

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202626024

· 综述 ·

# 嗜酸性粒细胞调控网络在 ECRS 发生发展中的机制研究

刘环海<sup>1</sup>, 查旭东<sup>1</sup>, 李凤珍<sup>1</sup>, 冯娇娇<sup>2</sup>, 郑宏良<sup>3</sup>

(1. 海军军医大学第二附属医院 耳鼻咽喉头颈外科, 上海 200003; 2. 海军军医大学麻醉系 麻醉生理教研室, 上海 200433; 3. 海军军医大学第一附属医院 耳鼻咽喉头颈外科, 上海 200433)

**摘 要:**嗜酸性粒细胞型慢性鼻-鼻窦炎(ECRS)是一种以 Th2 型炎症反应为主、异质性强且复发率高的难治性鼻腔炎症性疾病。嗜酸性粒细胞是其病理过程中的核心效应细胞,其分化、成熟及功能异常是 ECRS 发生发展的关键。在骨髓中,白介素(IL)-5 通过 JAK-STAT 信号轴介导嗜酸性粒细胞祖细胞的“转运扩增”,是外周血嗜酸性粒细胞数量的关键决定因素;CCAAT/增强子结合蛋白(C/EBP)家族与 GATA 转录因子程序性协同与制约,共同决定嗜酸性粒细胞的谱系定型。在外周募集阶段,IL-5 通过激活  $\beta 2$  整合素促进嗜酸性粒细胞穿越内皮,而趋化因子是介导其向鼻黏膜定向迁移的主要通路。在 ECRS 鼻黏膜局部,2 型固有淋巴细胞与 Th2 细胞形成正反馈环路,释放 IL-5,不仅通过抑制 Bid 延长嗜酸性粒细胞存活时间,还激活其释放颗粒蛋白等产物,加重组织重塑与炎症损伤。本文系统综述了调控嗜酸性粒细胞谱系定型、骨髓内分化成熟、外周募集及鼻腔局部活化的调控网络,并探讨该网络在 ECRS 发病机制中的作用,旨在为寻找 ECRS 临床治疗新靶点提供理论依据。

**关 键 词:**嗜酸性粒细胞型慢性鼻-鼻窦炎;嗜酸性粒细胞;Th2 炎症;调控网络;靶向治疗

**中图分类号:**R765.4<sup>+</sup>1

## Research on the mechanism of eosinophil regulatory networks in the pathogenesis and progression of ECRS

LIU Huanhai<sup>1</sup>, CHA Xudong<sup>1</sup>, LI Fengzhen<sup>1</sup>, FENG Jiaojiao<sup>2</sup>, ZHENG Hongliang<sup>3</sup>

(1. Department of Otolaryngology, the Second Affiliated Hospital of the Naval Military University, Shanghai 200003, China; 2. Department of Anesthesiology, Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 3. Department of Otolaryngology, Shanghai Changhai Hospital, the First Affiliated Hospital of Naval Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**Abstract:** Eosinophilic chronic rhinosinusitis (ECRS) is a refractory nasal inflammatory disease characterized by a Th2-type inflammatory response, high heterogeneity, and high recurrence rate. Eosinophils play a central role in the pathological process of ECRS, and their abnormal differentiation, maturation, and functional alterations are the key factors for the occurrence and development of ECRS. In the bone marrow, interleukin (IL)-5 mediates the "transit amplification" of eosinophil progenitor cells through the JAK-STAT signaling axis, which is a critical determinant of the number of peripheral blood eosinophils. The CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP) family and GATA transcription factors coordinately and antagonistically regulate eosinophil lineage commitment. During peripheral recruitment, IL-5 promotes the migration of eosinophils across the endothelium by activating  $\beta 2$  integrins, while chemokines are the primary pathways directing their migration to the nasal mucosa. In the local nasal mucosa of ECRS, type 2 innate lymphoid cells (ILC2s) and Th2 cells form a positive feedback loop to release IL-5. It not only the survival of eosinophils by blocking Bid, but also activates the release of granule proteins and other products, exacerbating tissue remodeling and inflammatory injury. This review systematically summarizes the regulatory networks governing the differentiation and maturation of the eosinophilic cell lineage in the bone marrow, the peripheral recruitment, and the local activation in the nasal cavity. It also explores the role of the network in the pathogenesis of ECRS. The aim is to provide a theoretical basis for the search for new therapeutic targets for ECRS in clinical practice.

**Keywords:** ECRS; Eosinophils; Th2 inflammation; Regulatory network; Targeted therapy

基金项目:国家自然科学基金区域联合重点项目(U23A20439);国家自然科学基金面上项目(81970868)。

第一作者简介:刘环海,男,博士,主任医师。

通信作者简介:郑宏良,男,博士,主任医师。

嗜酸性粒细胞由 Paul Ehrlich 在 19 世纪命名,属于白细胞中较为少见的类型,主要来源于骨髓,通常占人体外周白细胞总数的 1%~5%。嗜酸性粒细胞增多一般被定义为外周血嗜酸性粒细胞计数超过 500 个/ $\mu\text{L}$ ,并参与多种疾病的发生发展,包括变态反应、寄生虫感染、药物反应、变应性肉芽肿性血管炎(Churg-Strauss 综合征)、恶性肿瘤、代谢性疾病、嗜酸性粒细胞性胃肠道疾病及高嗜酸性粒细胞综合征等<sup>[1]</sup>。在鼻腔炎症疾病中,以 Th2 型炎症为特征的嗜酸性粒细胞型慢性鼻-鼻窦炎(eosinophilic chronic rhinosinusitis, ECRS)异质性强,复发率高,是临床公认的难治性鼻窦炎。嗜酸性粒细胞在 ECRS 发展中扮演重要角色,包括促进黏膜组织重塑、息肉形成及预后不佳等,其分化、成熟及功能异常是此类疾病发生发展的关键。因此,深入解析其内在调控网络对于理解 ECRS 的发病机理至关重要。本文将围绕影响嗜酸性粒细胞分化、成熟与功能异常的调控网络,探讨其在嗜酸性粒细胞谱系发育及鼻腔慢性炎症中的作用机制,为寻找 ECRS 临床干预靶点提供理论证据。

## 1 骨髓中嗜酸性粒细胞谱系定型与分化的调控网络

### 1.1 白介素(interleukin, IL)-5 促进骨髓中嗜酸性粒细胞扩增

骨髓干细胞向不同细胞类型的分化依赖于信号通路及转录因子的精密调控。嗜酸性粒细胞起源于骨髓多能造血干细胞,依次经历共同髓系祖细胞、粒细胞-单核细胞祖细胞(granulocyte-macrophage progenitor, GMP)和嗜酸性粒细胞定向祖细胞(eosinophil progenitor, EoP)等阶段(图 1)。从 GMP 分化为 EoP 的过程中,细胞发生显著的转录重塑,近 500 个基因表达发生改变,其中嗜酸性粒细胞过氧化物酶(eosinophil peroxidase, EPX)和主要碱性蛋白(major basic protein, MBP)等关键颗粒蛋白基因表达上调,表明这一阶段的基因变化决定了嗜酸性粒细胞谱系的生成<sup>[2]</sup>。值得注意的是, EoP 在缺乏谱系特异性生长因子(包括 IL-5)的情况下,仍具备分化为成熟嗜酸性粒细胞的潜能<sup>[3]</sup>。

嗜酸性粒细胞在骨髓中的生长和成熟受多种关键细胞因子调节,包括 IL-3、IL-5 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子<sup>[4]</sup>,三者因共用  $\beta\text{c}$  亚基进行信号转导而常被一同论及,其中 IL-5 对嗜酸性粒细胞的分化、迁移、激活和存活至关重要<sup>[5]</sup>。虽然 IL-5 并

非谱系分化的决定者,但 IL-5 基因缺陷小鼠外周血嗜酸性粒细胞减少 90%,且在接触寄生虫后无法出现反应性增多<sup>[5]</sup>。此外,IL-5R $\alpha$  的表达对于增强嗜酸性粒细胞祖细胞的分化与增殖至关重要<sup>[6]</sup>。Jorssen 等<sup>[7]</sup>研究揭示,IL-5 是嗜酸性粒细胞祖细胞在谱系定型后进行数量扩增的关键启动子,它通过延缓嗜酸性粒细胞的成熟过程,使祖细胞在分化过程中经历更多增殖循环,实现转运扩增,IL-5 的耗竭或缺失虽不影响骨髓中成熟嗜酸性粒细胞的形成,但会显著减少其数量。在 IL-5 介导的信号通路中,Janus 激酶-信号转导与转录激活子(janus kinase-signal transducer and activator of transcription, JAK-STAT)通路,特别是 JAK2-STAT5 信号轴的激活,对嗜酸性粒细胞的分化、成熟与存活起核心调控作用。Ras-ERK 通路也可协同参与 IL-5 的信号转导,并对嗜酸性粒细胞的增殖与分化进行重要调控<sup>[8]</sup>。

### 1.2 CCAAT/增强子结合蛋白(CCAAT/enhancer binding protein, C/EBP)家族促进骨髓谱系定型及嗜酸性粒细胞分化成熟

嗜酸性粒细胞的分化成熟受到独特的转录因子组合程序调控<sup>[9]</sup>,C/EBP $\alpha$  在驱动嗜酸性粒细胞谱系的分化中扮演重要角色,C/EBP $\alpha$  基因缺失会抑制共同髓系祖细胞向 GMP 的分化,导致嗜酸性粒细胞与中性粒细胞的缺失<sup>[10]</sup>。C/EBP $\alpha$  的表达确定了嗜酸性粒细胞谱系的分化方向,并启动了包括 C/EBP $\epsilon$  在内的关键转录因子的表达<sup>[11]</sup>。在其他骨髓来源的细胞谱系分化中,中性粒细胞倾向于高水平的 C/EBP $\alpha$  表达,而单核细胞倾向于低水平的 C/EBP $\alpha$  表达才能发育成熟<sup>[12]</sup>。

C/EBP $\epsilon$  在嗜酸性粒细胞分化成熟的早期和晚期中均发挥重要作用。颗粒蛋白形成是嗜酸性粒细胞及中性粒细胞分化成熟的标志,而 C/EBP $\epsilon$  对于二者颗粒蛋白形成不可或缺<sup>[13]</sup>,C/EBP $\epsilon$  缺失的小鼠表现为嗜酸性粒细胞缺陷,并伴随中性粒细胞异常及骨髓异常发育<sup>[14]</sup>。人体中的 C/EBP $\epsilon$  通过差异 RNA 剪切、选择性启动子和翻译起始位点产生 4 种功能各异的异构体(32、30、27 和 14 kDa),其中 C/EBP $\epsilon$ 32/30 异构体作为转录激活因子,在 CD34<sup>+</sup>的祖细胞中不依赖 IL-5 仍能诱导嗜酸性粒细胞特异基因的表达;C/EBP- $\epsilon$ 27 通过与嗜酸性粒细胞启动子的 GATA-1 反式激活结构域相互作用抑制其功能,促进细胞谱系向中性粒细胞及巨噬细胞的转变;C/EBP- $\epsilon$ 14 仅包含 DNA 结合和二聚化结构域,可阻断嗜酸性粒细胞发育及相关基因表达,促进红系分化<sup>[15]</sup>。

### 1.3 GATA 转录因子调控嗜酸性粒细胞的分化成熟

GATA 转录因子是血液和免疫系统的重要调控因子,嗜酸性粒细胞谱系分化来源于  $GATA1^+$  的骨髓祖细胞<sup>[16]</sup>。GATA1 在健康个体中对嗜酸性粒细胞谱系分化至关重要,其表达由 *GATA-1* 基因内的嗜酸性粒细胞谱系特异性增强子驱动。该增强子中独特的高亲和性、回文双 GATA 结合位点的缺失,可导致嗜酸性粒细胞缺陷型小鼠品系 ( $\Delta doubleGATA$ ) 的产生,而其他 GATA 依赖的造血谱系(如红系)发育基本不受影响<sup>[17]</sup>。此外,这类高亲和性 GATA 结合位点也存在于其他嗜酸性粒细胞功能相关基因的调控区,如 MBP-1、EPX 和 IL-5R $\alpha$  等。在转录因子的组合程序性调控中,GATA、GATA 辅助因子 FOG-1 及 C/EBP 相互协调并制约。Iwasaki 等<sup>[18]</sup>发现,GATA-2 介导的 C/EBP $\alpha$  阳性的 GMP 会定向分化为嗜酸性粒细胞谱系,而如果 C/EBP $\alpha$  在 GMP 阶段受到抑制,或者先于 C/EBP $\alpha$  表达 GATA-2 则会诱导嗜碱性粒细胞和/或肥大细胞谱系的分化。同时,C/EBP $\beta$  的表达会下调 FOG-1,促进 GATA-1 的转录活性,而 FOG-1 的异位表达也会抑制 C/EBP $\beta$  介导的转录变化<sup>[19]</sup>,因此 C/EBP $\beta$  可通过程序性调节 GATA-1 及 FOG-1 的转录变化来影响嗜酸性粒细胞的分化(图 1)。

早期认为 *IRF8* 基因对于 GATA-1 诱导的嗜酸

性粒细胞分化成熟至关重要,因为 *IRF8* 缺陷小鼠的 EoP 大量缺失,且 GATA-1 表达显著降低<sup>[20]</sup>。但最新研究表明,IRF-8 的作用更侧重于影响骨髓多能造血干细胞向下游谱系细胞分化,进而调控嗜酸性粒细胞的谱系分化<sup>[7]</sup>。此外,PU.1 在骨髓早期的分化中至关重要,研究显示 PU.1 与 GATA-1 和 C/EBP $\epsilon$  相互作用,调节嗜酸性粒细胞颗粒蛋白的产生<sup>[21]</sup>,同时 PU.1 与 GATA1 发挥相互拮抗的作用,但在 PU.1 缺陷的胎儿肝细胞中却保留了 *Epx* 基因的表达<sup>[19]</sup>,因此 PU.1 对嗜酸性粒细胞分化的调控机制还有待明确。

IL-33 也被认为参与了嗜酸性粒细胞的分化过程。其主要由损伤后的上皮细胞释放,通过介导 Th2 和 2 型固有淋巴细胞 (type 2 innate lymphoid cells, ILC2) 产生 IL-5 来促进嗜酸性粒细胞增多。关于 IL-33 是否能不依赖 IL-5 直接作用嗜酸性粒细胞促进其增殖分化,目前研究结论尚存争议。Stolarski 等<sup>[22]</sup>表示 IL-33 可以直接促进离体 c-kit<sup>+</sup> 的骨髓祖细胞分化为嗜酸性粒细胞,但 Dyer 等<sup>[23]</sup>认为 IL-33 可实现小鼠体内嗜酸性粒细胞的增多效应,但在体外诱导培养体系中,则抵抗 IL-5 依赖的嗜酸性粒细胞增多效应,且这一调控机制与粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子通路的激活相关,因此 IL-33 对嗜酸性粒细胞分化的直接作用仍需深入探究。

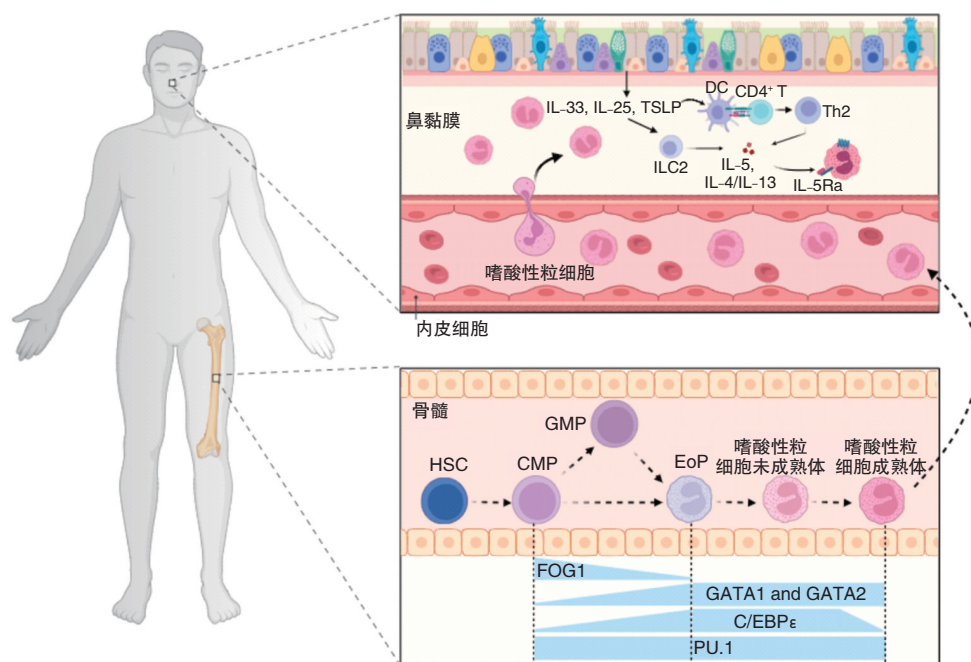


图1 嗜酸性粒细胞调控网络在 ECRS 发生发展中的模式图 注:C/EBP(CCAAT/增强子结合蛋白);DC(树突细胞);ECRS(嗜酸性粒细胞型慢性鼻-鼻窦炎);EoP(嗜酸性粒细胞定向祖细胞);GMP(粒细胞-单核细胞祖细胞);IL(白介素);ILC2(2型固有淋巴细胞);Th(辅助型T细胞)。

## 2 嗜酸性粒细胞的外周募集调控网络

成熟的嗜酸性粒细胞释放入血后,会在外周血中停留 1 d,并在细胞因子、黏附分子、趋化因子及其受体的共同作用下迁移至鼻黏膜组织中。IL-5 通过依赖于  $\beta 2$  整合素(即 CD11b/CD18 黏附分子)的过程,加速嗜酸性粒细胞从骨髓向血液并最终向靶组织的迁移。这种  $\beta 2$  整合素介导的粘附作用由 IL-5 通过丝裂原活化蛋白激酶信号通路诱导实现,其通过增强嗜酸性粒细胞与内皮细胞的粘附能力而促进嗜酸性粒细胞的趋化<sup>[24]</sup>。趋化因子受体(CC-chemokine receptor 3, CCR3)是介导嗜酸性粒细胞迁移及募集的主要受体,其主要与其配体嗜酸性粒细胞趋化因子-1、嗜酸性粒细胞趋化因子-2、嗜酸性粒细胞趋化因子-3 结合,促进嗜酸性粒细胞向鼻黏膜募集<sup>[25]</sup>。除介导嗜酸性粒细胞趋化外,嗜酸性粒细胞趋化因子激活 CCR3 还可触发呼吸爆发装置、诱导嗜酸性粒细胞脱颗粒并上调黏附分子表达<sup>[26]</sup>。前列腺素 D2 是花生四烯酸代谢产物,由变态反应中活化的肥大细胞生成并释放<sup>[27]</sup>,其通过作用于 CRTH2 受体诱导嗜酸性粒细胞趋化,促进成熟嗜酸性粒细胞从骨髓中动员<sup>[28]</sup>。组胺 H4 受体是表达于嗜酸性粒细胞表面的 G 蛋白偶联受体。其配体组胺激活该受体后,可导致嗜酸性粒细胞向炎症部位发生趋化运动,并促进细胞表面黏附分子表达增加<sup>[29]</sup>。

## 3 ECRS 鼻黏膜中嗜酸性粒细胞调控网络

ECRS 异质性较强,鼻黏膜中嗜酸性粒细胞浸润程度是疾病内在分型的关键指标。目前国际上尚无共识性诊断标准,但基于临床正常值、临床结局和专家意见,主要有 3 种界定方法:①以正常对照患者鼻黏膜中嗜酸性粒细胞百分比的均值加上 2 倍标准差作为截断值,将嗜酸性粒细胞计数占炎性细胞总计数比例>10%作为界定标准<sup>[30]</sup>。②分析鼻黏膜组织中嗜酸性粒细胞浸润程度与术后复发的相关性,每高倍视野下嗜酸性粒细胞计数>55 个或嗜酸性粒细胞计数占炎性细胞总计数比例>27%为标准<sup>[31]</sup>。③根据 EPOS-2020 专家意见,每高倍视野下嗜酸性粒细胞计数 $\geq 10$  个作为 ECRS 的界定标准<sup>[32]</sup>。在嗜酸性粒细胞的调控网络中,IL-5 是其最核心的外界因子。ILC2 是 ECRS 鼻黏膜中 IL-5 早期来源之

一,在上皮警报因子(IL-33、IL-25、TSLP 等)刺激下,ILC2 被激活,并以非抗原依赖性的方式释放 2 型炎症因子,尤其是 IL-5 和 IL-13。ILC2 数量在 ECRS 中显著升高<sup>[33]</sup>,Ho 等<sup>[34]</sup>研究发现,经流式细胞术分选获得的鼻息肉来源 ILC2 可自发释放 IL-5 和 IL-13,提示鼻息肉中的 ILC2 在体内处于高度活化状态并持续释放 2 型细胞因子。而抗原依赖性 2 型炎症主要由 Th2 细胞调控,初始 CD4<sup>+</sup>T 细胞在 IL-4 诱导下分化为 Th2 细胞,此外 TSLP 也通过诱导树突状细胞表达 OX40L 参与 Th2 的分化,进而生成 IL-5 和 IL-3 促进 Th2 炎症。在 ECRS 中 ILC2 与 Th2 细胞形成正反馈机制,通过 IL-5 促进嗜酸性粒细胞的局部浸润影响 ECRS 进展<sup>[35-37]</sup>(图 1)。IL-5 通过与跨膜蛋白  $\alpha$  链和  $\beta$  链组成的 IL-5R 结合发挥功能,同时 IL-5 也可与可溶性的 IL-5Ra 结合来拮抗 IL-5 信号通路,因此嗜酸性粒细胞对 IL-5 的敏感性取决于可溶性与跨膜 IL-5Ra 的相对表达情况,而鼻息肉组织中的 IL-5Ra 的表达情况要显著低于外周血中嗜酸性粒细胞<sup>[38]</sup>,这在一方面也能解释抗 IL-5 治疗的 ECRS 患者,外周血与鼻黏膜中嗜酸性粒细胞的减少存在明显差异<sup>[39]</sup>。

ECRS 患者鼻息肉中 IL-5 表达显著升高,并与鼻息肉的临床评分显著正相关,同时嗜酸性粒细胞数量与患者鼻黏膜上皮及嗅觉损伤程度呈显著正相关<sup>[40]</sup>。嗜酸性粒细胞被招募至鼻黏膜组织后激活,产生并分泌大量因子包括颗粒蛋白、酶、细胞因子、趋化因子、生长因子、脂质和氧化产物等,加重 Th2 型炎症反应,同时激活标志物 CD69 的表达显著升高且与鼻息肉评分之间呈显著正相关<sup>[41]</sup>。招募至局部组织后,嗜酸性粒细胞生存期延长并过度积累,这与局部 IL-5 延长嗜酸性粒细胞存活高度相关<sup>[42]</sup>。Bid 是 Bcl-2 家族中参与 Fas 受体信号通路的促凋亡成员。生理情况下,成熟嗜酸性粒细胞可在外周存活 24 h,但 IL-5 可通过促进 Bid 失活抑制嗜酸性粒细胞凋亡来延长其存活时间,且体外实验已证明 IL-5 能够直接阻断 Bid 的活化<sup>[43]</sup>。同时,IL-5 可下调某些细胞黏附分子表达<sup>[44]</sup>,可能增加上皮组织对嗜酸性粒细胞介导损伤的敏感性。此外,IL-4 通过 STAT6 信号通路诱导 IL-1RL1 高表达型嗜酸性粒细胞向促过敏表型分化,并显著增强其半胱氨酰白三烯代谢活性<sup>[45]</sup>。嗜酸性粒细胞释放的脂质介质在鼻息肉组织中显著升高,半胱氨酰白三烯通过诱导血管渗漏与血管扩张,促进气道重塑和炎症细胞募集,从而加重水肿和鼻塞症状<sup>[46]</sup>。与健

康对照组相比,ECRS 鼻息肉组织中嗜酸性粒细胞释放的氧化产物显著上调,提示 ECRS 患者存在更高的氧化应激负荷。此外,嗜酸性粒细胞还能形成细胞外 DNA 陷阱并释放夏科-莱登结晶,这些均与慢性鼻窦炎伴鼻息肉的疾病严重程度密切相关<sup>[47]</sup>。

#### 4 针对嗜酸性粒细胞调控网络的靶向药物开发

目前,针对嗜酸性粒细胞调控网络相关分子的靶向药物已有部分进入研究阶段,尤其是针对 IL-5 信号通路的阻断性抗体。主流的抗 IL-5 单克隆抗体包括 Mepolizumab 和 Reslizumab。Han 等<sup>[48]</sup>研究显示,Mepolizumab 可显著改善 ECRS 患者的鼻息肉大小及鼻塞症状,而 Reslizumab 的临床应用疗效仍需更多研究证实。Benralizumab 是针对 IL-5R $\alpha$  的单克隆抗体。Tversky 等<sup>[49]</sup>研究显示,Benralizumab 可显著降低 ECRS 患者的鼻息肉大小及鼻窦 CT 评分,改善患者临床症状及嗅觉功能。Dupilumab 是针对 IL-4R $\alpha$  的单克隆抗体,可显著降低患者鼻息肉及鼻塞评分,并抑制血清及鼻黏膜组织中 2 型炎症因子的表达<sup>[50]</sup>。此外,CRTH2 拮抗剂(如 AZD1981)在慢性鼻窦炎中的临床研究并未显示出显著疗效差异<sup>[51]</sup>。同时,还有部分针对嗜酸性粒细胞募集或活化的单克隆抗体(如抗 CCL11 抗体)已被研发,但目前主要用于其他疾病(如大疱性类天疱疮)的治疗,尚未进入 ECRS 的临床试验阶段<sup>[52]</sup>。

#### 5 结论

嗜酸性粒细胞在 ECRS 的发病机制中处于中心地位,其从骨髓发育、外周募集到局部活化及存活的全过程受到精密而复杂的多层级网络调控。深入理解这一调控网络,特别是关键细胞因子、转录因子(如 C/EBP 家族、GATA1)及趋化受体(如 CCR3、CRTH2、H4R)的作用,对于揭示 ECRS 的病理本质至关重要。现有的靶向治疗(尤其是抗 IL-5/IL-5R $\alpha$ 、抗 IL-4R $\alpha$  疗法)已显示出临床潜力,但疗效存在个体差异。未来研究需进一步阐明 ECRS 的异质性、组织微环境中调控网络的特异性,以及不同靶点联合治疗的策略,从而为实现 ECRS 的精准治疗提供更坚实的理论基础。

#### 参考文献:

[1] Simson L, Ellyard JI, Dent LA, et al. Regulation of carcinogene-

sis by IL-5 and CCL11: a potential role for eosinophils in tumor immune surveillance[J]. J Immunol, 2007, 178(7): 4222-4229.

- [2] Hamann J, Koning N, Pouwels W, et al. EMR1, the human homolog of F4/80, is an eosinophil-specific receptor[J]. Eur J Immunol, 2007, 37(10): 2797-2802.
- [3] Kopf M, Brombacher F, Hodgkin PD, et al. IL-5-deficient mice have a developmental defect in CD5+ B-1 cells and lack eosinophilia but have normal antibody and cytotoxic T cell responses[J]. Immunity, 1996, 4(1): 15-24.
- [4] Rosenberg HF, Dyer KD, Foster PS. Eosinophils: changing perspectives in health and disease[J]. Nat Rev Immunol, 2013, 13(1): 9-22.
- [5] Pelaia C, Paoletti G, Puggioni F, et al. Interleukin-5 in the Pathophysiology of Severe Asthma[J]. Front Physiol, 2019, 10: 1514.
- [6] Kouro T, Takatsu K. IL-5- and eosinophil-mediated inflammation: from discovery to therapy[J]. Int Immunol, 2009, 21(12): 1303-1309.
- [7] Jorssen J, Van Hulst G, Mollers K, et al. Single-cell proteomics and transcriptomics capture eosinophil development and identify the role of IL-5 in their lineage transit amplification[J]. Immunity, 2024, 57(7): 1549-1566.
- [8] Hall DJ, Cui J, Bates ME, et al. Transduction of a dominant-negative H-Ras into human eosinophils attenuates extracellular signal-regulated kinase activation and interleukin-5-mediated cell viability[J]. Blood, 2001, 98(7): 2014-2021.
- [9] McNagny K, Graf T. Making eosinophils through subtle shifts in transcription factor expression[J]. J Exp Med, 2002, 195(11): F43-F47.
- [10] Zhang P, Iwasaki-Arai J, Iwasaki H, et al. Enhancement of hematopoietic stem cell repopulating capacity and self-renewal in the absence of the transcription factor C/EBP alpha[J]. Immunity, 2004, 21(6): 853-863.
- [11] Nerlov C, McNagny KM, Döderlein G, et al. Distinct C/EBP functions are required for eosinophil lineage commitment and maturation[J]. Genes Dev, 1998, 12(15): 2413-2423.
- [12] Ma O, Hong S, Guo H, et al. Granulopoiesis requires increased C/EBP $\alpha$  compared to monopoiesis, correlated with elevated *Cebpa* in immature G-CSF receptor versus M-CSF receptor expressing cells[J]. PLoS One, 2014, 9(4): e95784.
- [13] Gombart AF, Kwok SH, Anderson KL, et al. Regulation of neutrophil and eosinophil secondary granule gene expression by transcription factors C/EBP epsilon and PU. 1[J]. Blood, 2003, 101(8): 3265-3273.
- [14] Yamanaka R, Barlow C, Lekstrom-Himes J, et al. Impaired granulopoiesis, myelodysplasia, and early lethality in CCAAT/enhancer binding protein epsilon-deficient mice[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997, 94(24): 13187-13192.
- [15] Bedi R, Du J, Sharma AK, et al. Human C/EBP-epsilon activator and repressor isoforms differentially reprogram myeloid lineage commitment and differentiation[J]. Blood, 2009, 113(2): 317-

- 327.
- [16] Drissen R, Buza-Vidas N, Woll P, et al. Distinct myeloid progenitor-differentiation pathways identified through single-cell RNA sequencing[J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(6): 666–676.
- [17] Yu C, Cantor AB, Yang H, et al. Targeted deletion of a high-affinity GATA-binding site in the GATA-1 promoter leads to selective loss of the eosinophil lineage in vivo[J]. *J Exp Med*, 2002, 195(11): 1387–1395.
- [18] Iwasaki H, Mizuno S, Arinobu Y, et al. The order of expression of transcription factors directs hierarchical specification of hematopoietic lineages[J]. *Genes Dev*, 2006, 20(21): 3010–3021.
- [19] Querfurth E, Schuster M, Kulesa H, et al. Antagonism between C/EBP $\beta$  and FOG in eosinophil lineage commitment of multipotent hematopoietic progenitors[J]. *Genes Dev*, 2000, 14(19): 2515–2525.
- [20] Milanovic M, Terszowski G, Struck D, et al. IFN consensus sequence binding protein (Icsbp) is critical for eosinophil development[J]. *J Immunol*, 2008, 181(7): 5045–5053.
- [21] Du J, Stankiewicz MJ, Liu Y, et al. Novel combinatorial interactions of GATA-1, PU. 1, and C/EBP epsilon isoforms regulate transcription of the gene encoding eosinophil granule major basic protein[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(45): 43481–43494.
- [22] Stolarski B, Kurowska-Stolarska M, Kewin P, et al. IL-33 exacerbates eosinophil-mediated airway inflammation[J]. *J Immunol*, 2010, 185(6): 3472–3480.
- [23] Dyer KD, Percopo CM, Rosenberg HF. IL-33 promotes eosinophilia in vivo and antagonizes IL-5-dependent eosinophil hematopoiesis ex vivo[J]. *Immunol Lett*, 2013, 150(1–2): 41–47.
- [24] Sano M, Leff AR, Myou S, et al. Regulation of interleukin-5-induced beta2-integrin adhesion of human eosinophils by phosphoinositide 3-kinase[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2005, 33(1): 65–70.
- [25] Gong L, Wilhelm RS. CCR3 antagonists; a survey of the patent literature[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2009, 19(8): 1109–1132.
- [26] Tenscher K, Metzner B, Schöpf E, et al. Recombinant human eotaxin induces oxygen radical production, Ca(2+)-mobilization, actin reorganization, and CD11b upregulation in human eosinophils via a pertussis toxin-sensitive heterotrimeric guanine nucleotide-binding protein[J]. *Blood*, 1996, 88(8): 3195–3199.
- [27] Schleimer RP, Fox CC, Naclerio RM, et al. Role of human basophils and mast cells in the pathogenesis of allergic diseases[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1985, 76(2 Pt 2): 369–374.
- [28] Royer JF, Schratl P, Lorenz S, et al. A novel antagonist of CRTH2 blocks eosinophil release from bone marrow, chemotaxis and respiratory burst[J]. *Allergy*, 2007, 62(12): 1401–1409.
- [29] Ling P, Ngo K, Nguyen S, et al. Histamine H4 receptor mediates eosinophil chemotaxis with cell shape change and adhesion molecule upregulation[J]. *Br J Pharmacol*, 2004, 142(1): 161–171.
- [30] Cao PP, Li HB, Wang BF, et al. Distinct immunopathologic characteristics of various types of chronic rhinosinusitis in adult Chinese[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124(3): 478–484.
- [31] Lou H, Zhang N, Bachert C, et al. Highlights of eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps in definition, prognosis, and advancement[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2018, 8(11): 1218–1225.
- [32] Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020 [J]. *Rhinology*, 2020, 58(Suppl S29): 1–464.
- [33] Kato A. Group 2 innate lymphoid cells in airway diseases[J]. *Chest*, 2019, 156(1): 141–149.
- [34] Ho J, Bailey M, Zaunders J, et al. Group 2 innate lymphoid cells (ILC2s) are increased in chronic rhinosinusitis with nasal polyps or eosinophilia[J]. *Clin Exp Allergy*, 2015, 45(2): 394–403.
- [35] Howitt MR, Lavoie S, Michaud M, et al. Tuft cells, taste-chemosensory cells, orchestrate parasite type 2 immunity in the gut[J]. *Science*, 2016, 351(6279): 1329–1333.
- [36] 王璐瑶, 王艳杰, 程冯丽, 等. 嗜酸性粒细胞型慢性鼻窦炎伴鼻息肉的多维度解析及其临床意义[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2025, 31(1): 25–32.
- [37] 王晓宇, 柴向斌. 气道慢性炎症与慢性鼻窦炎中 PPAR $\gamma$  和 ILC2s 关系的研究进展[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2023, 29(1): 60–64.
- [38] Gevaert P, Hellman C, Lundblad L, et al. Differential expression of the interleukin 5 receptor alpha isoforms in blood and tissue eosinophils of nasal polyp patients[J]. *Allergy*, 2009, 64(5): 725–732.
- [39] Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2012, 380(9842): 651–659.
- [40] Hauser LJ, Chandra RK, Li P, et al. Role of tissue eosinophils in chronic rhinosinusitis-associated olfactory loss [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2017, 7(10): 957–962.
- [41] Yun Y, Kanda A, Kobayashi Y, et al. Increased CD69 expression on activated eosinophils in eosinophilic chronic rhinosinusitis correlates with clinical findings[J]. *Allergol Int*, 2020, 69(2): 232–238.
- [42] Simon HU, Yousefi S, Schranz C, et al. Direct demonstration of delayed eosinophil apoptosis as a mechanism causing tissue eosinophilia[J]. *J Immunol*, 1997, 158(11): 5262–5268.
- [43] Maret M, Ruffié C, Létuvé S, et al. A role for Bid in eosinophil apoptosis and in allergic airway reaction[J]. *J Immunol*, 2009, 182(9): 5740–5747.
- [44] Barretto KT, Brockman-Schneider RA, Kuipers I, et al. Human airway epithelial cells express a functional IL-5 receptor [J]. *Allergy*, 2020, 75(8): 2127–2130.
- [45] Sunata K, Miyata J, Kawashima Y, et al. Multiomics analysis identified IL-4-induced IL1RL1high eosinophils characterized by prominent cysteinyl leukotriene metabolism[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2024, 154(5): 1277–1288.
- [46] Pezato R, Świerczyńska-Krępa M, Niżankowska-Mogilnicka E, et al. Role of imbalance of eicosanoid pathways and staphylococcal superantigens in chronic rhinosinusitis [J]. *Allergy*, 2012, 67

- (11): 1347–1356.
- [47] Moon JH, Kim TH, Lee HM, et al. Overexpression of the superoxide anion and NADPH oxidase isoforms 1 and 4 (NOX1 and NOX4) in allergic nasal mucosa[J]. Am J Rhinol Allergy, 2009, 23(4): 370–376.
- [48] Han JK, Bachert C, Fokkens W, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Respir Med, 2021, 9(10): 1141–1153.
- [49] Tversky J, Lane AP, Azar A. Benralizumab effect on severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRS<sub>NP</sub>): A randomized double-blind placebo-controlled trial [J]. Clin Exp Allergy, 2021, 51(6): 836–844.
- [50] Fujieda S, Matsune S, Takeno S, et al. The effect of dupilumab on intractable chronic rhinosinusitis with nasal polyps in Japan [J]. Laryngoscope, 2021, 131(6): E1770–E1777.
- [51] Price CPE, Guo A, Stevens WW, et al. Efficacy of an oral CRTH2 antagonist (AZD1981) in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in adults: A randomized controlled clinical trial[J]. Clin Exp Allergy, 2022, 52(7): 859–867.
- [52] Karakioulaki M, Eyerich K, Patsatsi A. Advancements in bullous pemphigoid treatment: A comprehensive pipeline update[J]. Am J Clin Dermatol, 2024, 25(2): 195–212.

(收稿日期:2026-01-20)

**本文引用格式:**刘环海,查旭东,李凤珍,等.嗜酸性粒细胞调控网络在 ECRS 发生发展中的机制研究[J].中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2026, 32(2): 107–113. DOI: 10. 11798/j. issn. 1007–1520. 202626024

**Cite this article as:**LIU Huanhai, CHA Xudong, LI Fengzhen, et al. Research on the mechanism of eosinophil regulatory networks in the pathogenesis and progression of ECRS [J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2026, 32(2): 107–113. DOI: 10. 11798/j. issn. 1007–1520. 202626024