

组蛋白去乙酰化酶 2 在慢性气道炎症性疾病糖皮质激素抵抗中的研究进展

段思好¹, 薛金梅²

1. 山西医科大学 第二临床医学院, 山西 太原 030001

2. 山西医科大学第二医院 耳鼻咽喉头颈外科/山西省气道过敏防治与示教应用的 AI 智能大数据平台工程研究中心/气道过敏性疾病快速诊断及精准治疗山西省重点实验室(筹)/山西省气道炎症性疾病神经免疫研究省级重点培育实验室, 山西 太原 030001

摘要:慢性气道炎症性疾病是一类影响上下呼吸道以及肺实质的异质性疾病。糖皮质激素(glucocorticoid, GC)是目前临床上治疗该类疾病常用的抗炎药物之一,但部分患者给予足够的 GC 疗程后疗效不理想,即出现糖皮质激素抵抗(glucocorticoid resistance, GCR)现象,这为治疗该类疾病增加了困难,故阐明 GCR 的发病机理是其防治的关键。近年来相关研究提示,组蛋白去乙酰化酶 2(histone deacetylase 2, HDAC2)表达水平及活性下降使糖皮质激素受体 α (glucocorticoid receptor α , GR α)抑制促炎基因表达的能力降低进而导致 GCR 的发生,且慢性气道炎症性疾病中 HDAC2 表达水平和活性下降是气道氧化应激背景下 HDAC2 的共价修饰、磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB/Akt)信号通路升高及 STING 通路激活的结果,这将为慢性气道炎症性疾病 GC 敏感性的恢复提供新的理论依据和思路。

关键词:组蛋白去乙酰化酶 2;慢性气道炎症性疾病;糖皮质激素;糖皮质激素抵抗;氧化应激

中图分类号:R563.9 **文献标志码:**A **文章编号:**1673-3770(2026)01-0120-07

引用格式:段思好,薛金梅. 组蛋白去乙酰化酶 2 在慢性气道炎症性疾病糖皮质激素抵抗中的研究进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2026, 40(1): 120-126. DUAN Siyu, XUE Jinmei. Research progress of histone deacetylase 2 in glucocorticoid resistance in chronic airway inflammatory diseases[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2026, 40(1): 120-126.

Research progress of histone deacetylase 2 in glucocorticoid resistance in chronic airway inflammatory diseases

DUAN Siyu¹, XUE Jinmei²

1. Second Clinical Medical School, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China

2. Department of Otorhinolaryngology & Head and Neck Surgery, The Second Hospital of Shanxi Medical University, Engineering Research Center of AI Intelligent Big Data Platform for Prevention, Treatment and Demonstration Application of Airway Allergy of Shanxi Province, Shanxi Key Laboratory of Rapid Diagnosis and Precision Treatment of Airway Allergic Diseases/Shanxi Airway Inflammatory Diseases Neuroimmunity Laboratory, Taiyuan 030001, Shanxi, China

Abstract: Chronic airway inflammatory disease is a kind of heterogeneous disease affecting the upper and lower respiratory tracts and lung parenchyma. Glucocorticoid (GC) is one of the most commonly used anti-inflammatory drugs in the clinical treatment of these diseases. However, some patients with sufficient GC treatment have unsatisfactory efficacy, that is, the phenomenon of glucocorticoid resistance (GCR), increasing the difficulty in the treatment of these diseases. Therefore, elucidating the pathogenesis of GCR is the key to its prevention and treatment. In recent years, relevant studies have suggested that the decrease in histone deacetylase 2 (HDAC2) expression level and activity reduces the ability of the glucocorticoid receptor α (GR α) to inhibit the expression of pro-inflammatory genes, leading to the occurrence of GCR. Furthermore, the decrease in HDAC2 expression and activity in chronic inflammatory diseases of the airways is the result of covalent modification of HDAC2, the increase of PI3K/Akt signaling pathway, and the activation of the STING pathway under the background of airway oxidative stress, which will provide a new theoretical basis and idea for recovering GC sensitivity in chronic inflammatory diseases of the airways.

Key words: Histone deacetylase 2; Chronic airway inflammatory disease; Glucocorticoid; Glucocorticoid resistance; Oxidative stress

收稿日期:2024-03-17

基金课题:国家自然科学基金面上项目(81970865);“四个一批”科技兴医创新计划项目(2022XM06);山西省回国留学人员科研资助项目(2021-172);山西省留学回国人员科技活动择优资助项目(20240049)

通信作者:薛金梅。E-mail:xjment@126.com

慢性气道炎症性疾病包括过敏性鼻炎 (allergic rhinitis, AR)、慢性鼻窦炎 (chronic rhinosinusitis, CRS)、哮喘 (asthma) 和慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 等, 是一类影响上下呼吸道以及肺实质的异质性疾病^[1]。其病程反复、发病率不断升高, 严重危害人类健康。糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 具有快速、强大而非特异性的抗炎作用, 因此用于治疗该类疾病^[2-5], 但其疗效不一, 部分患者使用 GC 治疗后效果不明显, 即出现糖皮质激素抵抗 (glucocorticoid resistance, GCR) 现象, 这增加了该类疾病治疗的复杂性。可见明确 GCR 的发生机制, 对研发抵抗 GCR 药物、恢复糖皮质激素疗效、治疗慢性气道炎症性疾病尤为重要。

组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 是调节染色质重塑的特殊酶, 该家族不同成员在各种疾病中的作用得到广泛研究。迄今为止, 已经鉴定出 18 个 HDAC 基因, 大体上可分为四类。HDAC2 属于 I 类 HDAC^[6], 其在调节细胞信号转导、免疫应答和基因表达中起着至关重要的作用^[7], 并参与了多种疾病包括慢性气道炎症性疾病的发生发展。例如 HDAC2 受损是呼吸道病毒诱导 COPD 加重的重要机制^[8]。在重症哮喘中, HDAC2 病理性缺失是气道纤维化发病机制的关键决定因素^[9]。由此可见, HDAC2 在慢性气道炎症性疾病中发挥重要作用, 同时在该类疾病 GCR 机制研究中, HDAC2 成为近年来研究热点。因此, 本文综述了 HDAC2 表达水平及活性下降导致 GCR 发生的机制, 并进一步阐述慢性气道炎症性疾病中 HDAC2 表达水平及活性下降的机制, 以期为该类疾病的治疗提供新的科学思路。

1 糖皮质激素抵抗的概述

GCR 是指由于 GC 无法作用于其靶组织而未出现相应的效应。在不同类型的慢性气道炎症性疾病中, GCR 定义不同。例如临床上将糖皮质激素抵抗型哮喘定义为在给予足够的糖皮质激素疗程 (口服强的松龙, 40 mg/d, 持续 2 周) 后, 尽管对 β_2 受体激动剂表现出明显的可逆性 (>15%), 但仍未能将 FEV1 改善 15%^[10]。激素抵抗型 CRS 是指 CRS 患者在 3 个月以上规范化的 GC 治疗后, 伴随症状及检查评分均无明显改善^[11]。若使用更高剂量的 GC 缓解气道阻塞, 将增加 GCR 患者的不良反应, 包括影响骨密度、导致体重增加及感染并发症的发生等^[12]。由此可见, GCR 不仅降低了 GC 疗效, 还

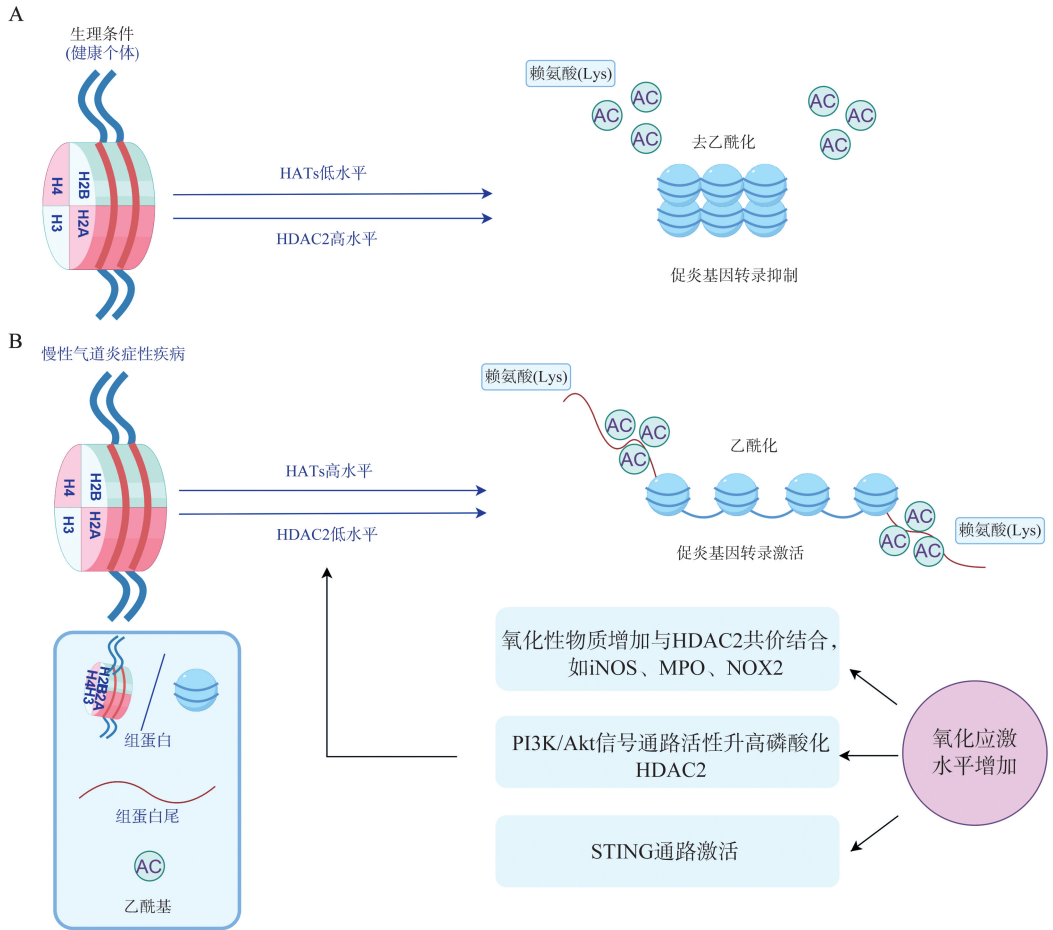
增加了 GC 大剂量摄入的副作用, 因此对于 GCR 发生机制的研究成为当下热点。GC 发挥免疫抑制作用需与其受体结合。研究表明糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 主要分为 GR α 和 GR β 两个亚型, GC 发挥免疫抑制功能时与 GR α 结合, GR β 在细胞核中作为负性抑制因子, 拮抗 GR α 对 GC 应答靶基因的作用^[13]。GR α 未与 GC 结合前被伴侣蛋白复合物 HSP70 和 HSP90 隔离在细胞质中, 这可以阻止非配体介导的 GR α 活性。与这种复合物的结合使 GR α 能够采用正确的构象来结合 GC。在 GC 结合后, GR α 从这种复合物中解离并转移到细胞核, 从而介导基因表达的抑制和诱导^[14]。目前认为慢性气道炎症性疾病中的 GCR 是多种因素共同作用的结果, 其中 GC 信号通路异常发挥重要作用, 包括 GR 表达减少、GR 核易位受损、GR 与 GC 和 GR 与靶基因的结合受损^[13,15]。例如 GR α 启动子 DNA 甲基化、某些微小 RNA (microRNAs, miRNAs) 如 miR-142-3p 水平增加可下调 GR α 促进 GCR, 多种因素所致 GR β 表达增加或 GR α /GR β 比值降低也有助于 GCR 的发生^[13]。GR α 核易位是 GC 介导的基因表达的关键步骤。HSP90 表达水平升高使其无法与细胞质中的 GR 分离, 阻碍了 GR 的核易位^[13]。粘蛋白 1 可与 GR α 结合促进核易位, 重度哮喘患者中粘蛋白 1 水平下降减少了核易位, 促进 GCR^[16]。此外我们团队研究发现, 属于鸟嘌呤核苷酸交换因子之一的 Sos1 通过促进气道嗜酸性粒细胞中 Ras/GR α 复合物的形成, 阻止了类固醇与 GR α 之间的结合, 导致嗜酸性粒细胞对类固醇反应不足^[17]。凋亡抑制剂 Livin 不仅可以引发气道过敏^[18], 还可通过与 Ras 协同作用参与维持气道上皮细胞中胸腺基质淋巴细胞生成素 (thymic stromal lymphopoietin, TSLP) 的高表达, 从而促进 GCR 的发展和维持。抑制 Livin 可减轻实验性气道过敏并阻断 GCR 的发展^[19]。近年来有研究表明 HDAC2 表达水平及活性下降参与了 GCR 的发生^[20], 这将进一步揭示 GCR 机制, 为改善 GC 功能提供靶点。

2 HDAC2 参与糖皮质激素抵抗

HDAC2 是一种参与基因表达调控的酶, 属于 I 类 HDAC, 其负责组蛋白赖氨酸残基的脱乙酰化, 并导致染色体结构紧密从而发挥转录抑制功能^[21]。HDAC2 在调节细胞信号转导、免疫应答和基因表达中起着至关重要的作用^[7]。不仅如此, 有研究发现 HDAC2 参与 GC 发挥免疫抑制作用, 其表达及活性下降是慢性气道炎症性疾病中 GCR 发生的重

要机理^[20]。当 GR α 进入细胞核后,其单体能够直接结合某些转录因子,如核转录因子- κ B (nuclear factor-Kappa B, NF- κ B) 和活化蛋白 1 (activator protein-1, AP-1)^[22],从而靶向由这些转录因子控制的促炎基因的活化启动子区。此后,GR α 通过调节核心组蛋白上的关键共价修饰,如乙酰化和甲基化,进而促进基因转录的沉默^[23-25]。GR α 本身不具有直接调节这些组蛋白修饰的内在酶促能力,但其可以募集共阻遏复合物,如核小体重塑和去乙酰化酶/

Mi2 (nucleosome remodeling and deacetylase/Mi2, NuRD/Mi2) 复合物^[26]。这种共阻遏复合物含有 DNA 和染色质修饰酶,其中包括 HDAC2,它通过从核心组蛋白的氨基末端尾部去除乙酰基,恢复组蛋白正电荷,增加其与 DNA 链负电荷之间的静电吸引力,使 DNA 能够与核心组蛋白重新结合,形成紧密或“浓缩”的三级染色体结构,转录因子不易结合到其作用位点上,从而抑制炎症基因转录^[23,27]。见图 1。



HATs:组蛋白乙酰转移酶;HDAC2:组蛋白去乙酰化酶 2;iNOS:诱导型一氧化氮合酶;MPO:髓过氧化物酶;NOX2:烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 2;PI3K:磷脂酰肌醇-3-激酶;Akt:蛋白激酶 B

图 1 HDAC2 作用机制及表达和活性下降机制

Figure 1 Mechanisms of HDAC2 action and its expression and activity decline

HDAC2 也可使 GR α 自身脱乙酰化,这有助于增强其与 NF- κ B 的结合,抑制促炎基因表达^[28-29]。研究表明,使用小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 特异性降低 HDAC2 表达可消除 GR α 介导的促炎基因表达抑制。由此可见,HDAC2 的募集对 GR α 介导的转录抑制具有重要意义。

然而研究表明,慢性气道炎症性疾病中气道氧化应激状态诱导了 HDAC2 表达及活性的降低,导致 GCR 的发生^[30]。核心组蛋白的乙酰化-脱乙酰

化平衡的改变是氧化剂介导的炎症反应增强和 GCR 发展中的中心因素^[31]。在重症哮喘患者和 GCR 小鼠模型的呼吸道炎症背景下,免疫细胞和非免疫细胞如外周血单核细胞、巨噬细胞和气管上皮细胞的 HDAC2 活性降低^[32]。COPD 患者和吸烟者的肺实质、支气管活检和肺泡巨噬细胞中的 HDAC2 水平降低,以及暴露于香烟烟雾的小鼠的巨噬细胞和肺中的 HDAC2 水平降低,且与疾病的严重程度和恶化相关^[20]。慢性气道炎症性疾病中 HDAC2

表达水平及活性降低使 DNA 和核心组蛋白无法结合形成紧密的三级染色体结构,从而有助于促炎介质表达增强,同时由于导致 GR 高乙酰化,使 GR α 抑制促炎基因表达的能力受损,最终导致 GCR 的发生^[30]。可见 HDAC2 表达及活性下降在慢性气道炎症性疾病 GCR 的发生发展中起着重要作用,故明确该类疾病中 HDAC2 表达及活性下降的机制将有助于进一步理解 GCR 相关机制,为临床治疗提供新思路。

3 慢性气道炎症性疾病中氧化应激水平增加导致 HDAC2 表达及活性下降的机制

有研究表明,慢性气道炎症性疾病中氧化应激水平增加,其通过损伤 HDAC2 促进该类疾病中 GCR 的发生^[20,32]。目前认为氧化应激条件下氧化性物质增加、磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/Akt) 信号通路升高及 STING 通路激活导致了 HDAC2 表达及活性下降。(见图 1)。下面详细介绍上述三种机制。

3.1 氧化性物质增加导致 HDAC2 表达及活性下降

研究发现,在皮质类固醇无反应的严重哮喘患者中,氧化性物质及氧化应激标志物增加。在混合粒细胞哮喘不同免疫细胞中可以观察到脂质过氧化物的增加,这形成了不同免疫细胞中的氧化环境。4-羟基壬烯醛(4-hydroxynonenal, 4-HNE)是氧化应激过程中脂质过氧化最常见的有毒产物,它可以与 HDAC2 共价结合,破坏蛋白质功能,从而导致 HDAC2 失活^[33]。中性粒细胞和其他免疫细胞如树突状细胞(dendritic cell, DC)、巨噬细胞拥有多种炎症酶和炎症介质(例如 iNOS、MPO、NOX2),其中 iNOS 可以与 NOX2/MPO 形成过氧化亚硝酸盐、脂质自由基、过氧化氢和次氯酸,这些氧化介质会损害包括 HDAC2 在内的多种酶,导致其失活和降解^[32]。因此,在慢性气道炎症性疾病细胞氧化应激状态下,增加的氧化性物质可通过共价结合破坏 HDAC2 使其表达及活性降低,从而有利于 GCR 发生。

3.2 PI3K/Akt 信号通路活性升高导致 HDAC2 表达及活性下降

研究表明,PI3K/Akt 信号通路通过调节炎症介质释放、炎症细胞活化和气道重塑,在慢性气道炎症性疾病中发挥重要作用。近年来,PI3K/Akt 信号通路在 AR 发生发展机制^[34]、COPD 炎症机制、GCR 和抗炎治疗中的作用受到广泛关注,该信号通路高

活性导致的 GCR 与其下调 HDAC2 有关^[35-37]。PI3K 是一类蛋白质家族,主要催化磷酸肌醇-3-OH 端磷酸化,共可分为三类,其中研究最广泛的是 I 类。Akt 是参与 PI3K 信号通路的关键信号转导分子。COPD 患者中可观察到活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平明显升高,当 PI3K 被 ROS(如超氧阴离子和羟基自由基)激活时,在质膜处会产生第二信使磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate, PIP3)。PIP3 结合细胞中含有 PH 域的信号蛋白 Akt 和磷脂酰激酶依赖性激酶 1(phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate dependent kinase 1, PDK1),促使 PDK1 磷酸化 Akt 蛋白的 Thr308 从而使 Akt 活化,Akt 通过磷酸化作用导致 HDAC2 失活。此外 Akt 也可通过磷酸化激活下游靶蛋白如 NF- κ B、caspase 等,调控炎性细胞的增殖、分化、凋亡和迁移^[36]。因此,气道氧化应激状态下 PI3K/Akt 信号通路活性升高激活了炎性因子并使 HDAC2 失活,从而有利于慢性气道炎症性疾病中 GCR 的发生。

3.3 STING 通路激活导致 HDAC2 表达下降

STING 是感知胞质 dsDNA 并导致 I 型 IFN 应答的免疫信号通路的一部分,该途径可在不同的慢性疾病中驱动炎症,包括 COPD^[38]。Mdkhana 等^[39]研究显示 STING 通路在吸烟 COPD 患者成纤维细胞中呈激活状态,使用地塞米松治疗后并未降低 COPD 的关键炎症介质,即对地塞米松治疗存在抵抗。用哺乳动物 STING 配体环 GMP-AMP(cyclic GMP-AMP, cGAMP)刺激健康非吸烟者成纤维细胞 8h 可抑制 HDAC2 基因表达,此时地塞米松治疗对 HDAC2 的表达没有明显的诱导作用,而地塞米松与 STING 抑制剂(H151)联合治疗时 HDAC2 基因表达增加了 6.5 倍,这表明 COPD 中 STING 激活可导致 HDAC2 表达下降,联合治疗通过增强 HDAC2 表达来改善 COPD 患者的类固醇反应性。然而 STING 和 HDAC2 表达之间的联系尚未得到很好的研究,仍需进一步评估。

4 针对氧化应激及 HDAC2 恢复 GC 敏感性的治疗

以上内容表明,慢性气道炎症性疾病中氧化应激增加使 HDAC2 表达及活性下降,并由此导致了 GCR 的发生。因此,我们可以通过控制慢性气道炎症性疾病中的氧化应激、提高 HDAC2 表达及活性治疗 GCR。氧化应激是 COPD 发病的主要驱动机制,使用抗氧化剂可以治疗 COPD 并改善 GCR。临床研究大多使用产生谷胱甘肽的抗氧化剂,如 N-乙

酰半胱氨酸、羟甲半胱氨酸和厄多司坦,它们可减少 COPD 患者的恶化,但尚不确定这是由于其抗氧化性或是溶解性。目前正在寻找更有效的抗氧化剂,包括超氧化物歧化酶模拟物、NADPH 氧化酶抑制剂、线粒体靶向抗氧化剂和 Nrf2 激活剂等,而膳食抗氧化剂尚未显示出对 COPD 的临床疗效^[40]。相反,大多数关于 AR 抗氧化治疗的研究都集中在寻找潜在的膳食抗氧化剂以替代药物治疗^[41]。在 CRS 中研究人员探索了多种抗氧化剂治疗该疾病的可行性,包括黄酮类、白藜芦醇、萜类等^[42]。而在哮喘治疗中抗氧化剂已被证明无效,部分原因是这些化合物的稳定性和体内代谢问题^[43]。可见抗氧化剂能在一定程度上改善慢性气道炎症性疾病的症状,但在治疗不同慢性气道炎症性疾病时抗氧化剂的种类及效果存在差异且应用仍然有限,故需要进一步深入的研究来证明和支持抗氧化剂治疗该类疾病及 GCR 的有效性。

到目前为止,已经发现了几种针对上述机制恢复 HDAC2 功能以提高 GC 治疗慢性气道炎症性疾病疗效的药物。通过减少氧化性物质恢复 HDAC2 功能的药物:治疗 B 细胞恶性肿瘤的靶向药物伊布替尼是布鲁顿酪氨酸激酶的抑制剂,Nadeem 等^[32]研究数据表明其也可使混合粒细胞哮喘中性粒细胞、肺泡上皮细胞和骨髓细胞中 NF- κ B、iNOS 以及氧化/炎症介质减少,从而恢复 GC 反应性;姜黄素也可通过清除香烟烟雾提取物诱导的氧自由基恢复 HDAC2 蛋白水平,从而改善 GCR^[44-45]。针对 PI3K/Akt 通路的药物:低剂量茶碱^[20,46]、红霉素^[47]、抗菌肽 LL-37^[20]、青蒿素类抗疟疾药物青蒿琥酯^[48]、三环类抗抑郁药去甲替林^[49]、中成药穿心莲内酯^[35]和隐丹参酮^[50]均可通过抑制 PI3K δ 恢复 HDAC2 活性来恢复氧化应激诱导的皮质类固醇敏感性,是 GCR 疾病的潜在治疗方法。此外使用 STING 抑制剂 H151 也可通过增强 HDAC2 表达来改善 COPD 患者的类固醇反应性^[39]。目前可用于提高 HDAC2 水平及活性恢复 GCR 的药物较多,但其临床可行性及安全性仍有待进一步研究,但毫无疑问,HDAC2 是抵抗 GCR、恢复糖皮质激素效用、治疗慢性气道炎症性疾病的重要靶点。

5 小结与展望

HDAC2 通过从核心组蛋白的氨基末端尾部去除乙酰基,使 DNA 能够与核心组蛋白重新结合,形成紧密的三级染色体结构,从而抑制促炎基因的表达。气道氧化应激状态下 HDAC2 的共价修饰、

PI3K/Akt 信号通路升高及 STING 通路激活导致 HDAC2 活性和表达下降,促炎介质表达增强,同时由于导致了 GC 受体高乙酰化,使 GR α 抑制促炎基因表达的能力受损,最终导致 GCR 的发生。目前可控制气道氧化应激的抗氧化剂及提高 HDAC2 表达水平及活性的药物较多,但其临床可行性及安全性仍有待进一步研究。目前关于 COPD 和哮喘中 HDAC2 表达和活性下降及导致 GCR 的机制研究较多,在 AR、CRS 中的研究相对较少,但由于该类疾病的相关性,可作为 AR、CRS 中相关机制的补充。随着该类疾病发病率不断上升,越来越多学者关注 GCR 的发生机制,相信在将来 AR、CRS 中的 GCR 机制会得到进一步完善,同时开发出合理的干预措施或替代性的药物,攻克 GCR 难关,控制慢性气道炎症性疾病的发生发展,造福人类健康。

参考文献:

- [1] Li E, Knight JM, Wu YF, et al. Airway mycosis in allergic airway disease [J]. *Adv Immunol*, 2019, 142: 85-140. doi:10.1016/bs.ai.2019.05.002
- [2] Klimek L, Sperl A, Becker S, et al. Current therapeutical strategies for allergic rhinitis [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2019, 20(1): 83-89. doi:10.1080/14656566.2018.1543401
- [3] 资昊坤,肖旭平,李云秋.口服糖皮质激素在慢性鼻窦炎伴鼻息肉围手术期的应用现状[J].*山东大学耳鼻喉眼学报*, 2022, 36(3): 98-103. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2020.428
ZI Haokun, XIAO Xuping, LI Yunqiu. Application status of oral corticosteroids during the perioperative period of chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2022, 36(3): 98-103. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2020.428
- [4] Al-Ahmad M, Alsaleh S, Al-Reefy H, et al. Expert opinion on biological treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in the gulf region [J]. *J Asthma Allergy*, 2022, 15: 1-12. doi:10.2147/JAA.S321017
- [5] Li JS, Chen RC, Yu XQ, et al. Guidelines of integrated Chinese and western medicine for diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease (2022) [J]. *J Evid Based Med*, 2023, 16(4): 565-580. doi:10.1111/jebm.12578
- [6] KRÄMER OH. HDAC2: a critical factor in health and disease [J]. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2009, 30(12): 647-655. doi:10.1016/j.tips.2009.09.007
- [7] Liu YR, Wang JQ, Huang ZG, et al. Histone deacetylase-2: a potential regulator and therapeutic target in liver

- disease (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 48(1): 131. doi:10.3892/ijmm.2021.4964
- [8] Footitt J, Mallia P, Durham AL, et al. Oxidative and nitrosative stress and histone deacetylase-2 activity in exacerbations of COPD [J]. *Chest*, 2016, 149(1): 62-73. doi:10.1378/chest.14-2637
- [9] Hua HS, Wen HC, Lee HS, et al. Endothelin-1 induces connective tissue growth factor expression in human lung fibroblasts by disrupting HDAC2/Sin3A/MeCP2 corepressor complex [J]. *J Biomed Sci*, 2023, 30(1): 40. doi:10.1186/s12929-023-00931-5
- [10] Loke TK, Sousa AR, Corrigan CJ, et al. Glucocorticoid-resistant asthma [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2002, 2(2): 144-150. doi:10.1007/s11882-002-0009-y
- [11] Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020 [J]. *Rhinology*, 2020, 58(29): 1-464. doi: 10.4193/Rhin20.600
- [12] Persaud PN, Tran AP, Messner D, et al. Perception of burden of oral and inhaled corticosteroid adverse effects on asthma-specific quality of life [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2023, 131(6): 745-751, 11. doi: 10.1016/j.anai.2023.08.595
- [13] Huang HM, Wang WQ. Molecular mechanisms of glucocorticoid resistance [J]. *Eur J Clin Invest*, 2023, 53(2): 13901. doi:10.1111/eci.13901
- [14] Wang RY, Noddings CM, Kirschke E, et al. Structure of Hsp90-Hsp70-Hop-GR reveals the Hsp90 client-loading mechanism [J]. *Nature*, 2022, 601(7893): 460-464. doi:10.1038/s41586-021-04252-1
- [15] 向治俞, 薛金梅. 糖皮质激素受体在慢性气道炎症性疾病激素抵抗中的研究进展 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2023, 29(4): 108-112. doi: 10.11798/j.issn.1007-1520.202322239
XIANG Zhiyu, XUE Jinmei. Research progress of glucocorticoid receptors in corticosteroid resistance of chronic airway inflammatory diseases [J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology-Skull Base Surgery*, 2023, 29(4): 108-112. doi:10.11798/j.issn.1007-1520.202322239
- [16] Milara J, Morell A, de Diego A, et al. Mucin 1 deficiency mediates corticosteroid insensitivity in asthma [J]. *Allergy*, 2019, 74(1): 111-121. doi:10.1111/all.13546
- [17] Yang G, Suo LM, Geng XR, et al. An eosinophil-Sos1-RAS axis licenses corticosteroid resistance in patients with allergic rhinitis [J]. *Immunobiology*, 2022, 227(3): 152215. doi:10.1016/j.imbio.2022.152215
- [18] Wang Y, Xiang ZY, An MM, et al. Livin promotes Th2-type immune response in airway allergic diseases [J]. *Immunol Res*, 2022, 70(5): 624-632. doi: 10.1007/s12026-022-09294-9
- [19] Xue JM, An YF, Suo LM, et al. Livin in synergy with Ras induces and sustains corticosteroid resistance in the airway mucosa [J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(8): 2089-2098. doi:10.7150/ijbs.58427
- [20] Weng JZ, Wang Y, Sun TY. Cathelicidin LL-37 restoring glucocorticoid function in smoking and lipopolysaccharide-induced airway inflammation in rats [J]. *Chin Med J*, 2019, 132(5): 569-576. doi: 10.1097/CM9.000000000000107
- [21] Turner BM. Histone acetylation and an epigenetic code [J]. *BioEssays*, 2000, 22(9): 836-845. doi:10.1002/1521-1878(200009)22:9<836::aid-bies9>3.3.co;2-o
- [22] Scheinman RI, Gualberto A, Jewell CM, et al. Characterization of mechanisms involved in transrepression of NF-kappa B by activated glucocorticoid receptors [J]. *Mol Cell Biol*, 1995, 15(2): 943-953. doi: 10.1128/MCB.15.2.943
- [23] Li B, Carey M, Workman JL. The role of chromatin during transcription [J]. *Cell*, 2007, 128(4): 707-719. doi:10.1016/j.cell.2007.01.015
- [24] John S, Sabo PJ, Johnson TA, et al. Interaction of the glucocorticoid receptor with the chromatin landscape [J]. *Mol Cell*, 2008, 29(5): 611-624. doi: 10.1016/j.molcel.2008.02.010
- [25] Li JW, Lin QS, Wang WD, et al. Specific targeting and constitutive association of histone deacetylase complexes during transcriptional repression [J]. *Genes Dev*, 2002, 16(6): 687-692. doi:10.1101/gad.962502
- [26] Silverstein RA, Ekwall K. Sin3: a flexible regulator of global gene expression and genome stability [J]. *Curr Genet*, 2005, 47(1): 1-17. doi: 10.1007/s00294-004-0541-5
- [27] Allfrey VG, Mirsky AE. Structural modifications of histones and their possible role in the regulation of RNA synthesis [J]. *Science*, 1964, 144(3618): 559. doi:10.1126/science.144.3618.559
- [28] Bin YF, Wu LJ, Sun XJ, et al. Expression of GR- α and HDAC2 in steroid-Sensitive and steroid-Insensitive interstitial lung disease [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109380. doi:10.1016/j.biopha.2019.109380
- [29] Ito K, Yamamura S, Essilfie-Quaye S, et al. Histone deacetylase 2-mediated deacetylation of the glucocorticoid receptor enables NF-kappaB suppression [J]. *J Exp Med*, 2006, 203(1): 7-13. doi:10.1084/jem.20050466
- [30] Marwick JA, Adcock IM, Chung KF. Overcoming reduced glucocorticoid sensitivity in airway disease: molecular mechanisms and therapeutic approaches [J]. *Drugs*, 2010, 70(8): 929-948. doi:10.2165/10898520-000000000-00000
- [31] Rahman I, Marwick J, Kirkham P. Redox modulation of

- chromatin remodeling: impact on histone acetylation and deacetylation, NF-kappa B and pro-inflammatory gene expression [J]. *Biochem Pharmacol*, 2004, 68 (6): 1255-1267. doi:10.1016/j.bcp.2004.05.042
- [32] Nadeem A, Alshehri S, Al-Harbi NO, et al. Bruton's tyrosine kinase inhibition suppresses neutrophilic inflammation and restores histone deacetylase 2 expression in myeloid and structural cells in a mixed granulocytic mouse model of asthma [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 117: 109920. doi:10.1016/j.intimp.2023.109920
- [33] Tao FL, Zhou YY, Wang MW, et al. Metformin alleviates chronic obstructive pulmonary disease and cigarette smoke extract-induced glucocorticoid resistance by activating the nuclear factor E2-related factor 2/heme oxygenase-1 signaling pathway [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2022, 26(2): 95-111. doi:10.4196/kjpp.2022.26.2.95
- [34] 张雅琪, 刘慧敏, 曹淋曼, 等. MAPK、PI3K-AKT、NF- κ B 在小鼠过敏性鼻炎中的表达及意义 [J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2022, 36(3): 254-259. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.174
 ZHANG Yaqi, LIU Huimin, CAO Linman, et al. Expression and significance of MAPK, PI3K-AKT and NF- κ B in mice allergic rhinitis [J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2022, 36(3): 254-259. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.174
- [35] Mei D, Tan WSD, Wong WSF. Pharmacological strategies to regain steroid sensitivity in severe asthma and COPD [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2019, 46: 73-81. doi:10.1016/j.coph.2019.04.010
- [36] Zhou PC, Ma JL, Yu W, et al. Tiao-bu-Fei-Shen formula improves glucocorticoid resistance of chronic obstructive pulmonary disease via downregulating the PI3K-akt signaling pathway and promoting GR α expression [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2023, 2023: 4359616. doi:10.1155/2023/4359616
- [37] Wadhwa R, Dua K, Adcock IM, et al. Cellular mechanisms underlying steroid-resistant asthma [J]. *Eur Respir Rev*, 2019, 28(153): 190096. doi:10.1183/16000617.0096-2019
- [38] Nascimento M, Gombault A, Lacerda-Queiroz N, et al. Self-DNA release and STING-dependent sensing drives inflammation to cigarette smoke in mice [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 14848. doi:10.1038/s41598-019-51427-y
- [39] Mdkhana B, Saheb Sharif-Askari N, Ramakrishnan RK, et al. Nucleic acid sensor STING drives remodeling and its inhibition enhances steroid responsiveness in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *PLoS One*, 2023, 18(7): 0284061. doi:10.1371/journal.pone.0284061
- [40] Barnes PJ. Oxidative stress-based therapeutics in COPD [J]. *Redox Biol*, 2020, 33: 101544. doi:10.1016/j.redox.2020.101544
- [41] Han M, Lee DB, Lee SH, et al. Oxidative stress and antioxidant pathway in allergic rhinitis [J]. *Antioxidants*, 2021, 10(8): 1266. doi:10.3390/antiox10081266
- [42] Tai JH, Shin JM, Park J, et al. Oxidative stress and antioxidants in chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(1): 195. doi:10.3390/antiox12010195
- [43] Michaeloudes C, Abubakar-Waziri H, Lakhdar R, et al. Molecular mechanisms of oxidative stress in asthma [J]. *Mol Aspects Med*, 2022, 85: 101026. doi:10.1016/j.mam.2021.101026
- [44] Soflaei SS, Momtazi-Borojeni AA, Majeed M, et al. Curcumin: a natural pan-HDAC inhibitor in cancer [J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(2): 123-129. doi:10.2174/1381612823666171114165051
- [45] Chen X, Wang D, Guo XJ, et al. Curcumin-loaded mPEG-PLGA nanoparticles attenuates the apoptosis and corticosteroid resistance induced by cigarette smoke extract [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 824652. doi:10.3389/fphar.2022.824652
- [46] To Y, Ito K, Kizawa Y, et al. Targeting phosphoinositide-3-kinase-delta with theophylline reverses corticosteroid insensitivity in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(7): 897-904. doi:10.1164/rccm.200906-0937OC
- [47] Sun XJ, Li ZH, Zhang Y, et al. Combination of erythromycin and dexamethasone improves corticosteroid sensitivity induced by CSE through inhibiting PI3K- δ /Akt pathway and increasing GR expression [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2015, 309(2): L139-L146. doi:10.1152/ajplung.00292.2014
- [48] Luo QZ, Lin JT, Zhang L, et al. The anti-malaria drug artesunate inhibits cigarette smoke and ovalbumin concurrent exposure-induced airway inflammation and might reverse glucocorticoid insensitivity [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 29(2): 235-245. doi:10.1016/j.intimp.2015.11.016
- [49] Mercado N, To Y, Ito K, et al. Nortriptyline reverses corticosteroid insensitivity by inhibition of phosphoinositide-3-kinase- Δ [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 337(2): 465-470. doi:10.1124/jpet.110.175950
- [50] Xie T, Huang R, Deng DS, et al. Cryptotanshinone reverses corticosteroid insensitivity by inhibition of phosphoinositide-3-kinase- δ in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2023, 18: 797-809. doi:10.2147/COPD.S405757