

引用本文:段昌宇,张天虹.外泌体与变应性鼻炎的相关研究进展[J].安徽医药,2022,26(11):2149-2152.DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2022.11.007.



◇ 综述 ◇

外泌体与变应性鼻炎的相关研究进展

段昌宇,张天虹

作者单位:哈尔滨医科大学附属第一医院耳鼻咽喉头颈外科,黑龙江 哈尔滨 150001

通信作者:张天虹,女,教授,博士生导师,研究方向为变应性鼻炎的临床与基础和耳科的临床与基础,Email:zth3856@126.com

基金项目:黑龙江省自然科学基金资助课题(LH2020H043)

摘要: 变应性鼻炎,是特应性个体接触致敏原后由 IgE 介导的鼻黏膜慢性炎症反应性疾病,以鼻痒、喷嚏、鼻分泌亢进等为其主要特点。近年来随着社会工业化进展,环境改变,中国变应性鼻炎患病率呈上升趋势。外泌体是近几十年新发现的一种纳米级的囊泡,内含蛋白质、核酸等物质,在细胞间沟通发挥着重要作用。现就近些年关于外泌体的相关基础研究进行总结,重点讨论其在变应性鼻炎中的作用机制,同时总结外泌体在变应性鼻炎治疗的潜在价值。

关键词: 外泌体; 鼻炎,变应性; 变态反应; 作用机制; 治疗

Research progress of exosomes and allergic rhinitis

DUAN Chuangyu, ZHANG Tianhong

Author Affiliation: Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150001, China

Abstract: Allergic rhinitis is a chronic inflammatory reaction disease of nasal mucosa mediated by IgE after allergic individuals contact with allergens. Its main characteristics are nasal itching, sneezing and nasal hypersecretion. In recent years, with the progress of social industrialization and environmental changes, the prevalence of allergic rhinitis in China is on the rise. Exosomes are nano vesicles newly discovered in recent decades. They contain proteins, nucleic acids and other substances, and play an important role in intercellular communication. This review summarizes the relevant basic research on exosomes in recent years, focuses on its mechanism in allergic rhinitis, and summarizes the potential value of exosomes in the treatment of allergic rhinitis.

Key words: Exosomes Rhinitis, allergic; Allergic reaction; Mechanism of action; Treatment

我国成人变应性鼻炎的发病率为 8.7%~24.1%,其中主要鼻部症状依次为:喷嚏 91.1%,流涕 64.5%,鼻痒 64.3%和鼻塞 57.7%^[1],而儿童变应性鼻炎的发病率为 10.8%^[2],总体而言,变应性鼻炎发病率较高。然而变应性鼻炎目前尚不能彻底治愈,只能通过规范化的综合治疗,预防和控制病人的临床症状。变应性鼻炎不仅影响着人们的健康,还影响着病人的心理健康^[3]。变应性鼻炎,由 IgE 介导的 I 型变态反应,涉及多种细胞因子、免疫细胞、黏附分子等的相互作用。外泌体是细胞内的腔内小泡与细胞膜融合并释放细胞外形成的,近年来发现外泌体与多种疾病的发生发展有关,如肿瘤^[4]、感染^[5]、自身免疫性疾病^[6]、心血管疾病^[7]等。其中外泌体也参与变应性鼻炎的病理过程^[8]。

1 外泌体的概述

早在 1987 年,Johnstone 等^[9]发现在培育绵羊网织红细胞的过程中会产生一种内含蛋白质的囊泡,即外泌体。外泌体是通过晚期核内体的多囊体与

细胞膜融合后释放到细胞外形成的长径在 40~100 nm 的盘状囊泡^[10]。外泌体的分泌和运输会受到多种机制的调控,其中膜联蛋白^[11]、Rab27^[12]、整合素^[13]、跨膜四超家族 CD9^[14]可能是其主要的调控机制。另外在之后的研究中证实这种囊泡也普遍存在于其他生物的网络红细胞^[15],同时之后的研究证实多种细胞均能分泌外泌体,包括肿瘤细胞^[4]、心肌细胞^[7]、上皮细胞^[8]等,而且在唾液^[16]、尿液^[17]、血液^[18]等体液中均发现外泌体。可见外泌体的存在具有普遍性,且在人体的病理生理过程中起重要作用。

2 外泌体在变态反应过程中的相关研究

在机体受到变应原的刺激后,体内的初始 T 细胞向辅助型 T 细胞 2(Th2)分化,同时 Th2 细胞产生多种细胞因子,促进过敏反应。在许多对于 T 细胞的研究中发现,多种外泌体参与了免疫炎症反应。蠕虫在引起宿主产生过敏反应的过程中,T 细胞分泌的外泌体被证实能够下调炎症介质的产生,同时

蠕虫分泌的含有微RNA(miRNA)的外泌体,能够进入宿主的免疫细胞内,进而促进T细胞的增值分化^[19]。尽管具体机制有待进一步探究,携带基因的外泌体在对免疫细胞具有明显调控作用。而Song等^[20]在小鼠模型中发现,外源性的外泌体通过抑制CD4+T细胞中Th2型转录因子GATA结合蛋白3,诱导CD4+T细胞表达叉头蛋白-3和转化生长因子- β ,抑制受体的炎症反应,减轻炎症损伤。而肥大细胞来源的外泌体能促进原始CD4+T细胞向Th2细胞的分化,实验发现肥大细胞来源的外泌体与原始CD4+T细胞共育后,Th2细胞比例超过28%,约为对照组的2倍^[21]。而在另一项小鼠实验中发现,在尘螨致敏后,肺组织中有85种外泌体miRNA表达具有差异性,同时Th2细胞因子的表达也会上调^[22]。Gao等^[23]发现脓毒症小鼠血液的外泌体可以诱导Th2细胞分化;此外,这些外泌体还能显著促进T淋巴细胞的增殖和迁移。总之,在T细胞生成多种细胞因子调节炎症反应过程中,会有多种外泌体参与调节T细胞的增殖、分化及细胞因子的释放,而当调节失衡时,机体就可能会产生病理损害。

在Th2类细胞因子的作用下,浆细胞向B细胞分化,产生的IgE与肥大细胞和嗜碱性粒细胞结合,当再次接触变应原时,肥大细胞和嗜碱性粒细胞就会释放多种炎症介质,引起病理改变。肥大细胞表面的IgE型受体不仅能结合IgE,介导炎症介质释放,同时在结合协同刺激和黏附分子、脂质介质、特异性蛋白酶后能释放外泌体^[24]。以往的研究发现,肥大细胞来源的外泌体不仅能被其他肥大细胞摄取,还能被CD34细胞摄取^[25]。这提示外泌体参与了细胞间通讯,肥大细胞分泌的外泌体,成为免疫调节网络的关键组成部分。而其具体的分子机制还在研究中。Liang等^[26]对肥大细胞和外泌体中的关键基因和途径进行了全面的研究,并确定趋化因子受体1(CCR1)是肥大细胞来源的外泌体中的一个中枢基因。同时被转化生长因子 β -1修饰的肥大细胞来源的外泌体,能被保留在细胞内间隔中,使细胞信号传递时间延长^[27]。Yin等^[28]的研究发现肥大细胞来源的细胞外小泡被上皮细胞摄取后介导了上皮细胞间充质转变的诱导,这是通过诱导蛋白磷酸化级联反应来触发的。另外肥大细胞的生物活性同时受到其他不同外泌体的调节。Cho等^[29]发现间充质干细胞来源的外泌体能够降低过敏小鼠模型中血清IgE水平、血中嗜碱粒细胞数量以及炎症反应中的肥大细胞,从而减轻病理症状。

在变应性鼻炎的变态反应过程中,多种炎症因子、补体以及免疫细胞参与调节过程,其中外泌体

作为一种运输囊泡,直接或间接地参与免疫调控。而目前对于外泌体在变态反应中的研究,主要是关于T淋巴细胞及肥大细胞的研究,证实外泌体介导了免疫细胞活化或抑制,然而外泌体作为一种运输工具,具体具有调节作用的物质需要进一步探索,同时具体调节途径及方法还有待更多的实验来完善。

3 外泌体与变应性鼻炎的相关研究

外泌体作为细胞间信息传递的重要介质,同时参与变应性鼻炎的发生发展的过程中。在变应性鼻炎病人的鼻腔黏液中分离出许多携带miRNA的外泌体,与正常人相比,有35种外泌体miRNA具有差异性^[8]。Qiu等^[30]的研究发现变应性鼻炎病人鼻黏膜上皮细胞中的外泌体携带外源性过敏原,树突状细胞摄取这些外泌体后可促进抗原特异性CD8+T细胞的分化,而抗原特异性CD8+T细胞在变应性鼻炎的发病机制中起重要作用。同时,由呼吸道上皮细胞产生的携带miRNA-146a的外泌体在变应性鼻炎小鼠模型的表达明显低于正常对照组,并且miRNA-146a可通过上调单核细胞中白细胞介素-10的表达,继而抑制CD4+效应T细胞的活性和Th2的极化,从而抑制小鼠鼻黏膜的变态反应^[31]。另外,骨髓间充质干细胞来源的外泌体通过miRNA-146a-5p改善由2型固有淋巴细胞主导的过敏性气道炎症,抑制了炎症细胞浸润及黏液产生^[32]。Zhu等^[33]发现长链非编码RNA Gas5(LncGAS5)在变应性鼻炎病人鼻黏膜上皮细胞分泌的外泌体中表达上调,而LncGAS5通过抑制转录因子T-bet和组蛋白甲基转移酶2的表达促进Th2细胞的分化。在变应性鼻炎的发病过程中,携带多种调节基因的外泌体,成为调控过敏反应的重要因子。而当这些外泌体异常分泌时,引起过度的炎症反应反而会造成机体损伤。众多研究表明,外泌体介导人变应性鼻炎的固有免疫及免疫监视,通过对外泌体的研究,能更加明确变应性鼻炎的免疫病理生理过程。甚至具有免疫抑制功能的外泌体能为我们研究变应性鼻炎的治疗提供新的思路。

4 外泌体在疾病治疗中的应用

外泌体作为一种纳米级的小分子囊泡,其在细胞间穿梭的功能使其作为疾病治疗的载体成为可能。通过在外泌体的外表面增加靶向分子,可以获得靶向性外泌体,与普通外泌体相比,靶细胞能够摄取更多的靶向性外泌体^[34]。腺病毒(adeno-associated virus, AAV)可以与外泌体结合形成腺病毒外泌体复合载体(Exo-AAV),并且与标准AAV相比,Exo-AAV对中和抗AAV抗体的抵抗力更强^[35];而Was-

smer等^[36]直接将携带有目的基因的 Exo-AAV 注射至小鼠病变处,目的基因能到达病变深处。Alvarez-Erviti 等^[37]则证明了静脉注射的携带小干扰 RNA (siRNA) 的外泌体能够通过血脑屏障,到达颅内的靶细胞内。由于机体自身的免疫保护作用,外源性的核酸很容易被体液免疫及细胞免疫破坏,而外泌体作为一种运输载体,使许多基因治疗方法成为可能,同时外泌体的膜是由脂质双层膜构成,其良好的穿透性,使其作为载体能穿过多种生物膜,将药物送至靶细胞,实现高效、精准的治疗。另外间充质干细胞来源的外泌体能够减轻小鼠高氧所致的支气管肺发育不良,减少纤维化和肺血管重塑,其主要是通过调节巨噬细胞来减轻免疫和炎症反应^[38]。在肿瘤治疗方面,外泌体也能携带化疗药物或细胞凋亡诱导剂靶向运输至肿瘤细胞,提高靶细胞的药物浓度,提高疗效^[34,39]。Nocera 等^[40]的研究证实外源性外泌体能在鼻黏膜上皮细胞间转移并运送其所携带的 p-糖蛋白。可见利于外泌体进行鼻腔黏膜慢性炎症的治疗也是具有可行性。总之,基于目前的研究,通过外泌体表面的靶向分子,利用这些囊泡传递基因和合成药物来治疗慢性炎症疾病或肿瘤具有可行性。同时结合目前变应性鼻炎与外泌体的试验研究,利用自身调控外泌体抑或外源性携带药物的外泌体来彻底治疗变应性鼻炎同样具有可行性。这些都需要更进一步的基础实验数据来证实。

5 总结

总之,外泌体作为一种体内信息运送的载体,能携带核酸、蛋白质和脂质以及外泌体的靶向运输及其可穿过生物屏障等特点,使人们对其在各种疾病中扮演的角色和在治疗中的价值产生了极大的兴趣,关于外泌体在肿瘤、炎症、各种慢性病的发病机制及治疗前景方面的研究迅速发展。而不同的外泌体在变应性鼻炎病理过程中的炎症反应,细胞增殖分化、抗原呈递等方面有明显的促进及抑制的双重作用。外泌体作为一种治疗方案也在多种疾病中开展。随着进一步研究,通过外泌体携带特异性治疗药物或基因,以鼻用喷剂的方式作用于鼻黏膜,可能成为治疗变应性鼻炎的一种简便有效的治疗方案。然而,目前关于外泌体在变应性鼻炎发病机制中的研究较少,在变应性鼻炎中具有特应性的外泌体也较少,而且在变应性鼻炎的治疗的研究中,还需要考虑其他细胞外囊泡的作用,而且外源性的药物或基因是否还会有其他未发现的副作用,目前也尚不清楚,缺乏更多相关试验的支持,同时需要更简单的条件来保存外泌体。外泌体作为治

疗的一种手段的研究还需要更多的实验数据来证实。因此未来还需要对外泌体本身的产生、释放、运输以及外泌体在变应性鼻炎中的作用进行更深入的研究。其中能调节肥大细胞以及分泌黏蛋白的上皮组织的外泌体可能是研究变应性鼻炎的重点,同时间充质干细胞来源的外泌体在变应性鼻炎的治疗研究中具有较好的前景。随着分离、提纯、观察、保存外泌体的技术的不断发展,外泌体在生物体中的功能也会逐步被明确,在治疗中的应用也会更加成熟。

参考文献

- [1] 韩德民,张罗,黄丹,等. 我国 11 个城市变应性鼻炎自报患病率调查[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2007, 42(5): 378-384.
- [2] KONG WJ, CHEN JJ, ZHENG ZY, et al. Prevalence of allergic rhinitis in 3-6-year-old children in Wuhan of China[J]. Clin Exp Allergy, 2009, 39(6): 869-874.
- [3] 锡琳,吕晓飞,赵岩,等. 194 例变应性鼻炎患者的心理健康调查报告[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2010, 17(1): 7-10.
- [4] SHI M, JIANG Y, YANG L, et al. Decreased levels of serum exosomal miR-638 predict poor prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. J Cell Biochem, 2018, 119(6): 4711-4716.
- [5] CHOI H, KIM Y, MIRZAAGHASI A, et al. Exosome-based delivery of super-repressor IkB α relieves sepsis-associated organ damage and mortality [J/OL]. Sci Adv, 2020, 6(15): eaaz6980. DOI: 10.1126/sciadv.aaz6980.
- [6] LEE JY, PARK JK, LEE EY, et al. Circulating exosomes from patients with systemic lupus erythematosus induce an proinflammatory immune response[J]. Arthritis Res Ther, 2016, 18(1): 264.
- [7] DANIELSON KM, SHAH R, YERI A, et al. Plasma circulating extracellular rnas in left ventricular remodeling post-myocardial infarction[J]. EBio Medicine, 2018, 32: 172-181.
- [8] WU G, YANG G, ZHANG R, et al. Altered microRNA expression profiles of extracellular vesicles in nasal mucus from patients with allergic rhinitis [J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2015, 7(5): 449-457.
- [9] JOHNSTONE RM, ADAM M, HAMMOND JR, et al. Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes) [J]. J Biol Chem, 1987, 262(19): 9412-9420.
- [10] DRAGOVIC RA, GARDINER C, BROOKS AS, et al. Sizing and phenotyping of cellular vesicles using nanoparticle tracking analysis[J]. Nanomedicine, 2011, 7(6): 780-788.
- [11] JEPPESEN DK, FENIX AM, FRANKLIN JL, et al. Reassessment of exosome composition[J]. Cell, 2019, 177(2): 428-445.
- [12] OSTROWSKI M, CARMO NB, KRUMEICH S, et al. Rab27a and Rab27b control different steps of the exosome secretion pathway[J]. Nat Cell Biol, 12(1): 19-30.
- [13] HOSHINO A, COSTA-SILVA B, SHEN TL, et al. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis [J]. Nature, 2015, 527(7578): 329-335.
- [14] BÖKER KO, LEMUS-DIAZ N, RINALDI FERREIRA R, et al.

- The impact of the CD9 tetraspanin on lentivirus infectivity and exosome secretion[J]. *Mol Ther*, 2018, 26(2):634-647.
- [15] JOHNSTONE RM, BIANCHINI A, TENG K. Reticulocyte maturation and exosome release: transferrin receptor containing exosomes shows multiple plasma membrane functions [J]. *Blood*, 1989, 74(5):1844-1851.
 - [16] SYAZANA NIK MOHAMED KAMALNIK NUR, RAJA AZMAN RAJA AWANG, MOHAMADSUHARNI, et al. Plasma- and saliva exosome profile reveals a distinct microRNA signature in chronic periodontitis [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 587381. DOI: 10.3389/fphys.2020.587381.
 - [17] MCKIERNAN J, DONOVAN MJ, O'NEILL V, et al. A novel urine exosome gene expression assay to predict high-grade prostate cancer at initial biopsy [J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(7): 882-889.
 - [18] SOARES MARTINS T, CATITA J, MARTINS ROSA I, et al. Exosome isolation from distinct biofluids using precipitation and column-based approaches [J/OL]. *PLoS One*, 2018, 13(6): e0198820. DOI: 10.1371/journal.pone.0198820.
 - [19] SILES-LUCAS M, MORCHON R, SIMON F, et al. Exosome-transported microRNAs of helminth origin: new tools for allergic and autoimmune diseases therapy? [J]. *Parasite Immunol*, 2015, 37(4):208-214.
 - [20] SONG JP, HUANG J, CHEN X, et al. Donor-derived exosomes induce specific regulatory T cells to suppress immune inflammation in the allograft heart [J]. *Sci Rep*, 2016, 7: 20077. DOI: 10.1038/srep20077.
 - [21] LI F, WANG YP, LIN LH, et al. Mast cell-derived exosomes promote Th2 cell differentiation via OX40L-OX40 ligation [J]. *J Immunol Res*, 2016, 2016:3623898. DOI: 10.1155/2016/3623898.
 - [22] GON Y, MARUOKA S, INOUE T, et al. Selective release of miRNAs via extracellular vesicles is associated with house-dust mite allergen-induced airway inflammation [J]. *Clin Exp Allergy*, 2017, 47(12):1586-1598.
 - [23] GAO K, JIN JM, HUANG CY, et al. Exosomes derived from septic mouse serum modulate immune responses via exosome-associated cytokines [J/OL]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1560. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01560.
 - [24] LECCE M, MOLFETTA R, MILITO ND, et al. FcεRI signaling in the modulation of allergic response: role of mast cell-derived exosomes [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15):5464.
 - [25] EKSTRÖM K, VALADI H, SJÖSTRAND M, et al. Characterization of mRNA and microRNA in human mast cell-derived exosomes and their transfer to other mast cells and blood CD34 progenitor cells [J/OL]. *J Extracell Vesicles*, 2012: 18389. DOI: 10.3402/jev.v1i0.18389.
 - [26] LIANG Y, QIAO L, PENG X, et al. The chemokine receptor CCR1 is identified in mast cell-derived exosomes [J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(2):352-367.
 - [27] SHELKE GV, YIN Y, JANG SC, et al. Endosomal signalling via exosome surface TGFβ-1 [J]. *J Extracell Vesicles*, 2019, 8(1): 1650458. DOI: 10.1080/20013078.2019.1650458.
 - [28] YIN Y, SHELKE GV, LÄSSER C, et al. Extracellular vesicles from mast cells induce mesenchymal transition in airway epithelial cells [J]. *Respir Res*, 2020, 21(1):101.
 - [29] CHO BS, KIM JO, HA DH, et al. Exosomes derived from human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells alleviate atopic dermatitis [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1):187.
 - [30] QIU S, DUAN X, GENG X, et al. Antigen-specific activities of CD8+ T cells in the nasal mucosa of patients with nasal allergy [J]. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2012, 30(2):107-113.
 - [31] LUO X, HAN MM, LIU JQ, et al. Epithelial cell-derived micro RNA-146a generates interleukin-10-producing monocytes to inhibit nasal allergy [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 15937. DOI: 10.1038/srep15937.
 - [32] FANG SB, ZHANG HY, WANG C, et al. Small extracellular vesicles derived from human mesenchymal stromal cells prevent group 2 innate lymphoid cell-dominant allergic airway inflammation through delivery of miR-146a-5p [J]. *J Extracell Vesicles*, 2020, 9(1):1723260. DOI: 10.1080/20013078.2020.1723260.
 - [33] ZHU XY, WANG XP, WANG Y, et al. Exosomal long non-coding RNA GAS5 suppresses Th1 differentiation and promotes Th2 differentiation via downregulating EZH2 and T-bet in allergic rhinitis [J]. *Mol Immunol*, 2020, 118:30-39.
 - [34] YU M, GAI C, LI Z, et al. Targeted exosome-encapsulated erastin induced ferroptosis in triple negative breast cancer cells [J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(10):3173-3182.
 - [35] HUDRY E, MARTIN C, GANDHI S, et al. Exosome-associated AAV vector as a robust and convenient neuroscience tool [J]. *Gene Ther*, 2016, 23(4):380-392.
 - [36] WASSMER SJ, CARVALHO LS, GYÖRGY B, et al. Exosome-associated AAV2 vector mediates robust gene delivery into the murine retina upon intravitreal injection [J]. *Sci Rep*, 2017, 7:45329. DOI: 10.1038/srep45329.
 - [37] ALVAREZ-ERVITI L, SEOW Y, YIN H, et al. Delivery of siRNA to the mouse brain by systemic injection of targeted exosomes [J]. *Nat Biotechnol*, 2011, 29(4):341-345.
 - [38] WILLIS GR, FERNANDEZ-GONZALEZ A, ANASTAS J, et al. Mesenchymal stromal cell exosomes ameliorate experimental bronchopulmonary dysplasia and restore lung function through macrophage immunomodulation [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197(1):104-116.
 - [39] KIM MS, HANEY MJ, ZHAO Y, et al. Engineering macrophage-derived exosomes for targeted paclitaxel delivery to pulmonary metastases: in vitro and in vivo evaluations [J]. *Nanomedicine*, 2018, 14(1):195-204.
 - [40] NOCERA AL, MIYAKE MM, SEIFERT P, et al. Exosomes mediate interepithelial transfer of functional P-glycoprotein in chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J/OL]. *Laryngoscope*, 2017, 127(9):E295-E300. DOI: 10.1002/lary.26614.

(收稿日期:2021-06-02,修回日期:2021-07-27)