

慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者过敏状态 与嗅觉及鼻部症状的关系*

刘琢扶¹ 卢涵宇¹ 冯仙¹ 王德辉¹ 李华斌¹ 赵卫东¹

【摘要】 目的:探讨伴或不伴过敏的慢性鼻窦炎伴鼻息肉(CRSwNP)患者嗅觉障碍与鼻部相关症状存在的差异。**方法:**连续收集 288 例拟行鼻内镜手术的 CRSwNP 患者的过敏原检查结果、嗅觉评分、鼻部相关症状及 CT 评分并进行分析。**结果:**288 例 CRSwNP 患者中有 71.3% 的患者伴有嗅觉下降,34.5% 的患者伴有嗅觉障碍。发现嗅觉障碍程度和鼻部症状(鼻塞和流涕)及 CT 评分有关($P < 0.01$),但是和患者的过敏状态无明显相关。多项逻辑回归分析显示鼻塞和 CT 评分是 CRSwNP 患者嗅觉障碍的危险因素(OR 为 1.293 和 1.349, $P < 0.01$)。**结论:**过敏状态并不直接影响 CRSwNP 患者的嗅觉障碍,局部炎症的严重程度对嗅觉的影响较大,通过手术治疗可以改善患者的嗅觉功能,从而进一步改善患者的生活质量。

【关键词】 鼻窦炎;鼻息肉;嗅觉障碍;过敏;CT 评分

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2019.02.006

【中图分类号】 R765.4 【文献标志码】 A

Olfaction and sinonasal symptoms in CRSwNP patients with or without atopy

LIU Zhuofu LU Hanyu FENG Xian WANG Dehui LI Huabin ZHAO Weidong

(Department of Otolaryngology, Affiliated Eye, Ear, Nose and Throat Hospital, Fudan University, Shanghai, 200031, China)

Corresponding author: ZHAO Weidong, E-mail: zhaowda@sina.com

Abstract Objective: Olfactory impairment is commonly observed in chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and has a significant impact on quality of life. However, the risk factors for olfactory impairment have not been fully understood, and whether atopy is predisposed to olfactory impairment in CRSwNP patients remains unclear. The present study aims to unveil differences in olfaction and sinonasal symptoms between CRSwNP with and without atopy by means of a hospital-based, cross-sectional survey. **Method:** In this study, 288 CRSwNP patients ready for sinus surgery were consecutively enrolled, and atopy, olfaction, sinonasal symptoms and CT scores were evaluated. **Result:** We found 71.3% of CRSwNP patients presented olfactory loss and 34.5% of them presented olfactory complaint in this cohort (In this study, olfactory impairment has been defined when VAS ≥ 1 and olfactory dysfunction has been defined when VAS ≥ 5). The decreased olfactory function was associated with sinonasal symptoms (nasal congestion and rhino rhea) and total CT scores ($P < 0.01$), but not with atopy. Multivariate logistic regression revealed that nasal congestion score and total CT score were risk factors for olfactory dysfunction (OR, 1.293 and 1.349; $P < 0.01$) in CRSwNP patients. **Conclusion:** Our findings indicate atopic condition may not directly cause olfactory impairment, and physician should pay attention to the surgical treatment for local disease severity to improve the olfactory function and quality of life.

Key words sinusitis; nasal polyps; olfactory dysfunction; atopy; CT scores

慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)是一种常见疾病,影响了全球 4%~10% 的人群,根据 EOPS 2012 的定义,CRS 是鼻窦和鼻腔的炎症,持续至少 12 周^[1]。根据是否存在鼻息肉可分为 2 种表型:伴鼻息肉的 CRS (CRS with nasal polyps, CRSwNP) 和不伴鼻息肉的 CRS (CRS without nasal polyps, CRSsNP)。CRSsNP 和 CRSwNP 被认为具有不同的表型特征和发病机制^[2]。CRSwNP

以 Th2 炎症为主,并伴随组织中嗜酸粒细胞的增加和 IgE 的产生。此外,与 CRSsNP 患者相比,CRSwNP 患者的嗅觉障碍严重程度较高,CRSwNP 较 CRSsNP 更可能与哮喘并发症相关^[2-3]。

嗅觉障碍是 CRSwNP 的主要症状之一,以往文献报道的发生率为 83%~91%^[2,4]。然而,CRSwNP 患者发生嗅觉障碍的风险因素尚不清楚,一般认为和息肉形成或中鼻甲息变有关^[4]。另外,鼻腔炎症模式和神经上皮炎症程度已被证实与 CRSwNP 患者嗅觉损伤的严重程度有关^[5-6]。例如, Ishitoya 等^[7-8]表明,嗜酸粒细胞 CRSwNP 患者

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No:81670908, 81500781)

¹ 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院耳鼻咽喉科(上海,200031)
通信作者:赵卫东, E-mail: zhaowda@sina.com

常见鼻塞和嗅觉障碍症状,可能与嗜酸粒细胞释放神经毒性递质,进而损害嗅觉受体神经元有关。

在之前的研究中,我们已经证明过敏状态和非过敏状态 CRSwNP 患者的息肉组织中炎症反应模式存在差异,在相关刺激下,过敏性鼻炎组织中关键细胞因子(IL-5、IL-17A 和 PGD2 等)的释放水平明显增加^[9]。然而,在 CRSwNP 患者中,过敏状态是否与嗅觉功能障碍相关仍不清楚。Hamizan 等^[10]研究表明鼻内镜下中鼻甲是否水肿可作为预测是否存在吸入性过敏状态的一种特征;White 等^[11]初步研究证据表明,孤立的中鼻甲息肉样水肿和过敏性疾病之间存在相关性,这提示患者的过敏状态可能同时通过传导和炎症机制导致嗅觉损伤。因此,我们进行了一项横断面的研究,以调查伴或不伴过敏状态的 CRSwNP 患者的嗅觉和鼻窦症状是否存在差异。本研究可能有助于改善对 CRSwNP 嗅觉障碍发病机制的理解和对患者的个性化管理。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究对在复旦大学附属眼耳鼻喉科医院拟进行功能性鼻内镜手术的 CRSwNP 患者进行了连续的横断面研究,为期 6 个月(2018 年 1~6 月)。共纳入 288 例成人 CRSwNP 患者(>18 岁,诊断符合 EPOS 2012 诊断标准^[1])。通过皮肤点刺试验或使用 ImmunoCAP 试验(Phadia, Uppsala, Sweden)评估 CRSwNP 患者的过敏状态,检测内容包括各种常见吸入性过敏原的 IgE 抗体。本研究已获得复旦大学附属眼耳鼻喉科医院伦理委员会的批准。

收集并分析临床相关数据(嗅觉障碍和鼻部症状严重性使用视觉模拟评分量表,即 VAS 量表)、计算机断层扫描(CT)数据和血常规数据(外周血嗜酸粒细胞数和比率)。当 VAS ≥ 1 时,认为患者具有嗅觉减退,当 VAS ≥ 5 时,认为患者具有嗅觉障碍,且对嗅觉障碍的患者进行危险因素分析。

1.2 CT 评分

所有术前 CT 扫描(术前 4 周内)均采用 Lund-Mackay 评分进行评估^[12]。患者以仰卧位进行鼻窦 CT 检查,CT 检查收集 1 mm 水平图像,重建为 3 mm 冠状图像用于分析。Lund-Mackay 鼻窦评分系统:0 分,没有异常;1 分,部分混浊;2 分,完全混浊;鼻窦组包括双侧上颌窦、额窦、蝶窦、筛窦。总得分分为 Lund-Mackay 总得分,最多得 16 分。E/M 定义为筛窦和上颌窦 Lund-Mackay 评分的比率。

1.3 统计学分析

连续变量表示为平均值和标准偏差(SD),并使用 Student's *t* 检验进行分析。Pearson 相关性检验用于分析不同参数之间的相关性。对嗅觉障碍的

危险因素进行多变量二元 Logistic 回归分析。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本研究共纳入 288 例 CRSwNP 患者,其中男 185 例(64.2%),女 103 例(35.8%);平均年龄(46.5 ± 14.5)岁;平均病程(3.5 ± 2.1)年。其中 83 例患者(28.8%)有吸烟史,73 例(25.3%)有过敏史,26 例(9.0%)有哮喘病史,68 例(23.6%)有鼻窦手术史。主要和次要临床症状包括鼻塞(82.9%)、鼻涕(60.2%)、嗅觉减退(71.3%)、嗅觉障碍(34.5%)、面部疼痛或满胀感(24.7%)、头痛(34.3%)、疲劳(50.0%)及咳嗽(21.5%)。嗅觉障碍评分与鼻塞和鼻涕评分显著相关($r = 0.64$ 和 0.77 , $P < 0.01$),与其他鼻部症状及过敏状态无明显相关。

根据过敏原检测结果,CRSwNP 患者被分为过敏状态组和非过敏状态组。2 组嗅觉损伤评分、鼻塞评分、鼻涕评分、面部疼痛或满胀感评分和头痛评分比较无显著差异;总 CT 评分、筛窦 CT 评分、上颌窦 CT 评分也无显著差异。过敏组 E/M 比值大于非过敏组,但差异无统计学意义($P = 0.078$)。此外,过敏组外周嗜酸粒细胞计数和比例均显著高于非过敏组($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 过敏及非过敏状态的 CRSwNP 患者鼻部症状和 CT 评分

项目	过敏组 (<i>n</i> = 73)	非过敏组 (<i>n</i> = 215)	<i>P</i> 值
症状			
嗅觉障碍	5.47 $\pm$ 3.82	5.19 $\pm$ 4.22	0.657
鼻涕	3.74 $\pm$ 3.69	3.67 $\pm$ 3.64	0.894
鼻塞	5.50 $\pm$ 3.06	5.50 $\pm$ 3.46	0.992
面部疼痛或满胀感	1.19 $\pm$ 2.76	1.50 $\pm$ 2.64	0.438
头痛	1.79 $\pm$ 2.76	1.85 $\pm$ 2.82	0.888
嗜酸粒细胞计数	0.20 $\pm$ 0.14	0.16 $\pm$ 0.14	0.007
嗜酸粒细胞比值	3.32 $\pm$ 2.23	2.74 $\pm$ 2.40	0.008
鼻窦 CT 评分			
总 CT 评分	10.18 $\pm$ 7.55	9.33 $\pm$ 6.4	0.642
筛窦 CT 评分	3.93 $\pm$ 2.99	3.46 $\pm$ 2.68	0.301
上颌窦评分	1.92 $\pm$ 1.28	2.13 $\pm$ 1.24	0.227
E/M 比值	2.06 $\pm$ 2.02	1.65 $\pm$ 1.58	0.078

通过对整个研究群体进行多变量逻辑回归分析显示,性别、过敏状态、吸烟史、哮喘史和既往鼻窦手术史均不是 CRSwNP 患者嗅觉功能障碍的危险因素。在鼻部症状中,CRSwNP 患者嗅觉功能障碍的唯一的危险因素是鼻塞评分($OR = 1.306$; 95%CI 1.154~1.478)。在 CT 评分中,CRSwNP 患者嗅觉功能障碍的唯一危险因素是总 CT 评分($OR = 1.343$; 95%CI 1.150~1.568)。另外,上颌

窦 CT 评分被认为是 CRSwNP 患者嗅觉功能障碍的阴性危险因素 ($OR = 0.417$; $95\% CI 0.251 \sim 0.692$)。见表 2。

表 2 多项回归分析 CRSwNP 患者嗅觉障碍的危险因素

危险因素	OR(95%CI)	P 值
性别(男)	0.732(0.317~1.692)	0.466
过敏状态	1.136(0.614~2.819)	0.481
抽烟史	0.776(0.351~1.717)	0.532
哮喘史	1.519(0.375~6.144)	0.558
鼻窦手术史	0.843(0.378~1.882)	0.678
症状		
鼻涕	0.934(0.838~1.041)	0.215
鼻塞	1.306(1.154~1.478)	0.000
面部疼痛/满胀感	1.081(0.930~1.259)	0.311
头痛	1.071(0.929~1.235)	0.342
鼻窦 CT 评分		
总评分	1.343(1.150~1.568)	0.000
筛窦 CT 评分	1.002(0.645~1.556)	0.995
上颌窦 CT 评分	0.417(0.251~0.692)	0.001
E/M 比值	0.855(0.559~1.307)	0.469
血常规		
外周嗜酸粒细胞计数	0.855(0.003~282.668)	0.958
外周嗜酸粒细胞比值	0.857(0.595~1.233)	0.405

3 讨论

本研究中,CRSwNP 患者嗅觉减退占 71.3%,鼻塞评分和总 CT 评分是 CRSwNP 患者嗅觉功能障碍的危险因素。然而,我们却未发现过敏状态和非过敏状态 CRSwNP 患者的嗅觉损伤评分存在显著差异。

CRS 患者通常伴随嗅觉减退,这可能是由于阻塞或者炎症因子导致嗅神经上皮的感觉神经受损^[11]。由于本研究纳入的患者均经规范的药物治疗无效后拟行功能性鼻内镜手术,因此都表现出较为严重的鼻部症状和较高的 CT 评分(局部疾病严重程度较高)。其主要临床症状包括鼻塞(82.9%)、鼻涕(60.2%)、嗅觉减退(71.3%)、面部疼痛或满胀感(24.7%)、头痛(34.3%)、疲劳(50.0%)和咳嗽(21.5%),且嗅觉减退评分与患者的鼻塞、鼻涕症状评分显著相关。有学者认为 CRSwNP 患者早期若伴随炎症性的嗅觉损伤,即可作为组织嗜酸粒细胞浸润的指标,且可以使用口服抗生素和局部类固醇进行控制^[6-7]。然而,传导性的嗅觉障碍(息肉形成或中鼻甲息肉变)可能在严重的 CRSwNP 患者中更常见,这时常需要手术干预以改善嗅觉^[13]。

过敏状态是否与 CRSwNP 患者嗅觉减退有关

尚不清楚。虽然过敏状态在 CRSwNP 的发病机制中的作用已经讨论了多年,但关于过敏是否为 CRSwNP 的致病因素的潜在原因一直存在争议^[14]。我们前期的研究证实在过敏和非过敏的 CRSwNP 患者中存在不同的炎症反应特征(嗜酸粒细胞和非嗜酸粒细胞)^[9]。有学者提出组织中嗜酸粒细胞增多是 CRS 患者嗅觉损伤的预测因素之一,理论上,与无嗜酸粒细胞浸润组织相比,嗅裂上皮中的嗜酸粒细胞浸润可能导致更严重的感觉障碍。例如,White 等^[11]观察到中鼻甲息肉样变或者中鼻道独立的息肉样物与变应性鼻炎和过敏原测试阳性高度相关。因此,假设过敏性和非过敏性 CRSwNP 患者的嗅觉损伤可能存在差异。在这项研究中,我们确实发现过敏组的外周嗜酸粒细胞计数和比例明显高于非过敏组,证实过敏状态可引起外周血嗜酸粒细胞增多。然而,在过敏性和非过敏 CRSwNP 患者之间未观察到嗅觉障碍评分、鼻塞评分、鼻涕评分、面部疼痛或饱满度评分和头痛评分存在显著差异。同样,在过敏性和非过敏性 CRSwNP 患者之间未观察到总 CT 评分、筛窦 CT 评分、上颌窦 CT 评分的显著差异。上述情况可能因入组的 CRSwNP 患者症状较重,其中传导性的嗅觉功能障碍(息肉形成或中鼻甲息肉样变)是主要因素而造成,所以功能性鼻内镜手术可能成为改善嗅觉的手段。

鼻内镜手术可以有效改善 CRSwNP 患者的嗅觉障碍已被某些研究证实^[15-17],由嗜酸粒细胞炎症引起的嗅觉障碍通常表现为短期改善,随着手术后的推移而发生恶化,而非嗜酸粒细胞患者的嗅觉恢复则相对稳定^[15]。既往的临床经验表明,嗅觉障碍在 CRSwNP 患者中较 CRSsNP 患者更为严重,鼻内镜手术可以改善 CRSwNP 患者的嗅觉障碍,但是改善程度和有效时间存在个体差异。

为充分了解 CRSwNP 患者嗅觉障碍的影响因素,我们对入组患者进行了多变量逻辑回归分析,以评估嗅觉功能障碍的主要危险因素。本研究发现性别、过敏状态、吸烟、哮喘病史和手术史均非 CRSwNP 患者嗅觉功能障碍的危险因素。在鼻部症状中,CRSwNP 患者嗅觉功能障碍的唯一危险因素是鼻塞评分 ($OR = 1.306$; $95\% CI 1.154 \sim 1.478$)。在 CT 评分中,CRSwNP 患者嗅觉功能障碍的唯一危险因素是总 CT 评分 ($OR = 1.343$; $95\% CI 1.150 \sim 1.568$)。上述结果表明疾病严重程度及鼻腔阻塞程度对于 CRSwNP 患者的嗅觉障碍至关重要。因此,本研究结果认为外科手术干预对于改善病情较重的 CRSwNP 患者的鼻部症状、嗅觉以及生活质量方面具有积极意义。鼻内镜手术应关注鼻腔引流通道的建立,尽量去除嗅裂区的独立息肉及息肉样变,并告知患者术后持续进行药物治

疗的重要性。然而,本研究目前仍存在一些缺陷,例如缺乏对照组,样本量小等,所有这些设计缺陷都可能导致统计学偏差。因此,需要我们进一步扩大研究样本进行深入研究。

总而言之,本研究发现 CRSwNP 患者中伴随嗅觉障碍的患者比例较高,并且鼻塞评分和总 CT 评分是 CRSwNP 患者嗅觉功能障碍的风险因素。本研究结果表明,虽然过敏状态可能不会直接导致嗅觉损伤,但耳鼻咽喉科医生仍需更加关注 CRSwNP 患者的局部疾病的严重程度,配合鼻内镜手术治疗,以尽可能地改善患者的嗅觉功能和生活质量。

参考文献

- [1] FOKKENS W J, LUND V J, MULLOL J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists[J]. *Rhinology*, 2012, 50: 1—12.
- [2] AKDIS C A, BACHERT C, CINGI C, et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131: 1479—1490.
- [3] HSU J, PETERS A T. Pathophysiology of chronic rhinosinusitis with nasal polyp[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2011, 25: 285—290.
- [4] KOHLI P, NAIK A N, HARRUFF E E, et al. The prevalence of olfactory dysfunction in chronic rhinosinusitis[J]. *Laryngoscope*, 2017, 127: 309—320.
- [5] HIRSCH A G, STEWART W F, SUNDARESAN A S, et al. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample[J]. *Allergy*, 2017, 72: 274—281.
- [6] KERN R C. Chronic sinusitis and anosmia: pathologic changes in the olfactory mucosa[J]. *Laryngoscope*, 2000, 110: 1071—1077.
- [7] ISHITOYA J, SAKUMA Y, TSUKUDA M. Eosinophilic chronic rhinosinusitis in Japan[J]. *Allergol Int*, 2010, 59: 239—245.
- [8] HAO J, PANG Y T, WANG D Y. Diffuse mucosal inflammation in nasal polyps and adjacent middle turbinate[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006, 134: 267—275.
- [9] BA L, DU J, LIU F, et al. Distinct inflammatory profiles in atopic and nonatopic patients with chronic rhinosinusitis accompanied by nasal polyps in Western china[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2015, 7: 346—358.
- [10] HAMIZAN A W, CHRISTENSEN J M, EBENZER J, et al. Middle turbinate edema as a diagnostic marker of inhalant allergy[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2017, 7: 37—42.
- [11] WHITE L J, ROTELLA M R, DELGAUDIO J M. Polypoid changes of the middle turbinate as an indicator of atopic disease[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2014, 4: 376—380.
- [12] LUND V J, MACKAY I S. Staging in rhinosinusitis[J]. *Rhinology*, 1993, 31: 183—184.
- [13] KOHLI P, SCHLOSSER R J, STORCK K, et al. Olfactory cleft computed tomography analysis and olfaction in chronic rhinosinusitis[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2016, 30: 402—406.
- [14] HOUSER S M, KEEN K J. The role of allergy and smoking in chronic rhinosinusitis and polyposis[J]. *Laryngoscope*, 2008, 118: 1521—1527.
- [15] OKA H, TSUZUKI K, TAKEBAYASHI H, et al. Olfactory changes after endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2013, 40: 452—457.
- [16] DECONDE A S, MACE J C, ALT J A, et al. Comparative effectiveness of medical and surgical therapy on olfaction in chronic rhinosinusitis: a prospective, multi-institutional study[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2014, 4: 725—733.
- [17] KIM D H, KIM S W, HWANG S H, et al. Prognosis of Olfactory Dysfunction according to Etiology and Timing of Treatment[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2017, 156: 371—377.

(收稿日期: 2018-11-02)