

• 论 著 •

番茄红素调节 AMPK/SIRT1/NF-κB 信号通路 对过敏性结膜炎小鼠的治疗作用

潘英芬¹, 金延强², 刘艳雪¹, 倪丽丽¹, 刘 斐¹

山东省泰安市妇幼保健院; 1. 眼科; 2. 中医科, 山东泰安 271000

摘要:目的 基于腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/沉默信息调节因子 1(SIRT1)/核转录因子-κB(NF-κB) 信号通路探讨番茄红素(LYC)减轻过敏性结膜炎小鼠炎症的作用机制。方法 利用卵清蛋白(OVA)致敏建立 AC 小鼠模型。将 BALB/c 小鼠分为正常组(NC 组)、模型组(AC 组)、LYC 低组(5 mg/kg)、LYC 中组(10 mg/kg)、LYC 高组(20 mg/kg)、LYC 高+AMPK 抑制剂(CC)组(0.2 mg/kg)。观察小鼠眼周情况,采用苏木精-伊红染色观察结膜组织病理学变化,采用流式细胞仪检测脾脏中 Th17、Treg 细胞比例,采用酶联免疫吸附试验试剂盒检测血清中炎症因子、免疫球蛋白(Ig)E、胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)水平,采用蛋白质印迹法检测结膜组织 AMPK/SIRT1/NF-κB 信号通路蛋白水平。结果 与 NC 组比较,AC 组小鼠眼部出现结膜充血、红肿、溢泪等现象,结膜组织嗜酸性粒细胞较多,Th17 细胞比例、白细胞介素(IL)-17、IL-6、IgE、TSLP、磷酸化 AMPK(p-AMPK)、核 NF-κB p65 水平升高,Treg 细胞比例、IL-10、转化生长因子(TGF)-β、SIRT1 水平降低($P<0.05$)。与 AC 组比较,LYC 中、高组小鼠眼部结膜充血、水肿、溢泪等明显减轻,结膜组织嗜酸性粒细胞较少,脾脏中 Th17/Treg 细胞比例趋向平衡,IL-17、IL-6、IgE、TSLP、核 NF-κB p65 水平降低,IL-10、TGF-β、p-AMPK、SIRT1 水平升高($P<0.05$)。CC 可抵消 LYC 对 AC 小鼠的上述保护作用。结论 LYC 可减轻 AC 小鼠的过敏和炎症反应,维护机体免疫平衡,其机制可能与促进 AMPK/SIRT1 通路活化,抑制 NF-κB 通路活化有关。

关键词:番茄红素; 过敏性结膜炎; 炎症反应; 腺苷酸活化蛋白激酶/沉默信息调节因子 1/核转录因子-κB 信号通路

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.11.010

中图法分类号:R392.8

文章编号:1673-4130(2023)11-1328-06

文献标志码:A

Lycopene regulates AMPK/SIRT1/NF-κB signaling pathway for the treatment of allergic conjunctivitis in mice

PAN Yingfen¹, JIN Yanqiang², LIU Yanxue¹, NI Lili¹, LIU Fei¹

1. Department of Ophthalmology; 2. Department of Traditional Chinese Medicine, Tai'an
Maternity and Child Health Hospital, Tai'an, Shandong 271000, China

Abstract: Objective To investigate the mechanism of lycopene (LYC) in reducing inflammation in allergic conjunctivitis mice based on the AMP-activated protein kinase (AMPK)/silent information regulator 1 (SIRT1)/nuclear transcription factor-κB (NF-κB) signaling pathway. **Methods** The AC mouse model was established by ovalbumin (OVA) sensitization. BALB/c mice were divided into normal group (NC group), model group (AC group), LYC low group (5 mg/kg), LYC medium group (10 mg/kg), LYC high group (20 mg/kg), LYC high + AMPK inhibitor (CC) group (0.2 mg/kg). The conditions around the eyes of mice were observed. Hematoxylin-eosin staining was used to observe the pathological changes of conjunctival tissue. The proportion of Th17 and Treg cells in spleen was detected by flow cytometry. The serum levels of inflammatory factors, immunoglobulin (Ig) E and thymic stromal lymphopoietin (TSLP) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit. The protein levels of AMPK/SIRT1/NF-κB signaling pathway in conjunctival tissue were detected by Western blot. **Results** Compared with the NC group, the mice in the AC group showed conjunctival congestion, swelling, and tears, more eosinophils in the conjunctival tissue, the proportion of Th17 cells, interleukin (IL)-17, IL-6, IgE, TSLP, phosphorylated AMPK (p-AMPK), and nuclear NF-κB p65 levels were increased, and the proportion of Treg cell, IL-10, transforming growth factor (TGF) -β and SIRT1 levels were decreased ($P<0.05$). Compared with the AC group, the mice in the medium and high LYC groups had significantly reduced conjunctival swelling and tears, fewer eosinophils in the conjunctival tissue,

and the proportion of Th17/Treg cells in the spleen tended to be balanced, the levels of IL-17, IL-6, IgE, TSLP and nuclear NF- κ B p65 were decreased, and the levels of IL-10, TGF- β , p-AMPK and SIRT1 were increased ($P < 0.05$). CC could counteract the protective effects of LYC on AC mice. **Conclusion** LYC can reduce allergic and inflammatory responses and maintain immune balance in AC mice. The mechanism may be related to the activation of AMPK/SIRT1 pathway and the inhibition of NF- κ B pathway.

Key words: lycopene; allergic conjunctivitis; inflammatory response; AMP-activated protein kinase/silent information regulator 1/nuclear transcription factor- κ B signaling pathway

过敏性结膜炎(AC)是一种在成人和儿童间都流行的免疫性过敏疾病,可对患者视力造成不可逆的伤害^[1]。AC在临床上主要表现为眼部瘙痒、红肿等症状,因个人免疫能力不同,每个人发病症状有所不同,严重者甚至导致角膜炎并发症的发生,影响人的视力^[2]。番茄红素(LYC)是一种类胡萝卜素,具有抗氧化、抗炎、保护心脏、抗肿瘤、抗菌、免疫调节等活性^[3-5]。腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/沉默信息调节因子1(SIRT1)/核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路是调节炎症反应的关键通路,激活AMPK的磷酸化水平可以促进SIRT1表达,减轻过敏导致的气道炎症^[6];AMPK/SIRT1通路的活化还可抑制NF- κ B磷酸化,进而减轻脂多糖诱导的炎症反应^[7]。研究发现,LYC减轻骨关节炎炎症反应的作用与抑制NF- κ B炎症通路活化,同时降低促炎因子水平有关^[8]。鉴于LYC的抗炎作用,本研究推测LYC可能通过调节AMPK/SIRT1/NF- κ B信号通路减轻AC小鼠炎症反应,并建立AC小鼠模型进行探讨。

1 材料与方法

1.1 材料 选用BALB/c小鼠(雄性),周龄6~8周,体重18~20 g,共60只,购自广东药康生物科技有限公司,许可证号:SCXK(粤)2020-0054。所有小鼠均饲养于本院的动物实验中心,国家标准饲料喂养,自由饮水,适应性饲养1周,观察无异常后用于后续实验。

1.2 仪器与试剂 LYC购自上海麦克林生化科技有限公司;卵清蛋白(OVA)购自艾柏森(北京)生物科技有限公司;苏木精-伊红(HE)染色试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司;肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-6、IL-17、IL-10、转化生长因子(TGF)- β 、免疫球蛋白(Ig)E和胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)的酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司;磷酸化AMPK(p-AMPK)、AMPK、SIRT1、NF- κ B p65抗体购自艾博抗(上海)贸易有限公司。

光学显微镜购自奥林巴斯(中国)有限公司;冷冻离心机购自美国贝克曼库尔特公司;多功能酶标仪购自美谷分子仪器(上海)有限公司。

1.3 方法

1.3.1 分组与造模 采用OVA致敏方式诱导AC小鼠模型建立^[9]。造模开始第1天和第7天通过腹

腔注射200 μ L OVA与Al(OH)₃佐剂比例为1:50的混合溶液,第10~15天向小鼠每只眼睛滴加含有OVA 250 g的溶液激发致敏。造模后将小鼠分为模型组(AC组)、LYC低组(5 mg/kg)、LYC中组(10 mg/kg)、LYC高组(20 mg/kg)^[10],LYC高+AMPK抑制剂(CC,0.2 mg/kg)^[11]组,另设置未处理的小鼠作为正常组(NC组),每组10只。LYC低、中、高组按照对应剂量灌胃给药,LYC高+CC组给予对应剂量CC灌胃给药,AC组和NC组给予生理盐水灌胃,连续给药10 d。

1.3.2 眼周情况观察 在最后一次施用OVA 20 min后,观察小鼠眼周是否出现眼睑水肿、结膜水肿及充血、溢泪等现象,出现上述情况视为造模成功。

1.3.3 标本采集 小鼠麻醉处死后,将双眼结膜分离取出;腹主动脉取血,室温静置2 h,离心保留上清液备用;剪开腹部后,完整剥离脾脏备用。

1.3.4 小鼠眼部结膜病理学变化观察 将1.3.3取得的左眼结膜进行固定、脱水、透明、浸蜡、包埋、切片等操作,HE染色后,显微镜下观察并拍照。

1.3.5 流式细胞仪检测脾脏中Th17、Treg细胞比例 将1.3.3剥离的脾脏用PBS冲洗数次后,液氮研磨,匀浆后,离心弃上清液,加入红细胞裂解液,静置5 min后加入PBS,离心弃上清液,最后加入PBS重悬细胞,制备脾单细胞悬液。将脾单细胞悬液调整至 1×10^7 个,在37 $^{\circ}$ C、CO₂恒温培养4 h后,加入Anti-CD4-FITC,4 $^{\circ}$ C培养30 min;加入Permeabilization buffer混匀,4 $^{\circ}$ C培养30 min;加入Anti-IL-17A-PE,4 $^{\circ}$ C避光孵育30 min;上机检测Th17细胞(CD4⁺IL-17A⁺)比例。另外,加入Anti-CD4-FITC、Anti-CD25-APC,4 $^{\circ}$ C避光孵育20 min;加入Permeabilization buffer混匀,4 $^{\circ}$ C避光孵育30 min;加入Anti-FOXP3-PE,4 $^{\circ}$ C避光孵育30 min;上机检测Treg细胞(CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺)比例。

1.3.6 血清炎症因子水平检测 采用ELISA试剂盒检测血清中IL-17、IL-6、IL-10、TGF- β 的水平,按照试剂盒说明书进行操作。

1.3.7 小鼠血清中IgE和TSLP水平检测 采用ELISA试剂盒检测血清中IgE、TSLP水平,按照试剂盒说明书进行操作。

1.3.8 小鼠结膜组织中p-AMPK、SIRT1、NF- κ B p65蛋白检测 蛋白质印迹法(Western blot)检测右

眼结膜组织中 p-AMPK、SIRT1、NF- κ B p65 蛋白水平,将结膜组织液氮研磨匀浆后加入裂解液提取总蛋白,然后电泳、转膜、封闭后加入一抗 p-AMPK(1 : 1 000)、SIRT1(1 : 1 000)、NF- κ B p65(1 : 1 000),内参 β -actin(1 : 1 000),4 $^{\circ}$ C 孵育 12 h, PBS 洗膜后加入二抗(1 : 2 000),室温孵育 2 h 后, ECL 显色,利用条带灰度值分析蛋白表达。

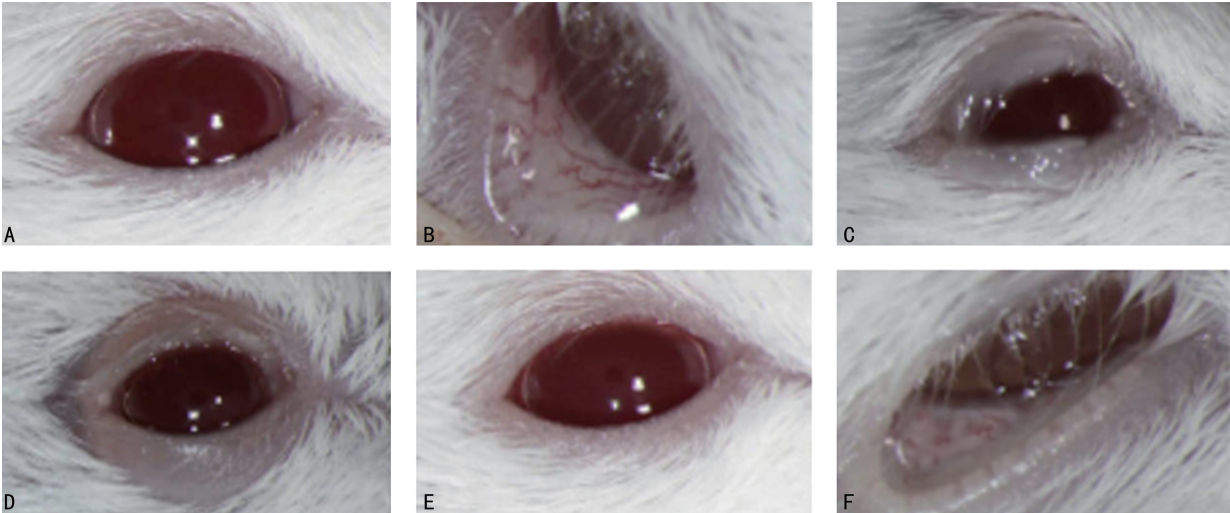
1.4 统计学处理 采用 SPSS26.0 软件进行数据处理和分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 SNK- q 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 小鼠造模指标观察 NC 组小鼠结膜未出现明

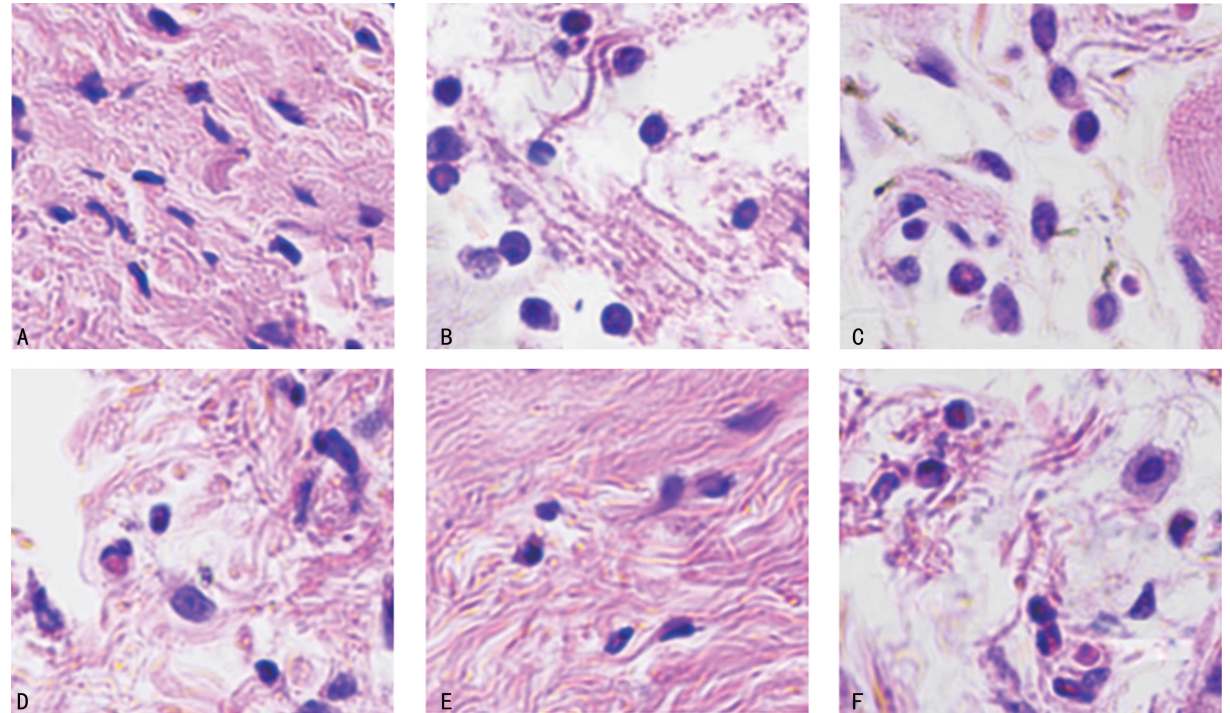
显充血、水肿,眼睑正常,无溢泪现象; AC 组小鼠眼部周围分泌物增多,有溢泪,结膜充血、水肿现象明显,抓挠次数频繁; LYC 低、中、高组小鼠随着 LYC 浓度增加,结膜水肿充血、分泌物多、溢泪现象逐渐减弱; LYC 高+CC 组小鼠眼周特征与 AC 组基本一致。见图 1。

2.2 小鼠结膜组织病理学变化 NC 组小鼠细胞排列整齐,无破裂和炎症细胞浸润; AC 组小鼠结膜组织出现明显的炎症浸润,主要表现为嗜酸性粒细胞数量增多; LYC 低、中、高组小鼠随着 LYC 浓度的增大,炎症细胞浸润逐渐减轻,嗜酸性粒细胞数量较 AC 组减少,细胞紊乱破裂减轻; LYC 高+CC 组小鼠病理学变化与 AC 组相近。见图 2。



注: A、B、C、D、E、F 分别为 NC 组、AC 组、LYC 低组、LYC 中组、LYC 高组、LYC 高+CC 组小鼠眼周情况。

图 1 小鼠眼周情况观察



注: A、B、C、D、E、F 分别为 NC 组、AC 组、LYC 低组、LYC 中组、LYC 高组、LYC 高+CC 组小鼠结膜组织染色情况。

图 2 小鼠结膜组织 HE 染色($\times 200$)

2.3 LYC 对小鼠脾脏中 Th17、Treg 细胞比例的影响 与 NC 组比较,AC 组小鼠脾脏中 Th17 细胞比例升高,Treg 细胞比例降低($P<0.05$);与 AC 组比较,LYC 中、高组小鼠脾脏中 Th17 细胞比例降低,Treg 细胞比例升高($P<0.05$),LYC 低组小鼠脾脏中 Th17 细胞、Treg 细胞比例有所变化,但差异无统计学意义($P>0.05$),LYC 高+CC 组小鼠脾脏 Th17 细胞、Treg 细胞比例差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.4 各组小鼠血清炎症因子水平比较 与 NC 组比较,AC 组小鼠血清中 IL-6、IL-17 水平升高,IL-10、TGF- β 水平降低($P<0.05$)。与 AC 组比较,LYC 中、高组小鼠血清中 IL-6、IL-17 水平降低,IL-10、TGF- β 水平升高($P<0.05$);LYC 低组小鼠血清中

IL-6、IL-17 水平有所降低,IL-10、TGF- β 水平有所升高,但差异无统计学意义($P>0.05$);LYC 高+CC 组小鼠血清中上述炎症因子水平差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 1 各组小鼠脾脏中 Th17、Treg 细胞比例
($n=10,\bar{x}\pm s$)

组别	Th17 细胞比例	Treg 细胞比例
NC 组	0.98 $\pm$ 0.15	6.92 $\pm$ 1.14
AC 组	6.85 $\pm$ 1.11 ^a	2.08 $\pm$ 0.18 ^a
LYC 低组	5.99 $\pm$ 0.98	2.75 $\pm$ 0.15
LYC 中组	4.55 $\pm$ 0.69 ^b	4.23 $\pm$ 0.68 ^b
LYC 高组	3.01 $\pm$ 0.45 ^b	5.64 $\pm$ 0.87 ^b
LYC 高+CC 组	6.55 $\pm$ 1.18	2.15 $\pm$ 0.14

注:与 NC 组比较,^a $P<0.05$;与 AC 组比较,^b $P<0.05$ 。

表 2 各组小鼠血清炎症因子水平比较($n=10,\bar{x}\pm s$)

组别	IL-6(ng/mL)	IL-17(pg/mL)	TGF- β (pg/mL)	IL-10(pg/mL)
NC 组	3.55 $\pm$ 0.18	6.01 $\pm$ 0.58	455.16 $\pm$ 25.15	69.74 $\pm$ 0.51
AC 组	16.20 $\pm$ 2.45 ^a	37.12 $\pm$ 5.49 ^a	168.15 $\pm$ 21.68 ^a	35.26 $\pm$ 5.45 ^a
LYC 低组	15.28 $\pm$ 1.77	33.14 $\pm$ 4.88	179.33 $\pm$ 23.34	38.38 $\pm$ 4.62
LYC 中组	10.23 $\pm$ 1.65 ^b	20.14 $\pm$ 3.41 ^b	241.12 $\pm$ 18.18 ^b	49.75 $\pm$ 7.11 ^b
LYC 高组	5.85 $\pm$ 0.98 ^b	11.53 $\pm$ 2.44 ^b	282.16 $\pm$ 21.36 ^b	58.38 $\pm$ 6.61 ^b
LYC 高+CC 组	16.88 $\pm$ 1.69	35.38 $\pm$ 6.16	174.55 $\pm$ 19.58	40.11 $\pm$ 6.12

注:与 NC 组比较,^a $P<0.05$;与 AC 组比较,^b $P<0.05$ 。

2.5 各组小鼠血清 IgE、TSLP 水平比较 与 NC 组比较,AC 组小鼠血清中 IgE、TSLP 水平升高($P<0.05$)。与 AC 组比较,LYC 中、高组小鼠血清中 IgE、TSLP 水平降低($P<0.05$),LYC 低组、LYC 高+CC 组小鼠血清中 IgE、TSLP 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 各组小鼠血清 IgE、TSLP 水平比较
($n=10,\bar{x}\pm s,\text{ng/mL}$)

组别	IgE	TSLP
NC 组	6.33 $\pm$ 0.78	145.36 $\pm$ 6.48
AC 组	34.26 $\pm$ 3.25 ^a	282.14 $\pm$ 13.69 ^a
LYC 低组	32.10 $\pm$ 3.16	265.33 $\pm$ 11.45
LYC 中组	24.15 $\pm$ 2.45 ^b	212.12 $\pm$ 10.15 ^b
LYC 高组	11.55 $\pm$ 1.29 ^b	183.77 $\pm$ 11.36 ^b
LYC 高+CC 组	35.88 $\pm$ 3.48	273.45 $\pm$ 14.15

注:与 NC 组比较,^a $P<0.05$;与 AC 组比较,^b $P<0.05$ 。

2.6 各组小鼠结膜组织 AMPK/SIRT1/NF- κ B 信号通路蛋白水平比较 与 NC 组比较,AC 组小鼠结膜组织 p-AMPK、核 NF- κ B p65 蛋白水平升高,SIRT1 水平降低($P<0.05$)。与 AC 组比较,LYC 中、高组

小鼠结膜组织 p-AMPK、SIRT1 水平升高,核 NF- κ B p65 水平降低($P<0.05$);LYC 低组小鼠结膜组织 p-AMPK、SIRT1 水平有所升高,核 NF- κ B p65 水平有所降低,但差异无统计学意义($P>0.05$);LYC 高+CC 组小鼠结膜组织 p-AMPK、SIRT1、核 NF- κ B p65 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。见图 3、表 4。

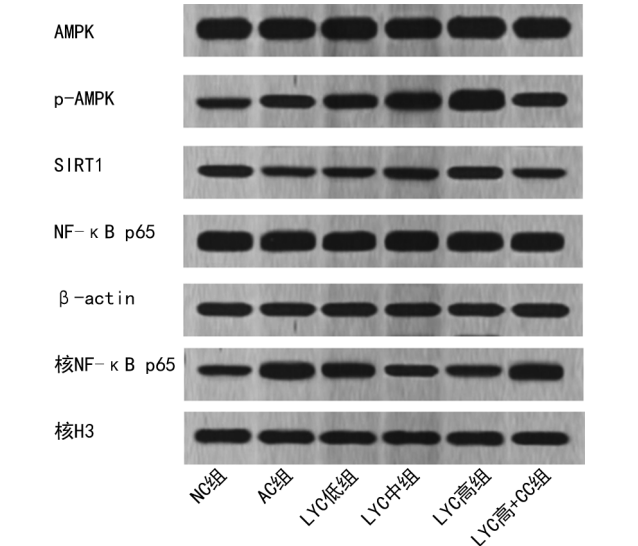


图 3 各组小鼠结膜组织 AMPK/SIRT1/NF- κ B 通路蛋白水平

表 4 各组小鼠结膜组织 AMPK/SIRT1/NF-κB 信号通路蛋白水平比较 (n=10, $\bar{x} \pm s$)

组别	AMPK	p-AMPK	SIRT1	NF-κB p65	核 NF-κB p65
NC 组	2.01±0.15	0.58±0.01	0.81±0.11	1.98±0.13	0.58±0.06
AC 组	1.98±0.13	0.92±0.02 ^a	0.35±0.08 ^a	1.94±0.15	1.54±0.05 ^a
LYC 低组	2.02±0.11	1.01±0.08	0.42±0.06	1.95±0.11	1.26±0.03
LYC 中组	1.97±0.12	1.36±0.11 ^b	0.63±0.07 ^b	1.96±0.12	0.94±0.04 ^b
LYC 高组	2.01±0.11	1.98±0.10 ^b	0.92±0.06 ^b	1.92±0.14	0.62±0.08 ^b
LYC 高+CC 组	1.98±0.14	0.98±0.06	0.44±0.05	1.95±0.16	1.31±0.06

注:与 NC 组比较,^aP<0.05;与 AC 组比较,^bP<0.05。

3 讨 论

AC 是临床常见的过敏性疾病之一,病程通常延长反复,影响患者正常生活,管理不当会引发视力不可逆受损^[12]。嗜酸性粒细胞在 AC 等过敏性免疫疾病中发挥重要作用,其增多是过敏性疾病的标志表型^[13];也是导致 AC 患者结膜组织受损的主要原因^[14]。本研究采用 OVA 诱导建立 AC 小鼠模型,观察到 AC 组小鼠有眼部溢泪,结膜充血水肿,频繁抓挠等现象,且 HE 染色显示嗜酸性粒细胞增多,炎症细胞浸润明显,说明造模成功。LYC 具有免疫调节、抗炎作用^[5]。本研究中,LYC 中、高组小鼠结膜肿胀、嗜酸性粒细胞增多等病变明显减轻,表明 LYC 对 AC 小鼠有治疗作用。

Th17/Treg 平衡对人体免疫稳态至关重要,Th17/Treg 失衡会导致免疫紊乱,引起炎症入侵^[15]。Th17 细胞可大量分泌与炎症疾病密切相关的促炎因子 IL-17、IL-6;Treg 细胞则分泌具有负向免疫调节作用的 TGF-β 和抑制性炎症细胞因子 IL-10^[16]。Th17/Treg 在免疫表达中相互拮抗,维持机体免疫平衡^[17]。IgE 常常介导过敏性疾病的发生发展,IgE 高表达会激活肥大细胞,引起组织肿胀^[18]。TSLP 是与过敏性疾病相关的关键调节因子,可响应蛋白酶过敏原刺激而合成,通常在过敏性疾病中高表达^[19-20]。本研究中,与 NC 组比较,AC 组小鼠脾脏中 Th17 细胞比例升高,Treg 细胞比例降低,Th17/Treg 平衡偏向 Th17 细胞;血清中 IL-17、IL-6 水平升高,TGF-β、IL-10 水平降低,与 Th17/Treg 失衡一致;血清中 IgE、TSLP 水平均明显升高,这些变化均与小鼠响应 OVA 刺激致敏有关。经过 LYC 中、高剂量处理后,Th17/Treg 趋向平衡,IL-17、IL-6、IgE、TSLP 水平均降低,TGF-β、IL-10 水平均升高,表明 LYC 可以调节 Th17/Treg 平衡,维持机体免疫内稳态,对于 IgE 和 TSLP 有负向调节作用,提示 LYC 的免疫调节、抗炎作用可能是其治疗 AC 小鼠的机制。

AMPK/SIRT1/NF-κB 信号通路为炎症免疫相关通路之一,AMPK 的磷酸化可促进 SIRT1 表达,进一步抑制 NF-κB 入核活化,减轻炎症反应^[21]。研究

发现,在预防 Th17/Treg 失衡中 AMPK/SIRT1 通路也发挥着重要作用,主要表现为通路的激活有利于维持 Th17/Treg 平衡^[22]。AMPK/SIRT1 通路的激活可以减轻胰腺炎的全身炎症反应^[23];SIRT1 高表达可以抑制因 NF-κB 活化引起的炎症因子的释放,减轻机体炎症反应^[24]。在本研究中,AC 组小鼠 AMPK 磷酸化以响应 OVA 刺激,SIRT1 表达下调导致 NF-κB p65 入核增加,与 Th17/Treg 失衡和炎症因子高表达现象一致。经过 LYC 处理后 AMPK 磷酸化水平进一步提高,同时促进 SIRT1 高表达,进而抑制 NF-κB 入核活化,减少炎症因子释放,表明 LYC 可促进 AC 小鼠 AMPK/SIRT1 通路活化,抑制 NF-κB 通路活化。进一步采用 CC 处理后,研究显示,CC 可抵消 LYC 对 AC 小鼠的上述保护作用。

综上所述,LYC 可减轻 AC 小鼠的过敏和炎症反应,维护机体免疫平衡,可能与促进 AMPK/SIRT1 通路活化,抑制 NF-κB 通路活化有关。

参考文献

[1] VILLEGAS B V, BENITEZ-DEL-CASTILLO J M. Current knowledge in allergic conjunctivitis[J]. Turk J Ophthalmol, 2021, 51(1): 45-54.

[2] BIELORY L, DELGADO L, KATELARIS C H, et al. Diagnosis and management of allergic conjunctivitis[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2020, 124(2): 118-134.

[3] GRABOWSKA M, WAWRZYNIAK D, ROLLE K, et al. Let food be your medicine; nutraceutical properties of lycopene[J]. Food Funct, 2019, 10(6): 3090-3102.

[4] WADIE W, MOHAMED A H, MASOUD M A, et al. Protective impact of lycopene on ethinylestradiol-induced cholestasis in rats[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2021, 394(3): 447-455.

[5] CARVALHO G C, SÁBIO R M, CHORILLI M. An overview of properties and analytical methods for lycopene in organic nanocarriers[J]. Crit Rev Anal Chem, 2021, 51(7): 674-686.

[6] XU C, SONG Y L, WANG Z G, et al. Pterostilbene suppresses oxidative stress and allergic airway inflammation through AMPK/Sirt1 and Nrf2/HO-1 pathways[J]. Im-

- mun Inflamm Dis, 2021, 9(4):1406-1417.
- [7] YANG Y S, LIU Y, HE X, et al. ING4 alleviated lipopolysaccharide-induced inflammation by regulating the NF- κ B pathway via a direct interaction with SIRT1[J]. Immunol Cell Biol, 2020, 98(2):127-137.
- [8] ZHAN J D, YAN Z J, KONG X J, et al. Lycopene inhibits IL-1 β -induced inflammation in mouse chondrocytes and mediates murine osteoarthritis[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(7):3573-3584.
- [9] MOILANEN L J, HÄMÄLÄINEN M, ILMARINEN P, et al. Transient receptor potential ankyrin 1 enhances ovalbumin-induced acute allergic inflammation in murine models[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2019, 178(3):238-247.
- [10] 陈月芹, 刘聪, 刘璟禹, 等. 番茄红素在大鼠电离辐射后氧化应激反应中减轻晶状体损伤的作用[J]. 眼科新进展, 2021, 41(6):514-517.
- [11] 孙琳琳, 郝明月, 盛明薇, 等. AMPK 在小檗碱减轻肾缺血再灌注小鼠肾纤维化中的作用: 与铁死亡的关系[J]. 中华麻醉学杂志, 2020, 40(11):1392-1396.
- [12] ZHANG S Y, LI J, LIU R, et al. Association of allergic conjunctivitis with health-related quality of life in children and their parents[J]. JAMA Ophthalmol, 2021, 139(8):830-837.
- [13] SHAH K, IGNACIO A, MCCOY K D, et al. The emerging roles of eosinophils in mucosal homeostasis[J]. Mucosal Immunol, 2020, 13(4):574-583.
- [14] LIU J, HUANG S Y, LI F Y, et al. Sympathetic nerves positively regulate eosinophil-driven allergic conjunctivitis via α 1-adrenergic receptor signaling[J]. Am J Pathol, 2020, 190(6):1298-1308.
- [15] ZHANG W Q, LIU X, ZHU Y C, et al. Transcriptional and posttranslational regulation of Th17/Treg balance in health and disease[J]. Eur J Immunol, 2021, 51(9):2137-2150.
- [16] LI X H, SUN L J, CHEN L, et al. Upregulation of microRNA-219-5p relieves ulcerative colitis through balancing the differentiation of treg/th17 cells[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2020, 32(7):813-820.
- [17] SALWE S, PADWAL V, NAGAR V, et al. T cell functionality in HIV-1, HIV-2 and dually infected individuals: correlates of disease progression and immune restoration[J]. Clin Exp Immunol, 2019, 198(2):233-250.
- [18] SHAMJI M H, VALENTA R, JARDETZKY T, et al. The role of allergen-specific IgE, IgG and IgA in allergic disease[J]. Allergy, 2021, 76(12):3627-3641.
- [19] HONG H Y, LIAO S M, CHEN F H, et al. Role of IL-25, IL-33, and TSLP in triggering united airway diseases toward type 2 inflammation[J]. Allergy, 2020, 75(11):2794-2804.
- [20] MARSCHALL P, WEI R, SEGAUD J, et al. Dual function of langerhans cells in skin TSLP-promoted TFH differentiation in mouse atopic dermatitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2021, 147(5):1778-1794.
- [21] ZHENG Z D, BIAN Y, ZHANG Y, et al. Metformin activates AMPK/SIRT1/NF- κ B pathway and induces mitochondrial dysfunction to drive caspase3/GSDME-mediated cancer cell pyroptosis[J]. Cell Cycle, 2020, 19(10):1089-1104.
- [22] MA F, HAO H, GAO X Y, et al. Melatonin ameliorates necrotizing enterocolitis by preventing Th17/Treg imbalance through activation of the AMPK/SIRT1 pathway[J]. Theranostics, 2020, 10(17):7730-7746.
- [23] SUN P, NIE M. Effect and mechanism of Angelic Shaoaosan mediated AMPK/SIRT1 positive feedback loop to promote autophagy and regulate the systemic inflammatory response in acute pancreatitis[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2021, 67(2):101-108.
- [24] LI H X, ZHANG Z M, FENG D X, et al. PGRN exerts inflammatory effects via SIRT1-NF- κ B in adipose insulin resistance[J]. J Mol Endocrinol, 2020, 64(3):181-193.

(收稿日期:2022-09-28 修回日期:2023-01-29)

(上接第 1327 页)

- [18] LI P C, HAN J, ZHANG D, et al. Effects of dexmedetomidine on oxidative stress and inflammatory response in lungs during mechanical ventilation in COPD rats[J]. Exp Ther Med, 2020, 19(2):1219-1224.
- [19] WANG W B, LI J T, HUI Y, et al. Combination of pseudoephedrine and emodin ameliorates LPS-induced acute lung injury by regulating macrophage M1/M2 polarization through the VIP/cAMP/PKA pathway[J]. Chin Med, 2022, 17(1):19.
- [20] 王文霸, 闫曙光, 李京涛, 等. 基于 VIP/cAMP/PKA/AQPs 信号通路研究肺肠合治法减轻肺水肿治疗急性肺损伤的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(8):101-107.
- [21] WÓJCIK-PSZCZOŁA K, CHŁOŃ-RZEPA G, JANKO WSKA A, et al. A novel, pan-PDE inhibitor exerts antifibrotic effects in human lung fibroblasts via inhibition of TGF- β signaling and activation of cAMP/PKA signaling[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(11):4008-4030.

(收稿日期:2022-09-12 修回日期:2023-01-31)