

DOI:10. 11798/j. issn. 1007-1520. 201905018

· 临床报道 ·

鼻息肉伴变应性鼻炎患者白细胞介素水平与鼻息肉复发的关系研究

陈 佳

(成都市第二人民医院耳鼻咽喉科,四川 成都 610017)

摘 要: **目的** 研究鼻息肉伴变应性鼻炎患者白细胞介素水平与鼻息肉复发的关系,进一步阐明其发病机制,为临床防治提供参考。**方法** 选取成都市第二人民医院耳鼻咽喉科行鼻内镜手术治疗的鼻息肉伴变应性鼻炎手术后,根据鼻息肉有无复发,将患者分为未复发组和复发组,未复发组患者 20 例(A 组),复发组患者 20 例(B 组),另将鼻中隔偏曲伴下鼻甲肥大患者 20 例设为对照组。术前、术后 1 周各组患者均抽取空腹静脉血检测白细胞介素-8(interleukin-8,IL-8)、白细胞介素-16(interleukin-16,IL-16)、白细胞介素-17(interleukin-17,IL-17)水平,鼻息肉切除术中保留息肉头端组织,对照组患者术中取部分下鼻甲黏膜组织,采用免疫组织化学方法(SP 法)检测 IL-8、IL-16、IL-17 表达。采用 Pearson 多重线性分析 IL-8、IL-16、IL-17 水平与伴变应性鼻炎的鼻息肉复发患者的相关性。**结果** 术前 A、B 组血清 IL-8、IL-16、IL-17 水平均高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。术后 A、B 组血清 IL-8、IL-16、IL-17 较术前明显降低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。B 组术后 IL-8、IL-17 水平明显高于对照组及 A 组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。术后 1 周 B 组鼻息肉组织中 IL-8、IL-16、IL-17 中、强阳性表达率分别为 60.0%、75.0% 和 80.0%,明显高于 A 组的 45.0%、50.0% 和 60.0%,差异具有统计学意义($P<0.05$)。A 组和 B 组鼻息肉组织中 IL-8、IL-16、IL-17 中、强阳性表达率均高于对照组的 0.0%、0.0% 和 0.0%,差异有统计学意义($P<0.05$)。IL-8、IL-16、IL-17 与伴变应性鼻炎鼻息肉的发生呈正相关($r=0.716、0.917、0.903,P$ 均 = 0.000);与鼻息肉复发呈正相关($r=0.527、0.763、0.842,P=0.014、0.000、0.000$)。**结论** 伴变应性鼻炎鼻息肉患者的血清与鼻息肉组织中白细胞介素水平和表达明显升高,息肉组织中白细胞介素高表达与复发呈正相关,提示应采取有效措施消除局部炎症,降低鼻息肉的复发率。

关 键 词: 变应性鼻炎;鼻息肉;白细胞介素;复发;关系

中图分类号:R765.21

Study on the relationship between interleukin level and nasal polyp recurrence in nasal polyps with allergic rhinitis

CHEN Jia

(Department of Otolaryngology, the Second People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610017, China)

Abstract: **Objective** To study the relationship between interleukin level and nasal polyp recurrence in patients with allergic rhinitis and nasal polyps, and to further clarify its pathogenesis, so as to provide reference for clinical prevention and treatment. **Methods** Sixty patients of nasal polyp patients with allergic rhinitis were selected as the study subjects, which were treated with nasal endoscopic surgery in the department of otolaryngology of the second people's hospital of chengdu. According to the postoperative recurrence of nasal polyps, patients were divided into without relapse group (group A) 20 cases and with recurrence group (group B) 20 cases. In addition, 20 patients with deviated nasal septum accompanied by hypertrophy of inferior turbinate were set as the control group. Preoperative and postoperative 1 week each patient needs extracting fasting venous blood detection of interleukin 8 (interleukin-8, IL-8), interleukin-16 (interleukin-16, IL-16) and interleukin-17 (interleukin-17, IL-17). In nasal polypectomy, the front tissues of the polyp were preserved. The IL-8, IL-16 and IL-17 expressions of the inferior turbinate mucosa tissues taken intraoperatively in the control group were detected by immunohistochemical method (SP). Pearson multiple linear analysis was performed to

determine the correlation between IL-8, IL-16 and IL-17 levels and recurrence of nasal polyps with allergic rhinitis. **Results**

The IL-8, IL-16 and IL-17 levels of preoperative serum of group A and B were higher than those of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The IL-8, IL-16 and IL-17 levels of postoperative serum of group A and B were significantly reduced, which were compared with those of the preoperation, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The positive rates of IL-8, IL-16 and IL-17 expressions were 60.0%, 75.0% and 80.0% respectively in group B tissues, which were significantly higher than that of 45.0%, 50.0% and 60.0% in group A tissues, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The moderate-strong positive rates of IL-8, IL-16 and IL-17 expressions in the nasal polyp tissues of group A and B were higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The expressions of IL-8, IL-16 and IL-17 were positively correlated with the occurrence of nasal polyps with allergic rhinitis ($r = 0.716, 0.917, 0.903; P = 0.000, 0.000, 0.000$); There was a positive correlation with the recurrence of nasal polyps ($r = 0.527, 0.763, 0.842; P = 0.014, 0.000, 0.000$).

Conclusion The interleukin levels of serum and the interleukin expressions of nasal polyps tissues were significantly increased, and high interleukin expressions of nasal polyps tissues was positively correlated with recurrence of nasal polyps. The data suggested that effective measures should be taken to eliminate local inflammation and reduce the recurrence rate of nasal polyp.

Keywords: Allergic rhinitis; Nasal polyps; Interleukin; Recurrence; Relationship

鼻息肉是鼻腔鼻窦黏膜的常见病,常继发于变应性鼻炎^[1],目前病因仍不明确,多数观点认为是在多种致病因素作用下,在局部微环境控制下鼻腔和鼻黏膜发生的慢性持续性炎性病变,可能与变态反应性因素有关^[2]。变应性鼻炎患者并发鼻息肉经鼻喷激素或鼻内镜治疗后效果较好,但15%~40%的患者复发^[3],因此研究变应性鼻炎患者鼻息肉复发的影响因素,对防治鼻息肉复发,阐明其发病机制有积极的意义。本研究采用免疫组织化学方法(SP法)检测变应性鼻炎鼻息肉患者与单纯鼻中隔偏曲伴下鼻甲肥大患者的部分下鼻甲黏膜组织中白细胞介素水平,探讨其与变应性鼻炎患者鼻息肉复发的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

经医院医学伦理委员会批准,选取3组患者作为研究对象,根据鼻息肉伴变应性鼻炎患者术后复查结果将患者分为复发组和未复发组,未复发组(A组)20例,男12例,女8例;年龄19~62岁,中位年龄36.7岁。复发组(B组)20例,男11例,女9例;年龄18~59岁,中位年龄34.2岁。A、B组患者行鼻内镜下鼻息肉切除术。同期将单纯鼻中隔偏曲伴下鼻甲肥大患者20例设为对照组,其中男12例,女8例;年龄18~60岁,中位年龄35.9岁。A、B组患者均符合武夷山会议2009年制定的变应性鼻炎诊断标准^[4],排除入组前4周应用过抗组胺药物或激素治疗史者、合并支气管哮喘及其他系统严重病变者。对照组排除有变应性鼻炎、鼻息肉史及鼻黏膜

有明显病变患者。各组患者年龄、性别构成差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 检测方法

1.2.1 组织标准检测 试剂为兔抗人白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)、白细胞介素-16(interleukin-16, IL-16)、白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)单克隆抗体和免疫组织化学SP9000试剂盒均购自北京博奥森生物技术有限公司,DAB显色盒购自博士德公司。A、B两组患者于鼻内镜下鼻息肉切除术中保留息肉头端组织,对照组患者行鼻中隔矫正术中取部分下鼻甲黏膜组织。采用SP法,先制成石蜡块,切片(厚度5 μm)并染色,防脱片载玻片捞片,置于60 $^{\circ}\text{C}$ 烤箱烘烤30 min,二甲苯脱蜡后梯度酒精脱水。严格按SP试剂说明书操作。于显微镜下观察,背景下出现特异性棕黄色或棕褐色颗粒者为阳性,观察阳性细胞的表达部位,每张玻片双盲法随机选择10个阳性细胞数较多的视野($\times 100$)计数,计算阳性细胞占总细胞数的百分比,取平均值评价。

1.2.2 结果判定 对阳性细胞数和染色深浅评分,无阳性细胞计0分,阳性细胞占总细胞数 $\leq 25\%$ 计1分,26%~50%计2分, $> 50\%$ 计3分;细胞无着色计0分,浅棕色计1分,棕褐色计2分,深棕褐色计3分;评分0~1分为阴性(-),2分为弱阳性(+),3~4分为中阳性(++),5~6分为强阳性(+++)^[5]。

1.2.3 血清检测 试剂盒均购自北京北方生物技术有限公司。患者术前抽取空腹静脉血3 ml,3 000 r/min离心5 min,分离血清,采用放射免疫法检测血清IL-8、IL-16、IL-17水平。

1.3 观察指标

术前、术后1周抽取空腹静脉血检测血清IL-8、IL-16、IL-17水平;比较各组鼻组织中IL-8、IL-16、IL-17表达水平。

1.4 统计学方法

应用SPSS 13.0统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,方差不齐采用秩和检验,计数资料采用 χ^2 检验,等级组间比较采用Wann-Whitney秩和检验,采用Pearson多重线性相关性分析,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清IL-8、IL-16、IL-17水平比较

术前A组和B组血清IL-8、IL-16、IL-17水平均

高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。术后1周A、B组血清IL-8、IL-16、IL-17较术前明显降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。B组术后1周IL-8、IL-17水平明显高于对照组、A组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。详见表1。

2.2 各组鼻组织中术后1周IL-8、IL-16、IL-17表达

B组鼻息肉组织中IL-8、IL-16、IL-17中、强阳性表达率分别为60.0%、75.0%和80.0%,明显高于A组的45.0%、50.0%和60.0%,差异具有统计学意义($P < 0.05$),详见图1。A组和B组鼻息肉组织中IL-8、IL-16、IL-17中、强阳性表达率均高于对照组的0.0%、0.0%和0.0%,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。详见表2、3。

表1 术前术后各组血清IL-8、IL-16、IL-17水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-8(μg/ml)		IL-16(ng/L)		IL-17(pg/ml)	
		术前	术后	术前	术后	术前	术后
A组	20	8.04±1.37 [△]	2.18±0.42 [*]	116.74±27.48 [△]	96.42±19.81 [*]	17.32±3.18 [△]	4.96±0.89 [*]
B组	20	6.36±1.19 [△]	4.68±0.73 ^{*▲△}	123.46±20.81 [△]	97.11±16.84 [*]	16.28±2.36 [△]	7.63±0.82 ^{*▲△}
对照组	20	1.32±0.28	1.36±0.21	88.72±13.43	88.11±12.69	2.07±0.32	2.11±0.35

注:和术前比较,^{*} $P < 0.05$;和对照组比较,[△] $P < 0.05$;和A组比较,[▲] $P < 0.05$

表2 各组鼻组织术后1周IL-8、IL-16表达情况 [例(%)]

组别	例数	IL-8				IL-16			
		-	+	++	+++	-	+	++	+++
A组	20	2(10.0)	9(45.0)	5(25.0)	4(20.0)	2(10.0)	8(40.0)	6(30.0)	4(20.0)
B组	20	1(5.0)	7(35.0)	9(45.0)	3(15.0)	1(5.0)	4(20.0)	8(40.0)	7(35.0)
对照组	20	18(90.0)	2(10.0)	0(0.0)	0(0.0)	17(85.0)	3(15.0)	0(0.0)	0(0.0)

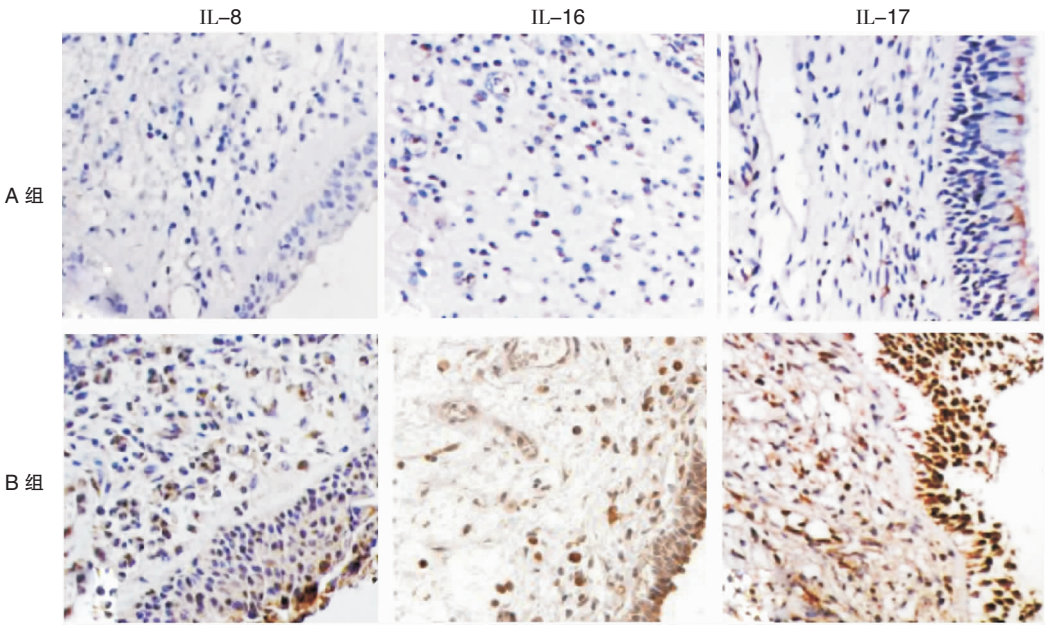


图1 两组鼻息肉组织中IL-8、IL-16、IL-17的表达率 (SP ×100)

表 3 各组鼻组织术后 1 周 IL-17 表达情况 [例(%)]

组别	例数	-	+	++	+++
A 组	20	1(5.0)	7(35.0)	6(30.0)	6(30.0)
B 组	20	0(0.0)	4(20.0)	6(30.0)	10(50.0)
对照组	20	18(90.0)	2(10.0)	0(0.0)	0(0.0)

2.3 相关性分析

IL-8、IL-16、IL-17 与变应性鼻炎鼻息肉发生呈正相关,与鼻息肉复发呈正相关。详见表 4。

表 4 白细胞介素与变应性鼻炎鼻息肉复发的 Pearson 相关性分析

参数	鼻息肉		鼻息肉复发	
	r	P	r	P
IL-8	0.716	0.000	0.527	0.014
IL-16	0.917	0.000	0.763	0.000
IL-17	0.903	0.000	0.842	0.000

3 讨论

变应性鼻炎是临床常见的鼻黏膜非感染性慢性炎症性疾病,主要由 IgE 介导,嗜酸性粒细胞、淋巴细胞和肥大细胞等多种炎性细胞参与的鼻黏膜特异性炎症反应,其典型特征为炎性细胞浸润和释放炎性介质^[6-7]。目前变应性鼻炎的发病机制尚未完全阐明,临床表现为多量清水样鼻涕及阵发性喷嚏为主,鼻内镜检查可见固有层结缔组织结构和胶原纤维排列紊乱,上皮层炎症改变,纤维结缔组织和黏膜腺体增生或破坏,炎症细胞浸润等。近年来,变应性鼻炎的发病率持续上升,我国大中城市人群的初步调查显示,成人平均患病率高达 11%^[8-9]。

变应性鼻炎患者易继发鼻息肉,且手术或激素等药物治疗后容易复发,探讨其发病和复发机制对临床防治有指导意义。最新研究发现,变应性鼻炎患者并发鼻息肉最具特征的病理变化是嗜酸性粒细胞浸润,认为以嗜酸性粒细胞为代表的炎性细胞活化和聚集可能是鼻息肉发生和复发的始动因子^[10]。有研究显示,鼻息肉的复发与嗜酸性粒细胞浸润程度呈正相关,嗜酸性粒细胞浸润程度越高,鼻息肉越容易复发^[11]。同时活化的嗜酸性粒细胞可分泌白细胞介素等细胞因子,促使了炎症反应的进展和持续。这一发现使鼻息肉的发病机制研究有了重要突破。国内有研究分析了鼻息肉的变应性因素,认为鼻息肉与变应性鼻炎的炎性反应过程相似^[12]。

白细胞介素是在免疫细胞或白细胞间相互作用

的淋巴因子,在人体中通过信息传递,调节和激活免疫细胞,介导 B、T 细胞分化、增殖及活化,来发挥免疫调节功能,其在炎症反应中起重要作用。其中 IL-8 是一种促炎症性细胞因子,对中性粒细胞有强烈的趋化作用。IL-16 存在于多种细胞中,是一种 T 淋巴细胞和前炎症细胞因子趋化剂,可调节细胞间信息传递,影响气道上皮细胞及多种免疫细胞生长、增殖和分化。IL-17 是一种同源二聚体蛋白,具有促炎症性反应作用,可诱导机体局部产生促炎细胞因子和趋化因子^[13]。本研究结果显示,术前 A、B 两组患者血清 IL-8、IL-16、IL-17 水平均高于对照组,差异具有统计学意义。术后 A、B 组血清 IL-8、IL-16、IL-17 较术前明显降低,差异具有统计学意义。说明病灶切除后鼻腔毛细血管内皮细胞的通透性明显改善,从而使炎性细胞的浸润与释放得到抑制,炎症反应明显减轻。B 组术后 IL-8、IL-17 水平明显高于对照组、A 组,差异具有统计学意义。说明血清白细胞介素水平对复发有一定的预测价值。

A、B 两组患者鼻息肉组织中 IL-8、IL-16、IL-17 中、强阳性表达率均高于对照组,差异具有统计学意义。且 B 组患者鼻息肉组织中 IL-8、IL-16、IL-17 中、强阳性表达率均高于 A 组,差异具有统计学意义。说明鼻息肉组织中大量 IL-8、IL-16、IL-17 聚焦,且复发患者表达水平更高,说明变态反应引起的炎症反应可导致鼻息肉的发生和复发。相关性分析显示,IL-8、IL-16、IL-17 与变应性鼻炎鼻息肉发生呈正相关;与鼻息肉复发呈正相关。说明炎症反应是鼻息肉发生和复发的重要原因。分析白细胞介素高表达易导致鼻息肉复发的原因,可能是变应性鼻炎属 I 型变态反应,鼻腔位于呼吸道起始部位,病原微生物和特异性抗原刺激引起的变态反应首先作用于鼻腔黏膜,导致相关白细胞介素水平升高,其中 IL-16 最先升高,诱导 CD4 + T 细胞释放多种致炎因子,导致淋巴细胞、中性粒细胞和嗜酸性粒细胞等激活并聚集于炎症部位,致鼻腔黏膜局限性充血水肿;进一步刺激 IL-8、IL-17 等炎症因子的产生和释放,加重鼻腔黏膜炎症反应程度,促进鼻息肉的发生和复发。因此可采用激素或抗生素药物抑制白细胞介素活性,可能对预防鼻息肉复发有一定的作用。

参考文献:

[1] Şimsek E, Erel O, Bicer CK, et al. A novel method for determining the relation between nasal polyposis and oxidative stress; the

thiol/disulphide homeostasis [J]. Acta Otolaryngol, 2016, 136 (11): 1180-1183.

[2] 李艳平,张爱贤,董金霞,等. 炎性因子与过敏性鼻炎鼻息肉复发的关系[J]. 现代仪器与医疗,2017,23(2):87-89.

Li YP, Zhang AX, Dong JX, et al. The Relationship between inflammatory factors and the recurrence of allergic rhinitis and nasal polyps [J]. Modern Instruments & Medical Treatment, 2017, 23 (2):87-89.

[3] 柳佳丽,罗英,万俊,等. 白细胞介素-9 在慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉中的表达及意义[J]. 实用医学杂志,2014,30(15): 2515-2516.

Liu JL, Luo Y, Wan J, et al. The expression and significance of interleukin-9 in chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. The Journal of Practical Medicine,2014,30(15):2515-2516.

[4] 赵印英. 中西医结合治疗过敏性鼻炎的临床观察[J]. 河北医药,2014,36(20):3156-3158.

Zhao YY. Clinical observation on the treatment of allergic rhinitis with integrated Chinese and western medicine [J]. Hebei Medical Journal,2014,36(20):3156-3158.

[5] 范京国. 中西医结合治疗过敏性鼻炎 96 例疗效分析[J]. 中国中医药科技,2014,21(2):209-210.

Fan JG. Clinical analysis of 96 cases of allergic rhinitis treated by integrated traditional Chinese and western medicine[J]. Chinese Journal of Traditional Medical Science and Technology, 2014, 21 (2):209-210.

[6] 王明婧. 盐酸氮卓斯汀鼻喷剂联合地氯雷他定治疗过敏性鼻炎 40 例[J]. 中国药业,2015,24(17):88-90.

Wang MJ. Azelastine hydrochloride nasal spray combined with desloratadine for treating allergic rhinitis in 40 cases[J]. China Pharmaceuticals,2015,24(17):88-90.

[7] 王成硕,娄鸿飞,孟一帆,等. 组织嗜酸粒细胞增多对慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉复发的预测价值研究[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2016,51(4):268-272.

Wang CS, Lou HF, Meng YF, et al. Predictive significance of tissue eosinophilia for nasal polyp recurrence[J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery,2016,51(4):268-272.

[8] Bachert C, Zhang L, Gevaert P. Current and future treatment options for adult chronic rhinosinusitis: focus on nasal polyposis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2015, 136(6): 1431-1440.

[9] 陈秋桓,何援春,李琴. 慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者术后复发相关因素分析[J]. 海南医学,2016,27(12):2022-2023.

Chen QH, HE YC, Li Q. Analysis of the related factors of chronic sinusitis and nasal polyps with postoperative recurrence[J]. Hainan Medical Journal, 2016,27(12):2022-2023.

[10] 伦杰,张亚楠. 慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉复发的相关影响因素分析[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报,2017,31(3):80-83.

Lun J, Zhang YL. Analysis on the factors related to the recurrence of chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University ,2017,31(3): 80-83.

[11] 刘屹,靳元嵘,张淑芳,等. 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子在初发和复发性鼻息肉中的表达[J]. 河北医药,2014,36(18): 2739-2741.

Liu Y, Jin YR, Zhang SF, et al. Expression of GM-CSF in primary and recurrent nasal polyps[J]. Hebei Medical Journal,2014,36 (18):2739-2741.

[12] 张帆,高竞逾,阮标. Toll 样受体-2 和血红素加氧酶-1 在复发性鼻息肉中的表达及意义[J]. 昆明医科大学学报,2014,35 (2):44-47,66.

Zhang F, Gao JY, Ruan B. Expression and Significance of Toll-like receptor-2 and Heme oxygenase-1 in Recurrent Nasal Polyps[J]. Journal of Kunming Medical University,2014,35(2):44-47,66.

[13] Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2016, 315(5): 469-479.

(收稿日期:2018-11-05)

本文引用格式:陈 佳. 鼻息肉伴变应性鼻炎患者白细胞介素水平与鼻息肉复发的关系研究[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2019, 25(5):537-541. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201905018

Cite this article as:CHEN Jia. Study on the relationship between interleukin level and nasal polyp recurrence in nasal polyps with allergic rhinitis[J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2019,25(5): 537-541. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201905018