



糖酵解代谢重编程视角下鼻部炎症性疾病的发病机制及治疗策略*

李梦为¹⁾ 蔡纪堂^{2)**} 王俊杰²⁾ 蔡一博¹⁾ 谭梦婷¹⁾

(¹⁾ 河南中医药大学第二临床医学院, 郑州 450046; ²⁾ 河南中医药大学第二附属医院/河南省中医院, 郑州 450002)

摘要 糖酵解异常激活是驱动鼻部炎症发生发展的关键代谢机制。变应性鼻炎、慢性鼻窦炎和血管运动性鼻炎虽病因各异, 但均涉及炎症反应、上皮屏障功能障碍和神经血管调节异常, 而糖酵解代谢重编程贯穿其中, 成为连接免疫代谢与炎症调控的核心枢纽。近年来研究表明, 糖酵解依赖性免疫细胞活化为炎症启动提供能量基础。树突状细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞及2型辅助T细胞(T helper 2 cell, Th2 cell)中, 己糖激酶2(hexokinase 2, HK2)、丙酮酸激酶M2(pyruvate kinase M2, PKM2)、乳酸脱氢酶A(lactate dehydrogenase A, LDHA)表达上调, 通过哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)-低氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor 1-alpha, HIF-1 α)轴驱动细胞活化和促炎因子释放, 乳酸作为核心代谢产物, 通过酸化微环境激活瞬时受体电位香草酸亚型1(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)通道促进神经肽释放, 及通过G蛋白偶联受体81(G protein-coupled receptor 81, GPR81)介导免疫细胞趋化, 形成代谢-炎症恶性循环, 上皮细胞的糖酵解重编程受表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)/表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)信号调控, 其失衡可导致紧密连接破坏、杯状细胞异常增生及组织重塑, 感觉神经元释放的P物质和降钙素基因相关肽, 通过激活肥大细胞与代谢产物协同形成持续炎症刺激。在治疗前景方面, 糖酵解抑制剂(2-脱氧葡萄糖、FX11、3-溴丙酮酸)通过靶向HK2、LDHA等关键酶发挥抗炎作用, 中药复方、单体活性成分及化学小分子通过调控mTOR-HIF-1 α 轴、抗氧化及内质网应激等通路, 展现出调控鼻部炎症的潜在价值。本综述系统阐释糖酵解作为不同鼻炎亚型的共同代谢节点, 为开发基于代谢重编程的精准治疗策略提供了新的理论方向。

关键词 糖酵解, 代谢重编程, 鼻部炎症, 变应性鼻炎, 慢性鼻窦炎, 血管运动性鼻炎

中图分类号 R765.2, R363.2, Q5

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0030

CSTR: 32369.14.pibb.20260030

鼻部炎症性疾病(以下简称鼻炎)作为耳鼻喉科的常见病, 主要包括变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)、慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)和血管运动性鼻炎(vasomotor rhinitis, VMR)3大类, 临床表现为鼻塞、打喷嚏、鼻痒、流涕和鼻后流涕^[1]。三者虽病因病机各异, 却均表现出鼻腔黏膜炎症和功能紊乱的共同特征, 尤其是炎症过程和组织重塑现象。鼻炎作为全球范围内的高发疾病, 流行病学数据显示, 全球约20%~30%的人口深受困扰^[2]。在各类鼻炎中, AR的患病比例呈现出明显的增长态势, 尤其在儿童群体中的发病率显著高于成人^[3]。CRS同样影响广泛, 尽管目前对CRS患者的治疗手段逐渐丰富, 但根据对患者的预后结果分析, 近40%的患者治疗效

果不理想, 导致疾病复发率较高并影响后续生活质量^[4]。非过敏性鼻炎可细分为许多不同的亚型, 其中VMR是最常见的类型, 即一种与特定过敏原无关的鼻塞和流涕慢性症状综合征^[5]。现代医学在AR、CRS、VMR治疗中存在药物及手术疗效局限、药物不良反应、手术并发症等安全性隐患, 以及疾病复发与个体差异等多维度局限性^[6-7]。总体而言, 现有疗法多针对即时症状控制, 难以根治, 导致疾病缠绵反复, 且对部分难治性鼻炎疗效有

* 河南省中医药科学研究专项(2023ZYZD08)和中医药古籍文献和特色技术传承项目(0686-204001171345N)资助。

** 通讯联系人。

Tel: 15038190001, E-mail: caijittang@163.com

收稿日期: 2026-01-20, 接受日期: 2026-04-06

限,因此亟须探索新的治疗靶点。

近年来,代谢组学的兴起为理解鼻炎的发病机制及治疗方向提供了新视角。糖代谢是细胞能量代谢的核心,涉及糖酵解、三羧酸循环及氧化磷酸化等环节^[8]。正常生理状态下,细胞质中的葡萄糖经糖酵解生成丙酮酸,后者进入线粒体,通过三羧酸循环和电子传递链产生大量腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP),此过程依赖充足氧气,称为有氧氧化。缺氧或特定生理条件下,细胞通过糖酵解快速将葡萄糖分解为丙酮酸,并进一步还原成乳酸。此方式产能效率虽低,但能短时间内满足细胞能量及生物合成需求^[9]。糖酵解是细胞代谢的基础,不仅为增殖活跃的细胞供能,还通过中间产物参与核苷酸、氨基酸和脂质的合成,对维持细胞稳态与功能至关重要。然而,当糖酵解过程发生异常活化时,可能导致细胞代谢失衡并诱发炎症反应。研究表明,在多种炎症性疾病中,免疫细胞和局部组织细胞常呈现“糖酵解重编程”现象,即细胞即使处于有氧环境,仍优先选择糖酵解而非有氧氧化供能^[10]。这种代谢转换一方面通过快速产生ATP支持细胞活化和增殖,另一方面积累的乳酸和中间代谢物可激活炎症信号通路,促进促炎因子的释放,形成促炎环境。此外,异常糖酵解还可通过影响表观遗传修饰和细胞凋亡过程,进一步加剧炎症损伤。因此,糖酵解异常不仅是炎症的伴随现象,更在炎症发生发展中扮演驱动角色。

研究表明,免疫细胞的活化、增殖及功能发挥高度依赖特定的代谢途径^[11],而不同免疫细胞亚群倾向于采用不同的代谢模式来满足其能量和生物合成需求。其中,糖酵解作为细胞葡萄糖代谢的核心途径,被发现与鼻炎的发生发展密切相关^[12]。现有研究显示,糖酵解途径在AR、CRS及VMR的发病机制中均发挥关键作用。在AR中,过敏原暴露可诱导鼻黏膜上皮细胞和免疫细胞的糖酵解增强,促进炎症介质释放,并与鼻腔菌群失调相关^[13];对于CRS患者,嗜酸性粒细胞浸润现象与糖酵解相关酶的表达上调存在显著关联^[14];VMR则可能因自主神经功能紊乱影响鼻黏膜血管调节,而糖酵解产物可能通过调控神经-血管反应参与症状发生^[15]。总体来看,3种鼻炎均存在糖酵解异常激活,但具体机制各异。基于此研究现状,本文拟从现代临床耳鼻喉科学与代谢免疫学的双重视角,系统探讨糖酵解及免疫代谢与AR、CRS、VMR的复杂关系,基于代谢调控理论,提出针对治疗新策

略,为鼻炎的精准防治提供了理论依据和创新思路。

1 糖酵解与免疫代谢

1.1 糖酵解的分子生物学进程

糖酵解作为细胞能量代谢的途径之一,将葡萄糖分解为丙酮酸的过程不仅为细胞提供ATP和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide reduced form, NADH),更是连接多种代谢与信号转导网络的枢纽^[16]。糖酵解途径包含10个连续的酶促反应,可分为耗能阶段和产能阶段两大阶段。在耗能阶段(第1~5步),葡萄糖通过3次磷酸化反应被激活,消耗两分子ATP,最终裂解为两分子甘油醛-3-磷酸(glyceraldehyde-3-phosphate, GAP)。这一阶段的关键调控点是己糖激酶(hexokinase, HK)、磷酸果糖激酶1(phosphofructokinase-1, PFK-1)和醛缩酶(aldolase, ALD),其中PFK-1被视为糖酵解的限速酶,受ATP、柠檬酸和H⁺的别构抑制,而腺苷一磷酸(adenosine monophosphate, AMP)、腺苷二磷酸(adenosine diphosphate, ADP)和果糖-2,6-二磷酸(fructose-2,6-bisphosphate, F-2,6-BP)则起激活作用。在产能阶段(第6~10步),将GAP氧化为丙酮酸,产生4分子ATP(净得2分子)和2分子NADH^[17]。在生理状态下,大多数细胞通过氧化磷酸化实现葡萄糖的高效能量转化;然而在特定病理条件下,如炎症和肿瘤微环境中,即使存在充足氧气,免疫细胞仍倾向于采用糖酵解方式快速获取能量,这种现象被称为“有氧糖酵解”或“Warburg效应”^[18]。这种代谢重编程不仅满足细胞增殖的能量需求,更为生物合成提供前体物质,并直接参与免疫调控和炎症反应。

1.2 异常糖酵解与炎症的恶性循环

在慢性炎症疾病尤其是以鼻炎为代表的持续炎症反应中,免疫细胞与局部组织细胞的代谢模式发生显著重构,其核心特征为糖酵解途径的异常活化^[19](图1)。这一现象具有明确的细胞类型特异性:巨噬细胞向促炎型(M1型)极化时,其线粒体氧化磷酸化被抑制,转而依赖糖酵解供能;辅助性T细胞17(T helper 17 cell, Th17)分化过程中,糖酵解代谢显著增强,并通过乳酸生成调控其自身稳态^[20-21]。组织细胞层面,鼻黏膜上皮细胞在炎症刺激下同样表现出糖酵解关键酶表达上调,形成免疫-组织细胞代谢协同效应^[22]。

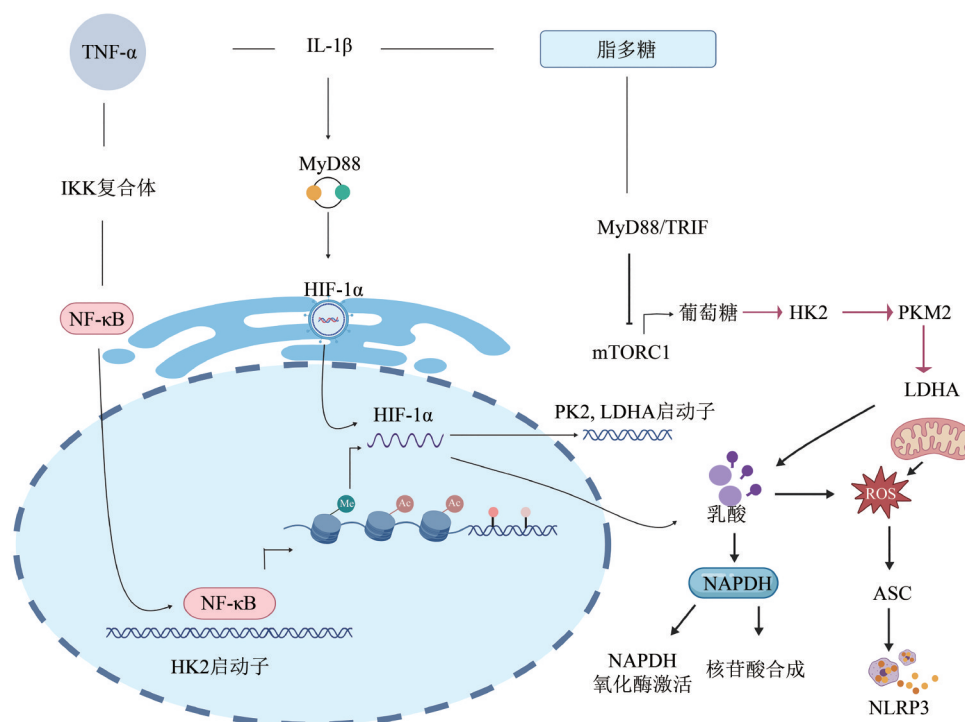


Fig. 1 Schematic diagram of glycolysis and inflammation mechanisms

图1 糖酵解与炎症机制图

在炎症因子 (TNF- α 、IL-1 β) 或 LPS 刺激下, MyD88 及 IKK 复合体被激活, 进而促进 NF- κ B 入核及 HIF-1 α 稳定表达。NF- κ B 与 HIF-1 α 协同上调 HK2、PKM2 及 LDHA 等糖酵解关键酶的表达, 驱动糖酵解代谢重编程。增强的糖酵解促进乳酸生成并激活 mTORC1 信号通路, 同时积累的代谢中间产物支持核苷酸合成。此外, NADPH 氧化酶的活化及随之产生的 ROS, 与乳酸蓄积共同通过接头蛋白 ASC 促进 NLRP3 炎症小体的组装与激活, 最终介导持续性炎症反应。TNF- α : 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α); IL-1 β : 白介素-1 β (interleukin-1 β); LPS: 脂多糖 (lipopolysaccharide); IKK: I κ B 激酶 (I κ B kinase); MyD88: 髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88); NF- κ B: 核因子- κ B (nuclear factor- κ B); HIF-1 α : 低氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor-1 α); HK2: 己糖激酶 2 (hexokinase 2); PKM2: 丙酮酸激酶 M2 (pyruvate kinase M2); mTORC1: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (mammalian target of rapamycin complex 1); ROS: 活性氧类 (reactive oxygen species); ASC: 凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD); NLRP3: 核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体 3 (nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3)。

促炎因子驱动的代谢调控具有高度保守性。肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 通过激活 I κ B 激酶 (I κ B kinase, IKK) 复合体, 促使核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 核转位并直接结合于 HK2 基因启动子区; 白介素 (interleukin, IL) -1 β 通过髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 依赖性信号转导, 诱导低氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 蛋白积累, 后者作为糖酵解转录程序的核心调控因子, 可同时上调丙酮酸激酶 M2 (pyruvate kinase M2, PKM2) 和乳酸脱氢酶 A (lactate dehydrogenase A, LDHA) 表达; 脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 则通过 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) /MyD88/含

TIR 结构域适配蛋白诱导 β 干扰素 (TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β , TRIF) 双通路激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1) 复合体, 促进糖酵解酶的翻译后修饰与酶活性增强^[23-25]。代谢产物构成的炎症放大网络具有多重调控层级。乳酸通过 G 蛋白偶联受体 GPR81 (G protein-coupled receptor 81, GPR81) 激活下游环腺苷一磷酸-蛋白激酶 A (cyclic AMP-protein kinase A, cAMP-PKA) 通路, 导致鼻黏膜上皮细胞紧密连接蛋白磷酸化水平改变, 进而破坏上皮屏障完整性; 活性氧类 (reactive oxygen species, ROS) 通过氧化修饰核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体 3

(nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3, NLRP3) 炎症小体组件凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC) 的半胱氨酸残基, 促进其与胱天蛋白酶-1 前体 (pro-caspase-1) 的组装, 最终导致 IL-1 β 和 IL-18 的成熟分泌; 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 不仅维持还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 (NADPH oxidase, NOX) 复合体的持续活化, 还通过戊糖磷酸途径提供核苷酸合成前体, 支持促炎细胞因子的生物合成^[26-28]。这种代谢-炎症相互作用形成自我强化的循环, 糖酵解产物通过表观遗传修饰, 蛋白质乳酸化和转录后调控维持促炎基因表达, 而持续存在的炎症微环境又通过代谢传感器 AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK)、mTOR 等进一步强化糖酵解代谢特征。

1.3 免疫功能的糖酵解调控

细胞的生存、增殖以及分化等生命活动不仅为细胞生成 ATP, 还产生各类代谢中间体^[29]。如前文所述, 糖酵解途径对免疫细胞的调控呈现出显著的细胞类型特异性特征。就先天性免疫细胞而言, 如巨噬细胞和中性粒细胞, 糖酵解活性的提升往往与促炎功能的激活紧密相连^[30-32]。而在适应性免疫细胞如 T 细胞中, 不同亚群对糖酵解的依赖程度存在明显分化——效应 T 细胞高度依赖糖酵解, 而调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg cell) 则更倾向于利用氧化磷酸化和脂肪酸氧化^[33-34]。这种代谢偏好性的差异不仅反映了免疫细胞功能的多元化特性, 也为靶向特定免疫细胞亚群的代谢干预提供了可能。已有相关研究证实, 糖酵解通量增加能够推动促炎性细胞因子如 IL-1 β 、TNF- α 和 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 等的产生^[35-37], 同时抑制抗炎因子如 IL-1 等的表达^[38], 从而塑造特定的免疫微环境。

糖酵解通路的核心调控节点包括 HK、PFK-1 和 PKM 三个限速酶。其中, HK-2 是 HK 的一种亚型, 在炎症反应中表达水平明显升高, 进而增强细胞对葡萄糖的吸收和磷酸化过程, PFK-1 作为糖酵解速率的主要调控因子, 其活性受多种代谢中间产物及激素信号的精细调节, 而 PKM2 则可通过形成二聚体或四聚体来动态调节糖酵解通量, 并在细胞核内发挥非代谢功能, 调控基因表达^[39-40]。糖酵解

的最终产物丙酮酸可通过 LDH 催化的反应转化为乳酸, 或进入三羧酸循环, 这一代谢分支的选择对免疫细胞的功能分化具有重要调控作用^[22]。在炎症环境中, 多种促炎信号分子如 LPS、IL-1 β 、TNF- α 等均可诱导糖酵解关键酶的表达上调^[41-42]。反之, 增强的糖酵解又通过提供 ATP、NADH 和生物合成前体, 支持炎症细胞的活化和增殖, 由此构建一个调节环路^[43]。以 M1 型巨噬细胞为例, 糖酵解通量增加与诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 表达上调相互促进, 共同维持其促炎表型^[44]; 而在 Th17 细胞中, 糖酵解衍生的乙酰辅酶 A 可促进 *IL-17* 基因位点的组蛋白乙酰化, 增强其转录活性^[45]。由此可见, 糖酵解途径通过 HK-2、PFK-1 和 PKM2 三个限速酶的协同调控, 在免疫代谢中发挥核心作用, 这种代谢重编程与免疫表型的相互调控, 揭示了免疫应答中能量代谢与信号转导的整合机制。

1.4 组织特异性代谢重编程

如前所述, 糖酵解是调控免疫细胞功能的核心代谢事件。然而, 这种代谢-免疫调控网络在不同组织中呈现出显著的异质性^[46]。临床观察表明, 鼻炎的局部症状严重程度、免疫激活强度及微生物 α 多样性较其他组织部位更为突出^[47]。这一现象提示, 鼻腔作为抵御外界刺激的首要关卡, 其独特的解剖生理特征可能通过糖酵解放大了局部炎症效应。首先, 鼻腔黏膜持续暴露于高负荷抗原刺激, 形成“代谢预激活”。作为与环境直接接触的屏障器官, 鼻黏膜每日需应对吸入性变应原、病原微生物及颗粒物的持续挑战^[48]。这种持续的免疫监视需求, 使得鼻黏膜上皮细胞及免疫细胞处于高度警觉状态。这意味着当受到二次刺激时, 鼻腔局部能够更迅速地启动糖酵解爆发, 导致促炎细胞因子的过量产生。其次, 糖酵解增强不仅为炎症细胞提供能量, 还伴随大量乳酸的生成, 乳酸作为信号分子通过 HIF-1 α 通路促进血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达, 进而增加血管通透性^[49]。在鼻部, 这一机制导致鼻黏膜充血、水肿和腺体分泌亢进, 临床表现为鼻塞、流涕等症状。对比而言, 在血管分布相对较少的组织如关节软骨, 糖酵解激活主要导致组织破坏症状^[50]。再者, 鼻炎中富集的免疫细胞对糖酵解具有高度依赖性。AR 以 Th2 型免疫应答为主, 而 CRS 常表现为 Th17 型炎症特征^[51-52]。这两个 T 细胞亚群的效应功能均高度依赖糖酵解代谢: 效应

T细胞在活化后需迅速切换至有氧糖酵解以支持其增殖和细胞因子合成^[53]。这些糖酵解依赖型免疫细胞的富集,使得局部炎症反应对糖酵解通路的扰动更为敏感。由此可见,鼻腔的解剖位置、血管结构以及免疫细胞组成共同决定了其对糖酵解通路的高度依赖性。这种组织特异性的代谢特征,构成了鼻炎反应更为强烈的潜在基础。

2 鼻部炎症的病理生理整合机制

AR是由免疫球蛋白E (immunoglobulin E, IgE)介导的I型变态反应驱动,以Th2型炎症和嗜酸性粒细胞浸润为特征^[54]; CRS则表现为长期鼻窦黏膜炎症,可伴鼻息肉形成,其发病与微生物感染、免疫失调及组织重塑密切相关^[55]; VMR主要由自主神经功能紊乱导致,表现为非特异性鼻黏膜高反应^[56]。尽管三者病因、临床表现和治疗策略上存在差异,但均涉及炎症反应、上皮屏障功能障碍和神经血管调节异常等共同病理机制。

2.1 炎症细胞激活与募集

鼻黏膜炎症浸润是各类鼻炎的共同病理特征,但炎症细胞组成及活化模式存在异质性。AR的炎症环境以嗜酸性粒细胞、肥大细胞及Th2细胞的显著活化和聚集为特征^[51, 57];而VMR、CRS等鼻炎中则主要表现为中性粒细胞、巨噬细胞的募集,以及Th17细胞介导的免疫应答增强^[58-60]。免疫细胞在不同病理阶段的动态募集与功能调控,构成了鼻炎级联反应的核心驱动力^[61]。

嗜酸性粒细胞 (eosinophil, Eos) 是鼻炎发展中的,特别是AR发展过程中的关键效应细胞^[62]。在IL-5、C-C基序趋化因子配体 (C-C motif chemokine ligand, CCL) 11, 又称嗜酸性粒细胞趋化因子 (eotaxin) -1和CCL24 (又称eotaxin-2) 等趋化因子作用下, Eos从骨髓释放并迁移至鼻黏膜,通过释放如主要碱性蛋白 (major basic protein, MBP)、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白 (eosinophil cationic protein, ECP) 等颗粒内容物直接损伤上皮细胞^[63-64]。研究发现,鼻黏膜内的Eos能够形成“细胞外陷阱” (extracellular trap, ET), 借助线粒体DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 与颗粒蛋白的释放,进一步加重局部炎症反应^[65-66]。并且Eos的活化与浸润程度与鼻炎严重程度呈正相关,已成为评估鼻炎活动性和预测治疗反应的重要生物标志物^[67]。Eos在鼻炎中的效应机制主要表现为3个方面: 直接细胞毒性、促炎介质释

放和组织重塑促进^[68-70]。此外, Eos还能合成并释放大促炎细胞因子和脂质介质^[63, 71], 不仅进一步放大II型炎症反应,还会诱导更多免疫细胞向炎症区域趋化聚集。

树突状细胞 (dendritic cell, DC) 作为免疫系统中功能最强大的专职抗原提呈细胞,在鼻炎发生、发展和转归中扮演着核心角色^[72-73]。DC是鼻黏膜免疫系统中关键哨兵细胞,分布于上皮层和固有层,构成抵御病原体入侵的第一道免疫防线^[74],通过抗原提呈、T细胞激活及免疫调节等功能参与鼻部炎症的启动与维持^[75]。在鼻炎反应过程中,鼻黏膜组织分泌趋化因子形成浓度梯度,与DC表面受体结合引导其迁移;同时,局部炎症因子可诱导血管内皮细胞黏附分子表达上调,进一步促进DC向炎症部位的迁移^[76-77]。在免疫激活过程中,DC摄取并加工抗原后逐渐成熟,随后通过呈递抗原肽-主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 复合物并结合共刺激分子,促使初始T细胞活化并分化为不同亚群,如Th1和Th2细胞^[78]。此外,DC分泌的多种细胞因子可调控局部炎症环境,从而影响免疫细胞的生物学行为及疾病进程^[79]。并且DC与肥大细胞、B淋巴细胞等免疫细胞的协同作用在免疫调节中具有重要作用,最终影响疾病的临床转归^[57, 80]。

肥大细胞 (mast cell, MC) 作为鼻黏膜免疫应答的关键效应细胞,通过多途径参与炎症的发生与发展^[81]。在募集过程中,局部趋化因子CCL2、CCL5及干细胞因子共同调控其向炎症部位的定向迁移与驻留^[82-83]。在疾病起始阶段,MC通过IgE依赖性和非依赖性途径活化,释放组胺、蛋白酶等预存介质,引发急性炎症反应;随着病程进展,其分泌的IL-4、IL-13等细胞因子促进Th2型免疫应答,形成慢性炎症微环境^[81, 84]。并且MC通过阶段性释放不同效应分子 (早期介质、中期脂类介质、晚期细胞因子及外泌体),构建了动态的炎症调控网络^[82, 85]。炎症疾病慢性化过程中,MC介导的组织重塑效应尤为突出,包括促进纤维化、血管新生和上皮屏障损伤等病理改变^[86-87]。

2.2 鼻黏膜屏障损伤与上皮重塑

鼻黏膜上皮作为呼吸道的第一道防线,其屏障完整性与组织结构的动态平衡对维持鼻腔稳态至关重要^[88]。鼻炎的病理进程主要由黏膜屏障受损及其异常修复机制协同推动。在疾病起始阶段,过敏原入侵或病原体感染致使上皮细胞间紧密连接结构

遭到破坏,引发闭合蛋白(occludin)、紧密连接蛋白(claudin)等连接蛋白的表达紊乱,进而提升鼻黏膜的通透性^[89-90]。与此同时,黏液性质的改变如黏蛋白5AC(mucin 5AC, MUC5AC)过度分泌、纤毛运动障碍共同削弱了黏膜的清除功能,形成“抗原渗透-炎症激活”的恶性循环^[91-92]。在炎症环境中,上皮细胞经历特征性改变:Notch信号通路活性下降促使杯状细胞异常分化,转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)诱导的上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)则使细胞获得迁移能力。这一过程受到局部力学微环境和缺氧条件下HIF-1 α 激活的影响^[93-94]。神经-免疫-上皮的三方对话在疾病进展中起关键作用,特别是感觉神经元释放的P物质(substance P, SP)和降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP),通过激活MC和调节免疫细胞功能,形成持续炎症刺激^[61, 95]。

2.3 Th细胞免疫失衡的调控机制

鼻炎的发生发展与Th1/Th2/Th17/Treg细胞的动态失衡密切相关。在健康状态下, Th1/Th2/Th17/Treg细胞保持着动态平衡,共同维持鼻黏膜免疫稳态。然而,在病理条件下,这种平衡被打破,导致特征性的炎症反应和组织损伤。在AR病理进程中, GATA结合蛋白3(GATA binding protein 3, GATA3)介导的Th2细胞优势分化通过IL-4/IL-5/IL-13细胞因子网络驱动Eos浸润和IgE产生,而T-bet+Th1细胞的相对不足导致IFN- γ 分泌减少和免疫调节缺陷^[63, 96]。而在炎症状态下, IL-6和TGF- β 诱导的ROR γ t+Th17细胞通过分泌IL-17A促进中性粒细胞募集和组织破坏,同时Foxp3+Treg细胞的功能受损进一步加剧免疫失衡^[60, 97]。这种Th细胞亚群的紊乱表现为表观遗传修饰异常、代谢重编程失调和细胞因子网络失衡,共同形成特定的炎症环境。

2.4 神经免疫交互与高反应性

鼻炎的发病机制同时也会涉及复杂的神经-免疫-上皮细胞交互网络。当过敏原、病原体等刺激物侵入鼻黏膜时,上皮细胞释放胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)、IL-25和IL-33等警报素,激活2型固有淋巴细胞(group 2 innate lymphoid cell, ILC2)和Th2细胞,促进IL-4、IL-5和IL-13等细胞因子释放^[98]。这些炎症介质一方面促使MC、Eos活化并释放组胺、

白三烯等介质,另一方面通过上调瞬时受体电位香草酸亚型1(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)、瞬时受体电位锚蛋白亚型1(transient receptor potential ankyrin 1, TRPA1)等瞬时受体电位通道增强感觉神经敏感性^[51, 99]。活化的C纤维释放SP、CGRP等神经肽,进一步促进血管扩张、黏液分泌和免疫细胞募集,形成神经源性炎症的调节机制^[95]。持续的神经刺激可导致外周敏化和中枢敏化,甚至涉及脊髓和三叉神经核的突触可塑性改变^[100-101]。此外,胆碱能抗炎通路功能受损和交感-副交感神经平衡失调进一步加剧炎症持续^[102]。

2.5 代谢异常的潜在作用

代谢异常也可通过多种机制促进鼻炎的发生发展。在AR中,胰岛素抵抗和瘦素水平升高可增强Th2免疫反应,促进IgE介导的过敏反应,同时脂代谢紊乱损害鼻黏膜屏障功能,增加变应原渗透风险^[103-104];对于CRS而言,肥胖引发的轻度全身性炎症反应,如IL-6、TNF- α 等细胞因子水平的升高,可促使鼻窦黏膜内中性粒细胞和Eos大量浸润,而高血糖环境则通过晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)与其受体晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)结合,激活NF- κ B信号通路,加速组织重塑并诱发持续性炎症^[105];在VMR中,代谢综合征引发的自主神经系统功能紊乱和氧化应激反应,会干扰鼻黏膜血管的正常舒缩功能,同时促使SP、胃泌素释放肽(gastrin-releasing peptide, GRP)等神经肽释放,加重神经源性炎症反应^[18, 106]。

综上所述,鼻炎的病理演变过程呈现出多维度、多层次的复杂调控特征(图2)。其发病机制涵盖炎症细胞激活、Th细胞亚群免疫失衡、上皮屏障功能紊乱、神经-免疫信号交互,以及代谢异常等多个重要环节(表1)。在AR发病机制中,过敏原暴露诱导DC通过糖酵解依赖性方式激活Th2细胞免疫应答,促进炎症因子分泌,与此同时,处于糖酵解代谢状态的Eos会释放毒性蛋白及促纤维化因子,最终导致典型的Th2型炎症反应;CRS则表现为更复杂的免疫代谢特征,伴鼻息肉型以Eos浸润和糖酵解增强为主,而不伴鼻息肉型则与中性粒细胞活化和细菌感染相关^[107-108];VMR的发病机制主要涉及自主神经调节失衡导致的血管舒缩异常,其中乳酸等代谢产物通过调控神经肽释放和

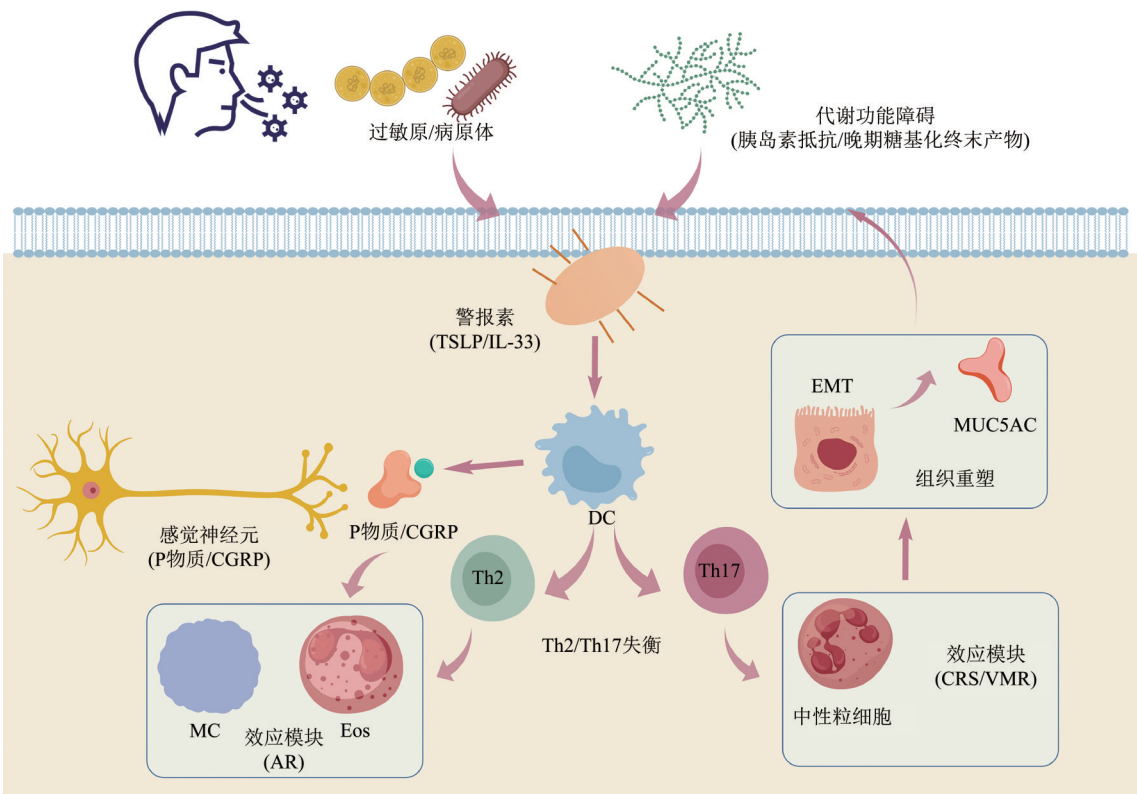


Fig. 2 Schematic diagram of the pathogenesis of nasal inflammation

图2 鼻部炎症病理机制图

过敏原或病原体与代谢功能障碍（胰岛素抵抗/晚期糖基化终末产物）共同作用，触发上皮细胞释放警报素（TSLP/IL-33）。感觉神经元释放P物质和CGRP，激活MC和Eos，参与神经源性炎症。DC提呈抗原并促进Th2/Th17失衡，导致Th2和Th17细胞极化。这些效应模块与不同的疾病内型相关联：Th2主导的模块与AR相关，以Eos浸润为特征；Th17主导的模块与CRS、VMR相关，以中性粒细胞募集为特征。下游效应包括上皮-间质转化（EMT）、MUC5AC过度表达及组织重塑。TSLP：胸腺基质淋巴细胞生成素（thymic stromal lymphopoietin）；IL-33：白介素-33（interleukin-33）；CGRP：降钙素基因相关肽（calcitonin gene-related peptide）；MC：肥大细胞（mast cell）；Eos：嗜酸性粒细胞（eosinophil）；DC：树突状细胞（dendritic cell）；Th2：辅助性T细胞2（T helper 2 cell）；Th17：辅助性T细胞17（T helper 17 cell）；EMT：上皮-间质转化（epithelial-mesenchymal transition）；MUC5AC：黏蛋白5AC（mucin 5AC）。AR：变应性鼻炎（allergic rhinitis）；CRS：慢性鼻窦炎（chronic rhinosinusitis）；VMR：血管运动性鼻炎（vasomotor rhinitis）。

Table 1 Summary of the pathophysiological mechanisms in rhinitis

表1 鼻炎病理机制表

	关键免疫细胞	代谢特征	核心机制	效应分子	参考文献
AR	DCs、Th2	糖酵解依赖性活化	糖酵解支持DCs抗原提呈和Th2极化	IL-4/5/13、ECP/MBP、促纤维化因子	[51, 57, 63-64, 96]
CRS _{swNP}	Eos、Th2	糖酵解增强	上皮-免疫代谢耦联，乳酸维持Th2优势	ECP、EDN、IL-5、TGF-β	[58, 62, 65-67]
CRS _{snNP}	中性粒细胞、Th17	氧化磷酸化占主导	糖酵解促进 <i>IL-17</i> 转录，支持中性粒细胞效应功能	IL-8、IL-17、抗菌肽	[58-60, 97]
VMR	自主神经元、血管内皮细胞	乳酸代谢紊乱	乳酸激活TRP通道，神经肽释放阈值降低	P物质、CGRP、瞬时受体电位通道激活	[18, 95, 99, 106]

AR：变应性鼻炎（allergic rhinitis）；CRS_{swNP}：慢性鼻窦炎伴鼻息肉（chronic rhinosinusitis with nasal polyps）；CRS_{snNP}：慢性鼻窦炎不伴鼻息肉（chronic rhinosinusitis without nasal polyps）；VMR：血管运动性鼻炎（vasomotor rhinitis）；DCs：树突状细胞（dendritic cells）；Th2：辅助性T细胞2（T helper 2 cell）；Eos：嗜酸性粒细胞（eosinophil）；Th17：辅助性T细胞17（T helper 17 cell）；ECP：嗜酸性粒细胞阳离子蛋白（eosinophil cationic protein）；MBP：主要碱性蛋白（major basic protein）；EDN：嗜酸性粒细胞源性神经毒素（eosinophil-derived neurotoxin）；CGRP：降钙素基因相关肽（calcitonin gene-related peptide）；TRP：瞬时受体电位通道（transient receptor potential channel）。

TRP通道活性参与症状发生。上皮屏障功能损伤是上述鼻炎的共同病理基础,表现为闭合蛋白、紧密连接蛋白等连接蛋白表达下降及杯状细胞异常增生。这种屏障功能损伤不仅增加外界刺激物的渗透,还促进警报素释放,进一步激活免疫反应。同时,神经-免疫交互作用也是疾病进展的关键调控机制。感觉神经末梢释放的SP和CGRP等神经肽可直接作用于免疫细胞和血管内皮,而代谢产物又能通过调控TRP通道活性影响神经元兴奋性,这种相互作用形成了神经-免疫交互作用也是疾病进展的关键调控机制。

3 糖酵解与鼻炎间的机制串扰

鼻炎的发病机制涉及复杂的免疫代谢网络调

控,其中糖酵解代谢重编程作为关键节点,通过多细胞、多层次的协同作用参与疾病发生发展,且不同临床亚型呈现出特征性的代谢模式。如前文所述,在炎症环境刺激下,免疫细胞、上皮细胞与趋化因子网络之间通过糖酵解途径形成相互调控的紧密关系:激活状态的免疫细胞依赖糖酵解代谢途径,释放大炎症性介质,进而破坏上皮屏障完整性;同时,受损的上皮细胞通过代谢途径的适应性改变,调整趋化因子的分泌模式,加剧局部免疫应答强度。这种由糖酵解代谢驱动的免疫细胞、上皮组织与趋化因子之间的交互调控机制,构成了鼻炎持续进展的关键环节,为疾病的发生发展提供重要生物学基础(图3)。

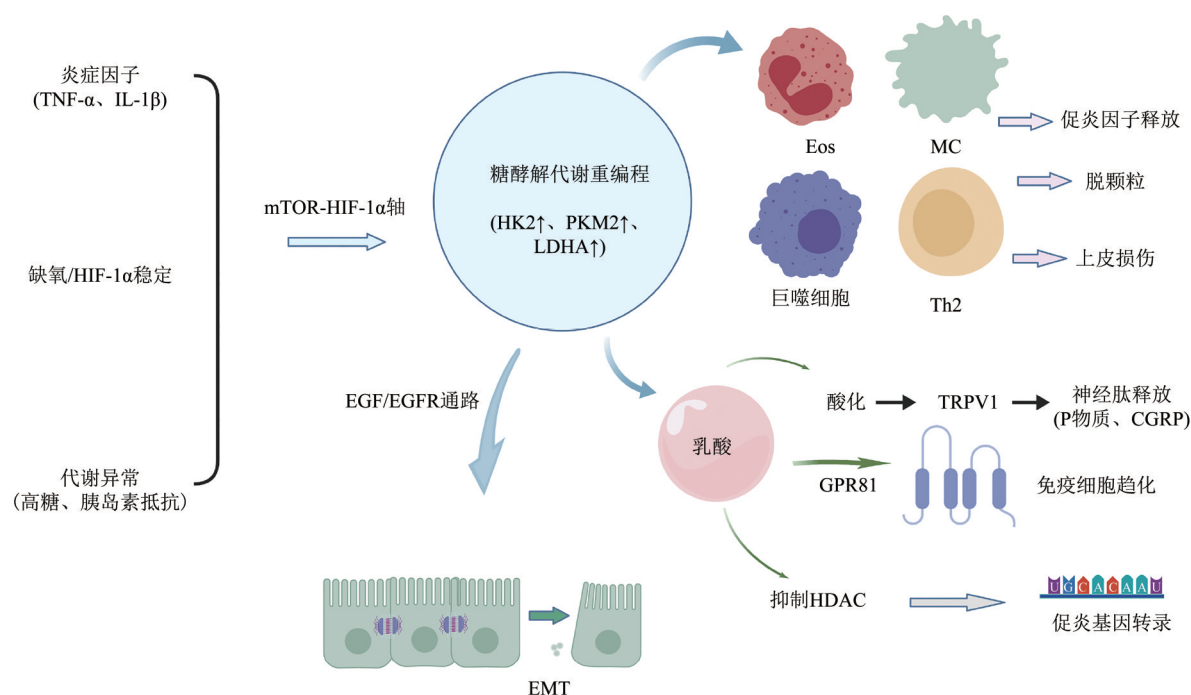


Fig. 3 Schematic diagram of the crosstalk mechanism between glycolysis and nasal inflammation

图3 糖酵解与鼻腔炎症间的串扰机制示意图

上游因素(TNF- α /IL-1 β 、缺氧/HIF-1 α 、高糖/胰岛素抵抗)激活mTOR-HIF-1 α 轴,上调HK2、PKM2及LDHA,驱动糖酵解。增强的糖酵解促进:免疫细胞(Eos、MC、巨噬细胞、Th2细胞)活化,导致细胞因子释放、脱颗粒及上皮损伤;乳酸信号通过GPR81、TRPV1(神经肽释放)及HDAC抑制,介导趋化及促炎转录;EMT参与组织重塑。糖酵解构成鼻炎中连接免疫、代谢与上皮功能障碍的核心枢纽。TNF- α : 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α); IL-1 β : 白介素-1 β (interleukin-1 β); HIF-1 α : 低氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor-1 α); mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin); HK2: 己糖激酶2 (hexokinase 2); PKM2: 丙酮酸激酶M2 (pyruvate kinase M2); LDHA: 乳酸脱氢酶A (lactate dehydrogenase A); Eos: 嗜酸性粒细胞 (eosinophil); MC: 肥大细胞 (mast cell); GPR81: G蛋白偶联受体81 (G protein-coupled receptor 81); TRPV1: 瞬时受体电位香草酸亚型1 (transient receptor potential vanilloid 1); HDAC: 组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase); EMT: 上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition)。

3.1 免疫细胞代谢重编程

近年来, 学界发现糖酵解激活对炎症的持续和放大具有关键调控作用^[12]。Eos、巨噬细胞及Th2细胞等效应细胞的能量代谢模式改变, 直接影响其活化、极化及炎性介质释放, 进而加剧鼻黏膜炎症反应。以AR为例, 通过动物实验证实糖酵解通路的激活可促进Th2细胞分化和肥大细胞活化, 同时高糖环境通过上调HIF-1 α 增强过敏原呈递细胞的活性^[109]。而在临床研究观察发现, CRS患者的鼻息肉组织中, 糖酵解代谢水平显著增强, 这种现象与M2型巨噬细胞极化以及嗜酸性粒细胞浸润存在显著相关性^[110]。此外, VMR患者的鼻黏膜上皮细胞也存在糖酵解异常, 这可能通过影响ATP敏感性离子通道的功能, 最终导致鼻黏膜血管舒缩功能紊乱^[29, 111]。

研究表明, 在AR、CRS等疾病中, Th2型细胞因子可显著上调免疫细胞的糖酵解活性, 表现为葡萄糖转运蛋白1型 (glucose transporter type 1, GLUT1) 表达增加、HK2、PKM2、LDHA等关键酶活性增强, 以及乳酸生成增多^[22, 112]。这种代谢适应性变化不仅为免疫细胞提供快速能量供应, 还通过多种分子机制调控其功能。例如, 在Eos中, 糖酵解激活可延长其存活时间并促进毒性颗粒释放, 直接损伤鼻黏膜上皮屏障^[113], 巨噬细胞中, 糖酵解依赖性的代谢重编程可影响其极化状态, 其中M1型巨噬细胞依赖糖酵解产生促炎因子, 而M2型巨噬细胞则通过糖酵解中间产物调控抗炎功能^[20, 114]。除此之外, 体外细胞实验及动物实验证实, CD4⁺ T细胞的糖酵解增强可通过mTOR-HIF1 α -GATA3信号通路促进Th2型免疫偏移, 进一步驱动炎性因子的分泌, 加剧炎症反应^[115-116]。糖酵解代谢还参与调控MC的活化, 高糖酵解状态可加速ATP生成, 促进IgE介导的脱颗粒及组胺释放, 从而加重鼻黏膜水肿和瘙痒症状^[81, 117]。这些发现提示, 在鼻炎发展进程中, 免疫细胞的糖酵解代谢模式呈现出显著的多细胞交互与多信号通路协同调节特征。免疫细胞通过调控一系列代谢相关分子, 实现对炎症的动态响应。

3.2 乳酸与炎症微环境

研究发现, 乳酸不仅是糖酵解代谢的终产物, 更作为重要的信号分子参与鼻黏膜炎症的调控过程^[118]。乳酸主要通过酸化微环境激活TRPV1通道促进神经肽释放、抑制组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 活性增强促炎因子

基因转录, 及通过GPR81受体介导免疫细胞趋化3个方面参与炎症调控^[119-121]。临床研究发现, 在pH7.03的乳酸刺激下, AR患者表现出显著的鼻液分泌增加, 证实乳酸作为炎症环境中的关键代谢产物, 通过激活酸感知离子通道酸敏感离子通道3 (acid-sensing ion channel 3, ASIC-3) 触发鼻部症状^[122]。细胞实验研究发现, 日本脑炎病毒 (Japanese encephalitis virus, JEV) 通过上调HIF-1 α 的表达, 增强宿主神经细胞中的糖酵解代谢, 具体表现为葡萄糖消耗增加、乳酸生成增多及糖酵解酶表达上调, 从而促进病毒自身的复制, 而抑制糖酵解或HIF-1 α 可显著降低病毒复制水平^[123]。另有学者通过建立体外自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK cell) 驱动的肿瘤进化模型, 鉴定出环状RNA SMPD4 (circular RNA SMPD4, circSMPD4) 能够与LDHA结合, 并通过沉默信息调节因子2 (silent information regulator 2, sirtuin 2, SIRT2) 介导的LDHA去乙酰化抑制其降解, 从而增强肿瘤细胞的乳酸代谢重编程, 促进肝癌的免疫逃逸与转移进展^[124]。

3.3 活性氧类 (ROS) 与炎症微环境

ROS在鼻炎中同样扮演着关键的角色。在产生机制方面, Eos因其独特的线粒体结构成为ROS的主要来源, 通过呼吸链复合物I和III和NADPH氧化酶2 (NADPH oxidase 2, NOX2) 系统活化共同作用^[125]; 在信号转导层面, 研究发现黄曲霉素B1 (aflatoxin B1, AFB1) 暴露通过诱导鱼类肠道和头肾中ROS过度产生, 导致氧化应激、内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS) 和炎症反应的级联激活, 进而触发细胞凋亡, 证实ROS-ERS信号轴是AFB1诱导组织损伤的核心机制^[126]。动物实验研究发现, 脓毒症大鼠模型中, 硫代硫酸钠 (sodium thiosulfate, STS) 治疗显著降低ROS水平、减轻氧化应激与炎症 (IL-6、TNF- α 表达下调)^[127]。体外细胞实验发现, 牛支原体效应蛋白ENO1通过靶向宿主 β 肌动蛋白 (beta-actin, ACTB), 诱导宿主细胞糖酵解激活并产生ROS, 进而驱动HIF-1 α /IL-1 β 及IL-6/TNF- α 炎症通路, 形成“ROS-炎症”级联反应, 导致细胞因子风暴与免疫损伤^[128]。

3.4 mTOR-HIF-1 α 轴作为中枢代谢免疫中枢

HIF-1 α 作为氧感知系统的核心元件, 在糖酵解与炎症的耦合中发挥枢纽作用^[129-130]。在常氧条件下, HIF-1 α 被氨酰羟化酶结构域蛋白 (prolyl

hydroxylase domain-containing protein, PHD) 羟化后经泛素-蛋白酶体途径迅速降解;而在低氧或炎症状态下, PHD 活性受抑, 稳定的 HIF-1 α 转位至细胞核, 与 HIF-1 β 结合形成异源二聚体, 激活包括 GLUT1/3、HK-2、丙酮酸脱氢酶激酶 1 (pyruvate dehydrogenase kinase 1, PDK1) 等在内的数百种靶基因的表达^[131-132]。即使在不缺氧的情况下, 如 IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子和 ROS 也能通过抑制 PHD 或激活 NF- κ B 通路间接稳定 HIF-1 α , 这种现象被称为“伪低氧”(pseudohypoxia)^[133-134]。mTOR 是整合营养信号与免疫应答的另一关键调控者^[135]。mTORC1 可通过上调 HIF-1 α 和细胞骨髓细胞瘤病毒癌基因 (cellular myelocytomatosis oncogene, c-Myc) 增强糖酵解, 同时抑制氧化磷酸化^[136]。临床研究发现, AR 患者鼻黏膜中 mTOR 信号通路显著激活, 与其 Th2 型炎症反应程度呈正相关^[137], CRS 患者的鼻息肉组织中 HIF-1 α 表达显著上调, 其下游靶基因如 *GLUT1*、*HK2* 和 *PDK1* 的表达也相应增加^[138]。缺氧环境与炎症因子共同维持 HIF-1 α 的稳定, 进而促进局部糖酵解活性的增强^[139]。糖酵解产生的乳酸不仅通过酸化微环境促进组织重塑, 还可通过激活 GPR81 增强炎症细胞的活化和浸润。这提示 mTOR-HIF-1 α 轴可能是连接糖酵解与鼻炎反应的重要桥梁。

3.5 糖酵解调节的上皮重塑

糖酵解同样在鼻黏膜上皮细胞修复中扮演着核心调控角色。糖酵解能够实现 ATP 的快速合成, 其生成效率较正常状态提升, 并为上皮组织修复提供必要的代谢中间产物, 从而奠定物质基础^[29, 140]。与此同时, 糖酵解过程中伴随 NADPH 合成量增加, 有助于维持细胞内氧化还原平衡, 显著降低修复进程中 ROS 水平^[141]。此外, 糖酵解代谢产物还通过多重机制促进细胞迁移。一方面, 其能够激活 GPR81 并使基质金属蛋白酶活性提升, 整合素 β 1 表达量增加^[142-143]; 另一方面, 部分代谢物直接参与细胞信号转导通路, 例如乳酸能够稳定 HIF-1 α , 使其表达水平提高。研究发现, 糖酵解的调节过程具有时间性。在组织修复初期, Warburg 效应增强以支持急性炎症反应; 随着修复进程推进, 糖酵解逐渐与氧化磷酸化协同作用, 共同完成组织修复^[18, 144]。动物实验研究发现, 通过构建嗜酸性慢性鼻窦炎 (eosinophilic chronic rhinosinusitis, ECRS) 小鼠模型, 验证 HK2 在炎症鼻黏膜中表达升高; 口服 HK2 抑制剂洛奈丁 (lonidamine,

LND) 可显著减轻 ECRS 症状, 抑制炎症细胞浸润、细胞因子释放及杯状细胞增生, 并阻断上皮-中性粒细胞 (CXCL1-CXCR2) 及上皮-神经元 (PTN-NCL) 信号通路驱动的炎症与重塑; 体外实验进一步证实, LND 能直接抑制人鼻上皮细胞中 C-X-C 基序趋化因子配体 1 (C-X-C motif chemokine ligand 1, CXCL1) 和多效生长因子 (pleiotrophin, PTN) 的表达^[145]。另有研究发现, 桥粒芯蛋白 3 (desmoglein 3, *DSG3*) 基因可通过激活表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) /表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 信号通路, 促进 AR 小鼠鼻腔黏膜炎症反应并抑制免疫功能^[146]。临床观察研究发现, 通过比较 50 例鼻息肉 (nasal polyp, NP) 患者与 20 例对照受试者的鼻腔上皮组织, 发现 NP 患者上皮中 EGF 表达减弱, 而 EGFR 与 ERBB4 表达显著升高, 且表达模式与细胞类型 (基底细胞、杯状细胞等) 及组织重塑相关。经药物治疗干预后部分恢复 EGF 表达, 并使 EGFR 与 Erb-B2 受体酪氨酸激酶 4 (Erb-B2 receptor tyrosine kinase 4, ERBB4) 表达趋于正常。这一研究表明, EGF/EGFR/ERBB4 信号在 NP 上皮修复与重塑中起关键作用^[147]。

4 糖酵解靶向治疗鼻炎的临床转化现状

4.1 潜在的生物标志物

糖酵解关键分子在鼻炎的发生发展过程中展现出作为潜在生物标志物的显著价值。在 AR 这一典型由 Th2 型免疫应答驱动的慢性鼻黏膜炎症疾病中, 糖酵解限速酶相关分子, 尤其是 GLUT1 的表达模式具有重要临床意义。研究发现, 白藜芦醇 (pterostilbene, PS) 通过抑制 Th2 细胞中的 Glut1/mTOR/GATA3 轴减轻了家尘螨诱导的哮喘, 这支持了 PS 治疗哮喘的潜在药物应用^[148]。同为 Th2 型炎症疾病, AR 发病机制与哮喘类似, 均涉及 Th2 细胞过度活化、IL-4/IL-5/IL-13 分泌增加及 Eos 浸润。AR 患者的鼻黏膜中, Eos 依赖糖酵解供能, GLUT1 高表达可能促进其存活及毒性蛋白 (如 ECP、MBP) 释放^[112]。由此可推测, GLUT1 表达水平与 AR 严重程度呈正相关性。CRS 患者则表现出明显的 HIF-1 α 核定位特征, 该指标与 Eos 浸润程度及糖酵解酶表达具有显著相关性, 提示其可能作为 CRS 分型的辅助标志物^[138]。

4.2 糖酵解抑制剂

糖酵解抑制剂在多种疾病模型中的应用已积累了丰富的实验证据, 其作用机制和疗效特征为鼻部炎症治疗提供了重要的参考依据 (表2)。在肿瘤治疗领域, 2-脱氧葡萄糖 (2-deoxyglucose, 2-DG) 的作用机制已得到深入阐明。该药物通过竞争性抑制 HK2, 可显著阻断葡萄糖代谢的第一步磷酸化反应^[149]。已有研究成果表明, 2-DG 单药治疗可使多种肿瘤细胞的糖酵解通量降低, 该抑制作用与乳酸浓度降低存在显著相关性^[150]。2-DG 还能通过乳酸/SIRT3/AMPK 途径诱导细胞自噬, 从而缓解由败血症诱导的急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI), 而自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤 (3-methyladenine, 3-MA) 可部分抵消 2-DG 的保护作用, 这种双重作用机制显示出一定的疗效信号^[151]。在自身免疫性疾病方面, 糖酵解抑制剂的免疫调节作用尤为突出^[152]。以类风湿关节炎为例, 经 2-DG 治疗后, 关节滑膜组织中的炎症细胞浸润程度明显减轻, 同时, 具有代表性的关键炎症因子 IL-6 的表达水平也显著降低, 肝脏 X 受体 (liver X receptor, LXR) 反向激动剂 SR9243 通过调节 AMPK/mTOR/HIF-1 α 途径通过抑制 M1 巨噬细胞的极化和激活来减轻佐剂诱导的类风湿性关节炎并保护免受骨侵蚀^[153]。另有研究发现, 这种保护作用与 Th17 细胞分化受抑、ROR γ t 表达量减少以及 M1 型巨噬细胞比例下调密切相关^[154]。更有研究提示, 2-DG 能选择性抑制病理性的免疫细胞

活化, 而不影响调节性 T 细胞的功能。FX11 作为 LDHA 的特异性抑制剂, 在脓毒症模型中显示出独特的保护作用^[155]。在纤维化疾病中, 3-溴丙酮酸 (3-bromopyruvate, 3-BrPA) 的抗纤维化作用机制也有相应研究。研究发现, 3-BrPA 有效降低了与有氧糖酵解相关的酶如 HK-2、LDHA 和 PKM-2 的水平, 并抑制了白介素-1 受体相关激酶 4 (interleukin-1 receptor-associated kinase 4, IRAK4) /MYC 原癌基因 (MYC proto-oncogene, MYC) 蛋白水平。可能通过 IRAK4/MYC 信号通路, 是一种潜在的肾脏保护剂, 在肾脏纤维化中具有保护作用^[156]。有学者探讨了 18 β -甘草次酸 (18 β -glycyrrhetic acid, GA) 对氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, oxLDL) 诱导的血管内皮细胞凋亡的保护作用及机制, 结果表明, GA 通过抑制 PGK1 介导的糖酵解通路, 下调 PGK1、GLUT1、HK2、PKM2 表达, 减少乳酸生成, 进而抑制线粒体凋亡通路, 减轻内皮细胞损伤^[157]。这些糖酵解抑制剂具有阻断免疫细胞异常活化、调控炎症环境及减轻组织纤维化的共同点。但这些糖酵解抑制剂在不同疾病模型中表现出一定的组织特异性。2-DG 在脑组织中的渗透性较差^[158], 而 FX11 在肝脏中的代谢清除率较高。这些药代动力学特征提示在开发鼻炎治疗策略时, 需要特别关注药物的局部递送效率和黏膜渗透性^[159]。

Table 2 Application of glycolysis inhibitors in different disease models
表2 糖酵解抑制剂在不同疾病模型中的应用

抑制剂	靶点	研究对象/模型	作用机制及主要发现	参考文献
2-DG	HK2	多种肿瘤细胞	竞争性抑制HK2, 阻断葡萄糖磷酸化, 降低糖酵解通量	[149-150]
2-DG	HK2	AKI模型	通过乳酸/SIRT3/AMPK途径诱导细胞自噬, 缓解肾损伤	[151]
2-DG	HK2	类风湿关节炎模型	抑制Th17分化及M1极化, 减轻滑膜炎症	[152]
SR9243	LXR反向激动剂	类风湿关节炎模型	调控AMPK/mTOR/HIF-1 α 通路, 抑制M1极化	[153]
FX11	LDHA	脓毒症模型	特异性抑制LDHA, 显示出保护作用	[155]
3-BrPA	HK-2, LDHA, PKM-2	肾脏纤维化模型	抑制IRAK4/MYC通路, 下调糖酵解酶, 抗纤维化	[156]
GA	PGK1	血管内皮细胞损伤模型	抑制PGK1介导的糖酵解, 减少乳酸生成, 抗内皮细胞凋亡	[157]

2-DG: 2-脱氧葡萄糖 (2-deoxyglucose); HK2: 己糖激酶2 (hexokinase 2); AKI: 急性肾损伤 (acute kidney injury); SIRT3: 沉默信息调节因子3 (sirtuin 3); AMPK: AMP活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase); LXR: 肝脏X受体 (liver X receptor); mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin); HIF-1 α : 低氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor-1 α); LDHA: 乳酸脱氢酶A (lactate dehydrogenase A); 3-BrPA: 3-溴丙酮酸 (3-bromopyruvate); PKM-2: 丙酮酸激酶M2 (pyruvate kinase M2); IRAK4: 白细胞介素-1受体相关激酶4 (interleukin-1 receptor-associated kinase 4); MYC: MYC原癌基因 (MYC proto-oncogene); GA: 18 β -甘草次酸 (18 β -glycyrrhetic acid); PGK1: 磷酸甘油酸激酶1 (phosphoglycerate kinase 1)。

4.3 传统医学与代谢调节

中药在代谢调控领域的研究也取得重要进展。多项研究证实,部分中药及其活性成分可通过多靶点方式干预糖酵解过程,从而发挥抗炎与免疫调节作用,在鼻炎模型中显示出良好疗效。荆防颗粒作为改良版的中药制剂,通过抑制内质网应激信号通路来抑制糖酵解/精氨酸生物合成通路,从而抑制卵清蛋白(ovalbumin, OVA)诱导的AR小鼠的鼻炎反应^[160]。黄芩清肺饮能显著抑制炎症状态下的糖酵解过程,其作用机制涉及下调HK2和PKM2等关键糖酵解酶的表达,其治疗作用可能通过IL-17和磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT)信号通路介导^[161]。源自黄连的小檗碱与黄芪中的黄芪甲苷IV(astragaloside IV, AI-IV),降低了叉头框蛋白O1(forkhead box O1, FOXO1)启动子区域的甲基化水平,上调其表达;FOXO1可以抑制糖酵解途径中关键酶的表达,并阻断糖酵解诱导的巨噬细胞M1极化^[162]。小檗碱作为黄连、黄柏等中药的核心成分,其在CRS的治疗中显示出潜力,小檗碱能够抑制mTOR-HIF-1 α 信号通路,进而减少下游多种糖酵解相关基因的转录表达,这不仅限制了炎症状态下T细胞与巨噬细胞的异常增殖与活化,还促进了鼻息肉组织中Eos的凋亡^[163]。姜黄素在治疗AR中显示出高活性和抗氧化能力,在改善炎症方面发挥疗效^[164]。

4.4 现代小分子药物干预潜力

除中药成分外,一些已知的化学小分子药物因

其明确的糖酵解靶向作用,也为鼻炎的治疗提供了新的思路。2-DG是葡萄糖的类似物,可作为己糖激酶的竞争性抑制剂,在细胞水平上直接阻断糖酵解的第一步反应。研究证实,CRS患者鼻腔分泌物中葡萄糖浓度显著升高,并揭示了其对鼻腔上皮细胞代谢与炎症功能的直接调控作用。高葡萄糖微环境通过上调GLUTs表达促进上皮细胞对葡萄糖的摄取,驱动其代谢重编程向糖酵解倾斜,进而增强IL-1 β 、TNF- α 、CCL20等关键促炎因子的表达^[165]。该过程可被糖酵解抑制剂2-DG所逆转,表明靶向糖酵解通路或可为CRS的治疗提供新策略。二甲双胍作为一种经典的降糖药,其抗炎与免疫调节作用日益受到关注。研究表明,二甲双胍可通过激活AMPK通路,间接抑制mTOR和HIF-1 α 的活性,从而负向调控糖酵解^[166]。

由此可见,靶向糖酵解通路的药物干预呈现出若干共性特征(表3)。在通路层面,无论中药复方、单体还是化学小分子,其作用多汇聚于HIF-1 α 、mTOR、AMPK等核心代谢调控节点,通过调控这些上游信号间接影响HK2、PKM2等糖酵解关键酶的表达;在免疫调节方面,干预糖酵解后均表现为抑制Th17、M1型巨噬细胞等促炎性免疫细胞的活化,提示糖酵解是免疫代谢调控的重要枢纽。此外,中药成分展现出独特的多靶点优势,以小檗碱为例,其既可通过表观遗传机制,如FOXO1去甲基化调控糖酵解,也能干预mTOR-HIF-1 α 信号通路,从不同层面发挥作用。

Table 3 Traditional Chinese medicine and modern small-molecule drugs targeting glycolysis in rhinitis

表3 传统中药与现代小分子靶向糖酵解治疗鼻炎的研究汇总表

药物/成分	来源类型	靶点/通路	核心机制	参考文献
荆防颗粒	中药复方	ERS通路	抑制ERS通路→抑制糖酵解/精氨酸生物合成	[160]
黄芩清肺饮	中药复方	IL-17、PI3K-AKT通路	下调HK2/PKM2表达,抑制糖酵解	[161]
小檗碱	中药单体	FOXO1	去甲基化上调FoxO1→抑制糖酵解关键酶→阻断M1极化	[162]
小檗碱	中药单体	mTOR-HIF-1 α 通路	抑制mTOR-HIF-1 α →下调糖酵解基因→抑制T细胞/巨噬细胞,促Eos凋亡	[163]
黄芪甲苷IV	中药单体	FOXO1	去甲基化上调FoxO1→抑制糖酵解关键酶→阻断M1极化	[162]
姜黄素	中药单体	抗氧化/抗炎通路	抗氧化活性,改善炎症	[164]
2-DG	化学小分子	HK2	竞争性抑制HK2,阻断糖酵解第一步,逆转高糖诱导的促炎因子表达	[165]
二甲双胍	化学小分子	AMPK通路	激活AMPK→抑制mTOR/HIF-1 α →负向调控糖酵解	[166]

ERS: 内质网应激(endoplasmic reticulum stress); PI3K-AKT: 磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B); HK2: 己糖激酶2(hexokinase 2); PKM2: 丙酮酸激酶M2(pyruvate kinase M2); FOXO1: 叉头框蛋白O1(forkhead box O1); mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin); HIF-1 α : 低氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor-1 α); 2-DG: 2-脱氧葡萄糖(2-deoxyglucose); AMPK: AMP活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase)。

4.5 代谢成像技术

代谢影像学技术为鼻炎的无创、精准评估提供了关键的技术支撑。其中, 基于氟代脱氧葡萄糖 (^{18}F -fluorodeoxyglucose, ^{18}F -FDG) 的正电子发射断层扫描 (positron emission tomography, PET) 作为一种成熟的代谢探针技术, 已在肿瘤等领域广泛应用^[167-169]。 ^{18}F -FDG 作为葡萄糖类似物, 能被高糖酵解活性的细胞大量摄取, 其放射性信号可被 PET-CT 捕捉, 实现葡萄糖代谢强度的空间定位与定量分析^[170]。基于成纤维细胞活化蛋白抑制剂 (fibroblast activation protein inhibitor, FAPI) 的 PET 成像技术, 在多种非肿瘤性炎症疾病 (如关节炎、心血管疾病、免疫球蛋白 G4 相关疾病等) 的诊断与评估中也展现出显著潜力^[171-172]。尽管目前代谢成像技术常规用于鼻炎诊断的临床证据尚不充分, 且需平衡辐射暴露与获益, 但该技术展现了将传统基于症状和外观的疾病评估, 转向基于分子与代谢功能的精准分型与管理的巨大潜力。

4.6 鼻腔微生物与宿主代谢交互

鼻腔微生物组正成为一个关键的研究前沿和潜在干预靶点。研究表明, 鼻腔菌群失调与 CRS 等鼻部疾病密切相关^[173]。其与宿主糖代谢存在深刻相互作用和营养竞争: 鼻腔微生物与宿主上皮细胞及浸润的免疫细胞共享葡萄糖等关键营养资源。例如, 研究发现鼻腔菌株普遍消耗葡萄糖, 菌株间存在以糖类竞争为主导的生态关系。在炎症状态下, 过度激活的免疫细胞大量消耗葡萄糖, 可能改变鼻腔微环境, 影响共生菌群, 促进条件致病菌 (如金黄色葡萄球菌) 的定植, 后者又可进一步加剧炎症^[174]。除此之外, 微生物代谢产物也可直接或间接影响宿主细胞代谢。例如, 某些菌群产生的短链脂肪酸可能影响上皮细胞能量代谢途径^[175]; 而病原菌可能通过其分泌的毒素 (如牛支原体的 ENO1 蛋白) 破坏宿主细胞骨架, 直接诱导糖酵解重编程和炎症^[128]。

4.7 糖酵解介导的免疫耐受

肿瘤免疫治疗领域的研究揭示, 糖酵解异常亢进及其导致的乳酸大量堆积, 是构成免疫抑制微环境、引发治疗耐受的核心代谢机制^[176-177]。这一“代谢-免疫”轴为理解难治性、高重塑性鼻炎 (如重度嗜酸性慢性鼻窦炎伴鼻息肉) 提供了新视角。在此类疾病中, 过度活化的免疫细胞和重塑组织细胞通过增强的糖酵解产生高浓度乳酸, 后者可直接抑制效应性 T 细胞和 NK 细胞的功能, 同时促进

Treg 细胞等免疫抑制细胞的活性, 从而在局部形成免疫耐受状态^[178-179]。因此, 靶向糖酵解通路 (如抑制 GLUT1 或 LDHA) 具有双重潜力: 在直接抑制炎症细胞活性的同时, 通过逆转乳酸介导的免疫抑制来恢复局部免疫监视功能。这为开发联合疗法提供了理论依据, 即糖酵解调节剂与现有生物制剂联用, 可能通过纠正代谢紊乱来增强免疫治疗的深度和应答率, 为难治性鼻炎开辟新的治疗途径。

5 未来方向与挑战

5.1 糖酵解抑制剂的矛盾效应与风险

糖酵解抑制剂作为一类靶向代谢调控的药物, 在多种疾病治疗中展现出潜力, 但其临床应用仍面临显著的副作用挑战。常见不良反应包括胃肠道症状 (如 2-DG 引起的恶心、腹泻), 肝毒性 (如 FX11 导致的转氨酶升高), 心脏功能受损 (如 3-BrPA 和他药联用恶化心脏功能, 降低 ATP 水平并增加氧化应激和心肌细胞凋亡), 以及免疫抑制等^[180-182]。这些副作用主要源于其对基础能量代谢的广泛干预, 特别是对高度依赖糖酵解的器官和组织的影响。在鼻炎治疗中, 部分糖酵解抑制剂可能会产生矛盾效应, 从而加重炎症反应。这种反常现象可能通过多重机制发生: 首先, 代谢抑制可能触发代偿性炎症通路激活, 如 AMPK 过度活化导致的 NF- κ B 信号增强; 其次, 乳酸清除障碍引起的微环境酸化可刺激感觉神经末梢; 再者, 免疫调节失衡, 特别是 Treg 细胞功能受损, 可能破坏免疫稳态。除此之外, 鼻黏膜作为人体更新最快的组织之一, 其持续性的纤毛再生、黏液分泌及上皮屏障修复均高度依赖于高效率的 ATP 供应^[29]。在生理状态下, 鼻黏膜基底细胞与上皮细胞已维持较高的基础糖酵解水平, 这是保障其正常更新与快速损伤后修复的能量基础。在炎症损伤初期, 鼻黏膜细胞 (包括上皮细胞与募集的免疫细胞) 会进一步上调糖酵解, 呈现“Warburg 效应”^[18, 183]。该代谢重编程不仅为细胞提供快速能量, 更通过生成核苷酸、氨基酸等生物合成前体支持增殖, 通过增加 NADPH 维持氧化还原稳态以抵御修复中的氧化应激, 并通过代谢中间产物直接调控细胞迁移、分化与血管生成等相关信号通路^[184]。然而, 长期或不适当地局部应用广谱糖酵解抑制剂如 2-DG, 在抑制炎症细胞糖酵解的同时, 也会非选择性地干扰上皮细胞及干细胞/祖细胞的代谢适应性, 导致上皮再生与伤口愈合延迟、紧密连接蛋白合成不足而增

加黏膜通透性、纤毛细胞能量供应缺乏而削弱黏液清除功能，最终可能形成“黏液淤积-感染-炎症”的恶性循环，反而加剧病理进程。因此，针对鼻炎的代谢干预必须审慎平衡抗炎效应与黏膜修复保护之间的张力。

5.2 鼻腔局部研究的技术瓶颈

鼻腔局部代谢研究面临着显著的技术瓶颈。首先，活体动态监测鼻腔局部代谢过程极为困难。鼻腔作为一个相对封闭且复杂的腔隙，现有的代谢检测技术难以实现长时间、无创且精准地对局部代谢活动进行实时监测。传统的代谢组学分析通常需要对组织样本进行离体处理，这不仅破坏了组织的生理环境，还无法反映代谢的动态变化。其次，采样精度不足也是一大难题。鼻腔不同区域的代谢特征可能存在差异，而目前的采样方法难以精确获取特定区域的样本，导致检测结果无法准确反映鼻腔局部代谢的真实情况。此外，鼻腔分泌物成分复杂，其中含有的多种物质可能干扰代谢产物的检测，进一步增加了研究的难度。

5.3 代谢靶向治疗的转化挑战

在从基础研究迈向临床应用的转化过程中，存在诸多关键挑战。其一，如何针对鼻炎的不同阶段进行代谢干预的精准调控是亟待解决的问题。鼻炎的发展是一个动态过程，不同阶段的代谢特征和病理生理变化不同，因此需要制定针对性的代谢干预策略。例如，在炎症急性发作期，可能需要通过抑制糖酵解途径来减轻炎症反应；而在缓解期，则可能需要促进代谢的平衡以维持鼻腔黏膜的正常功能。然而，目前缺乏有效的手段来实现对代谢干预的精准调控，导致治疗效果不佳或出现不良反应。其二，探索靶向特定细胞的给药策略是提高治疗特异性的关键。鼻炎的发生发展涉及多种细胞类型，如上皮细胞、免疫细胞等，不同细胞亚群在代谢特征和功能上存在差异。传统的给药方式往往难以实现对特定细胞亚群的精准靶向，导致药物在全身分布，增加了副作用的风险。因此，需要研发新型的给药系统，如纳米载体等，将药物精准递送至特定的细胞亚群，以提高治疗效果并减少不良反应。其三，设计符合患者个体特征的治疗方案是临床应用的最终目标。每个患者的疾病类型、病情严重程度、遗传背景、生活方式等因素都存在差异，这些因素都可能影响代谢特征和治疗反应。因此，需要综合考虑患者的个体特征，制定个性化的治疗方案。然而，目前缺乏有效的评估指标和方法来指导

个体化治疗方案的制定。

5.4 技术模型及研究方向的局限

此外，现有动物实验模型在研究转化中存在局限性。动物实验是研究鼻炎发病机制和治疗方法的重要手段，但现有的动物模型无法完整模拟人类鼻腔复杂的解剖结构及慢性疾病发展进程。例如，小鼠等常用实验动物的鼻腔结构与人类存在较大差异，其免疫系统和代谢特征也与人类有所不同。目前主流的动物模型，如OVA短期致敏激发的小鼠AR模型、LPS或木瓜蛋白酶短期滴鼻诱导的CRS模型，多采用急性或亚急性刺激方案，旨在模拟疾病的急性发作或早期炎症阶段。这类模型能在短时间内重现人类鼻炎如Th2型炎症反应、嗜酸性粒细胞浸润、特异性IgE升高及短期症状等部分核心特征。然而，人类的慢性鼻炎（特别是难治性慢性鼻窦炎伴鼻息肉）本质上是一个长期、动态演变的过程，其病理核心不仅在于炎症，更在于伴随的进行性组织重塑，如基底膜增厚、杯状细胞增生、腺体肥大、间质纤维化及息肉形成。这些结构性改变是疾病慢性化、症状持续化和治疗抵抗的关键。现有的急性动物模型难以充分模拟这一漫长且复杂的慢性演进轨迹，导致基于此类模型得出的药物疗效和机制结论，在向临床转化时常出现偏差或效果不及预期。因此，需要进一步改进和完善动物实验模型，以提高研究结果的临床相关性。

上述问题的系统性解决，将为基于糖酵解通路的鼻炎靶向治疗开辟新的临床应用路径。通过深入研究糖酵解在鼻炎中的作用机制，明确不同亚型鼻炎的代谢特征，开发精准的代谢干预策略和个体化治疗方案，有望实现鼻炎的精准治疗，提高患者的生活质量。同时，基于糖酵解通路的鼻炎靶向治疗也可能为其他相关疾病的治疗提供新的思路和方法。

5.5 中医药的治疗优势与特色

中医药在调控糖酵解治疗鼻炎方面展现出独特优势。其一，强调整体调节。中药复方由多味药材组成，作用靶点分散，这种特点让它既能影响局部的糖酵解代谢，又能调节全身免疫状态，符合中医“整体观”的治疗思路。其二，干预层面多样。以黄连中的小檗碱为例，它一方面通过表观遗传修饰影响糖酵解相关基因表达，另一方面通过干预mTOR-HIF-1 α 信号通路，这种多层面的调控方式正好匹配鼻部炎症复杂的免疫代谢网络。其三，长期使用安全。不少中药在临床上已使用多年，长期

应用积累的经验表明其安全性相对较高, 对于鼻炎这类容易反复发作的疾病尤为重要。其四, 局部给药便利。中药可制成多种剂型, 如含挥发油的喷雾剂、凝胶剂、鼻部填塞剂等, 与鼻黏膜亲和性好, 能提高药物局部浓度, 这恰好可以弥补小分子药物局部递送效率不高的短板。未来研究立足中医药这些特点, 结合现代制剂技术, 能更好地推动更多治疗方案走向临床。

6 总 结

鼻炎的病理机制并非单一炎症通路的异常, 而是涉及免疫细胞、上皮屏障、神经信号与代谢网络的系统性失调。本综述系统阐明糖酵解代谢重编程是贯穿不同鼻炎亚型的核心节点和共同驱动力。它不仅是免疫细胞活化的“能量开关”, 其产物乳酸更是连接炎症、组织重塑与神经源性反应的关键信号分子。从AR中的Th2极化、CRS中的嗜酸性、中性粒细胞炎症分化, 到VMR中的神经血管功能紊乱, 糖酵解以差异化的模式深度参与其中。这为理解鼻炎的异质性提供了全新的“代谢视角”, 并揭示了如HK2、LDHA、GPR81及mTOR-HIF-1 α 轴等一系列潜在的干预靶点。基于此, 未来鼻炎的治疗策略有望实现从“症状控制”向“代谢根源干预”的范式转移。通过开发细胞选择性糖酵解抑制剂、构建代谢影像引导的精准评估体系, 并结合靶向鼻腔微环境的智能递药技术、中药结合治疗, 或将开创代谢免疫协同治疗的新方向, 这一研究方向不仅为攻克难治性鼻炎提供全新路径, 也为从能量代谢层面理解其他慢性炎症性疾病提供了重要参考。

参 考 文 献

- [1] Beard S. Rhinitis. *Prim Care*, 2014, **41**(1): 33-46
- [2] Rackerby N, Ahn C, Ball B D, *et al.* Evolving paradigms of treatment of allergic and nonallergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2025, **135**(1): 15-22
- [3] Peifer S J, Helmen Z M, Duffield S, *et al.* Allergic rhinitis-underrepresented populations and barriers to healthcare access. *Laryngoscope*, 2025, **135**(9): 3071-3081
- [4] Khan A, Huynh T M T, Vandeplas G, *et al.* The GALEN rhinosinusitis cohort: chronic rhinosinusitis with nasal polyps affects health-related quality of life. *Rhinology*, 2019, **57**(5): 343-351
- [5] Sun S, Chen A, Shi L, *et al.* Two types of vidian neurectomy show efficacy in treating allergic rhinitis and vasomotor rhinitis. *Sci Rep*, 2024, **14**(1): 27303
- [6] Wu Y, Yang Q, Sun Y, *et al.* Xiaoqinglong decoction attenuates inflammatory response and mitochondrial injury by regulating the MyD88/NF- κ B pathway dependent of TLR4 in allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol*, 2025, **186**(10): 927-940
- [7] Zhang X H, Sun Q J, Zhao L C, *et al.* Traditional Chinese medicine in chronic rhinosinusitis: mechanisms and postoperative recovery. *Phytomedicine*, 2025, **141**: 156658
- [8] Yan Y, Wei Z, Zheng M, *et al.* HBV and host metabolic crosstalk: reprogramming pathways for viral replication and pathogenesis. *Virology*, 2025, **40**(5): 685-693
- [9] Luo J, Ge X. Research progress on glycolysis in the pathogenesis of asthma. *J Asthma Allergy*, 2025, **18**: 1147-1160
- [10] Qin Y, Lu Y, Yang P, *et al.* Targeting YAP1-dependent aerobic glycolysis to mitigate fibrosis progression in morphea. *Biochem Pharmacol*, 2025, **241**: 117185
- [11] Nguyen H D, Chatterjee S, Haarberg K M, *et al.* Metabolic reprogramming of alloantigen-activated T cells after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Invest*, 2016, **126**(4): 1337-1352
- [12] Haas R, Smith J, Rocher-Ros V, *et al.* Lactate regulates metabolic and pro-inflammatory circuits in control of T cell migration and effector functions. *PLoS Biol*, 2015, **13**(7): e1002202
- [13] Li J, Shi Y, Hu L, *et al.* Assessing gut microbiome alterations in children with allergic rhinitis: associations with allergen-specific IgE levels and sensitization patterns. *J Asthma Allergy*, 2025, **18**: 269-281
- [14] Cao J, Liao S, Zeng F, *et al.* Effects of altered glycolysis levels on CD8⁺ T cell activation and function. *Cell Death Dis*, 2023, **14**(7): 407
- [15] Lung M A. The role of the autonomic nerves in the control of nasal circulation. *Biol Signals*, 1995, **4**(3): 179-185
- [16] López-Lázaro M. The Warburg effect: why and how do cancer cells activate glycolysis in the presence of oxygen?. *Anticancer Agents Med Chem*, 2008, **8**(3): 305-312
- [17] Wang H, Liu S, Sun Y, *et al.* Target modulation of glycolytic pathways as a new strategy for the treatment of neuroinflammatory diseases. *Ageing Res Rev*, 2024, **101**: 102472
- [18] Li C, Tang Y, Zhang R, *et al.* Inhibiting glycolysis facilitated checkpoint blockade therapy for triple-negative breast cancer. *Discov Onc*, 2025, **16**: 550
- [19] Jiang X, Luo T, Zhao X, *et al.* PD-1 regulates the glycolytic pathway to reverse abnormal CD4⁺ T cell differentiation and alleviate Hashimoto's thyroiditis. *Immunology*, 2025, **176**(1): 132-144
- [20] Pomeyie K, Abrokwa F, Boison D, *et al.* Macrophage immunometabolism dysregulation and inflammatory disorders. *Biomedicine Pharmacother*, 2025, **188**: 118142
- [21] Yu Q, Ding X, Xu C, *et al.* Anti-asthmatic effects of andrographolide on OVA-stimulated mice via Th17 cell differentiation-mediated glycolytic pathway. *Arch Biochem Biophys*, 2025, **771**: 110514
- [22] Schormann N, Hayden K L, Lee P, *et al.* An overview of structure,

- function, and regulation of pyruvate kinases. *Protein Sci*, 2019, **28**(10): 1771-1784
- [23] Zein L, Dietrich M, Balta D, *et al.* Linear ubiquitination at damaged lysosomes induces local NFKB activation and controls cell survival. *Autophagy*, 2025, **21**(5): 1075-1095
- [24] Zhou Y, Zhou L, Wang M, *et al.* Shen Shuai II Recipe alleviates renal fibrosis in chronic kidney disease by improving of hypoxia and inhibition of TLR4/MyD88/NF- κ B/NLRP3 pathway. *Ren Fail*, 2025, **47**(1): 2502875
- [25] Zhang Z, Amorosa L F, Petrova A, *et al.* TLR4 counteracts BVRA signaling in human leukocytes *via* differential regulation of AMPK, mTORC1 and mTORC2. *Sci Rep*, 2019, **9**(1): 7020
- [26] Chen X, Zhang Z, Wang K. Lactate released by lung adenocarcinoma (LUAD) cells promotes M2 macrophage polarization *via* the GPR132/cAMP/PKA pathway. *Genes Genomics*, 2025, **47**(5): 521-531
- [27] Xu K, Zhang M, Zou X, *et al.* Tetramethylpyrazine confers protection against oxidative stress and NLRP3-dependent pyroptosis in rats with endometriosis. *Organogenesis*, 2025, **21**(1): 2460261
- [28] Habashy W S, Milfort M C, Rekaya R, *et al.* Expression of genes that encode cellular oxidant/antioxidant systems are affected by heat stress. *Mol Biol Rep*, 2018, **45**(3): 389-394
- [29] Assmann N, Finlay D K. Metabolic regulation of immune responses: therapeutic opportunities. *J Clin Invest*, 2016, **126**(6): 2031-2039
- [30] Pearce E L, Pearce E J. Metabolic pathways in immune cell activation and quiescence. *Immunity*, 2013, **38**(4): 633-643
- [31] Grudzinska F S, Faniyi A A, Belchamber K B, *et al.* Hospitalised older adults with community acquired pneumonia and sepsis have dysregulated neutrophil function but preserved glycolysis. *Thorax*, 2025, **80**(2): 97-104
- [32] Wei W, Qu Z L, Lei L, *et al.* TREM2-mediated macrophage glycolysis promotes skin wound angiogenesis *via* the Akt/mTOR/HIF-1 α signaling axis. *Curr Med Sci*, 2024, **44**(6): 1280-1292
- [33] Certo M, Tsai C H, Pucino V, *et al.* Lactate modulation of immune responses in inflammatory versus tumour microenvironments. *Nat Rev Immunol*, 2021, **21**(3): 151-161
- [34] Lu Y, Wang Y, Ruan T, *et al.* Immunometabolism of Tregs: mechanisms, adaptability, and therapeutic implications in diseases. *Front Immunol*, 2025, **16**: 1536020
- [35] Qian X, Aboushousha R, van de Wetering C, *et al.* IL-1/inhibitory κ B kinase ϵ -induced glycolysis augment epithelial effector function and promote allergic airways disease. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, **142**(2): 435-450.e10
- [36] Fan J M, Zhang X. FTO aggravates the infiltration of inflammatory cells and pulmonary fibrosis in silicosis though inducing the imbalance of macrophages polarization. *Microbiol Immunol*, 2025, **69**(6): 339-349
- [37] Henderson J, O'Reilly S. The metabolic drivers of IFN- γ release: glycolysis and acetyl CoA ride in the front seat. *J Immunol*, 2025, **214**(6): 1105-1112
- [38] Kamimura M, Viedt C, Dalpke A, *et al.* Interleukin-10 suppresses tissue factor expression in lipopolysaccharide-stimulated macrophages *via* inhibition of Egr-1 and a serum response element/MEK-ERK1/2 pathway. *Circ Res*, 2005, **97**(4): 305-313
- [39] Sun X, Peng Y, Zhao J, *et al.* Discovery and development of tumor glycolysis rate-limiting enzyme inhibitors. *Bioorg Chem*, 2021, **112**: 104891
- [40] Ozcan S C, Sarioglu A, Altunok T H, *et al.* PFKFB2 regulates glycolysis and proliferation in pancreatic cancer cells. *Mol Cell Biochem*, 2020, **470**(1/2): 115-129
- [41] Qiu C, Zhang W, Zhao Y, *et al.* Reprogramming glucose metabolism of macrophage for acute liver failure therapy with itaconate lipo-nanodrug. *Adv Healthc Mater*, 2025, **14**(15): e2500019
- [42] Hansman D S, Lim K, Thomas D, *et al.* Distinct metabolome and flux responses in the retinal pigment epithelium to cytokines associated with age-related macular degeneration: comparison of ARPE-19 cells and eyecups. *Sci Rep*, 2025, **15**(1): 13012
- [43] Xiong J, Ge X, Pan D, *et al.* Metabolic reprogramming in astrocytes prevents neuronal death through a UCHL1/PFKFB3/H4K8la positive feedback loop. *Cell Death Differ*, 2025, **32**(7): 1214-1230
- [44] Taylor E B, Spitz R W, O'Quinn K R, *et al.* Analyzing *ex vivo* metabolic flux in splenic and cardiac macrophages and bone marrow monocytes. *J Vis Exp*, 2025(217): 10.3791/67824
- [45] Chen W, Wang P, Xie Y, *et al.* Histone lactylation-augmented IRF4 is implicated in arsenite-induced liver fibrosis *via* modulating Th17 cell differentiation. *Chem Biol Interact*, 2025, **414**: 111507
- [46] Wiśniewski J R, Gizak A, Rakus D. Integrating proteomics and enzyme kinetics reveals tissue-specific types of the glycolytic and gluconeogenic pathways. *J Proteome Res*, 2015, **14**(8): 3263-3273
- [47] Pérez-Losada M. Fungal diversity and interactions in the nasal and oral cavities of individuals with allergic rhinitis, asthma and healthy controls. *Microorganisms*, 2025, **13**(6): 1204
- [48] Ferrea L, Durando P, Dini G, *et al.* Nasal mucosa micronuclei as early biomarkers of effect in workers exposed to airborne pollutants: a literature overview. *Arch Toxicol*, 2025, **99**(12): 4869-4881
- [49] Yang C, Liu Q, Chen B, *et al.* TRIM34-mediated ubiquitination and degradation of HIF-1A regulates glycolysis in endothelial cells, inhibits angiogenesis, and relieves the progression of lung fibrosis. *J Gene Med*, 2025, **27**(8): e70032
- [50] 陈悦, 蒋锦烨, 庄莹莹, 等. 基于 CircFOXO3 介导软骨细胞糖酵解探讨乌头汤改善骨关节炎软骨退变的作用. *中医康复*, 2025, **2**(11): 1-5
- Chen Y, Jiang B Y, Zhuang Y Y, *et al.* Tradit Chin Med Rehabil, 2025, **2**(11): 1-5
- [51] Bao Y, Zhang Z, Shi B, *et al.* Study on the mechanism of artesunate in modulating AR epithelial injury and Th2-type inflammatory status. *J Inflamm Res*, 2025, **18**: 5329-5342

- [52] 李晗, 孙希才, 刘全, 等. 慢性鼻-鼻窦炎细菌生物膜与 Th17/Treg 失衡的研究. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, **32**(24): 1870-1875
- [53] Li H, Sun X C, Liu Q, *et al.* J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2018, **32**(24): 1870-1875
- [54] Zou D, Zhang X, Li S, *et al.* Aerobic glycolysis enables the effector differentiation potential of stem-like CD4⁺ T cells to combat cancer. Cell Mol Immunol, 2024, **21**(5): 527-529
- [55] Vlastos I M, Tsotsiou N, Almomani M, *et al.* Is allergic rhinitis related to otitis media with effusion in adults and children? Applying epidemiological guidelines for causation. Cells, 2025, **14**(11): 805
- [56] Book R, Lazutkin A, Eliashar R. Long-term real-world outcomes and insights of biologic therapies in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Int J Mol Sci, 2025, **26**(10): 4694
- [57] Salib R J, Harries P G, Nair S B, *et al.* Mechanisms and mediators of nasal symptoms in non-allergic rhinitis. Clin Exp Allergy, 2008, **38**(3): 393-404
- [58] Wang Y, Cao Z, Zhao H, *et al.* Nonylphenol exacerbates ovalbumin-induced allergic rhinitis via the TSLP-TSLPR/IL-7R pathway and JAK1/2-STAT3 signaling in a mouse model. Ecotoxicol Environ Saf, 2022, **243**: 114005
- [59] Trybus E, Trybus W, Król T. Cytological study of topical effect of azelastine hydrochloride on the nasal mucous membrane cells in various nasal rhinitis types. Cells, 2023, **12**(23): 2697
- [60] Simmalee K, Lumjiaktase P, Kawamatawong T, *et al.* Inflammatory and homeostatic roles of eosinophil subpopulations in chronic rhinosinusitis with nasal polyp pathogenesis. Front Immunol, 2025, **16**: 1568541
- [61] Liu B, Dai L, Lin J, *et al.* Supramolecular gel with enhanced immunomodulatory effects presents a minimally invasive treatment strategy for eosinophilic chronic rhinosinusitis. J Control Release, 2025, **378**: 503-516
- [62] Cheng K J, Liu Y C, Zhou M L, *et al.* The role of innate lymphoid cells in nasal inflammation and cancer. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, **23**(24): 10588-10599
- [63] Epstein T E G, Rorie A C, Ramon G D, *et al.* Impact of climate change on aerobiology, rhinitis, and allergen immunotherapy: Work Group Report from the Aerobiology, Rhinitis, Rhinosinusitis & Ocular Allergy, and Immunotherapy, Allergen Standardization & Allergy Diagnostics Committees of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. J Allergy Clin Immunol, 2025, **155**(6): 1767-1782.e2
- [64] Cameron L, Christodoulouopoulos P, Lavigne F, *et al.* Evidence for local eosinophil differentiation within allergic nasal mucosa: inhibition with soluble IL-5 receptor. J Immunol, 2000, **164**(3): 1538-1545
- [65] Ben-Zimra M, Bachelet I, Seaf M, *et al.* Eosinophil major basic protein activates human cord blood mast cells primed with fibroblast membranes by integrin- β 1. Allergy, 2013, **68**(10): 1259-1268
- [66] Neves J S, Weller P F. Functional extracellular eosinophil granules: novel implications in eosinophil immunobiology. Curr Opin Immunol, 2009, **21**(6): 694-699
- [67] Sollberger G, Tilley D O, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps: the biology of chromatin externalization. Dev Cell, 2018, **44**(5): 542-553
- [68] Maharani I, Fitri L E, Djajalaksana S, *et al.* The correlation between periostin and *eosinophilic cationic protein* demonstrate its potential biomarker of mucosal remodeling in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Acta Otolaryngol, 2025, **145**(6): 515-521
- [69] Walsh G M. Antagonism of eosinophil accumulation in asthma. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov, 2010, **4**(3): 210-213
- [70] Arnold I C, Munitz A. Spatial adaptation of eosinophils and their emerging roles in homeostasis, infection and disease. Nat Rev Immunol, 2024, **24**(12): 858-877
- [71] Lombardi C, Berti A, Cottini M. The emerging roles of eosinophils: implications for the targeted treatment of eosinophilic-associated inflammatory conditions. Curr Res Immunol, 2022, **3**: 42-53
- [72] Abdala-Valencia H, Coden M E, Chiarella S E, *et al.* Shaping eosinophil identity in the tissue contexts of development, homeostasis, and disease. J Leukoc Biol, 2018, **104**(1): 95-108
- [73] Xiao C, Feng L, Yang W. Inhibition of dendritic cell autophagy alleviates the progression of allergic rhinitis by inhibiting Th1/Th2/Th17 immune imbalance and inflammation. Histol Histopathol, 2025, **40**(2): 237-247
- [74] Schülke S, Gilles S, Jirmo A C, *et al.* Tissue-specific antigen-presenting cells contribute to distinct phenotypes of allergy. Eur J Immunol, 2023, **53**(12): e2249980
- [75] Melum G R, Farkas L, Scheel C, *et al.* A thymic stromal lymphopoietin-responsive dendritic cell subset mediates allergic responses in the upper airway mucosa. J Allergy Clin Immunol, 2014, **134**(3): 613-621.e7
- [76] Eifan A O, Durham S R. Pathogenesis of rhinitis. Clin Exp Allergy, 2016, **46**(9): 1139-1151
- [77] He Y Q, Qiao Y L, Xu S, *et al.* Allergen induces CD11c⁺ dendritic cell autophagy to aggravate allergic rhinitis through promoting immune imbalance. Int Immunopharmacol, 2022, **106**: 108611
- [78] Paplinska-Goryca M, Misiukiewicz-Stepien P, Proboszcz M, *et al.* Interactions of nasal epithelium with macrophages and dendritic cells variously alter urban PM-induced inflammation in healthy, asthma and COPD. Sci Rep, 2021, **11**: 13259
- [79] Wang W W, Pan Y L, Yu H W, *et al.* Histamine H4 receptor regulates Th2-cytokine profile through thymic stromal lymphopoietin in allergic rhinitis. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2019, **276**(6): 1655-1661
- [80] Shahverdi M, Alamdari-Palangi V, Alipour S, *et al.* Recent advances in immune regulation by targeting dendritic cells using small interfering RNAs. Curr Mol Med, 2025, **25**(7): 792-809
- [81] Wen B, Liu M, Qin X, *et al.* Identifying immune cell infiltration and diagnostic biomarkers in heart failure and osteoarthritis by bioinformatics analysis. Medicine, 2023, **102**(26): e34166

- [81] Zoabi Y, Levi-Schaffer F, Eliashar R. Allergic rhinitis: pathophysiology and treatment focusing on mast cells. *Biomedicines*, 2022, **10**(10): 2486
- [82] Navratilova Z. Polymorphisms in CCL2&CCL5 chemokines/chemokine receptors genes and their association with diseases. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2006, **150**(2): 191-204
- [83] Murphy MB, Vitale L, O'Neill T, *et al.* Dual inhibition of mast cells and thymic stromal lymphopoietin using a novel bispecific antibody, CDX-622. *Allergy*, 2025, **80**(11): 3115-3126
- [84] Charles N, Blank U. IgE-mediated activation of mast cells and basophils in health and disease. *Immunol Rev*, 2025, **331**(1): e70024
- [85] Hu L, Si L, Dai X, *et al.* Exosomal miR-409-3p secreted from activated mast cells promotes microglial migration, activation and neuroinflammation by targeting Nr4a2 to activate the NF- κ B pathway. *J Neuroinflammation*, 2021, **18**(1): 68
- [86] Zhou Y, Chen B, Fu Y, *et al.* Cang-ai volatile oil alleviates nasal inflammation via Th1/Th2 cell imbalance regulation in a rat model of ovalbumin-induced allergic rhinitis. *Front Pharmacol*, 2024, **15**: 1332036
- [87] 杨佳璇, 陈月, 师娟, 等. 基于肥大细胞外泌体 miR-34c 对肠屏障功能的影响探讨清毒汤治疗慢加急性肝衰竭分子机制. *中国中医药信息杂志*, 2025, **32**(6): 128-134
Yang J X, Chen Y, Shi J, *et al.* *Chin J Inf Tradit Chin Med*, 2025, **32**(6): 128-134
- [88] Ong H H, Wong Y, Khanolkar J, *et al.* Inhibitory activity of hydroxypropyl methylcellulose on rhinovirus and influenza a virus infection of human nasal epithelial cells. *Viruses*, 2025, **17**(3): 376
- [89] Huang Z Q, Liu J, Ong H H, *et al.* Interleukin-13 alters tight junction proteins expression thereby compromising barrier function and dampens rhinovirus induced immune responses in nasal epithelium. *Front Cell Dev Biol*, 2020, **8**: 572749
- [90] Wise S K, Laury A M, Katz E H, *et al.* Interleukin-4 and interleukin-13 compromise the sinonasal epithelial barrier and perturb intercellular junction protein expression. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2014, **4**(5): 361-370
- [91] Zhang Y, Derycke L, Holtappels G, *et al.* Th2 cytokines orchestrate the secretion of MUC5AC and MUC5B in IL-5-positive chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy*, 2019, **74**(1): 131-140
- [92] Wu R, Li H, Wu P, *et al.* LRRC56 deletion causes primary ciliary dyskinesia in mice characterized by dynein arms defects. *Biol Open*, 2025, **14**(2): bio061846
- [93] Tasca A, Helmstädt M, Brislinger M M, *et al.* Notch signaling induces either apoptosis or cell fate change in multiciliated cells during mucociliary tissue remodeling. *Dev Cell*, 2021, **56**(4): 525-539.e6
- [94] Tong Z, Zhao H, Cui C, *et al.* m6A-mediated regulation of ECA39 promotes renal fibrosis in chronic kidney disease by enhancing glycolysis and epithelial-mesenchymal transition. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2025, **1872**(6): 119981
- [95] Keenan E L, Granstein R D. Proinflammatory cytokines and neuropeptides in psoriasis, depression, and anxiety. *Acta Physiol (Oxf)*, 2025, **241**(3): e70019
- [96] Hausding M, Sauer K, Maxeiner J H, *et al.* Transgenic models in allergic responses. *Curr Drug Targets*, 2008, **9**(6): 503-510
- [97] Kachler K, Holzinger C, Trufa D I, *et al.* The role of Foxp3 and Tbet co-expressing Treg cells in lung carcinoma. *Oncoimmunology*, 2018, **7**(8): e1456612
- [98] Angulo E L, McKernan E M, Fichtinger P S, *et al.* Comparison of IL-33 and IL-5 family mediated activation of human eosinophils. *PLoS One*, 2019, **14**(9): e0217807
- [99] Li J, Wang F, Meng C, *et al.* Role of TRPV1 and TRPA1 in TSLP production in nasal epithelial cells. *Int Immunopharmacol*, 2024, **131**: 111916
- [100] Shen Y, Lin P. The role of cytokines in postherpetic neuralgia. *J Integr Neurosci*, 2025, **24**(4): 25829
- [101] Wang X Y, Zhou H R, Wang S, *et al.* NR2B-Tyr phosphorylation regulates synaptic plasticity in central sensitization in a chronic migraine rat model. *J Headache Pain*, 2018, **19**(1): 102
- [102] Dong W, Li Y, Fei Q, *et al.* Targeted spleen modulation: a novel strategy for next-generation disease immunotherapy. *Theranostics*, 2025, **15**(10): 4416-4445
- [103] Kuniyoshi Y, Tsujimoto Y, Banno M, *et al.* Association of obesity or metabolic syndrome with various allergic diseases: an overview of reviews. *Obes Rev*, 2025, **26**(3): e13862
- [104] 田美慧, 卯银辉, 余书仪, 等. 基于中医“鼻-脾相关”理论探讨瘦素与变应性鼻炎的相关性: 双样本孟德尔随机化与实验研究. *中国免疫学杂志*, 2026, **42**(3): 664-670
Tian M H, Mao Y H, She S Y, *et al.* *Chin J Immunol*, 2026, **42**(3): 664-670
- [105] Poosri S, Vimalaswaran K S, Prangthip P. Dietary lipids shape cytokine and leptin profiles in obesity-metabolic syndrome implications: a cross-sectional study. *PLoS One*, 2024, **19**(12): e0315711
- [106] Knipping S, Holzhausen H J, Riederer A, *et al.* Allergic and idiopathic rhinitis: an ultrastructural study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2009, **266**(8): 1249-1256
- [107] Zhang G, Jin S, Liu J, *et al.* Activation of pyroptosis impairs basal cell differentiation in the nasal epithelium in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Mol Med Rep*, 2025, **32**(2): 229
- [108] Vaitkus Z, Vitkauskienė A, Labanauskas L, *et al.* Gene expression of extracellular matrix proteins, MMPs, and TIMPs in post-operative tissues of chronic rhinosinusitis patients. *Cells*, 2025, **14**(9): 654
- [109] Min F, Wang Z, Shao H, *et al.* Oral exposure to ovalbumin alters glucose metabolism in sensitized mice: upregulation of HIF-1 α -mediated glycolysis. *Food Funct*, 2025, **16**(2): 628-639
- [110] Huang W, Zhang Y, Li Y, *et al.* Vitamin D impedes eosinophil chemotaxis via inhibiting glycolysis-induced CCL26 expression in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Cell Commun Signal*, 2025, **23**(1): 104
- [111] Grubelnik V, Zmazek J, Marhl M. The synergistic impact of

- glycolysis, mitochondrial OxPhos, and PEP cycling on ATP production in beta cells. *Int J Mol Sci*, 2025, **26**(4): 1454
- [112] Cao S, Niu Y, Lou W, *et al.* GLUT1 promotes squamous metaplasia in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy*, 2025, **39**(5): 353-363
- [113] Gigon L, Müller P, Haenni B, *et al.* Membrane damage by MBP-1 is mediated by pore formation and amplified by mtDNA. *Cell Rep*, 2024, **43**(4): 114084
- [114] Hu X, Chen W, Yang K, *et al.* TCF19/CDKN2A regulates glycolysis and macrophage M2 polarization for osteosarcoma progression. *FASEB J*, 2025, **39**(7): e70519
- [115] Khan W, Zeb A, Malik M F A, *et al.* FGF21 affects the glycolysis process *via* mTOR-HIF1 α axis in hepatocellular carcinoma. *Cell Signal*, 2025, **126**: 111522
- [116] Sun J, Wu M, Wang L, *et al.* miRNA-21, which disrupts metabolic reprogramming to facilitate CD4⁺ T cell polarization toward the Th2 phenotype, accelerates arsenite-induced hepatic fibrosis. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, **248**: 114321
- [117] Mendoza R P, Anderson C C, Fudge D H, *et al.* Metabolic consequences of IgE- and non-IgE-mediated mast cell degranulation. *J Immunol*, 2021, **207**(11): 2637-2648
- [118] Nogueira J C R, da Conceição Rodrigues Gonçalves M. Probiotics in allergic rhinitis. *Braz J Otorhinolaryngol (Impr)*, 2011, **77**(1): 129-134
- [119] Li L, Lei Q, Zhen Y, *et al.* Lactate dehydrogenase inhibition protects against hepatic fibrosis by regulating metabolic reprogramming of hepatic stellate cells. *J Agric Food Chem*, 2024, **72**(50): 27953-27964
- [120] Hoque R, Farooq A, Ghani A, *et al.* Lactate reduces liver and pancreatic injury in Toll-like receptor- and inflammasome-mediated inflammation *via* GPR81-mediated suppression of innate immunity. *Gastroenterology*, 2014, **146**(7): 1763-1774
- [121] Huang B, Wang X, Bu L, *et al.* Construction of a mouse model for sensitive skin research. *Contact Dermatitis*, 2024, **91**(4): 327-341
- [122] Khoo S G, Al-Alawi M, Walsh M T, *et al.* Eosinophil peroxidase induces the expression and function of acid-sensing ion channel-3 in allergic rhinitis: *in vitro* evidence in cultured epithelial cells. *Clin Exp Allergy*, 2012, **42**(7): 1028-1039
- [123] Bohara V S, Kumar S. Japanese encephalitis virus promotes its replication in neuronal cells by enhancing glycolysis *via* hypoxia-inducible factor-1 α . *Virology*, 2026, **614**: 110736
- [124] Shen H, Liu B, He J, *et al.* Lactate metabolic reprogramming mediated by CircRNA-LDHA complex facilitates innate immune evasion of liver cancer. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, **12**(45): e09989
- [125] Meng L, Liu S, Luo J, *et al.* Oxidative stress and reactive oxygen species in otorhinolaryngological diseases: insights from pathophysiology to targeted antioxidant therapies. *Redox Rep*, 2025, **30**(1): 2458942
- [126] Jiao S, Shen Z, Fang Q, *et al.* Dietary aflatoxin B1 exposure induced the inflammation and apoptosis in freshwater fish (*Channa Argus*) *via* disturbing ROS/ERS signaling axis. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 2025, **296**: 110227
- [127] Mitre A O, Baldea I, Filip G A, *et al.* Sodium thiosulfate attenuates liver injury in a rat model of sepsis by modulating ferroptosis and oxidative stress. *Sci Rep*, 2025, **16**(1): 239
- [128] Li R R, Yu X J, Liang J Y, *et al.* ENO1 from mycoplasma bovis disrupts host glycolysis and inflammation by binding ACTB. *Biomolecules*, 2025, **15**(8): 1107
- [129] Wang J, Hu Y, Wang Z, *et al.* Exosomes derived from human gingival mesenchymal stem cells induce metabolic reprogramming of inflammatory macrophages. *J Clin Periodontol*, 2025, **52**(8): 1196-1210
- [130] Zhuang H, Lv Q, Zhong C, *et al.* Tiliroside ameliorates ulcerative colitis by restoring the M1/M2 macrophage balance *via* the HIF-1 α /glycolysis pathway. *Front Immunol*, 2021, **12**: 649463
- [131] Thompson C B. Into thin air: how we sense and respond to hypoxia. *Cell*, 2016, **167**(1): 9-11
- [132] Zhang M Z, Li Z J, Xia W B, *et al.* 2-methoxyestradiol inhibits the oxygen-sensing pathway in keloid fibroblasts by targeting HIF-1 α /PHD. *Int Wound J*, 2025, **22**(5): e70373
- [133] Corcoran S E, O'Neill L A. HIF1 α and metabolic reprogramming in inflammation. *J Clin Invest*, 2016, **126**(10): 3699-3707
- [134] Niu H, Guo F, Li W. Stibene glucoside prevents PM_{2.5} caused pulmonary fibrosis by Pseudo hypoxia, autophagy and NF- κ B signal pathways. *Int Immunopharmacol*, 2025, **156**: 114674
- [135] Howell J J, Ricoult S J, Ben-Sahra I, *et al.* A growing role for mTOR in promoting anabolic metabolism. *Biochem Soc Trans*, 2013, **41**(4): 906-912
- [136] Malik D, Kaul D. Human cellular mitochondrial remodelling is governed by miR-2909 RNomics. *PLoS One*, 2018, **13**(9): e0203614
- [137] Zhan J B, Zheng J, Zeng L Y, *et al.* Downregulation of miR-96-5p inhibits mTOR/NF- κ B signaling pathway *via* DEPTOR in allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol*, 2021, **182**(3): 210-219
- [138] Zhang M, Tang B, Huang L, *et al.* Hypoxia induces the production of epithelial-derived cytokines in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int Immunopharmacol*, 2023, **121**: 110559
- [139] Yan F, Yuan W Q, Wu S M, *et al.* Novel mechanisms of intestinal flora regulation in high-altitude hypoxia. *Heliyon*, 2024, **10**(20): e38220
- [140] Harada Y. Manipulating mannose metabolism as a potential anticancer strategy. *FEBS J*, 2025, **292**(7): 1505-1519
- [141] Gülow K, Tümen D, Heumann P, *et al.* Unraveling the role of reactive oxygen species in T lymphocyte signaling. *Int J Mol Sci*, 2024, **25**(11): 6114
- [142] Zhi Y, Fan K, Liu S, *et al.* Deletion of GPR81 activates CREB/Smad7 pathway and alleviates liver fibrosis in mice. *Mol Med*, 2024, **30**(1): 99
- [143] Pang J, Xu D, Zhang X, *et al.* TIMP2-mediated mitochondrial fragmentation and glycolytic reprogramming drive renal fibrogenesis following ischemia-reperfusion injury. *Free Radic Biol Med*, 2025, **232**: 244-259
- [144] Xu X, Xu P, Shen G, *et al.* Targeting macrophage polarization by

- inhibiting Pim2 alleviates inflammatory arthritis *via* metabolic reprogramming. *Cell Mol Immunol*, 2025, **22**(4): 418-436
- [145] Liu J, Wu L, Wei H, *et al.* Lonidamine alleviates inflammation and tissue remodeling in a mouse model of eosinophilic chronic sinusitis: a single-cell transcriptomics study. *Int Immunopharmacol*, 2025, **163**: 115258
- [146] Han R, Zheng P, Wang J, *et al.* Desmoglein 3 gene mediates epidermal growth factor/epidermal growth factor receptor signaling pathway involved in inflammatory response and immune function of anaphylactic rhinitis. *Biomedicine Pharmacother*, 2019, **118**: 109214
- [147] Duan C, Li C W, Zhao L, *et al.* Differential expression patterns of EGF, EGFR, and ERBB4 in nasal polyp epithelium. *PLoS One*, 2016, **11**(6): e0156949
- [148] Liu C T, Song Y C, Wu T C, *et al.* Targeting glycolysis in Th2 cells by pterostilbene attenuates clinical severities in an asthmatic mouse model and IL-4 production in peripheral blood from asthmatic patients. *Immunology*, 2022, **166**(2): 222-237
- [149] Zhou Y, Chen W, Feng S, *et al.* Ochratoxin A-induced mitochondrial pathway apoptosis and ferroptosis by promoting glycolysis. *Apoptosis*, 2025, **30**(5/6): 1440-1452
- [150] Pan Y, Wu G, Chen M, *et al.* Lactate promotes hypoxic granulosa cells' autophagy by activating the HIF-1 α /BNIP3/beclin-1 signaling axis. *Genes*, 2024, **16**(1): 14
- [151] Tan C, Gu J, Li T, *et al.* Inhibition of aerobic glycolysis alleviates sepsis-induced acute kidney injury by promoting lactate/Sirtuin 3/AMPK-regulated autophagy. *Int J Mol Med*, 2021, **47**(3): 19
- [152] Yu M, Wu J, Zhang S, *et al.* RBM15, an m6A enzyme, suppresses NLRP3 inflammasome activation in rheumatoid arthritis through macrophage metabolism. *Clin Exp Rheumatol*, 2025, **43**(5): 907-916
- [153] Zheng D C, Hu J Q, Mai C T, *et al.* Liver X receptor inverse agonist SR9243 attenuates rheumatoid arthritis *via* modulating glycolytic metabolism of macrophages. *Acta Pharmacol Sin*, 2024, **45**(11): 2354-2365
- [154] Okano T, Saegusa J, Nishimura K, *et al.* 3-bromopyruvate ameliorate autoimmune arthritis by modulating Th17/Treg cell differentiation and suppressing dendritic cell activation. *Sci Rep*, 2017, **7**: 42412
- [155] Du Y, Li Y, Ye F, *et al.* Lactate exacerbates neuroinflammation in sepsis-associated encephalopathy *via* promoting neutrophil migration from skull bone marrow to the meninge. *Exp Neurol*, 2025, **391**: 115318
- [156] Yu H, Zhu J, Chang L, *et al.* 3-Bromopyruvate decreased kidney fibrosis and fibroblast activation by suppressing aerobic glycolysis in unilateral ureteral obstruction mice model. *Life Sci*, 2021, **272**: 119206
- [157] 韩维维, 王博, 钟晴, 等. 18 β -甘草次酸通过 PGK1 糖酵解途径抑制 oxLDL 诱导的血管内皮细胞凋亡研究. *天然产物研究与开发*, 2024, **36**(3): 478-484
- Han W W, Wang B, Zhong Q, *et al.* *Nat Prod Res Dev*, 2024, **36**(3): 478-484
- [158] Dingli S, Rothweiler P, Binder M, *et al.* The ratio of brain to liver glucose activity and disease activity in multiple myeloma. *Blood Cancer J*, 2025, **15**(1): 90
- [159] Yang J, Wang C, Zhao F, *et al.* Loss of FBP1 facilitates aggressive features of hepatocellular carcinoma cells through the Warburg effect. *Carcinogenesis*, 2017, **38**(2): 134-143
- [160] Wang Z, Liu S, Li S, *et al.* Jingfang Granules alleviates OVA-induced allergic rhinitis through regulating endoplasmic reticulum stress signaling pathway. *J Ethnopharmacol*, 2025, **338**(Pt 1): 119039
- [161] Liu Y, Jia Z, Wang Y, *et al.* Exploring the mechanisms of Huangqin Qingfei Decoction on acute lung injury by LC-MS combined network pharmacology analysis. *Phytomedicine*, 2024, **134**: 155979
- [162] Hu Y, Kuang M, Song H, *et al.* Astragaloside IV prevents liver fibrosis by blocking glycolysis-mediated macrophage M1 polarization. *Eur J Pharmacol*, 2025, **995**: 177353
- [163] Kamboj H, Gupta L, Kumar P, *et al.* Gene expression, molecular docking, and molecular dynamics studies to identify potential antifungal compounds targeting virulence proteins/genes VelB and THR as possible drug targets against *Curvularia lunata*. *Front Mol Biosci*, 2022, **9**: 1055945
- [164] Yagci T, Genc S, Dundar R, *et al.* A combination of Anatolian propolis and curcumin protects fibroblasts against beclomethasone (nazal steroid) -induced oxidative stress by modulating IL-25, MMP-2, VEGF, and FGF-2 expressions. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2025, **18**(3): 326
- [165] Chen C L, Ma J, Lu R Y, *et al.* Perturbated glucose metabolism augments epithelial cell proinflammatory function in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2023, **151**(4): 991-1004. e20
- [166] Takiyama Y, Harumi T, Watanabe J, *et al.* Tubular injury in a rat model of type 2 diabetes is prevented by metformin: a possible role of HIF-1 α expression and oxygen metabolism. *Diabetes*, 2011, **60**(3): 981-992
- [167] Gulbrandsen K F, Lonsdale M N, Nellemann H M, *et al.* Reliability of [^{18} F] FDG PET/CT for post-treatment surveillance of non-small cell lung cancer: agreement among multiple centers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2025, **53**(1): 275-282
- [168] Albano D, Grisanti S, Cosentini D, *et al.* The role of 18F-FDG PET/CT in adrenocortical carcinoma: a systematic review. *Endocr Relat Cancer*, 2025, **32**(11): e250356
- [169] 邢媛媛, 赵佳佳, 张欣, 等. ~(18)F-氟代脱氧葡萄糖 PET/CT 代谢参数联合血管内皮生长因子和 Runx2 蛋白的表达预测早期肺腺癌侵袭程度的可行性分析. *实用放射学杂志*, 2026, **42**(1): 39-42
- Xing Y Y, Zhao J J, Zhang X, *et al.* *J Pract Radiol*, 2026, **42**(1): 39-42
- [170] Xin W, Wang F, Lu L, *et al.* Tumor metabolic heterogeneity based on ^{18} F-FDG PET/CT is a predictor of outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *BMC Cancer*, 2025, **25**(1): 1807
- [171] Zhou Y, Hou Y, Yin C, *et al.* FAPI PET in the diagnosis and

- management of inflammatory diseases: clinical value and future perspectives. *Clin Nucl Med*, 2026, **51**(1): 35-43
- [172] 涂斌, 王佳慧, 赵林, 等. 成纤维细胞活化蛋白抑制剂 PET/CT 显像识别慢性冠脉综合征受损心肌的研究. *放射学实践*, 2025, **40**(11): 1370-1374
- Tu B, Wang J H, Zhao L, *et al.* *Radiol Pract*, 2025, **40**(11): 1370-1374
- [173] 李瀛, 卫红齐, 钱鸣涛. 鼻腔黏膜菌群多样性与慢性鼻窦炎发病及预后的相关性研究. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2024, **38**(12): 1144-1148
- Li Y, Wei H Q, Qian M T. *J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2024, **38**(12): 1144-1148
- [174] Aggarwal D, Bellis K L, Blane B, *et al.* Large-scale characterisation of the nasal microbiome redefines *Staphylococcus aureus* colonisation status. *Nat Commun*, 2025, **16**(1): 10415
- [175] Dias Nirello V, Araújo N, Carvalho de Assis H, *et al.* Microbiota shape the colon epithelium controlling inter-crypt absorptive goblet cells *via* butyrate-GP R109A signalling. *Gut Microbes*, 2025, **17**(1): 2573045
- [176] Yang A, Wu Q, Wang A, *et al.* Integrated transcriptomics and metabolomics analyses to investigate the anticancer mechanisms of cinobufagin against liver cancer through interfering with lipid, amino acid, carbohydrate, and nucleotide metabolism. *Bioorg Chem*, 2023, **130**: 106229
- [177] Deme P, Rubin L H, Yu D, *et al.* Immunometabolic reprogramming in response to HIV infection is not fully normalized by suppressive antiretroviral therapy. *Viruses*, 2022, **14**(6): 1313
- [178] Gu X Y, Yang J L, Lai R, *et al.* Impact of lactate on immune cell function in the tumor microenvironment: mechanisms and therapeutic perspectives. *Front Immunol*, 2025, **16**: 1563303
- [179] Tuomela K, Leong E S Y, Haque M, *et al.* Lactic acid improves Treg manufacturing and *in vivo* function. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2025, **33**(4): 101600
- [180] Berz A M, Boughdad S, Vietti-Viola N, *et al.* Imaging assessment of toxicity related to immune checkpoint inhibitors. *Front Immunol*, 2023, **14**: 1133207
- [181] Zheng M, Zhan C, Bai N, *et al.* Combined usage of trimetazidine with 3-bromopyruvate may lead to cardiotoxicity by activating oxidative stress and apoptosis in rats. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2021, **78**(6): 819-825
- [182] Wang N, Kang S, Zeng Q, *et al.* An early rapamycin-releasing nerve wrap with dual function for nerve regeneration and adhesion prevention. *Biomater Adv*, 2025, **177**: 214411
- [183] Qian Y, Zhu X, Niu D, *et al.* Advancements in research on the role of the key glycolytic enzyme hexokinase 2 in the regulation of tumor immune evasion (Review). *Oncol Lett*, 2025, **30**(6): 593
- [184] Pérez-Torres I, Soto M E, Guarner-Lans V, *et al.* The possible role of glucose-6-phosphate dehydrogenase in the SARS-CoV-2 infection. *Cells*, 2022, **11**(13): 1982

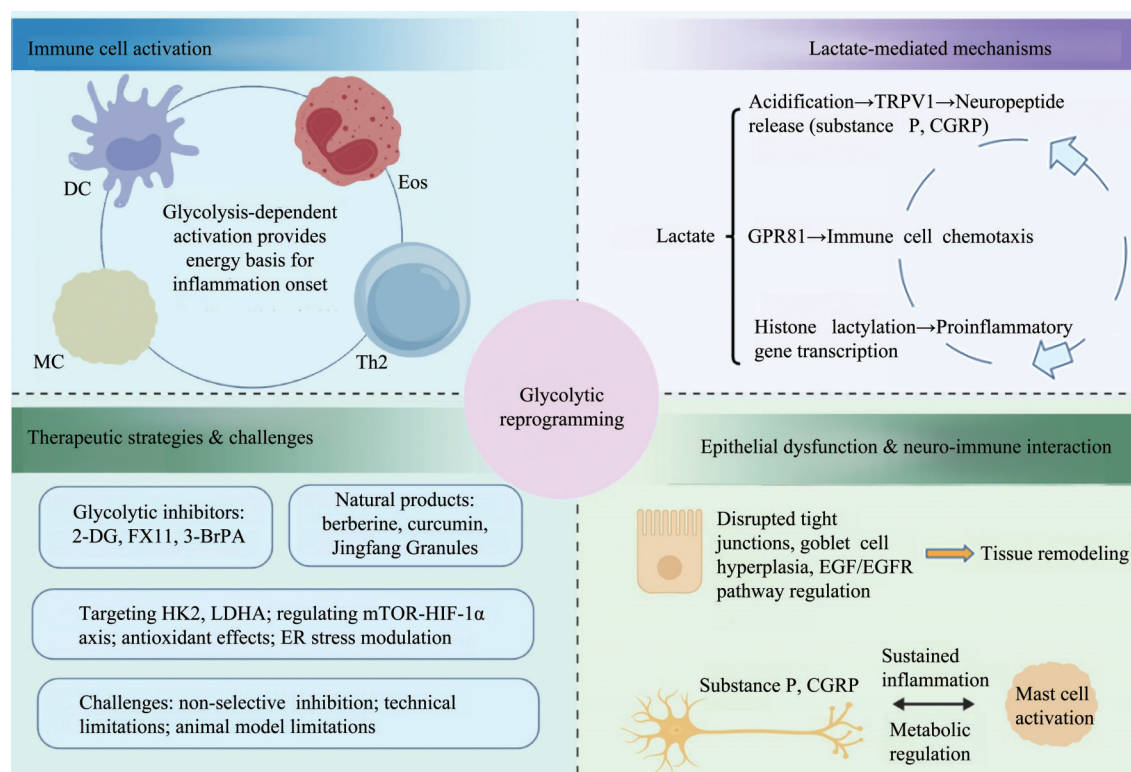
The Pathogenesis and Therapeutic Strategies of Nasal Inflammatory Diseases From The Perspective of Glycolytic Metabolic Reprogramming*

LI Meng-Wei¹⁾, CAI Ji-Tang^{2)**}, WANG Jun-Jie²⁾, CAI Yi-Bo¹⁾, TAN Meng-Ting¹⁾

¹⁾The Second Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China;

²⁾The Second Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine/Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China)

Graphical abstract



Abstract Aberrant activation of glycolysis represents a key metabolic mechanism underlying the initiation and progression of nasal inflammation. Allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis, and vasomotor rhinitis exhibit distinct etiologies, yet all are characterized by inflammatory responses, impaired epithelial barrier function, and neurovascular dysregulation, in which glycolytic metabolic reprogramming acts as a central hub connecting

* This work was supported by grants from Henan Provincial Traditional Chinese Medicine Science Research Special Project (2023ZYD08) and Traditional Chinese Medicine Ancient Books Literature and Characteristic Technology Inheritance Project (0686-204001171345N).

** Corresponding author.

Tel: 86-15038190001, E-mail: caijitang@163.com

Received: January 20, 2026 Accepted: April 6, 2026

immunometabolism and inflammatory regulation. Recent evidence indicates that glycolysis-dependent activation of immune cells provides the essential energy basis for inflammatory onset. In dendritic cells, eosinophils, mast cells, and Th2 cells, the expression of key glycolytic enzymes including HK2, PKM2, and LDHA is upregulated, thereby promoting cellular activation and proinflammatory cytokine release *via* the mTOR-HIF-1 α signaling axis. Notably, the metabolic reprogramming of eosinophils prolongs their survival and enhances the release of cytotoxic granules, while in mast cells, enhanced glycolysis facilitates IgE-mediated degranulation and histamine release. Furthermore, glycolysis also influences the Th17/Treg balance, with enhanced glycolytic flux promoting Th17 differentiation and contributing to the heterogeneous inflammatory profiles observed across different rhinitis subtypes. As a central metabolite, lactate contributes to the formation of a metabolism-inflammation vicious cycle through multiple mechanisms. Lactate acidifies the local microenvironment to activate TRPV1 channels and facilitate neuropeptide release, mediates immune cell chemotaxis through GPR81, and regulates gene expression *via* histone lactylation, thereby sustaining proinflammatory gene transcription. These lactate-mediated processes collectively amplify local inflammation and contribute to the persistence of nasal symptoms. Glycolytic reprogramming in epithelial cells is modulated by the EGF/EGFR pathway, and its dysregulation may result in disrupted tight junctions, abnormal goblet cell hyperplasia, and subsequent tissue remodeling. Substance P and calcitonin gene-related peptide released from sensory neurons, in conjunction with metabolic products, synergistically maintain persistent inflammatory stimulation by activating mast cells, forming a neuro-immune-metabolic regulatory network that drives disease chronicity. From a therapeutic perspective, glycolytic inhibitors such as 2-deoxyglucose, FX11, and 3-bromopyruvate exert anti-inflammatory effects by targeting key enzymes including HK2 and LDHA, each with distinct mechanisms: 2-DG competitively inhibits hexokinase, FX11 selectively targets LDHA to reduce lactate production, and 3-BrPA modulates multiple glycolytic enzymes. Moreover, traditional Chinese medicine formulas, monomeric active components, and small-molecule compounds have shown promising potential in alleviating nasal inflammation by regulating the mTOR-HIF-1 α axis, exerting antioxidant effects, and modulating endoplasmic reticulum stress pathways. The multi-target characteristics of these natural products offer advantages in addressing the complex pathophysiology of nasal inflammatory diseases. Despite these advances, several challenges remain. The non-selective inhibition of glycolysis may interfere with epithelial repair and mucosal regeneration, leading to delayed wound healing. Technical limitations in dynamic metabolic monitoring and sampling precision hinder the accurate assessment of local nasal metabolism. Furthermore, current animal models, which predominantly rely on acute stimulation protocols, inadequately recapitulate the chronic tissue remodeling processes characteristic of human rhinitis. This review systematically summarizes glycolysis as a common metabolic node shared by different rhinitis subtypes, offering a novel theoretical basis for the development of precision therapeutic strategies targeting metabolic reprogramming.

Key words glycolysis, metabolic reprogramming, nasal inflammation, allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis, vasomotor rhinitis

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0030

CSTR: 32369.14.pibb.20260030