

# VEGF、IL-5、IL-6在鼻息肉中的表达和意义

李元庆<sup>1</sup>,付亚宁<sup>2</sup>,张丽娟<sup>3</sup>,王 瑛<sup>4</sup>,葛 莉<sup>5</sup>

(1.昌邑市人民医院耳鼻喉科,山东 昌邑 261300;

2.昌邑市人民医院口腔修复科,山东 昌邑 261300;

3.昌邑市人民医院查体中心,山东 昌邑 261300;

4.陆军第八十集团军医院神经内科,山东 潍坊 261041;

5.潍坊市人民医院病理科,山东 潍坊 261041)

**摘要:**目的 检测鼻息肉患者血清中 IL-5 和 IL-6 及鼻息肉组织中 VEGF 的表达水平。方法 选取 2018 年 1 月-2021 年 12 月在昌邑市人民医院就诊并经手术治疗的鼻息肉和鼻腔鼻窦粘膜活检标本 60 例,其中鼻息肉患者 33 例作为观察组,正常粘膜 27 例作为对照组。采取免疫组织化学方法检测两组组织中 VEGF 的表达,用 ELISA 试验检测两组血清 IL-5、IL-6 水平,分析 VEGF、IL-5、IL-6 与患者年龄、性别、病理分型的关系及 VEGF 与 IL-5、IL-6 的相关性。结果 观察组鼻息肉组织中 VEGF 及血清 IL-5、IL-6 的表达水平高于对照组( $P<0.05$ );VEGF、IL-5、IL-6 的表达水平与息肉病理类型、患者年龄、性别无关( $P>0.05$ ); VEGF 的表达与 IL-5( $r=0.351$ )、IL-6( $r=0.380$ )的表达均呈正相关。结论 鼻息肉组织中 VEGF 及患者血清 IL-5、IL-6 的表达升高,VEGF 的表达分别与 IL-5、IL-6 呈正相关。VEGF、IL-5、IL-6 参与了鼻息肉的形成和发生发展。

**关键词:**鼻息肉;VEGF;IL-5;IL-6

中图分类号:R765

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.21.019

文章编号:1006-1959(2023)21-0086-04

## Expression and Significance of VEGF, IL-5, IL-6 in Nasal Polyps

LI Yuan-qing<sup>1</sup>,FU Ya-ning<sup>2</sup>,ZHANG Li-juan<sup>3</sup>,WANG Ying<sup>4</sup>,GE Li<sup>5</sup>

(1.Department of Otorhinolaryngology,Changyi People's Hospital,Changyi 261300,Shandong,China;

2.Department of Prosthodontics,Changyi People's Hospital,Changyi 261300,Shandong,China;

3.Department of Regular Physical Examination Centre,Changyi People's Hospital,Changyi 261300,Shandong,China;

4.Department of Internal Medicine-Neurology,Eightieth Group Army Hospital of PLA,Weifang 261041,Shandong,China;

5.Department of Pathology,Weifang People's Hospital,Weifang 261041,Shandong,China)

**Abstract: Objective** To detect the expression levels of IL-5 and IL-6 in serum of patients with nasal polyps and VEGF in nasal polyps. **Methods** From January 2018 to December 2021, 60 cases of nasal polyps and nasal sinus mucosa biopsy specimens treated by surgery in Changyi People's Hospital were selected, including 33 cases of nasal polyps as observation group and 27 cases of normal mucosa as control group. The expression of VEGF in the tissues of the two groups was detected by immunohistochemistry. The levels of serum IL-5 and IL-6 in the two groups were detected by ELISA. The relationship between VEGF, IL-5 and IL-6 and the age, sex and pathological type of the patients and the correlation between VEGF and IL-5 and IL-6 were analyzed. **Results** The expression levels of VEGF in nasal polyps and serum IL-5 and IL-6 in the observation group were higher than those in the control group ( $P<0.05$ ). The expression levels of VEGF, IL-5 and IL-6 were not related to the pathological type of polyps, age and gender of patients ( $P>0.05$ ). While, the expression of VEGF was positively correlated with the expression of IL-5 ( $r=0.351$ ) and IL-6 ( $r=0.380$ ). **Conclusion** The expression of VEGF in nasal polyps and serum IL-5 and IL-6 in patients increased, and the expression of VEGF is positively correlated with IL-5 and IL-6, respectively. VEGF, IL-5 and IL-6 are involved in the formation and development of nasal polyps.

**Key words:** Nasal polyps;VEGF;IL-5;IL-6

鼻息肉(nasal polyps)属于上呼吸道慢性炎症性病变,是耳鼻喉科常见的疾病,主要表现为鼻窦粘膜

广泛性水肿、急慢性炎症等。临床症状与息肉的位置、大小有关,较小的息肉可无明显症状,较大的

基金项目:潍坊市卫生健康委科研项目(编号:WFWSJK-2022-108)

作者简介:李元庆(1973.3-),男,山东昌邑人,本科,主治医师,主要从事鼻腔疾病的发病机制研究

通讯作者:葛莉(1986.10-),女,山东潍坊人,硕士,主治医师,主要从事基础医学研究

息肉常伴有鼻塞、头面部胀痛、流涕、嗅觉减退等。临床治疗以手术切除为主,但术后的复发率较高<sup>[1,2]</sup>。其发病率较高且术后有较高的复发率是临床治疗的难点<sup>[3]</sup>。鼻息肉的发病可能有鼻腔慢性炎症、微环境的改变及多种炎症因子有关<sup>[4]</sup>。寻求新的用于指导预防和诊断鼻息肉的生物标记物对于鼻息肉的基础研究和临床预防、治疗有重要的作用。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)可以与血管内皮细胞上表达的两种 VEGF 受体(VEGF 受体 1 和 VEGF 受体 2)相结合。它是参与血管生成的重要因子<sup>[5]</sup>。对于息肉的形成,必须有新生血管提供充足的血液和氧供<sup>[6]</sup>。研究报道<sup>[7-10]</sup>, VEGF 在慢性炎症、息肉、肿瘤的形成过程至关重要。IL-5 由活化亚细胞群 Th2 产生,主要介导体液免疫,是参与维持体内免疫平衡的重要细胞因子<sup>[11]</sup>。IL-5 对 B 细胞和嗜酸性粒细胞增殖、分化有重要调节作用。趋化人嗜酸性粒细胞,延长成熟嗜酸性粒细胞的存活时间<sup>[12]</sup>。IL-6 可以由淋巴样和某些非淋巴样细胞产生,过量的 IL-6 会刺激相关细胞,产生 VEGF<sup>[13]</sup>。IL-6 与多种疾病的发生具有明显关系,IL-6 表达失调可引起许多疾病或导致疾病恶化,如自身免疫病、炎症、肿瘤等<sup>[14-16]</sup>。VEGF 在鼻息肉、变应性鼻炎中异常表达有过相关报道<sup>[17,18]</sup>,说明 VEGF 与鼻息肉的发展有一定关联。但 VEGF 联合 IL-5、IL-6 检测在鼻息肉中的报道甚少,为此,本研究拟分析鼻息肉患者息肉组织中 VEGF 表达情况及血清中 IL-5、IL-6 表达水平的变化,进一步探讨 VEGF、IL-5、IL-6 在鼻息肉形成过程中的作用。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月—2021 年 12 月在昌邑市人民医院耳鼻喉科就诊并做活检和/或鼻息肉切除的患者 60 例,其中鼻息肉者 33 例作为观察组;相对正常粘膜人群 27 例作为对照组。两组性别、年龄、血压比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),有可比性,见表 1。纳入标准:所有患者经病理活检确诊。排除标准:①进入研究前 1 个月内使用过全身或者吸入性糖皮质激素治疗者;②合并高血压、糖尿病、家族遗传性疾病;③合并其他免疫系统疾病;④合并其他良恶性肿瘤。本课题经过昌邑市人民医院伦理委员会批准通过,所有纳入研究者均知情同意并签署知情同意书。

表 1 两组一般资料比较( $n, \bar{x} \pm s$ )

组别	n	男/女	年龄 (岁)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)
观察组	33	19/14	45.91±11.62	105.00±9.52	70.94±5.98
对照组	27	13/14	44.67±11.57	102.50±9.01	70.48±6.12
统计值		$\chi^2=0.530$	$t=0.832$	$t=1.057$	$t=0.778$
P		0.466	0.413	0.300	0.444

## 1.2 方法

1.2.1 标本采集 组织标本采集:经手术切除的鼻息肉及活检鼻粘膜标本放入 10%的中性福尔马林固定 12 h。取材后经梯度酒精脱水、二甲苯透明行常规 HE 染色。血液标本采集:分别抽取两组清晨空腹静脉血 5 ml,放入非抗凝试管,3000 r/min 离心 10 min 后,留血清并标记,放入-80℃冰箱。

1.2.2 免疫组织化学染色及结果判读 VEGF 兔抗人单克隆抗体(工作液浓度 1:200),购买自武汉三鹰生物科技有限公司。3~4  $\mu\text{m}$  切片,免疫组织化学方法采用 SP 法,滴加 DAB 显色液观察显色。试剂盒购买自北京中杉金桥生物科技有限公司。对粘膜上皮及血管内皮 VEGF 的染色进行判读。染色阳性的细胞面积<5%、5%~25%、26%~50%、51%~75%、>75%,分别计分 0、1、2、3、4 分。着色强度标记为-、+、++、+++ ,分别计分 0、1、2、3 分。将染色阳性的细胞面积分数和着色强度分数相乘,<6 分判读为低表达,≥6 分判读为高表达。

1.2.3 血清 IL-5、IL-6 的表达检测及结果判读 由冰箱内取出存放的血清,放在冰上解冻,4℃离心机离心 15 min,2000 r/min,取上清液,按照试剂盒说明书使用双抗体夹心 ABC-ELISA 法检测。试剂盒购买于武汉赛培生物科技有限公司。使用美国全自动酶联检测仪读取 OD 值,将所得 OD 值参照试剂标准曲线和标准公式计算数值所对的样品浓度。

1.3 观察指标 ①比较两组鼻粘膜组织中 VEGF 及血清 IL-5、IL-6 表达水平;②根据组织 VEGF、血清 IL-5、IL-6 表达水平和常用临床指标将观察组分为 VEGF 低表达组,VEGF 高表达组;≤40 岁,>40 岁;男性,女性;血清 IL-5 低表达组(≤55 pg/ml),IL-5 高表达组(>55 pg/ml);IL-6 低表达组(≤50 pg/ml),IL-6 高表达组(>50 pg/ml);根据病理类型分组,分为水肿型鼻息肉,腺体增生型鼻息肉。分析 VEGF、IL-5、IL-6 与临床病理参数(年龄、性别、病理分型

等)的关系;③分析 VEGF 与 IL-5、IL-6 的关系。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 18.0 分析数据,计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,行 $\chi^2$ 检验;计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,行 $t$ 检验;VEGF 与 IL-5、IL-6 的关系使用 Pearson 相关性分析, $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组 VEGF、IL-5、IL-6 表达水平比较 观察组鼻息肉组织中上皮细胞和血管内皮细胞 VEGF 和血清 IL-5、IL-6 的表达水平高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

2.2 观察组血清 VEGF、IL-5、IL-6 表达与病理参数

的关系 观察组血清 VEGF、IL-5、IL-6 表达水平与年龄、病理组织分型、性别均无关( $P>0.05$ ),见表 3。

2.3 观察组血清 VEGF 与 IL-5、IL-6 表达的关系 观察组鼻息肉组织中 VEGF 表达水平与血清 IL-5( $r=0.351, P=0.022$ )、IL-6 ( $r=0.380, P=0.015$ ) 均呈正相关,见表 4。

表 2 两组 VEGF、IL-5、IL-6 表达水平比较 $[n(\%), \bar{x}\pm s]$

组别	<i>n</i>	VEGF 高表达	IL-5(pg/ml)	IL-6(pg/ml)
观察组	33	14(42.42)	63.85±15.43	53.97±15.31
对照组	27	2(7.41)	48.00±11.31	45.74±13.05
统计值		$\chi^2=9.311$	$t=5.144$	$t=3.237$
<i>P</i>		0.002	0.000	0.003

表 3 观察组血清 VEGF、IL-5、IL-6 表达与病理参数的关系(*n*)

项目	<i>n</i>	VEGF 高表达( <i>n</i> =10)	$\chi^2$	<i>P</i>	IL-5 高表达( <i>n</i> =19)	$\chi^2$	<i>P</i>	IL-6 高表达( <i>n</i> =18)	$\chi^2$	<i>P</i>
年龄(岁)			3.020	0.082		0.033	0.855		1.229	0.268
≤40	13	1			7			10		
>40	20	9			12			8		
性别			1.652	0.199		0.156	0.693		0.270	0.603
男性	19	8			12			9		
女性	14	2			7			9		
组织分型			0.290	0.590		0.037	0.848		0.534	0.465
水肿型	20	3			11			9		
腺体增生型	13	7			8			9		

表 4 观察组血清 VEGF 与 IL-5、IL-6 表达的关系(*n*)

VEGF 表达	<i>n</i>	IL-5 高表达( <i>n</i> =19)	$\chi^2$	<i>P</i>	IL-6 高表达( <i>n</i> =18)	$\chi^2$	<i>P</i>
低表达	19	5	4.741	0.029	4	5.879	0.015
高表达	14	14			14		

## 3 讨论

鼻息肉是赘生于鼻腔或鼻窦黏膜上的良性病变,患者以鼻塞或鼻分泌物增多为常见表现,伴面部疼痛或肿胀感,嗅觉减退或丧失。鼻息肉为鼻部常见病,好发于成年人。研究发现<sup>[1,2]</sup>,鼻息肉与变态反应、炎症因子、嗜酸性粒细胞浸润等有关。小的鼻息肉可以用药物治疗,大的息肉需要手术治疗,但手术切除后易复发,其临床症状和术后易复发性影响鼻息肉患者的生活质量<sup>[3]</sup>。

VEGF 定位于染色体 6p21.3, 主要促进血管生成<sup>[17]</sup>。组织的生长必须依靠新生血管生成来提供足够的氧气和营养物质来维持。VEGF 在肿瘤组织中

表达水平增高,提示预后不良。前期研究证实<sup>[17,18]</sup>, VEGF 在鼻息肉组织中出现表达增多的现象。本研究结果也提示 VEGF 在鼻息肉患者组织中的表达高于对照组,说明 VEGF 的参与了鼻息肉的形成。

鼻息肉是常见的鼻部慢性炎症反应性疾病,其病因复杂,一般认为,鼻息肉是鼻粘膜发生炎症后,结缔组织的反应性生长,促进其生长的因素有细胞因子的作用、变态反应和嗜酸性粒细胞的聚集<sup>[4]</sup>。IL-5 对 B 细胞和嗜酸性粒细胞增殖、分化有重要调节作用,可趋化人嗜酸性粒细胞,延长成熟嗜酸性粒细胞的存活时间<sup>[12]</sup>。过量的 IL-6 会刺激相关细胞,产生 VEGF,进一步促进血管的形成<sup>[13]</sup>。前期研究报

道 IL-5、IL-6 在鼻息肉、鼻窦炎等疾病中出现异常的表达<sup>[19-22]</sup>。本研究进一步探讨了鼻息肉组织中 VEGF 及血清 IL-5、IL-6 的表达水平,发现在鼻息肉组织中 VEGF 与患者血清中 IL-5、IL-6 的表达高于对照组,说明 VEGF、IL-5、IL-6 的异常表达也参与了鼻息肉的形成。

本研究发现,VEGF、IL-5、IL-6 的异常表达在鼻息肉患者中与息肉组织类型、年龄、性别均无关,VEGF 的高表达与 IL-5、IL-6 的表达变化有关,并且 VEGF 的表达与 IL-5、IL-6 均呈正相关。说明 VEGF 与细胞因子免疫平衡紊乱有关,并且与 IL-5、IL-6 起一定的协同作用。但是 VEGF 的异常表达影响 Th1、Th2 介导的免疫平衡,Th1、Th2 介导的免疫平衡影响 VEGF 的表达,这还需要在今后的研究中继续探索。

综上所述,鼻息肉组织中 VEGF 及患者血清 IL-5、IL-6 的表达升高,VEGF 的表达分别与 IL-5、IL-6 呈正相关。VEGF、IL-5、IL-6 参与了鼻息肉的形成和发生发展。

#### 参考文献:

- [1]Bachert C,Han JK,Desrosiers MY,et al.Efficacy and safety of benralizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A randomized, placebo-controlled trial [J].J Allergy Clin Immunol, 2022,149(4):1309-1317.
- [2]颜抗,聂琛,胡环宇,等.miRNA-125b、miRNA-34a 在不同分型鼻息肉中的表达与相关性分析[J].河北医药,2022,44(5):761-763.
- [3]张露,余啸,汪际云,等.术后不同剂量口服糖皮质激素对嗜酸性慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者短期恢复及复发的影响 [J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2021,35(9):796-801.
- [4]李春花,刘肖,吴文霞,等.半乳糖凝集素 10 在不同类型鼻息肉中的表达及其发病机制中的作用[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2020,55(9):837-844.
- [5]Manoli A,Katsinis S,Papouliakos S,et al.VEGF-mediated mechanisms in nasopharyngeal carcinoma [J].J Buon,2021,26(3):1172.
- [6]Mamer SB,Wittenkeller A,Imoukhuede PI.VEGF-A splice variants bind VEGFRs with differential affinities [J].Sci Rep, 2020,10(1):14413.
- [7]Wang L,Yang J,Xiao X,et al.VEGF Modulates the Neural Dynamics of Hippocampal Subregions in Chronic Global Cerebral Ischemia Rats[J].Neuromolecular Med,2021,23(3):416-427.
- [8]Wo D,Chen J,Li Q,et al.IGFBP-4 enhances VEGF-induced angiogenesis in a mouse model of myocardial infarction[J].J Cell Mol Med,2020,24(16):9466-9471.
- [9]Morgulis M,Gildor T,Roopin M,et al.Possible cooption of a VEGF-driven tubulogenesis program for biomineralization in echinoderms[J].Proc Natl Acad Sci U S A,2019,116(25):12353-12362.
- [10]Lee YN,Wu YJ,Lee HI,et al.Ultrasonic microbubble VEGF gene delivery improves angiogenesis of senescent endothelial progenitor cells[J].Sci Rep,2021,11(1):13449.
- [11]Tenero L,Arturi E,Piazza M,et al.Anti-IL-5 in pediatric allergic diseases[J].Pediatr Allergy Immunol,2020,26:14-16.
- [12]李帅祥,李霞,陈晓红,等.Notch 通路在鼻息肉中的表达及其与调节性 T 细胞表达和嗜酸粒细胞浸润的相关性研究[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2021,56(2):124-132.
- [13]Weigelt CM,Fuchs H,Schönberger T,et al.AAV-Mediated Expression of Human VEGF, TNF- $\alpha$ , and IL-6 Induces Retinal Pathology in Mice[J].Transl Vis Sci Technol,2021,10(11):15.
- [14]Saiki P,Nakajima Y,Van Griensven LJLD,et al.Real-time monitoring of IL-6 and IL-10 reporter expression for anti-inflammation activity in live RAW 264.7 cells[J].Biochem Biophys Res Commun,2018,505(3):885-890.
- [15]Kinugawa Y,Uehara T,Iwaya M,et al.IL-6 expression helps distinguish Castleman's disease from IgG4-related disease in the lung[J].BMC Pulm Med,2021,21(1):219.
- [16]Weng YS,Tseng HY,Chen YA,et al.MCT-1/miR-34a/IL-6/IL-6R signaling axis promotes EMT progression, cancer stemness and M2 macrophage polarization in triple-negative breast cancer[J].Mol Cancer,2019,18(1):42.
- [17]于博,王吉喆,孙东.鼻窦低氧环境对鼻息肉内成纤维细胞分泌 VEGF 的作用研究[J].大连医科大学学报,2020,42(4):295-298.
- [18]张莹,王建波,陈建东,等.慢性鼻-鼻窦炎鼻息肉患者内镜手术前后 VEGF、Eotaxin、黏蛋白 MUC5AC 表达的临床意义 [J].中国医药导报,2018,15(27):90-93.
- [19]张安琪,宋鹏龙,姜琳琳,等.IL-25、IL-17RB、IL-4、IL-5 和 IL-13 在慢性鼻窦炎并鼻息肉组织中的表达及意义[J].哈尔滨医科大学学报,2021,55(6):613-616.
- [20]张洁,胡彦辉.老年鼻窦炎患者鼻腔结构异常与 IFN- $\gamma$ 、IL-5、IL-17 相关性分析[J].实验与检验医学,2019,37(4):713-716.
- [21]Li H,Wang Y,Wang J.Th17/Treg cells regulated by interleukin 6 in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J].Eur Arch Otorhinolaryngol,2022,279(7):3493-3501.
- [22]桂雄斌,伏广虎,王明刚.补气通窍方调控变应性鼻炎大鼠外周 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 含量的实验研究[J].辽宁中医药大学学报,2019,21(9):23-25.

收稿日期:2022-11-06;修回日期:2022-11-26

编辑/成森