

慢性鼻窦炎伴鼻息肉的炎症致病机制

石明佳¹ 古庆家^{2*}

(1.成都中医药大学医学与生命科学学院 四川成都 610032;2.四川省医学科学院·四川省人民医院耳鼻咽喉头颈外科 四川成都 610072)

摘要:慢性鼻窦炎伴鼻息肉(CRSwNP)是耳鼻咽喉科的常见病,以鼻腔和鼻窦黏膜的高度异质性慢性炎症为特征。炎症在慢性鼻窦炎伴鼻息肉疾病中的作用已经逐步成为了共识,但是究竟何种机制在炎性慢性鼻窦炎伴鼻息肉中发挥着作用仍有待进一步的研究,本文归纳了特殊类型RNA(miRNA、lncRNA、circularRNA)、自噬等机制在炎性发病中的作用,为探明慢性鼻窦炎伴鼻息肉的机制及靶点药物指明方向。

关键词:慢性鼻窦炎伴鼻息肉;miRNA;lncRNA;circular;RNA;自噬

慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)是一种常见的上呼吸道疾病,其主要特征是鼻黏膜的慢性炎症和鼻窦的黏膜增生,可分为慢性鼻窦炎伴鼻息肉(CRS with nasal polyps, CRSwNP)和慢性鼻窦炎不伴鼻息肉(CRS without nasal polyps, CRSsNP)两种类型。其中,慢性鼻窦炎伴鼻息肉因发病率高、疾病症状重且发病机制复杂,相较慢性鼻窦炎不伴鼻息肉更受国内外学者关注。致病机制上感染性及非感染性因素均可参与。无论感染性还是非感染性,炎症机制已被证明起到了主要的作用^[1]。现对慢性鼻窦炎伴鼻息肉中炎症作用的致病机制做以介绍。

1 炎症作用在慢性鼻窦炎伴鼻息肉疾病中的研究进展

有研究表明相当比例的嗜酸性慢性鼻窦炎伴鼻息肉被发现出现了鼻粘膜上皮-间充质转化(EMT)^[2],而炎症因子信号通路白介素4(IL-4)/转录激活因子6(STAT6)/干扰素调节因子4(IRF4)已被证明参与了EMT过程。Chen等^[3]使用了实时定量聚合酶链反应、免疫组化、免疫荧光染色和免疫印记等实验方法检测了鼻窦黏膜STAT6、IRF4和EMT标志物的表达。发现嗜酸性和非嗜酸性鼻息肉组织中STAT6和IRF4的mRNA及蛋白表达均较对照组显著上调,而嗜酸性鼻息肉中STAT6和IRF4的表达高于非嗜酸性鼻息肉。STAT6和IRF4填补了炎症导致CRSwNP的下游过程。研究同样证实IL-4刺激后的人鼻腔上皮细胞具有EMT特征,EMT在嗜酸性细胞浸润鼻息肉组织中程度增强。嗜酸性鼻息肉中IL-4诱导STAT6信号上调进而促进了上皮细胞和巨噬细胞IRF4的表达。随后研究人员又抑制了STAT6,发现其可以抑制EMT的过程并阻止了慢性鼻窦炎伴鼻息肉的发病。

此外Bachert Claus等研究证明了白细胞介素IL-4和IL-13同样是慢性鼻窦炎伴鼻息肉发病的关键性细胞因子。度普利尤单抗是一种单克隆抗体,可以特异的阻断IL-4和IL-13。通过对447例患者调查发现,患者血清嗜酸性粒细胞活化趋化因子(eotaxin-3)、嗜酸性粒细胞、骨膜素、鼻分泌物eotaxin-3和尿白三烯均显著高于对照组。最后发现度普利尤单抗可降低患者局部和全身2型炎症标志物并最终治疗慢性鼻窦炎伴鼻息肉。除此之外其余的研究人员同样在构建的小鼠模型中发现了IL-4、IL-5和IL-13在慢性鼻窦炎伴鼻息肉发病中的作用。

2 炎症引起慢性鼻窦炎伴鼻息肉疾病的深层次机制介绍

2.1 miRNA在炎性慢性鼻窦炎伴鼻息肉疾病发病中的作用

miRNA全称为MicroRNA即长度为16-23个核苷酸序列的单链RNA分子。虽然不参与编码,但近年的研究发现其可以参与到转录后的基因调控,目前已经明确有2万余个miRNA被发现,miRNA信号通路的生物学研究逐步成为了热门,为揭示生物机制提供了更多的解释^[4]。miRNA在慢性鼻窦炎伴鼻息肉的研究逐步丰富,众多的研究都提示miRNA可能是慢性鼻窦炎伴鼻息肉炎症机制的上游起始环节。Brar Tript等^[5]的多项研究猜测表观遗传学例如DNA甲基化及非编码RNA的作用可能是炎性慢性鼻窦炎伴鼻息肉的深层次原因。随后其进行了针对DNA甲基转移酶抑制剂和组蛋白去乙酰化酶抑制剂作为潜在的治疗药物的研究。研究发现了在健康人及慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者中miRNA水平的整体表达存在差异。这些研究不仅揭示了炎症因子(肿瘤坏死因子 α , IL-10, PI3K/AKT通路)的关键作用,还将miRNA作为炎症的上游进行联系。此后miRNA的相关研究层出不穷。Mimmi Selenia等的研究表明hsa-mir-25-3p和hsa-mir-185-5p通过影响IL-4、IL-13进而参与了慢性鼻窦炎伴鼻息肉的发病。miR-21-5p被研究发现参与了IL-33信号传导加重慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者鼻粘膜的2型炎症,也因此miR-21-5p这可能是慢性鼻窦炎伴鼻息肉的潜在治疗靶点^[6]。中山大学的一项基于GSE72713的数据芯片研究分析了血管紧张素转换酶2(ACE2)与炎症因子IFN- γ 、IL-4、IL-5、IL-13、IL-25、IL-33之间的相关性。研究人员通过构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络,并使用cibersort算法评估GSE72713数据集的免疫浸润程度。通过microRNA调控网络等发现了靶向ACE2的miRNA-200B、miRNA-200C、miRNA-429在慢性鼻窦炎伴鼻息肉中富集^[7]。

2.2 lncRNA在炎性慢性鼻窦炎伴鼻息肉疾病发病中的作用

长链非编码RNA(Long non-coding RNA, lncRNA)是长度大于200个核苷酸的非编码RNA。同miRNA一样虽然不直接转录,但可以参与到转录后的调控中,原来仅仅是被看做转录的无用产物,随着相关调控的广泛开展,人们发现lncRNA有着十分重要的调控潜质,且因为自身本不参与转录,可以更精准的改善一些生物学功能,而不引起广泛的机体改变,是近些年来研究的热点^[8]。同miRNA一样,lncRNA在慢性鼻窦炎伴鼻息肉炎性机制中被广泛研

究。王学平等¹⁰发现了 LINC01198, LINC01094, LINC01798, LINC01829, and LINC01320 可能参与了炎症导致的慢性鼻窦炎伴鼻息肉发病过程。王明等¹⁰通过对 195 名受试者, 包括 65 个 CRSwNP 患者、99 名 CRSwNP 单独患者和 31 名健康对照受试者。研究其鼻组织的炎症细胞浸润和总 IgE 浓度发现了 LINC01146 影响了 IL-5、IL-13、IL-17 并进一步促进了炎性慢性鼻窦炎伴鼻息肉的发病。刘明磊等¹¹在分析对比了患者与健康人的鼻粘膜后发现了 265 个差异表达的 lncRNA, 最后发现了关键的差异表达 lncRNA-lncRNA XLOC_010280, 参与调节趋化因子 (C-C 基序) 配体 18 (CCL18) 并进一步揭示了多肽 N-乙酰氨基半乳糖转移酶 7 (GALNT7) 和细胞增殖相关过程在慢性鼻窦炎伴鼻息肉中的发病过程。

王伟琴等¹²采用新一代 RNA 测序和全面的生物信息学分析, 以表征嗜酸性和非嗜酸性慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者的转录组图谱, 包括 mRNA 和长非编码 RNA (lncRNA)。共鉴定出 1917 个新的 lncRNAs 和 280 个已知的 lncRNAs。发现了嗜酸性慢性鼻窦炎伴鼻息肉和非嗜酸性慢性鼻窦炎伴鼻息肉显示出不同的转录组特征。确定了与慢性鼻窦炎伴鼻息肉发病机制相关的关键途径, 包括炎症、免疫反应和细胞外微环境。研究人员同刘明磊教授的研究结果一致发现了差异表达的关键 lncRNA, 即可以包括调节 CCL18 和嗜酸性粒细胞炎症的 lncRNA XLOC_010280。qRT-PCR 和原位 RNA 杂交结果确定了 CRSwNP 发病机制相关的关键途径, 包括炎症、免疫反应和细胞外微环境。本次试验构建的差异非编码 RNA 候选库, 为随后作为慢性鼻窦炎伴鼻息肉诊断和治疗靶点的 mRNAs 和 lncRNAs 的功能研究奠定了坚实的基础。

2.3 ceRNA 在炎性慢性鼻窦炎伴鼻息肉疾病发病中的作用

既然有前述这么多的 miRNA 与慢性鼻窦炎伴鼻息肉疾病发病相关, 就不得不研究影响 miRNA 致病的更深层次原因, circular RNA 调节 miRNA 是在细胞质内的转录后调控方式, 是竞争性即 ceRNA 调控的主要内容。生物信息学分析揭示了包括 miRNA、lncRNA 之间的相互影响即内源竞争 RNA 机制包含在致炎机制中并可能通过了 MIAT-miR-125a-IRF4 轴并同时影响了嗜酸性粒细胞等并最后导致了慢性鼻窦炎伴鼻息肉的发病¹³。李克等¹⁴构建了一个包含 598 个 miRNA-mRNA 和 70 个 lncRNA-miRNA 的 ceRNA 网络。通过基因集富集分析 (GSEA), 首次对嗜酸性粒细胞浸润型慢性鼻窦炎伴鼻息肉中的 ceRNA 机制进行了全面评估。周教授等¹⁵应用无监督聚类法筛选与慢性鼻窦炎伴鼻息肉表型相关的枢纽基因。发现每个联合分析中的 lncRNA-miRNA 互作与慢性鼻窦炎伴鼻息肉的发病机制有关。对这些 miRNA 调控机制的研究将为揭示慢性鼻窦炎伴鼻息肉的炎症发病经过提供更重要的信息。

2.4 自噬在炎症引起慢性鼻窦炎伴鼻息肉疾病中的作用

自噬是一个细胞吞噬自己, 节约能量代谢, 或者杀灭机体认为的无意义细胞的过程, 生理性的自噬实现细胞本身的代谢需要和某些细胞器的更新。而病理性的自噬增强或减弱都会导致疾病的发生。究竟自噬是有益还是有害在学术界广泛争论, 因为自噬流的可

调控性使其成为了药物研发等领域关注的热门。2016 年来 Yoshinori Ohsumi 凭借着研究自噬的机制获得了诺奖, 为更多的科研人员揭示生物信号通路指明了更多的道路。近年来自噬在慢性鼻窦炎伴鼻息肉当中报道屡见不鲜, 同样可以解释炎性机制在慢性鼻窦炎伴鼻息肉的始动情况。

粘蛋白 5AC (MUC5AC) 高分泌是炎性慢性鼻窦炎伴鼻息肉的一个突出特征, 自噬在这一过程中起着关键作用。TNF 受体相关因子 6 (TRAF6) 在许多炎症疾病中起信号转导子的作用, 而 TRAF6 与炎性慢性鼻窦炎伴鼻息肉中自噬之间的相关性尚不清楚。也因此张莹等¹⁶开展了相关的研究并发现了 TRAF6 在人中性粒细胞弹性蛋白酶 (HNE) 诱导的自噬和粘蛋白 MUC5AC 在慢性鼻窦炎伴鼻息肉中存在着过表达。具体是从对照受试者和慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者获得组织标本。并通过体外培养用人重组 HNE 处理的 HNEC 来评估 TRAF6 对 HNE 介导的自噬和 MUC5AC 高分泌的影响。发现慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者 HNE、MUC5AC、TRAF6 和轻链 (LC3B) 的蛋白表达增加, Beclin-1 (BECN1) 和自噬相关基因 5 的水平增加。因而明确了自噬在其中的作用。

王晨等¹⁷通过研究 29 名慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者和 9 名对照健康人。使用蛋白质印迹分析定量鼻组织中自噬、线粒体自噬和 Akt/mTOR 通路相关蛋白的水平。鼻组织中嗜酸性炎症相关细胞因子的水平通过酶联免疫吸附测定进行定量。免疫组织化学还用于评估自噬、线粒体自噬和 Akt/mTOR 通路相关蛋白在鼻息肉和对照组织中的表达和分布。透射电子显微镜用于检测自噬体和线粒体自噬体的形成。采用 Masson 三色染色和碘酸 Schiff Alcian 蓝染色用于评估组织重塑的严重程度。在慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者中, p-Akt/Akt 和 p-mTOR/mTOR 的表达上调。在患者的鼻息肉中, Beclin1、PINK1、BNIP3 和 FUNDC1 水平显著降低。在慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者的鼻息肉中, IL-4、IL-5、IL-13 和 ECP 以及 eotaxin CCL11、CCL24 和 CCL26 的水平升高。最终考虑慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者的组织重塑增强, 在慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者的鼻息肉中, Akt/mTOR 通路、嗜酸性粒细胞炎症和组织重塑被激活。在嗜酸性和非嗜酸性鼻息肉中也观察到自噬和线粒体自噬的下调。线粒体自噬的靶向性可能为不同类型的炎性慢性鼻窦炎伴鼻息肉提供新的治疗选择。

3 嗜酸性粒细胞在评价炎症引起的慢性鼻窦炎伴鼻息肉疾病中的作用

嗜酸性粒细胞在慢性鼻窦炎伴鼻息肉发病中也有广泛的研究。Bachert Claus 等总结的研究发现了针对嗜酸性粒细胞和 IL-5 作用的治疗慢性鼻窦炎伴鼻息肉的药物的可能。Idler Beau M 等通过临床前瞻性研究发现了嗜酸性粒细胞可以用来表征慢性鼻窦炎伴鼻息肉的靶标, 发现两者的强相关性。基于韩国人群的一项研究发现, 不同炎性因子簇在嗜酸性粒细胞影响慢性鼻窦炎伴鼻息肉发病当中发挥着不同的作用。具体的过程为研究人员从 244 例慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者中提取了炎症 5 个簇和 3 个慢性鼻窦炎伴鼻息肉类型 (T1、T2、T3), 最后发现慢性鼻窦炎伴鼻息肉的表型和 LM CT 评

分在 T2 和 T3 之间没有显著差异, 而 T2 的发生率高于 T3。在 T3 中, 较高水平的嗜酸性粒细胞相关炎症因子 (HNE、IL-8、IL-17A、MPO) 与疾病严重程度和慢性鼻窦炎伴鼻息肉表型相关。

4 讨论

目前的主要问题还是研究慢性鼻窦炎伴鼻息肉的机制各自为战, 即便是 lncRNA、miRNA 研究没有集中于特定的分子, 当然也这有可能因为导致慢性鼻窦炎伴鼻息肉发病的炎症因子众多, 不同的 lncRNA、miRNA 本身就转录后的影响因素, 功能有限无法产生统一的影响, 在众多的研究非编码 RNA 作用中, 研究人员广泛的使用着 circNET、RNAhybrid、miRanda 等生信网站进行预测, 但生信网站的构建其实主要依赖于既往人们研究的汇总, 套路性的研究对于揭示原创性的非编码 RNA 的作用有着直接的限制, 未来希望能有更多不依赖模型的原创新发现。在通过自噬的研究我们发现, 对于不同的炎症因子与自噬的研究还缺乏紧密性, 自噬在发病机制中的研究存在着相悖的观点, 有人认为增强了, 有人认为减弱了, 且自噬机制不能全面的串联起嗜酸性粒细胞在慢性鼻窦炎伴鼻息肉中的作用, 所以仍然需要着后续不断地补充研究。通过不断地机制研究, 未来慢性鼻窦炎伴鼻息肉的发病过程会越来越多的揭示, 并最终为探明慢性鼻窦炎伴鼻息肉的机制及靶点药物指明方向。

参考文献:

- [1] 田勇泉. 耳鼻咽喉头颈外科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018:215.
- [2] Su HX, Zhao YL. Eupatilin alleviates inflammation and epithelial-to-mesenchymal transition in chronic rhinosinusitis with nasal polyps by upregulating TFF1 and inhibiting the Wnt/ β -catenin signaling pathway.[J]. Histology and histopathology, 2023;18638.
- [3] Chen JC, Chen S, Gong GQ, et al. Inhibition of IL-4/STAT6/IRF4 signaling reduces the epithelial-mesenchymal transition in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps.[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 121:110554.
- [4] Cui YZ, Qi Y, Ding L, et al. miRNA dosage control in development and human disease.[J]. Trends in cell biology, 2023.
- [5] Tripti, Brar, Lisa, et al. Insights into the epigenetics of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: a systematic review.[J]. Frontiers in allergy, 2023, 4:1165271.
- [6] Luan G, Wang M, Yuan J, et al. MicroRNA-21-5p promotes mucosal type 2 inflammation via regulating GLP1R/IL-33 signaling in chronic rhinosinusitis with nasal polyps.[J]. J Allergy Clin Immunol, 2022, 150:1460-1475.
- [7] Huang WQ, Huang ZZ, Lai XP, et al. [The expression profile and potential regulatory mechanism of ACE2 in chronic rhinosinusitis with nasal polyps]. [J]. Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi, 2022, 57:692-698.
- [8] Al-Imam Mokhtar Jawad, Hussein Uday Abdul-Reda, Sead Fadhil Faez, et al. The interactions between DNA methylation machinery and long non-coding RNAs in tumor progression and drug resistance.[J]. DNA Repair (Amst), 2023, 128:103526.
- [9] Wang XP, Zhu XY, Peng L, et al. Identification of lncRNA Biomarkers and LINC01198 Promotes Progression of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps through Sponge miR-6776-5p.[J]. Biomed Res Int, 2022, 2022:9469207.
- [10] Wang M, Bu XT, Luan G, et al. Distinct type 2-high inflammation associated molecular signatures of chronic rhinosinusitis with nasal polyps with comorbid asthma.[J]. Clin Transl Allergy, 2020, 10:26.
- [11] Liu ML, Guo P, An J, et al. Genome-wide profiling of lncRNA and mRNA expression in CRSwNP.[J]. Mol Med Rep, 2019, 19:3855-3863.
- [12] Wang WQ, Gao ZQ, Wang HS, et al. Transcriptome Analysis Reveals Distinct Gene Expression Profiles in Eosinophilic and Noneosinophilic Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps.[J]. Sci Rep, 2016, 6:26604.
- [13] Chen JC, Xing QL, Yang HW, et al. Construction and analysis of a ceRNA network and patterns of immune infiltration in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: based on data mining and experimental verification.[J]. Sci Rep, 2022, 12:9735.
- [14] Li K, Liu FF. Analysis of competing endogenous RNA (ceRNA) crosstalk in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps.[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2022, 12:1468-1479.
- [15] Zhou XC, Zhen XY, Liu YQ, et al. Identification of Key Modules, Hub Genes, and Noncoding RNAs in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps by Weighted Gene Coexpression Network Analysis.[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020:6140728.
- [16] Zhang Y, Qi J, Yan DQ, et al. HNE Induces the Hyperexpression of MUC5AC in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps by Activating the TRAF6/Autophagy Regulatory Axis.[J]. Am J Rhinol Allergy, 2022, 36:816-826.
- [17] Wang C, Zhou ML, Liu YC, et al. The Roles of Autophagy, Mitophagy, and the Akt/mTOR Pathway in the Pathogenesis of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps.[J]. J Immunol Res, 2022, 2022:2273121.

基金项目: 四川省科技厅重点研发计划 (重大科技专项) (立项编号: 2022YFS0067) 和电子科技大学中央高校基金 (ZYGX2019J110)

作者简介: 石明佳 (1995.11-), 女, 耳鼻喉在读研究生, E-mail: 958440507@qq.com.

*通讯作者: 古庆家 (1973.11-), 男, 博士学位, 主任医师, 耳鼻喉科, E-mail: 63381970@qq.com.