

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202103015

· 论著 ·

TRPC6 与 OMP 在慢性鼻-鼻窦炎患者嗅上皮中的表达及与嗅觉功能相关性分析

曹磊¹, 王竹¹, 李巍², 李培华²

(1. 徐州医科大学研究生学院, 江苏 徐州 221004; 2. 徐州医科大学附属医院耳鼻咽喉头颈外科, 江苏 徐州 221006)

摘要: **目的** 研究瞬时受体电位通道6 (TRPC6)与嗅觉标记蛋白 (OMP)在慢性鼻-鼻窦炎 (CRS)引起的嗅觉减退患者嗅上皮中的表达以及与嗅觉减退的关系。**方法** 收集20例CRS伴嗅觉减退的患者为实验组,10例鼻中隔偏曲且嗅觉正常患者为对照组。T&T嗅觉计测试检测两组患者的嗅觉,取手术中切除的嗅区黏膜作为研究对象。免疫组化和蛋白印迹分析 (Western Blot)检测TRPC6与OMP在嗅上皮中的表达,并比较CRS伴不同程度嗅觉功能减退患者嗅上皮中TRPC6与OMP的表达水平,同时分析TRPC6与OMP表达量与嗅觉功能相关性。**结果** 实验组嗅觉T&T评分明显高于对照组,表明入组的CRS患者存在嗅觉功能减退 ($P < 0.001$)。免疫组化和Western Blot结果表明:与对照组相比,实验组TRPC6与OMP阳性细胞数和蛋白表达量明显减少 ($P < 0.001$)。此外,T&T评估得分与嗅上皮组织中TRPC6和OMP表达水平呈现负相关 (TRPC6, $R^2 = 0.91$, $P < 0.001$; OMP: $R^2 = 0.8538$, $P < 0.001$)。**结论** TRPC6在CRS引起的嗅觉减退患者的嗅上皮中表达下调,且嗅觉功能减退程度与TRPC6含量呈负相关性,OMP作为嗅觉的客观反应,同样表达下调,故我们推断TRPC6的表达下调可能是导致CRS引起嗅觉减退的生物学机制之一。

关键词:慢性鼻窦炎;嗅觉减退;瞬时受体电位通道6;嗅觉标记蛋白

中图分类号:R765.25

Expression of TRPC6 and OMP in the olfactory epithelium and its correlation with olfactory function in patients with chronic rhinosinuitis

CAO Lei¹, WANG Zhu¹, LI Wei², LI Peihua²

(1. Graduate School of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China; 2. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221006, China)

Abstract: **Objective** To study the expressions of transient receptor potential canonical 6 (TRPC6) and OMP (Olfactory marker protein, OMP) in the olfactory epithelium of patients with hyposmia caused by chronic rhinosinuitis (CRS) and their relationship with hyposmia. **Methods** Twenty patients with CRS with hyposmia were enrolled as the experimental group. Ten patients with deviated nasal septum and normal olfactory sense were enrolled as the control group. T&T olfactometer test was used to evaluate the olfactory function in both groups. Immunohistochemistry and Western Blot were used to detect and analyze the expressions of TRPC6 and OMP in the olfactory epithelium of patients with CRS with different degrees of olfactory function. At the same time, the correlation between the expressions of TRPC6 and OMP and the olfactory function was analyzed. **Results** The olfactory T&T score in the test group was significantly higher than that in control group, which indicated the patients with CRS generally had decreased the olfactory function ($P < 0.001$). Immunohistochemical staining and Western blot showed that the positive cells and the expressions of TRPC6 and OMP were significantly reduced in the test group than those in the control group. In addition, the T&T assessment score was negatively correlated with the expression levels of TRPC6 and OMP in the olfactory epithelial tissue (TRPC6, $R^2 = 0.91$, $P < 0.001$; OMP: $R^2 = 0.8538$, $P < 0.001$). **Conclusion** The expression of TRPC6 was down-regulated in the olfactory epithelium of

基金项目:徐州市科技计划项目(KC15SH068)。

第一作者简介:曹磊,男,硕士,医师。

通信作者:李巍,Email: 2459825078@qq.com

patients with hyposmia caused by CRS, and the degree of hypo-olfactory function was negatively correlated with the level of TRPC6. As an objective response of olfaction, OMP was also down-regulated. Therefore, we speculated that the down-regulation of TRPC6 expression might be one of the biological mechanisms of hyposmia caused by CRS.

Keywords: Chronic sinusitis; Hyposmia; TRPC6; OMP

嗅觉是鼻的生理功能之一,它不仅使人们辨别香、臭等气味,并与食欲、味觉、身心健康和情感息息相关。嗅觉具有报警作用,对人们的生活质量影响很大^[1]。引起嗅觉障碍的病因很多,主要有鼻窦疾病、上呼吸道感染及外伤等,其中慢性鼻-鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)是引起嗅觉障碍最常见的病因,约一半以上的患者有CRS的病史^[2]。CRS引起的嗅觉减退被归类为传导性嗅觉减退,CRS患者的嗅觉缺陷传统上归因于鼻塞,即黏膜水肿和嗅裂的气流减少^[3]。然而通过功能性鼻内镜手术,解除患者的梗阻后,患者的嗅觉改善往往难以预测,少部分患者嗅觉功能得到改善,但大部分患者嗅觉改善不理想^[4]。哺乳动物的嗅神经元(olfactory neurons, ORNs)具有不断再生分化的能力^[5]。CRS导致嗅觉的减退机制,可能跟嗅感觉细胞的生成与凋亡稳态失调有关^[6]。而瞬时受体电位通道6(transient receptor potential canonical 6, TRPC6)作为细胞内的重要第二信使Ca²⁺的主要通道之一,其在神经细胞生长分化、增殖及凋亡中扮演着重要角色^[7]。本研究通过检测TRPC6和嗅觉标记蛋白(olfactory marker protein, OMP)在CRS伴嗅觉障碍患者嗅觉黏膜中的表达情况,初步探讨TRPC6与CRS导致的嗅觉障碍的关系,希望为CRS导致的嗅觉减退提供新的研究方向。

1 资料与方法

1.1 标本采集及分组

选取2018年12月—2019年9月在徐州医科大学附属医院就诊的CRS伴有重度嗅觉障碍(均经过T&T嗅觉检测)的20例患者作为实验组,其中男14例,女6例;平均年龄(32.00 ± 4.08)岁;同期选取10例鼻中隔矫正患者作为对照组,其中男6例,女4例,平均年龄(31.70 ± 3.39)岁,均无嗅觉障碍;实验组和对照组在年龄和性别方面均无统计学差异($P > 0.05$),两组具有可比性。纳入标准:18~40岁的年轻患者,排除因年龄导致的嗅上皮退化。患者继往无鼻部手术史,无头部及鼻部外伤史,无癫痫、中风等重大脑部疾病史,无头颈部放疗史,

无有害化学物吸入史,无上呼吸道感染引起的嗅觉减退病史。通过CT检查,鼻内镜检查,排除梗阻引起的嗅觉减退、嗅区息肉样变及泡状鼻甲等。在手术中钳取患者中鼻甲上极鼻中隔面嗅区黏膜作为标本,制作切片。本研究经徐州医科大学附属医院医学伦理道德委员会批准执行,所有患者均签署相关实验知情同意书。

1.2 T&T嗅觉定量检查法

选择苯乙醇(花香-玫瑰花香)、甲基环戊烯酮(焦糊-甜焦糊味)、异戊酸(汗臭-臭袜子味)、十一烷酸内酯(果香-熟桃子味)和三甲基吡啶(臭-粪臭味)5种嗅物。以每10倍间隔对嗅物进行稀释。共稀释8个阶段。用5、4、3、2、1、0、-1、-2表示。0为正常嗅觉的阈值浓度。5为浓度最高,依次减弱,-2最低。试验时,取宽为0.7 cm,长为15 cm的无味滤纸,浸沾试嗅剂,令受试者闻嗅,每种嗅物用一纸滤条,每次均定浸沾1 cm。把结果记录在以嗅物名称为横坐标,嗅物浓度为纵坐标的嗅表上,用曲线反映嗅阈水平。将5种嗅物的识别阈记分相加,求其平均值。嗅觉障碍程度等于5种嗅物的识别阈之和除以5。当5的试纸条仍不能识别时,得分为6。小于1分为正常,1~2分为轻中度嗅觉障碍,2~5分为重度嗅觉障碍,大于5分记为嗅觉丧失^[8]。

1.3 实验试剂

兔TRPC6多克隆抗体购于Sigma公司;兔OMP多克隆抗体购于LSBio公司; β -actin单克隆一抗购于美国USB公司;羊血清、兔二步法试剂盒、DAB显色试剂盒、EDTA抗原修复液、30%过氧化氢购自北京中杉金桥生物技术有限公司;一抗稀释液、二抗稀释液、显影定影试剂盒、超敏ECL化学发光试剂盒、RIPA裂解液、PMSF蛋白酶抑制剂、BCA蛋白浓度测定试剂盒、十二烷基磺酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)试剂盒购于碧云天生物技术有限公司;58~60℃熔点石蜡、60~62℃熔点石蜡购于上海标本模型厂。

1.4 OMP和TRPC6免疫组化检测

样本用使用4%多聚甲醛固定24 h后,进行脱水、浸蜡、包埋,用轮转式石蜡切片机切片,厚度为4 μ m。采用链菌素亲生物素-过氧化物酶免疫组

织化学法检测,操作如下:石蜡切片脱蜡后,磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗3次,0.4%胃蛋白酶消化6 min, PBS冲洗3次,再置于0.01M 枸橼酸缓冲液(pH = 6.0)中进行微波加热20 min。取出后冷却至室温,滴加3% H₂O₂,室温10 min,再滴加马血清,室温30 min,滴加一抗(羊抗OMP多克隆抗体或兔抗TRPC6多克隆抗体),4℃过夜,PBS冲洗3次,滴加二抗(生物素化兔抗山羊IgG)工作液(稀释比为1:200),室温1 h,PBS冲洗3次,滴加辣根酶标记链霉亲和素,室温1 h,PBS冲洗3次,二氨基联苯胺(DAB)显色,室温30 min,PBS冲洗3次,苏木素复染,水洗,盐酸乙醇分化,常规脱水、透明、封片,置于光学显微镜观察。

1.5 蛋白印迹分析(Western Blot)

将术中收集的嗅上皮组织进行蛋白裂解,提取总蛋白。随后将变性的蛋白使用10%~12% SDS-PAGE进行电泳。电泳完成后将蛋白转膜至聚偏二氟乙烯(PVDF)膜上。使用5%的脱脂牛奶室温封闭2 h,加入吐温20的Tris-盐酸缓冲液(TBST)冲洗3次。将PVDF膜浸泡在相应的一抗中,4℃摇床过夜,TBST冲洗3次,加入辣根过氧化酶标记的二抗(稀释比为1:1 000),室温孵育2 h。采用ECL化学发光法进行显色。使用Image J软件进行灰度值分析。

1.6 统计学分析

数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,实验组与对照组比较用两独立样本 t 检验,性别比用 χ^2 检验,检验标准: $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。采用Spearman秩相关分析OMP和TRPC6表达水平与嗅觉损伤程度的相关性。统计分析和图表绘制表用SPSS 19.0统计软件和Graphpad 8.0进行绘制。

2 结果

2.1 两组患者嗅觉功能评估结果

实验组T&T嗅觉评分为(3.79 ± 0.90)分,而对照组T&T嗅觉评分为(0.36 ± 0.31)分,差异具有统计学意义($t = 11.59$, $P = 0.0001$)。

2.2 两组患者嗅上皮组织OMP和TRPC6免疫组化结果

OMP的免疫反应物为棕褐色,主要存在于嗅上皮的包膜及胞浆中。OMP免疫组化结果表明,与对照组相比,实验组OMP的表达水平显著低于对照组。TRPC6的免疫反应物为棕褐色,主要表达于嗅

上皮的包膜及胞浆中。与对照组相比,实验组TRPC6的表达显著低于对照组。可以看到TRPC6在嗅感觉神经元及球基细胞中表达。见图1。

2.3 两组患者嗅上皮组织OMP和TRPC6的Western Blot结果

如表1和图2所示,Western Blot结果表明,与对照组相比,实验组OMP和TRPC6蛋白表达水平显著减少,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 嗅上皮组织OMP和TRPC6表达水平与T&T嗅觉评分相关性分析

为了探讨嗅上皮组织中OMP和TRPC6表达水平是否与嗅觉损伤程度有关,采用Western Blot检测嗅上皮组织中OMP和TRPC6的表达量。因OMP及TRPC6灰度比值不符合正态分布,故采用Spearman秩相关分析。与对照组相比,实验组OMP和TRPC6蛋白表达水平显著减少,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。此外,嗅觉功能减退越严重,嗅上皮组织中OMP和TRPC6表达量越低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。与此同时,对嗅上皮组织中OMP和TRPC6表达量与T&T嗅觉评分进行相关性分析,结果表明其T&T评估得分与嗅上皮组织中OMP和TRPC6表达水平呈现负相关(OMP: $R^2 = 0.8538$, $P < 0.001$;TRPC6: $R^2 = 0.91$, $P < 0.001$)。见图3。

3 讨论

TRPC6被发现广泛表达于神经元细胞中,如视网膜神经节细胞、心脏神经元、嗅上皮和部分大脑细胞中,如皮质、黑质、海马和小脑细胞^[9]。TRPC6存在于小鼠嗅觉上皮细胞中,但是TRPC6在嗅觉系统机制中的作用却仍不清楚。本研究中我们在CRS伴嗅觉减退患者的嗅黏膜中检测到了TRPC6的表达,免疫组化着色于ORNs、嗅鞘细胞膜及胞浆内。OMP于1972年被发现,是嗅觉通路中唯一可被标记的脑蛋白,其主要表达于嗅细胞和微绒毛细胞,OMP跟嗅觉功能具有高度相关性,CRS患者嗅觉黏膜中OMP的表达降低^[10],跟本研究结果一致。T&T检测评分与OMP的蛋白电泳的相关性分析得出,CRS患者嗅上皮的OMP降低与嗅觉评分具有高度的相关性,这跟既往的研究相符。通过TRPC6的蛋白电泳与T&T评分的相关性分析,我们得出T&T检测评分与TRPC6也具有高度的相关性,而这两者都成负相关。可以推断出,CRS患者嗅上皮中

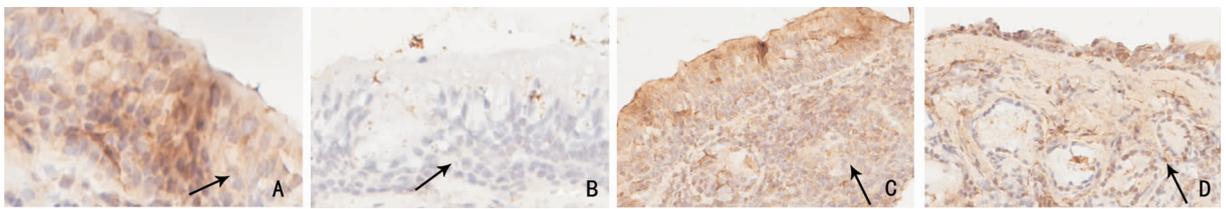


图 1 嗅上皮组织 OMP 和 TRPC6 免疫组织化学染色结果,箭头所示为阳性染色细胞 A:对照组 OMP 染色结果;B:实验组 OMP 染色结果;C:对照组 TRPC6 染色结果;D:实验组 TRPC6 染色结果 (A、B:免疫组化 $\times 400$;C、D:免疫组化 $\times 200$)

表 1 各组嗅黏膜 OMP、TRPC6 与 β -actin 灰度比值 ($\bar{x} \pm s$)

分组	实验组 ($n=20$)	对照组 ($n=10$)	P
OMP/ β -actin	0.4310 ± 0.0827	1.3019 ± 0.7043	0.001
TRPC6/ β -actin	0.7511 ± 0.1501	1.1179 ± 0.0503	0.001

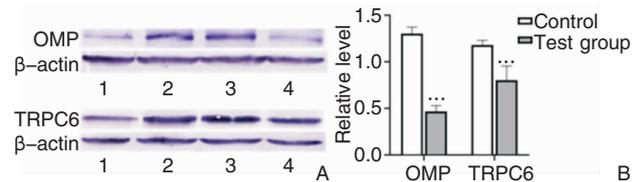


图 2 嗅上皮组织中 OMP 和 TRPC6 的 Western blot 结果 A:OMP 和 TRPC6 的蛋白条带,1 和 4 为实验组,2 和 3 为对照组;B:两组组织样本 OMP 和 TRPC6 柱状图结果(与对照组相比,*** $P < 0.001$)

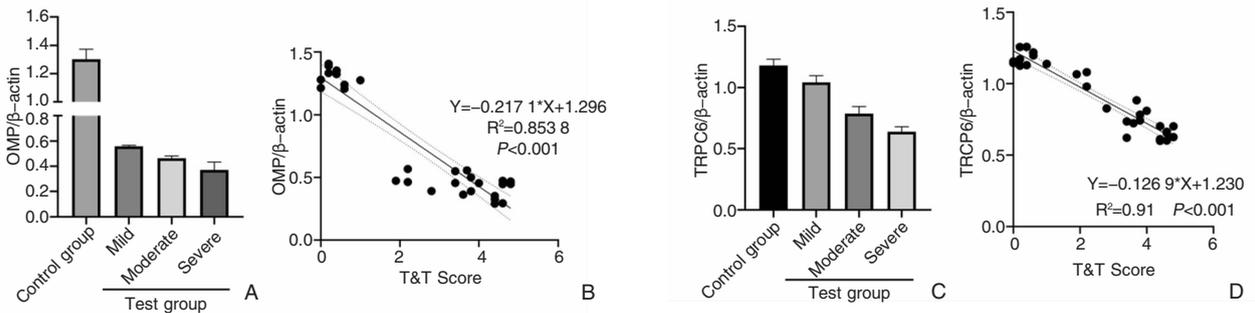


图 3 不同程度嗅觉功能减退与 OMP 和 TRPC6 表达的关系以及与嗅觉评估得分的相关性 A、B:实验组不同程度嗅觉障碍患者 OMP 表达与对照组比较及与对应的 T&T 嗅觉评估得分的相关性分析;C、D:实验组不同程度嗅觉障碍患者 TRPC6 表达与对照组比较及与对应的 T&T 嗅觉评估得分的相关性分析

TRPC6 的降低,跟患者的嗅觉功能减退有关,即 TRPC6 表达越少,嗅觉功能减退越明显。

嗅觉障碍是 CRS 的常见伴随主诉之一,嗅觉的减退严重地影响了患者的生活质量^[11]。经过正规功能性鼻内镜手术治疗和药物治疗(主要是局部和全身激素的使用),很大一部分患者的嗅觉恢复不佳或恢复不全^[12]。故除去 CRS 引起的鼻腔阻塞等物理因素外,人们开始从根本上研究嗅觉减退的原因,而 ORNs 为嗅上皮的嗅感觉单位,其增殖成熟及凋亡,被认为是嗅觉减退的主要因素之一。ORNs 具有终生自我更新的能力,ORNs 的生存周期为 1 个月左右^[13]。ORNs 在受损后,发生凋亡,后新生的 ORNs 替代凋亡的细胞,细胞持续更替以维持嗅觉的发生,而嗅感细胞的增殖、分化、成熟和凋亡失调,

即 ORNs 细胞凋亡速度超过了细胞增殖成熟的速度,则会引起嗅觉减退^[14]。我们的实验表明,实验组 TRPC6 的表达明显降低,OMP 表达同样降低,并且 TRPC6 与 OMP 的表达都与 T&T 嗅觉测定评分呈高度相关性,而 OMP 只有在成熟的 ORNs 中表达,故我们推测 TRPC6 可能通过影响 ORNs 的分化、成熟、凋亡,进而影响嗅觉功能。其机制可能如下:TRPC6 参与神经元生长的锥导向,已知脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)可促进神经元存活和分化,并在体外和体内指导轴突延伸。BDNF 诱导的轴突生长锥的化学引诱需要 Ca^{2+} 信号传导。Li 等^[15]发现在培养的小脑颗粒细胞中,TRPC 通道有助于 BDNF 诱导的生长锥 Ca^{2+} 升高,并且是 BDNF 诱导的化学引诱性转向所必需

的。而通过干扰 RNA 表达,下调了 TRPC3 和 TRPC6 的表达后,消除了 BDNF 诱导的 Ca^{2+} 升高和生长锥转向。因此,TRPC6 通道活性对于 BDNF 引导神经生长锥至关重要。在刺激因素下,轴突转向因子 BDNF 表达发生改变,激动轴突生长锥上的特异性受体,从而使轴突不停地延伸或缩短,从而使轴突向着靶点生长。ORNs 的前体细胞为球基细胞,在 ORNs 的轴突或嗅球受到损伤后,球基细胞进行有丝分裂,形成基部的轴突和顶部的树突,轴突向嗅球延伸,最终和嗅球形成新的突触,然后形成成熟的 ORNs^[16]。嗅鞘细胞 (olfactory ensheathing cells, OECs) 是包绕在嗅神经轴突外的特殊胶质细胞, OECs 具有促进神经元轴突再生的功能,而这一功能是通过 OECs 分泌的促进轴突生长的因子进行的^[17]。这些因子包括:BDNF、胶质细胞源性神经营养因子 (glial cell-derived neurotrophic factor, GDNF) 和神经生长因子 (nerve growth factor, NGF)^[18]。BDNF 同样促进 ORNs 的轴突生长。只有成熟的 ORNs 才具有表达 OMP 的能力,而 OMP 则是嗅觉形成的基础蛋白。TRPC6 作为 BDNF 的下游通道蛋白,通过影响 Ca^{2+} 内流,改变其对轴突的锥导向作用,从而影响 ORNs 的成熟,进一步影响 OMP 的表达,从而引起嗅觉的改变^[19]。

TRPC6 有利于小脑颗粒细胞的存活, Jia 等^[20]发现小脑颗粒细胞培养物中,阻断 TRPC 通道或下调 TRPC3 或 6 抑制 BDNF 介导的保护, BDNF 触发的细胞内 Ca^{2+} 升高和 BDNF 诱导的 cAMP 反应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB) 激活。相比之下,过表达 TRPC3 或 6 可以增加 CREB 依赖的应答基因的转录,并防止缺乏血清的神经元发生凋亡,并且这种保护作用被 CREB 阻断。此外,下调 TRPC3 或 6 诱导新生大鼠小脑中的小脑颗粒细胞凋亡,并且通过提高表达 TRPC3 或 6 来挽救这种作用。因此,体内和体外的证据都表明 TRPC6 通道对促进神经元存活很重要。在嗅上皮中,有研究表明,嗅球可以分泌营养因子, BDNF、NGF 和 GDNF 等,通过轴浆运输逆行至 ORNs 胞体,用来维系 ORNs 的存活^[21]。TRPC6 作为 BDNF 的下游通道蛋白,可以保护神经元细胞, TRPC6 的表达下调可能导致嗅感细胞的大量凋亡,从而引起嗅觉减退。

TRPC6 参与树突的生长和树突棘形成:之前的研究发现 TRPC 家族成员 TRPC6 可以促进海马神经元树突生长。研究发现 TRPC6 在大鼠海马中的

表达高峰在出生后 7 ~ 14 d,这一时期被认为是树突状细胞最大生长的重要时期^[22]。TRPC6 的过表达增加了海马培养中钙调蛋白依赖性激酶 IV (calmodulin-dependent protein kinase-IV, CaMK-IV) 和 CREB 的磷酸化,促进了树突的生长。下调 TRPC6 可抑制 CaMK-IV 和 CREB 的磷酸化,并损害树突状细胞的生长。抑制 Ca^{2+} 内流,抑制了 TRPC6 对树突状细胞生长的影响。而在 TRPC6 转基因小鼠中, CaMK-IV 和 CREB 的磷酸化增强,树突状细胞的生长也增加。综上所述, TRPC6 通过 CaMK-IV/CREB 途径促进树突状细胞生长。此研究揭示了 TRPC6 在 CNS 发育过程中的新作用。树突正常的生长发育和树突棘的形成是神经元之间建立突触联系、传递信号及神经网络建立中重要的环节。而树突发育异常则会影响智力发育或导致疾病的发生,如阿尔兹海默病、唐氏综合征和 X 染色体易裂症等^[23-25]。作为双极神经元, ORNs 的树突是其感受气味分子刺激的部分,然后将兴奋传入嗅球,在至大脑皮层中的嗅觉皮质, TRPC6 减少后,引起树突生长障碍,进而导致嗅觉障碍。

综上所述, TRPC6 的稳定表达在神经元的存活、树突的生长发育及神经网络的建立过程中都发挥着重要的作用,这些作用关系着神经元的生成、成熟和凋亡。CRS 患者嗅上皮长期处于慢性炎症环境中,可能会引起嗅上皮细胞的 TRPC6 表达下调,从而影响 ORNs 增殖成熟障碍,导致 OMP 表达下调,从而引起嗅觉减退。本研究 TRPC6 在 CRS 引起的嗅觉减退患者的嗅上皮中表达下调, OMP 同样表达下调,且 T&T 得分与 TRPC6 与 OMP 表达都呈负相关,故我们推断 TRPC6 的表达下调可能是导致 CRS 引起嗅觉减退的生物学机制之一。

参考文献:

- [1] Nordin S, Bramerson A. Complaints of olfactory disorders: epidemiology, assessment and clinical implications[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2008, 8(1): 10-15.
- [2] Miwa T, Ikeda K, Ishibashi T, et al. Clinical practice guidelines for the management of olfactory dysfunction-Secondary publication [J]. *Auris Nasus Larynx*, 2019, 46(5): 653-662.
- [3] Mattos JL, Rudmik L, Schlosser RJ, et al. Symptom importance, patient expectations, and satisfaction in chronic rhinosinusitis[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2019, 9(6): 593-600.
- [4] Fonteyn S, Huart C, Deggouj N, et al. Non-sinonasal-related olfactory dysfunction: A cohort of 496 patients[J]. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2014, 131(2): 87-91.

- [5] Sepahi A, Kraus A, Casadei E, et al. Olfactory sensory neurons mediate ultrarapid antiviral immune responses in a TrkA-dependent manner[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(25): 12428 - 12436.
- [6] 顾瑜蓉, 张重华, 李华伟, 等. 大鼠嗅觉神经元的凋亡[J]. *复旦学报(医学版)*, 2004, 31(5): 582 - 584.
- [7] Zhou J, Jia Y. TRPC channels and programmed cell death[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 976:47 - 60.
- [8] 魏永祥, 刘钢, 刘剑锋, 等. 嗅觉障碍诊断和治疗专家共识(2017年)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 53(7): 484 - 494.
- [9] Bouron A, Chauvet S, Dryer S, et al. Second messenger-operated calcium entry through TRPC6[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 898:201 - 249.
- [10] 高海燕, 诸小依, 彭诗东, 等. 慢性鼻-鼻窦炎患者嗅觉功能和嗅觉标记蛋白的研究[J]. *中华耳鼻咽喉科杂志*, 2004, 39(8): 493 - 495.
- [11] 肇越, 周金慧, 赵雅慧, 等. 嗅觉训练治疗嗅觉障碍的临床观察[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2019, 25(2): 162 - 165.
- [12] Kohli P, Naik AN, Farhood Z, et al. Olfactory outcomes after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis: a meta-analysis[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2016, 155(6): 936 - 948.
- [13] Glezer I, Malnic B. Olfactory receptor function[J]. *Handb Clin Neurol*, 2019, 164:67 - 78.
- [14] Zhang J, Hao C, Jiang J, et al. The mechanisms underlying olfactory deficits in apolipoprotein E-deficient mice: focus on olfactory epithelium and olfactory bulb[J]. *Neurobiol Aging*, 2018, 62:20 - 33.
- [15] Li Y, Jia YC, Cui K, et al. Essential role of TRPC channels in the guidance of nerve growth cones by brain-derived neurotrophic factor[J]. *Nature*, 2005, 434(7035): 894 - 898.
- [16] Song H, Poo M. The cell biology of neuronal navigation[J]. *Nat Cell Biol*, 2001, 3(3): E81 - 88.
- [17] Herzog C, Otto T. Regeneration of olfactory receptor neurons following chemical lesion: time course and enhancement with growth factor administration[J]. *Brain Res*, 1999, 849(1 - 2): 155 - 161.
- [18] Kafitz KW, Greer CA. Olfactory ensheathing cells promote neurite extension from embryonic olfactory receptor cells in vitro[J]. *Glia*, 1999, 25(2): 99 - 110.
- [19] Lipson AC, Widenfalk J, Lindqvist E, et al. Neurotrophic properties of olfactory ensheathing glia[J]. *Exp Neurol*, 2003, 180(2): 167 - 171.
- [20] Jia Y, Zhou J, Tai Y, et al. TRPC channels promote cerebellar granule neuron survival[J]. *Nat Neurosci*, 2007, 10(5): 559 - 567.
- [21] Buckland ME, Cunningham AM. Alterations in expression of the neurotrophic factors glial cell line-derived neurotrophic factor, ciliary neurotrophic factor and brain-derived neurotrophic factor, in the target-deprived olfactory neuroepithelium[J]. *Neuroscience*, 1999, 90(1): 333 - 347.
- [22] Tai Y, Feng S, Ge R, et al. TRPC6 channels promote dendritic growth via the CaMKIV-CREB pathway[J]. *J Cell Sci*, 2008, 121(Pt 14): 2301 - 2307.
- [23] Kan BH, Yu JC, Zhao L, et al. Acupuncture improves dendritic structure and spatial learning and memory ability of Alzheimer's disease mice[J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13(8): 1390 - 1395.
- [24] Becker LE, Armstrong DL, Chan F. Dendritic atrophy in children with Down's syndrome[J]. *Ann Neurol*, 1986, 20(4): 520 - 526.
- [25] Dierssen M, Ramakers GJ. Dendritic pathology in mental retardation: from molecular genetics to neurobiology[J]. *Genes Brain Behav*, 2006, 5(Suppl 2):48 - 60.

(收稿日期:2020-04-28)

本文引用格式:曹磊,王竹,李巍,等. TRPC6 与 OMP 在慢性鼻-鼻窦炎患者嗅上皮中的表达及与嗅觉功能相关性分析[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2021, 27(2): 170 - 175. DOI: 10. 11798/j. issn. 1007 - 1520. 202103015

Cite this article as: CAO Lei, WANG Zhu, LI Wei, et al. Expression of TRPC6 and OMP in the olfactory epithelium and its correlation with olfactory function in patients with chronic rhinosinusitis[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2021, 27(2): 170 - 175. DOI: 10. 11798/j. issn. 1007 - 1520. 202103015