

· 综述 ·

鼻息肉与水通道蛋白

维古尔穆拉提 综述, 尤乐都斯 审校

(新疆维吾尔自治区人民医院 耳鼻喉科, 新疆 乌鲁木齐 830001)

关键词: 鼻息肉; 水通道蛋白; 鼻黏膜

中图分类号: R765.25

文献标识码: C

文章编号: 1007-1520(2012)04-0328-05

鼻息肉为鼻部常见病,是鼻腔鼻窦黏膜的长期炎性反应引起组织水肿的结果,由来源于中鼻道、鼻窦口复合体和筛窦处高度水肿的鼻黏膜从中鼻道、窦口向鼻腔赘生而形成^[1]。多数认为慢性感染和变态反应是致病的可能原因。近年发现与阿司匹林耐受不良,内源性哮喘等全身性疾病有密切联系。鼻息肉可分为4种组织学类型。最常见的类型是水肿型(嗜酸性粒细胞型或变态反应型)鼻息肉,约占总数的85%~90%。水肿型鼻息肉的形态学特点包括组织水肿、上皮杯状细胞增生、基底膜增厚及大量白细胞特别是嗜酸性粒细胞浸润。近年来,关于鼻息肉水肿机制的研究较多,侯静等^[2]以离子通道机制为主要出发点对于鼻黏膜水肿的各种通道机制进行了详细的综述,其中也初步介绍了水通道蛋白(aquaporin, AQP)的组织分布异常对于导致鼻黏膜持续水肿及鼻息肉形成中的重要作用。目前,国内对各种水通道蛋白在鼻息肉组织中的表达及分布情况的研究较多。本文将在水通道蛋白为切入点详细综述和归纳各类水通道蛋白与鼻息肉发生发展的关系,为完善鼻息肉发病机制中的水通道学说及相关药物开发提供相应的思路。

1 AQP

AQP是专门运输水的跨膜蛋白,最初由Agre等在人类红细胞膜中被发现,分子量约28

kDa。水分子可以缓慢透过脂质双分子进行单纯扩散,而水通道蛋白亚型(aquaporins, AQPs)起到促进水分子快速透过细胞膜的作用。AQPs家族成员在动植物、细菌细胞膜表面均有表达,人类基因组计划结束后的数字显示人类拥有13种AQPs,分别为AQP0~AQP12, AQPs在细胞膜中三级结构以四聚体的形式存在,电子显微镜下呈“沙漏结构”。AQPs在结构上均有6个跨膜结构域和5个连接环,羧基端和氨基端均位于细胞质一侧。其中有2个连接环均有保守的天冬酰胺-脯氨酸-丙氨酸(NPA)序列,这是该蛋白家族成员共有的高度同源的特征性结构。细胞膜上处于反向相对位置的这2个连接环相向嵌入细胞膜后由NPA形成一道选择性水和(或)水溶液通道, AQPs根据其蛋白一级序列,又可分为3个亚组,①水选择性水通道蛋白(water selective AQPs: AQP0~AQP2、AQP4~AQP6、AQP8)具有对水的高度选择通透性;②丙三醇水通道蛋白(aquaglyceroporins: AQP3、AQP7、AQP9、AQP10)对水以及小分子中性物质均有通透性,如甘油、二氧化碳、尿素等,同时可促进带电或非带电的非金属分子扩散,并在保持非金属物质体内平衡中起非常重要的作用;③超基因水通道蛋白(superaquaporins: AQP11、AQP12)与前两类AQPs相比其NPA序列同源性小于20%故而得名,目前只发现AQP11、AQP12对水的通透性,其余特性有待继续研究^[3]。

2 AQP在鼻黏膜中的表达与作用

AQP在耳鼻咽喉科领域的研究已有所进

展,吕萍等^[4]综述了目前国内外的研究情况。目前据各类文献报道,鼻腔及鼻甲黏膜中发现的 AQP 亚型包括 AQP1、AQP2、AQP3、AQP4、AQP5 和 AQP8,以各自独立,相互不重叠的方式分布在鼻腔黏膜的各类细胞膜上,如毛细血管及小静脉窦的血管内皮细胞、上皮下层的浆液腺、假复层纤毛柱状上皮细胞等都有广泛表达,同时在浸润的炎性细胞,如淋巴细胞、浆细胞,嗜酸性粒细胞中也有表达。正常鼻黏膜组织中各类 AQP 的作用根据其表达位置的不同发挥着不同的作用,如血管内皮细胞膜上的水通道负责把血管内的水转运至鼻黏膜各组织细胞,腺体细胞膜上的水通道负责分泌及排泄细胞内的水分,对于参与形成诸如鼻腔黏液毯等的生理过程中发挥着重要作用。

AQP 是鼻息肉形成的重要因素,目前已报道与鼻息肉相关的 AQP 有 AQP1、AQP2、AQP3、AQP5 和 AQP8。对于其余 AQP 与鼻息肉的相关性还未见报道。

2.1 AQP1 与鼻息肉

AQP1 是第一个被发现的 AQP,在红细胞、脑、肺及肾脏表达较多,与水的重吸收及液体分泌相关。相关文献发现 AQP1 在人类正常下鼻甲组织上皮表面纤毛细胞层和上皮基底细胞层及固有层的浆液性腺细胞有丰富的表达。AQP1 在鼻腔黏膜的分布特点有利于浆液的分泌,并经导管转运至上皮表面,不仅可以维持黏膜纤毛周围的水分,保护纤毛功能,而且也完成对吸入空气的加湿作用。近年来,有研究指出 AQP1 的分布异常与鼻息肉的发生发展密切相关。

鼻息肉组织中嗜酸性粒细胞凋亡受到抑制,导致其存活期延长,是嗜酸性粒细胞聚集增多的重要病理机制之一。Guan 等^[5]通过原位杂交和 MGG 染色方法检测鼻息肉组织和正常下鼻甲组织的嗜酸性粒细胞中 AQP-1 mRNA 和 Bcl-2 mRNA 的表达情况,发现二者同时表达在同一嗜酸性粒细胞中。统计学分析结果表明,鼻息肉组织嗜酸性粒细胞中 AQP-1 mRNA 和 Bcl-2 mRNA 的表达呈明显的阳性正相关。由此提示 AQP-1 与鼻息肉中嗜酸性粒细胞的抗凋亡相关。

Altuntas 等^[6]研究发现 AQP1 表达于鼻息肉的成纤维细胞,尤其在上皮下的区域,浆液黏

液性腺体的周围,血管内皮细胞表达较多。Guan 等^[7]对正常下鼻甲组织和鼻息肉组织进行对比研究,通过免疫组化技术检测发现 AQP1 在正常下鼻甲组织中主要表达于上皮表面纤毛细胞层和上皮基底细胞层以及固有层的浆液性腺细胞,AQP1 在鼻息肉组织中除浆液性腺细胞外,还主要表达于上皮下毛细管及血窦内皮细胞,而上皮表面的纤毛细胞和基底细胞则无表达或少量表达。姚利等^[8]也证明了在正常下鼻甲组织中 AQP1 的阳性表达主要位于黏膜上皮细胞和黏膜固有层的腺体、黏液腺细胞胞浆中,而鼻息肉组织中 AQP1 强表达于上皮下腺体及毛细血管、血窦内皮细胞。王毅等^[9]通过免疫组化抗体检测法得出鼻息肉黏膜上皮细胞 AQP-1 的阳性率明显低于正常中鼻甲黏膜组。

AQP1 在鼻息肉组织中的分布可用于解释它与鼻息肉组织病变的关系:① AQP1 在浆液性腺细胞的高表达,可致大量的水样浆液分泌渗出,AQP1 在上皮下毛细管及血窦内皮细胞的高表达,使血管通透性增强,血浆渗出,二者导致了组织间液增多;②由于 AQP1 在上皮基底细胞和纤毛细胞层无表达或少表达,导致黏膜上皮对水的排泄功能下降,不利于液体转运,使分泌和渗出到组织间隙中的大量液体积聚。上述两种情形导致鼻黏膜组织的持续水肿,结果使局部组织张力增高,易造成上皮破裂损伤,促进鼻息肉的形成。

2.2 AQP2 与鼻息肉

AQP2 是一种抗利尿激素敏感的 AQP,主要表达于肾脏集合管主细胞的顶端膜^[10]。近年来有报道指出 AQP2 在鼻息肉组织中也有显著表达。Zhang 等^[11]研究发现下鼻甲黏膜 AQP2 主要表达于黏膜固有层的腺体细胞、部分浸润炎性细胞及黏膜上皮细胞,鼻息肉组织中 AQP2 主要表达于上皮细胞,上皮下间质中的腺体及部分浸润炎性细胞。AQP2 在下鼻甲黏膜腺体和上皮层细胞尤其是杯状细胞的大量表达表明 AQP2 参与鼻黏膜液体转运,从而有助于维持纤毛正常摆动,使吸入的空气湿润。鼻息肉上皮层 AQP2 阳性细胞数和面密度值均显著高于下鼻甲黏膜,说明 AQP2 的过度表达可能与鼻息肉的形成有关;Ⅱ型 2、3 期鼻息肉上皮层 AQP2 面密度值显著高于Ⅱ型 1 期鼻息

肉,提示 AQP2 可能在鼻息肉的发展中发挥一定作用。总的来说,AQP2 在鼻息肉组织中的高表达可能与鼻息肉的发生和发展密切相关,其具体机制尚不明确,需进一步研究。

2.3 AQP3 与鼻息肉

AQP3 是一种分布广泛的 AQP,在肾集合管、皮肤、结膜上皮细胞、消化系统上皮细胞、泌尿系统上皮细胞和呼吸道上皮细胞中均有表达。它除了对水,还对甘油具有通透性,这种特性对皮肤水嫩弹性的保持具有重要的作用^[12]。

有学者发现鼻腔假复层纤毛上皮细胞表达 AQP3。任金龙等^[13]检测了鼻息肉组织和正常下鼻甲中 AQP3 表达情况的差异,研究结果表明,AQP3 在鼻息肉组织中主要表达于上皮下间质的腺体细胞和上皮下毛细血管及血管内皮细胞,而黏膜的上皮细胞表达较少;在下鼻甲黏膜中主要表达于黏膜上皮层。张鑫等^[14]在再次确认上述实验结果的同时,还发现不同组织分型中 AQP3 的表达存在明显差异。水肿型鼻息肉的上皮下间质的腺体细胞和上皮下毛细血管及血管内皮细胞中 AQP3 的表达明显强于腺囊肿型及纤维型,而在黏膜上皮层则相反。

AQP3 在鼻息肉组织和正常下鼻甲中分布的不同提示鼻息肉的病理改变与水通透性有关。AQP3 在鼻息肉组织中于上皮下毛细血管及血管内皮细胞中的过度表达,导致大量的水样浆液分泌渗出,组织间液增多;在黏膜上皮细胞层表达减少,致使液体运输通路障碍,不利于液体转运,使分泌和渗出到组织间隙中的大量液体积聚,而鼻黏膜中各种液体分泌物不能被转运到黏膜表面,影响纤毛运动,继发其他因素,进一步促进息肉的形成。AQP3 在不同组织分型鼻息肉中表达的不同则提示这种表达差异可能与鼻息肉的水肿程度有关。而且这种结果也正说明了为什么水肿型鼻息肉在临床上最常见。张鑫等^[15]还研究 AQP3 在临床不同型期鼻息肉中的表达,发现随着病变程度的进展 AQP3 表达增加。提示 AQP3 不仅在病理状态下对鼻息肉的形成有一定作用,而且可能在鼻息肉的发展中发挥一定的作用。

2.4 AQP5 与鼻息肉

AQP5 与 AQP1、AQP2 一样只对水具有选择性通透,广泛表达于外分泌腺,其缺乏或破

坏会引起类似舍格伦综合征的表型。AQP5 还表达于 I 型肺细胞,眼角膜复层扁平上皮细胞,耳蜗管侧壁螺旋隆凸细胞。

除了 AQP1、AQP2 和 AQP3 外,AQP5 是另一个与鼻息肉发生发展密切相关的 AQP。Li 等^[16]首次报道了 AQP5 在正常下鼻甲和鼻息肉中分布的差异。研究结果显示,AQP5 在下鼻甲黏膜组织的上皮表面纤毛细胞、上皮基底细胞、黏膜下浆液性腺体及血管均表达,但主要表达于腺体,血管表达较少。AQP5 在鼻息肉组织的上皮及固有层都有表达,但主要表达于固有层毛细血管及血窦内皮细胞。鼻息肉组织固有层腺体及上皮细胞 AQP5 表达减少。这些结果提示,AQP5 在正常下鼻甲组织中对维持纤毛正常的生理功能,保持纤毛环境的湿润具有重要的作用;而在鼻息肉组织中,AQP5 在毛细血管及血窦内皮细胞中表达增高,使组织间液增多聚集,形成局部间质水肿,促进了息肉的形成。Jiang 等^[17]通过研究伴或不伴变应性鼻炎鼻息肉组织中 AQP5 的表达,发现在伴有变应性症状患者的鼻息肉组织中,AQP5 的表达量要比非变应性症状患者的鼻息肉中表达量多,推测与鼻腔分泌物的增多及其性质有关,而不同症状的鼻息肉患者可能存在不同的发病机制。

曹迎春等^[18-19]研究 AQP5 的表达与鼻息肉复发的关系,发现 AQP5 在复发组中鼻息肉组织固有层腺体、毛细血管、血窦内皮细胞过度表达,在鼻息肉未复发组中的表达减少,表明 AQP5 的表达程度与鼻息肉术后复发有直接的关系,且与鼻息肉手术疗效有相关性。另外,AQP5 在复发组鼻息肉腺体中的表达明显高于未复发组,根据鼻息肉的病理特点,推测 AQP5 除有血管内皮通透增殖作用外,还可能具有促进腺体细胞分泌和增殖的作用,因而从多方面促使息肉的形成。

血管内皮生长因子(VEGF)是已知的最强的血管通透性因子之一,可特异地作用于血管内皮细胞促使其分裂、增殖,且有增加微血管通透性的功能。而缺氧诱导因子(Hypoxia-inducible factor, HIF)-1 α 是一种机体适应缺氧的重要转录调节因子。在鼻息肉发病过程中,中鼻道及其周围区域缺氧可作为原发或继发状态持续存在。AQP5 表达异常导致局部水肿,

更加重局部缺氧程度。黄正华等^[20]考察 AQP5、HIF-1 α 和 VEGF 在鼻息肉组织中的表达情况及相关性,发现 AQP5 与 HIF-1 α 、VEGF 等低氧反应通路因子共同参与鼻息肉组织水肿的形成。前者通过组织分布异常引起水转运障碍进而导致组织水肿形成,后者主要通过诱发血管增殖、增加血管通透性进而导致组织水肿产生。研究人员推测 HIF-1 α 、VEGF 还可上调 AQP5 的表达,AQP5 表达增加主要表现在血管内皮细胞,对非血管组织中 AQP5 的表达影响不大,这就加重了 AQP5 在组织中的分布异常,进而导致水转运异常的加重,水更容易在组织间大量积聚,加速组织水肿。三者的具体联系还有待进一步研究。

2.5 AQP8 与鼻息肉

AQP8 克隆自鼠的睾丸,在肾脏近端小管、唾液腺的腺泡细胞、气管及支气管腺体、肝细胞、胰腺、消化道、睾丸、卵巢、胎盘等有表达,其可能参与水的重吸收、生殖细胞的成熟及一些消化功能。AQP8 除了对水有通透性以外还对尿素以及自由基(如 H_2O_2)具有通透性^[21],这种特点是 AQP8 独有的。

唐鸿等利用 SP 免疫组化法检测了 AQP8 在正常下鼻甲组织与鼻息肉组织中的表达差异,发现 AQP8 在正常下鼻甲组织的上皮基底细胞、肌上皮细胞、固有层腺体血管等均有表达,但主要表达于腺体及导管,而血管表达较少,表明 AQP8 在下鼻甲组织中的表达对维持其正常的生理功能具有重要意义。AQP8 的分布有利于鼻腔鼻甲黏膜的浆液分泌并顺利经导管转运至上皮表面。一方面维持黏膜纤毛周围的水分保护纤毛转运功能,且对吸入的空气有加湿作用。AQP8 在鼻息肉组织中除浆液性腺细胞外,还主要表达于上皮下毛细血管及血窦内皮细胞,而上皮表面的纤毛细胞和基底细胞则无表达或少量表达。AQP8 在上皮下毛细血管及血窦内皮细胞的高表达,使血管通透增加、血浆渗出。二者均导致了组织间液的增多。AQP8 在上皮基底细胞纤毛细胞层和导管细胞无表达或少许表达。黏膜表面黏液黏稠影响鼻黏膜纤毛输送系统的功能致使液体运输通路障碍不利于液体的转运,使分泌和渗出到组织间隙中的大量液体积聚。AQP8 在浆液性腺细胞的高表达致大量的水样浆液分泌

渗出,表明鼻腔因蒸发而损失水分较多的原因之一是 AQP8 的参与。鼻腔黏膜中含有大量腺体,这些腺体分泌的液体和大分子在气道保持表面液体平衡、抵御细菌入侵过程中起着非常重要的作用。因此腺体分泌的异常可导致不同的鼻腔疾病,例如过敏性鼻炎时,腺体过度分泌为其主要的特征。因此可以认为 AQP8 的表达与分布异常可能与鼻息肉组织的水肿以及腺体分泌异常密切相关,具体机制需进一步研究^[22]。

任秀敏等^[23]研究了糖皮质激素(布地奈德)对鼻息肉组织中 AQP8 的影响,发现治疗组鼻息肉组织中血管内皮和腺体中的 AQP8 阳性细胞数显著低于对照组,而上皮细胞中的 AQP8 阳性细胞数增加,临床上可见鼻腔局部应用 BUD 可以减轻水肿程度,缩小鼻息肉体积,提示糖皮质激素治疗鼻息肉的机制可能跟改变鼻息肉组织中 AQP8 的表达有关。此项研究可以进一步证实 AQP8 在鼻息肉形成及发展中的作用。

3 展望

对于 AQP 的进一步认识揭示了鼻息肉发生发展过程中水代谢障碍的影响,从而对鼻息肉发病机制的完善提供了科学依据。AQP 在鼻黏膜组织中正常分布的破坏及异常分布的形成,导致了血管通透性的增强、黏膜下腺体的分泌亢进,而鼻腔上皮细胞的分泌功能受到抑制,亦对鼻黏膜持续水肿提供了条件,促进鼻息肉形成。致病因子是如何影响 AQP 的表达及异常分布有待于继续研究,而 AQP 作为细胞及组织水代谢的枢纽,可以给我们提供影响细胞水代谢的途径,减轻鼻黏膜水肿,对息肉患者带来福音。

参考文献:

- [1] 王宁宇,蒲章杰.耳鼻咽喉头颈外科学[M].北京:北京大学医学出版社,2008:06,107.
- [2] 侯静,周兵.鼻黏膜水肿的离子通道机制与鼻息肉[J].国际耳鼻咽喉头颈外科杂志,2007,31(4):238-240.
- [3] Ishibashi K, Hara S, Kondo S. Aquaporin water channels in mammals[J]. Clin Exp Nephrol, 2009, 13(2):107-

117.

[4] 吕萍,洪苏玲. 水通道蛋白在耳鼻咽喉的进展及糖皮质激素对其影响[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2009, 15(4): 318-320.

[5] Guan GM, Dong Z, Lu M. Expression of aquaporin-1 and Bcl-2 mRNA in eosinophils of the nasal polyps and its significance[J]. Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi, 2004, 39(8): 476-478.

[6] Altuntas A, Yilmaz MD, Aktepe F, et al. Expression and distribution of aquaporin-1 in nasal polyps: does it have any significance in edema formation[J]. American Journal of Rhinology, 2006, 20(1): 128-131.

[7] Guan G, Xu C, Dong Z, et al. Expression and distribution of Aquaporin 1 in the nasal polyps[J]. Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi, 2001, 36(5): 330-332.

[8] 姚利,李学佩,刘平平,等. 水通道蛋白 1 在鼻息肉中的表达及其调节机制[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报,2007, 21(4): 316-319.

[9] 王毅,刘志明. 水通道蛋白-1、结缔组织生长因子与血管内皮生长因子在鼻息肉中的表达[D]//河北医科大学毕业论文,石家庄:河北医科大学,2007.

[10] Ishibashi K, Hara S, Kondo S. Aquaporin water channels in mammals[J]. Clinical and Experimental Nephrology, 2009, 13(2): 107-117.

[11] Zhang X, Yuan YY, Gu WP, et al. Expression and distribution of aquaporin-2 in nasal polyps[J]. Zhonghua er bi yan hou ke za zhi, 2003, 38(4): 272-274.

[12] Verkman AS. More than just water channels: unexpected cellular roles of aquaporins [J]. J. Cell Sci, 2005, 118(15): 3225-3232.

[13] 任金龙,王银霞,田林,等. 鼻息肉组织中水通道蛋白 3 的表达[J]. 中国药物与临床,2009, 9(7): 596.

[14] 张鑫,张书玲,周岩,等. 水通道蛋白 3 在不同组织分型鼻息肉中的表达[J]. 江苏医药,2011, 37(3): 298-300.

[15] 张鑫,张书玲,周岩,等. 水通道蛋白-3 在临床不同型期鼻息肉组织中的表达[J]. 山东医药,2010, 50(32): 25-26.

[16] Li Z, Gao Q. Expression and distribution of aquaporin-5 in human nasal polyps[J]. Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi, 2005, 19(4): 162-164.

[17] Jiang Y, Yu C, Shen X, et al. Expression and its significance of aquaporin 5 in nasal polyps with or without allergic rhinitis[J]. Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi, 2008, 22(18): 842-845.

[18] 曹迎春,张秀红,宋忠义,等. 水通道蛋白-5 在人鼻息肉组织中的表达及与复发的关系[J]. 中国中西医结合耳鼻喉科杂志,2008, 16(6): 410-414.

[19] 曹迎春,史学燕,李建东,等. 水通道蛋白-5 与鼻息肉手术疗效的相关性[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2008, 22(5): 442-444, 456.

[20] 黄正华,陈峰,俞晨杰,等. 水通道蛋白 5 与低氧反应通路因子在鼻息肉组织中的表达及其相关性研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2010, 27(10): 458-461.

[21] Bienert GP, Møller AL, Kristiansen KA, et al. Specific aquaporins facilitate the diffusion of hydrogen peroxide across membranes[J]. Journal of Biological Chemistry, 2007, 282(2): 1183-1192.

[22] 唐鸿,魏莲枝,张成永. 水通道蛋白 8 在人鼻息肉组织中的表达及意义[J]. 实用医学杂志,2009, 25(3): 383-385.

[23] 任秀敏,张燕,段乃超,等. 局部应用糖皮质激素对鼻息肉组织中水通道蛋白 8 表达的影响[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报,2010, 24(4): 45-47.

(修回日期:2012-02-15)

· 消息 ·

版权说明

本刊已许可中国学术期刊(光盘版)电子杂志社在中国知网及其系列数据库产品中以数字化方式复制、汇编、发行、信息网络传播本刊全文。该社著作权使用费与本刊稿酬一并支付。作者向本刊提交文章发表的行为即视为同意我社上述声明。