上皮源性细胞因子白细胞介素 25、白细胞介素 33 和胸腺基质淋巴细胞生成素在统一气道疾病中的作用及联系

张安琪，李慧军
哈尔滨医科大学附属第一医院，黑龙江哈尔滨 150001

摘要：在“统一气道疾病”的概念中，呼吸道作为单一的器官，是抵御各种感染性病原体、过敏原和外界侵害的第一道防线，呼吸道上皮在免疫监测和调节中起着至关重要的作用。目前普遍认为有几种上皮源性细胞因子，即白细胞介素 25(interleukin-25, IL-25)、白细胞介素 33(interleukin-33, IL-33) 和胸腺基质淋巴细胞生成素 (thymic stromal lymphopoietin, TSLP) 是变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR)、慢性鼻窦炎 (chronic rhinosinusitis, CRS) 和哮喘发病机制中关键的调节因子，它们主要对 Th2 型免疫反应起到强大的推动作用，并可以将天然免疫和获得性免疫联系起来。此外，在统一气道疾病中还可能存在上皮细胞结构和功能轴。本文对这三种上皮源性细胞因子在呼吸道疾病发病中的作用及相关性进行综述，以期进一步了解统一气道疾病的发病机制。

关键词：白细胞介素 25；白细胞介素 33；胸腺基质淋巴细胞生成素；统一气道疾病
中图分类号：R 562.25 **文献标志码：**A **文章编号：**2095-5227(2021)02-0224-05 **DOI：**10.3969/j.issn.2095-5227.2021.02.020
网络出版时间：2021-03-12 16:20 **网络出版地址：**https://kns.cnki.net/kcms/detail/10.1117.R.20210311.1717.010.html
引用本文：张安琪，李慧军. 上皮源性细胞因子白细胞介素 25、白细胞介素 33 和胸腺基质淋巴细胞生成素在统一气道疾病中的作用及联系［J］. 解放军医学院学报，2021，42（2）：224-228.

Role of epithelial-derived cytokines IL-25, IL-33 and TSLP in united airway diseases and their relationships

ZHANG Anqi, LI Huijun
The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China
Corresponding author: LI Huijun. Email: huijunmail@163.com

Abstract: On the concept of ‘united airway diseases’, the airway is a single organ wherein upper and lower airway diseases are commonly comorbid. The airway plays a vital role in immune surveillance and modulation as the firstline of defense to various infective pathogens, allergens and physical insults. Recently, there is a common hypothesis emphasizing epithelium-derived cytokines, namely IL-25, IL-33, and TSLP, as key regulatory factors that link in immune-pathogenic mechanisms of allergic rhinitis (AR), chronic rhinosinusitis (CRS), and asthma, mainly involving in type 2 inflammatory responses and linking innate and adaptive immunities. Here, we review the role and association of these three epigenetic cytokines in respiratory diseases, with a view to further understand the mechanism of the united airway diseases.

Keywords: interleukin-25; interleukin-33; thymic stromal lymphopoietin; united airway disease
Cited as: Zhang AQ, Li HJ. Role of epithelial-derived cytokines IL-25, IL-33 and TSLP in united airway diseases and their relationships［J］. Acad J Chin PLA Med Sch, 2021, 42（2）: 224-228.

1 统一气道疾病概念

统一气道疾病 (united airway diseases，UAD) 是指在解剖学和免疫学上相关的上呼吸道和下呼吸道构成一个单一器官的概念。根据这一概念，上呼吸道疾病和下呼吸道疾病经常并存，它们可能反映了同一种潜在疾病在呼吸道不同部位的表现。变态反应性哮喘-变应性鼻炎是典型的 UAD。UAD 是一种异质性疾病，由多种表型 (可观察到的临床特征) 和内型 (病理生物学机制) 组成。UAD 模式还可以扩展到各种鼻部疾病 (如慢性鼻窦炎伴或不伴鼻息肉) 和下呼吸道疾病 (如支气管扩张、慢性阻塞性肺疾病等)。据统计，受变应性鼻炎困扰者占总人口的 10%～40%，其中 15%～38% 同时患有哮喘。变应性鼻炎不利于哮喘患者的病情管理，因此变应性鼻炎 (allergic rhinitis，AR) 也被认为是哮喘的独立危险因素[1-3]。慢性鼻-鼻窦炎 (chronic rhinosinusitis，CRS) 是另一种比较

收稿日期：2020-11-16
基金项目：黑龙江省卫生计生委科研课题 (LBH-Z18130)
Supported by the Scientific Research Project of Heilongjiang Health and Family Planning Commission (LBH-Z18130)
作者简介：张安琪，女，本科，医师。研究方向：鼻科学。Email: 694382369@qq.com
通信作者：李慧军，男，博士，主任医师，研究生导师。Email: huijunmail@163.com

常见的慢性呼吸道疾病，患病率为 5%～12%，合并 CRS 的哮喘患者是未合并 CRS 患者的两倍以上[4]。至于哮喘，患病率虽然因地域而异，患病率为 5.2%～16.8%，但呈多发倾向，严重威胁患者的健康与生命安全。在全球过敏和哮喘网络调查中，所有地域都显示哮喘与 CRS 有很强的相关性[4-5]。越来越多的研究证明这几种呼吸道疾病在病因、发病机制和治疗方面高度相似。

2 上皮源性细胞因子的生物学特性

变应性鼻炎、慢性鼻窦炎和哮喘有许多共同病理特征，包括肥大细胞的激活、脱颗粒/嗜酸性粒细胞的募集和渗透、Th2 型细胞的激活和极化，以及抗原特异性免疫球蛋白 E(immunoglobulin E，IgE) 的产生。并且在上呼吸道和下呼吸道均可观察到过度产生的白细胞介素 4(interleukin-4，IL-4；可导致 B 细胞分化增殖产生 IgE)、IL-5(可促进嗜酸性粒细胞的激活和募集)、IL-13(气道重塑和气道高反应性的关键因子)，这也是 Th2 型细胞因子反应的特征[6-8]。Th2 型细胞因子通路的激活在统一气道疾病中起着核心作用。非哮喘性变应性鼻炎患者的鼻部过敏原暴露试验显示上呼吸道和下呼吸道黏膜以及外周血嗜酸性粒细胞均增多[9]，提示上、下呼吸道之间存在一定的系统联系。变应性鼻炎、慢性鼻窦炎和哮喘的基本病理生理改变均为慢性炎症损伤和气道异常重塑也说明了这一点。很多人都支持 UAD 的概念，但上、下呼吸道之间如何联系仍没有明确解释，是通过全身血液循环进行的，抑或是由于嗜酸性粒细胞大量产生刺激骨髓祖细胞发生代偿，还是通过鼻支气管反射发生[10]？上皮细胞表面表达 Toll 样受体 (toll-like receptors，TLR) 和核苷酸结合寡聚化结构域样受体 [nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-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，PAMPs)，并通过诱导免疫应答来响应这些外源性危险信号。

上皮对 PAMP-TLR/NLR 的主要反应是分泌各种细胞因子，特别是 IL-25、IL-33 和 TSLP，它们可以诱导先天和获得性免疫反应，并使炎症趋向于 2 型免疫反应[11]。

2.1 IL-25 IL-25 又称 IL-17E，是 IL-17 细胞因子家族的成员，但在生物活性上与 IL-17 家族的其他成员有很大的不同。IL-17 家族的大多数成员导致中性粒细胞的浸润，诱导 Th1 型免疫，促进肿瘤坏死因子-γ 和 IL-1β 的产生；而 IL-25 导致嗜酸性粒细胞增多，诱导 Th2 型免疫反应，并诱导 IL-4、IL-5 和 IL-13 的过度产生[12-14]。上呼吸道 IL-25 的主要来源是一种罕见的上皮细胞类型——孤立性化学感觉细胞 (solitary chemosensory cell，SCC)。在慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉患者的炎性鼻息肉和鼻窦上皮中 IL-25 和 SCC 显著增加，而非鼻息肉组织中 SCCs/IL-25 的表达较少，表明 SCCs 是 IL-25 的主要来源[15]。Kouzaki 等[16]证实，IL-25 已预先形成并储存在呼吸道上皮细胞的胞质中。当接触到含有蛋白酶活性的常见过敏原，如屋尘螨 (house dust mites，HDM) 时，上皮来源的 IL-25 会迅速释放，从而导致变态反应性炎症的发生。IL-25 与 IL-17RA/IL-17RB 的结合激活并上调转录因子 NF-κB、STAT6、GATA3 和 NF-ATC1，从而激活记忆性 Th2 细胞。另一方面，IL-25 抑制 Th1/Th17 相关转录因子，如 T-bet 和 Stat4，使肿瘤坏死因子-α、干扰素-γ 和 IL-17A 的分泌减少，打破了 Th1/Th2 免疫反应的平衡，进一步加重 Th2 免疫反应的趋势[17-18]。

Hong 等[19]根据鼻腔 IL-25 蛋白水平将慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者分为高 IL-25 组和低 IL-25 组。IL-25 高的患者 CT 表现严重程度评分更高，内窥镜表现更重，Th2 型细胞因子水平更高[17]。此外，鼻息肉组织 IL-25 水平可作为预测口服皮质激素临床疗效的生物标志物和慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者伴发哮喘的指标[19-20]。Cheng 等[21]通过血液、支气管镜检查和哮喘患者下呼吸道的活检，发现高 IL-25 水平的哮喘患者有严重的嗜酸性气道炎症，上皮下纤维化更明显，基底膜厚度更大，黏液分泌更多，局部组织和外周血中的 IgE 水平也更高。说明血浆 IL-25 水平能够反映上皮细胞产生 IL-25 水平以及气道嗜酸性粒细胞浸润情况。

2.2 IL-33 根据 IL-1 家族的命名，IL-33 也被称为 IL-1F11。IL-33 通过与其受体 ST2(也称为 IL-1LR1，IL-33R) 结合，以类似于 IL-25 的方式诱导 Th2 型免疫反应。研究发现，IL-33 在高内皮微静脉、人类次级淋巴组织的成纤维细胞网状细胞 (fibroblast reticulate cells，FRC) 以及暴露于环境中上皮细胞的细胞核中均有表达，表明 IL-33 在保护机体免受损伤和感染方面具有重要的作用[22]。一项研究表明，IL-33 存在两种形式的蛋白。在活细胞中具有强大的转录-抑制特性，当它分泌到细胞外时，是一种膜相关的促炎性细胞因子[22]，分泌的 IL-33 在内皮细胞和上皮细胞损伤、凋亡和坏死方面起警示作用。IL-33 通过与可溶性致瘤性抑制

因子 2(soluble suppression tumorigenicity-2，Sst2)结合、Caspase-3 和-7 处理或氧化 (形成两个二硫键) 而失活。通过人脂肪组织来源的间充质干细胞过度表达 Sst2(HASC-Sst2)，IL-33、TLR4、IL-1β 和干扰素-γ 的转录诱导被完全阻止，但抗炎细胞因子 IL-10 显著上调。

当小鼠暴露于空气中过敏原时，由于外周血中嗜酸性粒细胞的循环数量相对减少，导致骨髓需要快速参与以满足组织的需求，所以肺 IL-33 通过激活 2 型天然淋巴细胞及其产生的 IL-5，促进骨髓中急性反应性嗜酸性粒细胞生成[23]。在小鼠 AR 模型中，淋巴内注射卵清蛋白-鞭毛蛋白 (OVA-flagellin，FLAB) 可以减少 IL-25 和 IL-33 的产生，从而减轻变态反应性炎症[24]。颇具争议的是，Baba 等[25]的研究显示，嗜酸性鼻窦炎和非嗜酸性鼻窦炎患者息肉中 IL-33 蛋白含量和 IL-33 mRNA 表达水平与对照组均无统计学差异 ($P>0.05$)。在下呼吸道，IL-33 的显著升高也是导致气道超敏反应 (airway hypersensitivity，AHR) 和哮喘的发生和加重的原因之一[26-27]。一项研究声称，非免疫细胞 (最有可能是肺上皮细胞) 中的 LTB4-BLT1 轴作为 IL-33 产生的上游控制因子发挥作用，激活 2 型天然淋巴细胞和随后的 Th2 过敏反应[28]。

2.3 TSLP TSLP 在 1994 年首次被鉴定为由胸腺基质细胞系产生的 IL-7 样生长因子，其受体是由 IL-7 受体链 α(IL-7Rα) 和 TSLP-γ(TSLPR) 组成的异源二聚体。TSLP 定位于气道上皮细胞、肥大细胞、支气管平滑肌细胞、树突状细胞和成纤维细胞[29-30]。TSLP 通过连接髓系树突状细胞 (myeloid dendritic cells，MDCs) 中的异二聚体受体激活 MDCs，随后上调共刺激分子 OX40L(即 $CD4^+$ T 细胞中 OX40 的配体) 的表达，从而诱导 Th2 分化[31]。肿瘤坏死因子-α、IL-1β、IL-4、IL-13 和 IL-25 单独或多种组合都能触发 TSLP 的产生，而干扰素-γ 和 IL-17A 则抑制 TSLP 的释放[30]。由此看来 TSLP 与其他细胞因子之间存在正向反馈的作用。β2 受体激动剂和糖皮质激素作为核受体配体抑制 TSLP 的释放。IgE 与 Fc-ε 受体Ⅰ结合可诱导肥大细胞来源的 TSLP。转录因子 NF-κB 和 AP-1 参与了 TSLP 基因的表达，而与哮喘疾病易感性相关的两个启动子核苷酸多态性 (SNPs，rs3806933 和 rs2289278) 分别影响转录因子 AP-1 和 AP-2α 的结合[30]。在如此丰富的触发因子和调节因子的作用下，TSLP 通过激活其下游的幼稚 Th 细胞、Th2 细胞、2 型天然淋巴细胞和髓系树突状细胞，作为一种警报来加重过敏性炎症[32-35]。

哮喘和慢性阻塞性肺疾病 (均为异质性疾病，其支气管黏膜 TSLP 表达与病情轻重、皮质激素反应效果呈正相关[36-37]。屋尘螨连续鼻腔给药引起显著的气道嗜酸性炎症和气道高反应性与模型小鼠气道 TSLP 水平呈正相关。TSLP 的中和可以逆转气道炎症、结构改变和乙酰胆碱的 AHR，提示 TSLP 在慢性过敏性哮喘过程中气道炎症、重塑的启动和持续中起关键作用[38]。减弱 TSLP 的释放有助于抑制过敏性气道炎症和上皮损伤之间的反馈回路[39]。当被金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌感染时，上皮来源 TSLP 的产生能够直接刺激嗜酸性粒细胞释放嗜酸性粒细胞胞外陷阱 (eosinophil extracellular traps，EETs)。EETs 由线粒体 DNA 和嗜酸性阳离子蛋白 (eosinophilic cationic protein，ECP) 组成，以浓度和时间依赖的方式发挥抗菌作用[40]。TSLP 明显参与炎症性气道疾病，包括 AR、CRS、慢性阻塞性肺疾病的发生[38]。

3 上皮源性三重细胞因子间的相互作用

尽管来自不同的细胞因子家族，但 IL-25、IL-33 和 TSLP 在生物学功能上有显著的相似之处。研究表明哮喘、变应性鼻炎患者 IL-25、IL-33 和 TSLP 的表达水平分别在外周血、支气管黏膜上皮、鼻息肉上皮或鼻黏膜上皮细胞中升高。其次，IL-25、IL-33 和 TSLP 的表达水平可以反映患者的病情严重程度。小鼠模型显示过度表达和 (或) 外源性给予 IL-25、IL-33、TSLP 可模拟人类过敏性气道疾病 (allergic airway diseases，AADs) 的特征[41]。相反，阻断 IL-25、IL-33 和 TSLP 可减少过敏原诱导的 AADs 小鼠模型中 Th2 型细胞因子的产生和鼻腔/支气管炎症/重塑。这三种上皮源性细胞因子不仅有相似的功能，还可以互相促进。TSLP 可诱导人鼻上皮细胞 (human nasal epithelial cells，HNEC) 表达 ST2L，进而促进 IL-33 诱导的 HNEC 表达 TSLP。Th2 细胞因子可诱导 HNEC 产生 TSLP/TSLPR/IL-7Ra 和 ST2L，而 Th1/Th17 细胞因子可上调 IL-25/IL-17Rb 和 IL-33 的表达。相反，IL-17A、IL-1β、干扰素-γ、转化生长因子-β 可以改善甚至逆转 Th2 型免疫应答倾向和 2 型炎症反应[8,42-48]。

4 结语

TSLP、IL-25、IL-33 是机体抵抗感染的第一道防线。它们能刺激呼吸道上皮细胞，从而有效增强过敏性炎症，起到连接先天与适应性呼吸道黏膜免疫的“桥梁”作用。随着对这三种上皮来源细

胞因子的研究越来越深入，人们将对统一气道疾病的机制有更深入的了解。

参考文献

1 Zielen S，Devillier P，Heinrich J，et al. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma：a retrospective，real-world database analysis［J］. Allergy，2018，73（1）：165-177.

2 Bousquet J，Arnavielhe S，Bedbrook A，et al. The Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma（ARIA）score of allergic rhinitis using mobile technology correlates with quality of life：The MASK study［J］. Allergy，2018，73（2）：505-510.

3 Augé J，Vent J，Agache I，et al. EAACI Position paper on the standardization of nasal allergen challenges［J］. Allergy，2018，73（8）：1597-1608.

4 Dietz de Loos D，Lourijsen ES，Wildeman MAM，et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in the general population based on sinus radiology and symptomatology［J］. J Allergy Clin Immunol，2019，143（3）：1207-1214.

5 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.

6 Yao XJ，Liu XF，Wang XD. Potential role of interleukin-25/interleukin-33/thymic stromal lymphopoietin-fibrocyte axis in the pathogenesis of allergic airway diseases［J］. Chin Med J（Engl），2018，131（16）：1983-1989.

7 Liao B，Cao PP，Zeng M，et al. Interaction of thymic stromal lymphopoietin，IL-33，and their receptors in epithelial cells in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps［J］. Allergy，2015，70（9）：1169-1180.

8 Chung S，Kim JY，Song MA，et al. FoxO1 is a critical regulator of M2-like macrophage activation in allergic asthma［J］. Allergy，2019，74（3）：535-548.

9 Rondon C，Campo P，Eguiluz-Gracia I，et al. Local allergic rhinitis is an independent rhinitis phenotype：The results of a 10-year follow-up study［J］. Allergy，2018，73（2）：470-478.

10 Yii 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 Patel NN，Kohanski MA，Maina IW，et al. Sentinels at the wall：epithelial-derived cytokines serve as triggers of upper airway type 2 inflammation［J］. Int Forum Allergy Rhinol，2019，9（1）：93-99.

12 Fort MM，Cheung J，Yen D，et al. IL-25 induces IL-4，IL-5，and IL-13 and Th2-associated pathologies in vivo［J］. Immunity，2001，15（6）：985-995.

13 Xu M，Dong C. IL-25 in allergic inflammation［J］. Immunol Rev，2017，278（1）：185-191.

14 杨霄，孟详涛，杨京敏，等. IL-25及IL-32与儿童腺样体肥大伴慢性鼻-鼻窦炎的相关性分析［J］. 解放军医学院学报，2017，38（12）：1138-1141.

15 Kohanski MA，Workman AD，Patel NN，et al. Solitary chemosensory cells are a primary epithelial source of IL-25 in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps［J］. J Allergy Clin Immunol，2018，142（2）：460-469.

16 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.

17 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.

18 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.

19 Hong HY，Chen FH，Sun YQ，et al. Nasal IL-25 predicts the response to oral corticosteroids in chronic rhinosinusitis with nasal polyps［J］. J Allergy Clin Immunol，2018，141（5）：1890-1892.

20 Xu XN，Ong YK，Wang DY. Novel findings in immunopathophysiology of chronic rhinosinusitis and their role in a model of precision medicine［J］. Allergy，2020，75（4）：769-780.

21 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.

22 Carriere V，Roussel L，Ortega N，et al. IL-33，the IL-1-like cytokine ligand for ST2 receptor，is a chromatin-associated nuclear factor in vivo［J］. Proc Natl Acad Sci USA，2007，104（1）：282-287.

23 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.

24 Kim EH，Kim JH，Samivel R，et al. Intralymphatic treatment of flagellin-ovalbumin mixture reduced allergic inflammation in murine model of allergic rhinitis［J］. Allergy，2016，71（5）：629-639.

25 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.

26 Hesse L，van Ieperen N，Habraken C，et al. Subcutaneous immunotherapy with purified Der p1 and 2 suppresses type 2 immunity in a murine asthma model［J］. Allergy，2018，73（4）：862-874.

27 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.

28 Xiong YL，Cui XY，Li WJ，et al. BLT1 signaling in epithelial cells mediates allergic sensitization via promotion of IL-33 production［J］. Allergy，2019，74（3）：495-506.

29 Chen X，Deng RZ，Chi W，et al. IL-27 signaling deficiency develops Th17-enhanced Th2-dominant inflammation in murine allergic conjunctivitis model［J］. Allergy，2019，74（5）：910-921.

30 Takai T. TSLP expression：cellular sources，triggers，and regulatory mechanisms［J］. Allergol Int，2012，61（1）：3-17.

31 Froidure A，Shen C，Gras D，et al. Myeloid dendritic cells are primed in allergic asthma for thymic stromal lymphopoietin-mediated induction of Th2 and Th9 responses［J］. Allergy，2014，69（8）：1068-1076.

32 Maruyama N，Takai T，Kamijo S，et al. Cyclooxygenase inhibition in mice heightens adaptive-and innate-type responses against inhaled protease allergen and IL-33［J］. Allergy，2019，74（11）：2237-2240.

33 Seys SF，Quirce S，Agache I，et al. Severe asthma：Entering an era of new concepts and emerging therapies：Highlights of the 4th international severe asthma forum，Madrid，2018［J］. Allergy，2019，74（11）：2244-2248.

34 Tan BK，Wang DY. Do NERDy eosinophils accelerate nasal polyp growth?［J］. Allergy，2019，74（12）：2291-2292.

35 Hashimoto T，Satoh T，Yokozeki H. Pruritus in ordinary scabies：IL-31 from macrophages induced by overexpression of thymic stromal lymphopoietin and periostin［J］. Allergy，

2019，74（9）：1727-1737.
36 Ying S，O'Connor B，Ratoff J，et al. Expression and cellular provenance of thymic stromal lymphopoietin and chemokines in patients with severe asthma and chronic obstructive pulmonary disease［J］. J Immunol，2008，181（4）：2790-2798.
37 Christenson SA，Steiling K，van den Berge M，et al. Asthma-COPD overlap. Clinical relevance of genomic signatures of type 2 inflammation in chronic obstructive pulmonary disease［J］. Am J Respir Crit Care Med，2015，191（7）：758-766.
38 Chen ZG，Zhang TT，Li HT，et al. Neutralization of TSLP inhibits airway remodeling in a murine model of allergic asthma induced by chronic exposure to house dust mite［J］. PLoS One，2013，8（1）：e51268.
39 Jain V，Raina S，Gheware AP，et al. Reduction in polyamine catabolism leads to spermine-mediated airway epithelial injury and induces asthma features［J］. Allergy，2018，73（10）：2033-2045.
40 Morshed M，Yousefi S，Stöckle C，et al. Thymic stromal lymphopoietin stimulates the formation of eosinophil extracellular traps［J］. Allergy，2012，67（9）：1127-1137.
41 Nagata Y，Maruoka S，Gon Y，et al. Expression of IL-25，IL-33，and thymic stromal lymphopoietin in nasal polyp gland duct epithelium in patients with chronic rhinosinusitis［J］. Am J Rhinol Allergy，2019，33（4）：378-387.
42 Xu G，Zhang L，Wang DY，et al. Opposing roles of IL-17A and IL-25 in the regulation of TSLP production in human nasal epithelial cells［J］. Allergy，2010，65（5）：581-589.
43 Ogasawara N，Klingler AI，Tan BK，et al. Epithelial activators of type 2 inflammation：Elevation of thymic stromal lymphopoietin，but not IL-25 or IL-33，in chronic rhinosinusitis with nasal polyps in Chicago，Illinois［J］. Allergy，2018，73（11）：2251-2254.
44 Yadava K，Massacand J，Mosconi I，et al. Thymic stromal lymphopoietin plays divergent roles in murine models of atopic and nonatopic airway inflammation［J］. Allergy，2014，69（10）：1333-1342.
45 Fokkens WJ，Lund V，Bachert C，et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma［J］. Allergy，2019，74（12）：2312-2319.
46 Lou HF，Huang YR，Chen H，et al. M2 macrophages correlated with symptom severity and promote type 2 inflammation in allergic rhinitis［J］. Allergy，2019，74（11）：2255-2257.
47 Tan HT，Hagner S，Ruchti F，et al. Tight junction，mucin，and inflammasome-related molecules are differentially expressed in eosinophilic，mixed，and neutrophilic experimental asthma in mice［J］. Allergy，2019，74（2）：294-307.
48 Hong JY，Kim M，Sol IS，et al. Chitotriosidase inhibits allergic asthmatic airways via regulation of TGF-β expression and Foxp3+ Treg cells［J］. Allergy，2018，73（8）：1686-1699.

(上接 215 页)

22 Zhao SM，Xiang JL，Fan CN，et al. Pilot study of expanded carrier screening for 11 recessive diseases in China：results from 10，476 ethnically diverse couples［J］. Eur J Hum Genet，2019，27（2）：254-262.
23 Xi YP，Chen GQ，Lei CX，et al. Expanded carrier screening in Chinese patients seeking the help of assisted reproductive technology［J］. Mol Genet Genom Med，2020，8（9）：e1340.
24 Kirk EP，Ong R，Boggs K，et al. Gene selection for the Australian reproductive genetic carrier screening project（“mackenzie's mission”）［J］. Eur J Hum Genet，2021，29（1）：79-87.
25 Kaseniit KE，Haque IS，Goldberg JD，et al. Genetic ancestry analysis on > 93，000 individuals undergoing expanded carrier screening reveals limitations of ethnicity-based medical guidelines［J］. Genet Med，2020，22（10）：1694-1702.
26 Westemeyer M，Saucier J，Wallace J，et al. Clinical experience with carrier screening in a general population：support for a comprehensive Pan-ethnic approach［J］. Genet Med，2020，22（8）：1320-1328.
27 Wilson RD，De Bie I，Armour CM，et al. Joint SOGC-CCMG opinion for reproductive genetic carrier screening：an update for all Canadian providers of maternity and reproductive healthcare in the era of direct-to-consumer testing［J］. J D'obstetrique et Gynecol Du Can：JOGC，2016，38（8）：742-762.
28 Singer A，Sagi-Dain L. Impact of a national genetic carrier-screening program for reproductive purposes［J］. Acta Obstet Gynecol Scand，2020，99（6）：802-808.
29 Shen YP，Qiu XX，Gui BH，et al. Implementing comprehensive genetic carrier screening in China—Harnessing the power of genomic medicine for the effective prevention/management of birth defects and rare genetic diseases in China［J］. Pediatr Investig，2018，2（1）：30-36.