

· 论 著 ·

COX-2、VEGF 在鼻息肉中的表达及其临床意义

王世飞, 安 伟

(贵州省遵义医学院附属医院耳鼻咽喉科, 遵义 563003)

摘要:目的 探讨环氧化酶-2(COX-2)和血管内皮生长因子(VEGF)在鼻息肉中的表达及其临床意义。方法 对 30 例鼻息肉(按鼻窦炎鼻息肉临床分型分期标准均为 II 型 1、2 期)组织和 10 例正常鼻黏膜组织应用免疫组化 Envision 法检测 COX-2 和 VEGF 的表达。结果 (1)COX-2 在鼻息肉中的表达较正常组明显增强, 差异有统计学意义($P < 0.05$); (2)VEGF 在鼻息肉中的表达较正常组明显增强, 差异有统计学意义($P < 0.05$); (3)COX-2 和 VEGF 在鼻息肉中的表达呈正相关($P < 0.05$)。结论 COX-2 和 VEGF 是参与调控血管生成最重要的血管生长因子, 提示它们在鼻息肉的发生、发展密切相关并可能成为鼻息肉治疗新的靶点。

关键词:鼻息肉; COX-2; 血管内皮生长因子

中图分类号:R765.25; R446.61

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)08-0905-02

Expression of COX-2 and VEGF in nasal polyps and its clinical significance

WANG Shi-fei, AN Wei

(Department of Otolaryngology, The Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou 563003, China)

Abstract: Objective To discuss the expression of Cyclooxygenase2(COX-2)and vascular endothelial growth factor(VEGF)of nasal polyps and its clinical significance. **Methods** Using Immunohistochemistry Envision method, the expression of COX-2 and VEGF was examined in nasal polyps and normal nasal mucosa as well. **Results** (1)the expression of COX-2 in nasal polyps was significantly higher than normal nasal mucosa($P < 0.05$). (2)the expression of VEGF in nasal polyps was significantly higher than normal nasal mucosa group($P < 0.05$); (3)COX-2 and VEGF had the positive relation in the nasal polyps($P < 0.05$). **Conclusion** COX-2 and VEGF protein in nasal polyps lay an important role, both of which have close relation in nasal polyps and may provide new target for therapy of nasal polyps.

Key words: cyclooxygenase-2; vascular endothelial growth factor; nasal polyps

虽然鼻息肉形成的确切机制至今未明确,近年来国内外大量的研究表明:鼻息肉的发生是多种因素共同作用的结果,其中,细胞因子在鼻息肉的发生、发展中的重要作用越来越受到人们的重视。环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)是炎症过程中的一个重要诱导酶,具有催化花生四烯酸转化成前列腺素、调节多种炎性递质表达等重要作用,与鼻息肉发病关系密切。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种对血管生长具有强烈诱导作用的多态性生长因子,各种类型细胞包括炎细胞和上皮细胞都能合成 VEGF,具有很强的血管生成和增强血管通透性作用。本文采用免疫组化 Envision 法检测鼻息肉和正常鼻黏膜组织 COX-2 和 VEGF 的表达,探讨 COX-2 和 VEGF 在鼻息肉中表达的临床意义及相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2006 年 10 月至 2007 年 10 月手术治疗的鼻息肉(按鼻窦炎鼻息肉临床分型分期标准均为 II 型 1、2 期)患者 30 例,年龄 13~70 岁,未进行过鼻腔鼻窦手术,亦未接受过糖皮质激素治疗;正常鼻黏膜组织 10 例。

1.2 实验材料与方法 鼠抗人 COX-2 单克隆抗体、VEGF 抗体、Envision 试剂盒、DAB 显色试剂盒均为广州仪涛科学仪器有限公司。操作按说明书进行:石蜡切片常规脱蜡水化,3%过氧化氢封闭内源性过氧化酶 20 min,高温高压修复抗原 20 min,加入鼠抗人 COX-2 单克隆抗体、鼠抗人单克隆 VEGF 抗体(1:100 4℃过夜),PBS 洗片后加入生物素标记的二抗 10 min, DAB 显色,苏木精复染、脱水、透明封片。PBS 代替一抗

作为阴性对照,人乳腺癌标本作为阳性对照。观察 30 例鼻息肉鼻内镜手术疗效并与免疫组化结果进行对照分析。

1.3 结果判定 COX-2 胞质或胞核出现棕黄色颗粒为阳性细胞,VEGF 胞浆黄色着染为阳性细胞,阳性细胞记数采用高倍镜($\times 400$)下随机选择 10 个视野阳性细胞所占比例,以百分率表示:0%~10%(-),11%~25%(+),25%~50%(++),大于 50%(+++)^[1]。手术疗效判定按慢性鼻窦炎临床分型分期及内窥镜鼻窦手术疗效评定标准^[2]。

1.4 统计学方法 将实验数据输入计算机,整个资料分析使用 SPSS13.0 软件,采用秩和检验作组间差异比较,采用 χ^2 检验作分类资料相关分析。

2 结 果

2.1 VEGF 的表达 VEGF 在正常鼻黏膜组织较少阳性表达,在鼻息肉中阳性表达率高,阳性率为 66.7%(表 1)。VEGF 的表达在正常鼻黏膜组织低于鼻息肉组织($t=4.19$, $P < 0.05$); VEGF 主要表达部位为血管内皮细胞、血管内附壁细胞和间质中浸润的炎症细胞。

2.2 COX-2 的表达 COX-2 在正常鼻黏膜组织中极少阳性表达,阳性率 10%;在鼻息肉阳性表达率为 86.7%,COX-2 在鼻息肉和正常鼻黏膜组织的表达比较差异有统计学意义($t=2.76$, $P=0.004$)(表 1)。COX-2 主要表达部位为血管内皮细胞、黏膜下腺体及腺上皮细胞以及炎症细胞的胞质或胞膜、胞核。

2.3 COX-2 与 VEGF 在鼻息肉中的表达的关系 见表 2。

表 1 COX-2 与 VEGF 在不同鼻黏膜组织中的表达 (n)

不同组织	COX-2				阳性率 (%)	VEGF				阳性率 (%)
	+++	++	+	-		+++	++	+	-	
鼻息肉组织	4	14	8	4	86.7	6	11	3	10	66.7
正常鼻黏膜组织	0	0	1	9	10.0	0	1	1	8	20.0

表 2 鼻息肉中 COX-2 与 VEGF 表达的关系 (n)

表达情况	VEGF		合计
	+	-	
COX-2			
+	18	7	25
-	2	3	5
合计	20	10	30

$\chi^2 = 19.02, P < 0.05, r = 0.91$, 两者正相关。

2.4 COX-2 与 VEGF 在鼻息肉组织阳性表达与手术疗效见表 3。

表 3 COX-2 与 VEGF 在鼻息肉组织阳性表达与手术疗效 [n(%)]

疗效	COX-2 阳性	VEGF 阳性
治愈	18(69.0)	12(60.0)
好转	4(15.5)	2(10.0)
无效或复发	4(15.5)	6(30.0)

3 讨 论

鼻息肉的发生是一个多因素、多步骤的过程,鼻黏膜上皮的损伤为始动机制,细胞因子的平衡紊乱为诱导机制,嗜酸性粒细胞聚集、活化、抗凋亡并分泌毒性因子为效应机制,致鼻黏膜损伤、纤维组织疝出、上皮再生、间质水肿等一系列病理过程,导致了鼻息肉的发生。本研究通过免疫组化 Envision 法检测鼻息肉、正常鼻黏膜组织的 COX-2、VEGF 的表达,分析其在鼻息肉、正常鼻黏膜组织中表达的差异及相互关系,并与手术疗效进行对照分析。

COX-2 催化产物 PG 能扩张血管,趋化嗜酸性粒细胞浸润,造成局部组织水肿。COX-2 能使细胞黏附因子(ICAM)的表达增加和基质金属蛋白酶(MMP)活性增强,COX-2 是一种重要的血管形成调节因子。近年来国内外研究证实 COX-2 是一种炎症介质。国内外的研究证实,鼻息肉组织中 COX-2 表达明显高于对照组,表明前列腺素参与了鼻息肉的炎性发病过程,与鼻息肉发病关系密切^[3-5]。选择性 COX-2 抑制剂能抑制头颈肿瘤增殖,诱导肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤新生血管生长^[6],本研究中 COX-2 的表达在鼻息肉组织与正常鼻黏膜组织中表达的差异有统计学意义,提示 COX-2 在鼻息肉形成和发生、发展中起非常重要作用。

VEGF 是一种体内对血管生长具有强烈诱导作用的多态性生长因子,可特异性促进内皮细胞生长及血管生成,增加血管的通透性,VEGF 又被称为血管通透因子,是一种强有力的血管通透剂,它的这种作用可使血管周围的基质成分发生改变,为内皮细胞和肿瘤细胞的迁移提供条件^[7],实验研究发现 VEGF 在鼻息肉的发生过程中组织极度水肿起非常重要的作

用^[8],李华斌等^[9]报道相对于鼻黏膜而言,在鼻息肉中 VEGF 的表达具有明显增高的特征和趋势,而且这种增高的趋势与鼻息肉的生物学特征和临床特征具有一定的联系和对应性。VEGF 是参与调控血管生成的最重要的血管生长因子,它在组织中的表达反映了该组织的血管生成活性。胡海清等^[10]研究发现,VEGF 在鼻息肉及术后均呈高表达,提示鼻息肉术后 VEGF 可促进术区血管增生及通透性增强,导致局部组织增生、水肿,从而也可能成为息肉复发过程中的重要因素之一。本研究中 VEGF 在鼻息肉组织与正常鼻黏膜组织中表达的差异有统计学意义,提示 VEGF 在鼻息肉发生、发展中起重要作用。

参考文献:

- [1] 于睿莉,孙树岩,安立峰,等.鼻内镜术后中鼻道黏膜变化及其临床意义[J].中国耳鼻喉颅底外科杂志,2005,11(5):339.
- [2] 中华医学会耳鼻咽喉科分会.慢性鼻窦炎临床分型分期及内窥镜鼻窦手术疗效评定标准[J].中华耳鼻喉科杂志,1998,33(3):134.
- [3] Mullol J, Morata JC, Ferrer J, et al. Cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2 expression is abnormally regulated in human nasal polyps[J]. J Allergy Clin Immunol, 2002, 109(5):824.
- [4] 林海. COX-2 对鼻息肉炎症形成的作用研究[J]. 贵阳医学院学报, 2006, 31(6): 539.
- [5] Owens JM, Shroyer KR, Kingdom TT. Expression of cyclooxygenase and lipoxygenase enzymes in nasal polyps of aspirin-sensitive and aspirin-tolerant patients [J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2006, 132(6):579.
- [6] 向银洲,魏莲枝.环氧合酶-2 及其抑制剂与头颈肿瘤研究进展[J].重庆医学,2007,36(4):350.
- [7] 张俊辉,熊正爱.血管内皮生长因子、血管内皮抑素与子宫内膜异位症[J].重庆医学,2008,37(9):984.
- [8] Lin SK, Shun CT, Kok SH, et al. Hypoxia-stimulated vascular endothelial growth factor production in human nasal polyp fibroblasts: effect of epigallocatechin-3-gallate on hypoxia-inducible factor-1 alpha synthesis[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2008, 134(5):522.
- [9] 李华斌,许庚,李源,等.鼻息肉中血管内皮生长因子和碱性成纤维细胞生长因子的表达[J].中华耳鼻喉科杂志,2001,36(2):87.
- [10] 胡海清,李玲香,孙勤暖.三种促炎因子在鼻息肉及术后两周紧邻术区鼻黏膜的变化[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2005,40(12):903.