

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202322239

· 综述 ·

# 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

向治俞<sup>1</sup>, 薛金梅<sup>2</sup>

(1. 山西医科大学第二临床医学院, 山西 太原 030000; 2. 山西医科大学第二医院耳鼻咽喉头颈外科 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 030000)

**摘要:**糖皮质激素具有显著的抗炎作用, 广泛应用于慢性气道炎症性疾病(包括变应性鼻炎、慢性鼻-鼻窦炎、哮喘及慢性阻塞性肺疾病等)的治疗。糖皮质激素可与核内糖皮质激素受体(GR)结合并穿过核孔, 在细胞核内调控相关基因的表达从而发挥生理学作用。但部分长期使用激素的患者疗效很差甚至无效, 即出现激素抵抗(CR)现象。CR影响糖皮质激素的治疗效果, 导致炎症状态持续, 因此了解CR的发生机制对于指导该类疾病的治疗而言至关重要。不同类型的慢性气道炎症性疾病存在的CR机制在一定程度上具有相似性。近年来相关研究提示, CR的发生与GR的改变(如表达量、亲和力、基因多态性等)密切相关。为此, 本文简要回顾糖皮质激素的治疗机理, 并对与受体相关的CR发生机制的研究进展进行综述。

**关键词:**变应性鼻炎; 慢性气道炎症性疾病; 糖皮质激素; 激素抵抗; 糖皮质激素受体  
**中图分类号:** R562

## Research progress of glucocorticoid receptors in corticosteroid resistance of chronic airway inflammatory diseases

XIANG Zhiyu<sup>1</sup>, XUE Jinmei<sup>2</sup>

(1. Second Clinical Medical College, Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China; 2. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Shanxi Provincial Key Cultivation Laboratory of Airway Inflammatory Disease Neuroimmune Research, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China)

**Abstract:** Glucocorticoids have significant anti-inflammatory effects, which are widely used to treat chronic airway inflammatory diseases, including allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis, asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Glucocorticoids can bind to intranuclear glucocorticoid receptors (GR), pass through the nuclear pores, and then exert physiological effects by regulating the expression of related genes in the nucleus. However, some patients with long-term use of glucocorticoids have poor efficacy or even ineffectiveness, that is, the corticosteroid resistance (CR) phenomenon. CR affects the therapeutic effect of glucocorticoids, which will lead to the persistence of an inflammatory state. Therefore, understanding the mechanism of CR is crucial for guiding the treatment of the diseases. The mechanisms of CR are similar to some extent in different types of chronic airway inflammatory diseases. Recent studies suggest that the occurrence of CR is closely related to the changes (such as gene expression, affinity, gene polymorphism, etc.) in GR. In this paper, the therapeutic mechanism of glucocorticoids was briefly reviewed, and the research progress on the mechanism of CR related to receptors was reviewed.

**Keywords:** Allergic rhinitis; Chronic airway inflammatory diseases; Glucocorticoids; Corticosteroid resistance; Glucocorticoid receptors

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81970865); 山西省面上自然基金项目(201901D111387); 山西省回国留学人员科研资助项目(2021-172)。

第一作者简介: 向治俞, 女, 在读硕士研究生。

通信作者: 薛金梅, Email: xjment@126.com

慢性气道炎症性疾病是指炎症累及上和/或下气道的慢性疾病,发病率逐年上升,给人类健康和社会经济带来沉重负担,已成为一个日益严重的全球公共卫生问题。在其药物治疗体系中,糖皮质激素是控制气道炎症目前为止最有效的药物,能抑制Ⅱ型辅助性T细胞(T helper cell 2, Th2)募集并下调Th2因子的产生,发挥显著的抗炎、抗水肿、免疫抑制作用<sup>[1]</sup>。糖皮质激素在临床上应用广泛,例如2020版欧洲鼻窦炎和鼻息肉意见书(简称EPOS)在成人慢性鼻窦炎治疗药物的证据分级中,将局部和口服糖皮质激素作为Ia证据予以推荐<sup>[2]</sup>;欧洲呼吸学会把吸入性糖皮质激素作为哮喘的一线用药<sup>[3]</sup>;鼻用糖皮质激素治疗变应性鼻炎专家共识(2021,上海)推荐鼻用糖皮质激素作为目前治疗变应性鼻炎的首选药物<sup>[4]</sup>。而在长期使用激素治疗的人群中,相当一部分患者即使规范应用仍然出现了激素抵抗(corticosteroid resistance, CR)现象<sup>[5]</sup>。CR不仅导致疾病控制不理想,还造成医疗卫生资源的极大浪费,其发生机制尚不十分明确,是当前研究的热点之一。

## 1 CR 的概述

二十世纪六十年代, Schwartz 等<sup>[6]</sup>发现一部分哮喘患者对糖皮质激素临床反应差,且大剂量应用激素后患者外周血嗜酸性粒细胞的下降程度显著低于对激素反应正常的哮喘患者,首次提出了激素抵抗型哮喘的概念,并猜想激素抵抗导致糖皮质激素在体内的抗炎作用被削弱。激素抵抗型慢性鼻-鼻窦炎是指慢性鼻-鼻窦炎患者经过3个月以上规范化的糖皮质激素治疗后,伴随症状及检查评分均无明显改善<sup>[2]</sup>。CR引起患者对糖皮质激素的反应性明显降低甚至无反应,严重影响患者的疗效和预后。长期大剂量使用糖皮质激素不能减轻原发病症状,反而易引起组织损伤、骨质疏松、葡萄糖耐量受损和高血压等一系列副作用<sup>[7]</sup>。随着研究的深入, Barnes 等<sup>[8]</sup>学者认为上下气道的慢性炎症性疾病中CR的发生机制可能存在一致性。认识CR发生的原理和机制有助于尽早识别激素抵抗,指导临床合理用药。

在CR相关研究中,糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)获得了广泛的关注。GR属于核转录因子,广泛分布于机体各种组织细胞中,几乎所有的细胞都是它的靶细胞<sup>[9]</sup>。GR具有多种亚型,

包括GR $\alpha$ 、GR $\beta$ 、GR $\gamma$ 等在内。文献报道,GR $\alpha$ 主要介导糖皮质激素发挥抗炎作用<sup>[10]</sup>,而GR $\beta$ 对糖皮质激素的功能起到负性调控作用,GR $\beta$ 与激素耐药发生密切相关<sup>[11]</sup>。CR的研究热点主要集中在GR上,因此,本文从GR与激素耐药的相关性入手,在糖皮质激素的信号转导通路中分析GR改变对CR可能的作用机制,以期慢性气道炎症性疾病的治疗提供新的科学思路。

## 2 糖皮质激素的作用机制

糖皮质激素是由肾上腺皮质束状带合成和分泌的甾体类化合物,受下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴的调控,也可用化学方法人工合成<sup>[1]</sup>。糖皮质激素发挥生物学功能离不开GR,在GR的介导下激活的糖皮质激素与核内靶基因上的一段特定DNA序列结合以调控基因的转录,发挥生物学效应<sup>[12]</sup>。经典的糖皮质激素分子作用机制如下:糖皮质激素扩散进入细胞后,与GR结合形成激素-受体复合物,导致GR构象发生改变,暴露出DNA结合区,然后激素-受体复合物进入细胞核并与靶基因上的一段特定DNA序列结合,调控基因转录,发挥抗炎、免疫抑制等一系列生物学作用<sup>[13]</sup>。激素-受体复合物还可通过非基因途径及一些受体后效应如降低mRNA的稳定性、影响翻译等过程而发挥作用<sup>[14]</sup>。经典途径是糖皮质激素发挥抗炎及免疫抑制作用的主要信号通路,此信号通路任一环节缺陷皆可能导致机体对糖皮质激素不敏感。结合国内外相关研究,本文将目前已知的与受体相关的CR发生机制总结如下:①细胞中GR不同亚型的比例影响机体对糖皮质激素的敏感程度;②与下丘脑-垂体-肾上腺轴有关的任何改变导致的GR异常,如表达减少、与配体的亲和力降低都可能引起CR;③由GR编码基因位点突变引起的受体功能异常和特异性改变,可能导致激素耐药。

## 3 GR 影响 CR

### 3.1 GR 亚型与 CR 的关系

GR $\alpha$ 和GR $\beta$ 是GR基因的同一种转录产物通过不同的方式剪切的结果,共同介导细胞活性的调节作用,但两者的生理功能、结合糖皮质激素配体的能力并不相同<sup>[11]</sup>。在绝大多数细胞中,无论是正常状态还是疾病状态,GR $\alpha$ 含量都远远超过GR $\beta$ ,与

GR $\alpha$  结合是糖皮质激素发挥生物学效应的主要方式<sup>[10]</sup>。GR $\beta$  不介导糖皮质激素对核活性的调节作用,但会竞争性地抑制  $\alpha$  受体与 DNA 结合能力<sup>[15]</sup>。上文提到,GR 基因的不同转录本可影响糖皮质激素发挥作用,许多学者在慢性气道炎症性疾病中的研究证实了这一结论,如 Goleva 等<sup>[16]</sup> 在 CR 型哮喘中发现 GR $\beta$  抑制了 GR $\alpha$  在糖皮质激素信号通路中的反式激活,CR 与 GR $\alpha$  核易位缺失及 GR $\beta$  表达升高有关;我们团队 Xue 等<sup>[17]</sup> 学者招募慢性鼻-鼻窦炎伴变应性鼻炎、鼻息肉的患者作为研究对象并给予甲泼尼龙片口服,将治疗前后鼻息肉的变化作为 CR 的判断依据,证实了过表达的 GR $\beta$  可导致机体出现 CR;Watanabe 等<sup>[18]</sup> 发现 GR $\alpha$  与慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉的炎症相关,GR $\alpha$  与 GR $\beta$  的表达水平之比可作为糖皮质激素治疗该病临床疗效的参考指标;Li 等<sup>[19]</sup> 在激素不敏感的患者鼻息肉组织中观察到 GR $\beta$  mRNA 高表达、GR $\alpha$ /GR $\beta$  比值降低。

以上关于哮喘、慢性鼻-鼻窦炎、变应性鼻炎、鼻息肉的研究表明,鼻黏膜组织中 GR $\alpha$  与激素应答反应敏感性相关,GR $\beta$  对 GR $\alpha$  起到拮抗作用,GR $\beta$  基因表达和 GR $\alpha$ /GR $\beta$  比值对糖皮质激素治疗慢性气道炎症性疾病的效果具有重要提示意义。这启示我们,GR 的功能多态性在一定程度上决定了机体对糖皮质激素敏感性的差异,通过改变基因剪切方式调节细胞功能及代谢通路有望成为慢性气道炎症性疾病中 CR 研究的新方向。

### 3.2 GR 数量异常与 CR 的关系

早期部分学者认为 GR $\beta$  不能与激素结合,也不能启动转录及后续的表达,不具有生物学活性<sup>[20]</sup>。直至 1995 年 Bamberger 等<sup>[21]</sup> 将 GR $\alpha$  和不同浓度的 GR $\beta$  共转染至同一类型的细胞,研究发现 GR $\beta$  呈浓度依赖性地抑制 GR $\alpha$  与靶基因上糖皮质激素反应元件的连接能力,提示 GR $\beta$  能够拮抗  $\alpha$  受体介导的糖皮质激素生物学效应,这一研究结果改变了人们以往对 GR $\beta$  的认知。随着研究的深入,GR $\beta$  被认为是富含丝氨酸-精氨酸剪切因子 9/富含丝氨酸-精氨酸蛋白 30c 对 GR 外显子进行剪切之后形成的一种亚型结构,在大部分激素耐药的炎症性疾病(如类风湿关节炎)中高表达,对糖皮质激素起到负性调控作用<sup>[22]</sup>。陆续有学者将 GR $\beta$  与 CR 发生联系在一起,Jain 等<sup>[23]</sup> 通过实验上调人网状细胞中 GR $\beta$  的表达,发现 GR $\beta$  过表达导致该细胞出现 CR;彭福森等<sup>[24]</sup> 推测支原体感染可能通过上调 GR $\beta$  的表达水平导致鼻息肉患者糖皮质激素治疗

抵抗;Wang 等<sup>[25]</sup> 用白细胞介素(interleukin, IL)-1 $\beta$  诱导鼻息肉患者鼻腔上皮细胞,发现 IL-1 $\beta$  可呈浓度和时间依赖性地下调实验细胞中 GR $\alpha$  与 GR $\beta$  的比值,并引起了鼻息肉对糖皮质激素敏感性的下降。

目前认为,GR $\beta$  过表达是 CR 发展的典型因素,GR $\beta$  是 GR $\alpha$  的负性调节器, $\beta$  受体数量增加不仅削弱了  $\alpha$  受体介导的抗炎作用,还引起有效 GR $\alpha$  数量减少,导致 GR $\alpha$  与 GR $\beta$  比值的降低<sup>[11]</sup>。GR $\alpha$ /GR $\beta$  比值对于评估细胞的糖皮质激素敏感性而言至关重要。较高的比值与 CR 相关,而较低的比值与糖皮质激素抵抗性相关,这一观点已在哮喘、慢性鼻窦炎等炎症性疾病中得到了初步证实<sup>[11]</sup>。GR $\alpha$  与 GR $\beta$  的数量及比值异常是 CR 发生的原因之一,在慢性气道炎症性疾病的治疗中应用选择性受体激动剂也许能在一定程度上增强糖皮质激素的抗炎效应。

### 3.3 GR 亲和力异常与 CR 的关系

GR 与激素结合后通过与靶基因上的糖皮质激素反应元件相互作用,调节靶基因表达,并引起一系列生物学效应。GR 与糖皮质激素间亲和力异常是 CR 产生的重要原因之一。Cho 等<sup>[26]</sup> 所在团队检测并对比了 CR、激素敏感的重症哮喘患者和健康对照组中 GR 与糖皮质激素的亲和力,发现 CR 型患者的亲和力显著低于后两者,然后通过进一步实验证明 GR 结合亲和力降低是重症哮喘患者对激素治疗反应不佳的重要原因。而 GR 的活性受到多种因素的影响,例如热休克蛋白 HSP90 的变化可改变 GR 的活性<sup>[27-28]</sup>。HSP90 为原核细胞、真核细胞在遭受理化、病原体等有害因子刺激后产生的热休克反应蛋白,是保证 GR 发挥作用的重要分子伴侣。一方面,HSP90 促进活化的 GR 向核内转运,为 GR 结合糖皮质激素反应元件创造条件<sup>[27]</sup>;另一方面,Ouyang 等<sup>[28]</sup> 学者发现 HSP90 高表达可以负调控 GR $\alpha$  对糖皮质激素的亲和力,影响 GR 与糖皮质激素反应元件结合从而干扰糖皮质激素的治疗效果。另有文献报道,在 CR 型慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉患者中,黏蛋白 1 与 GR $\alpha$  结合形成复合物并介导 GR $\alpha$  核转位,促进激素的抗炎作用,干扰黏蛋白 1 的表达可能影响 GR $\alpha$  与糖皮质激素结合从而导致 CR<sup>[29]</sup>。基于以上研究,我们不难发现机体对激素的敏感性与 GR 活性密切相关,在慢性气道炎症性疾病患者中提高 GR $\alpha$  与糖皮质激素的亲和力,可以上调有效 GR $\alpha$  数量,促进糖皮质激素发挥抗炎作用。

### 3.4 GR 结构异常与 CR 的关系

GR 是糖皮质激素在体内发挥作用的关键靶

点,激素受体基因突变导致 GR 结构、功能改变,影响糖皮质激素的下游效应。*NR3C1* 是 GR 的编码基因,具有单核苷酸多态性<sup>[30]</sup>。*GR* 基因中存在多个单核苷酸多态性位点,如 *R23K*、*I559N*、*R477H*,基因突变影响基因转录活性,导致蛋白产物失活,引起受体与糖皮质激素的亲合力下降,由此产生 CR<sup>[31-33]</sup>。在多种气道慢性炎症性疾病如支气管哮喘<sup>[34]</sup>、慢性阻塞性肺疾病<sup>[35]</sup>中,*GR* 基因多态性与激素的疗效之间已证实具有显著的相关性。目前,关于 *NR3C1* 多态性位点的研究已由 2008 年的 500 个增加到了 16 573 个<sup>[36]</sup>。早期经典案例报道,Charmandari 所在团队对 1 例全身性 CR 的患者进行研究,发现患者体内激素受体核苷酸序列的 9 号外显子发生基因突变,引起 GR $\alpha$  配体结合区第 773 个氨基酸的亮氨酸被脯氨酸代替,突变体降低了激素受体与糖皮质激素的亲合力,引起了 CR 的产生<sup>[37]</sup>。基因突变不仅影响激素受体表达,还能影响激素的分泌。如促肾上腺皮质激素基因突变可引起促肾上腺皮质激素的异常,导致内源性激素分泌不足<sup>[38]</sup>。以上研究提示,基因突变可能导致慢性气道炎症性疾病中 CR 的产生,对于基因突变引起的 CR,不加分析盲目增加激素的剂量难以取得预期的疗效,且会带来一系列激素相关副作用。采用合理的实验技术手段检测慢性气道炎症性疾病患者中 *GR* 基因位点是否发生突变,有助于找到其与 CR 之间的关键性联系,提供个体化用药方案。

#### 4 小结

本文通过对 GR 不同亚型数量、比值、亲合力、结构和功能多方面进行阐述,探讨 GR 改变与 CR 的相关性。GR $\alpha$  能结合糖皮质激素并介导激素发挥抗炎、免疫等生物学作用,GR $\beta$  对 GR $\alpha$  起到负性调节作用,两者的数量及比值改变影响受体-激素复合物的形成及后续基因转录过程,是 CR 形成的一个重要诱因;高表达的 HSP90 负调控 GR 分子与糖皮质激素的亲合力,使 GR 与糖皮质激素反应元件结合减少,使激素的作用降低甚至不发挥作用,导致机体对糖皮质激素不敏感;基因突变影响广泛,可能带来 GR 结构、亲合力等一系列改变,还能影响激素的内源性分泌,多因素、多位点地干扰糖皮质激素的信号转导过程,导致 CR 的发生。随着研究的深入,这些机制在 CR 型慢性气道炎症性疾病中发挥的作用越来越受到肯定。

除了上述 GR 相关的机制,糖皮质激素具有促进中性粒细胞存活并增强中性粒细胞性炎症的作用,可能引起中性粒细胞型哮喘中 CR 的发生<sup>[39]</sup>。关于 CR 的发生机制还需要进行更进一步地探索与研究。越来越多的学者关注 CR 的发生并明确了一些相关的信号通路,相信在不久的将来我们可以开发出合理的干预措施或替代性的抗炎药物,攻克 CR 难关,控制此类疾病的发生发展,造福人类健康。

#### 参考文献:

- [1] Barnes PJ. Glucocorticosteroids [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2017, 237(5): 93-115.
- [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.
- [3] Louis R, Satia I, Ojanguren I, et al. European respiratory society guidelines for the diagnosis of asthma in adults [J]. *Eur Respir J*, 2022, 2101585.
- [4] 杨钦泰,陈建军,谭国林,等.鼻用糖皮质激素治疗变应性鼻炎专家共识(2021,上海) [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2021, 27(4): 365-371.
- [5] Malby S, Tay HL, Yang M, et al. Mouse models of severe asthma; Understanding the mechanisms of steroid resistance, tissue remodelling and disease exacerbation [J]. *Respirology*, 2017, 22(5): 874-885.
- [6] Schwartz HJ, Lowell FC, Melby JC. Steroid resistance in bronchial asthma [J]. *Ann Intern Med*, 1968, 69(3): 493-499.
- [7] Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids [J]. *Pharmacol Ther*, 2002, 96(1): 23-43.
- [8] Barnes PJ, Adcock IM. Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases [J]. *Lancet*, 2009, 373(9678): 1905-1917.
- [9] Henderson I, Caiazzo E, McSharry C, et al. Why do some asthma patients respond poorly to glucocorticoid therapy? [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 160: 105189.
- [10] Luca F, Maranville JC, Richards AL, et al. Genetic, functional and molecular features of glucocorticoid receptor binding [J]. *PLoS One*, 2017, 8(4): e61654.
- [11] Lewis-Tuffin LJ, Cidlowski JA. The physiology of human glucocorticoid receptor beta (hGRbeta) and glucocorticoid resistance [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1069(1): 1-9.
- [12] Baes CVW, Martins CMS, Tofoli SMD, et al. Early life stress in depressive patients: HPA axis response to GR and MR agonist [J]. *Front Psychiatry*, 2014, 5: 2.
- [13] Récher C. Clinical implications of inflammation in acute myeloid leukemia [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 623952.
- [14] Limbourg FP, Liao JK. Nontranscriptional actions of the glucocorticoid receptor [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2003, 81(3): 168-174.

- [15] Lu H, Lin XS, Yao DM, et al. Increased serum amyloid a in nasal polyps is associated with systemic corticosteroid insensitivity in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a pilot study[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2018, 275(2): 401 – 408.
- [16] Goleva E, Li LB, Eves PT, et al. Increased glucocorticoid receptor beta alters steroid response in glucocorticoid-insensitive asthma [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173(6): 607 – 616.
- [17] 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.
- [18] Watanabe S, Suzaki H. Changes of glucocorticoid receptor expression in the nasal polyps of patients with chronic sinusitis following treatment with glucocorticoid[J]. *In Vivo*, 2008, 22(1): 37 – 42.
- [19] Li P, Li Y, Li YQ, et al. Glucocorticoid receptor expression and glucocorticoid therapeutic effect in nasal polyps[J]. *Clin Invest Med*, 2010, 33(3): E181 – 188.
- [20] Koper JW, van Rossum EFC, van den Akker ELT. Glucocorticoid receptor polymorphisms and haplotypes and their expression in health and disease[J]. *Steroids*, 2014, 92(10): 62 – 73.
- [21] Bamberger CM, Bamberger AM, de Castro M, et al. Glucocorticoid receptor beta, a potential endogenous inhibitor of glucocorticoid action in humans[J]. *J Clin Invest*, 1995, 95(6): 2435 – 2441.
- [22] Kino T, Su YA, Chrousos GP. Human glucocorticoid receptor isoform beta: recent understanding of its potential implications in physiology and pathophysiology[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2009, 66(21): 3435 – 3448.
- [23] Jain A, Wordinger RJ, Yorio T, et al. Spliceosome protein (SRp) regulation of glucocorticoid receptor isoforms and glucocorticoid response in human trabecular meshwork cells[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(2): 857 – 866.
- [24] 彭福森, 杜友红, 张艳红. 支原体感染与鼻息肉糖皮质激素治疗抵抗的关系及其机制研究[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2015, 21(2): 140 – 142.
- [25] Wang Z, Li P, Zhang Q, et al. Interleukin-1 $\beta$  regulates the expression of glucocorticoid receptor isoforms in nasal polyps in vitro via p38 MAPK and JNK signal transduction pathways[J]. *J Inflamm (Lond)*, 2015, 12(1): 3.
- [26] Cho YJ, Lee KE. Decreased glucocorticoid binding affinity to glucocorticoid receptor is important in the poor response to steroid therapy of older-aged patients with severe bronchial asthma[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2003, 24(5): 353 – 358.
- [27] Grad I, Picard D. The glucocorticoid responses are shaped by molecular chaperones[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2007, 275(1): 2 – 12.
- [28] Ouyang J, Jiang T, Tan M, et al. Abnormal expression and distribution of heat shock protein 90: potential etiologic immunendocrine mechanism of glucocorticoid resistance in idiopathic nephrotic syndrome[J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2006, 13(4): 496 – 500.
- [29] Milara J, Peiró T, Armengot M, et al. Mucin 1 downregulation associates with corticosteroid resistance in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 135(2): 470 – 476.
- [30] Beaupere C, Liboz A, Fève B, et al. Molecular Mechanisms of Glucocorticoid-Induced Insulin Resistance [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 623.
- [31] Charmandari E, Kino T, Chrousos GP. Familial/sporadic glucocorticoid resistance: clinical phenotype and molecular mechanisms[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2004, 1024(1): 168 – 181.
- [32] Charmandari E, Kino T, Chrousos GP. Primary generalized familial and sporadic glucocorticoid resistance (chrousos syndrome) and hypersensitivity[J]. *Endocr Dev*, 2013, 24(7): 67 – 85.
- [33] Pietras T, Panek M, Tworek D, et al. The Bcl I single nucleotide polymorphism of the human glucocorticoid receptor gene h-GR/NR3C1 promoter in patients with bronchial asthma: pilot study [J]. *Mol Biol Rep*, 2011, 38(6): 3953 – 3958.
- [34] Panek M, Pietras T, Antczak A, et al. The N363S and I559N single nucleotide polymorphisms of the h-GR/NR3C1 gene in patients with bronchial asthma[J]. *Int J Mol Med*, 2012, 30(1): 142 – 150.
- [35] Prystupa LN, Garbuzova VY, Kmyta VV. BCL1 polymorphism of glucocorticoid receptor gene and respiratory diseases[J]. *Lik Sprava*, 2015(1 – 2): 43 – 48.
- [36] Derijk RH. Single nucleotide polymorphisms related to HPA axis reactivity[J]. *Neuroimmunomodulation*, 2009, 16(5): 340 – 352.
- [37] Charmandari E, Raji A, Kino T, et al. A novel point mutation in the ligand-binding domain (LBD) of the human glucocorticoid receptor (hGR) causing generalized glucocorticoid resistance: the importance of the C terminus of hGR LBD in conferring transactivational activity [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(6): 3696 – 3705.
- [38] Samuels ME, Gallo-Payet N, Pinar S, et al. Bioinactive ACTH causing glucocorticoid deficiency[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(2): 736 – 742.
- [39] Grunwell JR, Stephenson ST, Tirouvanziam R, et al. Children with Neutrophil-Predominant Severe Asthma Have Proinflammatory Neutrophils With Enhanced Survival and Impaired Clearance [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7(2): 516 – 525.

(收稿日期:2022-05-31)

本文引用格式: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

Cite this article as: XIANG Zhiyu, XUE Jinmei. Research progress of glucocorticoid receptors in corticosteroid resistance of chronic airway inflammatory diseases [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2023, 29(4): 108 – 112. DOI: 10. 11798/j. issn. 1007 – 1520. 202322239