

IL-33 生物学特征及其在变应性鼻炎中作用的研究进展

覃泰杰(综述), 瞿申红(审校)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号:81460097); 广西自然科学基金资助项目(编号:2017GXNSFAA198013); 中华国际医学交流基金会-敏识博览研究基金项目(编号:cimf-2017-N-01)

作者单位: 530001 南宁, 广西中医药大学研究生院(覃泰杰); 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院耳鼻咽喉科(瞿申红)

作者简介: 覃泰杰(1990-), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 变应性鼻炎基础与 STI 治疗研究。E-mail: 1135677251@qq.com

通讯作者: 瞿申红(1974-), 男, 医学博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 变应性鼻炎基础与 STI 治疗研究。E-mail: qshdoctor@163.com

[摘要] 白介素 33(interleukin 33, IL-33) 是近年发现的第 11 号 IL-1 家族成员的双效型细胞因子。IL-33 结合具有 TIR(Toll/IL-1R) 样结构的 ST2L 受体后激活 NF- κ B、MAP 激酶等信号因子, 强有力地促进 Th2 型细胞因子和趋化因子的释放, 在变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR) 中发挥重要作用。该文对 IL-33 的生物学特征及其在 AR 中作用的研究进展进行综述。

[关键词] 白介素 33; 变应性鼻炎; 病因学

[中图分类号] R 765.21 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)02-0224-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.02.30

The biological characteristics of IL-33 and its research progress in allergic rhinitis QIN Tai-jie, QU Shen-hong. Graduate School, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China

[Abstract] Interleukin 33(IL-33) is the 11th member of the IL-1 cytokine family and a double-function factor. After binding to TIR(Toll/IL-1R) receptor ST2L, IL-33 activates NF- κ B and MAP kinases in immune cells, which potently drives the production of Th2-associated cytokines and chemokines and plays an important role in the development of allergic rhinitis(AR). In this paper, we review the biological characteristics of IL-33 and its role in AR.

[Key words] Interleukin 33(IL-33); Allergic rhinitis(AR); Etiology

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是由 IgE 介导的以鼻塞、流鼻涕、鼻痒和打喷嚏为主要临床特征的鼻黏膜过敏性疾病。AR 是一个全球性健康问题, 其患病率高达 10% ~ 40%, 且呈流行增加趋势, 给患者、家庭乃至整个社会造成沉重负担^[1]。IL-33 通过特异性结合 TIR(Toll/IL-1R) 结构的 ST2L 激活 NF- κ B、MAP 激酶等信号因子, 诱导 Th2 细胞合成分泌 Th2 相关因子^[2]。IL-33 单独或在 IL-25、TSLP 等细胞因子协同下能刺激 2 型固有免疫细胞(group 2 innate lymphoid cells, ILC2) 迅速分泌 Th2 相关细胞因子, 不仅直接参与固有免疫反应, 还能激发适应性 2 型免疫(type-2 immunity)^[3,4]。除了 Th2、ILC2 细胞外, IL-33 还能促进肥大细胞、嗜碱性粒细胞、嗜酸

性粒细胞、巨噬细胞、B 淋巴细胞等免疫细胞活化, 激发并加重 2 型免疫反应^[5~9]。IL-33 在 AR 病程中扮演重要角色。研究发现 IL-33 在 AR 患者血清以及鼻腔冲洗液中表达升高^[10,11], 而经 Anti-IL-33 治疗后 AR 明显缓解^[12]。本文主要对 IL-33 生物学特征及其在 AR 中作用的研究进展进行综述。

1 IL-33 的分子结构

IL-33 前体(IL-33₁₋₂₇₀) 相对分子质量(Mr) 为 30 000(30 kDa), 包含一个 N 端区域和 Mr 18 000 ~ 20 000 的 C 端区域, 经天冬氨酸蛋白酶-1(caspase-1)、钙蛋白酶(calpain) 剪切加工后形成分子量约为 18 kDa、24 kDa 和 23 kDa 等的活化形式。N 端含有一个位于 Nter 部分的进化保守同源性 HTH 样(螺旋-转角-

螺旋样)结构域(位于1-65氨基酸位点)决定染色体定位并结合有丝分裂中的染色体,C端含有IL-1家族同源的由12 β 链构成的IL-1/FGF β 三叶草折叠结构^[13,14]。

2 IL-33的生成与活化

2.1 蛋白酶水解与IL-33活化 IL-33是一类具有转录调节功能和促炎功能双效型蛋白。当细胞处于静息状态时,全长IL-33(即IL-33前体)在N端Nter部位的螺旋-转角-螺旋样结构域引导下进入细胞核,并与染色体特定部位结合,调控基因表达^[13]。当细胞遭受机械压力、损伤或坏死时,IL-33前体被相应的蛋白酶水解成为活化形式释放到细胞外触发炎症反应^[15]。最初认为IL-33前体不具有生物活性,需caspase-1剪切加工,从30 kDa变成18 kDa的成熟片段后才能激活T1/ST2受体^[2]。然而在THP-1体外实验中发现caspase-1只裂解IL-1 β 前体不能直接裂解IL-33前体^[16]。另外两组研究也表明IL-33前体与IL-18(IL-1F4)不同,IL-33成熟过程并不需要caspase-1参与,相反caspase-1水解作用反而大幅降低IL-33的含量,削弱IL-33的促炎性能^[17,18]。进一步研究^[19]发现,IL-33前体能被凋亡相关caspase蛋白水解,如caspase-3和caspase-7可在人的DGVD178和小鼠DGVD175位点起作用,而caspase-1、caspase-4和caspase-5不能裂解IL-33前体却能裂解IL-1 β 前体。但IL-33前体的激活不依赖于caspase系列蛋白的水解作用,只在细胞凋亡时被caspase-3和caspase-7水解并导致其促炎活性丧失。另有研究^[20]表明全长IL-33被caspase-3在aa175位点裂解后仍能转移到核内发挥调节基因转录功能。Pro-IL-33的活化、分泌还依赖于钙蛋白酶的裂解,当胞内钙离子浓度升高时calpain被激活,将Pro-IL-33裂解为24 kDa和23 kDa两种活性形式并分泌到胞外,此过程与Pro-IL-1 α 需要caspase裂解为成熟形式才能分泌到胞外相类似^[21]。中性粒细胞蛋白酶3(neutrophil proteinase 3 enzyme, PR3)是目前已知的IL-1家族的激活酶,可将IL-1家族前体如IL-1(IL-1F2)和IL-18(IL-1F4)前体裂解为活化形式。PR3对IL-33前体的加工具有激活和失活双重功能,作用于IL-33前体不同位点将产生不同形式IL-33:人IL-33/p1是高度活性形式,而人IL-33/p2和IL-33/p3是失活形式,并且是以时间依赖方式激活IL-33前体即随着刺激时间增加PR3裂解活性先增强后降低^[22]。此外,Lefrancais等^[23]研究表明IL-33前体形式IL-33₁₋₂₇₀本身具有生物活性,用兔网织红细胞裂解产物(RRL),

小麦胚芽提取物(WGE)和人3个不同物种来源的IL-33₁₋₂₇₀可以刺激MC/9肥大细胞产生白介素6(IL-6)。IL-33₁₋₂₇₀经中性粒细胞丝氨酸组织蛋白酶G(neutrophil serine proteases cathepsin G)和弹性蛋白酶(elastase)裂解后形成更具有生物活性的IL-33₉₅₋₂₇₀、IL-33₉₉₋₂₇₀和IL-33₁₀₉₋₂₇₀形式。

2.2 模式识别受体、Fc γ R相关受体与IL-33生成 上皮组织是机体直接暴露于病原体或过敏原的组织,上皮细胞不但是一道物理屏障,还能通过其表达的模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)识别病原体的相关分子模式(pathogen associated molecule patterns, PAMPs)来诱导固有免疫和适应性免疫,合成相应的细胞因子来抵御病原体。PRR有3种类型,即膜型PRR、分泌型PRR和胞质区PRR。胞质区PRR包括Toll样受体(Toll like receptor, TLR)家族中TLR3、TLR7、TLR8、TLR9和核苷酸结合寡聚域(nucleotide binding oligomerization domain, NLR)家族中的所有成员^[24]。目前发现TLRs与IL-33的合成有密切的关系。利用人的角膜上皮细胞实验证明IL-33/ST2介导的Th2主导的过敏反应依赖于TLRs的激活。TLRs能通过MyD88依赖途径(polyI:C \rightarrow TLR3 \rightarrow TRIF \rightarrow NF- κ B p65核转移 \rightarrow IL-33)和非依赖途径(flagellin \rightarrow TLR5 \rightarrow MyD88 \rightarrow IRAK/TRAF6 \rightarrow NF- κ B p65核转移 \rightarrow IL-33)诱导IL-33生成^[25]。TLR9激动剂ODN2006刺激人的鼻黏膜上皮细胞也可诱导IL-33的产生^[26]。另外,短豚草花粉能够激活TLR4依赖的IL-33/ST2信号触发Th2为主的变态反应性结膜炎,并且pollen/TLR4信号是通过NF- κ B路径来介导IL-33的表达^[27]。而IL-33反过来又可增加CD14/MD2/TLR4(MyD88依赖或不依赖)和TLR2(MyD88依赖)受体的表达而加强LSP和LTA对巨噬细胞的反应性^[28]。这表明TLRs与IL-33可以相互影响,因此,可通过TLRs对IL-33/ST2信号通路进行调控。近年来发现Fc γ R相关受体在介导I型超敏反应和炎性细胞释放中具有重要作用,Fc γ R是多个受体的共同信号组件,包括Fc γ RI、Fc γ RIII、Fc ϵ RI、Dectin-2等。Tjota等^[29]证明过敏原特异性IgG通过激活Fc γ RIII受体促进IL-33表达来提高Th2介导的免疫反应,而且骨髓来源的DC细胞(dendritic cells)、呼吸道的DC细胞、肺泡巨噬细胞表达IL-33也依赖于FcRIII和TLR4的激活。后来进一步证明抗原特异IgG免疫复合物(ICs)和屋尘螨(HDM)介导小鼠骨髓来源DC细胞(BMDCs)产生IL-33都依赖Fc γ R,但分别被不同的Fc γ R相关受体识别,ICs

和 HDM 分别被 $Fc\gamma RIII$ 和 Dectin-2/ $FcR\gamma$ 识别后激活下游共同信号分子磷酸肌醇 3 激酶 (PI3-kinase), 在 TLR4 的协同作用, 促进 IL-33 的合成^[30]。因此, Pro-IL-33 本身具有生物活性, 被相关蛋白酶裂解后形成更具活性的形式并分泌到胞外与 ST2L 受体结合。Caspase 类蛋白酶不参与 IL-33 活化, 但可降解 IL-33 导致其促炎活性丧失。外界不良因素干扰如机械损伤、病毒感染、抽烟、空气致敏原或内源性炎性物质造成组织损伤或坏死时 IL-33 表达升高^[15,17], 但这些不良因素通过何种途径诱导 IL-33 的生成尚未十分清楚。目前发现模式识别受体、 $FcR\gamma$ 相关受体和 IL-33 生成关系密切, 例如 TLRs 能识别各种病原体 and 感染产物的信号分子, 被认为是联系固有免疫和适应性免疫的纽带, 因此探讨不同 TLR 的表达对 IL-33 生成的影响将有助于揭示环境因素诱导 IL-33 生成机制, 对深入研究固有免疫也有重大意义。

3 TSLP、IL-25、IL-33 在 AR 中的关系

IL-33、IL-25 和 TSLP 同属上皮细胞来源的可诱导 Th2 免疫反应的促炎因子, 而且是 ILC2 活化必要的细胞因子, 在 AR 进程中相互联系又有所区别。固有免疫是机体抵御各种病原体入侵和环境损害的第一道防线, 黏膜上皮是直接暴露于吸入性病原体的组织。ILC2 是位于黏膜上皮组织中具有淋巴细胞形态, 主要表面标志为 (Lin⁻)、Thy1 + (CD90 +)、CD127 +、CD25 +、CD44、Sca-1hi、cKitlo、ST2 + (IL-33R +)、KLRG1 +、ICOS + 和 IL-7R α 的一类固有免疫细胞, 主要分泌 Th2 相关细胞因子, 介导并维持 2 型免疫, 是固有免疫的重要组成部分。由于 ILC2 缺乏抗原受体 (T cell receptor, TCR), 必须依靠局部产生的信号因子来启动相关细胞因子的合成, 包括上皮细胞接触抗原后释放的 IL-33、IL-25、TSLP, 当 ILC2 接受局部信号因子刺激后迅速释放 2 型细胞因子 IL-5、IL-13, 不仅直接参与固有免疫反应, 还能激发适应性 Th2 免疫反应^[31,32]。给小鼠鼻内注射 IL-33 能直接刺激 ILC2 增殖并分泌 IL-5、IL-13^[33,34]。然而在体外实验单独使用 IL-33 不能激活 ILC2 细胞, 还需要联合 TSLP、IL-25、IL-7 或嗜碱性粒细胞释放的 IL-4 的共同作用下 ILC2 才能发挥其活性^[35]。IL-25 是具有强烈促进 Th2 细胞反应功能的细胞因子, 属于 IL-17 家族成员之一, 也被称为 IL-17E。IL-25 也参与 AR 的发生发展过程, 在高剂量的屋尘螨刺激下 IL-25 在人上皮细胞高表达, 与 Th2 标志物如 ECP、GATA3 具有相关性^[32]。在用卵清蛋白 (ovalbumin, OVA) 皮下致敏介导的变应性气道炎症中, IL-25 和 IL-33

不参与致敏阶段的 T 细胞反应, 但参与激发阶段的 T 细胞反应, 而且只在 Th2 介导的嗜酸性粒细胞为主的呼吸道炎症中起促进作用, 而不参与 Th17 细胞介导的中性粒细胞为主的呼吸道炎症^[36]。IL-25 联合 IL-33 可促进 ILC2 反应并合成 Th2 细胞因子 IL-13^[4]。但相对于 IL-33、IL-25 对 ILC2 激发更缓慢而且更弱^[37]。TSLP 能够直接激活多种免疫细胞, 如 Th2 细胞^[38]、肥大细胞^[39,40]、DC 细胞^[41] 和 ILC2 细胞^[42] 产生 2 型细胞因子。TSLP 对 AR 同样具有调控作用, 但与 IL-33 在 AR 不同阶段的作用不尽相同, 在急性 AR 反应中, TSLP/TSLPR 信号主要调控 IgE-肥大/嗜碱性粒细胞通路并与喷嚏等过敏症状有关, 而 IL-33/ST2 信号主要调控 Th2 和嗜酸性粒细胞反应, 在慢性 AR 进程中则需要 TSLPR 和 ST2 共同调控^[43]。

4 IL-33 在 AR 中的相关研究

Sakashita 等^[10]在对日本柳杉花粉病的研究中首次报道 IL-33 能够介导过敏性鼻炎。柳杉花粉病患者血清中的 IL-33 水平明显高于正常者, 并且柳杉花粉病易感性与 IL-33 基因多态性有关。人鼻黏膜上皮细胞体外实验证实了 IL-33 通过激活 NF- κ B、MAPKs、ERK1/2、p38 MAPK、JNK 的信号因子介导炎性因子产生^[26]。正常小鼠模型鼻黏膜上皮细胞核内也有大量 IL-33 表达, 在暴露于豚草花粉 1 h 后降低, 而鼻腔冲洗液中的 IL-33 迅速升高。另外在 AR 患者鼻黏膜上皮细胞也发现 IL-33 mRNA 的高表达, 且在花粉季节时更加明显。提示 AR 时鼻黏膜上皮细胞 IL-33 表达降低与胞外释放有关, 鼻腔冲洗液中的 IL-33 表达水平可作为检测变应原引起 AR 的重要标志。IL-33 与 $Fc\epsilon RI$ 交联能介导 CTMCs 和 MMCs 释组胺, 内源性 IL-33 可通过刺激 $Fc\epsilon RII$ 细胞介导 AR, 因此, $Fc\epsilon RII$ 可以作为治疗 AR 的靶点^[11]。Du 等^[44]研究表明, AR 患者 IL-33/ST2 表达水平高于正常人, 而且 AR 组经过 SIT 6 个月治疗后 IL-33/ST2 表达明显下降。Anti-IL-33 治疗可以有效地缓解 OVA 激发的小鼠 AR, 表现为明显减少抓鼻次数, 降低血清中总的和 OVA 特异的 IgE 表达, 降低支气管肺泡冲洗液中的嗜酸性粒细胞以及 Th2 相关细胞因子水平^[12]。然而也有研究^[43]表明, 急性过敏反应中的 Th2 细胞反应仅由 IL-33/ST2 轴调控, 而慢性过敏反应中的 Th2 细胞反应则需 TSLPR 与 ST2 共同调控。

5 结语

IL-33 强有力地诱导 Th2 相关细胞因子生成, 是 AR 关键的炎症因子。由于 IL-33 与 Th2 相关细胞

因子表达、IgE水平以及临床症状都有高度相关性,因此,IL-33有望成为AR有效的治疗靶点和临床诊断及疗效评估的灵敏指标。IL-33是ILC2必要的活化因子,而且IL-33合成与TLRs、FcR γ 相关受体激活关系密切,因此,进一步研究IL-33与固有免疫系统成员间的关系对深化认识固有免疫的生理病理机制具有重大意义。另外,IL-33是一类具有转录抑制因子和促炎因子双重功能的IL-1家族成员的细胞因子,而且近年发现IL-33不但促进Th2细胞反应,还能促进Th1、Treg、Th17细胞反应,因此IL-33对AR的调控机制仍需要深入研究。

参考文献

- 1 Brozek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017,140(4):950-958.
- 2 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.
- 3 Mjösberg J, Bermink J, Golebski K, et al. The transcription factor GATA3 is essential for the function of human type 2 innate lymphoid cells[J]. *Immunity*, 2012,37(4):649-659.
- 4 Mjösberg JM, Trifari S, Crellin NK, et al. Human IL-25- and IL-33-responsive type 2 innate lymphoid cells are defined by expression of CRTH2 and CD161[J]. *Nat Immunol*, 2011,12(11):1055-1062.
- 5 Ho LH, Ohno T, Oboki K, et al. IL-33 induces IL-13 production by mouse mast cells independently of IgE-Fc ϵ RI signals[J]. *J Leukoc Biol*, 2007,82(6):1481-1490.
- 6 Smithgall MD, Comeau MR, Yoon BR, et al. IL-33 amplifies both Th1- and Th2-type responses through its activity on human basophils, allergen-reactive Th2 cells, iNKT and NK cells[J]. *Int Immunol*, 2008,20(8):1019-1030.
- 7 Stolarski B, Kurowska-Stolarska M, Kewin P, et al. IL-33 exacerbates eosinophil-mediated airway inflammation[J]. *J Immunol*, 2010,185(6):3472-3480.
- 8 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.
- 9 Komai-Koma M, Gilchrist DS, McKenzie AN, et al. IL-33 activates B1 cells and exacerbates contact sensitivity[J]. *J Immunol*, 2011,186(4):2584-2591.
- 10 Sakashita M, Yoshimoto T, Hirota T, et al. Association of serum interleukin-33 level and the interleukin-33 genetic variant with Japanese cedar pollinosis[J]. *Clin Exp Allergy*, 2008,38(12):1875-1881.
- 11 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.
- 12 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.
- 13 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.
- 14 Zhang JD, Cousens LS, Barr PJ, et al. Three-dimensional structure of human basic fibroblast growth factor, a structural homolog of interleukin 1 beta[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1991,88(8):3446-3450.
- 15 Kakkar R, Hei H, Dobner S, et al. Interleukin 33 as a mechanically responsive cytokine secreted by living cells[J]. *J Biol Chem*, 2012,287(9):6941-6948.
- 16 Talabot-Ayer D, Lamacchia C, Gabay C, et al. Interleukin-33 is biologically active independently of caspase-1 cleavage[J]. *J Biol Chem*, 2009,284(29):19420-19426.
- 17 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.
- 18 Hong J, Bae S, Jhun H, et al. Identification of constitutively active interleukin 33(IL-33) splice variant[J]. *J Biol Chem*, 2011,286(22):20078-20086.
- 19 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.
- 20 Ali S, Nguyen DQ, Falk W, et al. Caspase 3 inactivates biologically active full length interleukin-33 as a classical cytokine but does not prohibit nuclear translocation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010,391(3):1512-1516.
- 21 Hayakawa M, Hayakawa H, Matsuyama Y, et al. Mature interleukin-33 is produced by calpain-mediated cleavage in vivo[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009,387(1):218-222.
- 22 Bae S, Kang T, Hong J, et al. Contradictory functions(activation/termination) of neutrophil proteinase 3 enzyme(PR3) in interleukin-33 biological activity[J]. *J Biol Chem*, 2012,287(11):8205-8213.
- 23 Lefrancais E, Roga S, Gautier V, et al. IL-33 is processed into mature bioactive forms by neutrophil elastase and cathepsin G[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012,109(5):1673-1678.
- 24 金伯泉. 固有免疫中模式识别受体及其信号转导—当代免疫学中最伟大的发现之一[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2006,22(1):1-3.
- 25 Zhang L, Lu R, Zhao G, et al. TLR-mediated induction of pro-allergic cytokine IL-33 in ocular mucosal epithelium[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2011,43(9):1383-1391.
- 26 Kamekura R, Kojima T, Takano K, et al. The role of IL-33 and its receptor ST2 in human nasal epithelium with allergic rhinitis[J]. *Clin Exp Allergy*, 2012,42(2):218-228.
- 27 Li J, Zhang L, Chen X, et al. Pollen/TLR4 Innate Immunity Signaling Initiates IL-33/ST2/Th2 Pathways in Allergic Inflammation[J]. *Sci Rep*, 2016,6:36150.

28 Espinassous Q, Garcia-de-Paco E, Garcia-Verdugo I, et al. IL-33 enhances lipopolysaccharide-induced inflammatory cytokine production from mouse macrophages by regulating lipopolysaccharide receptor complex[J]. *J Immunol*, 2009,183(2):1446 - 1455.

29 Tjota MY, Williams JW, Lu T, et al. IL-33-dependent induction of allergic lung inflammation by FcγRIII signaling[J]. *J Clin Invest*, 2013,123(5):2287 - 2297.

30 Tjota MY, Hrusch CL, Blaine KM, et al. Signaling through FcγR-gamma-associated receptors on dendritic cells drives IL-33-dependent TH2-type responses[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014,134(3):706 - 713.

31 Bartemes KR, Iijima K, Kobayashi T, et al. IL-33-responsive lineage- CD25 + CD44 (hi) lymphoid cells mediate innate type 2 immunity and allergic inflammation in the lungs[J]. *J Immunol*, 2012,188(3):1503 - 1513.

32 Kim DW, Kim DK, Eun KM, et al. IL-25 Could Be Involved in the Development of Allergic Rhinitis Sensitized to House Dust Mite[J]. *Mediators Inflamm*, 2017,2017:3908049.

33 Halim TY, Steer CA, Matha L, et al. Group 2 innate lymphoid cells are critical for the initiation of adaptive T helper 2 cell-mediated allergic lung inflammation[J]. *Immunity*, 2014,40(3):425 - 435.

34 Klein WR, Kleinjan A, van Nimwegen M, et al. Pulmonary innate lymphoid cells are major producers of IL-5 and IL-13 in murine models of allergic asthma[J]. *Eur J Immunol*, 2012,42(5):1106 - 1116.

35 Halim TY, Krauss RH, Sun AC, et al. Lung natural helper cells are a critical source of Th2 cell-type cytokines in protease allergen-induced airway inflammation[J]. *Immunity*, 2012,36(3):451 - 463.

36 Morita H, Arae K, Unno H, et al. IL-25 and IL-33 Contribute to Development of Eosinophilic Airway Inflammation in Epicutaneously Antigen-Sensitized Mice[J]. *PLoS One*, 2015,10(7):e134226.

37 Barlow JL, Peel S, Fox J, et al. IL-33 is more potent than IL-25 in provoking IL-13-producing nuocytes (type 2 innate lymphoid cells) and airway contraction[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013,132(4):933 - 941.

38 Omori M, Ziegler S. Induction of IL-4 expression in CD4(+) T cells by thymic stromal lymphopoietin[J]. *J Immunol*, 2007,178(3):1396 - 1404.

39 Han NR, Oh HA, Nam SY, et al. TSLP induces mast cell development and aggravates allergic reactions through the activation of MDM2 and STAT6[J]. *J Invest Dermatol*, 2014,134(10):2521 - 2530.

40 Nagarkar DR, Poposki JA, Comeau MR, et al. Airway epithelial cells activate TH2 cytokine production in mast cells through IL-1 and thymic stromal lymphopoietin[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012,130(1):225 - 232.

41 Ito T, Wang YH, Duramad O, et al. TSLP-activated dendritic cells induce an inflammatory T helper type 2 cell response through OX40 ligand[J]. *J Exp Med*, 2005,202(9):1213 - 1223.

42 Camelo A, Rosignoli G, Ohne Y, et al. IL-33, IL-25, and TSLP induce a distinct phenotypic and activation profile in human type 2 innate lymphoid cells[J]. *Blood Adv*, 2017,1(10):577 - 589.

43 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.

44 Du Y, Luo Y, Yang C, et al. Discussion IL-33 and its receptor ST2 associated with the pathogenesis of allergic rhinitis[J]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, 2015,29(9):811 - 814.

[收稿日期 2018 - 01 - 26][本文编辑 潘洪平 韦颖]

《中国临床新医学》杂志投稿须知

凡投本刊的稿件,除按学术论文格式要求书写外,务请完善以下内容与项目:

1. 中文摘要、关键词(按规范格式书写)。
2. 英文题目,作者(汉拼),英文单位名称,英文摘要和关键词(按规范格式书写)。
3. 论文的统计学处理方法。
4. 单位投稿介绍信。
5. 作者简介(姓名、出生年、性别、学历、学位、职称、研究方向)。
6. 第一作者联系地址、邮编、电话和 E-mail。

• 本刊编辑部 •