

# IL-33/ST2信号通路在慢性鼻窦炎伴鼻息肉中的作用研究进展

李晨瑜<sup>1</sup>, 袁芳<sup>2</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海省人民医院耳鼻喉科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年8月19日; 录用日期: 2022年9月12日; 发布日期: 2022年9月21日

## 摘要

白细胞介素-33 (interleukin 33, IL-33)作为白介素-1 (interleukin-1, IL-1)家族的细胞因子, 其属于第11个炎症因子, 同时也是辅助性T细胞2 (T helper cell 2, Th2)产生的炎症因子之一, IL-33作为一种前炎症细胞因子, 通常在上皮细胞、内皮细胞和成纤维细胞中表达, 当组织受到病原体攻击、感染或组织坏死时, 通常与特异性受体生长刺激表达基因2蛋白(growth stimulation expressed gene 2, ST2)结合后激活细胞内相关信号通路, 进而参与并调控先天性和获得性免疫反应, 促进Th2型炎症细胞因子的表达, 表现为相应的Th2型炎症状态。而慢性鼻窦炎伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)属于Th2型炎症疾病的代表之一, 其炎症状态极为明显, 因此, 研究IL-33/ST2信号通路在慢性鼻窦炎伴鼻息肉中的作用对日后疾病的治疗具有重要意义。本文就IL-33/ST2信号通路在慢性鼻窦炎伴鼻息肉中的作用研究进展进行综述。

## 关键词

IL-33/ST2信号通路, 细胞因子, 慢性鼻窦炎, 鼻息肉

# Research Progress on the Role of IL-33/ST2 Signaling Pathway in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps

Chenyu Li<sup>1</sup>, Fang Yuan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Department of Otolaryngology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Aug. 19<sup>th</sup>, 2022; accepted: Sep. 12<sup>th</sup>, 2022; published: Sep. 21<sup>st</sup>, 2022

## Abstract

As a cytokine of interleukin-1 (IL-1) family, interleukin-33 (IL-33) belongs to the 11th inflammatory cytokine and one of the inflammatory cytokines produced by Th2. As a pro-inflammatory cytokine, IL-33 is usually expressed in epithelial cells, endothelial cells and fibroblasts when tissues are attacked by pathogens, infected or necrotic. It is usually combined with the specific receptor growth stimulation expressed gene 2 (ST2) protein to activate intracellular related signaling pathways, and then participate in and regulate the innate and acquired immune responses, and promote the expression of Th2-type inflammatory cytokines. It shows the corresponding Th2 inflammatory state. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) is one of the representatives of Th2 inflammatory diseases, and the inflammatory state is more obvious. It is of great significance to study the role of IL-33/ST2 signaling pathway in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in the future. This article reviews the research progress of IL-33/ST2 signaling pathway in chronic rhinosinusitis with nasal polyps.

## Keywords

IL-33/ST2 Signaling Pathway, Cytokines, Chronic Rhinosinusitis, Nasal Polyps

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

慢性鼻窦炎伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)是一种常见的上呼吸道慢性炎症性疾病,其特征是明显的基质水肿和炎性细胞浸润,目前驱动辅助性 T 细胞 2 (T helper cell 2, Th2)介导的 CRSwNP 的细胞和分子机制尚不清楚,且国内外在免疫层面对于与 CRSwNP 相似的 Th2 型炎症如变应性鼻炎、哮喘与 IL-33/ST2 信号通路之间的研究较多,而 IL-33/ST2 信号通路与 CRSwNP 的 Th2 型炎症反应的研究相对较少。所以,基于“同一气道,同一疾病”的理论,对 IL-33/ST2 信号通路在 CRSwNP 发病中的作用进行探讨,以进一步探索 CRSwNP 的发病机制,那么对于 CRSwNP、甚至于难治性的鼻窦炎,我们将来是否可以不用反复手术,甚至不用手术,通过阻断 IL-33/ST2 信号通路或者针对 IL-33 或 ST2 的靶向治疗提供更精准和个性化的治疗来达到治疗疾病的目的。本文就 IL-33/ST2 信号通路在 CRSwNP 发病中的作用进行综述,以期对 CRSwNP 的治疗提供新的治疗思路及治疗靶点。

## 2. IL-33 概述

白细胞介素-33 (interleukin 33, IL-33)首次在人体组织中观察到内源性 IL-33 蛋白和 mRNA,被命名为高内皮微静脉的核因子[1],2005 年被确定为白介素-1 (interleukin-1, IL-1)超家族的新成员[2] [3]。IL-33 不仅是一种细胞内核因子,也是一种细胞外细胞因子,具有双重生物学功能,IL-33 可诱导变应性鼻炎、哮喘、特应性皮炎、过敏性紫癜等 Th2 型免疫炎症反应,同时也在动脉硬化症、肥胖症、2 型糖尿病等疾病中起保护作用。在细胞内,IL-33 被发现具有转录再吸收特性,而核 IL-33 通过减少核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)触发的基因表达,从而抑制促炎症信号[4]。相反,在细胞外,IL-33 作为一种细胞因子通过与跨膜型 ST2 (transmembrane ST2 isoform, ST2L)结合,上调细胞核中 NF- $\kappa$ B 复合物的 p65 亚基,并促进相关细胞的炎

症过程[5]。

## 2.1. IL-33 的分子结构

IL-33 在各种类型的免疫细胞(如巨噬细胞和树突状细胞)以及非免疫细胞(包括内皮细胞、上皮细胞和平滑肌细胞)组成性表达[6]。人 IL-33 基因位于 9 号染色体短臂 9p24 的位置(9p24.1), 在小鼠中位于 19 号染色体(19qC1), 人和小鼠 IL-33 cDNA 分别编码 270 和 266 个氨基酸的多肽, 相应全长蛋白质的分子量分别为 30 kDa 和 29.9 kDa [7]。最近的研究表明, IL-33 基因的一些单核苷酸多态性与炎症性疾病有关, 如慢性鼻窦炎、哮喘、过敏性鼻炎和类风湿性关节炎[3]。

## 2.2. IL-33 受体的表达

IL-33 的活性通过复杂的 IL-33 受体(ST2)介导, 其受体在参与气道炎症的免疫细胞上高表达, 包括第 2 组先天淋巴细胞(group 2 innate lymphoid cells, ILC2s)、调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)、Th2 细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK) [8] [9] [10], 此外在内皮细胞、上皮细胞和成纤维细胞上也有表达[3], 因此 IL-33 在机体免疫反应中起到重要作用。

## 2.3. IL-33 的生物学特性

在稳态条件下, IL-33 作为全长蛋白质储存在细胞核中, 并作为转录因子[11], 正常人体组织中, IL-33 在内皮细胞和上皮细胞的细胞核中大量表达[12]。机械应力可能导致低水平的 IL-33 释放, 而当广泛的细胞或组织损伤和/或细胞坏死时, 坏死细胞可从细胞核中释放高水平具有生物活性的全长蛋白(即 IL-33 全长前体)到细胞外环境中[6] [13], IL-33 全长前体(IL-33 full length, IL-33FL)是一种具有生物活性的细胞因子, 是 IL-33 的一种真正的生物活性形式, 可以在靶细胞中诱导 ST2 依赖的 NF $\kappa$ B 活性和细胞因子的产生[6] [14]。其可被中性粒细胞或肥大细胞等炎症细胞的蛋白酶在细胞外分解。IL-33FL 具有生物活性, 但是它的切割会产生表现出 10 到 30 倍的高活性成熟形式[12]。所以 IL-33 的蛋白分解是气道炎症的重要调节机制, 蛋白酶和蛋白酶抑制剂之间的平衡对这种调节至关重要。IL-33 释放后, 通过激活相应受体表达的细胞, 增加 Th2 细胞因子如 IL-4、IL-5 和 IL-13 的表达, 触发炎症反应, 从而作为一种应激诱导的警报蛋白来维持体内平衡, 提醒免疫系统细胞或组织受损。

## 3. IL-33/ST2 信号通路

ST2 是 IL-33 的特异性受体, 主要由 2 种蛋白异构体组成, 包括跨膜型 ST2 (trans-membrane ST2, ST2L) 和可溶型 ST2 (soluble growth stimulation expressed gene 2, sST2)。IL-33 与 ST2L 结合将激活相应细胞内的信号通路, 而 sST2 作为一种诱骗受体, 与其结合将抑制其生物活性。

在细胞外, IL-33 作为一种细胞因子发挥作用。通过与 ST2L 结合, 将募集 IL-1 受体辅助蛋白(IL-1 receptor accessory protein, IL-1RAcP), 使 IL-1RAcP 与 ST2L 形成异二聚体复合物, 然后, IL-33/ST2/IL1RAcP 复合物通过激活髓样分化初级应答蛋白 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88)、IL-1R 相关激酶 1 (IL-1 receptor associated kinase1, IRAK1)和 IL-1R 相关激酶 4 (IL-1 receptor associated kinase4, IRAK4)以及肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (tumor necrosis factor receptor associated factor 6, TRAF6)诱导信号传导, 最终激活 MAP 激酶和 NF $\kappa$ B 转录因子[2]。靶细胞中 IL-33 激活的信号通路与 IL-1 和 IL-18 激活的信号通路非常相似。因此, ST2、IL-1R 和 IL-18R 在靶细胞上的差异表达可能是解释 IL-33 的独特生物学效应的关键[12]。

两个关键机制在体内调节 IL-33 诱导的 ST2 活性。其一, sST2 是通过选择性剪接产生的, 并作为解环受体竞争性抑制 ST2L [3], 抑制 IL-33 诱导的免疫反应。其二, 单一免疫球蛋白 IL-1R 相关受体(single immunoglobulin domain IL-1R related molecule, SIGIRR/Toll IL-1R8 (TIR8))可负性调节受体复合物的活

性, 从而导致下游相关基因表达的降低[15]。

## 4. IL-33 与慢性鼻窦炎伴鼻息肉

### 4.1. 慢性鼻窦炎伴鼻息肉概述

慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)是一种广泛的临床综合征, 是指病程超过 12 周, 临床表现为反复发作的鼻塞、流脓涕、头痛及嗅觉缺失等症状, 是鼻腔粘膜和鼻窦粘膜的弥漫性炎症过程。根据其有无鼻息肉, 可分为不伴鼻息肉的慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis without nasal polyps, CRSsNP)和伴鼻息肉的慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)两大类型, 分别与辅助性 T 细胞 1 (T helper cell 1, Th1)和辅助性 T 细胞 2 (T helper cell 2, Th2)细胞因子极化有关, 表现为两种症状和炎症特征不同的表型。其作为一种上呼吸道疾病, 常与哮喘、慢性阻塞性肺疾病等下呼吸道疾病合并存在, 严重影响病人的生活质量和身体健康。CRSwNP 在组织学上, 又分为嗜酸性粒细胞性 CRSwNP (eosinophilic CRSwNP, ECRSwNP)和非嗜酸性粒细胞性 CRSwNP (non-eosinophilic CRSwNP, NECRSwNP)。据 2020 年欧洲鼻窦炎和鼻息肉意见书解读指出慢性鼻窦炎和鼻息肉的全球患病率为 5%~12% [16]。慢性鼻窦炎影响了美国 16%、欧洲 10.9%的成年人的生活质量[17]。影响大约 3900 万美国人的经济直接成本负担估计为每年 100 亿至 130 亿美元占成人抗生素处方的五分之一[18]。在中国, CRS 总体患病率为 8%, 男性的患病率略高[19]。所以在鼻窦炎如此常见多发的情况下, 其治疗尤为重要, 最近在一些研究中发现 IL-33 及其受体在 CRSwNP 表达升高, 并且应用 IL-33 抗体后, 可降低气道炎症反应。这意味着 IL-33/ST2 信号通路可能在 CRSwNP 的发生发展中发挥作用[20]。

### 4.2. IL-33/ST2 在慢性鼻窦炎伴鼻息肉中的相关作用机制

IL-25、IL-33 和胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)是主要由上皮细胞产生的细胞因子, 被认为是 Th2 炎症反应的始作俑者。其中 IL-33 可以激活多种先天性和适应性免疫细胞, 主要调控 Th2 细胞和嗜酸性反应, 尽管最近的一些研究检测到 CRSwNP 中 IL-33 的表达, 但其在 CRSwNP 发病机制中的作用仍知之甚少。

#### 4.2.1. 气道粘液高分泌

粘液产生是维持气道健康的主要防御机制。然而, 粘液分泌过多是慢性鼻窦炎、哮喘和慢性阻塞性肺疾病的常见病理特征, 导致上下呼吸道粘液纤毛功能障碍。在 Ishinaga H 等人[21]研究中, 通过收集了 ECRSwNP 患者和 NECRSwNP 患者的鼻息肉样本提供了明确的证据, 表明与 NECRSwNP 相比, ECRSwNP 中 IL-33mRNA 的表达显著上调。此外, 还首次发现 IL-33 在没有免疫细胞介导的情况下, 可提高杯状细胞多个标记物(FOXA3 和 MUC5B)的水平, 并抑制纤毛细胞标记物(FOXJ1)的表达, 表明 IL-33 被证明是一种强大的粘液分泌促进剂, 导致粘蛋白基因和蛋白表达增加, 以及杯状细胞增生的直接证据, 明确 IL-33 对 ECRSwNP 中粘液过度生成的强烈作用。

#### 4.2.2. 缺氧

鼻息肉最重要的组织特征是组织高度水肿, 血管内皮生长因子增加血管通透性, 导致血浆外渗、细胞外液增多和细胞外基质蓄积, 促使组织发生水肿。杨琳红等人[22]认为缺氧、感染、炎症均可能通过激活鼻黏膜上皮细胞中缺氧诱导因子-1 (hypoxic inducible factor-1, HIF-1)而促进血管相关因子(血管内皮生长因子、一氧化氮合酶)的大量表达, 进而进一步参与鼻息肉的形成。此外, 缺氧造成的组织损伤还可导致局部炎症反应的发生, 促使炎症介质的释放。而在 CRSwNP 中, 由于各种病理原因, 如鼻粘膜水肿, 低氧持续存在。在缺氧条件下, 鼻上皮细胞中 TSLP 和 IL-33/ST2 的表达增加, 当 TSLP 被敲除时, 鼻上

皮细胞中 IL-33 和 ST2 的表达仍高于对照组, 表明缺氧也独立诱导 IL-33 表达, 这与 Sun 等人[23]在炎症性肠病研究中的发现一致。而且缺氧条件下增加了 TSLP 和 IL-33/ST2 途径正反馈的协同作用[24] [25]。因此, 改善组织和细胞缺氧或抑制缺氧相关信号通路蛋白的表达可能是有效的治疗方法。

#### 4.2.3. 嗜酸性粒细胞

嗜酸性粒细胞也与 IL-33 密切相关。Lam M 等人[26]的研究表明与 CRSsNP 亚组和对照组相比, CRSwNP 亚组的 IL-33 mRNA 表达显著升高。当将 IL-33 表达水平与组织病理学标记物进行比较时, 观察到嗜酸性粒细胞增多的住院患者的 mRNA 和蛋白质表达升高。Song W 等人[27]研究中, 在蛋白质和 mRNA 水平上, CRSwNP 组, 尤其是在 ECRSwNP 组, IL-33 mRNA 过度表达, 并且 IL-33 主要在鼻上皮、腺体和粘膜下炎性细胞中显示出细胞核或细胞质染色。IL-33mRNA 表达与嗜酸性粒细胞数和内镜评分呈正相关, 而与 VAS 评分和 CT 评分无相关性。在 SNOT-20 评分、VAS 评分、内镜评分或 CT 评分方面, ECRSwNP 组和 NECRSwNP 组之间没有显著差异。且 ST2 水平与 ECRSwNP 的症状和 CT 评分以及鼻腔粘膜中 Th2 细胞因子的表达呈正相关。鼻腔 sST2 水平与鼻腔症状呈负相关, 这表明 sST2 可能在炎症中起调节作用[3]。Liu 等人[28]认为, IL-33 及其受体 ST2 可能通过增加嗜酸性粒细胞中 ST2 的表达, 在 CRSwNP 的发病机制中发挥重要作用, 尤其是在 ECRSwNP 中。Reh DD 等人[29]在一项比较 CRSwNP 治疗反应性和耐药性患者中, 来自两组的细胞培养物都暴露于同一病原体相关分子(CpG), 后一组患者的 IL-33 表达显著升高。此外, 还阐明了 IL-33 在上呼吸道上皮中的影响, 以及它通过增强 Th2 型细胞因子在与 CRSwNP 相关的慢性炎症中的潜在作用, 而 Th2 型细胞因子又反过来介导嗜酸性粒细胞的浸润。IL-33 水平升高与疾病严重程度相关, 研究结果表明, 病原体相关分子诱导的 IL-33 表达可能有助于 CRSwNP 术后复发或持续的嗜酸性粒细胞炎症, 加速 CRSwNP 的病理生理机制。另有研究表明, 在小鼠体内给与 IL-33 会导致 IgE 产生、嗜酸性粒细胞增多和杯状细胞增生, 缺乏 IL-33 的小鼠似乎对过敏原诱导的气道过敏有抵抗力也证实了这一点[30]。综上所述, IL-33 似乎是通过招募嗜酸性粒细胞来驱动 CRS 的。IL-33 可能在抑制上皮细胞、腺体、内皮细胞和炎性细胞(嗜伊红细胞和非嗜伊红细胞)的凋亡中发挥关键作用, 进而促进 CRSwNP 中炎性细胞的生长和浸润。IL-33 及其受体 ST2 可能在 CRSwNP 和 ECRS 的发病机制中发挥重要作用。

#### 4.2.4. 中性粒细胞

与 IL-33 和嗜酸性粒细胞呈正相关不同的是, 在 Kim DK 等人[20]的研究中, 发现亚洲 CRSwNP 患者的 IL-33 蛋白水平显著升高。但其结果表明, 与 ECRSwNP 相比, NECRSwNP 中 IL-33 蛋白水平升高。此外, 对 IL-33 与内源性炎症细胞之间相关性的分析表明, NECRSwNP 中的 IL-33 水平与中性粒细胞的标记物数量呈正相关, 但与嗜酸性粒细胞的标记物数量呈负相关。在动物研究中, 观察到与 CRS 组相比, CRS+抗 IL-33 组的中性粒细胞浸润减少。然而, 两组间嗜酸性粒细胞浸润无显著差异。此外, 通过抗 IL-33 治疗, 证实了细胞因子(IFN- $\gamma$ /IL-17A/TGF- $\beta$ 1)、粘附分子(ICAM-1/VCAM-1)和中性粒细胞募集趋化因子(CXCL2)的表达降低, 这些细胞因子、粘附分子和趋化因子与中性粒细胞募集密切相关。表明 IL-33 可能通过中性粒细胞募集在 CRS 的发病中发挥作用, 抗 IL-33 抗体通过减少小鼠模型中中性粒细胞的募集, 对 CRS 具有抑制作用。这种 IL-33 与中性粒细胞呈正相关现象可能与中性粒细胞的蛋白酶分解有关, 其被蛋白酶组织蛋白 G、弹性蛋白酶、蛋白酶-3 等分解为更高活性较短形式的 IL-33 片段, 对 IL-33 的激活起重要作用, 在 Van Nevel S 等人[31]的研究中表明, IL-33 能被包括 ALT 在内的过敏原蛋白所水解, 而中性粒细胞蛋白酶在其中发挥了很大作用。

#### 4.2.5. 2 型固有淋巴细胞(Type 2 Innate Lymphoid Cells, ILC<sub>2s</sub>)

ILC<sub>2s</sub> 是一个异质性细胞家族的成员, 具有淋巴形态, 缺乏谱系标记物的表达, 这些固有淋巴细胞存

在于肺、肠道和外周血中,可产生细胞因子 IL-5 和 IL-13,而不依赖于适应性免疫反应。在动物模型中,这些细胞在清除蠕虫感染和发展气道高反应性方面起着重要作用。鉴于 IL-5 和 IL-13 在嗜酸性和杯状细胞增生的诱导中很重要,这些细胞与以 Th2 细胞为主的疾病有关[26]。Shaw JL 等人[32]的研究表明,CRSwNP 的病变粘膜中固有淋巴细胞的百分比显著升高,且与 CRSsNP 和健康对照组患者相比,CRSwNP 患者的筛窦粘膜中 ST2 的表达显著升高。其研究证实在 CRSwNP 的病变粘膜中,ILC 区是 IL-13 的主要来源,而不是肥大细胞或 T 细胞。鼻腔上皮细胞对常见环境真菌产生的 IL-33 可能促使 CRSwNP 中 IL-13 的产生,进而促进这些患者中典型的粘膜分泌和组织嗜酸性粒细胞增多。这些数据表明,鼻腔上皮细胞衍生的 IL-33 和 IL-33 反应的固有淋巴细胞群在 CRSwNP 的病理生理学中发挥作用。

#### 4.2.6. 肥大细胞/嗜碱性粒细胞

由于 IL-33 受体在肥大细胞及嗜碱性粒细胞上也有表达,IL-33 还可通过肥大细胞诱导促炎细胞因子和趋化因子的产生,并增强脱颗粒,刺激嗜碱性粒细胞和嗜酸性粒细胞,增强 IL-13 驱动的交替激活巨噬细胞的极化。Shaw JL [33]之前的研究已经证实,与 CRSsNP 非依赖性特异性患者相比,CRSwNP 患者炎症筛窦粘膜中 CD4<sup>+</sup> T 细胞和肥大细胞的频率增加,并且这些细胞可能有助于在 CRSwNP 患者炎症筛窦粘膜中观察到 ST2 的高表达。Gordon 等人[34]发现嗜碱性粒细胞也是 IL-33 在哮喘中的生物活性靶标。作为对 IL-33 刺激的反应,嗜碱性粒细胞可通过 MyD88 通路表达 ST2 并产生 Th2 细胞因子,如 IL-4、IL-5 和 IL-13。

## 5. 小结与展望

慢性鼻窦炎作为我国的常见病及多发病,病程长病情顽固,严重影响着患者的正常生活及工作,其中 CRSwNP 的症状更为严重,手术治疗复发率居高不下,且 ECRSwNP 伴有粘液高分泌和持续气道炎症,属于难治性鼻窦炎的范畴,其治疗一直是鼻科临床难题。近来,IL-33/ST2 作为调控免疫反应的关键信号分子,现有研究主要为动物实验研究及临床观察,其在 CRSwNP 上具体的作用机制仍需进一步探索,目前 IL-33 抗体在动物研究上已有初步成效,因此有望通过阻断 IL-33/ST2 信号通路实现 CRSwNP 精准治疗。

## 参考文献

- [1] Baekkevold, E.S., Roussigné, M., Yamanaka, T., Johansen, F.E., Jahnsen, F.L., Amalric, F., Brandtzaeg, P., Erard, M., Haraldsen, G. and Girard, J.P. (2003) Molecular Characterization of NF-HEV, a Nuclear Factor Preferentially Expressed in Human High Endothelial Venules. *The American Journal of Pathology*, **163**, 69-79. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63631-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63631-0)
- [2] 刘果, 刘锋. IL-33/ST2 信号通路在变应性鼻炎中的研究进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2020, 34(6): 565-568. <https://doi.org/10.13201/j.issn.2096-7993.2020.06.020>
- [3] Ding, W., Zou, G.L., Zhang, W., Lai, X.N., Chen, H.W. and Xiong, L.X. (2018) Interleukin-33: Its Emerging Role in Allergic Diseases. *Molecules*, **23**, Article No. 1665. <https://doi.org/10.3390/molecules23071665>
- [4] Ali, S., Mohs, A., Thomas, M., Klare, J., Ross, R., Schmitz, M.L. and Martin, M.U. (2011) The Dual Function Cytokine IL-33 Interacts with the Transcription Factor NF-κB to Dampen NF-κB-Stimulated Gene Transcription. *The Journal of Immunology*, **187**, 1609-1616. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1003080>
- [5] Choi, Y.S., Park, J.A., Kim, J., Rho, S.S., Park, H., Kim, Y.M. and Kwon, Y.G. (2012) Nuclear IL-33 Is a Transcriptional Regulator of NF-κB p65 and Induces Endothelial Cell Activation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **421**, 305-311. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.04.005>
- [6] Lüthi, A.U., Cullen, S.P., McNeela, E.A., Duriez, P.J., Afonina, I.S., Sheridan, C., et al. (2009) Suppression of Interleukin-33 Bioactivity through Proteolysis by Apoptotic Caspases. *Immunity*, **31**, 84-98. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2009.05.007>
- [7] 彭海森, 朱新华. IL-33/ST2 信号通路在变应性鼻炎发病机制中的研究进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 33(10): 910-914. <https://doi.org/10.13201/j.issn.1001-1781.2019.10.003>

- [8] Cayrol, C. and Girard, J.P. (2014) IL-33: An Alarmin Cytokine with Crucial Roles in Innate Immunity, Inflammation and Allergy. *Current Opinion in Immunology*, **31**, 31-37. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2014.09.004>
- [9] Molofsky, A.B., Savage, A.K. and Locksley, R.M. (2015) Interleukin-33 in Tissue Homeostasis, Injury, and Inflammation. *Immunity*, **42**, 1005-1019. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.06.006>
- [10] Liew, F.Y., Girard, J.P. and Turnquist, H.R. (2016) Interleukin-33 in Health and Disease. *Nature Reviews Immunology*, **16**, 676-689. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.95>
- [11] Saikumar Jayalatha, A.K., Hesse, L., Ketelaar, M.E., Koppelman, G.H. and Nawijn, M.C. (2021) The Central Role of IL-33/IL-1RL1 Pathway in Asthma: From Pathogenesis to Intervention. *Pharmacology & Therapeutics*, **225**, Article ID: 107847. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107847>
- [12] Cayrol, C. and Girard, J.P. (2018) Interleukin-33 (IL-33): A Nuclear Cytokine from the IL-1 Family. *Immunological Reviews*, **281**, 154-168. <https://doi.org/10.1111/imr.12619>
- [13] alabot-Ayer, D., Lamacchia, C., Gabay, C. and Palmer, G. (2009) Interleukin-33 Is Biologically Active Independently of Caspase-1 Cleavage. *Journal of Biological Chemistry*, **284**, 19420-19426. <https://doi.org/10.1074/jbc.M901744200>
- [14] Talabot-Ayer, D., Lamacchia, C., Gabay, C. and Palmer, G. (2009) Interleukin-33 Is Biologically Active Independently of Caspase-1 Cleavage. *J Biol Chem*, **284**, 19420-19426. <https://doi.org/10.1074/jbc.M901744200>
- [15] Bulek, K., Swaidani, S., Qin, J., Lu, Y., Gulen, M.F., Herjan, T., Min, B., Kastelein, R.A., Aronica, M., Kosz-Vnenchak, M. and Li, X. (2009) The Essential Role of Single Ig IL-1 Receptor-Related Molecule/Toll IL-1R8 in Regulation of Th2 Immune Response. *The Journal of Immunology*, **182**, 2601-2609. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0802729>
- [16] 杨钦泰, 孙悦奇, 吴庆武, 史剑波. 2020 年欧洲鼻窦炎和鼻息肉意见书解读[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2020, 55(3): 304-308.
- [17] 陈吉, 孙月, 高亚, 李脊, 杜进涛, 田金徽. 慢性鼻窦炎指南的评价与内容分析[J]. 中国全科医学, 2020, 23(13): 1583-1591.
- [18] Rudmik, L. (2017) Economics of Chronic Rhinosinusitis. *Current Allergy and Asthma Reports*, **17**, Article No. 20. <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0690-5>
- [19] 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.
- [20] Kim, D.K., Jin, H.R., Eun, K.M., Mo, J.H., Cho, S.H., Oh, S., Cho, D. and Kim, D.W. (2017) The Role of Interleukin-33 in Chronic Rhinosinusitis. *Thorax*, **72**, 635-645. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208772>
- [21] Ishinaga, H., Kitano, M., Toda, M., D'Alessandro-Gabazza, C.N., Gabazza, E.C., Shah, S.A. and Takeuchi, K. (2017) Interleukin-33 Induces Mucin Gene Expression and Goblet Cell Hyperplasia in Human Nasal Epithelial Cells. *Cytokine*, **90**, 60-65. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.10.010>
- [22] 杨琳红, 董震, 王维峰. 缺氧因子在人鼻黏膜上皮细胞的表达研究[J]. 中国老年学杂志, 2008, 28(3): 255-257.
- [23] Sun, M., He, C., Wu, W., Zhou, G., Liu, F., Cong, Y. and Liu, Z. (2017) Hypoxia inducible Factor-1 $\alpha$ -Induced Interleukin-33 Expression in Intestinal Epithelia Contributes to mUcosal Homeostasis in Inflammatory Bowel Disease. *Clinical and Experimental Immunology*, **187**, 428-440. <https://doi.org/10.1111/cei.12896>
- [24] Huang, R., Mao, W., Wang, G., Ding, J., Sun, Y., Gao, G., Dong, P. and Sun, Z. (2020) Synergistic Relationship between TSLP and IL-33/ST2 Signaling Pathways in Allergic Rhinitis and the Effects of Hypoxia. *International Forum of Allergy & Rhinology*, **10**, 511-520. <https://doi.org/10.1002/alr.22504>
- [25] 廖波. TSLP, IL-33 及其受体在嗜酸粒细胞性伴有鼻息肉的慢性鼻——鼻窦炎上皮细胞中的相互作用[D]: [博士学位论文]. 武汉: 华中科技大学, 2015.
- [26] Lam, M., Hull, L., Imrie, A., Snidvongs, K., Chin, D., Pratt, E., Kalish, L., Sacks, R., Earls, P., Sewell, W., Harvey, R.J. (2015) Interleukin-25 and Interleukin-33 as Mediators of Eosinophilic Inflammation in Chronic Rhinosinusitis. *American Journal of Rhinology & Allergy*, **29**, 175-181. <https://doi.org/10.2500/ajra.2015.29.4176>
- [27] Song, W., Wang, C., Zhou, J., Pan, S. and Lin, S. (2017) IL-33 Expression in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Its Relationship with Clinical Severity. *ORL*, **79**, 323-330. <https://doi.org/10.1159/000484527>
- [28] Liu, T., Lv, C. and Cao, Z. (2015) Expression and Role of IL-33 and Its Receptor ST2 in Eosinophilic and Non-Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis with nasal Polyps. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, **29**, 1350-1353+1371. (In Chinese)
- [29] Reh, D.D., Wang, Y., Ramanathan Jr., M. and Lane, A.P. (2010) Treatment-Recalcitrant Chronic Rhinosinusitis with Polyps Is Associated with Altered Epithelial Cell Expression of Interleukin-33. *American Journal of Rhinology & Allergy*, **24**, 105-109. <https://doi.org/10.2500/ajra.2010.24.3446>

- 
- [30] Humphreys, N.E., Xu, D., Hepworth, M.R., Liew, F.Y. and Grecis, R.K. (2008) IL-33, a Potent Inducer of Adaptive Immunity to Intestinal Nematodes. *The Journal of Immunology*, **180**, 2443-2449. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.4.2443>
- [31] Van Nevel, S., van Ovest, J., Holtappels, G., De Ruyck, N., Zhang, N., Braun, H., Maes, T., Bachert, C. and Krysko, O. (2021) Neutrophils Affect IL-33 Processing in Response to the Respiratory Allergen *Alternaria alternata*. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 677848. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.677848>
- [32] Shaw, J.L., Fakhri, S., Citardi, M.J., Porter, P.C., Corry, D.B., Kheradmand, F., Liu, Y.J. and Luong, A. (2013) IL-33-Responsive Innate Lymphoid Cells Are an Important Source of IL-13 in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **188**, 432-439. <https://doi.org/10.1164/rccm.201212-2227OC>
- [33] Shaw, J.L., Ashoori, F., Fakhri, S., Citardi, M.J. and Luong, A. (2012) Increased Percentage of Mast Cells within Sinonasal Mucosa of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyp Patients Independent of Atopy. *International Forum of Allergy & Rhinology*, **2**, 233-240. <https://doi.org/10.1002/alr.21021>
- [34] Gordon, E.D., Simpson, L.J., Rios, C.L., Ringel, L., Lachowicz-Scroggins, M.E., Peters, M.C., Wesolowska-Andersen, A., Gonzalez, J.R., MacLeod, H.J., Christian, L.S., Yuan, S., Barry, L., Woodruff, P.G., Ansel, K.M., Nocka, K., Seibold, M.A. and Fahy, J.V. (2016) Alternative Splicing of Interleukin-33 and Type 2 Inflammation in Asthma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **113**, 8765-8770. <https://doi.org/10.1073/pnas.1601914113>