

外周血嗜酸粒细胞对慢性鼻-鼻窦炎 综合治疗预后评估的价值*

廖波¹ 曾明¹ 刘金鑫¹ 郭翠莲¹ 刘争¹

【摘要】 目的:探索影响慢性鼻-鼻窦炎治疗效果的相关因素,研究鼻内镜术后口服糖皮质激素治疗患者临床症状及相关实验室检测指标的变化趋势。方法:选取鼻内镜术后的48例慢性鼻-鼻窦炎患者,分为病情未控制组(14例)及病情控制组(34例),分析外周血白细胞、嗜酸粒细胞、中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞计数及临床评分(视觉模拟量表评分、鼻内镜评分、CT评分)的差异并做相关性分析;病情未控制组患者口服糖皮质激素治疗20d后再进行上述资料分析。结果:病情未控制组外周血嗜酸粒细胞计数显著高于病情控制组($P=0.028$),变应性鼻炎($P=0.035$)、哮喘($P=0.024$)、变应性体质($P=0.042$)的伴发率也显著增高,嗜酸粒细胞计数与总视觉模拟量表评分呈正相关($R=0.410, P=0.007$);病情未控制组患者经口服糖皮质激素治疗后嗜酸粒细胞计数($P=0.007$)、总视觉模拟量表评分($P<0.001$)、总鼻内镜评分($P=0.001$)显著降低。结论:伴有变应性鼻炎、哮喘、变应性体质、外周血嗜酸粒细胞增高是导致慢性鼻-鼻窦炎病情难以控制的危险因素,口服糖皮质激素可以显著减少鼻内镜术后病情未控制的慢性鼻-鼻窦炎患者外周血嗜酸粒细胞计数,而外周血嗜酸粒细胞计数是患者预后的重要预测指标。

【关键词】 鼻窦炎;嗜酸粒细胞;治疗效果

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2019.01.002

【中图分类号】 R765.21 **【文献标志码】** A

The assessment value of peripheral blood eosinophils for treatment prognosis of chronic rhinosinusitis

LIAO Bo ZENG Ming LIU Jinxin GUO Cuilian LIU Zheng

(Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: LIU Zheng, E-mail: zhengliuent@hotmail.com

Abstract Objective: The purposes of present study were to explore the relative factors affecting treatment outcomes of chronic rhinosinusitis(CRS), and investigated the clinical manifestation changes of CRS patients after post-operative treatment of oral glucocorticoid. **Method:** Forty-eight CRS subjects including 14 illness un-controlled group, and 34 illness controlled group were enrolled, and peripheral blood leukocytes, eosinophils, neutrophils, mononuclear cells, lymphocytes were detected and clinical features comprised of VAS, endoscopy and CT scan scores were recorded; 20 days'oral glucocorticoid was prescribed to the patients in illness un-controlled group and the data described above were analyzed. **Result:** Compared to illness controlled group, illness un-controlled subjects had higher peripheral blood eosinophils count($P=0.028$), and complicated with higher rate of allergic rhinitis($P=0.035$), asthma($P=0.024$), atopy patients($P=0.042$); the eosinophils was positively correlated with total VAS scores($R=0.410, P=0.007$); the eosinophils count($P=0.007$), total VAS scores($P<0.001$), total endoscopy scores($P=0.001$) were significant decreased after oral glucocorticoid treatment. **Conclusion:** Allergic rhinitis, asthma, atopy, and elevated eosinophils counts were risk factors of the prognosis of CRS, oral glucocorticoid treatment showed additional benefit to the illness un-controlled CRS subjects, and blood eosinophils count was an important predictive factor for clinical manifestation of CRS.

Key words sinusitis; eosinophils; therapeutic efficacy

慢性鼻-鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)根据是否伴有鼻息肉可以分为伴有鼻息肉的CRS(CRS with nasal polyp, CRSwNP)和不伴有鼻息肉

的CRS(CRS without nasal polyp, CRSsNP)^[1-2]。CRS的治疗效果欠佳,经过规范化的药物和手术治疗后仍有20%左右的患者复发^[3]。我们前期研究发现中国人和白种人的CRS表现出不同的免疫病理学特征^[4]:白种人鼻息肉主要表现为嗜酸粒细胞浸润及Th2炎症反应^[5-6],而国人有超过一半的鼻息肉患者不表现为嗜酸粒细胞浸润^[7]。进一步研

* 基金项目:国家自然科学基金青年基金(No:81700893)

¹ 华中科技大学同济医学院附属同济医院耳鼻咽喉-头颈外科(武汉,430022)

通信作者:刘争, E-mail: zhengliuent@hotmail.com

究发现,鼻黏膜嗜酸粒细胞增多引起 CRS 的预后不佳^[8];而外周血嗜酸粒细胞更易获得且和组织中嗜酸粒细胞呈显著正相关^[9]。然而,外周血嗜酸粒细胞计数与 CRS 患者治疗效果之间的关系及对口服糖皮质激素治疗的反应仍未明晰。目前指南指出,CRS 治疗效果评估可以分为病情完全控制、部分控制和未控制,我们根据研究需要把完全控制组及部分控制组统一为病情控制组^[10]。本研究探索影响 CRS 治疗效果的相关因素,研究鼻内镜术后口服糖皮质激素治疗患者临床症状及相关实验室检测指标的变化趋势。

1 资料与方法

1.1 临床资料

根据 2012 年 CRS 诊断和治疗指南^[1]选取在我科就诊并手术的 48 例 CRS 患者为研究对象。患者住院期间记录性别、年龄、是否伴有鼻息肉、变应性鼻炎、哮喘、过敏性体质、吸烟史、前期鼻部手术史及病程长短,其中变应性鼻炎和哮喘的诊断依据中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组 2012(昆明)和 2009(武夷山)指南。术前、术后口服糖皮质激素后采外周血查外周血白细胞、中性粒细胞、嗜酸粒细胞、淋巴细胞和单核细胞计数。前期鼻部手术史是指本次手术前进行过功能性鼻内镜手术。患有免疫缺陷及自身免疫系统疾病、颅脑疾病、纤维囊性变、鼻-鼻窦真菌感染、1 个月内全身应用糖皮质激素、2 周内急性上呼吸道感染史的患者被排除本实验。

1.2 方法

CRS 患者鼻内镜术后 3 个月病情是否控制依据诊疗指南标准^[1]进行判定,分为病情未控制组(14 例)及病情控制组(34 例),2 组患者的一般资料见表 1。病情未控制组患者根据指南和我们的前期研究^[1,11]给予口服泼尼松 20 d 治疗,具体为 30 mg/d、20 mg/d、10 mg/d、5 mg/d 各 5 d,口服泼尼松后采外周血检测白细胞、中性粒细胞、嗜酸粒细胞、淋巴细胞和单核细胞计数,记录视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分和鼻内镜评分。

主观症状评分按照 VAS 评分对鼻塞、头痛、面部疼痛胀满感、流脓涕、嗅觉减退进行评分。VAS 评分时,让患者根据自身对症状轻重的感受在 0~10 之间选出与症状程度相匹配的分值,分值越高代表症状越重^[12];5 项评分相加为 VAS 评分总分。

鼻内镜评分:采用 Lund-Kennedy 评分法对鼻息肉、黏膜水肿、分泌物进行评分^[13]。评分标准:鼻息肉:0=无,1=中鼻道内,2=超过中鼻道,3=超过下鼻道及嗅裂息肉;水肿:0=无,1=轻度,2=严重;分泌物:0=无,1=轻度,2=重度。双侧鼻腔 3 项相加为鼻内镜评分总分。

影像学检查依据 Lund-Mackay CT 检查评分^[14];左右各鼻窦:0=正常,1=部分阴影,2=全部阴影;窦口鼻道复合体为:0=无,2=有阴影,各项相加为 CT 评分总分。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计软件;分类变量用比例表示,2 组之间用 χ^2 检验分析;连续变量采用中位数和四分位间距表示,2 组之间用 Mann-Whitney U 分析。口服激素前后数据分析采用配对 T 检验分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床数据分析

由表 1 可知,病情控制组、病情未控制组性别组成、年龄、是否伴有鼻息肉、既往手术史、吸烟史、VAS 总评分、鼻内镜总评分、CT 总评分均差异无统计学意义;外周血中白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞计数均差异无统计学意义($P > 0.05$),而病情未控制组相较于病情控制组有更高的变应性鼻炎($P = 0.035$)、变应性体质($P = 0.042$)、哮喘($P = 0.024$)合并率,并且外周血中嗜酸粒细胞明显增多($P = 0.028$,图 1),病情未控制组的病程也更长($P = 0.081$)。

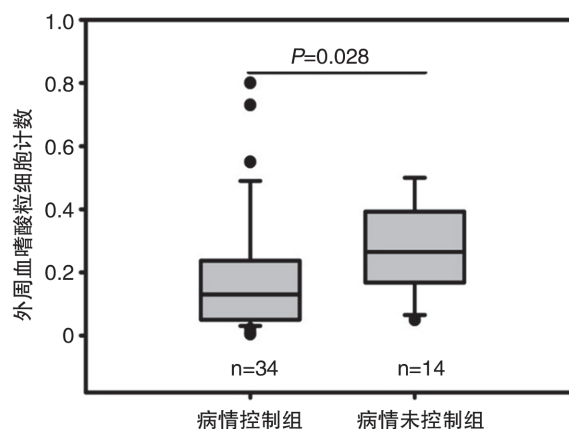


图 1 病情未控制组外周血嗜酸粒细胞计数显著高于病情控制组

2.2 病情未控制组口服糖皮质激素前后临床数据分析

由表 2 可知,14 例病情未控制组患者口服糖皮质激素后相对于口服激素前外周血白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞计数均差异无统计学意义($P > 0.05$),而嗜酸粒细胞计数明显减少($P = 0.007$,图 2a),VAS 总评分($P < 0.001$)及鼻内镜总评分($P = 0.001$)也显著降低(图 2b、2c)。

2.3 外周血细胞计数和临床症状相关性分析

术前采外周血检测白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、嗜酸粒细胞计数与术前 VAS 总评

分进行相关性分析,可见只有嗜酸粒细胞计数与 VAS 总评分呈正相关($R=0.410, P=0.004$,图 3a)。将嗜酸粒细胞计数与 VAS 总评分做相关性分析,可知在病情未控制组嗜酸粒细胞计数和 VAS 总评分呈正相关($R=0.772, P=0.001$,图 3b),而病情控制组嗜酸粒细胞计数与 VAS 总评分无相关性($R=0.224, P=0.203$,图 3c)。术后口服糖皮质激素后外周血嗜酸粒细胞计数和总 VAS 评分无相关性(结果未提供)。

3 讨论

CRS 发病率高并且显著影响患者的生活质量^[1-2]。我们实验组之前的研究证明,中国人的鼻息肉可以分为嗜酸粒细胞性鼻息肉和非嗜酸粒细胞性鼻息肉^[7]。Nakayama 等^[8]证明黏膜嗜酸粒细胞是比鼻息肉更能预测 CRS 鼻内镜手术预后的因素;而外周血嗜酸粒细胞更易获得且和组织中嗜酸粒细胞呈显著正相关^[9]。目前 CRS 的治疗方案为:规范药物治疗如果效果不佳则行功能性鼻内镜手术^[1],但是通过规范化治疗后仍然有 20% 的患者

复发^[3],口服糖皮质激素治疗 CRS 被认为有显著疗效^[15]且是治疗鼻内镜术后病情控制不佳患者的良好方案。本实验把患者分为病情控制组和病情未控制组,研究 2 组之间临床特征及外周血细胞计数的差异,发现伴有变应性鼻炎、哮喘、变应性体质的患者病情更不容易控制,而在外周血检测中发现只有嗜酸粒细胞在病情未控制组显著增高,说明伴有变应性鼻炎、哮喘、变应性体质、外周血嗜酸粒细胞增多可能是引起 CRS 病情难以控制的主要因素。针对这几方面因素进行干预可能对患者病情的缓解起到积极作用。Ebbens 等^[16]也发现对手术反应效果差的患者相对于手术反应效果好的患者组织嗜酸粒细胞更高,但该研究没有涉及到口服激素治疗的作用。所以对 14 例病情未控制患者我们给予 20 d 的短程口服泼尼松治疗,发现患者临床症状减轻并且外周血嗜酸粒细胞计数也减少,说明嗜酸粒细胞增高不仅使疾病难以控制而且对糖皮质激素治疗反应良好。最后我们用嗜酸粒细胞和患者症状评分进行相关性分析,发现外周血嗜酸粒细

表 1 2 组患者的临床资料

	病情控制组	病情未控制组	P
例数	34	14	—
男/女	22/12	8/6	0.623
年龄/岁	20.75~51.00	28.50~54.75	0.286
伴有变应性鼻炎/例(%)	5(14.06)	6(42.86)	0.035
伴有鼻息肉/例(%)	25(73.53)	7(50)	0.116
伴有哮喘/例(%)	0(0.00)	2(8.33)	0.024
变应性体质/例(%)	7(20.59)	7(50.00)	0.042
病程/年	0.50~5.00	1.54~16.25	0.081
伴有既往手术史/例(%)	7(20.59)	5(35.71)	0.271
总 VAS 评分	12.00~26.25	16.75~29.25	0.195
总鼻内镜评分	5.25~10.00	4.00~11.50	0.731
总 CT 评分	7.00~17.75	7.25~20.75	0.659
外周血白细胞/ $(\times 10^9 \cdot L^{-1})$	6.35(5.17~7.98)	5.78(4.50~6.83)	0.241
外周血嗜酸粒细胞/ $(\times 10^9 \cdot L^{-1})$	0.13(0.05~0.24)	0.27(0.17~0.39)	0.028
外周血中性粒细胞/ $(\times 10^9 \cdot L^{-1})$	3.23(2.68~4.25)	3.47(2.03~3.64)	0.741
外周血淋巴细胞/ $(\times 10^9 \cdot L^{-1})$	1.98(1.64~2.59)	1.77(1.33~2.14)	0.172
外周血单核细胞/ $(\times 10^9 \cdot L^{-1})$	0.48(0.36~0.66)	0.58(0.36~0.72)	0.527

表 2 病情未控制组口服糖皮质激素前后临床数据分析

$\bar{x} \pm s$

临床数据	口服糖皮质激素前	口服糖皮质激素后	P
总 VAS 评分	14.43±1.44	8.43±1.70	<0.001
总鼻内镜评分	5.64±0.75	1.64±0.60	0.001
外周血白细胞/ $(\times 10^9 \cdot L^{-1})$	5.79±0.48	6.46±0.32	0.191
外周血嗜酸粒细胞/ $(\times 10^9 \cdot L^{-1})$	0.28±0.04	0.14±0.02	0.007
外周血中性粒细胞/ $(\times 10^9 \cdot L^{-1})$	3.11±0.29	3.72±0.21	0.111
外周血淋巴细胞/ $(\times 10^9 \cdot L^{-1})$	1.90±0.22	2.07±0.17	0.519
外周血单核细胞/ $(\times 10^9 \cdot L^{-1})$	0.55±0.06	0.50±0.04	0.277

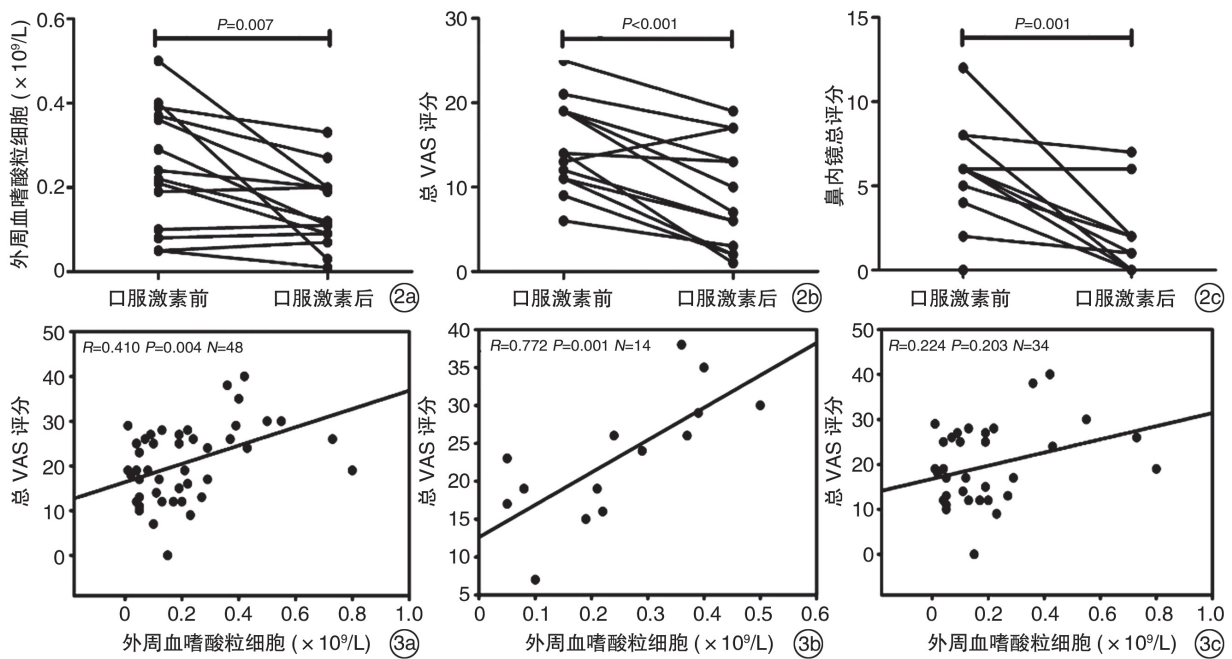


图 2 病情未控制组口服糖皮质激素前后临床数据分析 2a:外周血嗜酸粒细胞计数;2b:VAS 总评分;2c:鼻内镜总评分; 图 3 外周血嗜酸粒细胞计数和 VAS 总评分相关性分析 3a:与所有患者呈正相关;3b:与病情未控制组呈正相关;3c:与病情控制组无相关性。

胞计数和症状评分呈正相关且在病情未控制组相关系数更高,说明外周血嗜酸粒细胞计数是一个判断疾病严重程度及预后的良好且易操作的指标。口服激素治疗后嗜酸粒细胞和总 VAS 评分没有相关性可能因为患者对激素治疗后的客观指标(外周血嗜酸粒细胞)和主观指标(VAS)评分并没有等量的下降。有学者发现外周血和组织中的 IL-25 可以预测 CRSwNP 的激素治疗的效果,发现组织 IL-25 超过 22.5 pg/ml,大部分为激素抵抗的 CRSwNP 患者^[17]。Jonstam 等^[18]也发现外周血 periostin、IgE、sIgE 能预测中重度 CRS 的疾病严重程度,但是相对于分子指标,外周血嗜酸粒细胞是更容易获取的、更稳定的判断指标;同时口服糖皮质激素是治疗嗜酸粒细胞增高患者鼻内镜术后病情控制不佳的可靠方案。本实验也有一些不足,患者样本量较小,特别是病情未控制组样本量不大,因考虑到患者频繁采血会造成依从性下降,口服糖皮质激素治疗前使用的是术前血常规不是特别精确。这些问题都需要进一步的研究来验证。

参考文献

[1] FOKKENS W J, LUND V J, MULLOL J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012[J]. Rhinol Suppl, 2012, 23:1-298.
 [2] MELTZER E O, HAMILOS D L, HADLEY J A, et al. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care[J]. J Allergy Clin Immunol, 2004, 114:155-212.
 [3] HOPKINS C, SLACK R, LUND V, et al. Long-term

outcomes from the English national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis[J]. Laryngoscope, 2009, 119:2459-2465.
 [4] 刘争, 崔永华. 嗜酸粒细胞性和非嗜酸粒细胞性鼻息肉[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2013, 27(5): 225-226.
 [5] POLZEHL D, MOELLER P, RIECHELMANN H, et al. Distinct features of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps[J]. Allergy, 2006, 61:1275-1279.
 [6] VAN ZELE T, CLAEYS S, GEVAERT P, et al. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators [J]. Allergy, 2006, 61: 1280-1289.
 [7] 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.
 [8] NAKAYAMA T, YOSHIKAWA M, ASAKA D, et al. Mucosal eosinophilia and recurrence of nasal polyps-new classification of chronic rhinosinusitis [J]. Rhinology, 2011, 49:392-396.
 [9] HU Y, CAO P P, LIANG G T, et al. Diagnostic significance of blood eosinophil count in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps in Chinese adults[J]. Laryngoscope, 2012, 122:498-503.
 [10] BATEMAN E D, HURD S S, BARNES P J, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary [J]. Eur Respir J, 2008, 31:143-178.

(下转第 13 页)

存在一种原发性缺陷,其黏膜上皮细胞表达 EGF 和 TGF- β 信号平衡失调,对刺激产生异常反应不能经历正常的修复过程。Puddicombe 等^[12]研究发现经 TGF- β 处理过的气道上皮细胞周期依赖性激酶抑制剂 p21 表达升高。p21 是一种细胞周期抑制剂,在细胞周期 G1 期损害细胞增殖,推测可能是该过程抑制了上皮的修复。本研究中上皮细胞增殖试验显示,在对照组和 CRS 组中 TGF- β 1 均抑制了 EGF 诱导黏膜上皮细胞的增殖,这种抑制作用可以被特定的 TGF- β 1 受体抑制剂(SB431542)所阻断。说明 CRS 黏膜上皮的 TGF- β 及其信号通路可以抑制上皮细胞的增殖作用。然而 CRS 中 TGF- β 具体抑制机制如何? 是通过上游的 RAS 信号通路还是通过特殊抑制蛋白的高表达? 仍需进一步研究 CRS 上皮细胞低增殖率的机制,更深入了解 TGF- β 和 EGF 调节上皮细胞增殖的两者平衡关系在 CRS 发病机制中的作用。

参考文献

- [1] STEVENS W W, LEE R J, SCHLEIMER R P, et al. Chronic rhinosinusitis pathogenesis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136:1442-1453.
- [2] GON Y, HASHIMOTO S. Role of airway epithelial barrier dysfunction in pathogenesis of asthma[J]. *Allergol Int*, 2018, 67:12-17.
- [3] 王彤,臧洪瑞,李云川,等. MAPK 信号通路在慢性鼻窦炎伴鼻息肉和不伴鼻息肉的黏膜上皮修复机制中的作用[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 32(21):1618-1622.
- [4] 项锦银,申迹,洪苏玲. TGF- β 胞外活化调控及对慢性鼻-鼻窦炎不同病理表型的影响[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2012, 26(20):957-960.
- [5] KOU W, HU G H, YAO H B, et al. Regulation of transforming growth factor- β 1 activation and expression in the tissue remodeling involved in chronic rhinosinusitis [J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2012, 74:172-178.
- [6] LÖNN P, MORÉN A, RAJA E, et al. Regulating the stability of TGF-beta receptors and Smads[J]. *Cell Res*, 2009, 19:21-35.
- [7] VAN BRUAENE N, DERYCKE L, PEREZ-NOVO C A, et al. TGF-[beta] signaling and collagen deposition in chronic rhinosinusitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124:253-259.
- [8] 纪文君,王鑫,赵春源. 慢性鼻-鼻窦炎中转化生长因子 β 1 与胶原纤维的表达及意义[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2014, 28(20):957-960.
- [9] LI X, MENG J, QIAO X, et al. Expression of TGF, matrix metalloproteinases, and tissue inhibitors in Chinese chronic rhinosinusitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125:1061-1068.
- [10] BALSALOBRE L, PEZATO R, PEREZ-NOVO C, et al. Epithelium and stroma from nasal polyp mucosa exhibits inverse expression of TGF- β 1 as compared with healthy nasal mucosa [J]. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 42:29-34.
- [11] HOLGATE S T. The sentinel role of the airway epithelium in asthma pathogenesis [J]. *Immunol Rev*, 2011, 242:205-219.
- [12] PUDDICOMBE S M, TORRES-LOZANO C, RICHTER A. Increased expression of p21(waf) cyclin-dependent kinase inhibitor in asthmatic bronchial epithelium[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2003, 28:61-68.
- (收稿日期:2018-08-20)
-
- (上接第 8 页)
- [11] LIAO B, LIU J X, LI Z Y, et al. Multidimensional endotypes of chronic rhinosinusitis and their association with treatment outcomes[J]. *Allergy*, 2018, 73:1459-1469.
- [12] LIU Z, LU X, ZHANG X H, et al. Clara cell 10-kDa protein expression in chronic rhinosinusitis and its cytokine-driven regulation in sinonasal mucosa[J]. *Allergy*, 2009, 64:149-157.
- [13] DEAL R T, KOUNTAKIS S E. Significance of nasal polyps in chronic rhinosinusitis: symptoms and surgical outcomes[J]. *Laryngoscope*, 2004, 114:1932-1935.
- [14] LUND V J, KENNEDY D W. Staging for rhinosinusitis [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1997, 117:35-40.
- [15] WEN W, LIU W, ZHANG L, et al. Increased neutrophilia in nasal polyps reduces the response to oral corticosteroid therapy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 129:1522-1528.
- [16] EBBENS F A, TOPPILA-SALMI S, DE GROOT E J, et al. Predictors of post-operative response to treatment: a double blind placebo controlled study in chronic rhinosinusitis patients [J]. *Rhinology*, 2011, 49:413-419.
- [17] HONG H, CHEN F, SUN Y, et al. Nasal IL-25 predicts the response to oral corticosteroids in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141:1890-1892.
- [18] JONSTAM K, WESTMAN M, HOLTAPPELS G, et al. Serum periostin, IgE, and SE-IgE can be used as biomarkers to identify moderate to severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140:1705-1708.
- (收稿日期:2018-11-12)