

IL-29 和 TLR4 在嗜酸性粒细胞浸润鼻息肉中的表达及临床意义

晏慧娟, 肖旭平, 钟宇

湖南师范大学附属第一医院/湖南省人民医院 耳鼻咽喉头颈外科, 湖南 长沙 410005

摘要:鼻息肉是鼻腔及鼻窦黏膜上皮组织的慢性炎症性疾病,是耳鼻咽喉科的常见病之一。鼻息肉的发生与上皮屏障功能障碍、接触过敏原或病原体以及免疫功能失调有关,是炎症和纤维蛋白沉积的结果。尽管鼻内镜手术已较成熟,仍有部分鼻息肉难治疗且复发率高,研究发现超过 50%慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者可出现复发。白细胞介素-29(interleukin-29,IL-29)是新发现的 III 型干扰素成员。它通过与其受体复合物结合介导信号转导并激活下游信号通路,从而诱导炎症成分的产生。Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4,TLR4)是 Toll 样受体家族的成员,参与先天免疫,并通过识别脂多糖或细菌内毒素介导炎症反应。研究表明,TLR4 在鼻息肉组织中的表达明显升高。IL-29 和 TLR4 在炎症反应的调控中发挥重要作用,但两者与嗜酸性粒细胞浸润鼻息肉的相关性目前尚不明确。探究发现与嗜酸性粒细胞浸润鼻息肉相关的临床指标,能为鼻息肉的诊治提供新的思路。

关键词:嗜酸性粒细胞;鼻息肉;白细胞介素-29;Toll 样受体 4

中图分类号:R765.25 **文献标志码:**A **文章编号:**1673-3770(2024)02-0122-06

引用格式:晏慧娟,肖旭平,钟宇. IL-29 和 TLR4 在嗜酸性粒细胞浸润鼻息肉中的表达及临床意义[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报,2024,38(2):122-127. YAN Huijuan, XIAO Xuping, ZHONG Yu. Expression and clinical significance of IL-29 and TLR4 in eosinophil infiltrated nasal polyps[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2024,38(2):122-127.

Expression and clinical significance of IL-29 and TLR4 in eosinophil infiltrated nasal polyps

YAN Huijuan, XIAO Xuping, ZHONG Yu

Department of Otorhinolaryngology & Head and Neck Surgery, The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University / Hunan provincial People's Hospital, Changsha 410005, Hunan, China

Abstract: Nasal polyp is a chronic inflammatory disease of the nasal cavity and the nasal sinus mucosal epithelium. It is a common condition in otorhinolaryngology. Nasal polyp result from inflammation and fibrin deposition and are related to epithelial barrier dysfunction. Although endoscopic sinus surgery is relatively mature, some nasal polyps are difficult to treat and the condition has a high recurrence rate. Previous studies reported a 50% recurrence in patients with. Interleukin-29 (IL-29), a newly discovered member of type III interferon, mediates signal transduction by binding to its receptor complex, activates downstream signalling pathways, and induces the generation of inflammatory components. Toll-like receptor 4 (TLR4), a member of the Toll-like receptor family, is involved in innate immunity and mediates inflammatory responses by recognizing lipopolysaccharide or bacterial endotoxins. Studies have shown that the expression of TLR4 in patients with nasal polyps is significantly increased. Although IL-29 and TLR4 are important in regulating inflammatory responses, their relationship and their correlation with eosinophil infiltration in patients with nasal polyps are unclear. An exploration of the clinical indicators related to eosinophil infiltration in nasal polyps may provide new ideas for the diagnosis and treatment of nasal polyps.

Key words: Eosinophil; Nasal polyp; Interleukin-29; Toll-like receptor 4

慢性鼻窦炎 (chronic rhinosinusitis, CRS) 是耳鼻咽喉头颈外科常见的疾病,我国 CRS 患病率约为 8%,常合并哮喘等呼吸道疾病,极大影响患者的生活质量^[1]。2020 年欧洲鼻窦炎和鼻息肉意见书

(European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps, EPOS) 将 CRS 分为原发性和继发性,每一类型又进一步分为局限型(单侧)和弥漫型(双侧)。根据各型病变内在的炎性反应机制不同,可将弥漫

型 CRS 分为嗜酸粒细胞型(2 型) CRS 和非嗜酸粒细胞型(非 2 型) CRS,其中嗜酸粒细胞型 CRS 包括慢性鼻窦炎伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis with nasal polyp, CRSwNP)^[2]。研究表明^[3],CRSwNP 的病理学特征除黏膜的慢性炎症外,还伴有组织重塑,上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是组织重塑过程中的重要环节。临床发现以嗜酸性粒细胞浸润为主型复发率更高、手术效果更差。超过 50%的 CRSwNP 患者可出现复发,CRSwNP 患者术后组织嗜酸性粒细胞增多与术后嗅觉障碍明显相关^[4],鼻息肉组织嗜酸性粒细胞>27%时,鼻息肉的复发率显著升高,组织嗜酸粒细胞型增多增加了内窥镜鼻窦手术(endoscopic sinus surgery, ESS)术后鼻息肉的复发概率,可作为鼻息肉复发的重要预测指标^[5]。嗜酸性粒细胞在鼻息肉中的作用越来越受到重视,嗜酸性粒细胞及其产生的细胞因子对鼻息肉形成可能有重要作用。CRSwNP 通常与 2 型炎症相关的嗜酸性粒细胞组织浸润有关,嗜酸性粒细胞分泌许多 2 型炎症介质,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。嗜酸性粒细胞一旦被激活就分泌细胞毒性颗粒蛋白在保护性免疫中起主要作用,但细胞毒性颗粒蛋白到达高浓度时具有毒性导致组织损害和重塑^[6]。

白细胞介素(interleukin, IL)是由多种细胞产生并作用于多种细胞的一类细胞因子,在传递信息、激活与调节免疫细胞、介导 T 细胞/B 细胞活化、增殖与分化及炎症反应中起着重要作用。IL-10 细胞因子家族由 9 个成员组成,包括 IL-10、IL-22、IL-29 等的细胞因子在各种感染期间引发不同的宿主防御机制,尤其是来自上皮细胞的防御机制。IL-10 家族细胞因子对于维持组织上皮层的完整性和稳态至关重要。IL-10 本身可以抑制促炎反应并限制炎症引起的不必要的组织破坏^[7]。IL-29 是干扰素(interferon, IFN)- λ s 家族的成员,又被称为 IFN- λ 1,具有抗病毒、抗增殖、抗肿瘤及调节自身免疫炎症反应的作用^[8-9]。

Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)是参与非特异性免疫的一类重要蛋白质分子,也是连接特异性免疫的桥梁。TLR 是单个的跨膜非催化性蛋白质,可以识别来源于微生物的具有保守结构的分子。当微生物突破机体的物理屏障(如皮肤、黏膜等)时,TLR 可以识别它们并激活机体产生免疫细胞应答^[10]。组织损伤后,TLR4 能被来自于应激细胞、坏死细胞、细胞外基质及炎性细胞的细胞因子激活并上调表达水平,诱发免疫及炎症反应^[11]。

IL-29 和 TLR4 均参与炎症反应的调控^[12-14],有研究发现^[15] IL-29 可能通过促进脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)/TLR4 介导的炎症反应及 NF- κ B 信号转导通路的激活参与类风湿关节炎引起的全身炎症反应。但 IL-29 和 TLR4 在嗜酸性粒细胞浸润鼻息肉中的作用有待进一步研究。本综述通过探讨 IL-29 和 TLR4 在嗜酸性粒细胞浸润鼻息肉中的表达及临床意义,旨在为嗜酸性粒细胞浸润鼻息肉的临床治疗提供理论依据。

1 IL-29

1.1 IL-29 的蛋白结构

IL-29 基因有 5 个外显子,位于人类 19 号染色体的长臂上,由 9 种细胞因子组成:IL-10、IL-19、IL-20、IL-22、IL-24、IL-26、IL-28A、IL-28B 和 IL-29。IL-29 最早由 Sheppard 等^[16]报道,与 IL-28(IL-28A、IL-28B)和 IL-29 共同属于 III 型 IFN,III 型 IFN 基因结构与 IL-10 相似,但氨基酸水平与 IFN 更接近,所以也称为 IFN λ 1(IL-29)、IFN λ 2(IL-28A)和 IFN λ 3(IL-28B)。所有 III 型 IFN 都与同一受体复合物结合,后者包括 IFN-LR1(亦称 IL-28R1、CRF2-12 或 LICR)和 IL-10R2(IL-10R2 和 CRF2-4)^[17]。

1.2 IL-29 的表达调节

IL-29 通过结合受体复合体介导信号转导激活下游信号通路,诱导炎症成分的产生。研究表明^[17],IL-29 影响信号通路的能力可能取决于特定的细胞,不同细胞下游机制不同;骨关节炎的成纤维样滑膜细胞(fibroblast-like synoviocyte, FLS)在受到 IL-29 激活的 JAK-STAT、MAPK 和 Akt 信号通路的刺激后导致蛋白磷酸化;肥大细胞系 p815 经 IL-29 处理后,通过磷脂酰肌醇激酶/Akt 和 JAK-STAT3 信号通路促进 IL-4 和 IL-13 的产生;单核巨噬细胞通过 STAT 1 磷酸化对 IL-29 治疗有反应。IL-29 刺激 RAW264.7 细胞后可观察到 LPS 诱导的 NF- κ B 信号活化升高。当 STATs 上的酪氨酸残基被磷酸化后,一些同源二聚体和异源二聚体形成并移位到细胞核中,与 IFN 刺激的反应元件(interferon-stimulated genes, ISGs)在调控区结合^[18]。以上均表明 IL-29 通过调节信号通路的激活和信号转导参与细胞因子的分泌和细胞调节功能。

1.3 IL-29 的生物活性

IL-29 可促进 TLR7/8 介导的 B 细胞增殖和 IgG 产生,还可抑制 T 细胞分化,调节 IL-29 表达可逆转 IL-29 的异常表达和功能,从而有可能抑制炎

症成分的产生和抑制疾病的发展^[19]。研究表明^[20], IL-29 通过拮抗 CD4⁺T 细胞和 Th2 相关细胞因子的产生而对 Th2 反应产生明显影响, 而 IFN- λ 的产生受到 Th2 细胞因子的调控。IL-29 能够调节 IL-13 的释放, 但在初级 CD3⁺T 细胞中加入蛋白酶 k 后就消失了。IL-4 刺激外周血单个核细胞后, IL-29 的转录和分泌增加, IL-29 可调节 IL-19 的表达。用纯化的颗粒酶刺激人成纤维细胞, IL-29 的表达增加。这些数据表明 IL-29 在正常情况下可以受到如 IFN- α 、Th2 等相关细胞因子的调节。在自身免疫方面, 有研究表明^[21], 使用 IL-4 刺激银屑病患者 Th17 细胞可抑制 IL-29 的分泌。在关节炎方面, IL-29 刺激巨噬细胞系 RAW264.7 细胞, 可增强其 TLR4 的表达。IL-29 和 LPS 联合刺激 RAW264.7 细胞时, NF- κ B 信号转导通路的活化明显高于单独刺激 IL-29, 提示 LPS 可能调节 IL-29 的作用^[15]。

1.4 IL-29 在鼻息肉中的作用

IL-29 在鼻息肉形成中的作用机制尚不明确, 免疫调节作用的证据主要来自体外研究。由于哮喘和鼻息肉的发病均有黏膜免疫反应的表现, 且二者属于同一气道, 故哮喘和鼻息肉的发病机制有许多相似之处。已经发现 IL-29 在哮喘的发病机理中起作用, 即表达 IFN- λ 1 的腺病毒在实验性哮喘中可减轻过敏性气道炎症和气道高反应性^[22], 推测 IL-29 与鼻息肉的发生、发展有一定联系。阮鸯等^[23]的研究发现 IL-29 在患者鼻息肉组织中的黏膜上皮细胞、腺体周围上皮细胞的胞膜和胞浆中的阳性细胞分布比较稀疏, 分布区的染色也较轻, 主要为浅黄色和黄色。在正常鼻黏膜组织中相同区域内 IL-29 阳性细胞分布比较聚集、染色较重, 主要颜色为深黄色和褐色, 这可能提示 IL-29 的减少减弱了鼻息肉炎症过程中对促炎因子的抑制作用, 从而促使鼻息肉的发生形成。

2 TLR4

2.1 TLR4 的组织学特性

TLRs 是由 Medzhitov 等^[24]发现的首个与果蝇 Toll 蛋白同源的人 Toll 样受体。TLR 属于 I 型整合膜糖蛋白家族, 其特征是细胞外结构域含有可变数量的富含亮氨酸重复序列 (leucine-rich repeat, LRR) 和细胞质 Toll/IL-1 受体 (Toll/IL-1 receptor, TIR) 同源结构域。1997 年首次发现 Toll 受体的哺乳动物同系物 (现在称为 TLR4) 通过诱导炎症反应相关基因的表达在先天免疫中发挥关键作用^[25]。目前已在人类中发现出 10 种 TLR (TLR1 ~

TLR10), 这些受体位于细胞表面 (如 TLR1、TLR2、TLR4 和 TLR5) 或内质网、内体、溶酶体或内溶酶体等细胞器中 (如 TLR3、TLR7、TLR8 和 TLR9)。位于细胞表面的 TLR 主要识别微生物膜成分以诱导炎症反应。

2.2 TLR4 的表达调节

TLR 信号通路主要分为髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 依赖性途径和 MyD88 非依赖途径, 前者驱动炎症细胞因子的诱导, 后者负责诱导 I 型 IFN 以及炎症细胞因子^[26]。MyD88 依赖性途径表现为细胞外 LPS 与 TLR4 结合将信号转导到胞内, TLR4 的胞内 TIR 区域与 MyD88 的羧基端结合。同时 MyD88 的氨基端再与 IL-1 受体相关激酶 (IL-1 receptor-associated kinase, IRAK) 氨基端结合, 激活 IRAK。激活的 IRAK 可激活肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TNF receptor-associated factor 6, TRAF-6) 继而激活 NF- κ B 抑制物的激酶 (inhibitor of NF- κ B kinases, IKKs) 复合物。NF- κ B 抑制物在 IKKs 复合物的作用下磷酸化并降解, 使 NF- κ B 转入细胞核中诱导特定基因的表达, 激活细胞因子 IL-1、IL-6、IL-8、IL-12 等。在 MyD88 非依赖的信号通路中, LPS 可刺激 MyD88 缺陷的巨噬细胞表达 IFN 诱导蛋白 10, 而表达 IFN 诱导基因需要依赖 TLR4^[27]。

2.3 TLR4 的生物活性

TLR4 的结构分为 3 个区域: 胞外域、跨膜域、胞内域。胞内域是一段高度保守的序列, 该序列与 IL-1 受体胞内区具有同源性所以又称为 TIR 区域。胞外域为一段 LRR, 可与 CD14 结合介导病原相关分子模式的识别。当 TLR4 与相应配体结合后信号转导到 TIR 区域, 然后进一步激活 NF- κ B 和 MAPK 信号通路从而促进各种炎性细胞因子基因表达的激活。

TLRs 能够识别病原相关分子模式, 将激活信号传递给胞浆中的 NF- κ B-I- κ B 复合物, 促使 I- κ B 磷酸化、泛酸化、降解, NF- κ B 与之分离, 转至细胞核内并与相应的转录单位结合, 编码多种细胞因子 (TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-12 等)、NO 和防御素, 导致一系列天然免疫应答, 抵御病原微生物的攻击^[28]。TLR4 在正常成人及儿童鼻黏膜中都有表达, 当鼻腔黏膜受到病原微生物侵犯时, TLR4 与其表面成分结合, 在胞内的部分通过依赖 MyD88 诱导机体产生免疫反应^[29]。TLRs 能够感知致病成分, 并启动有助于宿主体内平衡的免疫反应。然而, 在特定情况下, 自身抗原不当地激活 TLRs 会导致慢性全身炎症性疾病和自身免疫性疾病的发生。

2.4 TLR4 在鼻息肉中的表达

刘亮亮等^[30]的研究中采用 ELISA 法检测炎症因子的表达,结果发现抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路后能降低 IL- β 、IL-5 的表达。王爱平等^[31]的研究发现,在慢性鼻-鼻窦炎患者鼻黏膜组织中 TLR4、NF- κ B、IL-1 β 和 COX-2 表达升高,伴鼻息肉患者更显著。Andor 等^[32]的研究发现,鼻窦黏膜 TLRs 和抗微生物肽样受体的上调和下调与 CRSwNP 和不伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis without nasal polyps, CRSsNP)的发生有关,CRSwNP 组巨噬细胞 TLR2、TLR3、TLR4、LTF、 β 防御素 2 和溶菌酶蛋白表达明显增高。TLR4 在 CRSsNP 组、CRSwNP 中的相对表达量均低于对照组^[33]。此外有研究结果表明 CRS 患者组织中 HMGB1 与 TLR4 之间呈显著正相关,对照组 TLR4 和 NF- κ B 之间呈负相关^[34]。上述研究均表明 TLR4 在慢性鼻-鼻窦炎的信号通路中发挥作用。

3 IL-29 和 TLR4 的共同作用

国内外相关报道尚无明确研究关于 IL-29 和 TLR4 在嗜酸性粒细胞鼻息肉中的共同作用。有研究表明 IL-29 参与增强 TLR2、TLR3 和 TLR4 介导的炎症细胞因子的产生^[15]。Xu 等^[35]研究发现类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者外周血单个核细胞和滑膜组织中 IL-29 和 TLR4 的表达明显升高,IL-29 与 TLR 4 呈正相关,提示 IL-29 可能对 TLR 4 介导的炎症反应具有调节作用;采用 LPS 和/或 IL-29 体外刺激 RAW264.7 细胞,发现 IL-29 可能通过激活 NF- κ B 信号通路增强 LPS/TLR 4 介导的细胞炎症反应。既往研究证明^[36], I 型 IFN 可增强 RA 中 TLR4 介导的炎症反应。III 型 IFN 具有与 I 型 IFN 相似的免疫调节活性,IL-29 作为 III 型 IFN 家族成员之一,已经发现其具有抗多种病毒活性^[37]。Wang 等^[38]发现 IL-29 可能增强滑膜成纤维细胞中 TLR 介导的 IL-6 和 IL-8 产生,这表明 IL-29 在感染相关的 RA 发展中发挥关键作用^[39]。有研究显示^[26] TLR4 介导的炎症在许多类风湿性疾病(包括 RA)的发生和进展中发挥关键作用。从现有的研究中我们不难看出 IL-29 和 TLR4 在炎症反应中参与某些共同的通路,从而增强炎症的表达,但是 IL-29 和 TLR4 在嗜酸性粒细胞浸润鼻息肉中的作用有待进一步研究。

4 总结与展望

CRSwNP 中嗜酸性粒细胞分泌 2 型炎症介质,

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。在炎症反应中,IL-29 刺激巨噬细胞系 RAW264.7 细胞,可增强其 TLR4 的表达。TLR4 在鼻-鼻窦黏膜防御反应中起到保护机体和杀伤病原微生物的作用。TLR4 能够被大量的内源性分子比如组织损伤后,应激细胞分泌、坏死细胞产生、细胞外基质降解、炎症细胞分泌的一些细胞因子激活并上调表达水平,诱发免疫及炎症反应。IL-29 可能通过促进 LPS/TLR4 介导的炎症反应及 NF- κ B 信号转导通路激活参与全身炎症反应。IL-29 和 TLR4 在炎症反应的调控中发挥重要作用,但两者与嗜酸性粒细胞浸润鼻息肉的相关性目前尚不明确。探究发现与嗜酸性粒细胞浸润鼻息肉相关的临床指标,能为鼻息肉的诊治提供新的思路。对 IL-29 和 TLR4 在嗜酸性粒细胞浸润鼻息肉中的表达及临床意义进行探讨,旨在为嗜酸性粒细胞浸润鼻息肉的临床治疗提供新的依据。

参考文献:

- [1] 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. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2019.02.001
- [2] 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. doi:10.4193/Rhin20.600
- [3] 黄丹怡,张婷,陈静,等. 上皮屏障在慢性鼻窦炎伴鼻息肉中的研究进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2022, 36(3): 78-83. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.583 HUANG Danyi, ZHANG Ting, CHEN Jing, et al. Progress of research regarding the role of the epithelial barrier in chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2022, 36(3): 78-83. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.583
- [4] 陶丹丹,董红军,褚云锋,等. 慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉患者组织嗜酸性粒细胞与嗅觉功能障碍的相关性研究[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2020, 34(6): 16-20. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2019.388 TAO Dandan, DONG Hongjun, CHU Yunfeng, et al. Correlation between eosinophils and olfactory dysfunction in patients with CRSwNP after nasal operation [J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2020, 34(6): 16-20. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2019.388
- [5] 王成硕,姜鸿飞,孟一帆,等. 组织嗜酸性粒细胞增多对

- 慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉复发的预测价值研究[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 51(4): 268-272. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2016.04.005
- WANG Chengshuo, LOU Hongfei, MENG Yifan, et al. Predictive significance of tissue eosinophilia for nasal polyp recurrence[J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2016, 51(4): 268-272. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2016.04.005
- [6] 谷钰, 万鑫, 肖自安. 中性粒细胞和嗜酸性粒细胞在慢性鼻窦炎中的相互影响及临床治疗思考[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2022, 36(3): 56-63. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.513
- GU Yu, WAN Xin, XIAO Zian. The interaction between neutrophils and eosinophils in chronic rhinosinusitis and the implications on treatment options[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2022, 36(3): 56-63. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.513
- [7] Ouyang WJ, Rutz S, Crellin NK, et al. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease[J]. Annu Rev Immunol, 2011, 29: 71-109. doi:10.1146/annurev-immunol-031210-101312
- [8] Wang SF, Gao XQ, Xu YN, et al. Elevated plasma level of interferon- λ 1 in chronic spontaneous urticaria: upregulated expression in CD8⁺ and epithelial cells and induction of inflammatory cell accumulation [J]. Mediators Inflamm, 2016: 5032051. doi:10.1155/2016/5032051
- [9] Chrysanthopoulou A, Kambas K, Stakos D, et al. Interferon lambda1/IL-29 and inorganic polyphosphate are novel regulators of neutrophil-driven thromboinflammation [J]. J Pathol, 2017, 243(1): 111-122. doi:10.1002/path.4935
- [10] Kawai T, Akira S. TLR signaling[J]. Semin Immunol, 2007, 19(1): 24-32. doi:10.1016/j.smim.2006.12.004
- [11] Kesici GG, Kargin Kaytez S, Özdaş T, et al. Association of toll-like receptor polymorphisms with nasal polypsis [J]. Ear Nose Throat J, 2021, 100(1): NP26-NP32. doi:10.1177/0145561319859305
- [12] Lin TY, Chiu CJ, Kuan CH, et al. IL-29 promoted obesity-induced inflammation and insulin resistance[J]. Cell Mol Immunol, 2020, 17(4): 369-379. doi: 10.1038/s41423-019-0262-9
- [13] Duan T, Du Y, Xing C, et al. Toll-like receptor signaling and its role in cell-mediated immunity[J]. Front Immunol, 2022, 13: 812774. doi: 10.3389/fimmu.2022.812774
- [14] Taziki MH, Azarhoush R, Taziki MM, et al. Correlation between HMGB1 and TLR4 expression in sinonasal mucosa in patients with chronic rhinosinusitis[J]. Ear Nose Throat J, 2019, 98(10): 599-605. doi: 10.1177/0145561319858915
- [15] Xu DH, Yan SS, Wang HJ, et al. IL-29 enhances LPS/TLR4-mediated inflammation in rheumatoid arthritis[J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 37(1): 27-34. doi:10.1159/000430330
- [16] Sheppard P, Kindsvogel W, Xu WF, et al. IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R[J]. Nat Immunol, 2003, 4(1): 63-68. doi:10.1038/ni873
- [17] Wang JM, Huang AF, Xu WD, et al. Insights into IL-29: emerging role in inflammatory autoimmune diseases[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(12): 7926-7932. doi:10.1111/jcmm.14697
- [18] Gupta S, Yamada E, Nakamura H, et al. Inhibition of JAK-STAT pathway corrects salivary gland inflammation and interferon driven immune activation in Sjögren's Disease[J]. medRxiv, 2023: 2023.08.16.23294130. doi: 10.1101/2023.08.16.23294130
- [19] 颜兴艳. 恩替卡韦治疗的慢乙肝患者加用 PegIFN α -2a 的临床疗效及 IL-29 在乙肝病毒清除中的意义[D]. 南昌: 南昌大学, 2018
- [20] Jordan WJ, Eskdale J, Srinivas S, et al. Human interferon lambda-1 (IFN-lambda1/IL-29) modulates the Th1/Th2 response[J]. Genes Immun, 2007, 8(3): 254-261. doi: 10.1038/sj.gene.6364382
- [21] Wolk K, Witte K, Witte E, et al. IL-29 is produced by T(H)17 cells and mediates the cutaneous antiviral competence in psoriasis [J]. Sci Transl Med, 2013, 5(204): 204ra129. doi:10.1126/scitranslmed.3006245
- [22] Li Y, Gao Q, Yuan X, et al. Adenovirus expressing IFN- λ 1 (IL-29) attenuates allergic airway inflammation and airway hyperreactivity in experimental asthma [J]. Int Immunopharmacol, 2014, 21(1): 156-162. doi: 10.1016/j.intimp.2014.04.022
- [23] 阮鸯. 白细胞介素-29 在鼻息肉组织中的表达及意义[D]. 太原: 山西医科大学, 2019
- [24] Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Jr Janeway CA. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity [J]. Nature, 1997, 388(6640): 394-397. doi:10.1038/41131
- [25] Schuster JM, Nelson PS. Toll receptors: an expanding role in our understanding of human disease[J]. J Leukoc Biol, 2000, 67(6): 767-773
- [26] Duan T, Du Y, Xing C, et al. Toll-Like receptor signaling and its role in cell-mediated immunity[J]. Front Immunol, 2022, 13: 812774. doi: 10.3389/fimmu.2022.812774
- [27] 崔黎. HIF-1 α 与 TLR4 在鼻息肉组织中的表达及相互关系[D]. 太原: 山西医科大学, 2018
- [28] 张国华. Toll 样受体在真菌性鼻-鼻窦炎中的表达及意义[D]. 广州: 南方医科大学, 2008

- [29] Shukur W, Alyaqubi K, Dosh R, et al. Association of Toll-like receptors 4 (TLR-4) gene expression and polymorphisms in patients with severe asthma [J]. *J Med Life*, 2021, 14(4): 544-548. doi:10.25122/jml-2021-0173
- [30] 刘亮亮, 文华, 杨瑾, 等. TLR4/NF-κB 通路在慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉和不伴鼻息肉的黏膜上皮修复机制中的作用[J]. *医学信息*, 2022, 35(15): 39-45. doi:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.15.008
- LIU Liangliang, WEN Hua, YANG Jin, et al. The role of TLR4/NF-κB signaling pathway in the repair of mucosal epithelium in chronic sinusitis with nasal polyps and without nasal polyps [J]. *Medical Information*, 2022, 35(15): 39-45. doi:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.15.008
- [31] 王爱平, 孙海波. 慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉患者鼻黏膜组织中 YKL-40 及 TLR4 的表达变化及意义[J]. *山东医药*, 2016, 56(21): 88-89. doi:10.3969/j.issn.1002-266X.2016.21.036
- WANG Aiping, SUN Haiibo. Expression changes and significance of YKL-40 and TLR4 in nasal mucosa of patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps [J]. *Shandong Medical Journal*, 2016, 56(21): 88-89. doi:10.3969/j.issn.1002-266X.2016.21.036
- [32] Andor H, Maria K, Edit K, et al. Different activations of toll-like receptors and antimicrobial peptides in chronic rhinosinusitis with or without nasal polyposis [J]. *Eur Arch Oto Rhino Laryngol*, 2016, 273(7): 1779-1788
- [33] 马越, 吴帅, 蔡晓岚, 等. 类几丁质酶 YKL-40 及 Toll 样受体 4 在慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉与不伴鼻息肉患者中表达的差异[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 50(4): 300-305. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2015.04.008
- MA Yue, WU Shuai, CAI Xiaolan, et al. Expression of YKL-40 and TLR4 in patients with chronic rhinosinusitis [J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2015, 50(4): 300-305. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2015.04.008
- [34] Taziki MH, Azarhoush R, Taziki MM, et al. Correlation between HMGB1 and TLR4 expression in sinonasal mucosa in patients with chronic rhinosinusitis [J]. *Ear Nose Throat J*, 2019, 98(10): 599-605. doi:10.1177/0145561319858915
- [35] Xu DH, Yan SS, Wang HJ, et al. IL-29 enhances LPS/TLR4-mediated inflammation in rheumatoid arthritis [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37(1): 27-34. doi:10.1159/000430330
- [36] Andreakos E, Zaroni I, Galani IE. Lambda interferons come to light; dual function cytokines mediating antiviral immunity and damage control [J]. *Curr Opin Immunol*, 2019, 56: 67-75. doi:10.1016/j.coi.2018.10.007
- [37] Roelofs MF, Wenink MH, Brentano F, et al. Type I interferons might form the link between Toll-like receptor (TLR) 3/7 and TLR4-mediated synovial inflammation in rheumatoid arthritis (RA) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(9): 1486-1493. doi:10.1136/ard.2007.086421
- [38] Wang F, Xu L, Feng X, et al. AB0040 IL-29 induces production of IL-6 and IL-8 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts via JAK/STAT3 and MAPK/NF-κB signaling pathways [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(Suppl 3): A797-A798. doi:10.1136/annrheumdis-2013-eular.2363
- [39] Zhang H, Song B, He S. Interleukin 29 activates expression of tissue inhibitor of metalloproteinase 1 in macrophages via tolllike receptor 2 [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(6): 8363-8368. doi:10.3892/mmr.2018.8865

(编辑:曾婕)