

- 2019,92(1):28-35.
- [6] LIM S, LEE M E, JEONG J, et al. sRAGE attenuates angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy by inhibiting RAGE-NF- $\kappa$ B-NLRP3 activation[J]. *Inflamm Res*, 2018,67(8):691-701.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2014, 30(10):447-498.
- [8] 刘力生. 中国高血压防治指南 2010[J]. *中华高血压杂志*, 2011,39(1):701-734.
- [9] 陈毅光, 刘杓, 李雯, 等. 血浆 PRA、CTRP3 水平与 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化的关系[J]. *山东医药*, 2020,60(34):29-33.
- [10] 赵银娇, 姚柳, 张栩, 等. Omega-3 多不饱和脂肪酸代谢产物的动脉粥样硬化拮抗机制[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020,28(6):461-467.
- [11] ZHANG Z, HAN N, SHEN Y. S100A12 promotes inflammation and cell apoptosis in sepsis-induced ARDS via activation of NLRP3 inflammasome signaling[J]. *Mol Immunol*, 2020,122(1):38-48.
- [12] 钟翔, 王群, 刘季春. S100 蛋白与动脉粥样硬化研究进展 • 短篇论著 •
- [J]. *生命的化学*, 2019,39(2):234-240.
- [13] TONDERA C, LAUBE M, PIETZSCH J. Insights into binding of S100 proteins to scavenger receptors; class B scavenger receptor CD36 binds S100A12 with high affinity[J]. *Amino Acids*, 2017,49(1):183-191.
- [14] SCICALI R, DI PINO A, URBANO F, et al. Analysis of S100A12 plasma levels in hyperlipidemic subjects with or without familial hypercholesterolemia[J]. *Acta Diabetol*, 2019,56(8):899-906.
- [15] 陈杏兰, 李胜男, 陈少凤, 等. S100A8/A9 和 S100A12 与动脉粥样硬化关系的研究进展[J]. *海南医学*, 2020, 31(5):647-652.
- [16] GRAUEN L H, MARINKOVIC G, NILSSON P M, et al. High plasma sRAGE (soluble receptor for advanced glycation end products) is associated with slower carotid intima-media thickness progression and lower risk for first-time coronary events and mortality[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019,39(1):925-933.

(收稿日期:2021-09-10 修回日期:2021-12-31)

## 过敏性鼻炎患者外周血 CDCA5、HLA-DPB1、IL-23 水平差异及意义研究\*

黄 辉<sup>1</sup>, 蒋劲松<sup>1</sup>, 周明朗<sup>1</sup>, 代国胜<sup>1</sup>, 冀庆军<sup>1</sup>, 何 苗<sup>1</sup>, 柴 伟<sup>1</sup>, 孙敬武<sup>2△</sup>

1. 亳州市人民医院耳鼻咽喉头颈外科, 安徽亳州 236800; 2. 中国科学技术大学附属第一医院/安徽省立医院, 安徽合肥 230032

**摘要:**目的 探讨细胞分裂周期相关蛋白 5(CDCA5)、人类白细胞抗原基因(HLA-DPB1)在过敏性鼻炎(AR)患者中的差异表达及细胞白介素-23(IL-23)差异表达, 寻找与 AR 发生的相关性。方法 以 52 例 AR 患者为病例组, 以及 36 例健康体检者为对照组。采用实时荧光定量聚合酶链式反应(qPCR)检测 CDCA5 表达水平。对 HLA-DPB1 基因分型检测 AR 的关系。检测 IL-23 水平差异及与免疫球蛋白 E(IgE)水平变化的相关性。根据 AR 患病的严重程度, 检测与 CDCA5、IL-23、IgE 水平变化的关系。结果 与体检健康者比较, CDCA5 基因在 AR 患者中表达水平升高( $P < 0.05$ ); CDCA5 高表达组患 AR 的概率明显高于 CDCA5 低表达组( $P < 0.05$ )。病例组和对照组检测出 HLA-DPB1 等位基因 8 种, 基因频率最高的为 HLA-DPB1 \* 0501。HLA-DPB1 \* 0502 和 HLA-DPB1 \* 040101 基因型在病例组中的频率高于对照组( $P < 0.05$ )。病例组血清 IL-23、IgE 水平均高于对照组( $P < 0.05$ ), 经过 Pearson 相关性分析, IL-23 与 IgE 呈正相关( $P < 0.05$ )。AR 重度患者 CDCA5 mRNA 相对表达水平、IL-23、IgE 水平高于轻、中度患者( $P < 0.05$ )。结论 AR 外周血 CDCA5、HLA-DPB1、IL-23 表达水平与对照组有显著差异, 这可能与 AR 疾病发生相关。

**关键词:**过敏性鼻炎; 细胞分裂周期相关蛋白 5; 人类白细胞抗原基因; 白介素-23

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2022.09.026

**中图法分类号:**R446.1

**文章编号:**1673-4130(2022)09-1141-05

**文献标志码:**A

过敏性鼻炎(AR)是临床中较为常见的严重变态

反应性鼻炎, 一般情况下 AR 多指外界刺激机体后导

\* 基金项目: 安徽省重点研究和开发计划项目(1804h08020278)。

△ 通信作者, E-mail: 67488702@qq.com。

致机体出现过敏原感应性增高的应激反应,在临床中主要表现为鼻黏膜病变<sup>[1]</sup>。有研究指出,AR 的发病率呈现明显上升趋势,且临床中多表现为鼻塞、鼻炎及连续性喷嚏<sup>[2]</sup>。虽然 AR 对患者生命无法造成威胁,但由于其根治难度大且反复发作,严重影响患者生活质量<sup>[3]</sup>。因此,寻找 AR 患者发病的影响因素,对其制订针对性干预措施以降低 AR 发病率和改善患者临床症状具有重要意义。有研究表明,多类细胞及因子参与 AR 的发展,其中一类细胞的失衡为主要因素,这类细胞有嗜酸性粒细胞、肥大细胞、T 淋巴细胞等,由于这类细胞产生的炎性因子,导致呼吸道慢性炎症发生<sup>[4]</sup>。有研究发现,细胞分裂周期相关蛋白 5(CDCA5)在哮喘患者表达水平增高<sup>[5]</sup>,但 CDCA5 表达水平与 AR 关系鲜见报道。人类白细胞抗原(HLA)是人类免疫系统的重要组成部分,具有高度的多态性,是免疫遗传学研究的重要组成部分。早期研究显示,HLA 基因多态性与 AR 发病有一定相关性<sup>[6]</sup>。细胞白细胞介素-23(IL-23)在 Th17 细胞的分化中具有重要作用,IL-23-Th17 与多种疾病的发生相关,如关节炎、鼻窦炎、鼻息肉等<sup>[7-10]</sup>,但目前关于 IL-23 水平与 AR 的研究报道较少。笔者选取 AR 患者和健康者外周血单个核细胞,进行 CDCA5、HLA-DPB1 差异表达基因分析及 IL-23 血清水平差异分析,以期探讨外周血 CDCA5、HLA-DPB1、IL-23 表达水平与 AR 发病的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集亳州市人民医院耳鼻喉科 AR 患者 52 例作为病例组,其中男 33 例,女 19 例;年龄 22~63 岁;鼻炎病程 2~10 年;伴哮喘 13 例;有 AR 家族史 15 例;工作环境:室内 28 例,室外 24 例。另选取同期 36 例体检健康者作为对照组,其中男 22 例,女 14 例;年龄 20~60 岁;工作环境:室内 21 例,室外 15 例。两组年龄、性别、工作环境比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。纳入标准:(1)病例组:由亳州市人民医院医生根据《变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015 年,天津)》<sup>[11]</sup> AR 诊断标准确诊为 AR 患者;(2)对照组:无呼吸道相关疾病,无过敏性疾病如鼻窦炎、皮炎等。排除标准:存在糖尿病、肝肾功能不全、免疫缺陷疾病或营养不良。根据《变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015 年,天津)》<sup>[11]</sup>将患者分为轻度组(间断性鼻痒、打喷嚏 3~5 个/次)、中度组(鼻痒频繁但能忍受,打喷嚏>5~10 个/次,出现间断性鼻塞)、重度组(出现蚁行感鼻痒,打喷嚏>10 个/次,鼻子堵塞严重)。

1.2 方法

1.2.1 外周血淋巴细胞分离 取 2 mL 外周血,新鲜肝素抗凝血加入等体积磷酸盐缓冲液混匀后,滴加细胞分离液,使用离心机 2 000 r/min,离心 20 min。管内层次分明,第 2 层为淋巴细胞层,取出第 2 层加入

生理盐水混匀后,离心 20 min,得到淋巴细胞。

1.2.2 实时荧光定量聚合酶链式反应(qPCR)检测 CDCA5 mRNA 相对表达水平 提取细胞总 RNA 并进行反转录为 cDNA,按照试剂盒操作说明进行,所需引物序列为:CDCA5 上游引物 5'-CTC CAA ACT CAC CGA GGT CC-3',CDCA5 下游引物 5'-GCA GCT TCA AAC TCG GCA TT-3';GAPDH 上游引物 5'-CCT GCA CCA CCA ACT GCT TA-3',GAPDH 下游引物 5'-AGT GAT GGC ATG GAC TGT GG-3'。每个样本 3 个复孔,并绘制溶解曲线,计算  $\Delta$ CT 值。

1.2.3 HLA-DPB1 基因分型 取血液 2 mL,用试剂盒提取样品基因组 DNA。PCR-SBT 为主的分型方法对 HLA-DPB1 基因进行 DNA 序列测定和等位基因分型。DPB1 序列特异性引物是参考文献[12]的方法设计合成的。

1.2.4 血清 IL-23 及 IgE 检测 通过双抗体夹心-酶联免疫吸附试验对血清 IL-23 水平进行测定。通过酶联免疫吸附试验检测 IgE 水平,根据操作说明进行检测。

1.3 统计学处理 本研究采用 SPSS22.0 软件进行数据处理及统计分析。呈正态分布的计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验,计数资料采用频数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。相关性分析采用 Pearson 相关性分析,影响因素采用 Logistic 回归分析。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 CDCA5 mRNA 相对表达水平比较 对照组 CDCA5 mRNA 相对表达水平为  $1.25\pm0.12$ ,病例组为  $1.62\pm0.16$ ,两组比较差异有统计学意义( $t=2.49, P<0.05$ ),见图 1。进一步以 CDCA5 mRNA 相对表达水平的中位数为界值,分析 CDCA5 mRNA 相对表达水平高低不同者患 AR 的概率,结果显示,CDCA5 高表达组患 AR 的比例为 95.4%,明显高于 CDCA5 低表达组(5.89%)( $P<0.05$ )。

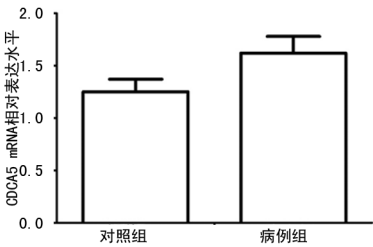


图 1 两组 CDCA5 相对表达水平比较

2.2 两组 HLA-DPB1 基因分型比较 检测 020102、0202、040101、0501、0502、0602、0901、13010902 8 种 HLA-DPB1 等位基因,检测结果符合 Hadry-Weinberg 平衡。HLA-DPB1 \* 0502 和 HLA-DPB1 \* 040101 在病例组和对照组中频率比较差异有统计学意义( $\chi^2=6.63, P<0.05$ ),见表 1。经 Logistic 回归分析发现,HLA-DPB1 \* 040101 基因( $OR=0.48$ ,

95%CI = 0.300~1.555)、HLA-DPB1 \* 0502 基因 的风险。  
(OR = 0.57, 95%CI = 0.040~0.934)提升了患 AR

表 1 HLA-DPB1 等位基因分布比较[n(%)]

组别	n	020102	0202	040101	0501	0502	0602	0901	13010902
病例组	52	2(3.8)	1(1.9)	10(19.2)	18(34.6)	14(26.9)	1(1.9)	1(1.9)	2(3.8)
对照组	36	5(13.9)	2(5.6)	1(2.8)	20(55.6)	2(5.6)	3(8.3)	0(0.0)	4(11.1)
χ <sup>2</sup>		2.930	0.852	5.265	3.802	6.529	2.015	0.700	1.767
P		0.087	0.356	0.022	0.051	0.011	0.156	0.403	0.184

2.3 两组血清 IL-23 和 IgE 水平比较 与对照组比较,病例组 IL-23、IgE 水平升高(P<0.05)。见表 2。AR 患者血清 IL-23 水平和血清总 IgE 水平呈正相关(r=0.479, P<0.001),见图 2。

表 2 两组血清 IL-23 和 IgE 水平比较(̄x±s)

分组	n	IL-23(pg/mL)	IgE(kU/L)
病例组	52	79.82±26.54	148.69±45.48
对照组	36	14.66±4.74	92.83±15.47
t		17.34	8.19
P		<0.01	<0.01

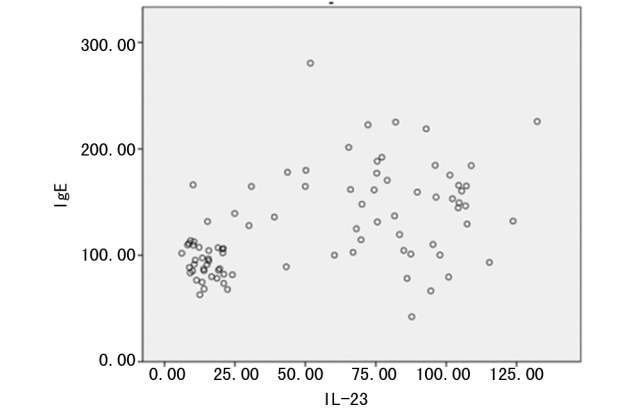


图 2 IL-23 与 IgE 相关性散点图

2.4 不同程度 AR 患者 CDCA5 mRNA 相对表达水平及 IL-23、IgE 水平比较 重度组 CDCA5 mRNA 相对表达水平、IL-23 及 IgE 水平高于中度组和轻度组,中度组 CDCA5 mRNA 相对表达水平、IL-23 及 IgE 水平高于轻度组(P<0.05)。见表 3。

表 3 不同程度 AR 患者 CDCA5 mRNA 相对表达水平、IL-23 及 IgE 水平比较(̄x±s)

分组	n	CDCA5 mRNA	IL-23(pg/mL)	IgE(KU/L)
轻度组	15	0.80±0.26 <sup>ab</sup>	46.69±17.42 <sup>ab</sup>	95.17±21.55 <sup>ab</sup>
中度组	25	1.69±2.63 <sup>a</sup>	85.10±9.90 <sup>a</sup>	152.89±14.95 <sup>a</sup>
重度组	12	2.49±0.31	110.23±9.11	206.83±29.66
F		128.56	92.07	95.44
P		<0.01	<0.01	<0.01

注:与重度组比较,<sup>a</sup>P<0.05;与中度组比较,<sup>b</sup>P<0.05。

3 讨 论

AR 是一种炎症疾病,它是由 IgE 介导的鼻黏膜病变。有研究发现,AR 患者机体炎性反应水平升高<sup>[13]</sup>。AR 临床症状以闭塞、连续性喷嚏和鼻痒为主,病情严重时会累及周围组织器官,对患者造成严重不良影响<sup>[14]</sup>。分子生物学研究发现,某些基因的不同等位基因与 AR 发展相关联,但由于 AR 发病受家族遗传及环境等诸多因素影响<sup>[15]</sup>,研究者还不能得出普遍性结论。因此,本研究探讨 CDCA5、HLA-DPB1 差异表达及 IL-23 血清水平差异与 AR 发病的相关性十分有意义。

CDCA5 属于细胞分裂周期相关家族蛋白的一员。CDCA5 是细胞分裂周期中染色单体分离与结合所必需的一种调节因子。CDCA5 保证了细胞减数分裂与有丝分裂中染色体有序分离,在 DNA 修复中起重要作用。有研究发现,CDCA5 与乳腺癌、胃癌等肿瘤发生及疾病预后相关<sup>[16-17]</sup>。有研究发现,CDCA5 与哮喘有关,在哮喘患者中 CDCA5 表达水平明显升高<sup>[5]</sup>,而 AR 与哮喘两类疾病在发病机制病理改变中有很程度相似。在 AR 发病过程中存在广泛的淋巴细胞增殖和分化,但 CDCA5 在调节 AR 炎症反应中发挥的作用需进一步研究分析。笔者发现,与体检健康者比较,AR 患者的外周血淋巴细胞中 CDCA5 mRNA 相对表达水平升高,说明 CDCA5 表达水平可能与 AR 发生相关。笔者进一步比较 CDCA5 mRNA 相对表达水平与 AR 发生的概率发现,CDCA5 mRNA 高表达者患 AR 的比例明显高于 CDCA5 mRNA 低表达者。以上结果说明 CDCA5 可能与 AR 的发生密切相关,相关分子调控机制还需进一步研究。

近年来有研究者发现,HLA 基因在免疫性疾病中发挥了重要作用,其与哮喘、过敏性皮炎都存在一定的关系<sup>[6]</sup>。也有研究报道显示,HLA 基因与鼻息肉发病的相关性,发现 HLA 基因是鼻息肉发病的易感基因与保护基因<sup>[18]</sup>,但目前关于 HLA 基因与 AR 的研究较少。有学者研究韩国人 HLA-DPB1 与哮喘可能相关,HLA-DPB1 \* 0301 是哮喘伴阿司匹林耐受不良的一项易感标志物<sup>[19]</sup>。本研究结果显示,病例组与

对照组检测出 8 种等位基因,频率最高的等位基因为 HLA-DPB1 \* 0501,在病例组和对照组中的频率分别为 34.6% 和 55.6%。孙筱放等<sup>[20]</sup>进行了 HLA-DPB1 基因 DNA 分型的检测,检测出 12 种等位基因,其中频率最高等位基因为 HLA-DPB1 \* 0501(基因频率 37.4%)。最高频率基因型与本研究一致,本研究只检测出 8 种基因型,推测是由于此次选取的样本太小及其余等位基因在人群中占比较低。笔者比较病例组与对照组各等位基因频率,共发现有 HLA-DPB1 \* 0502 与 HLA-DPB1 \* 040101,在组间差异明显,经过 Logistic 回归分析有 HLA-DPB1 \* 040101 基因( $OR = 0.48, 95\% CI = 0.300 \sim 1.555$ )、HLA-DPB1 \* 0502 基因( $OR = 0.57, 95\% CI = 0.040 \sim 0.934$ )提升了患 AR 的风险。

部分研究者根据“IgE 依赖性机制学说”,认为 IgE 与 AR 患病相关,IgE 通过肥大细胞脱颗粒分泌出多种炎性介质,引发鼻黏膜炎症<sup>[7]</sup>。IL-23 是 IL-12 细胞因子家族的成员,它除了具有与 IL-12 相同的 p40 亚基外,还具有一个 IL-12 没有的 p19 亚基<sup>[8]</sup>。IL-23 主要产生于活化的巨噬细胞,其参与 T 淋巴细胞、抗原提呈细胞分泌免疫因子,对免疫相关功能起调节作用,与人体诸多自身免疫疾病有关联<sup>[9-10]</sup>。有研究表明,大鼠敲除 IL-23 基因后,机体免疫受损,机体内抗原提呈刺激 T 淋巴细胞分泌炎症因子的能力下降明显<sup>[21]</sup>。本研究结果表明,AR 患者 IL-23 水平升高,且 IL-23 与 IgE 呈正相关,这表明 IL-23 可能是触发 IgE 介导 I 型过敏反应产生的调节因子。提示 IL-23 与 AR 发病密切相关,具体机制有待后续研究。本研究结果显示,AR 重度患者 CDCA5 mRNA 相对表达水平、IL-23、IgE 水平高于 AR 轻、中度患者。猜测 IL-23 可能通过调节 JAK/STAT3 信号途径,抑制相关凋亡因子表达,引起嗜酸性粒细胞的聚集浸润,从而参与 AR 的发展。IL-23 作用于嗜酸性粒细胞促进其凋亡,当 IL-23 水平降低时嗜酸性粒细胞凋亡延迟从而导致 AR 病情加重。这也表明了 CDCA5、IL-23 与 AR 疾病的发展有关,这可能成为判断 AR 疾病走向的预测性指标,若要运用于临床,后续还需补充大量试验证明。

综上所述,CDCA5、HLA-DPB1 基因及血清 IL-23 水平可能在 AR 的发生与发展过程中发挥关键作用,相关分子调控机制还需进一步研究。CDCA5、HLA-DPB1、IL-23 可能作为评价 AR 疾病进展的预测分子,并作为治疗和预防 AR 的潜在分子靶标。

## 参考文献

[1] 龙彤,宋鹏,梁山.白芷乳剂对过敏性鼻炎小鼠血清细胞因子及鼻黏膜中 Th17/Treg 平衡的影响[J].现代免疫

学,2020,40(5):402-407.

- [2] 哈再古丽·贾汉,冯娟.血清 miR-375、IgG4 表达在过敏性鼻炎中的临床意义[J].中华保健医学杂志,2020,22(4):372-374.
- [3] 徐穷.过敏性鼻炎患者血清 IgE 及相关细胞因子水平变化及意义[J].中国医学文摘(耳鼻咽喉科学),2020,35(4):243-245.
- [4] MIMS J W. Asthma: definitions and pathophysiology [J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2018, 5(1): 2-6.
- [5] 王麒淇,张旭,王向东,等.过敏性鼻炎伴哮喘综合征患者细胞分裂周期相关蛋白 5 基因表达和临床意义[J].中国耳鼻咽喉头颈外科,2019,26(8):441-444.
- [6] 杜鹃,姚新生,于红松. HLA 基因与常见自身免疫病相关性研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(1): 118-122.
- [7] 韩玲,李颖,王晓飞,等. 白细胞介素-23 受体基因多态性与变应性鼻炎易感性的相关性研究[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2018, 24(4): 346-349.
- [8] NGRISH C L, CHEN Y, BLUMENSCHEN W M, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation[J]. J Exp Med, 2019, 201(2): 233-240.
- [9] GHILARDI N, KOAVIN N, CHEN Q, et al. Compromised humoral and delayed-type hypersensitivity responses in IL-23 deficient mice[J]. J Immunol, 2019, 172(5): 2827-2833.
- [10] 陈代波,周光耀. 小针刀联合药物治疗鼻息肉的临床疗效及对患者 IgE、IL-23 水平的影响[J]. 四川中医, 2021, 39(3): 152-155.
- [11] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015 年, 天津)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 51(1): 6-24.
- [12] 鲍自谦,钟艳平,全湛柔,等. 中国南方汉族人群 HLA-DPA1、-DPB1 及 -DQA1 基因多态性的研究[J]. 中国输血杂志, 2019, 32(6): 535-538.
- [13] MAY J R, DOLEN W K. Management of allergic rhinitis: a review for the community pharmacist[J]. Clin Ther, 2017, 39(12): 2410-2419.
- [14] MELTZER E O. Allergic rhinitis: burden of illness, quality of life, comorbidities, and control[J]. Immunol Allerg Clin North Am, 2016, 36(2): 235-248.
- [15] 何勇,徐博怀,汤继元,等. 表面活性蛋白 A 单核苷酸基因多态性与过敏性鼻炎皮下特异性免疫治疗疗效相关性分析[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(6): 733-738.
- [16] 高鑫,张淑芳. 细胞分裂周期相关蛋白促肿瘤作用的研究进展[J]. 解放军医学院学报, 2019, 40(9): 1-4.
- [17] CHANG I W, LIN V C, HE H L, et al. CDCA5 overexpression is an indicator of poor prognosis in patients with urothelial carcinomas of the upper urinary tract and urinary bladder[J]. Am J Transl Res, 2015, 7(4): 710-722.
- [18] ZHAI L, SUN Y, TANG L, et al. Polymorphism between loci for human leukocyte antigens DR and DQ in patients with nasal polyps[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2007,

- 116(1):66-68.
- [19] 邹华, 高伟, 田鹏, 等. 慢性鼻窦炎伴鼻息肉与 HLA-DPB1、DQB1 基因相关性研究[J]. 中国免疫学杂志, 2011, 27(10): 899-902.
- [20] 孙筱放, 黎青, 孙逸平, 等. 中国广东汉族群体 HLA II 类基因多态性的研究[J]. 广州医学院报, 1998, 8(5): 48.

• 短篇论著 •

- [21] GHILARDI N, KLJAVIN N, CHEN Q, et al. Compromised humoral and delayed-type hypersensitivity responses in IL-23-deficient mice[J]. J Immunol, 2004, 172(5): 2827-2833.

(收稿日期: 2021-09-12 修回日期: 2022-01-18)

# VEGF、S-100P 及 clusterin 在腱鞘巨细胞瘤中的表达情况及临床意义

潘 娟<sup>1</sup>, 巫 娟<sup>1</sup>, 陈金蓉<sup>2</sup>

1. 四川省骨科医院病理科, 四川成都 610041; 2. 成都 416 医院病理科, 四川成都 610051

**摘 要:**目的 探讨血管内皮生长因子(VEGF)、钙结合蛋白 100(S-100P)及丛生蛋白(clusterin)在腱鞘巨细胞瘤中的表达情况及临床意义。方法 以 2018 年 8 月至 2021 年 2 月在四川省骨科医院就诊的腱鞘巨细胞瘤患者 72 例作为观察组, 另选择同期在成都市 416 医院行健康体检的良性纤维病变者 72 例作为对照组, 应用免疫组织化学法检测 VEGF、S-100P 及 clusterin 水平, 并比较不同病理特征患者之间的差异。结果 观察组 VEGF、S-100P 及 clusterin 相对表达水平明显高于对照组( $P < 0.05$ ); 不同性别、年龄、肿瘤部位患者 VEGF、S-100P 及 clusterin 相对表达水平比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 不同局限性、包膜及肿瘤最大径患者 VEGF、S-100P 及 clusterin 相对表达水平比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。通过相关性分析, 患者的 VEGF、S-100P 及 clusterin 水平与疾病的局限性、包膜及肿瘤最大径呈正相关( $r = 0.321 \sim 0.852, P < 0.05$ )。结论 腱鞘巨细胞瘤与 VEGF、S-100P 及 clusterin 的表达相关, VEGF、S-100P 及 clusterin 可能与腱鞘巨细胞瘤的包膜不完整及弥漫等病理特征有一定关系。

**关键词:**腱鞘巨细胞瘤; 血管内皮生长因子; 钙结合蛋白 100; 丛生蛋白; 病理特征; 相关性

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2022.09.027

**文章编号:**1673-4130(2022)09-1145-03

**中图法分类号:**R446.6

**文献标志码:**A

腱鞘巨细胞瘤是临床较为常见的四肢肿物, 其主要起源于腱鞘及肌腱之间的滑囊细胞, 疾病进展较为缓慢, 多为良性<sup>[1]</sup>。有研究者将腱鞘巨细胞瘤作为炎性反应性疾病<sup>[2]</sup>。而在 2013 年世界卫生组织将其称之为纤维组织细胞性肿瘤<sup>[3]</sup>。钙结合蛋白 100(S100P)通过对钙离子依赖性信号通路的介导作用, 影响肿瘤细胞的增殖与分化。血管内皮生长因子(VEGF)可通过调控局部病灶部位的肿瘤组织的新生血管, 进一步对肿瘤细胞的浸润作用进行调控<sup>[4]</sup>。丛生蛋白(clusterin)又名睾酮抑制性前列腺信使-2, 其与恶性肿瘤疾病的相关研究较多, 但是与腱鞘巨细胞瘤的研究较少<sup>[5]</sup>。本研究主要通过腱鞘巨细胞瘤的免疫组织化学法研究及 VEGF、S-100P 及 clusterin 的表达规律对患者病理类型的诊断进行分析, 为临床诊断提供科学依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究为前瞻性研究, 以 2018 年 8 月至 2021 年 2 月在四川省骨科医院就诊的腱鞘巨细胞瘤患者 72 例作为观察组, 其中男 23 例, 女 49 例; 年龄 24~65 岁, 平均(40.00±11.14)岁; 体质量指数

(24.85±2.69)kg/m<sup>2</sup>; 手足关节部位 29 例, 膝关节 31 例, 踝关节 12 例; 局限型 51 例, 弥漫型 21 例; 完整包膜 29 例, 不完整包膜 43 例。另选择同期成都 416 医院行健康体检的良性纤维病变者 72 例作为对照组, 其中男 27 例, 女 45 例; 年龄 24~65 岁, 平均(40.44±11.61)岁; 体质量指数(24.66±2.62)kg/m<sup>2</sup>。两组一般资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性。所有患者均签署知情同意书, 并经伦理委员会论证通过。

观察组纳入标准: (1)符合腱鞘巨细胞瘤诊断标准<sup>[6]</sup>; (2)入组前未进行抗肿瘤治疗; (3)签署知情同意书。排除标准: (1)严重心脏、肝、肾功能障碍; (2)中途退出本研究。

**1.2 研究方法** 分别对观察组及对照组的病变组织进行采集, 采用 10% 中性甲醛水溶液固定, 常规脱水, 石蜡包埋后进行连续切片, 切片的厚度设定为 4 μm, 采用 pH6.0 的柠檬酸修复液对石蜡切片进行脱蜡及脱水, 采用高压加热法对抗原进行修复。分别采用 1:100 的 VEGF、S-100P 及 clusterin 抗体进行滴加, 在 4℃ 下进行孵育过夜, 采用多聚物酶标二抗进行滴