

# 自噬在变应性鼻炎发病的作用机制研究

朱晗<sup>1,2,3,4</sup>, 刘雪霞<sup>5</sup>, 张华<sup>2,3,4</sup>

- 滨州医学院 第二临床医学院, 山东 烟台 264000
- 青岛大学附属烟台毓璜顶医院 耳鼻咽喉头颈外科, 山东 烟台 264000
- 山东省耳鼻喉疾病临床医学研究中心, 山东 烟台 264000
- 烟台市耳鼻喉疾病重点实验室, 山东 烟台 264000
- 青岛大学附属烟台毓璜顶医院 中心实验室, 山东 烟台 264000

**摘要:** 自噬是一种进化上高度保守的分解代谢过程, 在细胞的生长发育、机体的先天性和适应性免疫方面以及程序性细胞死亡中均发挥关键作用。近年来, 自噬成为在免疫、肿瘤等各方面的研究热点, 且越来越多研究证据表明自噬相关基因表达量的改变可以通过对炎症因子的调节参与过敏性炎症的发病, 并可针对自噬进行相关治疗。已有新的研究表明自噬通过调节 T 细胞的活化与功能、影响呼吸道上皮纤维化等途径参与变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 的发病。AR 作为一种全球性的变应性疾病, 暂无有效针对性治疗方法。通过学习总结, 将针对自噬对过敏性炎症的发病机制及治疗以及在 AR 作用进行综述, 期为自噬作为 AR 的诊疗靶点提供新的策略。

**关键词:** 自噬; 变应性鼻炎; 过敏性炎症; T 细胞; 上皮纤维化

**中图分类号:** R765.22 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-3770(2024)01-0079-08

**引用格式:** 朱晗, 刘雪霞, 张华. 自噬在变应性鼻炎发病的作用机制研究 [J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2024, 38(1): 79-86.  
ZHU Han, LIU Xuexia, ZHANG Hua. Study on the role of autophagy in the pathogenesis of allergic rhinitis [J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2024, 38(1): 79-86.

## Study on the role of autophagy in the pathogenesis of allergic rhinitis

ZHU Han<sup>1,2,3,4</sup>, LIU Xuexia<sup>5</sup>, ZHANG Hua<sup>2,3,4</sup>

- The 2nd Medical College of Binzhou Medical University, Yantai 264000, Shandong, China
- Department of Otorhinolaryngology & Head and Neck Surgery, Yantai Yuhuangding Hospital, Qingdao University, Yantai 264000, Shandong, China
- Shandong Provincial Clinical Research Center for Otorhinolaryngologic Diseases, Yantai 264000, Shandong, China
- Yantai Key Laboratory of Otorhinolaryngologic Diseases, Yantai 264000, Shandong, China
- Central Laboratory, Yantai Yuhuangding Hospital, Qingdao University, Yantai 264000, Shandong, China

**Abstract:** Autophagy is an evolutionarily highly conserved catabolic process that plays a key role in cell growth and development, innate and adaptive immunity, and programmed cell death. In recent years, autophagy has become a focus of research in the field of immunity and oncology, and there is increasing evidence that altered expression of autophagy-related genes may be involved in the pathogenesis of allergic inflammation through the regulation of inflammatory factors, and that autophagy can be targeted for treatment. New studies have shown that autophagy is involved in the pathogenesis of allergic rhinitis (AR) by regulating the activation and function of T cells and affecting respiratory epithelial fibrosis. There is no effective targeted treatment for the global allergic disease of AR. In this review, we address the role of autophagy in the pathogenesis and treatment of allergic inflammation and in the pathogenesis of AR, with the aim of providing new strategies for autophagy as a therapeutic target for AR.

**Key words:** Autophagy; Allergic rhinitis; Allergic inflammation; T-cell; Fibrosis of epithelium

变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 又被称为过敏性鼻炎, 是由多种信号通路及细胞因子所共同参与的鼻黏膜炎症性疾病, 属于全球性的健康问题, 尽

管对人体无致命性危害, 但严重影响了患者生活质量及社会心理健康状态<sup>[1]</sup>。目前临床上对变应性鼻炎的用药可帮助缓解其症状, 虽有许多患者

从中获益,却不能够达到彻底治愈的目的<sup>[2]</sup>。自噬作为近年来兴起的研究热点之一,是机体自我防卫和应激调节的主要机制<sup>[3]</sup>,有研究表明自噬相关基因 ATG5 的 rs12212740 基因位点参与了哮喘的主要发病机制<sup>[4]</sup>,且自噬基因 ATG5、ATG7 和 ATG8 的高表达在特应性皮炎的发病过程中起到了重要作用<sup>[5]</sup>。目前已有针对此类基因抑制类药物作为治疗相关过敏性疾病的治疗手段。面对自噬对过敏性炎症的治疗进展,本文对其在 AR 发病机制中的分子机制及相关信号通路研究进展作一综述,以期自噬能够成为干预和治疗 AR 新的靶点。

## 1 自噬

### 1.1 自噬的定义及概述

细胞的死亡主要包括程序性细胞死亡及细胞坏死,其中程序性细胞死亡又包括了 I 型(细胞凋亡)和 II 型(自噬性细胞死亡)2 种<sup>[6]</sup>。自噬性细胞死亡广泛存在于所有真核细胞胞内蛋白的降解途径,包括生理条件下的基础型细胞自噬和应激条件下的诱导型自噬<sup>[7]</sup>。在近乎全部的真核细胞中,都存在着基础水平的自噬。它主要通过降解细胞质成分维持细胞稳态,所降解的成分包括蛋白质聚集体、受损细胞器,甚至可以是入侵的病原体。较低水平的自噬就可以维持细胞的稳态,是细胞存活所必要的条件。此外,在代谢、基因毒性或缺氧应激信号等内外因素作用下,诱导型自噬可以作为一种适应性机制发挥作用,这对细胞存活至关重要<sup>[8]</sup>。有科学研究已经证实饥饿是目前已知最有效的自噬生理诱导因子<sup>[9]</sup>,当自噬信号蛋白腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)感知饥饿刺激后会通过抑制 mTOR 复合物 1 直接诱发自噬,而当细胞处于低氧或其他应激条件时,低氧诱导因子、核因子- $\kappa$ B(nuclear factor-kappa B, NF- $\kappa$ B)和 p53 的激活能够诱导转录编程,引起未折叠蛋白反应,并且刺激自噬的发生。丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶 ULK1 启动,活化的 ULK1 复合物募集了 Beclin1-Vps34 复合物,经过对苯氯素 1 调节因子 1<sup>[10]</sup>的磷酸化所构成自噬体的位点,参与了囊泡成核的过程<sup>[11]</sup>,再由自噬相关基因(autophagy related gene, ATG)转录所形成的蛋白介导了 LC3-I 被脂化为 LC3-II 插入到吞噬细胞(自噬体的前体)膜,完成自噬体的形成和延伸。LC3 与特定受体的相互作用使得货物蛋白被吞噬,随后经过自噬体与溶酶体融合,这其中的溶酶体酸性蛋白酶促进了货物的降解<sup>[12]</sup>。必需氨基酸(例如核苷酸和脂肪酸)以及其

他降解产物会被重新运输回细胞质,从而在饥饿或缺氧期间充当能量来源,维持营养和能量的稳态<sup>[13]</sup>。因此,自噬参与到了许多人类疾病的发生,其中包括了神经退行性病变、癌症、炎症以及自身免疫性疾病等,在维持机体正常生命活动中起着十分重要的作用。

### 1.2 自噬在过敏性炎症中的作用研究

遗传和功能研究表明自噬是一种影响多种途径的抗炎机制。自噬通过消除微生物和内源性刺激物以防止过度炎症。当自噬清除失败时,随着身体对持续性危险的反应,炎症就会随之而来。因此,临床应用中,激活或者抑制自噬过程的干预措施从而对过敏性炎症进行治疗的潜力是巨大的<sup>[14]</sup>。

在过去 10 年中,新出现的证据表明自噬与许多过敏性炎症直接相关。Klapan 等<sup>[15]</sup>研究表明,在特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)皮肤活检中发现了自噬体延伸所必需的自噬基因 ATG5、ATG7 和 ATG8 的高表达,此外,自噬缺陷导致多功能信号转运枢纽 p62 蛋白的积累,可能会增加促炎转录因子(包括 NF- $\kappa$ B 等)的活性和促炎细胞因子的产生,这是 AD 的另一个标志<sup>[5]</sup>。在嗜酸性粒细胞和真皮成纤维细胞的共培养中发现,IL-31 和 IL-33 可以阻断自噬,同时自噬接受胞内 IL-37b-AMPK-mTOR 信号通路的调节。因此,可通过 IL-37 调节 AMPK-mTOR 信号通路调节的自噬机制改善 AD 等过敏性皮肤炎症<sup>[16]</sup>。以上研究均表明自噬参与了 AD 发病的机制。最新研究表明,使用具有自噬刺激特性的保湿剂有助于皮肤屏障的恢复和炎症的控制,减轻患者特应性皮炎的症状和体征<sup>[17]</sup>。因此,可以通过增强自噬减少促炎细胞因子的产生,改善 AD 的炎症症状。

越来越多的实验结果证明哮喘小鼠气道中嗜酸性粒细胞胞外陷阱(eosinophil extracellular trap, EET)形成需要自噬,且在急性哮喘发作患者鼻上皮细胞中自噬相关基因 ATG5 的 mRNA 表达明显升高。通过对遗传多态性研究发现,ATG5 的相关基因位点参与了哮喘的主要发病机制<sup>[18]</sup>,且已有研究表明 3-甲基腺嘌呤(3-methyladenine, 3-MA)可以通过抑制自噬显著降低卵清白蛋白攻击小鼠的肺所引起的嗜酸性粒细胞的增加、炎症、IL-5 水平以及气道高反应性,从而明显改善气道炎症、呼吸系统力学,并减少 EETs 的释放<sup>[19]</sup>。因此,开发 3-MA 等自噬抑制剂可以成为通过减少自噬相关基因的表达改善哮喘呼吸系统力学的重要替代方法<sup>[20]</sup>。由于 AR 和哮喘关系密切,都是当辅助型 T 细胞 1/辅助型 T 细胞 2

(T helper 1 cell / T helper 2 cell, Th1/Th2) 免疫的平衡被打破的时候, 机体所产生的炎症反应<sup>[21]</sup>, 并且 1977 年 Grossman 明确提出“同一气道, 同一疾病”的概念。因此自噬抑制有可能成为 AR 等其他气道变应性疾病新的治疗靶点。

## 2 变应性鼻炎

AR 是由免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE) 所介导的一类 I 型过敏性炎症, 该病特征是打喷嚏、鼻部瘙痒、阵发性的鼻塞、鼻黏膜水肿、咳嗽和流涕<sup>[22]</sup>。AR 不仅影响人们的学习、工作、生活等各个方面, 且在一定程度上增加了社会医疗的负担。除以上常见症状外, AR 还可以引发哮喘。在过去的 20 年里, 全世界有超过 5 亿人受到 AR 的影响<sup>[23]</sup>。中国 AR 的疾病负担在近年来呈现逐渐加重的趋势。据有关报道, 在我国有 17 个城市人口的平均患病率已达到 17.6%, 严重影响了患者的生活质量乃至社会的经济<sup>[24]</sup>。在临床上治疗 AR 的主要药物有口服或者鼻内抗组胺类药物、皮质类固醇药物、白三烯抑制剂和肥大细胞稳定剂等, 上述药物只能适当减轻过敏的症状, 并不能彻底治愈 AR<sup>[25]</sup>。且长期服用上述药物还会出现鼻出血、鼻部黏膜烧灼感, 甚至嗅觉减弱等不良反应<sup>[26]</sup>, 进而导致患者病情的加重。目前使用的过敏原特异性免疫治疗, 又称脱敏治疗或减敏治疗, 是除避免接触过敏原外唯一可以改变变应性疾病自然进程的治疗手段<sup>[27]</sup>, 同时也是一种高度经济、有效且唯一潜在的能够治疗过敏的方法<sup>[28]</sup>, 但需要准确的处方和监测, 较药物治疗疗程更长, 所以其依从性和配合度随之降低<sup>[29]</sup>。近年来, 新型生物制剂抗 IgE 单克隆抗体对 IgE 介导的过敏性疾病的治疗中发挥显著作用<sup>[30]</sup>, 日本已将难治性 AR 纳入抗 IgE 治疗的适应证, 但目前我国仍未将 AR 作为抗 IgE 治疗的适应证之一。所以应该进一步明确 AR 发病机制, 以期能为 AR 的治疗方面提供新的思路。

### 2.1 AR 的发病机制

#### 2.1.1 鼻黏膜上皮屏障损伤

鼻黏膜是鼻腔抵御空气传播感染因素的第一道防线, 鼻腔微生物群功能失调对鼻炎症的发生和发展有重大影响<sup>[31]</sup>。上皮屏障的功能障碍会使得过敏原很容易侵入到黏膜的下层, 从而导致单核细胞活化并引发一系列的过敏反应<sup>[32]</sup>。当出现了损害黏膜完整性的情况或因素时, 黏膜上皮产生并释放警报素和其他的与损伤相关的分子, 趋化并激活抗

原提呈细胞, 进而激活并促进固有免疫和适应性免疫。组蛋白脱乙酰酶 (histone deacetylase, HDAC) 被认为是过敏性炎症和紧密连接功能障碍的重要驱动因素, 例如当鼻黏膜上皮屏障遭到破坏时, HDAC 可以启动黏膜修复机制, 同时也可以诱导保护性炎症的发生<sup>[33]</sup>。且当皮肤和黏膜屏障的局部上皮损伤会导致上皮细胞细胞因子的释放, 如 IL-25、IL-33 和胸腺基质淋巴生成素, 进而导致过敏反应, 引发疾病的发生如 AD、哮喘及 AR<sup>[34]</sup>。所以保护和修复上皮屏障的完整性在 AR 的发病过程中起着举足轻重的作用。目前科学研究已经证实, 自噬主要是通过调节机体的先天性和适应性免疫的方式参与到哮喘等病的发生, 这说明上皮屏障受损后很有可能是通过自噬进而调节免疫反应参与 AR 的发病。

#### 2.1.2 抗原呈递和致敏

当过敏原通过鼻黏膜上皮屏障进入黏膜下层, 鼻腔黏膜中的树突状细胞在接触到过敏原后, 能够对过敏原进行处理之后转运到引流区淋巴结, 这时的过敏原将被呈递给幼稚状态的 CD4<sup>+</sup> T 细胞。而幼稚的 CD4<sup>+</sup> T 细胞将被激活从而分化成为过敏原特异性的 Th2<sup>[35]</sup>, 这一过程诱导了 B 细胞激活以及 IgE 的类转换发生, 导致 B 细胞分化成为浆细胞, 并且产生过敏原特异性 IgE<sup>[36]</sup>, 见图 1。虽然这构成了过敏反应发展的第一步, 此时患者并没有出现鼻炎的相关临床表现, 过敏性免疫反应开始于致敏阶段。但因为黏膜会长期、季节性或间歇性地暴露于各种过敏原, 长期的刺激会诱导鼻气道的重塑<sup>[37]</sup>。而自噬相关因子 ATG5 的表达差异在气道重塑中起到重要作用, 从而参与 AR 的发生、发展。

#### 2.1.3 症状的产生和炎症

AR 症状的出现是因为当先前接触了过敏原而致敏的患者再一次接触到相关致病原时, 过敏原与鼻黏膜中肥大细胞表面的过敏原特异性 IgE 结合, 导致 IgE 与 FcεRI 交联和随后的肥大细胞活化和脱粒, 进而释放预存和新合成的介质, 包括组胺、硫肽白三烯 (白三烯 C4 和白三烯 D4)、前列腺素 D2 与其他的产物<sup>[38]</sup>, 此时处于激发阶段。之后活性介质与相应受体结合引起局部、全身变化的阶段, 属于过敏反应中的效应阶段, 包括组胺可通过作用于感觉神经末梢中的 H1 受体引起瘙痒, 从而导致全身反射, 引发阵发性打喷嚏。相关炎症介质的不断积累会导致强烈的过敏反应症状的产生<sup>[39]</sup>。此外, 白三烯、血管内皮生长因子、前列腺素 D2 等介质会引起血管中的血浆渗出, 致使水肿、血液在静脉血窦中淤积及腺体黏液分泌增加, 以上情况均可能导致鼻塞

感,出现急性 AR 的早期症状(见图 1)<sup>[30,40]</sup>。除了上述急性症状外,经典的 2 型细胞因子,例如 IL-4、IL-5 和 IL-13 等可以在过敏原暴露数小时后在组织和鼻分泌物中检测到<sup>[41]</sup>。Th2 细胞产生的大量上述炎性因子有助于血管的通透性以及其他炎症细胞

渗入鼻黏膜,导致局部 IgE 产生以及黏液分泌的增加,加重相关炎症表现,因此 Th2 细胞与 AR 症状的严重程度呈正相关。已有研究表明自噬可以调节 Th2 细胞的转化,这可能进一步影响 AR 的发病及症状表现。

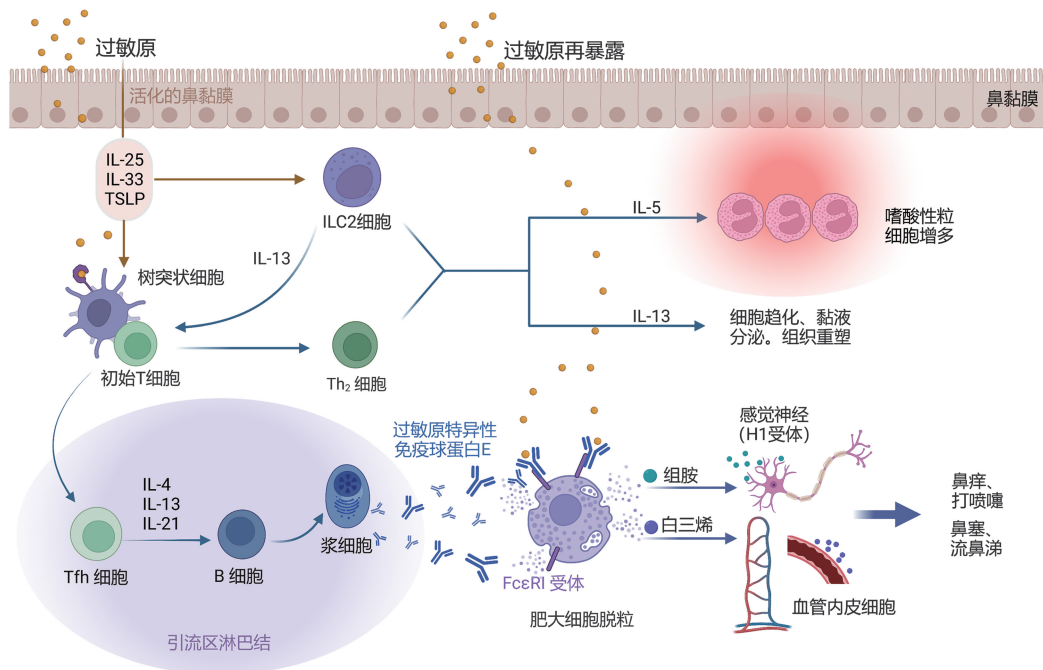


图 1 AR 发病机制  
Figure 1 Pathogenesis of AR

### 3 自噬在 AR 发病中的作用

已有研究资料表明<sup>[42]</sup>,在 AR 患者体内细胞自噬相关蛋白表达显著增高,提示了自噬与 AR 之间存在潜在相关性。

#### 3.1 自噬与免疫系统抗原递呈关系密切

Nedjic 等<sup>[43]</sup>在其对胸腺上皮细胞中自噬机制的研究中指出:自噬可能利用对内源性抗原递呈的调控在免疫性疾病中发挥作用。这是因为自噬能够引导病原体进入自噬体,随后与溶酶体融合。通过这种方式,病原体和细胞内抗原的表位可以传递给主要组织相容性复合物 II 类分子(major histocompatibility complex II, MHC II)<sup>[44]</sup>,自噬可以将抗原与微管相关蛋白 1 轻链 3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3)进行融合。因此可人为地利用这一特性,增强 MHC II 类分子所介导的抗原向 CD4<sup>+</sup>T 细胞呈递,并且能够增强由抗原供体细胞向 CD8<sup>+</sup>T 细胞所进行的交叉呈递过程以及吞噬细胞中的树突状细胞交叉呈递 CD4<sup>+</sup>T 细胞的抗原过程;自噬也会增强 MHC II 类依赖性处理和吞噬细胞外颗粒抗原的呈递<sup>[45]</sup>。当自噬过程发生时,孤

立的 LC3- I 与磷脂酰乙醇胺结合形成 LC3- II,产生完整的自噬体。因此 LC3- II 的含量与细胞自噬的活性高低关系密切,是细胞自噬的标志性分子<sup>[46-47]</sup>。以上表明自噬通过抗原递呈在免疫系统中发挥作用。

#### 3.2 自噬与 AR 炎症程度密切相关

在鼻黏膜上皮中嗜酸性粒细胞的浸润、聚集、活化是 AR 的一个重要特征,主要通过脱颗粒来实现生物学的功能<sup>[48]</sup>,嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(eosinophil cationic protein, ECP)以及嗜酸性粒细胞过氧化酶是主要的颗粒成分。朱歆洁等<sup>[49]</sup>的科学实验研究表明了由尘螨致敏的儿童所出现的持续性 AR 的鼻部堵塞症状的严重程度与患儿发病的时间长短以及其血清中的 ECP 水平都呈正向相关性。自噬对嗜酸性粒细胞的活化和效应器功能有影响<sup>[50]</sup>,相关研究表明 IL-5 刺激嗜酸性粒细胞活化从而诱导自噬,以某种方式调节嗜酸性粒炎的严重程度<sup>[51]</sup>。目前有研究成果证实 LC3 通过某种通路调控 ECP 在 AR 患者中高表达,因此细胞自噬可能会通过调控嗜酸性粒细胞的活性在 AR 的毒性作用及炎症程度中起到关键性作用,可以为 AR 的精准化治疗提

供相应理论依据<sup>[52]</sup>。

### 3.3 自噬参与免疫细胞的分化与成熟

自噬过程参与了免疫 T 细胞和 B 细胞的整个发育过程,其中通过对 B 细胞活性的调控从而影响了免疫 T 细胞的活化程度和相关细胞因子的产生与分泌,同时也对 B 细胞相关抗体的分泌有着重要的影响作用,自噬还可以通过对 B 细胞的活化从而促进了细胞内的自噬相关特异性 ATG14-Beclin1-p150-PI3-Kinase 复合体的形成与活化,进一步促进了细胞自噬的启动和发展<sup>[53]</sup>。T 细胞激活后,自噬可以进一步影响 Th 细胞极化。Th1/Th2 所介导的免疫失衡是 AR 发病的重要因素<sup>[54]</sup>。因此自噬能够通过其对免疫相关细胞的调控参与到 AR 的发生和发展,从而促进 Th1 细胞所介导的免疫反应转变成 Th2 细胞依赖途径介导的免疫反应。目前已有研究表明在 AR 小鼠模型中,谷胱甘肽可以通过抑制细胞内自噬来平衡相关 T 细胞活化,纠正小鼠血清中相关细胞因子的水平,缩小黏膜厚度,有利于 AR 患者的治疗<sup>[55]</sup>。且有研究表明过敏原可以以剂量依赖性方式诱导 CD11c+ 树突状细胞自噬,通过下游 T 细胞的免疫失衡促进促炎表型发展<sup>[56]</sup>。来自上皮细胞的 IL-33 通过抑制 ST2/PI3K/mTOR 介导的自噬促进 AR 中肥大细胞的脱颗粒<sup>[57]</sup>。以上研究都为自噬治疗 AR 提供了潜在的治疗靶点。虽然目前尚无专门针对调节自噬的干预 AR 的措施可用于人类,但是可以预见的是,自噬在未来 AR 的治疗中定会发挥至关重要的作用。

### 3.4 自噬影响气道重塑

长期和重复的过敏原暴露可诱导鼻气道重塑,已知自噬相关基因 5 (autophagy-related gene 5, ATG5) 的变异与儿童哮喘有关,并且 ATG5 在哮喘儿童中的表达失调<sup>[58]</sup>。ATG5 的变异与转化生长因子- $\beta$ 1 (transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1) 在气道的重塑过程中和哮喘中肺功能的丧失发挥了重要作用<sup>[59]</sup>。在对于人体的气道平滑肌细胞的相关研究证实,自噬 TGF- $\beta$ 1 对于所诱导的胶原蛋白或是纤连蛋白的产生都是十分必要的,关键的自噬相关蛋白沉默会导致促纤维化信号以及细胞外的基质蛋白释放减少<sup>[60]</sup>。有研究表明 miR-192-5p 通过靶向自噬相关基因 7 在哮喘气道重塑和减少自噬中发挥了抑制作用<sup>[61]</sup>。自噬体在 AR 患者的上气道中高度表达,同时自噬标志物的表达增加和气道重塑标志物发生的相应变化结合相关实验数据均表明 AR 中自噬与气道重塑之间存在关联,揭示自噬与 AR 的病理生理学有关,并且可能作为纤维化气道

重塑的潜在贡献者<sup>[62]</sup>。

## 4 小 结

自噬作为近年来的科研热点,是真核细胞中一类重要的且高度保守的溶酶体蛋白质降解途径,可以降解细胞质成分,甚至是入侵的病原菌,为维持细胞的稳态做出了重要贡献,并且在人类免疫性疾病等许多疾病中也发挥着重要作用。AR 在我国发病率呈明显上升的趋势,但目前仍缺乏彻底有效的治疗方法,文章通过对细胞自噬在过敏性炎症和 AR 中的可能作用机制加以概括综述,以期对研究自噬抑制剂或调节剂用于 AR 的治疗提供新思路,也对研究 AR 新的治疗策略和新药物研发有着很重要的意义。

### 参考文献:

- [1] 古丽白热木·玉素因,毛艳,刘燕,等. TLRs 介导的炎症信号通路与变应性鼻炎发病机制研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(1): 50-53, 58. doi:10.3969/j.issn.1006-2084.2020.01.010  
GULIBAIREMU·Yusuyin, MAO Yan, LIU Yan, et al. Research progress in TLRs-mediated inflammatory signaling pathways and pathogenesis of allergic rhinitis [J]. Medical Recapitulate, 2020, 26(1): 50-53, 58. doi:10.3969/j.issn.1006-2084.2020.01.010
- [2] 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. doi:10.3760/cma.j.cn115330-20211228-00828
- [3] Li W, He PC, Huang YG, et al. Selective autophagy of intracellular organelles: recent research advances [J]. Theranostics, 2021, 11(1): 222-256. doi:10.7150/thno.49860
- [4] Zhao HY, Dong F, Li YH, et al. Inhibiting ATG5 mediated autophagy to regulate endoplasmic reticulum stress and CD4<sup>+</sup> T lymphocyte differentiation: mechanisms of acupuncture's effects on asthma [J]. Biomedicine Pharmacother, 2021, 142: 112045. doi:10.1016/j.biopha.2021.112045
- [5] Hailfinger S, Schulze-Osthoff K. Impaired autophagy in psoriasis and atopic dermatitis: a new therapeutic target? [J]. J Invest Dermatol, 2021, 141(12): 2775-2777. doi:10.1016/j.jid.2021.06.006
- [6] D'Arcy MS. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy [J]. Cell Biol Int, 2019, 43(6): 582-592. doi:10.1002/cbin.11137
- [7] 段玉珊,刘琼. 自噬在肺部炎症性疾病中的研究新进展

- [J]. 重庆医科大学学报, 2017, 42(1): 7-10. doi:10.13406/j.cnki.cyx.001156
- DUAN Yushan, LIU Qiong. Research progress of autophagy in lung inflammatory diseases [J]. *Journal of Chongqing Medical University*, 2017, 42(1): 7-10. doi:10.13406/j.cnki.cyx.001156
- [8] Liang S, Wu YS, Li DY, et al. Autophagy and renal fibrosis[J]. *Aging Dis*, 2022, 13(3): 712-731. doi:10.14336/AD.2021.1027
- [9] 汝少国, 朱增光, 崔鹏飞. 细胞自噬与应激反应[J]. 中国海洋大学学报(自然科学版), 2022, 52(7): 1-13. doi:10.16441/j.cnki.hdx.20210192
- RU Shaoguo, ZHU Zengguang, CUI Pengfei. Cellular autophagy and stress response[J]. *Periodical of Ocean University of China*, 2022, 52(7): 1-13. doi:10.16441/j.cnki.hdx.20210192
- [10] Manganelli V, Matarrese P, Antonioli M, et al. Raft-like lipid microdomains drive autophagy initiation via AMBRA1-ERLIN1 molecular association within MAMs [J]. *Autophagy*, 2021, 17(9): 2528-2548. doi:10.1080/15548627.2020.1834207
- [11] Sawa-Makarska J, Baumann V, Coudeville N, et al. Reconstitution of autophagosome nucleation defines Atg9 vesicles as seeds for membrane formation[J]. *Science*, 2020, 369(6508): eaaz7714. doi:10.1126/science.aaz7714
- [12] Yu L, Chen Y, Tooze SA. Autophagy pathway: cellular and molecular mechanisms [J]. *Autophagy*, 2018, 14(2): 207-215. doi:10.1080/15548627.2017.1378838
- [13] Qureshi-Baig K, Kuhn D, Viry E, et al. Hypoxia-induced autophagy drives colorectal cancer initiation and progression by activating the PRKC/PKC-EZR (ezrin) pathway [J]. *Autophagy*, 2020, 16(8): 1436-1452. doi:10.1080/15548627.2019.1687213
- [14] Galluzzi L, Bravo-San Pedro JM, Levine B, et al. Pharmacological modulation of autophagy: therapeutic potential and persisting obstacles[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(7): 487-511. doi:10.1038/nrd.2017.22
- [15] Klapan K, Frangež Ž, Markov N, et al. Evidence for Lysosomal Dysfunction within the Epidermis in Psoriasis and Atopic Dermatitis [J]. *J Invest Dermatol*, 2021, 141(12): 2838-2848.e4. doi:10.1016/j.jid.2021.05.016
- [16] Hou TH, Sun XY, Zhu J, et al. IL-37 ameliorating allergic inflammation in atopic dermatitis through regulating microbiota and AMPK-mTOR signaling pathway-modulated autophagy mechanism [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 752. doi:10.3389/fimmu.2020.00752
- [17] Guo J, Peng L, Zeng JH, et al. Paeoniflorin suppresses allergic and inflammatory responses by promoting autophagy in rats with urticaria [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(6): 590. doi:10.3892/etm.2021.10022
- [18] Lv XX, Li K, Hu ZW. Asthma and autophagy [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1207: 581-584. doi:10.1007/978-981-15-4272-5\_41
- [19] Li YH, Liu JX, Cui YY, et al. Sodium butyrate attenuates bovine mammary epithelial cell injury by inhibiting the formation of neutrophil extracellular traps [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 110: 109009. doi:10.1016/j.intimp.2022.109009
- [20] Silveira JS, Antunes GL, Kaiber DB, et al. Autophagy induces eosinophil extracellular traps formation and allergic airway inflammation in a murine asthma model [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(1): 267-280. doi:10.1002/jcp.28966
- [21] Hailfinger S, Schulze-Osthoff K. Impaired autophagy in psoriasis and atopic dermatitis: a new therapeutic target? [J]. *J Invest Dermatol*, 2021, 141(12): 2775-2777. doi:10.1016/j.jid.2021.06.006
- [22] Eschenbacher W, Straesser M, Knoedler A, et al. Biologics for the treatment of allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis, and nasal polyposis [J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2020, 40(4): 539-547. doi:10.1016/j.iac.2020.06.001
- [23] Mao DH, He ZM, Li LL, et al. Recent progress in traditional Chinese medicines and their mechanism in the treatment of allergic rhinitis [J]. *J Healthc Eng*, 2022, 2022: 3594210. doi:10.1155/2022/3594210
- [24] Cheng L, Zhou WC. Sublingual immunotherapy of house dust mite respiratory allergy in China [J]. *Allergol Immunopathol*, 2019, 47(1): 85-89. doi:10.1016/j.aller.2018.02.008
- [25] Han SW, Sun L, He F, et al. Anti-allergic activity of glycyrrhizic acid on IgE-mediated allergic reaction by regulation of allergy-related immune cells [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 7222. doi:10.1038/s41598-017-07833-1
- [26] 陈蕊, 赵颖, 宋鸿儒, 等. 变应性鼻炎发病机制研究进展 [J]. 河北北方学院学报(自然科学版), 2022, 38(2): 46-50. doi:10.3969/j.issn.1673-1492.2022.02.015
- CHEN Rui, ZHAO Ying, SONG Hongru, et al. Research advances in pathogenesis of allergic rhinitis [J]. *Journal of Hebei North University (Natural Science Edition)*, 2022, 38(2): 46-50. doi:10.3969/j.issn.1673-1492.2022.02.015
- [27] 周杰, 陈曙光, 宋志强. 特异性免疫疗法治疗特应性皮炎 [J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2021, 15(1): 76-81. doi:10.3969/j.issn.1673-8705.2021.01.014
- ZHOU Jie, CHEN Shuguang, SONG Zhiqiang. Allergen-specific immunotherapy in atopic dermatitis [J]. *Chinese Journal of Allergy & Clinical Immunology*, 2021, 15(1): 76-81. doi:10.3969/j.issn.1673-8705.

- 2021.01.014
- [28] Li H, Wen YH, Wu SL, et al. Epigenetic modification of enhancer of zeste homolog 2 modulates the activation of dendritic cells in allergen immunotherapy [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2019, 180(2): 120-127. doi: 10.1159/000500882
- [29] Haruna T, Kariya S, Fujiwara T, et al. Role of whole saliva in the efficacy of sublingual immunotherapy in seasonal allergic rhinitis[J]. *Allergol Int*, 2019, 68(1): 82-89. doi:10.1016/j.alit.2018.07.008
- [30] 陈玉迪, 胡艳, 隋海晶, 等. 抗 IgE 单克隆抗体在变态反应性疾病治疗中的应用[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2018, 12(3): 302-307. doi:10.3969/j.issn.1673-8705.2018.03.008
- CHEN Yudi, HU Yan, SUI Haijing, et al. Use of anti-IgE monoclonal antibody in treatment of allergic diseases [J]. *Chinese Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2018, 12(3): 302-307. doi:10.3969/j.issn.1673-8705.2018.03.008
- [31] Tai JH, Han MS, Kwak J, et al. Association between microbiota and nasal mucosal diseases in terms of immunity[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4744. doi:10.3390/ijms22094744
- [32] Karatzas K, Katsifarakis N, Riga M, et al. New European Academy of Allergy and Clinical Immunology definition on pollen season mirrors symptom load for grass and birch pollen-induced allergic rhinitis[J]. *Allergy*, 2018, 73(9): 1851-1859. doi:10.1111/all.13487
- [33] Zhou LB, Zheng YM, Liao WJ, et al. MUC1 deficiency promotes nasal epithelial barrier dysfunction in subjects with allergic rhinitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 144(6): 1716-1719.e5. doi:10.1016/j.jaci.2019.07.042
- [34] Celebi Sozener Z, Ozdel Ozturk B, Cerci P, et al. Epithelial barrier hypothesis: Effect of the external exposure on the microbiome and epithelial barriers in allergic disease[J]. *Allergy*, 2022, 77(5): 1418-1449. doi: 10.1111/all.15240
- [35] Nakayama T, Hirahara K, Onodera A, et al. Th2 cells in health and disease[J]. *Annu Rev Immunol*, 2017, 35: 53-84. doi: 10.1146/annurev-immunol-051116-052350
- [36] Palomares ó, Sánchez-Ramón S, Dávila I, et al. dIver-gEnt: how IgE axis contributes to the continuum of allergic asthma and anti-IgE therapies [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(6): 1328. doi:10.3390/ijms18061328
- [37] Bousquet J, Anto JM, Bachert C, et al. Allergic rhinitis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 95. doi:10.1038/s41572-020-00227-0
- [38] Han XR, Krempski JW, Nadeau K. Advances and novel developments in mechanisms of allergic inflammation [J]. *Allergy*, 2020, 75(12): 3100-3111. doi:10.1111/all.14632
- [39] 刘一潼, 周穗子, 邱前辉. NLRP3 炎症小体在慢性鼻窦炎和变应性鼻炎中的研究进展[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2022, 36(3): 142-146. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.584
- LIU Yitong, ZHOU Suizi, QIU Qianhui. Research progress on NLRP3 inflammasome in chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis [J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2022, 36(3): 142-146. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.584
- [40] Okubo K, Kurono Y, Ichimura K, et al. Japanese guidelines for allergic rhinitis 2017[J]. *Allergol Int*, 2017, 66(2): 205-219. doi:10.1016/j.alit.2016.11.001
- [41] Renand A, Shamji MH, Harris KM, et al. Synchronous immune alterations mirror clinical response during allergen immunotherapy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(5): 1750-1760.e1. doi:10.1016/j.jaci.2017.09.041
- [42] 宋小云, 张俊杰. 舌下免疫治疗对变应性鼻炎患者炎症因子及自噬的影响[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2020, 34(3): 230-234. doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2020.03.011
- SONG Xiaoyun, ZHANG Junjie. Effect of sublingual immunotherapy on inflammatory factors and autophagy in patients with allergic rhinitis[J]. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2020, 34(3): 230-234. doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2020.03.011
- [43] Nedjic J, Aichinger M, Emmerich J, et al. Autophagy in thymic epithelium shapes the T-cell repertoire and is essential for tolerance [J]. *Nature*, 2008, 455(7211): 396-400
- [44] Germic N, Frangez Z, Yousefi S, et al. Regulation of the innate immune system by autophagy: monocytes, macrophages, dendritic cells and antigen presentation [J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(4): 715-727. doi:10.1038/s41418-019-0297-6
- [45] Münz C. Canonical and non-canonical functions of the autophagy machinery in MHC restricted antigen presentation [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 868888. doi:10.3389/fimmu.2022.868888
- [46] Mizushima N, Yoshimori T, Levine B. Methods in mammalian autophagy research [J]. *Cell*, 2010, 140(3): 313-326. doi:10.1016/j.cell.2010.01.028
- [47] 李静, 李勇. 自噬在变应性鼻炎中的作用[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2018, 12(6): 637-640. doi:10.3969 / j.issn.1673-8705.2018.06.007
- LI Jing, LI Yong. Role of autophagy in pathogenesis of allergic rhinitis [J]. *Chinese Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2018, 12(6): 637-640. doi:10.3969 / j.issn.1673-8705.2018.06.007

- [48] Chen Y, Yang M, Deng J, et al. Elevated levels of activated and pathogenic eosinophils characterize moderate-severe house dust mite allergic rhinitis [J]. *J Immunol Res*, 2020, 2020: 8085615. doi:10.1155/2020/8085615
- [49] 朱歆洁, 陆美萍, 陈若希, 等. 儿童变应性鼻炎严重程度与血清嗜酸粒细胞阳离子蛋白的相关性[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2012, 47(8): 628-632. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2012.08.004
- [50] Zhang Y, Wang X, Zhang H, et al. Autophagy modulators from Chinese herbal medicines: mechanisms and therapeutic potentials for asthma [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 710679. doi:10.3389/fphar.2021.710679
- [51] Germic N, Frangez Z, Yousefi S, et al. Regulation of the innate immune system by autophagy: neutrophils, eosinophils, mast cells, NK cells [J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(4): 703-714. doi:10.1038/s41418-019-0295-8
- [52] 余杰情, 罗庆, 熊园平, 等. 变应性鼻炎中自噬相关基因 LC3 与 ECP 的表达及意义 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 33(4): 322-325. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2019.04.009
- YU Jieqing, LUO Qing, XIONG Yuanping, et al. Expression of LC3 and ECP in allergic rhinitis and their significance [J]. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2019, 33(4): 322-325. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2019.04.009
- [53] Jiang XQ, Fang L, Wu HM, et al. TLR2 regulates allergic airway inflammation and autophagy through PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Inflammation*, 2017, 40(4): 1382-1392. doi:10.1007/s10753-017-0581-x
- [54] Zhu XY, Wang XP, Wang Y, et al. Exosomal long non-coding RNA GAS5 suppresses Th1 differentiation and promotes Th2 differentiation via downregulating EZH2 and T-bet in allergic rhinitis [J]. *Mol Immunol*, 2020, 118: 30-39. doi:10.1016/j.molimm.2019.11.009
- [55] Fan YQ, Yang CC, Zhou JY, et al. Regulatory effect of glutathione on treg/Th17 cell balance in allergic rhinitis patients through inhibiting intracellular autophagy [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2021, 43(1): 58-67. doi:10.1080/08923973.2020.1850762
- [56] He YQ, Qiao YL, Xu S, et al. Allergen induces CD11c<sup>+</sup> dendritic cell autophagy to aggravate allergic rhinitis through promoting immune imbalance [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 106: 108611. doi: 10.1016/j.intimp.2022.108611
- [57] Nian JB, Zeng M, Zheng J, et al. Epithelial cells expressed IL-33 to promote degranulation of mast cells through inhibition on ST2/PI3K/mTOR-mediated autophagy in allergic rhinitis [J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(10): 1132-1142. doi:10.1080/15384101.2020.1749402
- [58] Li BB, Chen YL, Pang FZ. microRNA-30a targets ATG5 and attenuates airway fibrosis in asthma by suppressing autophagy [J]. *Inflammation*, 2020, 43(1): 44-53. doi:10.1007/s10753-019-01076-0
- [59] Song YL, Wang ZG, Jiang JZ, et al. DEK-targeting aptamer DTA-64 attenuates bronchial EMT-mediated airway remodelling by suppressing TGF- $\beta$ 1/Smad, MAPK and PI3K signalling pathway in asthma [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(23): 13739-13750. doi:10.1111/jcmm.15942
- [60] Yang ZC, Qu ZH, Yi MJ, et al. miR-448-5p inhibits TGF- $\beta$ 1-induced epithelial-mesenchymal transition and pulmonary fibrosis by targeting Six1 in asthma [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 8804-8814. doi:10.1002/jcp.27540
- [61] Lou LL, Tian MY, Chang JX, et al. MiRNA-192-5p attenuates airway remodeling and autophagy in asthma by targeting MMP-16 and ATG7 [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2020, 122: 109692. doi:10.1016/j.biopha.2019.109692
- [62] Li J, Li Y. Autophagy is involved in allergic rhinitis by inducing airway remodeling [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2019, 9(11): 1346-1351. doi:10.1002/alr.22424

(编辑:曾婕)