

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202221276

· 综述 ·

上皮源性细胞因子在共同气道疾病中的作用及其研究进展

杜昱聪,刘环海

(海军军医大学附属长征医院耳鼻咽喉科,上海 200003)

摘要: 在“一个气道一种疾病”的概念下,上下气道炎症性疾病通常是并存的,整个气道可以看作一个器官。上呼吸道和下呼吸道表面覆盖呼吸道上皮,在免疫监视和调节中起着至关重要的作用,是抵御各种病原微生物、变应原和组织损伤的第一道防线。近年来,大量研究认为上皮源性细胞因子,如白细胞介素(IL)-25、IL-33和胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP),是变应性鼻炎、慢性鼻-鼻窦炎和哮喘的免疫致病机制中的关键调节因子,主要参与2型辅助性T细胞(T helper cells,Th)炎症反应,并将先天免疫和适应性免疫联系起来。我们对上皮源性3种细胞因子在上呼吸道和下呼吸道疾病中的作用进行综述,旨在为这类疾病的临床诊断和治疗提供新的思路。

关键词: 共同气道疾病;上皮源性细胞因子;调控因子;免疫调节
中图分类号: R765.2

Research progress on epithelial derived cytokines in united airway diseases

DU Yucong, LIU Huanhai

(Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Changzheng Hospital, Naval Military Medical University, Shanghai 200003, China)

Abstract: Under the concept of “one airway, one disease”, upper and lower airway inflammatory diseases usually coexist, and the whole airway can be regarded as one organ. The surface of upper and lower respiratory tract is covered with respiratory epithelium, which plays a vital role in immune monitoring and regulation. It is the first line of defense against various pathogenic microorganisms, allergens and tissue damage. In recent years, a large number of studies have suggested that epithelial-derived cytokines, such as interleukin (IL) - 25, IL-33 and thymic stromal lymphopoietin (TSLP) are key regulators in the immune pathogenesis of allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis and asthma. They are mainly involved in the inflammatory response of type 2 helper cells (TH), which are involved in linking innate and adaptive immunity. We reviewed the role of epithelial derived three cytokines in upper and lower respiratory tract diseases. Our review aims to provide new ideas for the clinical diagnosis and treatment of these diseases.

Keywords: Epithelial-derived cytokines; Regulatory factors; Airway inflammation; united airway disease; Immune regulation

临床上,变应性鼻炎(allergic rhinitis,AR)、慢性鼻-鼻窦炎(chronic rhinosinusitis,CRS)和哮喘是耳鼻咽喉科和呼吸科疾病。呼吸道以声带水平为界限分为上呼吸道和下呼吸道,但从鼻孔到肺泡,在解剖学上是连续的,且均由呼吸道上皮覆盖。已有研究表明,AR、CRS和哮喘在流行病学上可能是共病,有一些共同的免疫致病机制,如2型辅助性T细胞

(T helper cells₂,Th₂)型炎症反应,由此产生了共同气道疾病(united airway diseases,UAD)的概念^[1]。本文据此,将上下呼吸道中最常见的气道上皮源性细胞因子—白细胞介素(interleukin,IL)-25、IL-33和胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin,TSLP)在UAD疾病中的表达及其临床意义进行综述。

基金项目:国家自然科学基金(81870702)。
第一作者简介:杜昱聪,男,在读硕士研究生,住院医师。
通信作者:刘环海,Email:liuhuanhaiok@126.com

1 慢性气道炎症流行病学研究

我国 AR 的发病率一般在 4% ~ 38%, 其中 40% 伴有哮喘^[2]。CRS 是另一种在世界范围内常见的慢性气道疾病,我国 CRS 平均发病率在 8% 左右,其他国家的发病率为 5.51% ~ 14%, CRS 患者合并哮喘的概率是无 CRS 患者的两倍以上^[3]。在全球过敏与哮喘欧洲网络中,大量受试者表现出哮喘与 CRS、CRS 和 AR 有较强的相关性^[4]。

2 常见免疫病理机制

AR、CRS 和哮喘有许多共同的病理特征,最终都是变应原暴露引起肥大细胞活化和脱颗粒、嗜酸性粒细胞募集和浸润、Th2 细胞的活化和极化,以及特异性免疫球蛋白 E 的产生。同时,Th2 型炎症反应中的细胞因子主要是在上下气道中均有高表达的 IL-4、IL-5、IL-13^[5]。而且有研究^[5-6]发现不合并哮喘的 AR 患者在鼻变应原暴露试验下,上下气道黏膜以及外周血嗜酸性粒细胞会增多。这表明上下气道之间存在一定联系。

3 常见慢性炎症损伤和气道重塑异常

AR、CRS 和哮喘的基本病理表现都是慢性炎症损伤和异常组织重塑。有研究表明^[7]:在反复发作的变应性炎症中,上皮损伤、成纤维细胞胞外基质蛋白沉积增加、血管生成、杯状细胞和黏膜或黏膜下腺体增生以及气道平滑肌增厚增强造成了哮喘患者的支气管壁增厚。同样的,对 CRS 的研究显示:伴鼻息肉的 CRS (chronic sinusitis with nasal polyps, CRSwNP) 患者表现出上呼吸道杯状细胞增生、黏液分泌过多、基底细胞增生和基底膜增厚^[8];上呼吸道的组织重塑过程与上皮下纤维化、基底膜增厚和疾病严重程度有关,同样下呼吸道也有类似的表现^[9]。

4 上皮源性 3 种细胞因子在气道疾病中的作用

以上所述内容均支持 UAD 的概念,但是对于调节气道通畅度的共同因素仍然无法明确。有研究认为刺激物逆行至骨髓,刺激骨髓祖细胞或刺激物介导的鼻-支气管反射是可能的机制^[10]。也有一种假说更加强调上皮源性细胞因子,即 IL-25、IL-33 和 TSLP,是连接上皮间充质细胞通讯和诱导气道病理

生理变化的关键调节因子^[11]。近年来基于全基因组关联研究结果,证明了多个与 IL-25、IL-33 和 TSLP 相关的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 与气道疾病相关^[12-14]。

气道上皮细胞排列在整个气道的表面,它作为第一道防线来保护气道免受病原体的侵害。上皮细胞表面表达 Toll 样受体 (toll-like receptors, TLR) 和核苷酸结合寡聚结构域样受体 (toll-like receptors, NLR),可以识别病原体中结构保守的病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMP),并通过诱导免疫应答对这些外源性危险信号做出反应;上皮细胞对 PAMP-TLR/NLR 相互作用的重要反应就是分泌各种细胞因子,特别是 IL-25、IL-33 和 TSLP,可诱导先天性和适应性免疫反应,并导致向 Th2 型免疫反应的偏向^[15-16]。

4.1 上皮源性 IL-25

4.1.1 IL-25 的细胞来源和生物学特性 IL-25,也被称为 IL-17E,是 IL-17 细胞因子家族的一员,通常具有促炎症功能。虽然 IL-25 在结构上与 IL-17 同源,但 IL-25 的生物活性与 IL-17 家族的其他成员有显著差异^[17]。IL-17 家族的大多数成员通常导致中性粒细胞浸润,诱导 Th1 型炎症,促进肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- γ 和 IL-1 β 的产生,而 IL-25 导致嗜酸性粒细胞增多,诱导 Th2 偏性炎症,并诱导 IL-4、IL-5 和 IL-13 的过度表达^[17]。

Kouzaki 等^[18]证实 IL-25 在气道上皮细胞的细胞质中形成、储存;当暴露于常见的含有蛋白酶活性的变应原 (如屋尘螨) 时,上皮源性 IL-25 迅速释放,从而导致变应性炎症的发生。这种特征使上皮细胞能够介导先天免疫,对传入的变应原迅速作出反应。IL-25 的下游应答者也很多,包括上皮细胞本身、TSLP 激活的树突状细胞激活的记忆 Th2 细胞、产生 IL-9 的 Th9 细胞、气道平滑肌细胞、内皮细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和 2 型固有淋巴细胞 (type 2 innate lymphoid cells, ILC2),其上表达 IL-25 的异二聚体受体,即 IL-17RA/IL-17RB^[19]。

IL-25 和 IL-17RA/IL-17RB 之间的相互作用导致转录因子 NF- κ B、STAT6、GATA3 和 NF-ATC1 的激活和上调,从而导致记忆 Th2 细胞的激活和极化,这归因于 IL-4、IL-5 和 IL-13 的分泌^[20]。一方面,IL-25 抑制 Th1/Th17 相关转录因子,如 T-bet 和 STAT4,并减少 TNF- α 、干扰素- γ (interferon - γ , IFN- γ) 和 IL-17A 的分泌,进一步加重 Th2 反应偏向^[17,20]。从人外周血中分离的嗜酸性粒细胞进行的实验表明,IL-25 处理后嗜酸性粒细胞的活性增

强,表明了 IL-25 通过直接结合嗜酸性粒细胞上的 IL-17RB 对延缓嗜酸性粒细胞凋亡和维持变应性气道炎症中的嗜酸性粒细胞的活性具有重要作用^[21]。

由于 ILC2 表达 IL-17RA/IL-17RB,这些非 B 或 T 细胞也是 IL-25 的靶细胞,有证据表明:对缺乏 T 细胞和 B 细胞的小鼠鼻内给予 IL-25 会导致变态反应,ILC2 在长期的 IL-25 刺激下产生的 IL-13 可以引起肺纤维化^[22]。在人类气道中,在 CRSwNP 患者的鼻息肉中观察到 ILC2 对 IL-25 的强烈反应^[23]。并且,在哮喘患者中,糖皮质激素可以通过 MEK/JAK-STAT 信号通路抑制 IL-25 引起的 ILC2 活性增加;IL-25 可以通过支气管平滑肌上的受体发挥降低气道阻力和诱导支气管痉挛的作用^[24]。

4.1.2 上皮源性 IL-25 在气道疾病中的作用 IL-25 可以通过联合激活 ILC2 和 Th2 细胞来介导固有的和适应性的免疫反应,从而引起持续的 Th2 倾向的黏膜炎症^[25]。Meng 等^[26-27]发现鼻腔 IL-25 在促进 NP 中 Th2 偏倚的炎症反应中起着重要作用,并根据鼻腔 IL-25 蛋白水平将 CRSwNP 患者分为高 IL-25 和低 IL-25 两型。

Hong 等^[27]的研究发现 CRSwNP 组人群的息肉组织中的 IL-25 的 mRNA 表达水平明显更高,并且高 IL-25 的 CRS 患者表现出更高的 CT 评分、内镜评分和 Th2 反应。Tang 等^[28]发现变态反应性哮喘患者血浆 IL-25 水平升高,嗜酸性粒细胞 IL-17RA 和 IL-17RB 表达增强。此外也有研究发现哮喘人群中高 IL-25 亚群有更高的气道高反应性、嗜酸性粒细胞在气道和血液的浸润、免疫球蛋白 E、上皮增厚幅度和 Th2 特征基因的表达^[29]。Kouzaki 等^[30]发现 AR 患者鼻腔分泌物中 IL-25 水平明显高于正常人群。

4.2 上皮细胞源性 IL-33

4.2.1 IL-33 的细胞来源和生物学特性 IL-33 是 IL-1 家族的一员,它通过与肥大细胞、Th2 细胞和树突状细胞上的受体 ST2 来诱导 Th2 炎症^[31-32]。IL-33 不仅在诱导抗原依赖性 Th2 相关的局部气道炎症中起重要作用,而且是天然免疫的重要放大器,抗原依赖性 Th2 细胞活化和分化主要是通过 IL-33 的诱导完成^[33]。

全基因组关联研究将 IL-33 和 IL-1 受体样 1 基因确定为主要易感基因,并表明 IL-33 和 IL-1 受体样 1 基因通路多态性通过致敏作用在儿童早期哮喘和哮喘的发生发展中起重要作用^[34]。在小鼠和体外细胞培养实验的基础上,IL-33 已被证明是变应性气道疾病严重程度的重要因素^[35]。而在呼吸道合胞病毒诱导的气道高反应性小鼠模型中发现,用重组 IL-33

刺激小鼠从而激活 ILC2,可以增强呼吸道合胞病毒触发的气道高反应性和嗜酸性粒细胞增多症^[36]。

4.2.2 上皮源性 IL-33 在气道疾病中的作用 据报道,在 AR 模型小鼠中的淋巴管内注射卵清蛋白和鞭毛蛋白混合物可减少 IL-25 和 IL-33 的产生,从而改善变应性炎症^[37]。此外,已有研究发现:早产新生儿在高氧环境下 IL-33 的升高可以诱发哮喘的发生^[38]。而 CRSsNP 患者和健康人相比,CRSwNP 患者的筛窦炎性黏膜中 IL-33 和 ST2 的表达水平均升高^[39];而肺组织在接触变应原后会出现 IL-33 诱导的嗜酸性粒细胞前体和骨髓中的成熟嗜酸性粒细胞^[40]。虽然 IL-33 被认为可以诱导 Th2 型炎症反应,促进嗜酸性粒细胞的募集,但是 Baba 等^[41]发现嗜酸性 CRS 和非嗜酸性 CRS 息肉中的 IL-33 蛋白水平和 mRNA 表达水平与对照黏膜相比无显著差异。

Ro 等^[42]提出了一种“MyD88-5-/12-LO-BLT2-NF- κ B”级联效应,通过 IL-33 诱导肥大细胞产生 IL-13 促进哮喘的加重。此外,有研究在哮喘模型中发现,肥大细胞从基底层往上皮层的迁移受到 IL-33 的调控^[43]。IL-33 可通过上调肥大细胞源性 IL-13 间接促进 ASM 收缩造成气道高反应性^[44]。

4.3 上皮来源的 TSLP

4.3.1 TSLP 的细胞来源和生物学特性 TSLP 是一种 IL-7 样细胞因子,可以作用于 IL-7 受体链- α 和 TSLPR 受体链- γ 组成的异二聚体受体,从而影响 B 和 T 细胞的功能^[45]。TSLP 在皮肤、气道和眼组织的表皮、上皮和黏膜下层的组织细胞中产生,这对过敏的发生、发展以及过敏的加重有重要意义^[46];并且 TSLP 可以作用于气道上皮细胞、肥大细胞、支气管平滑肌细胞、树突状细胞和成纤维细胞^[47]。

而 TSLP 的产生可由多种因素触发,包括环境刺激因子、微生物、原型蛋白酶、柴油废气颗粒物和香烟烟雾提取物等外源性触发因子^[46]。促炎细胞因子、Th2-相关细胞因子和免疫球蛋白 E 也诱导或增加 TSLP 产生,产生正反馈效应。例如, TNF- α 、IL-1 β 、IL-4、IL-13 和 IL-25 单独或多种组合(如 TNF- α 与 Th2 细胞因子的组合)都是诱发 TSLP 产生的触发因素,而 IFN- γ 和 IL-17A 抑制 TSLP 的释放^[46]。此外,TSLP 和 IL-33 相互促进彼此在肺组织中的表达和以及在 ILC2 上受体的表达,从而增强先天 2 型气道炎症^[33]。

4.3.2 气道疾病中上皮来源 TSLP TSLP 在包括 AR、CRS、哮喘和慢性阻塞性肺疾病在内的炎症性气道疾病的发病机制中均有一定的作用^[48]。在小鼠模型中,TSLP 可以主要通过激活树突状细胞来促

进2型气道炎症^[49]。

有研究发现,IL-17RB、ST2、TSLPR 联合信号可增强树突状细胞的 Th2 极化功能,并与 AR 患者病情严重程度相关^[50]。连续尘螨滴鼻引起的气道嗜酸性炎症和气道高反应性与小鼠模型气道 TSLP 水平呈正相关。而 TSLP 信号阻滞剂后,屋尘螨提取物诱发的哮喘模型中气道上皮的 E-钙黏蛋白功能障碍减轻了^[51]。

对持续性中重度 AR 患者使用屋尘螨提取物舌下免疫治疗可以通过 TSLP-OX40L 信号通路下调 Th2 型免疫反应^[52]。而一项临床试验中发现,在接受长效 β 受体激动剂和中高剂量吸入糖皮质激素治疗的患者中,接受替塞单抗治疗的患者比接受安慰剂治疗的患者的哮喘急性加重率更低,并且这与基线血嗜酸性粒细胞计数无关^[53]。也有研究发现,与安慰剂相比,无论基线生物标记物状态如何,在 52 周内,替塞单抗对 71% 的严重的、未控制哮喘患者的哮喘加重有明显改善作用,并改善肺功能、哮喘控制和患者生活质量^[54]。

5 小结

综上所述,TSLP、IL-25 和 IL-33 是气道上皮细胞抵抗感染和刺激的重要调控因子,可导致变应性炎症的增强,并发挥连接先天性和适应性气道黏膜免疫之间的“桥梁”作用。对上皮源性的 3 种细胞因子的深入研究将揭示 2 型呼吸道炎症机制的更深层的机制,并且可能通过应用这些细胞因子的调节剂来实现 AR、CRS 和哮喘的更好的临床治疗和管理方法。

参考文献:

- [1] Pfaar O, Agache I, de Blay F, et al. Perspectives in allergen immunotherapy: 2019 and beyond[J]. *Allergy*, 2019, 74: 3–25.
- [2] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组;中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015 年,天津)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 51(1): 6–24.
- [3] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 54(2): 81–100.
- [4] Agache I, Lau S, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma[J]. *Allergy*, 2019, 74(5): 855–873.
- [5] Russkamp D, Aguilar-Pimentel A, Alessandrini F, et al. IL-4 receptor α blockade prevents sensitization and alters acute and long-lasting effects of allergen-specific immunotherapy of murine allergic asthma[J]. *Allergy*, 2019, 74(8): 1549–1560.
- [6] Mikkelsen S, Dinh KM, Boldsen JK, et al. Combinations of self-reported rhinitis, conjunctivitis, and asthma predicts IgE sensitization in more than 25,000 Danes[J]. *Clin Transl Allergy*, 2021, 11(1): e12013.
- [7] Choi Y, Lee DH, Trinh HKT, et al. Surfactant protein D alleviates eosinophil-mediated airway inflammation and remodeling in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease[J]. *Allergy*, 2019, 74(1): 78–88.
- [8] Jonstam K, Swanson BN, Mannent LP, et al. Dupilumab reduces local type 2 pro-inflammatory biomarkers in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis[J]. *Allergy*, 2019, 74(4): 743–752.
- [9] 程丹, 胡克. 气道上皮屏障功能异常在支气管哮喘发病中的作用[J]. *国际呼吸杂志*, 2020(2): 146–150.
- [10] Yli ACA, Tay TR, Choo XN, et al. Precision medicine in united airways disease: A “treatable traits” approach[J]. *Allergy*, 2018, 73(10): 1964–1978.
- [11] Roan F, Obata-Ninomiya K, Ziegler SF. Epithelial cell-derived cytokines: more than just signaling the alarm[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(4): 1441–1451.
- [12] Gautam Y, Afanador Y, Ghandikota S, et al. Comprehensive functional annotation of susceptibility variants associated with asthma [J]. *Hum Genet*, 2020, 139(8): 1037–1053.
- [13] Soliai MM, Kato A, Helling BA, et al. Multi-omics colocalization with genome-wide association studies reveals a context-specific genetic mechanism at a childhood onset asthma risk locus[J]. *Genome Med*, 2021, 13(1): 157.
- [14] 徐红, 刘月辉. IL-37 靶向 TSLP 减轻变应性鼻炎炎症反应的研究进展[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2019, 25(6): 606–609.
- [15] Hellings PW, Steelant B. Epithelial barriers in allergy and asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(6): 1499–1509.
- [16] Calvén J, Ax E, Rådinger M. The Airway Epithelium-A Central Player in Asthma Pathogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 8907.
- [17] Xu M, Dong C. IL-25 in allergic inflammation[J]. *Immunol Rev*, 2017, 278(1): 185–191.
- [18] Kouzaki H, Tojima I, Kita H, et al. Transcription of interleukin-25 and extracellular release of the protein is regulated by allergen proteases in airway epithelial cells[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2013, 49(5): 741–750.
- [19] Wang E, Liu X, Tu W, et al. Benzo(a)pyrene facilitates dermatophagoides group 1 (Der f 1)-induced epithelial cytokine release through aryl hydrocarbon receptor in asthma[J]. *Allergy*, 2019, 74(9): 1675–1690.
- [20] Su J, Chen T, Ji XY, et al. IL-25 downregulates Th1/Th17 immune response in an IL-10-dependent manner in inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(4): 720–728.
- [21] Cheung PF, Wong CK, Ip WK, et al. IL-25 regulates the expression of adhesion molecules on eosinophils; mechanism of eosinophilia in allergic inflammation[J]. *Allergy*, 2006, 61(7): 878–885.
- [22] Tojima I, Matsumoto K, Kikuoka H, et al. Evidence for the in-

- duction of Th2 inflammation by group 2 innate lymphoid cells in response to prostaglandin D2 and cysteinyl leukotrienes in allergic rhinitis[J]. *Allergy*, 2019, 74(12):2417–2426.
- [23] Matsushita K, Kato Y, Akasaki S, et al. Proallergic cytokines and group 2 innate lymphoid cells in allergic nasal diseases[J]. *Allergol Int*, 2015, 64(3):235–240.
- [24] Yu QN, Guo YB, Li X, et al. ILC2 frequency and activity are inhibited by glucocorticoid treatment via STAT pathway in patients with asthma[J]. *Allergy*, 2018, 73(9):1860–1870.
- [25] Li Y, Wang W, Ying S. Factors affecting the migration of ILC2s in allergic disease[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(8):2069–2070.
- [26] Meng Y, Lou H, Wang Y, et al. Endotypes of chronic rhinitis: A cluster analysis study[J]. *Allergy*, 2019, 74(4):720–730.
- [27] Hong HY, Chen FH, Sun YQ, et al. Local IL-25 contributes to Th2-biased inflammatory profiles in nasal polyps[J]. *Allergy*, 2018, 73(2):459–469.
- [28] Tang W, Smith SG, Beaudin S, et al. IL-25 and IL-25 receptor expression on eosinophils from subjects with allergic asthma[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2014, 163(1):5–10.
- [29] Cheng D, Xue Z, Yi L, et al. Epithelial interleukin-25 is a key mediator in Th2-high, corticosteroid-responsive asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190(6):639–648.
- [30] Kouzaki H, Kikuoka H, Matsumoto K, et al. A mechanism of interleukin-25 production from airway epithelial cells induced by Japanese cedar pollen[J]. *Clin Immunol*, 2018, 193:46–51.
- [31] Cayrol C, Girard JP. Interleukin-33 (IL-33): a nuclear cytokine from the IL-1 family[J]. *Immunol Rev*, 2018, 281(1):154–168.
- [32] Jayalatha AKS, Hesse L, Ketelaar ME, et al. The central role of IL-33/IL-1RL1 pathway in asthma: From pathogenesis to intervention[J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 225:107847.
- [33] Toki S, Goleniewska K, Zhang J, et al. TSLP and IL-33 reciprocally promote each other's lung protein expression and ILC2 receptor expression to enhance innate type-2 airway inflammation[J]. *Allergy*, 2020, 75(7):1606–1617.
- [34] Bønnelykke K, Sleiman P, Nielsen K, et al. A genome-wide association study identifies CDHR3 as a susceptibility locus for early childhood asthma with severe exacerbations[J]. *Nat Genet*, 2014, 46(1):51.
- [35] Teufelberger AR, Nordengrün M, Braun H, et al. The IL-33/ST2 axis is crucial in type 2 airway responses induced by *Staphylococcus aureus* – derived serine protease-like protein D[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(2):549–559.
- [36] Wu YH, Lai ACY, Chi PY, et al. Pulmonary IL-33 orchestrates innate immune cells to mediate respiratory syncytial virus-evoked airway hyperreactivity and eosinophilia[J]. *Allergy*, 2020, 75(4):818–830.
- [37] Savenije OE, John JMM, Granell R, et al. Association of IL33-IL-1 receptor-like 1 (IL1RL1) pathway polymorphisms with wheezing phenotypes and asthma in childhood[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134(1):170–177.
- [38] Cheon IS, Son YM, Jiang L, et al. Neonatal hyperoxia promotes asthma-like features through IL-33-dependent ILC2 responses[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 142(4):1100–1112.
- [39] Shaw JL, Fakhri S, Citardi MJ, et al. IL-33-responsive innate lymphoid cells are an important source of IL-13 in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188(4):432–439.
- [40] Anderson EL, Kobayashi T, Iijima K, et al. IL-33 mediates reactive eosinophilopoiesis in response to airborne allergen exposure[J]. *Allergy*, 2016, 71(7):977–988.
- [41] Baba S, Kondo K, Kanaya K, et al. Expression of IL-33 and its receptor ST2 in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Laryngoscope*, 2014, 124(4):E115–E122.
- [42] Ro MJ, Lee AJ, Kim JH. 5-/12-Lipoxygenase-linked cascade contributes to the IL-33-induced synthesis of IL-13 in mast cells, thus promoting asthma development[J]. *Allergy*, 2018, 73(2):350–360.
- [43] Altman MC, Lai Y, Nolin JD, et al. Airway epithelium-shifted mast cell infiltration regulates asthmatic inflammation via IL-33 signaling[J]. *J Clin Invest*, 2020, 129(11):4979–4991.
- [44] Kaur D, Gomez E, Doe C, et al. IL-33 drives airway hyper-responsiveness through IL-13-mediated mast cell: airway smooth muscle crosstalk[J]. *Allergy*, 2015, 70(5):556–567.
- [45] Murrison LB, Ren X, Prusse K, et al. TSLP disease-associated genetic variants combined with airway TSLP expression to influence asthma risk[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 149(1):79–88.
- [46] Takai T. TSLP expression: cellular sources, triggers, and regulatory mechanisms[J]. *Allergol Int*, 2012, 61(1):3–17.
- [47] Marschall P, Wei R, Segaud J, et al. Dual function of Langerhans cells in skin TSLP-promoted Tfh differentiation in mouse atopic dermatitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147(5):1778–1794.
- [48] Lai JF, Thompson J, Ziegler SF. TSLP drives acute TH2-cell differentiation in lungs[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(6):1406–1418.
- [49] Han H, Xu W, Headley MB et al. Thymic stromal lymphopoietin (TSLP)-mediated dermal inflammation aggravates experimental asthma[J]. *Mucosal Immunol*, 2012, 5:342–351.
- [50] Zheng R, Chen Y, Shi J, et al. Combinatorial IL-17RB, ST2, and TSLPR signaling in dendritic cells of patients with allergic rhinitis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:207.
- [51] Hu Y, Dong H, Zou M, et al. TSLP signaling blocking alleviates E-cadherin dysfunction of airway epithelium in a HDM-induced asthma model[J]. *Cell Immunol*, 2017, 315:56–63.
- [52] Meng Q, Liu X, Li P, et al. The influence of house dust mite sublingual immunotherapy on the TSLP-OX40L signaling pathway in patients with allergic rhinitis[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2016, 6(8):862–870.
- [53] Corren J, Parnes JR, Wang L, et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(10):936–946.
- [54] Corren J, Karpefors M, Hellqvist Å, et al. Tezepelumab reduces exacerbations across all seasons in patients with severe, uncontrolled asthma: a post hoc analysis of the PATHWAY phase 2b study[J]. *J Asthma Allergy*, 2021, 14:1–11.

(收稿日期:2021-09-07)

本文引用格式:杜昱聪,刘环海. 上皮源性细胞因子在共同气道疾病中的作用及其研究进展[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2022, 28(1):128–132. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.20221276

Cite this article as: DU Yucong, LIU Huanhai. Research progress on epithelial derived cytokines in united airway diseases[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2022, 28(1):128–132. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.20221276