

IL-33/ST2信号通路在aGVHD中的作用及间充质干细胞干预的研究进展

申江艳, 王洪波, 江明*

新疆医科大学第一附属医院血液病一科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年1月29日; 录用日期: 2024年2月23日; 发布日期: 2024年2月29日

摘要

急性移植抗宿主病(acute Graft versus Host Disease, aGVHD)是异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)后出现的严重并发症及死亡原因之一。aGVHD的发生十分复杂, 许多机制尚未阐明。白细胞介素-33 (Interleukin 33, IL-33)及其受体白细胞介素1受体相关蛋白(Interleukin-1 receptor like-1, IL-1RL1, 也称ST2)组成的信号通路除了参与感染性炎症疾病, 自身免疫性疾病, 变态反应性疾病, 心血管疾病外, 还参与aGVHD的发生。本文就IL-33及其受体ST2在免疫及aGVHD中的作用的研究进展进行综述, 并对文献报道的aGVHD、间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)及IL-33/ST2信号通路之间的相互作用进行梳理分析, 期望为临床移植医学领域治疗aGVHD提供依据和方法。

关键词

白细胞介素-33, ST2, aGVHD, 间充质干细胞

Research Progress on the Role of aGVHD and Its Mesenchymal Stem Cells Intervention in IL-33/ST2 Signaling Pathway

Jiangyan Shen, Hongbo Wang, Ming Jiang*

Department First of Hematology, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 29th, 2024; accepted: Feb. 23rd, 2024; published: Feb. 29th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 申江艳, 王洪波, 江明. IL-33/ST2 信号通路在 aGVHD 中的作用及间充质干细胞干预的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(2): 4604-4611. DOI: 10.12677/acm.2024.142639

Abstract

Acute graft-versus-host disease (aGVHD) is one of the serious complications and causes of death after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). The occurrence of aGVHD is complex and many mechanisms have not been elucidated. The signaling pathway composed of interleukin 33 (IL-33) and its receptor interleukin-1 receptor like-1 protein (IL-1RL1, also known as ST2) participates in the development of aGVHD, in addition to infectious inflammatory diseases, autoimmune diseases, allergic diseases, and cardiovascular diseases. This article reviews the research progress on the role of IL-33 and its receptor ST2 in immunity and aGVHD, and analyzes the effects of mesenchymal stem cells (MSCs) on the IL-33/ST2 signaling pathway reported in literature for the treatment of aGVHD. The aim is to provide a basis and method for the clinical treatment of aGVHD in the field of transplantation medicine.

Keywords

Interleukin-33, ST2, Acute Graft-Versus-Host Disease, Mesenchymal Stem Cells

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)是治疗高危血液恶性肿瘤的重要治疗手段,但严重和/或类固醇耐药的急性移植物抗宿主病(acute Graft Versus Host Disease, aGVHD)的发生、发展显著影响移植的最佳疗效且预后差,死亡率高。aGVHD 的发生、发展是一个复杂的病理生理过程,细胞因子在其全程中起着至关重要的作用。抗原提呈细胞(antigen-presenting cells, APCs)活化:放化疗预处理造成组织损伤时释放的促炎细胞因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、警报蛋白如高迁移率族蛋白 B1 (High mobility group box 1, HMGB1)、白细胞介素-1 α (interleukin-1 α , IL-1 α)等增强宿主的 APCs 的抗原提呈能力。效应 T 细胞活化:供受者 APCs 及分泌的细胞因子一同活化下将供体 T 细胞扩增为效应 T 细胞。靶器官的损伤:活化的供体 T 细胞迁移到 aGVHD 的靶器官:肝脏、肠和皮肤等,释放大量促炎细胞因子如白细胞介素-2 (interleukin-2, IL-2)、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、TNF- α , 构成“细胞因子风暴”,攻击受者靶器官从而形成 aGVHD 特异性的病理损伤,组织的损伤可进一步活化 T 细胞,形成一个正反馈的恶性循环[1] [2]。aGVHD 一旦发生就很难有效控制。皮质类固醇虽被视为 GVHD 的一线治疗[3],但仍有高达 50% 的 GVHD 患者对此治疗没有完全反应[4]。且目前没有标准的二线治疗[5] [6]。因此,控制炎症因子风暴,下调机体的免疫应答,是治疗 aGVHD 的有效策略。

研究发现, IL-33 也被认为是一种警报蛋白,其受体为白细胞介素 1 受体相关蛋白(Interleukin-1 receptor like-1, IL-1RL1, 也称 ST2),两者组成的 IL-33/ST2 信号通路通过维持炎症和组织再生之间的平衡,促进损伤愈合和组织修复,在免疫性疾病中发挥关键作用[7],大量研究发现它与 aGVHD 有关[8] [9]。间充质肝细胞(MSCs)在减轻炎症和自身免疫性疾病中发挥着重要作用。白细胞介素 33 (IL-33)是 IL-1 家族的一员,已被证明可以调节先天免疫和适应性免疫。有研究表明 IL-33 可在促炎细胞因子刺激下由间充

质干细胞产生, 并通过驱动 ST2 + Treg 细胞的扩增发挥抗炎作用[10]。本文就 IL-33、ST2 的结构与功能及其在 MSCs 对 aGVHD 的作用进行简要综述。

2. IL-33/ST2 的结构与功能

2.1. IL-33 结构与功能

IL-33 于 1999 年作为犬动脉中表达的蛋白质 DVS27 被首次发现[11], 后来被认定为次级淋巴器官中的“来自高内皮微静脉的核因子”(NF-HEV) [12]。2005 年, Schmitz 等[13]将 IL-33 确定为一种新发现的细胞因子, 属于 IL-1 家族的第 11 个成员, 并发现 ST2 是其特异性受体。IL-33 是由全长为 270 个氨基酸组成的蛋白质, 由两个进化上保守的结构域组成。第一个结构域是 N 末端核结构域(氨基酸 1-65), 为进化保守的同源结构域即螺旋-转角-螺旋结构域, 可实现 IL-33 的核定位和染色质关联, 起转录抑制作用[14] [15] [16]。第二个结构域是 C 末端 IL-1 样细胞因子结构域(氨基酸 112-270), 为折叠的 β 三叶形结构, 赋予 IL-33 的细胞因子样活性, 释放到细胞外, 参与调节 Th2 免疫反应[14] [15] [16]。在正常情况下, IL-33 主要存在于内皮细胞、上皮细胞和其他细胞类型的细胞核内, 参与染色质压缩和 NF- κ B 转录活性的调节[17]。然而, 当细胞受到压力或外界刺激时, IL-33 释放, 发挥多种生物功能。如: IL-33 可以刺激肥大细胞、中性粒细胞、2 型固有淋巴细胞(ILC2s)、原始 T 细胞以及其他免疫细胞分泌 2 型细胞因子 IL4、IL-5 和 IL-13 等介导 2 型免疫反应; 增强 Treg 细胞免疫抑制功能; 促进 ILC2s 产生双调节蛋白(Amphiregulin, AREG)用于组织修复[18] [19] [20]。另外, 促炎细胞因子如 IFN- γ [21]、IL-4 和 IL-13 [22] 和 Notch 信号[23]增加 IL-33 的表达。

2.2. ST2 结构与功能

IL-33 受体 ST2 是 IL-1 受体(IL-1R)/Toll 样受体(TLR)超家族的成员, 由人类 2 号染色体上的 IL-1RL1 基因编码。目前发现的 ST2 有四种结构形式: 可溶性 ST2(sST2)、膜结合型 ST2(ST2L)、可变型 ST2(ST2V)、ST2L 变异型(ST2LV), 其中最重要的与 aGVHD 相关的是 ST2L 和 sST2。ST2L 受体在多种造血细胞上表达, 如 Th2 细胞、NK 细胞、肥大细胞、单核/巨噬细胞和 Tregs 细胞[24] [25]。已观察到根据疾病类型不同这些类型细胞中的 IL-33/ST2 复合物信号通路具有促炎和抗炎反应。例如: IL-33 通过诱导 Th2 细胞因子和促进选择性激活 M2 型巨噬细胞极化, 对多种心血管疾病具有保护作用, 发挥抗炎反应[26]。IL-33 还具有促炎作用, 可导致哮喘、过敏反应和特应性皮炎的发生[26]。IL-33 受体 ST2 被鉴定为成纤维细胞产生的 mRNA。sST2 受体由单个 mRNA 通过两个不同启动子的差异表达和选择性剪接产生[25] [27]。sST2 的释放需要血管充血、炎症和促纤维化的刺激[28]。sST2 作为 IL-33 诱捕受体[29], 由肺、肾、心脏和小肠中的内皮细胞、上皮细胞、成纤维细胞和 T 细胞中产生, 在炎症过程中其产生增加, 其中 sST2 也由免疫细胞产生[29] [30] [31]。sST2 结构与 ST2L 的胞外段相同, 但其 C 端特有 9 个氨基酸, 促 Th2 细胞向 Th1 细胞漂移, 抑制 Th2 免疫应答[32]。

2.3. IL-33/ST2 信号通路

细胞外 IL-33 通过受体 ST2 及其辅助受体 IL-1 受体辅助蛋白(IL-1RacP, 也称为 IL1-R3)发挥其功能。IL-33 与 ST2L 的结合使其能够与 IL-1RacP 形成异二聚体复合物, IL-33 与受体复合物的结合招募下游适配器分子, 包括髓样分化因子 88 (MyD88)、IL-1 受体相关激酶 1 (IRAK1)、IRAK4 和 TNF 受体相关因子 6 (TRAF6), 激活磷脂酶 D-鞘氨醇激酶(PLD-SPHK)途径, 诱导活化核因子 κ B (NF- κ B)和丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)途径, 而 MAPK 途径决定了细胞外信号调节激酶(ERK)、Jun N 末端激酶(JNK)和 p38 的激活。两途径通过相互协同作用诱导基因表达调节 Th2 型应答相关的细胞因子的转录, 从而促进炎症介质

产生,发挥炎症及免疫调节作用[17] [32] [33] [34]。血清 sST2 则作为诱骗受体,直接结合 IL-33,抑制 IL-33 的活性,促使 Th2 细胞向 Th1 细胞漂移,抑制 Th2 免疫应答,阻断炎症的发生[35]。IL-33/ST2 可促进 CD8 毒性 T 淋巴细胞和 Th1 细胞的扩增,从而介导保护性抗病毒反应[36]。

3. IL-33/ST2 在 aGVHD 中的作用

3.1. IL-33 在 aGVHD 中的作用

aGVHD 发生的经典途径包括靶器官的损伤如肠道、皮肤、肝脏,其次是细胞因子风暴的释放,增加供者的免疫细胞识别宿主的同种异体抗原的机会[37]。组织损伤相关 IL-33 释放的一个重要作用是通过抗炎性 Treg 细胞的扩增来建立免疫耐受,从而参与炎症介导的组织修复。IL-33 激活下游信号发挥作用,需要 MyD88 的参与。Matsuoka 等[38]证明 T 细胞中的 MyD88 信号是供体 T 细胞存活和 Th1、Tc1 和 Th17 分化所必需的,从而导致致死性的 GVHD。供体 T 细胞中 MyD88 的缺乏也促进同种 allo-HSCT 后 Foxp3 + Treg 的扩增,以降低 GVHD 的致死率。IL-33 被认为主要作为抗原提呈细胞(APC)产生的 IL-12 的佐剂,APC 将供体 T 细胞推向 GVHD 中炎症 Th1 谱系[39]。Dwyer 等[8]报告了他们使用小鼠 GVHD 模型,以证明 IL-33 直接作用于供体 T 细胞,从而独立于 IL-12 增加 Tbet 表达。坚定地确立了 IL-33 是 GVHD 期间 Th1 细胞的重要共刺激分子,并为减少 GVHD 提供了靶点,特别是在胃肠道损伤时导致死亡。Matta 等[40]发现在 allo-HSCT 后使用 IL-33 会加剧 GVHD,但在 allo-HSCT 预处理前给予 IL-33 会增加 ST2 + Tregs 的数量,这些 IL-33 扩增的 Tregs 调节髓样细胞的分化和活化,并限制 GVHD 靶组织中效应 T 细胞的积累来保护受体免受 GVHD 的影响。关于 IL-33 对 aGVHD 的影响,目前尚无统一论。

3.2. ST2 在 aGVHD 中的作用

sST2 首次被确认为预测类固醇耐药 aGVHD 的血清生物标志物[41]。Cantilena 等[42]认为 sST2 水平明显升高的患者其移植后早期发生 GVHD 的风险明显增加。故早期检测 sST2 有助于 aGVHD 的诊断。Griesenauer 等[43]通过对小鼠转基因造血细胞移植模型的研究,发现供体 MyD88 缺失的常规 T 细胞 (conventional T cells, Tcons)降低 sST2 的产生,保护小鼠免受致命的 aGVHD,同时也保留了 Treg 功能。并认为 sST2 代表了一个潜在的 aGVHD 治疗靶点,而不是 Tregs。在发生 GVHD 的 allo-HSCT 患者中,观察到 sST2 水平升高,是一个重要的预后生物标志物[44]。对于这些患者,过量的 sST2 会抵消 IL-33,从而抑制免疫耐受,导致 GVHD 进展中的不平衡和明显的促炎性免疫反应[45]。Reichenbach 等[46]通过 GVHD 小鼠模型研究,考虑到 sST2 作为诱饵受体的功能,可隔离游离的 IL-33,因此,外源性给药隔离 IL-33 的 sST2-Fc 融合蛋白可改善某些临床前模型中的 GVHD [47]。Zhang 等人[48]通过 GVHD 模型表示,在 GVHD 期间,ST2 阻断剂可减少产生 sST2 的 T 细胞,同时维持保护性 mST2 表达的 T 细胞。sST2 的短暂阻断增加了 Th2 转录因子 GATA3 和细胞因子 IL-4,改善了 Th2 表型,从而预防严重 GVHD。sST2 水平升高是接受 allo-HSCT 患者 GVHD 和死亡的风险生物标志物,这一发现也强调了 IL-33 在 GVHD 中的重要性。

4. MSCs、aGVHD 与 IL-33

4.1. MSCs 与 aGVHD

作为急性移植物抗宿主病(aGVHD)的一线治疗主要药物,全身性类固醇增加了感染的风险[49],类固醇难治性 aGVHD (SR-aGVHD)的预后较差,2 年总生存率为 25% [50]。因此,寻找新的可行性的治疗方法预防严重和 SR-aGVHD 对提高生存率至关重要。研究表明,间充质干细胞(MSCs)具有免疫调节特性,

不受 HLA 低表达宿主 - 受体匹配的影响。被认为是一种具有良好临床前景的治疗方法。间充质干细胞也称间充质基质细胞, 是一类主要起源于中胚层的祖细胞, 具有自我更新及分化潜能, 最早于上世纪中叶在骨髓中发现[51], 如今, 许多组织中都发现了间充质干细胞, 例如脂肪组织, 胎盘与脐带, 他们已被用作骨髓间充质干细胞的替代来源[52] [53]。其中脂肪间充质干细胞(adipose derived stem cells, ADSCs)由于获取方式方便, 细胞增殖迅速, 免疫调控能力强格外被青睐。ADSCs 属于成体干细胞的一种, 于 2001 年 Zuk 等人在脂肪组织的培养中发现了一组梭形贴壁生长的、具有干细胞特性的细胞群并首次从人体脂肪组织中分离获得, 是目前国际公认的优势干细胞[54]。大量研究表明, ADSCs 的成脂、成骨和成软骨能力在多种组织修复中有巨大的应用, 而其低免疫原性和免疫调控能力可以降低细胞移植中的免疫排斥反应[55]。

据报道, ADSCs 在治疗和预防 allo-HSCT 引起的 aGVHD 最为有益[56]。已有研究表明 ADSCs 发挥免疫调节功能主要与 T 细胞亚群相关。ADSC 可通过下调 Th1 细胞(转录因子 T-bet 表达减低)分化, 上调 Th2 细胞(转录因子 GATA3 表达升高)分化, 促进 Th1/Th2 亚群平衡来治疗 aGVHD [57]。ADSCs 对自然杀伤(NK)细胞的增殖和功能的不良影响较小, 因此可以保留更多的 GVL 效应[58]。在抑制 T 细胞免疫的同时保留 NK 细胞反应的策略可能有利于 GVL 和 GVHD 之间的正平衡[58]。是否有其他机制在 ADSC 中发挥免疫调节作用有待研究。

4.2. MSCs 表达 IL-33

Chen 等[59]通过对急性心肌梗死 SD 大鼠模型的研究表明, 骨髓间充质干细胞过度表达 IL-33 通过增强巨噬细胞向 M2 的极化, 增强 CD4+ T 细胞向 CD4+ IL4 + Th2 细胞的分化, 最终减轻心脏炎症, 增强心脏功能, 从而增强 MSCs 对急性心肌梗死的免疫调节功能和治疗作用。而 Martínez-González 等[60]通过对小鼠急性肺损伤(ALI)模型研究表明, 人脂肪源间充质干细胞(hADSCs)过度表达 IL-33 拮抗剂 sST2 可减轻内毒素诱导的 ALI, 且经 hADSCs-sST2 治疗 ALI 的肺表现出肺泡结构的完整, 无细胞凋亡, 炎症细胞浸润最小的优点, 有望成为治疗 ALI/ARDS(急性呼吸窘迫综合征)的一种有前景的策略。Liu 等[10]通过对 NOD 小鼠 Sjögren 综合征模型研究显示, 依赖于 TAK1、ERK 和 p38 通路, 小鼠脂肪源间充质干细胞(mADSCs)在 IL-1 β 刺激下产生 IL-33, 且呈现浓度依赖性即在一定范围内 IL-1 β 浓度越高产生的 IL-33 越多。mADSCs 产生的 IL-33 可促进 CD4 + Foxp3 + ST2 + Tregs 增值, 并抑制 NOD 小鼠唾液腺炎症减轻小鼠实验性自身免疫性干燥综合征。hADSCs 也通过 TAK1-ERK/p38 信号通路在 IL-1 β 刺激产生 IL-33。尽管仍需临床患者中得到证实, 但动物实验相关证据确实表明了动物研究的临床相关性。

5. 小结与展望

严重和 SR-aGVHD 预后差且死亡率高, 因此需要新的治疗方法, 越来越多的研究表明 MSCs 对 aGVHD 存在治疗作用, 而 IL-33/ST2 是可能发挥重要作用的通路。目前关于 MSCs 对 aGVHD 的治疗作用 IL-33/ST2 信号通路在其中的确切功能和潜在机制, 还有很多尚待阐明且尚无定论。需要不断对 MSCs 治疗 aGVHD 中 IL-33/ST2 信号通路的功能、作用机制、免疫调控方面进行更深入的研究。

利益冲突

所有作者声明无利益冲突。

作者贡献声明

申江艳: 文章撰写; 王洪波: 文献资料梳理; 江明: 研究指导、论文审阅、经费支持。

基金项目

新疆维吾尔自治区自然科学基金重点项目(2022D01D62)。

参考文献

- [1] Holtan, S.G., Pasquini, M. and Weisdorf, D.J. (2014) Acute Graft-versus-Host Disease: A Bench-to-Bedside Update. *Blood*, **124**, 363-373. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-01-514786>
- [2] Chen, Y., Zhao, Y., Cheng, Q., *et al.* (2015) The Role of Intestinal Microbiota in Acute Graft-versus-Host Disease. *Journal of Immunology Research*, **2015**, Article ID: 145859. <https://doi.org/10.1155/2015/145859>
- [3] Penack, O., Marchetti, M., Ruutu, T., *et al.* (2020) Prophylaxis and Management of Graft versus Host Disease after Stem-Cell Transplantation for Haematological Malignancies: Updated Consensus Recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *The Lancet Haematology*, **7**, e157-e167. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(19\)30256-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30256-X)
- [4] Yu, J., Judy, J.T., Parasuraman, S., *et al.* (2020) Inpatient Healthcare Resource Utilization, Costs, and Mortality in Adult Patients with Acute Graft-versus-Host Disease, Including Steroid-Refractory or High-Risk Disease, Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **26**, 600-605. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.10.028>
- [5] German National Bone Marrow Donor Registry (2020) German Standards for Unrelated Blood Stem Cell Donations.
- [6] Holler, E., Greinix, H. and Zeiser, R. (2019) Acute Graft-versus-Host Disease. In: Carreras, E., Dufour, C., Mohty, M. and Kröger, N., Eds., *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*, Springer, Berlin, 323-330. https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5_43
- [7] Bai, Y., Lei, J.-H. and Guan, F. (2021) Research Progress on the Role and Mechanisms of IL-33 ST2 Signaling Pathway in Liver Disease. *Journal of Tropical Diseases and Parasitology*, **19**, 41-46.
- [8] Dwyer, G.K., Mathews, L.R., Villegas, J.A., *et al.* (2022) IL-33 Acts as a Costimulatory Signal to Generate Alloreactive Th1 Cells in Graft-versus-Host Disease. *The Journal of Clinical Investigation*, **132**, e150927. <https://doi.org/10.1172/JCI150927>
- [9] Ferrara, J. and Prado-Acosta, M. (2022) Graft-versus-Host Disease: Establishing IL-33 as an Important Costimulatory Molecule. *The Journal of Clinical Investigation*, **132**, e150927. <https://doi.org/10.1172/JCI160692>
- [10] Liu, O., Xu, J., Wang, F., *et al.* (2021) Adipose-Mesenchymal Stromal Cells Suppress Experimental Sjögren Syndrome by IL-33-Driven Expansion of ST2+ Regulatory T Cells. *IScience*, **24**, Article ID: 102446. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102446>
- [11] Onda, H., Kasuya, H., Takakuza, K., *et al.* (1999) Identification of Genes Differentially Expressed in Canine Vesepastic Cerebral Arteries after Subarachnoid Hemorrhage. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **19**, 1279-1288. <https://doi.org/10.1097/00004647-199911000-00013>
- [12] Baekkevold, E.S., Roussigné, M., Yamanaka, T., *et al.* (2003) Molecular Characterization of NF-HEV, a Nuclear Factor Preferentially Expressed in Human High Endothelial Venules. *The American Journal of Pathology*, **163**, 69-79. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63631-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63631-0)
- [13] Sehmitz, J., Owyang, A., Oldham, E., *et al.* (2005) 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. *Immunity*, **23**, 479-490. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2005.09.015>
- [14] 钟农萍, 张剑. 白细胞介素-33/ST2 信号转导系统与变应性鼻炎[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 39(2): 77-80.
- [15] Cayrol, C. and Girard, J.P. (2018) Interleukin-33 (IL-33): A Nuclear Cytokine from the IL-1 Family. *Immunological Reviews*, **281**, 154-168. <https://doi.org/10.1111/imr.12619>
- [16] Liew, F.Y., Girard, J.P. and Turnquist, H.R. (2016) Interleukin-33 in Health and Disease. *Nature Reviews Immunology*, **16**, 676-689. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.95>
- [17] Drake, L.Y. and Kita, H. (2017) IL-33: Biological Properties, Functions, and Roles in Airway Disease. *Immunological Reviews*, **278**, 173-184. <https://doi.org/10.1111/imr.12552>
- [18] Guo, H., Bossila, E.A., Ma, X., *et al.* (2022) Dual Immune Regulatory Roles of Interleukin-33 in Pathological Conditions. *Cells-Basel*, **11**, Article No. 3237. <https://doi.org/10.3390/cells11203237>
- [19] Saba, J.B. and Turnquist, H.R. (2023) The Reparative Roles of IL-33. *Transplantation*, **107**, 1069-1078. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000004447>

- [20] Liu, Q., Dwyer, G.K., Zhao, Y., *et al.* (2019) IL-33-Mediated IL-13 Secretion by ST2+ Tregs Controls Inflammation after Lung Injury. *JCI Insight*, **4**, e123919. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.123919>
- [21] Seltmann, J., Werfel, T. and Wittmann, M. (2013) Evidence for a Regulatory Loop between IFN- γ and IL-33 in Skin Inflammation. *Experimental Dermatology*, **22**, 102-107. <https://doi.org/10.1111/exd.12076>
- [22] Dahlgren, M.W., Jones, S.W., Cautivo, K.M., *et al.* (2019) Adventitial Stromal Cells Define Group 2 Innate Lymphoid Cell Tissue Niches. *Immunity*, **50**, 707-722.E6. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.02.002>
- [23] Sundlisæter, E., Edelmann, R.J., Hol, J., *et al.* (2012) The Alarmin IL-33 Is a Notch Target in Quiescent Endothelial Cells. *The American Journal of Pathology*, **181**, 1099-1111. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.06.003>
- [24] Kurowska-Stolarska, M., Stolarski, B., Kewin, P., *et al.* (2009) IL-33 Amplifies the Polarization of Alternatively Activated Macrophages That Contribute to Airway Inflammation. *The Journal of Immunology*, **183**, 6469-6477. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0901575>
- [25] Yanagisawa, K., Takagi, T., Tsukamoto, T., *et al.* (1993) Presence of a Novel Primary Response Gene ST2L, Encoding a Product Highly Similar to the Interleukin 1 Receptor Type 1. *FEBS Letters*, **318**, 83-87. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(93\)81333-U](https://doi.org/10.1016/0014-5793(93)81333-U)
- [26] Thanikachalama, P.V., Ramamurthy, S., Mallapu, P., *et al.* (2023) Modulation of IL-33/ST2 Signaling as a Potential New Therapeutic Target for Cardiovascular Diseases. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **71-72**, 94-104. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2023.06.003>
- [27] Lipsky, B.P., Toy, D.Y., Swart, D.A., *et al.* (2012) Deletion of the ST2 Proximal Promoter Disrupts Fibroblast-Specific Expression but Does Not Reduce the Amount of Soluble ST2 in Circulation. *European Journal of Immunology*, **42**, 1863-1869. <https://doi.org/10.1002/eji.201142274>
- [28] Aimo, A., Januzzi, J.L., Bayes-Genis, A., *et al.* (2019) Clinical and Prognostic Significance of SST2 in Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*, **74**, 2193-2203. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1039>
- [29] Griesenauer, B. and Paczesny, S. (2017) The ST2/IL-33 Axis in Immune Cells during Inflammatory Diseases. *Frontiers in Immunology*, **8**, Article No. 475. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00475>
- [30] Homsak, E. and Gruson, D. (2020) Soluble ST2: A Complex and Diverse Role in Several Diseases. *Clinica Chimica Acta*, **507**, 75-87. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.04.011>
- [31] Dinarello, C.A. (2011) Interleukin-1 in the Pathogenesis and Treatment of Inflammatory Diseases. *Blood, the Journal of the American Society of Hematology*, **117**, 3720-3732. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-07-273417>
- [32] 刘天聪, 王大南, 吕昌龙. IL-33 及其受体 ST2 在炎症性肠病中免疫调节作用的研究新进展[J]. 国际免疫学杂志, 2012, 35(4): 269-272.
- [33] Sun, Y., Wen, Y., Wang, L., *et al.* (2021) Therapeutic Opportunities of Interleukin-33 in the Central Nervous System. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 654626. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.654626>
- [34] 吴秀华, 郑文洁. 白细胞介素-33/ST2 通路研究进展及其在系统性血管炎发病机制中作用[J]. 中华内科杂志, 2015(4): 368-370.
- [35] 霍永宝, 于水莲, 陶怡. 白细胞介素-33/ST2 通路在风湿免疫性疾病中作用的研究进展[J]. 中华风湿病学杂志, 2015, 19(9): 627-630.
- [36] Baumann, C., Fröhlich, A., Brunner, T.M., *et al.* (2019) Memory CD8+ T Cell Protection from Viral Reinfection Depends on Interleukin-33 Alarmin Signals. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article No. 1833. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01833>
- [37] Justiz Vaillant, A.A., Modi, P. and Mohammadi, O. (2022) Graft versus Host Disease. StatPearls Publishing, Treasure Island.
- [38] Matsuoka, S., Hashimoto, D., Kadowaki, M., *et al.* (2020) Myeloid Differentiation Factor 88 Signaling in Donor T Cells Accelerates Graft-versus-Host Disease. *Haematologica*, **105**, 226-234. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.203380>
- [39] Mantovani, A., Dinarello, C.A., Molgora, M., *et al.* (2019) Interleukin-1 and Related Cytokines in the Regulation of Inflammation and Immunity. *Immunity*, **50**, 778-795. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.012>
- [40] Matta, B.M., Reichenbach, D.K., Zhang, X., *et al.* (2016) Peri-AlloHCT IL-33 Administration Expands Recipient T-Regulatory Cells That Protect Mice against Acute GVHD. *Blood, the Journal of the American Society of Hematology*, **128**, 427-439. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-12-684142>
- [41] Vander Lugt, M.T., Braun, T.M., Hanash, S., *et al.* (2013) ST2 as a Marker for Risk of Therapy-Resistant Graft-versus-Host Disease and Death. *The New England Journal of Medicine*, **369**, 529-539. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1213299>

- [42] Cantilena, C.R., Ito, S., Tian, X., *et al.* (2018) Distinct Biomarker Profiles in *ex Vivo* T Cell Depletion Graft Manipulation Strategies: CD34+ Selection versus CD3+/19+ Depletion in Matched Sibling Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **24**, 460-466. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.11.028>
- [43] Griesenauer, B., Jiang, H., Yang, J., *et al.* (2020) ST2/MyD88 Deficiency Protects Mice against AGVHD and Spares T-Regulatory Cells. *The Journal of Immunology*, **202**, 3053-3064. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800447>
- [44] Hill, G.R., Betts, B.C., Tkachev, V., *et al.* (2021) Current Concepts and Advances in Graft-versus-Host Disease Immunology. *Annual Review of Immunology*, **39**, 19-49. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-102119-073227>
- [45] Griesenauer, B. and Paczesny, S. (2017) The ST2/IL-33 Axis in Immune Cells during Inflammatory Diseases. *Frontiers in Immunology*, **8**, Article No. 475. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00475>
- [46] Reichenbach, D.K., Schwarze, V., Matta, B.M., *et al.* (2015) The IL-33/ST2 Axis Augments Effector T-Cell Responses during Acute GVHD. *Blood, the Journal of the American Society of Hematology*, **125**, 3183-3192. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-10-606830>
- [47] Rao, U.K. and Engelhardt, B.G. (2020) Predicting Immuno-Metabolic Complications after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant with the Cytokine Interleukin-33 (IL-33) and Its Receptor Serum-Stimulation 2 (ST2). *Clinical Hematology International*, **2**, 101-108. <https://doi.org/10.2991/chi.d.200506.002>
- [48] Zhang, J., Ramadan, A.M., Griesenauer, B., *et al.* (2015) ST2 Blockade Reduces SST2-Producing T Cells While Maintaining Protective MST2-Expressing T Cells during Graft-versus-Host Disease. *Science Translational Medicine*, **7**, 308ra160. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aab0166>
- [49] Matsumura-Kimoto, Y., Inamoto, Y., Tajima, K., *et al.* (2016) Association of Cumulative Steroid Dose with Risk of Infection after Treatment for Severe Acute Graft-versus-Host Disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **22**, 1102-1107. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.02.020>
- [50] Rashidi, A., De For, T.E., Holtan, S.G., Blazar, B.R., Weisdorf, D.J. and MacMillan, M.L. (2019) Outcomes and Predictors of Response in Steroid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **25**, 2297-2302. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.07.017>
- [51] Maria, A.T., Maumus, M., Le Quellec, A., Jorgensen, C., Noel, D. and Guilpain, P. (2017) Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells in Autoimmune Disorders: State of the Art and Perspectives for Systemic Sclerosis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, **52**, 234-259. <https://doi.org/10.1007/s12016-016-8552-9>
- [52] Caplan, A.I. (1991) Mesenchymal Stem Cells. *Journal of Orthopaedic Research*, **9**, 641-650. <https://doi.org/10.1002/jor.1100090504>
- [53] Spaggiari, G.M., Abdelrazik, H., Becchetti, F. and Moretta, L. (2009) MSCs Inhibit Monocyte-Derived DC Maturation and Function by Selectively Interfering with the Generation of Immature DCs: Central Role of MSC-Derived Prostaglandin E2. *Blood*, **113**, 6576-6583. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-02-203943>
- [54] Zuk, P.A., Zhu, M., Mizuno, H., *et al.* (2001) Multilineage Cells from Human Adipose Tissue: Implications for Cell-Based Therapies. *Tissue Engineering*, **7**, 211-228. <https://doi.org/10.1089/107632701300062859>
- [55] Lee, D.E., Ayoub, N. and Agrawal, D.K. (2016) Mesenchymal Stem Cells and Cutaneous Wound Healing: Novel Methods to Increase Cell Delivery and Therapeutic Efficacy. *Stem Cell Research & Therapy*, **7**, Article No. 37. <https://doi.org/10.1186/s13287-016-0303-6>
- [56] Mashiko, T., Takada, H., Wu, S.H., *et al.* (2018) Therapeutic Effects of a Recombinant Human Collagen Peptide Bioscaffold with Human Adipose-Derived Stem Cells on Impaired Wound Healing after Radiotherapy. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, **12**, 1186-1194. <https://doi.org/10.1002/term.2647>
- [57] 韩月霞. 脂肪源间充质干细胞体外对 AGVHD 患者 T 细胞亚群的影响及机制初探[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2021.
- [58] Blanco, B., Herrero-Sánchez, M.C., Rodríguez-Serrano, C., *et al.* (2016) Immunomodulatory Effects of Bone Marrow versus Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stromal Cells on NK Cells: Implications in the Transplantation Setting. *European Journal of Haematology*, **97**, 528-537. <https://doi.org/10.1111/ejh.12765>
- [59] Chen, Y., Zuo, J., Chen, W., *et al.* (2019) The Enhanced Effect and Underlying Mechanisms of Mesenchymal Stem Cells with IL-33 Overexpression on Myocardial Infarction. *Stem Cell Research & Therapy*, **10**, Article No. 1. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-1105-9>
- [60] Martínez-González, I., Roca, O., Masclans, J.R., *et al.* (2013) Human Mesenchymal Stem Cells Overexpressing the IL-33 Antagonist Soluble IL-1 Receptor-Like-1 Attenuate Endotoxin-Induced Acute Lung Injury. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **49**, 552-562. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2012-0406OC>