

· 综述 ·

鼻息肉发病机制中上皮钠通道作用的研究现状

李祥翠 综述, 李吉平 审校

(上海交通大学医学院附属仁济医院 耳鼻咽喉头颈外科, 上海 200127)

关键词: 鼻息肉; 上皮钠通道; 研究

中图分类号: R765.4

文献标识码: C

文章编号: 1007-1520(2011)05-0398-03

伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎是耳鼻咽喉科常见病, 发病率高达1%~4%^[1], 手术后复发倾向强。即使行鼻内镜手术后, 其复发率仍高达20%~40%。其发病机制至今未明, 目前认为是慢性感染等多因素共同导致的包含组织水肿、炎性细胞浸润和腺体增生扩张的病变。组织水肿是所有伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎发生发展中常见的病理现象, 了解鼻黏膜水肿机制对于探讨鼻息肉的发病机制、诊断和治疗具有重要意义。本文从上皮钠离子通道角度来探讨鼻黏膜水肿的成因及其与鼻息肉发病的关系。

1 鼻腔上皮钠通道蛋白的表达与作用

上皮细胞钠通道(epithelial sodium channel, ENaC)是贯穿于细胞膜两侧的大分子物质, 其启闭直接影响细胞膜两侧的钠离子浓度。分子生物学研究证实培养的人呼吸道上皮细胞可检测到Na⁺通道 α 亚型mRNA的表达^[2], 国外学者应用膜片钳技术已记录到了不同亚型Na⁺通道^[3]。近来有研究发现^[4]人鼻黏膜上皮有 δ -ENaC($\delta 1$ -ENaC)亚基表达, 且 δ 亚基与 α 亚基的表达量一致, 该研究应用Ussing室宏观电生理测量方法研究发现人鼻黏膜上皮中大部分Na⁺转运由 δ -ENaC介导。既往资料显示ENaC复合体由4个亚单位($\alpha_2\beta_1\gamma_1$)组成, 但是Staruschenko等^[5]应用荧光共振能量转移技术测定

功能性的ENaC复合体却包含9个亚单位($\alpha_3\beta_3\gamma_3$), 所以ENaC在不同组织的表达亚基的总量和化学算法有待进一步的研究。根据是否能被阿米洛利阻断, ENaC可分为Amiloride敏感型和非Amiloride敏感型。张欣欣等^[6]通过膜片钳技术研究表明鼻黏膜上皮细胞大部分ENaC通道可被Amiloride抑制, 是Amiloride敏感型的Na⁺通道, 只有少部分对Amiloride不敏感。

鼻黏膜的特殊性在于其表面覆盖一层呼吸道表面液体(airway surface liquid, ASL), ASL的厚度和性质保持稳定。已有研究表明ENaC分布在各级呼吸道(从鼻咽到细支气管)上皮细胞的腔顶面^[7]。Song等^[8]首次应用共聚焦显微镜对人及猪的呼吸道上皮ASL厚度进行测定发现, 正常状态下鼻黏膜ASL厚为(8.0±0.5) μm , Amiloride抑制ENaC活性后鼻黏膜ASL厚为(8.4±0.4) μm , 由此可以推断在正常情况下, ENaC受鼻黏膜局部因子的调节, 参与维持鼻黏膜ASL的厚度和稳定性。鼻黏膜ASL厚度和稳定性的改变将导致鼻黏膜各种病变: ASL的鼻黏膜黏液分泌减少, ASL变薄, 影响黏液-纤毛毯的功能, 引起鼻炎、鼻窦炎; 鼻黏膜黏液分泌增多, ASL变厚, 鼻腔表面大量清水样鼻涕, 黏膜水肿, 甚至息肉样变, 所以ENaC鼻黏膜组织水肿过程中扮演重要的角色, 对其进一步的研究有助于了解鼻黏膜水肿及鼻息肉的发病机制。

2 ENaC 参与鼻息肉发病机制的作用研究

Yasuda 等^[9]通过 real-time PCR 检测鼻息肉组与鼻窦组黏膜 ENaC-mRNA 表达显示两组 mRNA 表达均为 $\alpha > \beta > \gamma$, 且鼻息肉组 γ -mRNA 表达显著高于鼻窦黏膜组, 由此可推断鼻息肉黏膜上皮细胞中 ENaC 异常。江一鸣等^[10]首次通过将新鲜的活体组织制成冰冻切片后行免疫荧光染色, 激光共聚焦显微镜下记录荧光相对表达量来比较鼻息肉与正常中鼻甲黏膜 ENaC 的表达, 发现鼻息肉组 ENaC 免疫荧光相对表达量显著高于正常中鼻甲黏膜组; 通过 RT-PCR 检测两组 ENaC- α 、 β 、 γ -mRNA 的表达发现两组 ENaC-mRNA 的表达均为 $\alpha > \beta > \gamma$, 且鼻息肉组显著高于正常中鼻甲黏膜组, 这与 Yasuda 等^[9]的研究一致。该研究还发现, 鼻息肉组 ENaC 蛋白的相对表达量与 ENaC- α 、 β 、 γ -mRNA 的表达均呈正相关, 由此推断, ENaC 蛋白及 ENaC- α 、 β 、 γ mRNA 在鼻息肉黏膜中的表达均上调, 且二者具有同步性, 进一步从活体角度证实 ENaC 蛋白表达在鼻息肉黏膜上调, 而这种上调可能造成黏膜下水肿, 导致的鼻息肉形成。

1993 年 Smith 等^[11]研究发现, 鼻黏膜 ENaC 异常改变, 能使 Na^+ 回吸收增多且同时携带水分子进入组织间液, 导致组织水肿, 由此推断 Na^+ 回吸收增多与鼻黏膜组织水肿有着密切联系。Bernstein 等^[12]应用 Ussing 室宏观电生理测量方法研究发现, 鼻息肉黏膜 ENaC 介导的平衡短路电流 (Short circuit current, I_{sc}) 显著高于下鼻甲上皮细胞, 故认为鼻息肉上皮细胞 Na^+ 回吸收显著大于下鼻甲上皮细胞, 由此推测 Na^+ 通道在鼻息肉黏膜组织水肿形成中起重要作用。Chinet 等^[13]认为, 鼻上皮细胞膜 ENaC 的电生理改变如电导增高, 开放概率增加, 以及发生率增多可以导致 Na^+ 回吸收增多。Zhang 等^[14]采用细胞贴附式膜片钳技术对无血清气-液界面培养的鼻源性鼾症患者下鼻甲和鼻息肉上皮细胞进行对比研究, 发现鼻息肉上皮细胞的开放概率显著高于下鼻甲上皮细胞, 进一步证实 ENaC 开放概率的增

高是鼻息肉形成和长大的重要原因之一。另外, Yasuda 等^[9]通过测定苯甲酰胺敏感的 I_{sc} (benzamil-sensitive I_{sc}) 比较鼻息肉黏膜与鼻窦黏膜 ENaC 介导的 Na^+ 吸收特性, 发现鼻息肉 I_{sc} 显著高于鼻窦, 说明鼻息肉黏膜 Na^+ 吸收显著高于鼻窦黏膜。由此可知, 鼻腔局部微环境异常改变, 可导致鼻黏膜 ENaC 的异常, 引起鼻黏膜组织水肿, 并最终参与了鼻息肉的形成和生长。但是以上研究均基于体外培养细胞的研究, 由于体外培养的细胞丧失了生理环境, 可能表达不同于活体的表型, 离子通道是否在活体中具备调节液体稳态的功能有待进一步的研究。

Bangel 等^[15]通过 RT-PCR 和 Western blot 技术在基因和蛋白水平研究表明在 CF 患者的鼻黏膜上皮细胞的钠离子的高吸收原因是 ENaC 各亚单位表达的异常。近来研究表明^[16]通过特异的反义寡核苷酸 (AON) 与 ENaC 基因的结合可以抑制 ENaC 蛋白在 CF 与非 CF 患者的组织上表达, 从而降低组织对钠、水的吸收, 进一步证实鼻息肉的形成与 ENaC 的异常改变存在关联。Passali 等^[17]应用可阻断 ENaC 的 amiloride (速尿) 喷鼻剂治疗鼻黏膜高度水肿伴有阻塞症状的鼻高反应患者, 局部喷鼻给药治疗 3 个月, 鼻塞症状明显减轻了, 随访 3 年未见有鼻息肉的发生, 在临床上进一步印证 ENaC 与鼻黏膜组织水肿的相关性。

综上所述, ENaC 蛋白在鼻息肉形成过程可能是由其电生理功能, 蛋白质的表达水平或者通道激活等多因素共同调控的结果, 具体机制有待进一步的研究。

3 鼻息肉上皮钠通道研究存在的主要问题

迄今为止, ENaC 在鼻黏膜中表达的研究主要集中在原代培养鼻黏膜上皮细胞的研究上, 但是 ENaC 蛋白的表达很容易受局部环境的影响, 体外培养的细胞丧失了生理环境, 可能表达不同于活体的表型, 故体外培养条件下的 ENaC 蛋白的表达与活体内的表达是否一致有待进一步的研究。此外, ENaC 蛋白的表达包括转录、翻译、翻译后调节机制、囊泡转运、胞膜上的插入等过程,

目前的研究仅限于 ENaC 蛋白 mRNA, ENaC 总蛋白量以及其在胞膜上的定位, 对于其转录后调节机制以及插入胞膜上 ENaC 蛋白是否具有功能活性还有待进一步的研究, 而且对于人鼻黏膜 ENaC 主要集中在 α 、 β 、 γ -ENaC 亚基的研究, 鼻息肉的形成是否与 δ -ENaC 亚基的表达有关亦有待进一步的研究。

总之, ENaC 对维持鼻黏膜的水钠平衡、保持鼻腔表面的液体平衡起着重要的作用。ENaC 的基因、蛋白质表达或者其电生理功能的改变是鼻黏膜水肿的重要原因, 也是鼻息肉形成的可能原因之一。对于鼻腔中 ENaC 的分子生物学特性以及其功能、调控机制的深入认识, 不仅有助于对以钠、水代谢障碍为主要特征的鼻息肉的发病机理研究, 而且也治疗该病及呼吸道高分分泌疾病提供了一个新的突破点。

参考文献:

- [1] Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, et al. Nasal polyposis: from cytokines to growth [J]. *Am J Rhinol*, 2000, 14(5): 279 - 290.
- [2] Kunzelmann K, Kathöfer S, Hipper A, et al. Culture-dependent expression of Na^+ conductance in airway epithelial cells [J]. *Pflügers Arch*, 1996, 431(4): 578 - 586.
- [3] Chinnet TC, Fullton JM, Yankaskas JR, et al. Sodium-permeable channels in the apical membrane of human nasal epithelial cells [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 1993, 265(4 Pt 1): 1050 - 1060.
- [4] Bangel-Ruland N, Sobczak K, Christmann T, et al. Characterization of the epithelial sodium channel delta-subunit in human nasal epithelium [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2010, 42(4): 498 - 505.
- [5] Staruschenko A, Medina JL, Patel P, et al. Fluorescence resonance energy transfer analysis of subunit stoichiometry of the epithelial Na^+ channel [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(26): 27729 - 27734.
- [6] 张欣欣, 郭永清, 董震. 人鼻黏膜上皮细胞 Na^+ 通道的初步研究 [J]. *中华耳鼻咽喉科杂志*, 1999, 34(5): 299 - 301.
- [7] Rochelle LG, Li DC, Ye H, et al. Distribution of ion transport mRNAs throughout murine nose and lung [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2000, 279(1): 14 - 24.
- [8] Song Y, Namkung W, Nielson DW, et al. Airway surface liquid depth measured in ex vivo fragments of pig and human trachea: dependence on Na^+ and Cl^- channel function [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2009, 297(6): 1131 - 1140.
- [9] Yasuda M, Niisato N, Miyazaki H, et al. Epithelial Na^+ channel and ion transport in human nasal polyp and paranasal sinus mucosa [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 362(3): 753 - 758.
- [10] 江一鸣, 李吉平, 张淳, 等. 鼻黏膜中上皮钠通道蛋白表达的研究 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2009, 44(10): 861 - 865.
- [11] Smith JJ, Welsh MJ. Fluid and electrolyte transport by cultured human airway epithelial [J]. *J Clin Invest*, 1993, 91(4): 1590 - 1597.
- [12] Bernstein JM, Yankaskas JR. Increased ion transport in cultured nasal polyp epithelial cells [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1994, 120(9): 993 - 996.
- [13] Chinnet TC, Fullton JM, Yankaskas JR, et al. Mechanism of sodium hyperabsorption in cultured cystic fibrosis nasal epithelium: a patch-clamp study [J]. *Am J Physiol*, 1994, 226(4 Pt 1): 1061 - 1068.
- [14] Zhang X, Guo Y, Zhang W, et al. Primary study of Na^+ channels in the epithelial cells of nasal polyps and of the effect of IL-1 beta on Na^+ channels [J]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*, 2000, 35(5): 359 - 362.
- [15] Bangel N, Dahlhoff C, Sobczak K, et al. Upregulated expression of ENaC in human CF nasal epithelium [J]. *J Cyst Fibros*, 2008, 7(3): 197 - 205.
- [16] Sobczak K, Bangel-Ruland N, Semmler J, et al. Antisense oligonucleotides for therapy of cystic fibrosis. Inhibition of sodium absorption mediated by ENaC in nasal epithelial cells [J]. *HNO*, 2009, 57(11): 1106 - 1112.
- [17] Passali D, Bellussi L, Lauriello M, et al. Can the recurrence of nasal polyposis be prevented A new therapeutic approach [J]. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 1995, 15(2): 91 - 100.

(修回日期: 2011-08-13)