

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202322242

· 综述 ·

内质网应激与气道变应性炎症关系的研究进展

王冲¹, 俞兰², 刘晓玲³

(1. 内蒙古医科大学研究生院, 内蒙古自治区 呼和浩特 010110; 2. 内蒙古自治区人民医院临床医学研究中心, 内蒙古自治区 呼和浩特 010017; 3. 内蒙古自治区人民医院科研处, 内蒙古自治区 呼和浩特 010017)

摘要:内质网(ER)是真核生物维持细胞正常功能及内环境稳定的重要细胞器。ER稳态被打乱,如蛋白质加工负荷过大、营养供应不足、病毒感染和氧化还原反应失衡等就会出现内质网应激(ERS),引发Ca²⁺失衡、ER超载、细胞凋亡途径激活等异常反应,从而影响体内某些重要蛋白质的表达、诱导炎症反应及参与细胞凋亡,导致许多慢性炎症性和自身免疫性疾病的发生。已有研究证实,ERS参与了肥胖症、神经退行性疾病、糖尿病、肺纤维化等多种疾病的发病机制。关于ERS在气道变应性炎症性疾病(AAID)中的作用,目前国内外也有一些最新的研究成果。本文将从ERS介导的免疫调节机制方面进行综述,进一步探讨ERS在AAID发病中可能的作用,以期对未来相关疾病的研究和治疗策略提供新思路。

关键词:变应性鼻炎;内质网应激;未折叠蛋白反应;哮喘;变态反应

中图分类号:R765.21

Advances in studies on endoplasmic reticulum stress and its relationship with airway allergic inflammation

WANG Chong¹, YU Lan², LIU Xiaoling³

(1. Graduate School of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China; 2. Department of Clinical Medical Research Center, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot 010017, China; 3. Department of Scientific Research, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot 010017, China)

Abstract:Endoplasmic reticulum (ER) is an important organelle in eukaryotes to maintain normal cell function and the stability of the internal environment. When ER homeostasis is disrupted, such as excessive protein processing load, insufficient nutrition supply, virus infection and redox imbalance, endoplasmic reticulum stress (ERS) will occur. It will lead to Ca²⁺ imbalance, endoplasmic reticulum overload, activation of apoptotic pathway and other abnormal reactions. ERS affects the expression of some important proteins, induce inflammation and participate in cell apoptosis, which leads to the occurrence of many chronic inflammatory and autoimmune diseases. Previous studies have confirmed that ERS is involved in the pathogenesis of obesity, neurodegenerative diseases, diabetes, pulmonary fibrosis and other diseases. Regarding the role of ERS in airway allergic inflammatory disease (AAID), there are some latest research results at home and abroad. This paper will review the immune regulation mechanism mediated by ERS, and further explore the possible role of ERS in the pathogenesis of AAID. It provides new ideas for future research and treatment strategies of related diseases.

Keywords:Allergic rhinitis; Endoplasmic reticulum stress; Unfolded protein response; Asthma; Allergic reaction

气道变应性炎症性疾病(airway allergic inflammatory disease, AAID)是指以气道高反应性、黏液分泌增多、气道重塑等为主要病理生理特征的疾病,常见

疾病有变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)、哮喘(bronchial asthma, BA)、变应性咳嗽等。研究表明,气道上皮内含多种蛋白质合成分泌旺盛的细胞类

基金项目:内蒙古自治区科技计划项目(2020GG0082);内蒙古自治区科技重大专项课题(2017年);内蒙古自治区自然科学基金项目(2021LHMS08067)。

第一作者简介:王冲,男,在读硕士研究生。

通信作者:刘晓玲,Email:15849156550@163.com

型,本身易出现内质网应激(endoplasmic reticulum stress,ERS)。多种蛋白及相关因子可通过调节气道上皮细胞介导ERS通路从而与AAID的发生关系密切^[1-3]。由于AAID的病因较为复杂,众多细胞、细胞因子及炎性介质参与其中,对发病机制的研究仍在不断拓展和深入^[4-5]。本文拟通过综述ERS免疫机制方面的研究进展,探讨其在AAID发病机制中的作用,期望为相关疾病的精准医疗提供新的方向。

1 ERS概述

1.1 ERS的定义及生物学效应

内质网(endoplasmic reticulum,ER)是一种广泛分布于真核细胞胞质的特殊细胞器,其功能主要为折叠和修饰核糖体合成蛋白质,并通过小泡将合成的蛋白质运送至高尔基体^[5]。此外,ER还具有调节脂质生物合成、钙稳态和细胞应激等功能^[6]。ERS是指在多种生理或病理条件下,由于错误折叠和未折叠的蛋白质在细胞中累积,从而导致细胞启动的一系列信号转导途径并对这些途径进行应答反应,该反应具有停止细胞蛋白质的翻译合成、增强蛋白的折叠及转运能力、降解清除错误蛋白及启动细胞凋亡程序等作用^[7]。

未折叠蛋白反应(unfolded protein response,UPR)是在应对ERS的过程中,细胞建立的一种进化保守机制,以维持ER的稳态^[8]。哺乳动物细胞典型的UPR通路由ER近端受体激活,分别由跨膜蛋白活化转录因子6、需肌醇跨膜激酶1 α 和胰腺内质网激酶3个信号通路完成传导,可与炎症因子及微生物感染途径相互作用,从而活化或增强炎症因子的效应^[9-11]。近年来研究表明,当ERS超过UPR的适应范围时,UPR失去适应性导致ER稳态的破坏,从而诱导细胞内凋亡信号增加并使细胞凋亡通路活化,触发细胞凋亡^[9,11]。

1.2 ERS与炎症反应

研究发现,ERS、ER稳态恢复适应阶段及ER信号通路的激活均可影响机体的免疫功能并促进炎症的发生,在炎症的病理机制中ERS可决定免疫反应的性质及持续时间^[12]。此外,ERS与炎症可通过不同机制产生关联。蛋白质折叠或ERS途径中产生的免疫缺陷及突变可导致自发炎症和高炎症反应^[13]。研究表明,ERS可激活核转录因子- κ B(nuclear transcription factor- κ B,NF- κ B)信号通路诱导机体产生炎症反应。此外,活性氧簇的产生及急性

期蛋白的诱导也与ERS和炎症反应相关^[14]。UPR与炎症信号通路之间通过多种机制相互偶联。UPR与Toll样受体通路及MAPK通路的相互作用可影响炎症反应的强度、炎症细胞的活化和炎症因子的释放^[15]。ERS不仅可以通过UPR组分及典型的细胞因子调节转录因子之间的相互作用来激活炎症信号级联反应,还可通过UPR促进炎症因子的表达^[16]。

2 ERS在变态反应中的免疫调节作用

变态反应的产生首先由外部环境中变应原与上皮细胞接触,之后引发涉及先天性和适应性免疫在内的不同类型细胞参与的炎症反应过程。这些细胞可产生大量分泌蛋白来防御内源及外源性威胁,并可与其他类型的细胞相互作用,从而产生有效的免疫应答反应。在此过程中,维持这些细胞ER正常功能及蛋白质稳态至关重要。Marciniak等^[17]的研究发现,ERS可通过蛋白质折叠的方式影响正常细胞生理功能,与相关的免疫机制产生多个水平上的关联,进而导致包括变应性疾病在内的较为复杂的慢性炎症性疾病。另有学者的研究表明,ERS及UPR与变态反应性炎症机制中的多种重要细胞(如上皮细胞、树突状细胞、T或B淋巴细胞、粒细胞和巨噬细胞)和炎症反应途径(如NF- κ B、依赖于UPR的白介素(interleukin,IL)-6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,INF)的分泌以及炎症小体介导的IL-1 β 的产生)密切相关^[18]。由此我们认为,ERS及UPR参与了机体免疫系统中多种免疫细胞的分化和激活过程,并引起炎症反应及细胞凋亡。

2.1 对先天性(非特异性)免疫系统的调节作用

先天性免疫系统是维护人体健康的首要防线,ERS及UPR途径可与先天性免疫细胞(树突状细胞、粒细胞、单核/巨噬细胞)相互作用,参与免疫应答反应。Lambrecht等^[19-20]团队的一些研究表明,在变态反应性疾病中,上皮细胞ER及ERS与树突状细胞的相互作用对变态反应的启动及放大效应至关重要,例如炎症性支气管上皮触发X-box结合蛋白-1(XBP-1)与mRNA剪接耦合的UPR反应,从而诱导的ER/Ca²⁺储存扩张,使钙依赖的细胞因子分泌增加。此外,UPR的IRE-1/XBP-1通路被认为在维持呼吸道和肠上皮功能及肠上皮的完整性中起重要作用,且IRE-1/XBP-1 α 是树突状细胞参与正确抗原提呈功能以及在生理环境中发育与存活的先决条件^[21-22]。嗜酸性粒细胞和中性粒细胞分别是2型

和非2型免疫反应的主要效应细胞,在较严重的变态反应疾病中,嗜酸性粒细胞炎症与中性粒细胞炎症可能表现为不同程度上的共存,即嗜酸性/中性粒细胞炎症^[23]。真菌致敏引起BA的特征为显著的2型免疫反应,主要表现为血液和组织中嗜酸性粒细胞的增多,烟曲霉诱导的肺2型免疫反应,临床症状可通过ERS拮抗剂进行治疗而得到显著改善^[24]。ERS和UPR通路可能在非2型中性粒细胞变态反应中也发挥作用。有学者认为ERS与多种转录因子(NF- κ B、低氧诱导因子1 α 等)相关,可在急性中性粒细胞浸润为主的肺部炎症中起重要作用^[25]。此外, Kim等^[26]的研究表明ERS可增加气道上皮细胞中IL-17的表达,并通过其中的正反馈环来增强ERS反应和激活NF- κ B通路。他们还发现BA患者支气管肺泡灌洗液及单核细胞中存在ERS标志物的表达升高^[27]。Hoffman等^[28]在AAID相关的多种疾病模型中观察到UPR通路的活化及ER伴侣蛋白的增加。另外,ERS及UPR途径还可调节巨噬细胞的功能,并通过Toll样受体通路参与固有免疫反应的终末阶段^[29]。

2.2 对适应性(特异性)免疫系统的调节作用

适应性免疫系统主要是由体内淋巴细胞(T淋巴细胞、B淋巴细胞)参与,ERS及UPR途径也可与其相互作用进行免疫应答。研究发现,T细胞和B细胞可通过参与上皮细胞与树突状细胞的相互作用启动获得性免疫反应。在淋巴组织中,由于树突细胞11b⁺的介导,辅助T细胞(T-helper cells, Th)2和Th17可发生极化。随后Th2细胞产生IL-4,并诱导B细胞发生类别转换及浆细胞合成免疫球蛋白E

(immunoglobulin E, IgE),从而导致变应原特异性致敏的2型免疫反应^[19]。通过对ERS机制的研究发现,UPR途径的IRE-1 α /XBP-1臂在B细胞的早期发育阶段和效应分子CD8⁺T细胞的终末分化中起重要作用^[30]。

3 ERS与气道变应性炎症

气道上皮对空气中的颗粒物和病原体起着前线防御作用,以保护相关组织器官免受异物损伤和感染。慢性气道炎症是AAID的一个主要特征。研究发现ER具有炎症调控功能,可为治疗各种炎症相关疾病提供潜在的研究策略。NF- κ B作为一种UPR途径的转录因子,参与了多种炎症相关基因的调控及表达^[13]。处于ERS状态中的多种UPR途径可以不同方式降低I κ B α (NF- κ B抑制蛋白)的表达,从而上调NF- κ B介导的炎症反应^[31]。此外, Kim等^[26]认为ERS抑制剂4-苯基丁酸可明显降低NF- κ B的表达,导致Th2相关细胞因子(IL-4、IL-5、IL-13)和气道炎症因子的表达下调。另有研究发现,BA中的ERS也可通过NF- κ B参与调节炎症反应。Bhakta等^[32]的研究表明,BA中2型炎症反应标志物、INF刺激基因和ERS相关基因的表达明显升高,且ERS与2型炎症反应和INF刺激基因明显相关。Guo等^[33]证实了ERS标志物在气道变应性炎症模型中的表达升高,且PERK/ATF4/CHOP通路与中性粒细胞浸润为主的气道炎症反应相关。此外,多种化合物及活化因子可通过ERS途径与气道变应性炎症相关(表1)^[1,3,34-37]。

表1 气道变应性炎症中相关的ERS

参考文献	相关化合物及因子	作用机制	意义及功能
Rehman等 ^[1]	Ku70/80	调节线粒体与ERS,缓解气道变应性炎症	维持气道上皮细胞器稳态
Zhang等 ^[3]	CpG寡脱氧核苷酸	通过JNK通路拮抗剂SP600125抑制ERS的激活	减轻变应性气道炎症
Wang等 ^[34]	白藜芦醇	通过Akt/mTOR通路抑制ERS,缓解烟曲霉暴露的气道变应性炎症和细胞凋亡	治疗真菌引起的变应性肺病
Lv等 ^[35]	七氟醚	调节AQP1、AQP5的表达和蛋白质水平,抑制气道变态反应	抑制ERS反应
Lee等 ^[36]	桔梗及其活化物	减弱ERS及其相关的活性氧簇和NF- κ B信号传导	抑制气道炎症因子及黏蛋白5AC的表达
Siddesha等 ^[37]	牛磺酸脱氧胆酸	显著减轻HDM诱导的气道炎症、ERS标志物的表达、气道高反应性和纤维化	抑制肺部ERS,治疗气道变应性疾病

注:ERS(内质网应激);Ku(一种非同源末端连接DNA修复蛋白);JNK通路(c-Jun氨基末端激酶通路,又称应激活化蛋白激酶通路);SP600125(广谱JNK抑制剂);Akt/mTOR通路(苏氨酸蛋白激酶/雷帕霉素靶蛋白通路);AQPs(水通道蛋白);NF- κ B(核转录因子- κ B);HDM(屋尘螨)。

3.1 ERS 与 BA

BA 的病理生理学机制表现为吸入变应原后呼吸道产生特异性 IgE 导致的气道黏膜功能障碍或损伤性疾病^[38]。如前所述,ERS 不仅在调节上皮细胞炎症和凋亡中发挥重要作用,而且影响黏液分泌、胶原沉积及平滑肌增生。有研究认为,在哺乳动物 5 个黏蛋白相关基因中 *MUC5AC* 和 *MUC5B* 在气道中显著高表达,并调节呼吸系统黏液分泌^[39]。另外,小气道上皮细胞中的 73 个 ERS 相关基因为 *MUC5AC* 黏蛋白相关基因^[40-41]。黄芪多糖可明显下调 ERS 标志物水平并减少黏液产生^[42]。山奈酚则通过抑制 IRE1 α /TRAF2/JNK 通路的激活来阻断支气管上皮 ERS 的产生,从而减轻黏液过度分泌,并降低 *MUC5AC* 基因的表达^[43]。气道平滑肌的收缩也受 ERS 的调节。平滑肌的收缩主要依靠细胞内 Ca²⁺ 浓度以及平滑肌对 Ca²⁺ 的敏感性。ERS 可使胞质内 Ca²⁺ 失衡介导平滑肌收缩异常^[42]。此外,乙醛的刺激可显著增加气道平滑肌细胞中 ERS 标志物的水平,致使调节炎症的 NF- κ B 的表达上调^[43]。ERS 通过调节 PI3K 和 NF- κ B 等通路的激活,密切参与激素抵抗型 BA 的发病机制^[44]。因此,ERS 与类固醇耐药性 BA 的分子机制重叠也将为治疗重症 BA 提供新的方法^[45]。随着研究的不断深入,目前已有多种 ERS 相关化合物可用于治疗 BA,靶向 ERS 可能会成为 BA 治疗的一种新策略。见表 2^[2,28,46-51]。

3.2 ERS 与 AR

AR 是一种发生在鼻黏膜上皮细胞的 AAID,其发生发展涉及多种免疫细胞、炎性因子及细胞因子。随着研究的不断深入,ERS 在 AR 发病中的作用也逐渐开始受到学者们关注。甄甄^[52]发现 AR 中表达上调的细胞因子能诱导 ERS 的产生,ERS 可通过促进 IgE、IL-5、IL-13 等的分泌,参与 AR 的发病机制。Hoffman 等^[53]认为屋尘螨可诱导呼吸道上皮细胞发生 ERS,且跨膜蛋白活化转录因子 6 和 ERp5 (一种 ER 驻留蛋白)在包括 AR 在内的 AAID 发病机制中发挥重要作用。Liu 等^[54]发现 ERS 可能参与 AR 患者局部 IgE 的产生及调节,表明通过抑制 ERS 来减少局部 IgE 的产生可能会为 AR 的治疗提供新途径。Resano 等^[55]证明了 ELVN-34 (一种脂质介质及生物活化信使)可以有效地抵消多种基因、UPR 通路和炎症因子对人鼻黏膜上皮细胞的影响,并为人鼻黏膜上皮细胞内环境平衡提供一种新型的、促进稳态的、细胞保护性的脂质信号机制,并作为 AR 的潜在治疗靶点。

4 展望

ERS 作为异常细胞对 ER 蛋白质未折叠及错误折叠积聚的适应性应答反应,广泛存在于机体各类组织细胞之中,尤其是各种炎性细胞、气道上皮细胞 (包括鼻黏膜上皮细胞、气管及支气管上皮细胞)等

表 2 BA 相关的内质网应激

参考文献	相关化合物及因子	作用机制	意义及功能
黄浩华等 ^[2]	17-AAG	抑制 XBP-1 的表达	改善屋尘螨诱导的 BA
Hoffman 等 ^[28]	ERp57	与促炎介质、细胞凋亡及气道纤维化的氧化还原修饰相关,可导致气道高反应性	气道上皮细胞内特异性抑制 ERp57,可能成为治疗 BA 的新途径
Nakada 等 ^[46]	结合胆汁酸	与 ATF6 α 特异性结合	抑制 UPR,缓解 BA
Lee 等 ^[47]	IC87114/4-PBA	作用于 PI3K- δ /ERS 轴,抑制 PI3K- δ	治疗真菌引起的 BA
Lee 等 ^[48]	IC87114/NecroX-5	IC87114 降低 ERS 标志物及 UPR 相关蛋白表达,减轻变应性炎症及气道高反应性症状;NecroX-5 缓解 ERS	治疗激素耐药性 BA
Yuan 等 ^[49]	SIT 疗法/4-PBA	抑制 PERK 活性相关的 IL-25 介导的气道上皮细胞凋亡及 ERS	证明 SIT 疗法对 BA 有效
Wang 等 ^[50]	CHOP	发现 IL-4/STAT6/Tf κ c/IL-4R α 正反馈环,加剧 BA 的发病机制	靶向 CHOP 和 ERS 可能成为预防和 治疗 BA 的重要方法
Wang 等 ^[51]	Lyn 激酶	减轻 IL-13 诱导的 ERS 及 <i>MUC5AC</i> 表达	减弱 BA 黏液高分泌状态

注:BA(支气管哮喘);17-AAG(坦螺旋霉素,HSP90 拮抗剂);XBP-1(X-盒结合蛋白-1,属未折叠蛋白反应的重要转录因子);ERp57(内质网驻留蛋白 57);ATF6 α (跨膜蛋白活化转录因子 6 α 亚基);UPR(未折叠蛋白反应);IC87114(选择性的磷酸肌醇 3-激酶拮抗剂);4-PBA(4-苯基丁酸);PI3K- δ (磷酸肌醇 3-激酶);ERS(内质网应激);NecroX-5(线粒体活性氧清除剂);SIT 疗法(标准化抗原特异免疫疗法,又称脱敏疗法);PERK(胰腺内质网激酶);ILs(白细胞介素);CHOP(内质网应激相关蛋白,又称融合蛋白);IL-4/STAT6/Tf κ c/IL-4R α 正反馈环(白细胞介素-4/信号转导及转录激活蛋白 6/转录因子 EC/白细胞介素-4 受体 α 亚基正反馈环);Lyn 激酶(属于 Src 激酶家族,一种非受体酪氨酸激酶);*MUC5AC*(黏糖蛋白 5AC,属于哺乳动物 5 个黏蛋白相关基因之一)。

ERS 敏感性细胞。因此类细胞代谢旺盛、蛋白质合成及细胞分泌量丰富,出现蛋白质未折叠及错误折叠的概率较高。近年来通过对 BA 病理机制的研究发现,ERS 不仅在调节气道上皮细胞炎症和细胞凋亡中发挥重要作用,而且能丰富 BA 的治疗策略。虽然目前有关研究成果匮乏,但从现阶段研究不难推断 ERS 作为炎症反应的重要环节,可能与 AR 的发生及发展也存在密切关系。因此,深入探讨 ERS 对 AAID 的潜在机制势必会成为今后研究的热点。

参考文献:

- [1] Rehman R, Vijayakumar V, Jaiswal A, et al. Noncanonical role for Ku70/80 in the prevention of allergic airway inflammation via maintenance of airway epithelial cell organelle homeostasis [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2020, 319(4): 728–741.
- [2] 黄浩华, 乔好婕, 黄奕, 等. HSP90 α 通过调控气道上皮细胞内质网应激加重屋尘螨诱导的哮喘气道炎症 [J]. *南方医科大学学报*, 2022, 42(3): 347–353.
- [3] Zhang HY, Xie QM, Zhao CC, et al. CpG oligodeoxynucleotides attenuate OVA-induced allergic airway inflammation via suppressing JNK-mediated endoplasmic reticulum stress [J]. *J Asthma Allergy*, 2021, 14: 1399–1410.
- [4] 邓卓怡, 刘晓玲. 血小板活化因子在变应性鼻炎中的作用及其研究进展 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2020, 26(6): 712–716.
- [5] Di Mattia T, Tomasetto C, Alpy F. Faraway, so close! Functions of Endoplasmic reticulum-Endosome contacts [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2020, 1865(1): 158490.
- [6] Shakeri A, Zirak M, Wallace Hayes A, et al. Curcumin and its analogues protect from endoplasmic reticulum stress: Mechanisms and pathways [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 146: 104335.
- [7] Siwecka N, Rozpeddek W, Pytel D, et al. Dual role of endoplasmic reticulum stress-mediated unfolded protein response signaling pathway in carcinogenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4354.
- [8] Depaepe T, Hendrix S, Janse Van Rensburg HC, et al. At the crossroads of survival and death: The reactive oxygen species-ethylene-sugar triad and the unfolded protein response [J]. *Trends Plant Sci*, 2021, 26(4): 338–351.
- [9] Hetz C, Papa F. The unfolded protein response and cell fate control [J]. *Mol Cell*, 2018, 69(2): 169–181.
- [10] Mukherjee D, Bercz L, Torok M, et al. Regulation of cellular immunity by activating transcription factor 4 [J]. *Immunol Lett*, 2020, 228: 24–34.
- [11] Qi Z, Chen L. Endoplasmic Reticulum Stress and Autophagy [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1206: 167–177.
- [12] Misawa T, Takahama M, Saitoh T. Mitochondria-endoplasmic reticulum contact sites mediate innate immune responses [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 997: 187–197.
- [13] Li W, Cao T, Luo C, et al. Crosstalk between ER stress, NLRP3 inflammasome, and inflammation [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2020, 104(14): 6129–6140.
- [14] Zeeshan H, Lee G, Kim H, et al. Endoplasmic reticulum stress and associated ROS [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(3): 327.
- [15] Savic S, Ouboussad L, Dickie L, et al. TLR dependent XBP-1 activation induces an autocrine loop in rheumatoid arthritis synoviocytes [J]. *J Autoimmun*, 2014, 50: 59–66.
- [16] Smith J. Regulation of cytokine production by the unfolded protein response; Implications for infection and autoimmunity [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 422.
- [17] Marciniak S. Endoplasmic reticulum stress in lung disease [J]. *Eur Respir Rev*, 2017, 26(144): 170018.
- [18] Jeong J, Kim S, Cho S, et al. Endoplasmic reticulum stress and allergic diseases [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2017, 17(12): 1–82.
- [19] Lambrecht B, Hammad H. The immunology of asthma [J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(1): 45–56.
- [20] Lambrecht B, Hammad H. The airway epithelium in asthma [J]. *Nat Med*, 2012, 18(5): 684–692.
- [21] Kaser A, Lee A, Franke A, et al. XBP1 links ER stress to intestinal inflammation and confers genetic risk for human inflammatory bowel disease [J]. *Cell*, 2008, 134(5): 743–756.
- [22] Osorio F, Tavernier S, Hoffmann E, et al. The unfolded-protein-response sensor IRE-1 α regulates the function of CD8 α + dendritic cells [J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(3): 248–257.
- [23] Wu W, Bleecker E, Moore W, et al. Unsupervised phenotyping of severe asthma research program participants using expanded lung data [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(5): 1280–1288.
- [24] Woloski J, Heston S, Escobedo C. Respiratory allergic disorders [J]. *Prim Care*, 2016, 43(3): 401–415.
- [25] Kim H, Jeong J, Kim S, et al. Inhibition of endoplasmic reticulum stress alleviates lipopolysaccharide-induced lung inflammation through modulation of NF- κ B/HIF-1 α signaling pathway [J]. *Sci Rep*, 2013, 3: 1142.
- [26] Kim S, Kim H, Kim D, et al. Blockade of Interplay between IL-17A and endoplasmic reticulum stress attenuates LPS-induced lung injury [J]. *Theranostics*, 2015, 5(12): 1343–1362.
- [27] Kim S, Kim D, Kang M, et al. Endoplasmic reticulum stress influences bronchial asthma pathogenesis by modulating nuclear factor κ B activation [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132(6): 1397–1408.
- [28] Hoffman S, Chapman D, Lahue K, et al. Protein disulfide isomerase-endoplasmic reticulum resident protein 57 regulates allergen-induced airways inflammation, fibrosis, and hyperresponsiveness [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(3): 822–832.
- [29] Bettigole S, Lis R, Adoro S, et al. The transcription factor XBP1 is selectively required for eosinophil differentiation [J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(8): 829–837.
- [30] Kamimura D, Bevan M. Endoplasmic reticulum stress regulator XBP-1 contributes to effector CD8 $^{+}$ T cell differentiation during acute infection [J]. *J Immunol*, 2008, 181(8): 5433–5441.

- [31] Cao S, Luo K, Shi L. Endoplasmic reticulum stress interacts with inflammation in human diseases[J]. *J Cell Physiol*, 2016, 231(2): 288–294.
- [32] Bhakta N, Christenson S, Nerella S, et al. IFN-stimulated gene expression, type 2 inflammation, and endoplasmic reticulum stress in asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197(3): 313–324.
- [33] Guo Q, Li H, Liu J, et al. Tunicamycin aggravates endoplasmic reticulum stress and airway inflammation via PERK-ATF4-CHOP signaling in a murine model of neutrophilic asthma[J]. *J Asthma*, 2017, 54(2): 125–133.
- [34] Wang S, Gong L, Mo Y, et al. Resveratrol attenuates inflammation and apoptosis through alleviating endoplasmic reticulum stress via Akt/mTOR pathway in fungus-induced allergic airways inflammation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 103: 108489.
- [35] Lv C, Wu H, Wu L, et al. Sevoflurane modulates AQP5 (1,5) expression and endoplasmic reticulum stress in mice lung with allergic airway inflammation[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(11): BSR20193282.
- [36] Lee H, Lee G, Kim H, et al. Platycodi Radix and its active compounds ameliorate against house dust mite-induced allergic airway inflammation and ER stress and ROS by enhancing anti-oxidation[J]. *Food Chem Toxicol*, 2019, 123: 412–423.
- [37] Siddesha J, Nakada E, Mihavics B, et al. Effect of a chemical chaperone, tauroursodeoxycholic acid, on HDM-induced allergic airway disease[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2016, 310(11): 1243–1259.
- [38] Peng W, Wu J, Feng J. LincRNA-p21 predicts favorable clinical outcome and impairs tumorigenesis in diffuse large B cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy[J]. *Clin Exp Med*, 2017, 17(1): 1–8.
- [39] Welsh K, Rousseau K, Fisher G, et al. MUC5AC and a glycosylated variant of MUC5B alter mucin composition in children with acute asthma[J]. *Chest*, 2017, 152(4): 771–779.
- [40] Wang G, Xu Z, Wang R, et al. Genes associated with MUC5AC expression in small airway epithelium of human smokers and non-smokers[J]. *BMC Med Genomics*, 2012, 5: 21.
- [41] 冉琴, 张雷, 邱玉环, 等. 3-甲基腺嘌呤对支气管哮喘小鼠气道炎症及气道高反应和黏液分泌的影响[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42(3): 185–192.
- [42] Lu Y, Xing Q, Xu J, et al. Astragalus polysaccharide modulates ER stress response in an OVA-LPS induced murine model of severe asthma[J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, 93(Pt A): 995–1006.
- [43] Park S, Gong J, Choi Y, et al. Kaempferol inhibits endoplasmic reticulum stress-associated mucus hypersecretion in airway epithelial cells and ovalbumin-sensitized mice[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0143526.
- [44] Kim S, Lee Y. Endoplasmic reticulum stress and the related signaling networks in severe asthma[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2015, 7(2): 106–117.
- [45] Jeong J, Kim S, Cho S, et al. A novel insight on endotyping heterogeneous severe asthma based on endoplasmic reticulum stress: Beyond the “Type 2/non-type 2 dichotomy”[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3): 713.
- [46] Nakada E, Bhakta N, Korwin-Mihavics B, et al. Conjugated bile acids attenuate allergen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness by inhibiting UPR transducers[J]. *JCI Insight*, 2019, 4(9): e98101.
- [47] Lee H, Lee G, Kim H, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase- δ controls endoplasmic reticulum membrane fluidity and permeability in fungus-induced allergic inflammation in mice[J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(7): 1556–1567.
- [48] Lee K, Jeong J, Kim S, et al. Phosphoinositide 3-kinase- δ regulates fungus-induced allergic lung inflammation through endoplasmic reticulum stress[J]. *Thorax*, 2016, 71(1): 52–63.
- [49] Yuan X, Wang J, Li Y, et al. Allergy immunotherapy restores airway epithelial barrier dysfunction through suppressing IL-25 induced endoplasmic reticulum stress in asthma[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 7950.
- [50] Wang Y, Zhu J, Zhang L, et al. Role of C/EBP homologous protein and endoplasmic reticulum stress in asthma exacerbation by regulating the IL-4/signal transducer and activator of transcription 6/transcription factor EC/IL-4 receptor α positive feedback loop in M2 macrophages[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(6): 1550–1561. e8.
- [51] Wang X, Yang X, Li Y, et al. Lyn kinase represses mucus hypersecretion by regulating IL-13-induced endoplasmic reticulum stress in asthma[J]. *EBioMedicine*, 2017, 15: 137–149.
- [52] 甄甄. 内质网应激在过敏性鼻炎发病机制中的作用[D]. 武汉: 华中科技大学, 2014.
- [53] Hoffman S, Tully J, Nolin J, et al. Endoplasmic reticulum stress mediates house dust mite-induced airway epithelial apoptosis and fibrosis[J]. *Respir Res*, 2013, 14(1): 141.
- [54] Liu J, Zhen Z, Chen A, et al. Endoplasmic reticulum stress promotes local immunoglobulin E production in allergic rhinitis[J]. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*, 2021, 6(6): 1256–1266.
- [55] Resano A, Bhattacharjee S, Barajas M, et al. Elovans counteract inflammatory signaling, autophagy, endoplasmic reticulum stress, and senescence gene programming in human nasal epithelial cells exposed to allergens[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(1): 113.

(收稿日期:2022-05-31)

本文引用格式:王冲,俞兰,刘晓玲. 内质网应激与气道变应性炎症关系的研究进展[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2023, 29(2): 121–126. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202322242

Cite this article as: WANG Chong, YU Lan, LIU Xiaoling. Advances in studies on endoplasmic reticulum stress and its relationship with airway allergic inflammation[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2023, 29(2): 121–126. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202322242