

Toll 样受体激动剂在变应性鼻炎免疫治疗中的研究进展

贾惠静¹, 薛金梅²

(1. 山西医科大学, 山西 太原 030001; 2. 山西医科大学第二医院 耳鼻咽喉头颈外科 山西省气道炎性疾病神经免疫研究省级重点培育实验室, 山西 太原 030001)

摘要:变应性鼻炎(AR)是由多种信号通路和细胞因子共同参与的鼻腔黏膜慢性炎症性疾病。Toll 样受体(TLRs)作为一种重要模式识别受体(PRRs),介导细胞内信号转导通路,参与机体天然免疫和适应性免疫应答,在AR的发生、发展过程中发挥重要作用。近年来,TLRs 作为治疗靶点在 AR 的治疗中取得良好疗效,TLRs 激动剂可作为免疫制剂或免疫佐剂,在 AR 的免疫治疗中有广阔的应用前景。为进一步开发 TLRs 激动剂在临床上的可能价值,本文总结了 TLRs 激动剂在 AR 治疗中的研究进展。

关键词:变应性鼻炎;Toll 样受体;激动剂;治疗
中图分类号:R765.21

Development of Toll like receptor agonists for the immunotherapy of allergic rhinitis

JIA Huijing¹, XUE Jinmei²

(1. Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 2. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Shanxi Provincial Key Cultivation Laboratory of Airway Inflammatory Disease neuroimmune Research, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Abstract: Allergic rhinitis (AR) is a chronic inflammatory disease of nasal mucosa involved in a variety of signal pathways and cytokines. Toll-like receptors (TLRs), an important pattern recognition receptor (PRRs), mediate intracellular signal transduction pathways, participate in the innate and adaptive immune responses, and play an important role in the initiation and progression of AR. Recently, TLRs as therapeutic targets have achieved good efficacy in the treatment of AR, and TLRs agonists can be used as immunological agents or immunological adjuvants, which have a promising future in the immunotherapy of AR. To further develop the possible value of TLRs agonists in the clinic, this article summarizes the research progress of TLRs agonists in the treatment of allergic rhinitis.

Keywords: Allergic rhinitis; Toll-like receptors; Agonists; Therapy

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是机体接触变应原后主要由 IgE 介导的炎症因子释放、多种免疫细胞共同参与的鼻黏膜非感染的炎症性疾病。同时,AR 患者在发作期有不同程度的气道炎症和气道高反应性,增加哮喘发生的风险^[1],已成为一个全球性健康问题,严重影响患者的生活质量。目前学界在阐明变态反应的发生和机制方面取得了显著

成果,发现 AR 与炎性介质、免疫功能失衡有关。天然免疫系统通过模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)识别病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs),在病原体识别和保护性免疫应答启动中发挥关键作用^[2]。而 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)作为天然免疫系统的重要 PRRs,是针对细菌和病毒病原体提供

基金项目:国家自然科学基金项目(81970865);山西省回国留学人员科研资助项目(2021-172);山西省面上自然基金项目(201901D111387)。
第一作者简介:贾惠静,女,在读硕士研究生。
通信作者:薛金梅,Email:xjment@126.com

保护的第一反应者,对入侵的病原体提供防御性炎症反应,其在鼻黏膜屏障中的作用逐渐得到了广大学者的一致认可。近年来,TLRs 激动剂作为治疗靶点治疗变态反应性疾病正处于不同发展阶段,目前研究主要集中在 TLRs 激动剂 2、3、4、7、8、9 亚型,本文重点将以上亚型在 AR 治疗中的研究进行阐述,为临床治疗 AR 提供新的治疗方向。

1 TLRs 结构和功能

TLRs 是一种可识别高度保守病原相关分子模式的 I 型跨膜受体,其基本结构由 3 部分组成:富含亮氨酸的胞外段、跨膜段、胞内段。富含 19 ~ 25 个亮氨酸碱基重复序列构成的胞外段的主要作用是识别 TLRs 相应配体,胞内段主要参与 TLRs 的信号传递,完成整个信号通路的转导过程^[3]。人体内现已发现的 TLRs 有 10 种,即 TLR1 ~ TLR10,其中 TLR1、2、4、5、6 和 10 表达于细胞表面,与其相应的配体相结合;而 TLR3、7、8 和 9 通常位于细胞内,它们的天然配体可能仅存在于细胞内^[4]。不同的 TLRs 与其特定的配体结合介导各种细胞信号的传导。

天然免疫系统是机体抗感染过程中的第一道防线,TLRs 作为最早一类被发现的 PRRs,在天然免疫和获得性免疫反应中都发挥重要作用。TLRs 激活后通过识别不同 PAMPs 促使树突状细胞(dendritic cells, DCs)成熟,活化 T 细胞、B 细胞启动获得性免疫,是介导免疫应答和免疫耐受的关键分子;TLRs 还可以诱导机体抗微生物防御系统,产生各种趋化因子和炎性介质,调节机体辅助性 T 细胞(T helper cell, Th) 1 和 Th2 的平衡^[5]。TLRs 激动剂可作为免疫治疗的靶点,通过诱导免疫耐受或气道免疫反应向 Th1 分化阻止变应性气道疾病进展。

2 TLRs 激动剂在 AR 治疗中的作用

2.1 细胞外 TLRs 激动剂

2.1.1 TLR2 激动剂 TLR2 位于细胞膜上,主要识别细菌、真菌等结构序列,可与 TLR1 或 TLR6 形成异二聚体识别不同的配体。当 TLR2/TLR1 形成异二聚体时,该复合物可对来自革兰氏阳性细菌和支原体的三酰化脂肽产生反应;而当形成 TLR2/TLR6 异二聚体时,它反而识别来自革兰氏阴性细菌和支原体的二酰化脂肽^[6],形成不同异二聚体可以识别不同的配体,激活不同的信号反应。

有研究发现,雾化吸入 TLR2/1 激动剂 Pam3Cys 使卵清蛋白致敏小鼠先出现短暂性的哮喘,但随后其气道高反应会减轻或消失,嗜酸性粒细胞显著减少^[7]。Pam3Cys,是一种生物合成的三酰化脂蛋白,可作为抗过敏剂或免疫佐剂。Pam3Cys 还可以增加肿瘤表面标志物 CD80 和 CD86 的表达,促进 DCs 的激活,进而增加气道黏膜中干扰素- γ 的产生^[8],而干扰素- γ 能有效抑制 Th2 反应,抑制嗜酸性粒细胞的活化、分化和募集,从而减轻气道变应性炎症。另一种 TLR2/1 激动剂 Pam3CSK4 可降低鼻呼气中一氧化氮(nNO)水平,可以抑制 CD4⁺ T 细胞增殖和 Th2 细胞因子的产生^[9-10],经鼻给药后可以明显改善鼻部过敏症状。从以上体外模型和小鼠体内模型研究说明 TLR2/1 激动剂有成为免疫佐剂治疗 AR 的潜力。TLR2/6 激动剂-巨噬细胞活化脂肽-2,在哮喘小鼠模型中,经雾化后可使气道高反应、嗜酸性粒细胞和 Th2 细胞因子显著降低,从而改善鼻过敏症状^[11]。巨噬细胞活化脂肽-2 还可诱导 B 细胞和 DCs 中 CD80、CD86、CD40 以及主要组织相容性复合体 I 和 II 的表达,也可增加 DCs 释放干扰素- γ 的能力^[12]。

目前用于治疗癌症的 OK-432,作为一种 TLR2 激动剂,有望成为治疗 AR 和哮喘的可行药物^[13]。在过去的研究中,TLR2 在呼吸系统的研究仅限于体外和小鼠体内模型,TLR2 的激动剂可以有效地抑制 Th2 反应,减轻过敏症状,在未来的工作中需进一步深入探讨和研发,用于临床治疗 AR。

2.1.2 TLR4 激动剂 TLR4 是第一个通过遗传学方法鉴别出来的 TLR,表达于细胞膜上,主要是形成同源二聚体发挥识别配体的作用,其主要配体是细菌脂多糖(bacterial lipopolysaccharide, LPS)。TLR4 与 LPS 结合后导致细胞内接头激活,进一步启动信号转导级联反应^[14]。有研究分析 LPS 在人类 DCs 中作用时发现,LPS 可促进白介素-12p70 的产生,提供向 Th1 分化的刺激^[15]。在桦树花粉过敏的体外模型中,使用白桦花粉和 LPS 联合刺激人脐血细胞,发现 Th2 反应下调,白介素-13 生成减少^[16]。Rodriguez 等^[17]证明 LPS 还可通过 NO 合成酶活性抑制 Th2 介导的变态反应,这表明 LPS 在抗过敏中发挥重要作用。在季节性 AR 患者中,可以看到鼻腔灌洗细胞中 TLR4 表达升高,当使用变应原和 LPS 同时刺激鼻腔时,可观察到鼻腔中 Th1 和 Th2 细胞因子的都增加,而在变应原刺激之前先使用 LPS,则没有观察到这一现象^[18],变应原和 LPS

刺激的时间顺序似乎是一个重要因素,表明 LSP 刺激可能减轻 Th2 反应。

TLR4 激动剂单磷酸脂质 A,是 LPS 经水解和色谱分析法后得到的,保留了 LPS 的免疫调节特性,是 LPS 的无毒衍生物^[19],是美国食品药品监督管理局唯一批准用于特异性免疫治疗的第二代佐剂^[20],是第一个用于疫苗佐剂的 TLR 激动剂^[21]。以单磷酸脂质 A 为佐剂研发的疫苗已用于过敏患者的临床治疗,但因其工业上生产步骤复杂、成本高及质量控制难^[22-23],可能是目前还未应用于临床治疗 AR 的重要原因。单磷酸脂质 A 激活 TRIF 信号通路,诱导核因子 κ B、细胞因子产生和抗原特异性 T 细胞活化直接激活抗原提呈细胞 (antigen-presenting cells, APC)^[24-25]。有研究发现,单磷酸脂质 A 刺激 TLR4 后,可促使 DCs 成熟并产生细胞因子,尤其是白介素-12,进而促使 T 细胞向 Th1 分化^[26];在一项体外研究,将单磷酸脂质 A 与花粉变应原结合刺激 APC,结果发现白介素-5 的表达下调而干扰素- γ 的产生增多^[27],这种抑制 Th2 因子释放的作用,不仅在于白介素-12 分泌增加,还依赖于 APC 的激活。在 AR 小鼠模型中,在卵清蛋白致敏期间加入单磷酸脂质 A,可导致 IgG 抗体表达上调,并诱导 Th1 反应;而不加入单磷酸脂质 A 时,仅会引起 IgE 表达增加^[28]。CRX-675 是一种水性单磷酸脂质 A 化合物,目前已被用作是抗过敏治疗的独立鼻内制剂,其小剂量鼻内用药即可改善鼻部症状,有数据分析发现 CRX-675 能降低小鼠哮喘模型中血清总 IgE 水平、气道高反应、气道嗜酸性粒细胞和 IL-13^[20]。

另外,最近一项新的研究利用 TLR4 激动剂吡喃葡萄糖基脂质 A,作为诱导 AR 小鼠模型中佐剂,可以抑制嗜酸性粒细胞增多及白介素-5 的分泌^[29],但具体机制并未阐明,在未来的研究中需进一步探索。以上研究结果发现 TLR4 激动剂可以抑制 Th2 反应,诱导 Th1 分化,进而改善过敏症状。

2.2 细胞内 TLRs 激动剂

2.2.1 TLR3 激动剂 TLR3 广泛表达于除浆细胞样树突状细胞 (pDC) 和中性粒细胞之外的其他先天免疫细胞,并在内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 合成后通过跨膜蛋白转运到细胞内体中^[30]。TLR3 与 TIR 结构域接头蛋白直接相互作用,可激活核因子 κ B 信号通路和促炎细胞因子的生成,并且嗜酸性粒细胞可能通过 TLR3 激活加重 AR 炎症反应^[31]。一项研究发现,AR 患者间充质干细胞表达的 TLR3 量较其他 TLRs 多^[32],间充质干细胞在调

节人体内免疫反应中发挥关键作用,AR 患者间充质干细胞 TLR3 表达增加,表明其可能参与 AR 的发生;并且 dsRNA/TLR3 相互作用与胸腺基质淋巴生成素的产生和激活密切相关^[33],胸腺基质淋巴生成素是启动 Th2 炎症的报警因子,在变应性炎症反应中起着关键作用,靶向胸腺基质淋巴生成素的生物制剂可用于变应性气道疾病的治疗^[34]。TLR3 可识别病毒的 dsRNA、人工合成的 dsRNA 类似物聚肌苷酸-聚胞苷酸和宿主的 mRNA^[35]。Fransson 等^[36]研究发现 AR 患者鼻黏膜中 TLR3 mRNA 和蛋白表达水平上调,但白介素-4 和白介素-5 存在时可使 TLR3 的表达下调,结果证实花粉季节和 Th2 细胞因子环境的存在下,TLR3 表达水平会下降^[31],这可能与 Th2 细胞因子启动的自动调节反馈回路有关。

有学者使用聚肌苷酸-聚胞苷酸刺激卵清蛋白致敏的小鼠模型,结果发现 AR 小鼠的过敏症状并没有减轻,表明聚肌苷酸-聚胞苷酸可能通过产生 IgE 增强变态反应^[8,37]。聚腺苷酸:聚尿苷酸,是一种毒性较低的聚肌苷酸-聚胞苷酸,其可在体外或体内通过激活嗜碱粒细胞加重了卵清蛋白诱导的变应性哮喘^[38],聚腺苷酸:聚尿苷酸可诱导 DCs 分泌白介素-12p40^[39],白介素-12p40 可与促进 Th1 反应的白介素-12p70 竞争,有利于促进 Th2 炎症。以上研究结果表明,TLR3 激活或表达增加,可促进变应性炎症反应,可能是 AR 发病的危险因素,因此后期可进一步探讨 TLR3 拮抗剂的作用,可能成为治疗 AR 的免疫治疗方法。

2.2.2 TLR7/TLR8 激动剂 TLR7、TLR8 位于细胞膜内,有研究发现单链 RNA 能够同时激活 TLR7 和 TLR8^[40],比如疱疹病毒、免疫缺陷病毒等。TLR7 和 TLR8 在结构上有高度序列同源性,并且功能也相当接近的胞内免疫受体,TLR7/8 受体与配体相互作用可导致 MyD88 信号通路激活,可促进 Th1 型细胞因子产生,抑制 Th2 反应,从而改善过敏症状^[41]。TLR7/TLR8 激动剂作为研发疫苗佐剂具有炎症调节、抗病毒和抗肿瘤等性能^[42],其在新型冠状病毒疫苗的研发中也发挥了积极的佐剂作用^[43]。近年来一项针对季节性 AR 患者的临床研究中发现,使用 TLR7 激动剂 AZD8848 喷鼻治疗后,AR 患者的过敏症状可以得到有效缓解,并且血清中 Th1 型细胞因子表达上调^[44]、通过鼻内用药可有效降低肥大细胞类胰蛋白酶和 α 2-巨球蛋白的表达,肥大细胞的活性降低^[45],表明 TLR7 激动剂对 AR 有显著的疗效。瑞喹莫德 (R848) 是小分子三环有机化合物,

是一种 TLR7/TLR8 受体激动剂。在胸腺基质淋巴细胞生成素刺激的人 DCs 的体外模型中,R848 能有效抑制 Th2 介导的反应^[46];Boghdadi 等^[47]也发现,使用 R848 刺激 AR 患者的外周血单核细胞,其抗炎介质白介素-4、白介素-10、白介素-13、干扰素- γ 表达显著增加,这些研究结果提示了 R848 既可以介导抗炎效应,还可抑制 Th2 反应,改善过敏症状。在卵清蛋白诱导的 AR 小鼠模型中,R848 诱导 TLR7 激活后可上调白介素-12 和干扰素- γ 水平,降低 Th2 细胞因子表达水平,同时减少嗜酸性粒细胞的浸润和杯状细胞的增生,增加 Th1 和 Treg 细胞的比例^[48-49],有效改善 AR 小鼠鼻部症状。R848 在治疗气道炎症性疾病方面也是具有前景的免疫佐剂。比如,rBet v1 疫苗、Der f1 疫苗分别是针对桦树花粉和螨虫过敏引发的哮喘的疫苗,rBet v1 疫苗联合 R848 的皮下免疫可刺激特异性 Th1 反应,有效抑制了桦树花粉诱导的哮喘^[50];Der f1 疫苗联合 R848 可以显著控制变应性哮喘的症状^[51]。

VTX-1463 是一种 TLR8 激动剂,作为目前用于 AR 的临床治疗药物,可诱导 TLR8 信号通路,激活 APC 细胞因子的应答,从而诱导 Th1 应答,旨在转变 Th1/Th2 平衡率,从而降低变态反应^[52],AR 患者对其耐受性良好,目前未见相关不良反应的报道。从以上研究可以看到,TLR7/TLR8 激动剂成为 AR 的治疗性药物或佐剂具有很大的潜力。

2.2.3 TLR9 激动剂 TLR9 位于细胞膜内,可识别细菌和病毒基因组中存在但在哺乳动物细胞中很少见到的未甲基化的胞嘧啶鸟嘌呤二核苷酸基序,介导机体的免疫反应。胞嘧啶鸟嘌呤二核苷酸寡核苷酸作为一种变态反应抑制剂,可以有效地抑制 Th2 细胞因子释放,降低气道嗜酸性粒细胞、IgE 水平,防止气管重构^[53],改善 AR 鼻黏膜的病理炎症。胞嘧啶鸟嘌呤二核苷酸寡脱氧核苷酸是一种合成的 TLR9 激动剂,可刺激 B 细胞、NK 细胞和特异性 APC 增殖,并分泌多种细胞因子、趋化因子和免疫球蛋白^[54]。在 AR 小鼠模型中,在卵清蛋白致敏期间使用胞嘧啶鸟嘌呤二核苷酸寡脱氧核苷酸,可通过减少白介素-4、白介素-5、白介素-13、IgE 嗜酸性炎症和促进干扰素- γ 的增多,抑制 Th2 反应^[55];另有研究发现,胞嘧啶鸟嘌呤二核苷酸寡脱氧核苷酸可降低小鼠哮喘模型支气管肺泡中嗜酸性粒细胞、白介素-4、白介素-5 和 IgE 的产生,并提高白介素-10 水平^[56]。噬菌体 Qbeta 衍生的病毒样颗粒 QbG10,属于 A 型胞嘧啶鸟嘌呤二核苷酸寡脱氧核

苷酸,也是一种 TLR9 激动剂,目前已被包装成 CYT003-QbG10 的病毒样纳米颗粒制剂,在 IIb 期临床研究中用于治疗屋尘螨致敏的 AR 患者,对该制剂表现出良好的耐受性,可有效降低 AR 患者的症状评分,提高患者的生存质量^[57];另外,持续性过敏性患者在停用类固醇药物后,皮下注射 QbG10 也可使过敏症状得到良好的控制^[58],这项研究提示,QbG10 可能成为未来治疗变应性疾病的新治疗方向。

一种新型 TLR9 激动剂 AZD1419,具有较强的药理活性,能诱导干扰素信号传导,这可能直接导致 Th2 反应的失调并影响气道炎症进展,在动物模型中诱导对气道变态反应的持久抑制,在临床试验中安全且耐受性良好^[59],可有望用于临床上治疗 AR。变应原原-TLR9 免疫刺激 DNA 序列结合物,在季节性花粉暴露时,使用 DNA 序列结合物短期治疗可减轻 Th2 反应,但在后续的临床试验中,DNA 序列结合物的治疗效果并不理想^[60],因此 DNA 序列结合物的起效时间和作用还存在较大争议。以上研究表明,部分 TLR9 激动剂在治疗 AR 的作用存在分歧,需要更深入的研究和探讨,用于临床治疗需要更多的数据验证。

3 总结与展望

TLRs 在气道炎症中发挥重要作用,TLRs 激动剂作为治疗变应性疾病的新颖靶点,具有抗原性的 TLRs 激动剂可作为免疫疫苗的佐剂,而有些 TLRs 激动剂则可直接用于治疗 AR。TLRs 激动剂是一个不断发展的领域,作为免疫调节剂,具有很强的治疗潜力。尽管 TLRs 作为靶点在治疗 AR 有良好的应用前景,但仍有很多问题需要解决。目前大多数 TLRs 激动剂的研究限于体外或小鼠体内,需要完成大量临床研究,观察其疗效;部分临床试验因缺乏对给药时间、剂量等的研究,可能会导致过度免疫反应。因此,这就需要我们进一步深入研究 TLRs 激动剂在 AR 中的作用,为临床治疗 AR 探索新的途径。

参考文献:

- [1] 马莉,吴昆旻,李泽卿,等.变应性鼻炎患者鼻部炎症与下气道炎症相关性研究[J].中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2019,25(4):407-411,418.
- [2] 何珊,李双洁,周荣云,等.天然免疫系统的双链 RNA 受体及其抗病毒研究进展[J].中国动物传染病学报,2020,28(5):78-85.

- [3] Farag NS, Breiting U, Breiting HG, et al. Viroporins and inflammasomes: A key to understand virus-induced inflammation [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2020, 122: 105738.
- [4] Pandey RK, Yu FS, Kumar A. Targeting toll-like receptor signaling as a novel approach to prevent ocular infectious diseases[J]. *Indian J Med Res*, 2013, 138(5): 609–619.
- [5] Dębińska A, Bożnański A. The role of Toll-like receptors in the pathogenesis of allergic diseases-where is the truth? [J]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2014, 68: 230–237.
- [6] Kang JY, Nan X, Jin MS, et al. Recognition of lipopeptide patterns by Toll-like receptor 2-Toll-like receptor 6 heterodimer[J]. *Immunity*, 2009, 31(6): 873–884.
- [7] Nawijn MC, Motta AC, Gras R, et al. TLR-2 activation induces regulatory T cells and long-term suppression of asthma manifestations in mice[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e55307.
- [8] Haapakoski R, Karisola P, Fyhrquist N, et al. Toll-like receptor activation during cutaneous allergen sensitization blocks development of asthma through IFN-gamma-dependent mechanisms[J]. *J Invest Dermatol*, 2013, 133(4): 964–972.
- [9] Tsai YG, Yang KD, Wen YS, et al. Allergen-specific immunotherapy enhances CD8 CD25 CD137 regulatory T cells and decreases nasal nitric oxide[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2019, 30(5): 531–539.
- [10] Goldblatt DL, Flores JR, Valverde Ha G, et al. Inducible epithelial resistance against acute Sendai virus infection prevents chronic asthma-like lung disease in mice[J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(10): 2256–2273.
- [11] Pabst R, Durak D, Roos A, et al. TLR2/6 stimulation of the rat lung: effects on lymphocyte subsets, natural killer cells and dendritic cells in different parts of the air-conducting compartments and at different ages[J]. *Immunology*, 2009, 126(1): 132–139.
- [12] Takeda Y, Azuma M, Funami K, et al. Mycoplasma fermentans type I interferon-independent dendritic cell priming and antitumor T cell activation induced by a lipopeptide[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 496.
- [13] Aoi N, Morikura I, Fuchiwaki T, et al. OK-432 administration inhibits murine allergic rhinitis at the induction phase, through the macrophage activation with TLR2 signaling pathway[J]. *Med Sci (Basel)*, 2018, 6(4): 107.
- [14] Tanimura N, Saitoh S, Matsumoto F, et al. Roles for LPS-dependent interaction and relocation of TLR4 and TRAM in TRIF-signaling[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 368(1): 94–99.
- [15] Re F, Strominger JL. Toll-like receptor 2 (TLR2) and TLR4 differentially activate human dendritic cells[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(40): 37692–37699.
- [16] Andersson AC, Seppälä U, Rudin A. Activation of human neonatal monocyte-derived dendritic cells by lipopolysaccharide down-regulates birch allergen-induced Th2 differentiation[J]. *Eur J Immunol*, 2004, 34(12): 3516–3524.
- [17] Rodriguez D, Keller AC, Faquim-Mauro EL, et al. Bacterial lipopolysaccharide signaling through Toll-like receptor 4 suppresses asthma-like responses via nitric oxide synthase 2 activity [J]. *J Immunol*, 2003, 171(2): 1001–1008.
- [18] Ekman AK, Virtala R, Fransson M, et al. Systemic up-regulation of TLR4 causes lipopolysaccharide-induced augmentation of nasal cytokine release in allergic rhinitis[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2012, 159(1): 6–14.
- [19] Sokolowska M, Boonpiyathad T, Escribese MM, et al. Allergen-specific immunotherapy: Power of adjuvants and novel predictive biomarkers[J]. *Allergy*, 2019, 74(11): 2061–2063.
- [20] Zubeldia JM, Ferrer M, Dávila I, et al. Adjuvants in Allergen-Specific Immunotherapy: Modulating and Enhancing the Immune Response[J]. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2019, 29(2): 103–111.
- [21] Del Giudice G, Rappuoli R, Didierlaurent AM. Correlates of adjuvanticity: A review on adjuvants in licensed vaccines[J]. *Semin Immunol*, 2018, 39:14–21.
- [22] Casella CR, Mitchell TC. Putting endotoxin to work for us: monophosphoryl lipid A as a safe and effective vaccine adjuvant[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2008, 65(20): 3231–3240.
- [23] Ji Y, An J, Hwang D, et al. Metabolic engineering of Escherichia coli to produce a monophosphoryl lipid A adjuvant[J]. *Metab Eng*, 2020, 57:193–202.
- [24] Bonam SR, Partidos CD, Halmuthur SKM, et al. An overview of novel adjuvants designed for improving vaccine efficacy [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2017, 38(9):771–793.
- [25] Kalliala I, Eriksson T, Aro K, et al. Preterm birth rate after bivalent HPV vaccination: Registry-based follow-up of a randomized clinical trial[J]. *Prev Med*, 2021, 146:106473.
- [26] Ismaili J, Rennesson J, Aksoy E, et al. Monophosphoryl lipid A activates both human dendritic cells and T cells[J]. *J Immunol*, 2002, 168(2):926–932.
- [27] Puggioni F, Durham SR, Francis JN. Monophosphoryl lipid A (MPL) promotes allergen-induced immune deviation in favour of Th1 responses[J]. *Allergy*, 2005, 60(5):678–684.
- [28] Wheeler AW, Marshall JS, Ulrich JT. A Th1-inducing adjuvant, MPL, enhances antibody profiles in experimental animals suggesting it has the potential to improve the efficacy of allergy vaccines [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2001, 126(2):135–139.
- [29] Matsumoto K, Kouzaki H, Yamamoto S, et al. In vitro and in vivo inhibitory effects of TLR4 agonist, glucopyranosyl lipid A (GLA), on allergic rhinitis caused by Japanese cedar pollen[J]. *Allergy*, 2020, 75(2):446–449.
- [30] Kim YM, Brinkmann MM, Paquet ME, et al. UNC93B1 delivers nucleotide-sensing toll-like receptors to endolysosomes [J]. *Nature*, 2008, 452(7184):234–238.
- [31] Månsson Anne, Fransson Mattias, Adner Mikael, et al. TLR3 in human eosinophils: functional effects and decreased expression during allergic rhinitis[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2010, 151(2): 118–128.
- [32] Hwang SH, Cho HK, Park SH, et al. Characteristics of human turbinate-derived mesenchymal stem cells are not affected by aller-

- gic condition of donor[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9):e0138041.
- [33] Fuchimoto J, Kojima T, Kobayashi N, et al. Hop water extract inhibits double-stranded RNA-induced thymic stromal lymphopoietin release from human nasal epithelial cells[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2012, 26(6):433–438.
- [34] 徐红,刘月辉. IL-37 靶向 TSLP 减轻变应性鼻炎炎症反应的研究进展[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2019, 25(6):606–609.
- [35] Thompson MR, Kaminski JJ, Kurt-Jones EA, et al. Pattern recognition receptors and the innate immune response to viral infection [J]. *Viruses*, 2011, 3(6):920–940.
- [36] Fransson M, Adner M, Erjefält J, et al. Up-regulation of Toll-like receptors 2, 3 and 4 in allergic rhinitis[J]. *Respir Res*, 2005, 6(1):100.
- [37] Reuter S, Dehzad N, Martin H, et al. TLR3 but not TLR7/8 ligand induces allergic sensitization to inhaled allergen[J]. *J Immunol*, 2012, 188(10):5123–5131.
- [38] Ramadan A, Pham Van L, Machavoine F, et al. Activation of basophils by the double-stranded RNA poly(A:U) exacerbates allergic inflammation[J]. *Allergy*, 2013, 68(6):732–738.
- [39] Sugiyama T, Hoshino K, Saito M, et al. Immuno-adjunct effects of polyadenylic: polyuridylic acids through TLR3 and TLR7 [J]. *Int Immunol*, 2008, 20(1):1–9.
- [40] Heil F, Hemmi H, Hochrein H, et al. Species-specific recognition of single-stranded RNA via toll-like receptor 7 and 8[J]. *Science*, 2004, 303(5663):1526–1529.
- [41] Golshiri-Isfahani A, Amizadeh M, Arababadi MK. The roles of toll like receptor 3, 7 and 8 in allergic rhinitis pathogenesis[J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2018, 46(5):503–507.
- [42] 周春雪,李冬. TLR-7/8 激动剂作为疫苗佐剂的最新研究进展[J]. *免疫学杂志*, 2013, 29(6):527–530.
- [43] Jangra S, De Vrieze J, Choi A, et al. Corrigendum: Sterilizing immunity against SARS-CoV-2 infection in mice by a single-shot and lipid amphiphile imidazoquinoline TLR7/8 agonist-adjuncted recombinant spike protein vaccine[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2021, 60(31):16741–16742.
- [44] Greiff L, Ahlström-Emanuelsson C, Alenäs M, et al. Biological effects and clinical efficacy of a topical Toll-like receptor 7 agonist in seasonal allergic rhinitis: a parallel group controlled phase IIa study[J]. *Inflamm Res*, 2015, 64(11):903–915.
- [45] Delaney S, Biffen M, Maltby J, et al. Tolerability in man following inhalation dosing of the selective TLR7 agonist, AZD8848[J]. *BMJ Open Respir Res*, 2016, 3(1):e000113.
- [46] Torii Y, Ito T, Amakawa R, et al. Imidazoquinoline acts as immune adjuvant for functional alteration of thymic stromal lymphopoietin-mediated allergic T cell response[J]. *J Immunol*, 2008, 181(8):5340–5349.
- [47] Boghdadi G, Hammad N, Amer A, et al. R848, a Toll-like receptors 7 and 8 agonist, a potential therapy for allergic rhinitis patients[J]. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2014, 13(2):144–149.
- [48] Quarcoo D, Weixler S, Joachim RA, et al. Resiquimod, a new immune response modifier from the family of imidazoquinolinamines, inhibits allergen-induced Th2 responses, airway inflammation and airway hyper-reactivity in mice[J]. *Clin Exp Allergy*, 2004, 34(8):1314–1320.
- [49] Qu S, Qin T, Li M, et al. The effects of resiquimod in an ovalbumin-induced allergic rhinitis model [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 59:233–242.
- [50] Siebeneicher S, Reuter S, Krause M, et al. Epicutaneous immune modulation with Bet v 1 plus R848 suppresses allergic asthma in a murine model[J]. *Allergy*, 2014, 69(3):328–337.
- [51] Drake MG, Kaufman EH, Fryer AD, et al. The therapeutic potential of Toll-like receptor 7 stimulation in asthma[J]. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2012, 11(6):484–491.
- [52] Horak F. VTX-1463, a novel TLR8 agonist for the treatment of allergic rhinitis[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2011, 20(7):981–986.
- [53] Li HT, Chen ZG, Liu H, et al. Treatment of allergic rhinitis with CpG oligodeoxynucleotides alleviates the lower airway outcomes of combined allergic rhinitis and asthma syndrome via a mechanism that possibly involves in TSLP[J]. *Exp Lung Res*, 2016, 42(6):322–333.
- [54] Barton AK, Shety T, Klier J, et al. Metalloproteinases and their Inhibitors under the Course of Immunostimulation by CPG-ODN and Specific Antigen Inhalation in Equine Asthma[J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019:7845623.
- [55] Hussain I, Jain VV, Kitagaki K, et al. Modulation of murine allergic rhinosinusitis by CpG oligodeoxynucleotides [J]. *Laryngoscope*, 2002, 112(10):1819–1826.
- [56] Nigar S, Shimosato T. Cooperation of oligodeoxynucleotides and synthetic molecules as enhanced immune modulators [J]. *Front Nutr*, 2019, 6:140.
- [57] Klimek L, Willers J, Hammann-Haenni A, et al. Assessment of clinical efficacy of CYT003-QbG10 in patients with allergic rhinoconjunctivitis: a phase IIb study[J]. *Clin Exp Allergy*, 2011, 41(9):1305–1312.
- [58] Beeh KM, Kanniss F, Wagner F, et al. The novel TLR-9 agonist QbG10 shows clinical efficacy in persistent allergic asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(3):866–874.
- [59] Jackson S, Candia AF, Delaney S, et al. First-in-human study with the inhaled TLR9 oligonucleotide agonist AZD1419 results in interferon responses in the lung, and is safe and well-tolerated [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2018, 104(2):335–345.
- [60] Asai K, Foley SC, Sumi Y, et al. Amb a 1-immunostimulatory oligodeoxynucleotide conjugate immunotherapy increases CD4⁺ CD25⁺ T cells in the nasal mucosa of subjects with allergic rhinitis [J]. *Allergol Int*, 2008, 57(4):377–381.

(收稿日期:2021-12-22)

本文引用格式:贾惠静,薛金梅. Toll 样受体激动剂在变应性鼻炎免疫治疗中的研究进展[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2022, 28(5):107–112. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.20221506

Cite this article as: JIA Huijing, XUE Jinmei. Development of Toll like receptor agonists for the immunotherapy of allergic rhinitis [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2022, 28(5):107–112. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.20221506