上皮细胞在鼻息肉形成和发展中的作用*

陈卓[1] 刘江怡[1] 陈杰[1] 毛弈友[1] 廖敏[1] 李双[1] 杨玉成[1△]

[关键词] 鼻息肉;上皮细胞;靶器官;效应器
doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2020.11.024
[中图分类号] R765.25 [文献标志码] A

The role of epithelial cells in the formation and development of nasal polyps

Summary Nasal polyps, as a subtype of chronic sinusitis, is prone to clinical recurrence and seriously affects the quality of life of patients, but its pathogenesis is unclear. It is considered to be a chronic inflammation of the nasal-sinus mucosa under the combined action of multiple factors. Among them, nasal mucosal epithelial injury and shedding are the main pathological features. Nasal-sinus epithelial separated nasal sinuses with the outside world, is the complex natural biological barrier to resist external stimuli and the key to maintaining homeostasis in the nasal sinuses. At present, the epithelium is considered not only as a "target organ" but also as an "effector" and a central regulator of the inflammatory response. This paper reviews the role of epithelial cells in the formation and development of nasal polyps, including the epithelial cell layer were stimulated not only leads to tissue remodeling, changes in mucociliary clearance, abnormal ion channels, and proliferation and apoptosis imbalance, but also produce a series of bioactive substances in response to various internal and external stimuli. Therefore, maintaining the integrity of the structure and function of airway mucosal epithelial cells may be a new approach for clinical prevention and treatment of nasal polyps.

Key words nasal polyps; cell of epithelial tissue; target organ; effector

鼻-鼻窦上皮是将鼻腔、鼻窦和外部环境隔开,抵御外来刺激的复杂天然生物屏障,也是鼻腔鼻窦内稳态得以维持的关键。鼻-鼻窦上皮长期持续暴露于外部环境中,固有免疫反应成为宿主第一道防御反应。目前认为上皮不只是一个“靶器官”,同时也是一个“效应器”,是一个对炎症应答反应的中枢性调节者。上皮细胞层受刺激后不仅可导致组织重塑、黏膜纤毛清除率改变、离子通道异常和凋亡失衡等,也可在应答各种内外源性刺激时,产生一系列生物活性物质。[1]。鼻息肉作为慢性鼻窦炎的一个亚型,临床上容易复发,且严重影响患者的生活质量,但其发病机制不清,被认为是多种因素综合作用下鼻-鼻窦黏膜的慢性炎症。近年来,上皮细胞在鼻息肉的形成和发展中的作用越来越受到重视,本文就其具体作用的研究进展综述如下。

1 鼻黏膜上皮细胞概述

1.1 上皮细胞的组成

正常的鼻黏膜上皮主要为假复层柱状上皮,由柱状细胞、纤毛柱状细胞、杯状细胞和基底细胞组成。柱状细胞彼此紧贴,同时与基底细胞通过桥粒相连。靠近顶腔的柱状细胞通过细胞连接紧密相连,共同形成上皮屏障。另外,它有分泌消化酶和吸收营养物质的作用,可结合抗原、病毒颗粒后自行从基底细胞上分离脱落,阻止对组织的进一步侵袭,起到一定的防御作用。纤毛柱状细胞参与上皮剥脱的损伤与修复过程。杯状细胞分泌酸性、中性黏多糖,参与气道表面液体(airway surface liquid, ASL)的分泌,是黏液的主要来源,在上皮细胞损伤后可取代纤毛上皮细胞。基底细胞具有类似“干细胞”的能力,在各种细胞因子的调节下,能增殖分化成上皮中的各种细胞。各种细胞的结构和功能正常是维持上皮屏障运作的基础。在正常气道上皮稳定期内,气道上皮只有极少的细胞有增殖,而损伤后细胞增殖呈爆发式增长,可能是鼻息肉形成的重要原因之一。

1.2 上皮细胞的功能

正常的鼻黏膜上皮层包括 ASL 和上皮细胞及上皮细胞间的连接,可以阻挡和清除随空气进入呼吸道的颗粒、异物,具有屏障功能、分泌功能、免疫功能以及其他功能。上皮细胞对外界刺激不仅是一层物理屏障,也是复杂的天然生物屏障,其能维持黏膜的完整,调节局部免疫反应,同时通过降解、抑制炎症递质和蛋白来限制炎症进程。另外,上皮细胞还是一个针对炎症应答反应的中枢性调节者。

* 基金项目:国家自然科学基金(No:81970864);重庆市中青年医学高端人才工作室项目[No:渝卫人(2018)2 号];重庆医科大学附属第一医院学术带头人储备人才基金项目[2019];重庆市卫计委重点项目(No:2015HBRC004);重庆市科委重点项目(No:cstc2015jcyjBX0047);重庆市卫计委中医药项目(No:ZY201702070)
[1] 重庆医科大学附属第一医院耳鼻咽喉科 重庆医科大学第一临床学院(重庆,400016)
△ 审校者
通信作者:杨玉成,E-mail:yychxh@163.com

诸多研究已证实，上皮细胞在应答各种刺激时能产生一系列(包括活性氧、细胞因子、肽类递质、脂类递质、分解代谢酶和酶抑制剂等)生物活性物质影响气道炎症进程。同时，人β防御素、Toll 样受体、主要组织相容性复合体Ⅱ类表面分子等均被认为在鼻黏膜天然免疫中发挥着重要作用[1-4]。另外，人在呼吸时，鼻腔黏膜可以对吸入的空气进行调温、调湿，并有过滤和清洁作用，以促进下呼吸道黏膜适应生理需求。鼻黏膜还具有嗅觉、反射及吸收功能，并发挥着重要生理作用。若上皮细胞的完整性受到破坏，正常功能不能发挥，则可能导致鼻息肉。

2 对炎症应答反应的中枢性调节者

2.1 “靶器官”作用

上皮细胞层受刺激后不仅可导致组织重塑、黏膜纤毛清除率改变、离子通道异常和凋亡失衡等，也可在应答各种内外源性刺激时，产生一系列生物活性物质。各种刺激作用于黏膜上皮，可对上皮细胞结构和功能的完整性产生影响，导致上皮细胞发生病理性炎症反应，诱导鼻息肉形成。目前，损伤和炎症所致的黏膜上皮受损被认为是息肉形成的启动因素，黏膜上皮损伤可能导致肉芽改变乃至息肉形成。

2.1.1 缺氧与组织重塑 在炎症状态下，中鼻道血流减少、血供不足、局部组织缺氧，而缺氧可使上皮细胞产生大量血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor，VEGF)[5]。同时诱发各种炎性因子，加重炎症刺激，其结果也可促进 VEGF 的产生。VEGF 是一种影响血管通透性、诱导血管生成的多态性生长因子。研究显示，人类鼻黏膜上皮细胞存在 VEGF 基因及其受体家族的差异性表达。缺氧是 VEGF 最强的诱发因素，可促进 VEGF 基因表达上调。另外，由缺氧诱发释放的炎性因子(包括 TNF-α、IL-1β、TGF-β、干扰素 γ、脂多糖等)可使 VEGF 的表达升高，并激活炎性细胞。VEGF 的过高表达对鼻息肉的早期形成可能具有重要作用，通过导致血管增生和血管通透性增强、血浆渗出增多，进而引起局部组织水肿[6]，而这种早期的水肿会增加局部组织的张力，挤压上皮；再加上由于缺氧，上皮更易破裂随之发生后续一系列病理变化，最终形成息肉。同时，鼻息肉组织在缺氧时诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase，iNOS)和血小板源性生长因子、缺氧诱导因子-1α 表达增加，三者均可增强血管通透性，进而参与鼻息肉形成[7-9]。

2.1.2 损伤与纤毛功能障碍 纤毛清除率的变化主要与纤毛运动方向、纤毛运动波形、纤毛摆动频率的变化、黏液的性质和量等因素有关。黏膜上皮感染可导致黏膜纤毛清除受损，可能造成炎症累积，导致炎症反应。鼻黏膜上皮细胞中一氧化氮(nitricoxide，NO)对纤毛运动、鼻腔血流有重要调节作用[10]。在炎症刺激下，鼻腔黏膜上皮的 iNOS 被激活后合成大量 NO，可引起腺体高分泌、血管扩张与黏膜深层的水肿，这可能是鼻息肉早期的病理变化[11]。

2.1.3 离子通道与水肿 离子通道信号转导通路的异常可引起细胞病理改变。上皮细胞钠、氯离子通道及水通道的功能异常可共同导致鼻黏膜的水肿。上皮细胞钠离子通道(epithelial sodium channel，ENaC)开放概率增加，跨膜转运调节因子蛋白的细胞局部分布异常，钙激活氯通道参与的气道黏液高分泌，水通道蛋白(aquaporins，AQPs)的组织分布异常，及上述通道蛋白的细胞迁移作用，共同导致了鼻黏膜持续水肿，促进了鼻息肉的形成。鼻黏膜的表面覆盖一层 ASL，上皮细胞的离子和水通道共同调控其性质、成份和量。在正常情况下，ENaC 参与维持鼻黏膜 ASL 的厚度和稳定性。鼻息肉时黏膜上皮细胞中 ENaC 异常，导致 $Na^{[+]}$ 回吸收增多，这会致使过多的水伴随 Na＋回吸收而滞留在细胞内及黏膜下间质层内，逐步使得鼻黏膜水肿，久之形成鼻息肉[+]。在此过程中水分经过 AQPs 向高渗方向转运，提示 AQPs 在鼻息肉组织水肿形成的机制中起到了一定作用。已有研究表明与鼻息肉相关的有 AQP4、AQP5 和 AQP11 等[13-14]。

2.1.4 细胞增殖与凋亡失衡 鼻息肉是炎性细胞持续浸润刺激鼻黏膜上皮增生及组织重构而形成，而上皮细胞增殖和凋亡失衡在其中发挥重要作用。鼻黏膜位于上呼吸道最前端，长期接受各种刺激，易发生上皮损伤，后增殖细胞核抗原表达增加，通过增殖修复损伤的上皮细胞[15]。Fas、FasL 参与维持细胞增殖与凋亡平衡，在人类鼻息肉发病中起重要作用。Fas 信号传导的受损可能有助于鼻息肉中嗜酸粒细胞(eosinophil，EOS)的积累[16]，同时 Bcl-2 可部分抑制 Fas/FasL 系统介导的细胞凋亡，加重细胞增殖凋亡失衡。此外，与增殖活性相关的 Ki-67 在鼻息肉上皮细胞中高表达，和炎性细胞一起参与鼻息肉的形成[15]。Bcl-2 和 Bax 的比例也影响细胞凋亡，如果 Bcl-2 的表达下降，凋亡抑制减弱，细胞趋于凋亡；反之则抑制细胞凋亡。在鼻息肉上皮细胞中高表达的 Livin 能够抑制 Smac 表达，从而抑制细胞凋亡；Mcm3 联合 Livin 表达可使鼻息肉上皮细胞增殖活跃[17]。最终，鼻息肉上皮细胞正常凋亡受阻，细胞增殖活性更强，细胞的增殖凋亡失衡，细胞增多，这可能是鼻息肉上皮基底细胞过度增殖的一个重要原因。

2.2 “效应器”作用

上皮细胞层在应答内源性、外源性刺激时，产生多种生物活性物质，参与免疫调节和炎症反应。

在生物性因子（如细菌、病毒等）、变态反应、环境因子等致炎因子刺激下，上皮细胞作为效应器释放多种生物活性物质，能够刺激大多数结构细胞释放多种其他因子，使鼻黏膜形成炎症反应。根据上皮细胞破裂理论和多因素发病学说，推测鼻息肉是在多种炎性细胞因子和炎性细胞的共同作用下形成和发展的。

2.2.1　上皮细胞与炎性细胞因子　鼻息肉上皮细胞在炎症等刺激下可分泌多种细胞因子，然后这些因子通过多种方式参与炎症反应，在其形成发展中发挥了重要作用。这些细胞因子可刺激血管内皮细胞、上皮细胞、腺细胞和基质细胞增殖，还可以激活某些细胞和细胞外基质，引起 EOS、肥大细胞等多种炎性细胞释放大量炎性递质，导致局部病理改变，最终参与息肉形成。如前炎细胞因子（包括 TNF-α 和 IL-1 等）在人鼻息肉组织异常高表达，其可刺激大多数结构细胞释放多种因子参与鼻息肉的形成。多种白介素（包括 IL-4、IL-5、IL-8、IL-13、IL-17、IL-25、IL-33 等）亦参与鼻息肉的形成，在炎症反应中发挥重要作用[18-21]。至目前为止，在各种细胞因子中，IL-5 被证实与鼻息肉的发生、发展密切相关，并且在促进 EOS 的浸润中发挥重要作用[21-22]。上皮损伤后可释放各种炎性细胞因子，促进细胞有丝分裂和纤维增长，造成胶原蛋白沉积、血管生成和平滑肌增生，进而促进鼻息肉的生长。核转录调控因子 NF-κB，在被激活后进入胞核，与特定基因结合促进细胞因子基因转录，导致鼻息肉形成[23]。VEGF 的高表达可促进内皮细胞生长和血管生成，血管通透性增强，致使局部组织增生、水肿，参与鼻息肉的生长。

2.2.2　上皮细胞与炎性细胞　鼻黏膜上皮细胞在炎症等刺激下分泌各种细胞因子，与 EOS、中性粒细胞、树突状细胞（dendritic cells，DC）、T 细胞、单核-巨噬细胞等相互作用，分泌更多炎症因子和趋化因子，对鼻息肉的形成起促进作用[18]。还有研究表明，来自鼻腔鼻窦上皮屏障的先天免疫应答能够增强免疫细胞对来自上皮细胞和宿主的其他细胞因子的反应，可能会引发或加强炎症反应[24]。炎症刺激下，上皮细胞处于“激惹”状态，能对一定的刺激产生应答，产生多种细胞因子，对炎性细胞起正调节作用。干细胞因子可使肥大细胞增殖和活化，诱发水肿。胸腺基质淋巴细胞生成素能激活 DC，介导 Th2 免疫为主的反应，促进 CD4＋T 细胞增殖，分泌 IL-4、IL-5 及 TNF-a 等[25]。调节激活正常 T 细胞表达和分泌细胞因子具有趋化性，对多种炎性细胞特别是 EOS 具有极强的趋化作用[26]。EOS 对鼻息肉的发生起重要作用。在 EOS 的活化过程中，IL-4、IL-5、干扰素及粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子等，可补充、刺激并延长 EOS 的存活时间，进一步促进鼻息肉的形成发展[27-28]，这可能是 EOS 型鼻息肉容易复发的重要原因。

综上所述，上皮细胞在鼻息肉的形成和发展过程中发挥着十分重要的作用。作为对炎症应答反应的中枢性调节者，既可作为靶器官应对各种刺激，自身做出调节改变，又可作为效应器通过各种免疫应答参与炎症的反应。因此，维护气道黏膜上皮细胞结构和功能的完整性，或维护损伤与修复平衡，增强鼻黏膜上皮的抗损伤因素，可能是未来探索鼻息肉发生发展的研究热点，并有望成为临床防治鼻息肉的新途径。

参考文献

[1] Zhang N，Van Crombruggen K，Gevaert E，et al. Barrier function of the nasal mucosa in health and type-2 biased airway diseases[J]. Allergy，2016，71(3)：295－307.

[2] Pacova H，Astl J，Martinek J. The pathogenesis of chronic inflammation and malignant transformation in the human upper airways：the role of beta-defensins，eNOS，cell proliferation and apoptosis[J]. Histol Histopathol，2009，24(7)：815－820.

[3] Hirschberg A，Kiss M，Kadocsa E，et al. Different activations of toll-like receptors and antimicrobial peptides in chronic rhinosinusitis with or without nasal polyposis[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol，2016，273(7)：1779－1788.

[4] Kim JH，Park BL，Cheong HS，et al. HLA-DRA polymorphisms associated with risk of nasal polyposis in asthmatic patients[J]. Am J Rhinol Allergy，2012，26(1)：12－17.

[5] Khalmuratova R，Park JW，Shin HW. Immune Cell Responses and Mucosal Barrier Disruptions in Chronic Rhinosinusitis[J]. Immune Netw，2017，17(1)：60－67.

[6] Azizzadeh Delshad A，Jalali Nadoushan M，Davati A，et al. Expression of Vascular Endothelial Growth Factor in Nasal Polyp and Chronic Rhinosinusitis[J]. Iran J Pathol，2016，11(3)：231－237.

[7] Muluk NB，Arikan OK，Atasoy P，et al. Inducible nitric oxide synthase（iNOS）in sinonasal polyp pathogenesis[J]. B-ENT，2013，9(3)：207－216.

[8] Lin H，Lin D，Xiong XS，et al. Role of platelet-derived growth factor-α in eosinophilic and non-eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. Int Forum Allergy Rhinol，2014，4(11)：909－914.

[9] 罗庆，朱恒涛，冯琨，等. 慢性鼻-鼻窦炎中缺氧诱导因子 1α 的表达及与黏蛋白分泌的关系[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志，2015，50(2)：138－144.

[10] Wu YS，Jiang J，Ahmadi S，et al. ORKAMBI-Mediated Rescue of Mucociliary Clearance in Cystic Fibrosis Primary Respiratory Cultures Is Enhanced by Arginine Uptake，Arginase Inhibition，and Promotion of

Nitric Oxide Signaling to the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Channel[J]. Mol Pharmacol, 2019, 96(4):515－525.

[11] Koennecke M, Benecke F, Masche A, et al. Increased phosphorylation of eNOS in nasal polyps of chronic rhinosinusitis patients can be diminished by 1,8-cineol [J]. Nitric Oxide, 2018, 78:89－94.

[12] Jiang Y, Xu J, Chen Y, et al. Expression and distribution of epithelial sodium channel in nasal polyp and nasal mucosa[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2015, 272(11):3361－3366.

[13] Shikani AH, Sidhaye VK, Basaraba RJ, et al. Mucosal expression of aquaporin 5 and epithelial barrier proteins in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps[J]. Am J Otolaryngol, 2014, 35(3):377－383.

[14] Frauenfelder C, Woods C, Hussey D, et al. Aquaporin expression profiles in normal sinonasal mucosa and chronic rhinosinusitis[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2014, 4(11):901－908.

[15] Mumbuc S, Karakok M, Baglam T, et al. Immunohistochemical analysis of PCNA, Ki67 and p53 in nasal polyposis and sinonasal inverted papillomas[J]. J Int Med Res, 2007, 35(2):237－241.

[16] Heo KW, Park SK, Lee YM, et al. Methotrexate Induces Apoptosis in Organ-Cultured Nasal Polyps Via the Fas Pathway[J]. J Craniofac Surg, 2017, 28(3):806－809.

[17] 陈丹,陈璐,肖玲,等. 鼻息肉中抑癌基因及增殖凋亡基因研究进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 29(23):2099－2102.

[18] Wynne M, Atkinson C, Schlosser RJ, et al. Contribution of Epithelial Cell Dysfunction to the Pathogenesis of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps[J]. Am J Rhinol Allergy, 2019, 33(6):782－790.

[19] Yamada T, Miyabe Y, Ueki S, et al. Eotaxin-3 as a Plasma Biomarker for Mucosal Eosinophil Infiltration in Chronic Rhinosinusitis[J]. Front Immunol, 2019, 10:74－74.

[20] Li J, Jiao J, Wang M, et al. Hypomethylation of the IL8 promoter in nasal epithelial cells of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. J Allergy Clin Immunol, 2019, 144(4):993－1003. e12.

[21] Huriyati E, Darwin E, Yanwirasti Y, et al. Differences in Expression of Inflammatory Mediator in Mucosal and Polyp Tissue between Chronic Rhinosinusitis and Recurrent Chronic Rhinosinusitis[J]. Open Access Maced J Med Sci, 2019, 7(11):1733－1738.

[22] Khalmuratova R, Lee M, Mo JH, et al. Wogonin attenuates nasal polyp formation by inducing eosinophil apoptosis through HIF-1α and survivin suppression [J]. Sci Rep, 2018, 8(1):6201－6201.

[23] 丁楠,李春苗,巴云鹏. PLUNC、TLR2 及 NF-κB 在鼻息肉组织中的表达及意义[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 31(2):130－134.

[24] Ahmadzada S, Ende JA, Alvarado R, et al. Responses of Well-differentiated Human Sinonasal Epithelial Cells to Allergen Exposure and Environmental Pollution in Chronic Rhinosinusitis[J]. Am J Rhinol Allergy, 2019, 33(6):624－633.

[25] Zheng R, Wang D, Wang K, et al. Elevated expression of IL-17RB and ST2 on myeloid dendritic cells is associated with a Th2-skewed eosinophilic inflammation in nasal polyps[J]. Clin Transl Allergy, 2018, 8:50－50.

[26] Weller PF, Spencer LA. Functions of tissue-resident eosinophils[J]. Nat Rev Immunol, 2017, 17(12):746－760.

[27] 孙雪芳. BAFF 在嗜酸粒细胞及中性粒细胞为主型的伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎中发病机制的相关研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 33(2):183－186.

[28] 高雅丽,王威清,朱真真,等. 趋化因子在嗜酸性慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉中的价值研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 31(18):1458－1461.

(收稿日期:2019-09-17)