

TLR4/NF- κ B 信号通路对变应性鼻炎的调控作用及中药治疗的研究进展

刘 朋 康成林 刘江琦 曾宪海 刘 悦 邱书奇

摘 要 变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 耳鼻咽喉科的常见病种, 其中辅助性 T 细胞 Th (T helper lymphocyte, Th) 1/Th2 及 Th17/调节性 T 细胞 (regulatory cell, Treg) 失调均可引起 AR, 通过阻断 Toll 样受体 (toll like receptor, TLR) 4/核转录因子 (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 经典信号通路来治疗 AR 可能与其能调控 Th1/Th2 及 Th17/Treg 平衡和影响体内特异性免疫球蛋白 E (immunity globulin E, IgE)、相关炎性细胞因子的作用有关。近年来, TLR4/NF- κ B 信号通路的分子结构与功能等方面的研究逐渐增多, 但其对 AR 发生和发展的调控机制仍有待于进一步探究。该文对 TLR4/NF- κ B 信号通路在 AR 中的作用新进展进行总结, 或可能成为治疗 AR 的新方向, 这也将为中药治疗 AR 的深入研究提供新思路。

关键词 变应性鼻炎 Toll 样受体 4 核转录因子- κ B 中药治疗

中图分类号 R765.21

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.08.039

变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 作为临床上常见的慢性鼻科病, 在全球的发生率正逐年升高, 较发达地区和国家尤为明显, 逐渐成为困扰全球范围的健康问题^[1]。目前经典信号通路在变应性疾病中的应用研究中已获得不少成果, 继续针对信号转导通路具体发病机制的深入探讨, 可以探索更有效的防治 AR 的方法, 近年来的研究热点主要集中在可以减少 AR 炎性细胞因子释放的上游通路。Toll 样受体 (toll like receptor, TLR) 可以借助依赖髓样分化因子 (myeloid differentiation factor 88, Myd88) 及非依赖 Myd88 途径来影响 AR 的起病, 其中 TLR4 是可以通过两种途径来激活核转录因子 (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路的重要受体。当 TLR4/NF- κ B 信号通路激活后, 机体将不断分泌白细胞介素 (interleukin, IL)-4、IL-5、IL-13 等与 AR 发病相关的炎性细胞因子, 将引起 AR 的典型临床症状^[2]。既往研究表明, 当抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路激活时, 可减少炎性细胞

因子的分泌量, 同时能缓解患者的炎性反应。一项关于经玉屏风散干预后 TLR4/NF- κ B 信号通路中相关蛋白改变的研究, 结果表明玉屏风散可以减少 TLR4/NF- κ B 信号通路中的基因表达及相关蛋白的生成, 进而缓解 AR 的临床症状^[3]。TLR4/NF- κ B 位于多种炎性细胞因子的上游, 是调控细胞增殖、分化、转移的重要通路, 在 AR 治疗中是多种抗炎药物以及中药疗法的潜在靶点, 在 AR 中的作用机制中也是研究热点。研究发现, TLR4/NF- κ B 信号通路存在调控辅助性 T 细胞 (T helper lymphocyte, Th) 1/Th2 平衡、参与调节性 T 细胞 (T regulatory cell, Treg) 和 Th17 细胞的增值与分化等分子途径的作用, 可能成为治疗 AR 的潜在靶点。因此, 该文对 TLR4/NF- κ B 在 AR 中的调控作用及中药治疗研究进行综述。

一、TLR4/NF- κ B 的生物学特征及功能

TLR 是一个跨膜受体家族, 具有称为 Toll/白细胞介素 1 受体 (IL-1R) 域的细胞质信号结构域, 并在机体免疫细胞中广泛表达, 从而调节机体的免疫应答^[4]。位于 B 淋巴细胞表面的 TLR 被激活后不仅能使 B 淋巴细胞抗原递呈能力增加, 还可以增加共刺激分子的表达, 这使得 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞非特异性抗原更有效地相互作用, 提升机体免疫应答敏感度^[5]。

在 TLR 家族中, TLR4 是第一个识别和响应病原体相关分子模式的 TLR, 包括质膜上的脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS)^[6]。TLR4 由细胞膜外含有多

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81700888); 广东省自然科学基金资助项目 (2021A1515010971); 深圳市科技计划基础研究计划项目 (面上项目) (JCYJ20190813154188); 深圳市重点医学学科建设基金资助项目 (SZXK039)

作者单位: 519041 遵义医科大学珠海校区 (刘朋、康成林、刘江琦、曾宪海、刘悦、邱书奇); 518172 广东省深圳市耳鼻咽喉研究所、广东省深圳市龙岗区耳鼻咽喉医院 (刘朋、康成林、刘江琦、曾宪海、刘悦、邱书奇)

通信作者: 邱书奇, 主任医师, 硕士生导师, 电子信箱: qiushuqi66858@163.com

个亮氨酸的重复序列 (leucine - rich repeat, LRR)、中间跨膜区及细胞膜内的 Toll - IL - 1R 域 (TIR) 3 部分构成, TLR4 利用 TIR 结构域和分化因子 (MyD88) 接合子样蛋白 (myelin and lymphocyte, Mal) 作用, 然后 Mal 与 MyD88 相结合, 当 MyD88 激活后可以使 IL - 1 受体相关激酶 (interleukin receptor associated kinase, IRAK) 进行自动磷酸化^[4]。而激活后的 IRAK 将和肿瘤坏死因子相关受体 (transmissive right angle film, TRAF) 更深入的相互作用, 其中 TRAF - 6 是此转导中最重要的亚型^[7,8]。当 TRAF - 6 被激活后, 进一步与二聚体泛素络合酶 Ubc13 - Ubc 样蛋白 Uev1 合成复合物, 促使 K63 泛素链的产生, 紧接着转化生长因子 β 活化激酶 1 (transforming growth factor β - activated kinase, TAK1) 被活化, 经激活后的 TAK1 在 TLR4/NF - κ B 信号通路中起关键作用。然而 MyD88 非依赖性通路的激活则需要 TRIF 转接分子 (transverse rectus abdominis musculocuta - neous, TRAM) 的参与, TRAM 作为 TLR 和 TIR 结构域衔接蛋白 (TIR - domain - containing adapter - inducing interferon - β , TRIF) 的关键转接分子, 当 TRAM - TRIF 信号被激

活, TRIF 进一步经受体相关蛋白激酶 1 (receptor - interacting protein 1, RIP1) 传递给 TRAF - 6, 这是 MyD88 非依赖性通路的转导最后一步, 同时, TAK1 作为 IkB 激酶 (inhibitor of kappa B kinase, IKK) 的上游蛋白可激活 NF - κ B 信号通路^[4,9]。

NF - κ B 是重要的核蛋白因子, 不仅能调控多种蛋白的合成, 还参与细胞分化、增殖、凋亡等过程。TAK1 激活后会使得 IKK β 磷酸化, 当 IKK 整体被激活时, 可与 IkB/p65 复合物相互作用导致 IkB 的磷酸化^[10]。NF - κ B 信号通路利用模式识别受体或细胞因子受体识别其配体时开始激活, 使其受体改变活化 IkB 激酶 α (IKK α), IKK α 磷酸化 NF - κ B 抑制蛋白 α (IkB α), 致 IkB α 活化解离, 自由的 NF - κ B 立即从胞质入核, 开启基因转录过程, 产生相关炎症细胞因子^[7]。同时, IkB 磷酸化后再经过泛素化, 最终被 26s 蛋白水解酶水解, 使 p65 从复合物中暴露, 因此, 核定位序列可将 NF - κ B 拖拽至细胞核内, NF - κ B p65 与启动子和增强子元件结合, 调节转录反应和染色体重塑, 具体过程见图 1^[11]。

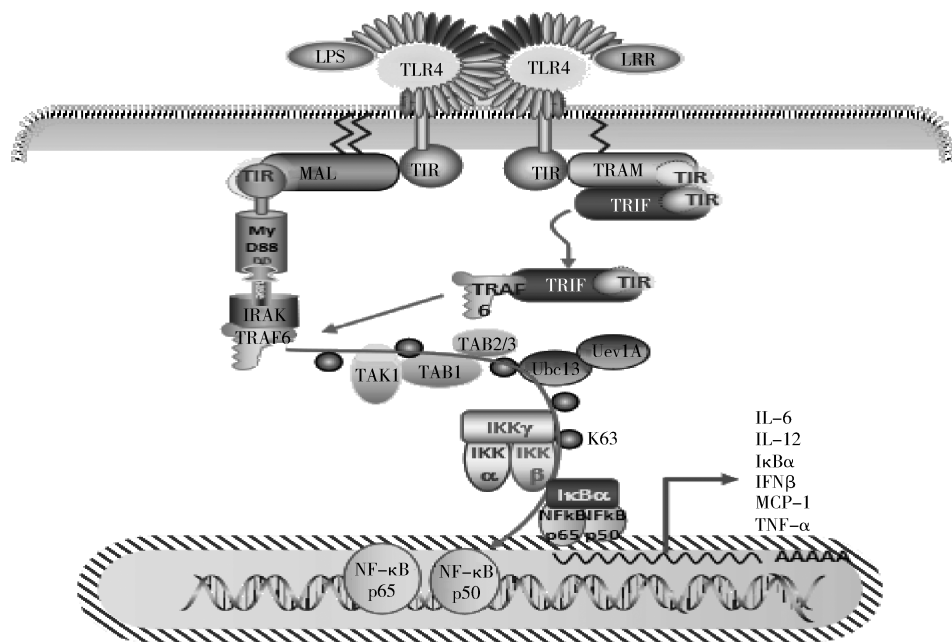


图 1 TLR4/NF - κ B 通路激活介导炎症反应简图

二、TLR4/NF - κ B 信号通路在 AR 中的调控作用

1. TLR4/NF - κ B 信号通路调节 Th1/Th2 平衡的作用: AR 的重要起病机制是 Th2 型细胞因子 (如 IL - 4、IL - 5 等) 分泌增加而导致的 Th1/Th2 细胞比

例失衡, 并伴有鼻腔黏膜内组胺的释放及嗜酸性粒细胞的浸润^[12]。而 TLR/NF - κ B 信号通路对 Th1/Th2 免疫细胞具有重要调节作用, 已有充分研究证明, TLR 能间接调控 Th1/Th2 细胞免疫炎症细胞因子的平衡, 同时 TLR 可以调节与 AR 相关的肥大细胞、淋

巴细胞等免疫细胞,其中关于 TLR4 的信号通路的研究尤其普遍^[13]。在机体免疫应答反应进程中,通过 TLR4/NF- κ B 信号通路可以调控 Th1/Th2 平衡及其细胞因子分泌和表面分子的表达。

研究发现,共轭亚油酸(conjugated linoleic acid, CLA)可以通过调节 TLR4/MyD88/NF- κ B 和环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)/5-脂氧合酶(5-lipoxygenase, 5-LOX)信号通路来有效减少血清免疫球蛋白 E(immunoglobulin E, IgE)和 IL-4 水平,使 Th1/Th2 细胞因子维持平衡,以达到治疗小鼠特异性皮炎的目的^[14]。在另一项研究中,黄芪多糖(astragalus polysaccharide, APS)可以降低小鼠组织内 TLR4/NF- κ B p65 蛋白的表达,同时使得 Th1 细胞因子 IL-2、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)比例升高, Th2 细胞因子 IL-4、IL-10 比例降低,恢复 Th1/Th2 平衡^[15]。相似的研究,通过降低 TLR4、MyD88/NF- κ B 相关蛋白的表达水平,升高 Th1 相关的炎性细胞因子 IFN- γ 、IL-12,降低 Th2 相关的炎性细胞因子 IL-4、IL-6,维持 Th1/Th2 平衡^[16]。大量的研究表明,可以通过 TLR4/NF- κ B 信号通路来调节机体维持 Th1/Th2 平衡。同时 TLR4/NF- κ B 信号通路在上呼吸道疾病中的作用研究也在进一步开展,川穹内酯(ligustilide, LIG)通过 TLR4/MyD88/NF- κ B p65 信号转导改善博来霉素诱导的肺纤维化(pulmonary fibrosis, PF),改善通气,减少成纤维细胞,减少氧化应激和凋亡,并重新平衡 Th1/Th2 免疫^[17]。一项关于小鼠哮喘的研究中发现,可通过阻断 TLR4/NF- κ B 信号通路调节 Th1/Th2 平衡,提高 IL-12 水平,降低 IL-4、IL-5 和 IL-13 水平,并抑制哮喘中的炎症反应^[18]。有关中成药鼻渊通窍颗粒治疗 AR 大鼠的研究发现,结果提示能有效阻断激活的 TLR4/NF- κ B 信号通路,其中干预组大鼠 Th1 细胞亚群百分比显著升高, Th2 细胞亚群百分比降低,能有效调控 Th1/Th2 细胞炎性细胞因子的平衡,减轻炎症反应及临床症状^[19]。当 TLR4 参与的 NF- κ B 信号通路被激活,其对自身免疫性疾病以及超敏反应等疾病中都有不可替代的作用,并且在激活后产生瀑布式反应,然后与相关炎性细胞因子发生交互作用,从而导致或加重炎症反应。上述研究均表明,可以通过调节 TLR4/NF- κ B 信号通路来影响和改善 AR 中 Th1/Th2 的免疫平衡。

2. TLR4/NF- κ B 信号通路参与 Th17/Treg 的增值与分化:Th17、Treg 细胞均是 CD4⁺T 细胞的亚群,

对机体免疫稳态和炎症感染的调节中起着至关重要的作用。Th17/Treg 细胞平衡失调已被证明与多种变态反应性疾病的发生、发展有关,且与多种因素相关,包括 T 淋巴细胞受体(T cell receptor, TCR)信号、细胞因子、代谢和表观遗传调节因子,可影响 Th17 及 Treg 细胞分化并影响其平衡^[20]。研究表明, Th17 细胞及其细胞因子是 AR 的主要参与者,推动 AR 病情的发展^[21]。Th17/Treg 细胞免疫失衡是导致 AR 发病的一种重要机制,基于 Th17/Treg 细胞轴来调控 Th17 的免疫应答与 Treg 的免疫抑制有利于 AR 疾病的转归^[22]。

研究结果表明, Graves 病患者的血清中 IL-6、IL-17、TLR4 和 NF- κ B 含量增多,同时转化生长因子 β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)含量减少, TLR4/NF- κ B 信号通路被激活后可能导致 Treg/Th17 细胞因子紊乱^[23]。孕早期 BPA 暴露可通过激活 TLR4/NF- κ B 信号通路造成仔鼠 Th1/Th2 失衡与 Treg/Th17 细胞分化异常^[24]。以上研究均表明,当激活 TLR4/NF- κ B 信号通路可引起机体 Treg/Th17 失衡。一项关于槲皮素(querعتin, QE)的研究发现, QE 显著降低了 TLR4 相关蛋白质和 mRNA 表达,同时减少了 NF- κ B 和其相关炎性细胞因子 IL-6、IL-17,此外,阻断 TLR4 增强了 QE 调节 Th17/Treg 失衡的效果, Treg 优势受 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路调节,表明 QE 可以恢复 Th17/Treg 平衡,并通过 TLR4-MyD88-NF- κ B 途径介导。另有研究证明,纳曲酮(naltrexone, NTX)可抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路来调节 T 淋巴细胞亚群 CD4⁺T 细胞,恢复 Th1/Th2 细胞、Th17/Treg 细胞免疫平衡,降低促炎性细胞因子肿瘤坏死因子- α (tumournecrosisfactor- α , TNF- α)、IL-6、IL-12 α 和 IL-17 的表达,增加抗炎性细胞因子 IL-10 的表达,并调节免疫反应以重建免疫平衡来减轻炎症^[25]。研究表明,绿原酸改善 AR 相关症状和免疫反应的作用机制与其抑制 CD4⁺T 细胞分化为 Th17 细胞有关。上述研究均表明,通过干预 TLR4/NF- κ B 信号通路通过负向调控 Th17 细胞的分化来调节 Th17/Treg 细胞免疫平衡缓解 AR 症状,这为研发治疗 AR 的新药提供了科学依据,具有广阔的应用前景和巨大的临床可行性。

三、中药通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路治疗 AR

AR 患者的治疗方式主要包括抗组胺药鼻腔黏膜减充血剂及糖皮质激素等,常伴有不少不良反应

(如口干、嗜睡、头晕),其中一些可能会严重影响生活质量^[1]。而中药或者联合中药的治疗方式,可提高 AR 的治疗的效果,同时减少不良反应。研究证明,消风宣窍汤可以有效抑制 AR 起病过程中 TLR4/NF- κ B 信号通路相关蛋白的转录,通过恢复 T 淋巴细胞失衡,减少 IgE 的生成及黏膜组胺的释放,进而有效控制 AR 临床症状。研究发现,木犀草素通过调节 TLR4/NF- κ B 信号通路促进 Th1 型细胞因子和抑制 Th2 型细胞因子的水平来改善 AR 大鼠的炎症和恢复 Th1/Th2 平衡。林甦等^[3]通过玉屏风散干预 AR 小鼠的研究,数据显示,中、高剂量组 IL-4、IL-5、IgE 含量明显减少,IL-10、IFN- γ 含量明显上升,提示玉屏风散可以有效改善 AR 相关炎性细胞因子水平,并进一步发现其可以明显降低 TLR4、NF- κ B p65 基因及蛋白表达,表明其对 TLR4/NF- κ B 信号通路具有明显的调控功能,当剂量越高调节作用相对较好。一项关于鼻渊通窍颗粒治疗 AR 大鼠的效果及机制研究,与对照组比较,模型组鼻黏膜组织中 TLR4 及 NF- κ B p65 蛋白含量明显增多,与模型组比较,治疗组大鼠鼻黏膜组织中 TLR4 及 NF- κ B p65 蛋白含量明显减少,结果提示,经鼻渊通窍颗粒经治疗后 AR 大鼠的炎性反应及局部症状明显缓解,同时能起到抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路的作用,并且阻扰 TLR4/NF- κ B 信号通路的激活可能是其调控临床作用的分子机制^[19]。刘书芹等^[26]研究发现,通过黄连解毒汤治疗后,与对照组比较,鼻黏膜组织中的 IL-4、IL-5 含量较低,同时鼻黏膜组织中 TLR4、NF- κ B p65 蛋白含量明显减少。以上研究均提示部分中药可以有效阻断 TLR4/NF- κ B 信号通路治疗 AR,但其具体分子机制仍需进一步探讨。

四、展 望

TLR4/NF- κ B 信号通路在 AR 中具有重要作用,目前 AR 发生、发展的炎性应激损伤机制尚未完全明确。近年来,AR 发病机制逐渐发展为 Th1/Th2 免疫失衡及 Th17/Treg 细胞失衡。TLR4/NF- κ B 信号通路在免疫应急状态下不仅能调控 Th1/Th2 平衡,还可以调控 Th17 及 Treg 细胞的分化,同时抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路可以引起 IgE 含量降低、炎性细胞因子分泌减少。因此,通过研究靶向 TLR4/NF- κ B 信号通路的药物去治疗 AR 前景巨大,可为治疗 AR 的新思路。但目前研究针对 TLR4/NF- κ B 信号通路分子层面的研究较少,对参与 TLR4/NF- κ B 通路的蛋白 K63 泛素链等研究不深,信号通路链

有待于进一步完善。再者,中药治疗 AR 机制较为复杂,接下来的研究可以利用 TLR4/NF- κ B 信号通路全面探索中药治疗 AR 的具体机制。既往研究数据证明,miRNA 在机体免疫应答中具有重要调节作用,而且 miRNA 种类、靶点较多,可以在现有通路研究的基础上,深入研究免疫炎症相关 miRNA 与 TLR4/NF- κ B 通路的关系。同时,中药也可基于 miRNA/TLR4/NF- κ B 做进一步研究,深入探讨中药治疗的作用机制,这可以拓展中药在现今科研领域的影响,同时可以作为临床应用的理论基础。

参考文献

- 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. 中国变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022 年, 修订版)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 57(2): 106-129
- Li J, Zhang L, Chen X, *et al.* Pollen/TLR4 innate immunity signaling initiates IL-33/ST2/Th2 pathways in allergic inflammation[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 36150
- 林甦, 黄敬之. 玉屏风散对变应性鼻炎模型大鼠 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(12): 48-52
- Saleh HA, Yousef MH, Abdelnaser A. The anti-inflammatory properties of phytochemicals and their effects on epigenetic mechanisms involved in TLR4/NF- κ B-mediated inflammation[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 606069
- Boeglin E, Smulski CR, Brun S, *et al.* Toll-like receptor agonists synergize with CD40L to induce either proliferation or plasma cell differentiation of mouse B cells[J]. *PLoS One*, 2011, 6(10): e25542
- Splichal I, Rychlik I, Splichalova I, *et al.* Toll-like receptor 4 signaling in the ileum and colon of gnotobiotic piglets infected with *Salmonella typhimurium* or its isogenic Δ rfa mutants[J]. *Toxins (Basel)*, 2020, 12(9): 545
- Wang X, Gao S, Hao Z, *et al.* Involvement of TRAF6 in regulating immune defense and ovarian development in *Musca domestica*[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 153: 1262-1271
- Parveen A, Bohnert KR, Tomaz SM, *et al.* MyD88-mediated signaling intercedes in neurogenic muscle atrophy through multiple mechanisms[J]. *FASEB J*, 2021, 35(8): e21821
- Kagan JC, Su T, Horng T, *et al.* TRAM couples endocytosis of Toll-like receptor 4 to the induction of interferon-beta[J]. *Nat Immunol*, 2008, 9(4): 361-368
- Xing HY, Li RY, Qing YA, *et al.* Biomaterial-based osteoimmunomodulatory strategies via the TLR4-NF- κ B signaling pathway: a review[J]. *Applied Materials Today*, 2021, 21: 100969
- Natoli G. NF- κ B and chromatin: ten years on the path from basic mechanisms to candidate drugs[J]. *Immunol Rev*, 2012, 246(1): 183-192
- Bousquet J, Anto JM, Bachert C, *et al.* Allergic rhinitis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 95

(转第 50 页)

induces autophagy in primary neurons and protects against toxicity in a Huntington disease model[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(39): 16982–16987

- 8 Zhong Y, Wang QJ, Li X, *et al.* Distinct regulation of autophagic activity by Atg14L and Rubicon associated with Beclin 1 – phosphatidylinositol – 3 – kinase complex[J]. Nat Cell Biol, 2009, 11(4): 468 – 476
- 9 Noda T. Regulation of autophagy through TORC1 and mTORC1[J]. Biomolecules, 2017, 7(3): 52
- 10 Gammoh N. The multifaceted functions of ATG16L1 in autophagy and related processes[J]. J Cell Sci, 2020, 13(20): 372 – 383
- 11 Chen Y, Bieerkehazhi S, Li X, *et al.* Survivin regulates bad gene expression by binding to its promoter and modulates cell cycle and apoptosis in esophageal carcinoma cell [J]. J Oncol, 2021, 2021: 1384289
- 12 Yang Y, Klionsky DJ. Autophagy and disease: unanswered questions [J]. Cell Death Differ, 2020, 27(3): 858 – 871
- 13 Parkhouse R, Ebong IO, Robinson CV, *et al.* The N – terminal region of the human autophagy protein ATG16L1 contains a domain that folds into a helical structure consistent with formation of a coiled – coil [J]. PLoS One, 2013, 8(9): e76237
- 14 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209 – 249
- 15 Xie SH, Lagergren J. Risk factors for oesophageal cancer[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2018, 36 – 37: 3 – 8
- 16 Liu Z, Yang S, Chen X, *et al.* LncRNA LINC00467 acted as an oncogene in esophageal squamous cell carcinoma by accelerating cell proliferation and preventing cell apoptosis via the miR – 485 – 5p/

DPAGT1 axis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2021, 36(3): 721 – 730

- 17 Lin F, Liu Y, Tang L, *et al.* Rapamycin protects against aristolochic acid nephropathy in mice by potentiating mammalian target of rapamycin? mediated autophagy[J]. Mol Med Rep, 2021, 24(1): 495
- 18 Klionsky DJ, Cuervo AM, Seglen PO. Methods for monitoring autophagy from yeast to human[J]. Autophagy, 2007, 3(3): 181 – 206
- 19 Tanida I, Ueno T, Kominami E. LC3 conjugation system in mammalian autophagy [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2004, 36(12): 2503 – 2518
- 20 李沫, 宓淑芳, 王孝信. lncRNA – CCAT1 通过调控 PI₃K/Akt/mTOR 信号通路对宫颈癌 HeLa 细胞自噬的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(15): 1855 – 1859
- 21 Pankiv S, Clausen TH, Lamark T, *et al.* P62/SQSTM1 binds directly to Atg8/LC3 to facilitate degradation of ubiquitinated protein aggregates by autophagy[J]. J Biol Chem, 2007, 282(33): 24131 – 24145
- 22 李晓苗, 刘伊宁, 来雯婷, 等. Ecal09 细胞中自噬模型的建立[J]. 暨南大学学报: 自然科学与医学版, 2016, 37(6): 492 – 496
- 23 Ning S, Wang L. The multifunctional protein p62 and its mechanistic roles in cancers [J]. Curr Cancer Drug Targets, 2019, 19(6): 468478
- 24 高雅然, 胡明, 吕佩源. 选择性自噬接头蛋白 p62 与 Keap1 – Nrf2 信号通路在神经退行性疾病中的研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2020, 47(4): 439 – 442
- 25 Deng Z, Lim J, Wang Q, *et al.* ALS – FTLT – linked mutations of SQSTM1/p62 disrupt selective autophagy and NFE2L2/NRF2 anti – oxidative stress pathway[J]. Autophagy, 2020, 16(5): 917 – 931
(收稿日期: 2022 – 05 – 26)
(修回日期: 2022 – 08 – 16)

(接第 195 页)

- 13 陈若希, 张清照, 陆美萍, 等. TLR 通路基因多态性与变应性鼻炎的关联研究[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2019, 33(3): 79 – 87
- 14 Tang L, Li XL, Deng ZX, *et al.* Conjugated linoleic acid attenuates 2, 4 – dinitrofluorobenzene – induced atopic dermatitis in mice through dual inhibition of COX – 2/5 – LOX and TLR4/NF – κ B signaling [J]. J Nut Biochem, 2020, 81: 108379
- 15 刘艳玲, 袁娟, 郭敏, 等. 基于 TLR4/MyD88/NF – κ B 信号通路探讨黄芪多糖对肺癌小鼠免疫功能的影响及对 Th1/Th2 的调节作用[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(6): 676 – 682
- 16 Yang L, Lian Z, Zhang B, *et al.* Effect of ligustrazine nanoparticles on Th1/Th2 balance by TLR4/MyD88/NF – κ B pathway in rats with postoperative peritoneal adhesion[J]. BMC Surgery, 2021, 21(1): 211
- 17 Luo S, Gong J, Cao X, *et al.* Ligustilide modulates oxidative stress, apoptosis, and immunity to avoid pathological damages in bleomycin induced pulmonary fibrosis rats via inactivating TLR4/MyD88/NF – κ B P65[J]. Ann Transl Med, 2020, 8(15): 931
- 18 Chen S, Piao Y, Song Y, *et al.* Protective effects of glaucocalyxin A on the airway of asthmatic mice [J]. Open Med (Wars), 2022, 17(1): 1158 – 1171
- 19 陈敏云, 王佳蓉, 吴瑞珊. 鼻渊通窍颗粒通过调节 SP – A 水平及 Th1/Th2/Th17 细胞平衡缓解变应性鼻炎的实验研究[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(23): 2846 – 2849, 2854

- 20 Le MG, Jabłońska A, Chen Z. The effects of post – translational modifications on Th17/Treg cell differentiation [J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2022, 1869(6): 119223
- 21 张敬娴, 关兵, 冀德君, 等. 变应性鼻炎患者血清 IL – 17 表达水平及其临床意义[J]. 中国医学文摘(耳鼻咽喉科学), 2021, 36(6): 67 – 69
- 22 Van NT, Piao CH, Fan YJ, *et al.* Anti – allergic rhinitis activity of α – lipoic acid via balancing Th17/Treg expression and enhancing Nrf2/HO – 1 pathway signaling[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 12528
- 23 王建国, 史春云, 丑广程, 等. Graves 病患者血清 TLR4, NF – κ B 和 Treg/Th17 相关细胞因子表达变化及意义[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(24): 58 – 61
- 24 闫悦, 冯娟, 康智忠, 等. 孕早期双酚 A 暴露对仔鼠 Th1/Th2, Treg/Th17 及 AhR/TLR4/NF – κ B 的影响 [J]. 免疫学杂志, 2021, 37(12): 1071 – 1076
- 25 Xu N, Wang Y, Zhao S, *et al.* Naltrexone (NTX) relieves inflammation in the collagen – induced – arthritis (CIA) rat models through regulating TLR4/NF κ B signaling pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 79: 106056
- 26 刘书芹, 李桂华, 赵娜, 等. 黄连解毒汤对变应性鼻炎大鼠 TLR4/NF – κ B 信号通路及黏膜杯状细胞的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(1): 140 – 145

(收稿日期: 2022 – 08 – 24)

(修回日期: 2022 – 09 – 19)