

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.12.009  
文章编号: 1005-8982 (2019) 12-0043-05

综述

## IL-33/ST2 信号通路在缺血性脑卒中的作用\*

郭爽<sup>1</sup>, 肖伟<sup>2</sup>, 罗艺<sup>1</sup>

(1. 武汉大学中南医院 检验科, 湖北 武汉 430071; 2. 华中科技大学同济医学院附属  
武汉市中心医院 肾病内科, 湖北 武汉 430014)

**摘要:** 缺血性脑卒中是临床上常见的脑血管疾病, 免疫炎症反应在其发病机制中起着关键作用。IL-1 家族新成员 IL-33 是 Th2 型免疫反应的关键活化分子, 经由 IL-33/ST2 信号通路在不同的疾病和模型中发挥促炎或抑炎效应。近年来, 关于 IL-33 及其信号通路在缺血性脑卒中发生、发展中的作用和作用机制的研究越来越得到关注, 被认为是缓解缺血性脑损伤后炎症反应的新型靶点。本文综述 IL-33/ST2 信号通路的生成及其在缺血性脑卒中的病理生理作用, 并介绍最新的相关研究进展。

**关键词:** 脑缺血; 卒中; 白细胞介素-1

**中图分类号:** R363; R741

**文献标识码:** A

## The role of interleukin-33/ST2 signaling pathway in ischemic stroke\*

Shuang Guo<sup>1</sup>, Wei Xiao<sup>2</sup>, Yi Luo<sup>1</sup>

(1. Department of Laboratory Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430071, China; 2. Department of Nephrology, the Central Hospital of Wuhan, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430014, China)

**Abstract:** There is evidence that ischemic stroke is the most common type of clinical cerebrovascular disease and inflammation plays a critical role in the pathogenesis of ischemic stroke. As an inducer of Th2 immune responses, IL-33, a novel member of the IL-1 cytokine family, has pleiotropic effects on immune responses via IL-33/ST2 signaling pathway. In recent years, IL-33 and its signaling pathway have attracted wide attention in the field of ischemic stroke pathogenesis, and it has been considered as a new target for alleviating the inflammation caused by ischemic brain injury. The generation of IL-33/ST2 signaling pathway and its physiological function in ischemic stroke were discussed, and the latest research progress was also introduced in this paper.

**Keywords:** brain ischemia; cerebral infarction; interleukin-1

缺血性脑卒中是中老年人常见的脑血管疾病, 由短暂或持久的脑动脉血流减少引起, 因其损伤机制复杂、发病率和致死率高, 一直是医学研究的热点。卒中患者的脑损伤严重程度及预后与其脑组织炎症反应程度密切相关。有研究发现, 白细胞介

素-33 (Interleukin-33, IL-33) 及其信号通路在缺血性脑损伤炎症反应发生机制中占据重要地位<sup>[1-3]</sup>。探讨 IL-33 及其信号通路在缺血性脑卒中的作用及作用机制, 对该疾病诊断和治疗预后具有积极的指导意义。

收稿日期: 2019-02-19

\* 基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金 (No: 81501033)

[通信作者] 罗艺, E-mail: luoyi929@aliyun.com; Tel: 13237166532

## 1 IL-33 及其受体 ST2 在 CNS 中的生成及功能

IL-33 也称 IL-1F11 和 NF-HEV, 作为 ST2 的配体蛋白在 2005 年被首次发现, 属于白细胞介素 -1 (Interleukin-1, IL-1) 超家族新成员<sup>[4]</sup>。类似于 IL-1 家族其他成员, IL-33 可作为传统的细胞因子, 通过 IL-33/ST2 信号通路促进辅助性 T 细胞 (helper T cell, Th) 2 型免疫反应; 同时, IL-33 也是一种核蛋白, 可参与调控基因转录<sup>[4-5]</sup>。此外, IL-33 作为警报素从坏死的细胞释放以警示组织损伤或应激, 是一个多功能蛋白<sup>[6]</sup>。IL-33 是生长刺激表达基因 2 蛋白受体的唯一特异性配体, 其生物学活性的发挥主要依赖于与跨膜型生长刺激表达基因 2 蛋白受体的结合, 另外一种可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白受体能够作为 IL-33 的诱饵受体结合并中和 IL-33, 对 IL-33/ST2 信号通路发挥负性调节<sup>[5]</sup>。IL-33 在人类和啮齿类动物的多组织器官中高表达, 而脑和脊髓是其表达量最高的器官之一, 这提示了 IL-33 在调节中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 病理生理学和炎症应答的过程中可能起着重要作用<sup>[4, 7]</sup>。

IL-33 广泛分布和表达于 CNS, 利用含有 IL-33-LacZ 基因的报告菌株进行的原位分析结果显示, IL-33 在许多器官和组织中高表达, 如小鼠上皮屏障组织、淋巴器官、脑、胚胎及炎症组织等<sup>[8]</sup>。在 CNS 发育过程中, 一直到晚期胚胎脑中才能检测到微量的 IL-33, 然而在出生后的发育大脑中即可检测到高表达的 IL-33<sup>[9]</sup>。在脊髓、胼胝体、海马、丘脑及小脑可以检测到高活性的 IL-33 启动子<sup>[4, 8]</sup>。IL-33 已被证实多种细胞有表达, 如内皮细胞、上皮细胞、成纤维细胞、巨噬细胞、脂肪细胞及平滑肌细胞等<sup>[9]</sup>。起初认为 CNS 中的 IL-33 mRNA 和蛋白仅由内皮细胞和星形胶质细胞生成, 小胶质细胞和神经元并不表达 IL-33<sup>[10]</sup>。然而有研究发现, 蛛网膜下腔出血 (subarachnoid hemorrhage, SAH) 后的神经元也可以检测到 IL-33 的表达<sup>[11]</sup>。尽管如此, 目前学者仍普遍认为 IL-33 表达于星形胶质细胞和少突胶质细胞, 不表达于神经元和小胶质细胞<sup>[12-13]</sup>。因此, 关于 IL-33 在 CNS 表达的细胞定位需要更多的研究来证实。

IL-33 的受体生长刺激表达基因 2 蛋白也称为跨膜型生长刺激表达基因 2 蛋白受体、T1、IL-1RL1 或 DER4, 是 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) /IL1R 超家族的成员之一。IL-33 与跨膜型生长刺激表达基

因 2 蛋白受体和 IL-1 受体辅助蛋白 (Interleukin-1 receptor accessory protein, IL-1RAcP) 共同组成的异源二聚体结合而发挥生物学效应, 其中 IL-1RAcP 是所有白细胞介素家族受体共有的部分<sup>[14]</sup>。生长刺激表达基因 2 蛋白可由多种免疫细胞生成, 如巨噬细胞、T 细胞、肥大细胞及 CNS 细胞<sup>[7]</sup>。有研究表明, IL-33 受体的组成部分包括跨膜型生长刺激表达基因 2 蛋白受体和 IL-1RAcP 在 CNS 胶质细胞, 尤其是星形胶质细胞和小胶质细胞均有表达, 但神经元仅表达 IL-1RAcP, 这意味着小胶质细胞和星形胶质细胞可能是 IL-33 的最早应答者<sup>[4]</sup>。然而新近有研究提示, 在小鼠脊髓神经元和坐骨神经损伤小鼠模型的神经元可以检测到生长刺激表达基因 2 蛋白受体的表达<sup>[15]</sup>。因此, 生长刺激表达基因 2 蛋白在 CNS 的细胞分布至今仍无确切的定论。YASUOKA 等<sup>[10]</sup>在体外培养的星形胶质细胞中发现, TLR 的配体脂多糖 (Lipopolysaccharide, LPS) 可诱导 IL-33 表达增加并释放, 并刺激小胶质细胞分泌促炎症细胞因子如肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、IL-1, 起到反馈调节作用。此外, IL-33 还被发现能够增强小胶质细胞的吞噬作用, 促进抗炎症细胞因子和趋化因子生成增多<sup>[16]</sup>。由此可见, 当 CNS 处于不同生理及病理条件下时, IL-33/ST2 的表达特征并非一成不变, 这也提示了其效应和功能的多样性。

目前发现的生长刺激表达基因 2 蛋白基因编码  $\geq 4$  种亚型: 生长刺激表达基因 2 蛋白 (跨膜型生长刺激表达基因 2 蛋白受体)、可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白受体、生长刺激表达基因 2 蛋白 V 及跨膜型生长刺激表达基因 2 蛋白受体 V。其中, 可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白受体是分泌到循环中可以被检测到的可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白, 其作为 IL-33 的诱骗受体负性调节 IL-33 的生物学功能<sup>[17]</sup>。在一些 Th2 型免疫反应相关疾病如哮喘、脓毒症等可以检测到升高的血清可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白受体, 被认为是很有价值的炎症生物学标记, 而在一些心血管疾病如动脉粥样硬化、心力衰竭等亦能观察到血清可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白受体表达增多<sup>[18]</sup>。

## 2 IL-33 及其信号通路参与缺血性脑卒中

缺血性脑卒中是威胁人类健康的临床常见危重症, 可以导致脑组织损伤, 同时伴随有炎症反应的

激活, 从而引发一系列症候群。目前临床上对于急性脑缺血事件的处理仍未获得理想疗效, 主要原因是其发病机制极其复杂, 至今尚未阐明。多种因素参与缺血性脑卒中的病理过程, 其中 T 淋巴细胞介导的免疫炎症反应在缺血性脑损伤中发挥着重要作用。在脑缺血后 24 h 内, T 淋巴细胞即可通过受损的血脑屏障进入脑实质和聚集在缺血区, 根据亚群的不同发挥着各自效应。其中, Th1 和 Th17 型细胞主要发挥促炎效应, 可促进神经元凋亡和胶质增生; 而 Th2 和调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 可通过释放抑炎症细胞因子减轻脑组织损伤和促进神经再生<sup>[19]</sup>。临床研究也证实缺血性脑卒中患者血清中 Th1/Th2 细胞比例失衡<sup>[20]</sup>。由此得出猜想: 通过免疫干预增强 Th2 型细胞免疫反应或抑制 Th1 型细胞免疫反应以维持 Th1/Th2 细胞平衡可能具有减轻缺血后炎症反应、促进神经功能恢复的作用。

在一些心血管疾病如动脉粥样硬化以及 Th1 型免疫反应介导的炎症疾病 (比如实验性肠炎), IL-33 可促进 Th1/Th2 平衡向 Th2 偏移, 具有免疫保护作用<sup>[21]</sup>; 在糖尿病小鼠模型, IL-33 表达减少可以加剧缺血再灌注诱导的心肌损伤, 揭示了其在心肌缺血再灌注中的保护作用<sup>[22]</sup>。由此可见, 作为 Th2 型免疫反应的关键活化分子, IL-33 及其信号通路能够介导 T 细胞的分化和平衡。在临床上, 动脉粥样硬化是缺血性脑卒中的基础病因之一, 以上研究揭示了 IL-33 及其信号通路参与缺血性脑卒中的炎症病理过程。

## 2.1 IL-33 及其受体在缺血性脑卒中的表达

在 2013 年的一项对中国北方人群的基因分型研究中筛选发现, IL-33 基因单核苷酸多态性 (rs4742170) 与缺血性脑损伤的发生发展显著有关<sup>[23]</sup>。随后, 有临床研究发现, 急性脑梗死患者血清中 IL-33 水平显著升高, 且与脑梗死面积相关<sup>[24]</sup>。IL-33 的诱骗受体可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白受体可被分泌到血清中而容易被检测到, 在脑卒中患者, 血清可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白受体表达水平升高并与症状严重程度相关<sup>[3, 25]</sup>。可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白受体在星型胶质细胞和小胶质细胞中高表达, 这是两种参与缺血后炎症反应的重要细胞类型<sup>[10]</sup>。因此, 可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白受体被推测是脑卒中的一种新型生物学标记。本实验室研究团队在先前的动物实验中发现, 小鼠大脑中脑动脉闭塞 (middle

cerebral artery occlusion, MCAO) 模型缺血再灌注后不同病程脑组织中的 IL-33 及其膜受体生长刺激表达基因 2 蛋白的 mRNA 水平呈下降趋势, 提示脑缺血可能抑制了 IL-33/ST2 介导的 Th2 型免疫反应<sup>[26]</sup>。

## 2.2 IL-33/ST2 信号通路在缺血性脑损伤中的作用及机制

起初的研究观点认为, IL-33/ST2 轴可能参与并促进了缺血性脑卒中的炎症反应<sup>[23-24]</sup>。然而在近年来的研究中, 观点更倾向于 IL-33 对缺血性脑卒中具有神经保护作用<sup>[27-28]</sup>。本实验室研究团队在 2015 年首次报道了侧脑室注射重组 IL-33 蛋白可以缓解小鼠 MCAO 模型的神经功能缺失症状和脑梗死体积<sup>[2]</sup>, 与上述观点一致。新近一项研究在生长刺激表达基因 2 蛋白基因敲除小鼠制备 MCAO 模型, 发现可以加剧梗死灶体积和长时程的神经功能缺失症状<sup>[13]</sup>。

总结以上实验研究, 笔者将 IL-33 缓解缺血性脑损伤的作用机制概括为以下几个方面: ① 研究报道侧脑室注射 IL-33 可以促进小鼠 MCAO 模型脑组织中的 Th2 型免疫反应<sup>[2]</sup>。由此得出结论: IL-33 诱导 Th1/Th2 平衡向 Th2 偏移, 这与 IL-33 在动脉粥样硬化中的作用相类似; ② IL-33 能抑制小鼠脑缺血模型中的 Th17 型免疫反应, 其可能通过调节基因转录影响了缺血后 Th17/Treg 细胞平衡状态<sup>[2]</sup>; ③ 除了免疫学机制, IL-33 还能够影响 CNS 的细胞功能。研究表明, 静脉注射 IL-33 可以诱导 MCAO 小鼠缺血旁大脑皮层分泌 IL-4 和减少星形胶质细胞的活化<sup>[25]</sup>。体外试验也发现 IL-33 可以激活小胶质细胞释放 IL-10, 这对于其神经保护效应的发挥是至关重要的<sup>[13]</sup>; ④ IL-33/ST2 信号通路下调可能诱导缺血后神经元凋亡。半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 是细胞凋亡通路中的主要执行基因。研究发现, 小鼠 MCAO 模型缺血再灌注后 IL-33 随缺血后时程的表达变化与半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 的表达趋势呈负相关<sup>[26]</sup>。由此可见, IL-33 及其 IL-33/ST2 轴在缺血性脑损伤进程中的免疫调节机制已逐渐被认识到, 即通过翻转缺血后的脑组织炎症, 从而发挥其脑保护效应。

但是 IL-33 及其信号通路在缺血性脑损伤中的作用及机制尚未完全阐明。有研究发现, 在小鼠脑缺血模型外周给予 IL-33 还可以诱导脾脏分泌 IL-4<sup>[25]</sup>。外周淋巴器官尤其脾脏是缺血脑组织中淋巴细胞的主要来源, 在脑缺血动物模型中已经证实了脾脏切除可以起到缓解缺血性脑损伤的作用<sup>[29]</sup>。IL-33 是 Th2 细胞

的有效趋化剂,那么 IL-33 是否能够调节脾脏免疫功能,从而影响 T 淋巴细胞向缺血脑组织的趋化、浸润和分布呢?新近还有研究提示,Treg 细胞表达细胞因子 IL-33 的受体生长刺激表达基因 2 蛋白,且 IL-33 可通过作用于生长刺激表达基因 2 蛋白受体促进 Treg 细胞增殖<sup>[30]</sup>。在中枢神经系统的原发性炎症疾病中,Treg 细胞被认为是维持免疫稳态,限制疾病进展和促进组织损伤修复的一种重要的保护性细胞<sup>[31]</sup>。IL-33 是如何调节脑缺血后 Treg 细胞功能及效应的发挥尚不得而知。此外,目前临床上普遍开展检测的炎症标志物如超敏 C 反应蛋白、血清淀粉样蛋白 A、脂蛋白相关磷脂酶 A2 和白细胞介素 -6 等是建立评价卒中发展的危险因子的候选标志物,那么 IL-33 及其可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白受体在辅助判断脑缺血后炎症反应中是否具有临床应用价值也是值得关注的一个研究方向。

### 3 展望

综上所述,IL-33 及其 IL-33/ST2 信号通路参与缺血性脑卒中的疾病进程,可能通过调节 T 细胞亚群平衡及神经细胞功能的作用机制,从而缓解缺血性脑损伤的发生、发展。缺血性脑卒中患者升高的血清可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白受体与疾病严重程度呈正相关,而梗死灶面积与血清 IL-33 水平呈负相关,联合检测血清 IL-33 和可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白受体可能是今后诊断缺血性脑卒中和判断其预后的一个重要新型生物学标志。此外,IL-33/ST2 信号通路可作为一个新靶点运用于缺血性脑卒中或其他神经系统炎症性疾病的治疗和科学研究中,具有广阔的临床应用前景。

#### 参 考 文 献:

- [1] PLANAS A M. Immunomodulatory role of IL-33 counteracts brain inflammation in stroke[J]. *Brain Behav Immun*. 2015, 50: 39-40.
- [2] LUO Y, ZHOU Y, XIAO W, et al. Interleukin-33 ameliorates ischemic brain injury in experimental stroke through promoting Th2 response and suppressing Th17 response[J]. *Brain Res*, 2015, 1597: 86-94.
- [3] CHEN W, LIN A, YU Y, et al. Serum soluble ST2 as a novel inflammatory marker in acute ischemic stroke[J]. *Clin Lab*, 2018, 64(9):1349-1356.
- [4] 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.
- [5] MILLER A M. Role of IL-33 in inflammation and disease[J]. *J Inflamm (Lond)*, 2011, 8(1): 22.
- [6] LAMKANFI M, DIXIT V M. IL-33 raises alarm[J]. *Immunity*, 2009, 31(1): 5-7.
- [7] DU L X, WANG Y Q, HUA G Q, et al. IL-33/ST2 pathway as a rational therapeutic target for CNS diseases[J]. *Neuroscience*, 2018, 369: 222-230.
- [8] PICHERY M, MIREY E, MERCIER P, et al. Endogenous IL-33 is highly expressed in mouse epithelial barrier tissues, lymphoid organs, brain, embryos, and inflamed tissues: in situ analysis using a novel IL-33-LacZ gene trap reporter strain[J]. *J Immunol*, 2012, 188(7): 3488-3495.
- [9] WICHER G, HUSIC E, NILSSON G, et al. Developmental expression of IL-33 in the mouse brain[J]. *Neurosci Lett*, 2013, 555: 171-176.
- [10] YASUOKA S, KAWANOKUCHI J, PARAJULI B, et al. Production and functions of IL-33 in the central nervous system[J]. *Brain Res*, 2011, 1385: 8-17.
- [11] HUANG L T, LI H, SUN Q, et al. IL-33 expression in the cerebral cortex following experimental subarachnoid hemorrhage in rats[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2015, 35(4): 493-501.
- [12] REVERCHON F, MORTAUD S, SIVOYON M, et al. IL-33 receptor ST2 regulates the cognitive impairments associated with experimental cerebral malaria[J]. *PLoS Pathog*, 2017, 13(4): DOI: 10.1371/journal.ppat.1006322.
- [13] YANG Y, LIU H, ZHANG H, et al. ST2/IL-33-dependent microglial response limits acute ischemic brain injury[J]. *J Neurosci*, 2017, 37(18): 4692-4704.
- [14] CHACKERIAN A A, OLDHAM E R, MURPHY E E, et al. IL-1 receptor accessory protein and ST2 comprise the IL-33 receptor complex[J]. *J Immunol*, 2007, 179(4): 2551-2555.
- [15] LIU S, MI W L, LI Q, et al. Spinal IL-33/ST2 signaling contributes to neuropathic pain via neuronal CaMKII-CREB and astroglial JAK2-STAT3 cascades in mice[J]. *Anesthesiology*, 2015, 123(5): 1154-1169.
- [16] HUDSON C A, CHRISTOPHI G P, GRUBER R C, et al. Induction of IL-33 expression and activity in central nervous system glia[J]. *J Leukoc Biol*, 2008, 84(3): 631-643.
- [17] 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.
- [18] GRIESENAUER B, PACZESNY S. The ST2/IL-33 axis in immune cells during inflammatory diseases[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 475.
- [19] BRAIT V H, ARUMUGAM T V, DRUMMOND G R, et al. Importance of T lymphocytes in brain injury, immunodeficiency, and recovery after cerebral ischemia[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2012, 32(4): 598-611.
- [20] OFFNER H, SUBRAMANIAN S, PARKER S M, et al. Experimental stroke induces massive, rapid activation of the peripheral immune system[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2006, 26(5): 654-665.

- [21] DUAN L, CHEN J, ZHANG H, et al. Interleukin-33 ameliorates experimental colitis through promoting Th2/Foxp3<sup>+</sup> regulatory T-cell responses in mice[J]. *Mol Med*, 2012, 18: 753-761.
- [22] RUI T, ZHANG J, XU X, et al. Reduction in IL-33 expression exaggerates ischaemia/reperfusion-induced myocardial injury in mice with diabetes mellitus[J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 94(2): 370-378.
- [23] GUO L, ZHOU X, GUO X, et al. Association of interleukin-33 gene single nucleotide polymorphisms with ischemic stroke in north Chinese population[J]. *BMC Med Genet*, 2013, 14: 109.
- [24] LIU J, XING Y, GAO Y, et al. Changes in serum interleukin-33 levels in patients with acute cerebral infarction[J]. *J Clin Neurosci*, 2014, 21(2): 298-300.
- [25] KORHONEN P, KANNINEN K M, LEHTONEN S, et al. Immunomodulation by interleukin-33 is protective in stroke through modulation of inflammation[J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 49: 322-336.
- [26] 肖伟, 罗艺. 小鼠局灶性脑缺血再灌注后 IL-33 及其受体的时程表达 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2017, 34(3): 202-207.
- [27] LUO Q, FAN Y, LIN L, et al. Interleukin-33 protects ischemic brain injury by regulating specific microglial activities [J]. *Neuroscience*, 2018, 385: 75-89.
- [28] DRIEU A, MARTINEZ de LIZARRONDO S, RUBIO M. Stopping inflammation in stroke: role of ST2/IL-33 signaling[J]. *J Neurosci*, 2017, 37(40): 9614-9616.
- [29] SEIFERT H A, LEONARDO C C, HALL A A, et al. The spleen contributes to stroke induced neurodegeneration through interferon gamma signaling[J]. *Metab Brain Dis*, 2012, 27(2): 131-141.
- [30] 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.
- [31] LIESZ A, KLEINSCHNITZ C. Regulatory T cells in post-stroke immune homeostasis[J]. *Transl Stroke Res*, 2016, 7(4): 313-321.

(李科 编辑)