

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.07.013

· 综述 ·

IL-33/ST2 信号通路在胃肠道肿瘤中作用及其机制的研究进展

Research progress on the role and mechanisms of IL-33/ST2 signaling pathway in gastrointestinal tumors

焦静^{1,2,3} 综述; 蒋敬庭^{1,2,3} 审阅(1. 南京医科大学常州医学中心 常州市第一人民医院, 江苏 常州 213003; 2. 苏州大学附属第三医院 肿瘤生物诊疗中心, 江苏 常州 213003; 3. 苏州大学细胞治疗研究院, 江苏 常州 213003)

[摘要] IL-33 是 IL-1 家族成员之一, 兼具核定位和多效性细胞因子的双重特性, 主要由角质形成细胞、上皮细胞、成纤维细胞和巨噬细胞等表达, 并在细胞受到损伤或感染时释放。IL-33/肿瘤抑制因子 2(ST2) 在胃肠道肿瘤(胃癌和结直肠癌)的发生发展过程中表现出双重作用, 既可通过促进免疫抑制微环境的形成增强肿瘤耐受, 也可在特定条件下激活抗肿瘤免疫应答。IL-33/ST2 在胃肠道肿瘤中异常表达, 并与患者预后相关, 成为潜在的治疗靶点, 多种靶向 IL-33/ST2 的治疗策略正在研发中。然而, 该信号通路在胃肠道肿瘤免疫调控及治疗中的具体机制仍需进一步研究。本文重点论述 IL-33/ST2 信号通路在胃肠道肿瘤中的异常变化、对肿瘤进展和转移的影响的研究进展, 分析其在临床转化中的应用价值, 为未来深入研究和临床应用提供了新思路。

[关键词] 白细胞介素-33(IL-33); 肿瘤抑制因子 2(ST2); 胃肠道肿瘤; 胃癌; 结直肠癌

[中图分类号] R735.2; R735.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025) 07-0765-06

白细胞介素-33(interleukin-33, IL-33)作为一种“危险信号”, 通过招募 IL-1 受体辅助蛋白, 与其特异性受体 IL-1 受体样蛋白/肿瘤抑制因子 2(suppression of tumorigenicity 2, ST2) 结合, 激活 MyD88-IRAK1/4-TRAF6 通路, 引导下游信号分子(NF- κ B、p38、JNK、ERK)的转导, 进而介导免疫调节^[1]。ST2 包括膜结合型 ST2(ST2L)和可溶性 ST2(sST2), ST2L 主要在 Th2 细胞、调节性 T(regulatory T, Treg)细胞、2 型固有淋巴细胞(type 2 innate lymphoid cell, ILC2)和肥大细胞中表达, 调节免疫反应^[2]; sST2 作为“诱饵受体”拮抗 IL-33 信号^[3]。IL-33/ST2 信号通路在过敏性疾病、炎症性肠病及肿瘤等多种疾病中具有重要的诊断、预后判断及治疗响应评估价值^[4]。IL-33 单克隆抗体在肺部过敏性疾病中展现初步疗效^[5], 其在胃肠道肿瘤中的临床应用仍未明确。目前, 研究主要关注 IL-33/ST2 在胃癌和结直肠癌中的作用, 而对小肠恶性肿瘤及肠道间质瘤的研究有限。此外, IL-33 与化疗、微波消融等治疗联合应用可产生协同效应, 有望改善患者预后^[6-7]。本综述聚焦于 IL-33/ST2 信号通路在胃肠道肿瘤中的异常表达及其对肿瘤发生、进展和转移的调控作用, 探讨其临床转化潜力, 以期为未来研究和临床实践提供新的思路。

1 IL-33 在胃肠道肿瘤中的异常表达

IL-33 在胃肠道肿瘤中的异常表达具有细胞类型

特异性, 其功能调控呈现显著异质性。在上皮细胞(如胃黏膜和肠道上皮细胞)中, IL-33 的表达可在幽门螺杆菌感染或炎症刺激下显著上调, 进而调节局部免疫反应^[8-10]。内皮细胞, 尤其是肠道血管内皮细胞, 在低氧环境或炎症状态下可释放 IL-33, 以促进炎症细胞的募集^[11-12]。成纤维细胞来源的 IL-33 通过调控基质重塑参与炎症反应^[13]。巨噬细胞来源的 IL-33 通过介导免疫细胞间的相互作用影响微环境稳态^[14]。这种多细胞来源特性可能是 IL-33 功能矛盾性的重要分子基础。此外, 多数研究^[6, 15-16]显示, IL-33 在胃癌和结直肠癌组织中的表达水平显著高于癌旁组织, 并与肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中的免疫抑制性细胞浸润密切相关。然而, 在部分胃癌患者中, 癌组织中 IL-33 表达水平低于癌旁组织^[17]。临床数据^[18]显示, 胃癌患者生存期与 IL-33 表达水平无明显相关性, 提示其功能可能受肿瘤分型或 TME 异质性影响。整合单细胞测序与空间多组学技术, 可能有助于解析 IL-33/ST2 的动态表达模式及其与肿瘤异质性的关联, 从而为靶向该通路的精准治疗策略提供理论基础。

[基金项目] 国家自然科学基金(No. 32270955); 江苏省重点研发计划(No. BE2022719); 江苏省医学重点学科(No. YXZDXK202236); 常州市临床医学中心(No. CZZX202201)

[作者简介] 焦静(2000—), 女, 硕士生, 主要从事肿瘤免疫治疗的临床与基础研究

[通信作者] 蒋敬庭(扫码获取作者联系方式)



2 IL-33/ST2 信号通路对胃肠道肿瘤发生发展和转移的影响及其机制

2.1 炎症驱动癌变

胃肠道肿瘤的发生通常经历慢性炎症—癌前病变—恶性转化的多阶段动态演进。在慢性炎症阶段,感染(如幽门螺杆菌)或免疫异常(如炎症性肠病)等因素可引发长期组织损伤和修复,导致局部炎症持续。随着炎症的积累,胃肠道黏膜逐步出现肠上皮化生、腺瘤样增生等癌前病变。最终,在驱动基因突变(如APC、TP53等)与炎症微环境重塑的共同作用下,癌前病变向胃癌或结直肠癌等恶性转化^[12,19-21]。

IL-33在胃肠道癌前病变的恶性转化中主要发挥调控组织修复过程和炎症反应的作用。IL-33通过促进表皮生长因子的产生和源自ILC2的IL-13的分泌,诱导肠道杯状细胞分化,在肠道上皮再生与重塑中发挥关键作用^[22-23]。IL-33驱动支持肿瘤生长的慢性炎症^[24],并促进Treg细胞和/或髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)的激活^[25]。在胃黏膜病变中,幽门螺杆菌感染或慢性炎症刺激可显著上调上皮细胞中IL-33的表达,导致活性嗜酸性粒细胞(eosinophil, EOS)的扩增和募集。这些EOS通过产生活性氧,激活NRF2-HO-1抗氧化通路,进而触发核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)信号轴,最终导致晚期肠上皮化生的形成,这是一种胃癌高风险的癌前病变^[18-9,26]。内源性IL-33通过正反馈环路加速这一进程^[10]。在炎症性肠病患者中,IL-33在肠道组织中的表达显著升高。结直肠癌转化期间,IL-33与干细胞因子协同作用,驱动结缔组织样肥大细胞亚群在肠道炎症区域的积累,该亚群通过分泌IL-6和TNF- α 维持慢性促炎微环境,显著增加炎症性肠病相关结直肠癌风险^[11]。IL-33对肠道干细胞再生的调节可能是通过增强TGF- β 信号介导的^[27]。此外,在APC突变背景下,IL-33的持续表达显著增加结肠肿瘤的发生率,提示其通过炎症与基因突变的协同作用促进癌变^[12,28]。在急性炎症或组织修复期,IL-33有助于维持黏膜屏障稳定^[29-30],而在慢性炎症或癌前病变环境中,其异常表达可能促进肿瘤发生。解析IL-33在胃肠道癌前病变向肿瘤演进过程中不同时间窗的表达情况,及其与常见促癌基因突变和其他促炎因子等的相互作用,可能为阻断炎症驱动的肿瘤发生提供思路。

2.2 免疫微环境重塑

IL-33/ST2信号通路对胃肠道肿瘤免疫微环境的重塑呈现动态双向调控特征。IL-33/ST2信号通路激

活后可驱动促炎因子(如IL-6、IL-1 β 、TNF- α)和趋化因子(如CCL2、CXCL8)的表达,调节免疫细胞功能^[24]。在胃癌TME中,IL-33的表达往往升高,促进免疫细胞(如肿瘤相关M2巨噬细胞、肥大细胞、Treg细胞)的异常活化,塑造免疫抑制微环境,帮助肿瘤细胞逃逸免疫监视,从而加速肿瘤进展。肿瘤细胞分泌的IL-33激活肿瘤相关肥大细胞,诱导其释放IL-2,进而介导Treg细胞扩增并抑制CD8⁺T细胞的细胞毒性功能^[15,31],抑制抗肿瘤免疫。外源性IL-33通过诱导ST2⁺Treg细胞在TME中的浸润,促进结直肠癌的发展^[32],并通过COX2/PGE2依赖性机制增强结直肠癌细胞的增殖^[33],促进肿瘤进展。ST2⁺Treg细胞常伴随胸腺基质淋巴细胞生成素受体的表达,在结直肠癌患者的肿瘤组织及外周血中富集,并表现出增强的免疫抑制功能^[34-36]。此外,IL-33通过上调趋化因子CCL2、CCL3和CCL7,招募并维持肿瘤相关巨噬细胞的促血管生成表型,形成肥大细胞-巨噬细胞-血管生成信号级联^[37]。在结肠癌TME中,IL-33同样展现出促进免疫抑制的作用。IL-33可抑制Treg细胞分泌IL-17,并抑制Th17细胞的分化,进一步加强免疫抑制环境^[38]。此外,内源性IL-33还可激活ILC2,促进IL-13的分泌,进而促进肿瘤进展^[39]。同时,IL-33通过双重靶向肿瘤细胞和巨噬细胞,赋予结直肠癌细胞干细胞样特性,进一步促进癌变^[40]。

然而,IL-33/ST2信号通路并非单向促进肿瘤发展,其也具有抗肿瘤作用。在胃癌细胞中,IL-33可抑制肿瘤细胞增殖并促进凋亡,同时刺激正常上皮细胞增殖并减少其凋亡。这一效应也可通过细胞周期基因表达分析得到验证:参与G0/G1和G2/M检查点的基因表达降低^[41]。在免疫激活方面,IL-33/ST2信号通路增强CD8⁺T细胞的增殖能力和细胞毒性,激活NK细胞并诱导IFN- γ 分泌,提升免疫监视能力,这可能是通过激活CD40-CD40L信号轴介导的^[42-45];该通路还可促进DC成熟并提高抗原提呈能力^[46],从而增强抗肿瘤免疫。此外,结直肠癌细胞受损后可释放更多的IL-33、CXCL10和CXCL13,形成正反馈环路,促进T细胞向肿瘤部位募集并增强免疫应答^[6]。EOS募集、活化和脱颗粒过程亦对IL-33诱导的抗肿瘤免疫至关重要^[47]。结肠间充质细胞可响应IL-33信号,激活NF- κ B信号通路,产生促炎细胞因子,并通过IFN- γ 依赖性基因表达增强抗肿瘤免疫^[48]。

IL-33/ST2信号通路在胃癌和结直肠癌TME中的作用兼具促癌与抗癌双重特性,其影响可能依赖于肿瘤类型、微环境状态及宿主免疫背景。通过体内外基础实验和临床数据分析,解析IL-33/ST2信号

通路对 Treg 细胞、MDSC 等免疫细胞亚群的调控作用及其与肿瘤细胞的动态相互作用, 有助于阐明该

通路在胃肠道肿瘤不同阶段的功能特征, 为评估其治疗靶点潜力及优化靶向策略提供了方向。

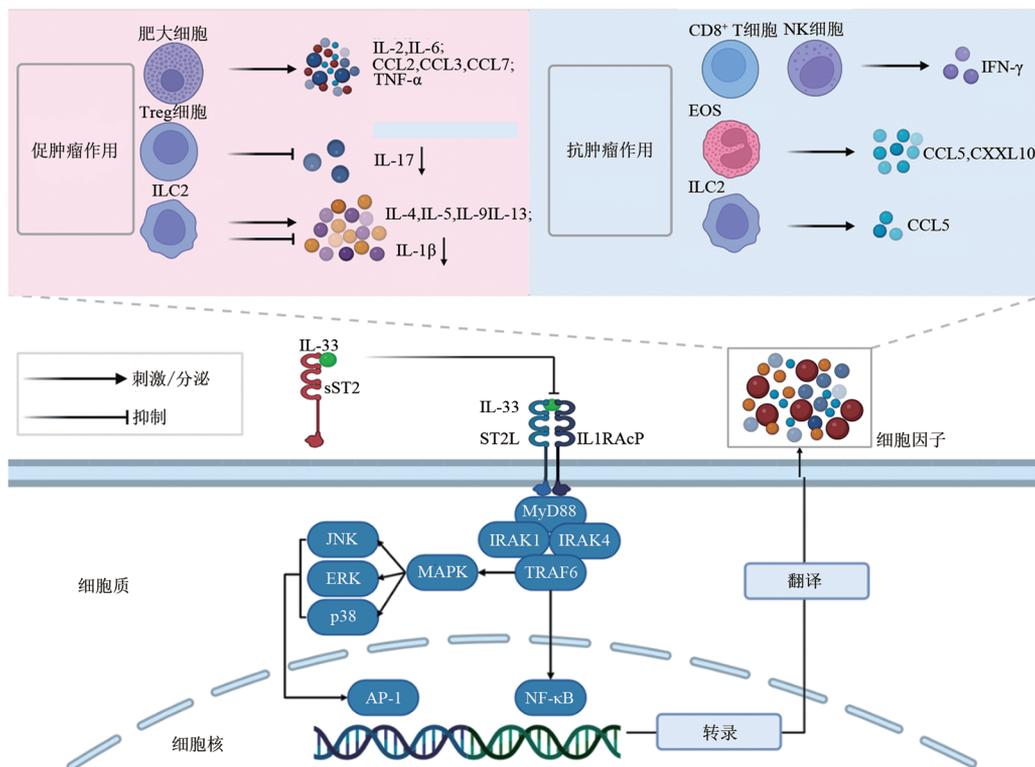


图1 IL-33/ST2 信号通路对免疫细胞及细胞因子网络的调控作用

2.3 肿瘤血管生成

IL-33/ST2 信号通路通过调控肿瘤血管生成信号网络促进肿瘤细胞侵袭和远处转移。IL-33 与 ST2L 结合后, 激活 TRAF6/PI3K/AKT 信号级联, 诱导 NF-κB 依赖的血管内皮生长因子 A 高表达, 增加新生血管的通透性, 削弱内皮细胞间连接的完整性, 从而促进肿瘤细胞的血管内渗透^[49]。IL-33 还可通过巨噬细胞分泌的血小板源性生长因子 BB 和成纤维细胞生长因子 2 协同增加肿瘤血管密度, 为循环系统中的癌细胞提供更多入血通道, 并提升其远处定植能力^[37]。肿瘤相关成纤维细胞来源的 IL-33/ST2 信号通过激活细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK), 诱导上皮间质转化, 增强肿瘤细胞的运动性和侵袭性, 使其更容易突破基底膜屏障发生肿瘤转移^[50]。IL-33 可上调基质金属蛋白酶 3 的表达, 促进细胞外基质降解, 降低组织屏障功能, 为肿瘤细胞的远处扩散创造更有利的条件^[51]。此外, IL-33/ST2 信号通路还能提高胃癌干细胞的自我更新和存活能力, 激活丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)/ERK 通路, 上调抗凋亡蛋白 Bcl-xL 的表达, 促进胃癌干细胞向侵袭性亚群分化, 驱动肝转移灶的形成^[52]。IL-33 在不同微环境条件下调控血管生成、转移的具

体机制尚待研究。明确 IL-33/ST2 通路与血管内皮生成因子等的相互作用, 可能有助于胃肠道肿瘤的抗血管生成治疗。

3 IL-33/ST2 在胃肠道肿瘤中的潜在临床应用

在胃肠道肿瘤的免疫调控中, IL-33/ST2 信号通路展现出潜在的临床应用价值。IL-33 可通过重塑 TME 影响免疫应答, 并在免疫治疗中发挥重要作用。在胃癌和结直肠癌动物模型中, IL-33 治疗能够激活免疫效应细胞, 促进 CD8⁺ T 细胞的浸润, 并在一定条件下逆转免疫抑制性 TME。例如, IL-33 可诱导腹腔炎症, 激活 p38-GATA3 信号通路, 促进 M2 型巨噬细胞向 M1 型极化, 从而延缓胃癌的进展, 减少腹膜转移^[43]。此外, IL-33 还能够增强组织驻留 CD8⁺ T 细胞的功能, 改善免疫检查点阻断疗法的抗肿瘤效应, 如与 CTLA-4 或 PD-1/PD-L1 抑制剂联合使用可显著延长荷瘤动物的生存期^[53]。

阻断 IL-33/ST2 信号通路在胃肠道肿瘤中也表现出一定的抗肿瘤潜力。研究^[54-55]发现, IL-33 过表达可能促进 Treg 细胞扩增, 抑制 CD8⁺ T 细胞活性, 增强肿瘤耐受。因此, 联合 PD-1/PD-L1 和 IL-33/ST2 轴的双重阻断能够增加 NK 细胞浸润、减少 Treg 细胞和耗竭 CD8⁺ T 细胞的浸润比例, 增强抗肿瘤免疫应答并

提供持久的免疫保护。此外,在CAR-T细胞疗法中,表达IL-2和IL-33的CAR-T细胞可增强肿瘤杀伤作用^[56]。

IL-33/ST2信号通路在胃肠道肿瘤中具有双重作用,其调控的免疫微环境变化可能影响免疫治疗的效果。因此,未来研究应深入解析IL-33/ST2信号通路在胃肠道肿瘤免疫微环境中的动态调控机制,特别是其对免疫细胞募集、功能重塑及免疫治疗应答的影响。

4 结 语

IL-33/ST2信号通路作为关键免疫调节机制,参与胃肠道的炎症、组织修复和免疫应答,在胃肠道肿瘤的发生发展中发挥双重作用。深入解析该通路的调控机制,对开发靶向IL-33/ST2的治疗策略具有重要意义。尽管已有研究证明,抑制或激活IL-33/ST2通路能够在体内外实验模型中调控TME、影响肿瘤生长及转移,并在某些情况下提升免疫疗法的疗效,但目前针对IL-33/ST2的治疗策略主要停留在基础研究阶段,尚未进入胃癌和结直肠癌的临床试验或应用。因此,IL-33/ST2信号通路在胃肠道肿瘤治疗中的应用潜力仍需更多临床前研究和临床试验验证。目前,IL-33/ST2信号通路的具体调控机制尚不清楚,尤其是在胃癌微环境中的双重免疫调节作用亟待进一步探讨。未来研究应聚焦于该通路在不同细胞亚群中的调控机制及其对下游信号转导的差异性影响。同时,结合免疫微环境特征,分析IL-33/ST2在胃肠道癌前病变不同时间窗、胃肠道肿瘤不同分期和类型中的调控作用,以探索联合治疗的优化方案。通过系统而深入的研究,将有助于推动IL-33/ST2信号通路在胃肠道肿瘤治疗中的靶向应用,为实现个体化治疗和提升疗效提供新依据。

[参考文献]

- [1] JIANG Y B, ZHOU X P, WONG H Y, *et al.* An IL1RL1 genetic variant lowers soluble ST2 levels and the risk effects of APOE-ε4 in female patients with Alzheimer's disease[J]. *Nat Aging*, 2022, 2(7): 616-634. DOI:10.1038/s43587-022-00241-9.
- [2] OKANO M, HIRAHARA K, KIUCHI M, *et al.* Interleukin-33-activated neuropeptide CGRP-producing memory Th2 cells cooperate with somatosensory neurons to induce conjunctival itch[J]. *Immunity*, 2022, 55(12): 2352-2368. DOI:10.1016/j.immuni.2022.09.016.
- [3] PALMER G, LIPSKY B P, SMITHGALL M D, *et al.* The IL-1 receptor accessory protein (AcP) is required for IL-33 signaling and soluble AcP enhances the ability of soluble ST2 to inhibit IL-33[J]. *Cytokine*, 2008, 42(3): 358-364. DOI:10.1016/j.cyto.2008.03.008.
- [4] GU S Y, WANG R X, ZHANG W T, *et al.* The production, function, and clinical applications of IL-33 in type 2 inflammation-related respiratory diseases[J/OL]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1436437 [2025-02-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39301028/>. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1436437.
- [5] ENGLAND E, GARETH REES D, SCOTT I C, *et al.* Tozorakimab (MEDI3506): an anti-IL-33 antibody that inhibits IL-33 signalling via ST2 and RAGE/EGFR to reduce inflammation and epithelial dysfunction[J/OL]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 9825[2025-02-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37330528/>. DOI: 10.1038/s41598-023-36642-y.
- [6] SONG M J, YANG J Y, DI M P, *et al.* Alarmin IL-33 orchestrates antitumoral T cell responses to enhance sensitivity to 5-fluorouracil in colorectal cancer[J]. *Theranostics*, 2023, 13(5): 1649-1668. DOI: 10.7150/thno.80483.
- [7] WU S X, JIAO J, WANG N, *et al.* Tregs ST2 deficiency enhances the abscopal anti-tumor response induced by microwave ablation [J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 143(Pt 2): 113330[2025-02-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39423663/>. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.113330.
- [8] DE SALVO C, PASTORELLI L, PETERSEN C P, *et al.* Interleukin 33 triggers early eosinophil-dependent events leading to *Metaplasia* in a chronic model of gastritis-prone mice[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(1): 302-316.e7. DOI:10.1053/j.gastro.2020.09.040.
- [9] ZENG X, YANG M H, YE T B, *et al.* Mitochondrial GRIM-19 loss in parietal cells promotes spasmodic polypeptide-expressing *Metaplasia* through NLR family pyrin domain-containing 3 (NLRP3)-mediated IL-33 activation via a reactive oxygen species (ROS)-NRF2-Heme oxygenase-1(HO-1)-NF-κB axis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 202: 46-61. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2023.03.024.
- [10] LIU K W, HUANG H X, XIONG M Y, *et al.* IL-33 accelerates chronic atrophic gastritis through AMPK-ULK1 axis mediated autolysosomal degradation of GKN1[J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(6): 2323-2338. DOI:10.7150/ijbs.93573.
- [11] MOLFETTA R, LECCE M, MILITO N D, *et al.* SCF and IL-33 regulate mouse mast cell phenotypic and functional plasticity supporting a pro-inflammatory microenvironment[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(9): 616[2025-02-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37730723/>. DOI:10.1038/s41419-023-06139-7.
- [12] HE Z X, CHEN L L, SOUTO F O, *et al.* Epithelial-derived IL-33 promotes intestinal tumorigenesis in *Apc^{Min/+}* mice[J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 5520[2025-02-20]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5511216>. DOI:10.1038/s41598-017-05716-z.
- [13] UEMURA K, KATAYAMA K I, NISHIOKA T, *et al.* Dynamics of immune cell infiltration and fibroblast-derived IL-33/ST2 axis induction in a mouse model of post-surgical lymphedema[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(3): 1371[2025-02-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39941140/>. DOI:10.3390/ijms26031371.
- [14] LAMORTE S, QUEVEDO R, JIN R, *et al.* Lymph node macrophages drive immune tolerance and resistance to cancer therapy by induction of the immune-regulatory cytokine IL-33[J/OL]. *Cancer Cell*, 2025: S1535-6108(25)00069-8[2025-02-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40054466/>. DOI:10.1016/j.ccell.2025.02.017.
- [15] HUANG N, CUI X, LI W, *et al.* IL-33/ST2 promotes the malignant progression of gastric cancer via the MAPK pathway[J/OL]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(5): 361[2025-02-20]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7985998/>. DOI:10.3892/mmr.2021.12000.

- [16] AKIMOTO M, SUSAKI T, OKUDAIRA N, *et al.* Hypoxia induces downregulation of the tumor-suppressive sST2 in colorectal cancer cells *via* the HIF-nuclear IL-33-GATA3 pathway[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2023, 120(18): e2218033120[2025-02-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37094129/>. DOI:10.1073/pnas.2218033120.
- [17] LIU Q H, ZHANG J W, XIA L, *et al.* Clinical implications of interleukins-31, 32, and 33 in gastric cancer[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2022, 14(9): 1808-1822. DOI:10.4251/wjgo.v14.i9.1808.
- [18] HU W W, LI X D, LI Q, *et al.* Interleukin-33 expression does not correlate with survival of gastric cancer patients[J]. *Pathol Oncol Res*, 2017, 23(3): 615-619. DOI:10.1007/s12253-016-0167-1.
- [19] GE Y X, JANSON V, DONG Z G, *et al.* Role and mechanism of IL-33 in bacteria infection related gastric cancer continuum: From inflammation to tumor progression[J/OL]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2025, 1880(2): 189296[2025-02-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40058506/>. DOI:10.1016/j.bbcan.2025.189296.
- [20] SHAO L M, LI P W, YE J, *et al.* Risk of gastric cancer among patients with gastric intestinal *Metaplasia*[J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(7): 1671-1677. DOI:10.1002/ijc.31571.
- [21] BAI X, GUO Y R, ZHU X M, *et al.* Autoimmune diseases and risk of gastrointestinal cancer: an umbrella review of meta-analyses of observational studies[J]. *Int J Surg*, 2025, 111(2): 2273-2282. DOI:10.1097/JS9.0000000000002219.
- [22] CALAFIORE M, FU Y Y, VINCI P, *et al.* A tissue-intrinsic IL-33/EGF circuit promotes epithelial regeneration after intestinal injury[J/OL]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 5411[2025-02-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37669929/>. DOI:10.1038/s41467-023-40993-5.
- [23] YUAN C Y, RAYASAM A, MOE A, *et al.* Interleukin-9 production by type 2 innate lymphoid cells induces Paneth cell *Metaplasia* and small intestinal remodeling[J/OL]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 7963[2025-02-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38042840/>. DOI:10.1038/s41467-023-43248-5.
- [24] HE P Y, WU M Y, ZHENG L Y, *et al.* Interleukin-33/serum stimulation-2 pathway: Regulatory mechanisms and emerging implications in immune and inflammatory diseases[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2024, 76: 112-126. DOI:10.1016/j.cytogfr.2023.12.001.
- [25] SUN R Z, ZHAO H Y, GAO D S, *et al.* Amphiregulin couples IL1RL1⁺ regulatory T cells and cancer-associated fibroblasts to impede antitumor immunity[J/OL]. *Sci Adv*, 2023, 9(34): eadd7399[2025-02-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37611111/>. DOI:10.1126/sciadv.add7399.
- [26] ZHANG T, TANG X D. Beyond *Metaplasia*: unraveling the complex pathogenesis of autoimmune atrophic gastritis and its implications for gastric cancer risk[J/OL]. *QJM*, 2025: hcaf028[2025-02-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39854274/>. DOI:10.1093/qjmed/hcaf028.
- [27] GUAN R Y, PAN M X, XU X Y, *et al.* Interleukin-33 potentiates TGF- β signaling to regulate intestinal stem cell regeneration after radiation injury[J/OL]. *Cell Transplant*, 2023, 32: 9636897231177377[2025-02-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37291802/>. DOI:10.1177/09636897231177377.
- [28] JOU E, RODRIGUEZ-RODRIGUEZ N, FERREIRA A F, *et al.* An innate IL-25-ILC2-MDSC axis creates a cancer-permissive microenvironment for *Apc* mutation-driven intestinal tumorigenesis[J/OL]. *Sci Immunol*, 2022, 7(72): eabn0175[2025-02-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35658010/>. DOI:10.1126/sciimmunol.abn0175.
- [29] CHEN Z J, LUO J L, LI J, *et al.* Interleukin-33 promotes serotonin release from enterochromaffin cells for intestinal homeostasis[J]. *Immunity*, 2021, 54(1): 151-163. DOI:10.1016/j.immuni.2020.10.014.
- [30] LIAO X J, XIE H T, YU S J. Calycosin prevents NLRP3-induced gut fibrosis by regulating IL-33/ST2 axis[J/OL]. *Heliyon*, 2024, 10(9): e30240[2025-02-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38726105/>. DOI:10.1016/j.heliyon.2024.e30240.
- [31] LV Y P, TIAN W Q, TENG Y S, *et al.* Tumor-infiltrating mast cells stimulate ICOS⁺ regulatory T cells through an IL-33 and IL-2 axis to promote gastric cancer progression[J]. *J Adv Res*, 2024, 57: 149-162. DOI:10.1016/j.jare.2023.04.013.
- [32] ZHOU Y X, JI Y, WANG H G, *et al.* IL-33 promotes the development of colorectal cancer through inducing tumor-infiltrating ST2L⁺ regulatory T cells in mice[J/OL]. *Technol Cancer Res Treat*, 2018, 17: 1533033818780091[2025-02-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29950152/>. DOI:10.1177/1533033818780091.
- [33] LI Y K, SHI J, QI S S, *et al.* IL-33 facilitates proliferation of colorectal cancer dependent on COX2/PGE2[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 196[2025-02-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30119635/>. DOI:10.1186/s13046-018-0839-7.
- [34] OBATA-NINOMIYA K, DE JESUS CARRION S, HU A, *et al.* Emerging role for thymic stromal lymphopoietin-responsive regulatory T cells in colorectal cancer progression in humans and mice[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(645): eabl6960[2025-02-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35584230/>. DOI:10.1126/scitranslmed.abl6960.
- [35] TRAN C P, SCURR M, O'CONNOR L, *et al.* IL-33 promotes gastric tumour growth in concert with activation and recruitment of inflammatory myeloid cells[J]. *Oncotarget*, 2022, 13: 785-799. DOI:10.18632/oncotarget.28238.
- [36] WACHTENDORF S, JONIN F, OCHEL A, *et al.* The ST2⁺ Treg/amphiregulin axis protects from immune-mediated hepatitis[J/OL]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1351405[2025-02-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38571949/>. DOI:10.3389/fimmu.2024.1351405.
- [37] EISSMANN M F, DIJKSTRA C, JARNICKI A, *et al.* IL-33-mediated mast cell activation promotes gastric cancer through macrophage mobilization[J/OL]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2735[2025-02-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31227713/>. DOI:10.1038/s41467-019-10676-1.
- [38] PASTILLE E, WASMER M H, ADAMCZYK A, *et al.* The IL-33/ST2 pathway shapes the regulatory T cell phenotype to promote intestinal cancer[J]. *Mucosal Immunol*, 2019, 12(4): 990-1003. DOI:10.1038/s41385-019-0176-y.
- [39] ERCOLANO G, GOMEZ-CADENA A, DUMAUTHIOZ N, *et al.* PPAR γ drives IL-33-dependent ILC2 pro-tumoral functions[J/OL]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 2538[2025-02-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33953160/>. DOI:10.1038/s41467-021-22764-2.
- [40] FANG M, LI Y K, 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.
- [41] PISANI L F, TONTINI G E, GENTILE C, *et al.* Proinflammatory

- interleukin-33 induces dichotomic effects on cell proliferation in normal gastric epithelium and gastric cancer[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5792[2025-02-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34071419/>. DOI:10.3390/ijms22115792.
- [42] ARRIZABALAGA L, RISSON A, EZCURRA-HUALDE M, *et al*. Unveiling the multifaceted antitumor effects of interleukin 33[J/OL]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1425282[2025-02-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38881897/>. DOI:10.3389/fimmu.2024.1425282.
- [43] CHE K Y, LUO Y T, SONG X R, *et al*. Macrophages reprogramming improves immunotherapy of IL-33 in peritoneal metastasis of gastric cancer[J]. *EMBO Mol Med*, 2024, 16(2): 251-266. DOI: 10.1038/s44321-023-00012-y.
- [44] PERRI G, VILAS BOAS V G, NOGUEIRA M R S, *et al*. Interleukin 33 supports squamous cell carcinoma growth *via* a dual effect on tumour proliferation, migration and invasion, and T cell activation[J/OL]. *Cancer Immunol Immunother*, 2024, 73(6): 110 [2025-02-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38662248/>. DOI: 10.1007/s00262-024-03676-8.
- [45] LUO P, DENG S R, YE H, *et al*. The IL-33/ST2 pathway suppresses murine colon cancer growth and metastasis by upregulating CD40 L signaling[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 127: 110232[2025-02-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32559854/>. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110232.
- [46] CHEN J T, ZHAO Y H, JIANG Y X, *et al*. Interleukin-33 contributes to the induction of Th9 cells and antitumor efficacy by dectin-1-activated dendritic cells[J/OL]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1787[2025-02-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30108595/>. DOI:10.3389/fimmu.2018.01787.
- [47] KIENZL M, HASENOEHRL C, VALADEZ-COSMES P, *et al*. IL-33 reduces tumor growth in models of colorectal cancer with the help of eosinophils[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2020, 9(1): 1776059 [2025-02-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32923137/>. DOI: 10.1080/2162402X.2020.1776059.
- [48] EISSMANN M F, DIJKSTRA C, WOUTERS M A, *et al*. Interleukin 33 signaling restrains sporadic colon cancer in an interferon- γ -dependent manner[J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6 (4): 409-421. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-17-0218.
- [49] ZHU Y Q, LU Y X, ZHU Y F, *et al*. ST2L promotes VEGFA-mediated angiogenesis in gastric cancer by activating TRAF6/PI3K/Akt/NF- κ B pathway *via* IL-33[J/OL]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 26393 [2025-02-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39488565/>. DOI: 10.1038/s41598-024-76763-6.
- [50] ZHOU Q, WU X Y, WANG X F, *et al*. The reciprocal interaction between tumor cells and activated fibroblasts mediated by TNF- α /IL-33/ST2L signaling promotes gastric cancer metastasis[J]. *Oncogene*, 2020, 39(7): 1414-1428. DOI:10.1038/s41388-019-1078-x.
- [51] DUAN Y T, XU Y H, DOU Y, *et al*. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: mechanisms and new perspectives[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2025, 18(1): 10[2025-02-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39849657/>. DOI:10.1186/s13045-024-01654-2.
- [52] KWON J W, SEOK S H, KIM S, *et al*. A synergistic partnership between IL-33/ST2 and Wnt pathway through Bcl-xL drives gastric cancer stemness and metastasis[J]. *Oncogene*, 2023, 42(7): 501-515. DOI:10.1038/s41388-022-02575-5.
- [53] CHEN L J, SUN R Z, XU J C, *et al*. Tumor-derived IL33 promotes tissue-resident CD8⁺ T cells and is required for checkpoint blockade tumor immunotherapy[J]. *Cancer Immunol Res*, 2020, 8(11): 1381-1392. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-19-1024.
- [54] JOVANOVIĆ M Z, GELLER D A, GAJOVIĆ N M, *et al*. Dual blockage of PD-L/PD-1 and IL33/ST2 axes slows tumor growth and improves antitumor immunity by boosting NK cells[J/OL]. *Life Sci*, 2022, 289: 120214[2025-02-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34890591/>. DOI:10.1016/j.lfs.2021.120214.
- [55] NAN Y Y, BAI Y, HU X Z, *et al*. Targeting IL-33 reprograms the tumor microenvironment and potentiates antitumor response to anti-PD-L1 immunotherapy[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(9): e009236[2025-02-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39231544/>. DOI:10.1136/jitc-2024-009236.
- [56] BROG R A, FERRY S L, SCHIEBOUT C T, *et al*. Superkine IL-2 and IL-33 armored CAR T cells reshape the tumor microenvironment and reduce growth of multiple solid tumors[J]. *Cancer Immunol Res*, 2022, 10(8): 962-977. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-21-0536.

[收稿日期] 2025-02-21

[修回日期] 2025-05-17

[本文编辑] 党瑞山