

[23] BAGULEY D, MCFERRAN D, HALL D. Tinnitus [J]. Lancet, 2013, 382: 1600-1607.
[24] 蒋涛. 耳鸣诊断和治疗技术新进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2009, 23(22): 1009-1010, 1028.

[25] 黄治物, 吴皓. 耳鸣中枢化机制与临床诊疗[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2014, 28(4): 222-225.
(收稿日期: 2019-03-09)

中性粒细胞在慢性鼻窦炎发病机制中的作用

孙贵虎¹ 李大伟¹ 郭爽¹ 张冬梅¹ 崔世会¹

[关键词] 鼻窦炎; 中性粒细胞; 嗜酸粒细胞
doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2019.08.028
[中图分类号] R765.4 [文献标志码] A

The role of neutrophil in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis

Summary Chronic nasal-sinusitis is a chronic inflammatory disease characterized by persistent inflammation in the nasal and nasal mucosa. The pathogenesis of CRS is extremely complex and there is currently a lack of effective therapy. The reason for inaccurate diagnosis and invalid treatment of CRS is its sophisticated and unclear mechanism. The pathogenesis of CRS from Asian populations is neutrophil infiltration mediated by Th1/Th17 mixture. Consequently, exploring the function of neutrophil in the pathogenesis of CRS plays an important role in clinical diagnosis and treatment for CRS patients in China.

Key words neutrophil; eosinophil; chronic rhinosinusitis

慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)属于耳鼻咽喉头颈外科的常见疾病,是鼻腔及鼻窦黏膜的慢性炎症疾病。CRS 发病率高,全球发病率为5%~15%,其在亚洲发病率超过10%。CRS 的病因繁多、发病机制错综复杂而且临床疗效不理想^[1-2]。临床上,约10%的患者经规范化治疗后病情无法得到有效控制,发展为难治性CRS。因此,研究CRS的发病机制对于临床诊治具有重要意义。近年研究发现,CRS发病机制不仅包括嗜酸性粒细胞及Th2的参与,还涉及多种免疫细胞,包括中性粒细胞、巨噬细胞、固有淋巴细胞及上皮细胞等^[2]。根据文献报道,Th2介导嗜酸粒细胞浸润是欧美人种CRS的主要发病机制,然而,亚洲人种CRS以Th1/Th17混合介导中性粒细胞浸润为主要发病机制。此外,即使存在嗜酸粒细胞浸润的CRS,中性粒细胞也可浸润鼻黏膜。所以,中性粒细胞在CRS发病机制中具有重要的作用^[3]。关于中性粒细胞在CRS发生发展过程中的作用机制,尚不清楚,故本文就中性粒细胞在CRS发病机制中的作用进行综述。

1 CRS的定义及分型

1.1 CRS的定义

根据EPOS 2012指南,CRS被定义为以鼻塞、流涕及嗅觉减退伴有或不伴有面部疼痛、肿胀且持续12周以上为特点的鼻腔、鼻窦黏膜慢性炎症疾病^[4]。

1.2 CRS的分型

CRS在临床上分为2型:①CRS伴有鼻息肉(chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP);②CRS不伴有鼻息肉(chronic rhinosinusitis without nasal polyps, CRSsNP)。临床上,还有多种其他分型,如CRS伴随阿司匹林耐受不良呼吸道疾病、过敏性真菌性鼻窦炎(allergic fungal rhinosinusitis, AFR)、感染型CRS及纤毛运动障碍型CRS等^[5]。

CRSwNP的发病机制涉及多种炎症反应及免疫细胞,具体功能及作用机制尚不清楚。有学者指出,临床CRS分型应与免疫细胞种类相结合,才能更好指导临床治疗^[6]。Zhang等分析发现,中国CRSwNP患者可根据鼻息肉浸润细胞类分为5种亚型,分别为浆细胞浸润型、淋巴细胞浸润型、中性粒细胞浸润型、嗜酸粒细胞浸润型及淋巴细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞混合浸润型^[7],这种分型方法对于CRSwNP患者的诊疗具有指导意义。除此之外,评估CRSwNP患者鼻黏膜嗜酸粒细胞浸润程度对于病情严重程度预测及CRSwNP分型具有一定意义。与CRSsNP患者相比,CRSwNP患者病情严重程度高且存在复发风险,鼻黏膜嗜酸性粒细胞浸润程度对手术预后及术后并发症具有预测作用^[8]。但是,嗜酸粒细胞在组织中分布不均且无统一评价标准^[5],无法评估鼻腔及鼻窦黏膜嗜酸粒细胞的实际浸润程度。因此,仅依靠目前几种CRS分型,临床医生无法有效评估CRSwNP患者病情严重程度,难以有针对性选择治疗方案。深入

¹大连市第三人民医院耳鼻咽喉科(辽宁大连,116000)
通信作者:李大伟, E-mail: ldw19770719@163.com

研究多种免疫细胞在 CRS 发病机制中的作用对于细化 CRS 分型及治疗方案的选择具有重要意义。

2 CRS 的病因及发病机制

2.1 CRS 的病因

CRS 多因为急性鼻窦炎的反复发作未彻底治疗而迁延所致,其病因复杂,仍不清楚。CRS 可能的致病因素为:①鼻腔、鼻窦解剖结构及黏膜纤毛功能的异常,如鼻中隔偏曲、中鼻甲反向弯曲,纤毛功能障碍等;②喉咽反流症;③空气污染;④空气中有害气体,如二氧化物、臭氧及室内的甲醛;⑤细菌、病毒感染及室内潮湿所致真菌感染;⑥细菌生物膜形成;⑦吸烟及二手烟;⑧变应性鼻炎;⑨自身免疫力缺陷;⑩遗传因素。以上多种致病因素相互作用,致使 CRS 恶性循环,久治不愈^[9]。

2.2 CRS 的发病机制

2.2.1 外源性致病因子与 CRS 外源性致病因子包括细菌、病毒、真菌及变应原等,损伤鼻-鼻窦黏膜上皮细胞,进而导致慢性炎症,是鼻-鼻窦黏膜慢性炎症形成的重要因素。其中,金黄色葡萄球菌是鼻腔、鼻窦常见定植菌,其分泌的金葡菌肠毒素(staphylococcal enterotoxins, SEs)可以通过超抗原机制引起剧烈的炎症反应。不仅如此,细菌生物膜黏附在组织黏膜的表面将细菌包裹在内,保护菌体免受外界环境和生物因子的损伤^[5]。还有研究发现,金黄色葡萄球菌可以通过升高鼻黏膜组织 IL-10 水平,抑制 T 细胞功能,实现免疫逃避^[10]。IL-10 可能是未来治疗 CRS 的一个重要靶点。

2.2.2 免疫系统与 CRS 免疫系统通过合成多种免疫细胞发挥其免疫监视、免疫防御及免疫调控功能,以保证机体的正常运转。免疫细胞包括中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、巨噬细胞、嗜酸粒细胞及嗜碱粒细胞等多种细胞。免疫系统功能异常是 CRS 发病机制的重要环节,固有免疫系统及适应性免疫系统均在其中发挥关键作用。CRS 免疫系统功能异常包括鼻-鼻窦黏膜上皮细胞功能异常、黏膜纤毛清除能力降低及病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP)介导信号通路激活,且涉及多种免疫相关细胞活化如鼻-鼻窦黏膜上皮细胞、II 型固有淋巴细胞(group II innate lymphoid cell, ILC2)、嗜酸粒细胞、中性粒细胞、T 淋巴细胞及 B 淋巴细胞^[11]。

鼻-鼻窦黏膜上皮细胞屏障是人体呼吸系统的第一道防线。致病因子使黏液纤毛清除系统受损、上皮细胞物理屏障破坏,无法有效地清除致病因子,引发炎症反应^[12]。病原菌释放的细菌毒素及变应原损伤上皮细胞紧密连接相关蛋白,破坏细胞间紧密连接结构,细胞透过性增加,使病原体穿透上皮细胞屏障,并刺激上皮细胞分泌促炎症因子 IL-25、IL-33 及胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic

stromal lymphopoietin, TSLP)^[13]。这些炎症因子导致气道重塑的发生,形成大量胶原及基质蛋白沉淀。同时,上皮细胞化生为杯状细胞,杯状细胞分泌黏液功能亢进,使黏液量及黏滞度增加,加重气道炎症^[12]。

CRS 适应性免疫应答机制主要分为两种:Th2 介导嗜酸粒细胞浸润和 Th1/Th17 混合介导中性粒细胞浸润。IL-25、IL-33 诱导 Th2 激活,使其释放 IL-4、IL-5 及 IL-13,趋化嗜酸粒细胞到达炎症部位。TSLP 可以直接诱导 Th2 激活或通过诱导 ILC2 进而激活 Th25。穿透上皮细胞屏障的病原体通过树突状细胞呈递抗原,激活 Th2,释放促炎症因子^[11]。研究发现,富含亮氨酸重复序列激酶 2 (Leucine-rich repeat kinase 2, LRRK2) 主要存在于 CRSsNP 患者鼻息肉黏膜下 T 细胞及嗜酸粒细胞中,可能参与鼻黏膜上皮细胞诱导的炎症反应^[14]。LRRK2 是一种体积较大的复合蛋白,属于炎症调控因子。LRRK2 可能通过与 NAFT 非编码抑制因子(noncoding repressor of NFAT, NRON)结合,抑制活化 T 细胞核因子(nuclear factor of activated T cell, NFAT)诱导的炎症反应^[15]。然而,在以中性粒细胞浸润为主的 CRS,激活的上皮细胞释放 TNF- α 及 IFN- γ ,诱导激活 Th1 和 Th17,使其释放 IL-8、IL-17,趋化中性粒细胞浸润至炎症部位^[16]。

3 中性粒细胞在 CRS 发病机制中的作用

中性粒细胞在多种疾病发展过程中扮演重要角色,包括急性、慢性炎症相关疾病,自身免疫性疾病和肿瘤。中性粒细胞是固有免疫系统的主要效应细胞,可以通过多种方式协同作用消灭病原体,包括吞噬病原体、脱颗粒作用及中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)诱捕病原体^[17]。研究显示,呼吸系统的慢性炎症性疾病气道组织存在持续性中性粒细胞浸润,如慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD),且与炎症及疾病严重程度呈正相关性^[18]。因此,中性粒细胞在呼吸系统慢性炎症性疾病中可能具有重要作用。值得注意的是,与以嗜酸粒细胞浸润为主要发病机制的欧美人种 CRS 不同,亚洲人种 CRS 的主要发病机制为 Th1/Th17 混合介导中性粒细胞浸润。而且,即使存在嗜酸粒细胞浸润的 CRS,也可以检测到中性粒细胞浸润及中性粒细胞标志物 IL-8、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)。因此,中性粒细胞在 CRS 的发病机制中具有重要意义。

3.1 中性粒细胞破坏鼻黏膜上皮细胞屏障及加速上皮细胞间质化

鼻黏膜上皮细胞屏障的破坏是 CRS 发病机制的重要环节,其主要由上皮细胞钙黏蛋白(epitheli-

al-cadherin, E-cadherin)、闭锁小带蛋白-1、紧密连接蛋白(occludin 和 claudin-1)以及连接黏附分子 A(junctional adhesion molecule A, JAMA)5种蛋白组成。Pothoven 等^[19]发现,浸润于人鼻黏膜的中性粒细胞可以合成粒细胞集落刺激因子(GM-CSF),以自分泌方式作用于自身,合成并分泌抑癌蛋白 M,损伤上皮细胞钙黏蛋白、紧密连接蛋白 occludin 和 claudin-1 并破坏上皮细胞屏障。性炎症状态下中性粒细胞持续释放抑癌蛋白 M,抑制上皮细胞增殖,破坏细胞屏障,诱导上皮细胞间质化。

近年研究发现,CRS 鼻黏膜及鼻息肉干扰素 γ (interferon-gamma, IFN- γ)是由中性粒细胞及上皮细胞共同分泌。IFN- γ 通过 p38 和 ERK 信号通路诱导鼻黏膜上皮细胞迁移,加速上皮细胞间质化^[20]。上皮细胞间质化是 CRS 的重要病理过程,被认为是 CRS 发病机制之一,是指上皮细胞获得间质细胞的表型特征,丧失其极性及连接能力,破坏上皮细胞屏障^[21]。上皮细胞间质化会导致上皮细胞功能减退,降低上皮细胞紧密连接蛋白水平,破坏细胞间紧密连接,进而恶化 CRS。

杯状细胞是鼻黏膜上皮细胞中的一种以分泌大量黏液为主要功能的细胞。杯状细胞增殖导致鼻腔黏膜黏蛋白分泌增多是 CRS 的病理特点之一。MUC5AC、MUC5B 和 MUC2 是人类呼吸系统疾病的主要黏蛋白。其中,MUC5AC 是 CRS 鼻黏膜杯状细胞的标志物,评估杯状细胞过度增殖及功能亢进^[22]。人中性粒细胞弹性蛋白酶通过肿瘤坏死因子 α 转化酶(tumor necrosis factor- α converting enzyme, TACE)刺激杯状细胞过度分泌 MUC5AC,降低黏膜清除效率,导致黏液滞留,加重黏膜炎症^[23]。

3.2 中性粒细胞参与免疫反应并恶化 CRS

IL-36 家族属于 IL-1 超家族,包括 IL-36 α 、IL-36 β 、IL-36 γ 及受体拮抗剂,对炎症发展有着重要的促进作用。临床研究发现,IL-36 α 、IL-36 β 、IL-36 γ 、IL-38、IL-36Ra、IL-36 受体水平在嗜酸粒细胞浸润型及非嗜酸粒细胞浸润型 CRS 鼻窦黏膜中均有升高,且 IL-36 γ 升高最明显。免疫荧光共染发现,人鼻黏膜上皮细胞是合成并分泌 IL-36 γ 的主要细胞,而 IL-36 受体主要分布在鼻黏膜中性粒细胞内。中性粒细胞脱颗粒形成的弹性蛋白酶(human neutrophil elastase, HNE)将 IL-36 水解为 IL-36 γ ,与中性粒细胞表面 IL-36 受体相结合,激活 NF-kappaB 信号通路,释放 IL-17A、MMP-9、CXCL1、CXCL2 和 CXCL8 多种炎症因子。同时,IL-17A 可以上调鼻腔黏膜细胞 IL-36 γ 水平^[24]。因此,上皮细胞分泌的 IL-36 与中性粒细胞合成的 IL-17A 相互促进,加重炎症反应。调控 IL-36/IL-36R 介导的中性粒细胞炎症反应可能是

一种控制 CRS 炎症的全新策略。

IL-33 是 IL-1 家族的新成员,主要在气道上皮细胞及免疫细胞中表达,是变态反应性疾病发病机制中的关键分子^[25]。研究发现,CRSwNP 患者鼻部钩突组织 IL-33 水平与中性粒细胞浸润程度、Th1 和 Th17 标志物、IFN- γ 、IL-1 β 、TNF- α 、IL-17A 及 IL-22 呈正相关。而且,中性粒细胞浸润型 CRS 患者鼻组织 IL-33 水平高于嗜酸粒细胞 CRS 患者。Kim 等(2017)通过动物研究发现,IL-33 可以通过 ICAM-1, VCAM-1 and CXCL2 抑制中性粒细胞募集至鼻黏膜炎症组织,降低水肿黏膜厚度。因此,IL-33 不仅在嗜酸粒细胞及 ILC2 介导的免疫反应中发挥重要作用,在中性粒细胞介导的炎症反应中也具有重要作用。IL-33 抑制中性粒细胞募集更好地诠释了中性粒细胞在 CRS 发病机制中的重要地位。

瞬时受体电位阳离子通道蛋白 6(transient receptor potential canonical channel 6, TRPC6)属于非选择性钙离子通道瞬时感受器电位家族成员,对细胞增殖、分化、凋亡及迁移具有一定作用。临床研究发现,CRSwNP 患者鼻黏膜 TRPC6 阳性细胞数量与中性粒细胞数量呈正相关。而且,Tang 等(2018)报道 TRPC6 通过与基质相互作用分子 1(stromal interaction molecule 1, TIM1)及钙释放活化钙通道蛋白 1(calcium release-activated calcium channel protein 1, Orai1)协同作用导致钙离子内流,激活中性粒细胞引发炎症反应。因此,TRPC6 是 CRS 鼻黏膜中性粒细胞活化的重要分子。

Wu 等蛋白质组学研究发现,与正常志愿者相比,以嗜酸粒细胞浸润为主的 CRSwNP 患者鼻息肉 TREM-1 中性粒细胞激活信号通路相关蛋白 Calcineurin B, ZAP70, 14-3-3 protein theta 和 14-3-3 Protein 水平及中性粒细胞功能标志物 IL-17B、IL-17B 受体, IL-23 和 IL-1b 水平均显著降低, TREM-1 中性粒细胞信号通路受到明显抑制。Lin 等(2018)发现,在以嗜酸粒细胞浸润为主的 CRS 中,ILC2 可以被 IL-33 激活,诱导 Th2 介导的免疫反应。但是,ILC2 在以中性粒细胞浸润为主 CRS 中处于失活状态。因此,在 CRS 发病机制中,嗜酸粒细胞与中性粒细胞存在相互抑制的关系,这也是 CRS 发病机制的一个特点。

4 总结与展望

CRS 属于慢性炎症性疾病,严重影响人类健康,是临床诊疗研究的重点与难点。CRS 给患者带来的不仅是身体上的痛苦,还有一定程度的心理损害。攻克 CRS 诊疗是临床医师与科研人员的重要任务。临床 CRS 诊断不明确及治疗效果不理想,究其原因 CRS 的病因及发病机制错综复杂,目前尚不清楚。亚洲人种 CRS 的主要发病机制为

Th1/Th17 混合介导的中性粒细胞浸润。因此研究中性粒细胞在 CRS 发病机制中的作用对中国 CRS 患者的诊治具有非常重要的价值。

本文归纳了近年来 CRS 临床分型、病因及发病机制的研究现状,尤其是中性粒细胞在 CRS 发病机制中的作用。目前研究表明,中性粒细胞可以破坏鼻黏膜上皮细胞屏障,并加速上皮细胞间质化。同时,中性粒细胞参与免疫反应,加重炎症,其具体机制与 IL-36 γ 、IL-33 及 TRPC6 关系密切,这或许可成为临床诊治 CRS 的新靶点。

参考文献

- [1] 刘争,曹平平. 难治性慢性鼻-鼻窦炎的现状及其带给我们的思考[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2016,30:1747-1749.
- [2] KONG I G, KIM D W. Pathogenesis of Recalcitrant Chronic Rhinosinusitis; The Emerging Role of Innate Immune Cells[J]. Immune Netw, 2018, 18: e6.
- [3] WANG X, ZHANG N, BO M, et al. Diversity of TH cytokine profiles in patients with chronic rhinosinusitis: A multicenter study in Europe, Asia, and Oceania [J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 138: 1344-1353.
- [4] FOKKENS W J, LUND V J, MULLOL J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012[J]. Rhinol Suppl, 2012, 3: 1-298.
- [5] BACHERT C, AKDIS C A. Phenotypes and Emerging Endotypes of Chronic Rhinosinusitis [J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2016, 4: 621-628.
- [6] TOMASSEN P, VANDEPLAS G, VAN ZELE T, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers[J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 137: 1449-1456.
- [7] LOU H, MENG Y, PIAO Y, et al. Cellular phenotyping of chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. Rhinology, 2016, 54: 150-159.
- [8] LOU H, MENG Y, PIAO Y, et al. Predictive significance of tissue eosinophilia for nasal polyp recurrence in the Chinese population[J]. Am J Rhinol Allergy, 2015, 29: 350-356.
- [9] TINT D, KUBALA S, TOSKALA E. Risk Factors and Comorbidities in Chronic Rhinosinusitis[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2016, 16: 16-16.
- [10] SCHWARTZ J S, AL-MOT S, ENDAM M F, et al. Bacterial immune evasion via an IL-10 mediated host response, a novel pathophysiologic mechanism for chronic rhinosinusitis[J]. Rhinology, 2017, 55: 227-233.
- [11] LONDON N R Jr, LANE A P. Innate immunity and chronic rhinosinusitis; What we have learned from animal models[J]. Laryngoscope Investig Otolaryngol, 2016, 1: 49-56.
- [12] 史丽,赵莉. 慢性鼻-鼻窦炎黏膜炎症机制研究及临床诊断概况[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 30(3): 183-186.
- [13] 罗丹,孙臻峰. 慢性鼻-鼻窦炎免疫机制研究进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 32(4): 308-311.
- [14] MA Y, ZHENG C, SHI L. The kinase LRRK2 is differently expressed in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps[J]. Clin Transl Allergy, 2018, 8: 8-8.
- [15] LIU Z, LENARDO M J. The role of LRRK2 in inflammatory bowel disease [J]. Cell Res, 2012, 22: 1092-1094.
- [16] ZHANG Y, GEVAERT E, LOU H, et al. Chronic rhinosinusitis in Asia[J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 140: 1230-1239.
- [17] LIEW P X, KUBES P. The Neutrophil's Role During Health and Disease[J]. Physiol Rev, 2019, 99: 1223-1248.
- [18] CASTANHEIRA F V S, KUBES P. Neutrophils and NETs in modulating acute and chronic inflammation [J]. Blood, 2019, 133: 2178-2185.
- [19] POTHOVEN K L, NORTON J E, SUH L A, et al. Neutrophils are a major source of the epithelial barrier disrupting cytokine oncostatin M in patients with mucosal airways disease [J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 139: 1966-1978.
- [20] LEE M, KIM D W, KHALMURATOVA R, et al. The IFN- γ -p38, ERK kinase axis exacerbates neutrophilic chronic rhinosinusitis by inducing the epithelial-to-mesenchymal transition [J]. Mucosal Immunol, 2019, 12: 601-611.
- [21] ACLOQUE H, ADAMS M S, FISHWICK K, et al. Epithelial-mesenchymal transitions: the importance of changing cell state in development and disease[J]. J Clin Invest, 2009, 119: 1438-1449.
- [22] DING G Q, ZHENG C Q. The expression of MUC5AC and MUC5B mucin genes in the mucosa of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis[J]. Am J Rhinol, 2007, 21: 359-366.
- [23] LUO Q, ZHANG Z, LIU D, et al. Human neutrophil elastase induces MUC5AC overexpression in chronic rhinosinusitis through tumour necrosis factor- α converting enzyme [J]. Acta Otolaryngol, 2016, 136: 641-648.
- [24] WANG H, LI Z Y, JIANG W X, et al. The activation and function of IL-36 γ in neutrophilic inflammation in chronic rhinosinusitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 141: 1646-1658.
- [25] 刘天聪,吕昌龙,曹志伟. IL-33 及其受体 ST2 在伴鼻窦息肉的慢性鼻-鼻窦炎中的表达及意义[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 29(15): 1350-1353.

(收稿日期:2019-05-08)