

IL-8 在慢性鼻窦炎中的表达及作用

王耀洁¹ 李春花¹ 刘红兵¹

[关键词] 白细胞介素 8; 鼻窦炎

DOI: 10.13201/j.issn.2096-7993.2021.08.020

[中图分类号] R765.4 [文献标志码] A

The expression and role of interleukin-8 in chronic rhinosinusitis

Summary Interleukin-8(IL-8) is an inflammatory factor secreted by multiple cells. It has a variety of biological effects such as trending inflammatory cells and promoting angiogenesis in the body. Currently, it is found to play an important role in promoting airway inflammation. Chronic rhinosinusitis is a chronic inflammatory disease of the nasal cavity and sinus mucosa. Under the stimulation of a variety of factors, the secretion of IL-8 in the nasal mucosa and nasal polyps of CRS patients could increase. Therefore, it can cause inflammation and mucosal damage by trending chemotaxis neutrophils and eosinophils.

Key words interleukin-8; sinusitis

白细胞介素 8(IL-8)是 CXC 趋化因子的一员,可由单核细胞、巨噬细胞和成纤维细胞等多种细胞释放。它在气道炎症中起重要作用,与哮喘、支气管扩张^[1-2]等疾病都有着密切的联系。IL-8 有个很重要的功能,就是趋化中性粒细胞,促进中性粒细胞的募集、抗菌功能和延长体外存活时间。除此之外,IL-8 还具有参与血管生成、趋化嗜酸粒细胞及 T 淋巴细胞^[3-5]等作用。慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)是以鼻塞、流涕及嗅觉减退或不伴面部疼痛、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^[6]。研究发现 IL-8 在 CRS 患者的鼻腔灌洗液、鼻黏膜中增高^[7],在细菌、真菌、空气污染、低氧条件等刺激下,CRS 患者鼻腔中多种细胞可分泌 IL-8^[8-11],因此 IL-8 在 CRS 的发病机制中具有重要作用。本文就 IL-8 在 CRS 中的表达及其作用进行综述。

1 IL-8 在 CRS 分型中的表达

不同于以往简单地将 CRS 分为两类:CRS 伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)及 CRS 不伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis without nasal polyps, CRSsNP),EPOS2020 针对 CRS 的病因学进行全新分类,将 CRS 分为原发性 CRS 和继发性 CRS;并根据解剖分布将其分为局限性和弥漫性疾病。对于原发性 CRS,根据炎症分型,将其分为 2 型或非 2 型炎症;对于继发性 CRS,再次将其划分为局限性和弥漫性。局限性病因包括牙源性、真菌性、肿瘤;弥漫性病因包括原发性纤毛运动障碍(primary ciliary dyskinesia, PCD)、囊性纤维化(cystic fibrosis, CF)、肉芽肿性血管炎(granulomatosis with polyangiitis, GPA)、

嗜酸性肉芽肿性血管炎和免疫因素(选择性免疫缺陷)^[6]。

1.1 原发性弥漫性 CRS

在原发性 CRS 中,据其炎症的主导内型分为 Type2 型及非 Type2 型。Type2 型炎症其特征是以 Th2 细胞因子及活化的嗜酸粒细胞及肥大细胞浸润为主,其临床表型包括 CRSwNP/嗜酸性 CRS(eCRS)、变应性真菌性鼻窦炎(allergic fungal rhinosinusitis, AFRS)及中央室特异性疾病(central compartment atopic disease, CCAD)等,其中研究较多的是 CRSwNP/eCRS;而在非 Type2 型炎症中,其临床表型中典型代表是 Non-eCRS 和孤立性鼻窦炎,常见为 CRSsNP。有研究证明,IL-8 在 CRSwNP 和 CRSsNP 中均有升高,且相对于 CRSsNP 患者,CRSwNP 患者中 IL-8 的表达更高^[12]。但并非所有 CRSwNP 都为嗜酸性的,相比于非嗜酸性 CRSwNP 患者,嗜酸性 CRSwNP 患者中 IL-8 的表达更高^[13]。然而 2020 年 Davide 对嗜酸性和非嗜酸性 CRSwNP 患者鼻分泌物的研究却发现相反的结论^[14]。AFRS 和 CCAD 作为以 Type2 型为内型的弥漫性 CRS,其相关分子机制尚不明确。真菌是 AFRS 的致病菌^[15],同时也可刺激鼻窦黏膜中 IL-8 的升高^[9];过敏原的吸入是 CCAD 发病的重要原因,而 IL-8 又参与了过敏性疾病的发病机制。因此 IL-8 可能与 AFRS 和 CCAD 的发病有关,但亟须更多研究去证明。

1.2 继发性弥漫性 CRS

在 CF、PCD 及 GPA 等继发性 CRS 中也可见 IL-8 增高。与正常对照组相比,CF 患者鼻灌洗液和鼻上皮细胞中可检测到 IL-8 的增高^[16]。PCD 作为与 CF 相似的遗传性疾病,在其痰液中也检测到高水平的 IL-8^[17]。与健康人相比,在 GPA 患

¹南昌大学第二附属医院耳鼻咽喉头颈外科(南昌,330006)
通信作者:刘红兵, E-mail: liuhb1992@163.com

者的鼻黏膜中也发现 IL-8 的差异性表达,且该基因被认为是探究 GPA 发病机制的候选基因之一^[18]。

原发性局限性 CRS 及继发性局限性 CRS 的相关分子机制研究较少,尚不清楚 IL-8 在其中的表达及作用。

2 IL-8 在 CRS 中的增高途径

2.1 NF- κ B

NF- κ B 在 CRS 复杂的炎性机制中充当着中央炎性因子,调节着多个炎症前基因。在 CRS 中,其存在于鼻上皮细胞、鼻成纤维细胞等多种细胞。金黄色葡萄球菌及表皮葡萄球菌产生的丝氨酸蛋白酶可裂解鼻黏膜上表达的蛋白酶激活受体 2,从而通过 NF- κ B 刺激鼻上皮细胞诱导中性粒细胞趋化因子 IL-8/CXCL8 的表达^[8]。NF- κ B 原本与抑制剂 I κ B- α 结合,以非活性形式定位于细胞质中。在受到刺激后,I κ B- α 在两个丝氨酸残基(Ser-32 和 Ser-36)上磷酸化、泛素化,并通过蛋白体依赖的途径降解,允许活性 NF- κ B 移位到细胞核,在那里它可以激活基因表达。近期还有研究发现,IL-8 在 CRSwNP 中增高与鼻上皮细胞内 IL-8 近端启动子 CpG 位点低甲基化水平有关。受到肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等刺激后,IL-8 近端启动子 CpG3 位点的甲基化显著降低,CpG3 位点甲基化状态似乎改变了 OCT-1 和 NF- κ B 的转录因子结合。修饰特定 CpG 位点的甲基化可能会影响转录因子与顺式素的亲和力。DNA 蛋白复合物与 CpG3 位点的非甲基化状态的结合亲和力大于 CpG3 位点的甲基化状态,在 CpG 位点低甲基化状态下,IL-8 在细胞内的表达会升高^[12]。

2.2 TLR4

TLR 受体作为模式识别受体的一种,在识别病原微生物特定序列及传递信号中发挥着重要作用。多种 Toll 样受体(toll-like receptors, TLR)的 mRNA TLR 可在鼻黏膜中表达^[19]。其中 TLR4 可在鼻上皮细胞、鼻息肉成纤维细胞等细胞上表达,可参与控制鼻腔对病原微生物的耐受性。有研究发现,TLR4 可通过 NF- κ B 促进 IL-8 的产生^[20];在鼻上皮细胞中,早期促炎细胞因子 TNF- α 的刺激可使鼻上皮细胞中 TLR4 及 IL-8 的表达上调,当使用抗 TLR4 受体后,IL-8 的表达可显著下降^[21],所以,TLR4 对于 CRS 中 IL-8 的升高起着重要作用。

2.3 活性氧

活性氧(reactive oxygen species, ROS)是正常细胞代谢的产物,但过量会破坏重要的细胞成分,包括 DNA、脂质、蛋白质和碳水化合物,从而导致细胞功能障碍。在 CRS 患者中,多种刺激下其鼻上皮细胞可产生 ROS,ROS 可由一系列线粒体链

转运蛋白和 NADPH 氧化酶产生。双氧化酶 2 是 NADPH 氧化酶的亚型之一,广泛表达于包括人鼻上皮细胞在内的多种组织的上皮细胞中,其在上呼吸道炎症状态下 ROS 的产生中起重要作用。ROS 水平升高可促进 HMGB1 蛋白通过细胞质移位到胞外区,最后促进 IL-8 的产生,趋化中性粒细胞,产生局部炎症^[11]。有研究发现超氧化物歧化酶可将 ROS 转化为毒性较小的产物,从而可以抑制这一现象^[22]。

3 IL-8 在 CRS 中的作用

3.1 IL-8 趋化中性粒细胞及其在 CRS 中的作用

在 CRS 中,IL-8 趋化的中性粒细胞与疾病的严重程度呈正相关^[23]。非过敏性 CRS 里中性粒细胞的血管黏附和跨内皮迁移是募集的重要步骤。IL-8 通过增加中性粒细胞对内皮细胞的黏附及增加中性粒细胞上 Mac-1 的表达,达到趋化中性粒细胞的作用^[24]。

有研究发现中性粒细胞不仅在 CRSsNP 中高表达,即使在以 2 型炎症为主的 CRSwNP 中也可以检测到中性粒细胞浸润及中性粒细胞标志物 IL-8 的存在^[25]。在 2 型因子的影响下,中性粒细胞可以从 N1 吞噬型细胞分化为 N2 型中性粒细胞,N2 型中性粒细胞释放抑制素 M,这在上皮修复和体内平衡中很重要^[26]。抑制素 M 被认为在上皮修复的早期阶段是有效的,但过量或随访信号减弱与屏障再生不良有关^[26-27],有助于推动 2 型 CRS。所以中性粒细胞可破坏鼻黏膜上皮细胞屏障及加速上皮细胞间质化,并参与免疫反应并恶化 CRS。且有研究显示这种类型的 CRS 中性粒细胞的高表达可能与皮质类固醇药物耐受有关。

3.2 嗜酸粒细胞与 IL-8 的密切关系

1996 年有研究用大量生理盐水刺激大鼠腹腔,发现了嗜酸粒细胞的聚集。而这一过程可通过常驻的肥大细胞和巨噬细胞所分泌 IL-8、IL-5 及白三烯 4 介导,且对其中一种介体(IL-5, IL-8 或白三烯 4)的抑制作用完全阻断盐水诱导的嗜酸粒细胞迁移,表明它们具有协同作用^[28]。Nakagome 等^[4]在体外证明哮喘患者中 IL-8 刺激的嗜中性粒细胞可促进嗜酸粒细胞的跨碱基膜迁移。在以 2 型炎症为主的 CRS 中,其鼻腔内有大量的嗜酸粒细胞浸润。有研究发现在缺氧性炎症下,嗜酸粒细胞可能是 IL-8 的重要来源,能够促进中性粒细胞的流入。在缺氧条件下嗜酸粒细胞 IL-8 mRNA 未发现增高,这可能说明低氧下明显增加的 IL-8 是预先形成,而不是从头合成的^[29]。因此在嗜酸性 CRS 的发病机制中,IL-8 可能发挥重要作用。

IL-8 还有很多其他的生物学功能如血管生成作用、趋化 T 淋巴细胞等。研究发现在胰腺癌细胞中加入 CXCR2(IL-8 的主要受体)抗体,可显著

抑制人脐静脉内皮细胞小管形成,从而起到抑制肿瘤的作用^[3];IL-8 激活中性粒细胞后从其颗粒中释放预先储存的趋化产物,从而介导人类 T 淋巴细胞的体外迁移^[5]。而在 CRS 中对其鼻黏膜及鼻息肉组织进行病理切片研究发现,较正常鼻黏膜,CRS 患者鼻黏膜及鼻息肉组织中有更多血管生成及淋巴细胞浸润。

4 大环内酯类药物抑制 IL-8 的表达可治疗 CRSsNP

根据 CRS 组织中炎症因子的不同,可呈现出 TH1/TH2/TH17 等不同的炎症内型。虽在这些内型中表型出不同的炎症因子,但均可发现 IL-8 的升高^[28]。目前临床上对于 CRS 患者常见的药物治疗主要是糖皮质激素和抗生素(主要是大环内酯类药物)。大环内酯类抗生素对头颈部的慢性感染有效,如鼻息肉或 CRS。对于这些疾病的治疗,大环内酯类的抗炎作用是主要贡献因素。目前发现,其对 CRSsNP 患者有较好的疗效。经长期、低剂量的大环内酯类药物治疗后,CRSsNP 患者的鼻腔灌洗液中 IL-8 水平明显降低^[30]。IL-8 作为中性粒细胞强有力的趋化因子,当大环内酯类药物阻断 IL-8 的正反馈回路时,可减轻慢性气道炎症,这可能是大环内酯类抗生素治疗 CRS 的机制之一。

但大环内酯类抗生素对高 IgE 或者高嗜酸性的 CRS 效果不佳,常见的临床表型为 CRSwNP。然而却又发现这类患者经大环内酯类药物治疗后,鼻腔内息肉减小^[30],其中的分子机制仍需进一步研究。其他亚型的 CRS 相关研究较少,尚不清楚大环内酯类药物对其的作用。

5 总结与展望

IL-8 是重要的炎症因子,在多种炎症性疾病中都发挥了重要作用。多种类型的细胞可响应多种刺激而产生大量 IL-8,包括促炎性细胞因子、微生物及其产物,以及环境变化。越来越多的证据表明,IL-8 参与白细胞向组织迁移的整个过程。CRS 属于慢性炎症性疾病,与正常人相比,CRS 患者鼻黏膜及鼻息肉中 IL-8 高表达。目前发现 IL-8 在 CRS 中最主要的作用是趋化中性粒细胞向炎症部位聚集,在多种炎症通路的参与下,引起周围组织的损害及炎症持续性发展。但是最近发现在 CRS 中,IL-8 与嗜酸粒细胞有密切关系^[29]。对 CRSwNP 患者的鼻息肉组织进行研究发现,IL-8 在高嗜酸组高于非嗜酸组。体外研究证明 IL-8 也可趋化嗜酸粒细胞,且在缺氧条件下,嗜酸粒细胞可分泌 IL-8。证明 IL-8 在 2 型炎症 CRS 的发病机制中具有重要作用,但具体发挥何种作用尚不清楚。糖皮质激素对 Type2 型为主的 CRS 疗效较好,但有部分患者经过正规的药物治疗和多次手术治疗后仍控制不佳,被认为是难治性 CRS。在对难治性 CRSwNP 的鼻息肉研究发现,难治性 CRS 的鼻息

肉中 IL-8 高于原发性鼻息肉及正常对照组;且与原发性鼻息肉相比,难治性鼻息肉中人嗜中性粒细胞弹性蛋白酶阳性细胞也增多。在难治性 CRS 中 IL-8 及增多的中性粒细胞可能是这类患者治疗效果不佳的原因之一^[31]。

综上所述,IL-8 在 CRS 的发病机制中发挥重要作用,不仅可以趋化中性粒细胞,还与高嗜酸粒细胞浸润有关。无论在 2 型还是非 2 型炎症 CRS 中,IL-8 均增高,在 2 型炎症中增高较多,可能与其中嗜酸粒细胞浸润密切相关。难治性 CRS 大多为 2 型炎症 CRS,IL-8 的增高可能为难治性原因之一。将来 IL-8 很可能成为 2 型炎症为主的 CRS 一个新的治疗靶点。

参考文献

- [1] Jiang XG, Yang XD, Lv Z, et al. Elevated serum levels of TNF- α , IL-8, and ECP can be involved in the development and progression of bronchial asthma [J]. *J Asthma*, 2018, 55(2): 111-118.
- [2] Perea L, Cantó E, Suarez-Cuartin G, et al. A Cluster Analysis of Bronchiectasis Patients Based on the Airway Immune Profile [J]. *Chest*, 2021, 159(5): 1758-1767.
- [3] Imafuji H, Matsuo Y, Ueda G, et al. Acquisition of gemcitabine resistance enhances angiogenesis via up-regulation of IL8 production in pancreatic cancer [J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(6): 3508-3516.
- [4] Nakagome K, Nagata M. Involvement and Possible Role of Eosinophils in Asthma Exacerbation [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2220.
- [5] Meniailo ME, Malashchenko VV, Shmarov VA, et al. Direct effects of interleukin-8 on growth and functional activity of T lymphocytes [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 50: 178-185.
- [6] Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 [J]. *Rhinology*, 2020, 58(Suppl S29): 1-464.
- [7] Rhyoo C, Sanders SP, Leopold DA, et al. Sinus mucosal IL-8 gene expression in chronic rhinosinusitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1999, 103(3 Pt 1): 395-400.
- [8] Wu X, Zhang Y, Chen X, et al. Inflammatory immune response in rabbits with Staphylococcus aureus biofilm-associated sinusitis [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2018, 8(11): 1226-1232.
- [9] Lawrence LA, Mulligan JK, Roach C, et al. Superoxide dismutase reduces the inflammatory response to Aspergillus and Alternaria in human sinonasal epithelial cells derived from patients with chronic rhinosinusitis [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2015, 29(2): 89-93.
- [10] Yang HW, Park JH, Shin JM, et al. Asian Sand Dust Upregulates IL-6 and IL-8 via ROS, JNK, ERK, and CREB Signaling in Human Nasal Fibroblasts [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2020, 34(2): 249-261.
- [11] Min HJ, Kim JH, Yoo JE, et al. ROS-dependent

- HMGB1 secretion upregulates IL-8 in upper airway epithelial cells under hypoxic condition[J]. *Mucosal Immunol*, 2017, 10(3):685-694.
- [12] 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.
- [13] Chen D, Mao M, Bellussi LM, et al. Increase of high mobility group box chromosomal protein 1 in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2014, 4(6):453-462.
- [14] Zhu Z, Wang W, Zhang X, et al. Nasal fluid cytology and cytokine profiles of eosinophilic and non-eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *Rhinology*, 2020, 58(4):314-322.
- [15] Dykewicz MS, Rodrigues JM, Slavin RG. Allergic fungal rhinosinusitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 142(2):341-351.
- [16] Beiersdorf N, Schien M, Hentschel J, et al. Soluble inflammation markers in nasal lavage from CF patients and healthy controls[J]. *J Cyst Fibros*, 2013, 12(3):249-257.
- [17] Cockx M, Gouwy M, Van Damme J, et al. Chemoattractants and cytokines in primary ciliary dyskinesia and cystic fibrosis: key players in chronic respiratory diseases[J]. *Cell Mol Immunol*, 2018, 15(4):312-323.
- [18] Grayson PC, Steiling K, Platt M, et al. Defining the nasal transcriptome in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(8):2233-2239.
- [19] Kesici GG, Kargin Kaytez S, Özdaş T, et al. Association of Toll-Like Receptor Polymorphisms With Nasal Polyposis[J]. *Ear Nose Throat J*, 2021, 100(1):NP26-NP32.
- [20] Valenty LM, Longo CM, Horzempa C, et al. TLR4 Ligands Selectively Synergize to Induce Expression of IL-8[J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2017, 6(10):309-319.
- [21] Shimizu S, Kouzaki H, Kato T, et al. HMGB1-TLR4 signaling contributes to the secretion of interleukin 6 and interleukin 8 by nasal epithelial cells[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2016, 30(3):167-172.
- [22] Lawrence LA, Mulligan JK, Roach C, et al. Superoxide dismutase reduces the inflammatory response to *Aspergillus* and *Alternaria* in human sinonasal epithelial cells derived from patients with chronic rhinosinusitis [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2015, 29(2):89-93.
- [23] Kim DW, Eun KM, Roh EY, et al. Chronic Rhinosinusitis without Nasal Polyps in Asian Patients Shows Mixed Inflammatory Patterns and Neutrophil-Related Disease Severity[J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019:7138643.
- [24] Trentini A, Murganti F, Rosta V, et al. Hydroxyethyl Starch 130/0.4 Binds to Neutrophils Impairing Their Chemotaxis through a Mac-1 Dependent Interaction [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(4):817-832.
- [25] 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(5):1344-1353.
- [26] Pothoven KL, Norton JE, Suh LA, 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(6):1966-1978. e9.
- [27] Kim DW, Kim DK, Jo A, et al. Age-Related Decline of Neutrophilic Inflammation Is Associated with Better Postoperative Prognosis in Non-eosinophilic Nasal Polyps[J]. *PLoS One*, 2016, 11(2):e0148442.
- [28] Oliveira SH, Faccioli LH, Cunha FQ, et al. Participation of interleukin-5 and interleukin-8 in the eosinophil migration induced by a large volume of saline[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 1996, 111(3):244-252.
- [29] Porter LM, Cowburn AS, Farahi N, et al. Hypoxia causes IL-8 secretion, Charcot Leyden crystal formation, and suppression of corticosteroid-induced apoptosis in human eosinophils [J]. *Clin Exp Allergy*, 2017, 47(6):770-784.
- [30] Oakley GM, Harvey RJ, Lund VJ. The Role of Macrolides in Chronic Rhinosinusitis (CRSsNP and CRSwNP) [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2017, 17(5):30.
- [31] Ryu G, Kim DK, Dhong HJ, et al. Immunological Characteristics in Refractory Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps Undergoing Revision Surgeries[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2019, 11(5):664-676.

(收稿日期:2020-09-10)