维普资讯 http://www.cqvip.com



文章编号:0253－3626(2004)03－0325－04

# 粘附分子在鼻息肉中的表达

康厚墉，洪苏玲

(重庆医科大学临床学院耳鼻咽喉科,重庆 400016)

【摘 要】目的:探讨三种粘附分子 ICAM－1(细胞间粘附分子－1)、VCAM－1(血管细胞粘附分子－1)和 E－selectin(E－选择素)在鼻息肉中的表达与意义。方法:SABC 法免疫组化染色检测 25 例鼻息肉标本和 9 例中鼻甲粘膜标本 ICAM－1、VCAM－1、E－selectin 并 HE 染色,光镜观察。结果:鼻息肉中大量嗜酸性粒细胞浸润。三种粘附分子在鼻息肉中均显著高表达。相关性分析发现三种粘附分子在血管内皮上的表达和在间质及浸润炎症细胞上表达呈正相关。鼻息肉中 ICAM－1 和 VCAM－1 在血管内皮上的表达显著正相关。结论:三种粘附分子在鼻息肉中高表达,且均可表达于血管内皮、间质及浸润炎症细胞。在 EOS 等炎症细胞附壁浸润活化时它们可能作用极为重要,且可能协同作用,参与了鼻息肉的发病过程。

【关键词】鼻息肉;免疫组织化学;细胞间粘附分子－1;血管粘附分子－1;E－选择素;嗜酸性粒细胞

【中国图书分类法分类号】R765.25 【文献标识码】A 【收稿日期】2003－08－28

## Expression of adhesion molecules in nasal polyps

*KANG Houyong, et al*

(*Department of Otorhinolaryngology, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To study expression and significance of intercellular adhesion molecule－1(ICAM－1), vascular cell adhesion molecule－1(VCAM－1) and E－selectin in nasal polyps. *Methods*: Expression of three adhesion molecules in nasal polyps from 25 patients and in middle turbinates mucosa from 9 volunteers with deviation of nasal septum was measured with immunohistochemistry. All samples were also studied by HE stain and observed under optical microscope. *Results*: Abundant eosinophils(EOS) were observed in nasal polyps. Expression of three adhension molecules in nasal polyps upgrade significantly. There is a positive correlation between the expression in the vascular endothelium and in the matrix of nasal polyps. The statistical analysis also shows such a correlation between the expression of ICAM－1 and of VCAM－1 in the vascular endothelium of nasal polyps. *Conclusion*: In nasal polyps expression of these adhesion molecules increases significantly. They can express in the vascular endothelium and the matrix. They may play a key role in the chronic inflammation procedure with inflammatory cells to attach to the vascular wall, to migrate into the matrix, and to be activated. They may perform synergistic action to take part in the whole process of nasal polyps.

【Key words】Nasal polyps; Inmmunohistochemistry; Intercellular adhesion molecule－1; Vascular cell adhesion molecule－1; E－selectin; Eosinophil

鼻息肉发病机制至今尚不明确,但已证实粘附分子与 EOS(嗜酸性粒细胞)等炎症细胞浸润聚集活化,鼻粘膜上皮损伤,血管扩张,间质水肿等有关。ICAM－1 能募集活化炎症细胞浸润并进一步放大炎症效应[1]。VCAM－1 能促进 EOS 等炎症细胞的附壁。研究表明 EOS 的募集活化量与 VCAM－1 表达正相关[2]。E－selectin 是一种内皮粘附分子,能特异地促进中性粒细胞附壁[3]。本研究以免疫组化法检测这三个粘附分子的表达情况,借以探讨它们在鼻息肉发病中的意义。

## 1 材料与方法

### 1.1 标本采集

所有标本随机来自重庆医科大学附属第一医院耳鼻咽喉科 2002 年 10 月～2003 年 3 月住院病人。其中鼻息肉标本 25 例,均为经确诊后行功能性鼻内镜手术,男 16 例,女 9 例,年龄 15～58 岁。其中Ⅱ型 1 期 2 例,Ⅱ型 2 期 15 例,3 期 5 例,Ⅲ型 3 例(海口标准)。病人术前未服用或滴用糖皮质激素。另选 9 例单纯鼻中隔偏曲接受矫正手术的志愿者(排除全身性疾病和家族疾病史),术中切除部分下鼻甲粘

作者介绍:康厚墉(1975－ ),男,硕士生,
主要研究方向:过敏性鼻部疾病。

维普资讯 http://www.cqvip.com



膜组织作为对照标本。全部标本经 10% 中性甲醛固定,石蜡包埋,5μm 连续切片,HE 和免疫组化染色。

1.2 检测方法

采用 SABC 法免疫组化染色。石蜡切片脱蜡至水后 3% 双氧水孵育 15min 消除内源性过氧化酶活性,微波炉中高火热修复抗原 5min,自然冷却,湿盒内山羊血清封闭抗原室温 30min,加一抗工作液,室温 1～2h,PBS 液洗,SABC 免疫组化染色(程序如产品说明书),DAB 显色,苏木素复染,中性树胶封片。抗工作浓度为 1∶100,每次均设阳性对照及用 PBS 代替一抗作阴性对照。其中,一抗 ICAM－1 为小鼠源性单抗,购自北京中山试剂公司;VCAM－1 和 E－selectin 为兔源性多抗,购自武汉博士德公司。即用型 SABC 试剂盒也购自博士德公司,二抗为通用性小鼠/兔 IgG。

1.3 结果判读

3 个一抗均为细胞浆棕黄色着染。将目镜上配以计数格(5mm×5mm,6×6 条线),计数 10 个阳性区域的高倍视野,取其均值,根据阳性细胞数及阳性间质面积记为几个等级。阴性(－):粘膜上皮和腺上皮细胞未见或偶见阳性,血管内皮细胞未见或偶见阳性,间质及浸润炎症细胞未见或偶见阳性;弱阳性(＋):阳性细胞数＜5 个,间质阳性面积＜1/3 以及浸润炎症细胞数＜5 个;阳性(＋＋):阳性细胞数 6～10 个,间质阳性面积 1/3～2/3 以及浸润炎症细胞数 6～10 个;强阳性(＋＋＋):阳性细胞数＞10 个,间质阳性面积＞2/3 以及浸润炎症细胞数＞10 个。双盲法观察,由两个独立的观察者记录观察结果。

1.4 统计方法

采用 SPSS 12.0 软件统计包根据数据类型对每种粘附分子阳性表达率采用 Mann－whitney 非参数检验法进行双侧检验(α=0.05),同时根据在其不同组织结构的表达水平进行 Spearman 相关性分析。

## 2 结 果

2.1 病理学特征

光镜下可见息肉粘膜表面为假复层纤毛柱状上皮,间质极度水肿和/或纤维组织增生,同时可见散布的腺体和不规则的囊泡,大量的炎症细胞浸润(图 1),包括 EOS、淋巴细胞、中性粒细胞、肥大细胞等,EOS 浸润尤为明显(图 2)。对照组粘膜有数量不等炎症细胞浸润,但几乎不见 EOS。

2.2 ICAM－1 在鼻息肉中的表达

ICAM－1 广泛表达于鼻息肉粘膜上皮(以基底层为多)及间质、炎症细胞和血管内皮上(图 3、图 4)。



**图 1 鼻息肉切片 HE 染色 100×粘膜为假复层纤毛柱状上皮,间质极度水肿大量炎症细胞浸润,微血管扩张,同时可见散布的肥大腺体和不规则囊泡。**



**图 2 鼻息肉切片 HE 染色 400×以 EOS 为主的大量炎症细胞浸润于间质中,图中央并可见 EOS 正在附壁向血管移出。**

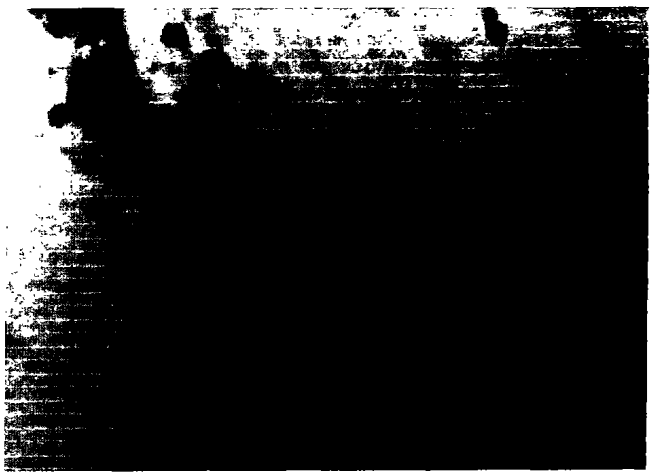


**图 3 ICAM－1 免疫组化 400×表达于上皮及浸润炎症细胞。胞浆棕黄着染。**

在上皮组织表达:鼻息肉组 5 例＋＋＋,5 例＋＋,4 例＋,阳性表达率为 56.00%,对照组无阳性表

维普资讯 http://www.cqvip.com



达差异极显著($P=0.0044$)。血管内皮:鼻息肉组 5 例+++,8 例++,6 例+;对照组,2 例++。二者阳性率分别为 76.00%,22.22%,差异显著($P=0.015$)。间质及浸润炎症细胞:鼻息肉组 7 例+++,8 例++,5 例+;对照组为 2 例++。阳性率分别为 80.00%,22.22%,差异极显著($P=0.006$)。相关性分析 ICAM-1 在血管内皮上与其在间质及浸润炎症细胞上的表达呈正相关($r=0.567, P=0.003$)。



**图 4 ICAM-1 免疫组化 100× 在间质浸润炎症细胞及血管内皮上表达。**



**图 5 VCAM-1 免疫组化 100× 在腺体及粘膜上皮强阳性表达,在间质和浸润炎症细胞也呈阳性表达。胞浆棕黄着染。**

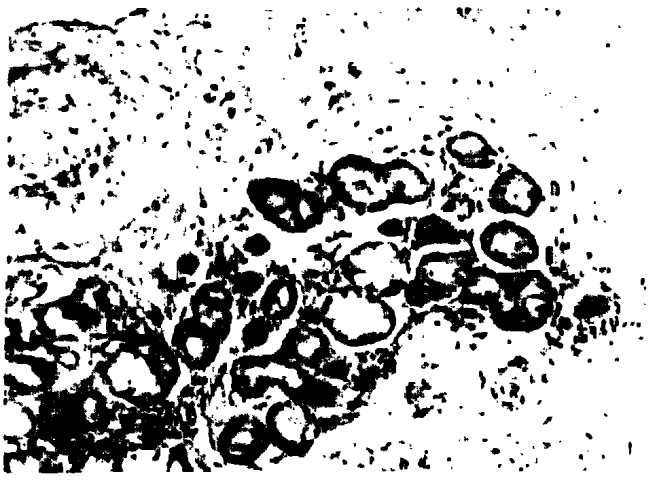


**图 6 E-selectin 免疫组化 100× 主要表达于血管内皮、腺体上皮、间质和浸润炎症细胞上。胞浆棕黄着染。**

### 2.3 VCAM-1 在鼻息肉中的表达

VCAM-1 在腺体及粘膜上皮上强阳性表达,在间质及浸润炎症细胞上表达呈多样性(图 5)。对于腺体及粘膜上皮几乎全部为强阳性表达,二者无显著差异。在血管内皮:鼻息肉组 10 例+++,6 例++,4 例+,阳性率 80.00%;对照组 1 例+++,1 例++,1 例+,阳性率 33.33%。有显著性差异($P=0.017$)。在间质及浸润炎症细胞:鼻息肉组 17 例+++。4 例++,3 例+,阳性率为 96.00%;对照组无阳性表达,差异极显著($P<0.0001$)。相关性分析 VCAM-1 在血管内皮上和在间质及浸润炎症细胞上的表达呈正相关($r=0.706, P<0.0001$)。

### 2.4 E-selectin 在鼻息肉中的表达

E-selectin 主要表达于血管内皮、腺体上皮、间质和浸润炎症细胞上(图 6)。在血管内皮:鼻息肉组 14 例+++,7 例++,阳性率 84.00%;对照组 1 例+++,1 例++,2 例+,阳性率 44.44%,差异极显著性($P=0.005$)。在腺体上皮:鼻息肉组 16 例+++,5 例++,2 例+,阳性率 92.00%;对照组 2 例+++,2 例++,1 例+,阳性率为 55.56%,差异有显著性($P=0.0328$)。在间质及浸润炎症细胞:鼻息肉组 14 例+++,6 例++,3 例+,阳性率 92.00%;对照组 2 例++,1 例+,阳性率 33.33%,差异显著($P<0.001$)。相关性分析,E-selectin 在血管内皮上和在间质及浸润炎症细胞上表达呈正相关($r=0.544, P=0.005$)。

### 2.5 粘附分子间的相关性分析

Spearman 相关性分析上述结果,发现鼻息肉组 ICAM-1 和 VCAM-1 在血管内皮上的表达显著正相关($r=0.780, P<0.01$)。

## 3 讨 论

鼻息肉的发病机制尚未完全阐明,其病理学特征之一是间质中大量 EOS 浸润。众多细胞因子参与调节 EOS 等炎症细胞的浸润和活化,粘附分子对于 EOS 等从鼻息肉血管附壁,穿过内皮并迁移至间质整个过程可能都具有重要作用。活化 EOS 通过

维普资讯 http://www.cqvip.com



释放 ECP(嗜酸性粒细胞阳离子蛋白)、MBP(主要碱性蛋白)等效应蛋白损伤粘膜上皮和固有层正常结构,从而产生水肿[4],在慢性重力作用下上皮撕裂渐成息肉。Shimomura 等[5]检测了 16 例非变应性鼻窦炎病人的鼻窦粘膜组织中 ICAM－1、VCAM－1、E－selectin、P－selectin 的表达情况,发现它们能介导以中性粒细胞为主的炎症细胞向粘膜组织浸润,主要移至鼻窦粘膜上皮间及上皮下[5]。这说明粘附分子对于白细胞向炎症灶募集活化有重要作用。但是它们在鼻息肉和单纯鼻窦炎作用并不同,前者以介导 EOS 为主。故前者水肿明显,而后者却无。

研究发现 3 个指标在鼻息肉中均能表达于血管内皮细胞、间质及浸润炎症细胞上。且在鼻息肉中的表达显著上调,可能受局部微环境中大量炎症因子如 TNF－α、IL－4、IL－5、IL－8、GM－CSF 和 RANTES、Eotaxin 等调节。已有研究证明 ICAM－1、VCAM－1、E－selectin 能够在白细胞外渗至组织过程中介导它们粘附于内皮细胞上[6]。当局部组织发生炎症时,循环效应白细胞就通过直接细胞间接触作用,或者通过细胞因子刺激三种粘附分子表达于血管内皮细胞上,同时上调与其结构互补的受体表达于白细胞上,以促进向炎症灶迁移浸润[7]。E－selectin 也称内皮性白细胞粘附素(ELAM－1),它在血管内皮受刺激 2h 后即可表达,促进 ICAM－1 与血管内皮上的 β2－整合素结合,启动上述炎症反应[8]。中性粒细胞表面能合成大量 E－selectin 配体,所以它能相当特异地促进其附壁。有人发现其除了粘附作用外还能刺激中性粒细胞的活化[9]。有学者用布德松对体外培养的鼻息肉进行诱导,发现 VCAM－1 和 ICAM－1 表达显著下降,因其受体的结合位点与布德松作用后发生了变化[10]。

研究还发现三种粘附分子在鼻息肉血管内皮上与在间质及浸润炎症细胞上的表达均显著正相关,提示在血管内皮的表达越高 EOS 等炎症细胞的浸润活化可能就越多。说明粘附分子对于活化血管内皮、介导附壁迁移及募集活化可能具有极其重要的作用。研究表明,鼻息肉组 VCAM－1 和 ICAM－1 在血管内皮上的表达显著正相关,提示内皮细胞在受到病变刺激后可能同时表达上述粘附分子,且协同作用,促进 EOS 等炎症细胞附壁浸润活化。当 E－selectin 表达于内皮细胞上时,中性粒细胞也大量附壁浸润活化。可见三种粘附分子可能存在相互协同作用,参与鼻息肉发病的整个过程。

## 参 考 文 献


[1] Papon JF, Coste A, Gendron MC. HLA－DR and ICAM－1 expression and modulation in epithelial cells from nasal polyps[J]. Laryngoscope, 2002; 112(11): 2919－2925.

[2] Yamamoto H, Nagata M. Regulatory mechanisms of eosinophil adhesion to and transmigration across endothelial cells by alpha4 and beta2 integrins[J]. Int Arch Allergy Immunol, 1999; 120(Suppl 1): 24－26.

[3] Lisa B, cristiana S, dawson B, et al. Allergens, IgE, mediators inflammatory mechanisms[J]. J Allergy clin Immunol, 1998; (147): 766－780.

[4] Bernstein JM. The molecular biology of nasal polyposis [J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2001; 1(3): 262－267.

[5] Shimomura A, Ikeda K, Suzuki H, et al. Expression of Adhesion Molecules in Nonallergic Chronic Sinusitis[J]. Laryngoscope, 1997; 107(11): 1519－1524.

[6] Naclerio RM. Pathophysiology of perennial allergic rhinitis[J]. Allergy, 1997; 52(36 Suppl): 7－13.

[7] Siegel G, Malmsten M. The role of the endothelium in inflammation and tumor metastasis[J]. Int J Microcirc Clin Exp, 1997; 17(5): 257－272.

[8] Nagata M, Dedgwich JB, Kits H, et al. Granulocyte macrophage colone－stimulating factor augments ICAM－1 and VCAM－1 activation of eosinophil function[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 1998; 19: 158－166.

[9] Simon SI, Hu Y, Vestweber D, et al. Neutrophil tethering on E－selectin activates bata 2 integrin binding to ICAM－1 through a mitogen－activated protein kinase signal transduction pathway[J]. J Immunol, 2000; 164: 4348－4358.

[10] Delbrouck C, Kaltner H, Danguy A, et al. Glucocorticoid－induced differential expression of the sialylated and nonsialylated Lewis(a) epitopes and respective binding sites in human nasal polyps maintained under exvivo tissue culture conditions [J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2002; 111(12 Pt 1): 1097－1107.