

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202625176

· 论 著 ·

神经介素 U 诱导变应性鼻炎小鼠模型 嗜酸性粒细胞激活的机制初探

朱晓佳,张皓翔,王艳杰,段鸿英,王璐瑶,程冯丽,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: **目的** 探讨一种源于神经末梢的神经肽,即神经介素 U 对变应性鼻炎 (AR) 小鼠模型嗜酸性粒细胞 (EOS) 的调控机制。**方法** 先通过卵清蛋白 (OVA) 腹腔注射和鼻腔激发建立小鼠 AR 模型,以 PBS 作为对照。然后获取该 AR 及对照组小鼠的三叉神经节 (TG),采用转录组测序技术全面分析基因表达谱;首先利用患者手术标本进行验证,再通过 OVA 联合神经介素 U 滴鼻观察 AR 小鼠鼻过敏症状的变化。进一步采用流式细胞术检测肺泡灌洗液 (BALF) 中 EOS 的比例。将神经介素 U 与人外周血分离提纯的 EOS 体外培养并进行转录组测序,探讨神经介素 U 对 EOS 的作用机制。**结果** TG 测序结果提示 AR 小鼠神经肽释放通路显著上调,神经介素 U 表达水平显著升高,免疫荧光显示 TG 感觉神经元细胞标志物与神经介素 U 共定位。与对照组相比,OVA 组症状评分显著升高。BALF 中 EOS 比例显著升高,且在 OVA 联合神经介素 U 滴鼻组该 EOS 比例进一步升高。采用中和抗体抑制神经介素 U 的表达后,该 EOS 比例显著降低,差异具有统计学意义。**结论** TG 神经介素 U 在 OVA 组显著上调,且神经介素 U 可能通过肿瘤坏死因子信号通路促进 AR 中 EOS 的趋化和粘附。

关 键 词: 变应性鼻炎;三叉神经节;神经介素 U;嗜酸性粒细胞;动物模型

中图分类号:R765.21

Novel insight into neuromedin U-induced eosinophils activation and recruitment in allergic rhinitis model in mouse

ZHU Xiaojia, ZHANG Haoxiang, WANG Yanjie, DUAN Hongying, WANG Luyao, CHENG Fengli, 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: **Objective** To study explores the role of neuromedin U, a neuropeptide derived from sensory nerve terminals, in governing eosinophils (EOS) activation and recruitment in allergic rhinitis (AR) mouse model. **Methods** An AR mouse model was established via intraperitoneal ovalbumin (OVA) sensitization and intranasal challenge, with PBS as a control. Trigeminal ganglion (TG) from AR and control mice were subjected to transcriptomic sequencing to profile differential gene expression. The surgical specimens of AR patients were used for verification, and then the changes of nasal symptoms in AR mice were observed through OVA combined with nasal drip of neurokinin U. EOS proportions in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) were quantified using flow cytometry. Bulk RNA sequencing was performed on neuromedin U-treated human peripheral blood-derived EOS to explore the mechanism of action of neurointerin U on EOS. **Results** Transcriptomic analysis revealed marked upregulation of neuropeptide release pathways in AR mice, with elevated neuromedin U expression in TGs and immunofluorescence-confirmed neuromedin U co-localization with sensory neuronal markers. OVA-challenged mice exhibited significantly higher symptom scores and BALF EOS proportions compared to the controls, which were further amplified by neuromedin U co-administration. Neuromedin U neutralization via anti-neuromedin U antibodies attenuated EOS infiltration. **Conclusion** Neuromedin U is significantly upregulated in OVA group, and may promote the chemotaxis and adhesion of EOS in AR through the tumor necrosis factor signaling pathway.

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82171119,81870707,82201263);国家重点研发计划(2023YFC2507900)。

第一作者简介:朱晓佳,女,在读硕士研究生,医师;张皓翔,男,在读博士研究生,医师。朱晓佳与张皓翔对本文有同等贡献,为并列第一作者。

通信作者简介:赵长青,男,博士,主任医师。

Keywords: Allergic rhinitis; Trigeminal ganglion; Neuromedin U; Eosinophils; Animal model

变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 作为全球高发的慢性气道炎症性疾病,仍面临严峻挑战^[1]。除鼻腔局部辅助型 T 细胞 2 (T helper 2 cell, Th2) 型炎症反应外,近年研究证实神经-免疫互作网络在 AR 病理进程中发挥关键调控作用^[2]。相比较而言,副交感神经对 AR 的调控机制关注较多^[3],而作为鼻腔感觉传入初级中枢的三叉神经节 (trigeminal ganglion, TG) 的神经免疫调控作用,知之甚少。

TG 富含神经肽分泌神经元,这些神经元在呼吸道炎症中具有多维度调控功能^[4]。其对嗜酸性粒细胞 (eosinophils, EOS) 的作用机制文献报道较少。神经肽受体广泛分布于免疫细胞表面^[5],可通过激活免疫细胞表面受体,促进白细胞介素 (interleukin, IL)-5、IL-13 等 Th2 型细胞因子释放,从而增强 2 型炎症反应^[6]。许多神经肽,如 P 物质、神经介素 U 等,对固有免疫细胞具有多维度调控作用:①激活肥大细胞引发 Ca^{2+} 内流,促进组胺、前列腺素 D2 等介质脱颗粒;②通过巨噬细胞自分泌环路上调 IL-6 表达,重塑 M2 型免疫表型;③增强 EOS 的浸润^[7-10]。作为 AR 鼻腔黏膜浸润的核心效应细胞,EOS 的活化程度与疾病严重程度密切相关。此类神经肽是否通过三叉神经-免疫轴形成多靶点调控网络,以及其在 AR 微环境中是否和如何调控 EOS 等,目前尚不清楚^[10]。

1 资料与方法

1.1 实验动物

48 只 6 周龄雄性 C57BL/6 小鼠购自山西医科大学实验动物中心。动物饲养于特定无病原体环境,自由摄食饮水,湿度 $(35 \pm 5)\%$,温度 $(22.5 \pm 1.5)^\circ\text{C}$ 。所有动物置于光控房间 (12 h 昼夜节律),实验方案经山西医科大学机构动物福利与使用委员会批准 (批号 15657),参照既往方法建立卵清蛋白 (ovalbumin, OVA) 敏感的 AR 动物模型^[11]。

1.2 TG 的分离、转录组测序与分析

该部分实验动物分为两组,造模完成后分别取对照组 (NC) 和 AR 组的 TG 组织,分装至冻存管液氮速冻, -80°C 保存并于干冰状态下运输至测序中心进行批量 RNA 提取、质量评估及后续测序流程。差异基因筛选采用 edgeR ($\log_2 |FC| > 2$ 且 $P \leq 0.05$),对显著差异表达基因及候选模块内的潜在

关键基因采用 cluster Profiler 工具分别进行基因本体论 (gene ontology, GO) 和京都基因组百科全书 (kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路分析。

1.3 患者样本收集

本研究共招募 6 例 AR 患者及 6 例单纯鼻骨骨折无其他鼻部症状受试者,均来自山西医科大学第二临床医学院 (太原,中国)。AR 患者诊断均依据中国 AR 诊断和治疗指南^[1]。本研究经医院人体伦理委员会批准 (批号 [2023] YX [063]),所有患者均签署了知情同意书。

1.4 神经介素 U 激发的动物模型的建立

将 C57BL/6 小鼠随机分为 4 组,即阴性对照组、OVA 阳性对照组、OVA 联合神经介素 U 组、OVA 与神经介素 U 联合抗神经介素 U IgG 干预组,阴性对照组小鼠腹腔注射、滴鼻激发用 PBS 代替,其余各组均给予 OVA。神经介素 U 刺激组每日经鼻腔给予 $20 \mu\text{g}$ 神经介素 U^[12],抗神经介素 U IgG 组则在神经介素 U 刺激基础上额外给予 $20 \mu\text{g}$ 抗神经介素 U 鼻用制剂,所有动物均连续 7 d 接受 $20 \mu\text{L}$ 鼻腔给药。

1.5 免疫荧光

采用免疫荧光方法参照既往方法检测的小鼠鼻黏膜组织标本中嗜酸性粒细胞过氧化物酶 (eosinophil peroxidase, EPX) (货号 ab238506,美国 abcam 公司,浓度 1:200) 蛋白的表达情况,小鼠 TG 中神经介素 U (货号 ab229635,美国 abcam 公司,浓度 1:100) 与 PGP9.5 (货号 108986,美国 abcam 公司,1:250) 及其神经介素 U 与 ChAT (货号 ab181023,美国 abcam 公司,浓度 1:100) 的共表达情况,染色结束后使用荧光显微镜进行拍照。使用 Image J 软件进行图像分析,选取 3 个代表性样本,从每个样本的 6 个不同区域选取图像进行定量分析,其中感兴趣的区域应能代表组织样本中的结构。

1.6 EOS 比例流式细胞术检测

细胞表面标记染色采用抗鼠 CD45 抗体 (Elabscience, 武汉,中国) 抗鼠 CD11b 抗体 (Elabscience),严格按说明书操作,以 CD45+CD11b+ 表型细胞作为 EOS 判定标准。

1.7 EOS 的分选、培养与转录组测序

1.7.1 流式细胞术分选细胞 采用 BD FACStar PLUS 流式细胞仪系统 (配备非矩形窗分选增强模

块, Becton-Dickinson 公司, 美国圣何塞) 进行细胞分选。实验配置如下: 采用 Inova 90 氩离子激光器 (Coherent 公司, 美国帕洛阿尔托), 波长 488 nm, 功率 200 mW。分选模式采用常规 R 模式, 通过三重偏转/细胞滴检测。利用前向散射与侧向散射点阵图设定两个分选窗口 (A 群与 B 群细胞)。数据采集采用 CellQuest 软件版本 1.2.2 (Becton-Dickinson)^[13]。

1.7.2 EOS 转录组的测序与分析 分选后得到的 EOS (1×10^6 细胞/mL) 分为两组, NC 组和神经介素 U 组^[14], 每组设置 3 个生物学重复进行 mRNA 测序。随后, 两组 EOS 分别置于含有和不含有神经介素 U 的培养体系中持续作用 24 h 后交予公司处理。

测序后通过 DEseq2 软件进行差异表达基因检测, 设定阈值 $\log_2 |FC| > 2$ 且 $P < 0.05$ 。并运用 ClusterProfiler 进行 GO/KEGG 富集分析。此外, 通过 ClusterProfiler 包对基因列表按 logFC 值进行排序后执行基因集富集分析 (gene set enrichment analysis, GSEA)。

1.8 统计学方法

统计分析采用 GraphPad Prism V8 软件完成, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。方差齐时两组间采用差异比较未配对 t 检验, 3 个及以上组间的差异比较采用单因素方差分析 (ANOVA), 采用 Scheffe's 检验。Pearson 相关性检验用于评估变量间的相关性。以 $P < 0.05$ 视为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 转录组结果提示 AR 小鼠模型的 TG 神经介素 U 表达水平升高

本研究通过 OVA 腹腔注射联合滴鼻激发构建 AR 小鼠模型, 转录组测序分析显示, 组内重复性好, 且与对照组相比, AR 组小鼠 TG 中共鉴定出 959 个差异表达基因, 其中 919 个基因显著上调, 40 个基因显著下调 (图 1A~C)。值得注意的是, 神经肽神经介素 U 的表达水平在 AR 组显著升高。KEGG 通路富集分析表明, 差异基因主要参与 Ca^{2+} 信号通路调控及胆固醇代谢过程 (图 1D、E), 提示 AR 小鼠 TG 中神经肽释放相关机制可能被激活。为进一步验证神经介素 U 在 TG 中的表达变化, 免疫荧光染色结果显示, AR 组小鼠 TG 内神经介素 U 阳性信号强度显著高于对照组 (图 1F、G), 且神经介素 U 与泛神经标记物 PGP 9.5 共定位, 证实神经介素 U 主要定位于神经元细胞 (图 1H)。

2.2 AR 患者鼻黏膜中神经介素 U 表达显著上调

为明确神经介素 U 的细胞来源, 本研究通过多重免疫荧光染色技术检测发现, 神经介素 U 在健康人群鼻黏膜组织中呈基础性表达, 且免疫荧光共定位分析显示, 神经介素 U 主要定位于胆碱能神经元 (ChAT+) 及感觉神经元 (TRPM8+), 见图 2A、B。定量分析表明, 神经介素 U 蛋白在健康人群鼻黏膜组织中的基础表达水平较低, 而 AR 患者鼻黏膜组织中神经介素 U 蛋白的表达水平显著上调, 统计学分析显示组间差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 2C~F。

2.3 外源性神经介素 U 加剧 AR 小鼠模型的 EOS 浸润

为探究外源性神经介素 U 对 AR 病理进程的调控作用, 本研究通过 OVA 致敏联合神经介素 U 滴鼻构建 AR 小鼠模型。与单纯 OVA 组相比, OVA 联合神经介素 U 组小鼠的挠鼻和喷嚏行为学症状频率显著升高, 血清总 IgE 水平亦显著增加; 而经神经介素 U 中和抗体干预后, 上述症状及 IgE 水平均显著降低 (图 3A~C)。组织病理学分析显示, OVA 联合神经介素 U 组小鼠鼻黏膜和肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 中 EOS 浸润水平较 OVA 组进一步加剧, 该效应可被中和抗体干预所逆转 (图 3D、E)。为验证神经介素 U 对 EOS 活化的直接调控作用, 流式细胞术检测结果表明, OVA 联合神经介素 U 组小鼠 BALF 及肺组织中 EOS 绝对计数均显著高于 OVA 组 (图 3F、G); 免疫荧光染色结果显示, 鼻黏膜组织中 EOS 活化标志物 EPX 的表达水平在 OVA 联合神经介素 U 组显著上调, 而中和抗体干预可完全逆转上述表型 (图 3H、I)。以上结果表明, 神经介素 U 通过促进 EOS 的募集与活化, 在 AR 的炎症级联反应中发挥关键作用。

2.4 EOS 转录组结果提示肿瘤坏死因子信号通路可能参与神经介素 U 促进 EOS 的激活

为了阐明神经介素 U 调控 EOS 活化的分子机制, 本研究通过转录组测序分析神经介素 U 的效应。将 EOS 经神经介素 U 刺激 24 h 后, 进行转录组测序, 结果表明与对照组相比, 神经介素 U 处理组共鉴定出 302 个显著上调差异基因及 188 个显著下调基因 (图 4A、B)。GO 功能富集分析显示, 差异基因主要参与细胞黏附分子活性调控及白细胞趋化迁移 (图 4C), 提示神经介素 U 可能通过增强 EOS 粘附能力促进其组织浸润。KEGG 富集分析发现, 差异基因显著富集于趋化因子信号通路、肿瘤坏死

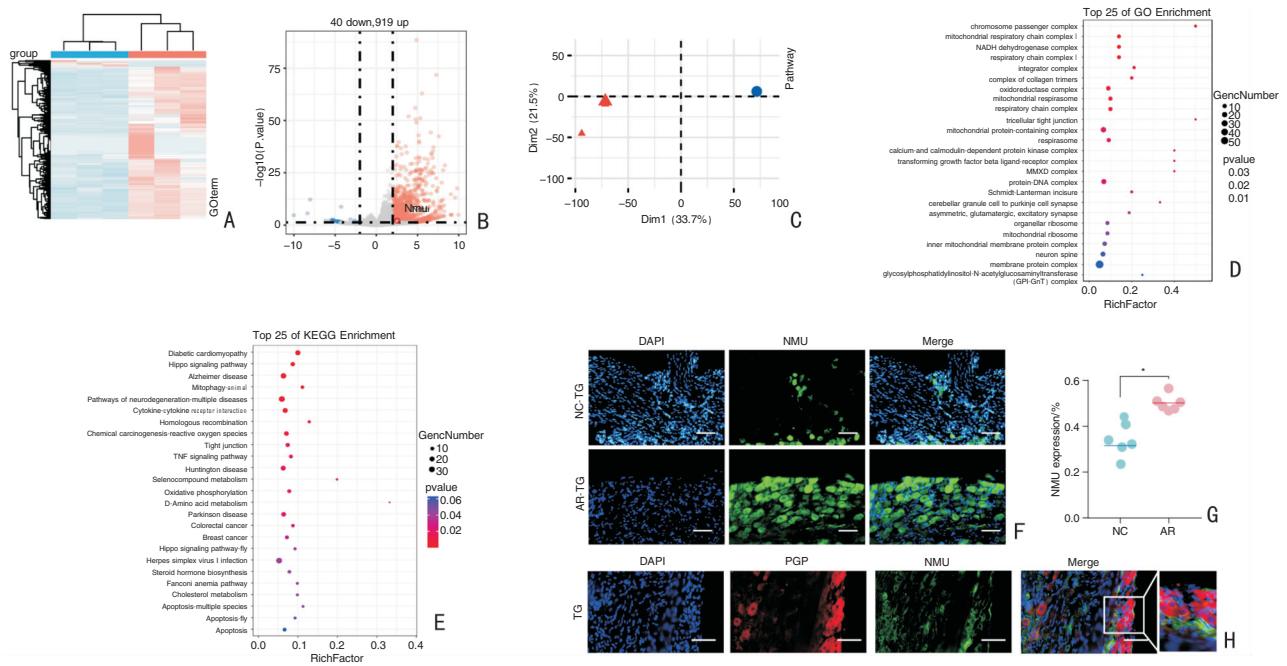


图 1 AR 小鼠 TG 的神经介素 U 表达显著上调,与感觉神经元共定位 A:各组基因表达热图;B:火山图显示上调基因(红色)、下调基因(蓝色)及无显著变化基因(灰色);C:对照组与 AR 组样本的主成分分析;D:差异基因 GO 富集分析;E:差异基因 KEGG 通路富集分析;F、G:对照组和 AR 组小鼠 TG 中神经介素 U 的表达及其半定量分析 (F:免疫荧光 $\times 400$);H: TG 中泛神经标记物 PGP 9.5 和神经介素 U 的共定位 (比例尺 = $30\ \mu\text{m}$,免疫荧光 $\times 400$) 注:AR(变应性鼻炎);GO(基因本体论);KEGG(京都基因组百科全书);NMU(神经介素 U);TG(三叉神经节)。下同。

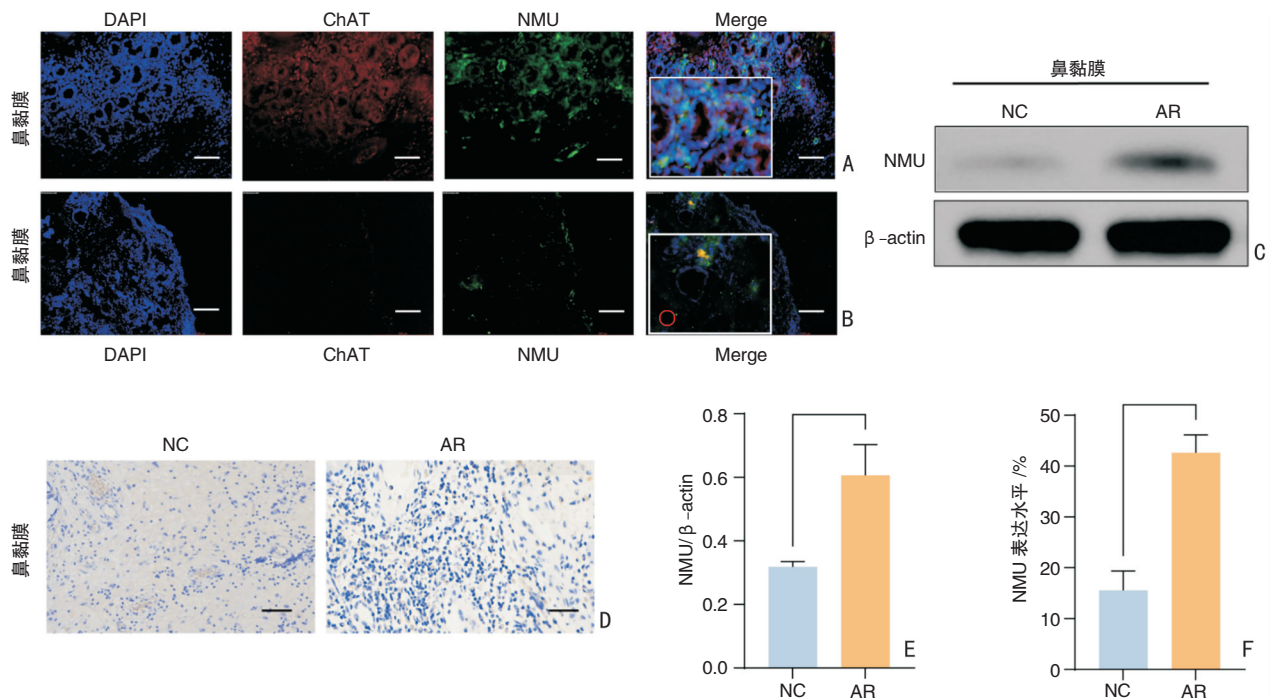


图 2 AR 患者中鼻黏膜中神经介素 U 表达显著上调 A、B:AR 患者手术标本鼻黏膜中胆碱能神经元标志物 ChAT 和感觉神经标记物 TRPM8 与神经介素 U 的共定位 (免疫荧光 $\times 200$);C:鼻黏膜中神经介素 U 的蛋白表达;D:AR 患者鼻黏膜标本中神经介素 U 表达 (免疫组化 $\times 400$);E:蛋白印迹的半定量结果;F:神经介素 U 的半定量分析 注:比例尺 = $60\ \mu\text{m}$ 。

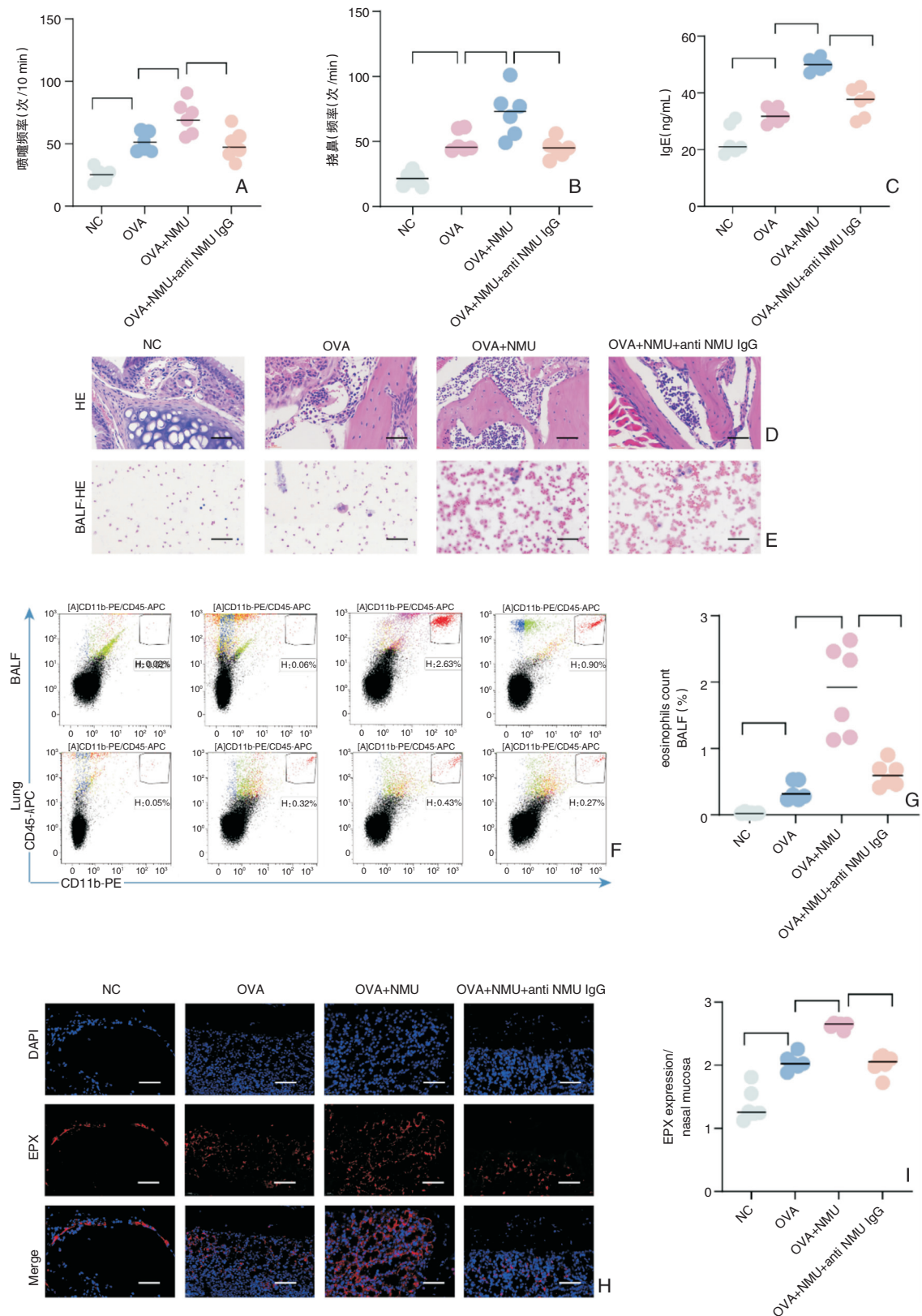


图 3 神经介素 U 促进 AR 小鼠模型的 EOS 激活 A、B:症状学评估;C:血清 IgE 的浓度;D、E:鼻黏膜的 HE 染色和肺泡灌洗液涂片 (HE $\times 400$);F、G:肺泡灌洗液和肺中 EOS 检测;H、I:鼻黏膜中 EPX 的表达及其半定量分析 (免疫荧光 $\times 400$) 注: OVA(卵清蛋白);EOS(嗜酸性粒细胞);EPX(嗜酸性粒细胞过氧化物酶);BALF(肺泡灌洗液);比例尺 = 30 μm 。

因子信号通路及 IL-17 信号通路(图 4D)。值得注意的是,GSEA 证实,神经介素 U 显著上调肿瘤坏死因子信号相关基因集(图 4E)。上述结果表明,神经介素 U 可能通过激活趋化因子受体及炎性介质(如 IL-17、肿瘤坏死因子)的级联反应,驱动 EOS 的趋化及粘附。

3 讨论

本研究通过动物-分子多维度实验体系,系统

探讨了神经介素 U 在 AR 发病过程中对 EOS 的调控作用及其机制。转录组测序结果表明,AR 小鼠 TG 中神经介素 U 表达水平较健康对照组显著升高,提示神经介素 U 可能通过神经-免疫交互作用参与 AR 的病理进程。动物实验进一步证实,神经介素 U 干预组(OVA 联合神经介素 U)小鼠 BALF 中 EOS 浸润增加。KEGG 通路富集分析揭示,神经介素 U 可能通过激活肿瘤坏死因子信号通路驱动 EOS 趋化和粘附。

本研究提示,感觉神经对于 AR 具有促进作用。

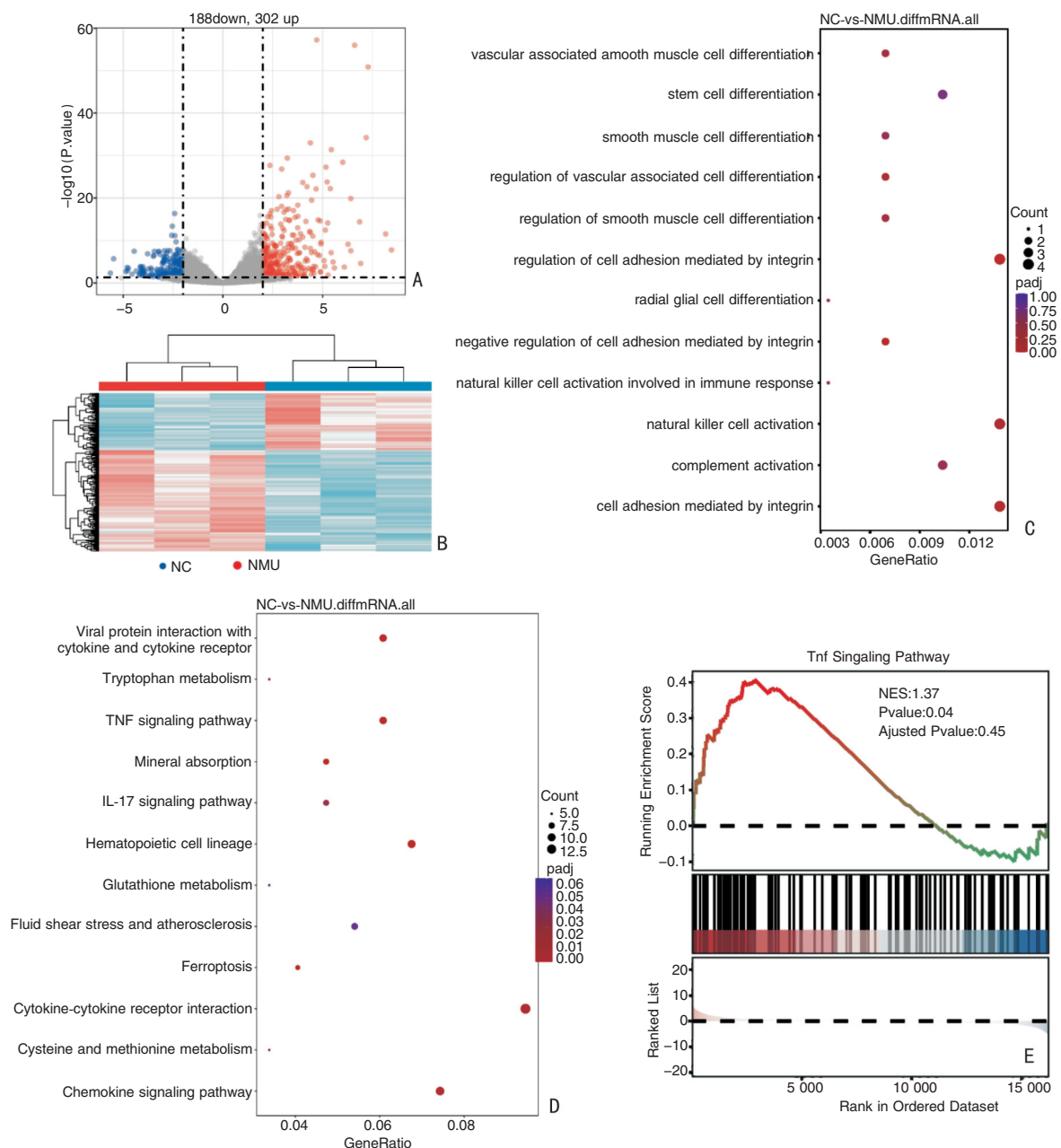


图 4 神经介素 U 可能通过肿瘤坏死因子信号通路促进 EOS 的激活 A:火山图显示上调基因(红色)、下调基因(蓝色)及无显著变化基因(灰色);B:热图;C:差异表达基因 GO 富集分析;D:KEGG 通路富集分析;E:肿瘤坏死因子信号通路富集分析

通过对 TG 的转录组结果分析测定发现差异基因显著富集于 Ca^{2+} 信号通路和胆固醇代谢通路,而胆固醇代谢通路的激活则可能影响神经元膜稳定性及神经递质囊泡转运^[4]。综合上述证据推论,AR 模型小鼠 TG 内存在神经肽的异常释放。该研究结果外科神经调控干预 AR 提供了新的理论依据,可能有助于开发针对神经源性炎症的靶向治疗策略^[15]。

文献报道 AR 患者鼻黏膜神经介素 U 的表达显著升高^[3]。本研究发现 TG 神经肽神经介素 U 表达显著上调,且神经介素 U 与感觉神经元共定位。这些结果从一个侧面佐证了这样一种观点,即 TG 中的神经肽,如神经介素 U,可能通过轴突反射机制逆向释放至鼻黏膜微环境;此外,本研究发现神经介素 U 还可以来源于嗜酸性粒细胞,既往研究也提示免疫细胞如单核细胞和树突状细胞表达神经介素 U^[16]。最新研究表明,神经介素 U 激活多种免疫细胞促进 2 型炎症^[10]。如神经介素 U 通过激活外周血 ILC2 的 ERK 信号通路促进 Th2 型细胞因子(IL-5、IL-13)释放^[17]。Ye 等^[10]证实神经介素 U 通过与其受体神经介素 UR1 结合,激活 2 型淋巴细胞(Th2、Tc2、ILC2)和 EOS,诱导细胞迁移、2 型细胞因子(IL-5、IL-13)分泌及脱颗粒,但对相关机制探索较少。

本研究还发现体外实验条件下神经介素 U 可诱导 EOS 活化,对 EOS 测序分析表明该机制涉及肿瘤坏死因子和 IL-17 信号通路,与文献报道有关小肠 EOS 的活化结果以及 Ye 等^[10]发现神经介素 U 能够促进气道 EOS 迁移和脱颗粒基本一致。

如何解读本研究发现的 TG 感觉神经元与神经介素 U 免疫荧光共定位,以及体外培养条件下神经介素 U 诱导 EOS 活化的结果,对于提升神经免疫在 AR 发病机制中的认识至关重要。

其一是基于近年来有关体脑轴的最新研究^[4,18-19],我们团队在既往神经免疫系列研究的基础上,提出了鼻-脑轴的理论^[15]。TG 神经元细胞可以合成神经介素 U 并借助所谓“轴索反射”逆向释放至鼻腔黏膜,促进其与趋化、募集至此的 EOS 发生联系。当然神经介素 U 也是鼻腔感觉神经初级中枢 TG 中的重要递质或介质,有可能参与其他的神经信号的上传。经由中枢的神经环路(如迷走神经背核和孤束核)及其对外周靶器官(如鼻腔)的调控是神经免疫研究从单一外周层面向中枢-外周双向调控迈进的实质性一步。如进食诱发的经由中枢调控的副交感神经释放的乙酰胆碱,作用于肺 ILC2

细胞的 Chrm4 受体,诱导其分泌 IL-5/IL-13,进而招募 EOS 并增强肺部 2 型免疫反应就是得到实验初步验证的一个案例^[20]。

其二是有关 AR 等气道炎症时 EOS 的调控机制。本研究聚焦于神经介素 U 对 EOS 的调控,通过转录组测序分析,提示神经介素 U 可能通过肿瘤坏死因子和 IL-17 信号通路实现对 EOS 的作用。这就为进一步从另外一个视角探讨 EOS 在神经免疫中的作用提供了初步的基础。EOS 调控机制的不断解码使气道炎症的发病机制研究不断向前迈进,这其中就有神经介素 U 等神经肽与 EOS 相互作用的研究及其贡献。

本研究还存在一定的局限性,如虽然发现 TG 中感觉神经元与神经肽共定位,但是具体的机制仍有待阐明。又如采用外周血进行流式分选 EOS 所得结果可能与 AR 鼻腔黏膜局部真实世界 EOS 存在一定差异^[21]。另外,虽然测序数据初步显示神经介素 U 可能通过调控肿瘤坏死因子信号通路促进 EOS 的趋化和粘附、进而促进 2 型炎症(与哮喘模型中的结果趋同^[10]),但具体作用网络仍需后续功能实验解析。综上所述,本研究为拓展气道炎症时神经肽神经介素 U 在 EOS 活化中的潜在作用提供了初步结果,但确切的分子机制有待后续研究完善。

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.
- [2] 赵长青,王艳杰,程冯丽,等. 上气道高反应性疾病的神经免疫机制及其研究进展[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 57(4): 510-514.
- [3] Ren X, Dong F, Zhuang Y, et al. Effect of neuromedin U on allergic airway inflammation in an asthma model[J]. Exp Ther Med, 2020, 19(2): 809-816.
- [4] Li Y, Liu S, Zhou K, et al. Neuromedin U programs eosinophils to promote mucosal immunity of the small intestine[J]. Science, 2023, 381(6663): 1189-1196.
- [5] Brighton PJ, Szekeres PG, Willars GB. Neuromedin U and its receptors: Structure, function, and physiological roles[J]. Pharmacol Rev, 2004, 56(2): 231-248.
- [6] Wallrapp A, Riesenfeld SJ, Burkett PR, et al. The neuropeptide neuromedin U amplifies ILC2-driven allergic lung inflammation[J]. Nature, 2017, 549(7672): 351-356.
- [7] Moriyama M, Sato T, Inoue H, et al. The neuropeptide neuromedin U promotes inflammation by direct activation of mast cells[J]

- J. Exp Med, 2005, 202(2): 217-224.
- [8] Moriyama M, Fukuyama S, Inoue H, et al. The neuropeptide neuromedin U activates eosinophils and is involved in allergen-induced eosinophilia[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2006, 290(5): L971-L977.
- [9] Wang H, Wu J, Zhang R. Effect of neurokinin-1 receptor knock-down on the expression of RANTES in allergic rhinitis[J]. Am J Rhinol Allergy, 2023, 37(6): 730-738.
- [10] Ye Y, Luo J, Zeng N, et al. Neuromedin U promotes human type 2 immune responses[J]. Mucosal Immunol, 2022, 15(5): 990-999.
- [11] Cheng F, An Y, Xue J, 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.
- [12] Klose CSN, Mählaköiv T, Moeller JB, et al. The neuropeptide neuromedin U stimulates innate lymphoid cells and type 2 inflammation[J]. Nature, 2017, 549(7671): 282-286.
- [13] Hilvering B, Hinks TSC, Stöger L, et al. Synergistic activation of pro-inflammatory type-2 CD8⁺T lymphocytes by lipid mediators in severe eosinophilic asthma[J]. Mucosal Immunol, 2018, 11(5): 1408-1419.
- [14] LeSuer WE, Kienzl M, Ochkur SI, et al. Eosinophils promote effector functions of lung group 2 innate lymphoid cells in allergic airway inflammation in mice[J]. J Allergy Clin Immunol, 2023, 152(2): 469-485. e10.
- [15] 赵长青,孙希才,万玉柱,等. 翼管神经切断术的原理与实践[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2024, 59(1): 51-56.
- [16] Hedrick JA, Morse K, Shan L, et al. Identification of a human gastrointestinal tract and immune system receptor for the peptide neuromedin U[J]. Mol Pharmacol, 2000, 58(4): 870-875.
- [17] Qi X, Zhou H, Wang Y, et al. Neuromedin U induces activation of peripheral group 2 innate lymphoid cells through the ERK pathway in allergic rhinitis patients[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2023, 184(1): 1-11.
- [18] Jarret A, Jackson R, Duizer C, et al. Enteric nervous system-derived IL-18 orchestrates mucosal barrier immunity[J]. Cell, 2020, 180(1): 50-63. e12.
- [19] Yang D, Jacobson A, Meerschaert KA, et al. Nociceptor neurons direct goblet cells via a CGRP-RAMP1 axis to drive mucus production and gut barrier protection[J]. Cell, 2022, 185(22): 4190-4205. e25.
- [20] Chen H, Zhou X, Liu T, et al. Postprandial parasympathetic signals promote lung type 2 immunity[J]. Neuron, 2025, 113(5): 670-683. e7.
- [21] Arnold IC, Munitz A. Spatial adaptation of eosinophils and their emerging roles in homeostasis, infection and disease[J]. Nat Rev Immunol, 2024, 24(12): 858-877.

(收稿日期:2025-04-10)

本文引用格式:朱晓佳,张皓翔,王艳杰,等. 神经介素 U 诱导变应性鼻炎小鼠模型嗜酸性粒细胞激活的机制初探[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2026,32(1):54-61. DOI:10. 11798/j. issn. 1007-1520. 202625176

Cite this article as:ZHU Xiaojia, ZHANG Haoxiang, WANG Yanjie, et al. Novel insight into neuromedin U-induced eosinophils activation and recruitment in allergic rhinitis model in mouse[J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2026,32(1):54-61. DOI:10. 11798/j. issn. 1007-1520. 202625176