

慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者外周血与息肉组织CD8⁺T细胞免疫功能和组织蛋白学分析及与RASAL3关系研究

刘 骥^{1a}, 李亚波^{1b}, 黄春江^{1a}, 谭凌翔^{1a}, 刘益州² (1. 云南中医药大学第一附属医院 云南省中医医院 a. 耳鼻喉科; b. 检验科, 昆明 650021; 2. 北京中医药大学中医学院, 北京 102488)

摘要: **目的** 探讨慢性鼻窦炎伴鼻息肉(CRSwNP)患者外周血与息肉组织CD8⁺T细胞浸润和免疫功能抑制的影响因素及其与Ras激活蛋白样3(RASAL3)表达相关性, 明确CRSwNP的免疫治疗机制。**方法** 选取2023年4月~2024年3月云南省中医医院耳鼻喉科收治的20例CRSwNP患者为研究对象, 同时收集患者外周血和鼻息肉组织。同期20例健康体检人群作为对照组。采用流式细胞术检测外周血和鼻息肉组织T淋巴细胞亚群、CD8⁺T细胞毒性功能及T细胞CD39和PD-1的表达。20例研究对象中随机选取5例CRSwNP鼻息肉和4例鼻中隔偏曲患者的钩突或鼻甲黏膜组织进行组织蛋白学研究。**结果** 与健康人群外周血组相比, CRSwNP外周血组CD8⁺T细胞颗粒酶B和穿孔素表达升高, 差异具有统计学意义($t=3.229, 2.133$, 均 $P<0.05$)。与自身外周血组相比, 鼻息肉组T淋巴细胞以CD8⁺T细胞升高为主($t=6.024, P<0.001$), 颗粒酶B和穿孔素表达下降($u=11.000, 38.000$), CD39和PD-1表达上升($u=59.500, 46.000$), 差异具有统计学意义(均 $P<0.001$)。组织蛋白学研究共鉴定到6 275个蛋白, 与鼻中隔偏曲组相比, CRSwNP组显著变化的蛋白有470个, 其中表达量上调蛋白181个, RASAL3在CRSwNP组显著上调, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 并负向调控T细胞受体信号通路。**结论** CRSwNP鼻息肉中, T淋巴细胞亚群分布以CD8⁺T细胞升高为主, 随着CD39和PD-1表达上调, CD8⁺T细胞分泌颗粒酶B和穿孔素能力下降, 处于免疫抑制状态。息肉组织中高表达的RASAL3参与CD8⁺T细胞的浸润及功能抑制的调控。

关键词: 慢性鼻窦炎伴鼻息肉; CD8⁺T细胞; 组织蛋白学; Ras激活蛋白样3; 流式细胞术

中图分类号: R765.2; R392.11 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414(2026)05-052-07

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2026.05.009

Analysis of CD8⁺ T Cell Immune Function and Tissue Proteomics in Peripheral Blood and Polyp Tissue of Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Their Relationship with RASAL3

LIU Ji^{1a}, LI Yabo^{1b}, HUANG Chunjiang^{1a}, TAN Lingxiang^{1a}, LIU Yizhou² (1a. Department of Otolaryngology; 1b. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Yunnan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650021, China; 2. School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China)

Abstract: **Objective** This study investigated factors influencing CD8⁺ T cell infiltration and immune function suppression in peripheral blood and polyp tissues of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP). The correlation between these factors and Ras protein activator like 3 (RASAL3) expression was examined to clarify the immunotherapeutic mechanisms of CRSwNP. **Methods** Twenty CRSwNP patients treated in the department of otolaryngology at Yunnan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine from April 2023 to March 2024 were enrolled. Peripheral blood and nasal polyp tissues were collected. Twenty healthy individuals undergoing physical examinations served as the control group. Flow cytometry was used to analyze T lymphocyte subsets, CD8⁺T cell cytotoxic function, and expression of CD39 and PD-1 in T cells from both peripheral blood and polyp tissues. Tissue proteomic analysis was performed on polyp tissues from five randomly selected CRSwNP patients and mucosal tissues from the uncinate process or turbinate of four patients with deviated nasal septum. **Results** Compared with the healthy control group, the CRSwNP peripheral blood group showed increased expression of granzyme B and perforin in CD8⁺T cells. Statistical significance was observed ($t=3.229, 2.133$, both $P<0.05$). Compared with their own peripheral blood, the nasal polyp group exhibited a predominant increase in CD8⁺T cells ($t=6.024, P<0.001$). Expression of granzyme B and perforin decreased ($u=11.000, 38.000$), while expression of CD39 and PD-1 increased ($u=59.500, 46.000$), the differences were statistically significant (all $P<0.001$). Tissue proteomic analysis identified 6 275 proteins. Compared with the deviated nasal septum

基金项目: 云南省科技厅中医联合专项面上项目(202301AZ070001-080); 云南中医药大学校院联合基金项目(XYLH202201)。

作者简介: 刘骥(1977-), 男, 副教授, 硕士生导师, 研究方向: 耳鼻咽喉疾病, E-mail: liujiys@163.com。

通讯作者: 李亚波(1977-), 女, 硕士, 主任医师, 研究方向: 临床免疫学, E-mail: liyabo722@163.com。

group, 470 proteins showed significant changes in the CRSwNP group, with 181 proteins upregulated. RASAL3 expression was significantly upregulated in the CRSwNP group ($P<0.05$). RASAL3 was found to negatively regulate the T cell receptor signaling pathway. **Conclusions** In CRSwNP nasal polyps, T lymphocyte subset distribution was characterized by a predominant increase in CD8⁺T cells. Elevated expression of CD39 and PD-1 correlated with reduced secretion of granzyme B and perforin by CD8⁺T cells, indicating an immunosuppressive state. Highly expressed RASAL3 in polyp tissues was involved in regulating CD8⁺T cell infiltration and functional suppression.

Keywords: chronic rhinosinusitis with nasal polyps; CD8⁺T cells; proteomics; Ras GTPase-activating protein-like 3; flow cytometry

慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusiti, CRS)是耳鼻咽喉头颈外科的常见病,分为两种类型:慢性鼻窦炎不伴鼻息肉(CRS without nasal polyps, CRSsNP)和慢性鼻窦炎伴鼻息肉(CRS with nasal polyps, CRSwNP)。CRSwNP症状重易复发,与鼻息肉组织长期处于慢性炎症相关。研究表明息肉组织的免疫失衡导致炎症迁延不愈,鼻息肉淋巴细胞分布以CD8⁺T细胞为主,并且CD8⁺T细胞分泌颗粒酶B和穿孔素的功能是降低的^[1-3],但对微环境中导致CD8⁺T细胞免疫抑制的影响因素及调控机制还有待深入研究。Ras激活蛋白样3(RASAL3)是一种T细胞特异性的Ras GTPase激活蛋白,它能够负向调节T细胞受体诱导的Ras/MAPK信号通路的激活。既往肺腺癌的研究中发现^[4],RASAL3的表达与CD8⁺T细胞的浸润呈正相关。但在CRSwNP鼻息肉中,RASAL3对CD8⁺T细胞浸润及功能抑制的调控影响还不清楚。本研究拟分析RASAL3与CD8⁺T细胞浸润及功能抑制之间的关联,明确鼻息肉微环境中恢复淋巴细胞平衡和重塑CD8⁺T细胞的细胞毒性功能的治疗靶点,为CRSwNP的免疫治疗提供参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2023年4月~2024年3月云南省中医医院耳鼻喉科收治的20例CRSwNP患者为研究对象,年龄22~67岁。CRSwNP病例诊断标准依据中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018年)^[2]。排除标准:真菌性鼻窦炎、后鼻孔息肉、鼻腔鼻窦肿瘤、术前3个月内接受过口服糖皮质激素治疗或1个月内接受过鼻内糖皮质激素治疗、免疫调节治疗、有放化疗史的患者。同期职工健康体检人群(通过体检结果和访谈确定,既往无慢性鼻炎、变应性鼻炎、慢性鼻窦炎等鼻腔鼻窦炎症性疾病或肿瘤性病变)作为外周血T细胞免疫功能对照组,年龄20岁~56岁。4例鼻中隔偏曲矫正手术患者(排除慢性鼻炎、变应性鼻炎、慢性鼻窦炎、鼻息肉等鼻腔鼻窦炎症性疾病或肿瘤性病变)作为组织蛋白学研究对照。该研究得到云南省中医医院医学伦理委员会的批准[审批表编号YLL(2023)伦审字(008)-01],研究对象均知情同意并签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 MultestTMIMK 4色试剂(CD45

PerCP、CD3 FITC、CD4 APC、CD8 PE)和IntraSur破膜试剂(批号26546、641776,美国BD公司);颗粒酶B(APC-cy7)试剂、穿孔素(PE-cy7)试剂、CD39(APC)试剂(批号:372241、308128、328212、366182,美国Biolegend公司);CD3CD4(CD45 PerCP、CD3 FITC、CD4 PE)试剂、CD8(APC-cy7)试剂、程序性死亡受体1(PD-1)(APC)试剂(批号:20220228、202206014、202206029,天津旷博同生生物技术有限公司);BCA试剂(批号:P0011,上海碧云天生物技术有限公司);蛋白酶抑制剂(批号:539134-10ML,德国Merck Millipore公司);胰蛋白酶(批号:v5117,美国Promega公司);二硫苏糖醇、碘乙酰胺和三乙基碳酸氢铵(批号:D9163-25G、v900335-5G、T7408-500ml,美国Sigma-Aldrich公司);甲酸和乙腈(批号:A117-50、A998-4,美国Waltham公司)。FACSCantoII型流式细胞分析仪(美国BD公司);电泳仪(型号:1645050,美国Biorad公司);Evosep One超高效液相系统(型号:Evosep One,丹麦Evosep公司);Tim TOF Pro2质谱仪(美国Bruker公司)。

1.3 方法

1.3.1 标本采集及处理:①外周静脉血采集:采集研究对象外周静脉血2ml于EDTA-K2抗凝管中,48h内完成检测。②鼻息肉组织单个核细胞的获取:CRSwNP患者行内镜鼻窦手术取下的鼻息肉组织,将病理检测剩余部分送检,尽量保证组织新鲜,采用机械破碎法剪碎处理,PBS液漂洗干净,去除外周血液的干扰;75 μm的尼龙细胞过滤网固定于烧杯口,将剪碎的组织放在网上,镊子固定并轻搓,边搓边加PBS液,制备出细胞悬液,2 600 r/min离心5min,弃上清,沉淀用PBS液离心洗涤2次,弃上清后备用。

1.3.2 流式细胞分析:荧光减一(PD-1采用同型对照)作阴性对照。CD45/SSC设门圈淋巴细胞,SSC/CD3圈T淋巴细胞,再往下分别圈CD39⁺CD4⁺T细胞、CD39⁺CD8⁺T细胞、穿孔素⁺CD8⁺T细胞、颗粒酶B⁺CD8⁺T细胞、PD-1⁺CD4⁺T细胞、PD-1⁺CD8⁺T细胞。通过BD FACSDiva软件计算上述淋巴细胞群的百分比。

1.3.3 组织蛋白学测定:鼻息肉标本于液氮预冷研钵中充分研磨,超声裂解,离心,利用BCA试剂盒进行蛋白浓度测定。各样本取等量蛋白进行胰酶酶解

获取肽段样本。肽段由超高效液相系统分离后,注入Capillary离子源中电离后进入tim TOF Pro2质谱进行数据采集,用dia-PASEF数据非依赖平行累积串行碎裂模式进行数据采集。离子源电压设置为1.6kV,TOF对肽段母离子及其二级碎片进行检测及分析。

1.3.4 生物信息学分析:利用DIA-NN(v1.8)搜索引擎,检索Uniprot数据库Homo_sapiens_9606_SP_20231220.fasta人源蛋白序列。结果进行数据过滤,条件设置:Precursor和蛋白FDR设定为1%,鉴定蛋白至少要包含一个肽段。鉴定结果中每个蛋白在不同样本中的强度值校正后通过中心化变换,得到蛋白在不同样本中的相对定量值。用皮尔森相关性(PCC)、主成分分析(PCA)和相对标准差(RSD)进行重复性评估。根据差异倍数(FC)和显著性(P value)筛选差异蛋白。如蛋白的相对定量值在两组样本中的相对定量值的均值之比(FC) > 1.5 或 < 0.67, 且 $P < 0.05$ 则认为该蛋白在两组样本中的表达具有显著性差异。对差异蛋白进行基因本体论(Gene Ontology)、蛋白结构域、KEGG 通路、亚细胞定位、COG/KOG、

Reactome、WikiPathways 五个层面的富集分析,根据富集分析得到的费希尔精确检验 P value,使用层次聚类将不同比较组中相关功能进行聚类。

1.4 统计学分析 使用正 GraphPad Prism 9.0 统计学软件进行统计学分析。计量资料通过 Shapiro-Wilk 正态性检验判断资料分布特征,正态分布资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,偏态分布资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示;符合正态分布且满足方差齐性采用 t 检验;符合正态分布但不满足方差齐性采用 t' 检验;不符合正态分布的计量资料采用 U 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 CRSwNP 组与对照组外周血 T 淋巴细胞亚群、穿孔素⁺CD8⁺T 细胞和颗粒酶 B⁺CD8⁺T 细胞百分比检测结果比较 见表 1。与对照组外周血相比,CRSwNP 患者外周血穿孔素⁺CD8⁺T 细胞和颗粒酶 B⁺CD8⁺T 细胞百分比升高,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。T 淋巴细胞亚群百分比和 CD4⁺T/CD8⁺T 比值差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表 1 CRSwNP 组与对照组外周血 T 淋巴细胞亚群、穿孔素⁺CD8⁺T 细胞和颗粒酶 B⁺CD8⁺T 细胞检测结果比较 [$\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75})$]

项目	对照组外周血 (n=20)	CRSwNP 组外周血 (n=20)	t/t' 值	P 值
CD3 ⁺ T 细胞 (%)	54.70 $\pm$ 7.44	59.34 $\pm$ 11.25	1.538	0.132
CD4 ⁺ T 细胞 (%)	31.65 $\pm$ 5.54	35.93 $\pm$ 8.94	1.817	0.079
CD8 ⁺ T 细胞 (%)	18.20 $\pm$ 3.55	18.95 $\pm$ 8.31	0.368	0.716
CD4 ⁺ T 细胞 /CD8 ⁺ T 细胞比值	1.76 (1.34,2.17)	1.99 (1.18,4.07)	183.000	0.654
穿孔素 ⁺ CD8 ⁺ T 细胞 (%)	28.69 $\pm$ 10.22	38.6 $\pm$ 18.09	2.133	0.041
颗粒酶 B ⁺ CD8 ⁺ T 细胞 (%)	21.43 $\pm$ 9.80	33.41 $\pm$ 13.39	3.229	0.003

2.2 CRSwNP 外周血组与鼻息肉组各淋巴细胞群百分比检测结果比较 见表 2。与外周血组比较,鼻息肉组 CD3⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞百分比升高、CD4⁺T 细胞百分比降低; CD39⁺CD4⁺T 细胞、CD39⁺CD8⁺T

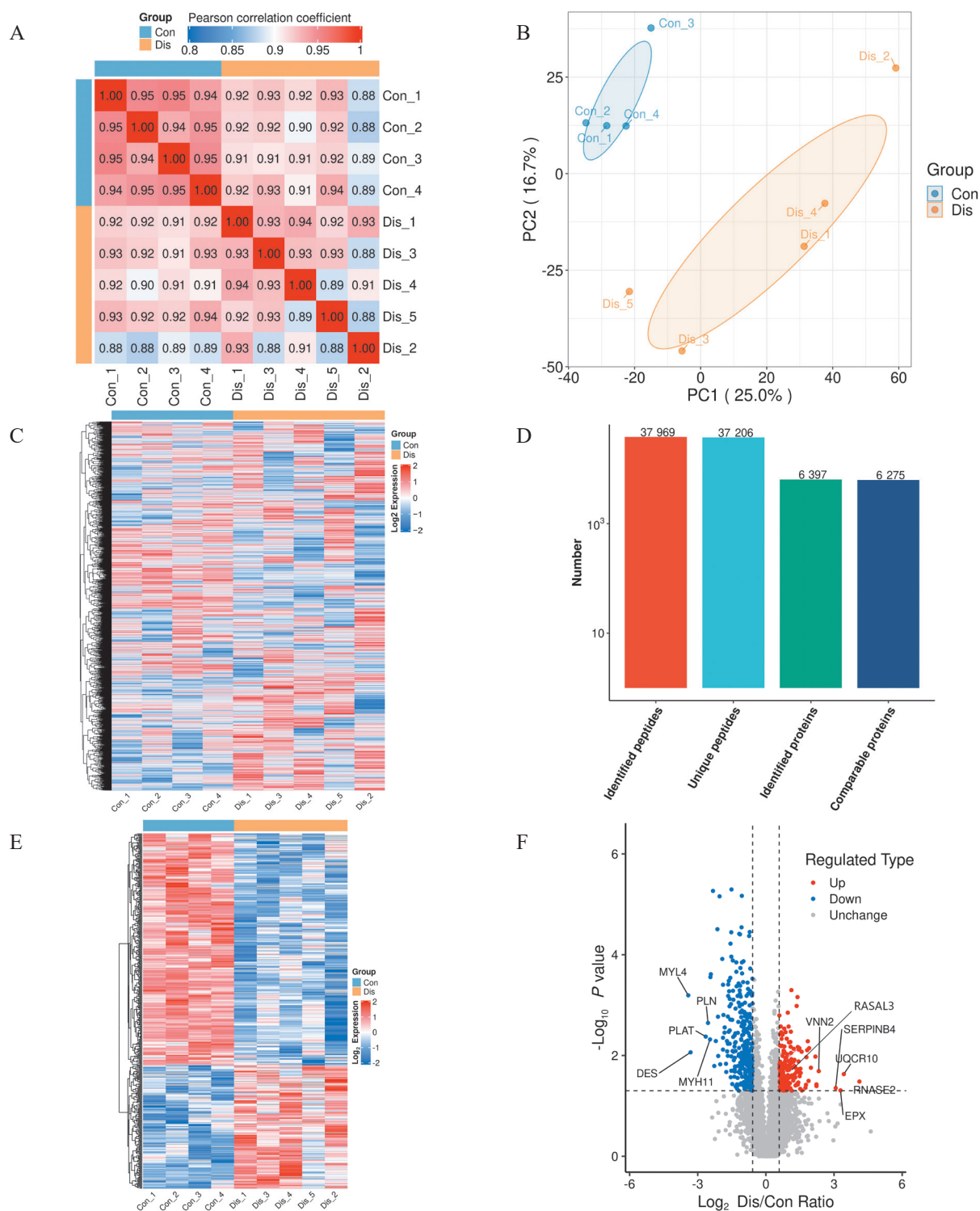
细胞、PD-1⁺CD4⁺T 细胞、PD-1⁺CD8⁺T 细胞百分比升高,穿孔素 CD8⁺T 细胞、颗粒酶 B⁺CD8⁺T 细胞百分比降低,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

表 2 CRSwNP 外周血组与鼻息肉组各淋巴细胞亚群检测结果比较 [$\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75})$]

项目	CRSwNP 外周血组 (n=20)	CRSwNP 鼻息肉组 (n=20)	t/t' 值	P 值
CD3 ⁺ T 细胞 (%)	59.34 $\pm$ 11.25	74.33 $\pm$ 12.68	13.790	<0.001
CD4 ⁺ T 细胞 (%)	35.93 $\pm$ 8.94	28.03 $\pm$ 7.35	3.052	0.004
CD8 ⁺ T 细胞 (%)	18.95 $\pm$ 8.31	42.12 $\pm$ 15.06	6.024	<0.001
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比值	1.99 (1.18,4.07)	0.65 (0.51,1.00)	40.500	<0.001
穿孔素 ⁺ CD8 ⁺ T 细胞 (%)	40.65 (21.48,52.15)	7.90 (4.48,18.65)	38.000	<0.001
颗粒酶 B ⁺ CD8 ⁺ T 细胞 (%)	30.80 (23.90,45.75)	6.15 (4.45,12.05)	11.000	<0.001
CD39 ⁺ CD4 ⁺ T 细胞 (%)	11.95 (9.68,16.53)	23.40 (15.53,38.50)	65.500	<0.001
CD39 ⁺ CD8 ⁺ T 细胞 (%)	12.55 (10.90,18.65)	30.05 (20.18,45.48)	59.500	<0.001
PD-1 ⁺ CD4 ⁺ T 细胞 (%)	16.87 $\pm$ 7.86	43.19 $\pm$ 12.73	7.869	<0.001
PD-1 ⁺ CD8 ⁺ T 细胞 (%)	6.70 (3.00,13.33)	22.70 (13.88,43.75)	46.000	<0.001

2.3 CRSwN息肉组织差异蛋白的筛选结果 见图1。鼻中隔偏曲组钩突或鼻甲黏膜和CRSwNP组鼻息肉样本进行蛋白质组学检测。样本重复性分析显示,样本相关系数大于0.88,见图1A。主成分分析(PCA)结果显示,对照组和CRSwNP组间存在差异,组内样本多聚集,重复性较好,见图1B。聚类结果表

明对照组和CRSwNP组的蛋白表达谱具有差异,见图1C。两组样本共检测到6 397个蛋白,其中6 275个可进行定量分析,见图1D。蛋白定量分析结果,CRSwNP组与对照组比较共有470个蛋白具有显著差异,其中181个蛋白上调,294个蛋白下调,见图1E、1F。



A. 皮尔森相关性(PCC)结果; B. 主成分分析结果; C. 各样本中鉴定蛋白聚类热图; D. 肽段及蛋白鉴定情况; E. 差异蛋白聚类热图; F. 差异蛋白火山图。

图1 CRSwNP的蛋白组学检测结果

CD8⁺T细胞免疫功能。通过检测鼻息肉组织的CD8⁺T细胞上PD-1的表达,可明确CD8⁺T细胞免疫抑制的原因。本研究结果显示鼻息肉组织CD8⁺T细胞上PD-1的表达显著高于外周血,分泌颗粒酶B和穿孔素的能力低于外周血,证实PD-1的高表达导致CD8⁺T细胞分泌颗粒酶B和穿孔素的能力下降。除此以外,缺氧可能也是导致鼻息肉CD8⁺T细胞免疫抑制的原因。CRSwNP患者鼻腔通气较差,局部氧浓度降低。肿瘤免疫研究中发现^[11-12],缺氧可诱导CD8⁺T细胞上CD39的表达;CD39由ENTPD1(三磷酸腺苷二磷酸水解酶-1)编码,作为跨膜蛋白能够与胞外ATP结合、水解形成腺苷,腺苷是一种强效免疫抑制因子;CD8⁺T细胞大量CD39表达会形成局部微环境的免疫抑制。通过检测鼻息肉组织CD8⁺T细胞上CD39的表达,了解缺氧环境对CD8⁺T细胞免疫功能的影响。本研究结果显示CRSwNP息肉组织CD8⁺T细胞上CD39的表达显著高于外周血,说明缺氧促进CD8⁺T细胞表达CD39;随着CD39和PD-1的表达上调,CD39水解生成腺苷抑制免疫,PD-1则直接抑制CD8⁺T细胞分泌颗粒酶B和穿孔素的能力,致使T细胞免疫功能处于抑制状态。既往研究也认为CD39与PD-1的致病性是一致的,T细胞上CD39与PD-1的表达呈正相关且与疾病的预后相关^[13-14]。提示可通过阻断或降低CD8⁺T细胞上CD39、PD-1的表达,来重塑CD8⁺T细胞的细胞毒性功能。关于CD39与PD-1的表达对CD8⁺T细胞免疫调控的研究,有学者认为,CD39⁺PD-1⁺CD8⁺T细胞可能源自CD39⁺CD8⁺T细胞^[15],也有学者认为CD39和PD-1在T细胞上有不同的表达模式,二者的表达受不同机制调控^[16]。后续可进一步探索CRSwNP息肉组织微环境中CD39和PD-1之间的调控机制。

为了解CRSwNP息肉组织CD8⁺T细胞免疫抑制的下游调控机制,本研究进行了组织蛋白学研究。与对照组相比,CRSwNP组RASAL3的表达显著上调。RASAL3与肺腺癌的研究显示^[4],RASAL3表达与CD8⁺T细胞浸润呈正相关;在炎症反应中,关于RASAL3与T细胞存活的研究表明^[15],RASAL3是幼稚T细胞和活化T细胞存活所必需的,RASAL3缺陷T细胞在体内凋亡增加。本研究GO富集结果表明差异蛋白在T细胞受体信号通路、T细胞增殖调控、T细胞活化调控及T细胞活化的正调控等生物学功能中显著富集;KEGG富集分析进一步验证,差异蛋白在T细胞受体信号通路显著富集,其中RASAL3对RAS信号通路介导的T细胞受体信号通路发挥负向调控作用。

在RAS信号通路中,RASAL3负向调控T细胞受体信号通路中的关键蛋白,参与细胞增殖、分化、凋亡及迁移过程的调控,说明CRSwNP息肉中

高表达的RASAL3与CD8⁺T细胞的浸润相关,并且通过负调控与T细胞受体相关的RAS通路信号,抑制CD8⁺T细胞分泌颗粒酶B、穿孔素的能力,减缓T细胞功能耗竭,使T细胞在长期炎症刺激下不被过度清除,以维持较高的数量,达到适应性免疫耐受。但这种免疫耐受使CD8⁺T细胞无法有效清除病原体,只有改变存在的免疫耐受,恢复鼻息肉组织的CD8⁺T细胞免疫活性,才有利于消除慢性炎症。本研究揭示RASAL3可作为恢复CRSwNP息肉微环境免疫平衡的治疗靶点。

本研究通过流式细胞术发现,CRSwNP鼻息肉的CD8⁺T细胞功能抑制与CD39和PD-1的高表达相关,但样本例数偏少可能带来一定的局限性,后续研究可扩大样本数量弥补该不足;生物信息学分析发现,RASAL3通过负向调控T细胞受体信号通路参与鼻息肉CD8⁺T细胞浸润与免疫功能抑制。但在CRSwNP息肉微环境恢复免疫细胞平衡以及细胞免疫功能重塑的过程中,RASAL3与CD39和PD-1之间的分子调控网络,仍需更为深入的机制研究予以阐明。

参考文献:

- [1] 裔静,康亭心,卢海波,等.慢性鼻窦炎患者血清和鼻腔分泌物中分泌型卷曲相关蛋白5的表达水平及临床价值研究[J].现代检验医学杂志,2023,38(6):103-107,113.
- [2] YI J, KANG N X, LU H B, et al. Study on the expression level and clinical value of secretory frizzled-related protein 5 in serum and nasal secretions in patients with chronic rhinosinusitis[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2023, 38(6): 103-107, 113.
- [3] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组.中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018)[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2019,54(2):81-100.
- [4] Subspecialty Group of Rhinology, Editorial Board of Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Subspecialty Group of Rhinology, Society of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of chronic rhinosinusitis (2018) [J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2019, 54(2): 81-100.
- [5] ICKRATH P, SPRÜGEL L, BEYERSDORF N, et al. Detection of *Candida albicans*-specific CD4⁺ and CD8⁺T cells in the blood and nasal mucosa of patients with chronic rhinosinusitis[J]. Journal of Fungi, 2021, 7(6): 403.
- [6] LIANG M, MENG X Z, ZHOU B X, et al. RASAL3 predicts overall survival and CD8⁺T lymphocyte infiltration in lung adenocarcinoma[J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2022, 26(24): 6056-6065.
- [7] 许兆杰,吴京学,王娇,等.大连地区健康成年人群外周血T淋巴细胞15种免疫表型分析研究[J].现代检验医学杂志,2025,40(1):1-6,12.
- [8] XU Z J, WU J X, WANG J, et al. Analysis of 15 immunophenotypes of peripheral blood T lymphocytes in

(下转第70页)

- ter in Shanghai. Guidelines for early screening, diagnosis, prevention and treatment of chronic kidney disease (2022 Edition)[J]. Chinese Journal of Nephrology, 2022, 38(5): 453-464.
- [13] 北京围手术期医学研究会肾脏病与血液净化分会专家共识工作组. 新建自体动静脉内瘘围手术期管理专家共识[J]. 中国血液净化, 2023, 22(12): 881-890. Expert Consensus Work Group of Nephrology and Blood Purification, Beijing Perioperative Medicine Study Society. Perioperative management of new-built autogenous arteriovenous fistula: a consensus of Chinese ex-perts[J]. Chinese Journal of Blood Purification, 2023, 22(12): 881-890.
- [14] LOK C E, YUO T, LEE T. Hemodialysis vascular access: core curriculum 2025[J]. American Journal of Kidney Diseases, 2025, 85(2): 236-252.
- [15] 李娜, 高婷, 张莎. 血清成纤维细胞生长因子23 C1q肿瘤坏死因子相关蛋白9与维持性血液透析患者自体动静脉内瘘血栓形成的关系[J]. 安徽医学, 2024, 45(7): 894-897. LI N, GAO T, ZHANG S. Relationship of serum fibroblast growth factor 23 and C1q tumor necrosis factor-related protein 9 with autologous arteriovenous fistula thrombosis in maintenance hemodialysis patients[J]. Anhui Medical Journal, 2024, 45(7): 894-897.
- [16] DALTON-PETILLO S N, SIRACUSE J J. Management of thrombosed or failed dialysis access[J]. Seminars in Vascular Surgery, 2024, 37(4): 394-399.
- [17] FEI J W, WANG H X, HAN J, et al. TXNIP activates NLRP3/IL-1 β and participate in inflammatory response and oxidative stress to promote deep venous thrombosis[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2023, 248(18): 1588-1597.
- [18] FENG Y P, LEI B, ZHANG H, et al. MicroRNA-136-5p from endothelial progenitor cells-released extracellular vesicles mediates TXNIP to promote the dissolution of deep venous thrombosis[J]. Shock, 2022, 57(5): 714-721.
- [19] LI C, FANG Y L, CHEN Y M. Beyond redox regulation: novel roles of TXNIP in the pathogenesis and therapeutic targeting of kidney disease[J]. American Journal of Pathology, 2025, 195(4): 615-625.
- [20] CHOI E H, PARK S J. TXNIP: a key protein in the cellular stress response pathway and a potential therapeutic target[J]. Exp Mol Med, 2023, 55(7): 1348-1356.
- [21] SACHAN N, SHARMA V, MUTSUDDI M, et al. Notch signalling: multifaceted role in development and disease[J]. FEBS J, 2024, 291(14): 3030-3059.
- [22] LI X Y, SOUILHOL C, CANHAM L, et al. DLL4 promotes partial endothelial-to-mesenchymal transition at atherosclerosis-prone regions of arteries[J]. Vascular Pharmacology, 2023, 150: 107178.
- [23] CHAURASIA S N, EKHLAK M, KUSHWAHA G, et al. Notch signaling functions in noncanonical juxtacrine manner in platelets to amplify thrombogenicity[J]. Elife, 2022, 11: e79590.
- [24] YUAN Q, TANG B, ZHANG C. Signaling pathways of chronic kidney diseases, implications for therapeutics[J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2022, 7(1): 182.

收稿日期: 2025-10-10

修回日期: 2026-01-04

(上接第57页)

- Dalian area[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2025, 40(1): 1-6, 12.
- [6] KASMANI M Y, ZANDER R, CHUNG H K, et al. Clonal lineage tracing reveals mechanisms skewing CD8⁺T cell fate decisions in chronic infection[J]. Journal of Experimental Medicine, 2023, 220(1): e20220679.
- [7] FURMAN D, CAMPISI J, VERDIN E, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span[J]. Nature Medicine, 2019, 25(12): 1822-1832.
- [8] MALINOWSKA K, KOWALSKI A, MERECZ-SADOWSKA A, et al. PD-1 and PD-L1 expression levels as a potential biomarker of chronic rhinosinusitis and head and neck cancers[J]. J Clin Med, 2023, 12(5): 2033.
- [9] MALINOWSKA K, MERECZ-SADOWSKA A, PAPROCKA-ZJAWIONA M, et al. PD-1 and PD-L1 gene expression in nasal polyp tissue from patients with asthma exacerbated by non-steroidal anti-inflammatory drugs correlates with the severity of the disease[J]. Otolaryngologia Polska, 2023, 77(2): 1-5.
- [10] WANG Z C, YAO Y, CHEN C L, et al. Extrafollicular PD-1^{high}CXCR5⁺CD4⁺T cells participate in local immunoglobulin production in nasal polyps[J]. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2022, 149(2): 610-623.
- [11] JAYAPRAKASH P, VIGNALI P D A, DELGOFFE G M, et al. Hypoxia reduction sensitizes refractory cancers to immunotherapy[J]. Annual Review of Medicine, 2022, 73: 251-265.
- [12] VIGNALI P D A, DEPEAUX K, WATSON M J, et al. Hypoxia drives CD39-dependent suppressor function in exhausted T cells to limit antitumor immunity[J]. Nature Immunology, 2023, 24(2): 267-279.
- [13] 阿里木江·阿布都科里木, 范佩文, 冯亚宁, 等. PD-1和CD39的表达与胃癌临床病理特征及预后的关系[J]. 新疆医科大学学报, 2024, 47(12): 1572-1578. ALIMUJIANG A B D K L M, FAN P W, FENG Y N, et al. Relationship between expression of PD-1 and CD39 and clinicopathological features and prognosis of gastric cancer[J]. Journal of Xinjiang Medical University, 2024, 47(12): 1572-1578.
- [14] LAUMONT C M, WOUTERS M C A, SMAZYNSKI J, et al. Single-cell profiles and prognostic impact of tumor-infiltrating lymphocytes coexpressing CD39, CD103, and PD-1 in ovarian cancer[J]. Clinical Cancer Research, 2021, 27(14): 4089-4100.
- [15] GLOBIG A M, MAYER L S, HEEG M, et al. Exhaustion of CD39-Expressing CD8⁺T cells in Crohn's disease is linked to clinical outcome[J]. Gastroenterology, 2022, 163(4): 965-981, e31.
- [16] 蔡雨俊, 郝振平, 郑永唐, 等. cAMP差异调控CD39⁺、CTLA-4⁺、PD-1⁺T细胞亚群产生[J]. 中国免疫学杂志, 2024, 40(12): 2471-2477. CAI Y J, HAO Z P, ZHENG Y T, et al. cAMP differentially regulates production of CD39⁺, CTLA-4⁺ and PD-1⁺T cell subsets[J]. Chinese Journal of Immunology, 2024, 40(12): 2471-2477.
- [17] MURO R, NITTA T, KITAJIMA M, et al. Rasal3-mediated T cell survival is essential for inflammatory responses[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2018, 496(1): 25-30.

收稿日期: 2025-11-18

修回日期: 2026-01-30