

慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉的炎性亚型与其共患病哮喘黏膜炎性表型的相关性研究*

张敏¹ 王建亭¹ 武大伟² 谭丽萍¹

[摘要] **目的:**比较不同炎性亚型慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉(CRSwNP)伴哮喘的临床特点并探讨鼻息肉炎性亚型与其共患病哮喘黏膜炎性表型的相关性。**方法:**选取 51 例明确诊断为 CRSwNP 伴哮喘并且有鼻内镜手术适应证的患者(≥18 岁)为研究对象。术前行血常规检查及鼻窦 CT、皮肤点刺试验、气道激发试验、肺功能及呼出气一氧化氮(FeNO)检查。术中取鼻息肉组织进行苏木精-伊红染色,根据嗜酸粒细胞在鼻息肉中的浸润特点分为嗜酸性慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉(ECRSwNP)组和非嗜酸性慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉(non-ECRSwNP)组,并评估鼻息肉组织嗜酸粒细胞的浸润程度。**结果:**51 例 CRSwNP 伴哮喘的患者分为 ECRSwNP 组($n=33$)和 non-ECRSwNP 组($n=18$)。鼻内镜手术翻修率、变应反应率、鼻窦 Lund-Mackay 积分、哮喘病程、严重哮喘百分率、前一年哮喘的发作次数、FeNO、血嗜酸粒细胞百分率和绝对值在 ECRSwNP 组较 non-ECRSwNP 组显著增高($P<0.05$)。血嗜酸粒细胞的百分率与鼻息肉嗜酸粒细胞的浸润程度($r=0.459, P<0.01$)、FeNO($r=0.591, P<0.01$)呈正相关,鼻息肉嗜酸粒细胞的浸润程度与 FeNO($r=0.556, P<0.01$)呈显著正相关。鼻窦 Lund-Mackay 积分和血嗜酸粒细胞百分率呈正相关($r=0.327, P<0.05$),鼻息肉嗜酸粒细胞浸润程度($r=0.412, P<0.01$)及 FeNO($r=0.691, P<0.01$)呈显著正相关。**结论:**不同炎性亚型的 CRSwNP 伴哮喘有不同的临床特点,CRSwNP 的炎性亚型与其共患病哮喘黏膜炎性亚型有相关性。

[关键词] 慢性鼻-鼻窦炎;鼻息肉;哮喘;嗜酸粒细胞;炎症

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2018.01.010

[中图分类号] R765.21 **[文献标志码]** A

The study of association of chronic rhinosinusitis inflammation subtype with bronchial inflammation phenotype

ZHANG Min¹ WANG Jianting¹ WU Dawei² TAN Liping¹

(¹Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100020, China; ²Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Anzhen Hospital, Capital Medical University)

Corresponding author: WANG Jianting, E-mail: tingjw@126.com

Abstract Objective: We sought to compare clinical characteristics between eosinophilic and non-eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and asthma, and explored the association of chronic rhinosinusitis inflammation subtype with bronchial inflammation phenotype in CRSwNP with asthma. **Method:** Fifty-one consecutive patients suffering from CRSwNP with asthma undergoing endoscopic sinus surgery (ESS) were recruited. Preoperative computed tomography (CT), skin-prick test, bronchial provocation test, lung function, and oral fractional exhaled nitric oxide (FeNO) measurements were conducted. Venous blood was taken within 1 week before ESS. Nasal polyps (NPs) specimens were obtained from each patient during ESS, and stained with hematoxylin and eosin. According to the pathologic characteristics of NP samples, fifty-one patients suffering from CRSwNP with asthma were grouped as eosinophilic CRSwNP (ECRSwNP) and non-ECRSwNP and three levels of eosinophil infiltration were recognized. **Result:** Fifty-one patients suffering from CRSwNP with asthma were grouped as ECRSwNP ($n=33$) and non-ECRSwNP ($n=18$). History of surgery, history of allergy, Lund-Mackay scores, duration of asthma, frequency of severity asthma, numbers of asthma exacerbation in the last year, FeNO, blood eosinophil percentage and absolute count were all significantly higher in the ECRSwNP with asthma group compared with the non-ECRSwNP with asthma group ($P<0.05$). Blood eosinophil percentage had a significant correlation with degree of eosinophil infiltration in NPs ($r=0.459, P<0.01$) and FeNO ($r=0.591, P<0.01$). There was a correlation between degree of eosinophil infiltration in NPs and FeNO ($r=0.556, P<0.01$). Furthermore, Lund-Mackay scores had a positive correlation with blood eosinophil percentage ($r=0.327, P<0.05$) and degree of eosinophil infiltration in NPs ($r=0.412, P<0.01$) and FeNO ($r=0.691, P<0.01$). **Conclusion:** There is

* 基金项目:北京市自然科学基金资助项目(No:7152057);首都临床特色应用研究(No:Z151100004015050)

¹ 首都医科大学附属北京朝阳医院耳鼻咽喉头颈外科(北京,100020)

² 首都医科大学附属北京安贞医院耳鼻咽喉头颈外科

通信作者:王建亭, E-mail: tingjw@126.com

different clinical characteristics between ECRSwNP with asthma and non-ECRSwNP with asthma. These data suggest that CRSwNP inflammation subtype is significantly correlated with bronchial inflammation phenotype in patients suffering from CRSwNP with asthma.

Key words chronic rhinosinusitis; nasal polyps; asthma; eosinophils; inflammation

慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)有高度的异质性、复杂的发病机制和术后复发趋势。嗜酸性慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉(eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps, ECRSwNP)和非嗜酸性慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉(non-ECRSwNP)是主要的炎性表型。ECRSwNP 和 non-ECRSwNP 有着不同的免疫病理和临床特征,影响着治疗的选择和效果。哮喘是一种异质性疾病,有着多种临床特征和病理表型。哮喘分为嗜酸性哮喘(痰嗜酸粒细胞 $\geq 3\%$)和非嗜酸性哮喘。研究表明嗜酸性表型对糖皮质激素治疗具有较好的反应。然而,非嗜酸性表型糖皮质激素的治疗效果较差。因此,在某种程度上,对于不同炎性亚型的 CRSwNP 和哮喘有着不同的治疗策略。

据报道 40% 的 CRSwNP 患者伴有哮喘^[1]。多方面的证据表明慢性鼻-鼻窦炎与哮喘在流行病学、发病机制、临床表现和治疗效果方面有联系。然而,慢性鼻-鼻窦炎和哮喘之间相互联系的机制仍未明确。最近的一项研究强调系统性炎症在其中发挥着重要作用。Joe 等^[2]推测嗜酸粒细胞是上气道鼻窦炎和下气道哮喘的效应细胞。先前的研究表明对哮喘患者进行有效的慢性鼻-鼻窦炎的药物和(或)手术治疗能够改善鼻窦炎和哮喘的症状^[3-4]。然而,一些研究表明慢性鼻-鼻窦炎的综合治疗能够减轻哮喘的严重性,但不能改善肺功能^[5-6]。另一项研究报道鼻内镜手术(endoscopic sinus surgery, ESS)不能改善哮喘和肺功能^[7]。相关的研究之间存在矛盾,因为研究对象根据临床表型进行分组,而忽视了疾病的异质性。

本研究比较不同炎性亚型 CRSwNP 的临床特点并探讨鼻息肉炎性亚型与其共患病哮喘黏膜炎性表型的相关性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究为前瞻性研究。对 51 例(≥ 18 岁) CRSwNP 伴哮喘已接受 ESS 的患者进行研究。按照慢性鼻-鼻窦炎诊断和治疗指南(2012 年,昆明)和 GINA(2014)指南标准诊断慢性鼻-鼻窦炎和哮喘。排除标准包括:囊性纤维化、变应性真菌性鼻窦炎、阿司匹林不耐受三联征及寄生虫感染;吸烟者已戒烟不足 1 年;慢性肺疾病病史(如慢性阻塞性肺疾病、支气管扩张症等);研究开始前的 4 周内

有呼吸道感染;急性发作性哮喘;在采集鼻息肉标本之前的 4 周内使用糖皮质激素(口服、鼻用或吸入)或其他药物(如抗生素、抗组胺、抗白三烯药物)。用常见的致敏原进行皮肤点刺试验来评估患者的变应性状态。有 14 例患者被诊断为严重哮喘^[8]。哮喘的恶化被定义为口服糖皮质激素的必要性、哮喘发作在医院急诊科进行治疗或者住院治疗。由本院呼吸科医生对哮喘患者进行治疗。本研究已通过首都医科大学附属北京朝阳医院医学伦理委员会批准,所有研究对象已签署知情同意书。

1.2 术前 CRSwNP 和哮喘的评估

术前通过鼻窦 CT 评估 CRSwNP 的严重程度。通过对患者进行哮喘病程、肺功能、支气管哮喘激发试验和呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)的测定来评估哮喘的严重程度。所有的患者术前进行鼻窦 CT 扫描。鼻窦 CT 的结果用 Lund-Mackay 评分法进行评分,评分标准:单个鼻窦:0=无异常,1=部分浑浊,2=全部浑浊;窦口鼻道复合体:0=无阻塞,2=阻塞;每侧 0~12 分,总分 0~24。采用呼吸量计(2100; Sensor Medics, Yorba Linda, CA, USA)测定肺功能,测定的指标包括用力肺活量(forced vital capacity, FVC),第 1 秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV1),呼气峰流速(peak expiratory flow, PEF)及 FEV1/FVC。气道高反应的测定采用 Astograph 法(Astograph; Chest; Tokyo, Japan),患者连续吸入乙酰胆碱,同时进行呼吸阻力的测定。简单地说,吸入生理盐水 1 min 测定呼吸阻力(Rrs)的基线。然后,从最低浓度乙酰胆碱开始吸入,每间隔 1 min 逐渐增加乙酰胆碱的剂量,直到 Rrs 增加到基线的 2 倍停止。记录 Rrs 连续增长转折点处的吸入乙酰胆碱的累积剂量作为测定气道反应性的指标,即最小累积剂量(Dmin)。1 Dmin 代表每分钟吸入 1 g/L 乙酰胆碱的量。FeNO 水平用化学发光分析仪(NIOX Flex; Aerocrine AB, Solna, Sweden)以 50 ml/s 的流速测定。鼻内镜术前 1 周内取静脉血行血常规检测,记录嗜酸粒细胞和嗜碱粒细胞的绝对值及百分率。

1.3 鼻息肉组织的病理学特征

所有的受试者在全身麻醉下接受鼻内镜手术治疗。鼻内镜手术的原则和方法主要依据鼻窦 CT。术中取鼻息肉标本,用标准方法处理后进行组织学检测。石蜡包埋后切割成厚约 4 μm 的标本,然后进行苏木精-伊红染色。任意 3 个高倍镜视野($\times 400$ 倍)下观察嗜酸粒细胞的数量。根据鼻息肉嗜酸粒

细胞的百分率是否 $\geq 10\%$ 将 51 例 ECRSwNP 伴哮喘的患者分为 ECRSwNP 组和 non-ECRSwNP 组^[9]。根据鼻息肉组织的病理学特点,将其按照:无嗜酸粒细胞浸润、少量嗜酸粒细胞浸润[任意 3 个高倍镜($\times 400$)视野下 < 20 个嗜酸粒细胞浸润]和较多嗜酸粒细胞浸润[任意 3 个高倍视野($\times 400$)下 > 20 个嗜酸粒细胞浸润]进行分级,分别为 1、2、3 级^[10]。

1.4 统计学分析

用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。两样本独立 *t* 检验用于比较 ECRSwNP 组和 non-ECRSwNP 组如下的参数:年龄、血嗜酸/嗜中性粒细胞的百分率/绝对值;鼻窦 Lund-Mackay 积分、肺功能参数、Dmin 及 FeNO。 χ^2 检验用于比较 2 组的性别比例、变应状态、鼻内镜手术史和严重哮喘的比例。用 Pearson 相关系数分析嗜酸粒细胞百分率、鼻窦 Lund-Mackay 积分和 FeNO 的相关性。用 Spearman 相关系数分析鼻息肉嗜酸粒细胞浸润程度与嗜酸粒细胞百分率、鼻窦 Lund-Mackay 积分和 FeNO 的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ECRSwNP 组和 non-ECRSwNP 组的一般资料及临床特点

33 例患者为 ECRSwNP 伴哮喘,18 例患者为 non-ECRSwNP 伴哮喘。2 组患者的一般资料见表 1。2 组患者在性别比例、年龄分布及血嗜中性粒细胞绝对值/百分率方面比较差异无统计学意义。然而,ECRSwNP 组比 non-ECRSwNP 组有着更高变应率、ESS 手术史及血嗜酸粒细胞百分率/绝对值($P < 0.05$)。

2.2 哮喘的临床特点

2 组患者哮喘的病程、肺功能(FEV1%、FEV1/FVC、PEF%)和 Dmin 差异无统计学意义。严重哮喘的患病率、前一年哮喘的恶化次数和 FeNO 值在 ECRSwNP 组较 non-ECRSwNP 组显著增高($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 CRSwNP 和哮喘炎症参数的相关性

血嗜酸粒细胞的百分率与鼻息肉嗜酸粒细胞的浸润程度($r = 0.459, P < 0.01$)、FeNO($r = 0.591, P < 0.01$)呈正相关,鼻息肉嗜酸粒细胞的浸润程度与 FeNO($r = 0.556, P < 0.01$)呈正相关(图 1)。鼻窦 Lund-Mackay 积分和血嗜酸粒细胞百分率($r = 0.327, P < 0.05$)、鼻息肉嗜酸粒细胞浸润程度($r = 0.412, P < 0.01$)及 FeNO($r = 0.691, P < 0.01$)呈正相关(图 2)。

表 1 ECRSwNP 组和 non-ECRSwNP 组的一般资料及临床特点

一般资料及临床特点	ECRSwNP (n=33)	non-ECRSwNP (n=18)	P
男/%	57.60	61.70	0.55
年龄/岁	50.30±11.48	50.11±10.49	0.95
变应状态/%	34.80	19.20	0.01
ESS 病史/%	42.40	22.50	0.00
Lund-Mackay 积分/分	17.81±6.53	13.67±5.56	0.03
EOS/(1×10^9)	0.46±0.35	0.27±0.12	0.01
EOS/%	7.15±4.59	4.02±2.13	0.00
NEU/(1×10^9)	3.60±1.06	4.22±1.45	0.12
NEU/%	55.40±7.84	57.88±7.11	0.27

表 2 ECRSwNP 组和 non-ECRSwNP 组共患病哮喘的临床特点

临床特点	ECRSwNP 组	non-ECRSwNP 组	P
FeNO	37.24±16.18	22.83±6.81	0.00
哮喘病程/年	8.25±8.33	6.33±4.77	0.37
哮喘严重性/%			
中度	60.60	88.90	0.03
重度	39.40	11.10	
前一年哮喘恶化次数/次	1.55±1.33	0.83±0.92	0.03
FEV1/(%预计值)	81.44±21.32	90.76±16.38	0.11
FEV1/FVC	70.90±12.77	75.10±12.23	0.26
PEF/(%预计值)	81.44±21.32	97.15±20.44	0.13
Dmin	2.77±1.90	2.42±1.57	0.51

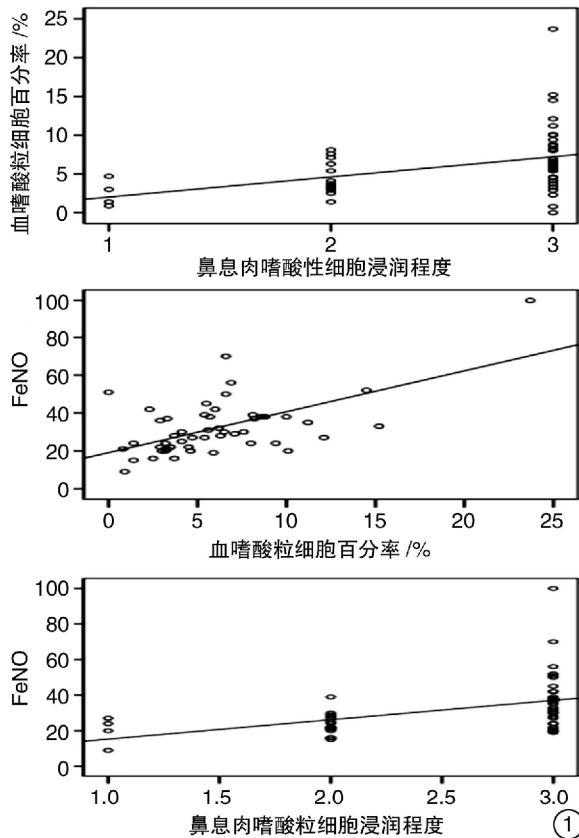


图 1 嗜酸性粒细胞的百分率与鼻息肉嗜酸性粒细胞浸润程度的相关性、鼻息肉嗜酸性粒细胞的浸润程度与 FeNO 的相关性

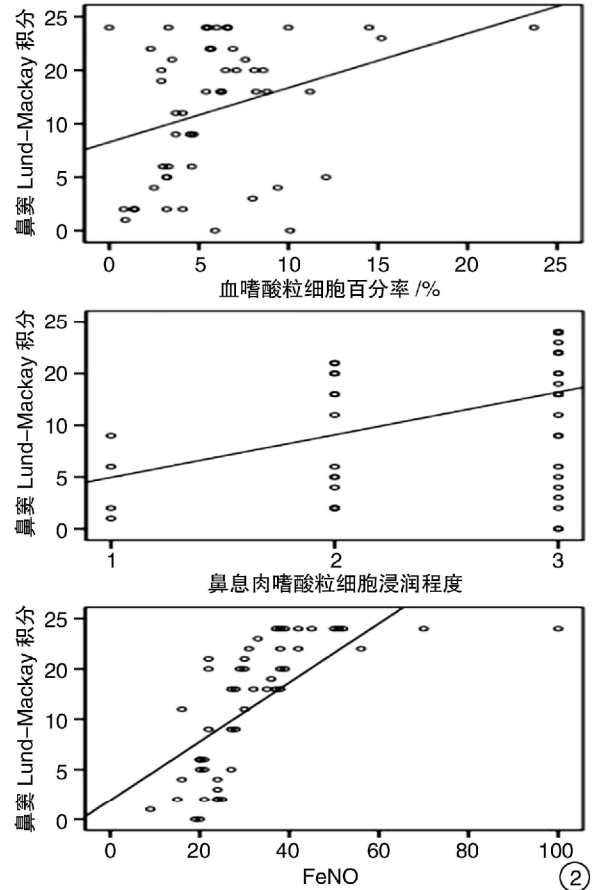


图 2 鼻窦 Lund-Mackay 积分和嗜酸性粒细胞百分率、鼻息肉嗜酸性粒细胞浸润程度及 FeNO 的相关性

3 讨论

本研究主要探究 CRSwNP 的不同炎性亚型及其共患病哮喘黏膜炎性表型的相关性,进一步支持不同炎性亚型联合气道的概念,从而为上下气道疾病的研究提供新的分类方法,有助于 CRSwNP 伴哮喘患者疾病的诊断和治疗。

高渗盐水痰诱导目前认为是一种可靠的、非侵入性的评估和测定嗜酸性粒细胞的方法^[11]。但这种方法需要专业的设备和人员,并且不能及时获得结果。FeNO 可用一种便携式手持设备检测,且 FeNO 和痰嗜酸性粒细胞数目呈正相关^[12]。在本研究中,ECRSwNP 组较 non-ECRSwNP 组 FeNO 水平显著增高。Berry 等^[13]发现在 250 ml/s 时,FeNO >8.3 ppb 鉴定痰嗜酸性粒细胞 >3% 的敏感性为 71%,特异性为 72%;在 50 ml/s 时,FeNO 的截断值增加到 36 ppb。最近,Alvarez-Puebla 等^[14]报道在 50 ml/s 时,FeNO 的截断值为 21 ppb 鉴定痰嗜酸性粒细胞 >3% 最佳。这些研究表明,相比于 non-ECRSwNP 组,ECRSwNP 组的支气管黏膜以嗜酸性炎症为主;不同炎性亚型的 CRSwNP 伴哮喘为同一气道的不同部位疾病且有着相似的炎性表型。

一些研究表明嗜酸性粒细胞计数可以准确地

预测嗜酸性哮喘。Schleich 等^[15]的研究发现嗜酸性粒细胞截断值在 220/mm³ 或者截断值为 3% 够鉴定痰嗜酸性粒细胞 ≥3%。另有研究报道嗜酸性粒细胞百分率的最佳截断值为 2.7%,嗜酸性粒细胞绝对值的截断值为 0.26 × 10⁹/L^[16]。这些研究结果在生物学上理论为嗜酸性粒细胞由骨髓产生,在 Th2 相关炎症因子的作用下由血液运输到上下气道。本研究发现嗜酸性粒细胞绝对值和百分率在 ECRSwNP 组较 non-ECRSwNP 组显著增高。这些结果表明在 ECRSwNP 组中下气道黏膜表型为嗜酸性,non-ECRSwNP 组支气管黏膜炎症为非嗜酸性。

FeNO、鼻息肉嗜酸性粒细胞的浸润程度和嗜酸性粒细胞百分率是局部和系统性嗜酸性炎症的主要指标。在本实验中,嗜酸性粒细胞百分率与 FeNO 及鼻息肉嗜酸性粒细胞浸润程度呈显著相关;鼻息肉嗜酸性粒细胞浸润程度和 FeNO 之间呈显著相关。这一结果表明在鼻息肉伴哮喘的患者中系统性嗜酸性炎症和上、下气道嗜酸性炎症之间存在联系。

另外,Lund-Mackay 积分和嗜酸性粒细胞百分率、鼻息肉嗜酸性粒细胞浸润程度及 FeNO 相关。这

些数据表明鼻窦炎的严重程度、嗜酸性粒细胞和支气管嗜酸性炎症之间存在联系。我们观察到严重哮喘和前一年哮喘的恶化次数的频率在 ECRSwNP 组较 non-ECRSwNP 组更高。同样地,有研究表明在哮喘控制的患者中,高水平的 FeNO 和严重的 ECRSwNP 和哮喘有关;ECRSwNP 和哮喘的严重程度相互影响^[17-18]。相较于 non-ECRSwNP 组,变应状态、ESS 病史、Lund-Mackay 积分和嗜酸性粒细胞计数在 ECRSwNP 组显著增高。结果表明不同炎性亚型的 CRSwNP 的临床特点不同。

此外,本研究存在以下不足。第一,样本量较小;第二,有手术翻修史的患者可能会导致鼻息肉嗜酸性粒细胞的数目和嗜酸性粒细胞百分率/绝对值减少,影响实验结果;第三,FeNO 不是嗜酸性炎症的特异性指标,因 FeNO 也可被上皮细胞合成且其易受多种因素及疾病的影响(如鼻息肉、变应性鼻炎、病毒感染)^[17]。

综上,本实验表明鼻息肉炎性亚型与其共患病哮喘的炎性表型具有相关性,结果可反映出上下气道炎症表型的一致性,为将 CRSwNP 和哮喘以联合气道炎症细胞浸润特点为依据进行炎性亚型的分类提供了依据,为进一步探索联合气道疾病的发病机制和内在型提供了新的研究方法。

参考文献

- [1] POPOSKI J A, UZZAMAN A, NAGARKAR D R, et al. Increased expression of the chemokine CCL23 in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 128: 73-81.
- [2] JOE S A, AND THAKKAR K. Chronic rhinosinusitis and asthma [J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2008, 41: 297-309.
- [3] NAKAMURA H, KAWASAKI M, HIGUCHI Y, et al. Effects of sinus surgery on asthma in aspirin triad patients [J]. *Acta Otolaryngol*, 1999, 119: 592-598.
- [4] NAIR S, BHADAURIA R S, SHARMA S. Effect of endoscopic sinus surgery on asthmatic patients with chronic rhinosinusitis [J]. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2010, 62: 285-288.
- [5] DHONG H, JUNG Y, CHUNG S, et al. Effect of endoscopic sinus surgery on asthmatic patients with chronic rhinosinusitis [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2001, 124: 99-104.
- [6] AWAD O G, FASANO M B, LEE J H, et al. Asthma outcomes after endoscopic sinus surgery in aspirin-tolerant versus aspirin-induced asthmatic patients [J]. *Am J Rhinol*, 2008, 22: 197-203.
- [7] GOLDSTEIN M F, GRUNDFAST S K, DUNSKY E H, et al. Effect of functional endoscopic sinus surgery on bronchial asthma outcomes [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1999, 125: 314-319.
- [8] CHUNG K F, GODARD P, ADELROTH E, et al. Difficult/therapy-resistant asthma: the need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies. ERS Task Force on Difficult/Therapy-Resistant Asthma [J]. *Eur Respir J*, 1999, 13: 1198-1208.
- [9] CAO P P, LI H B, WANG B F, et al. Distinct immunopathologic characteristics of various types of chronic rhinosinusitis in adult Chinese [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124: 478-484.
- [10] WANG M J, ZHOU B, LI Y C, et al. The role of peripheral blood eosinophil percentage in classification of chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, 2013, 48: 650-653.
- [11] DJUKANOVIC R, STERK P J, FAHY J V, et al. Standardised methodology of sputum induction and processing [J]. *Eur Respir J*, 2002, 20: 1-2.
- [12] LEUPPI J D, DOWNS S H, DOWNIE S R, et al. Exhaled nitric oxide levels in atopic children: relation to specific allergic sensitisation, AHR, and respiratory symptoms [J]. *Thorax*, 2002, 57: 518-523.
- [13] BERRY M A, SHAW D E, GREEN R H, et al. The use of exhaled nitric oxide concentration to identify eosinophilic airway inflammation: an observational study in adults with asthma [J]. *Clin Exp Allergy*, 2005, 35: 1175-1179.
- [14] ALVAREZ-PUEBLA M J, OLAGUIBEL RIVERA J M, ALMUDEVAR E, et al. Cutoff point for exhaled nitric oxide corresponding to 3% sputum eosinophils [J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2015, 25: 107-111.
- [15] SCHLEICH F N, MANISE M, SELE J, et al. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation [J]. *BMC Pulm Med*, 2013, 13: 11-13.
- [16] ZHANG X Y, SIMPSON J L, POWELL H, et al. Full blood count parameters for the detection of asthma inflammatory phenotypes [J]. *Clin Exp Allergy*, 2014, 44: 1137-1145.
- [17] TEN BRINKE A, GROOTENDORST D C, SCHMIDT J T, et al. Chronic sinusitis in severe asthma is related to sputum eosinophilia [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2002, 109: 621-626.
- [18] LIN D C, CHANDRA R K, TAN B K, et al. Association between severity of asthma and degree of chronic rhinosinusitis [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2011, 25: 205-208.

(收稿日期:2017-11-04)