

论著·临床研究

支气管肺发育不良患儿血清白细胞介素33的水平变化及临床意义

陈俊龙 张春丽

(内蒙古自治区人民医院新生儿科, 内蒙古 呼和浩特 010017)

[摘要] **目的** 探讨白细胞介素33(IL-33)在早产儿支气管肺发育不良(BPD)发生、发展中的作用及意义。**方法** 本研究采用前瞻性队列研究,选取胎龄 ≤ 32 周和/或出生体重 ≤ 1500 g的早产儿128例,根据病情分为非BPD组50例,轻度BPD组32例,中度BPD组30例,重度BPD组16例,收集所有早产儿母亲产前因素(母亲产前使用激素、母亲绒毛膜羊膜炎)、患儿产时因素(性别、胎龄、出生体重、分娩方式、出生窒息)、生后治疗情况(肺表面活性物质、有创通气时间、无创通气时间、肠外营养时间、总住院时间);对各组早产儿分别于生后第1天、第14天、第28天采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清IL-33水平,比较不同组别生后不同时间血清IL-33水平差异;对中重度BPD患儿确诊后采用传统激素治疗(DART方案),检测治疗前后两组间血清IL-33水平变化。**结果** BPD早产儿在母亲感染绒毛膜羊膜炎、胎龄、出生体重、出生窒息、有创通气时间、无创通气时间、肠外营养时间、总住院时间等方面,与非BPD早产儿比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),且上述指标在不同病情严重程度BPD早产儿组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。早产儿生后第1天、第14天、第28天,BPD组患儿血清IL-33水平高于非BPD组,且BPD病情程度越重,IL-33水平越高;随着生后时间的推移,BPD患儿血清IL-33水平有升高趋势($P<0.05$)。中重度BPD早产儿采用DART方案治疗后血清IL-33水平较治疗前均降低($P<0.05$)。**结论** 血清IL-33与BPD发生及病情严重程度密切相关,DART方案抗炎治疗可降低BPD患儿血清IL-33水平。 [中国当代儿科杂志, 2020, 22(7): 716-720]

[关键词] 支气管肺发育不良;白细胞介素33;早产儿

Changes of serum interleukin-33 in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia

CHEN Jun-Long, ZHANG Chun-Li. Department of Neonatology, Inner Mongolia People's Hospital, Huhhot 010017, China (Zhang C-L, Email: nmyyzcl@163.com)

Abstract: Objective To study the role of interleukin-33 (IL-33) in the development and progression of bronchopulmonary dysplasia (BPD) in preterm infants. **Methods** A prospective cohort study was performed on 128 preterm infants with a gestational age of ≤ 32 weeks and/or a birth weight of ≤ 1500 g. They were classified to a non-BPD group with 50 infants, a mild BPD group with 32 infants, a moderate BPD group with 30 infants, and a severe BPD group with 16 infants. Related data were collected, including antepartum factors of mothers (antepartum hormone and chorioamnionitis), intrapartum factors of preterm infants (sex, gestational age, birth weight, mode of birth, and birth asphyxia), treatment after birth (pulmonary surfactant, duration of invasive ventilation, duration of noninvasive ventilation, duration of parenteral nutrition, and length of hospital stay). The high-risk factors for BPD were analyzed. ELISA was used to measure the serum level of IL-33 in preterm infants on days 1, 14, and 28 after birth. The serum level of IL-33 was compared between groups at different time points after birth. The preterm infants with moderate or severe BPD were treated with conventional corticosteroid therapy (DART regimen), and the serum level of IL-33 was measured before and after treatment. **Results** There were significant differences between the preterm infants with BPD and those without BPD in the incidence of maternal chorioamnionitis, gestational age, birth weight, the incidence of birth asphyxia,

[收稿日期] 2020-01-13; [接受日期] 2020-06-17

[作者简介] 陈俊龙,男,硕士研究生,主治医师。

[通信作者] 张春丽,女,主任医师。Email: nmyyzcl@163.com。

duration of invasive ventilation, duration of noninvasive ventilation, duration of parenteral nutrition, and total length of hospital stay ($P<0.05$). There were significant differences in the above indices among the preterm infants with different severities of BPD ($P<0.05$). On days 1, 14, and 28 after birth, the infants with BPD had a significantly higher serum level of IL-33 than those without BPD, and the serum level of IL-33 tended to increase with the severity of BPD and over the time after birth ($P<0.05$). The preterm infants with moderate or severe BPD had a significant reduction in the serum level of IL-33 after the treatment with DART regimen ($P<0.05$). **Conclusions** Serum IL-33 is closely associated with the development and severity of BPD. Anti-inflammatory therapy with DART regimen can decrease the serum level of IL-33. [Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(7): 716-720]

Key words: Bronchopulmonary dysplasia; Interleukin-33; Preterm infant

支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD) 是早产儿最常见、最严重的呼吸系统并发症。近年来,随着围产医学及新生儿危重症救治水平的不断提高,早产儿尤其是极低出生体重儿及超低出生体重儿出生率及存活率也越来越高,使得 BPD 发生率亦呈逐年增加趋势。胎龄越小、体重越轻的早产儿 BPD 的发病率也越高^[1]。迄今为止,对 BPD 病因及发病机制的认识尚不明确,临床上对该病仍无特效治疗手段,依然以预防为主。寻找并研究有效的生物标记物可早期预测 BPD 的发生并进行早期干预,在减少 BPD 发病率的同时可以极大地提高早产儿的生存质量,改善预后。

白细胞介素 33 (interleukin-33, IL-33) 是 IL-1 家族成员细胞因子之一,既可作为可溶性细胞因子调节 Th2 免疫反应,在多种炎症免疫反应过程中发挥重要作用,又可以作为核因子起抑制转录的作用^[2]。IL-33 在哮喘、自身免疫性疾病、慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 等疾病中起着重要作用^[3]。国外的一项动物实验研究已经证实 IL-33 可通过炎症因子的表达增加高氧诱导新生小鼠 BPD 的发病^[4]。相反,IL-33 中和抗体却能够抑制肺组织中促炎细胞因子水平和细胞凋亡而减轻 BPD 进展^[5]。由此可见 IL-33 可能参与 BPD 的发病。

本研究通过检测不同程度 BPD 患儿和非 BPD 患儿血中 IL-33 的浓度,同时分析采用传统激素治疗 (DART 方案) 中重度 BPD 前后 IL-33 的水平变化,明确 IL-33 表达在 BPD 发生发展中的作用,为 BPD 的“早识别、早干预”提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究选取内蒙古自治区人民医院新生儿重症监护室 2018 年 1 月至 2019 年 12 月住院时间

≥ 28 d、胎龄 ≤ 32 周住院治疗的早产儿为研究对象。

纳入标准: (1) 胎龄 ≤ 32 周且出生体重 ≤ 1500 g 的 BPD 早产儿纳入 BPD 组, BPD 诊断标准参考文献^[6]: 指任何氧依赖 [吸入氧浓度 (FiO_2) > 21%] 超过 28 d 的新生儿; 按照 BPD 分度标准^[6]分为轻度 BPD 组、中度 BPD 组和重度 BPD 组,分度标准具体为: 胎龄 < 32 周时,根据矫正胎龄 36 周或出院时需 FiO_2 分为轻度 (未用氧)、中度 ($FiO_2 < 30%$)、重度 ($FiO_2 > 30%$ 或机械通气)。(2) 同时期住院胎龄 ≤ 32 周,不符合 BPD 诊断标准的早产儿作为对照组 (非 BPD 组)。(3) 本研究经我院医学伦理委员会审查批准 (批准号 20180504L), 并获得患儿监护人知情同意。

排除标准: (1) 患有先天性结构畸形,如复杂先天性心脏病、先天性呼吸系统疾病、消化道、肾脏等畸形;(2) 染色体病或遗传代谢病;(3) 死亡、放弃治疗、转科病例。

1.2 方法

(1) 临床资料分析: 本研究为前瞻性队列研究,所有研究对象均记录其产前、产时、产后情况及治疗疗效。包括: ① 产前因素: 产前激素使用及母亲绒毛膜羊膜炎发生情况; ② 出生时情况: 性别、胎龄、出生体重、分娩方式、出生窒息; ③ 治疗措施: 肺表面活性物质 (PS)、有创通气时间、无创通气时间、肠外营养时间、总住院时间。

(2) 血清 IL-33 检测: 所有受试早产儿分别于生后第 1 天 (24 h 内)、14 d、28 d 时采集外周血 1~1.5 mL, 1800 r/min 离心 5 min, 分离血清, -80℃ 保存待测。检测时将血清置于室温复溶, 采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验 (ELISA) 法, 严格按照试剂盒 (美国 R&D Systems 公司) 说明书检测其在血清中的浓度。

(3) DART 方案治疗前后血清 IL-33 水平变化: 对所有中重度 BPD 组早产儿在其矫正胎龄 36

周时采集外周血，按要求备存待检。按照分组要求给予两组患儿地塞米松治疗：总量 0.89 mg，疗程共 10 d；初始剂量每日 0.15 mg/kg 持续 3 d，减量至每日 0.10 mg/kg，持续 3 d，再减量至每日 0.05 mg/kg，持续 2 d，最后减量至每日 0.02 mg/kg，持续 2 d。激素疗程结束后 24 h 内再次采集外周血备检，采用 ELISA 法检测激素治疗前后血清 IL-33 水平变化。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 24.0 统计软件对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，两组间的比较采用 *t* 检验；多组间比较采用方差分析，组间两两比较采用 SNK-*q* 检验；多个不同时间点比较采用重复测量方差分析。计数资料采用例数和百分率 (%) 表示，组间比较采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。计数资料组间两两比较采用 χ^2 分割法，调整检验水准 *P* < 0.008 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共收集符合标准的早产儿 128 例为研究对象。符合 BPD 诊断者 78 例，男 48 例 (62%)，女 30 例 (38%)，出生体重 1153 ± 365 g，胎龄 29.4 ± 1.9 周；其中轻度 BPD 组 32 例 (41%)，中度 BPD 组 30 例 (38%)，重度 BPD 组 16 例 (21%)。不符合 BPD 诊断者 50 例，男 29 例 (58%)，女 21 例 (42%)，出生体重 1256 ± 297 g，胎龄 30.1 ± 1.6 周。各组早产儿一般出生情况比较差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)，具有可比性。

2.2 非 BPD 组与不同程度 BPD 组早产儿临床资料分析

非 BPD 组患儿在母亲产前使用激素、性别、分娩方式、生后使用 PS 方面与不同程度 BPD 患

儿组比较，差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)。BPD 组患儿母亲感染绒毛膜羊膜炎的发生率明显高于非 BPD 组，且 BPD 的病情程度越重，母亲感染绒毛膜羊膜炎发生率越高 (*P* < 0.05)；BPD 组患儿胎龄及体重明显低于非 BPD 组，且 BPD 的病情程度越重，胎龄越小，体重越低 (*P* < 0.05)；BPD 患儿较非 BPD 患儿生后窒息发生率高，且 BPD 病情程度越重，窒息发生率越高 (*P* < 0.05)；BPD 组机械通气 (有创通气和无创通气) 时间均明显长于非 BPD 组，且 BPD 的病情程度越重，机械通气时间越长 (*P* < 0.05)；BPD 组肠外营养时间明显长于非 BPD 组，且中重度 BPD 组显著长于轻度 BPD 组 (*P* < 0.05)，但在中重度组间比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05)；BPD 组患儿总住院时间明显长于非 BPD 组，且 BPD 的病情程度越重，患儿总住院时间越长 (*P* < 0.05)。见表 1。

2.3 不同程度 BPD 组与非 BPD 组早产儿生后不同时间血清 IL-33 水平变化

非 BPD 组早产儿和不同病情程度 BPD 组早产儿的血清 IL-33 水平比较差异有统计学意义 (*F* = 29.146, *P* < 0.01)，显示 BPD 患儿血清 IL-33 水平高于非 BPD 患儿，且 BPD 病情程度越重，IL-33 水平越高；不同测量时间的血清 IL-33 水平比较差异有统计学意义 (*F* = 24.628, *P* < 0.01)，显示随着生后时间的推移，BPD 患儿血清 IL-33 水平有升高趋势；分组因素与时间因素存在交互作用 (*F* = 19.473, *P* < 0.01)。见表 2。

2.4 中重度 BPD 组早产儿采用 DART 方案治疗前后血清 IL-33 水平变化

对中重度 BPD 组早产儿采用 DART 方案治疗后显示，两组早产儿在接受治疗后血清 IL-33 水平较治疗前均显著降低 (*P* < 0.05)；且在治疗前后重度 BPD 组早产儿血清 IL-33 水平均明显高于中度 BPD 组 (*P* < 0.05)。见表 3。

表 1 非 BPD 组与不同程度 BPD 组早产儿临床资料比较

组别	例数	母亲产前使用激素 [例 (%)]	母亲绒毛膜羊膜炎 [例 (%)]	性别 (男 / 女, 例)	胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周)	体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	剖宫产 [例 (%)]
非 BPD 组	50	39(78)	32(64)	32/18	30.3 ± 1.2	1419 ± 213	22(44)
轻度 BPD 组	32	18(56)	22(69) ^a	18/14	29.8 ± 1.6^d	1286 ± 303^d	14(44)
中度 BPD 组	30	19(63)	21(70) ^{a,b}	14/16	$28.2 \pm 1.5^{d,e}$	$1116 \pm 268^{d,e}$	16(53)
重度 BPD 组	16	10(62)	13(81) ^{a,b,c}	9/7	$28.3 \pm 1.9^{d,e,f}$	$980 \pm 221^{d,e,f}$	8(50)
χ^2/F 值		2.728	14.361	3.586	19.484	96.832	0.984
<i>P</i> 值		0.318	0.002	0.412	0.001	<0.001	0.525

表1 (续)

组别	例数	出生窒息 [例 (%)]	应用PS [例 (%)]	有创通气 时间 ($\bar{x} \pm s, d$)	无创通气 时间 ($\bar{x} \pm s, d$)	肠外营养 时间 ($\bar{x} \pm s, d$)	总住院时间 ($\bar{x} \pm s, d$)
非 BPD 组	50	10(20)	26(52)	3.5 ± 1.4	8.4 ± 2.6	13 ± 4	43 ± 19
轻度 BPD 组	32	8(25) ^a	22(69)	4.0 ± 1.8 ^d	10.2 ± 2.8 ^d	17 ± 7 ^d	60 ± 17 ^d
中度 BPD 组	30	9(30) ^{a,b}	18(60)	6.4 ± 2.5 ^{d,e}	21.6 ± 7.4 ^{d,e}	32 ± 17 ^{d,e}	83 ± 22 ^{d,e}
重度 BPD 组	16	9(56) ^{a,b,e}	11(69)	10.3 ± 4.5 ^{d,e,f}	38.5 ± 10.2 ^{d,e,f}	36 ± 14 ^{d,e}	96 ± 28 ^{d,e,f}
χ^2/F 值		2.106	1.178	1.574	8.973	11.882	25.434
P 值		0.003	0.473	<0.001	<0.001	0.021	<0.001

注: [PS] 肺表面活性物质。a 示与非 BPD 组相比, $P < 0.008$; b 示与轻度 BPD 组相比, $P < 0.008$; c 示与中度 BPD 组相比, $P < 0.008$; d 示与非 BPD 组相比, $P < 0.05$; e 示与轻度 BPD 组相比, $P < 0.05$; f 示与中度 BPD 组相比, $P < 0.05$ 。

表2 BPD 组与非 BPD 组早产儿生后不同时间
血清 IL-33 水平的比较 ($\bar{x} \pm s, pg/mL$)

组别	例数	第1天	第14天	第28天
非 BPD 组	50	4.1 ± 1.3	4.4 ± 1.0	4.2 ± 1.3
轻度 BPD 组	32	3.9 ± 1.2	4.6 ± 1.3	4.8 ± 1.3
中度 BPD 组	30	4.0 ± 1.0	5.2 ± 1.5	5.7 ± 1.4
重度 BPD 组	16	4.2 ± 1.0	5.5 ± 1.3	6.3 ± 1.4

注: 重复测量资料方差分析显示了分组因素差异 ($F=29.146, P < 0.01$); 时间因素差异 ($F=24.628, P < 0.01$); 时间因素与分组因素有交互作用 ($F=19.473, P < 0.01$)。

表3 中重度 BPD 组早产儿采用 DART 方案治疗前后
血清 IL-33 水平比较 ($\bar{x} \pm s, pg/mL$)

组别	例数	治疗前	治疗后	t 值	P 值
中度 BPD 组	30	5.8 ± 1.2	4.8 ± 1.0	2.964	0.002
重度 BPD 组	16	6.9 ± 0.9	5.3 ± 0.7	4.382	0.001
t 值		5.106	4.627		
P 值		0.004	0.002		

3 讨论

BPD 是早产儿最常见的并发症之一, 也是早产儿最严重的慢性肺部疾病, 它对患儿呼吸、神经等系统的影响可持续至成年, 严重影响存活患儿生存质量, 它是早产儿救治成功后面临的巨大难题^[7]。由于发病机制尚不明确, 目前尚无特效治疗方法, 寻找可有效预测 BPD 发生的生物标记物对于预防 BPD 的发生发展依然是当今研究的热点^[8]。

关于 BPD 的病因及发病机制目前仍不明确, 多数研究认为是在遗传易感基因的基础上, 由于受到产前、产时及产后等多种不利因素影响引起发育不成熟的肺损伤, 以及损伤后的异常修复^[1,9], 加之患儿出生后原发基础疾病、动脉导管开放、

感染、营养等多重因素的作用导致疾病发生^[10-11]。由于目前仍无有效治疗手段, 临床上积极筛选高危儿并主动预防至关重要。因此, 本研究还探讨了 BPD 早产儿疾病发生发展可能的临床高危因素。研究结果显示母亲感染绒毛膜羊膜炎可能是早产儿发生 BPD 的高危因素, 相比非 BPD 早产儿发病率显著增高, 而母亲产前使用糖皮质激素促肺成熟及产后应用 PS 在本研究中显示与 BPD 发病无关, 这一结论与部分学者研究结果有所不同, 因该研究未将 PS 给药方式纳入研究范围, 不排除与之有关。除此之外, 胎龄越小, 体重越低, BPD 的发病率亦越高, 且程度也越重。另外, 机械通气可能是 BPD 发生发展的高危因素, 无论有创通气还是无创通气, 通气时间的长短与 BPD 的发病程度具有相关性, BPD 程度越重, 机械通气时间越长; 但 BPD 早产儿肠外营养时间较非 BPD 早产儿明显延长, 根据病情程度, 轻度 BPD 早产儿肠外营养时间明显短于中重度 BPD 早产儿, 但中重度 BPD 患儿之间相比较未发现差异有统计学意义。对于总住院时间, BPD 程度越重, 住院时间越长, 所需住院费用亦越高。因此, 有效预防 BPD 的发生, 不仅能提高早产儿生活质量, 而且能够缩短住院时间、节约住院费用, 减轻患儿家庭及社会负担。

IL-33 是 IL-1 家族中新型的免疫细胞因子, 通过参与 Th2 细胞及其受体免疫反应, 在多种气道炎症反应或变态反应性疾病中起重要作用^[12]。有学者研究发现 IL-33 在支气管哮喘患者血清、肺泡灌洗液及诱导痰标本中均有高水平表达, 且其表达水平随着疾病严重程度而升高^[13-14]。本研究探讨了 BPD 早产儿血清 IL-33 水平与病情严重程度的关系, 结果发现 BPD 早产儿血清 IL-33 水平明

显高于非 BPD 早产儿,且血清 IL-33 水平与疾病严重程度密切相关,BPD 程度越重,IL-33 水平越高。

本研究显示,IL-33 参与早产儿 BPD 发生及发展过程,对于同一病情程度的 BPD 早产儿,随着住院时间的延长,用氧时间也随之增加,轻中重度 BPD 患儿在生后第 14 天血清 IL-33 水平明显高于生后 24 h 内水平,且生后 28 d 时亦高于生后 14 d 及出生 24 h 内水平,这一结果提示随着出生时间的延长,IL-33 可能参与 BPD 早产儿肺损伤修复过程,用氧时间越长,程度越重,IL-33 水平也越高。有研究认为肺上皮细胞和脐血干细胞中 IL-33 的产生与 BPD 中炎症反应的发展密切相关^[15]。因此,对于中重度 BPD 早产儿我们采用了目前比较经典的 DART 方案治疗,同时测定了在治疗前后中度及重度 BPD 患儿血清 IL-33 水平变化,结果显示两组患儿经 DART 方案治疗后病情有所减轻,血清 IL-33 水平在治疗后较治疗前也显著降低,且治疗前后重度 BPD 组血清 IL-33 水平均高于中度 BPD 组,提示 IL-33 不仅参与 BPD 的发病,而且与疾病的发生发展有着密切的关系,病情越重,水平越高。

总之,在非 BPD 早产儿及不同程度 BPD 早产儿中,血清 IL-33 水平与疾病发生及病情严重程度密切相关。抗炎治疗,如 DART 方案可降低 BPD 患儿血清 IL-33 水平。IL-33 可能作为一种有前途的、新型的,用于 BPD 诊断、随访和监测治疗反应的细胞因子在今后用于临床。

[参 考 文 献]

[1] 陈超,袁琳.早产儿支气管肺发育不良的病因及危险因素[J].中国实用儿科杂志,2014,29(1):5-7.
[2] Cakir U, Tayman C, Yucel C. A novel diagnostic marker for the

severity of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants: interleukin-33[J]. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*, 2019, 32(1): 12-17.
[3] Lal CV, Ambalavanan N. Cellular and humoral biomarkers of bronchopulmonary dysplasia[J]. *Early Hum Dev*, 2017, 105: 35-39.
[4] Tang X. Interleukin-33 (IL-33) increases hyperoxia-induced bronchopulmonary dysplasia in newborn mice by regulation of inflammatory mediators[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 6717-6728.
[5] de Kleer IM, Kool M, de Bruijn MJ, et al. Perinatal activation of the interleukin-33 pathway promotes type 2 immunity in the developing lung[J]. *Immunity*, 2016, 45(6): 1285-1298.
[6] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕.实用新生儿学[M].第5版.北京:人民卫生出版社,2019:596-601.
[7] 早产儿支气管肺发育不良调查协作组.早产儿支气管肺发育不良发生率及高危因素的多中心回顾调查分析[J].*中华儿科杂志*,2011,49(9):655-662.
[8] Davidson LM, Berkelhamer SK. Bronchopulmonary dysplasia: chronic lung disease of infancy and long-term pulmonary outcomes[J]. *J Clin Med*, 2017, 6(1): 4.
[9] Kersbergen KJ, de Vries LS, van Kooij BJ, et al. Hydrocortisone treatment for bronchopulmonary dysplasia and brain volumes in preterm infants[J]. *J Pediatr*, 2013, 163(3): 666-671.e1.
[10] Liew FY, Girard JP, Turnquist HR. Interleukin-33 in health and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(11): 676-689.
[11] Nabe T, Wakamori H, Yano C, et al. Production of interleukin (IL)-33 in the lungs during multiple antigen challenge-induced airway inflammation in mice, and its modulation by a glucocorticoid[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 757: 34-41.
[12] Christianson CA, Goplen NP, Zafar I, et al. Persistence of asthma requires multiple feedback circuits involving type 2 innate lymphoid cells and IL-33[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(1): 59-68.e14.
[13] Ding W, Zou GL, Zhang W, et al. Interleukin-33: its emerging role in allergic diseases[J]. *Molecules*, 2018, 23(7): 1665.
[14] Griesenauer B, Paczesny S. The ST2/IL-33 axis in immune cells during inflammatory diseases[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 475.
[15] Chen WY, Tsai TH, Yang JL, et al. Therapeutic strategies for targeting IL-33/ST2 signalling for the treatment of inflammatory diseases[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(1): 349-358.

(本文编辑: 万静)