doi:10.11659/jjssx.01E024009

·综 述·

黏蛋白与慢性鼻窦炎的研究进展

张 曦,席 恺 (河南科技大学第一附属医院耳鼻喉科,河南 洛阳 471000)

[摘 要] 慢性鼻窦炎是一种常见的鼻科疾病,其主要表现为长期的鼻腔炎症和黏液分泌异常。黏蛋白作为黏液的主要成分,其在保护细胞正常结构、维持黏性作用和识别细胞等方面发挥着重要的作用,参与构成鼻黏膜的抗炎免疫屏障。近年来,随着分子生物学和免疫学的深入发展,黏蛋白在慢性鼻窦炎发病机制中的作用受到了广泛关注。本文主要就黏蛋白在慢性鼻窦炎发病过程中的作用机制作一综述。

[关键词] 黏蛋白5AC;黏蛋白5B;慢性鼻窦炎;鼻息肉;转化生长因子-β
[中图分类号] R765.4+1 [文献标志码] A [收稿日期] 2024-01-03

Research progress on mucins in chronic rhinosinusitis

ZHANG Xi, XI Kai (Department of Otolaryngology, First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang Henan 471000, China)

Abstract: Chronic rhinosinusitis is a common rhinologic disease mainly characterized by long-term nasal inflammation and mucus abnormalities. As the main component of mucus, mucins plays an important role in protecting the normal structure of cells, maintaining viscosity and recognizing cells, which also participates in the formation of the anti-inflammatory immune barrier of the nasal mucosa. In recent years, with the in-depth development of molecular biology and immunology, the role of mucins in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis has received extensive attention. This article mainly reviews the mechanism of mucins in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis.

Keywords: MUC5AC; MUC5B; chronic rhinosinusitis; nasal polyps; transforming growth factor-β

慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis,CRS)是发生在鼻腔和鼻窦的慢性炎症性疾病,病程持续超过12周,常累及上颌窦、筛窦、额窦和蝶窦等结构;临床主要表现为鼻塞、黏性或黏脓性鼻涕,次要表现为头面部胀痛、嗅觉减退或丧失,同时伴鼻内镜或影像学检查的炎症性征象。流行病学调查显示,CRS在欧美国家的患病率为10%左右,在我国其总体患病率达8%[1],并由此推断出近1/10的国人受到该疾病的困扰,给患者和社会带来了沉重的经济和社会负担[2]。然而,无论是糖皮质激素等内科治疗,还是功能性内窥镜鼻窦手术等外科治疗,均不能有效治愈CRS,且患者疗效差异显著[3]。仍有近半数CRS患者的症状未得到控制,需要进行持续的药物甚至多次的手术治疗[4],这与CRS的高度异质性密切相关。CRS以其复杂程度高、治疗难度大,成为学者们研究的重点,并根据是否伴有鼻息肉将该疾病分为慢性鼻窦炎伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis with nasal polyps,CRSwNP)和慢性鼻窦炎不伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis without nasal polyps,CRSsNP)两大类型[5]。黏蛋白是鼻腔及鼻窦黏液的主要成分,构成鼻黏膜抗炎免疫屏障。慢性炎症的刺激会导致一系列鼻腔黏膜的病理生理变化,包括黏膜下腺增生、气道杯状细胞数量增加以及黏液过度分泌,尤其是黏蛋白5AC(mucin 5AC, MUC5AC)[6]和黏蛋白5B(mucin 5B, MUC5B)[7]。MUC5AC和MUC5B作为呼吸道分泌物的关键成分,在CRS中的表达显著上调,降低了纤毛清除率,导致气道堵塞,继而促进CRS的发展,甚至形成息肉[7]。目前,对CRS黏液高分泌状态尚无特效治疗方法,需进一步阐明黏蛋白过度产生的调节机制,为疾病防治提供新的思路[8]。

1 黏蛋白的组成及其分类

黏蛋白是高分子量糖蛋白的总称,是呼吸道黏液大分子的主要组成部分,具有细胞保护、黏性维持和细胞识别等作用[9],分子量为1~50 106 kDa[10]。呼吸道黏液主要由气道杯状细胞、黏膜下腺体以及Clara细胞分泌,在一定刺激下能以胞吐的形式迅速产生黏液,然后在呼吸道形成黏液层。黏液层分为两层:内层是溶胶层,主要由水组成,可以维持纤毛的摆动;外层为更黏稠的凝胶层,由水、黏蛋白、乳铁蛋白和各种肽组成,纤毛在其中通过滑动发挥运输功能,排出有害物质[11]。

目前,人们共发现了20余种黏蛋白,分为2类:分

[基金项目] 2022年河南省医学教育研究项目(Wjlx2022108)
[通信作者] 席 恺,E-mail: xikaiwj@163.com

泌型黏蛋白以及结合型黏蛋白[12]。其中，MUC2、MUC6、MUC8、MUC5AC、MUC5B是分泌型黏蛋白，而MUC1、MUC3A、MUC3B、MUC4、MUC11、MUC15、MUC20等是结合型黏蛋白。MUC5AC和MUC5B是最主要的分泌型黏蛋白，分别位于表面上皮细胞层和黏膜下腺，都由人类染色体11p15的基因簇表达[13]。黏蛋白的分子生物模型是一条线性的、灵活的氨基酸链，由许多亚基组成，MUC5AC和MUC5B作为含量最高的两种蛋白，结构相似又略有不同，都具有富含半胱氨酸的N端和C端结构。MUC5B形成线性多聚体，而MUC5AC则是形成具有较多分支的组织紧密的网状结构[14]。呼吸道和唾液中的主要黏蛋白是MUC5B，正常含量下可以保护上皮免受环境因素的影响，调控黏液中纤毛的摆动，从而发挥清除功能，防止细菌感染[15]。而MUC5AC是气道主要的分泌型黏蛋白，其水平升高与支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病等慢性呼吸道疾病密切相关[16]。

2 黏蛋白在CRS中的表达及作用

近年研究者对于黏蛋白在鼻腔慢性疾病中的作用进行了大量研究发现，已知的20余种黏蛋白表达的部位有所不同，分别存在于上呼吸道和下呼吸道。杯状细胞增生和黏蛋白表达增加是CRS的重要病理特征，同时也是鼻漏和鼻塞等常见呼吸道症状产生的原因。目前，已发现20余种黏蛋白在慢性呼吸道炎症中存在过度表达，但仍有部分黏蛋白的表达水平及分布位置有待确定，如MUC6、MUC7以及MUC19[16]。炎症性呼吸道疾病（如支气管哮喘、CRS）主要与三种黏蛋白异常分泌有关：MUC5AC（主要表达于呼吸道上皮杯状细胞）、MUC5B（主要表达于黏膜下腺）和MUC2（主要表达于杯状细胞和黏膜下腺）。Ding等[17]研究发现，MUC5AC和MUC5B基因在CRS和CRSwNP的鼻窦黏膜中表达上调，而在健康鼻窦黏膜中低表达。Aust等[18]和Kim等[19]研究了MUC5AC、MUC5B在正常鼻黏膜中的表达，并通过黏蛋白免疫反应的定位和定量发现，MUC5AC主要表达于杯状细胞中，在鼻窦黏膜下腺中表达较少；与MUC5AC相反，MUC5B的表达主要局限于黏膜下腺的黏液细胞，杯状细胞中较少表达，且在CRS组织中MUC5AC和MUC5B基因的表达水平显著高于正常鼻窦黏膜组织，这表明MUC5AC和MUC5B可能在CRS的发病中起重要作用。Kim等[19]还发现，MUC3和MUC6在正常鼻黏膜和鼻息肉中的表达减少，而MUC2和MUC8在鼻息肉中的表达高于正常鼻黏膜。Popov等[7]研究显示，CRS患者手术切除的病灶组织中MUC5B表达显著高于正常鼻黏膜组织，提示高水平的MUC5B表达可能与鼻腔和鼻窦区域慢性炎症的发展有关。

3 CRS中黏蛋白的调控

呼吸道病原体和炎症因子可影响黏蛋白的表达，在某些上皮细胞中，肿瘤坏死因子、IL-4、IL-13、IL-8和IL-17A等促炎细胞因子可上调MUC5AC的表达。而在正常鼻黏膜上皮细胞中，促炎细胞因子则下调MUC5AC的表达[20]。Jiao等[21]发现，干扰素-γ和IL-13均可显著降低CRSwNP患者纤毛细胞分化以及纤毛摆动频率，IL-13还可诱导杯状细胞增殖和MUC5AC表达增加，而IL-17则可显著促进MUC5B表达，提示这些炎症因子可能是慢性鼻窦炎伴鼻息肉的潜在治疗靶点。

有研究者通过qRT-PCR技术对45例患者（CRSwNP、CRSsNP和正常患者各15例）的鼻黏膜检测后发现，生长分化因子15（growth differentiation factor 15，GDF15）与MUC5AC在CRS中的表达有一定的相关性，GDF15可能通过EGFR/HIF-1α和/或EGFR/PI3K/Akt信号通路介导CRS中MUC5AC的过度表达，体现了GDF15作为TGF-β超家族中的一员，在调节组织损伤和疾病过程中的炎症和凋亡途径中的重要作用[22]。

TGF-β是一种多功能细胞因子，具有重要的免疫调节及促纤维化功能。目前已鉴定出30多种TGF-β超家族成员，但在人体内仅发现3种亚型，即TGF-β1、TGF-β2和TGF-β，分别定位于染色体TGF-β1-19q13、TGF-β2-1q41和TGF-β3-14q243[23]。TGF-β1由气道炎症细胞产生，并渗透至支气管黏膜，能调节CRS的炎症反应和参与气道重塑。研究发现，TGF-β1可使CRSwNP患者鼻上皮紧密连接屏障的完整性受损，从而导致鼻黏膜屏障缺陷，因此，TGF-β1可能成为CRSwNP治疗的潜在靶点[24]。有研究表明，TGF-β1是一种具有代表性的促纤维化细胞因子，是成纤维细胞活化的主要刺激因子，可诱导成纤维细胞活化并分化为肌成纤维细胞，活化的成纤维细胞或肌成纤维细胞具有胶原收缩活性，并能启动组织重塑[25]。在TGF-β1/Smads信号转导通路中，TGF-β1是MUC5AC的重要激活因子。Smad4是TGF-β激活的信号级联反应中的关键因子，Sp1是调控MUC5AC的重要因子，二者具有高密度的结合位点，且外源性添加TGF-β可以诱导MUC5AC的内源性表达。因此，TGF-β1在CRS的发病机制中扮演重要角色[26]。

4 总结与展望

随着黏蛋白功能的不断揭示,其在多个领域的重要性日益凸显。CRS作为一种高度异质性疾病,已成为临床研究的重点。深入研究黏蛋白的调控机制,特别是MUC5AC和MUC5B的表达调控,有望为CRS的防治提供新的思路。针对TGF-β1、IL-13、IL-17等炎症因子及其信号通路的靶向药物(如单克隆抗体、小分子抑制剂)可能成为CRS治疗的新途径。基于CRS的高度异质性,未来研究应着重探索不同亚型(如CRSwNP与CRSsNP)的分子特征及生物标志物,以实现精准分型和个体化治疗。鼻腔上皮细胞屏障的缺陷、接触病原菌和定植细菌的增加及宿主免疫系统的失调,均是后续研究的重要方向。总之,CRS作为一种复杂的慢性炎症性疾病,其治疗仍面临巨大挑战。通过多学科协作及前沿技术的应用,未来有望在CRS的发病机制解析、精准分型及靶向治疗方面取得突破,从而改善患者预后并减轻社会负担。

[参考文献]

[1] 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. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2019.02.001.

[2] Shi JB,Fu QL,Zhang H,et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis:results from a cross-sectional survey in seven Chinese cities [J]. Allergy,2015,70(5):533-539. doi:10.1111/all.12577.

[3] 史剑波,孙悦奇,许 庚. 基于内在型的慢性鼻窦炎手术治疗策略[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2022,57(2):130-135. doi:10.3760/cma.j.cn115330-20210819-00561.

[4] Seys SF,De Bont S,Fokkens WJ,et al. Real-life assessment of chronic rhinosinusitis patients using mobile technology:the mySinusitisCoach project by EUFOREA [J]. Allergy,2020,75(11):2867-2878. doi:10.1111/all.14408.

[5] Fokkens WJ,Lund VJ,Hopkins C,et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020[J]. Rhinology,2020,58(Suppl S29):1-464. doi:10.4193/Rhin20.600.

[6] 史志芳,徐 泳,姜 微. miR-146a及MUC5AC在慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉组织中表达的相关性及临床意义[J]. 安徽医学,2022,43(1):71-75. doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2022.01.018.

[7] Popov G,Aleksandrov R,Petkova V,et al. Analysis of bacterial biofilm formation and MUC5AC and MUC5B expression in chronic rhinosinusitis patients [J]. J Clin Med,2023,12(5):1808. doi:10.3390/jcm12051808.

[8] Turner J,Jones CE. Regulation of mucin expression in respiratory diseases [J]. Biochem Soc Trans,2009,37(Pt 4):877-881. doi:10.1042/BST0370877.

[9] Thornton DJ,Rousseau K,McGuckin MA. Structure and function of the polymeric mucins in airways mucus[J]. Annu Rev Physiol,2008,70:459-486. doi:10.1146/annurev.physiol.70.113006.100702.

[10] Ali MS,Pearson JP. Upper airway mucin gene expression:a review [J]. Laryngoscope,2007,117(5):932-938. doi:10.1097/MLG.0b013e3180383651.

[11] Shah BK,Singh B,Wang Y,et al. Mucus hypersecretion in chronic obstructive pulmonary disease and its treatment [J]. Mediators Inflamm,2023,2023:8840594. doi:10.1155/2023/8840594.

[12] Melhem H,Regan-Komito D,Niess JH. Mucins dynamics in physiological and pathological conditions[J]. Int J Mol Sci,2021,22(24):13642. doi:10.3390/ijms222413642.

[13] Lang T,Hansson GC,Samuelsson T. Gel-forming mucins appeared early in metazoan evolution[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2007,104(41):16209-16214. doi:10.1073/pnas.0705984104.

[14] Carpenter J,Wang Y,Gupta R,et al. Assembly and organization of the N-terminal region of mucin MUC5AC:indications for structural and functional distinction from MUC5B[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2021,118(39):e2104490118. doi:10.1073/pnas.2104490118.

[15] Ridley C,Kouvatsos N,Raynal BD,et al. Assembly of the respiratory mucin MUC5B:a new model for a gel-forming mucin[J]. J Biol Chem,2014,289(23):16409-16420. doi:10.1074/jbc.M114.566679.

[16] Tong J,Gu Q. Expression and clinical significance of mucin gene in chronic rhinosinusitis[J]. Curr Allergy Asthma Rep,2020,20(11):63. doi:10.1007/s11882-020-00958-w.

[17] Ding GQ,Zheng CQ. The expression of MUC5AC and MUC5B mucin genes in the mucosa of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis[J]. Am J Rhinol,2007,21(3):359-366. doi:10.2500/ajr.2007.21.3037.

[18] Aust MR,Madsen CS,Jennings A,et al. Mucin mRNA expression in normal and vasomotor inferior turbinates[J]. Am J Rhinol,1997,11(4):293-302. doi:10.2500/105065897781446685.

[19] Kim DH,Chu HS,Lee JY,et al. Up-regulation of MUC5AC and MUC5B mucin genes in chronic rhinosinusitis[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg,2004,130(6):747-752. doi:10.1001/archotol.130.6.747.

[20] Wartenberg M,Zlobec I,Perren A,et al. Accumulation of FOXP3+ T-cells in the tumor microenvironment is associated with an epithelial-mesenchymal-transition-type tumor budding phenotype and is an independent prognostic factor in surgically resected pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. Oncotarget,2015,6(6):4190-4201. doi:10.18632/oncotarget.2775.

[21] Jiao J,Duan S,Meng N,et al. Role of IFN-γ,IL-13,and IL-17 on mucociliary differentiation of nasal epithelial cells in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. Clin Exp Allergy,2016,46(3):449-460. doi:10.1111/cea.12644.

[22] 余杰情,杨 勇,张 剑,等. 生长分化因子15与黏蛋白5AC在慢性鼻-鼻窦炎中的表达及意义[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017,31(14):1057-1061. doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2017.14.001.

[23] Koćwin M,Jonakowski M,Przemęcka M,et al. The role of the TGF-SMAD signalling pathway in the etiopathogenesis of severe asthma [J]. Pneumonol Alergol Pol,2016,84(5):290-301. doi:10.5603/PiAP.2016.0037.

[24] Jiao J,Wang M,Duan S,et al. Transforming growth factor-β1 decreases epithelial tight junction integrity in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. J Allergy Clin Immunol,2018,141(3):1160-1163.e9. doi:10.1016/j.jaci.2017.08.045.

[25] Hinz B,Phan SH,Thannickal VJ,et al. Recent developments in myofibroblast biology:paradigms for connective tissue remodeling [J]. Am J Pathol,2012,180(4):1340-1355. doi:10.1016/j.ajpath.2012.02.004.

[26] Jonckheere N,Van Der Sluis M,Velghe A,et al. Transcriptional activation of the murine Muc5ac mucin gene in epithelial cancer cells by TGF-beta/Smad4 signalling pathway is potentiated by Sp1 [J]. Biochem J,2004,377(Pt3):797-808. doi:10.1042/BJ20030948.

(编辑:刘 艺)