

慢性鼻窦炎的内在型分型与治疗反应性的研究进展

于蕾¹ 许彤²

[关键词] 慢性鼻窦炎;内在型;治疗

doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2020.11.023

[中图分类号] R765.4 [文献标志码] A

Research progress on internal classification and treatment response of chronic rhinosinusitis

Summary Chronic rhinosinusitis(CRS) is one of the common upper airway disease, which is complex and heterogeneous. It is known that based on clinical observations, CRS phenotype has been classified into CRSwNP and CRSsNP. However, there is still not any uniform standard to differentiate CRS endotype. According to CRS phenotype. The clinical effect of CRS treatment is not satisfied, including bad effects and high recurrence rate because of unclear mechanism. Therefore, it is important to explore CRS endotype, which could help us to recognize the pathological mechanism of the disease and to obtain optimal therapies, in order to improve health quality and relieve social burden.

Key words chronic rhinosinusitis; endotype; therapy

慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)是鼻腔鼻窦慢性炎症性疾病,属于常见的上呼吸道疾病之一。根据欧洲 EPOS 2012^[1], CRS 定义为鼻腔和鼻窦持续超过 12 周的慢性炎症,其主要特征为鼻塞、流涕、伴发面部疼痛和肿胀,或是嗅觉的下降和丧失。据有关统计数据表明,全球范围内 CRS 的发病率日趋上升,其中欧洲和美国的发病率分别高达 11% 和 12%^[2-3],一项以国际标准化问卷进行访谈的多中心研究显示,我国的 CRS 发病率为 8%^[4]。CRS 是一种异质性的鼻腔及鼻窦黏膜的慢性炎症性疾病,目前主要从临床表型和内在型 2 个方面进行更精细的分类。现在国际上公认将 CRS 分为 2 种临床表型:根据临床症状及专科检查是否有鼻腔息肉,可分为 CRS 不伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis without nasal polyps, CRSsNP)和 CRS 伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)^[5],两者的临床特征及免疫学发病机制都不同。关于 CRS 内在型的分型,目前国内外尚无统一标准,但围绕 CRS 的炎症内在型进行的研究较多。在临床上,鼻科医师主要是根据不同的临床表型制定不同的治疗方案。目前总体看来 CRS 的疗效尚可,但因其具有高度异质性和病理机制的复杂性,CRS 仍具有较高的复发率及难治性。Bachert^[6]通过长达 12 年的随访研究发现,CRSwNP 术后复发率高达 80%,其高复发率不仅严重影响 CRS 患者的生活质量,降低学习、工作效率,同时,还给社会医疗带来了沉重的经济负担,因此对 CRS 进行更为精准的亚型分类的研究显得尤为迫

切。随着对 CRS 内在型逐渐深入的理解及生物免疫制剂的发展,多项随机双盲对照研究表明,生物制剂 Dupilumab 单抗、Mepolizumab 单抗或 Omalizumab 单抗对 2 型 T 辅助细胞(type 2 T helper cell, Th2)型患者效果更佳^[7-9]; Alsharif 等^[10]对严重程度 Th2 型的 CRS 患者行“Reboot”手术,并通过随访患者术后的恢复情况进行回顾性研究,结果显示该术式的复发率和复发时间显著低于功能性内镜鼻窦手术(functional endoscopic sinus surgery, FESS)和部分 Reboot 术式;以 CRS 内在型为指引选择治疗方式及手术方案有助于促进 CRS 的精准诊疗。CRS 的内在型分类将为针对不同亚型制定不同的治疗方案提供依据,帮助临床医师通过患者的个体化治疗来降低 CRS 的复发率,提高术后生活质量。

1 CRS 的内在型

内在型概念由 Anderson^[11]首次提出,他指出内在型是建立在细胞、分子和免疫机制基础上的功能学和病理学的疾病亚型,是指特定的人群具有一些共同的生物学特征。CRS 具有高度异质性,从表型的角度不能完全解释 CRS 的发病机制,因此引出“CRS 内在型”这一概念。CRS 内在型是指通过发病机制中生物标记物来区分 CRS 患者的亚型,涉及到多层面的病理机制的研究,包括鼻黏膜上皮屏障及其分泌的上皮源性细胞因子、鼻腔鼻窦组织的重塑、CRS 间质浸润的免疫细胞和炎症细胞及这些细胞所分泌的 IgE、化学递质和补体等。

目前,国内外学者对 CRS 的内在型分型逐渐重视,但是关于内在型如何划分尚无统一标准,目前的研究主要是基于 CRS 患者黏膜或血清中表达的具有代表性的生物标记物(biomarkers 和 bio-

¹威海市立医院耳鼻咽喉头颈外科(山东威海,264200)

²青岛市第三人民医院耳鼻咽喉头颈外科

通信作者:于蕾, E-mail:18669338218@163.com

logics)进而分类^[12];较多学者对 CRS 内在型的研究主要围绕不同的炎性内在型,炎性内在型是指以一种特殊的分子或细胞通过独特的病理机制将 CRS 进行区分的一种亚型。

Bachert 等^[13]首次提出与分化炎症发病机制相关的 CRS 内在型,并将其引入 CRS 的治疗管理中;随后,Bachert 团队的 Tomassen 等^[14]于 2016 年第 1 次不依赖于 CRS 表型,以免疫标志物为标准将 CRS 进行内在型分型,采用聚类方法根据鼻黏膜组织表达的 14 种分子标记物的表达水平不同进而采用聚类方法对 CRS 进行了分型,根据 CRS 局部组织中 IL-5、ECP、IgE 和白蛋白的表达水平,分为非 Th2 型、Th2 型及重度 Th2 型 3 种炎性亚型。由此,关于 CRS 内在型的研究逐渐引起重视,可依据不同的递质、炎性因子或是炎性细胞进行更深入的研究。Jonstam 等^[15-16]基于 CRS 患者表达的细胞因子和递质水平也将 CRS 分为 3 种内在型:①非 Th2 型,其中大部分为 CRSsNP,合并哮喘的发病率<10%;②中等程度 Th2 型,其中 40%为 CRSsNP,60%为 CRSwNP,合并哮喘的发病率为 10%~40%;③严重程度 Th2 型,其中大部分患者为 CRSwNP,合并哮喘的发病率为 40%~70%,典型特征为组织中 IgE 及 SE-IgE 高表达。

Liao 等^[17]通过分析 246 例 CRS 患者鼻黏膜组织中炎性细胞因子的表达水平,将其分为 7 类:①以 Th2 反应为主的嗜酸性 CRSwNP 患者有重度的临床症状;②炎症反应轻的变应性 CRS 患者中 CRSsNP 患者居多;③中性粒细胞性 CRS 患者大部分为 CRSwNP 患者,且年龄较大;④炎症反应轻的青年男性 CRS 患者黏膜 IgG3 呈高表达;⑤ CRS 患者伴 IL-10 高表达;⑥ CRSwNP 患者病史较长,且伴有中度的中性粒细胞性浸润,有鼻窦手术病史;⑦炎症程度较轻的 CRS 患者。

目前,CRS 内在型分型的研究尚不充分,但是内在型的观点已逐渐被重视和接受,由于同一气道同一疾病的理念,哮喘的分型和预后分析对于未来 CRSwNP 的分型和预后分析具有重要提示意义,例如,有学者认为可以将血清中 sIgE 水平和 IgG 水平作为 CRS 的内在型分类标准^[18]。建立更合理的 CRS 内在型分型以进一步阐明其发病机制,一方面可以为临床提供科学的分型诊断标准,同时也为选择个体化和靶向性的治疗措施提供依据,有助于更深刻地认识 CRS 的异质性,进而为未来可能应用于临床的生物治疗(如抗细胞因子)提供靶点。

2 治疗策略

CRS 的治疗策略主要是手术方式和药物方式,包括鼻内镜手术、鼻腔冲洗、糖皮质激素及抗生素药物治疗等。CRS 的药物治疗主要涉及糖皮质激素、大环内酯类药物、抗生素药物及抗组胺药物、抗

白三烯药物等;手术治疗在常规术式的基础上,鼻内镜手术也在向根治和保守两个不同的方向拓展,从经典的鼻内镜下鼻窦开放术至扩大性鼻窦开放术,到现在提出的“reboot”术式^[9]。Alsharif 等^[10]报道 Th2 类型 CRSwNP 患者随访 30 个月,reboot 术式能显著降低患者的复发率,提示 reboot 术式可能对 Th2 类型的炎性内在型患者的治疗效果较好。

目前,临床上 CRS 的治疗策略主要基于 CRS 的表型进行分类,根据欧洲 EPOS 2012^[11]和中国 CRS 诊疗指南(2012,昆明)^[19];对 CRSwNP 的治疗方案是以糖皮质激素为核心的内科治疗和以 FESS 为核心的外科治疗;而 CRSsNP 的治疗方案主要是使用鼻喷激素、生理盐水灌洗及大环内酯类药物,必要时结合鼻内镜手术^[20]。

随着对 CRS 发病机制研究的不断深入,治疗方式亦呈现多样性。生物制剂(biologics)的研究越来越深入,有学者发现生物制剂对 CRS 具有治疗作用,生物制剂可缩小息肉体积,改善患者鼻腔通气功能^[21]。生物制剂的不断研究与 CRS 的精准分型息息相关,只有寻找到精准的作用靶点,才能发挥生物制剂的最大作用。例如,Bachert 等^[22]发现 Dupilumab 作为一种人源化的 IgG4 抗体,对某些激素耐受的 CRS 的治疗效果好,可以明显提高患者的生活质量。这种具有针对性的治疗方案对改善 CRS 患者生活质量具有重要意义。

随着不断的研究,遵循“同一气道,同一疾病”的原则,应用于不同哮喘亚型的生物制剂将有可能应用于不同炎性内在型的 CRS 患者,随着内在型研究的深入,治疗方式也日趋多样化,临床可选择的治疗方式也日益增多。

3 内型研究与治疗反应性

目前,CRS 的亚型分为表型和内在型,CRS 的治疗反应性是临床鼻科医生关注的重点,大量研究表明内在型的分类与治疗反应性密切相关。现阶段 CRS 的疗效评定主要依靠主观评价和客观评价 2 个方面,主观评价采用视觉模拟量表(VAS)或鼻腔鼻窦结局测试 22 条(SNOT-22)评分法,客观评价推荐采用鼻内镜检查 Lund-Kennedy 评分法和鼻窦 CT 检查 Lund-Mackay 评分法^[23-24]。

CRS 的治疗反应性不同的原因主要包括以下 2 个方面:①患者群体数量过多;②对 CRS 患者的分型并不细化^[25]。现阶段临床上的 CRS 药物治疗主要是糖皮质激素和抗生素,其药理机制都是抗炎作用。不同分型 CRS 的免疫病理生理发病机制不同,加上药物治疗缺乏多样性,以致临床医师对 CRS 患者所制定的治疗方案并不是基于明确的发病机制,除了常规激素及抗生素药物和 FESS 治疗外,无更多选择。CRS 具有高度异质性,其多样的

内在免疫学发病机制可影响手术治疗和药物治疗的敏感性,而现阶段基于临床表型的手术联合糖皮质激素治疗无法真正有效解决不同免疫学内型导致的治疗转归的差异。

目前,对 CRS 患者的治疗方式的选择主要从指南,根据表型分型进行治疗,Fokkens 等^[26]发现无论是对 CRSwNP 还是 CRSsNP,治愈率均 < 50%;Baguley 等^[27]调查表明,指南推荐的 CRSwNP 及 CRSsNP 的治疗方案对 38%~51% 的 CRS 患者疗效较差。通过对比较多的调查结果发现,仅仅依据临床表型决定患者的治疗方式,治疗反应性并不理想。

随着对 CRS 内在型的不断深入研究,笔者发现对内在型进行区分不仅可以加强对精准治疗的认知,还可以预测患者的治疗反应性。例如,Gevaert 等^[28-29]对 CRSwNP 患者应用 Reslizumab 治疗,Reslizumab 是 IL-5 抗体,50% 的患者对该治疗方式有效,还检测到该类患者的鼻分泌物中 IL-5 > 40 pg/mL;Pinto 等^[30]对 CRS 患者进行 Omalizumab 单抗治疗,因未对患者的亚型进行区分,导致 Omalizumab 单抗治疗组与安慰剂组的疗效未见明显差异。Alsharif 等^[18]发现鼻黏膜组织以 Th2 炎症反应为主的 CRSwNP 的患者,进行经典鼻内镜术式的患者术后复发率为 45%,部分行 Reboot 术式的复发率为 17%,全部行 Reboot 术式的复发率为 8%。Bachert 等^[22]研究发现,对鼻喷激素耐受的 CRSwNP 患者,将 IL-4-受体 Dupilumab 与糠塞诺米松联合用药对该类患者的健康生活质量有很大的提高,经过 16 周的联合用药治疗后,通过 SNOT-22、SF-36 及 EQ-5D VAS 等评分,中度至重度的患者(VAS > 3~10)生活质量明显改善。上述研究表明,CRS 炎症内在型分型对指导个体精准治疗和提高治疗反应性具有较为重要的作用。

CRS 患者黏膜组织的炎症细胞表达的分型对治疗反应性也有一定的预测作用,例如,嗜酸粒细胞表型的划分能很好地预测 CRSwNP 手术的疗效和复发率^[31],嗜酸性细胞型 CRS 对糖皮质激素的疗效优于非嗜酸粒细胞型 CRS。Adnane 等^[32]对 113 例难治性 CRS 患者依据黏膜中嗜酸粒细胞表达水平进行聚类分析,术后随访 12 个月,以 SNOT-22 作为评判治疗标准,发现黏膜嗜酸粒细胞较多的亚型组评分明显高于嗜酸粒细胞阴性组,提示术后疗效较差^[31]。Luo 等^[33]对 CRS 患者鼻内镜术后 3 年进行随访,患者术后复发率明显不同,嗜酸粒细胞型的复发率高达 99%,而浆细胞型的复发率为 7%,淋巴细胞型复发率为 6%,混合型中性粒细胞型的复发率为 46%,混合型细胞的复发率为 75%。

综上可见,基于对 CRS 患者进行内在型的分

型,有助于针对不同亚型的患者制定针对性个体化的治疗方案,促进 CRS 精准治疗的发展。CRS 分型与治疗反应性的关系密切,明确的分型可以指导医师术前合理选择治疗方案,为术前预判疗效和有的放矢地采取针对性围手术期干预措施提供依据,还能在术前指导患者自我评估、了解病情,帮助患者渡过围手术期的心理困难时期,进而提高患者依从性,提高疗效。CRS 内在型分型的重要性不言而喻,合理的生物标记物的选择对精准分型尤为重要,但是目前缺乏 CRS 明确分型的生物学标记物。Akdis 等^[34]建议寻找较好定义 CRS 免疫内型的外周循环生物标志物,合理的生物标记物的选择对精准分型尤为重要。已有研究发现,是否合并哮喘、既往是否有手术史及组织和血液中的炎性细胞和炎性因子可作为预测 CRS 复发的标志^[35]。因此,需要对 CRS 分型进行更多的研究,发现实用、可操作、可重复、有意义的生物学标记物来作为指标,评估 CRS 患者的气道炎症、病情的严重程度,从而指导临床选择针对性治疗和对其预后的评判。

参考文献

- [1] Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists [J]. *Rhinology*, 2012, 50(1): 1-12.
- [2] Fokkens W, Lund V, Mullol J, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007 [J]. *Rhinol Suppl*, 2007, 20: 1-136.
- [3] Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, et al. Clinical practice guideline (update): Adult Sinusitis Executive Summary [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015, 152(4): 598-609.
- [4] Shi JB, Fu QL, Zhang H, et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis: results from a cross-sectional survey in seven Chinese cities [J]. *Allergy*, 2015, 70(5): 533-539.
- [5] Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches [J]. *Nat Med*, 2012, 18(5): 716-725.
- [6] Bachert C. Innovative therapeutic targets in chronic sinusitis with nasal polyps [J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2016, 82(3): 251-252.
- [7] Bachert C, Gevaert P, Hellings P. Biotherapeutics in Chronic Rhinosinusitis with and without Nasal Polyps [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2017, 5(6): 1512-1516.
- [8] Kim DW, Cho SH. Emerging Endotypes of Chronic Rhinosinusitis and Its Application to Precision Medicine [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2017, 9(4): 299-306.
- [9] Bachert C, Zhang N, Hellings PW, et al. Endotype-driven care pathways in patients with chronic rhinosinusitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(5):

- 1543—1551.
- [10] Alsharif S, Jonstam K, van Zele T, et al. Endoscopic Sinus Surgery for Type-2 CRS wNP: An Endotype-Based Retrospective Study[J]. *Laryngoscope*, 2019, 129(6):1286—1292.
- [11] Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease[J]. *Lancet*, 2008, 372(9643):1107—1119.
- [12] Van Zele T, Holtappels G, Gevaert P, et al. Differences in initial immunoprofiles between recurrent and nonrecurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2014, 28(3):192—198.
- [13] Bachert C, Zhang N, van Zele T, et al. Chronic rhinosinusitis: from one disease to different phenotypes. Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology, 2012, 23(Suppl 22):2—4.
- [14] Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(5):1449—1456. e4.
- [15] 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(6):1705—1708. e3.
- [16] Maxfield AZ, Landegger LD, Brook CD, et al. Periostin as a Biomarker for Nasal Polyps in Chronic Rhinosinusitis[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2018, 158(1):181—186.
- [17] Liao B, Liu JX, Li ZY, et al. Multidimensional endotypes of chronic rhinosinusitis and their association with treatment outcomes[J]. *Allergy*, 2018, 73(7):1459—1469.
- [18] Stewart AE, Hunsaker DH. Fungus-specific IgG and IgE in allergic fungal rhinosinusitis[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2002, 127(4):324—332.
- [19] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2012年, 昆明)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2013, 48(2):92—94.
- [20] Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, Smith TL, Alt JA, Baroody FM, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. International forum of allergy & rhinology 2016, 6(Suppl 1):S22—209.
- [21] Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, et al. Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA*, 2016, 315(5):469—479.
- [22] Bachert C, Hellings PW, Mullol J, et al. Dupilumab improves health-related quality of life in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis[J]. *Allergy*, 2020, 75(1):148—157.
- [23] Lund VJ, Kennedy DW. Quantification for staging sinusitis. The Staging and Therapy Group[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*, 1995, 167:17—21.
- [24] Lund VJ, Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis. *Otolaryngology—head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 1997, 117(3 Pt 2):S35—40.
- [25] 张罗. 展望慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉的精准治疗[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 52(2):81—84.
- [26] Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl*. 2012 Mar; 23: 3 p preceding table of contents, 1—298.
- [27] Baguley C, Brownlow A, Yeung K, et al. The fate of chronic rhinosinusitis sufferers after maximal medical therapy[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2014, 4(7):525—532.
- [28] Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 118(5):1133—1141.
- [29] Gevaert P, Calus L, Van Zele T, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(1):110—116. e1.
- [30] Pinto JM, Mehta N, DiTineo M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anti-IgE for chronic rhinosinusitis[J]. *Rhinology*, 2010, 48(3):318—324.
- [31] 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(5):350—356.
- [32] Adnane C, Adouly T, Khallouk A, et al. Using preoperative unsupervised cluster analysis of chronic rhinosinusitis to inform patient decision and endoscopic sinus surgery outcome[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2017, 274(2):879—885.
- [33] Lou H, Meng Y, Piao Y, et al. Cellular phenotyping of chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Rhinology*, 2016, 54(2):150—159.
- [34] Akdis CA, 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(6):1479—1490.
- [35] Nakayama T, Asaka D, Kanaya H, et al. Prognostic factors for recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2016, 43(6):641—647.