

增加机械性扩张作用的同时,避免球囊脱落或移动,于降低相关感染风险也有积极意义。还有学者发现,扩张球囊的机械性刺激可促进机体释放前列腺素,并与Mis等促宫颈成熟药物产生协同作用,促使宫颈管软化,改善宫缩。本研究中,联合组干预12h时 Bishop评分高于Mis组,且联合组引产效果优于Mis组。也初步证实,联合引产法对足月妊娠产妇疗效显著。而两组围生儿并发症无明显差异。考虑该结果与Cook双腔球囊机械性引产操作具有一定安全性有关。但也有学者提出,Cook双腔球囊加速宫颈成熟,可降低宫缩乏力等因素导致的围生儿并发症发生风险,与本研究结果不同。故Cook双腔球囊对围生儿并发症的影响需后续大样本的研究进一步探讨。

近年来,临床逐渐重视剖宫产的副作用,且剖宫产对再次妊娠也存在负面影响,故降低临床剖宫产率有其必要性。本研究中,联合组与Mis组分娩方式存在显著差异。究其原因可能联合应用Cook球囊,能同时产生药物引产及机械性引产作用,而更易于引产,使围生儿能经阴道分娩有关。

另外,缩短引产时间一方面可改善产妇分娩体验,另一方面使产妇保存更多体力,于后续经阴道分娩顺利完成有利。且既往已有较多研究证实,较长分娩时间对产妇生理方面的负面影响,长产程更易使产妇产生恐惧、焦虑等负面情绪,使宫缩乏力等不良事件风险增加,影响母婴结局。本研究中,联合组诱发有效宫缩时间及产程时间均短于Mis组,临产时、分娩结束时、分娩后2h焦虑状态(VASA评分)也低于Mis组。这也说明,联合Cook球囊引产还能通过促进宫颈成熟,缩短产程,降低产妇负性情绪,于产妇产褥期身心健康恢复有积极意义。

本研究中两组不良反应发生情况无统计学差异,与韩俊^[9]等学者结果相近。而单莉^[10]等学者发现,应用Cook球囊后围生儿胎心异常率及产妇产后出血率均低于Mis和普贝生,表明Cook球囊法引产安全有效。而孙桂蓉^[11]等的一项研究对象为Cook球囊联合缩宫素的报道则得出,Cook球囊使产妇强直宫缩发生

率增高的相反结论。基于此,或需要更多前瞻性研究来得出更可靠的结论,以促进Cook球囊临床应用率提高。

综上所述,Cook球囊联合Mis对足月妊娠初产妇引产效果好,能在保证母婴安全的同时,提升宫颈成熟度、降低剖宫率,于缩短产程、改善分娩焦虑均有利。

【参考文献】

- [1] 周丽叶,刘琼,张丽兴.双球囊导管在足月妊娠促宫颈成熟和引产中的应用[J].海南医学,2017,28(11):1859~1860.
- [2] 柯晓燕,陈宝艳,徐慧芳,等.加味八珍汤联合催产素对足月妊娠孕妇宫颈成熟影响的临床研究[J].中国中药杂志,2015,40(9):1821~1824.
- [3] 谭章敏,李玲,姜航,等.COOK球囊联合缩宫素用于足月妊娠引产效果的预测指标分析[J].新医学,2017,48(10):727~731.
- [4] 马春玲,李岩,于莎,等.双球囊导管用于足月妊娠促宫颈成熟及引产的有效性、安全性和对产程的影响[J].中国妇产科临床杂志,2017,18(5):458~459.
- [5] 郁玲珏,于森森.一次性宫颈球囊扩张器在足月妊娠促宫颈成熟及引产中的临床应用价值[J].中国性科学,2017,26(4):132~135.
- [6] 钱秀君,钮沙烨,赵敏.体位助产联合分娩球锻炼对产妇焦虑情绪及分娩控制能力的影响[J].护理研究,2016,30(5):602~604.
- [7] 符伟,刘芳,戚瑞红,等.初产妇足月妊娠胎膜早破胎头高浮对分娩方式的影响及处理方法[J].西部医学,2014,26(12):1667~1669.
- [8] Nakai A. Cervical dilatation curves of spontaneous deliveries in pregnant Japanese females [J]. International Journal of Medical Sciences, 2018, 15(6):549~556.
- [9] 韩俊,覃家雅.COOK宫颈扩张球囊用于足月妊娠引产的临床观察[J].中国微创外科杂志,2016,16(7):597~600.
- [10] 单莉.COOK宫颈扩张球囊用于足月妊娠引产效果观察[J].山东医药,2015,55(14):80~82.
- [11] 孙桂蓉.催产素联合COOK宫颈扩张球囊用于足月妊娠引产的效果分析[J].中国妇幼保健,2016,31(3):646~648.

【文章编号】1006-6233(2019)10-1674-07

慢性鼻-鼻窦炎患者鼻息肉组织中 CD69 RANTES 的表达意义研究

陈雪梅, 易述军, 杨礼, 沈强

(重庆市江津区中心医院耳鼻喉科, 重庆 402260)

【摘要】目的:探讨慢性鼻-鼻窦炎患者鼻息肉组织中 CD69、RANTES 的表达意义。方法:198 名

【基金项目】重庆市自然科学基金项目,(编号:CSTC2016JJA0034)

【通讯作者】沈强

慢性鼻-鼻窦炎患者,分为不伴鼻息肉组 92 例,伴鼻息肉组 106 例;同时本院 87 名没有慢性鼻-鼻窦炎的健康志愿者作为对照组;测定各组 CD69、RANTES mRNA、蛋白以及 IL-4、IL-10、IL-12、IFN- γ 、TNF- α 、hs-CRP 水平。**结果:**伴鼻息肉组 CD69、RANTES mRNA、RANTES 评分高于不伴鼻息肉组、对照组,不伴鼻息肉组 CD69、RANTES mRNA、RANTES 评分高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);伴鼻息肉组 IL-4、IL-10、IL-12、TNF- α 、hs-CRP 水平高于不伴鼻息肉组、对照组,IFN- γ 低于不伴鼻息肉组、对照组;不伴鼻息肉组 IL-4、IL-10、IL-12、TNF- α 、hs-CRP 水平高于对照组,IFN- γ 低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);CD69、RANTES mRNA 与 IL-4、IL-8、IL-10、TNF- α 、hs-CRP 正相关关系明显,与 IFN- γ 负相关关系明显,差异有统计学意义($P < 0.05$);高水平的 TNF- α 、CD69、RANTES mRNA 均为慢性鼻-鼻窦炎患者有鼻息肉组织的危险因素($P < 0.05$);CD69、RANTES mRNA 两者的 AUC 相近,皆小于 TNF- α ;CD69、RANTES mRNA 诊断慢性鼻-鼻窦炎的灵敏度、特异度相近($\chi^2 = 1.219、1.695, P > 0.05$),皆小于 TNF- α ($P < 0.05$)。**结论:**慢性鼻-鼻窦炎患者鼻息肉组织中 CD69、RANTES 水平升高,其引发一系列炎症因子失衡可能是慢性鼻-鼻窦炎的发病机制;高水平的 CD69、RANTES 均为慢性鼻-鼻窦炎患者有鼻息肉组织的危险因素。

【关键词】 慢性鼻-鼻窦炎; 鼻息肉组织; CD69; RANTES

【文献标识码】 A

【doi】10.3969/j.issn.1006-6233.2019.10.023

Significance of CD69 and RANTES Expression in Nasal Polyps of Patients with Chronic Rhinosinusitis

CHEN Xuemei, YI Shujun, YANG Li, et al

(Chongqing Jiangjin District Central Hospital, Chongqing 402260, China)

【Abstract】**Objective:** To investigate the significance of CD69 and RANTES expression in nasal polyps of patients with chronic rhinosinusitis (CRS). **Methods:** 198 cases of CRS and 87 cases of health examinees (control group) in our hospital were selected. CRS patients were divided into non-nasal polyp group ($n = 92$) and nasal polyp group ($n = 106$). Then the mRNA and protein levels of CD69, RANTES, and levels of IL-4, IL-10, IL-12, IFN- γ , TNF- α , and hs-CRP were measured and compared between groups. **Results:** The mRNA and protein levels of CD69 and RANTES ranking in a descending order was nasal polyp group, non-nasal polyp group and control group ($P < 0.05$). The levels of IL-4, IL-10, IL-12, TNF- α , and hs-CRP ranking in a descending order was nasal polyp group, non-nasal polyp group and control group ($P < 0.05$). The IFN- γ levels ranking in an ascending order was nasal polyp group, non-nasal polyp group and control group ($P < 0.05$). The mRNA levels of CD69 and RANTES were positively correlated with IL-4, IL-8, IL-10, TNF- α and hs-CRP, and negatively correlated with IFN- γ ($P < 0.05$). High levels of TNF- α , CD69, and RANTES mRNA were risk factors for nasal polyps in CRS patients ($P < 0.05$). The AUC, sensitivity and specificity of CD69 and RANTES mRNA in the diagnosis of CRS were similar ($\chi^2 = 1.219, 1.695, P > 0.05$), which were less than TNF- α ($P < 0.05$). **Conclusion:** Elevated levels of CD69 and RANTES in nasal polyps cause a series of inflammatory factors imbalance, which may be the pathogenesis of CRS; moreover, the high levels of CD69 and RANTES are risk factors for nasal polyps in CRS patients.

【Key words】 CRS; Nasal polyp tissue; CD69; RANTES

慢性鼻-鼻窦炎是鼻旁窦和鼻腔的炎症,其持续至少 8~12 周,我国一般人口的患病率估计为 5%^[1,2]。目前多项研究普遍认为,尚无任何一个致病因素能够充分解释鼻窦炎的病理表现和临床异质性。慢性鼻-鼻窦炎根据鼻息肉的存在划分为:鼻息肉慢性鼻-鼻窦炎和无鼻息肉慢性鼻-鼻窦炎,鼻息肉慢性鼻-鼻窦炎是无鼻息肉慢性鼻-鼻窦炎的终点,这两类的炎症实体、临床表现、炎症途径、细胞因子谱、组织重塑基本一致^[3]。CD69 是一种具有 C 型凝集素结合结构域的

II 型膜蛋白,也是早期 T 淋巴细胞活化标志物,其响应炎性刺激而上调。CD69 在各种炎症性疾病模型中的病理生理学作用已被证实。据报道,CD69 与 JAK3/Stat5 蛋白有关,并且调控 Th17 细胞分化作为树突状细胞 Galectin1 的受体。这些发现表明 CD69 可以作为几种自身免疫性疾病发病机制中的调节剂。研究报道了 CD69 在体内和体外实验中的抗病毒活性,CD69 介导的免疫和炎症因子在抗病毒活性中起致病作用^[4,5];在对小鼠脑脊髓炎病毒泰勒(TMEV)感染的

CD69 缺陷小鼠的研究中, CD69 信号传导可能对 TMEV 诱导的脱髓鞘疾病的发展具致病性^[6]。CD69 缺陷小鼠对流感病毒、Punta Toro 病毒、痘苗病毒、西尼罗河病毒感染抗性降低。CD69 缺陷动物的弱炎症反应可能导致这些小鼠的疾病严重程度降低。而早期单纯疱疹病毒-1 感染表明, 人类 CD69 依赖性介导的免疫对儿童初级感染期间中枢神经系统中单纯疱疹病毒-1 的防御至关重要。受正常 T 细胞激活调节、表达、分泌的 RANTES (Regulated on Activation, Normal T cell Expressed and Secreted, RANTES) 是 CC 趋化因子家族的成员和众所周知的主要嗜酸性粒细胞引诱剂, 多项研究证实了鼻息肉活组织检查中存在 RANTES 免疫活性, 体外试验表明, RANTES 可被释放到培养的鼻息肉组织的上清液中。免疫组织学研究表明, RANTES 在鼻息肉患者的鼻上皮细胞中高表达^[7,8]。本研究拟探讨慢性鼻-鼻窦炎患者鼻息肉组织中 CD69、RANTES 的表达意义, 为慢性鼻-鼻窦炎的治疗提供理论及临床依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料: 2016 年 1 月至 2018 年 12 月期间, 本院收治了 198 名被诊断患有慢性鼻-鼻窦炎并准备进行功能性内窥镜鼻窦手术的患者, 分为不伴鼻息肉组 92 例, 伴鼻息肉组 106 例, 鼻息肉组的所有患者均在术前通过鼻内窥镜确定鼻息肉, 并根据 Lund-Kennedy 评分系统评估息肉, 出院, 水肿, 瘢痕和结痂的程度 (可能的评分范围 0-20); 这些患者的平均得分为 9.2 (范围 2-19)。在手术前, 研究标本取下鼻甲黏膜并抽取 15mL 血液用于研究测定。同时招募了 87 名没有慢性鼻-鼻窦炎、哮喘或鼻过敏史的健康志愿者作为对照组。本研究经重庆市江津区中心医院伦理委员会批准, 所有受试者均提供书面知情同意书。纳入标准: ①病史、临床症状、体格检查和 CT 扫描诊断慢性鼻-鼻窦炎和鼻息肉; ②对 4 周的抗生素治疗无反应。排除标准: ①哮喘, 过敏, 阿司匹林不耐受或免疫疾病; ②既往鼻窦手术, 免疫疗法, 真菌感染; ③在研究后 4 周内使用抗生素和口服或鼻腔类固醇治疗。

1.2 方法

1.2.1 RANTES mRNA 的测定: 逆转录聚合酶链反应 (RT-PCR) 测定 RANTES mRNA 表达水平, 使用 Trizol 试剂 (Invitrogen, Carlsbad, CA) 从组织中提取总 RNA。使用 Transcriptor First Strand cDNA Synthesis Kit (Roche, Mannheim, Germany) 根据制造商的说明书合成第一链 cDNA, 通过 poly (A) 聚合酶 (Ambion, Austin, USA) 对总 RNA 进行多聚腺苷酸化。使用 RT-PCR 检测 RANTES 的表达。使用双链 DNA 特异性 Fast Start Universal SYBR Green Master (Roche, Indian-

apolis, USA) 按照制造商的说明进行操作。通过比较 Ct 方法使用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 测试双链 DNA 特异性表达。使用的所有引物如下: RANTES 正向引物: 5'-AACGGATTTG-GTCGTATTG-3', 反向引物: 5'-GGAAGATGGTGATGG-GATT-3'; β -actin 正向引物: 5'-TGGGAG-GAGCGAAATCTAA-3', 反向引物: 5'-GGTGAACCT-CAAGCCGAAG-3'。

1.2.2 RANTES 蛋白的测定: 使用 EnVision 方法和试剂的相关规格进行免疫组织化学过程。制作 5 微米的切片。将切片安装在载玻片硅烷化, 并在 37°C 下干燥, 脱石蜡用梯度乙醇和再水化, 然后用乙二胺四乙酸修复 40min 的 3% 过氧化氢溶液一起温育。将兔抗 RANTES (1:100) 多克隆一抗 (Proteintech Group Inc. Wuhan, China) 与载玻片在 37°C 下孵育 60min, 然后在 4°C 下孵育过夜。将载玻片与在室温下用辣根过氧化物酶标记的第二山羊抗兔多克隆抗体 (1:1000; Jackson Immuno Research Laboratories, Inc., Shanghai, China) 孵育 1h。根据制造商的说明, 用 Pierce™ Dab 底物试剂盒 (Thermo Fisher Scientific Inc.) 使载玻片可视化。采用双盲法统计结果, 评分标准为: 0 (0%), 1 (0%-10%), 2 (10%-50%) 和 3 (>50%)。强度也如下评分: 0 (阴性染色), 1 (弱染色), 2 (中度染色) 和 3 (强烈染色)。通过将阳性比例得分乘以染色强度得分来计算 RANTES 表达的最终得分, 范围从 0 到 9。

1.2.3 CD69 水平的测定: 将下鼻甲黏膜组织置于 RPMI 培养基中并机械解离, 通过酶组织解离方法, 以最大化从组织中提取的淋巴细胞的数量。酶解离后, 将细胞悬浮液转移到锥形管中, 使其沉降, 然后转移到另一个锥形管中, 并以 1500rpm 离心 5min。弃去上清液作为废物后, 向细胞沉淀中加入 5mL 1.5M 氯化铵裂解溶液, 通过在室温下孵育 10min 来裂解红细胞。然后将细胞以 1500rpm 离心 5min。弃去上清液后, 将细胞沉淀悬浮于 5mL PBS-2% FBS 溶液中, 并以 1500rpm 离心 5min。在进行细胞计数后重复洗涤程序。将细胞重悬于 PBS-2% FBS 中, 最终细胞浓度为 $5-10 \times 10^6$ /mL。将细胞悬浮液以 1×10^6 个细胞/管等分到管中, 并使用市售的 TCRV β -kit (IO Test Beta Mark; Immunotech / Beckman Coulter, San Jose, CA) 用缀合的抗体染色。用 CD69 + 抗原呈递细胞 (Immunotech / Beckman Coulter) 标记 CD69。将抗体/细胞悬浮液在室温下在黑暗中温育 30min。通过用 PBS-2% FBS 溶液洗涤两次除去过量的抗体, 然后在流式细胞仪上测定 CD69 比例。

1.2.4 IL-4、IL-10、IL-12、IFN- γ 、TNF- α 、hs-CRP 的检测: 患者及健康体检者同时清晨空腹及肱静脉抽血; 取静脉血 10mL 置于无菌非抗凝管中, 3000rpm 离心

10min, 收集上清液。双抗体夹心酶联免疫吸附测定 (ELISA) 用于测量 IL-4、IL-10、IL-12、IFN- γ 、TNF- α 、hs-CRP 的血清水平。

表 1 不同组别间基础资料的比较

组别		对照组 (n=87)	不伴鼻息肉组 (n=92)	伴鼻息肉组 (n=106)
性别	男	40	50	50
	女	47	42	56
吸烟	是	46	45	48
	否	41	47	58
饮酒	是	38	43	55
	否	49	49	51
年龄(岁)		57.35±19.87	56.37±21.44	56.94±19.06
收缩压(mmHg)		123.55±22.56	126.74±19.85	128.74±18.08
舒张压(mmHg)		66.56±12.65	69.74±14.91	65.92±19.74
BMI(Kg/m ²)		22.65±2.72	22.71±2.80	23.08±2.67

表 2 不同组别间 CD69、RANTES mRNA、RANTES 评分的比较

组别	N	CD69(%)	RANTES mRNA	RANTES 评分(分)
对照组	87	0.23±0.25	0.89±0.35	1.23±0.65
不伴鼻息肉组	92	53.07±23.69 ^a	2.96±1.54 ^a	3.01±0.35 ^a
伴鼻息肉组	106	93.93±6.21 ^{ab}	5.38±2.98 ^{ab}	6.21±0.34 ^{ab}

注:与对照组比较,aP<0.05;与不伴鼻息肉组比较,bP<0.05

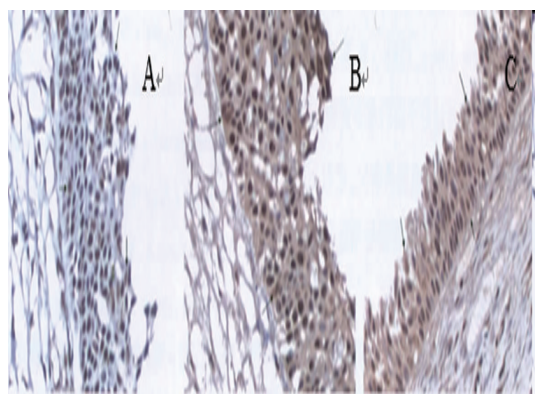


图 1 不同组别间 RANTES 蛋白表达的比较(400 \times)
注:A:对照组;B:不伴鼻息肉组;C:伴鼻息肉组

1.3 统计学方法:SPSS19.0 对数据进行录入、统计学分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组比较采用单方差分析,两两比较采用 LSD-t 检验;相关性分析采用 Pearson 相关分析,采用多因素 Logistic 逐步回归模型(α 入=0.05、 α 出=0.10)探讨慢性鼻-鼻窦炎患者发生鼻息肉的危险因素,各指标的 AUC 比较采用秩和检验,检验水准 α 为 0.05。

2 结果

2.1 不同组别间基础资料的比较:对照组、不伴鼻息肉组、伴鼻息肉组在性别、年龄、吸烟、饮酒分布及收缩压、舒张压、BMI 的水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 不同组别间 CD69、RANTES mRNA、RANTES 评分的比较:表 2 可见,伴鼻息肉组 CD69、RANTES mRNA、RANTES 评分高于不伴鼻息肉组、对照组,不伴鼻息肉组 CD69、RANTES mRNA、RANTES 评分高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。免疫组化法下,RANTES 阳性表达为黑色,RANTES 阳性表达情况与 RANTES 蛋白表达水平符合,见图 1;不同组别间 CD69 所占比例的流式细胞图,见图 2。

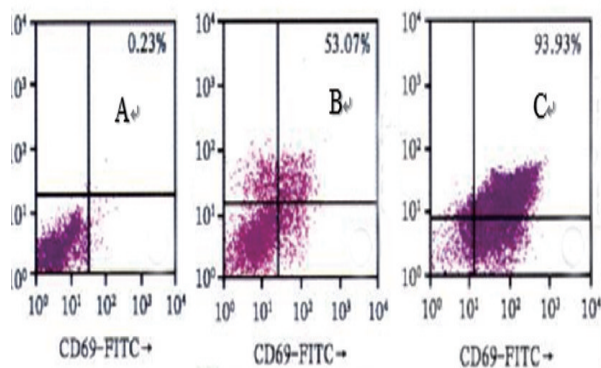


图 2 不同组别间 CD69 所占比例的流式细胞图
注:A:对照组;B:不伴鼻息肉组;C:伴鼻息肉组

2.3 不同组别间炎症因子指标水平的比较:伴鼻息肉组 IL-4、IL-10、IL-12、TNF- α 、hs-CRP 水平高于不伴

鼻息肉组、对照组, IFN- γ 低于不伴鼻息肉组、对照组; 平高于对照组, IFN- γ 低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 不同组别间不同组别间炎症因子指标水平的比较

组别	对照组 (n=87)	不伴鼻息肉组 (n=92)	伴鼻息肉组 (n=106)
IL-4 (pg/mL)	8.54±4.32	17.56±3.54 ^a	39.63±6.54 ^{ab}
IL-10 (pg/mL)	5.43±2.34	9.65±3.65 ^a	9.65±3.65 ^{ab}
IL-12 (pg/mL)	5.49±0.92	10.23±2.23 ^a	26.39±5.69 ^{ab}
IFN- γ (pg/mL)	78.45±2.34	46.36±5.40 ^a	26.39±6.32 ^{ab}
TNF- α (pg/mL)	4.35±2.46	39.32±15.90 ^a	53.36±18.65 ^{ab}
hs-CRP (μ mol/L)	328.16±10.15	367.12±12.19 ^a	406.32±19.36 ^{ab}

注: 与对照组比较, a $P < 0.05$; 与不伴鼻息肉组比较, b $P < 0.05$

表 4 CD69、RANTES mRNA 与各变量的相关性分析

变量 1	变量 2	R	P
CD69	IL-4	0.572	0.001
	IL-8	0.483	<0.001
	IL-10	0.494	0.002
	IFN- γ	-0.747	<0.001
	TNF- α	0.438	<0.001
	hs-CRP	0.523	0.001
RANTES mRNA	IL-4	0.536	<0.001
	IL-8	0.462	0.010
	IL-10	0.501	0.004
	IFN- γ	-0.632	<0.001
	TNF- α	0.413	0.021
	hs-CRP	0.506	0.005

2.4 CD69、RANTES mRNA 与各变量的相关性分析: CD69、RANTES mRNA 与 IL-4、IL-8、IL-10、TNF- α 、hs-CRP 正相关关系明显, 与 IFN- γ 负相关关系明显, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 慢性鼻-鼻窦炎患者发生鼻息肉的多元 Logistic 回归分析: 以慢性鼻-鼻窦炎患者是否有鼻息肉为应变变量 (是=1, 否=0), 单因素分析有意义的因素为自变量进行多因素 logistic 逐步回归分析, 结果发现高水平的 TNF- α 、CD69、RANTES mRNA 均为慢性鼻-鼻窦炎患者有鼻息肉组织的危险因素 ($P < 0.05$), 见表 5。

2.6 ROC 曲线及灵敏度、特异度分析: 受试者工作特征曲线提示, TNF- α 、CD69、RANTES mRNA ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.832 95% CI (0.799-0.893), 0.801 (95% CI 0.758-0.868), 0.793 (95% CI 0.735-0.852); CD69、RANTES mRNA 两者的 AUC 相近, 皆小于 TNF- α ; CD69、RANTES mRNA 诊断慢性鼻-鼻窦炎的灵敏度、特异度相近 ($\chi^2 = 1.219, 1.695, P > 0.05$), 皆小于 TNF- α ($\chi^2 = 16.249, 17.023, P < 0.05$), 见表 6、图 3。

表 5 慢性鼻-鼻窦炎患者发生鼻息肉组织的多元 Logistic 回归分析

独立变量	回归系数	标准误	Wald χ^2	P	OR (95% CI)
TNF- α (参考组为 ≤ 53.36 pg/mL)	0.81	0.39	7.453	0.015	2.43 (1.13~5.23)
CD69 (参考组为 $\leq 93.93\%$)	0.79	0.37	7.09	0.017	2.20 (1.06~4.55)
RANTES mRNA (参考组为 ≤ 5.38)	1.61	0.38	9.572	0.012	5.02 (2.36~10.68)

表 6 ROC 曲线及灵敏度、特异度分析

指标	AUC(95%CI)	灵敏度	特异度
TNF- α	0.832(0.799-0.893)	0.821	0.824
CD69	0.801(0.758-0.868)	0.729	0.719
RANTES mRNA	0.793(0.735-0.852)	0.722	0.712

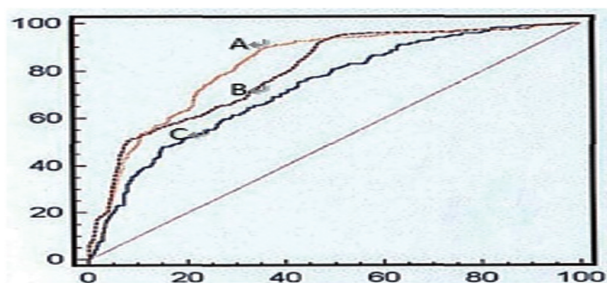


图 3 TNF- α 、CD69、RANTES mRNA 的 ROC 曲线
注:A:TNF- α ;B:CD69;C:RANTES mRNA

3 讨论

慢性鼻窦炎和鼻息肉是鼻窦和粘膜的炎性疾病。虽然鼻息肉的发病机制尚不清楚,但目前的病因学理论认为,环境或过敏性刺激物或鼻腔感染引发的炎症反应是其发病的根本原因^[9,10]。

早期白细胞活化抗原 CD69 是 II 型 C-凝集素天然杀伤细胞膜受体家族的成员,是以前未被认可的免疫应答调节因子。除红细胞外,所有骨髓来源的细胞中 CD69 的丰度在细胞活化后迅速增加。CD69 体内多分布于胸腺细胞和经历活化的白细胞,特别是在炎症部位。在蛋白激酶 C(佛波醇酯)活化剂存在下 CD69 与单克隆抗体的结合触发 Ca²⁺ influx,其导致细胞外信号调节激酶 1 和 2(ERK1/2)的激活,诱导编码 IL-2 的基因和干扰素 γ 和 T 细胞增殖^[11]。CD69 作为诱导白细胞活化的促炎受体的初步观点已被初步证实,在使用 CD69 缺陷小鼠的体内研究表明 CD69 具有免疫调节作用;在淋巴细胞依赖性胶原诱导的关节炎的小鼠模型中进行实验,CD69 可能在炎症部位增加调节转化生长因子- β (TGF- β)的丰度,提示 CD69 充当了局部促炎细胞因子。CD69 缺陷小鼠的关节组织中 TGF- β 浓度较低,TGF- β 参与调节性 T 细胞和 TH17 细胞的分化,提示 CD69 可能调节免疫应答。近期研究表明,CD69 识别 dsRNA,dsRNA 是大多数病毒感染期间产生的中间体^[12]。CD69 由富含细胞外亮氨酸重复(LRR)基序,跨膜(TM)结构域和细胞内 Toll 和 IL-1R(TIR)结构域组成^[13]。CD69 信号将转导,取决于这三个结构域:富含亮氨酸重复负责识别 PAMP,

以及负责下调转导激活信号的跨膜(TM)和细胞内 Toll 和 IL-1R(TIR)结构域。CD69 信号通路仅由 TRIF 衔接子介导,TRIF 衔接子被募集到 CD69 中^[14]。两个分子的 TIR 结构域之间的相互作用。来自 CD69-TRIF 的信号传导途径的各种分支导致 IRF3 和 NF- κ B 的激活。该途径一起诱导抗病毒 IFN 和其他细胞因子的产生。

RANTES 是正常 T 细胞表达和分泌的激活调节因子。作为一种全方位的趋化因子,RANTES 属于快速生长趋化因子家族,其主要由记忆 T 细胞,上皮细胞和间皮细胞产生。RANTES 可以特异性地对记忆 T 细胞,单核细胞和其他免疫细胞发挥趋化作用,参与免疫应答的调节,并与其他细胞因子和炎症相互作用。通过其趋化作用,RANTES 可以将炎症细胞聚集成局部病变,参与炎症反应,从而引起多种促炎细胞因子和血管生成因子的释放。近期研究发现,RANTES 可促进机体内 IL-8、血管内皮生长因子分泌,而 VEGF、IL-8 在炎症细胞的形成及趋化过程中发挥重要作用。此外 RANTES 蛋白可介导淋巴细胞的定向转移和趋化性,并激活、内皮细胞、中性粒细胞、上皮细胞上相应的趋化因子受体。

本次研究结果表明,伴鼻息肉组 CD69、RANTES mRNA、RANTES 评分高于不伴鼻息肉组、对照组,不伴鼻息肉组 CD69、RANTES mRNA、RANTES 评分高于对照组;CD69、RANTES mRNA 与 IL-4、IL-8、IL-10、TNF- α 、hs-CRP、正相关关系明显,与 IFN- γ 、负相关关系明显。这与上述讨论符合,同时也提示慢性鼻-鼻窦炎患者鼻息肉组织中 CD69、RANTES 水平升高,其引发一系列炎症因子失衡可能是慢性鼻-鼻窦炎的发病机制。本研究同时发现,高水平的 CD69、RANTES mRNA 均为慢性鼻-鼻窦炎患者有鼻息肉组织的危险因素;CD69、RANTES 两者的 AUC 相近,皆小于 TNF- α ;CD69、RANTES 诊断慢性鼻-鼻窦炎的灵敏度、特异度相近;这说明 CD69、RANTES+ COX-2 诊断慢性鼻-鼻窦炎具有较高的灵敏度、特异度,值得在临床上推广应用。

综上所述,慢性鼻-鼻窦炎患者鼻息肉组织中 CD69、RANTES 水平升高,其引发一系列炎症因子失

衡可能是慢性鼻-鼻窦炎的发病机制;高水平的CD69、RANTES均为慢性鼻-鼻窦炎患者有鼻息肉组织的危险因素。

【参考文献】

[1] Lee TJ, Fu CH, Wang CH, et al. Impact of chronic rhinosinusitis on severe asthma patients[J]. Plos One, 2017, 12(2):e0171047.
[2] Bachert C, Gevaert P, Hellings P. Biotherapeutics in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps[J]. Allergy Clin Immunol Pract, 2017, 5(6):1512~1516.
[3] Velosoteles R, Cerejeira R. Endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: clinical outcome and predictive factors of recurrence[J]. Am Rhinol Allergy, 2017, 31(1):56~62.
[4] Kimura MY, Hayashizaki K, Tokoyoda K, et al. Crucial role for CD69 in allergic inflammatory responses: CD69-Myl9 system in the pathogenesis of airway inflammation[J]. Immunol Rev, 2017, 278(1):87~100.
[5] Prasad S, Hu S, Sheng WS, et al. Reactive glia promote development of CD103+CD69+CD8+T-cells through programmed cell death-ligand 1(PD-L1)[J]. Immun Inflamm Dis, 2018, 6(2):332~344.
[6] Mandó P, Rizzo M, Roberti MP, et al. High neutrophil to lymphocyte ratio and decreased CD69+NK cells represent a phenotype of high risk in early-stage breast cancer patients[J]. Oncotargets Ther, 2018, 11:2901~2910.
[7] Mutuiru PM, Kutima HL, Mwapagha LM, et al. RANTES

gene polymorphisms associated with HIV-1 infections in kenyan population[J]. Dis Markers, 2016, 2016: 4703854.
[8] Cerini F, Offord RE, McGowan I, et al. Stability of 5P12-RANTES, a candidate rectal microbicide, in human rectal lavage[J]. AIDS Res Hum Retroviruses, 2017, 33(8):768~777.
[9] 王成硕, 张罗. 慢性鼻窦炎的治疗策略[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 30(14):1175~1178.
[10] 栾格, 郝蕴, 玄丽佳, 等. 嗜酸性粒细胞与慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉发病机制相关性研究[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 42(2):98~101.
[11] Zhang Y, Zhou Y, Li W, et al. A multi-parameter affinity microchip for early sepsis diagnosis based on CD64 and CD69 expression and cell capture[J]. Anal Chem, 2018, 90(12):7204~7211.
[12] Liappas G, Gonzalez-Mateo GT, Sanchez-Diaz R, et al. Immune-regulatory molecule CD69 controls peritoneal fibrosis[J]. Am Soc Nephrol, 2016, 27(12):3561~3576.
[13] Fujii U, Miyahara N, Taniguchi A, et al. IL-23 is essential for the development of elastase-induced pulmonary inflammation and emphysema[J]. Am Respir Cell Mol Biol, 2016, 55(5):697~707.
[14] Cibrian D, Saiz ML, de la Fuente H, et al. CD69 controls the uptake of L-tryptophan through LAT1-CD98 and AhR-dependent secretion of IL-22 in psoriasis[J]. Nat Immunol, 2016, 17(8):985~996.

临床研究

【文章编号】1006-6233(2019)10-1680-05

髓内固定术与倒置 LISS 术治疗老年不稳定型股骨转子间骨折的疗效与安全性分析

郭旭锋, 王亚静, 余江, 杜斌, 刘勇军

(陕西省西安市第九医院, 陕西 西安 710054)

【摘要】目的:探讨髓内固定术与倒置微创内固定(LISS)术对不稳定型老年股骨转子间骨折患者的影响。方法:选取2015年7月-2017年7月我院收治的98例不稳定型老年股骨转子间骨折患者为研究对象,采用随机数字表法分为A组和B组各49例。A组患者采用髓内固定术,B组患者采用倒置LISS术。比较两组患者手术指标(总出血量、手术时间、住院时间、术后首次完全负重时间、骨折愈合时间)、术后1年Harris评分、并发症发生率。结果:A组患者手术总出血量多于B组,手术时间、住院时间、首次完全负重时间、骨折愈合时间均短于B组($P < 0.05$);两组患者术后1年Harris评分和并发症发生率比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论:不稳定型老年股骨转子间骨折患者采取髓内固定术和倒置LISS术均可达到良好疗效,且安全性较高,术后髋关节恢复情况无差异,但髓内固定术可缩短手术时间和住院时间,且术后完全恢复更迅速。

【基金项目】陕西省卫生厅科研基金项目,(编号:2016D01610)

【通讯作者】刘勇军