

· 综述 ·

# 糖皮质激素抵抗性慢性鼻-鼻窦炎及其信号转导

王振霖 综述, 张秋航 审核

(首都医科大学宣武医院 耳鼻咽喉头颈外科, 北京 100053)

关键词: 糖皮质激素抵抗; 信号转导; 慢性鼻-鼻窦炎

中图分类号: R765.21

文献标识码: C

文章编号: 1007-1520(2012)02-0158-03

慢性鼻-鼻窦炎 (chronic rhino-sinusitis, CRS) 是发生在鼻腔和鼻窦黏膜的慢性炎症性疾病, 严重伤害了人类的健康和生活质量<sup>[1-2]</sup>。糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 可有效减轻黏膜炎症和水肿, 在一定程度上可使鼻息肉缩小或消失, 防止或延缓 CRS 复发, 是临床中用于 CRS 治疗的一线药物<sup>[3-4]</sup>。虽然 GC 治疗对多数病例有效, 但是仍有部分患者对 GC 治疗不敏感, 即糖皮质激素抵抗 (glucocorticoid resistance, GC 抵抗)。目前, GC 抵抗性 CRS 的机制未明, 且缺乏对这一部分患者的有效治疗方法。因此, 深入探讨 CRS 中 GC 抵抗机制的研究不仅能进一步揭示 GC 治疗 CRS 的作用机制和 GC 抵抗的病理学机制, 而且能为改善 GC 抵抗性 CRS 的疗效提供实验依据和科学线索。

## 1 糖皮质激素受体在 CRS 病变黏膜中的异常表达

GC 的抗炎作用由其糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 所介导。经典的 GC 分子作用机制是 GC 与靶细胞浆内的 GR 相结合形成 GC-GR 复合物, 引起 GR 空间构象改变, 从而转位入核与靶基因 (如炎症因子基因等)。启动子上的激素反应元件 (glucocorticoid response element, GRE) 相结合, 参与炎症因子的合成调控而产生抗炎效应<sup>[5]</sup>。人类的 GR 主要有 GR $\alpha$  和 GR $\beta$  两个亚型。GC 的生理功能主

要由 GR $\alpha$  介导, 其可与 GC 相结合形成 GC-GR 复合物发挥作用, GR $\beta$  因无 GC 结合区不能与 GC 结合。长期以来关于 GC 抵抗的研究主要关注于 GR $\alpha$  在组织中的表达密度及 GR 与 GC 的亲和能力, 认为 GR $\alpha$  的表达下降和亲和力下降是发生 GC 抵抗的原因<sup>[6-7]</sup>, 同时认为 GR $\beta$  是生物进化过程中产生的无生物学功能的突变蛋白, 对 GR $\alpha$  功能无影响。但近来的研究发现, GR $\beta$  可与 GR $\alpha$  竞争性结合 GRE, 且能与 GR $\alpha$  形成异源二聚体, 降低 GR $\alpha$  活性, 从而抑制 GR $\alpha$  的转录激活作用<sup>[8-9]</sup>, GR $\alpha$  与 GR $\beta$  相互作用关系的研究日益受到关注。

既往关于 GR 表达异常和代谢失衡的研究主要集中于肾病、哮喘、溃疡性结肠炎和慢性阻塞性肺病等, 近年来的研究提示上述疾病的病变黏膜较正常黏膜的 GR $\alpha$  表达降低, GR $\beta$  表达升高, 认为 GR 亚型的比例失衡在某种程度上决定了 GC 的抗炎效应, 可能是 GC 抵抗的原因<sup>[10-12]</sup>。但是目前关于 GR 在 CRS 病变黏膜中的定位、表达状况的研究较少。Shirasaki 等<sup>[13]</sup>使用 PCR 和免疫组织化学等方法对下鼻甲黏膜标本进行检测, 结果显示 GR 在所有鼻黏膜标本中均有阳性表达, 主要分布在黏膜上皮细胞、黏膜下腺体及炎性细胞中。国内李鹏等<sup>[14-15]</sup>研究亦发现在健康鼻甲黏膜组织中 GR $\alpha$  和 GR $\beta$  主要表达于黏膜上皮细胞, 腺体内皮细胞中; 在鼻息肉组织中 GR $\alpha$  和 GR $\beta$  主要表达于上皮细胞, 腺体内皮细胞及嗜酸性粒细胞、T 淋巴细胞、巨噬细胞中。在进一步的研究中又发现在蛋白质和核酸水平, GR $\alpha$  表达在息肉组织中较鼻腔黏膜组织降低; GR $\beta$  表达在息肉组织中较鼻腔黏膜组织增高, 提示 GR 表达的这

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81170894), 北京市自然科学基金项目 (7113156)。

作者简介: 王振霖, 男, 副主任医师。

通讯作者: 王振霖, Email: wzl1812@yahoo.com.cn.

种异常分布可能与不同的 CRS 病变组织对 GC 敏感性不同有关<sup>[16-17]</sup>。最近的一些研究通过对 GC 治疗前后,鼻息肉组织中 GR 及炎症介质或炎性细胞变化规律及其相关性的研究揭示了 CRS 中 GC 抵抗机制的复杂性。这些研究一方面证实 GR 亚型表达失衡的过程复杂,机制未明,需深入探讨;另一方面,关于 GR 表达异常都得出了大致相似的结果,观察到 GC 不敏感组的 GR $\beta$  在给与 GC 治疗后表达水平升高,发现鼻息肉组织中 GR $\beta$  与 GR $\alpha$  表达比例增高<sup>[18-19]</sup>。综上所述,CRS 病变黏膜中的 GR 亚型异常表达与 GC 抵抗密切相关,但是这种 GR 亚型表达比例失衡的具体机制未明,在机体复杂的生理环境中,参与调控 GR 异常表达和 GC 抵抗的上游信号通路及信号转导网络值得深入探索。

## 2 促分裂原活化蛋白激酶家族、NF- $\kappa$ B 信号通路可能参与了 GR 的信号转导

GC 抵抗除少见的 GR 基因缺陷之外,绝大部分 GR 并非直接的孤立的发生表达异常和代谢障碍,通常来源于其他因子直接或间接作用的影响<sup>[8,11]</sup>。但是多数研究仅局限于对 GR 和相关因子的检测分析,未将 GR 表达和代谢失常放到机体整体的生理和病理环境中进行探索和分析,缺乏在细胞乃至机体整体水平的研究和探讨。近年来的研究亦提示,GR 的表达异常与促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)家族,NF- $\kappa$ B 信号途径的某些关键酶相关,提示上述信号途径可能参与了 GR 的代谢调节。因此,探索 CRS 病理过程中 GC 抵抗的详细信号转导途径,明确该途径中导致 GC 不敏感的具体环节,才可能有针对性的调节 GR 的表达异常,为增强 GC 敏感性,进一步治疗 GC 抵抗性 CRS 发挥重要的作用。

既往的研究表明,活化蛋白-1(activator protein, AP-1)和核因子  $\kappa$ B(nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B)是重要的促炎因子,已确认 GR 的高密度双极编码序列中含有 AP-1 和 NF- $\kappa$ B 的作用位点,GC 介导的抗炎效应是通过与 GR 结合后抑制 AP-1 和 NF- $\kappa$ B 的活性,从而阻遏炎症因子基因的表达,发挥抗炎作用,因此 AP-1 和

NF- $\kappa$ B 成为激素抵抗发生的重要环节<sup>[20]</sup>。AP-1 是 MAPK 家族(包括 ERK、p38MAPK 和 JNK 等信号途径)的作用底物。Cote-Vélez 等<sup>[21]</sup>通过对促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)释放激素基因的体外研究表明,ERK 通路可能通过抑制 GR 与 AP-1 在 TSH 基因启动子上的结合能力来调节 GR 的活性。Li 等<sup>[22]</sup>发现 ERK 可使 GR 核转位受阻,导致 GC 抵抗。研究进一步发现超抗原诱导的 GC 抵抗与 ERK 而非 p38MAPK 通路持续活化密切相关,ERK 选择性抑制剂可逆转皮质激素抵抗。Miller 等<sup>[23]</sup>则在对淋巴样细胞的研究中发现人 GR 基因 211 位色氨酸是 p38MAPK 的作用底物,p38MAPK 通路可能通过磷酸化 211 位色氨酸来调节 GR 活性。Irusen 等<sup>[24]</sup>分别通过对哮喘的体内和体外研究同样提示 p38MAPK 通路可能与 GR 活性变化相关,证实 p38MAPK 抑制剂可恢复 GC 抵抗哮喘者的 GC 敏感性。亦有研究表明 JNK 通路可通过磷酸化 266 位丝氨酸,使 GR 出核转运增多,从而终止 GR 介导的基因转录,抑制其活性<sup>[25]</sup>。此外,有研究表明 GC 抵抗者的 NF- $\kappa$ B 表达增高,但与 GR 结合能力降低,推测其可能是导致 GC 抵抗的原因<sup>[26]</sup>。另有研究发现 NF- $\kappa$ B 抑制剂亦可降低 GC 抵抗的产生<sup>[27-31]</sup>。目前 CRS 中 GC 抵抗的详细信号转导机制及不同信号通路之间的相互作用关系仍不清楚,值得深入探讨。

目前随着对 GC 抵抗机制研究的深入,已逐渐认识到其有复杂的上游信号转导途径,不同信号通路间可能存在相互协调和影响,组成了复杂的细胞内信号传递系统,故针对其信号途径的调节可能是对 GR 进行精细调控,进而预防和治疗 GC 抵抗性 CRS 的根本所在。因此,对 CRS 中 GR 的上游信号转导系统进行深入研究有可能从一个新的切入点揭示 GC 抵抗性 CRS 的病理机制,并为探索信号转导通路作为 CRS 治疗的新靶点提供科学依据。此外,通过对 GR 上游信号转导途径的研究可为进一步探索 CRS 病理过程中其他信号转导途径,完善 CRS 信号传递网络奠定基础。

### 参考文献:

- [1] Alobid I, Bernal-Sprekelsen M, Mullol J. Chronic rhinosinusitis and nasal polyps: the role of generic and specific question-

- naires on assessing its impact on patient's quality of life [J]. *Allergy*, 2008, 63(10): 1267-1279.
- [2] 左可军, 许庚, 史剑波, 等. 慢性鼻-鼻窦炎鼻息肉患者的生存质量调查 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2006, 10(41): 748-752.
- [3] Joe SA, Thamby R, Huang J. A systematic review of the use of intranasal steroids in the treatment of chronic rhinosinusitis [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2008, 139(3): 340-347.
- [4] Cope D, Bova R. Steroids in otolaryngology [J]. *Laryngoscope*, 2008, 118(9): 1556-1560.
- [5] Liberman AC, Druker J, Garcia FA, et al. Intracellular molecular signaling. Basis for specificity to glucocorticoid anti-inflammatory actions [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1153: 6-13.
- [6] Orbak Z. Glucocorticoid resistance [J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2006, 71(10): 1073-1081.
- [7] 卫红齐, 李泽卿, 王秋萍. 鼻-鼻窦黏膜中糖皮质激素受体的研究进展 [J]. *医学研究生报*, 2007, 4(20): 434-437.
- [8] Pujols L, Mullol J, Picado C. Alpha and beta glucocorticoid receptors: relevance in airway diseases [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2007, 7(2): 93-99.
- [9] Lewis-Tuffin LJ, Cidlowski JA. The physiology of human glucocorticoid receptor beta (hGRbeta) and glucocorticoid resistance [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1069(1): 1-9.
- [10] Colli LM, do Amaral FC, Torres N, et al. Interindividual glucocorticoid sensitivity in young healthy subjects: the role of glucocorticoid receptor alpha and beta isoforms ratio [J]. *Horm Metab Res*, 2007, 39(6): 425-429.
- [11] Adcock IM, Barnes PJ. Molecular mechanisms of corticosteroid resistance [J]. *Chest*, 2008, 134(2): 394-401.
- [12] Ashida T, Kohgo Y. Glucocorticoid treatment in UC [J]. *Nippon Rinsho*, 2005, 63(5): 827-830.
- [13] Shirasaki H, Watanabe K, Kanaizumi E, et al. Expression and localization of steroid receptors in human nasal mucosa [J]. *Acta Otolaryngol*, 2004, 124(8): 958-963.
- [14] 李鹏, 李源, 刘贤, 等. 糖皮质激素受体 mRNA 在慢性鼻窦炎鼻息肉组织中的表达 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2006, 41(3): 167-170.
- [15] 李鹏, 李源, 张革化, 等. 糖皮质激素受体- $\alpha$  mRNA 在健康鼻腔不同区域黏膜中定量表达的研究 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2006, 12(3): 161-163, 167.
- [16] Li P, Li Y, Li YQ, et al. Glucocorticoid receptor expression and glucocorticoid therapeutic effect in nasal polyps [J]. *Clin Invest Med*, 2010, 33(3): 181-188.
- [17] 徐平, 王振霖, 王春英, 等. 糖皮质激素受体- $\alpha$  在慢性鼻及鼻窦炎黏膜中的表达和意义 [J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2007, 11(14): 670-672.
- [18] Valera FC, Queiroz R, Scrideli C, et al. Evaluating budesonide efficacy in nasal polyposis and predicting the resistance to treatment [J]. *Clin Exp Allergy*, 2009, 39(1): 81-88.
- [19] Pujols L, Alobid I, Benítez P, et al. Regulation of glucocorticoid receptor in nasal polyps by systemic and intranasal glucocorticoids [J]. *Allergy*, 2008, 63(10): 1377-1386.
- [20] Okabe T, Yanase T, Nawada H. The role of AP-1 and NF-kappaB in glucocorticoid resistance [J]. *Nippon Rinsho*, 2005, 63(9): 1654-1659.
- [21] Cote-Vélez A, Pérez-Martínez L, Charli JL, et al. The PKC and ERK/MAPK pathways regulate glucocorticoid action on TRH transcription [J]. *Neurochem Res*, 2008, 33(8): 1582-1591.
- [22] Li LB, Goleva E, Hall CF, et al. Superantigen-induced corticosteroid resistance of human T cells occurs through activation of the mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase (MEK-ERK) pathway [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 114(5): 1059-1069.
- [23] Miller AL, Webb MS, Copik AJ, et al. p38 Mitogen-activated protein kinase (MAPK) is a key mediator in glucocorticoid-induced apoptosis of lymphoid cells: correlation between p38 MAPK activation and site-specific phosphorylation of the human glucocorticoid receptor at serine 211 [J]. *Mol Endocrinol*, 2005, 19(6): 1569-1583.
- [24] Iruen E, Matthews JG, Takahashi A, et al. p38 Mitogen-activated protein kinase-induced glucocorticoid receptor phosphorylation reduces its activity: role in steroid-insensitive asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2002, 109(4): 649-657.
- [25] Davies L, Karthikeyan N, Lynch JT, et al. Cross talk of signaling pathways in the regulation of the glucocorticoid receptor function [J]. *Mol Endocrinol*, 2008, 22(6): 1331-1344.
- [26] Oikonomidou O, Vlachoyiannopoulos PG, Kominakis A, et al. Glucocorticoid receptor, nuclear factor kappa B, activator protein-1 and C-jun N-terminal kinase in systemic lupus erythematosus patients [J]. *Neuroimmunomodulation*, 2006, 13(4): 194-204.
- [27] Adcock IM, Ito K, Barnes PJ. Histone deacetylation: an important mechanism in inflammatory lung diseases [J]. *Eur Respir J*, 2005, 2(4): 445-455.
- [28] Ito K, Chung KF, Adcock IM. Update on glucocorticoid action and resistance [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 117(3): 522-543.
- [29] Engler H, Bailey MT, Engler A, et al. Interleukin-1 receptor type 1-deficient mice fail to develop social stress-associated glucocorticoid resistance in the spleen [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2008, 33(1): 108-117.
- [30] Simpson JL, Powell H, Boyle MJ, et al. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177: 148-155.
- [31] Tonello A, Poli G. Molecular mechanisms of corticosteroid resistance [J]. *Chest*, 2009, 135(2): 585-586.