

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202423079

· 综述 ·

生物钟紊乱对2型炎症变应性疾病的影响研究

李瀚雄,程冯丽,祁雪萍,王艳杰,安云芳,赵长青

(山西医科大学第二医院耳鼻咽喉头颈外科 山西省气道炎性疾病神经免疫重点培育实验室,山西太原 030001)

摘要:生物钟是机体为适应外界环境周期性变化而进化出的内在机制。流行病学研究发现生物钟紊乱(CRD)是变应性疾病发病的重要诱因,其可能通过影响黏膜(或皮肤)屏障及系统免疫反应,进而改变靶器官的生理病理活动,通过药物或非药物干预可缓解变应性疾病的进展。本文聚焦于CRD在2型炎症变应性疾病中的作用,重点探讨CRD对以变应性鼻炎(AR)、哮喘、特应性皮炎、食物过敏为代表的2型炎症变应性疾病的影响,并试图从生物钟角度探讨2型炎症变应性疾病的治疗新策略。

关键词:变态反应;2型炎症反应;生物钟紊乱

中图分类号:R765.21

Research on the impact of type 2 inflammatory allergic diseases by circadian rhythm disorders

LI Hanxiong, CHENG Fengli, QI Xueping, WANG Yanjie, AN Yunfang, ZHAO Changqing

(Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Key Research Laboratory of Airway Neuroimmunology of Shanxi Province, Taiyuan 030001, China)

Abstract: The circadian rhythm is an internal mechanism that evolved in organisms to adapt to periodic changes in the external environment. Epidemiological studies have found that circadian rhythm disorders (CRD) is an important cause of allergic diseases. It may affect the mucosal (or skin) barrier and the systemic immune response, thereby altering the physiological and/or pathological activities of target organs. The progression of allergic diseases can be alleviated through pharmacological or non-pharmacological interventions. This paper focuses on the role of CRD in type 2 inflammatory allergic diseases, particularly on the influence of CRD on type 2 inflammatory allergic diseases represented by allergic rhinitis, asthma, atopic dermatitis, and food allergy. It attempts to explore new treatment strategies for type 2 inflammatory allergic diseases from the perspective of the biological clock.

Keywords: Allergy; Type 2 inflammatory reaction; Circadian rhythm disorders

为适应地球24h昼夜自转,哺乳动物形成与之相适应的生物钟活动,其本质是一系列生物钟基因(*Clock*、*Bmal1*、*Per1~3*、*Rev-erba/b*)的波动性表达及其调控^[1]。机体内在生物钟同外界环境失同步引起生物钟紊乱(circadian rhythm disorders, CRD)发生,增加了罹患变态反应、心血管意外、代谢紊乱及神经系统疾病的风险^[1-2]。研究表明遗传(基因)、环境(光照)和行为(进食、睡眠等)改变是影响CRD的重要授时因子,现代社会中持续存在的夜间光暴露,不仅扰乱了人们正常的睡眠-觉醒周期,也增加了变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)、哮喘、特应

性皮炎及食物过敏的发病率^[1-5],这在轮班作业、跨区飞行等工种中非常普遍^[1,3,6-7]。为此,探讨CRD诱发或加重2型炎症变应性疾病的内在机制,有助于从新的角度拓宽对此类疾病的认识。

新近研究表明2型炎症变应性疾病症状发作呈现明显的昼夜节律,提示生物钟可能参与机体的免疫反应^[5-6,8]。2型炎症反应的发病机制主要涉及辅助型T细胞2(helper T cells 2, Th2)、2型固有淋巴细胞(innate lymphoid cells type 2, ILC2s)及其分泌的2型炎症细胞因子[白细胞介素(interleukin, IL)-4、IL-5、IL-9和IL-13等]^[9]。据报道,CRD通过影

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81670914、81870707、82171119、82171120);国家自然科学基金青年科学基金项目(82201263)。

第一作者简介:李瀚雄,男,硕士,医师。

通信作者:赵长青,Email:fahyj@126.com

响2型炎症反应促进Th1/Th2免疫失衡发生,如促进树突状细胞提呈抗原、驱动嗜酸性粒细胞增殖活化、刺激肥大细胞的募集和脱颗粒、刺激B细胞产生特异性IgE等^[5,9],由此可见,CRD能够显著提高2型炎症变应性疾病的发生率。

基于对生物钟原理认知提出的“时间治疗”是对既往治疗方案的补充和完善^[1,10]。本文重点探讨2型炎症变应性疾病和CRD的联系,以期为此类疾病的个性化治疗提供思路。

1 CRD与2型炎症变应性疾病

1.1 AR

正常情况下,鼻周期反应中鼻阻力波动在一定范围内,AR状态下,鼻腔黏膜充血肿胀致使鼻阻力显著增加,患者表现为鼻塞症状^[5,11]。有研究发现AR患者左、右两侧鼻腔内生物钟基因(*Per1*、*Per2*、*Bmal1*、*Clock*)的表达量与正常对照组存在明显差异^[12],初步推测生物钟可能影响鼻周期反应。再者,季节性AR患者血清中嗜碱性粒细胞特异性活化标志物CD203c呈现时间性波动,于晨起7点高表达,与之对应的*Pers*基因具有类似的节律性,这在一定程度上可以印证部分AR患者晨起发作的节律特点^[5,13]。其他学者利用*Per2*基因表达的节律特性,通过药物性重设*Per2*基因,引起其下游IgE/肥大细胞脱颗粒信号脱钩,从而改善鼻部高反应症状^[14]。除此之外,鼻黏膜中上皮细胞、血管内皮细胞及神经纤维均广泛表达生物钟基因,内源性糖皮质激素分泌节律同血清中*Per2*基因水平呈明显正相关,下丘脑-垂体-肾上腺轴功能缺陷加重AR小鼠鼻黏膜中肥大细胞浸润,引发更强的鼻变态反应,这提示CRD参与AR发病的神经-免疫-内分泌调控机制^[5,15],针对此治疗手段有较好的临床疗效,如选择性切断支配鼻腔感觉的神经(翼管神经等)可以有效减弱AR患者顽固性鼻高反应状态,改善过敏症状^[16-17]。另一方面,Cheng等^[8,11]通过模拟慢性时差构建CRD动物模型,研究结果表明CRD可能通过下调鼻黏膜上皮紧密连接蛋白的表达,影响全身Th1/Th2免疫平衡,从而加重AR发病。据此,我们可推断CRD主要通过引起扰乱鼻周期和鼻腔免疫功能参与AR发病。

1.2 哮喘

新型冠状病毒大流行期间的防控措施降低了哮喘因呼吸道感染和过敏原接触的发作概率,但

医院每日因哮喘发作就诊人群时间分布无明显改变,提示生物钟在哮喘发病中起关键作用^[18]。研究发现,CRD小鼠模型肺功能明显降低,哮喘患者免疫细胞活跃时间异于健康人群^[3,5],以上实验室研究及临床观察表明CRD通过改变气道生理功能并扰乱免疫活动加重哮喘。

变应性哮喘夜间发作(多为凌晨2~5点)往往代表疾病进展或药物控制效果不佳,此类患者支气管上皮中*Bmal1*、*Per3*和*Rev-erba*/β表达下调,*Rev-erba*突变使气道毒蕈碱受体(M受体)过度表达,噻托溴铵作为一种长效的M3毒蕈碱受体拮抗剂在此类哮喘治疗中有极佳的疗效^[19]。此外多个生物钟基因(*Bmal1*、*Ck1ε*、*Per3*和*Tim*)同时升高还提示存在哮喘发病高风险^[20]。其他学者也发现*Bmal1*^{-/-}小鼠炎症易感性上升,更容易建立哮喘模型,血清及肺组织中IL-5和嗜酸性粒细胞水平显著增高,气道阻力增大并伴随更重的哮喘症状^[5]。最新的研究发现CRD通过降低糖皮质激素受体表达来减弱糖皮质激素对中性粒细胞趋化因子CXCL5的抑制作用,导致气道炎性反应加重^[21]。

1.3 特应性皮炎

皮肤屏障功能由多种物理、化学和生物成分组成,其中大多数成分受生物钟调控,特应性皮炎患者皮肤屏障功能下降表现为密连接蛋白受损、2型炎症细胞因子浸润和皮肤保湿能力减弱^[4,6]。水通道蛋白3是水和甘油进入角质细胞的关键通道,其表达受*Clock*基因调控,*Clock*突变小鼠表现出持续低水平的水合作用^[6],血清中IL-4及IL-13含量升高^[22-23]。CRD状态下特应性皮炎小鼠皮肤中2型炎症因子浓度及肥大细胞数量显著升高,伴随更重的特应性皮炎症状^[4]。此外,血清中高浓度IL-4借助早期生长反应因子1促使*Per2*过表达^[24-25]。

睡眠障碍是特应性皮炎的一个重要表现,CRD破坏了褪黑素正常分泌节律,浓度高峰(凌晨2~4点)的改变,减弱了其睡眠诱导作用,传统中药汤剂可以通过提高褪黑素水平减轻睡眠剥夺小鼠模型的皮肤炎症^[26]。外源性补充褪黑素能降低IL-4等2型炎症因子的水平^[27],治疗后患者特应性皮炎评估指数明显降低^[28]。

1.4 食物过敏

卵清蛋白致敏的食物过敏小鼠腹泻症状同肠道通透性变化一致^[6],进一步研究发现食物过敏人群生物钟基因表达异于对照(*Bmal1*升高、*Rev-erba*降低)^[2,29],由此推断CRD参与食物过敏发病。肠道

上皮屏障功能受损、免疫功能紊乱和肠道微生物丰度降低是 CRD 影响食物过敏的关键^[30]。

肠道上皮屏障是抵御肠腔内致病微生物和非生物损伤的第一道防线,小鼠结肠屏障中闭合蛋白和密封蛋白 1 受到 *Clock* 基因调节,葡聚糖硫酸钠诱导的肠道炎模型因为 *Clock* 突变表现出更重的炎症状态^[6]。慢性时差小鼠模型肠道中调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs)、Th17 细胞少于对照^[6], *ROR α* 或 *ROR γ* 缺失抑制小鼠肠道黏膜抗细菌及真菌感染能力减弱^[6]。CRD 还使主要组织相容性复合体 II 类受体表达及功能异常,通过规律饮食可纠正这种异常状态,提升 Tregs 的募集和耐受性因子 IL-10 的产生^[2,31],最终增强肠道对过敏原的耐受^[31]。非食物过敏人群的母亲孕期往往携带普雷沃氏菌,高丰度普雷沃氏菌与食物过敏呈负相关^[32],CRD 降低普雷沃氏菌在内的多种益生菌丰度,减少了短链脂肪酸分泌,抑制 Treg 细胞发育,降低了肠道对过敏原的耐受性,大大增加食物过敏发生概率^[7,33-35]。

2 基于生物钟研究的临床治疗

生物钟调节人体健康或疾病,这与“天人合一,顺应自然”的医学理念相契合。在过去 30 年中,大量生物钟规律被总结并转化应用于临床^[1-2,14],随着分子生物学技术的革新,以生物钟基因为靶点的各类药物研发与应用层出不穷,据统计生物钟基因调控着约一半全球最畅销药物的已知作用靶点,借助时间药理学的特定规律能发挥其最佳生物学效应,同时减少药物副作用^[10]。另一方面,通过改变生活方式或顺应生物钟自然周期,也能逆转因 CRD 加重的疾病进程^[1]。

技术进步改变了生物钟研究的方法,Upasham 等^[36]研发的便携式传感器能通过汗水实时检测体内皮质醇含量变化,为解决生物钟研究中难以反复采集临床样本的难题提供思路,Möller-Levet 等^[37]提出的方法仅需 3 次采血便能准确预测褪黑素 24 h 内的波动情况,后续研究对比发现狒狒和人类血液转录组生物钟基因变化存在重叠,让生物钟研究中“动物替代人类”成为可能。全基因组测序和单细胞测序技术使对 CRD 的研究从“整体”层面聚焦到“细胞、微生物及分子通路”水平^[7,38],通过对 12 例小麦过敏患者肠道组织基因测序发现,Rev-erb β 参与疾病发生,且通过抑制核转录因子- κ B 表达加重

炎症^[29]。

传统药物作用于 2 型炎症机制末端,靶向药物作用于 2 型炎症核心通路,阻断免疫应答发生^[9],治疗 2 型炎症变应性疾病的用药方案背后有药理学理论的支撑,依赖生物钟活动的行为学疗法也在此类疾病的治疗中崭露头角。H1 受体拮抗剂和白三烯受体拮抗剂是 AR 和哮喘的一线用药,同等剂量时夜间比清晨给药有更好的疗效,同时还避免药物不良反应(如口干和嗜睡)对生活的影响^[39]。短效 β 2 受体激动剂“模仿”肾上腺素对支气管平滑肌的松弛作用,睡前给药降低哮喘夜间发作的概率^[39]。茶碱可上调肥大细胞中 *Per2* 基因表达,通过“迟滞”Fc ϵ RI 受体表达阻止肥大细胞脱颗粒,晚上单次给药与每日 2 次给药疗效相同^[5,39]。皮下免疫治疗可显著减弱 AR 患者的过敏症状,相较于全天各时段,上午 7~10 点高水平的皮质醇可以显著降低皮下免疫治疗全身过敏风险发生^[40]。奥玛珠单抗在变应性疾病治疗过程中安全高效,它精准作用于 IgE 结合的 Fc ϵ RI 受体,能减少由肥大细胞及嗜酸性粒细胞引起的组胺释放,是哮喘、AR 治疗的新选择^[9]。酪氨酸激酶抑制剂可减弱 IL-4 诱导的 *Per2* 过度表达,促使水通道蛋白 3 表达增加,从而实现对表皮屏障功能的保护^[41],小分子药物乌帕替尼作为酪氨酸激酶-1 高选择抑制剂,在特应性皮炎最新的临床试验中表现出极佳的止痒效果^[42]。行为学训练通过予以授时因子刺激可纠正 CRD 状态。限时喂养将每日进食被限制在特定时间窗口,以此纠正主要组织相容性复合体 II 类受体异常表达并提高短链脂肪酸含量,是食物防治的新思路^[31,43-44]。

3 总结与展望

探讨 CRD 与 2 型炎症变应性疾病的 关系,能为其防治策略提供新的视角。借助现有的数据结果,医生及患者可以从另外的角度认识此类疾病,推动“个性化”诊疗方案发展,比如何时为哮喘患者抽血进行炎症指标检测,以期获得的数值能更准确地反应疾病严重程度^[5]。基于生物钟规律的用药方案能最大限度提高药物治疗的效果,限时喂养等行为学疗法的出现扩展了 2 型炎症变应性疾病的 治疗方法。虽然技术的更新一定程度上推动了生物钟研究的进展,但在过敏领域的研究中,大多数研究者仍面临着需要多次采集临床样本的难题,我们仍需加快高新技术的转化和应用,以此更深入地探究 CRD 与

2型炎症变应性疾病的分子机制,从而确定此类疾病发生发展的共同靶点,为靶向治疗的突破奠定理论基础。

参考文献:

- [1] Fishbein AB, Knutson KL, Zee PC. Circadian disruption and human health[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(19):e148286.
- [2] Koidl L, Rohrhofer J, Untersmayr E. Time matters: The circadian rhythm in intestinal homeostasis and food allergy[J]. *Allergy*, 2021, 76(9):2931–2933.
- [3] Maidstone RJ, Turner J, Vetter C, et al. Night shift work is associated with an increased risk of asthma[J]. *Thorax*, 2021, 76(1):53–60.
- [4] Duan J, Greenberg EN, Karri SS, et al. The circadian clock and diseases of the skin[J]. *FEBS Lett*, 2021, 595(19):2413–2436.
- [5] 程冯丽,张艳廷,康瑞,等.生物钟调控呼吸道过敏性疾病的研究新进展[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(18):1377–1380.
- [6] Nakao A. Circadian regulation of the biology of allergic disease: Clock disruption can promote allergy[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:1237.
- [7] Hu L, Li G, Shu Y, et al. Circadian dysregulation induces alterations of visceral sensitivity and the gut microbiota in Light/Dark phase shift mice[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13:935919.
- [8] Cheng FL, An YF, Xue JM, et al. Circadian rhythm disruption exacerbates Th2-like immune response in murine allergic airway inflammation[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2022, 12(5):757–770.
- [9] 中华医学会变态反应学分会. 2型炎症性疾病机制及靶向治疗专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(42):3349–3373.
- [10] Roenneberg T, Mrosovsky M. The circadian clock and human health[J]. *Curr Biol*, 2016, 26(10):R432–443.
- [11] Cheng FL, An YF, Han ZQ, et al. Period2 gene regulates diurnal changes of nasal symptoms in an allergic rhinitis mouse model[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2020, 10(11):1236–1248.
- [12] Kim HK, Kim HJ, Kim JH, et al. Asymmetric expression level of clock genes in left vs. right nasal mucosa in humans with and without allergies and in rats: Circadian characteristics and possible contribution to nasal cycle[J]. *PLoS One*, 2018, 13(3):e0194018.
- [13] 张艳廷,曹济民,赵长青.生物钟原理及其对变应性鼻炎的调控[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 33(1):1–4.
- [14] Nakamura Y, Nakano N, Ishimaru K, et al. Inhibition of IgE-mediated allergic reactions by pharmacologically targeting the circadian clock[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(4):1226–1235.
- [15] 程冯丽,祁雪萍,赵长青,等.内源性糖皮质激素对小鼠变应性鼻炎免疫反应的影响[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 53(10):757–764.
- [16] 余少卿,王向东,徐睿,等.变应性鼻炎的外科手术治疗专家共识(2022,上海)[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2022, 28(1):7–17.
- [17] 张竞莹,李璐鑫,冀永进,等.单侧翼管神经切断术治疗变应性鼻炎的疗效及影响因素分析[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2020, 26(6):666–669.
- [18] Hazan G, Fox C, Eiden E, et al. Effect of the COVID-19 Lockdown on Asthma Biological Rhythms[J]. *J Biol Rhythms*, 2022, 37(2):152–163.
- [19] Durrington HJ, Krakowiak K, Meijer P, et al. Circadian asthma airway responses are gated by REV-ERB α [J]. *Eur Respir J*, 2020, 56(6):1902407.
- [20] Chen HC, Chen YC, Wang TN, et al. Disrupted expression of circadian clock genes in patients with bronchial asthma[J]. *J Asthma Allergy*, 2021, 14:371–380.
- [21] Chinnapaiyan S, Dutta RK, Devadoss D, et al. Role of non-coding RNAs in lung circadian clock related diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(8):3013.
- [22] Jaworek AK, Szepietowski JC, Hałubiec P, et al. Melatonin as an antioxidant and immunomodulator in atopic dermatitis—a new look on an old story: A review[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(8):1179.
- [23] Park G, Jung YS, Park MK, et al. Melatonin inhibits attention-deficit/hyperactivity disorder caused by atopic dermatitis-induced psychological stress in an NC/Nga atopic-like mouse model[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):14981.
- [24] Yeo H, Ahn SS, Jung E, et al. Transcription factor EGR1 regulates the expression of the clock gene PER2 under IL-4 stimulation in human keratinocytes[J]. *J Invest Dermatol*, 2022, 142(10):2677–2686. e2679.
- [25] Vaughn AR, Clark AK, Sivamani RK, et al. Circadian rhythm in atopic dermatitis—Pathophysiology and implications for chronotherapy[J]. *Pediatr Dermatol*, 2018, 35(1):152–157.
- [26] Thi Huong Nguyen L, Choi MJ, Shin HM, et al. Seungmagalgeun-tang, a traditional herbal formula, alleviates skin inflammation and depression-like behavior in atopic dermatitis mice under sleep deprivation conditions[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022:1307173.
- [27] Chang YS, Tsai CC, Yang PY, et al. Topical melatonin exerts immunomodulatory effect and improves dermatitis severity in a mouse model of atopic dermatitis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3):1373.
- [28] Taghavi Ardakani A, Farrehi M, Sharif MR, et al. The effects of melatonin administration on disease severity and sleep quality in children with atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2018, 29(8):834–840.
- [29] Efthymakis K, Clemente E, Marchioni M, et al. An Exploratory gene expression study of the intestinal mucosa of patients with non-celiac wheat sensitivity[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6):1969.
- [30] 左晓彤,吴巧凤.肠道疾病与生物钟节律紊乱关系研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(18):2363–2366.
- [31] Tuganbaev T, Mor U, Bashardes S, et al. Diet diurnally regulates

- small intestinal microbiome-epithelial-immune homeostasis and enteritis[J]. *Cell*, 2020, 182(6):1441–1459. e1421.
- [32] Vuillemin PJ, O'hely M, Collier F, et al. Maternal carriage of *Prevotella* during pregnancy associates with protection against food allergy in the offspring[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):1452.
- [33] Goldberg MR, Mor H, Magid Neriya D, et al. Microbial signature in IgE-mediated food allergies[J]. *Genome Med*, 2020, 12(1):92.
- [34] Zhen Y, Ge L, Xu Q, et al. Normal light-dark and short-light cycles regulate intestinal inflammation, circulating short-chain fatty acids and gut microbiota in period2 gene knockout mice[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:848248.
- [35] 黄文雅, 陆付耳, 董慧. 肠道菌群失调与生物钟紊乱的相关性[J]. *中国病理生理杂志*, 2015, 31(5):950–955.
- [36] Upasham S, Thai K, Muthyala R, et al. Flexible, low volume detection of chronobiology biomarkers from human sweat[J]. *Analyst*, 2020, 145(3):784–796.
- [37] Möller-Levet CS, Laing EE, Archer SN, et al. Diurnal and circadian rhythmicity of the human blood transcriptome overlaps with organ- and tissue-specific expression of a non-human primate[J]. *BMC Biol*, 2022, 20(1):63.
- [38] Mei W, Jiang Z, Chen Y, et al. Genome-wide circadian rhythm detection methods; systematic evaluations and practical guidelines[J]. *Brief Bioinform*, 2021, 22(3):bbaa135.
- [39] Jacob H, Curtis AM, Kearney CJ. Therapeutics on the clock; Circadian medicine in the treatment of chronic inflammatory diseases[J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 182:114254.
- [40] McMurray JC, Waters AM, Macomb CV, et al. Circadian and seasonal variations in subcutaneous allergen immunotherapy reactions[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2021, 127(5):595–596.
- [41] Lee JY, Jung E, Yeo H, et al. The natural janus kinase inhibitor agerarin downregulates interleukin-4-induced PER2 expression in HaCaT keratinocytes[J]. *Molecules*, 2022, 27(13):4205.
- [42] Guttman-Yassky E, Thaçi D, Pangan AL, et al. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(3):877–884.
- [43] Segers A, Desmet L, Sun S, et al. Night-time feeding of *Bmal1*^{-/-} mice restores SCFA rhythms and their effect on ghrelin[J]. *J Endocrinol*, 2020, 245(1):155–164.
- [44] Desmet L, Thijs T, Mas R, et al. Time-restricted feeding in mice prevents the disruption of the peripheral circadian clocks and its metabolic impact during chronic jetlag[J]. *Nutrients*, 2021, 13(11):3846.

(收稿日期:2023-03-17)

本文引用格式:李瀚雄,程冯丽,祁雪萍,等. 生物钟紊乱对2型炎症变应性疾病的影响研究[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2024, 30(3):116–120. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202423079

Cite this article as:LI Hanxiong, CHENG Fengli, QI Xueping, et al. Research progress on the regulation of type 2 inflammatory allergic diseases by circadian rhythm disorders[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2024, 30(3):116–120. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202423079