

自噬标志基因 *Beclin1* 和 *p62* 在变应性鼻炎中的表达及临床意义

马 进,刘 毅

(昆明市第一人民医院 耳鼻咽喉科,云南 昆明 650224)

摘 要: **目的** 研究自噬标志基因 *Beclin1* 和 *p62* 在变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 患者鼻甲黏膜组织的表达及临床意义。**方法** 应用实时荧光定量 PCR 技术检测 *Beclin1* 和 *p62* 两个基因在 68 例 AR 患者及 5 例健康对照者中的表达水平,并对照 2 年随访期内诊断为慢性鼻 - 鼻窦炎鼻息肉 (CRSwNP) 的患者,分析两个基因的表达水平在后期是否发展为 CRSwNP 的 AR 患者不同个体中的差异。**结果** 68 例 AR 患者在 2 年之内有 11 例发展为 CRSwNP,发生率为 16. 18%,其 *Beclin1* 基因表达平均水平值为 0.38 ± 0.13 ,显著低于未发展为 CRSwNP 的另外 57 例患者 *Beclin1* 基因表达平均水平值 0.79 ± 0.23 ,差异具有统计学意义 ($P < 0.01$),而且此 11 例患者在 AR 阶段的 *p62* 基因表达平均水平值为 2.67 ± 0.55 ,显著高于未发展为 CRSwNP 的另外 57 例患者 *p62* 基因表达平均值 1.39 ± 0.32 ,差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。**结论** 自噬过程的两个标志基因 *Beclin1* 的降低和 *p62* 的升高将降低自噬水平,AR 患者在随访期间发展为 CRSwNP,与已证实的 CRSwNP 患者中 *Beclin1* 基因表达降低、*p62* 基因表达升高、自噬水平降低等研究结果一致,所以临床诊断上 AR 患者中 *Beclin1* 和 *p62* 基因的表达水平变化可以为预判其后期是否发展为 CRSwNP 风险提供临床参考。

关 键 词: 变应性鼻炎;慢性鼻 - 鼻窦炎鼻息肉;*Beclin1*; *p62*; 自噬; 基因表达

中图分类号: R765. 21

Expression and clinical significance of autophagy marker genes *Beclin1* and *p62* in allergic rhinitis

MA Jin, LIU Yi

(Department of Otorhinolaryngology, the First People's Hospital of Kunming City, Kunming 650224, China)

Abstract: **Objective** To research the expression and clinical significance of two autophagy marker genes *Beclin1* and *p62* in allergic rhinitis (AR) patients. **Methods** Quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR) was adopted to detect the expression levels of *Beclin1* and *p62* in nasal mucosal specimens from 68 AR patients and 5 healthy controls respectively. All the 73 subjects had been followed up for two years to observe whether chronic rhinosinusitis with nasal polypsis (CRSwNP) developed. Then the expression differences of the two genes between the AR patients who did or didn't develop into CRSwNP were analyzed. **Results** 11 of the 68 AR patients developed into CRSwNP with an incidence of 16. 18%. The average expression level of *Beclin1* gene of the 11 patients was 0.38 ± 0.13 , which was significantly lower than that of the 57 AR patients without CRSwNP 0.79 ± 0.23 . On the other hand, the average expression level of *p62* gene of the 11 patients 2.67 ± 0.55 was significantly higher than that of the 57 AR patients without CRSwNP 1.39 ± 0.32 . Both the expression differences were statistically significant (both $P < 0.01$). **Conclusions** The expression of *Beclin1* gene is decreased and that of *p62* gene is elevated in AR patients who developed into CRSwNP, which is consistent with the reported studies in CRSwNP patients. Therefore, the expression changes of *Beclin1* and *p62* in AR patients may be expected to predict the risk of CRSwNP in clinic.

Keywords: Allergic rhinitis; Chronic rhinosinusitis with nasal polypsis; *Beclin1*; *p62*; Autophagy; Gene expression

作者简介:马 进,男,硕士,主治医师。
通信作者:刘 毅,Email: kmcaent@sina. com

变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 是一种受多基因遗传和环境因素共同影响的鼻黏膜变态反应性疾病^[1], 是一种由于特应性的个体接触过敏原后由 IgE 介导的并有多免疫活性细胞和细胞介质等共同参与的鼻黏膜慢性炎症反应性疾病, 其临床症状主要表现为打喷嚏、流清水样涕、鼻塞和鼻痒等^[2]。在全球范围内 AR 流行率呈高发趋势, 在普通人群的患病率为 10% ~ 20%^[3]。AR 是导致慢性鼻-鼻窦炎鼻息肉 (chronic rhinosinusitis with nasal polypsis, CRSwNP) 的重要因素之一, 有研究表明临床上患有 AR 者 CRSwNP 的发生率明显高于正常人^[4], 本科室在长期收治的患者中也发现 AR 和 CRSwNP 两种病症在很多患者的病程发展中存在递进关系, 而 CRSwNP 因其病程长、迁延不愈、反复发作等特性, 对患者生活质量包括身体健康、心理健康、社会功能等多方面都产生不良影响。所以, 对于 AR 患者如果能预判 CRSwNP 发生的可能性, 进而提前干预以避免 CRSwNP 的发生, 将极大降低 CRSwNP 的发病率和改善患者的生活质量。

目前有研究初步报道 AR 患者中鼻上皮细胞自噬过程受到影响^[5-6], 而自噬水平降低已被证明是 CRSwNP 重要的发病机制^[7-8], 因而本研究将以自噬为研究方向, 通过检测自噬标志基因 *Beclin1* 和 *p62* 在 AR 患者鼻上皮细胞的表达, 探讨这 2 个基因用于预判 CRSwNP 发生的意义, 为后续对 AR 患者预判其 CRSwNP 发生的判断标准提供理论基础。

1 资料与方法

1.1 临床资料

研究组收集 2016 年 3 月—2017 年 3 月昆明市第一人民医院耳鼻咽喉科确诊为 AR 且不伴鼻息肉、鼻窦炎患者 68 例, 其中男 31 例, 女 37 例; 年龄 19 ~ 52 岁, 平均年龄 (35.16 ± 8.47) 岁。同时选取我科身体健康、鼻腔正常的医护人员 5 名, 男 2 名, 女 3 名; 年龄 24 ~ 39 岁, 平均年龄 (32.31 ± 2.38) 岁作为对照。68 例 AR 患者分别于就诊当日取待测基因样本, 5 名健康对照者于收集到第 1 例 AR 患者当日取待测基因样本, 所有研究对象均于鼻内镜下钳取中鼻甲内侧黏膜组织。经独立样本 *t* 检验, 两组年龄差异无统计学意义 ($t = 0.299$, $P = 0.766$)。患者均签署知情同意书, 且本研究已获昆明市第一人民医院伦理委员会批准。

研究组纳入标准^[2]: ①症状: 打喷嚏、清水样鼻

涕、鼻痒和鼻塞等症状出现 2 个或以上, 每日症状持续或累计在 1 h 以上, 可伴有眼痒、流泪和眼红等眼部症状; ②体征: 常见鼻黏膜苍白、水肿, 鼻腔水样分泌物; ③变应原基础: 至少一种变应原和/或血清特异性 IgE 阳性。

1.2 组织处理

钳取的黏膜组织于 30 min 内快速经无菌生理盐水冲洗, 洗净组织表面血液, 放置于无 RNase 的 EP 管中 (使用前于管壁和管盖标注每份样本对应患者的信息并于液氮中预冷), 管盖密封好后置于液氮中速冻、保存, 待 73 例样本集齐后进行基因表达检测。

1.3 总 RNA 提取及检测

从液氮罐中取出待检测样本, 每份剪取约 50 ~ 100 mg 组织, 于去除 RNase 的研钵中液氮研磨至粉末, 转移至 1.5 ml 无 RNase 的新 EP 管中并加入 1 ml Trizol, 剧烈涡旋 30 s 混匀, 室温静置 5 min。加入 200 μ l 氯仿, 剧烈涡旋 15 s, 室温静置 10 min。4℃, 12 000 g 离心 10 min, 转移上清至无 RNase 的新 EP 管中, 加入等体积预冷的异丙醇, 轻柔颠倒 EP 管充分混匀, 然后于 -20℃ 静置沉淀 3 h。4℃, 12 000 g 离心 10 min, 去除上清, 沉淀用 1 ml 预冷的 75% 乙醇洗涤 2 次, 彻底去除残余乙醇, 所得沉淀即为 RNA, EP 管敞口在超净台中干燥 5 min, 然后加入 30 μ l RNase-free 去离子水充分溶解 RNA。应用 Nanodrop 2 000 检测所有 RNA 样品浓度, 同时对所有 RNA 样品进行琼脂糖凝胶电泳以检测 RNA 完整性。

1.4 逆转录及实时荧光定量 PCR (Q-RT-PCR)

每份样本取总 RNA 1 μ g, DNase 去除基因组 DNA, 然后经 cDNA 第一链合成试剂盒逆转录获得 cDNA。以 cDNA 为模板, PCR 体系 20 μ l, 应用 EvaGreen 荧光染料定量 PCR 试剂盒 (Abm 公司, 加拿大)。反应条件: 95℃ 10 min; 95℃ 15 s - 60℃ 20 s - 72℃ 34 s 重复 40 个循环; 然后 95℃ 15 s、60℃ 1 min, 0.3℃/s 升温至 95℃ 并保持 15 s。在 ABI StepOne 荧光定量 PCR 仪上进行 Q-RT-PCR, 获得扩增曲线, 从中读出每个样品 Ct 值, 以看家基因 *Actin* 作为内参, 应用 $\Delta\Delta$ Ct 法计算基因相对表达水平, 每份样本每个基因独立重复检测 3 次。*Beclin1* 基因的引物序列为 *Beclin1*-F/CAGGAGAGACCCAGGAG-GAA, *Beclin1*-R/GCTGTTGGCACTTCTGTGG; *p62* 基因的引物序列为 *p62*-F/ATCAGCTTCTGGTC-CATCGG, *p62*-R/GCTTCTTTCCCTCCGTGCT; *Actin* 基因的引物序列为 *Actin*-F/CATGTACGTTGCTATC-

CAGGC, *Actin-R*/CTCCTTAATGTCACGCACGAT。

1.5 治疗与随访

68 例 AR 患者从就诊当日即进行治疗,主要依据《AR 诊断和治疗指南》给予激素类鼻喷剂和口服抗过敏药物治疗。每半年电话邀请受试患者和健康对照者门诊检查是否有鼻息肉及鼻窦炎发生,随访为期 2 年。纳入标准:①主要症状:鼻塞,黏性或黏脓性鼻涕;②次要症状:头面部胀痛,嗅觉减退或丧失。诊断时以上述两种或两种以上相关症状为依据,其中主要症状中的鼻塞、黏性或黏脓性鼻涕必具其一;③鼻内镜检查:来源于中鼻道、嗅裂的黏性或黏脓性分泌物,鼻黏膜充血、水肿或有息肉;④CT 检查:对鼻内镜检查发现的疑似鼻息肉及鼻窦炎患者行鼻窦 CT 检查以确诊^[9]。

1.6 统计学分析

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,显著性比较应用独立样本 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 RNA 琼脂糖凝胶电泳鉴定

73 份样本所提取的 RNA 样品进行琼脂糖凝胶电泳,结果显示每个样品均可见清晰的 28S 和 18S 条带(图 1)。NanoDrop 检测 73 份样本的 RNA 浓度及纯度结果显示,所有样品浓度为 207.9 ~ 698.4 ng/ μ l, OD260/280 值为 2.08 ~ 2.19。说明所有样本的 RNA 样品完整性良好,且浓度和纯度都符合下游基因表达检测的要求。

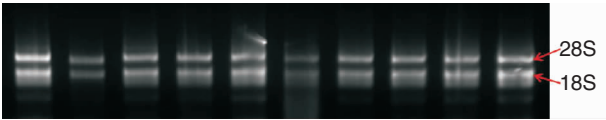


图 1 RNA 电泳图

2.2 *Beclin1* 和 *p62* 基因在鼻甲黏膜中的表达

通过对 73 份样本所提取的 RNA 样品中 mRNA 进行体外逆转录获得 cDNA,以此为模板应用实时荧光定量 PCR 检测 *Beclin1* 和 *p62* 基因的表达。分别以 *Beclin1* 和 *p62* 基因在 5 例健康样本中表达平均值作为参照,分析 68 例 AR 样本中两个基因的相对表达水平:其中 *Beclin1* 基因表达水平从 0.17 ± 0.02 到 1.19 ± 0.12 (图 2),中位值为 0.75; *p62* 基因表达水平从 0.89 ± 0.03 到 4.09 ± 0.15 (图 3),中位

值为 1.49。

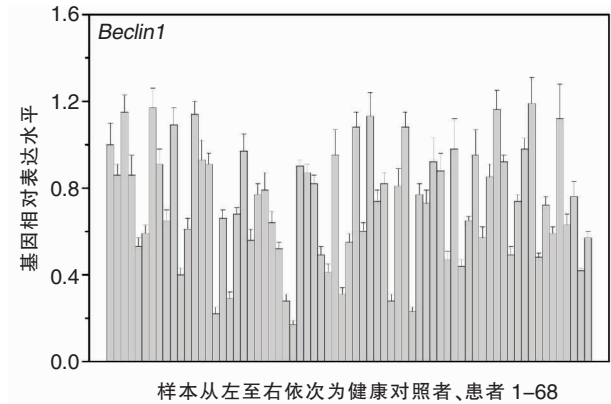


图 2 *Beclin1* 基因表达水平

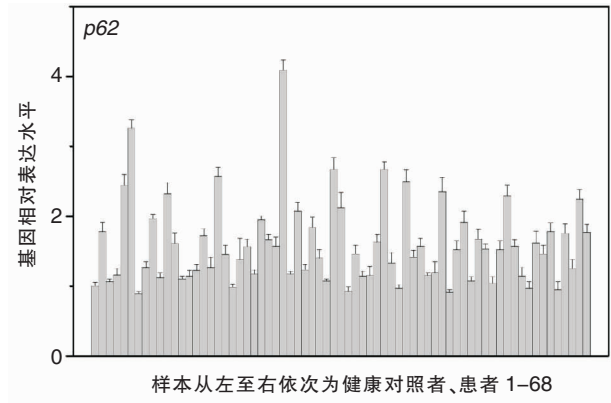


图 3 *p62* 基因表达水平

2.3 两组 *Beclin1* 和 *p62* 基因表达水平比较

通过对 68 例患者及 5 例健康对照者进行为期 2 年的随访,根据最新版《中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南》先后诊断 68 例患者中 11 例发展为 CRSwNP, 5 例健康对照者中无 CRSwNP 发生,AR 发展为 CRSwNP 的比例为 16.18%。11 例由 AR 发展成 CRSwNP 的患者平均年龄为 (36.09 ± 7.01) 岁,而 57 例未发展为 CRSwNP 的 AR 患者平均年龄为 (34.98 ± 8.76) 岁,经独立样本 *t* 检验,两组患者年龄差异无统计学意义($t = -0.395$, $P = 0.694$)。而这 11 例 CRSwNP 患者 *Beclin1* 和 *p62* 基因表达水平的检测结果显示,在前期 AR 阶段它们相比健康对照,均检测出 *Beclin1* 基因表达下降(最低 0.17 ± 0.02 ,最高 0.59 ± 0.04),且低于 68 例患者 *Beclin1* 基因表达水平的中位值;而 *p62* 基因均检测出表达上升(最低 2.24 ± 0.14 ,最高 4.09 ± 0.15),且高于 68 例患者 *p62* 基因表达水平的中位值。11 例 CRSwNP 患者 *Beclin1* 基因表达平均值为 (0.38 ± 0.13) ,其余 57 例未发展为 CRSwNP 的患者 *Beclin1*

基因表达平均值为 (0.79 ± 0.23) ,经独立样本 t 检验,两组患者 *Beclin1* 基因的表达差异具有统计学意义($t = -5.707, P = 0.00$)。11 例 CRSwNP 患者 *p62* 基因表达平均值为 (2.67 ± 0.55) ,其余 57 例未发展为 CRSwNP 的患者 *p62* 基因表达平均值为 (1.39 ± 0.32) ,经独立样本 t 检验,两组患者 *p62* 基因的表达差异具有统计学意义($t = 10.582, P = 0.00$)。具体数据见表 1。

表 1 CRSwNP 患者在 AR 阶段 *Beclin1* 和 *p62* 基因表达水平 ($\bar{x} \pm s$)

样本	<i>Beclin1</i>	<i>p62</i>
健康对照者	1.00 $\pm$ 0.10	1.00 $\pm$ 0.05
患者 4	0.53 $\pm$ 0.04	2.44 $\pm$ 0.16
患者 5	0.59 $\pm$ 0.04	3.26 $\pm$ 0.12
患者 10	0.40 $\pm$ 0.03	2.32 $\pm$ 0.16
患者 17	0.29 $\pm$ 0.03	2.57 $\pm$ 0.13
患者 26	0.17 $\pm$ 0.02	4.09 $\pm$ 0.15
患者 33	0.31 $\pm$ 0.03	2.67 $\pm$ 0.17
患者 40	0.28 $\pm$ 0.03	2.67 $\pm$ 0.11
患者 43	0.23 $\pm$ 0.02	2.49 $\pm$ 0.17
患者 48	0.47 $\pm$ 0.04	2.35 $\pm$ 0.21
患者 57	0.49 $\pm$ 0.04	2.29 $\pm$ 0.16
患者 67	0.42 $\pm$ 0.01	2.24 $\pm$ 0.14

3 讨论

AR 本身并不致命,但它是导致哮喘、鼻息肉及鼻窦炎等的一个危险因素。但 AR 与 CRSwNP 同属于鼻黏膜慢性炎症反应性疾病,两者在很多患者的病程发展中存在递进关系。虽然基础医学和临床医学目前对 AR^[10-12] 和 CRSwNP^[13-15] 两种疾病的发病机制都分别有大量深入研究,对两者相关性也有报道^[4],但对两者相关性的内在机制却少有研究。AR 导致 CRSwNP 的机制是否因为 AR 病程中已启动了某些决定 CRSwNP 发生的基因表达或病理过程,目前并无任何报道,但很显然这一推测对于提前预判和干预 CRSwNP 的发生具有重要意义,因而值得深入探索研究论证。

自噬是真核生物中一种溶酶体降解途径,细胞通过细胞膜形成吞噬细胞,并包裹胞内受损的细胞器或蛋白,然后融合溶酶体形成自噬溶酶体,最后释放水解酶降解其所包裹的内容物。自噬对生物的分化、发育、稳态平衡和生存都至关重要^[16],因而从 1963 年首次提出“自噬”概念的比利时科学家杜夫及同事,到上世纪 90 年代发现细胞自噬机制的日本科学家大隅良典,关于自噬的研究和研究者已两度

荣获诺贝尔生理学或医学奖。在此基础上,近十几年来越来越多的医学研究发现人类多种疾病的发生机制都与自噬密切相关,研究较集中地包括炎症性肠病^[17]、炎症性肌病^[18]、肾小球疾病^[19]、囊性纤维化肺病^[20]、阿尔茨海默病^[21]、帕金森病^[22] 等。而鼻科疾病与自噬过程的关联,近年来也逐渐开始有研究报道,且以我国医学家为主导:高雄市立大同医院医学家首先研究发现,自噬的缺陷可能是慢性鼻窦炎鼻息肉发生的分子机制^[23-24];国立台湾大学研究者证明 *Sirtuin 6* 基因通过抑制糖酵解调控鼻息肉成纤维细胞中低氧诱导的自噬,进而促进鼻息肉生成^[25];同济医院刘争教授团队研究发现,在慢性鼻-鼻窦炎中干扰素 γ 诱导鼻上皮细胞的不完全自噬从而抑制鼻息肉中上皮细胞凋亡,促进鼻息肉形成^[7];齐鲁医院李学忠教授团队研究证明自噬过程的标志基因 *Beclin1* 和 *p62* 在 CRSwNP 的鼻息肉组织中分别表达降低和增高导致自噬水平降低,促进鼻息肉形成^[8]。

Beclin1 和 *p62* 已在多个生理过程中被证明是自噬的标志基因^[26-27],其中 *Beclin1* 是细胞执行自体吞噬的必需基因^[28],而 *p62*SQSTM1 (sequestosome-1) 基因编码一种泛素结合蛋白参与自噬蛋白的降解过程^[29],两个基因对自噬发挥的作用正好相反。因而,在前人已证明 *Beclin1* 和 *p62* 基因表达变化促进 CRSwNP 发生的研究成果之上,我们进一步针对 AR 的自噬过程,以自噬标志基因 *Beclin1* 和 *p62* 为切入点,初步探索了由 AR 导致 CRSwNP 的内在机制。我们的研究结果显示,总共收集的 68 例 AR 患者和 5 例健康对照者中,有 11 例 AR 患者在两年之内发展为 CRSwNP,而这 11 例患者的共同特征在于其在 AR 阶段 *Beclin1* 基因表达水平均显著低于另外 57 例未发展为 CRSwNP 的患者,同时 *p62* 基因表达水平均显著高于另外 57 例未发展为 CRSwNP 的患者,这两个标志基因的表达变化说明后期将发展为 CRSwNP 的 AR 患者可能在 AR 病程阶段其自噬水平已经低于正常水平了。此外,我们的研究结果中还发现只有 *Beclin1* 和 *p62* 中单个基因的表达显著下降或上升的 AR 患者,后期并未发展为 CRSwNP,说明 *Beclin1* 和 *p62* 基因的表达水平对自噬过程可能是累积效应,单个基因的表达变化并不足以影响自噬水平。由此,本研究提示 *Beclin1* 和 *p62* 两个基因可作为在 AR 患者中预判导致 CRSwNP 发生可能性的标志,当然基因表达水平的具体判断标准还有待我们在后续研究中进一步扩大样本量以准确评

估。因而,如果能通过这两个自噬相关基因的表达提前预判 CRSwNP 的发生,则能在 AR 阶段就采取治疗方法促进鼻上皮细胞的自噬水平恢复正常,进而防止鼻息肉生成,控制 AR 导致的 CRSwNP,这对 CRSwNP 的防治具有重要意义。

参考文献:

- [1] 章如新. 变应性鼻炎基因治疗研究与展望[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2012,12(6): 347-349.
Zhang RX. Research and prospect of allergic rhinitis genetherapy [J]. Chinese Journal of Ophthalmology and Otorhinolaryngology, 2012,12(6): 347-349.
- [2] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组,变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015,天津)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016,51(1): 6-24.
Subspecialty Group of Rhinology, Editorial Board of Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Subspecialty Group of Rhinology, Society of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of allergic rhinitis (2015, Tianjin) [J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2016,51(1): 6-24.
- [3] Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic rhinitis and its Impact on asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision [J]. J Allergy Clin Immunol, 2010,126(3): 466-476.
- [4] 张田,陈剑秋,朱春生,等. 变应性因素及变应性鼻炎与慢性鼻-鼻窦炎症鼻息肉的相关性探讨[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2014,28(17): 1278-1281.
Zhang T, Chen JQ, Zhu CS, et al. The clinical relationship between allergic rhinitis and allergic factors and chronic rhinosinusitis with or without nasal polyps [J]. Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2014,28(17): 1278-1281.
- [5] J Li, Y Li, M Sha. Autophagy in patients with allergic rhinitis: a new therapeutic target [J]. Allergy, 2016,71: 384-385.
- [6] Cui N, Li L, Meng C, et al. Effect of dexamethasone induced autophagy on senescence in nasal epithelial cells of allergic rhinitis [J]. Allergy, 2017,72: 790.
- [7] Wang BF, Cao PP, Wang ZC, et al. Interferon-gamma-induced insufficient autophagy contributes to p62-dependent apoptosis of epithelial cells in chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. Allergy, 2017,72(9): 1384-1397.
- [8] 齐君君,韩学锋,蔡晓岚,等. 自噬相关基因 *Beclin1* 及 P62 在鼻息肉中的表达及临床意义 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016,51(6): 428-432.
Qi JJ, Han XF, Cai XL, et al. Expression and clinical significance of autophagy-related gene *Beclin1* and P62 in nasal polyps [J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2016,51(6): 428-432.
- [9] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018) [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019,54(2): 81-100.
Subspecialty Group of Rhinology, Editorial Board of Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Subspecialty Group of Rhinology, Society of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of chronic rhinosinusitis (2018) [J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2019, 54(2): 81-100.
- [10] 韩玲,李颖,王晓飞,等. 白细胞介素-23 受体基因多态性与变应性鼻炎易感性的相关性研究 [J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2018,24(4): 346-349.
Han L, Li Y, Wang XF, et al. Study on correlation between IL-23R gene polymorphisms and susceptibility of allergic rhinitis [J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2018, 24(4): 346-349.
- [11] 宋庆均,杨秀海,彭维晖,等. 变应性鼻炎致病因素及治疗的研究进展 [J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2017, 23(1): 83-88.
Song QJ, Yang XH, Peng WH, et al. Research progress on pathogenic factors and treatment of allergic rhinitis [J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2017,23(1): 83-88.
- [12] Liu X, Ren Y, Sun X, et al. Bioinformatics-based approaches predict that MIR-17-5P functions in the pathogenesis of seasonal allergic rhinitis through regulating ABCA1 and CD69 [J]. Am J Rhinol Allergy, 2019,33(3): 269-276.
- [13] Cornet ME, Kostamo K, Rinia AB, et al. Novel roles for nasal epithelium in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. Rhinology, 2018,57(3): 169-179.
- [14] 高英. IL-5 及其受体 IL-5R α 在慢性鼻-鼻窦炎伴息肉患者息肉组织中的表达及意义 [J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2016,22(1): 45-49.
Gao Y. Expression and its significance of IL-5 and its receptor IL-5R α in nasal polyp of patients with chronic rhinosinusitis [J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2016,22(1): 45-49.
- [15] 梁才全,刘环海. 金黄色葡萄球菌肠毒素与慢性鼻-鼻窦炎相关性的研究进展 [J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2018, 24(3): 292-296.
Liang CQ, Liu HH. Research progress on the correlation between staphylococcal enterotoxin and chronic rhinosinusitis [J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2018,24(3): 292-296.
- [16] Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease [J]. Cell, 2008, 132(1): 27-42.
- [17] Hosomi S, Kaser A, Blumberg RS. Role of endoplasmic reticulum stress and autophagy as interlinking pathways in the pathogenesis of inflammatory bowel disease [J]. Curr Opin Gastroenterol, 2015, 31(1): 81-88.
- [18] Henriques-Pons A, Nagaraju K. Nonimmune mechanisms of muscle damage in myositis: role of the endoplasmic reticulum stress response and autophagy in the disease pathogenesis [J]. Curr Opin Rheumatol, 2009,21(6): 581-587.

[19] Cybulsky AV. The intersecting roles of endoplasmic reticulum stress, ubiquitin- proteasome system, and autophagy in the pathogenesis of proteinuric kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2013,84(1): 25 – 33.

[20] Bodas M, Vij N. Adapting proteostasis and autophagy for controlling the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease [J]. *Front Pharmacol*, 2019,10: 20.

[21] Kim Y, Kim C, Son SM, et al. The novel RAGE interactor PRAK is associated with autophagy signaling in Alzheimer’s disease pathogenesis[J]. *Mol Neurodegener*, 2016, 11: 4.

[22] Campbell P, Morris H, Schapira A. Chaperone-mediated autophagy as a therapeutic target for Parkinson disease[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2018, 22(10): 823 – 832.

[23] Chen JY, Hour TC, Yang SF, et al. Autophagy is deficient in nasal polyps: implications for the pathogenesis of the disease[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2015, 5(2):119 – 123.

[24] Wang LF, Chien CY, Yang YH, et al. Autophagy is deficient and inversely correlated with COX-2 expression in nasal polyps: a novel insight into the inflammation mechanism [J]. *Rhinology*, 2015,53(3):270 – 276.

[25] Shun CT, Lin SK, Hong CY, et al. Sirtuin 6 modulates hypoxia-induced autophagy in nasal polyp fibroblasts via inhibition of glycolysis[J]. *Am J Rhinol Allergy*,2016,30(3): 179 – 185.

[26] Au AK, Aneja RK, Bayir H, et al. Autophagy biomarkers beclin 1 and p62 are increased in cerebrospinal fluid after traumatic brain injury[J]. *Neurocrit Care*, 2017, 26(3): 348 – 355.

[27] Choi J, Jung W, Koo JS. Expression of autophagy-related markers Beclin-1, light chain 3A, light chain 3B and p62 according to the molecular subtype of breast cancer[J]. *Histopathology*, 2013,62(2): 275 – 286.

[28] Sinha S, Levine B. The autophagy effector Beclin 1: a novel BH3-only protein[J]. *Oncogene*, 2008,27(Suppl 1): S137 – 148.

[29] Mathew R, Karp CM, Beaudoin B, et al. Autophagy suppresses tumorigenesis through elimination of p62 [J]. *Cell*, 2009,137(6):1062 – 1075.

(收稿日期:2019 – 07 – 28)

本文引用格式:马 进,刘 毅. 自噬标志基因 *Beclin1* 和 *p62* 在变应性鼻炎中的表达及临床意义[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2019, 25 (6): 600 – 605. DOI: 10. 11798/j. issn. 1007-1520. 201906006

Cite this article as:MA Jin, LIU Yi. Expression and clinical significance of autophagy marker genes *Beclin1* and *p62* in allergic rhinitis [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2019,25(6):600 – 605. DOI:10. 11798/j. issn. 1007-1520. 201906006