

慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉患者外周血和 息肉组织中嗜酸粒细胞相关性分析

张志存¹ 李佩忠¹ 唐海燕² 程雷^{3,4,5}

【摘要】 目的:探讨慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉(CRSwNP)患者外周血嗜酸粒细胞(Eos)与息肉组织 Eos 在不同时间段的相关性。**方法:**回顾性分析 2008、2012 及 2016 年在南京医科大学附属淮安第一医院行鼻内镜鼻窦手术的 342 例 CRSwNP 患者的资料,取鼻息肉标本行苏木精-伊红染色,对组织中每高倍视野 Eos 进行计数,并收集术前血常规检查中的 Eos 计数,研究 3 个时间段外周血 Eos 与息肉组织 Eos 之间的关系。**结果:**CRSwNP 患者外周血 Eos 计数与息肉组织 Eos 计数在 2008、2012 及 2016 年均呈正相关($r=0.275、0.435、0.505$,均 $P<0.05$),3 年中 ROC 曲线下面积值均 >0.7 。**结论:**CRSwNP 患者的外周血 Eos 数量与息肉组织 Eos 浸润呈正相关的关系,尽管不同时间段的截断值有变化,外周血 Eos 可作为预判 Eos 浸润型 CRSwNP 的参考指标。

【关键词】 鼻窦炎;鼻息肉;嗜酸粒细胞

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2019.01.004

【中图分类号】 R765.4 **【文献标志码】** A

Correlation analysis of eosinophils in peripheral blood and polyp tissues of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps

ZHANG Zhicun¹ LI Peizhong¹ TANG Haiyan² CHENG Lei^{3,4,5}

(¹Department of Otorhinolaryngology, the Affiliated Huaian No. 1 People's Hospital of Nanjing Medical University, Huaian, 223300, China; ²Department of Pathology, the Affiliated Huaian No. 1 People's Hospital of Nanjing Medical University; ³Department of Otorhinolaryngology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Provincial People's Hospital; ⁴International Centre for Allergy Research, Nanjing Medical University; ⁵The Institute of Allergy and Autoimmune Disease, Jiangsu Clinical Medicine Research Institution)

Corresponding author: CHENG Lei, E-mail: chenglei@jsph.org.cn

Abstract Objective: To explore the correlation between peripheral blood eosinophils and tissue eosinophils in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps(CRSwNP) in different periods. **Method:** This trial was a prospective study involved 342 patients with CRSwNP who were treated by endoscopic sinus surgery in the Huaian First People's Hospital, Nanjing Medical University in 2008, 2012 and 2016. Nasal polyp resection specimens were stained by HE. Tissue eosinophils were counted per high-power field, and peripheral blood eosinophils were collected from blood routine examination before operation. The relationship between peripheral blood eosinophils and tissue eosinophils were evaluated. **Result:** The correlation between peripheral blood eosinophils and tissue eosinophils was positive in nasal polyps in 2008, 2012 and 2016($r=0.275, 0.435, 0.505$, respectively). AUC values were all greater than 0.7. **Conclusion:** There is a positive correlation between peripheral blood eosinophils and tissue eosinophils infiltration in patients with CRSwNP. Although the cut-off value is changing, peripheral blood eosinophils can be used as an indicator for predicting eosinophilic CRSwNP.

Key words sinusitis; nasal polyps; eosinophils

慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)术后炎症转归时间长、易复发,是鼻科临床亟待解决的问题之一。

目前认为,嗜酸粒细胞(eosinophils, Eos)在鼻息肉组织中浸润程度越高,CRSwNP 术后越易复发^[1-2]。根据鼻息肉组织 Eos 浸润的多少,CRSwNP 大致可分为 Eos 浸润型(ECRSwNP)以及非 Eos 浸润型(non-ECRSwNP),二者因组织病理学的不同,在治疗方式上也有所区别^[3]。然而,如何在术前评估和判断 CRSwNP 亚型以更好地指导临床实践是摆在鼻科医生面前的一个课题。已有研究发现,外周血

¹南京医科大学附属淮安第一医院耳鼻咽喉科(江苏淮安, 223300)

²南京医科大学附属淮安第一医院病理科

³南京医科大学第一附属医院 江苏省人民医院耳鼻咽喉科

⁴南京医科大学国际变态反应研究中心

⁵江苏省临床医学研究院过敏与自身免疫性疾病研究所

通信作者:程雷, E-mail: chenglei@jsph.org.cn

Eos 计数与鼻息肉组织中的 Eos 呈正相关,可以反映 CRSwNP 的严重程度以及预后^[4]。但也有报道认为外周血 Eos 与鼻息肉组织 Eos 并无明显相关性,前者并不能作为组织 Eos 的评判指标^[5]。鉴于 CRSwNP 复发因素中 Eos 因时间、地点、人种而异^[6],以及组织 Eos 与外周血 Eos 的关系存在争议,我们回顾性分析了 2008、2012 及 2016 年 CRSwNP 患者的有关资料,探讨外周血 Eos 与息肉组织 Eos 在不同时间段的相关性,为临床诊疗提供一些依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2008、2012 及 2016 年在南京医科大学附属淮安第一医院行鼻内镜鼻窦手术的 342 例患者的资料,其中 2008 年 100 例,2012 年 131 例,2016 年 111 例。所有纳入研究的病例均符合中华医学会 2008 年及 2012 年制定的《CRS 诊断和治疗指南》中的相关诊断标准。鼻-鼻窦单侧病变、伴有鼻窦囊肿或真菌性鼻窦炎、上颌窦后鼻孔息肉、鼻息肉伴阿司匹林不耐受的病例均予以剔除。患者术前 2 周内均未使用糖皮质激素或抗菌药物治疗。纳入研究的 3 个时间段患者性别、年龄相比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 研究方法

取病理科已处理好的蜡块作连续切片,厚约 $4\ \mu\text{m}$,行苏木精-伊红染色,选取 10 个不重叠的高倍视野($\times 400$),手工计数固有层中每高倍视野 Eos 数量,以其平均值 > 55 定义为 ECRSwNP^[2]。外周血 Eos 计数来自于术前血常规检查结果。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 24.0 统计学软件对资料进行分析,外周血 Eos 计数及鼻息肉组织 Eos 计数均为非正态分布资料,以中位数(25 分位数,75 分位数)表示,采用 Kruskal-Wallis H 检验。行 Pearson 相关性分析,ROC 曲线计算曲线下面积(AUC)及截断值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 外周血及鼻息肉组织 Eos 计数的比较

表 1 示 2008、2012 及 2016 年 CRSwNP 患者外周血 Eos 计数和鼻息肉组织 Eos 计数。

表 1 患者外周血及鼻息肉组织 Eos 计数的比较
中位数(25 分位数,75 分位数)

时间	外周血 Eos ($\times 10^9/\text{L}$)	鼻息肉组织 Eos (个/HPF)
2008 年	0.014(0.006,0.030)	27.00(5.55,72.45)
2012 年	0.008(0.005,0.015)	15.80(3.30,56.30)
2016 年	0.105(0.064,0.199)	7.60(2.80,42.20)
H	182.459	11.287
P	0.000	0.004

2.2 外周血及鼻息肉组织 Eos 计数的相关性

2008 年、2012 年及 2016 年患者外周血 Eos 计数与鼻息肉组织 Eos 计数均呈正相关($r=0.275$ 、 0.435 、 0.505)。如图 1 所示,2008 年 AUC 为 0.750,截断值为 0.022 4,敏感度为 65.6%,特异性为 80.9%;2012 年 AUC 为 0.703,截断值为 0.006 8,敏感度为 85.7%,特异性为 54.2%;2016 年 AUC 为 0.755,截断值为 0.148 2,敏感度为 73.9%,特异性为 72.2%。

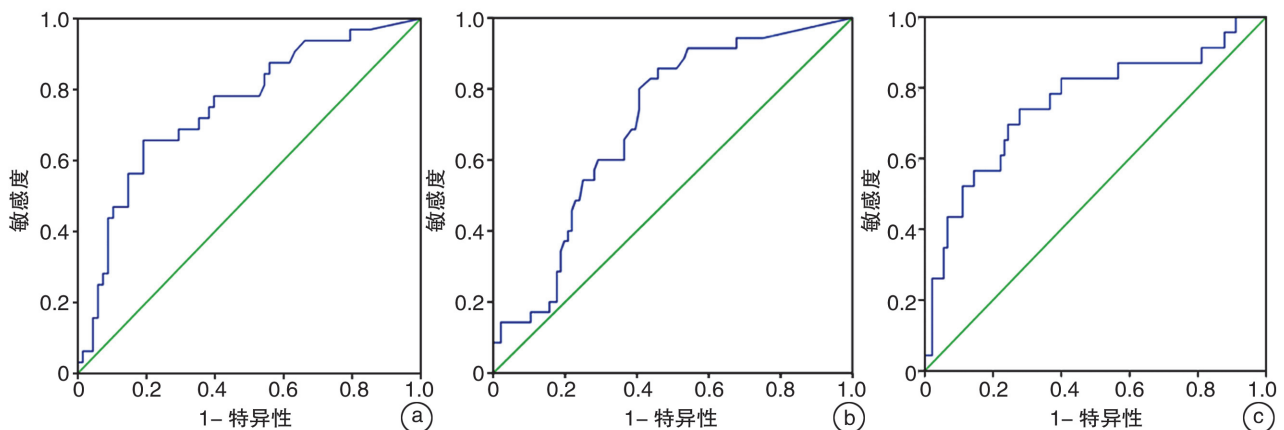


图 1 外周血 Eos 计数对于鼻息肉组织 Eos 计数的预测价值(ROC 曲线) a、b、c:分别为 2008、2012 及 2016 年的相关性分析。

3 讨论

正常情况下 Eos 在外周血、黏膜组织及皮肤组织中少量存在,它参与 Th2 细胞介导的免疫反应,作为炎症效应细胞,同时也可以与其他类型细胞相互作用。近期研究证实,西方白种人中 80% 以上的鼻息肉内有 Eos 的浸润,而亚洲人相对较低,不到 50%^[7],可能与生活环境、人种、饮食习惯等因素有关。

本研究对不同时间段 CRSwNP 患者外周血和息肉组织中 Eos 进行了研究,发现两者之间存在正相关,外周血 Eos 计数可以在一定程度上反映出息肉组织 Eos 的浸润情况。许多研究表明,CRSwNP 人群中 Eos 随时间发生了明显的变化^[8-10]。自 1999—2011 年,泰国同一家医院的 ECRSwNP 患者组织 Eos、IgE 阳性细胞以及 IL-5 水平明显上升^[9]。Kim 等^[8]研究了韩国 1993—1994 年以及 2010—2011 年的鼻息肉标本,发现 ECRSwNP 的比例从 24.0% 上升到 50.9%。Katomichelakis 等^[9]研究台湾地区 1999 年和 2011 年的鼻息肉标本,发现 Eos 每高倍视野计数从 5 上升到 35,预测 ECRSwNP 未来可能会继续升高。但我们的研究发现,2008、2012 和 2016 年江苏淮安地区 CRSwNP 患者组织 Eos 计数随时间的变化呈减少趋势,且差异有统计学意义,排除病理学检验方法问题,可能与 ECRSwNP 在该地区人群中不占优势有关,对此尚需更加深入和长期的研究。

CRSwNP 患者的外周血 Eos 数量术前普遍偏高,但在术后明显降低,提示外周血 Eos 与鼻息肉之间可能存在密切的关系。有学者认为外周血 Eos 数量随着鼻息肉的生长而不断增加^[11]。Aslan 等^[12]研究发现,鼻息肉组织 Eos 计数较高的病例具有更高的外周血 Eos 计数。Snidvongs 等^[11]对 51 例 CRS 患者进行研究,结果显示组织 Eos 与外周血 Eos 呈明显正相关。Dupuch 等^[13]发现鼻息肉患者活化 Eos 数量明显较正常人群高,认为 Eos 在外周血中已经进行了初步激活,外周活化 Eos 影响息肉组织 Eos 的数量。本研究发现,3 个不同时间段 CRSwNP 患者外周血 Eos 计数均与息肉组织 Eos 计数呈正相关,外周血 Eos 在一定水平上可以反映组织 Eos 的浸润程度。我们同时也可以看到,不同时间段两者间的相关性亦不相同,但总体上呈现越来越明显的趋势,值得进一步追踪观察。

目前,对于 ECRSwNP 的诊断国内外尚无一个明确的标准。王明婕等(2013)将鼻息肉组织 Eos 计数每高倍视野 >20 作为 ECRSwNP 的诊断依据,根据 ROC 曲线认为可按术前外周血 Eos 比例是否 $>5.65\%$ 对 CRSwNP 进行分类,当 $AUC = 0.818$ 时诊断 ECRSwNP 的敏感性和特异性分别为 79.0% 和 78.2%。Lou 等^[2]将鼻息肉组织 Eos

计数每高倍视野 >55 作为 ECRSwNP 的诊断标准,预测鼻息肉术后复发的敏感性为 87.4%,特异性为 97.1%。参照组织 Eos 计数每高倍视野 >55 作为本研究 ECRSwNP 的诊断标准,描绘外周血 Eos 计数与诊断 ECRSwNP 的 ROC 曲线,结果显示 2008、2012 及 2016 年这 3 个时间段的 AUC 均 >0.7 ,但截断值各不相同,与外周血 Eos 计数类似,均呈现先下降后上升的趋势。这说明即便是同一个诊断标准,但由于多种因素的影响,导致外周血 Eos 数量发生变化,从而截断值亦会不同。

综上所述,本研究发现 CRSwNP 患者的外周血 Eos 数量与息肉组织 Eos 浸润呈正相关,尽管不同时期的截断值有变化,外周血 Eos 可作为预判 ECRSwNP 的参考指标。本研究是回顾性研究,具有一定的局限性,对于患者的临床资料收集不足,如过敏、寄生虫、肿瘤等情况,不能排除该因素对于外周血 Eos 的影响,对于外周血 Eos 预判 ECRSwNP 仍需做进一步的研究。Eos 在鼻息肉形成过程中的机制复杂,临床上可能无法用 1 个或 2 个指标对疾病进行精准分类,故需要进一步探讨,以提高诊疗水平。

参考文献

- [1] VLAMINCK S, VAUTERIN T, HELLINGS P W, et al. The importance of local eosinophilia in the surgical outcome of chronic rhinosinusitis: a 3-year prospective observational study[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2014, 28:260—264.
- [2] LOU H, MENG Y, PIAO Y, et al. Predictive significance of tissue eosinophilia for nasal polyp recurrence in the Chinese population[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2015, 29:350—356.
- [3] FOUNTAIN C R, MUDD P A, RAMAKRISHNAN V R, et al. Characterization and treatment of patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2013, 111:337—341.
- [4] HONMA A, TAKAGI D, NAKAMARU Y, et al. Reduction of blood eosinophil counts in eosinophilic chronic rhinosinusitis after surgery[J]. *J Laryngol Otol*, 2016, 130:1147—1152.
- [5] GITOMER S A, FOUNTAIN C R, KINGDOM T T, et al. Clinical examination of tissue eosinophilia in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyposis[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2016, 155:173—178.
- [6] WANG X, ZHANG N, BO M, et al. Diversity of TH cytokine profiles in patients with chronic rhinosinusitis: A multicenter study in Europe, Asia, and Oceania[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138:1344—1353.

- 耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017,31(1):9-12.
- [2] 杨钦泰. 变应性鼻炎治疗的三部曲“脱离、脱敏、脱症”[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017,31(1):3-5.
- [3] BUFE A, EBERLE P, FRANKE-BECKMANN E, et al. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 123:167-173.
- [4] WAHN U, TABAR A, KUNA P, et al. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 123:160-166.
- [5] SKONER D, GENTILE D, BUSH R, et al. Sublingual immunotherapy in patients with allergic rhinoconjunctivitis caused by ragweed pollen[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125:660-666.
- [6] BLAISS M, MALONEY J, NOLTE H, et al. Efficacy and safety of timothygrass allergy immunotherapy tablets in North American children and adolescents[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127:64-71.
- [7] NELSON H S, NOLTE H, CRETICOS P, et al. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablet treatment in North American adults[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127:72-80.
- [8] NAYAK A S, ATIEE G J, DIGE E, et al. Safety of ragweed sublingual allergy immunotherapy tablets in adults with allergic rhinoconjunctivitis [J]. *Allergy Asthma Proc*, 2012, 33:404-410.
- [9] CRETICOS P S, MALONEY J, BERNSTEIN D I, et al. Randomized controlled trial of a ragweed allergy immunotherapy tablet in North American and European adults [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131:1342-1349.
- [10] CRETICOS P S, ESCH R E, COUROUX P, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of standardized ragweed sublingual-liquid immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133:751-758.
- [11] PFAAR O, VAN TWUIJVER E, BOOT J D, et al. A randomized DBPC trial to determine the optimal effective and safe dose of a SLIT-birch pollen extract for the treatment of allergic rhinitis: results of a phase II study[J]. *Allergy*, 2016, 71:99-107.
- [12] SCADDING G W, CALDERON M A, SHAMJI M H, et al. Effect of 2 years of treatment with sublingual grass pollen immunotherapy on nasal response to allergen challenge at 3 years among patients with moderate to severe seasonal allergic rhinitis: the GRASS randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2017, 317:615-625.
- [13] JUTEL M, AGACHE I, BONINI S, et al. International consensus on allergy immunotherapy [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136:556-568.
- [14] CANONICA G W, COX L, PAWANKAR R, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update[J]. *World Allergy Organ J*, 2014, 7:6-9.
- [15] 程雷. 变应性鼻炎特异性舌下免疫治疗[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 29(3):197-199.
- [16] 邢志敏, 王梓敬, 李世昌. 重视预防治疗在变应性鼻炎治疗体系中的作用[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 31(1):6-8.

(收稿日期:2018-08-29)

(上接第 16 页)

- [7] 刘争, 陆翔, 王恒, 等. 伴和不伴鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎患者部分临床和病理学特征的对比研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2007, 21(20):1064-1067.
- [8] KIM S J, LEE K H, KIM S W, et al. Changes in histological features of nasal polyps in a Korean population over a 17-year period [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 149:431-437.
- [9] KATOTOMICHELAKIS M, TANTILIPKORN 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, 27:354-360.
- [10] SHIN S H, YE M K, KIM J K, et al. Histological characteristics of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Recent 10-year experience of a single center in Daegu, Korea[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2014, 28:95-98.
- [11] SNIDVONGS K, LAM M, SACKS R, et al. Structured histopathology profiling of chronic rhinosinusitis in routine practice[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2012, 2:376-385.
- [12] ASLAN F, ALTUN E, PAKSOY S, et al. Could Eosinophilia predict clinical severity in nasal polyps [J]? *Multidiscip Respir Med*, 2017, 12:21-24.
- [13] DUPUCH V, TRIDON A, UGHETTO S, et al. Activation state of circulating eosinophils in nasal polyposis[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2018, 8:584-591.

(收稿日期:2018-11-01)