DOI:10.11798/j. issn. 1007-1520. 201304031

·综述·

转化生长因子-β1 在慢性鼻-鼻窦炎中的作用及其相关影响因素研究进展

方丽金 综述,杨玉成 审校

(重庆医科大学附属第一医院 耳鼻咽喉科,重庆 400016)

关 键 词:慢性鼻-鼻窦炎;转化生长因子;影响因素

中图分类号:R765.4　　**文献标识码:**D　　**文章编号:**1007-1520(2013)04-0374-04

慢性鼻-鼻窦炎(chronic rhinosinusitis,CRS)是指发生于鼻腔、鼻窦黏膜的慢性炎症性疾病,病程≥12 周。CRS 可分为慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis with nasal polyps,CRSwNP)和慢性鼻-鼻窦炎不伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis without nasal polyps,CRSsNP)两型[1],其发病机制尚不完全清楚,不同类型的 CRS 表现为不同的黏膜炎症和组织重构[2]。转化生长因子-β1(transforming growth factor-beta1,TGF-β1)具有显著的免疫调节和致纤维化功能,是介导组织炎症、调节细胞外基质沉积最关键的细胞因子[3]。近年来发现,TGF-β1 可能在 CRS 的发病机制中起着关键作用。氧化应激、前列腺素(prostaglandin,PG)、白三烯(leukotriene,LT)、缓激肽(bradykinin,BK)等多种因素可以通过影响 TGF-β1 的表达水平或信号转导从而最终影响 TGF-β1 的功能。该文简要地对 TGF-β1 在慢性鼻-鼻窦炎中的作用及其影响因素作一综述,希望能对慢性鼻-鼻窦炎的机制研究及诊治提供一定的参考。

1 TGF-β1 在慢性鼻-鼻窦炎中的作用

TGF-β1 是 TGF-β 超家族中的一员,TGF-β1 产生后在组织中以潜伏复合物的形式存在,与潜伏相关蛋白(latency associated protein,LAP)和潜伏 TGF-β 结合蛋白(latent TGF-β binding protein,LTBP)结合而没有活性。机体内环境 pH 改变及一些蛋白酶、整合素或活性氧自由基等可激活复合物,释放出有活性的 TGF-β1[3]。有活性的 TGF-β1 可通过 Smad 蛋白依赖性和 Smad 蛋白非依赖性信号转导通路发挥作用,调节细胞的生长、增殖、分化、迁移、细胞周期停滞和凋亡等过程,进而对组织炎症和损伤修复进行调控。

关于 CRS 的发病机制,近年来提出了真菌假说、金黄色葡萄球菌超抗原假说、免疫屏障假说以及生物膜假说等[1]。但 CRS 的发病机制仍不明确。研究表明,在黏膜炎症和组织重构方面,TGF-β1 在不同类型的 CRS 中都发挥着重要作用,因此可能是阐明 CRS 发病机制的关键分子之一[3]。

TGF-β1 在 CRS 的黏膜炎症中具有重要作用。研究发现,在 CRSwNP 组织中,TGF-β1 蛋白的浓度、TGF-β1 受体Ⅱ mRNA 的水平和活化的 pSmad2 阳性细胞的数量均显著降低;而在 CRSsNP 组织中,TGF-β1 蛋白的浓度、TGF-β1 受体Ⅰ mRNA 的水平和活化的 pSmad2 阳性细胞的数量则显著升高[4]。正是因为 TGF-β1 在两种类型 CRS 的表达水平和信号转导有差异才致使它们的黏膜炎症形式也存在差异。CRSwNP 中,TGF-β1 的下调导致调节性 T 淋巴细胞和其他炎症细胞功能紊乱[5-6],使 CRSwNP 的黏膜炎症形式有别于 CRSsNP。CRSsNP 中,TGF-β1 水平上调,调节性 T 淋巴细胞的功能无明显紊乱,其黏膜炎症反应也相对较轻[5]。

同样,TGF-β1 在 CRS 组织重构方面也有重要作用。CRSwNP 中 TGF-β1 下调导致组织修复和胶原形成能力降低继而引起白蛋白沉

基金项目:重庆市卫生局一般项目(2012-2-024)
作者简介:方丽金,女,硕士研究生。
通讯作者:杨玉成,Email: yangyucheng74@hotmail.com

积和组织水肿，而 CRSsNP 中 TGF-β1 上调导致基底膜增厚、大量胶原沉积和组织纤维化[7]。有研究发现，在没有任何症状的早期 CRSsNP 中，TGF-β1 上调和胶原沉积就已在窦口－鼻道复合体黏膜中出现[8]，这提示组织重构可能发生于黏膜炎症之前，但在 CRSwNP 是否也如此还有待进一步研究。

TGF-β1 的信号转导通路在基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinases，MMPs）与金属蛋白酶组织抑制剂（tissue inhibitors of metalloproteinases，TIMPs）的平衡调节中也发挥着重要作用。在 CRSwNP 中，TGF-β1 通过信号转导，可将 MMPs 与 TIMPs 之间的动态平衡打破，引起细胞外基质降解、白蛋白沉积，进而导致鼻黏膜组织水肿[9]；TGF-β1 的下调可导致 TIMP-1 和 TIMP-4 的活性降低，不能抗衡 MMP-7 和 MMP-9 的作用，进而导致细胞外基质降解，促进水肿形成[7]。

2　慢性鼻－鼻窦炎中 TGF-β1 的影响因素

迄今，大量的研究主要致力于探索阐明 TGF-β1 在 CRS 中的信号转导通路机制及其终末效应，而对于 CRS 中哪些因素能够影响 TGF-β1 研究报道较少。结合 CRS 的常见病因及发病机制，发现 CRS 中影响 TGF-β1 的因素主要有氧化应激、花生四烯酸代谢产物、缓激肽等。

2.1　氧化应激

当遭遇各种有害刺激时，体内活性氧自由基（reactive oxygen species，ROS）和活性氮自由基（reactive nitrogen species，RNS）产生过多，与抗氧化系统的平衡失调，进而导致组织损伤，这一现象称为氧化应激。其中，ROS 有过氧化氢、8-异前列腺素、丙二醛等；RNS 有亚硝酸盐、3-硝基酪氨酸等。机体存在两类抗氧化系统，一类是酶抗氧化系统，包括超氧化物歧化酶、谷胱甘肽氧化还原系统、过氧化物氧化酶、血红素加氧酶-1 等；另一类是非酶抗氧化系统，包括胆红素、一氧化碳、铁蛋白等。氧化应激能够启动并加剧气道炎症，反过来，气道炎症又能引起氧化应激。氧化/抗氧化失衡被认为是 CRS 重要致病因素之一[10]。

ROS 可以直接或间接地激活 TGF-β1，而 TGF-β1 信号转导过程中又能产生 ROS[11]。吸烟通过刺激细胞产生 ROS，既引起气道上皮氧化损伤，又诱导 TGF-β1 活化，长期反复的氧化损伤及修复将使气道炎症慢性化并发生组织重构。有研究指出吸烟和 CRSsNP 有关[12]，吸烟可以通过 TGF-β1 信号转导通路加剧气道重构。CRS 在吸烟者中的患病率明显高于非吸烟者，且吸烟量越大、吸烟史越长则患 CRS 的可能性越大。然而，一项以鼠为试验对象、比较吸烟对上气道与下气道影响的研究发现，暴露于烟雾中 24 h 后，老鼠鼻黏膜中的 TGF-β1 表达水平比较低，而仅需暴露于烟雾中 4 h，其肺组织中就有比较多的 TGF-β1 表达[13]。另外，还有研究报道，在细胞水平，吸烟可以降低谷胱甘肽、纤连蛋白和 TGF-β1 的活性，进而削弱上皮－间叶组织的相互作用[14]。总之，在 CRS 中，吸烟通过氧化应激影响 TGF-β1 的表达水平及信号转导，进而引发促进鼻腔、鼻窦黏膜炎症和组织重构。然而，吸烟对 TGF-β1 表达水平和信号转导的确切影响作用尚需进一步探讨研究。

2.2　花生四烯酸代谢产物

花生四烯酸代谢产物主要包括 PG、LT 和血栓素等。花生四烯酸经环氧合酶途径生成 PGH2、PGD2、PGE2、PGI2 等；经脂氧合酶途径生成 LTA4、LTB4、LTC4、LTD4、LTE4 等。研究发现，这些代谢产物可通过影响 TGF-β1 的表达或信号转导参与调节炎症反应和组织重构。

PGE2 通过与 EP2 前列腺素受体结合可使 cAMP 合成增多，进而通过非 Smad 蛋白依赖途径抑制 TGF-β1 诱导肺肌成纤维细胞分化，最终抑制胶原纤维的合成与分泌。磷酸二酯酶-4（phosphodiesterase 4，PDE4）抑制剂可以阻止 cAMP 水解，从而增强 PGE2 对 TGF-β1 诱导肺肌成纤维细胞分化的抑制作用。最近有研究报道在敲除 PDE4B 和 PDE4D 的动物模型中，TGF-β1 诱导肌成纤维细胞分化的作用被明显地制约[15]。重组 IL-10 可通过下调肺成纤维细胞中 PGE2 的表达 及上调肺泡巨噬细胞中 TGF-β1 的表达，从而促进 TGF-β1 的致纤维化作用。但有研究报道，在 CRSwNP，尤其是同时伴有阿司匹林敏感的患者鼻黏膜组织中 PGE2 水平明显降低，而 CRSwNP 中 TGF-β1 是下调的[16]。因此，在 CRS 中，TGF-β1 与前列腺素的相互影响还有待进一步研究。

研究发现,LTD4既能促进TGF-β1诱导肺成纤维细胞合成胶原,又能诱导支气管平滑肌细胞和嗜酸性粒细胞表达TGF-β1[17]。IL-13既能诱导TGF-β1表达,又能与5-脂氧合酶协同作用激活TGF-β1[18]。活化的TGF-β1通过其信号转导能够诱导产生LTC4合成酶,促进LTC4的合成,新生成的LTC4通过与白三烯受体结合又能诱导TGF-β1的产生[19]。白三烯受体拮抗剂,如孟鲁司特,则能够通过抑制TGF-β1的表达,减轻气道炎症和组织重构[20]。上、下气道上皮细胞是作为一个整体发挥功能的,称之为上皮细胞-间叶组织单位[21]。因此,在CRS中,白三烯及其受体抑制剂对TGF-β1可能也存在类似的作用,需要进一步研究。

2.3 缓激肽

BK是一种肽类炎症介质,通过与细胞表面的缓激肽受体(bradykinin receptor,BR)结合发挥作用。BR有BR1和BR2两种类型。在CRSwNP中TGF-β1是下调的。研究发现,在嗜酸性粒细胞浸润性CRSwNP组织中[22],BR1和BR2mRNA水平明显高于正常鼻黏膜[23]。另外,有研究报道在一种哮喘老鼠模型中,应用BR1受体拮抗剂干预后,可使气道中已显著增加的TGF-β1继续增加[24]。但也有研究报道,在人肺成纤维细胞中,BK能使TGF-β1的表达明显增加,而这一效应可被BR2受体拮抗剂阻断[25]。由此可以推测,在CRS中,BK是可以通过与其受体结合调节TGF-β1的表达的,但确切的作用机制尚需进一步研究探索。

2.4 其他影响因素

TGF-β超家族中的一些成员也能影响TGF-β1的功能。活化素A是TGF-β超家族中的一员,它既能促进TGF-β1的表达,又能促进T细胞中TGF-β1诱导Foxp3表达[26]。BMP-4能使TGF-β1诱导细胞外基质产生减少,而BMP-7则不能,但BMP-4和BMP-7均能下调TGF-β1诱导成纤维细胞释放MMP-13[27]。这提示在TGF-β超家族成员中可能存在着一种较为复杂的相互作用关系网。

微小RNA(microRNAs,miRNA/miRs)是一类系列较短的、非编码RNA,在基因表达过程中具有转录后调节作用。TGF-β1翻译合成过程中,需要miRNA的参与。研究发现,miRNAs,如miR-21[28]、miR-31[29]、miR-29[30]、miR-200[31]、miR-663[32]、miR-744[33]可通过调节TGF-β1的表达及信号转导,从而在肺纤维化疾病中发挥重要作用。在CRS中,它们是否具有类似作用,值得进一步研究。

3 小结及展望

TGF-β1在CRS中有重要作用,并且许多因素可以通过影响TGF-β1的表达水平或信号转导从而最终影响其功能。因此,通过对TGF-β1的信号转导和影响因素的调节干预可能为CRS的防治及进一步研究提供新的思路。如:戒烟、维持氧化/抗氧化及花生四烯酸代谢产物的平衡、开发研制抗TGF-β1单克隆抗体及可溶性TGF-β受体等来调节TGF-β1的表达及信号转导等。总之,进一步阐明CRS中TGF-β1的影响因素及其作用机制,以及各影响因素之间的相互作用,将是一项具有挑战性的工作,需要我们继续努力。

参考文献:

[1] Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012[J]. Rhinol Suppl, 2012, 23:1-299.

[2] 杨玉成,洪苏玲,方丽金. 2012耳鼻咽喉头颈外科学新进展[M]. 北京:人民卫生出版社,2012:75-88.

[3] Yang YC, Zhang N, Van Crombruggen K, et al. Transforming growth factor-beta1 in inflammatory airway disease: a key for understanding inflammation and remodeling[J]. Allergy, 2012, 67(10): 1193-1202.

[4] Van Bruaene N, Derycke L, Perez-Novo CA, et al. TGF-β signaling and collagen deposition in chronic rhinosinusitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2009, 124(2):253-259.

[5] Van Bruaene N, Pérez-Novo CA, Basinski TM, et al. T-cell regulation in chronic paranasal sinus disease[J]. J Allergy Clin Immunol, 2008, 121(6):1435-1441.

[6] 申迹,项锦银,寇巍,等. 细菌超抗原对慢性鼻-鼻窦炎中辅助性T淋巴细胞的作用[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2012,18(1):78-80.

[7] Li X, Meng J, Qiao X, et al. Expression of TGF, matrix metalloproteinases, and tissue inhibitors in Chinese chronic rhinosinusitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 125(5):1061-1068.

[8] Van Bruaene N, Novo CP, Van Crombruggen K, et al. Inflammation and remodelling patterns in early stage chronic rhi-

nosinusitis. Clin Exp Allergy, 2012, 42(6):883-890.

[9] Van Crombruggen K, Zhang N, Gevaert P, et al. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis: Inflammation[J]. J Allergy Clin Immunol, 2011, 128(4):728-732.

[10] Cekin E, Ipcioglu OM, Erkul BE, et al. The association of oxidative stress and nasal polyposis[J]. J Int Med Res, 2009, 37(2):325-330.

[11] Koli K, Myllarniemi M, Keski-Oja J, et al. Transforming growth factor-beta activation in the lung: focus on fibrosis and reactive oxygen species[J]. Antioxid Redox Signal, 2008, 10(2):333-342.

[12] Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, et al. Chronic rhinosinusitis in Europe-an underestimated disease. A GA(2)LEN study. Allergy, 2011, 66(9):1216-1223.

[13] Huvenne W, Perez-Novo CA, Derycke L, et al. Different regulation of cigarette smoke induced inflammation in upper versus lower airways[J]. Respir Res, 2010, 11:100.

[14] Noguchi C, Umino T, Miyazaki Y, et al. TGF-beta and glutathione promote tissue repair in cigarette smoke induced injury[J]. J Med Dent Sci, 2007, 54(1): 109-116.

[15] Selige J, Hatzelmann A, Dunkern T. The differential impact of PDE4 subtypes in human lung fibroblasts on cytokine-induced proliferation and myofibroblast conversion[J]. J Cell Physiol, 2011, 226(8):1970-1980.

[16] Perez-Novo CA, Watelet JB, Claeys C, et al. Prostaglandin, leukotriene, and lipoxin balance in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2005, 115(6):1189-1196.

[17] Kato Y, Fujisawa T, Nishimori H, et al. Leukotriene D4 induces production of transforming growth factor-beta1 by eosinophils[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2005, 137 Suppl 1:17-20.

[18] Shim YM, Zhu Z, Zheng T, et al. Role of 5-lipoxygenase in IL-13-induced pulmonary inflammation and remodeling[J]. J Immunol, 2006, 177(3):1918-1924.

[19] Perng DW, Wu YC, Chang KT, et al. Leukotriene C4 induces TGF-beta1 production in airway epithelium via p38 kinase pathway[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2006, 34(1):101-107.

[20] Kiwamoto T, Ishii Y, Morishima Y, et al. Blockade of cysteinyl leukotriene-1 receptors suppresses airway remodelling in mice overexpressing GATA-3[J]. Clin Exp Allergy, 2011, 41(1):116-128.

[21] Xiao C, Puddicombe SM, Field S, et al. Defective epithelial barrier function in asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2011, 128(3):549-556.

[22] 凌永伟,欧阳贵平,谢洪亮,等. 变应性鼻炎患者鼻腔分泌物中嗜酸性粒细胞的检测[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2012,18(1):58-60.

[23] Rostkowska-Nadolska B, Kapral M, Fraczek M, et al. Transcriptional activity of genes-encoding kinin B1 and B2 receptors and kinin-dependent genes in nasal polyps[J], Adv Med Sci, 2009, 54(2):211-220.

[24] Vasquez-Pinto LM, Nantel F, Sirois P, et al. Bradykinin B(1) receptor antagonist R954 inhibits eosinophil activation/proliferation/migration and increases TGF-beta and VEGF in a murine model of asthma[J]. Neuropeptides, 2010, 44(2):107-113.

[25] Koyama S, Sato E, Numanami H, et al. Bradykinin stimulates lung fibroblasts to release neutrophil and monocyte chemotactic activity[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2000, 22(1):75-84.

[26] Huber S, Stahl FR, Schrader J, et al. Activin a promotes the TGF-beta-induced conversion of CD4+CD25- T cells into Foxp3+ induced regulatory T cells[J]. J Immunol, 2009, 182(8):4633-4640.

[27] Pegorier S, Campbell GA, Kay AB, et al. Bone morphogenetic protein (BMP)-4 and BMP-7 regulate differentially transforming growth factor (TGF)-beta1 in normal human lung fibroblasts (NHLF)[J]. Respir Res, 2010, 11:85.

[28] Liu G, Friggeri A, Yang Y, et al. miR-21 mediates fibrogenic activation of pulmonary fibroblasts and lung fibrosis[J]. J Exp Med, 2010, 207(8):1589-1597.

[29] Yang S, Xie N, Cui H, et al. miR-31 is a negative regulator of fibrogenesis and pulmonary fibrosis[J]. Faseb J, 2012, 26(9):3790-3799.

[30] Cushing L, Kuang PP, Qian J, et al. miR-29 is a major regulator of genes associated with pulmonary fibrosis[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2011, 45(2):287-294.

[31] Bowen T, Jenkins RH, Fraser DJ. MicroRNAs, transforming growth factor beta-1, and tissue fibrosis[J]. J Pathol, 2013, 229(2):274-285.

[32] Tili E, Michaille JJ, Adair B, et al. Resveratrol decreases the levels of miR-155 by upregulating miR-663, a microRNA targeting JunB and JunD[J]. Carcinogenesi, 2010, 31(9):1561-1566.

[33] Martin J, Jenkins RH, Bennagi R, et al. Post-transcriptional regulation of Transforming Growth Factor Beta-1 by microRNA-744[J]. PLoS One, 2011, 6(10):e25044.

(修回日期:2013-05-07)