

西替利嗪对鼻息肉细胞中 JAK/STAT 信号及 NF- κ B 表达的影响

贾全凡,袁 龙,刘冬梅,常艺琼

(四川省广元市中心医院耳鼻咽喉-头颈外科 628000)

[摘要] **目的** 探究西替利嗪对鼻息肉细胞中酪氨酸激酶 JAK/转录因子 STAT 信号(JAK/STAT)及核因子 κ B(NF- κ B) 表达的影响。**方法** 体外培养鼻息肉组织及正常中鼻甲组织,获取原代细胞,传代培养后采用 Western blot 检测正常中鼻甲细胞、鼻息肉细胞中蛋白酪氨酸激酶 JAK-3(JAK3)、磷酸化 JAK-3(p-JAK3)、信号传导转录激活因子 3(STAT3)、磷酸化 STAT3(p-STAT3)、NF- κ B p50、NF- κ B p65 的表达;给予西替利嗪处理(剂量 2.5×10^{-7} 、 5×10^{-7} 、 1×10^{-6} mol/L),分别为西替利嗪低、中、高浓度组,对照组不进行药物处理。CCK8 法检测细胞增殖情况;细胞流式术检测细胞凋亡情况;免疫荧光检测鼻息肉细胞中 STAT3、NF- κ B p65 移位情况;Western blot 检测鼻息肉细胞中 JAK/STAT 信号通路、NF- κ B、Bcl-2、Bax 蛋白水平。**结果** 与正常中鼻甲细胞相比,鼻息肉细胞中 p-JAK3、p-STAT3、NF- κ B p50、NF- κ B p65 蛋白水平均升高($P < 0.05$)。随着细胞培养时间延长,西替利嗪处理组细胞抑制率逐渐升高,在同一时间点,与对照组相比,西替利嗪处理组随着处理剂量的升高,细胞抑制率均升高($P < 0.05$)。与对照组相比,西替利嗪处理组细胞凋亡率逐渐升高,且随着处理剂量的增加逐渐升高($P < 0.05$)。免疫荧光检测显示经西替利嗪处理后,STAT3、NF- κ B p65 逐渐向细胞质中移动,随着处理剂量的增加,细胞质荧光强度逐渐增强。与对照组相比,西替利嗪处理组 p-JAK3、p-STAT3、NF- κ B p50、NF- κ B p65、Bcl-2 蛋白表达均降低,Bax 蛋白表达升高,且具有剂量依赖性($P < 0.05$)。**结论** 鼻息肉细胞中 JAK/STAT、NF- κ B 信号通路蛋白表达被激活,经西替利嗪处理后能够明显抑制鼻息肉细胞的增殖,促进其凋亡,其机制可能与抑制 JAK/STAT 信号、NF- κ B 表达,促进凋亡蛋白的表达相关。

[关键词] 鼻息肉;西替利嗪;JAK/STAT 信号通路;核转录因子

[中图分类号] R856.76 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)36-4592-05

Effect of cetirizine on JAK/STAT signal and NF- κ B expressions in nasal polyp cells

JIA Quanfan, YUAN Long, LIU Dongmei, CHANG Yiqiong

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Guangyuan Municipal Central Hospital, Guangyuan, Sichuan 628000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effect of cetirizine on the expressions of tyrosine kinase JAK/transcription factor STAT signal (JAK/STAT) and nuclear factor κ B (NF- κ B) in nasal polyp cells. **Methods** The nasal polyp tissues and normal middle turbinate tissues were cultured in vitro, and primary cells were obtained. After subculture, the Western blot was adopted to detect the expressions of JAK3, p-JAK3, STAT3, p-STAT3, NF- κ B p50 and NF- κ B p65 in normal middle turbinate cells and nasal polyps cells. The cetirizine treatment (doses of 2.5×10^{-7} mol/L, 5×10^{-7} mol/L, 1×10^{-6} mol/L) was given, which were low, middle and high doses cetirizine groups respectively, while the control group had no medication treatment. The CCK8 assay was used to detect cell proliferation; the cell apoptosis was detected by flow cytometry; the immunofluorescence was used to detect the migrations of STAT3 and NF- κ B p65 in nasal polyp cells; Western blot was used to detect the JAK/STAT signaling pathway, and levels of NF- κ B, Bcl-2 and Bax protein in nasal polyp cells. **Results** Compared with the normal middle turbinate cells, the levels of p-JAK3, p-STAT3, NF- κ B p50 and NF- κ B p65 protein in nasal polyp cells were increased ($P < 0.05$). With the prolongation of cell culture time, the cell inhibition rate in the cetirizine treatment group was increased gradually, at the same time point, compared with the control group, the cell inhibition rate in the cetirizine treatment group was increased with the increase of treatment dose ($P < 0.05$). Compared with the control group, the apoptosis rate in the cetirizine treatment group was increased gradually, moreover gradually increased with the increase of treatment dose ($P < 0.05$). The immunofluorescence assay showed that after cetirizine treatment, STAT3 and NF- κ B p65 gradually moved to the cytoplasm, with the increase of treatment dose, the fluorescence intensity of cytoplasm was increased gradually. Compared with the control group, the expressions of p-JAK3, p-STAT3, NF- κ B p50,

NF- κ B p65 and Bcl-2 protein in the cetirizine treatment group were decreased, while the expression of Bax protein was elevated, moreover which showed a dose-dependent manner ($P < 0.05$). **Conclusion** The expressions of JAK/STAT and NF- κ B signaling pathway proteins are activated in nasal polypus cells, the cetirizine treatment can significantly inhibit the proliferation of nasal polypus cells and promotes their apoptosis, its mechanism may be correlated with the inhibitions of JAK/STAT signal and NF- κ B expressions, and the promotion of apoptotic protein expression.

[Key words] nasal polyps; cetirizine; JAK/STAT signal pathway; nuclear transcription factors

鼻息肉病是临床常见的鼻部黏膜慢性炎症,患者常因鼻腔堵塞导致鼻阻、头痛等症状,部分患者伴哮喘、中耳炎等并发症^[1]。酪氨酸激酶 JAK/转录因子 STAT 信号(janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)属于重要的细胞内信号转导通路,在细胞生理反应中发挥重要作用^[2]。核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)属于核转录调控因子,为炎症反应中的重要介质^[3]。近年来研究显示, JAK/STAT、NF- κ B 的激活与鼻息肉的发生有着密切联系,但具体作用机制目前尚未阐明^[4]。本研究体外培养鼻息肉细胞,并给予西替利嗪处理,探究西替利嗪对鼻息肉细胞中 JAK/STAT 信号及 NF- κ B 表达的影响,为鼻息肉的治疗提供一定的参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 6 月至 2017 年 8 月在本院耳鼻喉科进行治疗的 40 例鼻息肉病患者为试验组,其中男 22 例,女 18 例,年龄 23~65 岁,平均(43.59±7.23)岁。患者组织分型均为 II 型,其中 I 期 19 例, II 期 15 例, III 期 6 例,患者均进行手术治疗获取鼻息肉组织。另选取同期在本院进行鼻中隔手术的 27 例正常中鼻甲标本作为对照组,其中男 16 例,女 11 例,年龄 24~62 岁,平均(43.26±8.17)岁。以上纳入患者均知情同意,无哮喘、过敏性鼻炎等病史,近期 1 个月内未服用抗组胺药物或糖皮质激素。两组患者在性别、年龄方面比较,差异无统计学意义($P < 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 仪器与试剂 DMEM 培养基购自美国 Gibco 公司;胰蛋白酶、胎牛血清购自碧云天生物技术研究;鼠抗 β -肌动蛋白(β -actin)、蛋白酪氨酸激酶(Janus kinase 3, JAK3)、磷酸化 JAK-3(p-JAK3)、信号传导转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、磷酸化 STAT3(p-STAT3)、NF- κ B p50、NF- κ B p65 抗体购自于美国 Santa Cruz 公司;B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)、辣根过氧化物酶标记羊抗鼠免疫球蛋白 G(IgG)二抗购自于美国 R&D 公司;蛋白提取试剂盒、BCA 蛋白检测试剂盒购自于美国 Thermo Fisher Scientific 公司;RT-PCR 检测试剂盒购自于日本 Takara 公司;蛋白凝胶成像

仪购自于美国 Bio-Red 公司;细胞流式仪购自于美国 Thermo 公司。

1.2.2 试验方法

1.2.2.1 鼻息肉细胞原代培养 取出保存鼻息肉组织、正常中鼻甲组织,置于含双抗的磷酸盐缓冲液(PBS)中清洗后,将组织剪碎,加入 2.5 g/L 胰蛋白酶消化液放置 4 °C 冰箱中消化 12~16 h,轻柔吹打组织块,细胞脱落后,在细胞悬液中加入胎牛血清,置于离心机中 1 000 r/min 离心 5 min,添加 10% 胎牛血清 DMEM 培养基,置于 37 °C 5% CO₂ 培养箱中进行培养,当细胞生长至 90% 时,更换新鲜培养液,放置在 5% CO₂、1% O₂ 细胞培养箱内进行培养,当细胞培养至第 3 代时可用于后续研究。

1.2.2.2 Western blot 检测 JAK3、p-JAK3、STAT 3、p-STAT 3、NF- κ B p50、NF- κ B p65 的表达 收集培养后细胞培养液,离心后加入蛋白裂解液反应 30 min,提取细胞总蛋白,BCA 法测定蛋白浓度,配制 12% 分离胶、5% 浓缩胶,将蛋白样品与 Loading buffer 1:4 混匀后上样,蛋白上样量为 20 μ g,起始电压设置为 80 V。待样品指示剂进入分离胶时,将电压升高至 120 V。电泳结束后,将蛋白凝胶转移至聚偏二氟乙烯(PVDF)膜上,4 °C 条件下进行转膜反应,电压设置 80 V,转膜时间为 90 min。结束后用 Tris 缓冲生理盐水吐温(TBST)溶液清洗蛋白凝胶,加入 5% 脱脂牛奶室温下封闭 90 min。TBST 溶液清洗后,加入一抗,4 °C 过夜;TBST 清洗后加入二抗,室温下孵育 90 min;TBST 清洗后滴加电化学发光(ECL)发光液显色,置于凝胶成像仪中观察蛋白表达情况。

1.2.2.3 细胞增殖测定 收集培养至对数期鼻息肉细胞,制备单细胞悬液添加至 96 孔培养板,调整细胞密度为 5×10^4 /孔,在 37 °C、5% CO₂ 培养箱内培养 24 h,弃上清液,向孔内加入 2.5×10^{-7} 、 5×10^{-7} 、 1×10^{-6} mol/L 西替利嗪(分别为西替利嗪低、中、高浓度组),对照组不进行药物处理,继续培养 48 h 后,向孔内加入 20 μ L CCK8 溶液,继续培养 48 h 后,在酶标仪中检测 450 nm 处吸光度值。

1.2.2.4 细胞凋亡检测 细胞处理后继续培养 48 h 加入胰蛋白酶进行消化,调整细胞密度为 1×10^6 /mL,用预冷 PBS 清洗 2 次后,加入 70% 乙醇溶液固定过夜, PBS 清洗细胞后加入异硫氰酸荧光素(FITC),避光下孵育 20 min,与细胞流式仪中观察细

表 1 JAK3、p-JAK3、STAT3、p-STAT3、NF- κ B p50、NF- κ B p65 蛋白水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	JAK3	p-JAK3	STAT3	p-STAT3	NF- κ B p50	NF- κ B p65
正常中鼻甲细胞	0.38 \pm 0.04	0.42 \pm 0.06	0.43 \pm 0.08	0.25 \pm 0.03	0.31 \pm 0.04	0.49 \pm 0.11
鼻息肉细胞	0.40 \pm 0.05	1.13 \pm 0.27 ^a	0.45 \pm 0.09	0.96 \pm 0.04 ^a	1.19 \pm 0.18 ^a	0.92 \pm 0.06 ^a

^a: $P < 0.05$, 与正常中鼻甲细胞比较

表 2 各组鼻息肉细胞增殖水平比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	12 h	24 h	48 h	72 h
对照组	95.62 \pm 4.13	94.28 \pm 5.48	95.06 \pm 4.76	95.16 \pm 5.78
西替利嗪低浓度组	89.64 \pm 5.07 ^a	81.65 \pm 7.26 ^a	72.68 \pm 5.11 ^a	65.18 \pm 6.77 ^a
西替利嗪中浓度组	75.64 \pm 6.48 ^{ab}	69.44 \pm 6.58 ^{ab}	62.55 \pm 5.37 ^{ab}	57.16 \pm 4.39 ^{ab}
西替利嗪高浓度组	61.33 \pm 7.08 ^{abc}	58.46 \pm 7.23 ^{abc}	51.33 \pm 6.05 ^{abc}	46.26 \pm 5.13 ^{abc}

^a: $P < 0.05$, 与对照组比较; ^b: $P < 0.05$, 与西替利嗪低浓度组比较; ^c: $P < 0.05$, 与西替利嗪中浓度组比较

胞凋亡情况。

1.2.2.5 细胞免疫荧光试验 细胞处理后继续培养 48 h, 制备细胞爬片, PBS 清洗 3 次, 每次清洗 3 min, 置于 4% 多聚甲醛中固定 15 min。PBS 再次清洗 3 次, 每次清洗 3 min, 随后加入 0.5% Triton X-100 室温放置 20 min。PBS 又清洗 3 次, 每次清洗 3 min, 晾干后滴加山羊血清, 室温下封闭 30 min, 用滤纸吸走封闭液后滴加一抗, 4 $^{\circ}$ C 过夜孵育。次日 PBS 清洗 3 次, 每次清洗 3 min, 加入荧光二抗, 37 $^{\circ}$ C 孵育 1 h, 避光下加入 4,6-联脒-2 苯基吡啶 (DAPI) 孵育 5 min, 磷酸盐缓冲液吐温 20 (PBST) 清洗 4 次, 每次清洗 5 min, 晾干后置于荧光显微镜下观察保存图像。

1.2.2.6 西替利嗪对鼻息肉细胞中 JAK3、p-JAK3、STAT3、p-STAT3、NF- κ B p50、NF- κ B p65、Bcl-2、Bax 的表达 西替利嗪处理后, 继续培养 48 h, 收集细胞培养液, 离心后保留下层细胞沉淀, 参照 1.2.2.3 方法进行蛋白表达检测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 进行数据分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较行 t 检验或行方差分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

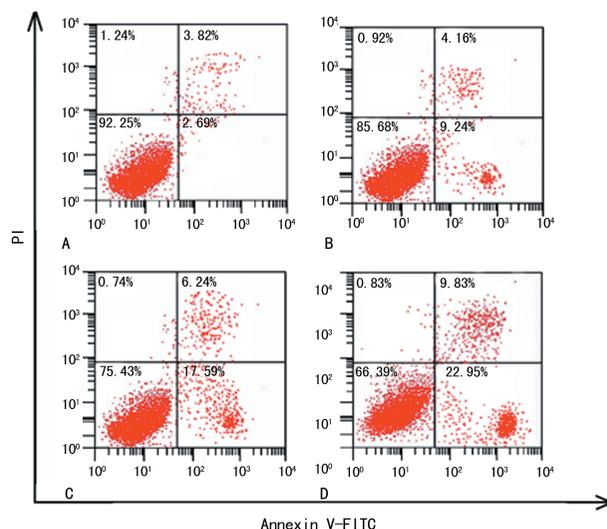
2 结果

2.1 鼻息肉细胞及正常中鼻甲细胞中 JAK3、p-JAK3、STAT3、p-STAT3、NF- κ B p50、NF- κ B p65 蛋白水平比较 两种细胞中 JAK3、STAT3 蛋白水平无明显变化, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与正常中鼻甲细胞相比, 鼻息肉细胞中 p-JAK3、p-STAT3、NF- κ B p50、NF- κ B p65 蛋白水平均升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 西替利嗪对鼻息肉细胞增殖的影响 随着细胞培养时间延长, 西替利嗪各浓度组细胞抑制率逐渐升高。在同一时间点, 与对照组相比, 西替利嗪各组随着处理剂量的升高, 细胞抑制率均升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

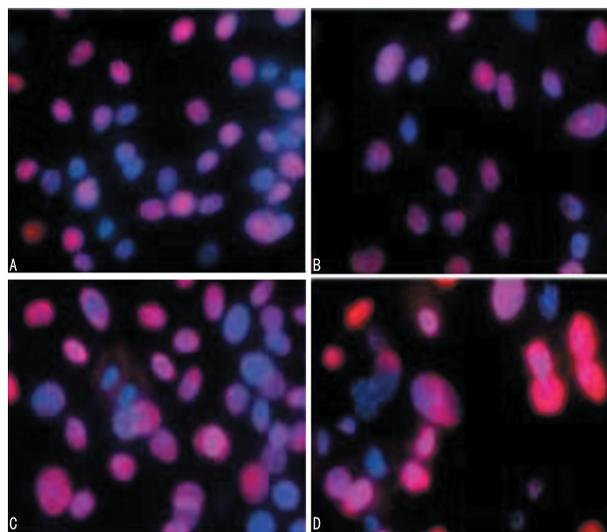
2.3 西替利嗪对鼻息肉细胞凋亡的影响 与对照组相比, 西替利嗪处理组细胞凋亡率逐渐升高, 且随着

处理剂量的增加逐渐升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 1、表 3。



A: 对照组; B: 西替利嗪低浓度组; C: 西替利嗪中浓度组; D: 西替利嗪高浓度组

图 1 鼻息肉细胞凋亡情况



A: 对照组; B: 西替利嗪低浓度组; C: 西替利嗪中浓度组; D: 西替利嗪高浓度组

图 2 鼻息肉细胞中 STAT3 免疫荧光检测 ($\times 100$)

表 3 各组鼻息肉细胞凋亡率比较($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	凋亡率
对照组	8.46 ± 0.97
西替利嗪低浓度组	14.55 ± 2.18 ^a
西替利嗪中浓度组	25.13 ± 3.26 ^{ab}
西替利嗪高浓度组	33.06 ± 4.18 ^{abc}

^a: $P < 0.05$, 与对照组比较; ^b: $P < 0.05$, 与西替利嗪低浓度组比较; ^c: $P < 0.05$, 与西替利嗪中浓度组比较

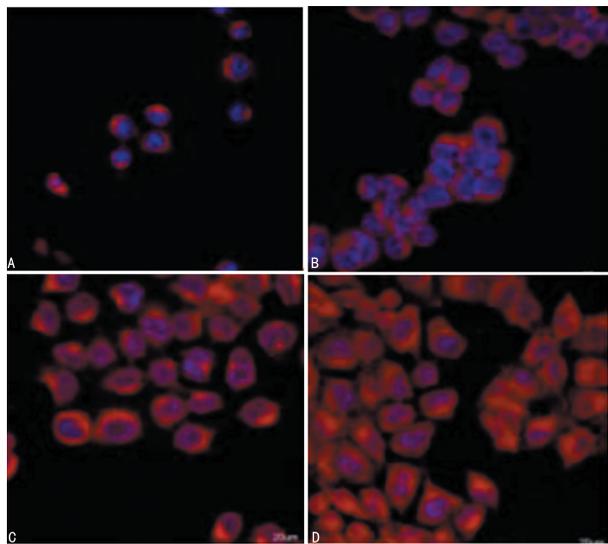


图 3 鼻息肉细胞中 NF-κB p65 免疫荧光检测($\times 100$)

2.4 细胞免疫荧光检测鼻息肉细胞中 STAT3、NF-κB p65 表达

免疫荧光检测显示, STAT3、NF-κB

p65 在对照组细胞中主要定位在细胞核中, 经西替利嗪处理后, STAT3、p65 逐渐向细胞质中移动, 随着处理剂量的增加, 细胞质荧光强度增强, 见图 2、3。

2.5 西替利嗪对鼻息肉细胞中 JAK/STAT 信号、NF-κB、Bcl-2、Bax 表达的影响

4 组 JAK3、STAT3 蛋白表达无明显变化, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。与对照组相比, 西替利嗪处理组 p-JAK3、p-STAT3、NF-κB p50、NF-κB p65、Bcl-2 蛋白表达均降低, Bax 蛋白表达升高, 且具有剂量依赖性, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见图 4、表 4。

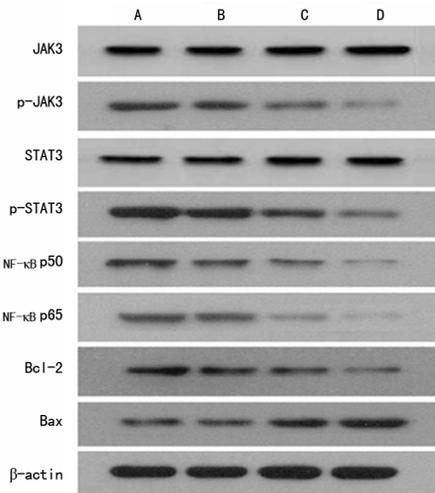


图 4 鼻息肉细胞中 JAK3、p-JAK3、STAT3、p-STAT3 等蛋白表达

表 4 鼻息肉细胞中 JAK/STAT 信号、NF-κB、Bcl-2、Bax 蛋白表达($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组	西替利嗪低浓度组	西替利嗪中浓度组	西替利嗪高浓度组
JAK3	0.62 ± 0.13	0.65 ± 0.14	0.66 ± 0.16	0.64 ± 0.18
p-JAK3	0.75 ± 0.13	0.54 ± 0.11 ^a	0.38 ± 0.09 ^{ab}	0.19 ± 0.05 ^{abc}
STAT3	0.58 ± 0.11	0.56 ± 0.13	0.55 ± 0.12	0.57 ± 0.14
p-STAT3	0.89 ± 0.15	0.75 ± 0.12 ^a	0.51 ± 0.17 ^{ab}	0.34 ± 0.09 ^{abc}
NF-κB p50	0.61 ± 0.11	0.47 ± 0.09 ^a	0.28 ± 0.05 ^{ab}	0.18 ± 0.04 ^{abc}
NF-κB p65	0.71 ± 0.13	0.59 ± 0.06 ^a	0.27 ± 0.08 ^{ab}	0.15 ± 0.04 ^{abc}
Bax	0.31 ± 0.05	0.41 ± 0.11 ^a	0.53 ± 0.14 ^{ab}	0.78 ± 0.19 ^{abc}
Bcl-2	0.51 ± 0.08	0.42 ± 0.14 ^a	0.33 ± 0.07 ^{ab}	0.22 ± 0.05 ^{abc}

^a: $P < 0.05$, 与对照组比较; ^b: $P < 0.05$, 与西替利嗪低浓度组比较; ^c: $P < 0.05$, 与西替利嗪中浓度组比较

3 讨论

抗组胺药物为临床治疗鼻炎、过敏性鼻炎的主要药物, 第 1 代抗组胺药物虽然有一定的效果, 但具有严重毒副作用, 如心脏毒性^[5]。西替利嗪属于抗组胺第 2 代药物, 为高选择性 H1 受体拮抗剂, 可选择性与靶细胞 H1 受体结合, 进而发挥抗组胺作用。与第 1 代药物相比, 其对胃肠、心脏、头部的不良反应明显减弱, 且半衰期增长, 药效持久, 在鼻炎、过敏性鼻炎中治疗效果较好^[6-7]。基于此, 本研究通过离体培养鼻息肉细胞, 并给予西替利嗪处理, 以观察其对鼻息肉细胞增殖的影响及与 JAK/STAT 信号、NF-κB 通路

的关系, 以探究西替利嗪作用机制。

JAK/STAT 信号通路在多类细胞生长、分化、凋亡及炎症反应发生中发挥着重要作用。细胞因子与受体结合后形成二聚体且与 JAK 靠近, 进而被酪氨酸残基磷酸化, 吸引转录因子 STAT 与受体结合, 使 STAT 磷酸化并与受体解离形成二聚体, 逐渐转移至细胞核内参与下游靶基因的调控, 因而 JAK 的磷酸化后能够激活 STAT 磷酸化, 进而发挥生物学作用^[8-10]。过往研究显示在鼻息肉形成过程中炎症细胞释放的炎症介质激活 JAK 进而激活 STAT3, 放大炎症反应^[11]。本研究结果显示在鼻息肉细胞中 p-

JAK3、p-STAT3 明显高于正常中鼻甲细胞,根据以往研究结果推测,STAT3 可能与鼻息肉的发生有关。进一步研究显示西替利嗪处理后鼻息肉细胞增殖明显受到抑制,且 p-JAK3、p-STAT3 蛋白表达降低,免疫荧光检测显示 STAT3 逐渐向细胞质中转移,表明 JAK/STAT 信号通路参与鼻息肉的发生,西替利嗪可通过抑制 JAK/STAT 信号通路的磷酸化,进而抑制鼻息肉细胞的增殖。

NF- κ B 属于重要核转录因子,在炎性、免疫反应中发挥重要作用,一般以 p50-p65 异二聚体的形式存在于细胞质。NF- κ B 被激活后逐渐转移至核内,与 DNA 启动位点结合调控细胞因子转录,NF- κ B 被激活后可大量分泌炎症介质,进而调控多种炎症因子表达^[12-13]。CHO 等^[14]研究表明,鼻息肉组织中 NF- κ B 呈阳性表达,其可以通过调控白细胞介素(IL)-1、IL-10、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等细胞因子的转录扩大炎性反应,促进鼻息肉的发生、发展。本试验结果显示,鼻息肉组织中 NF- κ B p50、NF- κ B p65 蛋白有较强的表达,明显高于正常中鼻甲细胞,且经西替利嗪处理后可明显降低其蛋白表达,免疫荧光检测显示西替利嗪粗粒后 NF- κ B 逐渐向细胞质中转移,表明在鼻息肉的发生中,转录因子 NF- κ B 的激活可能为中心环节,其激活可介导炎症介质的释放和活化,形成炎症级联反应,致使鼻息肉的发生、发展。本研究结果提示可通过西替利嗪抑制 NF- κ B 蛋白的活性,以缓解鼻息肉发展。

鼻息肉组织中存在细胞增殖、凋亡失衡,以往对鼻息肉凋亡相关研究主要集中于凋亡障碍研究上,对于鼻息肉中促进细胞凋亡研究较少^[15]。卞俊杰等^[16]研究显示鼻息肉上皮细胞中存在细胞凋亡,且通过蛋白检测显示鼻息肉组织中 Bcl-2、Bax 蛋白阳性表达率均较高。大量研究证实凋亡有关因子 Bcl-2、Bcl-xl、髓细胞白血病基因 1(Mcl-1)、Survivn 均为 STAT3 信号通路下游靶基因,STAT3 可对以上凋亡相关蛋白进行调控促进细胞的增殖或凋亡,进而参与肿瘤及其他疾病的发生^[17]。YANG 等^[18]研究显示通过抑制 STAT3 活性能够降低抑制 Bcl-2 的表达。本研究显示西替利嗪处理组 p-JAK3、p-STAT3、NF- κ B p50、NF- κ B p65、Bcl-2 蛋白表达均降低,Bax 蛋白表达升高,且具有剂量依赖性,表明西替利嗪处理后可抑制 JAK/STAT 信号通路,促进凋亡蛋白的表达进而促进鼻息肉细胞的凋亡,提示西替利嗪可诱导鼻息肉细胞凋亡。

综上所述,西替利嗪能够抑制鼻息肉细胞的增殖,促进其凋亡,其机制可能与抑制 JAK/STAT 信号、NF- κ B 表达,促进凋亡蛋白的表达相关。但鼻息肉病的发病机制较复杂,所涉及的具体机制还有待后续深入研究。

参考文献

[1] 祖金艳,戚本明,杨小庆.鼻息肉发病机制研究进展[J].

云南医药,2013,26(5):437-440.

- [2] 王晓强. STAT3 信号通路在鼻息肉发病机制中作用的初步研究[D]. 重庆:重庆医科大学,2013.
- [3] 万贝贝,胡乐农,徐红伟.鼻息肉组织核因子- κ B 和白细胞介素 4 的表达及意义[J]. 中国现代医学杂志,2016,26(24):43-46.
- [4] 丁楠,李春苗,巴云鹏. PLUNC、TLR2 及 NF- κ B 在鼻息肉组织中的表达及意义[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017,31(2):130-134.
- [5] 王晨霞,袁芳.复发性鼻息肉的治疗新进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2016,30(19):1581-1584.
- [6] 张成斌,杨旭平,黄毅岚,等.非索非那定与西替利嗪治疗过敏性鼻炎疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 中国全科医学,2017,20(8):964-968.
- [7] 顾剑华,金晓群,崔珍,等.丙酸氟替卡松气雾剂联合盐酸西替利嗪滴剂治疗儿童哮喘合并变应性鼻炎[J]. 广东医学,2016,37(23):3607-3608.
- [8] 薛翔,刘红梅,邵旦兵,等. JAK/STAT 信号通路调节机制的研究进展[J]. 现代生物医学进展,2015,15(11):2161-2165.
- [9] GRITSINA G, XIAO FANG, O'BRIEN S W, et al. Targeted blockade of JAK/STAT3 signaling inhibits ovarian carcinoma growth[J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(4):1035-1047.
- [10] 胡兵,王鸿梅,初建设.微小 RNA-375 对鼻咽癌细胞侵袭迁移及 JAK2/STAT3 信号通路的影响[J]. 临床肿瘤学杂志,2017,22(8):678-682.
- [11] 寇巍,胡国华,姚红兵,等. STAT3 及 SOCS3 在鼻息肉患者中对 Th17 分化的作用观察[J]. 免疫学杂志,2012,28(10):888-891.
- [12] 李春苗,马辉娟,巴云鹏. MIF 和 NF- κ B 及 IL-1 β 在鼻息肉组织中的表达及意义[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2016,30(3):220-225.
- [13] 彭庆,简雷,方向东,等.鼻息肉中 NF- κ B 的活化对 IL-8 转录的影响及意义[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志,2012,21(1):63-68.
- [14] CHO J S, HAN I H, LEE H R, et al. Prostaglandin E2 induces IL-6 and IL-8 production by the EP receptors/Akt/NF- κ B pathways in nasal Polyp-Derived fibroblasts[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2014, 6(5):449-457.
- [15] 陈丹,陈璐,肖玲,等.鼻息肉中抑癌基因及增殖凋亡基因研究进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2015,29(23):2099-2102.
- [16] 卞俊杰,李醒亚,郭伟华,等.干扰素诱导跨膜蛋白 3 在结肠癌组织中的表达及对结肠癌细胞凋亡的调控作用研究[J]. 中国现代医学杂志,2018,28(1):44-49.
- [17] 秦杰升,王挥戈,林心强,等.鼻息肉中 IL-15 的含量及其与 Bcl-2、Bcl-XL 表达的关系[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志,2014,22(4):248-251.
- [18] YANG C X, HE L Y, HE P Q, et al. Increased drug resistance in breast cancer by tumor-associated macrophages through IL-10/STAT3/bcl-2 signaling pathway[J]. *Med Oncol*, 2015, 32(2):352.

(收稿日期:2018-05-18 修回日期:2018-09-16)