http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00008
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

上皮源性警报素在鼻息肉中的表达及临床意义

祖提努尔汗·依民尼亚孜，阳玉萍
新疆医科大学第一附属医院耳鼻喉科，新疆乌鲁木齐 830013

摘要：慢性鼻窦炎伴鼻息肉是一种以持续性鼻窦黏膜炎症、鼻息肉形成为特征的上呼吸道慢性疾病，显著降低患者生活质量并增加医疗负担。其病理核心在于 2 型炎症（type 2 inflammation,T2）的主导作用，约 96%的患者鼻息肉组织呈现 T2 特征。鼻腔鼻窦上皮损伤后释放上皮源性警报素，它们通过各自独特的受体信号通路激活 2 型固有淋巴细胞（group 2 innate lymphoid cells,ILC2）和 2 型辅助性 T 细胞（T helper 2 cell,Th2），启动并放大 2 型免疫反应，最终驱动嗜酸粒细胞浸润、黏液分泌增加、组织重塑及息肉生长。上皮源性警报素在鼻息肉组织中表达显著上调，且与疾病严重程度和嗜酸性粒细胞浸润程度相关。深入理解其驱动机制，有望为鼻息肉的精准医疗提供理论基础。

关键词：鼻息肉；警报素；TSLP；IL-33；IL-25；
中图分类号: R765

慢性鼻窦炎（chronic rhinosinusitis,CRS）是鼻窦黏膜的慢性炎性疾病，病程超过 12 周，全球患病率为 5%～12%[1]。CRS 在临床上分为 CRS 不伴鼻息肉（CRS without nasal polyp,CRSsNP）和 CRS 伴鼻息肉（CRS with nasal polyps,CRSwNP）两种表型[2]。《慢性鼻窦炎诊断和治疗指南（2024）》在临床表型分类基础上，将 CRS 根据组织嗜酸粒细胞（eosinophil,EOS）浸润情况分为 EOS 性和非 EOS 性；根据 T 细胞因子表达情况分为白细胞介素（interleukin,IL）-4、IL-5 和 IL-13 高表达的 2 型（type 2,T2）及非 2 型。由于 T2 炎症病变局部具有显著 EOS 浸润特征，常依此界定 T2 与非 T2 炎症[2]。 CRSwNP 除鼻窦黏膜的持续性炎症以外[3]，伴有组织重塑，上皮间质转化（epithelial-mesenchymal transition,EMT）是组织重塑过程中的重要环节。CRSwNP 易伴发共病，导致疾病负担显著增加[4]。其发病机制高度异质，以 T2 炎症为主导的内型最常见，并与难治性和高复发率密切相关[5]。糖皮质激素和内镜鼻窦手术（endoscopic sinus surgery,ESS）是当前的标准治疗手段，但部分患者仍面临术后复发率高、症状控制不佳及对激素依赖等问题，尤其 EOS 浸润严重的患者，复发风险显著增加[6]。深入解析 CRSwNP 中 T2 炎症的主导特征及其上游驱动机制，对于改善临床预后具有迫切的现实需求。

在 CRSwNP 的 T2 炎症网络中，鼻窦黏膜上皮细胞是构成物理屏障的结构基础，更是动态调节免疫应答的关键参与者[7-8]。当上皮细胞受到过敏原、微生物产物、污染物或蛋白酶等环境刺激后，释放一系列上皮源性细胞因子，其中胸腺基质淋巴细胞生成素（thymic stromal lymphopoietin,TSLP）、IL-33 和 IL-25 被统称为“警报素”，是连接上皮损伤与 2 型免疫反应启动的关键分子[9-10]。警报素被释放后激活 2 型固有淋巴细胞（group 2 innate lymphoid cells,ILC2）和 2 型辅助性 T 细胞（T helper 2 cell,Th2），促进下游 2 型细胞因子的产生，驱动一系列病理改变[5,11]。上皮屏障功能障碍与警报素释放之间形成正反馈回路：屏障受损导致警报素释放，警报素驱动的炎症进一步破坏屏障完整性，这机制在鼻息肉的发病中占据核心地位[8,12]。

1 TSLP

1.1 分子结构、细胞来源与表达调控

TSLP 属 IL-2 细胞因子家族，为远端 IL-7 同源物，典型结构为四 α 螺旋束，其稳定性依赖三条二硫键，并存在多个 N-糖基化位点[10,12]。TSLP 主要来自鼻、气道上皮细胞，鼻息肉中增生的基底细胞是其主要来源，通过产生 TSLP 加重 T2 炎症[13-15]。其他来源包括树突状细胞、肥大细胞、巨噬细胞、成纤维细胞等，其中鼻息肉衍生的 M2 型巨噬细胞经 IL-4 或金黄色葡萄球菌肠毒素 B（Staphylococcus aureus enterotoxin B,SEB）刺激后 TSLP 表达进一步上调，提示其作为非上皮来源参与炎症放大[16]。TSLP 在嗜酸性 CRSwNP 组织中的表达显著高于非嗜酸性 CRSwNP，提示其与 T2 炎症的关联更为紧密[12]。TSLP 的表达受到抑瘤素 M（oncostatin M,OSM）、IL-4、IL-13、IL-22 以及氧化应激等多种因素的协同调控，其合成和活化过程也受到精细调节[17-18]。

1.2 信号通路与在鼻息肉中的作用

TSLP 的受体复合物由胸腺基质淋巴细胞生成素受体（thymic stromal lymphopoietin receptor,TSLPR）和白细胞介素-7 受体 α（interleukin-7 receptor α,IL-7Rα）链组成，属 I 型细胞因子受体家族。TSLP 与其受体结合后，激活 Janus 激酶-信号转导及转录激活因子（Janus kinase-signal transducer and activator of transcription,JAK-STAT）信号通路，导致 JAK1 和 JAK2 的磷酸化，进而磷酸化 STAT5，后者以二聚体形式转位至细胞核，调控靶基因如 IL-5、IL-13 等细胞因子的转录[10]。TSLP 受体信号也能激活丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase,MAPK）和核因子 κB（nuclear factor-κB,NF-κB）通路，

基金项目：国家自然科学基金(82260216)

通信作者：阳玉萍，电子信箱:978288587@qq.com

10.12201/bmr.202611.00008V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00008
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

但以 JAK-STAT 通路为核心。在鼻息肉组织中，TSLPR 和 IL-7Rα 的表达水平均较对照组升高，为 TSLP 信号在局部组织的激活提供分子基础。TSLP 作用于树突状细胞诱导 OX40 配体（OX40 ligand,OX40L）表达，促进初始 CD4+T 细胞向 Th2 分化；同时直接激活 ILC2，增强 IL-5、IL-13 产生[10,19-20]。

2 IL-33

2.1 分子结构、细胞来源与表达调控

IL-33 属 IL-1 细胞因子家族，全长约 270 个氨基酸，具有两段进化保守结构域：N 端核定位或染色质结合域与 C 端 IL-1 样细胞因子域，两者之间为“蛋白酶传感器”连接区[21]。C 端细胞因子域呈 β-三叶（β-trefoil）折叠，由 12 条 β-链组成，与 IL-1 结构相似；N 端染色质结合域含染色质结合基序（chromatin-binding motif,CBM），与组蛋白 H2A、H2B 酸性口袋结合，使 IL-33 在稳态下主要定位于细胞核内。IL-33 主要来自上皮与内皮细胞，并在多种基质或免疫细胞中表达。其他来源包括成纤维细胞、脂肪细胞、平滑肌细胞、胶质细胞、肝细胞、肥大细胞、髓系细胞、血小板等[21]。鼻息肉相关特征显示，IL-33 在鼻息肉上皮层表达显著升高，且在细胞损伤时被动释放[22]。关于 IL-33 在 CRSwNP 中的表达水平，不同研究结果存在不一致：有报道其在 2 型 CRSwNP 鼻分泌物中高水平表达且与术后 CT 骨炎严重度及血 EOS 水平正相关[23]。也有研究报道组织 IL-33 水平低于对照组，并与 CT 评分呈负相关[24]。

2.2 信号通路与在鼻息肉中的作用

IL-33 的受体为抑制致瘤性 2（suppression of tumorigenicity 2,ST2），也称为白细胞介素-1 受体样蛋白 1(interleukin-1 receptor-like 1,IL-1RL1），是 IL-1 受体家族成员，需与 IL-1 受体辅助蛋白（interleukin-1 receptor accessory protein,IL-1RAcP）形成异源二聚体以完成信号转导[9]。IL-33 作为关键的警报分子，通过与受体 ST2 及辅助受体 IL-1RAcP 结合形成受体复合物，进而激活免疫反应[12,25]。IL-33 介导的信号转导涉及多条关键通路，包括 NF-κB 的活化以及转录因子 c-Rel 的核转位[26]。IL-33 与 ST2 结合后，通过募集髓样分化因子 88（myeloid differentiation factor 88,MyD88）接头蛋白，激活下游 NF-κB 和 MAPK 信号通路，尤其是 p38 和 JNK 的磷酸化，进而促进 Th2 型细胞因子和趋化因子的转录表达[24]。动物模型研究显示，IL-33 阻断显著抑制 CRSwNP 小鼠模型鼻黏膜中 NF-κB、MyD88 及 Toll 样受体 7（Toll-like receptor 7,TLR7）的 mRNA 和蛋白表达水平，减少下游 IL-4、IL-5、IL-13、IL-22、CC 趋化因子配体 11（C-C motif chemokine ligand 11,CCL-11）和 CCL-24 的产生，驱动 Th2 炎症反应[24]。ST2 受体在 ILC2、Th2 细胞、肥大细胞和 EOS 表面广泛表达，是 IL-33 广泛激活作用的分子基础[19]。在 ILC2 中，ST2 信号具有非冗余作用[27]。此外，哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1（mammalian target of rapamycin complex 1,mTORC1）通路在 IL-33 诱导的 ILC2 活化中扮演核心角色[28]。代谢重编程也是信号转导的重要环节，IL-33 刺激上调缺氧诱导因子-1α（hypoxia-inducible factor-1α,HIF-1α）及糖酵解相关基因，通过增强有氧糖酵解支持 ILC2 的功能扩增，这过程受表观遗传调节因子 Brahma 相关基因 1（Brahma-related gene 1,Brg1）的调控[29]。

3 IL-25

3.1 分子结构、细胞来源与表达调控

IL-25（IL-17E）属 IL-17 细胞因子家族，其受体复合体由两个 IL-17RB 亚基组成，并进一步招募 IL-17RA 以完成信号转导[25]。IL-25 在呼吸道主要来自孤立化学感受细胞（solitary chemosensory cells,SCCs），在肠道主要来自簇细胞，也可由多种免疫细胞产生，其他来源包括 Th2 细胞、肥大细胞、EOS、嗜碱粒细胞、肺泡巨噬细胞等[25]。鼻息肉相关特征显示，目前尚缺乏鼻息肉组织中 SCC 来源 IL-25 的确证证据[22]。

3.2 信号通路与在鼻息肉中的作用

IL-25 与 IL-17RA/IL-17RB 结合后，主要通过激活 NF-κB 和 MAPK 信号通路转导信号[25]，激活后的 ILC2 表达 STAT4，该转录因子通常与 1 型免疫相关，但在 IL-25 刺激的 ILC2 中并不诱导 IFN-γ 产生，而是通过拮抗 I 型干扰素的抑制作用来维持 ILC2 池的稳定。但近年来的研究揭示了 STAT3 在 IL-25 信号中的关键作用[30]。一项针对中国患者的研究发现，IL-25 在鼻息肉组织中表达升高，且伴随磷酸化 STAT3 水平增加以及 Th2 细胞因子的过度表达。体外实验进一步证实，IL-25 刺激鼻息肉组织来源的 ILC2 显著增强 STAT3 的磷酸化，并促进 IL-5 和 IL-13 的产生，而柠檬苦素（STAT3 抑制剂）同时抑制 STAT3 激活和 Th2 细胞因子产生，提示 IL-25 通过 STAT3 信号通路介导 ILC2 的活化[30]。

4.上皮源性警报素共同作用与交叉调控

10.12201/bmr.202611.00008V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00008
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

在 CRSwNP 的炎症微环境中，TSLP、IL-33 和 IL-25 并非孤立发挥作用，通过彼此间的协同或级联调控以及与环境因素的交互，共同构建一个自我放大的 T2 炎症级联[11,31]。三者共同驱动 ILC2 活化，释放 2 型细胞因子，促进 EOS 浸润、杯状细胞增生、黏液分泌和组织重塑 [11]。ILC2 本身也产生 IL-13，作用于上皮细胞进一步诱导警报素表达，形成放大环路。此外，Th2 细胞因子与警报素之间形成的正反馈环路是维持和放大 T2 炎症的关键机制。在 CRSwNP 鼻上皮细胞中，IL-4 与 OSM 协同诱导 TSLP 的合成与释放，增强其翻译后加工激活能力，这依赖于 STAT6 信号通路，并涉及前蛋白转化酶枯草溶菌素/kexin 3 型（proprotein convertase subtilisin/kexin type 3,PCSK3）的表达上调[17]。鼻息肉来源的巨噬细胞在 EOS 型 CRSwNP 中对 IL-4 或 SEB 刺激同样表现出 TSLP 和 OSM 表达上调，非上皮细胞来源的警报素也在 Th2 细胞因子诱导下参与炎症放大[32]。IL-4/IL-13 信号轴通过诱导多种细胞产生警报素，形成自我增强循环[33]。缺氧和微生物产物等环境因素，显著增强警报素的表达和活性。在变应性鼻炎大鼠鼻黏膜上皮细胞中，缺氧条件显著促进了 TSLP、IL-33 和 ST2 的表达，进一步放大了 TSLP 与 IL-33/ST2 之间的协同促增殖和抗凋亡效应[34]。即使敲低 TSLP，缺氧仍能独立诱导 IL-33 表达，环境因素可以直接作用于警报素系统[34]。微生物产物在 CRSwNP 的发病中扮演重要角色，SEB 刺激上调 EOS 型 CRSwNP 患者鼻息肉来源巨噬细胞中 TSLP 和 OSM 的表达[32]。关于警报素间是否存在功能冗余或特异性分工，目前尚不能得出确定结论。

5. 生物标志物与疾病严重度

警报素的表达水平与疾病的临床严重程度密切相关，使其成为潜在的非侵入性生物标志物。在 EOS 型 CRSwNP 中，鼻分泌物 TSLP、IL-25 升高与组织 EOS 浸润及 Lund-Mackay 评分相关；血清 IL-33 及其受体 ST2 联合检测对预测复发具有一定价值；鼻息肉组织或血清 IL-25 可用于评估口服激素敏感性及生活质量[14,31]。IL-33 还参与中性粒细胞募集及 Th1 相关炎症，可能在非 T2 或混合炎症表型中发挥作用。CRSwNP 患者下鼻甲和中鼻甲组织中的 TSLP 水平升高，并与术前呼出气一氧化氮（fractional exhaled nitric oxide,FeNO）水平呈正相关；而较低的组织 TSLP 水平则预示术后鼻窦结局测试-22（sinonasal outcome test-22,SNOT-22）评分有更好的改善，TSLP 可作为评估术后疗效的预测指标[23]。外周血中 TSLP 和 TSLPR 的 mRNA 表达水平在 CRSwNP 患者中显著升高，将 TSLP 和 TSLPR 表达检测与外周血 EOS 计数相结合，可作为识别低 EOS 患者的一种更特异的生物标志物。IL-33 在鼻息肉组织中的表达水平与术后 CT 上骨炎严重程度以及血 EOS 数量呈正相关[20]。这共同支持了警报素在反映 CRSwNP 疾病活动度、严重程度及预后方面具有潜在的临床应用价值，但仍需在更大规模、不同内型的队列中进行验证。

6.靶向上皮源性警报素的治疗策略

针对 T2 炎症下游的生物制剂已在重症 CRSwNP 的治疗中显示出显著的临床疗效[35]。CRSwNP 常涉及多种炎症内型的重叠，单纯阻断下游单一关键细胞因子无法完全控制所有患者的炎症反应。作为炎症级联的上游启动节点，靶向上皮源性警报素的生物制剂同时调节多条炎症通路，有望解决下游靶向治疗的部分局限性，成为精准治疗的重要前进方向。

抗 TSLP 单抗替泽普利单抗(tezepelumab)是目前唯一针对 TSLP 完成III期临床试验并展现显著疗效的药物。在 52 周治疗中，其能在客观上缩小息肉体积并缓解患者的主观鼻塞感受，并且显著降低 CRSwNP 患者再次手术或使用系统性糖皮质激素的比例[36]。其疗效与度普利尤单抗（dupilumab，抗 IL-4Rα）总体相当，优于抗 IL-5、IL-5Rα 或 IgE 生物制剂。一项针对国人的 II a 期随机对照试验评估了另一种抗 TSLP 单抗 CM326 在未控制 CRSwNP 患者中的疗效与安全性，16 周治疗期后，其显著改善鼻息肉评分并降低外周血和息肉组织中的 EOS 计数以及血浆 IL-13 和 IL-5 水平[37]。

针对 IL-33 的靶向治疗（如 Etraximab、Itepekimab）也已被视为 CRSwNP 的新兴策略。目前尚缺乏这些药物在 CRSwNP 患者中高质量临床试验结果数据，临床疗效和安全性有待验证。目前尚缺乏针对 IL-25 或其受体的单克隆抗体在 CRSwNP 中的临床试验数据，其治疗价值有待进一步研究。

生物制剂取得了显著进展，但 CRSwNP 的治疗仍面临挑战，包括疾病内型的地理差异、长期安全性以及部分患者的无响应现象。探索联合治疗策略、开发局部给药系统以及针对上皮修复与炎症抑制的双重干预手段，将是优化 CRSwNP 长期管理、降低术后复发率并提高患者生活质量的关键方向。

7.小结

CRSwNP 是以 T2 炎症为主导的异质性上气道疾病。TSLP、IL-33 和 IL-25 通过协同或

10.12201/bmr.202611.00008V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00008
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

级联调控构建自我放大的 T2 炎症级联，但在细胞来源、诱导条件及对免疫细胞亚群的激活强度上存在差异。目前直接比较三者功能差异和协同效应的证据有限，且多为体外或动物模型研究。针对警报素通路的靶向治疗已有生物制剂展现初步疗效，但长期安全性、最优治疗人群筛选及停药后复发风险仍未充分解答。探究与 EOS 浸润鼻息肉相关的临床指标，为鼻息肉的精准诊治提供新的思路。

参考文献：

[1] Mullol J, Sastre J, Domínguez-Ortega J, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis without/with nasal polyps according to severity in Spain[J/OL]. Rhinology, 2024, 62(4): 421-431.
[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.慢性鼻窦炎诊断和治疗指南（2024）[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2025,60(3):221.
[3] Fokkens W J, Lund V J, Hopkins C, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020[J]. Rhinology, 2020, 58(Suppl S29): 1-464.
[4] Peters A, Heffler E, Buchheit K, et al. Comparing baseline characteristics of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps with and without asthma in the AROMA registry[J]. J Asthma Allergy, 2025, 18: 1041-1049.
[5] Ryu G, Kim D W. Th2 inflammatory responses in the development of nasal polyps and chronic rhinosinusitis[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2020, 20(1): 1-8.
[6] Petalas K, Konstantinou G N. Chronic rhinosinusitis at the interface of type 2 inflammation, epithelial barrier dysfunction, and microbiome dysbiosis[J]. Microorganisms, 2026, 14(2): 386.
[7] Heffler E, Malvezzi L, Boita M, et al. Immunological mechanisms underlying chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2018, 14(9): 731-737.
[8] Nakayama T, Tsunemi Y, Kashiwagi T. Epithelial cell dynamics: key drivers of type 2 inflammation in eosinophilic chronic rhinosinusitis[J]. Auris Nasus Larynx, 2025, 52(4): 354-361.
[9] De Corso E, Hellings P W, Fokkens W J, et al. Thymic stromal lymphopoietin (TSLP): evidence in respiratory epithelial-driven diseases including chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2024, 25(1): 7.
[10] Wang C, Yan B, Zhang L. The epithelium-derived inflammatory mediators of chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2020, 16(3): 293-310.
[11] Piazzetta G L, Lobello N, Di Agostino S, et al. Mucosal remodeling in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: the role of innate lymphoid cells and reprogramming under IL-4Rα blockade[J]. Int J Mol Sci, 2026, 27(4): 1992.
[12] Dogan M, Sahin M, Yenisey C. Increased TSLP, IL-33, IL-25, IL-19, IL-21 and amphiregulin (AREG) levels in chronic rhinosinusitis with nasal polyp[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2019, 276(6): 1685-1691.
[13] Kimura S, Pawankar R, Mori S, et al. Increased expression and role of thymic stromal lymphopoietin in nasal polyposis[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2011, 3(3): 186.
[14] Peters A T, Han J K, Heffler E, et al. Thymic stromal lymphopoietin as a therapeutic target in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps[J]. Clin Exp Immunol, 2025, 219(1): uxaf041.
[15] Kawakita K, Kouzaki H, Murao T, et al. Role of basal cells in nasal polyp epithelium in the pathophysiology of eosinophilic chronic rhinosinusitis (eCRS)[J]. Allergol Int, 2024, 73(4): 563-572.
[16] Kim D K, Jo A, Lim H S, et al. Enhanced type 2 immune reactions by increased IL-22/IL-22Ra1 signaling in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2020, 12(6): 980-993.
[17] Wang B F, Cao P P, Norton J E, et al. Evidence that oncostatin M synergizes with IL-4 signaling to induce TSLP expression in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. J Allergy Clin Immunol, 2023, 151(5): 1379-1390.e11.
[18] Jiang S, Zhang B, Wen S, et al. NOX2 mediates NLRP3/ROS facilitating nasal mucosal epithelial inflammation in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. Heliyon, 2024, 10(18): e38029.
[19] Zahedi F D, Abdullah B, Tantilipikorn P. Biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: from downstream cytokine blockade to upstream epithelial targets[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2026, 26(3): 149-156.
[20] Porfire Irimia I M, Berindan-Neagoe I, Budisan L, et al. Tissue interleukin-33: a novel potential regulator of innate immunity and biomarker of disease severity in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. J Clin Med, 2023, 12(24): 7537.
[21] Cayrol C, Girard J P. Interleukin-33 (IL-33): a critical review of its biology and the mechanisms involved in its release as a potent extracellular cytokine[J]. Cytokine, 2022, 156: 155891.
[22] Ogasawara N, Klingler A I, Tan B K, 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.
[23] Yu S E, Olonisakin T F, Moore J A, et al. The association of TSLP and IL-4 with patient-reported outcome measures in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. Am J Rhinol Allergy, 2025, 39(2): 118-127.
[24] Zhang L, Jiang L L, Cao Z W. Interleukin-33 promotes the inflammatory reaction in chronic rhinosinusitis with nasal polyps by NF-κB signaling pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(20): 4501-4508.
[25] Borowczyk J, Shutova M, Brembilla N C, et al. IL-25 (IL-17E) in epithelial immunology and pathophysiology[J]. J Allergy Clin Immunol, 2021, 148(1): 40-52.
[26] Mindt B C, Krisna S S, Duerr C U, et al. The NF-κB transcription factor c-Rel modulates group 2 innate lymphoid cell effector functions and drives allergic airway inflammation[J]. Front Immunol, 2021, 12: 664218.

10.12201/bmr.202611.00008V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00008
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

[27] Topczewska P M, Rompe Z A, Jakob M O, et al. ILC2 require cell-intrinsic ST2 signals to promote type 2 immune responses[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1130933.
[28] Wang D, Hu L, Chen J, et al. mTORC1 signaling in group 2 innate lymphoid cells coordinates neuro-immune crosstalk in allergic lung inflammation[J]. Nat Commun, 2025, 17(1): 62.
[29] Tang J, Sun H, Chang H, et al. Brg1-imprinted chromatin status controls effector and memory group 2 innate lymphoid cell metabolism to exacerbate allergic lung inflammation[J]. J Allergy Clin Immunol, 2026, 157(1): 155-175.
[30] Yu Q, Song R, Ba Y, et al. Role of ILC2s as potential effector cells of IL-25-mediated type 2 inflammation in chronic rhinosinusitis with nasal polyps in China[J]. J Inflamm Res, 2025, 18: 10795-10805.
[31] Cheng F, Wang Y, Gao Y, et al. Current understanding of epithelial-derived alarmins in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2025, 68(1): 59.
[32] Cha H, Jo A, Lim H S, et al. Responses of nasal polyp-derived macrophages to inflammatory cues and potential pathological roles in type 2 chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. Clin Exp Otorhinolaryngol, 2025-11-27.
[33] Chen J, Zhang C, Zhang Q, et al. Targeting IL-4/IL-13 signaling pathways in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: from mechanisms to therapies[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2025, 68(1): 87.
[34] Huang R, Mao W, Wang G, et al. Synergistic relationship between TSLP and IL-33/ST2 signaling pathways in allergic rhinitis and the effects of hypoxia[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2020, 10(4): 511-520.
[35] Shishodia S, Haloob N, Hopkins C. Antibody-based therapeutics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. Expert Opin Biol Ther, 2024, 24(6): 491-502.
[36] Lipworth B J, Han J K, Desrosiers M, et al. Tezepelumab in adults with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. N Engl J Med, 2025, 392(12): 1178-1188.
[37] Xian M, Lan F, Yan B, et al. An anti-TSLP monoclonal antibody for uncontrolled CRSwNP: the DUBHE randomized clinical trial[J]. Nat Commun, 2025, 16(1): 8607.

10.12201/bmr.202611.00008V1