

18 Jiang J, Shi HZ, Liang QL, et al. Diagnostic value of interferon-gamma in tuberculous pleurisy: a metaanalysis[J]. Chest, 2007, 131(4):1133-1141.

bryonic antigen in malignant pleural effusion: a meta-analysis[J]. Respirology, 2008,13(4):518-527.

19 Shi HZ, Liang QL, Jiang J, et al. Diagnostic value of carcinoem-

[收稿日期 2012-04-12][本文编辑 宋卓孙 刘京虹]

课题研究 · 论著

鼻息肉组织总 IgE 表达与 IgE 介导 I 型变态反应的关系

何 宁， 梁建平， 陈 俊， 覃扬达， 张金桃， 韦海明

基金项目：广西自然科学基金资助项目(编号:桂科青 0728040)

作者单位：530021 南宁,广西壮族自治区人民医院耳鼻咽喉头颈肿瘤科(何 宁,覃扬达,张金桃),耳鼻咽喉科(梁建平),放射科(陈俊),病理科(韦海明)

作者简介：何 宁(1972-),女,医学硕士,副主任医师,研究方向:耳鼻咽喉头颈肿瘤基础与临床。E-mail:ninghe_gx@sina.com

[摘要] 目的 探讨慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusities with nasal polyp, CRSWNP)伴鼻息肉患者鼻息肉组织中总 IgE 表达与 IgE 介导 I 型变态反应的关系。方法 使用免疫组织化学技术分别检测 40 例 CRSWNP 患者(CRSWNP 组,其中合并变应性因素亚组和无变应性因素亚组各 20 例)的鼻息肉组织和 20 例鼻中隔偏曲患者(对照组)的中鼻甲组织中总 IgE 表达,并与鼻窦 CT 的 Lund-Mackay 评分相关性进行统计学分析。结果 CRSWNP 组总 IgE 阳性细胞数为(14.65±3.34),显著高于对照组的(3.40±1.27)($P<0.01$);合并变应性因素与无变应性因素患者间总 IgE 表达差异无统计学意义($P>0.05$);CRSWNP 组鼻窦 CT 的 Lund-Mackay 评分为(12.35±4.26),与 IgE 的表达呈正相关($r=0.464, P<0.05$)。结论 鼻息肉组织总 IgE 高表达参与 CRSWNP 的发病,其导致的局部炎症反应也许存在与 IgE 介导的 I 型变态反应不同的作用途径。

[关键词] 慢性鼻窦炎; 鼻息肉; 变态反应和免疫学; 免疫球蛋白 E

[中图分类号] R 765 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2012)08-0699-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2012.08.03

The expression of tatol IgE in nasal polyp and its relationship with hypersensitivity reaction type I mediated by IgE HE Ning, LIANG Jian-ping, CHEN Jun, et al. Department of Otologyngology-Head and Neck Oncology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] Objective To investigate the expression of total IgE in nasal polyps in patieats of chronic rhinosinusities with nasal polyg(CRSWNP) and its relationship with hypersensitivity reaction type I mediated by IgE. Methods The expression of total IgE protein in nasal polyps tissue in 40 cases of CRSWNP(20 cases with and 20 cases without allergic rhinitis) nasal polyps tissue(the CRSWNP group) and 20 middle turbinate tissue samples(the control group) were examined by immunohistochemistry. All cases were scored with Lund-Mackay CT system in CRSWNP group and analyzed statistically. Results The positive staining cells of total IgE protein in nasal polyps tissue in CRSWNP group was (14.65±3.34), which was significant higher than that in control group (3.40±1.27) ($P<0.01$),the expression of total IgE in nasal polyps with and without allergic rhinitis in CRSWNP was 14.69±2.67 and 14.58±4.31 respectively, no significant statistical difference in the expression of total IgE was found between them. There was a positive correlation between the expression of total IgE and Lund-Mackay CT system scores (12.35±4.26) in CRSWNP group ($r=0.464, P<0.05$). Conclusion The overexpression of total IgE palys a role in CRSWNP, that may be different with hypersensitivity reaction type I mediated by IgE.

[Key words] Chronic rhinosinusities; Nasal polyp; Allergy and Immunology; Immunoglobulin E

虽然慢性鼻窦炎(chronic rhinosinuosities with nasal polyp, CRSWNP)伴鼻息肉被划分为与变态反应性疾病相似而又不同于变态反应性疾病的 TH2 优势疾病^[1],但变态反应在其发病机制中的作用仍未明确。本研究采用免疫组织化学技术检测鼻息肉组织中总 IgE 表达与系统性变态反应(IgE 介导的 I 型变态反应)的关系,探讨变态反应在 CRSWNP 发病机制中的作用,报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2007-08 ~ 2007-12 在我科住院治疗的慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者 40 例(CRSWNP 组),男 26 例,女 14 例;年龄 22 ~ 61 岁,中位年龄 43 岁。参照 1997 年海口会议制定的慢性鼻窦炎鼻息肉临床分型、分期及内窥镜鼻窦手术疗效评定标准,II 型 1 期 6 例,II 型 2 期 12 例,II 型 3 期 9 例,III 型 13 例。其中合并变应性鼻炎(有连续性喷嚏、流涕、鼻痒症状至少其中一种且变应原皮肤点刺试验阳性)病例 20 例(II 型 1 期 3 例,II 型 2 期 6 例,II 型 3 期 5 例,III 型 6 例),无变应性鼻炎病例 20 例(II 型 1 期 3 例,II 型 2 期 6 例,II 型 3 期 4 例,III 型 7 例)。有鼻内镜手术史 7 例。另选取无变应性疾病病史(变应性鼻炎、特应性皮炎、哮喘等)、无家族史且变应原皮肤试验阴性的鼻中隔偏曲患者 20 例作为对照组(所有患者均签署知情同意书),男 12 例,女 8 例;年龄 18 ~ 53 岁,中位年龄 39 岁。所有两组的研究病例 2 周内均未使用过皮质类固醇及抗组胺药物。鼻息肉组术中取鼻息肉组织,对照组在行鼻中隔矫正术时取中鼻甲组织,所有标本经 10% 甲醛固定、石蜡包埋、4 μ m 厚度连续切片。

1.2 试剂 免疫组织化学检测采用 SP 法,二氨基联苯胺(diamionben zidene, DAB)显色。IgE 多克隆抗体购自武汉博士德生物技术公司,二抗试剂盒及 DAB 染色剂均购自福州迈新生物技术公司。

1.3 免疫组织化学染色 石蜡切片脱蜡至水,用磷酸盐缓冲溶液(phosphagenic buffer solution, PBS)冲洗 3 次,3 min/次;高温高压抗原修复,3% H_2O_2 室温下孵育 10min,阻断内源性过氧化物酶的活性, PBS 冲洗 3 次,3 min/次。10% 正常山羊血清封闭 10 min,去血清,分别滴加 IGF-I 一抗,室温下孵育 60 min, PBS 冲洗 3 次,3 min/次;滴加 50 μ l 生物素标记的第二抗体,室温下孵育 10 min,除去 PBS,滴加链霉素抗生物素-过氧化物酶溶液,室温下孵育 10 min, PBS 冲洗 3 次,3 min/次,滴加 DAB 溶液显色 3 ~ 5 min,自来水中止反应,苏木精复染,梯度酒

精脱水,二甲苯透明,中性树胶封固。

1.4 鼻窦 CT 的 Lund-Mackay 评分^[2] CRSWNP 组根据术前鼻窦 CT 进行 Lund-Mackay 评分,评价鼻窦炎的炎症严重程度和范围。

1.5 结果判定 免疫组织化学染色,在光学显微镜下观察并计数。IgE 阳性细胞以胞浆或胞膜出现棕黄色染色的细胞为阳性细胞。每个标本选 1 张切片染色,每张切片任选 5 个不同的高倍视野,每个视野不少于 200 个细胞,计算阳性细胞数。

1.6 统计学方法 应用 SPSS11.5 统计软件进行独立样本 t 检验和 Pearson 相关分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 总 IgE 的表达情况 总 IgE 阳性细胞主要分布于间质及腺体周围,形态上为浆细胞;部分上皮层也出现阳性细胞,上皮层表面出现线状阳性。见图 1。

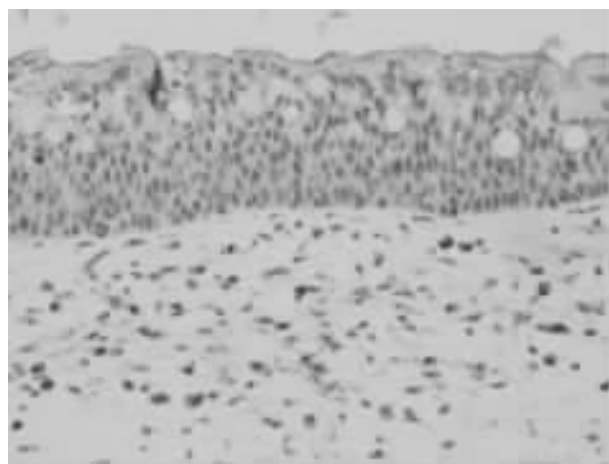


图 1 IgE 在鼻息肉组织中的表达(SP $\times$ 400)

2.1.1 总 IgE 在 CRSWNP 组及对照组中的表达情况 CRSWNP 组总 IgE 的表达为(14.65 ± 3.34),显著高于对照组的(3.40 ± 1.27)($t = 5.366, P < 0.01$)。

2.1.2 CRSWNP 组中合并变应性因素亚组与无变应性因素亚组总 IgE 的表达 合并变应性因素亚组总 IgE 的表达为(14.69 ± 2.67),无变应性因素亚组总 IgE 的表达为(14.58 ± 4.31),两组总 IgE 的表达差异无统计学意义($t = 1.805, P > 0.05$)。

2.2 CRSWNP 组总 IgE 的表达与鼻窦 CT 的 Lund-Mackay 评分相关性 CRSWNP 组鼻窦 CT 的 Lund-Mackay 评分为(12.35 ± 4.26),与总 IgE 的表达呈正相关($r = 0.464, P < 0.05$)

3 讨论

3.1 IgE 又称反应素或亲细胞抗体,由呼吸道和消

化道黏膜固有层中的浆细胞产生,分布于这些部位的黏膜组织、外分泌液和血流内。IgE 是引发 I 型超敏反应的主要抗体,其 Fc 段容易与嗜碱粒细胞和肥大细胞表面的 Fc ϵ R 结合,当二价以上抗原与细胞上 IgE 结合后,可使 IgE 分子桥链触发细胞内生物活性物质释放。某些寄生虫病、真菌感染和金黄色葡萄球菌感染后也可诱导大量 IgE 产生,IgE 可促使嗜酸粒细胞向局部游走,有无保护作用尚无确切证据。

3.2 在鼻息肉发病机制研究中,变应性因素参与发病的机制仍是学者们努力探索的问题。以往研究认为变应性因素与病原菌感染一样是慢性鼻窦炎的致病原因之一^[3,4],而近年来的研究显示,变应性因素对慢性鼻窦炎疾病的严重程度和预后无因果关系^[5,6]。我们研究发现,参与鼻息肉发病机制、促进细胞增殖、抑制凋亡的细胞因子 IGF-1R 等的表达也与变应性因素无关^[7]。基于目前的研究证据,EP-OS2007 认为目前没有证据表明变态反应与伴或不伴鼻息肉的慢性鼻窦炎发病有关^[1]。但 Van 等^[8]发现鼻息肉组织存在高浓度的 IgE,且大约半数的鼻息肉组织中有针对金黄色葡萄球菌内毒素产生的 sIgE 发挥作用,由此提出局部特异性免疫与 CRSWNP 的发病相关,但对于局部高表达的 IgE 的产生机制及其作用机制仍未明了。本研究发现,CRSWNP 组 IgE 的表达显著高于对照组,有变应性因素与无变应性因素的 CRSWNP 的 IgE 表达差异无统计学意义。变应性鼻炎是系统性变态反应(IgE 介导的 I 型变态反应)性炎症,提示 IgE 介导的 I 型变态反应不影响鼻息肉组织 IgE 表达;但 CRSWNP 组鼻窦 CT 的 Lund-Mackay 评分与 IgE 的表达呈正相关,因为鼻窦 CT 的 Lund-Mackay 评分是反映鼻窦炎病情程度和范围的指标。因此提示 IgE 的高表达参与鼻息肉的发病机制,它的过表达与 IgE 介导的 I 型变态反应无相关性,与鼻窦的炎症程度呈正相关。

3.3 Bernstein 等^[9]通过流式细胞仪对鼻息肉组织中金黄色葡萄球菌相应毒素、鼻息肉组织和外周血中 T 淋巴细胞可变区 V(β) 区的检测和通过对鼻黏膜和外周血中金黄色葡萄球菌毒素产生的 IgE 进行定量分析,发现金黄色葡萄球菌毒素阳性患者鼻息肉和外周血中 T 淋巴细胞 V(β) 区表现克隆扩增,相同的反应也出现在金黄色葡萄球菌毒素阴性患者中;而金黄色葡萄球菌毒素特异性 IgE 在鼻黏膜和血清中都较健康对照组显著升高。这一研究再次证明金黄色葡萄球菌内毒素作为超抗原参与了鼻息肉

的发病。此外,局部金黄色葡萄球菌毒素特异性 IgE 可以在鼻腔产生局部变应性炎症,这两种免疫机制在鼻息肉的炎症过程中是独立的,但也许是叠加的。在 CRSWNP 的变态反应发病机制中最初关注的是嗜酸粒细胞,最近研究发现,鼻息肉组织中肥大细胞数升高并不依赖 IgE 介导的变态反应,与患者的特应性状态无关,由肥大细胞分泌的前列腺素 D2 合成增加也许在补充 Th2 阳性细胞至炎症黏膜的机制中发挥作用^[10]。Pratt 等^[11]通过对鼻息肉组织中 IgE 的与抗原结合的可变区进行基因分析,异变分析显示在与组织相关的 31 个独立基因序列里,只有 5 个序列有明确的抗原选择证据,即 IgE 的增殖分化受到抗原选择的压力很小,即大部分 IgE 并不是与金黄色葡萄球菌或真菌等相关的 sIgE。究竟 sIgE 是否参与鼻息肉的发病机制,抑或只是局部 B 细胞反应的副产物,还需要进一步探索。这项研究发现无疑对传统的局部 IgE 的产生途径和作用机制提出了某些质疑。

3.4 本研究发现 IgE 的高表达参与鼻息肉的发病机制,它的过表达与 IgE 介导的 I 型变态反应无相关性,与鼻窦的炎症程度呈正相关。但在我们先前的研究中 CRSWNP 的变应原皮肤点刺试验显示,其阳性率显著高于正常对照组,但又与变应性症状不相关^[12],提示 CRSWNP 患者有着与健康对照者和变应性体质患者不同的免疫状态。以上的研究结果给我们如下提示:(1) CRSWNP 患者处于特殊的免疫状态;(2)局部高表达的 IgE 炎症也许有与 IgE 介导的 I 型变态反应不同的变态反应内涵;(3)局部 IgE 的高表达也许是机体对微生物感染的反应或局部变应性炎症的叠加。我们今后将进一步进行实验设计和探索,更深入了解变态反应参与 CRSWNP 发病的机制,为突破目前的治疗瓶颈提供依据。

参考文献

- 1 Fokkens W, Lund V, Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps group[J]. Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Za Zhi, 2008, 43(4): 317-320.
- 2 Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis[J]. Rhinology, 1993, 31(4): 183-184.
- 3 Krause HF. Allergy and chronic rhinosinusitis[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2003, 128(1): 14-16.
- 4 Zacharek MA, Krouse JH. The role of allergy in chronic rhinosinusitis[J]. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, 2003, 11(3): 196-200.
- 5 Robinson S, Douglas R, Wormald PJ. The relationship between atopy and chronic rhinosinusitis[J]. Am J Rhinol, 2006, 20(6): 625-628.

6 Collins MM, Loughran S, Davidson P, et al. Nasal polyposis: prevalence of positive food and inhalant skin tests [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2006, 135(5): 680-683.

7 何宁, 梁建平, 陈俊, 等. IGF-1R 在鼻息肉组织的表达与变应性因素的关系 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011, 25(22): 1019-1024.

8 Van Cauwenberge P, Gevaert P, Van Hoecke H, et al. New insights into the pathology of nasal polyposis: the role of superantigens and IgE [J]. Verh K Acad Geneeskde Belg, 2005, 67(1): 5-28.

9 Bernstein JM, Allen C, Rich G, et al. Further observations on the role of Staphylococcus aureus exotoxins and IgE in the pathogenesis of nasal polyposis [J]. Laryngoscope, 2011, 121(3): 647-655.

10 Shaw JL, Ashoori F, Fakhri S, et al. Increased percentage of mast cells within sinonasal mucosa of chronic rhinosinusitis with nasal polyp patients independent of atopy [J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2012, 2(3): 233-240.

11 Pratt E, Collins AM, Sewell WA, et al. Antigen selection in IgE antibody from individual with chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. Am J Rhinol Allergy, 2010, 24(6): 416-421.

12 何宁, 梁建平, 陈俊, 等. 伴鼻息肉慢性鼻炎及鼻窦炎患者变应原皮肤点刺试验的意义 [J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2009, 16(8): 444-446.

[收稿日期 2012-05-10][本文编辑 杨光和 韦颖]

课题研究 · 论著

认知行为治疗联合氟西汀干预儿童及青少年抑郁症的研究

吴歆, 黄玲, 石捷, 赵玮琳, 雷灵

基金项目: 广西自然科学基金资助项目(编号: 桂科回 0639012)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院

作者简介: 吴歆(1968-), 男, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 儿童及青少年精神和心理疾病诊治。E-mail: wuxin888@hotmail.com

通讯作者: 黄玲(1972-), 女, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 精神和心理疾病的诊治。E-mail: hl2000@yahoo.cn

[摘要] **目的** 探讨治疗儿童及青少年抑郁症的有效方法。**方法** 采用开放式的随机对照研究(RCT)方法将符合抑郁症诊断标准(年龄在12~18岁)的儿童及青少年患者122例, 随机分为治疗组42例[认知行为治疗(CBT)+氟西汀治疗]; 单纯CBT治疗组43例和单纯氟西汀治疗组37例。在治疗前和治疗后应用全面功能评估量表(GAF)、全面关系功能评估量表(GARF)、临床全面印象量表(CGI-S)进行评估; 在治疗前和治疗第2、第4、第6、第8、第12周应用汉密尔顿抑郁量表(HRSD)、抑郁情绪温度计(T-S)和暴躁情绪温度计(T-I)进行评估, 以判断疗效。**结果** 三组的HRSD、T-I、T-S评分随着治疗的时间增加逐步减分, 治疗前后有明显的差异($P<0.01$), 而三组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。三组治疗前后的CGI、GARF、GAF评分均有明显的差异($P<0.01$); 而其中以CBT组的CGI、GARF、GAF评分治疗前后比较差异最为明显($P<0.01$), 与其他组比较差异亦有统计学意义($P<0.01$)。**结论** 国际上通用的CBT治疗指南适用于儿童及青少年抑郁症的治疗。CBT+氟西汀治疗、单纯CBT治疗、单纯氟西汀治疗三种方法都可以有效治疗儿童及青少年抑郁症, 但以CBT单纯治疗的效果更优。

[关键词] 儿童及青少年抑郁症; 认知行为治疗; 氟西汀治疗

[中图分类号] R 749.94 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2012)08-0702-06

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2012.08.04

A study of the cognitive behavioral therapy combined with fluoxetine intervention for children and adolescents depression WU Xin, HUANG Ling, SHI Jie, et al. The People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To study the most effective treatment for children and adolescents depression. **Methods** The open mode of randomized controlled study (RCT) was conducted. The children and adolescents ($n=122$) at the age of 12~18 years who were complied with depression diagnosis standard were divided into the 3 groups: cog-