



董亮,主任医师,博士研究生导师,山东省呼吸疾病研究所所长,山东第一医科大学第一附属医院呼吸与危重症医学科主任,山东省五一劳动奖章获得者。牵头并担任国家呼吸疑难病症诊治能力提升工程、国家呼吸临床重点专科建设项目、山东省呼吸区域医疗中心、山东省呼吸重点专科学术带头人,山东省教育厅呼吸生物免疫与再生医学临床转化特色实验室主任,济南市呼吸疾病临床医学研究中心主任。担任山东省新型冠状病毒肺炎医疗救治专家组组长,国家呼吸内科专业医疗质量控制中心专家委员会委员,山东省呼吸内科质量控制中心主任,中华医学会呼吸病分会哮喘学组委员,中华医学会呼吸病

学分会呼吸遗传及罕见病筹备学组委员,中国医师协会呼吸医师分会哮喘与变态反应工作委员会委员,山东省医师协会呼吸疑难罕见病医师分会主任委员,山东省医学会支气管哮喘多学科联合委员会主任委员。累计指导博、硕士研究生70余名,承担医学教学及住院医师等指导工作,获评2021年度山东省优秀研究生指导教师。

以慢性气道疾病等社会高负担医疗难题为研究突破重点,在慢性气道疾病精准靶向治疗与个体化干预策略、高致病性呼吸道病原体感染、呼吸疑难罕见疾病的临床和基础研究等方面取得了显著成绩。证明气道上皮分泌的细胞因子在哮喘发病中的作用,进一步阐释关键细胞因子与固有淋巴样细胞及细胞死亡方式等相互作用所导致的哮喘病理生理改变。探明关键的靶因子或细胞,帮助新型小分子靶向药物或单抗的研发和临床应用,实现个体化精准治疗。

主持并承担国家重点研发计划、国家自然科学基金、山东省重点研发计划科技示范工程等国家级及省部级重点项目10余项,在《Allergy》等呼吸及过敏领域高水平SCI期刊发表论文70余篇。以首位获山东省科技进步二等奖1项,山东医学科技一等奖1项、二等奖1项。

气道上皮及其源性细胞因子与哮喘:思考与展望

张锦涛,董亮

(山东第一医科大学第一附属医院呼吸与危重症医学科 山东省呼吸疾病研究所,山东 济南 250014)

摘要:气道上皮通过与免疫细胞的紧密互作精细调控并维持气道微环境的形成,在哮喘免疫病理进展过程中处于核心地位。气道上皮源性细胞因子被认为在触发和维持哮喘气道炎症中担任关键角色,成为目前哮喘新型药物研发的热门靶点。本文综述气道上皮及其源性细胞因子在哮喘中的作用及相关靶向药物研究进展,为相关研究提供新视角与新思考。

关键词:气道上皮;细胞因子;哮喘;靶向药物;展望

中图分类号:R562 **文献标志码:**A

Airway epithelium and epithelial-derived cytokines in asthma: reflection and outlook

ZHANG Jintao, DONG Liang

(Department of Respiratory, The First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Shandong Institute of Respiratory Disease, Jinan 250014, Shandong, China)

Abstract: The airway epithelium plays a central role in the pathogenesis of asthma by tightly interacting with immune cells and finely regulating the formation of the airway microenvironment. Epithelial-derived cytokines have been recognized as key players in triggering and sustaining airway inflammation in asthma, making them attractive targets for the development of novel asthma drugs. This article provides an overview of the role of the airway epithelium and its derived cytokines in asthma, as well as the progress in research on targeted drugs, offering new perspectives and insights for related studies.

Key words: Airway epithelium; Cytokines; Asthma; Targeted medicine; Outlook

作为肺部与外界环境的交界,气道上皮在抵抗病原体、吸入颗粒侵害的同时,也会通过释放细胞因子从而参与到哮喘的发病机制中^[1]。现有数据表明,哮喘气道上皮中存在细胞损伤和免疫激活的恶性循环,并与异常修复机制相结合,最终导致了哮喘气道上皮的整体病理性改变^[2]。得益于检测手段的进步和高质量临床试验的持续推进,当前对哮喘病理进展中气道上皮改变及其源性细胞因子的免疫致病机制得到了更深层次的理解。随着对气道上皮源性细胞因子在哮喘中关键作用认识的提高,越来越多以其为靶点的生物制剂投入到临床试验中,并已经取得了一系列令人振奋的成果^[3]。本文将就目前气道上皮及其源性细胞因子在支气管哮喘领域中的研究进展进行综述,总结目前仍待解决的问题并展望未来的研究方向。

1 哮喘气道上皮组成的再认识

作为一种动态组织,气道上皮在正常生理状态下通过持续且缓慢的更新以维持其假复层结构。慢性气道炎性环境扰乱正常的气道上皮细胞分化更新,影响细胞多样性及活化状态,最终损害正常的气道上皮功能^[4]。随着检测手段的革新,单细胞测序技术突破了传统组织病理学的局限,提供了更高分辨率的气道上皮景观^[5]。近年来的研究除了聚焦于已被广泛认可的纤毛细胞、基底细胞、杯状细胞和棒状细胞外,气道上皮中还新鉴定了一些稀有的上皮细胞类型,如神经内分泌细胞、簇状细胞和离子细胞等^[5]。在过敏原诱导下,神经内分泌细胞已被证实可以通过分泌降钙素原基因相关肽、 γ -氨基丁酸

等方式直接影响 II 型固有淋巴细胞 (innate lymphoid type-2 cells, ILC2) 的活化及杯状细胞增生^[6]。簇状细胞又称孤化学感官细胞,可表达甜味和苦味受体家族并参与识别多种病原体代谢产物。在 2 型炎症中,簇状细胞是气道上皮释放白介素 (interleukin, IL)-25 的主要来源,从而参与过敏反应^[7]。而对于离子细胞,其在气道上皮内的数量极少 (约占全部气道上皮细胞的 0.45%),且在近端及远端气道中比例相似。基于深度的人肺细胞图谱分析,已有研究发现哮喘免疫信号可以影响离子细胞前体的分化,并进一步改变离子细胞数量和状态,提示稀有细胞也会参与到哮喘气道上皮的免疫病理进展中^[8]。

除了稀有细胞类型外,目前对过敏性炎症诱导下传统气道上皮细胞不同表型的认识也得到了逐步提高。与健康人群相比,哮喘患者气道上皮中的杯状细胞在数量增加的同时,更多地表现出活化状态,包括促炎和重塑相关基因表达上调^[5]。同时,研究发现黏液纤毛细胞 (共表达 *MUC5AC* 和 *FOXJ1* 等主要标志基因,被认为是纤毛细胞向杯状细胞分化的过渡态细胞) 在哮喘气道上皮中显著增加,可进一步解释杯状细胞的来源及产生增多的原因^[5]。值得注意的是,目前的研究结果大多都依赖于单细胞测序技术,还未得到其他结果相互佐证和支持。考虑单细胞在分离、捕获过程中的偏向性损耗,这些气道稀有细胞的价值可能会被低估。

2 气道上皮源性细胞因子与哮喘免疫微环境

因在临床研究和药物试验中取得的巨大成功,

以 IL-25、IL-33、胸腺基质淋巴细胞生成素 (thymic stromal lymphopoietin, TSLP)、高迁移率族蛋白 1 等为代表的气道上皮源性细胞因子受到了更多的关注^[9-10]。近 10 年来,在哮喘研究领域掀起了研究气道上皮源性细胞因子(尤其是“警报素”分子)在气道免疫微环境(图 1)作用的热潮^[11]。本团队也围绕这一研究方向开展了一系列探索性研究,发现并阐明了包括 IL-33、TSLP、FSTL1、TL1A 等关键细胞因子诱发哮喘免疫表型的分子机制,包括维持哮喘气道上皮屏障功能、参与上皮间质转化、与成纤维细胞相互作用等^[12-16]。更多有潜力的气道上皮来源

细胞因子及其广泛作用被不断发现,其已知功能已经不仅限于趋化和募集炎性细胞、抗原提呈细胞的浸润参与气道炎症反应,还可以与其他结构细胞相互作用,直接影响气道高反应和气道重塑的发生^[17]。最新一项关于 TSLP 的研究证实,痰液中的 TSLP 水平与哮喘患者的气道高反应性呈正相关且与 2 型炎症标志物水平无关,其在功能发挥方面不依赖或至少部分不依赖于嗜酸性炎症^[18]。上皮来源细胞因子的重要作用进一步突显了气道上皮在哮喘免疫调节过程中的关键地位,而不仅是发挥物理屏障和纤毛黏液清除作用^[19-20]。

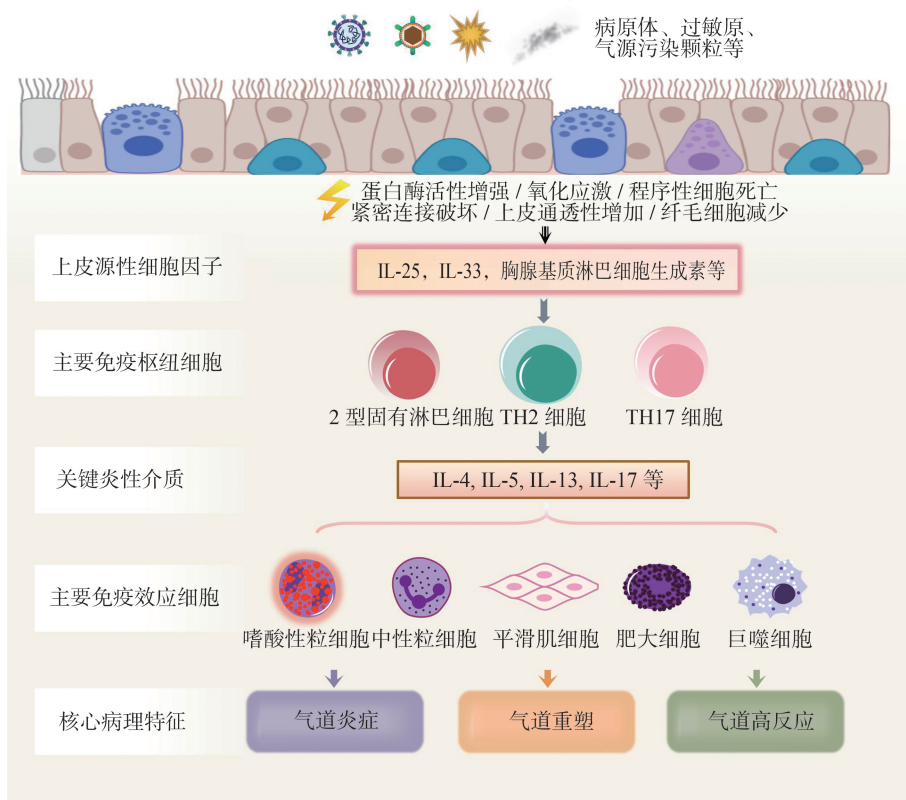


图 1 哮喘气道上皮免疫微环境与核心病理特征

Figure 1 The epithelial-immune microenvironment and core pathologic feature of asthma

随着检测手段和以小鼠为代表的哮喘动物造模方式的成熟,越来越多的哮喘相关免疫机制研究如雨后春笋般涌现。但与此同时,也逐渐暴露出更多的问题。事实上,相较于肝、肾等器官,小鼠气道及肺与人类间的差异非常突出^[21]。仅从解剖层面而言,小鼠呼吸系统的气体流动通过传导气道直接进入支气管肺泡管连接末端的肺泡中,而缺少像人类一样的呼吸性细支气管等进行空间过渡^[22]。除此之外,小鼠气道结构分层和解剖直径大小的巨大差异也会进一步加剧在气源性过敏原诱导过程中两者气道免疫微环境的不同^[17]。哮喘动物模型与患者实际间的不一致性,阻碍了对疾病纵向演变过程

中气道上皮病理改变尤其是气道重塑过程的深入认识。这可能也在一定程度上解释了部分已经得到公认的哮喘关键细胞因子在动物模型中未表现出相当的价值。事实上,从事哮喘领域的研究者们也已经逐渐认识到了包括小鼠 TSLP 缺少短链、IL-33 表达来源与患者不同(小鼠中主要以肺上皮为主)等诸多问题^[23-24]。

针对这些难以解决的问题,目前研究者尝试以气道基底细胞、胚肺细胞等构建气道上皮类器官模型和人源化小鼠。本团队的前期研究也在此基础上进行了一系列尝试并成功构建了基于 IL-33 诱导的人源化哮喘小鼠模型和假复层纤毛上皮模型,更进

一步地贴合了真实气道上皮环境^[25-26]。基于气道上皮类器官模型和气液界面培养,当前的研究者们已经开始逐渐认识到气道上皮似乎仅在过敏炎症进展过程中充当警报素产生和释放的主要来源,而并不参与其引发的后续炎症级联反应^[27]。在现有的证据背景下^[27],哮喘气道上皮缺乏对 IL-33 的特异性转录反应,需要在其他可及的生物样本中寻找可获益于 IL-33 靶向治疗的受试者特征,以确定能够受益的适宜患者群体。作为一种新兴的研究手段,气道上皮类器官培养没有统一的质控标准,这在一定程度上影响了其结果的可重复性和实际价值。同时,受技术条件影响,气道上皮类器官模型的应用优势仍主要体现在涉及黏液高分泌及呼吸道病原体感染的相关研究中^[28-29],其在其他方面的价值还有待进一步挖掘。既往研究在当前的气道上皮类器官模型中引入了更多肺结构/免疫细胞,以丰富其共培养体系,鼠源的肺类器官模型也在人源的基础框架上得以进一步开发及优化^[30]。到目前为止,距离能够真实模拟哮喘患者过敏性炎症背景 and 实际病理状态还有相当长的路要走。但不可否认的是,我们已经接近答案。

3 基于上皮源性细胞因子的哮喘表型分型和靶向治疗

随着哮喘的治疗方式由既往的“一刀切”模式走向个体化时代,哮喘临床治愈的目标似乎已不再遥不可及^[31]。在临床治疗实践中,尽管许多重度哮喘患者有相似的 T_2 炎症或非 T_2 炎症,但不同患者之间驱动炎症的潜在机制可能存在巨大差异,这也导致了其对药物的不同反应^[32]。作为过敏性免疫反应的主要启动者,以趋化因子、警报素因子为代表的气道上皮源性细胞因子被认为处于哮喘炎症级联反应的最上游^[33]。因此,上皮源性细胞因子在更广泛的哮喘表型治疗中展现出巨大的可挖掘潜力和应用前景^[32]。近年来,特泽鲁(TSLP)单抗已率先突出重围,成为目前唯一被批准用于不受哮喘表型限制的重度哮喘治疗生物制剂^[34]。除 TSLP 单抗外,已有的 2 期试验结果也初步显示 IL-33 单抗(itepekimab)在治疗中重度哮喘中的临床有效性^[35]。即使一些候选药物未能在 2 期或 3 期临床试验中证明其益处,但随着对哮喘分型认识的不断深入,这些已验证安全性的药物在更细致哮喘表型患者中的价值仍是值得期待的^[32,36]。

在靶向治疗药物得到快速发展的同时,如何准

确区分并筛选出不同靶向药物的最佳适用患者群体也成为了目前亟需要解决的问题。在已有的临床药物试验中也确实发现了一些特定药物的超反应者(super responders, SR)^[37],但对这些 SR 的共有特征仍不清楚。实际上,到目前为止,即使联合使用哮喘传统诊断标志(嗜酸性粒细胞数、血清总免疫球蛋白 E 水平以及呼出气一氧化氮浓度),也难以准确界定现有的哮喘患者表型^[38]。为了减少和避免过度治疗,仍迫切需要更多兼具可及性和诊断效能的哮喘生物免疫靶标,以准确界定哮喘患者免疫内型。在此背景下,鉴于上皮来源细胞因子的特殊地位,其在哮喘表型分型中的深层次价值还有待进一步挖掘与阐明。在近期一项研究中, Gautam 等^[39]通过检测哮喘患者痰液内主要细胞因子的水平帮助界定患者亚型,成功构建了主要基于上皮警报素(TSLP、IL-33)的哮喘免疫亚型分型模型,并确定了可受益于 TSLP 单抗靶向治疗的哮喘个体。

4 结论与展望

气道上皮结构细胞和免疫细胞互作是目前最有希望开发出哮喘治疗药物的创新方法之一。除了启动过敏性炎症反应外,气道上皮细胞在平滑肌细胞增殖、成纤维细胞分化等方面也发挥着重要作用,使其成为气道重塑的有力发起者,并最终维持气道壁病理的恶性循环^[40]。不可否认的是,进一步理解气道上皮构成及其在哮喘进展过程中的时空改变至关重要。在此基础上,通过类器官模型等方式更真实模拟气道微环境,以确定更多有价值的哮喘分型和治疗靶点,最终达到改善甚至逆转已有气道病理状态的目标。

目前,除了寻找更多有效的潜在治疗靶点,更深入地理解哮喘免疫微环境从而恰当地把握现有药物应用的最佳时机,也可能是改变哮喘结局的关键。一项由屋尘螨诱导的慢性过敏性肺部炎症研究表明,即使通过中和抗体联合靶向所有上皮警报素分子(TSLP、IL-25 和 IL-33)也不会逆转已建立的肺部病理状态。然而,如果将抗体干预提前到过敏性气道炎症诱导开始时,则可显著减轻肺部炎症和气道重塑^[41]。考虑到哮喘免疫病理机制的复杂性,更多临床医生和基础研究者共同参与的合作研究可能对更深入挖掘并理解哮喘相关免疫靶标的潜在价值有帮助,为个体化表型分型和精准治疗提供新思路。

参考文献:

- [1] Albrecht M, Garn H, Buhl T. Epithelial-immune cell interactions in allergic diseases[J]. *Eur J Immunol*, 2024, 54(1): e2249982. doi: 10.1002/eji.202249982.
- [2] Nouredine N, Chalubinski M, Wawrzyniak P. The role of defective epithelial barriers in allergic lung disease and asthma development[J]. *J Asthma Allergy*, 2022, 15: 487-504. doi: 10.2147/JAA.S324080.
- [3] Chen CY, Wu KH, Guo BC, et al. Personalized medicine in severe asthma: from biomarkers to biologics[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 25(1): 182. doi: 10.3390/ijms25010182.
- [4] Hellings PW, Steelant B. Epithelial barriers in allergy and asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(6): 1499-1509.
- [5] Vieira Braga FA, Kar G, Berg M, et al. A cellular census of human lungs identifies novel cell states in health and in asthma[J]. *Nat Med*, 2019, 25(7): 1153-1163.
- [6] Zhang N, Xu J, Jiang C, et al. Neuro-immune regulation in inflammation and airway remodeling of allergic asthma[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 894047. doi: 10.3389/fimmu.2022.894047.
- [7] 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.e7.
- [8] Waghay A, Monga I, Lin B, et al. A deep lung cell atlas reveals cytokine-mediated lineage switching of a rare cell progenitor of the human airway epithelium[J]. *bioRxiv*, 2023. doi: 10.1101/2023.11.28.569028.
- [9] Gauvreau GM, O'byrne PM, Boulet LP, et al. Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(22): 2102-2110.
- [10] Barlow JL, Peel S, Fox J, et al. IL-33 is more potent than IL-25 in provoking IL-13-producing nuocytes (type 2 innate lymphoid cells) and airway contraction[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132(4): 933-941.
- [11] Duchesne M, Okoye I, Lacy P. Epithelial cell alarmin cytokines: frontline mediators of the asthma inflammatory response[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 975914. doi: 10.3389/fimmu.2022.975914.
- [12] Liu T, Liu Y, Miller M, et al. Autophagy plays a role in FSTL1-induced epithelial mesenchymal transition and airway remodeling in asthma[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2017, 313(1): L27-L40.
- [13] Zhang J, Zhang D, Pan Y, et al. The TL1A-DR3 axis in asthma: membrane-bound and secreted TL1A co-determined the development of airway remodeling[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2022, 14(2): 233-253.
- [14] Liu F, Zhang J, Zhang D, et al. Follistatin-related protein 1 in asthma: miR-200b-3p interactions affect airway remodeling and inflammation phenotype[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 109: 108793. doi: 10.1016/j.intimp.2022.108793.
- [15] Guo Z, Wu J, Zhao J, et al. IL-33 promotes airway remodeling and is a marker of asthma disease severity[J]. *J Asthma*, 2014, 51(8): 863-869.
- [16] Cao L, Liu F, Liu Y, et al. TSLP promotes asthmatic airway remodeling via p38-STAT3 signaling pathway in human lung fibroblast[J]. *Exp Lung Res*, 2018, 44(6): 288-301.
- [17] Zhang J, Dong L. Status and prospects: personalized treatment and biomarker for airway remodeling in asthma[J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(10): 6090-6101.
- [18] Andreasson LM, Dyhre-Petersen N, Hvidtfeldt M, et al. Airway hyperresponsiveness correlates with airway TSLP in asthma independent of eosinophilic inflammation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2023; S0091-6749(23)02409-0. doi: 10.1016/j.jaci.2023.11.915.
- [19] Chatziparasidis G, Bush A, Chatziparasidi MR, et al. Airway epithelial development and function: a key player in asthma pathogenesis? [J]. *Paediatr Respir Rev*, 2023, 47: 51-61. doi: 10.1016/j.prrv.2023.04.005.
- [20] Frey A, Lunding LP, Ehlers JC, et al. More than just a barrier: the immune functions of the airway epithelium in asthma pathogenesis [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 761. doi: 10.3389/fimmu.2020.00761.
- [21] Basil MC, Katzen J, Engler AE, et al. The cellular and physiological basis for lung repair and regeneration: past, present, and future[J]. *Cell Stem Cell*, 2020, 26(4): 482-502.
- [22] Basil MC, Cardenas-Diaz FL, Kathiriya JJ, et al. Human distal airways contain a multipotent secretory cell that can regenerate alveoli [J]. *Nature*, 2022, 604(7904): 120-126.
- [23] Smolinska S, Antolín-Amérigo D, Popescu FD, et al. Thymic stromal lymphopoietin (TSLP), its isoforms and the interplay with the epithelium in allergy and asthma[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(16): 12725. doi: 10.3390/ijms241612725.
- [24] Chen W, Chen S, Yan C, et al. Allergen protease-activated stress granule assembly and gasdermin D fragmentation control interleukin-33 secretion[J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(7): 1021-1030.
- [25] Zhang D, Zhang J, Xu C, et al. A humanized mouse model to study asthmatic airway remodeling and Muc5ac secretion via the human IL-33[J]. *Allergy*, 2024, 79(5): 1364-1367.

- [26] Qi Q, Xu J, Wang Y, et al. Decreased sphingosine due to down-regulation of acid ceramidase expression in airway of bronchiectasis patients; a potential contributor to pseudomonas aeruginosa infection [J]. *Infect Drug Resist*, 2023, 16: 2573-2588. doi: 10.2147/IDR.S407335.
- [27] Saikumar Jayalatha AK, Jonker MR, Carpaij OA, et al. Lack of a transcriptional response of primary bronchial epithelial cells from patients with asthma and controls to IL-33 [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2024, 326(1): L65-L70.
- [28] Ruhl A, Antão AV, Dietschmann A, et al. STAT6-induced production of mucus and resistin-like molecules in lung Club cells does not protect against helminth or influenza A virus infection [J]. *Eur J Immunol*, 2024, 54(1): e2350558. doi: 10.1002/eji.202350558.
- [29] Li Y, Zhang Q, Li L, et al. LKB1 deficiency upregulates RELM- α to drive airway goblet cell metaplasia [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 79(1): 42. doi: 10.1007/s00018-021-04044-w.
- [30] Kortekaas RK, Geillinger-Kästle KE, Borghuis T, et al. Interleukin-11 disrupts alveolar epithelial progenitor function [J]. *ERJ Open Res*, 2023, 9(3): 00679-2022. doi: 10.1183/23120541.00679-2022.
- [31] Thomas D, McDonald VM, Pavord ID, et al. Asthma remission; what is it and how can it be achieved? [J]. *Eur Respir J*, 2022, 60(5): 2102583. doi: 10.1183/13993003.02583-2021.
- [32] Mümmeler C, Milger K. Biologics for severe asthma and beyond [J]. *Pharmacol Ther*, 2023, 252: 108551. doi: 10.1016/j.pharmthera.2023.108551.
- [33] Chan R, Stewart K, Misirovs R, et al. Targeting downstream type 2 cytokines or upstream epithelial alarmins for severe asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2022, 10(6): 1497-1505.
- [34] Shinkai M, Yabuta T. Tezepelumab; an anti-thymic stromal lymphopoietin monoclonal antibody for the treatment of asthma [J]. *Immunotherapy*, 2023, 15(17): 1435-1447.
- [35] Wechsler ME, Ruddy MK, Pavord ID, et al. Efficacy and safety of itepekimab in patients with moderate-to-severe asthma [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(18): 1656-1668.
- [36] Maspero J, Agache IO, Kamei T, et al. Long-term safety and exploratory efficacy of fevipiprant in patients with inadequately controlled asthma; the SPIRIT randomised clinical trial [J]. *Respir Res*, 2021, 22(1): 311. doi: 10.1186/s12931-021-01904-8.
- [37] Eger K, Kroes JA, Ten Brinke A, et al. Long-term therapy response to anti-IL-5 biologics in severe asthma—a real-life evaluation [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9(3): 1194-1200.
- [38] Demarche SF, Schleich FN, Paulus VA, et al. Is it possible to claim or refute sputum eosinophils $\geq 3\%$ in asthmatics with sufficient accuracy using biomarkers? [J]. *Respir Res*, 2017, 18(1): 133. doi: 10.1186/s12931-017-0615-9.
- [39] Gautam S, Chu JH, Cohen AJ, et al. Sputum alarmins delineate distinct T2 cytokine pathways and unique subtypes of patients with asthma [J]. *Allergy*, 2023, 78(12): 3274-3277.
- [40] Banno A, Reddy AT, Lakshmi SP, et al. Bidirectional interaction of airway epithelial remodeling and inflammation in asthma [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2020, 134(9): 1063-1079.
- [41] Vannella KM, Ramalingam TR, Borthwick LA, et al. Combinatorial targeting of TSLP, IL-25, and IL-33 in type 2 cytokine-driven inflammation and fibrosis [J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(337): 337ra65. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf1938.

(编辑:相峰)