

# 基于生物钟原理的变应性鼻炎治疗策略

魏诗彤, 白伟良\*, 常紫雯, 高钊, 刘天聪

中国医科大学附属盛京医院耳鼻咽喉头颈外科, 沈阳 110022

**摘要** 在治疗变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)过程中,将生物钟因素考虑在内,可以有效改善症状,提高患者生活质量。基于生物钟原理,从时间疗法、靶向生物钟分子、干预生活方式3方面探讨了AR治疗新策略,提出时间疗法可以通过优化给药时间减少副作用并增加疗效,与免疫治疗相结合有望缩短其治疗周期,提高患者接受度;而生物钟基因的破坏会增强过敏反应的严重程度,对生活方式进行干预以维持内在生物钟稳态至关重要。

**关键词** 变应性鼻炎;生物钟;肥大细胞;时间疗法;免疫治疗

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是特应性个体暴露于过敏原后主要由特异性免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)介导的I型变态反应,是涉及多种免疫细胞、细胞因子和黏附分子等相互作用的非感染性炎症反应<sup>[1]</sup>。AR的主要症状为鼻塞、鼻痒、打喷嚏、流清水样涕,并在夜间或清晨加重,症状严重时会使患者难以入睡。AR晚期反应阶段炎症细胞释放的炎性物质,如组胺、白三烯D<sub>2</sub>可分别影响睡眠觉醒周期和动眼与非动眼睡眠,扰乱睡眠模式<sup>[2]</sup>。由于影响了夜间睡眠,患者日间学习和工作表现不佳,易怒和情绪低落,白天生活质量受到严重影响<sup>[3]</sup>。如今,AR已成为全球性的健康问题,患病率不断增加,给社会带来巨大的医疗和经济负

担<sup>[4]</sup>。AR的临床症状呈现24 h昼夜节律波动,与生物体内源性计时系统相吻合,这提示生物钟参与AR的免疫反应。随着人们对生物钟及其机制理解的不断深入,越来越多的AR研究将生物钟因素考虑在内,并针对其开发新的治疗方法。本文从生物钟的结构与分子机制、生物钟在AR中的作用、基于生物钟对AR的治疗3方面进行探讨。

## 1 生物钟

### 1.1 生物钟与昼夜节律

从低等生物到高等动植物都存在昼夜节律<sup>[5]</sup>。生物体依靠自身存在的昼夜节律对昼夜环境变化

收稿日期:2023-03-08;修回日期:2023-06-11

基金项目:辽宁省科技厅重点研发基金项目(2021JH2/10300087);沈阳市科学计划项目(21-172-9-08)

作者简介:魏诗彤,硕士研究生,研究方向为鼻科学,电子信箱:wei191116@163.com;白伟良(通信作者),教授,研究方向为鼻科学,电子信箱:bweiliangcmu@163.com

引用格式:魏诗彤,白伟良,常紫雯,等.基于生物钟原理的变应性鼻炎治疗策略[J].科技导报,2023,41(18):84-91;doi:10.3981/j.issn.1000-7857.2023.18.011

进行预测,为其生存准备光照和食物资源<sup>[6]</sup>。昼夜节律的产生依赖于自主的、内在的计时系统——生物钟。这种生物钟协调生理过程,产生以约 24 h 为周期的生理变化,使睡眠-觉醒周期、神经、内分泌、心血管、免疫等功能与外部环境相适应<sup>[7-8]</sup>。

## 1.2 生物钟的结构及分子机制

生物钟由 3 部分组成:受光、温度、氧气水平等多种环境信号因子控制的输入系统,感受输入信号的中央时钟,中枢时钟产生并维持的以近似 24 h 为周期的输出系统<sup>[9]</sup>。在整体水平上,生物钟由位于下丘脑视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)的中枢节律振荡器和体内几乎所有细胞的外周节律振荡器组成。光激活视网膜中一组特定的光感受器,这些光感受器与 SCN 核时钟相连,后者通过神经和内分泌通路控制周围的生物钟<sup>[10]</sup>,从而使生物体表现出与环境相适应的昼夜变化。在细胞水平上,分子生物钟位于生物体几乎所有细胞中<sup>[11]</sup>。核心分子时钟依赖于由数个基因的相互调控组成的转录-翻译反馈环路(transcriptional-translational feedback loop, TTFL)。

核心的 TTFL 在单个细胞中产生 24 h 的表达振荡。在白天时,CLOCK 蛋白与 BMAL1 蛋白形成异二聚体,与 E-box 增强子元件结合,驱动 *Cry1*、*Cry2* 和 *Per1*、*Per2*、*Per3* 基因表达。在下午或晚上,PER 和 CRY 蛋白积聚到一定水平后相互作用形成阻遏复合物,移位到细胞核内,与 CLOCK 和 BMAL1 相互作用,抑制 CLOCK/BMAL1 介导的 *Per* 和 *Cry* 基因的激活<sup>[6]</sup>。进入细胞核内的 PER、CRY 蛋白通过聚糖基化和与特定的 E3 连接酶复合物结合而降解<sup>[12]</sup>,使得负反馈逐渐解除,CLOCK/BMAL1 转录活性逐渐恢复,在第 2 天早上开始新的周期<sup>[13]</sup>。核心时钟受糖皮质激素(glucocorticoid, GC)调节。GC 通过与胞内 GC 受体(glucocorticoid receptor, GR)结合,诱导其二聚化,转移到细胞核并结合特定的 DNA 序列,称为糖皮质激素反应元件(glucocorticoid responsive element, GRE)<sup>[14]</sup>。位于 *Per2* 启动子中的 GRE 不断被 GC 受体占据,GR 作为转录因子促进 *Per2* 的节律性表达,对体内 GC 调节该基因至关重要<sup>[15]</sup>。

除了 TTFL 外,转录后修饰也在时钟蛋白的生成和最终的细胞节律性活动中发挥重要的作用<sup>[16]</sup>。酪蛋白激酶(CK1 $\delta$ /CK1 $\epsilon$ )参与生物钟的翻译后修饰,其中磷酸化起着主导作用。CK1 $\delta$  和 CK1 $\epsilon$  磷酸化 PER 蛋白,导致其泛素依赖性降解并决定时钟的固有周期<sup>[17]</sup>。因此,抑制 CK1 $\delta/\epsilon$  会减慢 PER 蛋白质周转,减缓时钟进程,并延长昼夜节律周期,其中 CK1 $\delta$  可能发挥了更大的作用<sup>[18]</sup>。除了磷酸化外,去磷酸化也决定着生物钟的节奏。蛋白磷酸酶 4 (PPP4)及其调节亚基 PPP4R2 是哺乳动物昼夜节律系统的关键成分。PPP4 通过阻滞 PER/CRY/CK1 $\delta$  介导的 CLOCK/BMAL1 抑制作用,从而形成负反馈延迟<sup>[19]</sup>。这种 TTFL 与转录后修饰、翻译后修饰相结合的机制,产生了约 24 h 的 CLOCK/BMAL1 活性振荡。

## 2 生物钟与 AR

AR 往往在夜间和清晨加重,大约 70% 的 AR 患者在早上打喷嚏、鼻塞、流鼻涕的症状更加严重,昼夜症状强度差异约为 24 h 平均水平的 20%<sup>[20]</sup>。这种特征表明 AR 和生物钟之间有着密切的联系。实验发现时钟基因分布于鼻粘膜中且呈不对称表达,在鼻腔充血侧表达增高<sup>[21]</sup>。在季节性 AR 中,过敏原诱导的嗜碱性粒细胞表面 CD203c 的表达显示出时间依赖性的变化,这可能是症状昼夜波动的基础<sup>[22]</sup>。此外,对 AR 患者以草花粉为过敏原激发的晚期过敏反应中,涉及了 2 型炎症通路、炎症小体、补体以及昼夜节律相关基因的变化<sup>[23]</sup>。

肥大细胞(mast cell, MC)在 AR 的发展中起着至关重要的作用。变应原刺激机体产生 IgE, IgE 与 MC 表面的高亲和力受体结合,当变应原再次进入鼻腔时,与结合在 MC 表面的 IgE 桥接,MC 释放组胺等多种炎性介质,引起一系列的临床表现。血浆组胺水平呈现昼夜节律变化,具有夜间峰值,这与过敏症状的夜间加重有关。研究表明,生物钟通过 2 条途径调节 MC 激活,分别为依赖 IgE 途径和不依赖 IgE 途径。

MC 节律性表达生物钟基因,其表面受体

FcεRI的表达显示出显著的振荡<sup>[24]</sup>。核心时钟蛋白CLOCK与*FcεRIβ*基因的启动子结合并促进其转录,控制FcεRI的表达<sup>[25]</sup>。MC因其表面受体表达情况的不同,在IgE刺激下表现出不同的激活活性,并在肾上腺体液因子的作用下表现出一致的活性振荡<sup>[25]</sup>。*Per2*可以控制肾上腺节律性分泌GC和MC对GC的反应性,增强了MC昼夜节律的稳定性<sup>[5]</sup>。在中央时钟SCN的控制下,GC节律性分泌,通过与PER2相互作用,抑制*FcεRI*的表达,从而影响MC的激活。

MC除IgE介导的激活途径外,IL-33/ST2途径是另一个重要途径。与健康人相比,IL-33和ST2在AR患者鼻腔分泌物和血清中明显增加,且IL-33水平可能受过敏原的生化特性影响。ST2是IL-33的特异性受体,包括跨模型ST2和可溶型ST2<sup>[26]</sup>。IL-33与MC上的跨模型ST2受体结合并调节其脱颗粒,在鼻变应原刺激的鼻上皮细胞中表达升高。阻断IL-33/ST2通路可激活MC的自噬,抑制脱颗粒和炎症因子的释放<sup>[27]</sup>。与IgE介导的一样,IL-33介导的MC反应也表现出随时间的变化。在野生型骨髓来源MC中,CLOCK通过与ST2启动子区域的E-box序列结合来上调ST2表达。尽管*Per*基因影响AR症状严重程度存在昼夜变化,但在MC中*Per2*在时钟介导的ST2表达的调节中仅起较小作用<sup>[28]</sup>。核心时钟蛋白CLOCK控制FcεRI和IL-33受体ST2的表达,使其表现出依赖时间的节律性变化。因在1天当中受体表达情况的不同,MC活化的程度在白天和夜晚不同。这一机制可能是观察到AR在症状严重程度表现出明显的昼夜变化的基础。

### 3 基于生物钟对AR的治疗

传统上,人类疾病的治疗包括1天1次,1天多次等间隔、等剂量策略以实现血液和组织药物浓度恒定的稳态目标,称之为稳态治疗策略。然而,在整个24 h内人体对药物的需求可能并不恒定。由于昼夜变化的存在,24 h内疾病发生率或严重程度都表现出可预测的变化,依据疾病的昼夜节律变化

进行给药可以增强药物的预期效果和减轻不良反应<sup>[20]</sup>。目前已提出的策略可大致分为3类:与疾病的昼夜节律保持一致的时间治疗策略,优化给药时间来提高疗效和降低副作用;靶向昼夜节律特定生物钟成分;干预生活方式,保持正常的昼夜节律<sup>[29]</sup>。

#### 3.1 时间疗法

时间疗法是依据疾病的昼夜节律变化以优化给药时间的治疗策略<sup>[30]</sup>,根据昼夜节律对药物的药代动力学和药效学的影响,研究给药时间对药物治疗的安全性和有效性的影响<sup>[2]</sup>。药动学过程分为药物吸收、分布、代谢和排泄,决定了药物和代谢物在靶组织/器官中的浓度。昼夜节律调控几乎出现在各个环节,但目前对药物从体循环到组织中分布的昼夜变化知之甚少。除了昼夜药代动力学,药物靶标表达的时间变化也影响着药物效能,即在药物靶点表达最多的时间给药可以增强药物效能<sup>[31]</sup>。目前AR的治疗方法分为对症治疗和对因治疗,前者包括药物治疗和外科手术,后者为免疫治疗。

##### 3.1.1 时间疗法在药物治疗中的应用

第一代抗组胺药美唑他嗪的夜间给药被证明对缓解以晨起症状为主的AR患者最有效。然而第二代抗组胺药没有显示出同样的时间治疗效果。一项在季节性AR中使用地氯雷他定的研究显示,在早上或晚上给药时,疗效差异无统计学意义。无论何种给药方案,西替利嗪均能有效缓解季节性AR患者的24 h症状,并表现出较好的夜间和清晨症状控制<sup>[32]</sup>。卢帕他定的持续24 h作用为治疗长达4周的常年性AR患者提供了早晚症状的有效控制<sup>[33]</sup>。白三烯受体拮抗剂适用于晚间给药,可显著改善夜间鼻炎症状<sup>[2]</sup>。鼻用糖皮质激素(intranasal steroids, INS)是治疗AR的一线药物,INS不易被吸收进入体循环,代谢迅速,对下丘脑-垂体-肾上腺轴无显著不良影响<sup>[34]</sup>。从昼夜节律生理学的角度来看,当血清GC浓度处于峰值时使用地塞米松(dexamethasone, DEX)会影响PER2的正常节律,所以INS的最佳使用时间是时钟基因未受药物干扰时,即傍晚<sup>[35]</sup>。应充分考虑INS对鼻粘膜昼夜节律的影响。不适当的INS给药时间会改变鼻粘膜的生物钟,使其与身体的其他昼夜节律以及SCN中央

时钟不同步。此外,鼻生物钟节律的改变可能模糊随后治疗的最佳时间<sup>[35]</sup>。

### 3.1.2 时间疗法在免疫治疗中的应用

免疫疗法可分为特异性免疫治疗(specific immunotherapy, SIT)和非特异性免疫治疗。SIT是唯一可以通过预防新的过敏原致敏以及诱导过敏原特异性免疫耐受来改变过敏性疾病病程的治疗方法<sup>[36]</sup>。目前SIT不需要以药物治疗失败为前提条件,是AR的一线治疗方法,有皮下免疫疗法(subcutaneous immunotherapy, SCIT)和舌下免疫疗法(sublingual immunotherapy, SLIT)2种方法<sup>[37]</sup>。昼夜节律可能对SCIT的安全性产生影响<sup>[38]</sup>。Bavishi等<sup>[39]</sup>指出与下午注射相比,早上注射所导致的局部反应更小,但全身反应没有表现出时间依赖性变化。McMurray等<sup>[38]</sup>研究样本量大,弥补了Bavishi等研究的不足,表明早上给予SIT治疗有助于降低SIT初始或后续全身反应的风险。鉴于免疫疗法的潜在风险,在疾病治疗过程中应充分考虑免疫疗法是否为最佳选择,并且为了减少不良反应的发生,应该尽可能在早上展开治疗。然而SIT的疗程以3年为宜,治疗时间长、费用较高,患者接受率偏低。在此背景下,研究者提出在SIT的疫苗中添加佐剂提高免疫反应,以此缩短疗程。Toll样受体(toll-like receptors, TLR)是SIT的新靶点。TLR激动剂可降低Th2反应,改善气道高反应性<sup>[40]</sup>。生物钟控制Toll样受体9(TLR9)的表达和功能。TLR9反应性的日变化调节CpG ODN佐剂免疫的效果。在以TLR9配体为佐剂的疫苗接种模型中,在TLR9反应性增强时接受免疫的小鼠在数周后适应性免疫应答得到了改善<sup>[41]</sup>。除了作为疫苗佐剂外,TLRs的免疫调节特性也使其能够作为独立的治疗药物发挥作用。目前人工合成的TLR4和TLR9激动剂已进入临床试验阶段。在今后的研究中,应考虑将时间疗法与免疫疗法相结合,以期发现更加安全有效的短期SIT。

### 3.2 靶向生物钟分子

随着对生物钟分子机制认识的不断加深,针对时钟蛋白的调节剂有望成为治疗AR的新选择。而糖皮质激素作为治疗AR的一线药物,生物钟机

制为其药理学研究提供了新视角。

#### 3.2.1 靶向TTFL

目前已发现多种药物与时钟基因的相互作用。GC对MC的抗过敏作用依赖于MC时钟,特别是GC对PER2的上调<sup>[8]</sup>。位于*Per2*启动子中的GRE不断被GR占据,GR作为转录因子促进*Per2*的节律性表达,对GC调节该基因至关重要<sup>[15]</sup>。氨茶碱可以非选择性抑制磷酸二酯酶,抑制cAMP的水解。cAMP与cAMP反应元件结合蛋白相作用可增加*Per2*基因转录,从而维持昼夜节律振荡<sup>[42]</sup>。1型辅助性T细胞(Th1)/2型辅助性T细胞(Th2)失衡是AR的重要免疫机制,而17型辅助性T细胞(Th17)的上调会增加AR的发生风险<sup>[43]</sup>。*Per2*基因通过对免疫细胞中GATA3和ROR $\gamma$ t水平的昼夜调节发挥抗炎作用,影响TH2和Th17细胞的分化,从而影响AR症状严重程度的昼夜变化<sup>[44]</sup>。昼夜紊乱可以上调CLOCK蛋白,导致免疫系统失衡<sup>[45-46]</sup>。CLOCK控制Fc $\epsilon$ RI和ST2的表达影响MC的昼夜活性,如果能够发现靶向CLOCK的分子,就可以下调MC的夜间活性,减轻症状。CLOCK在MC中调节参与组胺转运的有机阳离子转运体3(OCT3)的表达,抑制OCT消除了血浆组胺水平的昼夜变化<sup>[47]</sup>。因此除了直接作用于时钟基因外,靶向时钟控制基因也可以控制夜间症状。随着对生物钟机制研究的不断深入,更多的时钟基因可以用于AR的治疗。生物钟分子的作用不仅在于维持近似24h的昼夜节律,还参与包括免疫在内的许多功能。由于生物钟的复杂网络协调着不同的细胞通路,靶向一个生物钟成分可能产生多种药物联合治疗的效果。相对地,由于涉及众多功能,靶向其中一个生物钟分子,可能因为影响其他通路而带来副作用。因此,靶向生物钟分子的治疗虽然具有巨大价值,但想要应用于临床治疗仍需要广泛研究。

#### 3.2.2 靶向CK1

CK1在磷酸化核心时钟蛋白中发挥着关键作用,是很好的药理学靶点<sup>[7]</sup>。选择性酪蛋白激酶抑制剂PF670462将MC和嗜碱性粒细胞中的分子时钟重置到Fc $\epsilon$ RI信号转导减少的时间,可以抑制IgE介导的过敏反应,改善AR小鼠模型的过敏症

状,并降低AR患者过敏原特异性嗜碱性粒细胞的反应性<sup>[18]</sup>。这一结果为控制IgE介导的AR提供了新的治疗策略。但是由于整个机体存在核心生物钟机制,小分子可能不仅影响靶向组织或器官的昼夜节律,也可能影响其他部位。利用光药理学的原理,开发出的CK1光开关抑制剂有望解决这一问题,实现对所需部位进行局部的昼夜节律调节,并具有较好的稳定性和可逆性<sup>[48]</sup>。

### 3.3 干预生活方式

生物钟的正常节律受到干扰,会影响过敏症状的昼夜节律,加重过敏反应的严重程度<sup>[49]</sup>。因此除了药物治疗外,保持健康的生活方式以维持正常的生物钟节律也有助于AR的治疗。有证据表明,由于人工照明、轮班工作和飞机旅行导致的昼夜节律失调在现代生活中很常见,并导致了許多疾病。如在1天中异常暴露于光线和黑暗中会改变中央时钟和外周组织时钟的相位,并可能损害认知能力<sup>[50]</sup>。

昼夜轮班(day-night shift rotation, DNSR)破坏昼夜节律,加重过敏反应。昼夜节律系统参与蛋白质降解,其紊乱可以诱导转录因子降解,导致免疫调节系统功能失调<sup>[51]</sup>。转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- $\beta$ 和IL-10是免疫调节系统的主要介质<sup>[52]</sup>。TGF- $\beta$ 是抗炎细胞因子,通过抑制其他免疫细胞的活动,抑制机体炎症反应。有研究<sup>[45]</sup>于2015年1月至2016年5月在山西医科大学第一医院随机抽取20名护士(年龄25~27岁),从事1~2年的DNSR工作。对参与研究的护士外周血B细胞分析显示CLOCK蛋白过度表达,抑制了组蛋白去乙酰化酶介导的B细胞TGF- $\beta$ 的表达。DNSR通过干扰昼夜节律影响IL-10B细胞(B10)的免疫调节功能。DNSR后B10细胞中CLOCK蛋白表达增加,与IL-10呈负相关<sup>[46]</sup>。c-MAF诱导蛋白(CMIP)是诱导IL-10产生的关键转录因子<sup>[53]</sup>。CLOCK蛋白与CMIP结合形成复合物,使其泛素化并诱导CMIP降解。这限制了IL-10基因在B10细胞中的转录,降低了B10细胞抑制T细胞增殖和诱导1型调节性T细胞的能力<sup>[46]</sup>,加剧了免疫反应。一方面,研究者可以寻找能够调节CLOCK的分子

来恢复免疫调节系统的功能,另一方面可以建议患者保持正确的昼夜作息规律以维持免疫系统平衡,减轻炎症反应。此外,在昼夜紊乱导致的生物钟改变过程中,CLOCK如何被调控,CLOCK的改变如何影响整个生物钟网络,CLOCK是否会导致促炎因子的增加,这些问题都值得进一步研究。

慢性时差使昼夜节律紊乱,加重免疫反应。人为建立的外源性光诱导昼夜节律紊乱(chronic rhythm disruption, CRD)小鼠模型模拟了慢性时差对昼夜节律的破坏。CRD通过降低呼吸道粘膜中Occludin和ZO-1的水平,削弱了上下呼吸道上皮粘膜的局部紧密连接;增加了脾细胞Th2样免疫反应,加重AR小鼠的局部和全身过敏反应<sup>[54]</sup>。昼夜节律紊乱对免疫系统和免疫调节系统的不良影响提示,正常的生活节律有助于免疫系统稳态维持,减轻炎症反应,因此有效的生活方式干预为我们提供了现代社会AR治疗的新方法。

## 4 基于生物钟治疗的挑战与策略

目前虽然一些研究和治疗已将生物钟因素考虑在内,但广泛应用仍有很多有待解决的问题。(1)伦理问题和成本挑战:为了记录昼夜节律波动需要大量实验和高频率采样,消耗大量时间和财力。可以尝试运用人工智能(AI)算法解决需要多时间点取样问题。(2)分子生物钟本身的复杂性:核心时钟基因网络由相互交织的反馈回路组成,还有复杂的转录后和翻译后修饰,因此很难预测扰动其中一个分子后整个环路的变化。可以通过开发数学模型对环路变化进行预测。(3)如何确定准确的体内时间:每个个体受体内生理、病理状态和外界环境因素影响,体内昼夜时间各不相同。能够准确表征体内昼夜节律时间是这一治疗的前提。目前已经开发了多种基于问卷的时间类型评估方法,其简单但缺乏客观性。基于激素水平的测量方法如暗光褪黑激素起效实验和皮质醇浓度测量提供了更加客观的视角。利用生物材料,可以通过基因表达谱来确定人类的外周生物钟表型<sup>[55]</sup>。时钟基因在毛囊中异质表达,毛囊检测可以用作监测昼夜

节律时钟的关键模型,与体温、血液样本相结合有望为时间疗法的个体化治疗提供帮助<sup>[6]</sup>。

## 5 结论

MC作为AR的主要效应细胞已经得到人们的关注,其激活的昼夜节律也部分解释了AR为何在夜间或清晨加重。对生物钟的研究使人们认识到这种基于生物钟给药的优势所在,目前主要提出优化给药时间、靶向特定生物钟分子、干预生活方式3种治疗策略。免疫疗法是AR的一线治疗方法,将时间疗法与免疫治疗相结合,有望提高其疗效,缩短治疗周期,增加患者的接受度。准确表征体内昼夜时间是这一治疗的前提和挑战。未来在AR药物开发和疾病治疗过程中,应充分考虑到AR疾病下相关细胞的昼夜节律特点,不断扩大时间生物学在AR中的应用。基于生物钟的治疗策略展现了光明的前景,为了实现这种个性化、精准化的治疗,需要多学科共同努力。

### 参考文献(References)

- [1] Vandevyver S, Dejager L, Libert C. Comprehensive overview of the structure and regulation of the glucocorticoid receptor[J]. *Endocrine Reviews*, 2014, 35(4): 671-693.
- [2] Menz G, Akdis C A, Blaser K, et al. Glucocorticoids up-regulate *FOXP3* expression and regulatory T cells in asthma[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2004, 114(6): 1425-1433.
- [3] 孟娟, 徐睿, 叶菁, 等. 变应性鼻炎的分类和诊断专家共识(2022, 成都)[J]. *中国眼耳鼻喉科杂志*, 2022, 22(3): 215-224.
- [4] Storms W. Pharmacologic approaches to daytime and nighttime symptoms of allergic rhinitis[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2004, 114: 146-153.
- [5] Smolensky M H, Lemmer B, Reinberg A E. Chronobiology and chronotherapy of allergic rhinitis and bronchial asthma[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2007, 59(9-10): 852-882.
- [6] Zhang Y, Lan F, Zhang L. Update on pathomechanisms and treatments in allergic rhinitis[J]. *Allergy*, 2022, 77(11): 3309-3319.
- [7] Nakamura Y, Harama D, Shimokawa N, et al. Circadian clock gene *Period2* regulates a time-of-day-dependent variation in cutaneous anaphylactic reaction[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2011, 127(4): 1038-1045.
- [8] Vandenberghe A, Lefranc M, Furlan A. An overview of the circadian clock in the frame of chronotherapy: From bench to bedside[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(7): 14-24.
- [9] Patke A, Young M W, Axelrod S. Molecular mechanisms and physiological importance of circadian rhythms[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2020, 21(2): 67-84.
- [10] Fagiani F, Di Marino D, Romagnoli A, et al. Molecular regulations of circadian rhythm and implications for physiology and diseases[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2022, 7(1): 41.
- [11] Lu D, Zhao M, Chen M, et al. Circadian clock-controlled drug metabolism: Implications for chronotherapeutics[J]. *Drug Metabolism and Disposition*, 2020, 48(5): 395-406.
- [12] Dibner C, Schibler U, Albrecht U. The mammalian circadian timing system: Organization and coordination of central and peripheral clocks[J]. *Annual Review of Physiology*, 2010, 72(1): 517-549.
- [13] Turek F W. Circadian clocks: Not your grandfather's clock[J]. *Science*, 2016, 354(6315): 992-993.
- [14] Mohawk J A, Green C B, Takahashi J S. Central and peripheral circadian clocks in mammals[J]. *Annual Review of Neuroscience*, 2012, 35: 445-462.
- [15] Ruan W, Yuan X, Eltzschig H K. Circadian rhythm as a therapeutic target[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2021, 20(4): 287-307.
- [16] Green C B. Circadian posttranscriptional regulatory mechanisms in mammals[J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2018, 10(6): a030692.
- [17] Lee H, Chen R, Lee Y, et al. Essential roles of CKI delta and CKI epsilon in the mammalian circadian clock[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2009, 106(50): 21359-21364.
- [18] Nakamura Y, Nakano N, Ishimaru K, et al. Inhibition of IgE-mediated allergic reactions by pharmacologically targeting the circadian clock[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2016, 137(4): 1226-1235.
- [19] Schibler U. BMAL1 dephosphorylation determines the pace of the circadian clock[J]. *Genes & Development*, 2021, 35(15-16): 1076-1078.
- [20] Smolensky M H, Reinberg A, Labrecque G. Twenty-four hour pattern in symptom intensity of viral and allergic rhinitis: treatment implications[J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1995, 95(5): 1084-1096.
- [21] Kim H K, Kim H J, Kim J H, et al. Asymmetric expression level of clock genes in left vs. right nasal mucosa in humans with and without allergies and in rats: Circa-

- dian characteristics and possible contribution to nasal cycle[J]. *PLoS One*, 2018, 13(3): e0194018.
- [22] Ando N, Nakamura Y, Ishimaru K, et al. Allergen-specific basophil reactivity exhibits daily variations in seasonal allergic rhinitis[J]. *Allergy*, 2015, 70(3): 319–322.
- [23] Leaker B R, Malkov V A, Mogg R, et al. The nasal mucosal late allergic reaction to grass pollen involves type 2 inflammation (IL-5 and IL-13), the inflammasome (IL-1 $\beta$ ), and complement[J]. *Mucosal Immunology*, 2017, 10(2): 408–420.
- [24] Wang X, Reece S P, Van Scott M R, et al. A circadian clock in murine bone marrow-derived mast cells modulates IgE-dependent activation in vitro[J]. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2011, 25(1): 127–134.
- [25] Nakamura Y, Nakano N, Ishimaru K, et al. Circadian regulation of allergic reactions by the mast cell clock in mice[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2014, 133(2): 568–575.
- [26] 刘果, 刘锋. IL-33/ST2 信号通路在变应性鼻炎中的研究进展[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2020, 34(6): 565–568.
- [27] Nian J B, Zeng M, Zheng J, et al. Epithelial cells expressed IL-33 to promote degranulation of mast cells through inhibition on ST2/PI3K/mTOR-mediated autophagy in allergic rhinitis[J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(10): 1132–1142.
- [28] Kawauchi T, Ishimaru K, Nakamura Y, et al. Clock-dependent temporal regulation of IL-33/ST2-mediated mast cell response[J]. *Allergology International: Official Journal of the Japanese Society of Allergology*, 2017, 66(3): 472–478.
- [29] Sulli G, Manooagian E N C, Taub P R, et al. Training the circadian clock, clocking the drugs, and drugging the clock to prevent, manage, and treat chronic diseases[J]. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2018, 39(9): 812–827.
- [30] Cardinali D P, Brown G M, Pandi-Perumal S R. Chronotherapy[J]. *Handbook of Clinical Neurology*, 2021, 179: 357–370.
- [31] Dong D, Yang D, Lin L, et al. Circadian rhythm in pharmacokinetics and its relevance to chronotherapy[J]. *Biochemical Pharmacology*, 2020, 178: 114045.
- [32] Urdaneta E R, Patel M K, Franklin K B, et al. Assessment of different cetirizine dosing strategies on seasonal allergic rhinitis symptoms: Findings of two randomized trials[J]. *Allergy & Rhinology*, 2018, 9: 1–11.
- [33] Marmouz F, Giralt J, Izquierdo I. Morning and evening efficacy evaluation of rupatadine (10 and 20 mg), compared with cetirizine 10 mg in perennial allergic rhinitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Journal of Asthma and Allergy*, 2011, 4: 27–35.
- [34] Benninger M S, Ahmad N, Marple B F. The safety of intranasal steroids[J]. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 2003, 129(6): 739–750.
- [35] Honma A, Yamada Y, Nakamaru Y, et al. Glucocorticoids reset the nasal circadian clock in mice[J]. *Endocrinology*, 2015, 156(11): 4302–4311.
- [36] Pfaar O, Lou H, Zhang Y, et al. Recent developments and highlights in allergen immunotherapy[J]. *Allergy*, 2018, 73(12): 2274–2289.
- [37] 顾瑜蓉, 李华斌. 《中国变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022年, 修订版)》解读[J]. *中国眼耳鼻喉科杂志*, 2022, 22(2): 209–211.
- [38] McMurray J C, Waters A M, Macomb C V, et al. Circadian and seasonal variations in subcutaneous allergen immunotherapy reactions[J]. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2021, 127(5): 595–596.
- [39] Bavishi A A, Grammer L C, Pongracic J, et al. Diurnal variations in subcutaneous allergen immunotherapy reactions[J]. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2017, 118(1): 103–107.
- [40] Aryan Z, Rezaei N. Toll-like receptors as targets for allergen immunotherapy[J]. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*, 2015, 15(6): 568–574.
- [41] Silver A C, Arjona A, Walker W E, et al. The circadian clock controls toll-like receptor 9-mediated innate and adaptive immunity[J]. *Immunity*, 2012, 36(2): 251–261.
- [42] Orihara K, Saito H. Controlling the peripheral clock might be a new treatment strategy in allergy and immunology[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2016, 137(4): 1236–1237.
- [43] Fan Y, Piao C H, Hyeon E, et al. Gallic acid alleviates nasal inflammation via activation of Th1 and inhibition of Th2 and Th17 in a mouse model of allergic rhinitis [J]. *International Immunopharmacology*, 2019, 70: 512–519.
- [44] Cheng F L, An Y F, Han Z Q, et al. *Period2* gene regulates diurnal changes of nasal symptoms in an allergic rhinitis mouse model[J]. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 2020, 10(11): 1236–1248.
- [45] Yang H, Yang L T, Liu J, et al. Circadian protein CLK suppresses transforming growth factor- $\beta$  expression in peripheral B cells of nurses with day-night shift rotation [J]. *American Journal of Translational Research*, 2018, 10(12): 4331–4337.
- [46] Wang Q, Li L, Li C, et al. Circadian protein CLOCK modulates regulatory B cell functions of nurses engaging day-night shift rotation[J]. *Cellular Signalling*, 2022, 96: 110362.

- [47] Nakamura Y, Ishimaru K, Shibata S, et al. Regulation of plasma histamine levels by the mast cell clock and its modulation by stress[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7: 39934.
- [48] Kolarski D, Miró-Vinyals C, Sugiyama A, et al. Reversible modulation of circadian time with chronopharmacology[J]. *Nature Communications*, 2021, 12(1): 3164.
- [49] 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.
- [50] LeGates T A, Altimus C M, Wang H, et al. Aberrant light directly impairs mood and learning through melatonin-expressing neurons[J]. *Nature*, 2012, 491(7425): 594-598.
- [51] G Y, H Z, Y L, et al. Alternation of circadian clock modulates forkhead box protein-3 gene transcription in CD4+ T cells in the intestine[J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2016, 138(5): 1446-1449.
- [52] Palomares O, Akdis M, Martín-Fontecha M, et al. Mechanisms of immune regulation in allergic diseases: The role of regulatory T and B cells[J]. *Immunological Reviews*, 2017, 278(1): 219-236.
- [53] M X, M P, Y D, et al. C-MAF-dependent regulatory T cells mediate immunological tolerance to a gut pathobiont[J]. *Nature*, 2018, 554(7692): 373-377.
- [54] Cheng F L, An Y F, Xue J M, et al. Circadian rhythm disruption exacerbates Th2-like immune response in murine allergic airway inflammation[J]. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 2022, 12(5): 757-770.
- [55] Hesse J, Malhan D, Yalçın M, et al. An optimal time for treatment—predicting circadian time by machine learning and mathematical modelling[J]. *Cancers*, 2020, 12(11): 3103.
- [56] Liu L P, Li M H, Zheng Y W. Hair follicles as a critical model for monitoring the circadian clock[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(3): 2407.

## Exploration of a new strategy for the treatment of allergic rhinitis based on the circadian clock

WEI Shitong, BAI Weiliang\*, CHANG Ziwen, GAO Zhao, LIU Tiancong

Department of Otorhinolaryngology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110022, China

**Abstract** Allergic rhinitis (AR) is a type I allergic reaction mediated by specific immunoglobulin E after exposure to allergens in atopic individuals. The main symptoms of AR are nasal congestion, nasal itching, sneezing and rhinorrhea, which are worse at night or early in the morning. The circadian clock is an endogenous timing system in the organism that produces an approximate 24-hour circadian rhythm. The temporal characteristics of the changes in the symptoms of AR coincide with the circadian clock, indicating a close relationship with the biological clock. Taking the biological clock into account during the treatment can be effective in improving symptoms and the quality of life. Intrinsic biological clock molecules in mast cell (MC) regulate its activation through both IgE-dependent and non-IgE-dependent pathways, leading to exacerbation of AR at night or in the early morning. Based on the understanding of the circadian clock, three treatment strategies have been proposed. Chronotherapy reduces side effects and increases efficacy by optimizing the dosing time. Combining chronotherapy with immunotherapy is expected to shorten the duration of treatment. Targeting specific biological clock molecules is expected to be a new option. Disruption of clock genes not only affects changes in the timing of the circadian clock, but can also enhance the severity of allergic reactions and even increase susceptibility to allergic diseases, therefore, lifestyle interventions to maintain intrinsic biological clock homeostasis are critical.

**Keywords** allergic rhinitis; circadian clock; mast cell; chronotherapy; immunotherapy ●



(责任编辑 徐丽娇)