Med Univ, 2019, 39(07): 1076-1081]

妊娠是一种母体和同种异体移植物——胎儿共生的特殊状态,母体、胎儿、胎盘三者共同作用保护胎儿逃避免疫识别和免疫不耐受^[1]。白细胞介素(interleukin, IL)家族调节免疫应答,在成功妊娠或不良妊娠结局中扮演重要角色^[2]。IL-33早在2005年^[3]作为IL-1家族新成员被鉴定出来,该家族包括IL-1 β 、IL-18和IL-33等在内的11个成员。IL-33有胞内及胞外两种存在形式^[4-5],在固有免疫和适应性免疫中发挥重要作用。多项研究表明IL-33与妊娠及妊娠相关疾病关系密切。本文总结了IL-33的分

子生物学功能,及其与妊娠相关疾病的关系。

1 IL-33概述

1.1 IL-33的分子结构和表达

人类IL-33基因定位于9号染色体短臂(9p24.1),包含8个外显子,跨度超过42 kb。IL-33 cDNA编码含有270个氨基酸的多肽,对应的蛋白质大小30 kDa。炎症蛋白酶可以把全长的IL-33加工为更短的成熟形式(18~21 kDa),并放大10~30倍的生物活性。

生理状态下,人类各种细胞都能发现IL-33表达,如内皮细胞、上皮细胞、纤维母样细胞及神经组织的胶质细胞^[6]等。IL-33在机体稳态条件下高表

[基金项目] 江苏省妇幼健康科研项目(F201542)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: zgying168@sina.com

达,而在炎症状态下,如慢性阻塞性肺病患者气道上皮^[7]、骨髓移植后患有移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)患者的肠上皮^[8]、特发性皮炎患者皮肤角化细胞及血管内IL-33的表达进一步增高^[9]。炎症之后组织纤维变性、黏膜愈合和伤口修复的过程中,活化的纤维母细胞、纤维母细胞样细胞和成肌纤维细胞也是IL-33产生的重要来源^[10]。

1.2 IL-33/ST2L信号通路及调节

IL-33的特异受体人基质裂解素2(suppression of tumorigenicity2, ST2)先于IL-33被发现。ST2是Toll/IL-1受体超家族成员,具有高度同源性的胞内结构域——Toll/IL-1受体(Toll/interleukin-1 receptor, TIR)结构域。人类ST2基因位于2q12染色体,分子量约40 kb。ST2根据同一基因编码蛋白质剪切的不同,分为4种不同的亚型,包括跨膜型ST2(transmembrane ST2, ST2L)、可溶性受体型ST2(soluble ST2, sST2)、ST2V和ST2LV。ST2L是全长的蛋白,包括3个胞外免疫球蛋白样结构域,1个短的胞外连接子和1个跨膜结构域和1个胞内TIR结构域^[11],主要表达于成纤维细胞和免疫细胞。sST2为截短的蛋白形式,缺乏跨膜和胞内结构域,只有胞外细胞因子结合结构域,因此存在于细胞外或循环中。sST2在不同炎症疾病患者血清中高表达,并与疾病的严重性相关^[12]。ST2LV和ST2V则为剪接异构体,二者的生理功能目前尚不明确。

经典的IL-33/ST2信号通路是IL-33结合ST2L,而sST2可作为诱饵受体(无法介导免疫效应的受体)结合游离IL-33,抑制IL-33/ST2L信号通路。IL-33/ST2信号通路是IL-33结合于包含ST2L和IL-1受体辅助蛋白(IL-1 receptor accessory protein, IL-1RAP)的异二聚体^[13],聚集TIR结构域以召集髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MYD88)、IL-1受体相关激酶(IL-1R-associated kinase, IRAK)1、IRAK4和TNF受体相关因子6(TNF receptor-associated factor 6, TRAF6),这些事件激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和NF- κ B转录因子信号通路^[14-15],最终驱动表达ST2的细胞增殖、生存及细胞因子分泌。

机体通过多种途径调节IL-33/ST2L信号通路。首先,IL-33 N端核定位结构域结合于染色质,保留IL-33于核内以限制IL-33胞外促炎效应,并且删除该结构域造成IL-33特异性系统炎症^[16]。其次,诱饵受体sST2作为伪受体,竞争性结合IL-33,阻止IL-33与ST2产生相互作用^[17]。IL-33/ST2L信号通路也

通过IL-1R相关分子(single Ig IL-1-related receptor, SIGIRR/TIR8)阻止ST2与IL-1RAcP形成二聚体,通过泛素-蛋白酶体系统下调ST2^[18]。同时,在胞外环境中IL-33结合ST2后二硫桥形成,导致构象改变阻止ST2的结合。可见,IL-33的氧化负性调节ST2依赖的炎症^[19]。同时,具有生物活性的全长IL-33在细胞凋亡和坏死时释放,随后被caspase-3和caspase-7水解失去活性。

1.3 IL-33/ST2介导的免疫效应及作用

早期研究发现ST2L选择性和稳定性地表达在Th2细胞表面,而后期研究显示ST2L表达于大部分的免疫细胞^[20],在免疫应答和免疫调节中发挥重要作用。

IL-33作用于多种固有免疫细胞,参与免疫防卫、诱导适应性免疫、组织修复等固有免疫过程^[21-23]。首先,IL-33增强中性粒细胞在炎症部位的聚集、吞噬和杀伤作用^[21];其次,IL-33也可以刺激嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞,促进IL-4、IL-13及IL-8的分泌和Fc ϵ R I诱导的介质释放;另一方面,IL-33诱导参与组织修复过程的细胞,阻止炎症反应导致的组织损伤。IL-33从坏死细胞释放后被肥大细胞(mast cell, MC)识别,诱导保护性免疫反应和伤口愈合过程^[22]。IL-33选择性诱导巨噬细胞M2亚型活化,也作用于2型固有淋巴细胞(group 2 innate lymphoid cell, ILC2),不仅参与固有免疫第一道防线,也参与组织重塑、修复及组织稳态维持^[23]。此外,IL-33促进树突状细胞(dendritic cell, DC)介导的Th2细胞极化,同时通过诱导IL-2的分泌选择性支持Treg细胞延伸。IL-33诱导Treg细胞增殖,促进表皮生长因子样分子双调蛋白(amphiregulin, AREG)的表达,从而增强免疫调节及组织修复功能^[23]。

IL-33通过刺激固有免疫细胞活化和放大适应性免疫反应,也可以直接活化适应性免疫细胞。IL-33介导Th2细胞、Treg细胞和ILC2的增殖、生存和迁移,并且介导其产生Th2型免疫介质,尤其是IL-5和IL-13^[24]。同时,IL-33支持由肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)和干扰素(interferon, IFN)- γ 主导的Th1型免疫反应,表现在IL-33驱动机体保护性的CD8⁺T细胞反应,包括抗病毒效应^[25]及抑制小鼠肿瘤的生长和转移^[26]。

IL-33/ST2信号通路介导庞大的免疫和炎症网络形成^[10],在健康和疾病中发挥多效性作用。IL-33在各类病原体如寄生虫、真菌、细菌及病毒等导致的炎症状态下表达上调,从而在病原体清除方面发

挥中心作用。同时,作为潜在的炎症介质,IL-33与一系列慢性炎症疾病的发生密切相关。一方面,IL-33表现有害效应,如哮喘、过敏性疾病、慢性炎症性关节炎疾病、肝纤维化、慢性阻塞性肺病、老年性黄斑变性和牙周炎等;另一方面,IL-33发挥保护效应,如心血管疾病、肝脏缺血-再灌注损伤、脂肪产热、肥胖和胰岛素抵抗和阿尔兹海默病等;此外,IL-33促进肿瘤性疾病的发生和肿瘤细胞的侵袭^[27-28]。

2 IL-33与妊娠

在正常妊娠状态下,母胎局部微环境中存在包括IL-33在内的大量细胞因子。早孕期,IL-33和ST2表达于子宫内膜细胞,并在蜕膜化时表达增加^[29]。晚孕期,蜕膜NK细胞(decidual natural killer cell, dNK)中,ST2表达丰富。子宫ILC2表达IL-33受体ST2,应对IL-33刺激产生大量IL-5和IL-13^[30]。同时,IL-33广泛表达于胎盘、绒毛膜、脐带,包括滋养层细胞、胎盘内皮细胞、CD14⁺巨噬细胞和脐带华通胶(Wharton's jelly)内的成纤维细胞^[31]。

而在病理妊娠条件下,IL-33和ST2在妊娠组织中表达异常,导致妊娠相关疾病的发生^[29,32]。早孕期血清和蜕膜细胞低水平的IL-33可能导致复发性流产^[29,33-34],蜕膜B细胞的IL-33受体 α 链、ST2L表达减少可能与早产分娩相关^[35]。宫腔感染条件下,绒毛膜羊膜巨噬细胞IL-33表达增加而羊水中sST2浓度下降^[36]。而在子痫前期患者,血清和胎盘组织IL-33水平下降,血清sST2增加^[32,37]。由此可见,IL-33/ST2对于成功妊娠至关重要,其异常表达参与妊娠相关疾病的发生、发展。

2.1 IL-33与成功妊娠

母胎界面细胞主要包括蜕膜基质细胞(decidual stromal cell, DSC)、蜕膜免疫细胞及滋养层细胞。目前已证实,成功的胚胎种植和妊娠,离不开母胎免疫耐受、蜕膜细胞侵入和胎盘形成^[29,34,38-39]。

对于维持母胎免疫耐受而言,Th1反应向Th2反应及巨噬细胞M1型向M2型偏倚非常关键。DSC为蜕膜组织重要组成部分(占75%),与免疫细胞联系紧密。Hu等^[33]研究显示早孕期IL-33介导DSC和dNK的交流,可能是母体系统维持母胎界面免疫耐受重要的调节机制。DSC来源的IL-33使dNK分泌的Th2细胞因子(IL-4、IL-13和IL-10)增加,Th1型细胞因子(TNF- α)减少。DSC来源的IL-33促进Th2免疫反应偏倚,同时抑制dNK细胞毒性作用;另一方面,IL-33/ST2促进母胎界面蜕膜巨噬细胞朝M2

极化,维持母胎免疫耐受^[34]。

Hu等^[38]另一研究发现IL-33和ST2共同表达于早孕DSC,人重组IL-33以剂量依赖的方式增加DSC的增殖和侵入,同时促进增殖和侵入相关基因表达,而sST2明显阻断该效应。进一步研究发现IL-33通过NF- κ B和ERK1/2信号通路上调化学因子C-C motif ligand 2/C-C chemokine receptor type 2(CCL2/CCR2)的表达,从而促进DSC的增殖和侵入,这提示IL-33通过促进DSC的有丝分裂和侵袭以维持成功妊娠。同时,Salker等^[29]研究发现DSC中IL-33/ST2的活化控制子宫容受基因表达,在胚胎植入时至关重要。

同时,IL-33促进胎盘形成。Fock等^[39]研究发现IL-33存在于人类胎盘巨噬细胞(placental macrophage, pM ϕ)和蜕膜巨噬细胞(decidual macrophage, dM ϕ)中,ST2L存在不同亚型的滋养层细胞中,推测IL-33以旁分泌的方式刺激滋养层细胞生长。重组型IL-33显著促进滋养细胞的增殖,该效应会被sST2终止。IL-33通过活化蛋白激酶B(protein kinase B, PKB, 即AKT)和细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK1/2)促进初级滋养层细胞和胎盘外植物的增殖,加入相应的抑制剂会阻断IL-33诱导的增殖效应。该研究首次论证了早期妊娠中,来源于巨噬细胞的IL-33可以促进胎盘生成。另一方面,IL-33通过下调整合素 α 4 β 1和CD62L以限制滋养细胞的黏附和侵入,有助于胎盘形成和早孕维持^[40]。

2.2 IL-33与妊娠失败

2.2.1 IL-33与流产

部分流产的原因是早期着床失败。着床窗口期,促炎微环境占主导地位,内膜基质和上皮细胞产生一系列因子促进滋养细胞黏附和侵入。随后这种Th1反应迅速转为Th2型反应,控制激素及免疫应答,使妊娠得以安全继续,反之Th1反应向Th2反应偏倚失败则导致流产。Hu等^[33]研究发现自发性流产DSC的IL-33/ST2在蛋白和基因水平表达减少,这与IL-33基因敲除的鼠蜕膜化的内膜基质细胞胚胎低着床率一致。一项临床研究提示妊娠妇女孕6周前血清IL-33/ST2水平上升与流产相关^[41]。这种不一致可能因为低水平的IL-33/ST2表达是自发性流产的原因,而在血清中上升的IL-33可能是一种试图挽救妊娠的代偿反应。

早孕期高水平的IL-33对于成功妊娠的维持至关重要,而IL-33/ST2系统调节异常导致不良妊娠结

局。复发性自然流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)具有基因易感性,一项临床研究^[42]表明在中国人群中,rs16924159 IL-33基因变异导致的血清低水平IL-33与不明原因RSA有关。罗金等^[43]研究提示RSA小鼠模型组妊娠组织中MC数、IL-4、IL-33、ST2表达均低于正常妊娠组,而IFN- γ 水平显著升高。同时,Sheng等^[34]研究表明IL-33/ST2信号下调导致dM ϕ 以M1亚型分化为主,dM ϕ 清除凋亡DSC的能力增强,促进母胎界面炎症反应,导致RSA的发生。这些研究提示Th1/Th2反应的失衡可能参与RSA发病,其机制可能与IL-33/ST2调节异常导致的免疫失衡有关。另一方面,DSC上的IL-33/ST2活化,产生自发性炎症反应从而控制子宫内膜容受基因的表达,Salker等^[29]研究表明DSC的IL-33/ST2活化异常延长子宫内膜容受性的时相,导致复发性胚胎丢失(recurrent pregnancy loss, RPL)的发生。

2.2.2 IL-33与早产

早产,作为一种“综合征”,其原因包括羊膜腔感染、蜕膜老化和母胎界面免疫失衡等^[44]。早产分娩发动时子宫处于应激或感染状态,Huang等^[35]研究发现早产蜕膜B细胞的IL-33受体 α 链、ST2L表达减少。该研究进一步建立IL-33基因剔除 β -半乳糖苷酶基因(LacZ)敲入小鼠模型,发现该模型小鼠孕晚期子宫和子宫B细胞活性孕酮诱导阻断因子1(progesterone-induced blocking factor 1, PIBF1)的表达减少,可见IL-33对于维持鼠孕晚期蜕膜B细胞上PIBF1表达至关重要。IL-33诱导蜕膜B细胞上PIBF1表达对抗早产^[45],这种B细胞介导的保护途径涉及IL-33和PIBF1,为防治早产提供了新的治疗途径。

未足月胎膜早破性早产(preterm premature rupture of the membranes, PPRM)与亚临床宫内感染有关。急性绒毛膜羊膜炎时,蛋白水平上,IL-33在绒毛膜羊膜中巨噬细胞的表达明显增加^[31]。Stampalija等^[12]研究发现在感染性早产时,羊水中sST2浓度和绒毛膜sST2的mRNA表达减少,而在无感染情况下的早产或足月分娩,羊水中sST2无差异。羊膜腔感染sST2浓度降低可能使促炎反应增加,导致感染性早产的发生。故而,ST2和IL-33在PPROM中具有一定预测价值,可作为无临床征象的潜在感染可靠的生物学标志^[36]。

2.2.3 IL-33与子痫前期

子痫前期(pre-eclampsia, PE)发病机制可能与免疫耐受失调和炎症反应有关。Granne等^[32]报道,IL-33表达在孕期、非孕期及正常与子痫前期妇女之

间没有变化,但sST2水平发生显著变化。sST2在正常孕晚期升高,在PE中进一步升高,这种升高发生于疾病临床征象出现前,并且在PE的早期阶段sST2水平高于PE晚期阶段。同时,sST2在PE中扮演重要角色,sST2的升高促进PE患者Th1型反应的发生。另一项研究发现血清IL-33水平在PE患者中降低^[37],而Stampalija等^[46]发现PE与母体血清sST2增加有关,血清IL-33浓度在PE与血压正常妊娠妇女中无差异。另一研究表明,在PE患者体内和PE体外模型胎盘组织,IL-33的表达显著减少,而受体ST2表达未见明显差异^[47]。由此可见,IL-33可能是PE发病机制中的一个调节因素。

国内,石书明等^[48]研究发现PE患者胎盘中IL-33降低,而ST2L、NF- κ B表达明显升高。进一步研究提示过度自噬可能降低IL-33水平,减弱IL-33抗炎作用,产生过度炎症反应,并且这一过程与PE的发病存在一定关系。同时,ST2L的表达上调可能作为一种代偿,加强与低水平的IL-33结合促进Th2型免疫应答,对抗失控性Th1炎症以维持正常妊娠。

另一项研究发现PE患者外周血CD8⁺CD25⁺FoxP3⁺Treg细胞频数相比正常妊娠孕妇显著降低,并且与血清IL-33水平正相关。同时发现,IL-33可体外诱导PE患者CD8⁺CD25⁺FoxP3⁺Treg细胞增殖^[49]。而Treg细胞数量减少和功能缺失,与母婴免疫耐受状态打破有关^[50],其中CD8⁺CD25⁺FoxP3⁺Treg是新发现的Treg细胞,具有免疫抑制效应。这一研究提示CD8⁺CD25⁺FoxP3⁺Treg细胞减少可能在PE的发病机制中发挥作用,且与IL-33呈正相关,仍需进一步研究PE患者体内IL-33对CD8⁺CD25⁺FoxP3⁺Treg细胞分化的影响。

最新研究表明在胎盘组织中,与正常妊娠相比,PE患者和体外PE模拟模型IL-33的表达是减少的,而受体ST2的表达未见明显差异^[47]。进一步研究IL-33基因敲除后的正常人滋养层细胞株(HTR8/SVneo cells),发现滋养层细胞增殖、迁移和侵袭的能力下降,绒毛外植体的迁移距离也明显缩短。滋养细胞侵袭减少是IL-33表达下调的结果,可能和MMP2/9活性下降与TIMP1/2表达量增加有关(MMP1/2为促进滋养细胞侵袭和迁移的关键调控因子,TIMP-1/2可抑制MMPs活性)^[47]。另一项研究表明,PE患者循环中sST2表达上升^[32],sST2作为伪受体结合IL-33,进一步削弱IL-33作用。总之,IL-33可能与滋养细胞功能(包括增殖、迁移、侵袭)有关。而IL-33表达的减少使滋养细胞受损,进一步

导致胎盘功能不全,从而造成PE的发生。

3 小结和展望

最初认为IL-33是2型免疫反应的一种诱导物,随着研究深入,发现IL-33是一种多效性细胞因子,在固有免疫和适应性免疫中,包括1型免疫反应和细胞毒反应都发挥作用。因此IL-33的功能研究从感染延伸到炎症和代谢性疾病。IL-33及其受体ST2与正常妊娠密切相关,同时表达异常与流产、早产、PE等妊娠相关性疾病的发生发展有关,但相关机制尚不清楚,仍需进一步研究,这将为妊娠特发疾病的预测及诊疗等提供新思路。

[参考文献]

- [1] PrabhuDas M, Bonney E, Caron K, et al. Immune mechanisms at the maternal-fetal interface: perspectives and challenges[J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(4):328-334
- [2] Scott LM, Bryant AH, Rees A, et al. Production and regulation of interleukin-1 family cytokines at the materno-fetal interface[J]. *Cytokine*, 2017, 99:194-202
- [3] 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
- [4] Martin NT, Martin MU. Interleukin 33 is a guardian of barriers and a local alarmin[J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(2):122-131
- [5] Bertheloot D, Latz E. HMGB1, IL-1 α , IL-33 and S100 proteins: dual-function alarmins [J]. *Cell Mol Immunol*, 2017, 14(1):43-64
- [6] 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
- [7] 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
- [8] Reichenbach DK, Schwarze V, Matta BM, et al. The IL-33/ST2 axis augments effector T-cell responses during acute GVHD[J]. *Blood*, 2015, 125(20):3183-3192
- [9] Savinko T, Matikainen S, Saarialho-Kere U, et al. IL-33 and ST2 in atopic dermatitis: expression profiles and modulation by triggering factors[J]. *J Invest Dermatol*, 2012, 132(5):1392-1400
- [10] Liew FY, Girard JP, Turnquist HR. Interleukin-33 in health and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(11):676-689
- [11] Liu X, Hammel M, He Y, et al. Structural insights into the interaction of IL-33 with its receptors[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(37):14918-14923
- [12] Stampalija T, Chaiworapongsa T, Romero R, et al. Soluble ST2, a modulator of the inflammatory response, in preterm and term labor[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014, 27(2):111-121
- [13] Günther S, Deredge D, Bowers AL, et al. IL-1 family cytokines use distinct molecular mechanisms to signal through their shared co-receptor[J]. *Immunity*, 2017, 47(3):510-523.e4
- [14] Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7(10):827-840
- [15] Endo Y, Hirahara K, Iinuma T, et al. The interleukin-33-p38 kinase axis confers memory T helper 2 cell pathogenicity in the airway[J]. *Immunity*, 2015, 42(2):294-308
- [16] Bessa J, Meyer CA, de Vera Mudry MC, et al. Altered subcellular localization of IL-33 leads to non-resolving lethal inflammation[J]. *J Autoimmun*, 2014, 55:33-41
- [17] Mildner M, Storka A, Lichtenauer M, et al. Primary sources and immunological prerequisites for sST2 secretion in humans[J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 87(4):769-777
- [18] 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
- [19] Cohen ES, Scott IC, Majithiya JB, et al. Oxidation of the alarmin IL-33 regulates ST2-dependent inflammation[J]. *Nat Commun*, 2015, 6:8327
- [20] Lu J, Kang J, Zhang C, et al. The role of IL-33/ST2L signals in the immune cells [J]. *Immunol Lett*, 2015, 164(1):11-17
- [21] Kim DK, Jin HR, Eun KM, et al. The role of interleukin-33 in chronic rhinosinusitis [J]. *Thorax*, 2017, 72(7):635-645
- [22] Wang JX, Kaieda S, Ameri S, et al. IL-33/ST2 axis promotes mast cell survival via BCLXL [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(28):10281-10286
- [23] DMW Z, Gause WC, Osborne LC, et al. Emerging functions of amphiregulin in orchestrating immunity, inflammation, and tissue repair [J]. *Immunity*, 2015, 42(2):216-226
- [24] Lott JM, Sumpter TL, Turnquist HR. New dog and new tricks: evolving roles for IL-33 in type 2 immunity [J]. *J Leukoc Biol*, 2015, 97(6):1037-1048
- [25] Bonilla WV, Fröhlich A, Senn K, et al. The alarmin interleukin-33 drives protective antiviral CD8⁺ T cell responses [J]. *Science*, 2012, 335(6071):984-989

- [26] 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
- [27] 章建飞,曹文达,汪璟,等. 人白细胞介素-33在胶质瘤中高表达并能促进胶质瘤细胞U251的侵袭作用[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2016, 36(6):682-686
- [28] 杨丽,卢凯华,查天麒,等. 人白细胞介素-33在肾细胞癌中高表达并通过EMT促进肾癌细胞的侵袭能力[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2017, 37(4):409-412
- [29] Salker MS, Nautiyal J, Steel JH, et al. Disordered IL-33/ST2 activation in decidualizing stromal cells prolongs uterine receptivity in women with recurrent pregnancy loss[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12):e52252
- [30] Nussbaum JC, Van Dyken SJ, von MJ, et al. Type 2 innate lymphoid cells control eosinophil homeostasis[J]. *Nature*, 2013, 502(7470):245-248
- [31] Topping V, Romero R, Than NG, et al. Interleukin-33 in the human placenta[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2013, 26(4):327-338
- [32] Granne I, Southcombe JH, Snider JV, et al. ST2 and IL-33 in pregnancy and pre-eclampsia[J]. *PLoS One*, 2011, 6(9):e24463
- [33] Hu WT, Huang LL, Li MQ, et al. Decidual stromal cell-derived IL-33 contributes to Th2 bias and inhibits decidual NK cell cytotoxicity through NF- κ B signaling in human early pregnancy[J]. *J Reprod Immunol*, 2015, 109:52-65
- [34] Sheng YR, Hu WT, Wei CY, et al. IL-33/ST2 axis affects the polarization and efferocytosis of decidual macrophages in early pregnancy[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2018, 79(6):e12836
- [35] Huang B, Faucette AN, Pawlitz MD, et al. Interleukin-33-induced expression of PIBF1 by decidual B cells protects against preterm labor[J]. *Nat Med*, 2017, 23(1):128-135
- [36] Cekmez Y, Cekmez F, Ozkaya E, et al. uPAR, IL-33, and ST2 values as a predictor of subclinical chorioamnionitis in preterm premature rupture of membranes[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2013, 33(12):778-782
- [37] Eda G, Özdeğirmenci Ö, Elmas B, et al. Evaluation of ADAMTS12, ADAMTS16, ADAMTS18 and IL-33 serum levels in pre-eclampsia[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(15):2451-2456
- [38] Hu WT, Li MQ, Liu W, et al. IL-33 enhances proliferation and invasiveness of decidual stromal cells by up-regulation of CCL2/CCR2 via NF- κ B and ERK1/2 signaling[J]. *Mol Hum Reprod*, 2014, 20(4):358-372
- [39] Fock V, Mairhofer M, Otti GR, et al. Macrophage-derived IL-33 is a critical factor for placental growth[J]. *J Immunol*, 2013, 191(7):3734-3743
- [40] Wang XH, Liu W, Fan DX, et al. IL-33 restricts invasion and adhesion of trophoblast cell line JEG3 by downregulation of integrin α 4 β 1 and CD62L[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4):3887-3893
- [41] Kaitu'u-Lino TJ, Tuohey L, Tong S. Maternal serum interleukin-33 and soluble ST2 across early pregnancy, and their association with miscarriage[J]. *J Reprod Immunol*, 2012, 95(1-2):46-49
- [42] Yue J, Tong Y, Xie L, et al. Genetic variant in IL-33 is associated with idiopathic recurrent miscarriage in Chinese Han population[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:23806
- [43] 罗金,刘雪丽,王雅琴,等. 肥大细胞及IL-33/ST2在复发性自然流产小鼠模型中的作用初探[J]. *生殖医学杂志*, 2016, 25(2):154-159
- [44] Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes[J]. *Science*, 2014, 345(6198):760-765
- [45] Ferrarelli LK. B cells prevent preterm labor[J]. *Sci Signal*, 2017, 10(462):eaam7592
- [46] Stampalija T, Chaiworapongsa T, Romero R, et al. Maternal plasma concentrations of sST2 and angiogenic/anti-angiogenic factors in preeclampsia[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2013, 26(14):1359-1370
- [47] Chen H, Zhou X, Han TL, et al. Decreased IL-33 production contributes to trophoblast cell dysfunction in pregnancies with preeclampsia[J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018:9787239
- [48] 石书明,徐昉,张华. 自噬调节白介素-33的表达与子痫前期发病机制的关系[J]. *重庆医科大学学报*, 2016, 41(7):663-668
- [49] Yu J, Qian L, Wu F, et al. Decreased frequency of peripheral blood CD8⁺CD25⁺FoxP3⁺ regulatory T cells correlates with IL-33 levels in pre-eclampsia[J]. *Hypertens Pregnancy*, 2017, 36(2):217-225
- [50] Alijotas-Reig J, Melnychuk T, Gris JM. Regulatory T cells, maternal-foetal immune tolerance and recurrent miscarriage: new therapeutic challenging opportunities[J]. *Med Clin (Barc)*, 2015, 144(6):265-268

[收稿日期] 2018-11-25