

T2型炎症反应与鼻息肉组织重塑的研究进展*

黄雨晴^{1,2,3} 孟琛^{1,2,3} 闫冰^{1,2,3} 王成硕^{1,2,3} 张罗^{1,2,3,4}

【摘要】 慢性鼻窦炎伴鼻息肉是常见的慢性炎症性疾病,伴有明显的组织重塑,其重塑机制尚不明确。研究发现 T2 型炎症网络在组织重塑及鼻息肉形成过程中发挥至关重要的作用,并已针对多个生物靶点开展临床试验,还有若干潜在的治疗靶点受到越来越多的关注。本文将归纳总结 T2 型炎症反应参与鼻息肉组织重塑的研究进展,以期为进一步探究鼻息肉组织重塑的发生机制提供思路。

【关键词】 慢性鼻窦炎伴鼻息肉;鼻息肉;T2型炎症;黏膜组织重塑;炎症因子

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2024.09.019

【中图分类号】 R765.4 **【文献标志码】** A

Research progress of type 2 inflammation-related tissue remodeling in nasal polyps

HUANG Yuqing^{1,2,3} MENG Chen^{1,2,3} YAN Bing^{1,2,3}WANG Chengshuo^{1,2,3} ZHANG Luo^{1,2,3,4}

(¹Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100730, China; ²Beijing Institute of Otolaryngology, Beijing Laboratory of Allergic Diseases, Beijing Key Laboratory of Nasal Diseases, Key Laboratory of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Ministry of Education, Capital Medical University; ³Research Unit of Diagnosis and Treatment of Chronic Nasal Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences; ⁴Department of Allergy, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University) Corresponding authors: ZHANG Luo, E-mail: dr.luozhang@139.com

Abstract Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is a common chronic inflammatory disease with significant tissue remodeling, but the mechanism of remodeling remains unclear. Studies have shown that Type(T) 2 inflammatory network plays a crucial role in tissue remodeling and nasal polyp formation. Clinical trials have been carried out for several biological targets, and a number of potential therapeutic targets have received increasing attention. This paper will summarize the research progress of T2 inflammatory response involved in nasal polyp tissue remodeling to provide ideas for further exploring the mechanism of nasal polyp tissue remodeling.

Key words chronic rhinosinusitis with nasal polyps; nasal polyp; T2 inflammation; mucosal tissue remodeling; inflammatory factor

慢性鼻窦炎伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis

with nasal polyps, CRSwNP)是一种累及鼻腔与多个鼻窦黏膜的慢性炎症性疾病,鼻内镜下可看到赘生于鼻腔或鼻窦黏膜的增生组织团块。其典型临床症状包括鼻塞、失嗅、流脓涕及头面部胀痛等^[1]。CRSwNP的全球发病率为1.1%~4.3%^[2],尽管诊疗技术日益提高但仍不能取得满意疗效,仍有超过50.0%的NP患者在手术治疗后3年内复发^[3]。除此之外,CRSwNP合并哮喘的患病率高达40.0%~67.0%^[4],远高于普通人群的哮喘患病率(美国为7.9%,中国为4.2%)^[5-6]。因此,CRSwNP患者需要反复使用皮质类固醇类药物或联合手术、单克隆抗体治疗来缓解症状,这给患者身心健康及生活质量造成了严重的负面影响,同时也造成了沉重的社会经济负担^[7]。

重塑是一种组织损伤后修复和重建的关键过

*基金项目:国家重点研发计划(No:2022YFC2504100);国家自然科学基金(No:82025010、No:81630023、No:82171108、No:81900917、No:81870698、No:82301329);教育部长江学者创新团队(No:IRT13082);中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目资助(No:2019-I2M-5-022);北京市科学技术委员会项目(No:Z221100007422009、No:Z211100002921057);首都卫生发展科研专项(No:CFH2022-1-1091);北京市医院管理局使命计划(No:SML20150203);北京市属医学科研院所公益发展改革试点项目(No:JYY2021-2);北京市属医院科研培育计划(No:PX2024010)

¹首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科耳鼻咽喉头颈科学教育部重点实验室(首都医科大学)(北京,100730)

²北京市耳鼻咽喉科研究所教育部工程中心鼻病研究北京市重点实验室

³中国医学科学院慢性鼻病创新单元

⁴首都医科大学附属北京同仁医院变态反应科

通信作者:张罗, E-mail: dr.luozhang@139.com

引用本文:黄雨晴,孟琛,闫冰,等. T2型炎症反应与鼻息肉组织重塑的研究进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2024, 38(9): 872-878, 882. DOI: 10.13201/j.issn.2096-7993.2024.09.019.

程,是局部组织产生和凋亡的动态协调过程。然而,这一过程出现异常时,就可能导致病理性组织状态的出现^[8]。鼻黏膜上皮重塑亦是高度组织协调的过程,受到多种生长因子和细胞因子的调节。在正常情况下,当局部黏膜受损而基底膜裸露时,未分化的基底细胞(祖细胞)便从相邻的上皮迁移到裸露的基底膜,并在损伤部位进行增殖及分化。然而,CRSwNP患者的局部鼻-鼻窦黏膜在受到持续的环境刺激与炎症浸润后受损,导致了异常的重塑过程。这一过程表现为一系列异于正常鼻黏膜及黏膜下组织的修复特征,包括黏液纤毛系统受损、上皮屏障破坏、基底细胞增殖分化异常、基底膜增厚、黏膜下纤维蛋白沉积及细胞外基质异常降解等^[9-10]。

鼻息肉(nasal polyp, NP)的发生是基于鼻黏膜持续存在的炎症反应以及局部组织重塑,然而至今重塑机制仍不明确。近年来,NP内在型这一概念的提出为不同类型炎症反应介导息肉发生的机制提供了新思路。其中2型(type 2, T2)炎症主导的息肉因其特殊的重塑表现和难治的临床特点而备受关注。在西方国家,超过80%的CRSwNP患者表现出T2标志物(T2细胞因子和嗜酸粒细胞蛋白)升高,突显了T2型炎症在NP发生中的关键作用^[11]。T2型炎症主要由辅助型T细胞2(T helper 2 cell, Th2 cell)、天然淋巴细胞2(type 2 innate lymphoid cells, ILC2)、嗜酸粒细胞、肥大细胞、产生免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)的B细胞、嗜碱粒细胞等细胞介导,以白细胞介素(interleukin, IL)-4、IL-5、IL-13等T2型细胞因子表达上调为显著特征^[12]。大量研究发现T2型炎症反应是NP发生的重要因素,参与组织重塑过程。当外界的刺激物作用在鼻黏膜上皮细胞时,会诱发其分泌大量IL-33、IL-25及胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)等免疫因子,这些免疫因子进一步激活下游炎症网络。位于黏膜下的T2型炎性细胞在受到上述免疫因子的信号刺激后,会产生多种T2型细胞因子,如IL-4、IL-5、IL-13等,参与复杂的炎症反应网络,并在息肉组织的异常重塑中发挥关键作用^[13]。

目前,针对T2型炎症反应,已研发出多种靶向生物制剂并在临床应用,包括靶向IL-4受体的达必妥(dupilumab)单抗制剂、靶向游离IgE的奥马珠单抗(omalizumab)单抗制剂、靶向IL-5的美泊利珠(mepolizumab)单抗制剂、靶向IL-5 α 的贝那利珠(benralizumab)单抗制剂等^[14]。这些生物制剂的原理在于通过阻断T2炎症反应的信号传导,从而抑制NP发展以及控制其复发。但是,单抗治疗后患者仍有复发的趋势,需要再次接受单抗或手术治疗。因此,需要深入探究T2型炎症在

NP发病过程中起到的具体作用及其上下游的调节关系。本文将基于鼻黏膜结构,全面综述T2型炎症反应如何参与NP组织重塑的相关研究进展,以期理解NP的发病机制和开发更有效的治疗方法提供理论支持。

1 鼻黏膜的结构与功能

人体吸入的空气通过鼻部进入肺内完成气体交换的过程中,鼻-鼻窦黏膜不仅起到过滤和湿化空气的作用,并且可以通过其黏膜屏障抵御吸入气体中的微生物、刺激物等。鼻-鼻窦黏膜的复杂结构包括黏液层、上皮细胞层(主要包括纤毛柱状细胞、柱状细胞、杯状细胞、基底细胞)、基底膜和固有层^[15]。这些组成部分共同维持黏膜水、电解质平衡,清除及中和环境中的刺激物,激活先天和适应性免疫细胞,并促进黏膜组织再生完成损伤后修复。

2 T2型炎症反应参与NP组织重塑

2.1 黏液层

鼻黏膜表面的黏液层是鼻腔重要的外部屏障,由杯状细胞、黏膜下腺体等分泌的黏液以及规律摆动的纤毛构成^[15],黏液的主要功能是捕获和吸附吸入的微生物和刺激物,而纤毛节律摆动则将黏液运输到鼻咽部,进而将其送入消化道完成初步清洁功能。这种防御机制的有效性依赖于正常的黏液构成和纤毛摆动。然而,当黏液构成或纤毛摆动发生异常时,黏液纤毛系统清除率就会降低。与正常鼻黏膜比较,NP黏膜的黏蛋白表达量与纤毛结构存在差异^[16]。

黏液中最重要成分之一是黏蛋白,主要由黏膜上皮的杯状细胞和黏膜下腺的黏液细胞合成分泌,包括MUC5AC、MUC5B及MUC2等^[17]。黏蛋白过度分泌是CRSwNP的一个重要病理特征,MUC5AC、MUC5B、MUC2基因均被证明在NP组织中表达水平上调,在复发性NP组织中上调更为显著^[18]。过多的黏蛋白使得黏膜进行黏液运输过程中发生黏液栓,降低黏液纤毛系统的清除效率。MUC5AC由于碳链末端糖基化的不同导致其沉降率低于MUC5B,所以更易于发生黏液栓^[19]。研究发现,T2型炎症因子介导了黏蛋白异常表达与纤毛结构功能紊乱,例如IL-5上调IL-4受体IL-4R α 的表达,IL-4和IL-13通过结合IL-4R激活细胞内ERK1/2信号传导途径上调转录因子AP-1相关靶基因(如C-jun),促进黏蛋白基因表达上调^[20]。另外发现IL-13可以通过诱导花生四烯酸-15-脂加氧酶(anti-arachidonate 15-lipoxygenase, ALOX15)表达上调,诱导15-羟二十碳四烯酸-磷脂酰乙醇胺(15-hydroxyeicosatetraenoic acid-phosphatidylethanolamine, 15-HETE-PE)分子形成,进而增加MUC5AC的生成^[21]。除此之外,NP

的平均纤毛长度显著大于正常鼻黏膜,且存在纤毛损伤、结构紊乱等改变^[22]。体外培养实验发现在 IL-13 刺激条件下, NP 上皮纤毛特异性标志物(β -tubulinIV)的表达量、纤毛细胞占比以及纤毛摆动频率(ciliarybeatfrequency, CBF)均降低^[23]。黏液纤毛系统的异常还可能导致气道阻塞并且使气道已存在的炎症与感染进一步恶化,促进局部细菌生长,将天然的清洁防御系统转变为有害机制^[24]。

2.2 上皮细胞层

2.2.1 上皮细胞间连接

上皮细胞之间通过紧密连接(tight junction, TJ)、黏附连接(adherens junction, AJ)及桥粒组成的细胞间连接形成鼻上皮屏障。鼻上皮屏障是抵御有害病原体或吸入性过敏原入侵的第一道防线,其功能的实现依赖于屏障的完整性^[5]。TJ 是位于两细胞接触面最顶端的胞间连接,可监测和阻挡外源物渗透到上皮下层,调节上皮屏障的通透性,参与离子、水和某些大分子的运输(例如 Na^+ 、 Cl^- 、 Ca^{2+}),还参与维持上皮细胞的极性,限制细胞顶端和基底侧表面的膜成分交换。AJ 是位于 TJ 正下方的粘附结构,和 TJ 共同维持上皮完整性和细胞极性,对细胞间黏附的启动和维持至关重要。除此之外, TJ 和 AJ 还介导细胞内信号传导和转录调节,是参与上皮细胞增殖、分化和迁移的关键结构蛋白^[25-26]。TJ 和 AJ 均为多蛋白结构。TJ 由不同的跨膜蛋白和连接斑块蛋白构成,包括:闭合小环蛋白(zona occludens, ZO)、连接黏附分子(junctional adhesion molecule, JAM)、闭合蛋白(claudin, Cldn)及咬合蛋白(occludin)等;AJ 组成成分包括钙黏蛋白(cadherin)、粘连蛋白(nectin)及连环蛋白(catenin)等^[5]。

有研究检测到 CRSwNP 的 NP 上皮屏障受损,表现为 TJ、AJ 不连续表达,胞间连接蛋白表达量降低,上皮屏障完整性破坏^[27]。上皮屏障受损会造成大分子抗原或有害物质穿透黏膜下层的风险增加,进而触发并激活上皮信号转导以及先天免疫和获得性免疫反应,引起或加剧鼻黏膜的炎症,并导致炎症的持续发生,故此上皮屏障进一步受损。

T2 型炎症因子能够通过降低胞间连接的密度,改变胞间连接蛋白成分的结构和构成比例,从而破坏上皮屏障的正常功能,如 IL-4 和 IL-13。体外研究发现外源 IL-4 处理后的原代人鼻上皮细胞(human nasal epithelial cell, HNEC)其 TJ 蛋白表达降低,如 Occludin、ZO-1 等^[28]。具体的调控机制尚不十分清楚,但已有一些研究发现 IL-4 可以通过上调组蛋白去乙酰化酶 1(histone deacetylase 1, HDAC1)来抑制 TWIK-相关钾通道 1(TWIK-related potassium channel-1, Trek1)的表达。Trek1(TWIK-Related K⁺ Channel 1)是双孔钾离

子通道(Two Pore-Domain Potassium Channels, K2P)家族的重要成员,对维持鼻上皮屏障功能至关重要。IL-4 诱导 HDAC1 表达上调与 Fas 启动子结合抑制上皮细胞基因转录,从而破坏 Trek 对上皮屏障功能的维护作用^[29]。体外实验还发现, IL-13 可以通过 JAK/STAT 信号通路降低 Cldn-8、Cldn-9、Cldn-16 的表达水平,进而影响 TJ 蛋白质组装,表现为 TJ 蛋白形成细胞内聚体,抑制 JAK/STAT 信号通路则能够消除 IL-13 的影响^[30]。

2.2.2 基底细胞增生与分化异常

鼻黏膜受损后上皮细胞进行修复和更替,试图恢复其原有的防御功能,未分化的基底细胞迁移至损伤部位进行增殖和分化^[31]。正常的基底细胞分化为多个细胞亚群,包括杯状细胞、纤毛和非纤毛柱状细胞^[32],而 NP 的基底细胞分化多样性减少,增殖动力学显著降低^[33]。研究显示 NP 上皮中 p63^+ 细胞和 Ki67^+ 细胞均明显增多,而增殖型细胞 $\text{p63}^+/\text{Ki67}^+$ 细胞百分比相较正常鼻黏膜降低,提示许多增殖型上皮失去了增殖活性,可能在有丝分裂结束后停滞然后转向细胞衰老。另外有研究报道 NP 上皮细胞周期 G1/S 期转换尤其受到抑制^[34]。除此之外,基底细胞/干细胞经典的标记物 p63^+ 在 NP 上皮多个细胞层面异位表达,提示上皮分化异常^[33]。Ordo-vas-Montanes 等^[32]发现 NP 的上皮基底细胞及其分化细胞中 T2 型炎症因子 IL-4 和 IL-13 在转录水平表达增加,且诱导 Wnt 途径特定的标志基因 CD44 表达上调。他们还检测出异常的基底细胞分化轨迹,并在功能上验证离体的基底细胞保留了免疫记忆能力,Wnt 信号通路可能在体内慢性 IL-4/IL-13 的暴露下持续激活,参与上皮重塑过程。Bonser 等^[19]发现抑制 Notch 或其配体 JAG 就可抑制 IL-13 驱动的杯状细胞化生,同时促进多种纤毛细胞标志物的表达(如 FOXJ1、DNAI2)。因此认为 IL-4 和 IL-13 可能通过诱导基底细胞 Wnt/Notch 途径影响基底细胞的增殖分化过程。

2.2.3 上皮细胞自噬增加

自噬在生物体内是一个动态的过程,参与蛋白质、糖类和脂质代谢等过程,维持细胞内稳态^[35]。自噬发生的标志是自噬体的形成,自噬体外膜与溶酶体融合后形成自噬溶酶体,将包裹在其中的物质降解,维持细胞稳态。当该过程抑制或过度激活则影响细胞的生理功能。目前自噬与 NP 的研究结论存在争议,有研究认为 NP 中出现自噬缺陷或自噬不充分^[36],而另有研究报道^[37],外源 IL-4 和 IL-13 促进鼻黏膜上皮细胞自噬体数量增加。但需注意的是,自噬包括了自噬体的形成以及自噬体与溶酶体的融合和降解,因此尚不能对 T2 型细胞因子参与 NP 上皮自噬调控下定论。考虑到典型的 T2 型细胞因子的参与,进一

步挖掘自噬调控 CRSwNP 的机制仍有较大的研究价值。

2.2.4 基底膜 基底膜是位于黏膜上皮细胞和其下方固有层之间的一种连续致密网状结构,主要由胶原蛋白、糖蛋白及蛋白多糖构成^[38]。基底膜增厚是 NP 异常重塑的典型表现,还被认为与嗜酸粒细胞增加成正相关^[39],哮喘患者的支气管黏膜也有相似的表现。在 CRS 黏膜组织中可以检测到基底膜中的胶原蛋白沉积,且以Ⅲ型和Ⅴ型胶原蛋白为主^[40]。IL-5 可提高嗜酸粒细胞穿过基底膜的迁移率,继而促嗜酸粒细胞诱导肌成纤维细胞形成并产生腱生蛋白、胶原蛋白,针对 IL-5 的单克隆抗体可抑制这一过程^[41]。目前胶原蛋白在基底膜与固有层表达水平的差异机制暂不完全清楚。

2.3 固有层

2.3.1 血管通透性改变 在 NP 组织中可见血管分布显著增多,内皮通透性增大^[42]。血管通透性增加导致血浆蛋白渗出,以此引起组织水肿、凝血和纤维蛋白沉积过程的激活,这些程序的启动也是宿主防御、限制感染和修复的关键基础。研究表明 IL-4 在血管内皮细胞中发挥促炎作用,诱导内皮细胞异常凋亡和更新,并增加血管内皮通透性。Skaria 等^[43]发现 Wnt5 在 IL-4 驱动的血管渗漏过程中起到重要作用。另外一项对人脐静脉内皮细胞的研究中发现 IL-4 和 IL-33 均下调 VE-cadherin 基因表达,引发血管内皮屏障损害和通透性增加^[44]。

2.3.2 细胞外基质异常降解 以胶原蛋白为代表的细胞外基质(extracellular matrix,ECM)蛋白在基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase,MMP)的作用下会发生降解,而金属蛋白酶组织抑制因子(tissue inhibitor of metalloproteinase,TIMP)可以抑制 MMP 的活性,二者之间相互平衡维持了正常鼻黏膜细胞外基质的稳态及功能正常^[45],MMPs 表达增加和 TIMPs 表达减少会使细胞外基质中的胶原纤维异常降解,造成间质组织疏松以及基底膜高渗进一步加重组织水肿,从而导致组织持续性受损。

MMPs 家族已分离鉴别出 26 个成员,被报道与 NP 组织重塑相关的 MMPs 主要有 MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-7、MMP-8、MMP-9、MMP-12^[46-47]。其中 MMP-9 的作用较为明确,在 NP 中的表达情况争议较小,其生理学作用主要是降解Ⅳ型、Ⅴ型胶原蛋白。鼻黏膜免疫荧光与组化染色实验显示 MMP-9 主要存在于基底细胞和 ECM 中,而相较于正常黏膜,MMP-9 在息肉组织的 ECM 中表达明显增加^[48],参与细胞外基质异常降解。另有研究发现 MMP-9 表达增加可造成钙黏蛋白 E(E-cadherin)表达减少,对息肉上皮细胞形

态维持产生不利影响。MMP-8 在降解Ⅰ型胶原中起核心作用,在 NP 组织中表达增加。MMP-9 能促进趋化因子 CXCL8 对 MMP-8 的调控激活过程^[49]。除此之外,有证据显示 MMP-1 在 NP 组织的 ECM 表达显著增加,而 MMP-2 与 MMP-7 表达水平存在争议,但近期研究结果更倾向于表达水平上调进而参与 NP 细胞外基质的异常降解^[50]。值得注意的是,嗜酸性 CRSwNP 中 MMP-7 和嗜酸细胞阳离子蛋白(eosinophil cationic protein,ECP)表达水平显著增加,既往有研究发现两者间存在呈正相关性。因此认为 NP 的内在分型差异可能是 MMP-7 表达水平不一致的原因。

T2 型细胞因子在部分 MMPs 表达调控中发挥了重要作用。例如,Li 等^[51]研究发现 IL-19 通过 ERK 和 NF- κ B 信号通路上调 MMP-9 的表达,而 T2 型细胞因子 IL-13 能够促进 IL-19 的产生,从而间接参与 MMP-9 的表达调控。IL-4、IL-13 及转化生长因子- β (TGF- β)1 通过 ERK 和 STAT6 信号途径激活上皮细胞产生骨膜蛋白,骨膜蛋白进而诱导成纤维细胞表达 MMPs (包括 MMP-3、MMP-7、MMP-8、MMP-9),诱导上皮细胞表达 MMP-9^[47]。此外,骨膜蛋白还可经 NF- κ B 通路激活上皮细胞产生 TSLP,诱导 T2 型细胞表达 IL-4、IL-13^[52],形成正反馈的炎症网络。

研究证实 NP 组织中 TIMP-1、TIMP-2 及 TIMP-4 表达量降低^[53]。Mudd 等^[54]在一项对 CRS 患者的研究中发现 MMP-9/TIMP-1 比值在息肉组织中升高。这些研究结果提示,NP 黏膜下组织中的 TIMPs 不足以抵抗过多 MMPs 降解细胞外基质的过程从而导致组织异常重塑。近年来,越来越多的研究发现 T2 型炎症因子可能调控 TIMPs 表达下调,例如,鼻上皮细胞和巨噬细胞分泌和释放冷诱导 RNA 结合蛋白(cold induced RNA binding protein,CIRP),CRIP 与细胞表面 Toll 样受体 4(TLR4)结合诱导 MMPs 产生,同时抑制 TIMP-1 的产生,而 T2 型炎症因子 IL-4 和 IL-13 能够促进 CRIP 蛋白的产生和分泌^[48]。

2.3.3 纤维蛋白沉积 正常生理活动时凝血-纤溶系统平衡,维持组织环境稳态。凝血系统的凝血酶作用于纤维蛋白原释放纤维蛋白单体,同时激活凝血因子ⅩⅢ使纤维蛋白单体相互连接形成多聚体,并彼此交织成网,将血浆蛋白等捕获在内。纤溶系统的组织纤溶酶原激活剂(tissue plasminogen activator,t-PA)和尿激酶纤溶酶原激活剂(urokinase plasminogen activator,u-PA)可活化纤溶酶,溶解纤维蛋白^[55]。Takabayashi 等^[56]发现 NP 组织凝血-纤溶平衡紊乱,纤维蛋白异常沉积,丰富的纤维蛋白网络捕获过多的血浆蛋白加重黏膜下组织水肿。NP 中凝血因子ⅩⅢ显著增加,t-PA 水平

显著降低,且 t-PA 表达与 ECP 呈负相关,提示 T2 型炎症可能调节 t-PA 表达,IL-4、IL-13 以剂量依赖方式下调 t-PA 表达,由于增多的凝血因子促进纤维蛋白沉积,而起到纤溶作用的 t-PA 被抑制,导致 NP 黏膜下纤维蛋白过度沉积。堆积的纤维蛋白可促进单核细胞表达 IL-1 β 和 TNF- α ,促内皮细胞和成纤维细胞产生趋化因子 CXCL8 和 CCL2,招募其他炎性细胞和巨噬细胞迁移至黏膜下基质,而巨噬细胞继续生成凝血因子 X Ⅲ进一步破坏黏膜下凝血-纤溶系统平衡^[57]。T2 型炎症在上述病理学过程中形成正循环网络,维持黏膜下的炎性反应,加剧黏膜下组织重塑。

3 非 T2 型炎症反应参与 NP 组织重塑

CRSwNP 患者表现出多样化的免疫谱系,具有不同炎症模式和组织重塑特征^[58]。目前,西方人群患者以 T2 型炎症模式为主导,而亚洲 CRSwNP 患者主要呈现非 T2 炎症内型^[59]。我国患者的炎症内型在不同地区之间也存在差异,中国南方地区患者以 T1/T3 内型为主要特征,而北方地区患者表现为 T2/T1/T3 混合模式^[60]。非 T2 型 NP 的黏膜以中性粒细胞炎症模式为特征,包括基于辅助型 T 细胞 1(T helper 1 cell, Th1 cell)的 T1 型免疫炎症和基于辅助型 T 细胞 17(T helper 17 cell, Th17 cell)的 T3 型免疫炎症。病原体或刺激物被识别后上皮细胞分泌干扰素(interferon, IFN)- γ 诱导 Th1 细胞分化并分泌 IFN- γ 和 IL-2,激活 T1 型炎症免疫。上皮细胞释放的 IL-6 促使 Th17 和辅助型 T 细胞 22(T helper 22 cell, Th22 cell)分化, Th17 细胞分泌 IL-17 和 IL-22, Th22 细胞释放 IL-22,同时上皮细胞分泌 IL-8 募集中性粒细胞并释放 IL-1 β 、IL-6、IL-18 和髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)参与激活 T3 型炎症反应。既往研究表明,这些非 T2 型炎症反应在 NP 的发生发展及组织重塑的过程中也发挥了重要作用。

与 T2 型 NP 比较,非 T2 型息肉具有杯状细胞增生、上皮-间充质转化(Epithelial-mesenchymal transition, EMT)的特点^[40]。例如,非 T2 型 NP 中,IL-17A 通过上皮细胞中的 act1 信号通路诱导 MUC5AC 表达和杯状细胞增生^[61]。另外,IL-17A 介导的黏蛋白 MUC5AC 表达上调也可能是 T3 型 NP 患者具有严重的流脓涕症状的原因之一^[59]。EMT 是极化上皮细胞向间充质细胞表型的转化,导致上皮细胞形态、细胞间连接和细胞极性的减少或丧失。体外实验发现 IFN- γ 和 TGF- β 能够有效降低 E-钙黏蛋白和 β -连环蛋白的表达水平,同时使间充质标志性蛋白(人 α 平滑肌肌动蛋白和波形蛋白)表达增加^[62],进而诱导 EMT 的发生。另外,非 T2 型息肉的上皮层与细胞外基质中炎性细胞

中明显过表达高迁移率蛋白 1(high mobility group box 1, HMGB1),它可以诱导上皮细胞间连接(如 N-钙粘蛋白和波形蛋白等)的表达下调从而促进息肉上皮 EMT 的发生^[63]。巴罗等^[58]研究发现在高表达 IL-17 的 T3 型 NP 中,与组织重塑密切相关的因子 TGF- β 及 MMP-7 表达显著上调,这可能是诱发 EMT 发生的分子机制。上述 IL-17A、TGF- β 、IFN- γ 等非 T2 型炎症因子参与 NP 局部黏膜组织重塑,导致与 T2 内型不完全相同的重塑表现。

值得关注的是,一些患者呈现为混合炎症内型,不同分型的炎症在黏膜重塑过程中共同发挥作用。例如, Th17 细胞因子 IL-17 和 TGF- β 能够增强 NP 中 T2 细胞因子的表达^[64]。小鼠模型实验发现 IL-33 诱导的中性粒细胞能够选择性产生 T2 炎症因子(IL-4、IL-5、IL-9 和 IL-13),从而加强过敏性气道中 T2 炎症的发展^[65]。相反, T2 炎症因子 IL-4 和 IL-13 刺激 NP 细胞可以抑制 Th17 因子的产生,这种抑制作用在小鼠哮喘模型、特应性皮炎模型和体外细胞培养中都得到了一致的结果^[64]。似乎 T2 与 T3 型炎症相互作用更利于 T2 炎症反应的发展。除伴嗜酸粒细胞增多的 T2 型息肉,研究发现以 T3 炎症亚型为主(伴 IL-17、IL-22、IL-8 表达增加)的息肉也具有难治性的特点^[66]。这使得 T2 和 T3 型炎症之间相互作用变得更加值得探究。

4 小结

慢性鼻窦炎伴 NP 受到复杂的炎症网络调控。T2 型炎症网络在其中扮演着重要的角色,一方面 T2 型炎症网络能够直接破坏上皮物理屏障,同时抑制上皮产生保护介质。另一方面炎症诱导还会引发组织异常重塑,其过程可以概括为:当鼻腔黏膜上皮受到吸入鼻腔内的病原体、抗原等刺激时,会产生一系列促 T2 型细胞因子,如 TSLP、IL-25 和 IL-33 等。这些炎症因子进一步激活黏膜下的 T2 型炎症细胞,随后嗜酸粒细胞、肥大细胞及树突状细胞被招募至黏膜下,并释放大量的 T2 型细胞因子。这些广泛的 T2 型炎症因子和细胞相互作用,构建成一个复杂的炎症网络,进一步加剧组织的异常重塑。

近年来,靶向特定炎症介质的单克隆抗体成为 CRSwNP 治疗研究的热点。这些单抗精准靶向的作用方式使得我们需要了解 CRSwNP 核心的作用机制,于是推动了 NP“内在型”的分类方法。目前应用较广泛的是以炎症类型划分的内在型,如 T1、T2 及 T3 型。内在型的提出不仅帮助鼻科医生更好的为患者提供特异的个性化治疗方案,还推动了靶向治疗研究的进展。但是,仍有很多重要问题亟待解决。例如,不同炎症内型 NP 的重塑机制各自独立还是相互重叠? 上皮基底细胞的异常分化等

组织异常重塑表现是炎症的因还是果?使用靶向单抗药物后仍复发的原因是什么?这些问题仍没有确切的答案。鉴于 CRSwNP 的高患病率、高治疗成本,必须积极探索炎症与息肉发生的关系,以期准确把握患者的分型并优化诊疗策略,甚至寻求疗效更佳的治疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, et al. EUPORA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma [J]. *Allergy*, 2019, 74(12): 2312-2319.
- [3] Zhao Y, Chen JR, Hao Y, et al. Predicting the recurrence of chronic rhinosinusitis with nasal polyps using nasal microbiota [J]. *Allergy*, 2022, 77(2): 540-549.
- [4] Laidlaw TM, Mullol J, Woessner KM, et al. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9(3): 1133-1141.
- [5] Dong X, Ding M, Zhang JJ, et al. Involvement and therapeutic implications of airway epithelial barrier dysfunction in type 2 inflammation of asthma [J]. *Chin Med J*, 2022, 135(5): 519-531.
- [6] Stern J, Pier J, Litonjua AA. Asthma epidemiology and risk factors [J]. *Semin Immunopathol*, 2020, 42(1): 5-15.
- [7] Hellings PW, Verhoeven E, Fokkens WJ. State-of-the-art overview on biological treatment for CRSwNP [J]. *Rhinology*, 2021, 59(2): 151-163.
- [8] Lee HY, Pyo JS, Kim SJ. Distinct patterns of tissue remodeling and their prognostic role in chronic rhinosinusitis [J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2021, 83(6): 457-463.
- [9] Bankova LG, Barrett NA. Epithelial cell function and remodeling in nasal polyposis [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2020, 124(4): 333-341.
- [10] 王晓燕, 孟一帆, 王成硕, 等. 慢性鼻窦炎钩突内外侧面黏膜组织病理学差异 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 36(2): 95-100.
- [11] Kato A, Peters AT, Stevens WW, et al. Endotypes of chronic rhinosinusitis: Relationships to disease phenotypes, pathogenesis, clinical findings, and treatment approaches [J]. *Allergy*, 2022, 77(3): 812-826.
- [12] 司马宇彤, 赵妍, 矫健, 等. 以慢性鼻窦炎内在型为导向的临床治疗选择 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2023, 37(11): 902-908.
- [13] Kato A, Schleimer RP, Bleier BS. Mechanisms and pathogenesis of chronic rhinosinusitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 149(5): 1491-1503.
- [14] 张罗. 生物制剂治疗慢性鼻窦炎鼻息肉的现状和展望 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2023, 37(11): 853-855.
- [15] 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.
- [16] Zhao RW, Guo ZQ, Dong WY, et al. Effects of PM_{2.5} on mucus secretion and tissue remodeling in a rabbit model of chronic rhinosinusitis [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2018, 8(11): 1349-1355.
- [17] Okuda K, Chen G, Subramani DB, et al. Localization of secretory mucins MUC5AC and MUC5B in normal/healthy human airways [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199(6): 715-727.
- [18] Liu L, Yan C, Tao S. Association of MUC₂, MUC5AC and MUC5B genes with the recurrence of nasal polyps [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(2): 1808-1814.
- [19] Bonser LR, Erle DJ. Airway mucus and asthma: the role of MUC5AC and MUC5B [J]. *J Clin Med*, 2017, 6(12): 112.
- [20] Liu J, Li YY, Andiappan AK, et al. Role of IL-13R α 2 in modulating IL-13-induced MUC5AC and ciliary changes in healthy and CRSwNP mucosa [J]. *Allergy*, 2018, 73(8): 1673-1685.
- [21] Xu X, Li JY, Zhang Y, et al. Arachidonic acid 15-lipoxygenase: effects of its expression, metabolites, and genetic and epigenetic variations on airway inflammation [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2021, 13(5): 684-696.
- [22] Zi XX, Guan WJ, Peng Y, et al. An integrated analysis of radial spoke head and outer dynein arm protein defects and ciliogenesis abnormality in nasal polyps [J]. *Front Genet*, 2019, 10: 1083.
- [23] Seibold MA. Interleukin-13 stimulation reveals the cellular and functional plasticity of the airway epithelium [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2018, 15(Suppl 2): S98-S102.
- [24] 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 [J]. *Allergy*, 2019, 74(1): 131-140.
- [25] Sugimoto K, Chiba H. The claudin-transcription factor signaling pathway [J]. *Tissue Barriers*, 2021, 9(3): 1908109.
- [26] Kolchakova D, Moten D, Batsalova T, et al. Tight junction protein claudin-12 is involved in cell migration during metastasis [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(5): 636.
- [27] Jiao J, Wang C, Zhang L. Epithelial physical barrier defects in chronic rhinosinusitis [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2019, 15(6): 679-688.
- [28] Soyka MB, Wawrzyniak P, Eiwegger T, et al. Defective epithelial barrier in chronic rhinosinusitis; the regulation of tight junctions by IFN- γ and IL-4 [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 130(5): 1087-1096. e10.
- [29] Jiang J, Liu JQ, Li J, et al. Trekl1 contributes to maintaining nasal epithelial barrier integrity [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 9191.

- [30] Schmidt H, Braubach P, Schilpp C, et al. IL-13 impairs tight junctions in airway epithelia[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13):3222.
- [31] Klimek L, Koennecke M, Mullol J, et al. A possible role of stem cells in nasal polyposis[J]. *Allergy*, 2017, 72(12):1868-1873.
- [32] Ordovas-Montanes J, Dwyer DF, Nyquist SK, et al. Allergic inflammatory memory in human respiratory epithelial progenitor cells [J]. *Nature*, 2018, 560(7720):649-654.
- [33] Zhao L, Li YY, Li CW, et al. Increase of poorly proliferated p63⁺/Ki67⁺ basal cells forming multiple layers in the aberrant remodeled epithelium in nasal polyps [J]. *Allergy*, 2017, 72(6):975-984.
- [34] Li LY, Zhou YT, Sun L, et al. Downregulation of MCM2 contributes to the reduced growth potential of epithelial progenitor cells in chronic nasal inflammation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147(5):1966-1973. e3.
- [35] Mattson MP, Arumugam TV. Hallmarks of brain aging: adaptive and pathological modification by metabolic states[J]. *Cell Metab*, 2018, 27(6):1176-1199.
- [36] Wang BF, Cao PP, Wang ZC, et al. Interferon- γ -induced insufficient autophagy contributes to p62-dependent apoptosis of epithelial cells in chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *Allergy*, 2017, 72(9):1384-1397.
- [37] 赵妍, 王月, 矫健, 等. 2 型细胞因子白细胞介素 4 和白细胞介素 13 对慢性鼻窦炎伴鼻息肉中鼻黏膜上皮细胞自噬的影响[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2022, 29(8):511-515.
- [38] Amirapu S, Biswas K, Radcliff FJ, et al. Sinonasal tissue remodelling during chronic rhinosinusitis[J]. *Int J Otolaryngol*, 2021, 2021:7428955.
- [39] Kuhar HN, Tajudeen BA, Mahdavinia M, et al. Inflammatory infiltrate and mucosal remodeling in chronic rhinosinusitis with and without polyps: structured histopathologic analysis[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2017, 7(7):679-689.
- [40] Lee K, Tai JH, Lee SH, et al. Advances in the knowledge of the underlying airway remodeling mechanisms in chronic rhinosinusitis based on the endotypes: a review[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2):910.
- [41] Flood-Page P, Menzies-Gow A, Phipps S, et al. Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics [J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(7):1029-1036.
- [42] Khurana N, Pulsipher A, Jedrzkiewicz J, et al. Inflammation-driven vascular dysregulation in chronic rhinosinusitis[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2021, 11(6):976-983.
- [43] Skaria T, Burgener J, Bachli E, et al. IL-4 causes hyperpermeability of vascular endothelial cells through Wnt5A signaling [J]. *PLoS One*, 2016, 11(5):e0156002.
- [44] Chalubinski M, Wojdan K, Luczak E, et al. IL-33 and IL-4 impair barrier functions of human vascular endothelium via different mechanisms[J]. *Vascul Pharmacol*, 2015, 73:57-63.
- [45] Suzuki M, Ramezani M, Cooksley C, et al. Sirtuin-1 controls poly(I:C)-dependent matrix metalloproteinase 9 activation in primary human nasal epithelial cells[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2018, 59(4):500-510.
- [46] Lygeros S, Danielides G, Kyriakopoulos GC, et al. Evaluation of MMP-12 expression in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis [J]. *Rhinology*, 2022, 60(1):39-46.
- [47] Du K, Wang M, Zhang N, et al. Involvement of the extracellular matrix proteins periostin and tenascin C in nasal polyp remodeling by regulating the expression of MMPs[J]. *Clin Transl Allergy*, 2021, 11(7):e12059.
- [48] Shi LL, Ma J, Deng YK, et al. Cold-inducible RNA-binding protein contributes to tissue remodeling in chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *Allergy*, 2021, 76(2):497-509.
- [49] Dinarte VRP, Santos ARDD, Araújo LF, et al. Polymorphisms in chronic rhinosinusitis with nasal polyps—a systematic review [J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2017, 83(6):705-711.
- [50] Yang LY, Li X, Li WT, et al. V γ 1⁺ γ δ T cells are correlated with increasing expression of eosinophil cationic protein and metalloproteinase-7 in chronic rhinosinusitis with nasal polyps inducing the formation of edema [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2017, 9(2):142-151.
- [51] Li X, Huang JC, Chen XH, et al. IL-19 induced by IL-13/IL-17A in the nasal epithelium of patients with chronic rhinosinusitis upregulates MMP-9 expression via ERK/NF- κ B signaling pathway [J]. *Clin Transl Allergy*, 2021, 11(1):e12003.
- [52] Wei Y, Ma RQ, Zhang J, et al. Excessive periostin expression and Th2 response in patients with nasal polyps: association with asthma [J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(12):6585-6597.
- [53] Guerra G, Testa D, Salzano FA, et al. Expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: etiopathogenesis and recurrence [J]. *Ear Nose Throat J*, 2021, 100(5_suppl):597S-605S.
- [54] Katainen E, Kostamo K, Virkkula P, et al. Local and systemic proteolytic responses in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis and asthma [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2015, 5(4):294-302.
- [55] Ismail AA, Shaker BT, Bajou K. The plasminogen-activator plasmin system in physiological and pathological angiogenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1):337.

- lateral adult choanal atresia: Transnasal endoscopic coblation assisted correction [J]. *Otolaryngol Case Rep*, 2022, 25:100489.
- [6] Wilcox LJ, Smith MM, de Alarcon A, et al. Use of steroid-eluting stents after endoscopic repair of choanal atresia; a case series with review [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2020, 129(10):1003-1010.
- [7] 谢利生, 黄正华, 李琦, 等. 鼻内镜下后鼻孔重建术治疗 46 例先天性后鼻孔闭锁患儿的疗效观察 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 33(8):742-745.
- [8] 娄凡, 明澄, 马静, 等. 低温等离子射频消融术治疗膜性闭锁为主的先天性后鼻孔闭锁临床分析 [J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2020, 27(10):595-597.
- [9] Hauser LJ, Turner JH, Chandra RK. Trends in the use of stents and drug-eluting stents in sinus surgery [J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2017, 50(3):565-571.
- [10] 娄凡, 明澄, 马静, 等. 全降解药物支架治疗先天性后鼻孔闭锁的疗效观察 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2021, 27(2):146-150.
- [11] Moreddu E, Rizzi M, Adil E, et al. International Pediatric Otolaryngology Group (IPOG) consensus recommendations: Diagnosis, pre-operative, operative and post-operative pediatric choanal atresia care [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2019, 123:151-155.
- [12] 卫静娟, 马静, 娄凡, 等. 先天性后鼻孔闭锁的研究进展 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2021, 27(1):119-122.

(收稿日期:2024-01-06)

(上接第 878 页)

- [56] Takabayashi T, Kato A, Peters AT, et al. Excessive fibrin deposition in nasal polyps caused by fibrinolytic impairment through reduction of tissue plasminogen activator expression [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(1):49-57.
- [57] Takabayashi T, Kato A, Peters AT, et al. Increased expression of factor XIII-a in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132(3):584-592. e4.
- [58] 巴罗, 杜进涛, 蔡舜玉, 等. 不同免疫表型鼻息肉中黏膜炎症模式与组织重塑特征 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 30(16):1302-1307.
- [59] Stevens WW, Peters AT, Tan BK, et al. Associations between inflammatory endotypes and clinical presentations in chronic rhinosinusitis [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7(8):2812-2820. e3.
- [60] Wang XD, Zhang N, Bo MY, 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.
- [61] Xia WT, Bai J, Wu XM, et al. Interleukin-17A promotes MUC5AC expression and goblet cell hyperplasia in nasal polyps via the Act1-mediated pathway [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6):e98915.
- [62] Lee MY, Kim DW, 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(3):601-611.
- [63] Ryu G, Mo JH, Shin HW. Epithelial-to-mesenchymal transition in neutrophilic chronic rhinosinusitis [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2021, 21(1):30-37.
- [64] Wang M, Zhang N, Zheng M, et al. Cross-talk between TH2 and TH17 pathways in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 144(5):1254-1264.
- [65] Sun B, Zhu LN, Tao YL, et al. Characterization and allergic role of IL-33-induced neutrophil polarization [J]. *Cell Mol Immunol*, 2018, 15(8):782-793.
- [66] 张书剑, 张宇玲, 赵丽敏, 等. 难治性鼻息肉 Th17 细胞亚型鉴定、分化以及调节机制的进展研究 [J]. *国际耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 46(2):80-83.

(收稿日期:2023-05-12 修回日期:2023-12-12)