

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.01.007

IL-6 在儿童慢性鼻窦炎中的表达及其意义*

王 冰,舒 艳,梁 佳,姚红兵[△]

(重庆医科大学附属儿童医院耳鼻咽喉头颈外科 400014)

[摘要] **目的** 研究白细胞介素-6(IL-6)在儿童慢性鼻窦炎(CRS)患儿外周血及腺样体中的表达情况,探讨 IL-6 在 CRS 患儿发生、发展中的作用机制。**方法** 收集 CRS 伴有腺样体肥大患儿 95 例(CRS 组),变应性鼻炎伴有腺样体肥大患儿 70 例(变应性鼻炎组),单纯腺样体肥大患儿 51 例(对照组),采用 ELISA 法检测 3 组患儿外周血中 IL-6 的水平;免疫组织化学染色观察 3 组患儿腺样体组织中 IL-6 的分布及表达情况。**结果** 对照组外周血 IL-6 的水平为(33.6±6.9) pg/mL,变应性鼻炎组为(35.9±5.6) pg/mL,CRS 组(49.8±8.3) pg/mL,CRS 组与变应性鼻炎组间差异有统计学意义($P<0.05$);CRS 组与对照组间差异有统计学意义($P<0.05$),变应性鼻炎组与对照组间差异无统计学意义($P>0.05$)。腺样体组织中 IL-6 主要分布在浸润的炎性细胞、成纤维细胞,少量分布在间质,CRS 组与变应性鼻炎组间差异有统计学意义($P<0.05$),CRS 组与对照组间差异有统计学意义($P<0.05$),变应性鼻炎组与对照组间差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 儿童 CRS 外周血中及局部组织中 IL-6 表达均明显高于不伴 CRS 的儿童,提示 IL-6 可能在儿童 CRS 的发生发展中起着重要作用。

[关键词] 鼻窦炎;慢性病;白细胞介素 6;儿童**[中图分类号]** R765.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)01-0019-02**Expression and significance of interleukin-6 in children with chronic rhinosinusitis***Wang Bing, Shu Yan, Liang Jia, Yao Hongbing[△]

(Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, the Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the expression of interleukin-6(IL-6) on peripheral blood and adenoid in children with chronic rhinosinusitis (CRS) and adenoidal hypertrophy, to investigate the mechanism of IL-6 on the occurrence and development of CRS. **Methods** A total of 216 cases of hypertrophic adenoids were collected, including 95 CRS children with hypertrophic adenoid (CRS group), 70 children with allergic rhinitis and hypertrophic adenoid (AR group) and 51 children with hypertrophic adenoid (control group). The plasma IL-6 concentrations were detected by ELISA, and the expression and distribution of IL-6 in adenoid tissue was detected by immunohistochemistry. **Results** The plasma IL-6 level in CRS group was (49.8±8.3) pg/mL, significantly higher than that of in control group (33.6±6.9) pg/mL and in AR group (35.9±5.6) pg/mL, differences had statistic significance ($P<0.05$). However, there was no statistically significant difference between AR group and control group. Meanwhile, the presence of IL-6 in adenoid tissue was mainly seen in inflammation cells and fibroblasts while less in mesenchymal cells, there were statistical differences between CRS group and control group/AR group ($P<0.05$), but no statistical difference between AP group and control group ($P>0.05$). **Conclusion** Among children with CRS, expression of IL-6 whether in peri-plasma or in focal tissue was higher than those without CRS, demonstrating that IL-6 may play an important role in the pathogenesis and developemnt of CRS in children.

[Key words] sinusitis; chronic disease; interleukin-6; children

慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)是发生于鼻腔及鼻窦黏膜的一种常见的慢性炎症性疾病,是儿童耳鼻咽喉科的常见病和多发病。但对于儿童 CRS 的研究较少,对于儿童 CRS 的发病机制至今仍有很多不明确的地方。IL-6 是一种调节细胞因子,具有多种的免疫调节功能。它能促进 T 细胞及 B 细胞增殖和活化,并能促进 B 细胞产生免疫球蛋白,在机体的很多炎性反应中都发挥着重要作用。已有研究证实 IL-6 在 CRS 伴鼻息肉患者的鼻窦黏膜中高表达,而且鼻黏膜细胞的 IL-6 信号传导通路可能也发生了变化^[1]。本文旨在通过研究 IL-6 在 CRS 患儿外周血及局部组织中的表达情况,进一步探讨 IL-6 在儿童 CRS 发病过程中的作用机制。

1 资料与方法**1.1 一般资料** 选取 2012 年 6 月至 2013 年 2 月在本科住院

的腺样体肥大患儿 216 例,其中男 91 例,女 125 例,年龄 4~9 岁。其中伴有 CRS 的患儿 95 例(CRS 组),伴有变应性鼻炎患儿 70 例(变应性鼻炎组),单纯腺样体肥大患儿 51 例(对照组)。3 组患儿年龄、性别、体质量差异均无统计学意义($P>0.05$)。所有入选患儿均无支气管哮喘病史,并排除心、肺、脑、肝、肾等全身系统性疾病及肝炎、结核等传染性疾病。本研究经过本院医学伦理委员会备案并批准。入选患儿合法监护人均签署临床研究同意书,入选的所有 CRS 患儿均不伴有鼻息肉。

1.2 方法**1.2.1 外周血的采集与处理** 于手术当天清晨采取患儿空腹静脉血液 3~5 mL,保存于抗凝管内,以 1 200 r/min 的速度离心标本 15 min,取上清液保存于一 80 °C 冰箱,用于后期的细胞

* 基金项目:重庆市卫生局课题资助项目(20090116)。 作者简介:王冰(1977-),讲师,硕士,主要从事耳鼻喉研究。 通讯作者,E-mail:

因子的测定。

1.2.2 腺样体标本的处理 手术中取患儿整块的新鲜腺样体组织标本,立即用 4% 多聚甲醛固定,常规脱水,石蜡包埋备用。

1.2.3 ELISA 法检测患儿血清中 IL-6 水平 采用美国 RD 公司生产的 IL-6 ELISA 试剂盒,操作步骤严格按照试剂盒说明进行。

1.2.4 腺样体组织中 IL-6 的表达 将腺样体组织制为厚度为 4 μm 的石蜡切片。采用 SP 法对切片进行免疫组织化学染色。以 PBS 溶液代替一抗作阴性对照。阳性细胞的判定标准为在细胞膜或细胞质有环状沉淀的棕黄色或棕红色颗粒状物质。染色结果参照 Form-witz 评分方法^[2],采取综合染色强度及阳性细胞数两个方面进行半定量分析,分别评为 0~3 分。染色强度相同于阴性对照为 0 分;染色强度较弱,但明显强于阴性对照为 1 分;染色清晰为 2 分;染色强为 3 分。阳性细胞数百分比小于 10% 为 0 分;在 10%~25% 为 1 分;在 26%~50% 为 2 分;>50% 为 3 分。根据两项指标相加分数划为 4 级:0、1 分为“-”;2 分为“+”;3、4 分为“++”;5、6 分为“+++”。“-”和“+”判定为阴性;“++”和“+++”为阳性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两个病例组与对照组之间的总体比较采用多组计量或等级资料的秩和检验;各组间的两两比较采用独立样本 *t* 检验,比较 3 组患儿间血清学及免疫组织化学 IL-6 的表达。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 外周血中 IL-6 水平 对照组患儿血清中 IL-6 水平为 (33.6 ± 6.9) pg/mL;变应性鼻炎组患儿为 (35.9 ± 5.6) pg/mL;CRS 组患儿为 (49.8 ± 8.3) pg/mL。CRS 组与变应性鼻炎组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$),CRS 组与对照组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$),变应性鼻炎组与对照组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 腺样体组织中 IL-6 的表达 免疫组织化学染色显示在 CRS 组中,IL-6 在腺样体黏膜下浸润的炎性细胞、成纤维细胞中高表达,细胞间质也有少量表达。而在对照组及变应性鼻炎组中,在腺样体组织中只有少量的细胞有 IL-6 阳性表达。CRS 组中腺样体组织中有 62 例 IL-6 阳性表达,而在变应性鼻炎组病例中,仅有 3 例腺样体组织中 IL-6 阳性表达。在对照组病例中,也只有 2 例腺样体组织中 IL-6 阳性表达。IL-6 在 CRS 组与变应性鼻炎组及对照组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$);而在变应性鼻炎组与对照组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨 论

IL-6 是一种由氨基酸构成并可被多种细胞产生的糖蛋白,是一种多功能的细胞因子,它具有多活性、多功能等特点,有着多种不同的生理功能。其中,IL-6 具有重要的免疫调节功能,能抑制 Th1、Treg 细胞的分化^[3],是一种具有重要生理病理的多功能和多向性细胞因子,在炎症、免疫防御及组织损伤中具有重要作用^[4]。很多细胞均可产生 IL-6,例如单核细胞、血管内皮细胞、Th2 细胞、成纤维细胞等,还有一些肿瘤细胞也可以产生 IL-6。在自然状态下,IL-6 一般是通过旁分泌和自分泌形式在局部发挥作用,但在病理状态下也可通过内分泌形式在全身发挥作用。目前的研究表明,IL-6 与多种炎症性疾病有关,比如风湿性关节炎、哮喘等,在这些炎症疾病中的高表达,提示 IL-6 在这些炎症疾病的发病过程中可能都起着重要作用^[5]。

近年来对 IL-6 在自身免疫性疾病中的免疫调节作用的研究得到了很多新的进展。其中 IL-6 对变应性疾病有重要的调节作用。比如 IL-6 在过敏性鼻炎 (AR) 的发病机制就起着重要的调节作用。有研究证实:Th1/Th2 细胞免疫失衡是 AR 的重要发病机制,主要表现为 Th2 主导及相关细胞因子参与的炎症性疾病^[6]。AR 的发生是由 IgE 介导的,并受多种细胞和细胞因子的调节。其中 Th2 细胞及其释放的细胞因子起着重要的作用。而 IL-6 为 Th2 细胞所释放的主要细胞因子,主要反映疾病是否处于急性期^[7],对调节 IgE 免疫应答具有重要作用。

但是 IL-6 在炎症反应中的作用不是单向的,它具有致炎和抗炎的双向功能。它的作用与水平有关,当组织中的 IL-6 水平正常时对机体是有利的,但是当 IL-6 水平过高就会引起一系列的炎性损害。近年研究发现:IL-6 在呼吸系统炎症的发生发展中起着重要的作用,这主要表现在 IL-6 对气道炎症的发生和气道结构重建的促进作用。CRS 也是一种呼吸道疾病,有研究证实 IL-6 在 CRS 的鼻腔黏膜中表达升高,同样 IL-6 在鼻窦炎的炎症和气道重建中也有着重要作用^[8]。有研究发现鼻窦炎患者鼻腔灌洗液中 IL-6 水平增高,而在鼻息肉中 IL-6 的作用却存在争议。Danielsen 等^[8]曾报道鼻息肉中 IL-6 水平较正常下鼻甲中的 IL-6 水平更高,提示 IL-6 可能促进鼻息肉的发展。张美丽等^[9]研究发现,IL-6 存在基因多态性,且 IL-6 的某些基因型与 CRS 易感性有一定的关系。

儿童 CRS 的诱因当中,腺样体肥大是一个重要的病因^[10]。由于腺样体肥大影响患儿鼻腔通气及引流功能,进而引起儿童 CRS。有研究发现,IL-6 在腺样体组织中的表达与腺样体肥大的分级相关,腺样体肥大越明显,腺样体组织中的 IL-6 水平越高,提示腺样体组织中 IL-6 高表达导致局部免疫异常,与儿童腺样体肥大引起的各种耳鼻喉科并发症相关^[11]。Rudmik 等^[12]研究发现,在腺样体组织中含有丰富的肥大细胞、巨噬细胞、浆细胞等淋巴细胞,腺样体发炎时可以通过激活肥大细胞,释放多种分泌性介质,其中包括组胺、类胰蛋白酶等,使外周血单核细胞释放 IL-6 增加。

本研究发现,IL-6 在伴有 CRS 患儿血浆中的水平明显升高,而腺样体组织中 IL-6 的表达也明显升高,作者推测 IL-6 可能通过一些途径作用于炎症细胞,使炎症细胞合成释放多种细胞炎性因子,同时又可直接或间接地促进炎症细胞的聚集及活化,从而促进了细胞因子和炎症细胞的恶性循环,使得鼻黏膜炎症持续存在并加重,从而参与 CRS 的发生,但其具体作用机制有待进一步研究。

参考文献

- [1] Attur MG, Patel RN, Abramson SB, et al. Interleukin-17 up-regulation of nitric oxide production in human osteoarthritis cartilage[J]. *Arthritis Rheum*, 1997, 40(6): 1050-1053.
- [2] Polgar A, Brozik M, Toth S, et al. Soluble interleukin-6 receptor in plasma and in lymphocyte culture supernatants of healthy individuals and patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis [J]. *Med Sci Monit*, 2000, 6(1): 13-18.
- [3] Kimura A, Kishimoto T. IL-6; Regulator of Treg/Th17 balance[J]. *Eur J Immunol*, 2010, 40(7): 1830-1835.
- [4] 赵鹏展, 胡克, 崔忠惠, 等. 阻塞性睡眠呼吸(下转第 23 页)

3 讨 论

UAP 是冠心病心绞痛中一种较为常见的类型,其发病原因主要是由于冠状动脉供血不足,进而导致心肌急剧的暂时性缺血缺氧不平衡所致的综合征,中医领域属于胸痹范畴。其发病机制为:(1)由于正常内皮细胞产生的抗血小板聚集物质的浓度降低,导致血管发生痉挛或收缩;(2)斑块破裂引发血小板聚集,进而产生血管收缩物质导致血栓形成。由此可见,改善心肌供血供氧、降低心肌耗氧量、扩张冠状动脉、稳定斑块、减少血小板聚集及保护正常内皮细胞功能是心绞痛治疗的目标^[8-9]。

益心康泰胶囊是由唐古特铁线莲、大黄、黄芪、多腺悬钩子、锁阳、甘草等六味藏药加工提取精制而成,具有养阴补血,化痰通脉,清腑降浊之功效。药理研究表明,六药配伍合用可发挥提高机体抗脂质过氧化反应、降低血液粘度、改善微循环的作用^[10-11]。本研究结果显示联合治疗组患者血液粘度明显改善,提示益心康泰胶囊可降低患者血液粘度,改善微循环,进而缓解患者心绞痛症状。

硫氮唑酮的药理作用与心肌和血管平滑肌除极时抑制钙离子内流有关,是一种典型的钙离子通道阻滞剂。有研究报道,硫氮唑酮抗心绞痛的作用机制为:(1)降低心肌耗氧量;(2)阻滞钙通道,可舒张血管和特异性的扩张冠状动脉,增加冠状动脉和侧支循环血流,进而改善心功能;(3)阻滞钙内流,抑制血管痉挛及血小板的聚集,对解除冠状动脉微小血管痉挛作用明显^[12]。研究表明,硫氮唑酮能够治疗伴 ST 段明显下移的室上性心律失常^[13],与麝香保心丸合用可治疗心脏 X 综合征^[14]。通过心外膜和组织水平检测,表明硫氮唑酮能够改善患者心肌灌注和稳定心绞痛症状^[15]。本研究结果表明联合治疗组患者心电图总有效率高于对照组,心绞痛发作次数和持续时间低于对照组,且心电图 ST-T 改变明显改善,亦对血管内皮损伤具有保护作用。

综上所述,益心康泰胶囊与硫氮唑酮联合使用,采用中西医结合的方法,在传统治疗不稳定心绞痛的基础上,加入中药益心康泰胶囊,起到降低血液粘度,改善微循环的作用,进一步缓解患者心绞痛的症状,二者相互促进,增进疗效,更有利于控制患者的病情,值得临床推广使用。

参考文献

[1] 覃兴航. 不稳定型心绞痛的治疗进展[J]. 中外医疗, 2014,34(16):192-193.

(上接第 20 页)

吸暂停低通气综合征患者呼出气冷凝液中 TNF- α 、IL-6 的研究[J]. 临床肺科杂志, 2011,16(4):620-622.

[5] Barczyk A, Pierzchala W, Kon OM, et al. Cytokine production by bronchoalveolar lavage T lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease. [J]. J Allergy Clin Immunol, 2006, 117(6):1484-1492.

[6] Agrawal DK, Shao Z. Pathogenesis of Allergic Airway Inflammation[J]. Curr Allergy Asthm R, 2010, 10(1):39-48.

[7] 李亚灏,林向阳. 慢性支气管炎急性期患者血清白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 水平变化的研究[J]. 海南医学, 2008,19(5):23-24.

[8] Danielsen A, Tynning T, Brokstad KA, et al. Interleukin 5, IL-6, IL-12, IFN γ , RANTES, and fractalkine in human nasal polyps, turbinate mucosa and serum[J]. Eur Arch

[2] 肖磊. 冠心病急性冠脉综合征中医辨证分型与 Catestatin 蛋白的相关性研究[D]. 济南:山东中医药大学, 2013.

[3] 闫文婷. 急性冠状动脉综合征中医证候与多重危险因素的关系研究[D]. 北京:中医药大学, 2014.

[4] Lee SR, Jung JM, Jung LY, et al. Elevated coronary whole blood viscosity in acute coronary syndrome patients[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2013, 55(1):85-94.

[5] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 不稳定型心绞痛诊断和治疗建议[J]. 中华心血管病杂志, 2000, 28(6):409-411.

[6] 侯金圆. 复方丹参滴丸联合曲美他嗪治疗老年不稳定型心绞痛 30 例[J]. 河南中医, 2014, 39(12):2321-2323.

[7] 窦振华. 益心康泰胶囊治疗不稳定型心绞痛的疗效观察[J]. 中国实用医药, 2012, 9(16):159-160.

[8] 王先涛. 不稳定型心绞痛临床特点及治疗分析[J]. 中国实用医药, 2014, 9(2):88-89.

[9] Zeng S, Zhou X, Ge L, et al. Monocyte subsets and monocyte-platelet aggregates in patients with unstable angina [J]. J Thromb Thrombolysis, 2014, 38(4):439-446.

[10] 杨勇. 益心康泰胶囊对冠状动脉结扎所致心肌缺血大鼠模型的保护作用[J]. 中外医学研究, 2012, 10(16):13-14.

[11] 金保方, 薛宇阳, 张新东, 等. 益心康泰胶囊对老年 SD 大鼠生精功能及血清超氧化物歧化酶和丙二醛的影响[J]. 中华男科学杂志, 2012, 18(9):851-855.

[12] 希尼维斯. 心血管疾病内科治疗学[M]. 北京:人民卫生出版社, 195.

[13] 刘秦生, 刘丽华. 硫氮唑酮治疗伴 ST 段明显下移的室上性心律失常 34 例分析[J]. 大连医科大学学报, 2007(4):367-368.

[14] 苗永国, 陈金良, 任鹏顺, 等. 麝香保心丸与硫氮唑酮治疗心脏 X 综合征[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2008, 6(9):1103-1104.

[15] Ozcan OU, Atmaca Y, Goksuluk H, et al. Effect of diltiazem on coronary artery flow and myocardial perfusion in patients with isolated coronary artery ectasia and either stable angina pectoris or positive myocardial ischemic stress test[J]. Am J Cardiol, 2015, 116(8):1199-1203.

(收稿日期:2015-08-15 修回日期:2015-09-02)

Otorhinolaryngol, 2006, 263(3):282-289.

[9] 张美丽,倪培华,蔡昌桦,等. IL-6 基因多态性与慢性鼻窦炎易感性的相关性研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2012, 26(5):197-200, 204.

[10] 高惠萍,庞敏飞. 腺样体肥大儿童合并慢性鼻窦炎的临床调查及相关性分析[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2015, 22(2):89-91.

[11] 沈康,李文生,赵征. 腺样体肥大与 IL-6 及耳鼻喉并发症的相关性分析[J]. 重庆医学, 2013, 42(13):1512-1514.

[12] Rudmik L, Soler ZM, Orlandi RR, et al. Early postoperative care following endoscopic sinus surgery: an evidence-based review with recommendations[J]. Isnt Forum Allergy Rhinol, 2011, 1(6):417-430.

(收稿日期:2015-09-18 修回日期:2015-10-25)