

基于 TGF- β 1/Smad 信号通路探讨白细胞介素 13 受体 α 2 对变应性鼻炎大鼠鼻黏膜组织重塑的影响

秦娜娜¹, 李玉芬², 孙雨浩¹, 魏健³, 李钦²

1. 山东第二医科大学 临床医学院, 山东 潍坊 261000
2. 临沂市人民医院 耳鼻咽喉头颈外科, 山东 临沂 276000
3. 临沂市中医医院 耳鼻喉科, 山东 临沂 276000

摘要: **目的** 探讨白细胞介素 13 受体 α 2 (interleukin-13 receptor α 2, sIL-13R α 2) 对变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 大鼠鼻黏膜组织重塑的影响及相关的可能性机制。 **方法** 采用随机数字表法将大鼠分为 AR 模型组、sIL-13R α 2 处理组和对照组, 每组各 10 只。将 AR 模型组及 sIL-13R α 2 处理组大鼠以卵清蛋白和氢氧化铝构建 Wistar 大鼠 AR 模型后, 分别于第 4~12 周每只每侧鼻腔滴入磷酸盐缓冲液 50 μ L、sIL-13R α 2 50 μ L (100 μ g), 每周 2 次。于最后一次滴入结束后 24 h 取大鼠鼻黏膜组织, HE (hematoxylin-eosin staining) 染色观察其病理学变化, RT-PCR (reverse transcription-polymerase chain reaction) 检测各组大鼠鼻黏膜组织 TGF- β 1、Smad2、Smad3 和 Smad7 mRNA 水平, Western blotting 检测 TGF- β 1、Smad2、Smad3 和 Smad7 蛋白的表达情况。 **结果** AR 模型组大鼠鼻黏膜肿胀, 基底膜增厚, 上皮细胞排列紊乱, 间质水肿, 伴随大量的炎性细胞浸润, 而 sIL-13R α 2 处理组大鼠鼻黏膜上述炎症表现明显减轻。sIL-13R α 2 处理组大鼠鼻黏膜组织中 TGF- β 1、Smad2、Smad3 mRNA 表达强度明显低于 AR 模型组 ($P < 0.001$, $P < 0.001$, $P < 0.001$); sIL-13R α 2 处理组大鼠鼻黏膜组织中 Smad7 mRNA 表达强度明显高于 AR 模型组 ($P < 0.001$)。sIL-13R α 2 处理组大鼠鼻黏膜组织中 TGF- β 1、Smad2、Smad3 蛋白表达明显低于 AR 模型组 ($P < 0.05$, $P < 0.001$, $P < 0.001$); sIL-13R α 2 处理组大鼠鼻黏膜组织中 Smad7 蛋白表达明显高于 AR 模型组 ($P < 0.01$)。 **结论** 鼻腔滴入 IL-13R α 2 可通过下调鼻黏膜组织中 TGF- β 1、Smad2、Smad3 的过表达, 同时升高 Smad7 表达, 进而明显减轻了 AR 大鼠鼻黏膜组织重塑。

关键词: 模型动物; 变应性鼻炎; 白细胞介素 13 受体 α 2; 转化生长因子 β 1; Smad; 重塑

中图分类号: R765 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-3770(2025)06-0071-07

引用格式: 秦娜娜, 李玉芬, 孙雨浩, 等. 基于 TGF- β 1/Smad 信号通路探讨白细胞介素 13 受体 α 2 对变应性鼻炎大鼠鼻黏膜组织重塑的影响[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2025, 39(6): 71-77. QIN Nana, LI Yufen, SUN Yuhao, et al. Effect of interleukin-13 receptor- α 2 on nasal mucosal remodeling in rats with allergic rhinitis by TGF- β 1/Smad signaling pathway[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2025, 39(6): 71-77.

Effect of interleukin-13 receptor- α 2 on nasal mucosal remodeling in rats with allergic rhinitis by TGF- β 1/Smad signaling pathway

QIN Nana¹, LI Yufen², SUN Yuhao¹, WEI Jian³, LI Qin²

1. School of Clinical Medicine, Shandong Second Medical University, Weifang 261000, Shandong, China
2. Department of Otorhinolaryngology & Head and Neck Surgery, Linyi People's Hospital, Linyi 276000, Shandong, China
3. Department of Otolaryngology, Linyi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Linyi 276000, Shandong, China

Abstract: Objective To investigate the effect of interleukin-13 receptor α 2 (sIL-13R α 2) on nasal mucosal remodeling in rats with allergic rhinitis (AR) and its possible mechanism. **Methods** Rats were divided into AR model group, sIL-13R α 2 treatment group and control group by random number table method, 10 rats in each group. After constructing the Wistar rat AR model with ovalbumin and aluminum hydroxide in the AR model group and sIL-13R α 2-treated group of rats, 50 μ L of phosphate buffer and 50 μ L of sIL-13R α 2 (100 μ g) were dripped into the nasal cavity on each side of each rat from the 4th to the 12th week, respectively, twice a week. Nasal mucosa tissues of rats were taken 24 h after the end of the last drop, and were stained with hematoxylin-eosin staining to observe the pathological changes. Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction was used to detect the levels of TGF- β 1,

收稿日期: 2024-03-22

基金课题: 山东省自然科学基金联合基金项目 (ZR2022LZY029)

通信作者: 李钦. E-mail: liqin8226@163.com

Smad2, Smad3 and Smad7 mRNA in the nasal mucosa tissues of rats in each group, and Western blot was used to detect the expression of TGF- β 1, Smad2, Smad3 and Smad7 proteins. **Results** The nasal mucosa of rats in AR model group was swelled, basement membrane thickened, epithelial cells arranged disorderly, interstitial edema, and infiltration of a large number of inflammatory cells, whereas the above inflammatory changes were significantly reduced in sIL-13R α 2 group rats. The intensity of TGF- β 1, Smad2 and Smad3 mRNA expression in the nasal mucosa of sIL-13R α 2 group rats was significantly lower than that of AR model group rats ($P < 0.001$, $P < 0.001$, $P < 0.001$). The intensity of Smad7 mRNA expression in the nasal mucosa tissue of sIL-13R α 2 group was significantly higher than that of AR model group ($P < 0.001$). The protein expression of TGF- β 1, Smad2, and Smad3 in the nasal mucosal tissues of rats in the sIL-13R α 2 treatment group was significantly lower than that in the AR model group ($P < 0.05$, $P < 0.001$, $P < 0.001$). The protein expression of Smad7 in the nasal mucosal tissues of rats in the sIL-13R α 2 treatment group was significantly higher than that in the AR model group ($P < 0.01$). **Conclusion** Instillation of IL-13R α 2 into nasal cavity can significantly reduce the remodeling of nasal mucosa in AR rats by inhibiting the overexpression of TGF- β 1, Smad2 and Smad3 and up-regulating the expression of Smad7 in nasal mucosa.

Key words: Model animals; Allergic rhinitis; Interleukin 13 receptor α 2; Transforming growth factor- β 1; Smad; Remodeling

转化生长因子 β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 是一种多效性的细胞因子, 可诱导上皮细胞分化, 促进新生血管形成和胶原纤维沉积, 广泛参与气道重塑及气道炎症反应^[1]。Smads 蛋白是 TGF- β 1/Smad 信号通路下游的重要效应蛋白, 磷酸化后可穿越胞膜, 对细胞外基质合成、创伤修复和免疫反应等起到重要的调节作用^[2-4]。sIL-13R α 2 作为 IL-13 的诱导受体, 与 IL-13 结合后能够显著抑制 IL-13, 从而抑制纤维化, 减轻气道炎性反应及气道重塑^[5-6]。变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 是一种发生在鼻腔黏膜的非感染性疾病, 通常由机体暴露于过敏原后引起, AR 的发病原因及机制非常复杂, 涉及多种细胞因子、炎性细胞以及信号通路之间的相互作用。AR 主要特征是鼻黏膜纤毛上皮损伤、杯状细胞增生, 细胞外基质沉积等病理学改变, 且免疫反应信号通路参与其重塑过程^[7-8], 但其确切的发生机制目前尚未完全清楚。重塑是由于机体反复损伤而导致正常组织结构不能恢复, 或异常的修复过程本身导致的永久性组织结构改变。我们前期的研究发现鼻腔滴入 sIL-13R α 2 可通过调节 Th1/Th2 细胞因子平衡, 诱导杯状细胞凋亡, 进而改善和缓解 AR 的症状^[9-10]。基于此, 本研究旨在建立大鼠 AR 鼻黏膜组织重塑模型, 观察鼻腔滴入 sIL-13R α 2 对 TGF- β 1/Smad 信号通路相关基因和蛋白表达的影响, 以探讨 sIL-13R α 2 对 AR 鼻黏膜重塑的作用及可能机制。

1 资料与方法

1.1 实验材料

挑选 30 只体质量为 250 ~ 300 g 的健康雄性

SPF 级大鼠 (山东大学实验动物中心提供), 饲养于室温 (22 $^{\circ}$ C ~ 24 $^{\circ}$ C)、相对湿度为 45% 至 55% 的标准 II 级动物房, 不限制其进食与饮水, 光照周期 12 h/12 h 明暗交替。根据随机数字表法将称重后的大鼠分为 AR 模型组、sIL-13R α 2 处理组和对照组, 每组各 10 只。AR 模型组: 以不同浓度的卵清蛋白对大鼠进行致敏和激发后, 取磷酸盐缓冲液 (phosphate buffers, PBS) 滴入大鼠鼻腔; sIL-13R α 2 处理组: 以不同浓度的卵清蛋白对大鼠进行致敏和激发后, 取 sIL-13R α 2 滴入大鼠鼻腔; 对照组: 以生理盐水代替卵清蛋白对大鼠进行致敏和激发。该研究已经贝赛模式生物中心实验动物福利伦理审查委员会通过批准 [BSMS 动 (福) 第 2024-02-28B 号]。

研究主要试剂包括 TRIzol 提取液 (GIBCO 公司, 美国); 大鼠 sIL-13R α 2 (Santa Cruz 公司, 美国); 一抗兔抗鼠 AFFINITY 抗体 (武汉三鹰生物技术有限公司, 中国); 卵清蛋白干粉剂 (OVA, 5 级, Sigma 公司, 美国); 二抗 HRP 标记羊抗兔 IgG 单克隆抗体 (武汉 Boster 公司, 中国); 氢氧化铝粉 (Sigma 公司, 美国)。

研究仪器包括 EC250-90 多功能电泳仪 (EC 公司, 美国)、PCR 扩增仪 (MJ Research Inc 公司, 美国, PTC-150 型)、1D Image Analysis Software 凝胶分析系统 (Kodak 公司, 美国)、Multiskan FC 型酶标仪 (Thermo scientific 公司, 美国)、尼康 Fi3 型生物显微镜 (Nikon 公司, 日本)。

1.2 方法

1.2.1 大鼠 AR 鼻黏膜重塑模型的建立

参考研究^[8]使用卵清蛋白致敏。将 0.3 mg 卵清蛋白和 30 mg 氢氧化铝混匀于 1 mL 生理盐水中

制备成混悬液,对 AR 模型组、sIL-13R α 2 处理组大鼠进行腹腔内注射,隔天 1 次,共注射 7 次,以此作为 AR 大鼠的基础致敏;从第 14 天开始,向上述两组大鼠鼻腔内滴入 5% 卵清蛋白,每次每侧鼻腔滴入 50 μ L,1 次/d,连续 7 d,以此作为 AR 大鼠的强化致敏;后续以 1% 卵清蛋白滴入大鼠鼻腔继续激发,每次每侧鼻腔滴入 50 μ L,连续 9 周,1 周 2 次。对照组将卵清蛋白替换为生理盐水,参考上述方法处理。

1.2.2 处理方法

进行大鼠 AR 鼻黏膜重塑造模的强化致敏阶段后,即从第 4 周开始,每次激发前先向 AR 模型组大鼠鼻腔内滴入 PBS 液,每次每侧鼻腔滴入 50 μ L; sIL-13R α 2 处理组大鼠鼻腔内则滴入 sIL-13R α 2,每次每侧鼻腔滴入 50 μ L (100 μ g),鼻腔给药后间隔 30 min 再进行激发。对照组未接受处理。

1.2.3 标本采集

最后一次激发后 24 h,在各组大鼠腹腔内注射过量的 10% 水合氯醛溶液(其剂量为 0.1 mL/20 g)后进行鼻黏膜组织样本的采集。将组织样本分为 3 份:1 份置于含有 1% 甲醛固定液的 EP 管中,4 $^{\circ}$ C 保存,用于组织病理学分析;1 份置于 RNA 组织稳定保存液中,-80 $^{\circ}$ C 保存,用于 RT-PCR 实验;1 份置于 -80 $^{\circ}$ C 冰箱保存备用,用于 Western blot 实验。

1.2.4 鼻黏膜组织病理学分析

采用 10% 多聚甲醛对各组大鼠鼻黏膜组织样本进行固定,经过脱水、石蜡包埋和切片处理后,予以苏木精-伊红染色,脱水封片后于 200 倍显微镜下观察。

1.2.5 RT-PCR 检测各组大鼠鼻黏膜组织 TGF- β 1、Smad2、Smad3 和 Smad7 的 mRNA 水平

以 GAPDH 为内参,应用 RT-PCR 检测 TGF- β 1、Smad2、Smad3、Smad7、GAPDH 基因表达。PCR 引物参照 GeneBank 数据库中目的基因序列,通过 primer premier 6.0 软件进行设计。见表 1。

Trizol 法提取大鼠鼻黏膜组织总 RNA,用逆转录试剂盒进行 cDNA 合成。PCR 反应体系为:cDNA 2 μ L、4 \times dNTP 1 μ L、Taq DNA 聚合酶 2 U、10 \times PCR buffer 5 μ L、上下游引物各 0.5 μ L,加水补至 50 μ L。PCR 反应的条件为:95 $^{\circ}$ C 5 min 总变性,94 $^{\circ}$ C 1 min,60 $^{\circ}$ C 1 min,72 $^{\circ}$ C 1 min,循环 35 次,

72 $^{\circ}$ C 延长 7 min。GAPDH、Smad2、Smad3 退火温度为 58 $^{\circ}$ C,Smad7 退火温度为 62 $^{\circ}$ C。

表 1 大鼠 TGF- β 1、Smad2、Smad3、Smad7、GAPDH 检测引物序列

Table 1 Primer sequences for detection of TGF- β 1, Smad2, Smad3, Smad7 and GAPDH in rats

基因	引物序列
TGF- β 1	F:5'-CTTCAGCTCCACAGAGAAGAAGTGC-3' R:5'-CACGATCATGTTGGACAACACTGCTCC-3'
Smad2	F:5'-GTGAACCCTTACCACTACC-3' R:5'-GCACTATCACTTAGGCACT-3'
Smad3	F:5'-AAGGGCGAGCAGAACGGG-3' R:5'-GGGATGGAATGGCTGTAGTC-3'
Smad7	F:5'-TTTACAACCGCAGCAGTTACC-3' R:5'-AAGATGACCTCCAGCCAGC-3'
GAPDH	F:5'-TCCACCACCCTGTTGCTGTA-3' R:5'-ACCACAGTCCATGCCATCAC-3'

1.2.6 Western blotting 检测各组大鼠鼻黏膜组织 TGF- β 1、Smad2、Smad3 和 Smad7 蛋白表达

应用蛋白提取试剂盒抽提大鼠鼻黏膜组织总蛋白,用 BCA 蛋白浓度测定试剂盒测定蛋白浓度。配制 SDS-聚丙烯酰胺凝胶上样量 40 μ g,电泳完成后,进行转膜、封闭,之后相应一抗(TGF- β 1、Smad2、Smad7 及 β -actin 抗体 1:1 000 稀释,Smad3 抗体 1:6 000 稀释)4 $^{\circ}$ C 孵育过夜,用 TBST 稀释相应的 HRP 标记二抗(1:10 000 稀释)37 $^{\circ}$ C 孵育 2 h。ECL 底物发光处理后,用凝胶图像处理系统(Gel-Pro-Analyzer)分析。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件。正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,方差齐的数据采用单因素方差分析,两两比较使用 LSD- t 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 sIL-13R α 2 对 AR 大鼠鼻黏膜组织病理学变化的影响

对照组大鼠鼻黏膜上皮细胞之间排列整齐,未发现异常表现。与对照组相比,AR 模型组大鼠鼻黏膜肿胀,基底膜增厚,上皮细胞之间的排列变得紊乱,间质出现水肿,并伴有大量的炎性细胞浸润;sIL-13R α 2 处理组大鼠鼻黏膜上述炎症性表现明显减轻,仅见有少量炎性细胞的浸润。见图 1。

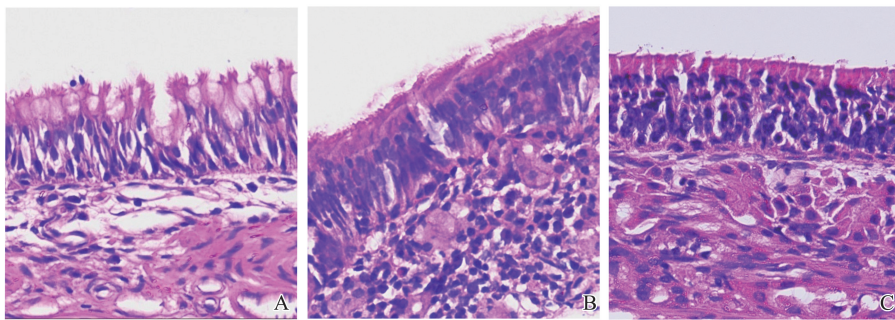


图 1 光镜下各组大鼠鼻黏膜组织的病理表现(×200)

A: 对照组; B: AR 模型组; C: sIL-13Rα2 处理组

Figure 1 Under the light microscope, the pathological findings of the nasal mucosa of the three groups of rats(×200)

A: control group; B: AR model group; C: sIL-13Rα2 treatment group

2.2 各组大鼠鼻黏膜组织 TGF-β1、Smad2、Smad3 和 Smad7 mRNA 水平

AR 模型组大鼠 TGF-β1 mRNA 表达明显高于对照组($P < 0.001$)和 sIL-13Rα2 处理组($P < 0.001$), 差异具有统计学意义。Smad2 mRNA 在 AR 模型组中的表达强度显著高于对照组($P < 0.001$)和

sIL-13Rα2 处理组($P < 0.001$), 差异具有统计学意义; Smad3 mRNA 在 AR 模型组中的表达强度高于对照组($P < 0.001$)和 sIL-13Rα2 处理组($P < 0.001$), 差异具有统计学意义; Smad7 mRNA 在 sIL-13Rα2 处理组的表达强度显著高于 AR 模型组($P < 0.001$), 差异具有统计学意义。见表 2。

表 2 各组大鼠鼻黏膜组织 TGF-β1 mRNA、Smad2 mRNA、Smad3 mRNA 及 Smad7 mRNA 相对表达强度

Table 2 Relative intensity of TGF-β1 mRNA, Smad2 mRNA, Smad3 mRNA and Smad7 mRNA expression in nasal mucosa of rats in each group

指标	对照组	模型组	处理组	F	P
TGF-β1	0.52±0.08	0.83±0.12	0.57±0.07	80.399	<0.001
Smad2	0.36±0.07	0.75±0.11	0.48±0.09	70.106	<0.001
Smad3	0.38±0.04	0.90±0.11	0.54±0.05	79.466	<0.001
Smad7	0.58±0.09	0.36±0.04	0.44±0.07	83.689	<0.001

2.3 各组大鼠鼻黏膜组织 TGF-β1、Smad2、Smad3 和 Smad7 蛋白的表达

AR 模型组大鼠鼻黏膜组织 TGF-β1、Smad2 和 Smad3 蛋白的表达显著高于对照组($P < 0.01$, $P < 0.001$, $P < 0.001$), 差异具有统计学意义; sIL-13Rα2

处理组 TGF-β1、Smad2、Smad3 蛋白表达显著低于 AR 模型组($P < 0.05$, $P < 0.001$, $P < 0.001$), 差异具有统计学意义; sIL-13Rα2 处理组 Smad7 蛋白表达显著高于 AR 模型组($P < 0.01$), 差异具有统计学意义。见图 2。

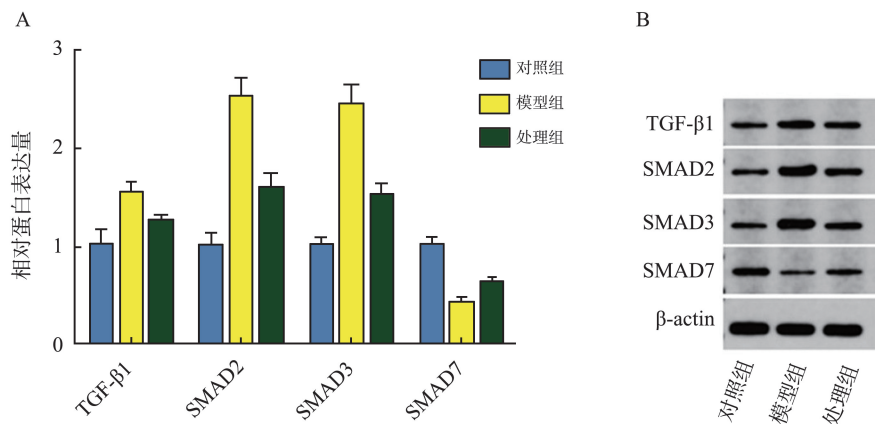


图 2 各组大鼠鼻黏膜组织中 TGF-β1、Smad2、Smad3 和 Smad7 蛋白的表达情况

A: 各组大鼠鼻黏膜组织 TGF-β1、Smad2、Smad3 和 Smad7 蛋白的表达水平比较; B: 各组大鼠鼻黏膜组织中 TGF-β1、Smad2、Smad3 和 Smad7 的 Western blotting 结果

Figure 2 The expression of TGF-β1, Smad2, Smad3 and Smad7 proteins in the nasal mucosa tissues of rats in each group
A: The comparison of TGF-β1, Smad2, Smad3 and Smad7 protein expression levels in nasal mucosa tissues of rats in each group; B: Western blotting results of TGF-β1, Smad2, Smad3 and Smad7 in nasal mucosa tissues of rats in each group

3 讨论

AR 作为一种慢性鼻腔黏膜免疫炎症性疾病,通常由环境致敏原暴露所诱发。研究已证实长期(8 周以上)暴露于抗原的豚鼠同样可引起鼻黏膜组织重塑的发生^[7];相比下气道重塑,AR 鼻黏膜结构变化及微血管重塑具有自身的病理学特点^[11]。TGF- β 属于一组生长因子超家族,能调节细胞生长和分化,同时具有纤维化和抗炎功能,其中 TGF- β 1 的活性程度最高^[12]。TGF- β 1 可通过与 TGF- β 受体 II(T β RII) 结合,并激活 TGF- β 受体 I(T β RI),促使 Smad3 磷酸化,并与 Smad2、Smad4 形成转录复合物三聚体,转移至细胞核内,进而调节靶基因的转录^[13]。TGF- β 1 既可促使纤维细胞分裂增殖及成熟分化,促进细胞外基质合成,还可通过减少基质降解蛋白酶的合成和分泌,抑制基质降解等机制促进纤维化的形成^[14-15]。TGF- β 1 水平异常升高和细胞内信号传导改变可促进细胞外基质的合成和积聚,与成纤维细胞重塑密切相关^[16]。

Smads 蛋白家族作为 TGF- β 1 受体下游底物,是其信号传导的胞内效应器,可以通过与下游受体的结合影响细胞的增殖、分化、凋亡及自身修复代偿性增生,参与重塑性改变过程^[17]。体外实验证实 TGF- β 1/Smad 信号通路相关蛋白水平的改变能够增加气道重塑的风险^[18]。研究已表明 TGF- β 1 可通过其下游的信号分子 Smad2/3 进行信号传导,在 TGF- β 1 的刺激下 Smad2/3 磷酸化为 p-Smad2/3, p-Smad2/3 能够增加胶原蛋白合成和沉积,增强成纤维细胞的活力,进而出现纤维化^[19-20],本研究中 AR 模型组大鼠鼻黏膜组织中 TGF- β 1、Smad2 和 Smad3mRNA 水平及蛋白表达显著升高,提示其升高可能会导致鼻黏膜重塑的发生。Smad7 是抑制型的蛋白,通过干扰 Smad2/3 的磷酸化进程,抑制 TGF- β 1/Smad 信号通路的激活,起到负性调控作用^[21-22],本研究表明鼻腔滴入 sIL-13R α 2 后鼻黏膜组织中 Smad7mRNA 水平及蛋白表达明显升高,提示 Smad7 升高可能干扰纤维化形成。IL-13 可诱导组织缺氧反应及破坏上皮屏障完整性而引发上皮细胞通透性异常增高,同时可调控嗜酸性粒细胞特异性趋化因子的生物合成,在鼻腔黏膜重塑中发挥重要作用^[27],2019 年 Meng 等^[28]发表的一项研究也表明降低鼻灌洗液中 IL-4 和 IL-13 水平可缓解 AR 患者的鼻部症状。故本研究中探讨 sIL-13R α 2 基于 TGF- β 1/Smad 信号通路抑制 IL-13 的作用以观察对大鼠鼻黏膜重塑的影响。sIL-13R α 2 是 IL-13 高

亲和力受体,可以通过竞争性抑制 IL-13R α 1 与 IL-13 结合,进而抑制 IL-13 所致的纤维化作用,且已证实它能被寄生虫感染、变态反应和激素所诱导^[23-25]。

本研究结果显示,AR 模型组大鼠鼻黏膜肿胀,基底膜增厚,上皮细胞排列紊乱,间质水肿,并有大量炎性细胞浸润;sIL-13R α 2 处理组鼻黏膜上述炎性改变明显减轻,仅有少量炎性细胞浸润。通过 RT-PCR 及 Western blotting 检测各组大鼠鼻黏膜组织 TGF- β 1、Smad2、Smad3 和 Smad7mRNA 水平以及蛋白的表达情况,表明 sIL-13R α 2 可通过下调 TGF- β 1, Smad2 和 Smad3 的过表达,同时升高 Smad7 表达,明显减轻了 AR 大鼠鼻黏膜重塑,这与王重阳等^[26]在哮喘小鼠气道炎症中的研究发现相一致,分析其可能的机制为:①通过减少鼻黏膜组织中 TGF- β 1 的表达,阻止了 TGF- β 1 与其下游受体的结合,进而降低了 TGF- β 1 的生物学效应;②通过下调鼻黏膜组织中 Smad2/3 的过表达,削弱了 Smad2/3 的磷酸化作用,从而抑制了 TGF- β 1/Smad 信号的转导;③上调鼻黏膜组织中 Smad7 表达,一方面 Smad7 可通过与 TGF- β 1I 型受体的结合竞争性抑制 Smad2/3 的磷酸化进程,干扰了 TGF- β 1/Smad 的信号转导;另一方面 Smad7 的高表达激活了 TGF- β 1/Smad 信号通路的负反馈回路,进一步降低了 TGF- β 1 的生物学活性。

sIL-13R α 2 对 AR 鼻黏膜组织重塑的作用环节是多方面的,基于 TGF- β 1/Smad 信号通路,本研究发现 sIL-13R α 2 可以通过下调 TGF- β 1, Smad2 和 Smad3 在 AR 大鼠鼻黏膜组织中的表达,同时升高 Smad7 表达,抑制了 AR 鼻黏膜组织重塑和炎症反应,从而为 sIL-13R α 2 治疗 AR 提供了新的理论参考。

参考文献:

- [1] Ojiaku CA, Yoo EJ, Panettieri RA Jr. Transforming growth factor β 1 function in airway remodeling and hyperresponsiveness. the missing link? [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2017, 56(4): 432-442. doi:10.1165/rcmb.2016-0307TR
- [2] Zhao R, Li N, Xu JC, et al. Quantitative single-molecule study of TGF- β /Smad signaling [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2018, 50(1): 51-59. doi: 10.1093/abbs/gmx121
- [3] Zhang YE. Mechanistic insight into contextual TGF- β signaling [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2018, 51: 1-7. doi:10.1016/j.ceb.2017.10.001

- [4] Bai J, Xi Q. Crosstalk between TGF- β signaling and epigenome [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2018, 50(1): 60-67. doi: 10.1093/abbs/gmx122
- [5] 万琪, 吴朔, 宋爱玲, 等. 可溶性 IL-13 受体 $\alpha 2$ 对支气管哮喘小鼠气道炎症的影响 [J]. *中华哮喘杂志(电子版)*, 2010, 4(5): 324-328
WAN Qi, WU Shuo, SONG Ailing, et al. Effect of soluble interleukin-13 receptor $\alpha 2$ on inflammatory airway of asthmatic mouse [J]. *Chinese Journal of Asthma (Electronic Edition)*, 2010, 4(5): 324-328
- [6] 金旗, 熊丽霞. IL-13 $R\alpha 2$ 作为功能受体介导信号转导的研究进展 [J]. *中国病理生理杂志*, 2014, 30(8): 1513-1518. doi: 10.3969/j.issn.1000-4718.2014.08.031
JIN Qi, XIONG Lixia. IL-13 $R\alpha 2$ as a functional receptor mediates signal transduction [J]. *Chinese Journal of Pathophysiology*, 2014, 30(8): 1513-1518. doi: 10.3969/j.issn.1000-4718.2014.08.031
- [7] 余文煜, 董震. 实验性变应性鼻炎鼻黏膜组织重塑的特点 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2006, 41(1): 48-53. doi: 10.3760/j.issn: 1673-0860.2006.01.014
SHE Wenyu, DONG Zhen. Nasal mucosa remodeling in guinea pig model of allergic rhinitis [J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2006, 41(1): 48-53. doi: 10.3760/j.issn: 1673-0860.2006.01.014
- [8] 李钦, 陈彦林, 马焱焱, 等. JNK 信号途径蛋白 P-JNK 和 P-c-Jun 在变应性鼻炎大鼠鼻黏膜组织重塑中的作用 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 29(23): 2057-2059. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2015.23.011
LI Qin, CHEN Yanlin, MA Yanyi, et al. Role of P-JNK and P-c-Jun of JNK transduction pathway on the nasal mucosa remodeling in allergic rhinitis rats [J]. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2015, 29(23): 2057-2059. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2015.23.011
- [9] 李钦, 李玉芬, 陈彦林, 等. 白细胞介素 5 和 13 受体对变应性鼻炎大鼠血管细胞黏附分子 1 及 γ 干扰素的影响 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2012, 47(8): 638-641. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2012.08.006
LI Qin, LI Yufen, CHEN Yanlin, et al. Effect of combined use of sIL-5 $R\alpha$ and sIL-13 $R\alpha 2$ on VCAM-1 and IFN- γ in allergic rhinitis rats [J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2012, 47(8): 638-641. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2012.08.006
- [10] 李钦, 秦桂珍, 顾晓, 等. 白细胞介素 13 受体 $\alpha 2$ 对变应性鼻炎大鼠鼻黏膜中杯状细胞凋亡的作用 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 53(10): 745-750. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2018.10.006
LI Qin, QIN Guizhen, GU Xiao, et al. Effects of sIL-13 $R\alpha 2$ on the nasal mucosa goblet cell apoptosis of allergic rhinitis of rats [J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2018, 53(10): 745-750. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2018.10.006
- [11] 刘建国, 刘月辉. 上下呼吸道炎性黏膜重塑病理形态研究进展 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2010, 24(15): 717-720. doi: 10.3969/j.issn.1001-1781.2010.15.017
LIU Jianguo, LIU Yuehui. Research progress on pathological morphology of inflammatory mucosal remodeling in upper and lower respiratory tract [J]. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2010, 24(15): 717-720. doi: 10.3969/j.issn.1001-1781.2010.15.017
- [12] 张敏, 王建亭, 武大伟, 等. 慢性鼻-鼻窦炎黏膜重塑研究进展 [J]. *国际耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 40(2): 75-79. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-4106.2016.02.003
ZHANG Min, WANG Jianting, WU Dawei, et al. Review of mucosa remodeling in chronic rhinosinusitis [J]. *International Journal of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2016, 40(2): 75-79. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-4106.2016.02.003
- [13] El Nashar EM, Alghamdi MA, Alasmari WA, et al. Autophagy promotes the survival of adipose mesenchymal stem/stromal cells and enhances their therapeutic effects in cisplatin-induced liver injury via modulating TGF- $\beta 1$ /smad and PI3K/AKT signaling pathways [J]. *Cells*, 2021, 10(9): 2475. doi: 10.3390/cells10092475
- [14] Postma DS, Timens W. Remodeling in asthma and chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2006, 3(5): 434-439. doi: 10.1513/pats.200601-006AW
- [15] Lapperre TS, Willems LN, Timens W, et al. Small airways dysfunction and neutrophilic inflammation in bronchial biopsies and BAL in COPD [J]. *Chest*, 2007, 131(1): 53-59. doi: 10.1378/chest.06-0796
- [16] Wang X, Chu J, Wen CJ, et al. Functional characterization of TRAP1-like protein involved in modulating fibrotic processes mediated by TGF- β /Smad signaling in hypertrophic scar fibroblasts [J]. *Exp Cell Res*, 2015, 332(2): 202-211. doi: 10.1016/j.yexcr.2015.01.015
- [17] 黄茂, 吉宁飞, 吴超杰. 重症哮喘气道炎症机制的新进展 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2017, 40(11): 810-812. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.11.005
HUANG Mao, JI Ningfei, WU Chaojie. New progress in the mechanism of airway inflammation in severe asthma [J]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2017, 40(11): 810-812. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.11.005
- [18] 田彦, 崔红生, 李长安, 等. 三步序贯法对哮喘模型大鼠激素撤减过程中 TGF- $\beta 1$ /Smad 信号通路的影响

- [J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(10): 1226-1232. doi:10.7661/j.cjim.20170714.185
- TIAN Yan, CUI Hongsheng, LI Changan, et al. Effect of three stage sequential therapy on TGF- β 1/sm α d signaling pathway in asthma model rats in the process of steroid withdrawal[J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, 2017, 37(10): 1226-1232. doi:10.7661/j.cjim.20170714.185
- [19] Ye ZM, Hu YB. TGF- β 1: gentlemanly orchestrator in idiopathic pulmonary fibrosis (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 48: 132. doi:10.3892/ijmm.2021.4965
- [20] Lessard SJ, MacDonald TL, Pathak P, et al. JNK regulates muscle remodeling via myostatin/SMAD inhibition [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3030. doi:10.1038/s41467-018-05439-3
- [21] Hu HH, Chen DQ, Wang YN, et al. New insights into TGF- β /Sm α d signaling in tissue fibrosis[J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 292: 76-83. doi:10.1016/j.cbi.2018.07.008
- [22] Ma TT, Meng XM. TGF- β /sm α d and renal fibrosis[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1165: 347-364. doi:10.1007/978-981-13-8871-2_16
- [23] Dubois A, Deruytter N, Adams B, et al. Regulation of Th2 responses and allergic inflammation through bystander activation of CD8+ T lymphocytes in early life [J]. *J Immunol*, 2010, 185(2): 884-891. doi:10.4049/jimmunol.0903287
- [24] 余群芳, 蔡震宇, 朱俊, 等. siRNA 干扰 IL-13R α 2 表达对人肺成纤维细胞 TGF- β 表达的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2015, 31(10): 1915. doi:10.3969/j.issn.1000-4718.2015.10.377
- YU Qunfang, CAI Zhenyu, ZHU Jun, et al. Effect of siRNA interfering with IL-13R α 2 expression on TGF- β expression in human lung fibroblasts[J]. *Chinese Journal of Pathophysiology*, 2015, 31(10): 1915. doi:10.3969/j.issn.1000-4718.2015.10.377
- [25] 何晓璐, 石小玉. 白介素 13 受体 α 2 的研究进展[J]. *实用临床医学*, 2009, 10(1): 136-138. doi:10.3969/j.issn.1009-8194.2009.01.077
- HE Xiaolu, SHI Xiaoyu. Research progress of interleukin-13 receptor α 2 [J]. *Practical Clinical Medicine*, 2009, 10(1): 136-138. doi:10.3969/j.issn.1009-8194.2009.01.077
- [26] 王重阳, 姜京植, 李俊峰, 等. 隐丹参酮通过 TWEAK/Fn14 和 TGF- β 1/Sm α ds 信号通路 缓解 OVA 诱导哮喘小鼠气道炎症[J]. *中国药理学通报*, 2019, 35(8): 1149-1154. doi:10.3969/j.issn.1001-1978.2019.08.022
- WANG (ChongZhong) (Yang), JIANG Jingzhi, LI Junfeng, et al. Effects of cryptotanshinone on airway inflammation models in asthmatic mice through TWEAK/Fn14 and TGF- β 1/Sm α ds signaling pathways[J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2019, 35(8): 1149-1154. doi:10.3969/j.issn.1001-1978.2019.08.022
- [27] 朱玉, 朱新华. TH2 细胞因子在 2 型慢性鼻窦炎伴鼻息肉中的作用机制研究进展[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2023, 37(5): 156-161
- ZHU Yu, ZHU Xinhua. Research progress on the role of TH2 cytokines in Type2 chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2023, 37(5): 156-161. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.258
- [28] Meng Q, Li P, Li Y, et al. Broncho-vaxom alleviates persistent allergic rhinitis in patients by improving Th1/Th2 cytokine balance of nasal mucosa [J]. *Rhinology*, 2019, 57(6): 451-459. doi:10.4193/Rhin19.161

(编辑:李纬)