

• 论 著 •

组织嗜酸性粒细胞对鼻窦炎合并鼻息肉患者治疗后病情复发的预测效果

罗 伟¹, 樊元春²

(成都医学院第一附属医院:1. 耳鼻咽喉头颈外科;2. 病理科 610500)

摘要:目的 探讨组织嗜酸性粒细胞对鼻窦炎合并鼻息肉患者外科治疗后病情复发的预测效果。方法 选取自 2013 年 8 月至 2016 年 8 月就诊于该院的 148 例鼻窦炎合并鼻息肉患者,对患者进行手术治疗并随访,将其分为复发组(88 例)和非复发组(60 例),根据患者的各项临床特征、嗜酸性粒细胞计数及多因素分析方法评价患者复发的影响因素。结果 88 例患者术后出现鼻息肉复发,复发率为 59.46%;复发组流涕、头面痛和嗅觉减退等症状评分显著高于非复发组,鼻息肉组织中嗜酸性粒细胞比例更高,而组织中中性粒细胞百分比、浆细胞、淋巴细胞比例显著低于非复发组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。组织嗜酸性粒细胞增多是复发的危险因素($OR = 1.16, P < 0.001$),且嗜酸性粒细胞浸润程度越深,鼻息肉越易复发。结论 鼻息肉组织嗜酸性粒细胞增多对于鼻窦炎合并鼻息肉患者术后复发具有预测价值。

关键词:嗜酸性粒细胞; 鼻窦炎; 鼻息肉

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.15.025 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)15-2236-03

Predictive effects of tissue eosinophils on recurrent disease after surgical treatment in patients with sinusitis and nasal polyps

LUO Wei¹, FAN Yuanchun²

(1. Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery; 2. Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan 610500, China)

Abstract: **Objective** To explore the predictive effect of tissue eosinophil on the recurrence of patients with sinusitis and nasal polyps after surgery. **Methods** A total of 148 cases of sinusitis with nasal polyps were selected, who accepted surgical treatment and were follow-up in our hospital for treatment from August 2013 to August 2016. The patients were divided into relapse group(88 cases) and non-recurrence group(60 cases). And the clinical features of patients and multi factor analysis method were used for evaluation the influencing factors of patients with recurrence. **Results** Totally 88 cases of patients with postoperative recurrence of nasal polyps, the recurrence rate were 59.46%. In relapse group, the scores of rhinorrhea, hurt of head and face, hyposmia and percentage of tissue eosinophils were significantly higher than that of the non-recurrence group($P < 0.05$), while the percentage of neutrophile granulocyte, phlogocyte and leukomonocyte were significantly lower than that of the non-recurrence group($P < 0.05$). High percentage of tissue eosinophils was the risk factors for the recurrence of nasal polyps($OR = 1.16, P < 0.001$), and more deeply the eosinophil infiltrated, the higher recurrence of nasal polyps. **Conclusion** Nasal polyps and the increased number of eosinophils in patients with sinusitis and nasal polyps have predictive value, which will help to assess the prognosis of health care workers before surgery.

Key words: eosinophils; sinusitis; nasal polyp

慢性鼻窦炎合并鼻息肉(CRSwNP)在我国具有较高的发病率,是耳鼻喉头颈外科的常见病之一,随着环境污染的日益加重,该病的发病率呈逐年上升的趋势^[1]。由于鼻腔存在炎症与息肉,患者多伴有嗅觉功能异常,主要表现为嗅觉功能减退或丧失,严重影响了患者的生活质量^[2]。该病特征为异质性鼻腔鼻窦黏膜慢性炎症,最常见的鼻息肉的炎症类型为嗜酸性粒细胞性鼻息肉(eosCRSwNP)和非嗜酸性粒细胞性鼻息肉(non-eosCRSwNP),嗜酸性粒细胞(Eos)在鼻息肉组织中大量聚集,表明其在鼻息肉发病机制中起重要作用^[3]。既往研究表明,症状评分、术前 CT 评分、鼻息肉大小、合并哮喘、过敏状态、外周血 Eos、组织病理学特征、炎性因子和免疫重塑标记物与鼻息肉复发相关,其中,组织 Eos 增多的预测价值最高^[4]。为进一步探讨这一作用,本研究通过对 148 例 CRSwNP 患者的观察,旨在探究组织 Eos 对 CRSwNP 患者外科治疗后病情

复发的预测效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取自 2013 年 8 月至 2016 年 8 月就诊于本院的 148 例 CRSwNP 患者,年龄 18~74 岁,平均(45.2±13.6)岁;其中男 123 例,女 25 例,有 19 例合并哮喘。所有患者均在局部麻醉下行功能性鼻窦内镜手术(ESS),术后双鼻腔凡士林纱条填塞 2 d,全身、局部应用抗炎和抗过敏药,且均不用皮质类固醇激素药物。术后随访并将其分为复发组(88 例)和非复发组(60 例),复发组中,术后 1 周复发的患者 14 例,术后 2 周复发的患者 16 例,术后 1 个月复发的患者 13 例,术后 2 个月复发的患者 19 例,术后 3 个月复发的患者 15 例,术后 4 个月复发的患者 11 例。纳入标准:(1)符合欧洲以及我国 CRSwNP 的诊断标准^[5];(2)手术前 4 周内未接受抗菌药物或糖皮质激素治疗,仅给予鼻腔冲洗。排除标准:(1)单侧病变;

(2) 息肉部位位于后鼻孔; (3) 变应性真菌性鼻窦炎; (4) 伴有囊肿。

1.2 方法

1.2.1 评分及分级 分别对鼻塞、嗅觉损失、鼻涕、头/面痛 4 个鼻部症状进行视觉模拟量表 (VAS) 评分。取得所有患者术前外周血标本, 进行分类计数。依据 Lund-Mackay 评估方法对术前 CT 进行分级。根据皮肤点刺实验和变应原特异性 IgE 抗体 Phadiatop 检测实验 (瑞典 Phadia 公司) 等评估变应性状态。

1.2.2 术后检查及随访 术后 1 个月内每周随访 1 次, 术后 2~3 个月每月 1 次, 3 个月之后每 2 个月 1 次。术后症状持续 1 个月未控制, 必要时每日 1:1 服甲泼尼龙 24 mg, 持续服用 2 周。若术中病理提示息肉组织中性粒细胞 (Neu) 比例升高, 术后症状未控制时, 口服糖皮质激素和大环内酯类抗菌药物。

1.2.3 Eos 计数 选择 3 个炎性粒细胞浸润明显区域, 在高倍镜网格计数器下分别计算 100 个炎性细胞中 Eos 的数量, 然后取其平均数为 Eos 浸润指数, 其浸润程度按浸润指数进行划分, 0%~25% 为 I 度, 26%~50% 为 II 度, 51%~75% 为 III 度, 76%~100% 为 IV 度计算。组织 Eos 升高的诊断标准为组织 Eos 比例 > 27%。所有患者术后随访时间大于 24 个月。

1.3 观察指标

1.3.1 复发及治愈评定标准 复发标准: 患者再次出现临床症状甚至加重, 鼻内镜检查见鼻腔黏膜再次出现炎症病灶及大

量脓涕, 局部囊泡水肿增生及鼻息肉形成。治愈标准: 经治疗后患者鼻塞、疼痛、流涕等症状基本消失, 鼻内镜检查结果提示术腔无脓性分泌物, 创面上皮化, 各窦腔引流通气好, 鼻腔黏膜基本正常^[6]。

1.3.2 Eos 及 Neu 百分比计数 采集鼻息肉标本, 石蜡包埋切片。HE 染色后, 在 400 倍光镜下计数炎性细胞, 包括 Eos、Neu、浆细胞、淋巴细胞。每份标本由 2 位技术员在盲法下任意读取 10 个视野, 以平均值计算 Eos 数占炎性细胞的百分比^[7]。

1.4 统计学处理 使用 SPSS19.0 软件对数据进行统计学分析, 非正态分布的计量资料采用中位数和四分位数间距 [M (P₂₅, P₇₅)] 表示, 组间比较采用秩和检验; 计数资料采用百分数表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 应用 Logistic 回归评价鼻息肉复发的影响因素。以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者各项临床特征比较 88 例 (59.46%) 患者在随访过程中鼻息肉复发。两组患者的各项临床特征显示, 两组发生变应性反应患者所占百分比差异无统计学意义 [12.5% (11/88) vs. 20.0% (12/60), P = 0.430]。复发组流涕、头面痛和嗅觉减退等症状评分显著升高, 鼻息肉组织中 Eos 比例更高, 而组织中的 Neu、浆细胞、淋巴细胞比例显著下降, 差异均有统计学意义 (P < 0.05), 见表 1。

表 1 两组患者各项临床特征比较 [M (P₂₅, P₇₅)]

组别	n	流涕评分(分)	鼻塞评分(分)	头/面痛评分(分)	嗅觉评分(分)	组织浆细胞百分比(%)
复发组	88	6.0(6.0,7.0)	7.7(7.0,8.0)	2.0(1.0,5.0)	5.0(1.0,5.0)	7.0(4.2,14.3)
非复发组	60	6.0(5.0,7.0)	7.0(6.0,8.0)	1.0(1.0,4.0)	1.0(1.0,5.0)	28.6(15.4,44.4)
P		0.002	0.370	<0.001	<0.001	<0.001

变量	n	组织淋巴细胞百分比(%)	组织 Eos 百分比(%)	组织 Neu 百分比(%)	外周 Eos 百分比(%)	外周 Neu 百分比(%)	外周淋巴细胞百分比(%)
复发组	88	13.3(6.3,25.3)	71.4(46.6,83.3)	0.0(0.0,3.4)	7.1(5.4,9.5)	49.9(42.3,55.5)	36.1(32.4,40.0)
非复发组	60	46.2(32.0,60.6)	5.5(2.0,13.5)	3.7(0.0,20.0)	3.2(1.7,5.3)	54.6(48.3,60.4)	33.9(29.3,39.4)
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.010

2.2 多因素 Logistic 回归分析 应用 Logistic 回归分析影响鼻息肉复发的因素, 结果显示, 仅组织 Eos 比例为鼻息肉复发的影响因素 (P < 0.05), 见表 2。

表 2 鼻息肉复发的影响因素的 Logistic 回归分析

变量	OR	95%CI	P
Lund-Mackay 评分	1.14	1.00~1.31	0.060
嗅觉评分	0.82	0.58~1.15	0.240
组织 Eos 比例	1.16	1.11~1.21	<0.001
外周血 Eos 比例	1.14	0.95~1.38	0.152
哮喘	0.99	0.16~6.02	0.990

2.3 两组患者 Eos 浸润比较 复发组鼻息肉 Eos 浸润 II~III 的比例为 87.50% (77/88), 与非复组比较 [63.33% (38/60)],

差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.015, P = 0.006$)。

3 讨论

CRSwNP 临床症状多为鼻塞、流涕、头昏胀痛, 严重者伴有嗅觉功能障碍、记忆力、听力及注意力的下降, 任何年龄、性别、地域均可发病, 严重影响着患者的社会活动、工作效率、学习能力及心理状态。据研究资料表明, 与其他慢性呼吸道疾病 (诸如变应性鼻炎、哮喘) 一样, CRSwNP 的发病率在近 30 年内迅速增长^[8]。研究发现, 部分 CRSwNP 患者给予功能性鼻内窥镜手术以扩大窦口鼻道复合体 (OMC), 并在术后辅以大环内酯类药物配合治疗, 取得了较好的疗效, 但发现同时存在一部分难治性患者, 这类患者鼻息肉易复发, 且对大环内酯类抗菌药物敏感性较低, 同时伴有外周血中 Eos 的增多, 免疫病理学检查示存在炎性细胞的混合浸润, 并且以 Eos 浸润为主^[9]。Eos 在鼻息肉形成和生长过程中起重要作用, 主要表现

在:(1)损伤上皮;(2)释放炎性介质;(3)细胞因子的作用。Eos局部活化和脱颗粒,释放二磷酸亚甲基(MDP)和嗜酸细胞阳离子蛋白(ECP)等碱性蛋白,而这些蛋白与上皮损伤和脱颗粒有关。同时Eos还产生作用于血管的介质(如血小板活化因子),导致黏膜水肿。此外它还可以使细胞因子活化,刺激上皮增生和化生,新生血管形成从而导致息肉的发生和发展。

本研究中鼻息肉手术1年以后复发率高达59.46%,可能与感染有关。研究结果提示,组织和外周血Eos增多、合并哮喘、症状严重程度与鼻息肉复发呈正相关。其中组织中Eos大量聚集对于鼻息肉复发的预测价值最高。因此组织Eos增多在鼻息肉复发中发挥的作用成为研究的热点之一。有研究称,组织Eos增多提高了鼻息肉的复发率,对于术后复发有重要影响。鼻息肉的炎症模式对于疾病预后具有重要影响,有助于选择个性化治疗。本研究发现鼻息肉组织Eos比例升高为鼻息肉的复发的影响因素。因此,组织Eos增多增加了ESS术后鼻息肉的复发概率,可作为鼻息肉复发的重要预测指标。

为了更准确地对预后进行预测并选择个性化治疗方案,必须确定组织Eos增多的具体标准。Eos绝对计数和所占炎症反应细胞百分比都曾经用于描述鼻黏膜组织Eos增多。本研究中组织Eos增多的诊断标准为组织Eos百分比 $>27\%$,有待于其他研究进一步证实其对鼻息肉复发的预测价值。除鼻黏膜组织中Eos增多外,全身系统性因素(如合并哮喘、外周血Eos增多、变态反应因素等)也与CRSwNP预后相关。首先,下呼吸道炎症与上呼吸道炎症相互影响。当CRSwNP合并哮喘时,鼻息肉中Eos浸润特征更加显著,复发率更高,其次,有报道称哮喘与外周血Eos增多有显著相关性,因此外周血Eos也可能成为鼻息肉复发的预测指标之一。部分研究显示,鼻息肉患者合并变应性因素时复发率升高,但另一些报道则发现变应性因素与复发无关^[10]。本研究结果不支持变态反应与息肉复发的相关性,推测变态反应可能与鼻息肉复发是伴发关系而非因果关系,因此CRSwNP严重程度与预后相关。

从本研究的结果可以看出,Eos浸润程度与鼻息肉术后复发有直接的关系,Eos浸润程度越高,鼻息肉复发越快,且复发组中Eos浸润Ⅱ~Ⅲ度占87.5%,与非复发组相比差异有统计学意义($P<0.05$)。已有研究表明皮质类固醇激素是目前唯一证实对鼻息肉有效的药物,其作用机制可能由于Eos表面有高亲和力的激素结合位点,这样可减少Eos跨内皮移行和缩短Eos的存活时间,从而减少鼻息肉中炎症细胞的浸润,另外激素还可下调细胞因子,降低它的活性,从而预防上皮细胞增生、化生和新生血管形成,故可控制鼻息肉的发生和发展^[11-12]。因此Eos浸润程度还直接影响到鼻息肉术后复发和预后,故可作为判断是否治愈鼻息肉的一个辅助指标。

综上所述,本研究提示鼻息肉组织中Eos显著增多对于预测鼻息肉复发有重要价值。本研究中这一指标预测复发的最佳诊断分界点为27%。在临床实践中该参考标准有待于多中

心研究进一步验证,这将有助于术前评估预后效果,降低医患沟通的难度。

参考文献

- [1] 冯勇军,林翀,曾春荣,等.老年慢性鼻-鼻窦炎及伴鼻息肉患者并发支气管哮喘和肺功能下降相关性[J].中国老年学杂志,2014,35(13):3531-3533.
- [2] 韦富贵.内镜治疗鼻窦炎合并鼻息肉的临床效果及其对患者嗅觉的影响[J].中国医药导报,2013,10(22):70-71.
- [3] 王成硕,娄鸿飞,孟一帆,等.组织嗜酸粒细胞增多对慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉复发的预测价值研究[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2016,51(4):268-272.
- [4] 王芳.鼻内镜术后局部应用糖皮质激素治疗慢性鼻窦炎合并鼻息肉的疗效观察[J].中国慢性病预防与控制,2013,21(4):484-485.
- [5] Sakuma Y, Ishitoya J, Komatsu M, et al. New clinical diagnostic criteria for eosinophilic chronic rhinosinusitis [J]. *Auris Nasus Larynx*, 2011, 38(5):583-588.
- [6] Kim DK, Park MH, Chang DY, et al. MBP-positive and CD11c-positive cells are associated with different phenotypes of Korean patients with non-asthmatic chronic rhinosinusitis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e111352-e111352.
- [7] Katotomichelakis M, Tantilipikorn P, Holtappels G, et al. Inflammatory patterns in upper airway disease in the same geographical area may change over time[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2013, 27(5):354-360.
- [8] 焦雪芹,张利平.鼻内镜下治疗鼻窦炎合并鼻息肉的临床疗效研究[J].中国现代医生,2014,52(1):133-134.
- [9] 喻继康.不同术式对慢性鼻窦炎或鼻息肉患者的近期疗效及预后研究[J].川北医学院学报,2016,31(4):575-578.
- [10] Kim SJ, Lee KH, Kim SW, et al. Changes in histological features of nasal polyps in a Korean population over a 17-year period[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 149(3):431-437.
- [11] 朱思翔,李文军,王欣,等.经鼻内镜手术治疗老年慢性鼻窦炎鼻息肉的疗效观察及安全性评估[J].中国临床医生杂志,2016,44(7):86-88.
- [12] 宋倩,王建亭.慢性鼻窦炎伴鼻息肉合并哮喘患者FeNO与IL-17表达和肺功能的相关性[J].山西医科大学学报,2014,45(11):1043-1045.

(收稿日期:2017-03-10 修回日期:2017-05-18)