

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202221420

· 综述 ·

# SIRT1 在变应性鼻炎中的作用及其研究进展

张静月<sup>1</sup>, 姜雪莲<sup>1</sup>, 张小兵<sup>1,2</sup>

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院耳鼻咽喉头颈外科, 甘肃 兰州 730000)

**摘要:**变应性鼻炎是 IgE 介导的鼻黏膜的非感染性炎性疾病, Th1/Th2/Th17/Treg 细胞的失衡是变应性鼻炎的重要免疫学特征。沉默信息调节因子 2 相关酶 1(SIRT1)作为 III 类组蛋白去乙酰化酶, 在 DNA 修复和凋亡、肌肉和脂肪分化、神经元增殖分化、代谢、炎症反应、氧化应激中发挥重要作用。目前关于 SIRT1 在变应性疾病中的研究主要集中在类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮及哮喘中, 对于其在变应性鼻炎中的研究较少, 本文就近年来 SIRT1 在变应性鼻炎中的相关研究进展作一综述。

**关键词:**变应性鼻炎; 沉默信息调节因子 2 相关酶 1; 信号通路; 免疫调节  
**中图分类号:**R765.21

## Role of SIRT1 in allergic rhinitis and its research progress

ZHANG Jingyue<sup>1</sup>, JIANG Xuelian<sup>1</sup>, ZHANG Xiaobing<sup>1,2</sup>

(1. *the First Clinical Medical College, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China*; 2. *Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China*)

**Abstract:** Allergic rhinitis (AR) is a noninfectious inflammatory disease of the nasal mucosa mediated by IgE. The imbalance of Th1/Th2/Th17/Treg cells is an important immunological feature of AR. The silent information regulator 2 homolog 1 (SIRT1) as a Class III family of histone deacetylase enzymes, plays a significant role in DNA repair and apoptosis, muscle and adipose differentiation, neuron proliferation and differentiation, metabolism, inflammatory response and oxidative stress. The recent researches on SIRT1 in allergic diseases mainly focus on rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and asthma. There are few studies on SIRT1 in AR. This article summarized the relevant researches on the role of SIRT1 in AR.

**Keywords:** Allergic rhinitis; Silent information regulator 2 homolog 1; Signal pathway; Immune regulation

变应性鼻炎是特异性个体接触致敏原后导致的由 IgE 介导的 I 型变态反应, 由肥大细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞等多种免疫细胞和炎性介质参与的鼻黏膜非感染性炎性疾病。临床上主要表现为反复发作的打喷嚏、鼻塞、清水样涕<sup>[1]</sup>。一项流行病学调查显示, 全世界有 20% ~ 30% 的人群受到变应性鼻炎的困扰, 严重影响着人们的工作效率、学习成绩、睡眠质量、精神状态、社交生活等<sup>[2]</sup>。近年来研究表明沉默信息调节因子 2 相关酶 1 (silent information regulator 2 homolog 1, SIRT1) 作用于信号通路中的相关蛋白质, 使其去乙酰化, 在神经保护、细胞衰老凋亡、糖脂类代谢、炎症、氧化应激反应、血管生成等过程发挥着重要作用。SIRT1 可抑制炎症因子的

释放, 减轻组织的炎症损伤, 已有研究证实 SIRT1 天然激动剂白藜芦醇抑制变应性鼻炎小鼠气道炎症, 改善其症状。因此, 本文总结了 SIRT1 在变应性鼻炎相关信号通路中的作用机制, 并对研究现状进行分析。

### 1 SIRT1 的生物学特性

#### 1.1 SIRT1 的结构

1986 年, Lvy 等<sup>[3]</sup>最先研究酵母时分离并鉴定出一种与细胞寿命有关的基因, 随后在研究线虫和果蝇时也发现了这种基因, 命名为沉默信息调节因子 2 (silent information regulator 2, Sir2)。1999 年,

第一作者简介: 张静月, 女, 在读硕士研究生, 住院医师。  
通信作者: 张小兵, Email: 790736924@qq.com

Frye<sup>[4]</sup>率先在人体中鉴定出与 Sir2 同源的蛋白质家族,命名为 SIRT1,在哺乳动物中,发现 SIRT1-7 等 7 种,SIRT1 与酵母中 Sir2 同源性最高,在呼吸系统中研究最为广泛。SIRT1 由 747 个氨基酸组成,形成一个高度保守的催化核心结构域,其侧翼为长度和序列可变的 N-末端和 C-末端域。N-末端和 C-末端域对于 SIRT1 的活性至关重要,可将 SIRT1 的催化活性提升 12~45 倍<sup>[5]</sup>。催化核心结构域由大小两个基本结构域构成,较大的结构域由 Rossmann 折叠构成,其保守性较高,含有 NAD<sup>+</sup> 结合位点。Rossmann 折叠由 6 链平行的  $\beta$ -折叠( $\beta$ 1- $\beta$ 3、 $\beta$ 7- $\beta$ 9)形成蛋白质核心,8 个  $\alpha$  螺旋( $\alpha$ A、 $\alpha$ B、 $\alpha$ G、 $\alpha$ H 和  $\alpha$ J- $\alpha$ M)聚集在  $\beta$  折叠上。较小的结构域含有 1 个锌指结构及螺旋构件,其结构更加多样化。锌指结构由 3 链反向平行的  $\beta$ -折叠( $\beta$ 4- $\beta$ 6)和单个  $\alpha$  螺旋( $\alpha$ I)组成,包含保守的 Zn<sup>+</sup> 结合特征序列 Cys-X<sub>2-4</sub>-Cys-X<sub>15-40</sub>-Cys-X<sub>2-4</sub>-Cys。Rossmann 折叠结构域形成 NAD<sup>+</sup> 结合位点的底部,大域和小域之间的环状结构形成的裂隙,尤其是辅因子结合环构成催化口袋的其余部分,NAD<sup>+</sup> 和乙酰赖氨酸底物均在此裂隙中结合形成酶-底物复合物发生酶促反应<sup>[6]</sup>。

## 1.2 SIRT1 的作用

SIRT1 主要定位于细胞核,研究者发现细胞种类及分化程度不同,其定位也不同,并且存在核质穿梭现象,从而调节细胞质中的靶标<sup>[7]</sup>。SIRT1 使组蛋白残基(包括 H3-K9、H4-K16 和 H1-K26)以及参与转录调节的多个非组蛋白,包括 p53、叉头框蛋白 O1/3、过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  共激活因子 1 和核因子  $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)等脱乙酰基化,通过靶向这些蛋白质,SIRT1 能够调节许多重要的信号通路,在 DNA 修复和凋亡、神经元增殖分化、线粒体生物发生、糖脂代谢、自噬、细胞应激反应和炎症反应中发挥重要作用<sup>[8]</sup>。

## 2 SIRT1 与免疫细胞的关系

近年来研究发现,SIRT1 可调节巨噬细胞、树突状细胞等先天性免疫细胞的活动,影响其细胞因子的产生,还可协调 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的增殖、激活与分化,从而参与免疫性疾病的发生<sup>[9]</sup>。SIRT1 缺陷小鼠表现出异常的 T 细胞活化和 CD4<sup>+</sup> T 细胞耐受性的破坏<sup>[10]</sup>。体外试验证实 SIRT1 激动剂 SIRT1720 抑制卵清白蛋白诱导的脾细胞增殖

及白细胞介素(interleukin, IL)-6 和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )的产生,推测 SIRT1 激活剂可能调节 T 细胞活化并抑制 T 细胞增殖<sup>[11]</sup>。肥大细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞等多种免疫细胞和炎性介质在变应性鼻炎的发生发展中发挥重要作用,推测 SIRT1 可作用于相关免疫细胞参与变应性鼻炎的发病。

巨噬细胞作为体内重要的吞噬及抗原提呈细胞,在固有免疫及适应性免疫中发挥重要作用,是参与慢性炎症性疾病,例如慢性阻塞性肺疾病、哮喘、变应性鼻炎中最主要的炎症细胞之一。实验发现慢性阻塞性肺疾病患者巨噬细胞中 SIRT1 表达明显下降,并且与患者的肺部炎症具有相关性<sup>[12]</sup>。Imperatore 等<sup>[13]</sup>研究表明 SIRT1 抑制剂通过抑制 *E2F1* 和 *Myc* 基因的转录激活负向调节 G1/S 过渡和细胞周期进程,表明 SIRT1 失活抑制了骨髓衍生分化过程中的巨噬细胞增殖能力。Qiang 等<sup>[14]</sup>研究发现,在炎症组织中 SIRT1 的缺失可抑制巨噬细胞的募集。Zhang 等<sup>[15]</sup>研究表明 SIRT1 有助于抑制腹膜巨噬细胞中激活蛋白-1 转录活性和环氧化酶-2 表达,从而增强腹膜巨噬细胞的吞噬作用。以上研究结果表明 SIRT1 与巨噬细胞增殖、活化相关。

树突状细胞(dendritic cell, DC)将抗原提呈给 T 细胞和 B 细胞,以及产生大量不同的细胞因子和趋化因子在变应性鼻炎中发挥重要作用。Legutko 等<sup>[16]</sup>证实了在小鼠哮喘模型中,SIRT1 抑制剂通过激活 DC 过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$ (peroxisome proliferators-activated receptor- $\gamma$ , PPAR- $\gamma$ )活性来干扰 DC 的活性,从而抑制 Th2 细胞反应及过敏性气道炎症;抑制 SIRT1 会使 DC 表面成熟标记物 CD40、CD80、CD86 和 CCR7 表达降低,提示 SIRT1 可促进 DC 的成熟和迁移。基于“同一气道、同一疾病”的观点,SIRT1 是否影响 DC 的活性,在变应性鼻炎中未见报道,仍有待探索。

## 3 SIRT1 在变应性鼻炎及哮喘中的相关信号通路

### 3.1 NF- $\kappa$ B 信号通路

NF- $\kappa$ B 作为一种转录因子,是促炎基因表达最重要的调节剂之一<sup>[17]</sup>。NF- $\kappa$ B 通常以 p50/p65 二聚体形式存在于细胞质中,当受到刺激时,I $\kappa$ B 被磷酸化、泛素化及蛋白酶体降解,与 NF- $\kappa$ B 解离,p50/p65 活化并转位入核,启动下游炎症因子基因表达。而 p65 蛋白的 310 位赖氨酸乙酰化可提高 NF- $\kappa$ B

的转录活性<sup>[18]</sup>。SIRT1是一种抗炎分子,其水平降低与炎症的发展有关<sup>[19]</sup>。Colley等<sup>[20]</sup>人从严重哮喘患者身上分离出来的外周血细胞中,发现SIRT1的蛋白质表达降低以及活性的降低,并且其活性的降低与肺功能的恶化直接相关。研究表明SIRT1使p65蛋白310位赖氨酸去乙酰化,降低NF- $\kappa$ B转录功能,抑制下游炎症因子的产生<sup>[21]</sup>。Yuan等<sup>[22]</sup>在动物及细胞实验中证实了SIRT1通过p65亚基的脱乙酰基作用来抑制NF- $\kappa$ B转录活性;同时在变应性鼻炎小鼠中发现SIRT1还可下调高迁移率族蛋白B1(high mobility group protein B1, HMGB1)的表达,进而通过抑制Toll样受体4(toll-like receptors4, TLR4)/NF- $\kappa$ B通路释放炎症细胞因子如IL-4、IL-13、IL-5、IL-10、IL-6及TNF- $\alpha$ ,减轻了小鼠变应性鼻炎症状。SIRT1激动剂白藜芦醇处理变应性鼻炎小鼠后发现小鼠鼻黏膜SIRT1 mRNA及蛋白表达增加,而HMGB1和TLR4表达降低<sup>[23]</sup>。Chen等<sup>[24]</sup>研究发现中药制剂岩白菜素也可通过增强SIRT1活性,降低NF- $\kappa$ B的p65蛋白的乙酰化水平,阻断NF- $\kappa$ B信号通路,从而抑制了TNF- $\alpha$ 诱导的炎症反应。总之,SIRT1通过抑制TLR4/NF- $\kappa$ B通路,降低了相关炎症因子的释放,参与变应性鼻炎的进展。

### 3.2 磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)信号通路

PI3K/AKT信号通路参与调节细胞生长、增殖、分化及凋亡,在变应性气道炎症中,PI3K通路通过协调炎症因子的释放及中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和巨噬细胞的募集及激活发挥其作用<sup>[25]</sup>。研究发现抑制SIRT1,会以时间依赖的方式增加IL-6 mRNA及其蛋白表达水平,并伴随着16HBE细胞系中AKT途径激活增加。SIRT1激动剂白藜芦醇抑制了AKT通路的激活和IL-6的表达,降低了小鼠的气道炎症<sup>[26]</sup>。Zhang等<sup>[27]</sup>敲除16HBE细胞系中SIRT1及AKT基因后,发现该细胞系IL-6水平增高,并且可被AKT抑制剂逆转,以此提出SIRT1通过AKT途径调节人支气管上皮细胞中IL-6的表达,参与哮喘的炎症进展。Wang等<sup>[28]</sup>发现在哮喘患者中,肺SIRT1的表达降低而血清SIRT1的表达升高,同时血清SIRT1水平与IgE水平呈正相关,与肺功能呈负相关,因此推测高血清SIRT1水平是由于气道炎症以及随后SIRT1从炎症细胞释放引起,血清SIRT1水平升高可能代表哮喘的新生物学特征。

SIRT1-PI3K-AKT信号通路在哮喘中已有相关

研究,越来越多的研究表明SIRT1在哮喘气道炎症和气道高反应性中发挥重要作用,甚至已有学者提出SIRT1可作为哮喘的新生物学特征。基于此,未来有望通过靶向SIRT1调节变应性气道炎症。

## 4 SIRT1激动剂及抑制剂在变应性气道炎症发病机制中的作用

### 4.1 激动剂

白藜芦醇是一种植物多酚类化合物,作为SIRT1的天然激动剂广泛存在于葡萄、黑莓、蓝莓和花生等天然植物或果实当中。Howitz等<sup>[29]</sup>在2003年率先证实白藜芦醇通过激活细胞内SIRT1的活性,调控下游基因转录,进而发挥其抗衰老、抗炎、抗肿瘤及保护心血管作用。其作用机制是白藜芦醇及其小分子激动剂结合到酶-肽底物复合体的氨基变构位点上,并增加对乙酰化底物的亲和力<sup>[30]</sup>。在对151例严重变应性鼻炎患者的临床研究中发现,白藜芦醇抑制患者血清中的炎症细胞因子水平(如IL-4和TNF- $\alpha$ ),改善患者的生活质量,提出鼻用白藜芦醇能够显著改善变应性鼻炎成人的鼻部症状<sup>[31]</sup>。一项随机双盲安慰剂研究中发现,白藜芦醇联合羧甲基- $\beta$ -葡聚糖显著减少花粉诱导的变应性鼻炎儿童鼻痒、喷嚏和清水样涕等症状<sup>[32]</sup>。实验发现,白藜芦醇通过上调SIRT1的表达,减轻变应性鼻炎小鼠症状、炎症因子释放以及降低鼻腔灌洗液嗜酸性粒细胞和淋巴细胞等炎症细胞数量<sup>[23]</sup>。在变应性气道疾病的小鼠模型中,白藜芦醇降低肺组织嗜酸性粒细胞浸润,减少黏液分泌和杯状细胞增生,抑制气道炎症和气道高反应性,产生与糖皮质激素相似的作用<sup>[33]</sup>。随后,Royce等<sup>[34]</sup>也证实白藜芦醇治疗卵清白蛋白诱导的小鼠模型肺组织切片中发现上皮下游原沉积明显减少,提示白藜芦醇可改善慢性变应性气道疾病气道重塑。白藜芦醇的主要局限性是生物利用度差<sup>[35]</sup>,促使研究者设计、合成了一系列小分子激动剂,例如SRT1720、SRT2104、SRT1460、SRT2183和SRT2379。Ichikawa等<sup>[11]</sup>发现卵清白蛋白致敏小鼠SIRT1 mRNA在肺中的表达降低,使用SIRT1激动剂SRT1720,可抑制哮喘小鼠中的气道炎症,减少嗜酸性粒细胞等炎症细胞肺浸润以及肺泡灌洗液中IL-5和IL-13的水平。SRT2104是研究最多的小分子激动剂,参与多项临床试验,作为IIa期临床试验药物,并且I期试验表明该药物安全且耐受性良好<sup>[36-37]</sup>。动物实验和临床试验均证实白

藜芦醇可降低变应性鼻炎的炎性因子水平,改善变应性鼻炎患者和小鼠的鼻部症状,表明白藜芦醇可作为变应性鼻炎临床治疗的一种潜在药物。

#### 4.2 抑制剂

SIRT1 抑制剂种类由早期的自身酶促反应的底物类似物或产物类似物发展到各种小分子抑制剂。目前唯一进入临床的选择性 SIRT1 抑制剂是 Ex-527,它已被纳入一项针对正常健康志愿者的研究<sup>[38]</sup>以及一项针对亨廷顿病患者的研究<sup>[39]</sup>。与上述研究相反,有学者报道了 SIRT1 在哮喘和变应性鼻炎小鼠模型中的促炎作用,并使用 SIRT1 抑制剂干预后观察到气道炎症指标的下降及鼻部症状的缓解<sup>[16, 40-41]</sup>。在气道炎症中, SIRT1 主要通过以下机制发挥促炎作用:①上调缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ) 的表达;②抑制 PPAR- $\gamma$  表达;③调节哺乳动物雷帕霉素复合物 1 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路。研究表明 SIRT1 可能参与了 HIF-1 $\alpha$  的激活<sup>[42]</sup>。Kim 等<sup>[40]</sup> 实验发现 SIRT1 抑制剂通过抑制变应性气道疾病中的 HIF-1 $\alpha$  激活来调节血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 表达,从而减轻哮喘小鼠模型的气道炎症和高反应性。随后, Niu 等<sup>[41]</sup> 发现 SIRT1 抑制剂减弱了变应性鼻炎小鼠的症状和炎症指标,其作用与 DC 中 HIF-1 $\alpha$  有关。Picard 等<sup>[43]</sup> 报道了在脂肪组织中, SIRT1 可抑制 PPAR- $\gamma$  活性。在气道炎症反应中, SIRT1 抑制树突细胞中的 PPAR- $\gamma$  活性,并参与诱导 Th2 免疫反应导致 IL-4、IL-5 和 IL-13 的释放,应用 SIRT1 抑制剂,树突细胞中 PPAR- $\gamma$  活性的增加,哮喘小鼠的气道炎症反应降低<sup>[16]</sup>。SIRT1 表达增加会诱导自噬, SIRT1 激活可以增强自噬<sup>[44]</sup>,在卵清蛋白诱导的小鼠中观察到气道平滑肌细胞的自噬增强,抑制自噬可显著减轻小鼠的气道炎症及哮喘症状<sup>[45]</sup>。马进等<sup>[46]</sup> 观察到部分变应性鼻炎患者鼻甲黏膜中自噬相关基因 Beclin1 和 p62 的异常表达,提示变应性鼻炎与自噬存在关系。Wu 等<sup>[47]</sup> 发现 SIRT1 抑制剂 EX-527 可通过 mTOR 通路抑制自噬反应来抑制过敏性气道炎症,下调了 Th2 相关细胞因子 IL-4 和 IL-13 的表达,并上调 Th1 型细胞因子干扰素- $\gamma$  (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )。在脂多糖诱导的急性肺损伤中, SIRT1 抑制剂 EX-527 作用于 mTOR 降低了血浆中 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平,减轻了肺组织白细胞浸润、支气管壁增厚和肺泡水肿<sup>[48]</sup>。基于 SIRT1 在变应性鼻炎和哮喘等气道炎症疾病中的促炎作用,应用 SIRT1 抑制剂

可降低气道炎症反应。

#### 5 总结

以上研究表明, SIRT1 抑制剂及激活剂可作用于不同信号通路中的靶蛋白,调控变应性鼻炎等变应性气道疾病的气道炎症。一方面, SIRT1 的抗炎作用归因于对 NF- $\kappa$ B 和 PI3K/AKT 信号通路的抑制,另一方面, SIRT1 的促炎作用表现为 HIF-1 $\alpha$  和 VEGF 表达的增加<sup>[38]</sup>以及 PPAR- $\gamma$  活性的抑制<sup>[16]</sup>。提示 SIRT1 可能在调节变应性气道炎症方面表现双面性,这可能是导致运用 SIRT1 的激动剂和抑制剂都能起到调节炎症反应控制变应性鼻炎发作的原因。导致 SIRT1 在变应性鼻炎和哮喘等气道炎症中发挥双重作用的确切机制尚不明确,因此,需要更多的实验来验证先前结论相悖的研究。

SIRT1 作为 Sirtuins 家族的一员,因其与细胞寿命有关而走进研究者的视野。近年来, SIRT1 在哮喘、慢性阻塞性肺疾病等呼吸道疾病中的作用受到广泛关注。目前的研究表明 SIRT1 可作用于相关炎症信号通路及免疫细胞,使靶蛋白去乙酰化,参与变应性鼻炎的发生、发展。SIRT1 激动剂及抑制剂均可以改善变应性鼻炎小鼠的临床症状及减轻炎症指标,提示 SIRT1 在变应性鼻炎中的发病机制中的作用方式多样,但是其确切机制尚不明确,并且针对 SIRT1 在变应性鼻炎的基础研究较少,仍有待进一步探索。随着进一步研究,有望提出变应性鼻炎治疗的新策略。

#### 参考文献:

- [1] Okubo K, Kurono Y, Ichimura K, et al. Japanese guidelines for allergic rhinitis 2017 [J]. *Allergol Int*, 2017, 66(2):205-219.
- [2] Hoyte FCL, Nelson HS. Recent advances in allergic rhinitis [J]. *F1000Res*, 2018, 7: F1000 Faculty Rev - 1333.
- [3] Ivy JM, Klar AJ, Hicks JB. Cloning and characterization of four SIR genes of *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *Mol Cell Biol*, 1986, 6(2):688-702.
- [4] Frye RA. Characterization of five human cDNAs with homology to the yeast SIR2 gene: Sir2-like proteins (sirtuins) metabolize NAD and may have protein ADP-ribosyltransferase activity [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 260(1):273-279.
- [5] Pan M, Yuan H, Brent M, et al. SIRT1 contains N- and C-terminal regions that potentiate deacetylase activity [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(4):2468-2476.
- [6] Sanders BD, Jackson B, Marmorstein R. Structural basis for sir-

- tuin function: What we know and what we don't [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1804(8):1604–1616.
- [7] Tanno M, Sakamoto J, Miura T, et al. Nucleocytoplasmic Shuttling of the NAD<sup>+</sup>-dependent Histone Deacetylase SIRT1 [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(9):6823–6832.
- [8] Morris BJ. Seven sirtuins for seven deadly diseases of aging [J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 56:133–171.
- [9] Chen X, Lu Y, Zhang Z, et al. Intercellular interplay between Sirt1 signalling and cell metabolism in immune cell biology [J]. *Immunology*, 2015, 145(4):455–467.
- [10] Zhang J, Lee SM, Shannon S, et al. The type III histone deacetylase Sirt1 is essential for maintenance of T cell tolerance in mice [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(10):3048–3058.
- [11] Ichikawa T, Hayashi R, Suzuki K, et al. Sirtuin1 activator SRT1720 suppresses inflammation in an ovalbumin-induced mouse model of asthma [J]. *Respirology*, 2013, 18(2):332–339.
- [12] Rajendrasozhan S, Yang SR, Kinnula VL, et al. SIRT1, an anti-inflammatory and antiaging protein, is decreased in lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177(8):861–870.
- [13] Imperatore F, Maurizio J, Aguilar SV, et al. SIRT1 regulates macrophage self-renewal [J]. *EMBO J*, 2017, 36(16):2353–2372.
- [14] Qiang L, Sample A, Liu H, et al. Epidermal SIRT1 regulates inflammation, cell migration, and wound healing [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):14110–14119.
- [15] Zhang R, Chen HZ, Liu JJ, et al. SIRT1 suppresses activator protein-1 transcriptional activity and cyclooxygenase-2 expression in macrophages [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(10):7097–7110.
- [16] Legutko A, Marichal T, Fiévez L, et al. Sirtuin 1 promotes Th2 responses and airway allergy by repressing peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  activity in dendritic cells [J]. *J Immunol*, 2011, 187(9):4517–4529.
- [17] Mitchell S, Vargas J, Hoffmann A. Signaling via the NF- $\kappa$ B system [J]. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*, 2016, 8(3):227–241.
- [18] Zheng C, Yin Q, Wu H. Structural studies of NF- $\kappa$ B signaling [J]. *Cell Res*, 2011, 21(1):183–195.
- [19] Khader A, Yang WL, Hansen LW, et al. SRT1720, a sirtuin 1 activator, attenuates organ injury and inflammation in sepsis [J]. *J Surg Res*, 2017, 219:288–295.
- [20] Colley T, Mercado N, Kunori Y, et al. Defective sirtuin-1 increases IL-4 expression through acetylation of GATA-3 in patients with severe asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(5):1595–1597.
- [21] Yeung F, Hoberg JE, Ramsey CS, et al. Modulation of NF- $\kappa$ B-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase [J]. *EMBO J*, 2004, 23(12):2369–2380.
- [22] Yuan Y, Liu Q, Zhao J, et al. SIRT1 attenuates murine allergic rhinitis by downregulated HMGB1/TLR4 pathway [J]. *Scand J Immunol*, 2018, 87(6):e12667.
- [23] Li J, Wang B, Luo Y, et al. Resveratrol-mediated SIRT1 activation attenuates ovalbumin-induced allergic rhinitis in mice [J]. *Mol Immunol*, 2020, 122:156–162.
- [24] Chen M, Chen C, Gao Y, et al. Bergenin-activated SIRT1 inhibits TNF- $\alpha$ -induced proinflammatory response by blocking the NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2020, 62:101921.
- [25] Nashed BF, Zhang T, Alwan MA, et al. Role of the phosphoinositide 3-kinase p110 delta in generation of type 2 cytokine responses and allergic airway inflammation [J]. *Eur J Immunol*, 2007, 37(2):416–424.
- [26] Tang L, Chen Q, Meng Z, et al. Suppression of sirtuin-1 increases il-6 expression by activation of the Akt pathway during allergic asthma [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(5):1950–1960.
- [27] Zhang YZ, Wu QJ, Yang X, et al. Effects of SIRT1/Akt pathway on chronic inflammatory response and lung function in patients with asthma [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(11):4948–4953.
- [28] Wang Y, Li D, Ma G, et al. Increases in peripheral SIRT1: a new biological characteristic of asthma [J]. *Respirology*, 2015, 20(7):1066–1072.
- [29] Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, et al. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan [J]. *Nature*, 2003, 425(6954):191–196.
- [30] Farghali H, Canová NK, Lekić N. Resveratrol and related compounds as antioxidants with an allosteric mechanism of action in epigenetic drug targets [J]. *Physiol Res*, 2013, 62(1):1–13.
- [31] Lv C, Zhang Y, Shen L. Preliminary clinical effect evaluation of resveratrol in adults with allergic rhinitis [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2018, 175(4):231–236.
- [32] Giudice MMD, Maiello N, Capristo C, et al. Resveratrol plus carboxymethyl- $\beta$ -glucan reduces nasal symptoms in children with pollen-induced allergic rhinitis [J]. *Curr Med Res Opin*, 2014, 30(10):1931–1935.
- [33] Lee M, Kim S, Kwon OK, et al. Anti-inflammatory and anti-asthmatic effects of resveratrol, a polyphenolic stilbene, in a mouse model of allergic asthma [J]. *Int Immunopharmacol*, 2009, 9(4):418–424.
- [34] Royce SG, Dang W, Yuan G, et al. Resveratrol has protective effects against airway remodeling and airway inflammation in a murine model of allergic airways disease [J]. *Pathobiol Aging Age Relat Dis*, 2011, 1(1):1–10.
- [35] Peñalva R, Morales J, González-Navarro CJ, et al. Increased oral bioavailability of resveratrol by its encapsulation in casein nanoparticles [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(9):2816.
- [36] Baksi A, Kraydashenko O, Zalevkaya A, et al. A phase II, randomized, placebo-controlled, double-blind, multi-dose study of SRT2104, a SIRT1 activator, in subjects with type 2 diabetes [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2014, 78(1):69–77.
- [37] Hoffmann E, Wald J, Lavu S, et al. Pharmacokinetics and tolerability of SRT2104, a first-in-class small molecule activator of SIRT1, after single and repeated oral administration in man [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 75(1):186–196.

- [38] Westerberg G, Chiesa JA, Andersen CA, et al. Safety, pharmacokinetics, pharmacogenomics and QT concentration-effect modelling of the Sirt1 inhibitor selisistat in healthy volunteers[J]. Br J Clin Pharmacol, 2015, 79(3):477-491.
- [39] Süßmuth SD, Haider S, Landwehrmeyer GB, et al. An exploratory double-blind, randomized clinical trial with selisistat, a Sirt1 inhibitor, in patients with Huntington's disease[J]. Br J Clin Pharmacol, 2015, 79(3):465-476.
- [40] Kim SR, Lee KS, Park SJ, et al. Involvement of sirtuin 1 in airway inflammation and hyperresponsiveness of allergic airway disease[J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 125(2):449-460.
- [41] Niu Y, Wang J, Li Z, et al. HIF1 $\alpha$  deficiency in dendritic cells attenuates symptoms and inflammatory indicators of allergic rhinitis in a SIRT1-dependent manner[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2020, 181(8):585-593.
- [42] Ryu DR, Yu MR, Kong KH, et al. Sirt1-hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  interaction is a key mediator of tubulointerstitial damage in the aged kidney[J]. Aging Cell, 2019, 18(2):e12904.
- [43] Picard F, Kurtev M, Chung N, et al. Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR-gamma[J]. Nature, 2004, 429(6993):771-776.
- [44] Wang WR, Li TT, Jing T, et al. SIRT1 Regulates the Inflammatory Response of Vascular Adventitial Fibroblasts through Autophagy and Related Signaling Pathway[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 41(2):569-582.
- [45] Cheng Z, Wang X, Dai L, et al. Suppression of microRNA-384 enhances autophagy of airway smooth muscle cells in asthmatic mouse[J]. Oncotarget, 2017, 8(40):67933-67941.
- [46] 马进,刘毅.自噬标志基因 Beclin1 和 p62 在变应性鼻炎中的表达及临床意义[J].中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2019,25(6):600-605.
- [47] Wu Y, Li W, Hu Y, et al. Suppression of sirtuin 1 alleviates airway inflammation through mTOR-mediated autophagy[J]. Mol Med Rep, 2020, 22(3):2219-2226.
- [48] Huang J, Tian R, Yang Y, et al. The SIRT1 inhibitor EX-527 suppresses mTOR activation and alleviates acute lung injury in mice with endotoxemia[J]. Innate Immun, 2017, 23(8):678-686.

(收稿日期:2021-11-03;网络首发:2022-02-17)

**本文引用格式:**张静月,姜雪莲,张小兵,等. SIRT1 在变应性鼻炎中的作用及其研究进展[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2022,28(6):123-128. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.20221420

**Cite this article as:**ZHANG Jingyue, JIANG Xuelian, ZHANG Xiaobing, et al. Role of SIRT1 in allergic rhinitis and its research progress [J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2022,28(6):123-128. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.20221420

(上接第 122 页)

思政课程内涵得到了提升,使得医学思政教育实践得到了很好的应用,学生们不仅在价值引领、知识探究、能力建设、人格培养等教学目标得到了很大的提升,而且教师们通过学习专题讲座、在线指导等形式,不断提升自身的思想政治教育理论知识、价值理念以及精神追求,将其融入到临床医学专业的各门课程中去,达到了教学相长的教学效果。

#### 参考文献:

- [1] 齐鹏飞. 全面实现思政课程与课程思政的同向同行[J]. 中国高等教育,2020,(13):4-6.
- [2] 叶紫,张宁霞,刘婵娟. 生命教育视域下医学院校“课程思政”教学效果提升策略[J]. 医学争鸣,2018,9(2):72-75.
- [3] 于凌. 思政元素融入中医基础理论 PBL 教学模式探析[J]. 中国中医药现代远程教育,2020,18(5):3-6.
- [4] 李静,王亚平,吴宏,等. “课程思政”融入《组织学与胚胎学》教学的探索与实践[J]. 中国当代医药,2019,26(15):171-174.

- [5] 孙海建,周跃涛,杜斌,等. POPS 教学模式研究在生理学教学中的应用[J]. 医学理论与实践,2017,30(19):2963-2965.
- [6] 熊素娟,祝志勇. “在线开放课程”思政教育的路径研究[J]. 宁波职业技术学院学报,2019,6(3):78-83.
- [7] 朱秀清. 高职体育课程思政元素的挖掘与融合——以浙江工贸职业技术学院羽毛球选项课为例[J]. 运动,2018,20(196):130-132.

(收稿日期:2022-06-08)

**本文引用格式:**范宇琴,梁冰,汪照炎,等. 课程思政融入耳鼻咽喉线上与线下混合教学的探索与实践[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2022,28(6):120-122,128. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.20222253

**Cite this article as:**FAN Yuqin, LIANG Bing, WANG Zhaoyan, et al. Exploration and practice of integrating ideological and political education into online-and-offline into the teaching design of otorhinolaryngology[J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2022,28(6):120-122,128. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.20222253