

· 论 著 ·

聚焦超声治疗外阴白色病变前后神经生长因子和 P 物质的变化分析

祝 青¹, 刁庆春²

(1. 乐山职业技术学院, 四川 614000; 2. 重庆市第一人民医院皮肤科 400011)

摘要:目的 探讨聚焦超声治疗外阴白色病变的机制。方法 采用免疫组化 SP 法检测外阴白色病变患者超声治疗前、后外阴皮肤组织中神经生长因子(NGF)和 P 物质(SP)的表达。结果 外阴白色病变患者皮损中 NGF 和 SP 表达较正常皮肤增强($P < 0.05$), 超声治疗后, 患者皮损中 NGF 和 SP 表达较治疗前降低($P < 0.05$)。结论 NGF 和 SP 可能参与外阴白色病变的发病, 影响 NGF 和 SP 分泌、表达可能是聚焦超声治疗外阴白色病变的机制之一。

关键词: 治疗; 聚焦超声; 外阴白色病变; 机制

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.02.010

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)02-0127-02

Effect on expression of NGF and SP in white lesions of vulvaby focused ultrasound

Zhu Qing¹, Diao Qingchun²

(1. Leshan Vocational and Technical College, Sichuan 614000, China; 2. Department of Dermatology, First People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400011, China)

Abstract: Objective To investigate the mechanism on white lesions of vulva treated by focused ultrasound. **Methods** Studied changes of NGF and SP protein in tissue of white lesions of vulva before and after focused ultrasound therapy by the immunohistochemical method. **Results** Both NGF and SP protein were higher in the white lesions of vulva skin than those in the normal skin ($P < 0.05$). The NGF and SP protein were lower than those before focused ultrasound irradiation ($P < 0.05$). **Conclusion** NGF and SP may play an important role in the pathogenesis of white lesions of vulva. Controlling the secretion and expression of NGF and SP may be one of the mechanisms of focused ultrasound treating white lesions of vulva.

Key words: therapy; focused ultrasound; white lesions of vulva; mechanism

外阴白色病变是指女性外阴皮肤和黏膜发生变性、色素改变的一种慢性疾病。由于该病确切病因至今未明, 患者长期得不到有效的治疗而成为临床上一个顽症。国外统计其发病率为 1/300~1/1 000, 其中 2%~3% 患者可能发生癌变^[1]。而聚焦超声治疗是一种新兴的无创物理治疗手段, 治疗外阴白色病变有良好的效果, 现已在临床上广泛应用^[2], 但有关其治疗机制的探讨却较少。神经生长因子(NGF)是一种对中枢和外周神经系统都有营养活性的蛋白质^[3]。P 物质(SP)是一种由 11 个氨基酸组成的致炎神经肽^[4]。本研究用 SP 免疫组化法观察超声治疗前、后 NGF 和 SP 在外阴皮肤中的变化, 探讨 NGF 和 SP 在外阴白色病变发病机制中的可能作用及聚焦超声治疗外阴白色病变的可能机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本科进行聚焦超声治疗外阴白色病变的 20 例患者为治疗组, 每例患者治疗前及治疗后 6 个月病变部位各取皮肤 1 次, 其中 10 例同时取外阴正常皮肤为对照组。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 患者取膀胱截石位, 常规外阴备皮, 消毒, 局部浸润麻醉后。用 CZF 型超声治疗仪(重庆海扶公司研制)对患者的外阴病变区域进行超声治疗, 工作频率为 10 MHz。治疗探头以 3~5 mm/s 的速度进行连续直线扫描, 辐照时间为 15~30 min, 治疗后 24 h 内外阴间断敷药。

1.2.2 NGF 和 SP 表达的检测 采用 SP 法免疫组化试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司研制)检测 NGF 和 SP 蛋白表达情况, 其中兔源性 NGF 多克隆抗体(武汉博士德生物工程有限公司研制)的工作浓度为 1:200, 兔源性 SP 多克隆抗体(武汉博士德生物工程有限公司研制)的工作浓度为 1:100。

1.2.3 结果判断 以细胞质、胞浆、胞膜或间质出现黄色/棕

黄色颗粒和着色为 NGF、SP 表达阳性。采用生物医学图像分析系统(重庆远程医疗设备有限公司)对切片上的染色信号进行光密度分析, 以平均光密度值代表信号表达强度。每张切片随机选取 3 个视野($\times 100$), 计算其平均值, 进而计算出各组的平均光密度值均数。

1.3 统计学处理 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SAS8.1 统计软件进行 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

正常皮肤 NGF 和 SP 主要表达于表皮中上层, 阳性染色呈浅黄色至棕黄色。患病皮损 NGF 和 SP 表达于表皮全层, 阳性染色呈棕黄色至棕褐色。阳性表达平均光密度值患病皮肤明显高于正常皮肤, 其差异有统计学意义($P < 0.05$)。聚焦超声治疗 6 个月后复查, 患病皮肤 NGF 和 SP 蛋白的染色与治疗前相比明显变淡, 其阳性表达平均光密度值差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 1, 封 3 图 1、2。

表 1 聚焦超声治疗前、后 NGF 和 SP 在表皮组织中阳性表达强度平均光密度值 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NGF	SP
对照组	10	0.235 9 ± 0.013 6	0.203 6 ± 0.011 2
治疗组			
治疗前	20	0.364 7 ± 0.014 9 *	0.254 4 ± 0.012 8 *
治疗后	20	0.237 0 ± 0.012 4 ▲	0.205 2 ± 0.012 5 ▲

*: $P < 0.05$, 与对照组比较; ▲: $P < 0.05$, 与治疗前比较。

3 讨 论

近年来研究发现, NGF 对神经系统以外的组织也具有重要的作用。SP 是属于速激肽家族。NGF 和 SP 既参与组成神

经免疫网络,又是两种重要的瘙痒介质^[5]。已发现 NGF 和 SP 与多种疾病有关,如特异性皮炎、银屑病、白癜风、荨麻疹、扁平苔藓、白塞病、斑秃等^[6-11]。Horiuchi 等^[12]以患特异性皮炎(AD)的 NC 鼠为研究对象,皮损处的表皮神经纤维较对照组更为丰富,提示 NGF 与 AD 密切相关。SP 是发现最早、分布最广泛的一种神经肽,目前发现除中枢神经系统外,嗜酸性粒细胞、单核细胞和肥大细胞也能释放 SP^[13]。SP 能通过诱导前炎症因子而直接或间接的增强皮肤炎症反应,这些细胞因子包括 IL-1、IL-6、TNF- α 和 IFN- γ ,它们又能在中枢神经系统和周围组织中诱导 NGF 的合成。本实验采用免疫组化的方法检测到皮损中 NGF 和 SP 的表达明显高于正常皮肤($P < 0.05$),提示 NGF 和 SP 可能通过启动神经免疫网络参与外阴白色病变的发病。

超声波是一种机械波,超声治疗就是将超声波束经体外发射透入组织内,到达预先选定的深度,沉积形成一个生物学焦点,对焦点内的组织产生治疗作用,而不影响超声波所经过的组织及邻近组织^[14-15]。聚焦超声以其特有的物理特性和对正常组织无创的特点,开辟了无创治疗的新领域^[16]。本研究结果显示 NGF 和 SP 表达超声辐照后较辐照前明显减弱,差异有统计学意义($P < 0.05$)。推测其作用机制可能是超声辐照后通过其物理和生化效应改变了局部组织微循环,改善微血管和神经末梢的营养状况和功能,促进神经末梢分泌的神经肽物质恢复正常,减少局部炎症介质的释放,而减轻局部炎症反应,使症状、体征得到改善。本实验结果表明,影响 NGF 和 SP 的分泌和表达可能是聚焦超声治疗外阴白色病变的机制之一。

超声波治疗外阴白色病变高效而且安全,具有广阔的发展前景,但其治疗机制目前尚不清楚。本实验发现超声治疗是有影响 NGF 和 SP 分泌、表达的作用,并对其治疗机制进行了初步的研究,但其具体的作用机制还需要进一步的探索。

参考文献:

- [1] Clark TJ, Etherington IJ, Uesley DM. Response of vulvar lichen sclerosus and squamous cell hyperplasia to graduated topical steroids[J]. J Reprod Med, 1999, 44(11): 958-962.
- [2] 王智彪. 外阴白色病变的超声治疗[J]. 实用妇产科杂志, 2003, 19(1): 6-7.
- [3] Micera A, Puxeddu I, Aloe L, et al. New insights on the involvement of nerve growth factor in allergic inflammation and fibrosis[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2003,

14(5): 369-374.

- [4] Scholzen T, Armstrong CA, Bunnett NW, et al. Neuropeptides in the skin: interactions between the neuroendocrine and the skin immune systems[J]. Exp Dermatol, 1998, 7(2/3): 81-96.
- [5] Raap U, Kapp A. Neuroimmunological findings in allergic skin diseases[J]. Curt Opin Allergy Clin Immunol, 2005, 5(5): 419-424.
- [6] 王万卷, 苏宝山, 谭升顺, 等. P 物质和表皮生长因子受体在早期银屑病发病中的作用[J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2004, 25(2): 130-131.
- [7] 刘建军, 郭淑兰. 扁平苔藓皮损中肥大细胞数和 P 物质的表达及其意义[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2006, 22(8): 630-632.
- [8] 王庆毅, 史同新, 王建英, 等. 慢性特发性荨麻疹患者血清中 P 物质和神经生长因子检测[J]. 中华皮肤科杂志, 2005, 38(4): 239-240.
- [9] 金磊, 郑长青. 白塞病患者外周血中 P 物质浓度的变化及其临床意义[J]. 辽宁医学杂志, 2005, 19(3): 115-116.
- [10] 徐玮, 郑敏. 神经营养素与特异性皮炎发病机制的进展[J]. 国际皮肤性病学期刊, 2006, 32(3): 165-167.
- [11] 李彦希, 郭在培. 神经生长因子和 P 物质与皮肤病[J]. 临床皮肤科杂志, 2005, 34(10): 710-712.
- [12] Horiuchi Y, Bae S, Katayama I. Nerve growth factor(NGF) and epidermal nerve fibers in atopic dermatitis model NC/Nga mice[J]. J Dermatol Sci, 2005, 39(1): 56-58.
- [13] Toyoda M, Nakamura M, Makino T, et al. Nerve growth factor and substance P are useful plasma markers of disease activity in atopic dermatitis[J]. Br J Dermatol, 2002, 147(1): 71-79.
- [14] Wang Z, Bai J, Li F, et al. Study of "abiological focal region" of high intensity focused ultrasound[J]. Ultrasound Med Biol, 2003, 29(5): 749-754.
- [15] 李成志, 王智彪, 陈文直. 聚焦超声治疗外阴白色病变的研究[J]. 中华妇产科杂志, 2004, 39(6): 373.
- [16] 吴艺佳, 刘玉娟, 袁小莉. 聚焦超声治疗外阴白色病变 194 例临床分析[J]. 重庆医学, 2008, 37(4): 754-755.

(收稿日期: 2010-03-18 修回日期: 2010-06-01)

(上接第 126 页)

联系[J]. 中国动脉硬化杂志, 1994, 2(2/3): 84-87.

- [11] Relou IA, Hackeng CM, Akkerman JW, et al. Low-density lipoprotein and its effect on human blood platelets[J]. Cell Mol Life Sci, 2003, 60(5): 961-971.
- [12] Siess W, Zangl KJ, Essler M, et al. Lysophosphatidic acid mediates the rapid activation of platelets and endothelial cells by mildly oxidized lowdensity lipoprotein and accumulates in human atherosclerotic lesions[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1999, 96(12): 6931-6936.
- [13] 陈新军, 龚爱平, 荣良群. 脑卒中患者的溶血磷脂酸与氧

化型低密度脂蛋白测定[J]. 心脑血管病防治, 2007, 7(3): 148-150.

- [14] 赵庆霞, 李海涛, 刁增利. 冠心病患者不同类型血清氧化型低密度脂蛋白和高敏 C 反应蛋白水平的差异[J]. 中国动脉硬化杂志, 2008, 16(7): 559-561.
- [15] Mills GB, Eder A, Fang X, et al. Critical role of lysophospholipids in the pathophysiology, diagnosis, and management of ovarian cancer[J]. Cancer Treat Res, 2002, 107: 259-283.

(收稿日期: 2010-02-20 修回日期: 2010-06-14)