

引用:李成萍. IL-33/ST2 轴调控成脂分化作用与机制的研究进展[J]. 聊城大学学报(自然科学版), 2026, 39(5): 807-814.

Citation: Li Chengping. Research progress on the roles and mechanism of IL-33/ST2 axis in regulating adipogenic differentiation[J]. Journal of Liaocheng University (Natural Science Edition), 2026, 39(5): 807-814.

文章编号 1672-6634(2026)05-0807-08

DOI 10.19728/j.issn1672-6634.2025120014

IL-33/ST2 轴调控成脂分化作用与机制的研究进展

李成萍

(聊城大学 农业与生物学院, 山东 聊城 252059)

摘要 IL-33/ST2 轴作为连接免疫系统与代谢调控的关键桥梁,在哺乳动物脂肪生成和成脂分化中发挥着关键作用。本综述整合了 IL-33 与 ST2 的分子特性、信号通路及其在调控成脂分化中的功能和机制,并剖析了当前研究中的争议与机制空白。现有证据表明,IL-33/ST2 轴通过激活 2 型免疫反应、诱导脂肪组织褐变、调控关键成脂转录因子(如 PPAR γ 、C/EBP α)及信号通路(如 NF- κ B、Wnt/ β -catenin)等途径,多维度影响前脂肪细胞分化与脂肪沉积。尤其值得注意的是,该通路在家畜(如牛)脂肪沉积与肉质形成中的作用研究几乎空白,限制了其在农业育种中的转化应用。本综述旨在通过系统性地梳理现有知识,明确未来研究方向,为代谢性疾病防治与畜禽脂肪性状的精准改良提供理论依据与策略参考。

关键词 IL-33; ST2; 成脂分化; 信号通路; 调控机制

中图分类号 S852.2

文献标志码 A

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



Research progress on the roles and mechanism of IL-33/ST2 axis in regulating adipogenic differentiation

LI Chengping

(College of Agriculture and Biology, Liaocheng University, Liaocheng 252059, China)

Abstract The IL-33/ST2 axis serves as a key bridge connecting the immune system and metabolic regulation, playing a crucial role in mammalian lipogenesis and adipogenesis. This review systematically integrates the molecular characteristics, signaling pathways, functions, and mechanisms of IL-33 and ST2 in regulating adipogenic differentiation, and analyzes the controversies and mechanism gaps in current research. Existing evidence suggests that the IL-33/ST2 axis affects preadipocyte differentiation and fat deposition in multiple dimensions by regulation of type 2 immune response, adipose tissue browning, key adipogenic transcription factors (such as PPAR γ , C/EBP α) and signaling pathways (such as NF- κ B, Wnt/ β -catenin). It is noted that there is almost no research on the role of IL-33/ST2 axis in fat deposition and meat formation in livestock (such as cattle), which limits its translational application in agricultural breeding. This article aims to review the existing knowledge, clarify future research directions, and provide theoretical basis and strategic references for the prevention and treatment of metabolic diseases and precise improvement of fat traits in livestock and poultry.

Keywords IL-33; ST2; adipogenic differentiation; signaling pathway; regulatory mechanism

收稿日期: 2025-12-18

基金项目: 山东省自然科学基金项目(ZR2020QC064)资助

通信作者: 李成萍, 女, 汉族, 博士, 讲师, 研究方向: 成脂分化, E-mail: lichp2008@126.com.

0 引言

随着消费者对健康、优质家畜产品需求的日益增长,以及养殖业可持续性发展的需求,如何精准调控畜禽的脂肪沉积(包括皮下脂肪、肌肉脂肪和内脏脂肪)已成为动物科学领域的核心课题。脂肪沉积的理想模式包括适当的皮下脂肪(保障动物福利和胴体品质等)、优化的肌肉脂肪含量(决定肉的风味和多汁性)以及最小化的多余内脏脂肪(提高饲料转化率)。这一过程的核心是成脂分化,即间充质干细胞向脂肪前体细胞再向成熟脂肪细胞的分化。成脂分化不仅决定脂肪细胞的数量和大小,还影响脂肪组织的代谢活性和分泌功能。在家畜育种和生产实践中,如何科学调控成脂分化过程,优化脂肪沉积的“质”与“量”,一直是动物科学领域的研究热点和难点。

脂肪组织不仅是能量的储存器官,更是一个活跃的免疫内分泌器官,其局部免疫微环境对成脂分化的调控作用极其重要。在人类和小鼠模型中,白细胞介素-33(Interleukin-33, IL-33)/生长刺激表达基因 2(Growth stimulation expressed gene 2, ST2)信号通路已被证实是调控脂肪组织稳态、促进健康脂肪扩张的关键免疫代谢枢纽^[1]。IL-33 作为组织损伤或应激时释放的“警报素”,通过与其受体 ST2 结合,不仅能驱动 2 型免疫反应、招募嗜酸性粒细胞、2 型固有淋巴细胞(ILC2s)与 M2 型巨噬细胞,营造抗炎微环境,还可以直接作用于脂肪前体细胞,从而调控其分化命运^[2-3]。然而,相较于小鼠与人类医学领域中的研究,其在农业动物(尤其是反刍动物)脂肪沉积调控中的功能与机制仍属未知领域。

本综述旨在系统整合了近年来 IL-33/ST2 轴在成脂分化中的研究进展,综述其分子特征、调控机制及应用前景,以期加深对成脂分化和脂肪沉积机制的理解,为人类代谢性疾病治疗和畜禽肉质改良提供系统性的见解。

1 IL-33 与 ST2 的分子特征

1.1 IL-33 与 ST2 的分子结构

IL-33 隶属于 IL-1 家族,其蛋白结构蕴含功能多样性的基础是:IL-33 结构包含 N 端的染色质结合基序和核定位信号(NLS)使其具备核内功能,参与基因转录调控,在维持免疫稳态中起着关键作用^[4];中央结构域可与染色体的 H2A 和 H2B 结合,并富含蛋白酶切割位点,可被炎症相关蛋白酶(如肥大细胞类胰蛋白酶)加工成“成熟 IL-33”,显著提升其活性^[5-7],该结构域对 IL-33 分泌调控至关重要,若缺乏,IL-33 会迅速释放到细胞外环境中,导致稳态失衡^[7];C 端 IL-1 样结构域负责受体 ST2L(ST2 跨膜受体)结合,但其活性可被 caspase 切割所灭活^[5],如图 1(a, b)。这种多层次的翻译后修饰提示,IL-33 的生物学效应受到微环境蛋白酶活性的精密调控,而该调控在脂肪组织中的特异性尚不明确,需进一步阐明。探讨 IL-33 调控机制的研究,为将来以 IL-33 为靶点的生物制剂或小分子化合物的开发和利用提供关键理论基础。

ST2 又称为白细胞介素 1 受体样 1(IL1RL1)或 T1 受体,可通过可变剪接产生多种转录本亚型,其中最重要的两种亚型为:跨膜受体(ST2L,全长受体)和截短的可溶性受体(sST2)^[8,9]。其结构如图 1(c)所示,与 ST2L 相比,sST2 蛋白仅含三个免疫球蛋白样结构域,常作为 IL-33 的诱饵受体,竞争性结合 IL-33,负反馈抑制信号传导^[10]。在代谢紊乱中,sST2 的动态变化及其对 IL-33 功能阈值的调节,是理解该通路稳态调控的关键。

1.2 IL-33/ST2 信号传导网络

在 IL-1 受体辅助蛋白(IL-1RAcP)的协助下,IL-33 的 IL-1 样结构域能特异性识别并结合 ST2L 的 TIR 结构域^[12],从而形成跨膜 IL-33 受体复合物。该受体复合物激活后,迅速招募下游信号分子,启动下游信号通路^[13]。IL-33/ST2L 启动的信号通路如图 2 所示。其中 NF- κ B(nuclear factor- κ B)通路主要参与促进炎症和抗炎细胞因子表达^[14-16];MAPK(mitogen-activated protein kinase)通路(ERK、p38、JNK)与细胞增殖、分化和应激反应的调控密切相关^[16,17];mTOR 通路可影响细胞存活、分化和代谢^[18-21]。这些通路在成脂分化中均扮演重要角色,但 IL-33/ST2 轴如何特异性整合这些信号以输出特定的分化指令,目前知之甚少。尤其值得注意的是,IL-33 的核内定位提示可能存在不依赖于 ST2L 的非经典信号机制,这为成脂分化的表

观遗传调控提供了新的猜想空间。图 2 中,(a)为人类 IL-33 基因结构示意图,人类 IL33 基因位于 9 号染色体,含有八个外显子;(b)为人类 IL-33 蛋白结构示意图,其包含三个功能域:核结构域、中央结构域及 IL-1 样结构域;(c)为人类 ST2 蛋白结构示意图,ST2 基因位于人类 2 号染色体上,其编码的 ST2L 蛋白由三个免疫球蛋白样结构域、一个跨膜结构域及一个 Toll 样受体(TLR)结构域组成,sST2 蛋白仅含三个免疫球蛋白样结构域。

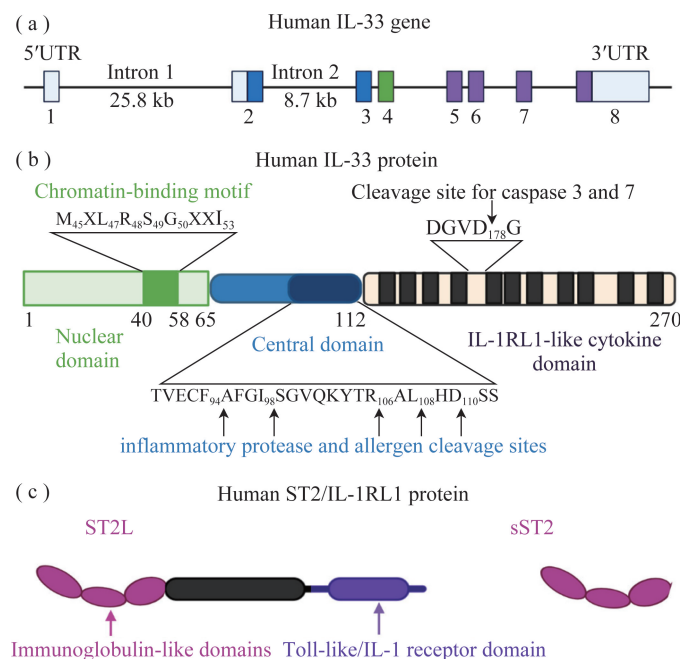


图 1 人类 IL-33 基因及 IL-33 和 ST2 蛋白的结构示意图^[11]

Fig. 1 The structure of the human IL-33 gene, IL-33 proteins and ST2 proteins^[11]

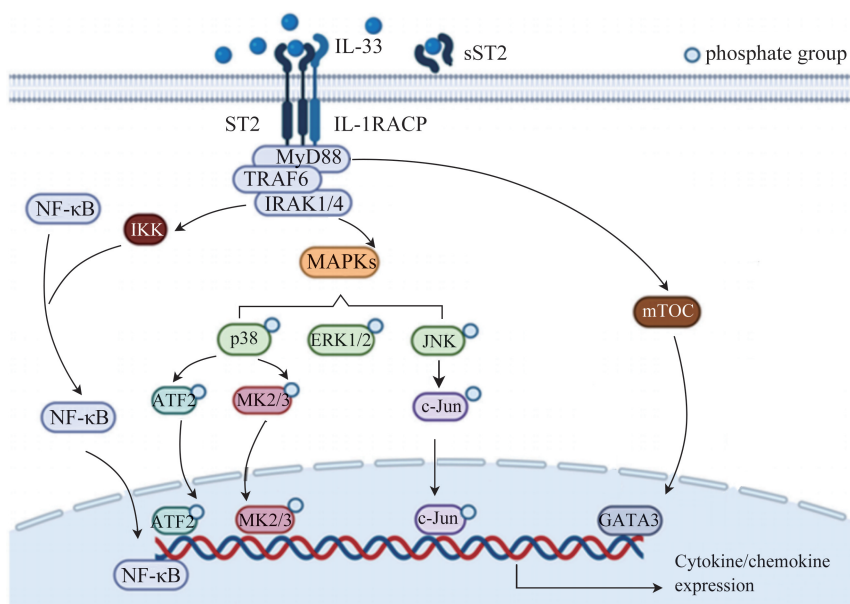


图 2 IL-33/ST2 信号传导网络^[11]

Fig. 2 IL-33/ST2 signaling network^[11]

2 IL-33/ST2 轴在成脂分化中的双重角色

2.1 外源性 IL-33 的对成脂分化的抑制作用

IL-33 及其受体 ST2 在哺乳动物各类免疫细胞中广泛表达,传统研究主要集中于其在免疫应答中的调

控作用。然而,近年来研究发现其在脂肪组织和细胞中含量丰富,包括内脏白色脂肪组织、前脂肪细胞和脂肪细胞等^[22],提示其可能参与脂肪沉积与分化调节。如在肥胖 Zucker 大鼠及其对照组的脂肪、心脏和肝脏组织中的检测中发现,肥胖 Zucker 大鼠脂肪组织中 IL-33 的 mRNA 表达水平显著低于对照组,且 sST2 的 mRNA 表达水平在所有检测组织中均偏低,ST2L 仅在肝脏中显著低于对照组^[23]。在脂肪组织中,IL-33 主要由特异性的间充质细胞产生,为了探索 IL-33/ST2 对脂肪生成的影响,对正常饮食的纤瘦小鼠腹腔注射重组 IL-33 或磷酸盐缓冲液(PBS)。发现 IL-33 处理的小鼠热量消耗增加,而缺乏 IL-33 或 ST2 的小鼠体重会增加,脂肪增多^[24,25]。IL-33 给药除了导致肥胖小鼠脂肪和体重减少,脂肪细胞平均大小也相应下降^[24-26]。这一作用以往多被归因于其免疫调节功能:即 IL-33 促进了脂肪组织内 2 型先天淋巴细胞(ILC2)和调节性 T 细胞(Tregs)的活化和扩增,使其表达 IL-5、IL-13 和 IL-10 等保护性 T 辅助细胞-2(Th2)细胞因子,进而募集 M2 型巨噬细胞和嗜酸性粒细胞,形成局部抗炎微环境,间接减轻脂质储存并缓解脂肪组织炎症^[2,27-29]。这一系列反应构成了一个内在的“代谢保护”网络(图 3 实线路径)。

然而,更深入的分析揭示,IL-33 的作用并不完全依赖于上述免疫途径。研究证实,IL-33 诱导产生的 ILC2s,可促进细胞释放甲硫氨酸脑啡肽(Methionine-enkephalin, MEK),直接作用于小鼠脂肪细胞,增强白色脂肪组织中解偶联蛋白(Uncoupling protein 1, Ucp1)的表达,促进白色脂肪组织褐变,改善肥胖状态^[25]。因此,IL-33 具备独立于适应性免疫系统、嗜酸性粒细胞或 IL-4 受体信号通路的能力,可直接靶向(前)脂肪细胞或组织,调节脂肪生成和沉积稳态(图 3 长虚线路径)。

脂肪细胞分化是一个由多种转录因子级联调控的精密过程,其核心在于 C/EBP β 、PPAR γ 和 C/EBP α 等关键因子的时序性激活与表达。在这一过程中,转录因子 C/EBP β 在分化早期迅速上调,进而正向调控过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)与 C/EBP α 的表达。PPAR γ 被视为成脂分化的“主开关”,其激活可诱导下游成脂分化特异性基因(如固醇调节元件结合蛋白-1c SREBP-1c、脂肪酸结合蛋白 FABP4 等)的表达,最终驱动脂滴形成与细胞的成熟。为了进一步探究 IL-33/ST2 对成脂分化的调控作用,从分子水平检测了成脂分化特异性转分化因子的表达(图 3 短虚线路径)。在小鼠血管基质脂肪细胞分化体系中,腹腔注射重组 IL-33 不仅减少脂滴积累,还下调了 C/EBP α 、SREBP-1c 和 PPAR γ 等关键成脂基因的 mRNA 表达,而该效应在 ST2 缺陷型细胞中消失,提示 IL-33 通过 ST2 受体介导这一抑制作用^[24]。蛋白质组阵列分析进一步揭示,IL-33 处理后多种与代谢调节和抗肥胖作用相关的因子(如 FGF-acidic、FGF-21、IGFBP-1、IL-10、IL-11 等)的表达量显著上调,暗示其可能通过多因子网络协同抑制脂肪生成^[24]。Xu 等^[30]的功能检测结果也显示,在 3T3-L1 前脂肪细胞中敲低 IL-33 会促进脂滴积累、甘油三酯合成及成脂分化相关基因(如 PPAR γ 、C/EBP α 、FABP4、LPL、Adipoq 和 CD36)的表达;反之,过表达 IL-33 则抑制脂肪生成。Cao 等^[31]的研究也得到类似结论,并进一步发现 IL-33 的抑制性受体 sST2 过表达能显著促进前脂肪细胞的分化,从反面印证了 IL-33/ST2 信号在成脂调控中的抑制性作用。

尽管上述证据确立了 IL-33 在成脂分化中的负向调控角色,其具体作用机制仍不明确。尤其值得深入探讨的是:IL-33/ST2 信号是如何干预 C/EBP β -PPAR γ -C/EBP α 这一核心转录级联的?是否通过影响上游信号通路(如 MAPK、JAK-STAT 等)、表观遗传修饰或与其他脂肪调控因子互作来实现?此外,IL-33 诱导产生的 FGF21、IL-10 等因子是否在抑制脂肪生成中发挥直接效应,亦需进一步解析。未来研究需在分子与通路层面深入揭示 IL-33 调控成脂分化的精确机制,这或许能为肥胖及相关代谢疾病的治疗提供新的靶点与思路。

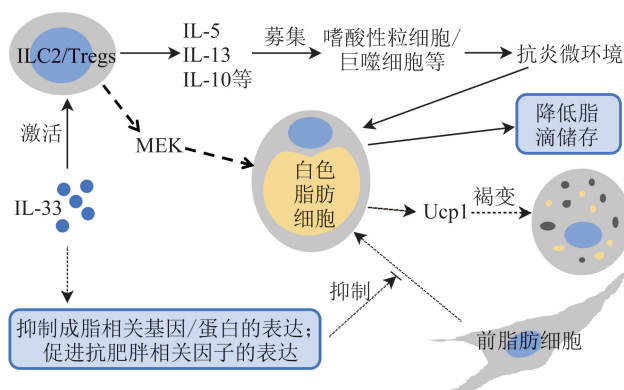


图 3 外源性 IL-33 对成脂分化及脂质沉积的抑制作用

Fig. 3 The inhibitory roles of exogenous IL-33 on adipogenic differentiation and lipid deposition

2.2 内源性 IL-33 作用的矛盾性与背景依赖性

尽管外源性 IL-33 被证实可抑制脂肪的沉积与分化,内源性 IL-33 的作用却呈现显著矛盾与背景依赖性^[32,33],这提示其在脂肪组织稳态中可能扮演更为复杂的调节角色。

在不同实验模型中,内源性 IL-33 的表达模式存在明显分歧。多项研究显示,在高脂饮食诱导的肥胖小鼠附睾和内脏脂肪等组织中,IL-33 mRNA 和蛋白表达水平均显著增加^[20,30,32]。人类严重肥胖患者的网膜脂肪组织和饮食诱导肥胖小鼠的皮下脂肪组织中亦观察到类似升高趋势,但在瘦素受体缺陷的小鼠脂肪组织中未见此现象^[21]。同时,在 3T3-L1 前脂肪细胞向成熟脂肪细胞分化过程中,内源性 IL-33 的表达量也呈现上调现象^[30,31],这似乎暗示 IL-33 可能与肥胖状态或脂肪成熟过程相关联。另一研究则报道在高脂饮食诱导的肥胖小鼠脂肪干细胞与祖细胞中 IL-33 表达显著降低^[34]。这种不一致性提示,内源性 IL-33 的功能并非单一不变,而是依赖于细胞类型、分化状态及脂肪沉积的解剖位置。值得注意的是,在成熟脂肪细胞中 IL-33 表达上升的同时,sST2 也常伴随上调^[31],sST2 作为诱骗受体,可与 IL-33 竞争性结合从而阻断其与膜受体 ST2L 的结合,这可能是抵消 IL-33 抑制成脂作用的一种反馈机制。此外,IL-33/ST2 信号通路可能存在自我调节回路,在脂肪发育的不同阶段发挥差异化甚至相反的作用。

综上,内源性 IL-33 对脂肪沉积与分化的影响是多向的,而是受多重因素精密调控,包括:细胞异质性(如脂肪干细胞 vs 成熟脂肪细胞)、信号动力学差异(信号强度与持续时间的差异)、分化阶段特异性、局部反馈调节(如 sST2 的竞争性抑制)和脂肪组织微环境等。未来研究需进一步在细胞特异性、时空动态及分子互作的层面解析 IL-33 的调控网络,以明确其在代谢稳态与肥胖进展中的确切角色。

3 IL-33/ST2 轴与成脂信号通路的交叉对话

前文已论述 IL-33/ST2 轴可通过激活对 2 型免疫反应、促进脂肪棕色化以及调控成脂相关基因的表达等方式调控成脂分化。那么,该轴是否也通过其他成脂相关信号通路发挥作用?目前,关于 IL-33/ST2 轴与成脂分化相关通路的交叉研究较为有限。现有研究主要基于小鼠和 HEK 细胞中,初步揭示了该轴与 NF- κ B、Wnt/ β -catenin、AMPK 等多个关键通路的相互作用(图 4),这些线索提示 IL-33/ST2 不仅是一个单纯的免疫信号通路,更是一个衔接免疫应答与代谢调节的核心交汇点。

NF- κ B 信号通路: NF- κ B 通路在脂肪生成与炎症中具有核心地位^[20,35-36]。Ali 等^[37]发现在 HEK293R1 细胞中,过表达全长 IL-33 后,IL-33 的 N 末端结构域和 NF- κ B 相互作用,并与核内染色质结合,导致 rhIL-1b(recombinant human interleukin-1 b)刺激的内源性 NF- κ B 靶基因 I κ B α (NF- κ B inhibitor α)、TNF- α (tumor necrosis factor- α)和 C-REL 表达减少和延迟,进而抑制信号的传导,提示 IL-33 可能具有细胞核内调控功能。但在 Ali 的研究中并未讨论 IL-33/ST2-NF- κ B 通路与成脂分化的关系。Cao 等^[31]在 3T3-L1 前脂肪细胞中的进一步研究显示干扰 ST2 后显著降低了 NF- κ B 通路中关键信号分子 TRAF6 和 RelA 的 mRNA 和蛋白的表达水平,而过表达 IL-33 导致 NF- κ B 通路中关键信号分子 RelA 的 mRNA 和蛋白水平显著增加,因此 IL-33/ST2 轴与 TRAF6/RelA 的表达呈正相关,IL-33/ST2 可通过调节 TRAF6/RelA 通路,抑制 3T3-L1 前脂肪细胞的分化,说明 IL-33/ST2 轴与 NF- κ B 通路存在交互对话。

Wnt/ β -catenin 信号通路: 研究显示经 Wnt 激动剂 1 处理的 IL-33 敲低细胞中,PPAR γ 蛋白表达水平明显下降,随后检测的脂滴数量和甘油三酯水平也均降低^[30],提示 Wnt 信号通路参与成脂分化过程。进一步的研究显示,敲低 IL-33 后,Wnt 信号通路中的关键信号分子 β -catenin、LRP6 和 p-GSK3 β 的蛋白水平降低,作为 β -catenin 下游产物的 cyclin D1 水平也相应降低,而 Wnt 激动剂 1 显著逆转了 IL-33 敲低诱导的脂肪生成效应。这些结果表明 IL-33 通过介导 Wnt/ β -catenin/PPAR γ 信号通路调控脂肪生成^[30]。

IL-33/ST2 的调控成脂分化的网络远不止于此,它还能与其他通路协同,形成复杂的调控网络:研究发现 IL-33 通过激活 ILC2 中的 TAK1 促进 AMPK 活化,活化的 AMPK 通过反馈抑制 IL-33 诱导的 NF- κ B 信号以及 IL-33 的表达^[38],这形成了一个精妙的负反馈回路。可能用于防止 2 型免疫反应的过度激活,并在能量感应(AMPK)与免疫代谢(IL-33)间建立直接联系。Chen 等^[39]发现 IL-33 能通过增加交感神经分布,激活 β 1-肾上腺素能受体(AR)/cAMP/PKA/HSL 信号通路调节雄性小鼠成熟脂肪细胞代谢并促进脂

肪分解。这一发现将 IL-33 的作用从局部脂肪组织扩展到全身神经-免疫-代谢交互网络,解释了其如何系统性调节能量代谢、减轻脂质沉积。另外 IL-33 还能促进脂肪酸从脂滴细胞器转移到线粒体,从而调节脂肪组织质量,减轻脂质沉积,预防小鼠肥胖^[39],这一过程是否与线粒体能量代谢网络相偶联,目前尚不清楚。MARTÍNEZ-MARTÍNEZ 等^[40]的研究显示醛固酮能下调脂肪细胞中 IL-33 的表达,增加 sST2 的表达,而 IL-33 治疗可阻断醛固酮诱导的脂肪细胞分化与炎症。这提示在如原发性醛固酮增多症等病理状态下,IL-33/ST2 轴可能是激素驱动代谢异常的一个关键调节节点。

现有研究虽零散但清晰地表明,IL-33/ST2 轴是一个与多组成脂信号通路深度交叉的调控节点。它不仅通过经典免疫通路间接作用,更能直接调控 NF- κ B、Wnt/ β -catenin 等核心成脂通路,并与 AMPK 能量传感器和神经内分泌系统对话,构成一个多维调控网络。未来的研究重点应包括:理清这些通路的具体调控机制;在体内模型中验证这些通路交叉对话的生理与病理意义;探索以该交叉网络为靶点,治疗肥胖、代谢综合征及脂肪分布异常疾病的新策略。当前研究的局限在于过于依赖特定细胞系和模型,未来需在人类和其他动物脂肪组织样本及更多生理病理场景中深化研究。

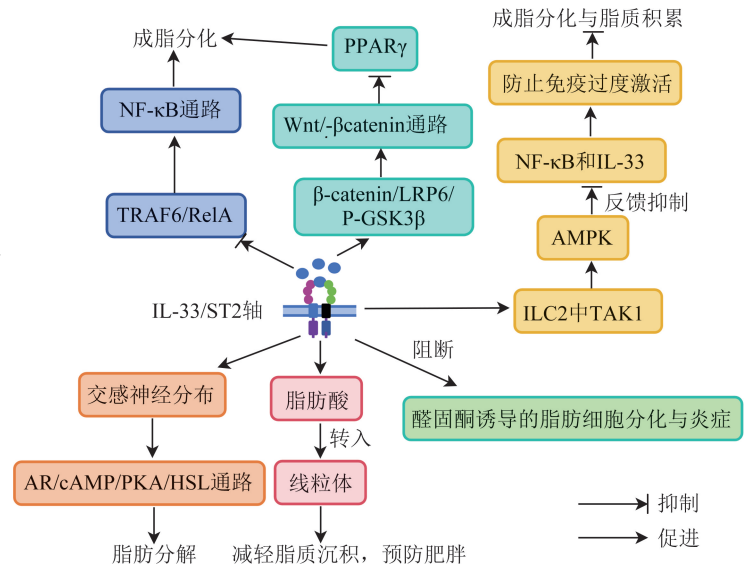


图4 小鼠细胞中 IL-33/ST2 轴与成脂信号通路的交叉网络

Fig. 4 The cross-network of the IL-33/ST2 axis and adipogenic signaling pathway in mouse cells

4 结论与展望

IL-33/ST2 轴不仅是维持组织稳态、免疫应答与能量代谢平衡的关键枢纽,更在脂肪生物学中扮演双重角色:既可直接调控脂肪前体细胞的命运,也能通过塑造免疫微环境间接影响脂肪组织的健康扩张。然而,当前研究主要集中于人类与小鼠模型,而家畜领域的研究仍然匮乏。值得注意的是,畜禽类与人类及啮齿类动物在成脂分化及脂肪沉积过程上具有高度相似性。其过程均为间充质干细胞—前脂肪细胞—成熟脂肪细胞(脂滴大量积累)—脂肪组织^[41]。且在调控机制方面,畜禽类与人类、鼠类亦表现出显著的保守性。它们共享一系列关键的脂肪沉积相关基因及其作用机制,如 PPAR γ 、FABPs、激素敏感性脂肪酶(HSL)、脂蛋白脂酶(LPL)、C/EBPs 等^[42]。调控成脂分化的关键信号通路,如 MAPK、WNT/ β -catenin 等,也具有高度相似性^[42]。此外,在蛋白序列比对中,哺乳动物间 IL-33 的蛋白序列相对保守(如人与牛 IL-33 相似度约 59.4%),这些提示从人类和小鼠模型中获得的机制认识,具有向牛等经济动物转化验证的重要潜力,也为跨物种机制比较提供了理论依据。

在生理状态下,IL-33/ST2 轴是促进健康脂肪沉积与代谢平衡的重要调节者;而在肥胖或代谢紊乱条件下,其功能耗竭或失调则成为驱动脂肪组织功能障碍、胰岛素抵抗、全身性炎症及糖脂代谢紊乱的核心机制之一。在家畜等动物中,该通路功能失调也会引发应激反应增强、感染易感性上升、脂肪纤维化或异常增生等问题,并最终影响肉质(如嫩度、风味、保水性)、乳成分、宰后代代谢过程等经济性状。因此,深入揭示 IL-33/ST2 轴在家畜中的调控作用与机制,不仅能够深化对脂肪分化及沉积规律的认识,更为畜牧生产提供了多层次的干预策略:在分子育种层面,可将 IL-33 与 ST2 基因作为候选基因,筛选具有理想脂肪沉积性状(如适度背膘厚、高肌内脂肪含量)的个体;在营养调控上,可针对不同生长阶段或遗传背景的动物,设计合适的日粮策略(如特定氨基酸、脂肪酸及添加剂的组合),以促进更健康的脂肪沉积;在疾病防治方面,针对围产期代谢病(酮病、脂肪肝)或过度肥育导致的胰岛素抵抗,可探索以 IL-33 为靶点的生物制剂或小分子药物的治疗潜力;此外,血清中可溶性 ST2(sST2)水平有望作为早期预警代谢应激或免疫失调的辅助指标。

当前研究虽已揭示 IL-33/ST2 轴在成脂分化中的关键性,但其在家畜中的调控机制、信号网络及病理意义仍未阐明。未来需开展跨物种比较研究,并结合多组学技术、基因编辑及临床干预实验,全面解析该通路在家畜脂肪发育、免疫代谢交互及生产性状形成中的作用。这不仅能为家畜遗传改良、健康养殖与营养调控提供新靶点,也有助于推动生产更优质、安全、高效的畜产品,回应人们对动物福利与食品品质的持续追求。

参 考 文 献

- [1] Lee M W, Odegaard J I, Mukundan L, et al. Activated type 2 innate lymphoid cells regulate beige fat biogenesis[J]. *Cell*, 2015, 160(1/2): 74-87.
- [2] Chen Q, Xiang D, Liang Y, et al. Interleukin-33: Expression, regulation and function in adipose tissues[J]. *International Immunopharmacology*, 2024, 143(Pt 1): 113285.
- [3] Schitz 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.
- [4] Bessa J, Meyer C A, De Vera Mudry M C, et al. Altered subcellular localization of IL-33 leads to non-resolving lethal inflammation[J]. *Journal of Autoimmunity*, 2014, 55: 33-41.
- [5] Lüthi A U, Cullen S P, Mcneela E A, et al. Suppression of interleukin-33 bioactivity through proteolysis by apoptotic caspases[J]. *Immunity*, 2009, 31(1): 84-98.
- [6] Lefrançois E, Roga S, Gautier V, et al. IL-33 is processed into mature bioactive forms by neutrophil elastase and cathepsin G[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2012, 109(5): 1673-1678.
- [7] Travers J, Rochman M, Miracle C E, et al. Chromatin regulates IL-33 release and extracellular cytokine activity[J]. *Nature Communications*, 2018, 9(1): 3244.
- [8] Klemenz R, Hoffmann S, Werenskiöld A K. Serum- and oncoprotein-mediated induction of a gene with sequence similarity to the gene encoding carcinoembryonic antigen[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1989, 86(15): 5708-5712.
- [9] Tominaga S. A putative protein of a growth specific cDNA from BALB/c-3T3 cells is highly similar to the extracellular portion of mouse interleukin 1 receptor[J]. *FEBS letters*, 1989, 258(2): 301-304.
- [10] Kakkar R, Lee R T. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2008, 7(10): 827-840.
- [11] Kowitt C, Zhang Q. Interleukin-33 and Obesity-Related Inflammation and Cancer[J]. *Encyclopedia*, 2024, 4(4): 1770-1789.
- [12] Liu X, Hammel M, He Y, et al. Structural insights into the interaction of IL-33 with its receptors[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2013, 110(37): 14918-14923.
- [13] Garlanda C, Dinarello C A, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future[J]. *Immunity*, 2013, 39(6): 1003-1018.
- [14] 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 Reviews*, 2024, 76: 112-126.
- [15] Cayrol C, Girard J P. IL-33: an alarmin cytokine with crucial roles in innate immunity, inflammation and allergy[J]. *Current Opinion in Immunology*, 2014, 31: 31-37.
- [16] Liew F Y, Girard J P, Turnquist H R. Interleukin-33 in health and disease[J]. *Nature Reviews. Immunology*, 2016, 16(11): 676-689.
- [17] Stojanovic B, Gajovic N, Jurisevic M, et al. Decoding the IL-33/ST2 axis: its impact on the immune landscape of breast cancer[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(18): 14026.
- [18] Seki K, Sanada S, Kudinova A Y, et al. Interleukin-33 prevents apoptosis and improves survival after experimental myocardial infarction through ST2 signaling[J]. *Circulation. Heart Failure*, 2009, 2(6): 684-691.
- [19] Zarezadeh Mehrabadi A, Shahba F, Khorramdelazad H, et al. Interleukin-1 receptor accessory protein (IL-1RAP): a magic bullet candidate for immunotherapy of human malignancies[J]. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2024, 193: 104200.
- [20] Sun L, Zhang X, Wu S, et al. Dynamic interplay between IL-1 and WNT pathways in regulating dermal adipocyte lineage cells during skin development and wound regeneration[J]. *Cell Reports*, 2023, 42(6): 112647.
- [21] Zeyda M, Wernly B, Demyanets S, et al. Severe obesity increases adipose tissue expression of interleukin-33 and its receptor ST2, both predominantly detectable in endothelial cells of human adipose tissue[J]. *International Journal of Obesity*, 2013, 37(5): 658-665.
- [22] Wood I S, Wang B, Trayhurn P. IL-33, a recently identified interleukin-1 gene family member, is expressed in human adipocytes[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2009, 384(1): 105-109.

- [23] Ragusa R, Cabiati M, Guzzardi M A, et al. Effects of obesity on IL-33/ST2 system in heart, adipose tissue and liver; study in the experimental model of Zucker rats[J]. *Experimental and Molecular Pathology*, 2017, 102(2): 354-359.
- [24] Miller A M, Asquith D L, Hueber A J, et al. Interleukin-33 induces protective effects in adipose tissue inflammation during obesity in mice[J]. *Circulation Research*, 2010, 107(5): 650-658.
- [25] Brestoff J R, Kim B S, Saenz S A, et al. Group 2 innate lymphoid cells promote beiging of white adipose tissue and limit obesity[J]. *Nature*, 2015, 519(7542): 242-246.
- [26] Vasanthakumar A, Moro K, Xin A, et al. The transcriptional regulators IRF4, BATF and IL-33 orchestrate development and maintenance of adipose tissue-resident regulatory T cells[J]. *Nature Immunology*, 2015, 16(3): 276-285.
- [27] Molofsky A B, Nussbaum J C, Liang H E, et al. Innate lymphoid type 2 cells sustain visceral adipose tissue eosinophils and alternatively activated macrophages[J]. *Journal of Experimental Medicine*, 2013, 210(3): 535-549.
- [28] Wu D, Molofsky A B, Liang H E, et al. Eosinophils sustain adipose alternatively activated macrophages associated with glucose homeostasis[J]. *Science*, 2011, 332(6026): 243-247.
- [29] Han J M, Wu D, Denroche H C, et al. IL-33 reverses an obesity-induced deficit in visceral adipose tissue ST²⁺ T regulatory cells and ameliorates adipose tissue inflammation and insulin resistance[J]. *The Journal of Immunology*, 2015, 194(10): 4777-4783.
- [30] Xu D, Zhuang S, Chen H, et al. IL-33 regulates adipogenesis via Wnt/ β -catenin/PPAR- γ signaling pathway in preadipocytes[J]. *Journal of Translational Medicine*, 2024, 22(1): 363.
- [31] Cao S, Qin X, Li C, et al. The IL-33/ST2 axis affects adipogenesis through regulating the TRAF6/RelA pathway[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024, 25(22): 12005.
- [32] Zhao X Y, Zhou L, Chen Z, et al. The obesity-induced adipokine sST2 exacerbates adipose Treg and ILC2 depletion and promotes insulin resistance[J]. *Science Advances*, 2020, 6(20): eaay6191.
- [33] De Oliveira M F A, Talvani A, Rocha-VIEIRA E. IL-33 in obesity: where do we go from here? [J]. *Inflammation Research*, 2019, 68(3): 185-194.
- [34] Mahlaköiv T, Flamar A L, Johnston L K, et al. Stromal cells maintain immune cell homeostasis in adipose tissue via production of interleukin-33[J]. *Science Immunology*, 2019, 4(35): eaax0416.
- [35] Yang W, Yuan W, Peng X, et al. PPAR γ /Nnat/NF- κ B axis involved in promoting effects of adiponectin on preadipocyte differentiation[J]. *Mediators of Inflammation*, 2019, 2019: 5618023.
- [36] Engin A. Human Protein Kinases and Obesity[J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2017, 960: 111-134.
- [37] Ali S, Mohs A, Thomas M, et al. The dual function cytokine IL-33 interacts with the transcription factor NF- κ B to dampen NF- κ B-stimulated gene transcription[J]. *Journal of Immunology*, 2011, 187(4): 1609-1616.
- [38] Wang L, Luo Y, Luo L, et al. Adiponectin restrains ILC2 activation by AMPK-mediated feedback inhibition of IL-33 signaling[J]. *The Journal of Experimental Medicine*, 2021, 218(2): e20191054.
- [39] Chen Q, Ding K, Li M, et al. Interleukin-33 promotes lipolysis of adipocytes and protects male mice against obesity via activation of β -adrenergic receptor signaling[J]. *International Journal of Obesity*, 2025, 49(11): 2254-2264.
- [40] Martínez-MARTÍNEZ E, Cachofeiro V, Rousseau E, et al. Interleukin-33/ST2 system attenuates aldosterone-induced adipogenesis and inflammation[J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2015, 411: 20-27.
- [41] 劳纉迪, 候彩琴, 李新, 等. 畜禽肌内脂肪沉积相关基因研究进展[J]. *中国畜牧兽医*, 2025, 52(6): 2603-2611.
- [42] 汪凯歌, 闫俊书, 宦海琳. 畜禽肌内脂肪沉积的基因调控及其作用机制[J]. *饲料工业*, 2024, 45(14): 125-132.

(责任编辑: 刘庆松)