

细菌超抗原对慢性鼻-鼻窦炎中 辅助性 T 淋巴细胞的作用

申 迹¹综述, 项锦银¹, 寇 巍², 洪苏玲²审校

(1. 重庆市长寿区人民医院 耳鼻咽喉科, 四川 重庆 401220; 2. 重庆医科大学附属第一医院 耳鼻咽喉头颈外科, 四川 重庆 400016)

关键词: 金黄色葡萄球菌超抗原; 慢性鼻-鼻窦炎; 辅助性 T 淋巴细胞

中图分类号: R765.4

文献标识码: C

文章编号: 1007-1520(2012)01-0078-03

慢性鼻-鼻窦炎 (chronic rhino-sinusitis, CRS) 是鼻腔-鼻窦黏膜的慢性炎症性疾病^[1], 其患病率呈逐年递增之势, 给人们生活质量及身体健康带来严重影响, 同时也给社会造成沉重的经济负担^[2-3]。因此, 针对 CRS 发病机制的研究, 开发更有效的治疗手段, 是降低 CRS 危害的根本途径。Schurbert 等^[4]研究发现, 金黄色葡萄球菌超抗原可以激活并增殖辅助性 T 淋巴细胞, 产生相应的细胞因子、炎性介质, 引发炎症级联反应, 导致鼻腔-鼻窦黏膜炎性水肿, 组织重塑, 是 CRS 发病的重要原因。

1 超抗原作用机制

金黄色葡萄球菌 (staphylococcus aureus, S. aureus) 是一类条件致病菌, 广泛分布于人体, 尤其是鼻前庭。S. aureus 所分泌的超抗原 (superantigen, SAg) 作为一种特殊的抗原, 具有高效的免疫调节功能。SAg 不需抗原提呈细胞加工处理, 可依赖于抗原提呈细胞表面主要组织相容性复合物 (major histocompatibility complex, MHC) II 类分子的递呈, SAg 非限制性地结合在 MHC II 类分子肽结合槽的外部形成 MHC II-SAg 复合体, 进而与 T 淋巴细胞受体 (T lymphocyte receptor, TCR) V β 区外侧部结合激活 T 淋巴细胞, 此种形式与 TCR 的亲和力低, 利于 SAg 激活 1 个 T 淋巴细胞后即与 TCR 解离, 随

后去结合其他 T 淋巴细胞的 TCR, 保证了少量的 SAg 即可激活大量的 T 淋巴细胞。此外, SAg 还能够独立于 MHC II 类分子的递呈作用, 而直接激活 TCR $\gamma\delta$ + T 淋巴细胞, 或者在 MHC I 类分子的递呈作用下激活 T 淋巴细胞, 从而不受 MHC-II 分子多态性的限制, 诱导 T 淋巴细胞产生大量的细胞因子、炎性介质, 引发炎症级联反应, 导致鼻腔-鼻窦黏膜的慢性炎症性反应。而受制于 MHC II 的限制作用, 使得普通抗原仅能激活极少量的 T 淋巴细胞, 这一活化功能明显弱于 SAg 的活化功能, 从而赋予了 SAg 不同寻常的临床意义^[5-7]。

2 慢性鼻-鼻窦炎

慢性鼻-鼻窦炎是鼻腔-鼻窦黏膜的慢性炎症性疾病, 在辅助性 T 淋巴细胞亚群 (Th1, Th2) 功能失调的长期刺激下引起上皮损伤, 致使患者出现鼻塞、大量的鼻后鼻漏、面部疼痛、头昏、头痛和嗅觉减退或消失。其中慢性鼻-鼻窦炎不伴息肉 (chronic rhinosinusitis without nasal polyps, CRSsNP) 是以 Th1 偏倚为主的炎症模式, 组织形态学表现为鳞状上皮化生, 杯状细胞增多, 基底膜增厚明显, 胶原过量沉积, 鼻黏膜纤维化。而慢性鼻-鼻窦炎伴息肉 (chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP) 则是以 Th2 偏倚为主的炎症形态, 组织形态学表现为纤毛柱状上皮细胞毁损严重, 仅余少量单层上皮细胞, 基底膜增厚较 CRSsNP 轻, 表现为胶原

作者简介: 申 迹, 女, 主治医师。

通讯作者: 项锦银, Email: jishushen@gmail.com.

缺乏,假性囊泡的形成,其内伴有白蛋白、清蛋白的沉积。上述两者均有大量炎症细胞浸润^[8]。由于 CRSsNP 与 CRSwNP 具有鲜明的辅助性 T 淋巴细胞亚群偏倚特性,因此,对辅助性 T 淋巴细胞亚群失调的病因学研究一直以来都是鼻科学领域研究的焦点。

3 超抗原对慢性鼻-鼻窦炎中辅助性 T 淋巴细胞亚群的影响

S. aureus 所分泌的超抗原主要包括金黄色葡萄球菌肠毒素 A、E、G、毒性休克综合征毒素 1 (toxic shock syndrome toxin 1, TSST-1) 等,这些超抗原可导致黏膜炎症程度明显加重^[9-10]。在对特应性皮炎的研究中发现 SAg 进入皮肤,通过多克隆激活辅助性 T 细胞的方式参与局部免疫反应,形成 Th2 细胞依赖的炎症模式。与此同时,超抗原也通过与 MHC II 类分子结合激活抗原提呈细胞,释放细胞因子,进一步加重了局部的炎症反应^[11]。小鼠实验显示 SAg 能够募集大量炎症细胞在鼻黏膜聚集,使得鼻黏膜处于高度致敏状态,SAg-IgE 浓度显著升高,引起 Th2 细胞偏倚的炎症反应。在对 CRS 患者鼻腔分泌物的细菌培养中发现,有超过半数的 SAg 检出率,且其中过半的 SAg 阳性患者不止携带一种 SAg,而对照组中则未能检测到 SAg^[12-13]。

有学者进一步研究发现,白人 CRSwNP 患者中的 *S. aureus* 定植率两倍于 CRSsNP,并且 CRSwNP 中又以伴哮喘或阿司匹林耐受不良的患者 *S. aureus* 检出率高^[14]。SAg 能够诱导 CRSwNP 组织产生 SAg-IgE,激活 B 细胞并促进其转化为浆细胞,CRSwNP 组织中前列腺素 D2、白三烯、组胺浓度也在 SAg 的作用下显著增加^[15]。与此同时,CRSwNP 中 SAg 特异性结合的 T 淋巴细胞受体 V β 可变区也大量增加,Th2 细胞分泌的 IL-5、IL-1 β 、IL-4 等细胞因子的表达也与 SAg 表达呈正相关。接受鼻内镜手术的 CRSwNP 患者中大约 37% 的患者 SAg-IgE 阳性表达,而且这部分患者亦表现为 Th2 细胞偏倚的炎症模式,SAg-IgE、总 IgE 蛋白浓度较非 SAg-IgE 阳性的 CRSwNP 组增加,也明显高于伴哮喘或阿司匹林耐受不良但 SAg-IgE 阴性的 CRSwNP 组^[16]。

在鼻黏膜中最常见的细菌为 *S. aureus*,通

过该菌产生 SAg 导致鼻黏膜损伤,激活 Th2 细胞偏倚为主的嗜酸性粒细胞性炎症,并上调 IL-5、IL-1 β 、IL-4 等 Th2 细胞的炎症介质、细胞因子,致使鼻腔-鼻窦炎迁延不愈,这也构成了 CRSwNP,尤其是伴有哮喘或阿司匹林耐受不良患者发病的病理基础。上述研究表明金黄色葡萄球菌超抗原是 CRSwNP 伴哮喘的重要病因,能促使 CRSwNP 呈现以 Th2 细胞偏倚为主的炎症模式。然而,这些研究成果是否也适用于国人 CRSwNP 患者,虽然国人 CRSwNP 患者主要表现为 Th1/Th17 混合性的炎症形态^[17-18],但以 Th2 偏倚为主的国人 CRSwNP 患者,尤其是伴有哮喘的该类患者,其 SAg-IgE 阳性者较总 IgE、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白 (Eosinophil cationic protein, ECP) 及 IL-5 蛋白浓度显著增高,这与在白种人中发现的趋势相符^[19]。

在 SAg 对脐带血单个核细胞 (cord blood mononuclear cells, CBMCs) 作用的研究中发现^[20],不同浓度的 SAg 均表现出促进辅助性 T 淋巴细胞增殖分化的作用。但在较低浓度下 SAg 刺激 CBMCs 主要分泌 Th1 细胞因子 IFN- γ 、TNF- α 等,这说明少量 SAg 在促进辅助性 T 淋巴细胞增殖的同时,主要诱导辅助性 T 淋巴细胞向 Th1 偏倚方向发展;而高浓度的 SAg 刺激 CBMCs 后,分泌 Th2 细胞因子 IL-5、IL-1 β 、IL-4 等显著增加,说明高浓度的 SAg 在促进辅助性 T 淋巴细胞增殖的同时,诱导辅助性 T 淋巴细胞分化为 Th2 细胞亚群。实验说明,SAg 不仅能够促进辅助性 T 淋巴细胞增殖,而且在不同浓度条件下能够促使辅助性 T 淋巴细胞向不同的亚群分化。

有学者将 CRS 患者鼻腔分泌物中的 *S. aureus* 进行培养,并对其 SAg 基因进行分析,未发现 SAg 基因与 CRSsNP 和 CRSwNP 发病及病情严重程度存在相关性,仅表现为其中的 SEQ/P 基因与 CRSwNP 发病相关,但上述研究并未进一步从蛋白质组学的角度就 SAg 蛋白在 CRSsNP 和 CRSwNP 中的免疫调节作用进行探讨。因此,SAg 对于 CRSsNP 炎症模式的影响还有待深入研究。此外,目前尚缺乏不同浓度 SAg 对 CRS 发病机制影响的相关研究,而且 SAg 阳性的 CRSwNP 患者中 SAg 浓度值与 SAg 阳性的 CRSsNP 患者的对照研究尚属空白,仍需进一步探讨。

金黄色葡萄球菌超抗原更频繁地在伴哮喘的鼻息肉患者中发现,表明 SA_g 与 CRSwNP 伴哮喘的关系更加密切,SA_g 自身促进辅助性 T 淋巴细胞向 Th2 亚型分化的作用机制也说明了 SA_g 在 CRSwNP 与哮喘发病中所扮演的重要角色,SA_g 的存在扩大并加重了以 Th2 偏倚为主的 CRSwNP 患者的炎症程度,也增加了共患哮喘的风险。

4 小结及展望

目前比较明确的是 *S. aureus* 阳性的 CRSwNP 在 SA_g 的作用下表现为 Th2 偏倚为主的炎症模式,诱导局部 SA_g-IgE 抗体产生,这类亚群的患者也更多的伴随有哮喘。但是,SA_g 在 CRSwNP 伴哮喘患者中的重要性是否适用于对 SA_g 阳性的 CRSwNP 患者,以及 SA_g 的剂量效应是否在 CRS 不同的炎症模式中发挥了重要作用,这些都是值得进一步研究,将为 CRS 病因和病理机制阐述提供更多的思路。

参考文献:

[1] Huvenne W, van Bruaene N, Zhang N, et al. Chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: what is the difference [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2009, 9(3): 213 - 220.

[2] Fokkens W, Lund V, Bachert C, et al. EAAACI position paper on rhinosinusitis and nasal polyps executive summary [J]. *Allergy*, 2005, 60(5): 583 - 601.

[3] Van Cauwenberge P, Watelet JB. Epidemiology of chronic rhinosinusitis [J]. *Thorax*, 2000, 55 (Suppl 2): S20 - S21.

[4] Schurbert MS. A superantigen hypothesis for the pathogenesis of chronic hypertrophic rhinosinusitis, allergic fungal sinusitis, and related disorders [J]. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2001, 87(3): 181 - 188.

[5] el-Fiky LM, Khamis N, Mostafa Bel D, et al. Staphylococcal infection and toxin production in chronic rhinosinusitis [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2009, 23(3): 264 - 267.

[6] Stow NW, Douglas R, Tantilipikorn P, et al. Superantigens [J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2010, 43(3): 489 - 502.

[7] Langley R, Patel D, Jackson N, et al. Staphylococcal superantigen super-domains in immune evasion [J]. *Crit Rev Immunol*, 2010, 30(2): 149 - 165.

[8] Van Bruaene N, Derycke L, Bachert C, et al. TGF-beta signaling and collagen deposition in chronic rhinosinusitis [J]. *J*

Allergy Clin Immunol, 2009, 124(2): 253 - 259.

[9] Hellings PW, Hens G, Meys I, et al. Aggravation of bronchial eosinophilia in mice by nasal and bronchial exposure to *Staphylococcus aureus* enterotoxin B [J]. *Clin Exp Allergy*, 2006, 36(8): 1063 - 1071.

[10] Huvenne W, Callebaut I, Plantinga M, et al. *Staphylococcus aureus* enterotoxin B facilitates allergic sensitization in experimental asthma [J]. *Clin Exp Allergy*, 2010, 40(7): 1079 - 1090.

[11] Toppila-Salmi S, Renkonen J, Joenvääri S, et al. Allergen interactions with epithelium [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2011, 11(1): 29 - 32.

[12] Bernstein JM, Ballow M, Schlievert PM, et al. A superantigen hypothesis for the pathogenesis of chronic hyperplastic sinusitis with massive nasal polyposis [J]. *Am J Rhinol*, 2003, 17(6): 321 - 326.

[13] Seiberling KA, Conley DB, Tripathi A, et al. Superantigens and chronic rhinosinusitis: detection of staphylococcal exotoxins in nasal polyps [J]. *Laryngoscope*, 2005, 115(9): 1580 - 1585.

[14] Van Zele T, Gevaert P, Watelet JB, et al. *Staphylococcus aureus* colonization and IgE antibody formation to enterotoxins is increased in nasal polyposis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 114(4): 981 - 983.

[15] Van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, et al. Local immunoglobulin production in nasal polyposis is modulated by superantigens [J]. *Clin Exp Allergy*, 2007, 37(12): 1840 - 1847.

[16] Bachert C, Zhang N, Holtappels G, et al. Presence of IL-5 protein and IgE-antibodies to staphylococcal enterotoxins in nasal polyps is associated with co-morbid asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126(5): 962 - 968. e1 - 6.

[17] Zhang N, Van Zele T, DeRuyck N, et al. Different types of T effector cells orchestrate mucosal inflammation in chronic sinus disease [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 122(5): 961 - 968.

[18] Cao PP, Li HB, Wang BF, et al. Distinct immunopathologic characteristics of various types of chronic rhinosinusitis in adult Chinese [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124(3): 478 - 484. e1 - 2.

[19] 邓晓芳, 曾波航, 胡伟民, 等. 超抗原金黄色葡萄球菌肠毒素 A 对 T 淋巴细胞分化的作用 [J]. *广州医学院学报*, 2006, 34(3): 6 - 8.

[20] Ba L, Zhang N, Meng J, et al. The association between bacterial colonization and inflammatory pattern in Chinese chronic rhinosinusitis patients with nasal polyps [J]. *Allergy*, 2011, 66(10): 1296 - 1303.

(修回日期:2011-10-21)