糖皮质激素对鼻息肉组织中巨噬细胞移动抑制因子水平的影响

宋 锴，龚正鹏
（贵州医科大学附院 耳鼻喉科，贵州 贵阳 550004）

［摘 要］**目的**：探讨糖皮质激素对鼻息肉组织巨噬细胞移动抑制因子（MIF）表达的影响。**方法**：慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者27例，未用激素治疗前取息肉组织为A组，经糖皮质激素治疗3～5 d后再取息肉组织为B组，另取行鼻中隔矫正术患者的中隔正常鼻黏膜作为对照组（C组，20例），采用免疫组织化学法观察MIF在鼻黏膜的分布及MIF阳性率。**结果**：MIF阳性细胞分布于上皮层、固有层以及腺上皮层，A、B组MIF阳性率分别为85.18%和81.48%，A组略高于B组，但两组比较差异无统计学意义（$P>0.05$）；C组MIF阳性率为25%，低于A、B组，差异具有统计学意义（$P<0.05$）。**结论**：MIF在鼻息肉组织中呈高表达，这可能与鼻息肉的发生发展有关；短期局部运用糖皮质激素对MIF水平影响不明显。

［关键词］鼻息肉；巨噬细胞游走抑制因子；糖皮质激素类；免疫组织化学
［中图分类号］R765.25 ［文献标识码］A ［文章编号］1000-2707（2016）08-0960-03
DOI：10.19367/j.cnki.1000-2707.2016.08.023

Influence of Glucocorticoid for Macrophage Migration Inhibitory Factor Levels in Nasal Polyps

SONG Kai, GONG Zhengpeng
(*Department of Otorhinolaryngology, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China*)

［**Abstract**］**Objective**: To investigate the effect of glucocorticoid on the expression of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in nasal polyps. **Methods**: 27 cases of patients with nasal polyps were collected. Before hormone therapy the nasal polyps tissue were taken out from 27 cases as a group A (27 cases) while 3 to 5 days after glucocorticoid treatment the nasal polyp tissue were taken out as group B(27 cases). Normal septum nasal mucosa of 20 patients undergoing correction of nasal septum were taken out as group C(20 cases). The distribution of MIF in nasal mucosa and the positive rates of MIF were observed by immunohistochemical method. **Results**: Immunohistochemical staining showed that MIF positive cells were distributed in the epithelium, lamina propria and glandular epithelium. The rates of positive cell of MIF in group A and group B were 85.18% and 81.48%, respectively. The rates of positive cell of MIF in group A were slightly higher than group B, but the differences were statistically insignificant($P>0.05$). The positive rates of MIF in group C was 25%, lower than those of both group A and group B, and the differences were statistically significant($P<0.05$). **Conclusions**: MIF is highly expressed in nasal polyps, which may be related to the occurrence and development of nasal polyps. In short term, local use of glucocorticoids on the level of MIF is not obvious.
［**Key words**］nosal polyps; macrophage migration inhibitory factor; glucocorticoid; immunohistochemistry

网络出版时间：2016－08－23 网络出版地址：http://www.cnki.net/kcms/detail/52.5012.R.20160823.1343.044.html

鼻息肉是发生在鼻腔及鼻窦黏膜的慢性炎症，主要病理学特征是以嗜酸性粒细胞为主的多种炎性细胞浸润、组织水肿、上皮细胞增生、血管扩张及腺体增生。巨噬细胞移动抑制因子(MIF)是调节免疫功能的关键细胞因子，在许多免疫系统疾病及炎症性疾病如哮喘、感染性休克、风湿性关节炎、肺炎、肺癌及胰腺炎等疾病时表达都增高[1]。现在已经证实多种细胞因子参与了鼻息肉发生和发展，并可以为糖皮质激素所调节，但与其它细胞因子不同，糖皮质激素可双向调节 MIF 的表达。本实验对鼻息肉中 MIF 的表达及糖皮质激素对 MIF 表达的影响进行研究，为探讨鼻息肉的发病机理及糖皮质激素治疗机制提供一定的理论参考。

1　材料与方法

1.1　临床资料

选择 2010 年 8 月～2012 年 10 月住院的慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者 27 例(侧)，男 16 例，女 11 例，22～63 岁，平均 44 岁；按照 2008 年慢性鼻窦炎诊断和治疗指南[2]，所有患者均诊断为慢性鼻窦炎伴鼻息肉，均无其他呼吸道的疾病，未用过类固醇药物及抗组胺药物。慢性鼻窦炎伴息肉患者于手术前取鼻息肉组织，为 A 组；然后所有患者给予糠酸莫米松剂喷鼻(50 μg/喷，1 次/d，2 喷/鼻，共 200 μg/d)，治疗 3～5 d 后手术，手术中切取鼻息肉组织为 B 组。对照组(C 组)20 例，来自鼻中隔矫正术中所取得少许 鼻中隔黏膜，男 16 例，女 4 例，19～38 岁，平均 26 岁，均无过敏性鼻炎、哮喘等呼吸系统疾病史。

1.2　实验方法及结果判定

采用链酶卵白素生物过氧化物酶复合物(SABC)免疫组织化学法检测所有标本中的 MIF 的表达，实验以肺癌组织作为阳性对照、以磷酸盐缓冲溶液(PBS)代替一抗作为阴性对照，在光学显微镜下细胞胞浆内出现棕黄色或棕褐色染色为 MIF 阳性。每个标本随机选取 10 个高倍视野(400 倍)，计数每个高倍视野中 500 个细胞中 MIF 阳性细胞数，计算阳性率[3]。结果判定：阳性率＜10% 为阴性(－)，10%～24% 为弱阳性(＋)，25%～49% 为阳性(＋＋)，＞50% 为强阳性(＋＋＋)。

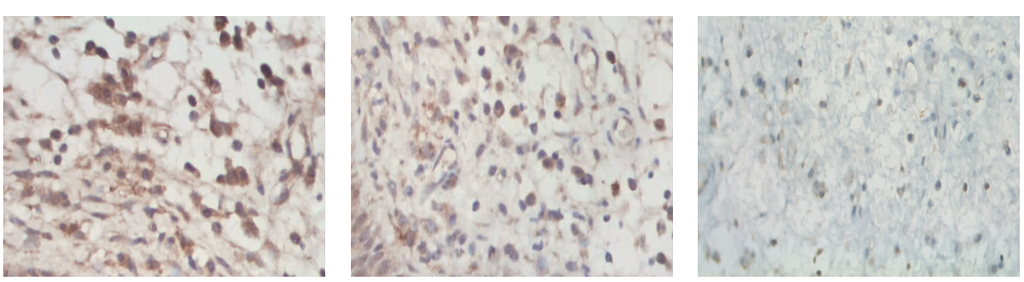
1.3　统计学方法

采用 SPSS 11.5 统计软件进行统计分析，采用 χ^2 完全随机设计进行两样本率的比较，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　MIF 分布

对照组鼻黏膜固有层腺体周围可见少量散在的棕黄色细胞，主要为胞浆着色，部分细胞核也可见着色；A 组(激素治疗前)鼻息肉黏膜组织上皮细胞、炎性细胞及腺上皮细胞胞浆和部分胞核内呈棕黄色着色。B 组(激素治疗后)与 A 级比较 MIF 在腺上皮细胞、炎性细胞中表达降低。见图 1。



A 组(治疗前)　　B 组(治疗后)　　C 组(对照)

图 1　MIF 在各组鼻黏膜组织中的表达

Fig. 1　The positive cells of MIF in each group(SABC, ×400)

2.2　MIF 阳性率

A、B 组 MIF 阳性率分别为 85.18% 和 81.48%，A 组略高于 B 组，但两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)；C 组 MIF 阳性率为 25%，低于 A、B 组，差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

3　讨论

本研究通过免疫组织化学的方法分别检测鼻息肉组织和鼻中隔黏膜组织中MIF的表达发现，

表 1　各组鼻黏膜组织中 MIF 表达阳性率

Tab. 1　Comparison of MIF positive cells rate in each group

组别	n	MIF 表达				
		−	+	++	+++	阳性率(%)
A 组	27	4	5	9	8	85.18%[(1)(2)]
B 组	27	5	11	8	3	81.48[(1)]
C 组	20	15	3	2	0	25

[(1)] 与对照组比较，$P<0.05$；[(2)] 与 B 组比较，$P>0.05$

鼻息肉组织中 MIF 呈高表达，主要表达于鼻息肉组织的黏膜上皮细胞、炎性细胞及腺上皮细胞胞浆和部分胞核内，阳性细胞表达率明显高于对照组。MIF 是一种多功能细胞因子，主要由 T 细胞和单核－巨噬细胞产生，少数为 B 细胞产生，与巨噬细胞活化有关，可以直接或间接促进一系列炎症分子的产生[4]。鼻息肉是多因素作用下的慢性炎症性疾病，有研究表明巨噬细胞在鼻息肉发生过程中发挥重要作用[5]。激活的巨噬细胞作为抗原递呈细胞发生免疫应答，通过释放各种细胞因子，使炎性细胞聚集于局部，构成炎性细胞网络，促进鼻息肉形成。我们在鼻息肉组织中检测出 MIF 的高表达，提示 MIF 可能参与了鼻息肉的发病过程。

本研究所选取的患者均给予局部糖皮质激素治疗 3～5 d，经糖皮质激素治疗后鼻息肉组织的 MIF 阳性表达率略低于未经糖皮质激素治疗组，激素治疗组阳性细胞主要分布在鼻息肉黏膜组织上皮中，但差异不具有统计学意义。说明短期局部使用糖皮质激素对 MIF 表达的影响不显著。糖皮质激素是目前治疗鼻息肉较有效的药物之一，具有强大的抗炎、抗免疫作用，通过与糖皮质激素受体结合发挥作用；其一方面直接作用于炎症细胞，抑制其产生和分化、促进其凋亡；另一方面，通过对细胞因子、黏附分子和炎症介质的抑制，减少炎细胞浸润、减轻细胞毒性作用，抑制鼻息肉的产生[6-7]。糖皮质激素可双向调节 MIF 的表达，药理剂量的糖皮质激素对 MIF 有抑制作用，地塞米松可抑制人肺上皮细胞 A549 分泌 MIF 蛋白，而低浓度的糖皮质激素可诱导 MIF 的合成与释放[8]。有研究表明，激素不敏感溃疡性结肠炎患者肠黏膜固有层单个核细胞(lamina propria mononuclear cells，LPMC)上 MIF mRNA 明显较激素敏感者和对照者增加，加入 GC 后，激素敏感者 LPMC 产生 IL-8 明显减少，而激素不敏感者则不减少，加入抗 MIF 可改善这一状况，提示 MIF 的存在降低了患者对糖皮质激素的敏感性[9]。故认为对 MIF 的深入研究，将有助于对鼻息肉的发生和发展机制的了解提供有效途径，并可能对局部糖皮质激素治疗鼻息肉的时间选择及效果评价有着积极的意义。

4　参考文献

[1] Flaster H，Bernhagen J，Calandra T，et al. The macrophage migration inhibitory fator-glucocorticoid dyad：regulation of inflammation and immunity[J]. Mol Endocrinol，2007(6)：1267－1280.

[2] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会，中华医学会耳鼻咽喉头颈外科分会鼻科学组. 慢性鼻－鼻窦炎诊断和治疗指南[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志，2009(1)：6－7.

[3] 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]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志，2005(5)：339.

[4] Bloom BR，Bennet B. Mechanism of a reaction in vitro associated with delayed-type hypersensitivity[J]. Science，1996(153)：80－82

[5] Ishiguro Y，Ohkawara T，Sakuraba H，et al. Macrophage migration inhibitory factor has a proinflammatory activity viathe p38 pathway in glucocorticoid － resistant ulcerative colitis[J]. Clin Immunol，2006(3)：335－341.

[6] 朱乘婧，陈玮伦. 糖皮质激素治疗鼻息肉作用机制研究进展[J]. 同济大学学报，2006(9)：75－78.

[7] 任秀敏，杨彦忠，段乃超，等. 局部应用糖皮质激素对鼻息肉组织中蛋白激酶 C 和 Bcl-2 及 Bax 蛋白表达的影响.[J]. Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg(China)，2010(24)：17.

[8] Bacher M，Metz CN，Calandra T，et al. An essential regulatory role for macrophage migration inhibitory factor in T-cell activation. Proc Natl Acad Sci USA，1996(93)：7849－7854.

[9] Alourfi Z，Donn RP，Stevens A，et al. Glucocorticoids suppress macrophage migration inhibitory factor (MIF) expression in a cell － type － specificmanner[J]. Mol Endocrinol，2005(2)：583－595.

(2016-01-31 收稿，2016-07-01 修回)

中文编辑：周　凌；英文编辑：刘　华