

view[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(4): 556-564.

[13] 尤国华, 王云检, 张璐阳, 等. 胰腺癌神经浸润模型的研究进展[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(4): 346-350.

[14] FAN F, JIN L, YANG L. pH-sensitive nanoparticles composed solely of membrane-disruptive macromolecules for treating pancreatic cancer[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2021, 13(11): 12824-12835.

[15] WANG L, BI J, LI X, et al. Prognostic alternative splicing signature reveals the landscape of immune infiltration in pancreatic cancer[J]. J Cancer, 2020, 11(22): 6530-6544.

[16] 张彦收, 刘运江. 富亮氨酸 $\alpha 2$ 糖蛋白 1 在乳腺癌中的表达及其功能的生物信息学分析[J]. 中国普通外科杂志, 2022, 31(5): 640-647.

[17] HAN L, WANG W, DING W, et al. MiR-9 is involved in TGF- $\beta 1$ -induced lung cancer cell invasion and adhesion by targeting SOX7[J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(9): 2000-2008.

[18] LIU F, GUO L, XIN G, et al. miR-452 promotes cell metastasis and the epithelial to mesenchymal by targeting SOX7 in clear-cell renal-cell carcinoma[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(5): 8401-8408.

[19] 张晓宇, 苏建志, 任宗涛, 等. SOX7 在肾细胞癌中的表达及其对肾癌细胞生物学行为的影响[J]. 江苏大学学报(医学版), 2022, 32(2): 124-130.

[20] SULIDANKAZHA C, HAN W, HE T, et al. miR-146a inhibited pancreatic cancer cell proliferation by targeting SOX7[J]. J Healthc Eng, 2022, 2022: 2240605.

[21] HONG N, ZHANG E, XIE H, et al. The transcription factor Sox7 modulates endocardial cushion formation contributed to atrioventricular septal defect through Wnt4/Bmp2 signaling[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(4): 393.

(收稿日期: 2024-10-22 修回日期: 2024-12-05)

• 短篇论著 •

血清 TLR4、HIF-1 α 水平与过敏性鼻炎患者病情严重程度及鼻通气功能的关系研究*

丁 莲¹, 仲 鸣¹, 毛庆杰¹, 陈 楠², 孙小燕^{3 Δ}

1. 如皋市人民医院耳鼻喉科, 江苏如皋 226500; 2. 南通市口腔医院耳鼻喉科, 江苏南通 226500;
3. 如皋市人民医院耳鼻咽喉头颈外科, 江苏如皋 226500

摘要:目的 探究过敏性鼻炎患者血清 Toll 样受体 4(TLR4)、低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)水平及其与病情严重程度和鼻通气功能的关系。方法 选取 2022 年 5 月至 2024 年 5 月如皋市人民医院收治的 108 例过敏性鼻炎患者作为观察组, 根据病情严重程度分为轻度组(47 例)和中重度组(61 例), 另选择同期于如皋市人民医院体检的健康志愿者 108 例作为对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)对所有受试者血清 TLR4、HIF-1 α 水平进行检测; 使用综合鼻功能诊断系统对所有人员鼻通气功能进行评估; Pearson 分析过敏性鼻炎患者血清 TLR4、HIF-1 α 水平与鼻通气功能的相关性; 多因素 Logistic 回归分析过敏性鼻炎患者病情严重程度的影响因素; 绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 TLR4、HIF-1 α 水平对过敏性鼻炎患者病情严重程度的诊断价值。结果 与对照组相比, 观察组血清 TLR4、HIF-1 α 水平均上升($P < 0.05$), 随着病情加重, 患者血清 TLR4、HIF-1 α 水平进一步上升($P < 0.05$); 与对照组相比, 观察组鼻气道阻力(NAR)升高, 鼻腔容积(NCV)、鼻腔最小横截面积(NMCA)和鼻呼吸量(NS)降低($P < 0.05$), 随着病情加重, 患者 NAR 进一步升高, NCV、NMCA 和 NS 进一步降低($P < 0.05$); Pearson 分析结果表明, 血清 TLR4、HIF-1 α 水平与 NAR 呈正相关($P < 0.05$), 与 NCV、NMCA 和 NS 呈负相关($P < 0.05$); 多因素 Logistic 回归分析结果显示, NAR、NCV、NMCA、NS、TLR4、HIF-1 α 是过敏性鼻炎患者病情严重程度的影响因素($P < 0.05$); ROC 曲线结果表明, 血清 TLR4、HIF-1 α 水平联合诊断中重度过敏性鼻炎的曲线下面积为 0.903, 大于 TLR4($Z = 2.130, P = 0.033$)和 HIF-1 α ($Z = 2.722, P = 0.006$)单独诊断。结论 过敏性鼻炎患者血清 TLR4、HIF-1 α 水平升高, 二者与患者病情严重程度和鼻通气功能紧密相关。

关键词:过敏性鼻炎; Toll 样受体 4; 低氧诱导因子-1 α ; 病情严重程度; 鼻通气功能

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.07.020

文章编号:1673-4130(2025)07-0870-05

中图法分类号:R446.1

文献标志码:A

过敏性鼻炎是一种由鼻黏膜对吸入性过敏原如 其主要症状包括鼻塞、流涕、鼻痒和阵发性打喷嚏, 其中鼻通气功能异常是常见的并发症, 严重影响患者正

草、花粉、尘屑等产生的 I 型超敏反应所引起的疾病,

* 基金项目: 南通市基础科学研究和社会民生科技计划项目(MSZ202021)。

Δ 通信作者, E-mail: m94rco@163.com。

常的工作和生活^[1]。据调查统计,欧美国家过敏性鼻炎的患病率为 10.0%~30.0%^[2],中国的患病率为 17.6%,并且近年来有明显上升的趋势^[3]。过敏性鼻炎由过敏原与气道细胞等免疫球蛋白 E(IgE)抗体相互作用引发,过敏原的暴露途径包括吸入、摄入甚至接触等^[4]。因此,找到与过敏性鼻炎病情严重程度和鼻通气功能相关的生物标志物,评估其效能对于指导临床治疗和改善患者症状具有重要意义。近年来,有研究表明,炎症介质在过敏性鼻炎的发病机制中扮演着关键作用^[5]。Toll 样受体 4(TLR4)是含有约 939 个氨基酸残基的跨膜蛋白,负责识别入侵细菌等病原体,并通过触发炎症反应阻止感染,在人体先天免疫系统中发挥着核心作用。JING 等^[6]研究发现,过敏性鼻炎患者鼻黏膜组织中 TLR4 表达上调。低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)是细胞在低氧环境中表达的转录因子,在细胞适应低氧环境、调节能量代谢、影响疾病发展等方面发挥着关键作用^[7]。KOU 等^[8]研究发现,过敏性鼻炎患者 CD4⁺T 细胞中 HIF-1 α 表达上调。目前,分析血清 TLR4 和 HIF-1 α 水平变化与过敏性鼻炎患者病情严重程度及鼻通气功能之间关系的研究相对较少。基于此,本研究旨在探讨过敏性鼻炎患者血清 TLR4 和 HIF-1 α 水平与病情严重程度及鼻通气功能之间的关系,以期过敏性鼻炎患者病情评估和诊疗提供重要参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 5 月至 2024 年 5 月如皋市人民医院收治的 108 例过敏性鼻炎患者作为观察组,其中男 57 例,女 51 例;年龄 18~55 岁,平均(32.74 $\pm$ 6.36)岁;平均体重指数(BMI)为(23.25 $\pm$ 2.37)kg/m²。根据《变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015 年,天津)》^[9]临床分型标准对观察组患者的病情严重程度进行评估,并分为轻度组(47 例)和中重度组(61 例)。另选择同期于如皋市人民医院体检的健康志愿者 108 例作为对照组,其中男 56 例,女 52 例;年龄 18~50 岁,平均(31.56 $\pm$ 6.11)岁,平均 BMI(23.14 $\pm$ 2.28)kg/m²。观察组和对照组性别、年龄和 BMI 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经如皋市人民医院伦理委员会审批并同意,患者及家属同意并签字。纳入标准:(1)过敏性鼻炎的诊断符合《变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015 年,天津)》^[9]标准要求;(2)年龄 >18 岁;(3)病程 ≥ 1 年。排除标准:(1)入组前 1 个月内接受治疗;(2)合并鼻中隔偏曲、鼻腔鼻窦占位等其他鼻部疾病;(3)妊

娠期或哺乳期;(4)合并其他严重基础疾病。

1.2 方法

1.2.1 血清 TLR4、HIF-1 α 水平检测 所有受试者入组当天采集空腹外周静脉血 5 mL,4℃离心 10 min 收集上清液于-80℃保存备用。采用酶联免疫吸附试验对所有受试者血清 TLR4、HIF-1 α 水平进行检测,操作方法严格按照说明书进行,TLR4(ml027583)、HIF-1 α (ml058286)试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司。

1.2.2 鼻通气功能评估方法 使用英国 GM 公司提供的 NR6 型鼻阻力仪、A1 型鼻声反射仪及 NV1 型鼻呼吸量仪组成的综合鼻功能诊断系统,对两组人员的鼻通气功能进行评估。测定指标和方法如下。(1)NR6 型鼻阻力仪检测鼻气道阻力(NAR):在安静环境中进行测试,确保相对湿度维持在 30%~70%,室内温度控制在 20~25℃。受试者需静坐 15 min 后开始测试,测试时要求受试者进行平稳呼吸,并记录在 150 Pa 压力下的 NAR。(2)A1 型鼻声反射仪检测鼻腔容积(NCV)和鼻腔最小横截面积(NMCA),测试环境、温度和湿度条件应与鼻阻力测试保持一致。(3)NV1 型鼻呼吸量仪检测鼻呼吸量(NS),要求受检者保持坐姿,测量其平静呼吸状态下两侧鼻腔的呼气量和吸气量,并计算 20 s 内的总 NS。NS 的计算公式为左鼻呼气量+右鼻呼气量+左鼻吸气量+右鼻吸气量。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计学软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 分析过敏性鼻炎患者血清 TLR4、HIF-1 α 水平与鼻通气功能的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析过敏性鼻炎患者病情严重程度的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 TLR4、HIF-1 α 水平对过敏性鼻炎患者病情严重程度的诊断价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组和观察组血清 TLR4、HIF-1 α 水平比较 与对照组比较,观察组血清 TLR4、HIF-1 α 水平均上升($P<0.05$),见表 1。

2.2 轻度组和中重度组血清 TLR4、HIF-1 α 水平比较 与轻度组比较,中重度组血清 TLR4、HIF-1 α 水平均上升($P<0.05$),见表 2。

2.3 对照组和观察组鼻通气功能比较 与对照组比

较, 观察组 NAR 升高 ($P < 0.05$), NCV、NMCA 和 NS 降低 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 对照组和观察组血清 TLR4、HIF-1α 水平比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	TLR4(ng/L)	HIF-1α(μg/L)	
对照组	108	12.43±2.82	262.14±58.42	
观察组	108	31.04±7.28	537.49±124.37	
<i>t</i>		24.772	20.825	
<i>P</i>		<0.001	<0.001	

表 2 轻度组和中重度组血清 TLR4、HIF-1α 水平比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	TLR4(ng/L)	HIF-1α(μg/L)	
轻度组	47	24.31±5.36	436.28±96.34	
中重度组	61	36.22±7.64	615.47±134.57	
<i>t</i>		9.097	7.726	
<i>P</i>		<0.001	<0.001	

表 3 对照组和观察组鼻通气功能比较($\bar{x} \pm s$)					
组别	<i>n</i>	NAR	NCV	NMCA	NS
		[kPa/(s·L)]	(cm ³)	(cm ²)	(L)
对照组	108	1.79±0.21	19.16±2.62	0.62±0.18	8.47±1.62
观察组	108	2.56±0.31	14.70±2.14	0.51±0.14	6.76±1.42
<i>t</i>		21.371	13.701	5.013	8.249
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 轻度组和中重度组鼻通气功能比较 与轻度组比较, 中重度组 NAR 升高 ($P < 0.05$), NCV、NMCA 和 NS 降低 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 血清 TLR4、HIF-1α 水平与鼻通气功能相关性分析 Pearson 分析结果表明, 血清 TLR4、HIF-1α 水平与 NAR 呈正相关 ($P < 0.05$), 与 NCV、NMCA 和 NS 呈负相关 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 6 多因素 Logistic 回归分析过敏性鼻炎患者病情严重程度的影响因素						
因素	β	SE	Waldχ ²	OR	95%CI	<i>P</i>
NAR	1.707	0.646	6.983	5.513	1.554~19.556	0.008
NCV	-0.603	0.245	6.064	0.547	0.338~0.884	0.014
NMCA	-0.312	0.145	4.629	0.732	0.551~0.973	0.031
NS	-0.403	0.157	6.604	0.668	0.491~0.909	0.010
TLR4	1.843	0.627	8.638	6.314	1.848~21.578	0.003
HIF-1α	1.640	0.529	9.615	5.157	1.829~14.544	0.002

2.6 多因素 Logistic 回归分析过敏性鼻炎患者病情严重程度的影响因素 以过敏性鼻炎患者病情严重程度为因变量(中重度=1, 轻度=0), 以 NAR、NCV、NMCA、NS、血清 TLR4、HIF-1α 水平为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 采用连续变量赋值方式。结果表明, NAR、NCV、NMCA、NS、TLR4、HIF-1α 是过敏性鼻炎患者病情严重程度的影响因素 ($P < 0.05$), 见表 6。

2.7 血清 TLR4、HIF-1α 水平对过敏性鼻炎患者病情严重程度的诊断价值 以过敏性鼻炎患者病情严重程度为因变量(中重度=1, 轻度=0), 以血清 TLR4、HIF-1α 水平为检验变量绘制 ROC 曲线。结果表明, 血清中 TLR4 水平诊断中重度过敏性鼻炎的曲线下面积(AUC)为 0.811, HIF-1α 水平诊断中重度过敏性鼻炎的 AUC 为 0.775, 二者联合诊断的 AUC 为 0.903, 灵敏度为 71.90%, 特异度为 93.60%, 大于 TLR4($Z = 2.130, P = 0.033$) 和 HIF-1α($Z = 2.722, P = 0.006$) 单独诊断, 见表 7。

表 4 轻度组和中重度组鼻通气功能比较($\bar{x} \pm s$)					
组别	<i>n</i>	NAR	NCV	NMCA	NS
		[kPa/(s·L)]	(cm ³)	(cm ²)	(L)
轻度组	47	2.16±0.23	17.87±2.47	0.56±0.16	7.83±1.52
中重度组	61	2.86±0.38	12.26±1.83	0.48±0.14	5.94±1.34
<i>t</i>		11.147	13.561	2.766	6.853
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.007	<0.001

表 5 血清 TLR4、HIF-1α 水平与鼻通气功能相关性				
指标	TLR4		HIF-1α	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
NAR	0.546	<0.001	0.512	<0.001
NCV	-0.462	<0.001	-0.446	<0.001
NMCA	-0.408	<0.001	-0.394	<0.001
NS	-0.426	<0.001	-0.443	<0.001

表 7 血清 TLR4、HIF-1α 水平对过敏性鼻炎患者病情严重程度的诊断价值

变量	最佳截断值	AUC	灵敏度(%)	特异度(%)	95%CI	约登指数
TLR4	26.36 ng/L	0.811	75.40	76.60	0.728~0.894	0.520
HIF-1α	471.69 μg/L	0.775	82.50	61.70	0.686~0.865	0.442
联合诊断	—	0.903	71.90	93.60	0.845~0.960	0.655

注：—表示无数据。

3 讨 论

过敏性鼻炎是一种常见的慢性鼻黏膜炎症性疾病,其特点是季节性或全年性地对环境中的过敏原产生免疫反应^[10]。过敏原进入鼻腔并与鼻黏膜上的免疫细胞相互作用,触发了 IgE 介导的免疫反应,导致肥大细胞和嗜酸性粒细胞释放炎症介质,引起了血管扩张、血管通透性增加和腺体分泌增多,从而导致鼻塞和流涕等症状^[11]。随着病情的发展,长期的炎症反应可能导致鼻黏膜结构的改变,如鼻黏膜肥厚等,进一步加剧了鼻塞症状,影响鼻通气功能^[12]。其中鼻阻力的增加是过敏性鼻炎患者最常见问题,它与鼻黏膜肿胀、分泌物积聚和鼻瓣区狭窄有关,造成患者呼吸不畅,引起睡眠障碍和中耳炎等问题,严重影响患者生活质量^[13]。总之,过敏性鼻炎的病情发展与鼻通气功能紧密相关,长期的炎症反应导致症状持续或加重,还可能引起鼻黏膜结构的改变,进一步影响鼻通气功能。本研究旨在探究与过敏性鼻炎病情严重程度相关的生物标志物,评估其与病情严重程度和鼻通气功能的联系,为过敏性鼻炎的临床诊疗提供参考。

TLR4 是一种模式识别受体,属于 Toll 样受体家族,在多种免疫细胞中表达,具有识别外来病原体并启动免疫反应的作用,是先天免疫系统中的重要组成部分^[14]。TLR4 与其配体结合时,触发一系列细胞内信号传导途径,导致炎症细胞因子和趋化因子的产生,引发炎症反应^[15]。李娟娟等^[16]研究发现,儿童变应性鼻炎患儿血清 TLR4 水平升高,且与病情严重程度联系密切。徐曼等^[17]研究发现,过敏性鼻炎患者血清 TLR4 水平升高,并且与病情严重程度呈正相关。在本研究中,过敏性鼻炎患者血清 TLR4 水平升高,并且随着病情加重水平进一步升高,与以往研究结果一致,提示 TLR4 参与过敏性鼻炎疾病的发生和进展过程,可能的机制是 TLR4 激活 IRAK4/核因子 κB (NF-κB)信号通路促进白细胞介素(IL)-4、IL-5 等炎症因子在鼻腔黏膜组织中的表达和释放,从而引发炎症反应^[18]。此外,TLR4 影响 T 细胞的分化,促使辅助型 T 细胞 2(Th2 细胞)生成, Th2 细胞能够产生 IL-4 等细胞因子,参与 B 细胞激活和 IgE 的产生,加剧过敏反应的发生^[19]。

HIF-1α 是 HIF-1 异源二聚体复合体的亚基之一,是一种在细胞对低氧环境响应中发挥核心作用的

转录因子^[20]。在低氧条件下, HIF-1α 在细胞核中积累并与 HIF-1β 亚基结合形成活性复合体,与靶基因结合激活表达,调控如代谢、炎症、细胞增殖等生理生化过程^[21]。张燕等^[22]研究发现,过敏性鼻炎小鼠血清 HIF-1α 水平升高。MO 等^[23]发现,过敏性鼻炎患者血清 HIF-1α 水平升高,并且在小鼠模型中发现抑制 HIF-1α 表达能够减轻过敏症状和鼻黏膜嗜酸性粒细胞浸润情况。在本研究中,过敏性鼻炎患者血清 HIF-1α 水平升高,与以往研究结果一致,提示 HIF-1α 参与过敏性鼻炎疾病的发生和进展过程,可能的机制是 HIF-1α 能够激活 NF-κB 等与炎症相关的信号通路,从而导致鼻腔黏膜组织中炎症因子的表达增加,进而引起炎症反应, HIF-1α 还在免疫细胞的活化、增殖和分化过程中发挥作用,尤其是在辅助型 T 细胞 17(Th17 细胞)的分化中,这些细胞与过敏性鼻炎的病理过程有着密切的联系^[24]。此外, HIF-1α 与含有 JMJD1A 启动子结合,过表达 JMJD1A 可促进炎症和氧化应激反应,并且抑制 FOS 和 FOSB 调节因子的保护作用,从而导致过敏性鼻炎病情加重^[25]。

Pearson 分析结果表明,血清 TLR4、HIF-1α 水平与 NAR 呈正相关,与 NCV、NMCA 和 NS 呈负相关,提示患者血清 TLR4、HIF-1α 维持在高水平时,鼻通气功能可能受阻,这可能与 TLR4 和 HIF-1α 激活下游的炎症相关信号通路如 NF-κB,增强了炎症反应,从而导致鼻腔黏膜的炎症因子表达增加,引发或加剧了炎症反应有关。多因素 Logistic 回归分析结果表明, NAR、NCV、NMCA、NS、TLR4、HIF-1α 是过敏性鼻炎患者病情严重程度的影响因素,提示患者血清中 TLR4 和 HIF-1α 水平较高时,可能与炎症水平增加有关,导致鼻通气功能受到阻碍。相反,较大的 NCV、NMCA 和 NS 可能有助于改善鼻通气功能,从而作为保护因素减轻过敏性鼻炎的病情。ROC 曲线结果表明,血清 TLR4、HIF-1α 水平联合诊断中重度过敏性鼻炎的 AUC 为 0.903,大于 TLR4 和 HIF-1α 单独诊断,提示血清 TLR4、HIF-1α 水平联合诊断病情严重程度效能较高,为医生了解患者病情进展提供了重要参考。

综上所述,过敏性鼻炎患者血清 TLR4、HIF-1α 水平升高,二者与患者病情严重程度和鼻通气功能紧密相关。但本研究存在样本数较少,个体差异大,未

能深入研究 TLR4、HIF-1 α 参与疾病发生和发展的机制等不足,将在后续的研究中进一步补充。

参考文献

[1] SIDDQUI Z A, WALKER A, PIRWANI M M, et al. Allergic rhinitis: diagnosis and management[J]. Br J Hosp Med (Lond), 2022, 83(2): 1-9.

[2] WISE S K, DAMASK C, ROLAND L T, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: allergic rhinitis — 2023 [J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2023, 13(4): 293-859.

[3] 崔乐, 王子熹, 关凯, 等. 北京协和过敏培训云学院启动会顺利召开: 开启过敏性疾病专科教育新篇章[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2023, 17(4): 311-312.

[4] WANG J, ZHOU Y, ZHANG H, et al. Pathogenesis of allergic diseases and implications for therapeutic interventions[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(2): 138-168.

[5] KIM H J, KIM H, LEE J H, et al. Toll-like receptor 4 (TLR4): new insight immune and aging[J]. Immun Ageing, 2023, 20(6): 67-78.

[6] JING Y, XIE J, HUANG M, et al. MiR-193b-3p regulates TLR4 expression to inhibit inflammation by targeting ETS1 in allergic rhinitis[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2023, 184(8): 727-735.

[7] KIERANS S J, TAYLOR C T. Regulation of glycolysis by the hypoxia-inducible factor (HIF): implications for cellular physiology[J]. J Physiol, 2021, 599(21): 23-37.

[8] KOU W, LI X, YAO H, et al. Hypoxia disrupts aryl hydrocarbon receptor signaling and the Th17 response in allergic rhinitis patients[J]. Mol Immunol, 2018, 101(19): 364-369.

[9] 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. 变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015 年, 天津)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 51(1): 6-24.

[10] ZHANG Y, LAN F, ZHANG L. Update on pathomechanisms and treatments in allergic rhinitis [J]. Allergy, 2022, 77(11): 3309-3319.

[11] SHAMJI M H, SHARIF H, LAYHADI J A, et al. Diverse immune mechanisms of allergen immunotherapy for allergic rhinitis with and without asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2022, 149(3): 791-801.

[12] KARALI E, GUNES A, URAL A, et al. Effect of rhinophototherapy on nasal congestion in patients with seasonal allergic rhinitis[J]. Acta Otorhinolaryngol Ital, 2021, 41(2): 151-158.

[13] CAI Y, GOLDBERG A N, CHANG J L. The nose and

nasal breathing in sleep apnea[J]. Otolaryngol Clin North Am, 2020, 53(3): 385-395.

[14] YU C, WANG D, YANG Z, et al. Pharmacological effects of polyphenol phytochemicals on the intestinal inflammation via targeting TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(13): 6939-6965.

[15] COUTINHO-WOLINO K S, ALMEIDA P P, MAFRA D, et al. Bioactive compounds modulating Toll-like 4 receptor (TLR4)-mediated inflammation: pathways involved and future perspectives[J]. Nutr Res, 2022, 107(15): 96-116.

[16] 李娟娟, 沈天琪, 唐旭霞. 血清 TLR4 let-7e 及 MCP-1 在儿童变应性鼻炎中的表达及与疾病活动度的相关性[J]. 中国妇幼保健, 2024, 39(6): 1047-1050.

[17] 徐曼, 陈冬. 过敏性鼻炎患者血清 sPD-L1、TLR4 和 sI-CAM-1 的表达及意义[J]. 江苏医药, 2020, 46(11): 1105-1108.

[18] KANG C, LI X, LIU P, et al. Tolerogenic dendritic cells and TLR4/IRAK4/NF- κ B signaling pathway in allergic rhinitis [J]. Front Immunol, 2023, 14(4): 1276512-1276522.

[19] SOH W T, ZHANG J, HOLLENBERG M D, et al. Protease allergens as initiators-regulators of allergic inflammation[J]. Allergy, 2023, 78(5): 1148-1168.

[20] CHEN W, WU P, YU F, et al. HIF-1 α regulates bone homeostasis and angiogenesis, participating in the occurrence of bone metabolic diseases[J]. Cells, 2022, 22(11): 3552-3575.

[21] DANG B, GAO Q, ZHANG L, et al. The glycolysis/HIF-1 α axis defines the inflammatory role of IL-4-primed macrophages[J]. Cell Rep, 2023, 42(5): 112471-112492.

[22] 张燕, 宋冬梅, 崔卫娜, 等. 核因子- κ B p65、缺氧诱导因子-1 α 及血管内皮生长因子在变应性鼻炎小鼠鼻黏膜中的表达[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2013, 20(2): 70-73.

[23] MO J H, KIM J H, LIM D J, et al. The role of hypoxia-inducible factor 1 α in allergic rhinitis[J]. Am J Rhinol Allergy, 2014, 28(2): e100-e106.

[24] ARIAS C, SEPULVEDA P, CASTILLO R L, et al. Relationship between hypoxic and immune pathways activation in the progression of neuroinflammation: role of HIF-1 α and Th17 cells[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(4): 3073-3091.

[25] ZHAO M, WANG S, ZUO A, et al. HIF-1 α /JMJD1A signaling regulates inflammation and oxidative stress following hyperglycemia and hypoxia-induced vascular cell injury[J]. Cell Mol Biol Lett, 2021, 26(8): 40-62.