

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 07. 023

变应性鼻炎患者中 MAPK 和 NF- κ B 信号通路的表达变化

江 雪,冯丽春,李立萍

(河北省沧州市中心医院耳鼻喉科 061000)

摘 要:目的 探讨变应性鼻炎(AR)患者中促分裂素原活化蛋白激酶(MAPK)和核转录因子(NF- κ B)信号通路的表达及变化。方法 采用酶联免疫吸附试验检测 AR 患者(试验组)和健康体检者(对照组)血清中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)- β 、IL-4、p38MAPK 和 NF- κ B 的表达。结果 与对照组相比,试验组中 TNF- α 、IL- β 、IL-4、p38MAPK 和 NF- κ B 的表达明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 AR 患者血清中 TNF- α 、IL- β 、IL-4、p38MAPK 和 NF- κ B 呈过度表达状态;检测患者血清中的相关细胞因子,NF- κ B 有利于了解患者过敏状态并协助 AR 的诊断。

关键词:变应性鼻炎; 促分裂素原活化蛋白激酶; 核转录因子; 酶联免疫吸附试验

中图分类号:R765.21

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)07-0965-03

Expression of MAPK and NF- κ B signaling pathway in patients with allergic rhinitis

JIANG Xue, FENG Lichun, LI Liping

(Department of ENT, Cangzhou Central Hospital of Hebei, Cangzhou, Hebei 061000, China)

Abstract: Objective To investigate the expression and effects of mitogen-activated protein kinase (MAPK) and nuclear factor- κ B (NF- κ B) signaling pathway in patients with allergic rhinitis. **Methods** The levels of TNF- α , IL- β , IL-4, p38MAPK and NF- κ B in serum of patients with allergic rhinitis (experimental group) and healthy subjects (control group) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** Compared with the control group, the expression of TNF- α , IL- β , IL-4, p38MAPK and NF- κ B in the experimental group were significantly increased, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of TNF- α , IL- β , IL-4, p38MAPK and NF- κ B in serum of patients with allergic rhinitis were overexpressed. It is conducive to understanding the patient allergic state and to assist the diagnosis of allergic rhinitis by detection related factors in serum.

Key words: allergic rhinitis; mitogen-activated protein kinase; nuclear factor- κ B; enzyme-linked immunosorbent assay

变应性鼻炎(AR)是机体对外界某些过敏原敏感性增高而表现出以鼻黏膜病变为主的一种变态反应性疾病^[1]。在我国发病率呈逐年上升的趋势,是哮喘发病的高危因素之一^[2]。AR 主要是由 IgE 抗体介导的 I 型变态反应,释放大量组胺、炎性因子和多种免疫活性细胞因子,它们相互作用和促进,参与鼻黏膜慢性炎症反应^[3]。本研究主要采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 AR 患者血清中肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素(IL)- β 、IL-4、p38 促分裂素原活化蛋白激酶(MAPK)和核转录因子(NF- κ B)的表达,探讨 AR 患者中 MAPK 和 NF- κ B 信号通路的表达变化,为研究 AR 的发病机制和诊断提供临床基础,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 9 月至 2016 年 7 月本院就诊的 30 例 AR 患者作为试验组,年龄 22~70 岁,

平均发病年龄 26 岁;病程 ≥ 1 年;其中男 21 例,女 9 例。初诊均未服用过任何药物。选取同期本院健康体检者 20 例作为对照组,其中男 14 例,女 6 例;年龄 25~68 岁。均自愿签署知情同意书。两组研究对象一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 临床症状依据中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会和中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组制定的《变应性鼻炎诊断和治疗指南》诊断^[4]:(1)喷嚏、清水样涕、鼻塞、鼻痒等症状出现 2 项以上(含 2 项),每天症状持续或累计在 1 h 以上,可伴有眼痒、流泪和结膜充血等眼部症状;(2)鼻黏膜苍白、水肿,鼻腔水样分泌物,可进行鼻内镜和鼻窦 CT 等检查;(3)皮肤点刺试验使用标准化变应原试剂,在前臂掌侧皮肤点刺,20 min 后观察结果;(4)血清特异

性 IgE 检测,确诊 AR 需临床表现与皮肤点刺试验或血清特异性 IgE 检测结果相符,其可作为试验室诊断 AR 的指标之一。

1.2.2 排除标准 (1)过去 6 个月中接受过抗过敏药物或免疫治疗的 AR 患者;(2)合并过敏性哮喘者,最近有哮喘发作者;(3)治疗前 1 周内使用抗组胺药,治疗前 4 周使用糖皮质激素者或其他激素治疗者;(4)有过鼻中隔偏曲矫正、鼻内镜下鼻息肉摘除、鼻内镜下鼻窦开放等各种鼻腔鼻窦手术史者;(5)妊娠期和哺乳期妇女;(6)癫痫发作、精神疾病或者脑器质性病变,不能配合检查、治疗及病史调查的患者。

1.3 标本采集及试验方法 均取清晨空腹静脉血 3 mL,低温以 2 000 r/min 离心 15 min,常规分离血清。采用 ELISA 测定患者血清内 TNF- α 、IL-I β 、IL-4、p38MAPK 和 NF- κ B 水平,试剂盒购于美国 R&D 公司,按照试剂盒的操作说明严格进行试验。

1.4 统计学处理 数据采用 SPSS 22.0 软件处理,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间差异采用 Student's t test 分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组研究对象血清炎性因子 TNF- α 、IL-I β 和 IL-4 水平表达比较 与对照组相比,试验组患者血清炎性因子 TNF- α 、IL-I β 和 IL-4 水平明显升高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组研究对象血清炎性因子水平表达比较($\bar{x}\pm s$,ng/L)

组别	<i>n</i>	TNF- α	IL-I β	IL-4
对照组	30	48.14 $\pm$ 10.24	28.44 $\pm$ 6.87	54.88 $\pm$ 12.76
试验组	20	76.57 $\pm$ 10.39*	41.25 $\pm$ 7.29*	81.75 $\pm$ 13.42*

注:与对照组相比,* $P<0.05$

2.2 两组研究对象血清 p38MAPK 和 NF- κ B 水平表达比较 与对照组相比,试验组患者血清 p38MAPK 和 NF- κ B 水平明显增高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组研究对象血清 p38MAPK 和 NF- κ B 水平表达比较($\bar{x}\pm s$,ng/L)

组别	<i>n</i>	p38MAPK	NF- κ B
对照组	30	42.31 $\pm$ 5.72	19.87 $\pm$ 4.49
试验组	20	69.45 $\pm$ 6.38*	32.24 $\pm$ 4.68*

注:与对照组相比,* $P<0.05$

3 讨 论

AR 是由 IgE 抗体介导的以嗜酸性粒细胞浸润的 I 型变态反应,主要是 Th1 和 Th2 细胞免疫失衡,进而引发组胺、大量炎性因子和多种免疫活性细胞因子增加和释放,参与调控鼻黏膜慢性炎症反应^[5]。在 AR 发病过程中,Th2 细胞免疫活性呈过度增高状态,Th2 细胞浸润鼻腔黏膜,血清和鼻黏膜组织中 TNF-

α 、IL-I β 、IL-4、IL-5、IL-13、IL-33 等细胞炎性因子水平明显增加^[6]。它们不仅参与了 AR 的病理性变态炎症反应,而且可以刺激气道黏膜、气道上皮和平滑肌等产生更多的炎性因子,激活 MAPK 和 NF- κ B 信号通路,加重嗜酸性粒细胞的炎症浸润^[7]。MAPK 和 NF- κ B 信号作为经典的细胞信号转导通路,在细胞的炎症反应、氧化应激、细胞增殖和凋亡等生理病理过程中发挥作用。研究表明,MAPK 和 NF- κ B 信号通路的激活可促进炎症反应细胞因子大量产生而加重炎症反应^[8-9]。CHOI 等^[10]研究发现,AR 发生时,p38MAPK 信号通路的激活可促进各种细胞因子及炎性介质的释放,加重呼吸道黏膜黏液的分泌和呼吸道的堵塞;抑制 p38MAPK 信号通路的磷酸化可明显减轻炎症介质的产生及释放,同时可以减轻鼻黏膜损害、黏膜下炎细胞浸润和鼻黏膜过敏反应等^[11]。同时研究还发现,在大鼠变异性鼻炎模型中阻断 NF- κ B 信号通路可有效缓解大鼠体内的炎症反应、变态反应,防止黏膜损伤和炎性因子的释放^[12]。

本研究主要采用 ELISA 检测 AR 患者血清中 TNF- α 、IL-I β 、IL-4、p38MAPK 和 NF- κ B 的表达,结果显示,试验组患者血清中 TNF- α 、IL-I β 和 IL-4 炎性因子的表达水平明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$);这说明 AR 患者体内炎症反应加重,炎性因子参与 AR 的发生和发展的过程。同时发现患者血清内 p38MAPK 和 NF- κ B 水平异常性升高,说明 AR 发展过程中,MAPK 和 NF- κ B 信号通路被激活,参与炎症反应和免疫调节作用,加速并促进炎性因子的释放。

综上所述,患者血清中 TNF- α 、IL-I β 和 IL-4 等炎性因子的高表达可提示炎症反应的发生,有助于 AR 的诊断与确诊,可作为临床治疗的有效参考指标。同时,MAPK 和 NF- κ B 信号通路在 AR 患者的发病机制和诊断过程中具有重要的意义和作用,为临床靶向治疗提供了有效帮助。

参考文献

[1] 朱喜玲,胡微煦,吴梨华,等.抗 TNF- α 和 IL-1 β IgY 抗体治疗豚鼠过敏性鼻炎机理研究[J].中国免疫学杂志,2014,10(30):1353-1359.

[2] NAKANISHI W,YAMAGUCHI S,MATSUDA A,et al. IL-33, but not IL-25, is crucial for the development of house dust mite antigen-induced allergic rhinitis[J]. PLoS One,2013,8(10):e78099.

[3] 刘群,杨佳,赵丽侠,等.艾灸对过敏性鼻炎患者临床疗效及生活质量的影响[J].中华中医药杂志,2013,30(3):895-897.

[4] 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组.变应性鼻炎的诊断和治疗指南[J].中国临床医生,2010,38(6):67-68.

[5] 董劲春.过敏原特异性 IgE 抗体检测(下转第 969 页)

击碎溶解血栓造成的眼底视网膜血块^[9]。532 nm 激光治疗目前可用于的眼部疾病治疗并且效果确切的有:糖尿病性视网膜病变、视网膜静脉炎、Coats 病、视网膜变性区及裂孔的封闭等病变。或与其他激光联合使用,如翼状胬肉等疾病^[14]。本研究中关于 532 nm 激光治疗 RVO 也是基于 532 nm 激光可用于已经确定疗效的诸多眼部疾病,实验进行过程中 532 nm 激光治疗时较其他手术效果明显提升。

本研究中表 1 显示,RVO 患者在进行 532 nm 激光治疗后效果明显,说明 RVO 患者进行激光治疗时疗效显著,可为临床进一步应用提供理论支持。治疗后不论是 BRVO 患者还是 CRVO 患者视力均可以得以提升恢复速度,说明经过 532 nm 激光治疗后 CRVO 患者治疗效果的外在视力体现明显,达到患者和医生预期的期望值和满意度。本研究显示,视网膜血管血液循环系统功能得到改善,说明 532 nm 激光治疗有利于患者视网膜中血栓的溶解,以致恢复血管通常,恢复视力。但表 2 显示,患者治疗前后血清各影响因子检测指标差异均无统计学意义($P>0.05$),可能是由于临床样本采集较少,未能做出合理的实验结果。因此,在以后的临床工作中需要多收集更多的相关资料,以使后续的临床工作更加完善。本研究的创新性在于使用 532 nm 激光技术在无疼痛感、出血量极低的情况下为 RVO 患者提供了治疗后能迅速恢复各项视觉系统的功能,能有效改善传统临床切除眼部手术的不足之处,值得临床借鉴应用。

综上所述,532 nm 激光治疗 RVO 的临床疗效确切,安全可靠,值得临床推广应用。

参考文献

[1] 袁牧之,林颖,刘泉. 视网膜静脉阻塞患者血浆和泪液中血管内皮生长因子表达的研究[J]. 眼科新进展,2016,36(5):468-470.

[2] 王琛,李东豪,闻毅颐. 玻璃体内注射康柏西普联合周边视网膜选择性光凝治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的

(上接第 966 页)

剂盒的临床研究指南[J]. 标记免疫分析与临床,2011,18(3):213-216.

[6] 吕桂凤,周淑敏. 血清免疫球蛋白、IL-4 测定在过敏性鼻炎治疗中的意义[J]. 中国卫生检验杂志,2013,23(18):3540-3545.

[7] 王斌,王骥,刘锋,等. 丙酸氟替卡松鼻喷雾剂对儿童过敏性鼻炎血清 VCAM-1、IL-4、IL-12 表达水平的研究[J]. 医学研究杂志,2013,42(1):40-43.

[8] 黄小平,卢金冬,丁煌,等. 黄芪和三七的主要有效成分配伍对脑缺血/再灌注小鼠 NF- κ B 信号通路及炎症因子表达的影响[J]. 中国药理学通报,2015,31(1):141-146.

[9] 刘兆芳,范洪江,逢明杰. p38MAPK 与变应性鼻炎的研究

疗效及安全性[J]. 眼科新进展,2016,36(5):471-473.

[3] 苏钰,陈长征,易佐慧子,等. 视网膜静脉阻塞患眼光相干断层扫描血管成像观察[J]. 中华眼底病杂志,2016,32(4):357-361.

[4] 夏松,陈有信. 视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的抗 VEGF 药物治疗进展[J]. 眼科新进展,2016,36(11):1093-1096.

[5] 张慧,才娜,华瑞,等. 单侧视网膜静脉阻塞行对侧眼底荧光血管造影检查的必要性[J]. 中国医科大学学报,2015,44(12):1148-1149.

[6] 许珂,吴玲玲,马志中,等. 视网膜静脉阻塞患者中原发性开角型青光眼发病比例的研究[J]. 中华实验眼科杂志,2016,34(6):552-557.

[7] 周龙芳,杨红. 不同年龄和类型视网膜静脉阻塞患者血同型半胱氨酸水平检测[J]. 中华眼底病杂志,2016,32(4):391-394.

[8] 张茉莉,田蓓,魏文斌. 577、532 nm 激光全视网膜激光光凝治疗非增生型糖尿病视网膜病变疗效比较[J]. 中华眼底病杂志,2016,32(2):135-139.

[9] 刘杰,张伟丽,朱美萍. 532 nm HfO₂/SiO₂ 高反膜的激光预处理效应[J]. 强激光与粒子束,2015,27(3):254-259.

[10] 冯立春,张赫楠. 声光调 Q 腔内倍频 532 nm 激光器的数值模型与实验[J]. 光学学报,2015,35(a2):88-93.

[11] 周鑫,孙剑峰,姜鹏,等. 基于 532 nm 激光目标回波脉冲宽度的成像实验研究[J]. 光学学报,2015,35(a1):139-144.

[12] 邓潘,张天舒,刘建国,等. 532 nm 和 355nm 瑞利激光雷达观测中层大气的数据对比分析[J]. 红外与激光工程,2016,45(S2):19-25.

[13] 谢雪璐,郭云龙,向浩天,等. 荧光素眼底血管造影后 532 nm 激光光凝时视网膜血管显影的间接检眼镜或手术显微镜目镜直视观察[J]. 中华眼底病杂志,2016,32(3):306-307.

[14] 王福娟,李润华,王自鑫,等. 皮秒双脉冲 LA-LIBS 对合金样品的微损元素分析[J]. 光谱学与光谱分析,2017,37(1):236-240.

(收稿日期:2017-09-08 修回日期:2017-11-05)

进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2016,25(23):2094-2098.

[10] CHOI Y S, BEA C H, SONG S Y, et al. The effect of Epigallocatechin-3-gallate in allergic airway inflammation[J]. Rhinology, 2014, 52(4):406-412.

[11] 张岳. 通窍止航汤对阻断变应性鼻炎大鼠 PKC-NF- κ B 信号传导系统的作用研究[J]. 社区医学杂志, 2016, 14(15):30-32.

[12] 杨春治. 雷公藤内酯醇对大鼠变应性鼻炎 TLR2-NF- κ B 信号通路的干预作用[J]. 山西医科大学学报, 2015, 46(7):636-640.

(收稿日期:2017-08-24 修回日期:2017-11-05)