

NEDD8 在不同病理类型慢性鼻窦炎伴鼻息肉中的表达差异*

孟琛^{1,2,3} 闫冰^{1,2,3} 黄雨晴^{1,2,3} 王成硕^{1,2,3} 张罗^{1,2,3,4}

[摘要] **目的:**分析不同病理类型的慢性鼻窦炎伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)患者的鼻息肉组织中神经前体细胞表达发育下调蛋白 8(Neural precursor cell-expressed developmentally downregulated 8, NEDD8)表达水平差异。**方法:**使用在北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科因慢性鼻窦炎行鼻内镜手术的患者标本。利用苏木精-伊红染色检测鼻息肉组织中的嗜酸性粒细胞数量,并根据鼻息肉组织中嗜酸性粒细胞的数量对 CRSwNP 患者进行分组,采用免疫组织化学法检测分析鼻息肉组织中的 NEDD8 蛋白表达水平。**结果:**嗜酸性粒细胞型慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者鼻息肉中 NEDD8 蛋白表达水平显著高于非嗜酸性粒细胞型慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者($P < 0.05$)。NEDD8 蛋白表达水平和鼻息肉组织中嗜酸性粒细胞数量呈显著正相关($r = 0.79, P = 0.02$)。**结论:**不同病理类型的 CRSwNP 患者 NEDD8 蛋白表达存在差异。

[关键词] 神经前体细胞表达发育下调蛋白 8;鼻窦炎;鼻息肉;嗜酸性粒细胞

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2023.11.008

[中图分类号] R765.21 **[文献标志码]** A

Differential expression of NEDD8 in different pathological types of chronic rhinosinusitis with nasal polyps

MENG Chen^{1,2,3} YAN Bing^{1,2,3} HUANG Yuqing^{1,2,3} WANG Chengshuo^{1,2,3}
ZHANG Luo^{1,2,3,4}

¹Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Beijing TongRen Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100730, China; ²Beijing Institute of Otolaryngology, Beijing Laboratory of Allergic Diseases, Beijing Key Laboratory of Nasal Diseases, Key Laboratory of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Ministry of Education, Capital Medical University; ³Research Unit of Diagnosis and Treatment of Chronic Nasal Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences; ⁴Department of Allergy, Beijing TongRen Hospital, Capital Medical University)

Corresponding authors: WANG Chengshuo, E-mail: wangcs830@126.com; ZHANG Luo, E-mail: dr.luozhang@139.com

Abstract Objective: To analyze the differential expression of neural precursor cell-expressed developmentally downregulated 8(NEDD8) protein in nasal polyp tissues of patients with different pathological types of chronic rhinorhinosinusitis with nasal polyps(CRSwNP). **Methods:** All specimens were obtained from the specimen library of Beijing Tongren Hospital, and were all patients who underwent nasal endoscopic surgery for chronic rhinosinusitis in Beijing Tongren Hospital. Hematoxylin-eosin staining(HE) was used to detect the number of eosinophils in nasal polyps, and CRSwNP patients were grouped according to the number of eosinophils in nasal polyps, immunohistochemistry was used to detect and analyze the expression level of NEDD8 protein in nasal polyps. **Results:** The expression level of NEDD8 protein in nasal polyps of patients with eosinophilic chronic rhinorhinosinusitis with nasal polyps was significantly higher than that of patients with non-eosinophilic chronic rhinosinusitis and nasal pol-

*基金项目:国家重点研发计划(No:2022YFC2504100);国家自然科学基金(No:82025010、81630023、82171108、81900917、81870698、82301329);教育部长江学者创新团队(No:IRT13082);中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目资助(No:2019-I2M-5-022);北京市科学技术委员会项目(No:Z221100007422009、Z211100002921057);首都卫生发展科研专项(No:2022-1-1091);北京市医院管理局使命计划(No:SML20150203);北京市医院管理中心登峰计划(No:DFL20190202);东城区优秀人才计划(No:2022-dchrepyzz-3);北京市医院管理中心(No:PX2024010)

¹首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科,耳鼻咽喉头颈科学教育部重点实验室(首都医科大学)(北京,100730)

²北京市耳鼻咽喉科研究所,教育部工程中心,鼻病研究北京市重点实验室

³中国医学科学院,慢性鼻病创新单元

⁴首都医科大学附属北京同仁医院变态反应科

通信作者:王成硕, E-mail: wangcs830@126.com; 张罗, E-mail: dr.luozhang@139.com

引用本文:孟琛,闫冰,黄雨晴,等. NEDD8 在不同病理类型慢性鼻窦炎伴鼻息肉中的表达差异[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2023, 37(11):897-901. DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2023.11.008.

yps($P < 0.05$). In addition, there was a significant positive correlation between the expression level of NEDD8 protein and the number of eosinophils in nasal polyp tissue($r = 0.79, P = 0.02$). **Conclusion:** There are differences in the expression of NEDD8 protein in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps of different pathological types.

Key words neural precursor cell-expressed developmentally downregulated 8; rhinosinusitis; nasal polyps; eosinophils

慢性鼻窦炎伴鼻息肉(chronic rhinorhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)是一种以炎性细胞浸润和组织水肿为主要症状的慢性异质性疾病,鼻塞、嗅觉减退及头痛是其常见临床症状且症状持续 12 周以上,也是颅内并发症、精神疾病等疾病的诱因之一,严重影响了患者的生活质量甚至生命安全^[1-3]。根据鼻息肉组织中炎性细胞浸润水平差异,CRSwNP 被划分为嗜酸性粒细胞型(eosinophilic chronic rhinorhinosinusitis with nasal polyps, ECRSwNP)和非嗜酸性粒细胞型(non-eosinophilic chronic rhinorhinosinusitis with nasal polyps, nonECRSwNP),其中组织嗜酸性粒细胞百分比超过 54.5% 时 ECRSwNP 复发率高达 99.0%^[1,4-5],提示 ECRSwNP 和 nonECRSwNP 可能在疾病的发生、发展机制上有差异。

神经前体细胞表达发育下调蛋白 8(neural precursor cell-expressed developmentally downregulated 8, NEDD8)是一种泛素样蛋白,可激活 E3 连接酶家族,即 cullin-RING 连接酶,在成人组织中广泛表达^[6]。NEDD8 特异性共价连接到底物蛋白上的过程称为 Neddylation 修饰,是一种新型的蛋白质翻译后修饰,广泛参与先天免疫和适应性免疫,在多种炎症性疾病中至关重要^[6-8]。已有研究显示,NEDD8 过表达以及随后的 Neddylation 修饰可驱动多种炎症、自身免疫性疾病及癌症的发展。例如 NEDD8 在鼻咽癌组织中的表达升高与鼻咽癌患者的预后较差有关,敲低 NEDD8 表达能够抑制耐药性^[9]。Neddylation 修饰通路在炎症反应期间调节 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞和内皮细胞的功能中起着关键作用,Neddylation 化抑制剂可用作潜在的抗炎剂^[10-13]。但是,目前 NEDD8 蛋白在 CRSwNP 中的作用尚不清楚,NEDD8 蛋白在 CRSwNP 中的表达有待研究。本研究旨在探究 NEDD8 蛋白在不同病理类型慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者鼻息肉组织中的表达与差异。

1 材料与方法

1.1 标本收集

本研究所使用的 CRSwNP 患者标本,来自我院标本库,均为因 CRSwNP 就诊于我院行鼻内镜手术治疗的患者,鼻息肉的诊断标准依据欧洲慢性鼻窦炎及鼻息肉共识(European Position Paper on Rhinorhinosinusitis and Nasal Polyps 2020, EPOS2020)^[1]。纳入标准:18~70 岁患者;双侧鼻

息肉,息肉 Davos 总评分 >4 ;入组前未使用皮质激素或抗生素治疗。排除标准:单侧病变;真菌性鼻窦炎;患免疫系统疾病等。本研究中用于免疫组织化学染色的标本为 8 例未经激素等药物治疗的 CRSwNP 患者鼻息肉石蜡组织,年龄 46~57 岁,平均(51.5 ± 3.0)岁。所有受试者均签署知情同意书,获知其组织将被保存并用于科学研究。

1.2 免疫组织化学检测鼻息肉组织 NEDD8 蛋白表达

免疫组织化学方法按照以前研究报道的方法进行^[14]:将术后获得的鼻息肉组织使用生理盐水迅速冲洗后立即置于 10% 甲醛溶液固定 24 h,然后进行石蜡包埋。将石蜡包埋后的组织进行连续切片,厚度 5 μm ,再经过脱蜡至水、抗原修复(高压热修复)、3% H_2O_2 阻断内源性过氧化物酶活性、3% 山羊血清阻断非特异性结合、一抗孵育(NEDD8 抗体,稀释浓度 1 : 75)、二抗孵育、DAB 显色、苏木素复染、脱水、封片,完成鼻息肉组织中 NEDD8 蛋白表达水平的免疫组织化学检测。

1.3 鼻息肉组织病理分型

鼻息肉组织经固定、脱水、透明、石蜡包埋后进行常规苏木精-伊红(hematoxylin-eosin staining, HE)染色封片过程,使用 Olympus BX51 显微镜观察成像。高倍($\times 400$)显微镜下(High power field, HPF)随机选取 5 个不连续视野对鼻息肉组织中的嗜酸性粒细胞个数进行计数,取 5 个视野平均值作为该样本的嗜酸性粒细胞个数。CRSwNP 鼻息肉组织分型标准参照 Lou 等^[15]基于临床结果得到的分界标准,即当鼻息肉组织中 5 个高倍视野的平均嗜酸性粒细胞个数 >55 或占比 $>27\%$ 时,纳入 ECRSwNP 组;当鼻息肉组织中 5 个高倍视野平均嗜酸性粒细胞个数 ≤ 55 或占比 $\leq 27\%$ 时,则纳入 nonECRSwNP 组。

1.4 统计学处理

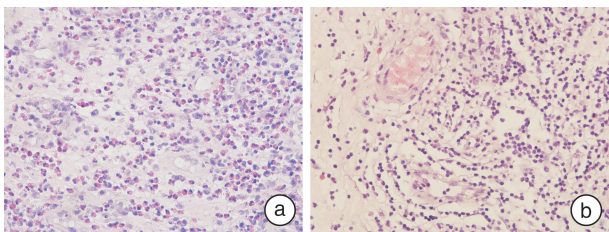
使用 Image Pro Plus 6.0 软件评估 NEDD8 蛋白阳性染色的积分光密度(integrated optical densities, IOD)值^[16-17],每个组织取 5 个不连续视野进行 IOD 值评估并取平均值,IOD 值越大代表目的蛋白 NEDD8 表达水平越高。进行差异分析时,正态分布数据使用不成对的双尾 Student t 检验,非正态数据使用 Mann-Whitney 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。平均嗜酸性粒细胞个数(EOS number)和平均 NEDD8 IOD 经 \log_{10} 处理后使用

Spearman 秩相关系数分析研究变量之间的相关性。

2 结果

2.1 CRSwNP 患者病理分型

本研究根据 HE 组织病理学检查结果,将 CRSwNP 患者分为 ECRSwNP 组(4 例)和 nonECRSwNP 组(4 例)。ECRSwNP 组每例患者的息肉组织中平均嗜酸性粒细胞个数分别为 233.6、87.8、140.2、87.2,ECRSwNP 组鼻息肉组织嗜酸性粒细胞计数为(137.2±59.7),大于 55 个/HPF。nonECRSwNP 组每例患者的息肉组织中平均嗜酸性粒细胞个数分别为 3.8、8.8、3.8、6.4,nonECRSwNP 组鼻息肉组织嗜酸性粒细胞计数为(5.7±2.1),少于 55 个/HPF,见图 1。2 组比较,嗜酸性粒细胞计数差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 2。



a:大量嗜酸性粒细胞浸润的 ECRSwNP 患者鼻息肉组织;b:少见嗜酸性粒细胞浸润的 nonECRSwNP 患者鼻息肉组织。

图 1 CRSwNP 患者的鼻息肉组织病理检测(苏木精-伊红染色×400)

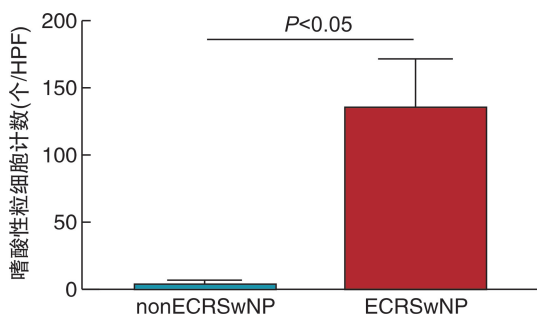
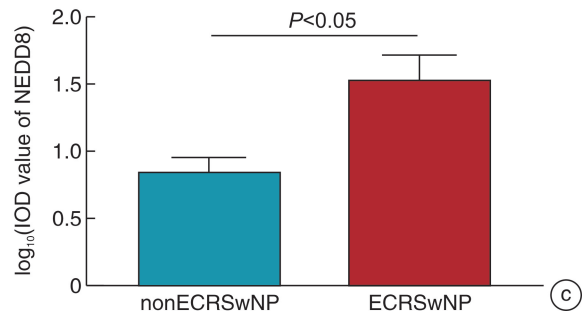
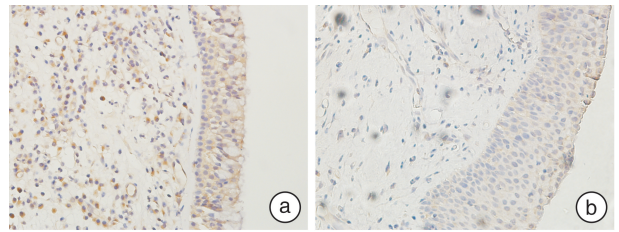


图 2 2 组鼻息肉组织嗜酸性粒细胞计数柱状图

2.2 不同病理类型 CRSwNP 患者鼻息肉组织 NEDD8 蛋白表达差异

对免疫组织化学染色结果进行半定量分析,比较 2 组间 NEDD8 蛋白表达水平差异,NEDD8 蛋白阳性染色的 IOD 值越大代表组织中 NEDD8 蛋白表达水平越高,结果显示 ECRSwNP 组 NEDD8 蛋白表达水平显著高于 nonECRSwNP 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 3。



a:ECRSwNP 组鼻息肉组织 NEDD8 蛋白的表达与分布;b:nonECRSwNP 组鼻息肉组织 NEDD8 蛋白的表达与分布;c:免疫组织化学染色检测 NEDD8 阳性的 IOD 比较,柱状图以 $\bar{X} \pm S$ 表示。

图 3 CRSwNP 患者鼻息肉组织 NEDD8 蛋白免疫组织化学染色

2.3 CRSwNP 患者 NEDD8 蛋白表达水平与嗜酸性粒细胞计数的相关性

为了解鼻息肉组织中 NEDD8 蛋白表达水平(IOD value of NEDD8)和嗜酸性粒细胞个数(Eos number)之间的关系,本研究对鼻息肉组织中 NEDD8 蛋白表达水平和嗜酸性粒细胞个数进行了 Spearman 相关性分析,结果显示 NEDD8 蛋白表达水平和鼻息肉组织中嗜酸性粒细胞数量呈显著正相关($r = 0.79, P = 0.02$),见图 4。

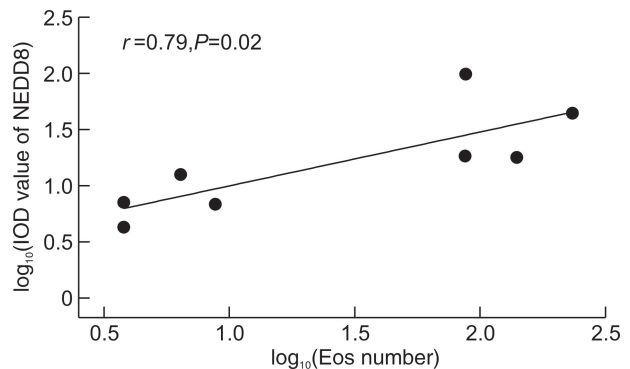


图 4 CRSwNP 患者鼻息肉组织中 NEDD8 蛋白平均 IOD 与平均嗜酸性粒细胞个数的 Spearman 相关性分析

3 讨论

作为一种常见的慢性异质性疾病,慢性鼻窦炎典型的生理特征是持续的炎症反应和异常的组织重塑^[18-19]。重塑是组织损伤后修复重建的关键过

程,而异常重塑过程就会导致病理性组织状态^[19]。CRSwNP 患者的鼻黏膜由于受到外环境持续的环境刺激与内环境持续炎症浸润而受损,局部组织进行修复时发生了异常重塑过程,最终造成了病理性组织状态,例如黏液纤毛系统受损、上皮屏障完整性和通透性破坏、黏膜下纤维蛋白沉积及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)异常降解等^[20]。ECM 蛋白在基质-金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)的作用下会发生降解,所以 MMP 的异常表达会使 ECM 中的蛋白异常降解,造成间质组织疏松及组织水肿等^[21-22]。另外, MMPs 还可以通过调节细胞因子和趋化因子的活性参与免疫细胞的募集和激活,这些免疫细胞会进一步释放 MMPs 和炎症细胞因子,造成炎症和组织损伤的循环^[23]。研究显示 MMPs 在 CRS 中的表达水平普遍上调,但是调控 MMP 表达的上游机制尚不清楚。

Th2 型炎症主导的鼻息肉具有特殊的重塑特征和临床难治的特点。既有研究显示, Th2 型细胞因子参与了部分 MMP 的表达调控。例如, Th2 型细胞因子 IL-13 能够促进 IL-19 的产生,而 IL-19 通过 ERK(extracellular regulated protein kinases)和 NF- κ B(Nuclear factor kappa-B)信号通路可以上调 MMP-9 的表达^[24]。Th2 细胞因子 IL-4、IL-13 可以通过 ERK 和 STAT6(signal transducer and activator of transcription 6)信号通路促进上皮细胞的骨膜蛋白表达,进而诱导成纤维细胞和上皮细胞的 MMPs 表达^[25]。同时,骨膜蛋白还可以通过整合素结合激活上皮细胞胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)分泌,上皮来源的 TSLP 再激活肥大细胞产生 IL-5,并通过树突状细胞诱导 Th2 炎症,形成正反馈的炎症网络^[26]。

NEDD8 作为泛素样蛋白,在体内广泛参与蛋白降解或蛋白生物活性调控过程,越来越多的研究显示其在调节炎症性疾病中发挥关键作用。例如, NEDD8 在类风湿性关节炎患者的滑膜中显著上调^[27],敲低 NEDD8 可以大大减少呼吸道合胞病毒感染细胞的 IL-1 β 表达水平,沉默巨噬细胞和上皮细胞中的 NEDD8 可减少 IL-1 β 分泌等^[28]。NF- κ B 家族包括主要负责炎症反应和细胞存活的异二聚体转录因子,在没有胞外信号传导的情况下, NF- κ B 位于细胞质中并被 I κ B 家族成员抑制。既往研究发现, NEDD8 蛋白可以通过降解 NF- κ B 等通路中炎症因子介导的磷酸化 I κ B 激酶等,进而激活炎症相关信号通路^[29-30],上调 TNF- α 、IL-6、IL-8、MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-9 和 MMP-13 等表达水平^[31-34],从而参与 ECM 异常降解与组织重塑^[21]。

MMP 是一组锌依赖性酶,在 ECM 重塑和降解其成分中发挥关键作用,从而诱发持续性组织创伤和异常重塑^[35-36]。CRSwNP 的特征是鼻窦黏膜明显水肿,伴有炎症募集和局部组织降解^[1]。既往研究发现,在 ECRSwNP 中有较高水平的 MMP-1 表达,而且 MMP-1 mRNA 表达水平只在 ECRSwNP 中上调^[37],说明 NEDD8 可能在 MMP-1 分泌增加中发挥作用,尤其是在 ECRSwNP 中,提示 NEDD8 蛋白可能在 ECRSwNP 的组织降解和重塑中发挥重要作用。本研究免疫组织化学结果显示, NEDD8 蛋白在 ECRSwNP 组中的表达水平显著高于 nonE-CRSwNP 组。相关性分析结果显示,鼻息肉组织中 NEDD8 蛋白表达水平与嗜酸性粒细胞数量呈显著正相关,提示 NEDD8 可能与嗜酸性粒细胞的招募有关。ECRSwNP 以 Th2 型炎症为主, nonE-CRSwNP 以非 Th2 型炎症为主,另外 ECRSwNP 患者鼻息肉组织中的嗜酸性粒细胞数量显著高于 nonECRSwNP,嗜酸性粒细胞会促进 Th2 细胞的募集和功能,提示 Th2 细胞因子可能介导了 NEDD8 招募嗜酸性粒细胞的过程,也提示 NEDD8 有作为 CRSwNP 预后生物标志物的潜力。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020 [J]. *Rhinology*, 2020, 58(Suppl S29): 1-464.
- [2] Stevens WW, Schleimer RP, Kern RC. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2016, 4(4): 565-572.
- [3] 王梦瑶, 王斌全, 王磊, 等. 慢性鼻窦炎患者生存质量研究进展 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2021, 35(1): 84-87.
- [4] Lou H, Meng Y, Piao Y, et al. Cellular phenotyping of chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *Rhinology*, 2016, 54(2): 150-159.
- [5] 赵传亮, 余少卿. 难治性慢性鼻窦炎的临床研究进展 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2020, 34(1): 19-22.
- [6] Baek K, Krist DT, Prabu JR, et al. NEDD8 nucleates a multivalent cullin-RING-UBE2D ubiquitin ligation assembly [J]. *Nature*, 2020, 578(7795): 461-466.
- [7] Jiang X, Chen ZJ. The role of ubiquitylation in immune defence and pathogen evasion [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 12(1): 35-48.
- [8] Hao R, Song Y, Li R, et al. MLN4924 protects against interleukin-17A-induced pulmonary inflammation by disrupting ACT1-mediated signaling [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019, 316(6): L1070-L1080.
- [9] Xie P, Yang JP, Cao Y, et al. Promoting tumorigenesis in nasopharyngeal carcinoma, NEDD8 serves as a potential theranostic target [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(6): e2834.
- [10] Wang X, Chen C, Vuong D, et al. Pharmacologic tar-

- geting of Nedd8-activating enzyme reinvigorates T-cell responses in lymphoid neoplasia[J]. *Leukemia*, 2023, 37(6):1324-1335.
- [11] Godbersen JC, Humphries LA, Danilova OV, et al. The Nedd8-activating enzyme inhibitor MLN4924 thwarts microenvironment-driven NF- κ B activation and induces apoptosis in chronic lymphocytic leukemia B cells[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(6):1576-1589.
- [12] Chang FM, Reyna SM, Granados JC, et al. Inhibition of neddylation represses lipopolysaccharide-induced proinflammatory cytokine production in macrophage cells[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(42):35756-35767.
- [13] Majolée J, Pronk MCA, Jim KK, et al. CSN5 inhibition triggers inflammatory signaling and Rho/ROCK-dependent loss of endothelial integrity [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):8131.
- [14] Yan B, Lou H, Wang Y, et al. Epithelium-derived cystatin SN enhances eosinophil activation and infiltration through IL-5 in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 144(2):455-469.
- [15] Lou H, Meng Y, Piao Y, et al. Predictive significance of tissue eosinophilia for nasal polyp recurrence in the Chinese population[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2015, 29(5):350-356.
- [16] Yang W, Zhang Z, Li L, et al. ZNF582 overexpression restrains the progression of clear cell renal cell carcinoma by enhancing the binding of TJP2 and ERK2 and inhibiting ERK2 phosphorylation[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(3):212.
- [17] Cao C, Shi Y, Zhang X, et al. Cholesterol-induced LRP3 downregulation promotes cartilage degeneration in osteoarthritis by targeting Syndecan-4 [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):7139.
- [18] Bachert C, Marple B, Schlosser RJ, et al. Adult chronic rhinosinusitis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1):86.
- [19] Kato A, Schleimer RP, Bleier BS. Mechanisms and pathogenesis of chronic rhinosinusitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 149(5):1491-1503.
- [20] Bankova LG, Barrett NA. Epithelial cell function and remodeling in nasal polyposis[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2020, 124(4):333-341.
- [21] Karamanos NK, Theocharis AD, Piperigkou Z, et al. A guide to the composition and functions of the extracellular matrix[J]. *FEBS J*, 2021, 288(24):6850-6912.
- [22] Bassiouni W, Ali M, Schulz R. Multifunctional intracellular matrix metalloproteinases; implications in disease[J]. *FEBS J*, 2021, 288(24):7162-7182.
- [23] Kostamo K, Toskala E, Tervahartiala T, et al. Role of matrix metalloproteinases in chronic rhinosinusitis [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2008, 8(1):21-27.
- [24] Li X, Huang J, Chen X, et al. IL-19 induced by IL-13/IL-17A in the nasal epithelium of patients with chronic rhinosinusitis upregulates MMP-9 expression via ERK/NF- κ B signaling pathway[J]. *Clin Transl Allergy*, 2021, 11(1):e12003.
- [25] Wang M, Wang X, Zhang N, et al. Association of periostin expression with eosinophilic inflammation in nasal polyps[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(6):1700-1703. e1709.
- [26] Kim DW, Kulka M, Jo A, et al. Cross-talk between human mast cells and epithelial cells by IgE-mediated periostin production in eosinophilic nasal polyps[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139(5):1692-1695. e1696.
- [27] Liu K, Chen K, Zhang Q, et al. TRAF6 neddylation drives inflammatory arthritis by increasing NF- κ B activation[J]. *Lab Invest*, 2019, 99(4):528-538.
- [28] Segovia JA, Tsai SY, Chang TH, et al. Nedd8 regulates inflammasome-dependent caspase-1 activation [J]. *Mol Cell Biol*, 2015, 35(3):582-597.
- [29] Vitetta L, Briskey D, Hayes E, et al. A review of the pharmacobiotic regulation of gastrointestinal inflammation by probiotics, commensal bacteria and prebiotics[J]. *Inflammopharmacology*, 2012, 20(5):251-266.
- [30] Muraoka H, Yoshimura C, Kawabata R, et al. Activity of TAS4464, a novel NEDD8 activating enzyme E1 inhibitor, against multiple myeloma via inactivation of nuclear factor κ B pathways[J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(12):3802-3810.
- [31] Lawrence T. The nuclear factor NF-kappaB pathway in inflammation[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2009, 1(6):a001651.
- [32] Jeong HD, Kim JH, Kwon GE, et al. Expression of polyamine oxidase in fibroblasts induces MMP-1 and decreases the integrity of extracellular matrix[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(18):10487.
- [33] Bond M, Chase AJ, Baker AH, et al. Inhibition of transcription factor NF-kappaB reduces matrix metalloproteinase-1, -3 and -9 production by vascular smooth muscle cells[J]. *Cardiovasc Res*, 2001, 50(3):556-565.
- [34] Nagumo Y, Kandori S, Tanuma K, et al. PLD1 promotes tumor invasion by regulation of MMP-13 expression via NF- κ B signaling in bladder cancer [J]. *Cancer Lett*, 2021, 511:15-25.
- [35] de Almeida L, Thode H, Eslambolchi Y, et al. Matrix metalloproteinases: from molecular mechanisms to physiology, pathophysiology, and pharmacology [J]. *Pharmacol Rev*, 2022, 74(3):712-768.
- [36] Jabłońska-Trypuć A, Matejczyk M, Rosochacki S. Matrix metalloproteinases (MMPs), the main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs [J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2016, 31(sup1):177-183.
- [37] Shi LL, Ma J, Deng YK, et al. Cold-inducible RNA-binding protein contributes to tissue remodeling in chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *Allergy*, 2021, 76(2):497-509.