

本文引用:杨琳红,王维峰,魏晓丽,等.核转录因子- $\kappa$ B信号途径对鼻息肉细胞中缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 和血管内皮生长因子表达的影响[J].新乡医学院学报,2017,34(11):960-964. DOI:10.7683/xyxyxb.2017.11.002.

【基础研究】

## 核转录因子- $\kappa$ B信号途径对鼻息肉细胞中缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 和血管内皮生长因子表达的影响

杨琳红<sup>1</sup>, 王维峰<sup>2</sup>, 魏晓丽<sup>1</sup>, 李江华<sup>1</sup>, 张美佳<sup>1</sup>, 朱艳丽<sup>3</sup>, 王海燕<sup>1</sup>, 牟嘉砾<sup>1</sup>, 张淑红<sup>4</sup>

(1. 佳木斯大学附属第一医院耳鼻喉科, 黑龙江 佳木斯 154007; 2. 佳木斯大学附属第一医院神经外科, 黑龙江 佳木斯 154007; 3. 佳木斯大学附属第一医院消化内科, 黑龙江 佳木斯 154007; 4. 佳木斯大学基础医学院生物学教研室, 黑龙江 佳木斯 154007)

**摘要:** **目的** 观察核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号途径对低氧培养条件下鼻息肉细胞中缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )、血管内皮生长因子(VEGF)表达的影响,探讨NF- $\kappa$ B信号途径与鼻息肉发生、发展的关系。**方法** 收集2012年1月至2014年12月佳木斯大学附属第一医院耳鼻喉手术切除的鼻息肉及下鼻甲组织标本,取鼻息肉和下鼻甲组织,获得鼻息肉细胞和下鼻甲细胞,进行细胞原代培养,待细胞生长至90%时进行低氧培养;另取体外培养生长至90%的细胞,加入NF- $\kappa$ B抑制剂BAY11-7082(抑制剂处理组),不加抑制剂的细胞作为对照(未加抑制剂组),然后进行低氧培养;分别收取培养0、3、6、9 h的细胞,采用Western blot法检测细胞中HIF-1 $\alpha$ 、VEGF、NF- $\kappa$ B p65蛋白的表达。**结果** 与0 h时比较,低氧培养3、6、9 h时鼻息肉细胞中HIF-1 $\alpha$ 、VEGF、NF- $\kappa$ B p65蛋白表达均显著增加( $P < 0.05$ ),但下鼻甲细胞中HIF-1 $\alpha$ 、VEGF、NF- $\kappa$ B p65蛋白表达差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。低氧培养6 h时鼻息肉细胞中HIF-1 $\alpha$ 、VEGF、NF- $\kappa$ B p65蛋白表达显著高于低氧培养3、9 h时( $P < 0.05$ ),但低氧培养3 h与9 h时鼻息肉细胞中HIF-1 $\alpha$ 、VEGF、NF- $\kappa$ B p65蛋白表达比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。与0 h时比较,低氧培养3、6、9 h时未加抑制剂组鼻息肉细胞中HIF-1 $\alpha$ 、VEGF蛋白表达均显著增加( $P < 0.05$ );低氧培养6 h时未加抑制剂组鼻息肉细胞中HIF-1 $\alpha$ 、VEGF蛋白表达显著高于低氧培养3、9 h时( $P < 0.05$ ),但低氧培养3 h与9 h时未加抑制剂组鼻息肉细胞中HIF-1 $\alpha$ 、VEGF蛋白表达比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。低氧培养0、3、6、9 h时抑制剂处理组鼻息肉细胞中HIF-1 $\alpha$ 、VEGF蛋白表达比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。低氧培养0 h时,未加抑制剂组与抑制剂处理组鼻息肉细胞中HIF-1 $\alpha$ 和VEGF蛋白表达比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。低氧培养3、6、9 h时,抑制剂处理组鼻息肉细胞中HIF-1 $\alpha$ 和VEGF蛋白表达均显著低于未加抑制剂组( $P < 0.05$ )。**结论** 在低氧条件下,鼻息肉细胞中HIF-1 $\alpha$ 、VEGF、NF- $\kappa$ B p65蛋白表达增加;NF- $\kappa$ B信号通路可能介导了低氧诱导HIF-1 $\alpha$ 和VEGF蛋白表达的过程,进而参与鼻息肉的发生和发展。

**关键词:** 鼻息肉;核转录因子- $\kappa$ B;缺氧诱导因子-1 $\alpha$ ;血管内皮生长因子;低氧培养

**中图分类号:** R765.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2017)11-0960-05

## Effect of nuclear factor- $\kappa$ B signaling pathway on the expression of hypoxia-inducible factor-1 and vascular endothelial growth factor in nasal polyp cells

YANG Lin-hong<sup>1</sup>, WANG Wei-feng<sup>2</sup>, WEI Xiao-li<sup>1</sup>, LI Jiang-hua<sup>1</sup>, ZHANG Mei-jia<sup>1</sup>, ZHU Yan-li<sup>3</sup>, WANG Hai-yan<sup>1</sup>, MOU Jia-li<sup>1</sup>, ZHANG Shu-hong<sup>4</sup>

(1. Department of Otorhinolaryngology, the First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi 154007, Heilongjiang Province, China; 2. Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi 154007, Heilongjiang Province, China; 3. Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi 154007, Heilongjiang Province, China; 4. Department of Biology, Basic Medical College of Jiamusi University, Jiamusi 154007, Heilongjiang Province, China)

**Abstract:** **Objective** To observe the effect of nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) signaling pathway on the expression of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in nasal polyp cells under hypoxic culti-

DOI:10.7683/xyxyxb.2017.11.002

收稿日期:2017-05-24

基金项目:黑龙江省自然科学基金资助项目(编号:QC2010076)。

作者简介:杨琳红(1977-),女,黑龙江嫩江人,博士,副主任医师,研究方向:耳鼻喉科疾病的诊断与治疗。

通信作者:张淑红(1977-),女,山东寿光人,博士,讲师,研究方向:细胞生物学;E-mail:zhangshuhong2002@163.com。

vation, and to investigate the relationship between NF- $\kappa$ B signaling pathway and the development of nasal polyp. **Methods** The nasal polyp and inferior turbinate tissue specimens were collected in the First Affiliated Hospital of Jiamusi University from January 2012 to December 2014. The nasal polyp and inferior turbinate tissues were taken to obtain nasal polyp cells and inferior turbinate cells, then the cells were cultured in primary culture, and the cells were cultured under hypoxia when they grew to 90%. When the cells were cultured *in vitro* to 90%, the NF- $\kappa$ B inhibitor BAY11-7082 was added (inhibitor intervention group), the other cells without inhibitor were used as controls (no inhibitor group), then the cells in the two groups were cultured under hypoxia. The cells were collected when they were cultured for 0, 3, 6 and 9 hours, respectively; and the expression of HIF-1 $\alpha$ , VEGF and NF- $\kappa$ B p65 protein in the cells were detected by Western blot. **Results** Compared with 0 hour, the expression of HIF-1 $\alpha$ , VEGF and NF- $\kappa$ B p65 protein in nasal polyp cells increased significantly after 3, 6 and 9 hours of hypoxic cultivation ( $P < 0.05$ ); however, the expression of HIF-1 $\alpha$ , VEGF and NF- $\kappa$ B p65 protein in inferior turbinate cells was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). The expression of HIF-1 $\alpha$ , VEGF and NF- $\kappa$ B p65 protein in nasal polyposis cells after 6 hours of hypoxic cultivation was significantly higher than that after 3 and 9 hours of hypoxic cultivation ( $P < 0.05$ ); but there was no significant difference in the expression of HIF-1 $\alpha$ , VEGF and NF- $\kappa$ B p65 protein in nasal polyp cells between 3 and 9 hours of hypoxic cultivation ( $P > 0.05$ ). Compared with 0 hour, the expression of HIF-1 $\alpha$  and VEGF protein in nasal polyp cells of no inhibitor group increased significantly after 3, 6 and 9 hours of hypoxic cultivation ( $P < 0.05$ ); and the expression of HIF-1 $\alpha$  and VEGF protein in nasal polyp cells after 6 hours of hypoxic cultivation was significantly higher than that after 3 and 9 hours of hypoxic cultivation in no inhibitor group ( $P < 0.05$ ). But there was no significant difference in the expression of HIF-1 $\alpha$  and VEGF protein in nasal polyp cells of no inhibitor group between 3 and 9 hours of hypoxic cultivation ( $P > 0.05$ ). There was no significant difference in the expression of HIF-1 $\alpha$  and VEGF protein in nasal polyp cells of the inhibitor intervention group among 0, 3, 6 and 9 hours of hypoxic cultivation ( $P > 0.05$ ). There was no significant difference in the expression of HIF-1 $\alpha$  and VEGF protein in nasal polyp cells between no inhibitor group and inhibitor intervention group at 0 hour of hypoxic cultivation ( $P > 0.05$ ). The expression of HIF-1 $\alpha$  and VEGF protein in nasal polyp cells of inhibitor intervention group was significantly lower than that of no inhibitor group after 3, 6 and 9 hours of hypoxic cultivation ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The expression of HIF-1 $\alpha$ , VEGF and NF- $\kappa$ B p65 protein increased in nasal polyp cells under hypoxia condition. NF- $\kappa$ B signaling pathway may mediate hypoxia-induced HIF-1 $\alpha$  and VEGF protein expression, and participate in the occurrence and development of nasal polyp.

**Key words:** nasal polyp; nuclear factor- $\kappa$ B; hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ ; vascular endothelial growth factor; hypoxic cultivation

鼻息肉是一种慢性炎性病变,病程反复发作,迁延不愈。鼻息肉的主要组织学表现为高度水肿的疏松结缔组织。目前,许多学者认为鼻息肉的这种组织学特点是由血管重构及通透性改变引起<sup>[1]</sup>,但鼻息肉的具体发病机制尚不十分清楚。核转录因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)是一种重要的转录因子,调控多种基因的表达,并且与细胞凋亡、增殖以及细胞压力反应有相关性<sup>[2]</sup>。研究表明, NF- $\kappa$ B 信号途径可以诱导鼻肌成纤维细胞分化和细胞外基质积累,在细胞重塑中起重要作用<sup>[3]</sup>。NF- $\kappa$ B 主要以 p50 和 p65 2 种形式组成的二聚体而存在,其中 p65 参与基因的起始转录调节<sup>[4]</sup>。缺氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor 1, HIF-1)是介导机体缺氧反应的重要转录因子<sup>[5]</sup>, HIF-1 的生理活性和稳定性主要由其亚基 HIF-1 $\alpha$  决定,并且 HIF-1 $\alpha$  调控多种基因的表达<sup>[6-7]</sup>。近年来研究表明, HIF-1 $\alpha$  在炎症反应中可以诱导新生血管形成<sup>[8]</sup>;并且, HIF-1 $\alpha$  可以直接或者间接地调控血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)和转化

生长因子- $\beta_1$  的表达<sup>[9]</sup>。VEGF 可以使血管的通透性增加,导致炎性因子渗漏,进而加重炎症反应,但其具体机制不详。本研究利用缺氧诱导模型,观察 NF- $\kappa$ B 信号途径对鼻息肉细胞中 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 表达的影响,探讨 NF- $\kappa$ B 信号途径与鼻息肉发生、发展的关系。

## 1 材料与方法

**1.1 标本来源** 收集 2012 年 1 月至 2014 年 12 月佳木斯大学附属第一医院耳鼻喉科手术切除的鼻息肉及下鼻甲组织标本,术后经病理学诊断证实为鼻息肉,所有患者术前未使用过激素类药物。

**1.2 试剂与仪器** 甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)内参抗体、HIF-1 $\alpha$  和 VEGF 兔多克隆抗体(英国 Abcam 公司),聚偏氟乙烯膜(美国 Millipore 公司),NF- $\kappa$ B 抑制剂 BAY11-7082(美国 Selleck 公司),山羊抗兔辣根过氧化物酶标记的 IgG 二抗(北京中杉金桥生物技术有限公司)。细胞培养箱(美国 Thermo 公司),LAS 3000 mini 化学发光成像系统(日本 Fuji Film 公

司),PowerPac200 电泳仪(美国 Bio-Rad 公司),离心机(美国 Sigma 公司)。

1.3 方法

1.3.1 细胞原代培养 取鼻息肉和下鼻甲组织,放入含有双抗( $100\text{ kU}\cdot\text{L}^{-1}$ 青霉素和 $100\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 链霉素)的磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline, PBS)中待用。在超净台中将组织反复冲洗、浸泡,并将组织剪碎,转入培养瓶中,加入 $2.5\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 胰蛋白酶消化液(液体量是组织块体积的 5 倍), $4\text{ }^{\circ}\text{C}$  消化 16~18 h;轻轻吹打消化后的黏膜组织,使细胞脱落;移除组织块,将细胞悬液加入胎牛血清以中和胰蛋白酶, $1\text{ 000 r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 5 min,弃上清液,沉淀中加入含有体积分数 10% 胎牛血清的达尔伯克改良伊格尔培养基(Dulbecco's modified Eagle's medium, DMEM)培养液(含有 F12 和双抗),放入 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、含有体积分数 5%  $\text{CO}_2$ 、100% 湿度的细胞培养箱中培养。

1.3.2 细胞低氧培养 将鼻息肉细胞培养生长至 90%,给细胞换上新鲜的培养液,放入含体积分数 5%  $\text{CO}_2$  和体积分数 1%  $\text{O}_2$  的细胞培养箱中培养;同样条件下培养下鼻甲细胞。分别收集培养 0、3、6、9 h 的细胞。

1.3.3 NF- $\kappa$ B 抑制剂处理细胞 待体外培养的鼻息肉细胞培养至 90% 时,加入 $5\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  NF- $\kappa$ B 抑制剂 BAY11-7082(抑制剂处理组),不加抑制剂的鼻息肉细胞作为对照(未加抑制剂组),放入含体积分数 5%  $\text{CO}_2$  和体积分数 1%  $\text{O}_2$  的细胞培养箱中培养,分别收集培养 0、3、6、9 h 的细胞,用于 Western blot 检测。

1.3.4 Western blot 法检测细胞中 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF、NF- $\kappa$ B p65 蛋白的表达 在 6 孔板培养皿中培养细胞生长至 90%,弃掉细胞培养液,用 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$  预冷的 PBS 清洗细胞 3 次,每孔加入 $100\text{ }\mu\text{L}$  细胞裂解液( $1\times\text{PBS}$ 、 $5\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 脱氧胆酸钠、 $10\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 乙基苯基聚乙二醇、 $10\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 十二烷基硫酸钠),使用前加入蛋白酶抑制剂,置于冰上 5 min 后刮取细胞至标记好的 $1.5\text{ mL}$  离心管中,冰上放置 30 min,然后于 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$  下 $12\text{ 000 r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 15 min,收集离心后的细胞上清液,放置于新的离心管中;然后进行蛋白质定量,根据标准曲线计算样品的蛋白水平;制备蛋白样品进行电泳,根据所要检测的蛋白大小选择不同浓度的凝胶,依次加样,初始电压为 $80\text{ V}$ ,待蛋白 marker 分离后将电压升至 $120\text{ V}$ ;待电泳结束, $100\text{ V}$  恒压进行转膜 60 min; $50\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 脱脂奶粉放置摇床上室温慢摇封闭 60 min;然后将膜放入按适当比例稀释的一抗杂交液中, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$  摇床,进行一抗杂交过夜。第 2 天洗膜 3 次,然后将膜放入二抗杂交液中,室温摇床上慢摇杂交 60 min;再次洗膜,滴加

配制好的曝光液,放入化学发光成像系统 LAS 3000 中进行成像分析,调整图像质量后保存图像。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 21.0 软件进行数据分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用单因素方差分析和独立样本的  $t$  检验, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 低氧培养对鼻息肉及下鼻甲细胞中 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF、NF- $\kappa$ B p65 蛋白表达的影响 结果见图 1 和表 1。与 0 h 时比较,低氧培养 3、6、9 h 时鼻息肉细胞中 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF、NF- $\kappa$ B p65 蛋白表达均显著增加( $P<0.05$ ),但下鼻甲细胞中 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF、NF- $\kappa$ B p65 蛋白表达差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。低氧培养 6 h 时鼻息肉细胞中 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF、NF- $\kappa$ B p65 蛋白表达显著高于低氧培养 3、9 h 时( $P<0.05$ ),但低氧培养 3 h 与 9 h 时鼻息肉细胞中 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF、NF- $\kappa$ B p65 蛋白表达比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

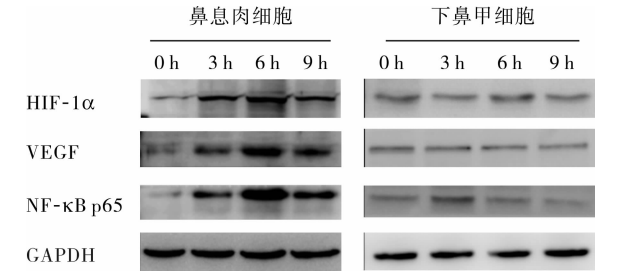


图 1 低氧培养下鼻息肉细胞和下鼻甲细胞中 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF、NF- $\kappa$ B p65 蛋白表达(Western blot 法)

Fig. 1 Expression of HIF-1 $\alpha$ , VEGF and NF- $\kappa$ B p65 protein in nasal polyp cells and inferior turbinate cells under hypoxic cultivation (Western blot method)

表 1 低氧培养下鼻息肉细胞和下鼻甲细胞中 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF、NF- $\kappa$ B p65 蛋白表达

Tab. 1 Expression of HIF-1 $\alpha$ , VEGF and NF- $\kappa$ B p65 protein in nasal polyp cells and inferior turbinate cells under hypoxic cultivation ( $\bar{x}\pm s, n=3$ )

细胞类型	HIF-1 $\alpha$	VEGF	NF- $\kappa$ B p65
下鼻甲细胞			
低氧培养 0 h	0.884 $\pm$ 0.347	1.190 $\pm$ 0.346	0.739 $\pm$ 0.706
低氧培养 3 h	0.824 $\pm$ 0.133	1.249 $\pm$ 0.455	0.768 $\pm$ 1.055
低氧培养 6 h	0.975 $\pm$ 0.364	1.259 $\pm$ 0.503	0.766 $\pm$ 0.907
低氧培养 9 h	0.750 $\pm$ 0.495	1.156 $\pm$ 0.254	0.799 $\pm$ 0.873
鼻息肉细胞			
低氧培养 0 h	0.610 $\pm$ 0.303	0.676 $\pm$ 0.167	0.799 $\pm$ 0.172
低氧培养 3 h	1.475 $\pm$ 0.080 <sup>a</sup>	1.671 $\pm$ 0.148 <sup>a</sup>	1.660 $\pm$ 0.413 <sup>a</sup>
低氧培养 6 h	1.829 $\pm$ 0.161 <sup>ab</sup>	2.775 $\pm$ 0.194 <sup>ab</sup>	2.817 $\pm$ 0.314 <sup>ab</sup>
低氧培养 9 h	1.498 $\pm$ 0.087 <sup>a</sup>	1.718 $\pm$ 0.170 <sup>a</sup>	1.870 $\pm$ 0.112 <sup>a</sup>

注:与低氧培养 0 h 时比较<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与低氧培养 3、9 h 时比较<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

2.2 NF- $\kappa$ B 抑制剂对鼻息肉细胞中 HIF-1 $\alpha$  和 VEGF 蛋白表达的影响 结果见图 2、图 3 和表 2。

与 0 h 时比较,低氧培养 3、6、9 h 时未加抑制剂组鼻息肉细胞中 HIF-1α、VEGF 蛋白表达均显著增加 ( $P < 0.05$ );低氧培养 6 h 时未加抑制剂组鼻息肉细胞中 HIF-1α、VEGF 蛋白表达显著高于低氧培养 3、9 h 时 ( $P < 0.05$ ),但低氧培养 3 h 与 9 h 时未加抑制剂组鼻息肉细胞中 HIF-1α、VEGF 蛋白表达比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。低氧培养 0、3、6、9 h 时抑制剂处理组鼻息肉细胞中 HIF-1α、VEGF 蛋白表达比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。低氧培养 0 h 时,未加抑制剂组与抑制剂处理组鼻息肉细胞中 HIF-1α 和 VEGF 蛋白表达比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。低氧培养 3、6、9 h 时,抑制剂处理组鼻息肉细胞中 HIF-1α 和 VEGF 蛋白表达均显著低于未加抑制剂组 ( $P < 0.05$ )。

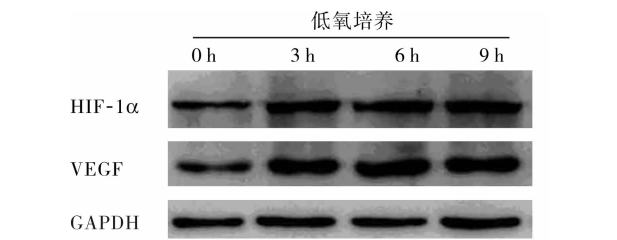


图 2 未加抑制剂组鼻息肉细胞中 HIF-1α 和 VEGF 蛋白表达  
Fig. 2 Expression of HIF-1α and VEGF protein in nasal polyp cells in no inhibitor group

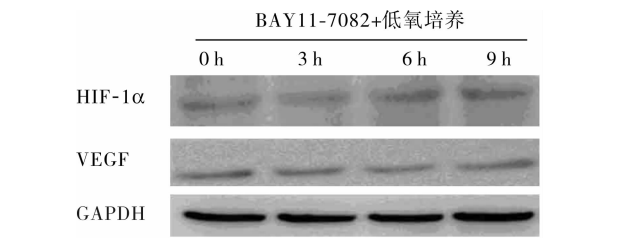


图 3 NF-κB 抑制剂对鼻息肉细胞中 HIF-1α 和 VEGF 蛋白表达的影响  
Fig. 3 Effect of NF-κB inhibitor on the expression of HIF-1α and VEGF protein in nasal polyp cells

表 2 抑制剂处理组与未加抑制剂组鼻息肉细胞中 HIF-1α 和 VEGF 蛋白表达比较

Tab. 2 Comparison of the expression of HIF-1α and VEGF proteins in nasal polyp cells between the inhibitor intervention group and no inhibitor group		
(x̄ ± s, n = 3)		
组别	HIF-1α	VEGF
未加抑制剂组		
低氧培养 0 h	0.728 ± 0.090	0.760 ± 0.197
低氧培养 3 h	1.191 ± 0.122 <sup>a</sup>	1.848 ± 0.050 <sup>a</sup>
低氧培养 6 h	1.938 ± 0.031 <sup>ab</sup>	2.826 ± 0.104 <sup>ab</sup>
低氧培养 9 h	1.208 ± 0.133 <sup>a</sup>	1.900 ± 0.024 <sup>a</sup>
抑制剂处理组		
低氧培养 0 h	0.721 ± 0.838	0.741 ± 0.125
低氧培养 3 h	0.730 ± 0.882 <sup>c</sup>	0.877 ± 0.010 <sup>c</sup>
低氧培养 6 h	0.769 ± 0.132 <sup>c</sup>	0.939 ± 0.064 <sup>c</sup>
低氧培养 9 h	0.735 ± 0.114 <sup>c</sup>	0.884 ± 0.075 <sup>c</sup>

注:与低氧培养 0 h 时比较<sup>a</sup>  $P < 0.05$ ;与低氧培养 3、9 h 时比较<sup>b</sup>  $P < 0.05$ ;与未加抑制剂组比较<sup>c</sup>  $P < 0.05$ 。

3 讨论

鼻息肉是一种慢性炎性病变,其最重要的组织学特征为组织高度水肿。鼻黏膜上皮细胞血管通透性增加,导致血浆外渗、细胞外液增多和细胞外基质蓄积,促使组织发生水肿<sup>[10-11]</sup>。鼻息肉细胞在低氧刺激下大量表达 HIF-1α,诱发大量的 VEGF 产生,而 VEGF 引起血管扩张、微血管渗漏,刺激腺体分泌。

研究显示,变应性鼻炎小鼠鼻黏膜组织中 HIF-1α 和 VEGF 表达显著上调,而 HIF-1α 抑制剂可以抑制鼻黏膜组织中 HIF-1α 和 VEGF 的表达,缓解鼻部变应性症状<sup>[12]</sup>。HIF-1α 可能通过调控 VEGF、bFGF 等生长因子的表达而参与鼻黏膜的变应性炎症及组织重塑<sup>[9]</sup>。VEGF 是血管生成的重要参与者,是血管内皮细胞形成的启动者。VEGF 的表达受多个基因的调控,HIF-1α 是调控 VEGF 表达最主要的基因<sup>[6,13]</sup>。在肿瘤组织中,HIF-1α 通过调控 VEGF 的表达而抑制细胞的凋亡和坏死,同时导致肿瘤细胞的浸润和转移<sup>[14]</sup>。另外,上皮细胞缺氧时 VEGF 合成增加,鼻黏膜缺氧诱导产生的 VEGF 可能是鼻息肉早期形成的重要机制<sup>[15]</sup>。

NF-κB 与炎性病变密切相关,NF-κB 高表达可以正向调控炎症因子的表达,加速炎症的发生<sup>[16]</sup>。宋亚辉等<sup>[17]</sup>研究提示,Ω-3 鱼油脂肪乳可以阻断 NF-κB 信号通路,进而阻断炎症因子的释放。有研究显示,NF-κB 可以通过调控白细胞介素 (interleukin, IL)-1、IL-2、IL-8、IL-10 及一氧化氮等细胞因子的转录而作用于鼻息肉形成的级联炎症反应过程,促进鼻息肉的发生、发展<sup>[18]</sup>。刘昉等<sup>[19]</sup>研究认为,NF-κB 和 VEGF 表达水平的变化与视网膜血管的发育、新生血管的发生存在明确的时空对应关系,提示 NF-κB 和 VEGF 可能存在相关的调节机制。李春苗等<sup>[20]</sup>研究发现,巨噬细胞移动抑制因子 (macrophage migration inhibitory factor, MIF)、NF-κB p65 及 IL-1β 可能通过协同作用促进鼻息肉的发生和发展,鼻息肉中可能存在 IL-1β-NF-κB-MIF 途径。

本研究结果显示,低氧条件下鼻息肉细胞中 HIF-1α、VEGF、NF-κB p65 蛋白表达均显著增加,而加入 NF-κB 抑制剂后,低氧刺激下的鼻息肉细胞中 HIF-1α、VEGF 表达均未见显著变化;提示 HIF-1α、VEGF 可能参与了鼻息肉的发生和发展,NF-κB 信号通路可能介导了低氧刺激诱导 HIF-1α 和 VEGF 蛋白表达的过程,进而参与鼻息肉的发生和发展过程。但是,关于 NF-κB 信号通路在鼻息肉发生机制的作用,还有待于进一步研究证实,而 HIF-1α 和 VEGF 有望成为鼻息肉治疗的靶点。

## 参考文献:

- [1] 杨琳红,董震.地塞米松对人鼻黏膜上皮细胞前炎性因子表达的抑制作用[J].中国耳鼻咽喉头颈外科,2008,15(2):93-97.
- [2] PLEWKA D,GRZANKA A,DRZEWIECKA E,et al. Differential expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-1 $\beta$ , nuclear factor- $\kappa$ B in nasal mucosa among chronic rhinosinusitis patients with and without polyps[J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2017, 34(3): 199-206.
- [3] CHO J S,KANG J H,SHIN J M,et al. Inhibitory effect of delphinidin on extracellular matrix production via the MAPK/NF- $\kappa$ B pathway in nasal polyp-derived fibroblasts[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2015, 7(3): 276-282.
- [4] 段一娜,赵蕾,王晶,等.基于 NF- $\kappa$ B 通路探讨薯蓣皂苷含药血清对 IL-1 $\beta$ 、IL-17 和 TNF- $\alpha$  诱导大鼠滑膜细胞株 RSC-364 的影响[J].时珍国医国药,2014,25(7):1744-1746.
- [5] BALDEA A J, LUCHETTE F A. The role of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  in response to injury and hypoxia[J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(10): 2312-2313.
- [6] LIANG J, ZHANG Z, LIANG L, et al. HIF-1 $\alpha$  regulated tongue squamous cell carcinoma cell growth via regulating VEGF expression in a xenograft model[J]. *Ann Transl Med*, 2014, 2(9): 92-97.
- [7] 付敏,喻谦,付馨余,等.大鼠角膜碱烧伤后角膜及房水中缺氧诱导因子-1 $\alpha$  的表达[J].眼科新进展,2015,35(6):532-535.
- [8] BOLLINGER T, GIES S, NAUJOKS J, et al. HIF-1 $\alpha$ - and hypoxia-dependent immune responses in human CD4<sup>+</sup> CD25<sup>high</sup> T cells and T helper 17 cells[J]. *J Leukoc Biol*, 2014, 96(2): 305-312.
- [9] 李盈盈,周涵,张伟强,等.沉默 HIF-1 $\alpha$  基因对鼻黏膜上皮细胞生长因子表达的影响[J].山东大学耳鼻喉眼学报,2015,29(5):38-42.
- [10] 杨琳红,董震,王维峰.缺氧因子在人鼻黏膜上皮细胞的表达研究[J].中国老年学杂志,2008,28(3):255-257.
- [11] 赵艾君,彭伟,周明.鼻息肉患者血清白细胞介素-5、白细胞介素-8、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子和嗜酸性粒细胞水平变化及相关性[J].新乡医学院学报,2016,33(2):145-147.
- [12] ZHOU H, CHEN X, ZHANG W M, et al. HIF-1 $\alpha$  inhibition reduces nasal inflammation in a murine allergic rhinitis model[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e48618.
- [13] OU YANG K X, LIANG J, HUANG Z Q. Association of clinicopathologic parameters with the expression of inducible nitric oxide synthase and vascular endothelial growth factor in mucoepidermoid carcinoma[J]. *Oral Dis*, 2011, 17(6): 590-596.
- [14] KIZAKA-KONDOH S, TANAKA S, HARADA H, et al. The HIF-1-active microenvironment: an environmental target for cancer therapy[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2009, 61(7/8): 623-632.
- [15] 姜舒,董震,朱冬冬,等.缺氧对鼻息肉上皮细胞表达血管内皮生长因子的影响[J].中华耳鼻咽喉科杂志,2002,37(1):34-37.
- [16] 俞敏,唐云,赵赛,等.晚期糖基化终末产物受体-核因子- $\kappa$ B 信号通路在脂多糖致新生大鼠急性肺损伤的作用[J].中华实用儿科临床杂志,2015,30(14):1083-1086.
- [17] 宋亚辉,尤庆旺,王倩楠,等. Omega-3 鱼油脂肪乳对缺氧缺血性脑损伤新生大鼠海马组织 Toll 样受体 4 和核因子- $\kappa$ B 的影响[J].中华实用儿科临床杂志,2016,31(12):923-926.
- [18] 张华,苏时务,郑艳,等.核因子- $\kappa$ B 和诱导型一氧化氮合酶及白细胞介素-6 在鼻息肉组织中的表达[J].中华耳鼻咽喉科杂志,2003,38(6):455-458.
- [19] 刘昶,袁进.核转录因子- $\kappa$ B 在氧诱导血管增殖性视网膜病变小鼠中的表达[J].眼科新进展,2014,34(12):1101-1104.
- [20] 李春苗,马辉娟,巴云鹏. MIF 和 NF- $\kappa$ B 及 IL-1 $\beta$  在鼻息肉组织中的表达及意义[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2016,30(3):220-225.

(本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超)

## 《新乡医学院学报》2018 年征订启事

《新乡医学院学报》(Journal of Xinxiang Medical University)创刊于1984年,是新乡医学院主管主办、国内外公开发行的综合性医学学术期刊。国际标准连续出版物号:ISSN 1004-7239,国内统一连续出版物号:CN 41-1186/R。现为月刊,每月5日出版,大16开本,每期80页。本刊设有专家论坛、专题报告、国家自然科学基金专题评述、基础研究、临床研究、技术与方法、护理研究、综述、医学教育研究、名院·名科·名医等栏目。编辑部对来稿审理及时并严格执行“三审制”,对国家级、省部级科研基金项目资助的研究性论文优先发表。

本刊为“中国科技论文统计源期刊”(中国科技核心期刊)、中国精品科技期刊、中国高校优秀科技期刊、河南省一级期刊,目前被《中国学术期刊(光盘版)全文检索数据库》、《万方数据-数字化期刊群》、美国《化学文摘》、美国《乌利希期刊指南》、英国《公共卫生数据库》(Global Health)、《中国学术期刊文摘》、《中国医学文摘》、《中国药学文摘》等国内外权威性数据库、文摘期刊收录,标志着在本刊发表的论文将有机会被国内外著名检索系统收录,这对提高作者知名度及论文的影响力不无裨益。欢迎国内外医药工作者踊跃投稿。欢迎广大订户前往当地邮局订阅,邮发代号:36-145,每期定价10.00元,全年120.00元。编辑部地址:河南省新乡市金穗大道东段新乡医学院学报编辑部,邮政编码:453003。电话:0373-3029086,传真:0373-3831371,网址:www.xxyxyxb.com, E-mail: xxyxyxb@163.com。

本刊编辑部