

肺表面活性蛋白 D 与 IL-16 在变应性鼻炎及鼻息肉中的表达和意义

孟令浩¹ 耿曼英¹ 闫保星¹ 卢星¹

[摘要] 目的:检测肺表面活性蛋白 D(SP-D)及 IL-16 在变应性鼻炎鼻黏膜组织和鼻息肉组织中的表达情况,探讨 SP-D 及 IL-16 在变应性鼻炎和鼻息肉发病中的作用及意义。方法:采用免疫组织化学方法分别检测 15 例鼻中隔偏曲伴变应性鼻炎患者下鼻甲黏膜组织(变应性鼻炎组)、15 例鼻息肉组织(鼻息肉组)和 15 例下鼻甲黏膜组织(对照组)中 SP-D 及 IL-16 表达。结果:SP-D、IL-16 在 3 组中均有表达,但在变应性鼻炎组和鼻息肉组的表达均明显高于对照组(均 $P < 0.01$);SP-D 和 IL-16 在变应性鼻炎组和鼻息肉组中的表达相比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:SP-D 及 IL-16 在正常组织和病变组织中均有表达。SP-D 可能参与了变应性鼻炎和鼻息肉的炎症反应过程。IL-16 是变应性鼻炎和鼻息肉病变中重要的嗜酸粒细胞趋化因子,并增强了嗜酸粒细胞的局部作用,参与了变应性鼻炎和鼻息肉的病变过程。

[关键词] 肺表面活性蛋白 D;白介素 16;鼻炎,变应性;鼻息肉

[中图分类号] R765.21;R765.25 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-1781(2013)05-0233-04

Expression and significance of pulmonary surfactant protein D and IL-16 in allergic rhinitis and nasal polyps

MENG Linghao GENG Manying YAN Baoxing LU Xing

(Department of Otolaryngology, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, 450014, China)

Corresponding author: GENG Manying, E-mail: manying66@126.com

Abstract Objective: To detect the expression and distribution of the lung surfactant protein D (surfactant protein D, SP-D) and IL-16 in nasal mucosa of allergic rhinitis and nasal polyps, and then probe into their significance in the pathology of allergic rhinitis and nasal polyps. **Method:** Fifteen cases of allergic rhinitis, fifteen cases of nasal polyps and fifteen cases of inferior turbinate mucosa were studied to detect the expression of SP-D and IL-16 by immunohistochemistry method. **Result:** The expression of SP-D and IL-16 in allergic rhinitis and nasal polyps were dramatically higher in controls ($P < 0.01$). There was no remarkable difference in the expression of SP-D and IL-16 between allergic rhinitis and nasal polyps ($P > 0.05$). **Conclusion:** Both normal tissue and diseased tissue express SP-D and IL-16. SP-D is likely to play key roles in the inflammatory reaction process of allergic rhinitis and nasal polyps. IL-16 is an important eosinophil chemokine in the process of allergic rhinitis and nasal polyps, and it can also enhance the local role of eosinophils, thus it can involve in the process of allergic rhinitis and nasal polyps disease.

Key words surfactant protein D; interleukin-16; rhinitis, allergic; nasal polyps

肺表面活性蛋白 D(surfactant protein D, SP-D)为 4 种肺表面活性蛋白之一,首先在呼吸系统中被发现,在肺部起重要的免疫防御作用。许多证据表明 SP-D 可下调超敏反应和炎症反应,并在变态反应性炎症中起重要作用。近来有少数国外实验室发现 SP-D 在鼻黏膜上有表达,这使其在上呼吸道炎症(如慢性鼻-鼻窦炎、变应性鼻炎等)中的作用机制受到越来越广泛的重视。IL-16 作为多种免疫细胞的趋化因子,广泛参与机体的炎症反应,并且与过敏反应、自身免疫系统疾病等密切相关。随着对 IL-16 在哮喘、自身免疫疾病等疾病研究中认识的不断深化,它在诱导炎症和免疫调节方面受到国内外研究者越来越多的关注。然而,SP-D 和 IL-16

在变应性鼻炎和鼻息肉中的表达情况以及二者间是否存在相互作用笔者却鲜见国内外报道。本文运用免疫组织化学方法检测 SP-D 和 IL-16 的表达及分布情况,探讨二者在变应性鼻炎和鼻息肉发病中的作用及意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料

所有组织标本均来自 2011-08-2012-03 期间在我科住院的患者。变应性鼻炎组 15 例,来源于鼻中隔偏曲伴变应性鼻炎患者的部分下鼻甲组织标本,男 8 例,女 7 例;年龄 16~52 岁。本组所有患者均符合 2009 年武夷山会议变应性鼻炎的诊断标准^[1]。鼻息肉组 15 例,鼻内镜下鼻窦手术中取自患者中鼻道息肉组织,术后均经病理检查确诊为鼻息肉,男 10 例,女 5 例;年龄 19~58 岁。对照组 15 例,为鼻中隔偏曲伴下鼻甲肥大患者,术前均经

¹ 郑州大学第二附属医院耳鼻咽喉科(郑州,450014)
通信作者:耿曼英, E-mail: manying66@126.com

其同意而行双下鼻甲部分切除术,术后采集部分下鼻甲组织标本,男 9 例,女 6 例;年龄 17 ~ 55 岁。入选的 3 组患者均排除其他全身性疾病,术前 4 周未使用糖皮质激素、抗组胺药、抗生素等药物治疗。上述标本离体后经 10% 多聚甲醛固定,常规脱水,石蜡包埋,组织切片。

试剂及仪器:兔抗人 SP-D 单克隆抗体及兔抗人 IL-16 单克隆抗体(美国 Santa Cruz Biotech 公司),免疫组织化学 SP9001 试剂盒及 DAB 显色试剂盒(北京中杉生物工程公司)。

1.2 方法

常规苏木精-伊红染色。

切片脱蜡至水,PBS 洗 3 次,每次 5 min。柠檬酸抗原修复 10 min,自然冷却。免疫组织化学染色(SP 法)参照试剂盒说明书依次进行,其中一抗 SP-D 和 IL-16 用 PBS 以 1:100 的浓度稀释,DAB 显色,苏木精复染,脱水,透明,中性树胶封片。用 PBS 代替一抗作阴性对照,以已知的阳性切片作为阳性对照。

1.3 结果判定及统计学分析

苏木精-伊红染色:观察嗜酸粒细胞浸润情况。嗜酸粒细胞细胞核呈蓝色单或双核,细胞质则为粉红色。免疫组织化学检测:阳性细胞为棕黄色。每张切片随机选择 5 个视野($\times 400$),采用 Biosens Digital Imaging System v1.6 分析系统分别测量所有 SP-D 及 IL-16 阳性细胞的吸收度(A 值),取平均值进行统计学分析。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件包分析实验数据,检测结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 苏木精-伊红染色结果

变应性鼻炎组及鼻息肉组均可见以嗜酸粒细胞为主的炎细胞浸润,黏膜下部分毛细血管扩张及腺体增生。对照组未见上皮增生或化生,少见嗜酸粒细胞浸润。

2.2 免疫组织化学结果

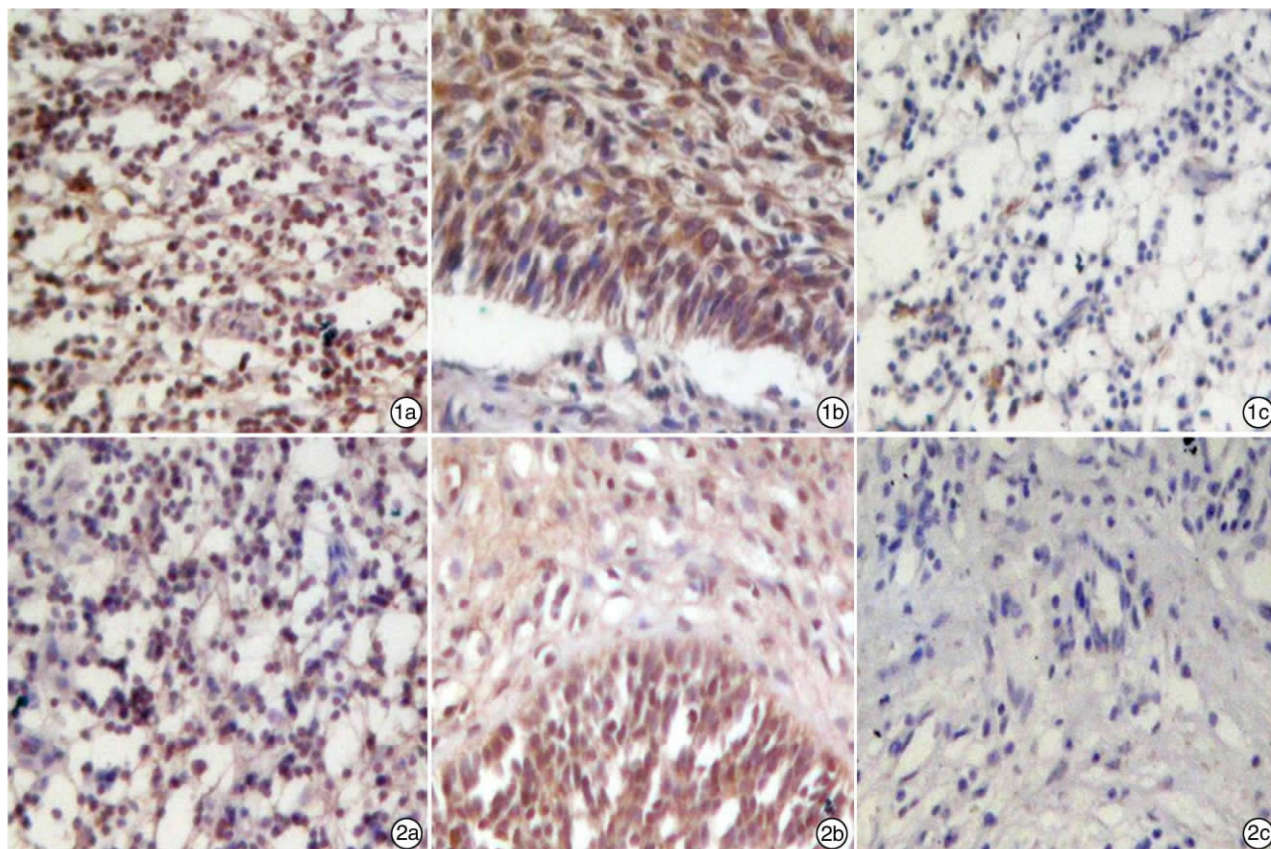
SP-D 在变应性鼻炎组主要表达于细胞质中,以鼻黏膜上皮层的纤毛上皮细胞及黏膜下腺上皮细胞、炎性细胞多见(图 1a);在鼻息肉组主要表达于细胞质中,但多集中在上皮及腺体血管周围,以浸润的炎性细胞中多见(图 1b);对照组仅见弱阳性表达,多散在分布于间质中(图 1c)。IL-16 在变应性鼻炎组主要表达于细胞质中,以鼻黏膜下腺体细胞和浸润的各种炎细胞为主(图 2a);同样在鼻息肉组以细胞质中为主,但以上皮层或上皮下层多见(图 2b);而对照组少见阳性表达(图 2c)。

SP-D 在变应性鼻炎组、鼻息肉组及对照组中的阳性表达(A 值)分别为 167.69 ± 4.79 、 164.04 ± 4.50 及 95.91 ± 5.61 ;IL-16 在以上 3 组中的阳性表达(A 值)分别为 172.07 ± 3.62 、 170.37 ± 3.31 及 105.12 ± 4.42 ;SP-D 和 IL-16 在变应性鼻炎组、鼻息肉组中的阳性表达均高于对照组(均 $P < 0.01$),但 2 者在变应性鼻炎组和鼻息肉组中的表达相比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

由于上下呼吸道在解剖学上是连续性的,黏膜表面的上皮在组织学上是一致的,均为假复层柱状纤毛上皮,故近年来有关上下呼吸道炎症性疾病的一致性和相关性正在成为研究的热点,“同一气道,同一疾病”的观念已被越来越多的关注。王向东等^[2]以卵清蛋白致敏并激发制成变应性鼻炎和变应性哮喘小鼠模型,证明了上下呼吸道炎症反应具有一致性,变应原反复激发上呼吸道可引起下呼吸道炎症改变和功能减退。SP-D 具有维持肺泡表面的稳定性和在肺组织局部的免疫作用,如通过调理吞噬、结合变应原,与多种免疫细胞分子相互作用来调节肺部急慢性炎症性疾病。近年来,SP-D 与变应性疾病的关系及其在变应性疾病发病过程中的作用逐渐受到国内外学者的重视。Schaub 等^[3]研究发现,SP-D 缺失的小鼠表现出增强的过敏反应,认为 SP-D 通过调节适应性淋巴细胞的免疫反应,在过敏性炎症中发挥重要作用。这提示 SP-D 参与抗原致敏及变态反应发生的调节。Ooi 等^[4]研究发现,SP-D 在鼻黏膜腺体细胞的导管上皮管腔及导管层强阳性表达,认为 SP-D 是由鼻黏膜腺体细胞分泌的。本研究证实 SP-D 在鼻黏膜组织中有表达,但在变应性鼻炎组和鼻息肉组中的表达高于对照组。结合国内外相关文献和本研究,可认为当呼吸道黏膜表面受到变应原、病毒或细菌等致病因素攻击时,SP-D 可能通过促进产生促炎因子来抑制炎症细胞反应,大量动员并局部聚集促炎因子,达到维持炎症环境的作用。这种作用可使 SP-D 在鼻黏膜局部和息肉组织中的阳性表达增加,提示 SP-D 可能参与了变应性鼻炎和鼻息肉的炎症反应过程。

IL-16 是一种前炎症细胞因子,具有促炎和免疫调节作用,可由多种细胞合成、分泌;作为 T 细胞趋化剂于 1982 年被首次报道。Nicoll 等^[5]发现在 I 型变态反应早期即可产生的 IL-16 与其受体结合,诱导嗜酸粒细胞、T 淋巴细胞等炎症细胞的趋化及活化,导致局部形成炎症反应;即 IL-16 参与 I 型变态反应极早期调节,并且这种调节早于



1a、2a: 变应性鼻炎组; 1b、2b: 鼻息肉组; 1c、2c: 对照组

图1 SP-D的表达 苏木精-伊红染色 ×200; 图2 IL-16的表达 苏木精-伊红染色 ×200。

IL-3、IL-4、IL-5 等细胞因子。陈建军等^[6]采用酶联免疫吸附实验法测定变应性鼻炎患者血清中IL-16的浓度显著超过正常对照组,并认为IL-16与变应性鼻炎患者的I型变态反应密切相关。Akiyama等^[7]发现IL-16可诱导CD4+T淋巴细胞的选择性迁移并参与变应性鼻炎等炎症性疾病的进程。在本研究中,苏木精-伊红染色显示以嗜酸粒细胞为主的大量炎细胞浸润在变应性鼻炎组和鼻息肉组尤为突出,而对照组仅有少量淋巴细胞浸润;并且免疫组织化学检测显示IL-16在变应性鼻炎组和鼻息肉组高表达,在对照组仅少量阳性表达。结合上述文献,可认为在变应性鼻炎发病过程中,IL-16通过激活CD4+T细胞导致IL-4、IL-5和GM-CSF等炎性细胞因子产生,浸润的嗜酸粒细胞也被激活,这些致炎因素损害鼻黏膜上皮,释放并产生细胞因子致使炎症形成。嗜酸粒细胞的浸润是多数鼻息肉病理生理学表现的重要特点,其能够合成、释放多种重要的炎性因子和调节细胞因子,如粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、IL-3、IL-8等^[8];而IL-16通过直接或间接激活CD4+T细胞引起嗜酸粒细胞的迁徙和浸润,因此认为IL-16可能通过嗜酸粒细胞参与了鼻息肉的形成过程。

SP-D在鼻黏膜组织中表达并参与炎症形成,

将来可在临床上应用外源性SP-D或人工重组的SP-D来治疗上、下呼吸道的变应性疾病及慢性炎症性疾病^[9]。IL-16通过多种机制参与变应性鼻炎及鼻息肉的病变过程,应用糖皮质激素或抗组胺药物可明显减轻相关症状^[7]。本研究中SP-D和IL-16在变应性鼻炎组中的阳性表达均稍高于鼻息肉组,但差异无统计学意义。这表明变应性炎症反应与鼻息肉发病之间的联系还需要进一步的研究来证实。

参考文献

- [1] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会鼻科组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 变应性鼻炎诊断和治疗指南(2009年,武夷山) [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2009,44(13):977-978.
- [2] 王向东,韩德民,周兵,等. 上下呼吸道炎症反应相关性研究 [J]. 中华耳鼻咽喉科杂志,2003,8(4):247-250.
- [3] SCHAUB B, WESTLAKE R M, HE H, et al. Surfactant protein D deficiency influences allergic immune responses [J]. Clin Exp Allergy, 2004, 34: 1819-1826.
- [4] OOI E H, WORMALD P J, CARNEY A S, et al. Surfactant protein D expression in chronic rhinosinusitis patients and immune responses in vitro to aspergillus and alternaria in a nasal explant model [J]. Laryngoscope, 2007, 117: 51-57.

鼻窦低分化神经内分泌癌 6 例临床分析

徐丽¹ 关兵¹ 彭新¹ 徐英¹ 王莹¹ 吴晶涛²

【摘要】 目的: 探讨鼻窦低分化神经内分泌癌的临床特点,CT、MRI 表现及治疗方法。**方法:** 回顾性分析 6 例鼻窦低分化神经内分泌癌患者的资料,术前常规行 CT、MRI 检查。1 例筛窦大细胞癌患者病变累及颅内,直接转入肿瘤科放疗;余 5 例患者均在全身麻醉下行鼻内镜下肿瘤切除术,术后行放疗。**结果:** 病理报告示 2 例为大细胞型低分化神经内分泌癌,其余 4 例为小细胞型低分化神经内分泌癌。1 例在肿瘤科治疗的患者现带瘤生存 2 个月,随访中。行手术治疗的 5 例患者中 1 例术后 4 个月复发死亡,1 例失访,其余 3 例目前均未复发。**结论:** 鼻窦低分化神经内分泌癌虽表现为恶性,但早发现、早诊断及综合治疗是改善该病预后的重要方法及手段。病变范围较局限的鼻窦低分化神经内分泌癌鼻内镜下手术有效、安全、微创。

【关键词】 神经内分泌肿瘤;鼻窦;内镜术

【中图分类号】 R739.6 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1001-4781(2013)05-0236-03

Analysis on 6 cases with nasal neuroendocrine carcinoma

XU Li¹ GUAN Bing¹ PENG Xin¹ XU Ying¹ WANG Ying¹ WU Jingtao²

(¹Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Clinical College of Yangzhou University, Yangzhou, 225001, China; ²Department of Medical Imaging, Clinical College of Yangzhou University)

Corresponding author: GUAN Bing, E-mail: aliceguan0685@ sina. com

Abstract Objective: To investigate the clinical features, the CT, MRI features and therapeutic strategy of nasal neuroendocrine carcinoma(NEC). **Method:** A retrospective study was carried out on 6 cases of NEC. 2 were female and 4 were male. Routine preoperative CT and MRI examination were performed. In one case, the tumor had invaded the brain and then was treated in department of oncology. Five cases were undertaken tumor resection under nasal endoscope, and combined with postoperative chemoradiation therapy. **Result:** The postoperative pathological report of 1 cases was large cell type, the remaining 4 cases were small cell type. One case treated in department of oncology had lived for 2 month with tumor in his body. One cases relapsed and died at 4 month after postoperation, 1 case was lost and 3 case did not relaps till now. **Conclusion:** NEC of paranasal sinuses is malignant, but early detection, early diagnosis and treatment can improve the prognosis of this disease. For limited lesion of NEC, nasal endoscopic operation is an effective, safe and minimally injury method.

Key words neuroendocrine carcinoma; nasal sinuses; endoscopy

神经内分泌肿瘤具有合成、贮存和分泌激素的功能,存在于人体各部位,而分泌的激素暂时未能确定者称为神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC)。

头颈部 NEC 主要发生于喉部^[1],原发于鼻窦者少见。鼻窦低分化神经内分泌癌(poorly differentiated neuroendocrine carcinoma, PNEC) 少见,1965 年 Raychowdhuri 首次报道尸检发现 1 例筛窦 PNEC。随着临床病理学及影像学的发展,鼻窦 PNEC 的诊断率不断提高,本文回顾性分析

¹扬州大学临床医学院耳鼻咽喉-头颈外科(江苏扬州, 225001)

²扬州大学临床医学院医学影像科

通信作者:关兵, E-mail: aliceguan0685@ sina. com

- [5] NICOLL J, CRUIKSHANK W W, BRAZER W, et al. Identification of domains in IL-16 critical for biological activity [J]. J Immunol, 1999, 163: 1827 - 1832.
- [6] 陈建军, 孔维佳, 周月, 等. IL-10, 12, 13, 16 在变应性鼻炎及血管运动性鼻炎患者血清中的表达 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2007, 21(20): 913 - 915.
- [7] AKIYAMA K, KARAKI M, KOBAYASHI R, et al. IL-16 variability and modulation by antiallergic drugs in a murine experimental allergic rhinitis model [J]. Int Arch Allergy Immunol, 2009, 149: 315 - 322.

- [8] 邓玉琴, 左晶晶, 陶泽璋, 等. 肺表面活性蛋白 A 在变应性鼻炎鼻黏膜及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, 2009, 23(14): 642 - 645.
- [9] LIN K W, JEN K Y, SUAREZ C J, et al. Surfactant protein D mediated decrease of allergen-induced inflammation is dependent upon CTLA4 [J]. J Immunol, 2010, 184: 6343 - 6349.

(收稿日期: 2012-07-17)