

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202121216

· 变应性鼻炎专栏 ·

# B淋巴细胞诱导成熟蛋白-1在变应性鼻炎中的作用研究进展

张建<sup>1,2</sup>, 李同丽<sup>2</sup>

(1. 山西医科大学, 山西 太原 030001; 2. 山西医科大学附属人民医院耳鼻咽喉头颈外科, 山西 太原 030012)

**摘要:** 变应性鼻炎(AR)是特异性免疫球蛋白E介导的鼻黏膜非感染性慢性炎症性疾病,以Th2及其分泌的IL-4、IL-5参与主要炎症过程。B淋巴细胞诱导成熟蛋白-1(Blimp-1)是一种含锌指基序的转录抑制因子,调控T细胞发育、分化和功能,对活化T淋巴细胞增殖分化和免疫自稳有重要的调节作用。鉴于Blimp-1对于下呼吸道及其他变应性炎症反应疾病有抗炎作用,深入探寻Blimp-1在AR发生发展中可能的作用,对研究AR的发病机制、新的治疗方法、改善症状、降低并发症具有重大意义。本文对Blimp-1在AR发病机制中的作用及其研究进展进行综述。

**关键词:** 变应性鼻炎; B淋巴细胞诱导成熟蛋白-1; Th2细胞; Th9细胞; 哮喘  
中图分类号: R765.21

## Research progress on the role of mature protein-1 induced by B lymphocyte in allergic rhinitis

ZHANG Jian<sup>1,2</sup>, LI Tongli<sup>2</sup>

(1. Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 2. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, People's Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Taiyuan 030012, China)

**Abstract:** Allergic Rhinitis (AR) is a non-infectious chronic inflammatory disease of nasal mucosa mediated by specific immunoglobulin E (Ig E), in which Th2 and its secreted IL-4 and IL-5 are involved in the main inflammatory process. B lymphocyte-inducible maturation protein-1 (Blimp-1) is a transcription inhibitor containing zinc finger motifs. Blimp-1 regulates the development, differentiation and function of T cells. Blimp-1 plays an important role in regulating the proliferation and differentiation of activated T lymphocytes and immune homeostasis. Blimp-1 plays an important role in regulating the proliferation and differentiation of activated T lymphocytes and immune self-stabilization. It is of great significance to explore the possible role of Blimp-1 in the occurrence and development of AR for the anti-inflammatory effects of Blimp-1 on the lower respiratory tract and other allergic inflammatory response diseases. It is great value for studying blimp-1 related to the pathogenesis, new treatment methods, improvement of symptoms and reduction of complications of AR. Therefore, this paper reviews the role of Blimp-1 in the pathogenesis of AR and its research progress.

**Keywords:** Allergic rhinitis; Blimp-1; Th2 cells; Th9 cells; Asthma

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是通过特异性免疫球蛋白E介导的鼻黏膜非感染性慢性炎症性疾病。AR的患病率呈逐年上升趋势,全世界AR患病率为10%~40%,且儿童患病率达到了9.8%。AR是哮喘发病的危险因素,约40%的AR患者伴

有哮喘。此外,AR伴发季节性变应性结膜炎的概率高达85%,还造成慢性鼻-鼻窦炎、慢性咳嗽和分泌性中耳炎等疾病的发生。AR不仅损害患者的健康与生活质量,还成为一个全球性健康问题。AR等变应性疾病的发病被认为与遗传因素和环境因素

基金项目:2021年山西省基础研究计划(自由探索类 晋财教[2021]31号,20210302123353)。

第一作者简介:张建,男,硕士研究生,住院医师。

通信作者:李同丽,Email:t.l.li@163.com

有关,其中最受关注的“环境卫生假说”认为<sup>[1]</sup>,逐步改善的卫生条件和逐步提高的生活质量,感染性疾病对机体的损害概率逐渐降低,可能与逐渐升高的AR等变应性疾病的患病率有关。对AR治疗多是对症治疗,只能一定程度缓解患者临床症状,维持“最低持续鼻黏膜慢性炎症状态”,并不能真正控制鼻黏膜炎症反应。目前唯一针对病因的治疗手段是变应原特异性免疫治疗,但临床效果也不理想,根本原因是AR的发病机制尚不明确,仍是耳鼻咽喉科学和变态反应科学领域的重点关注的问题。

研究认为,AR是由辅助性T淋巴细胞1(helper T lymphocyte1, Th1)/Th2免疫反应失衡引起,以鼻黏膜Th2细胞的免疫炎症反应占优势及白细胞介素(Interleukin, IL)4、IL-5、IL-9、IL-13等细胞因子优势表达的鼻黏膜变应性反应疾病<sup>[2-3]</sup>。转录抑制因子对T细胞免疫稳态和细胞增殖分化的调控作用至关重要。B淋巴细胞诱导成熟蛋白-1(B lymphocyte induced maturation protein-1, Blimp-1)是一种调控T细胞发育、分化和功能的转录抑制因子。对哮喘研究发现,Blimp-1通过抑制IL-9产生而避免严重呼吸道炎症反应的发生。AR与哮喘具有相同的病理生理学特征,变应性鼻炎及其对哮喘的影响(ARIA)指南的“联合气道”理念大幅提升了医学界对AR发病机制、诊断和治疗相关问题的新理解。因此,深入探寻Blimp-1在AR发生发展中可能的作用,对研究AR发病的机制、探索AR新的治疗方法、改善AR症状、降低并发症的产生有重大意义。

## 1 Blimp-1的结构

Blimp-1位于细胞核中,分子量为98 kD,羧基端含5个连续的锌指结构域,只有前两个结构域与DNA结合时有转录抑制作用。另外,富含脯氨酸的一个结构域存在与Blimp-1的羧基端,与转录抑制有关<sup>[4]</sup>。Blimp-1本身没有转录抑制功能,发挥转录抑制作用必须与多种共抑制因子(包括组蛋白去乙酰化酶、hGroucho家族蛋白、组蛋白去乙酰化酶以及H3组蛋白甲基转移酶等)形成蛋白复合物<sup>[5]</sup>。

## 2 Blimp-1对T细胞分化的影响

Blimp-1在大多数CD4<sup>+</sup>T细胞亚群中高表达,包括Th1、Th2、Th9、Th17及调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)等。Blimp-1通过主动抑制和被动抑

制两种机制对T细胞增殖分化进行调控,同时参与细胞因子的分泌<sup>[6-7]</sup>。Blimp-1与多种调控细胞凋亡、细胞增殖和细胞周期的转录因子有交叉作用,涉及多个信号通路如信号传导及转录激活蛋白(signal transducer and activator of transcription, STAT)、核因子κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)等<sup>[8]</sup>。Blimp-1通过自身的抑制活性或招募辅阻遏物发挥转录抑制作用,也可和激活子竞争DNA结合位点,或结合激活子并形成没有活性的复合物而发挥抑制转录的作用。这些研究提示Blimp-1在变应性炎症反应中可能扮演一种重要的“刹车”蛋白的角色,对维持机体免疫系统的稳定发挥重要作用。

### 2.1 Blimp-1与Th2细胞

导致AR等变应性疾病发病的关键性T辅助细胞亚群是Th2细胞亚群,在宿主防御寄生虫(包括胃肠道蠕虫)方面也有重要作用。研究认为,Th2效应细胞可以通过IL-4/IL-2途径<sup>[7, 9-10]</sup>或者通过IL-10/STAT-3途径诱导Blimp-1的表达<sup>[11]</sup>。Knipper等<sup>[12]</sup>研究表明乙型钩端螺旋体感染的小鼠模型中,当Th2细胞呈免疫耐受状态时Blimp-1表达会上调。He等<sup>[13]</sup>在蠕虫抗原诱导的小鼠模型中,发现敲除Blimp-1会导致Th2细胞反应增强。上述结果的机制可能是Blimp-1通过拮抗STAT-5调控的抗凋亡基因(*Bcl2*、*Ccnd3*、*Il2*)从而抑制T细胞的分化与增殖<sup>[11]</sup>。有学者<sup>[13]</sup>通过研究尘螨致敏的小鼠哮喘模型发现Blimp-1可以促进转录因子GATA结合蛋白3(GATA-binding protein 3, GATA3)的表达,间接促进Th2细胞的分化,从而促进变应原诱导的气道疾病。这一发现与之前的研究结果不同,Blimp-1在Th2细胞的分化和功能上可能具有不同的功能,仍需要进一步研究。

### 2.2 Blimp-1与Th9细胞

Th9细胞在变态反应性疾病、自身免疫性疾病、微生物感染和免疫排斥中发挥着及其重要的作用。其主要效应因子IL-9诱导的变应性炎症反应是产生有效Th2细胞应答的最初触发因素<sup>[14]</sup>。Finotto等<sup>[15]</sup>对哮喘的研究表明,健康人群和哮喘患者CD4<sup>+</sup>T细胞中Blimp-1存在过表达,进而抑制Th9分化和IL-9的产生;人外周CD4<sup>+</sup>T细胞在Th9极化条件下,经Prdm1表达的慢病毒体外转导后,其IL-9 mRNA表达和IL-9产生均低于慢病毒转染的对照组Th9细胞;Rag-1基因敲除小鼠获得Blimp-1基因缺失CD4<sup>+</sup>细胞,变应性气道炎症反应加重,包括嗜酸性粒细胞和Th9细胞的增加。Benevides

等<sup>[16]</sup>通过对 Blimp-1 缺失型小鼠哮喘模型的研究,发现 Blimp-1 缺失可加速效应/记忆 T 细胞的聚集,增加 Th9 分化和 IL-9 分泌,而 Blimp-1 过表达可以抑制 Th9 分化及 IL-9 分泌从而减轻气道炎性反应。Blimp-1 抑制 IL-9 产生 Th9 分化的详细机制仍需要进一步研究。

### 2.3 Blimp-1 与 Treg 细胞

Treg 细胞对于免疫耐受和免疫稳态是必不可少的,其缺失会导致灾难性的炎症性疾病,且多数研究证实 Treg 能减轻 AR 症状<sup>[17-20]</sup>。Treg 主要通过 IL-2/STAT-5 信号通路诱导 Blimp-1 表达, Blimp-1<sup>+</sup> Treg 细胞诱导直接参与免疫抑制功能的分子高表达,是产生 IL-10 的必要条件, Blimp-1 基因敲除小鼠的 Treg 细胞中,几乎完全丧失 IL-10 基因的表达,造成 IL-10 分泌的减少。因此,效应 Treg 细胞功能和调控免疫稳态方面与 Blimp-1 存在密不可分。Wang 等<sup>[21]</sup>在研究同种异体移植物诱导 Blimp-1 过表达的 T 细胞,发现 Blimp-1 过表达可以促进 Treg 分化,增强免疫抑制作用。可能机制是 Blimp-1 和 IRF4 共同控制 Treg 的分化和抗炎因子 IL-10 的分泌从而发挥黏膜表面的免疫抑制作用<sup>[22]</sup>。因此, Blimp-1 对维持 Treg 的免疫功能显得十分重要。

### 2.4 Blimp-1 与 Th17 细胞

Th17 细胞主要分泌 IL-17,在变应性炎症反应中有强烈的促炎作用,大量研究表明 IL-17 会加重 AR 症状<sup>[23-25]</sup>。对自身免疫性脑脊髓膜炎的研究证实, Blimp-1 调控 Th17 细胞的分化以及干扰素- $\gamma$  和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte macrophage colony stimulating factor, GM-CSF) 的产生,对自身免疫性疾病的发生有抑制作用<sup>[26-27]</sup>。Lin 等<sup>[28]</sup>研究显示 Blimp-1 缺陷型自身免疫型糖尿病小鼠模型 Th17 分化增加,引入 Blimp-1 后可显著减少 Th17 的分化。在另一项关于小鼠的研究发现缺乏 Blimp-1 的 T 细胞更易于分化为 IL-17(+) / 干扰素- $\gamma$  (+) 细胞并转移至 Rag1 缺陷小鼠时引起严重结肠炎<sup>[29]</sup>。因此, Blimp-1 对 Th17 的分化及 IL-17 的分泌有抑制作用。

## 3 小结

综上所述,在变应性炎症反应中 Blimp-1 可能扮演一种重要的“刹车”蛋白的角色, Blimp-1 可能具有不同的基因调控活性,这取决于由 B 细胞转录激活因子 (B cell activating transcription factor,

BATF)、干扰素调节因子 4 (interferon regulatory factor 4, IRF4)、原癌基因 c-Maf (musculoaponeurotic fibrosarcoma)、STAT-3、STAT-5、维甲酸相关孤儿核受体  $\gamma$ t (rare-related orphan receptor-gamma-t, ROR $\gamma$ t) 或叉头状转录因子 p3 (foxhead box p3, Foxp3) 组成的多因子转录复合物所产生的促炎或抗炎作用,因此 Blimp-1 在调控全身免疫稳态和免疫应答的过程中发挥不可替代的作用。目前关于 Blimp-1 与 AR 发病机制的研究还很少,深入探寻 Blimp-1 在 AR 发病中可能的作用,对进一步了解 AR 的发病机制有重要意义。

### 参考文献:

- [1] 李华斌, 韩德民. 变应性鼻炎和环境卫生假说[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志, 2003, 17(8): 449-450.
- [2] Robinson DS, Hamid Q, Ying S, et al. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma[J]. N Engl J Med, 1992, 326(5): 298-304.
- [3] 徐志鸿, 杨成章. Th1/Th2 失衡与变应性鼻炎[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志, 2004, 18(8): 510-512.
- [4] 宋旭光. Blimp-1 调控免疫系统研究进展[J]. 国际输血及血液学杂志, 2012, 35(5): 470-473.
- [5] 刘之茵, 李军民. 促 B 淋巴细胞成熟蛋白 1 及其与淋巴瘤发病关系的研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2013, 21(6): 1623-1626.
- [6] Crotty S, Johnston RJ, Schoenberger SP. Effectors and memories: Bcl-6 and Blimp-1 in T and B lymphocyte differentiation[J]. Nat Immunol, 2010, 11(2): 114-120.
- [7] Kallies A, Hawkins ED, Belz GT, et al. Transcriptional repressor Blimp-1 is essential for T cell homeostasis and self-tolerance[J]. Nat Immunol, 2006, 7(5): 466-474.
- [8] Fu SH, Yeh LT, Chu CC, et al. New insights into Blimp-1 in T lymphocytes: a divergent regulator of cell destiny and effector function[J]. J Biomed Sci, 2017, 24(1): 49-66.
- [9] Martins GA, Cimmino L, Shapiro-Shefel M, et al. Transcriptional repressor Blimp-1 regulates T cell homeostasis and function[J]. Nat Immunol, 2006, 7(5): 457-465.
- [10] Wang L, van Panhuys N, Hu-Li J, et al. Blimp-1 induced by IL-4 plays a critical role in suppressing IL-2 production in activated CD4 T cells[J]. J Immunol, 2008, 181(8): 5249-5256.
- [11] Poholek AC, Jankovic D, Villarino AV, et al. IL-10 induces a STAT3-dependent autoregulatory loop in TH2 cells that promotes Blimp-1 restriction of cell expansion via antagonism of STAT5 target genes[J]. Sci Immunol, 2016, 1(5): eaaf8612.
- [12] Knipper JA, Ivens A, Taylor MD. Helminth-induced Th2 cell dysfunction is distinct from exhaustion and is maintained in the absence of antigen [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2019, 13(12): e0007908.
- [13] He K, Hettinga A, Kale SL, et al. Blimp-1 is essential for aller-

- gen-induced asthma and Th2 cell development in the lung[J]. *J Exp Med*, 2020,217(7): e20190742.
- [14] Angkasekwinai P. Th9 Cells in Allergic Disease[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2019,19(5):29-38.
- [15] Finotto S. B lymphocyte-induced maturation protein 1 (Blimp-1), a negative regulator of TH9 development, orchestrates the resolution of airway inflammation in patients with allergic asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019,143(3):937-939.
- [16] Benevides L, Costa RS, Tavares LA, et al. B lymphocyte-induced maturation protein 1 controls TH9 cell development, IL-9 production, and allergic inflammation [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019,143(3):1119-1130. e3.
- [17] Aron JL, Akbari O. Regulatory T cells and type 2 innate lymphoid cell-dependent asthma[J]. *Allergy*, 2017,72(8):1148-1155.
- [18] Maloy KJ, Powrie F. Regulatory T cells in the control of immune pathology[J]. *Nat Immunol*, 2001,2(9):816-822.
- [19] Tan L, Qiu T, Xiang R, et al. Down-regulation of Tet2 is associated with Foxp3 TSDR hypermethylation in regulatory T cell of allergic rhinitis[J]. *Life Sci*, 2020,241:117101.
- [20] Cretney E, Leung PS, Trezise S, et al. Characterization of Blimp-1 function in effector regulatory T cells[J]. *J Autoimmun*, 2018,91(1):73-82.
- [21] Wang A, Loh C, Chen SJ, et al. Blimp-1 prolongs allograft survival without regimen via influencing T cell development in favor of regulatory T cells while suppressing Th1 [J]. *Mol Immunol*, 2018,99(4):53-65.
- [22] Cretney E, Xin A, Shi W, et al. The transcription factors Blimp-1 and IRF4 jointly control the differentiation and function of effector regulatory T cells[J]. *Nat Immunol*, 2011,12(4):304-311.
- [23] Cheng X, Lou W, Wang C, et al. FOXP3-marked IL-17a-producing regulatory T cells are increased in patients with allergic rhinitis[J]. *Acta Otolaryngol*, 2012,132(12):1311-1317.
- [24] Gu ZW, Wang YX, Cao ZW. Neutralization of interleukin-9 ameliorates symptoms of allergic rhinitis by reducing Th2, Th9, and Th17 responses and increasing the Treg response in a murine model[J]. *Oncotarget*, 2017,8(9):14314-14324.
- [25] Wang M, Zhang Y, Han D, et al. Association between polymorphisms in cytokine genes IL-17A and IL-17F and development of allergic rhinitis and comorbid asthma in Chinese subjects [J]. *Hum Immunol*, 2012,73(6):647-653.
- [26] Varga EM, Jacobson MR, Till SJ, et al. Cellular infiltration and cytokine mRNA expression in perennial allergic rhinitis[J]. *Allergy*, 1999,54(4):338-345.
- [27] Lin MH, Yeh LT, Chen SJ, et al. T cell-specific BLIMP-1 deficiency exacerbates experimental autoimmune encephalomyelitis in nonobese diabetic mice by increasing Th1 and Th17 cells[J]. *Clin Immunol*, 2014,151(2):101-113.
- [28] Lin MH, Chou FC, Yeh LT, et al. B lymphocyte-induced maturation protein 1 (BLIMP-1) attenuates autoimmune diabetes in NOD mice by suppressing Th1 and Th17 cells[J]. *Diabetologia*, 2013,56(1):136-146.
- [29] Salehi S, Bankoti R, Benevides L, et al. B lymphocyte-induced maturation protein-1 contributes to intestinal mucosa homeostasis by limiting the number of IL-17-producing CD4<sup>+</sup> T cells[J]. *J Immunol*, 2012,189(12):5682-5693.

(收稿日期:2021-06-18;网络首发:2021-12-08)

本文引用格式:张建,李同丽. B淋巴细胞诱导成熟蛋白-1在变应性鼻炎中的作用研究进展[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2022, 28(1): 65-68. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202121216

Cite this article as:ZHANG Jian, LI Tongli. Research progress on the role of mature protein-1 induced by B lymphocyte in allergic rhinitis [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2022,28(1):65-68. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202121216