

B细胞活化因子在慢性鼻窦炎伴鼻息肉的诊断及分型中的应用价值

陈炜¹ 王璐² 谢斌³ 谢邵兵⁴ 王凤君⁴

[摘要] 目的:探讨慢性鼻窦炎伴鼻息肉(CRSwNP)患者血清B细胞活化因子(BAFF)水平变化及在息肉组织分型中的应用价值。方法:选取40例健康志愿者(对照组)和77例CRSwNP患者作为研究对象,并根据术后组织病理切片中嗜酸粒细胞浸润比例将CRSwNP分为非嗜酸性CRSwNP组(neCRSwNP组, $n=40$)和嗜酸性CRSwNP组(eCRSwNP组, $n=37$)。收集所有被纳入者的血清,通过ELISA检测血清BAFF水平,并探讨其与患者临床指标的联系。通过受试者工作曲线(ROC)和多因素Logistic回归评估血清BAFF在eCRSwNP判定中的应用价值。结果:CRSwNP组患者血清BAFF浓度为 (1.2 ± 0.4) ng/mL,高于对照组的 (0.8 ± 0.3) ng/mL,此外,eCRSwNP组血清BAFF浓度为 (1.3 ± 0.5) ng/mL,高于neCRSwNP组的 (1.1 ± 0.2) ng/mL,且两组均高于对照组水平,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。CRSwNP患者血清BAFF浓度与组织嗜酸粒细胞浸润比例($r=0.629, P < 0.001$)和数量($r=0.563, P < 0.001$)、外周血嗜酸粒细胞比例($r=0.411, P=0.002$)和数量($r=0.501, P < 0.001$)以及血清总IgE均呈正相关($r=0.178, P=0.021$)。多因素Logistic回归显示血清BAFF浓度是CRSwNP分型的相关因素($OR=3.652, P=0.001$)。ROC分析结果显示,血清BAFF浓度对eCRSwNP的判定具有较好的预测价值($AUC=0.885$)。结论:CRSwNP患者血清BAFF浓度升高且与组织嗜酸性炎症程度相关,术前检测血清BAFF水平可能有助于早期判定CRSwNP组织亚型。

[关键词] 鼻窦炎;鼻息肉;B细胞活化因子;嗜酸粒细胞

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2021.10.005

[中图分类号] R765.4;R765.25 **[文献标志码]** A

The role of serum B cell activation factor in the diagnosis and phenotypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps

CHEN Wei¹ WANG Lu² XIE Bin³ XIE Shaobing⁴ WANG Fengjun⁴

(¹Department of Pathology, Hunan Provincial Maternal and Child Health Care Hospital, Changsha, 410008, China; ²Health Management Center, Xiangya Hospital of Central South University; ³Department of Pathology, Xiangya Hospital of Central South University; ⁴Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Xiangya Hospital of Central South University)

Corresponding author: CHEN Wei, E-mail: 870891112@qq.com

Abstract Objective: To investigate the changes of serum B cell activating factor(BAFF) levels in chronic rhinosinusitis with nasal polyps(CRSwNP) patients and its predictive value in phenotypes. **Methods:** Forty healthy volunteers(control group) and 77 patients with CRSwNP were recruited in the present study, all CRSwNP patients were divided into eosinophilic(neCRSwNP group, $n=40$) and non-eosinophilic(eCRSwNP group, $n=37$) according to the degree of eosinophil infiltration in postoperative histological sections. Serum samples were collected from all subjects, and serum BAFF levels were detected by ELISA, and the relationships between BAFF levels and clinical variables were evaluated. The predictive value of serum BAFF in distinguishing eCRSwNP was evaluated by receiver operating curve(ROC) and Logistic regression. **Results:** BAFF concentrations in the serum of CRSwNP patients were (1.2 ± 0.4) ng/mL, which were higher than control group($[0.8 \pm 0.3]$ ng/mL). In addition, serum BAFF levels in eCRSwNP group were (1.3 ± 0.5) ng/mL, which were higher than neCRSwNP group ($[1.1 \pm 0.2]$ ng/mL), and both groups were higher than control group($P < 0.05$). The elevated serum BAFF levels in CRSwNP patients were positively correlated with the tissue eosinophil percentage($r=0.629, P < 0.001$) and counts($r=0.563, P < 0.001$), peripheral blood eosinophil percentage($r=0.411, P=0.002$) and counts($r=0.501, P < 0.001$), and serum total IgE($r=0.178, P=0.021$). Multivariate Logistic regression showed that serum BAFF level was an independent factor associated with CRSwNP phenotypes($OR=3.652, P=0.001$). ROC analysis suggested that serum BAFF exhibited a good predictive value for eCRSwNP($AUC=0.885$). **Conclusion:**

¹湖南省妇幼保健院病理科(长沙,410008)

²中南大学湘雅医院健康管理中心

³中南大学湘雅医院病理科

⁴中南大学湘雅医院耳鼻咽喉头颈外科

通信作者:陈炜,E-mail:870891112@qq.com

Serum BAFF levels were increased in CRSwNP patients and associated with the degree of systemic and polyp eosinophilic inflammation. Preoperative evaluation of serum BAFF level maybe clinically meaningful for distinguishing CRSwNP phenotypes.

Key words sinusitis; nasal polyps; B cell activating factor; eosinophil

慢性鼻窦炎伴鼻息肉 (chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP) 是多种炎性细胞参与并累及鼻腔和鼻窦黏膜的慢性炎性疾病,是耳鼻咽喉科最常见的疾病之一^[1-2]。CRSwNP 具有高度的异质性,国内外学者根据息肉组织嗜酸粒细胞浸润程度将其分为嗜酸性 CRSwNP (eCRSwNP) 和非嗜酸性 CRSwNP (neCRSwNP)^[3]。既往研究普遍认为 eCRSwNP 和 neCRSwNP 具有截然不同的临床特征、糖皮质激素敏感性、预后及术后复发率^[4]。因此,早期对 CRSwNP 进行组织分型将有助于制定个体化治疗策略。目前,病理组织学检查计算嗜酸粒细胞浸润比例是区分 neCRSwNP 和 eCRSwNP 的金标准,但该方式存在较大的主观性,且不适用于接受药物治疗的患者^[5]。因此,探索简单、无创且具有较高灵敏度和特异度的方法或生物指标对 CRSwNP 进行组织分型尤为重要。

B 细胞活化因子 (B cell activation factor, BAFF) 是肿瘤坏死因子超家族成员之一,主要由巨噬细胞、树突状细胞、单核细胞和中性粒细胞分泌,是促进 B 细胞活化、增殖和分化的关键细胞因子^[6-7]。既往研究发现 BAFF 具有多种生物学功能,包括促进 B 细胞释放免疫球蛋白及嗜酸粒细胞的活化和迁移,在多种炎性疾病和自身免疫性疾病的发生及发展中扮演重要角色,如炎症肠病^[8]、皮炎^[9]和类风湿性关节炎^[6]等。近期有研究发现在 CRSwNP 和 CRSwNP 患者鼻窦黏膜和息肉组织内 BAFF 表达明显上调,且伴随组织内 B 细胞积聚^[10]。这些发现提示 BAFF 在 CRSwNP 的疾病发生中具有重要作用。本研究探讨 BAFF 在 CRSwNP 的诊断及分型中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2020 年 9 月—2020 年 12 月在中南大学湘雅医院耳鼻咽喉头颈外科住院治疗的 77 例 CRSwNP 患者,同时在健康管理中心招募 40 例年龄和性别匹配的健康志愿者作为对照组。收集相关临床资料,包括年龄、性别、变应性鼻炎和哮喘伴发比例、外周嗜酸粒细胞数量和比例、血清总 IgE 浓度、病程、鼻部症状的视觉模拟量表评分 (visual analog scale, VAS)、Lund-Mackay 评分和 Lund-Kennedy 评分等。CRSwNP 的诊断标准参照中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南 (2018)^[1],并结合患者的临床症状、鼻内镜检查和鼻腔鼻窦 CT 检查结果。排除标准:①真菌性鼻窦炎、后鼻孔息肉、鼻窦

囊肿、阿司匹林三联征和急性呼吸道感染;②其他炎性疾病、自身免疫性疾病和免疫缺陷类疾病;③严重的基础疾病或严重的心脑血管器质性疾病;④鼻腔鼻窦肿瘤;⑤近 1 个月内使用过抗生素、类固醇激素、抗组胺药和白三烯受体拮抗剂等;⑥年龄 <18 岁或 >70 岁。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者均知情并签署同意书。

1.2 eCRSwNP 和 neCRSwNP 的诊断

术中取患者鼻息肉组织置于 10% 甲醛溶液中固定,石蜡包埋,切片后苏木精-伊红染色进行组织学评估。所有标本均在湘雅医院病理科实验室采用相同的病理组织学技术进行处理。由两名对临床资料不知情的病理科医师在高倍镜下 (400 倍) 下选取任意 5 个视野,对嗜酸粒细胞和炎性细胞进行统计并取平均值,计算嗜酸粒细胞数量占炎性细胞总数的百分比。当组织中嗜酸粒细胞比例 >10% 时诊断为 eCRSwNP, ≤10% 时诊断为 neCRSwNP^[11]。

1.3 血清标本收集及 BAFF 浓度检测

采集被纳入研究对象空腹血 5 mL 并置于室温下静置 2 h,随后在 4 °C 条件下 800 r/min 离心 5 min,吸取上清液转至 15 mL 离心管中,3000 r/min 再离心 5 min,吸取上清液分装至 1.5 mL EP 管中,置于 -80 °C 冰箱中保存备用。将前期收集好的血清标本在室温下解冻,使用商品化的 ELISA 检测试剂盒按照说明书步骤检测血清标本内的 BAFF 浓度。所有检测孔均设立复孔以提高检测精准度。

1.4 统计学分析

不符合正态分布的连续变量采用中位数和四分位数表示,两组间对比采用 Mann-Whitney *U*,三组间对比采用 Kruskal-Wallis *H* 检验。分类变量采用数值和百分数表示,组间比较采用卡方检验。使用 Spearman 相关性分析探讨血清 BAFF 浓度与临床指标间的相关性。采用受试者工作曲线 (ROC 曲线) 分析血清 BAFF 等临床指标对 eCRSwNP 的预测诊断价值,并以约登指数确定最佳临界值。Logistic 回归模型探讨临床变量及血清 BAFF 浓度与 CRSwNP 的相关性。所有统计学分析和绘图均在 SPSS 23.0 和 GraphPad Prism 7.0 软件上完成。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

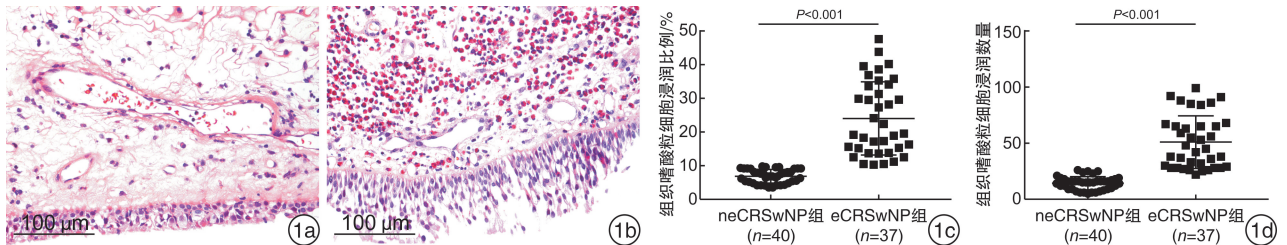
2 结果

2.1 三组研究对象的一般临床资料对比

所有 CRSwNP 患者经病理组织评估后,40 例

纳入 neCRSwNP 组,37 例纳入 eCRSwNP 组。两组患者的典型组织病理改变见图 1,eCRSwNP 组中组织嗜酸粒细胞数量和比例均高于 neCRSwNP 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。eCRSwNP 组中变应性鼻炎和哮喘伴发率、外周血嗜酸粒细胞数量和比例明显高于 neCRSwNP 组和对照组,差异

有统计学意义($P < 0.05$),而三组间年龄和性别差异无统计学意义($P > 0.05$)。eCRSwNP 组中血清总 IgE 浓度明显高于 neCRSwNP 组水平,差异有统计学意义($P < 0.05$);而两组间病程、VAS 评分、Lund-Mackay 评分和 Lund-Kennedy 评分差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。



1a:neCRSwNP 组织内可见少量嗜酸粒细胞和淋巴细胞浸润;1b:eCRSwNP 组织内可见大量嗜酸粒细胞浸润;1c、1d:eCRSwNP 组中组织嗜酸粒细胞浸润比例和数量明显高于 neCRSwNP 组。

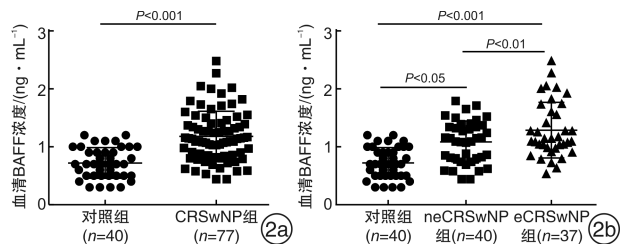
图 1 neCRSwNP 和 eCRSwNP 典型的组织病理结果及嗜酸粒细胞浸润程度比较

表 1 三组研究对象的临床资料比较

临床指标	对照组	neCRSwNP 组	eCRSwNP 组	P
例数	40	40	37	
年龄/岁	39.0(29.0,46.0)	41.0(32.0,52.0)	43.0(35.0,54.0)	0.358
男/女	23/17	25/15	21/16	0.854
变应性鼻炎/例(%)	0(0)	3(7.5)	7(18.9)	0.012
哮喘/例(%)	0(0)	3(7.5)	9(24.3)	0.002
外周血嗜酸粒细胞数量/($\times 10^6 \cdot L^{-1}$)	109.6(69.8,193.3)	187.8(109.1,266.7)	284.2(187.5,368.0)	0.001
外周血嗜酸粒细胞比例/%	1.7(1.1,2.5)	2.3(1.5,2.8)	3.8(2.4,5.0)	0.001
血清总 IgE 浓度/(IU $\cdot mL^{-1}$)	—	74.0(42.1,102.7)	133.2(79.8,175.2)	0.001
病程/年	—	4.0(2.0,5.0)	4.0(3.0,5.0)	0.816
VAS 评分	—	6.0(4.0,8.0)	5.0(4.0,7.0)	0.798
Lund-Mackay 评分	—	18.0(13.0,21.0)	19.0(14.0,22.0)	0.519
Lund-Kennedy 评分	—	9.0(7.0,12.0)	9.0(7.0,11.0)	0.902

2.2 CRSwNP 患者血清 BAFF 浓度及与临床指标的联系

如图 2 所示,CRSwNP 患者血清 BAFF 浓度为(1.2 ± 0.4) ng/mL,高于对照组的(0.8 ± 0.3) ng/mL,此外,eCRSwNP 组血清 BAFF 浓度为(1.3 ± 0.5) ng/mL,高于 neCRSwNP 组的(1.1 ± 0.2) ng/mL,且两组均高于对照组水平,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Spearman 相关性分析结果显示,CRSwNP 患者血清 BAFF 浓度与组织嗜酸粒细胞浸润比例($r = 0.629, P < 0.001$)和数量($r = 0.563, P < 0.001$)、外周血嗜酸粒细胞比例($r = 0.411, P = 0.002$)和数量($r = 0.501, P < 0.001$)以及血清总 IgE 均呈正相关($r = 0.178, P = 0.021$),而与 VAS 评分、Lund-Mackay 评分和 Lund-Kennedy 无明显相关性($P > 0.05$),见图 3。



2a:CRSwNP 组患者血清 BAFF 浓度高于对照组;2b:eCRSwNP 组患者血清 BAFF 浓度高于 neCRSwNP 组和对照组。

图 2 CRSwNP 组和对照组血清 BAFF 浓度比较

2.3 血清 BAFF 浓度预测 eCRSwNP 的应用价值评估

将表 1 具有统计学差异的指标及血清 BAFF 浓度纳入二元 Logistic 回归分析,结果显示外周血嗜酸粒细胞数量及比例、血清总 IgE 浓度和血清

BAFF 浓度与 CRSwNP 的组织分型有关(表 2)。在 Logistic 回归结果的基础上,进一步将与 CRSwNP 组织分型相关的外周血嗜酸粒细胞数量及比例、血清总 IgE 浓度和血清 BAFF 浓度纳入 ROC 分析,发

现血清 BAFF 在判定 eCRSwNP 中表现出较好的预测价值,AUC 为 0.885,灵敏度为 0.973,特异度为 0.725,预测能力显著高于外周血嗜酸粒细胞数量及比例和血清总 IgE 浓度,详见图 4 和表 3。

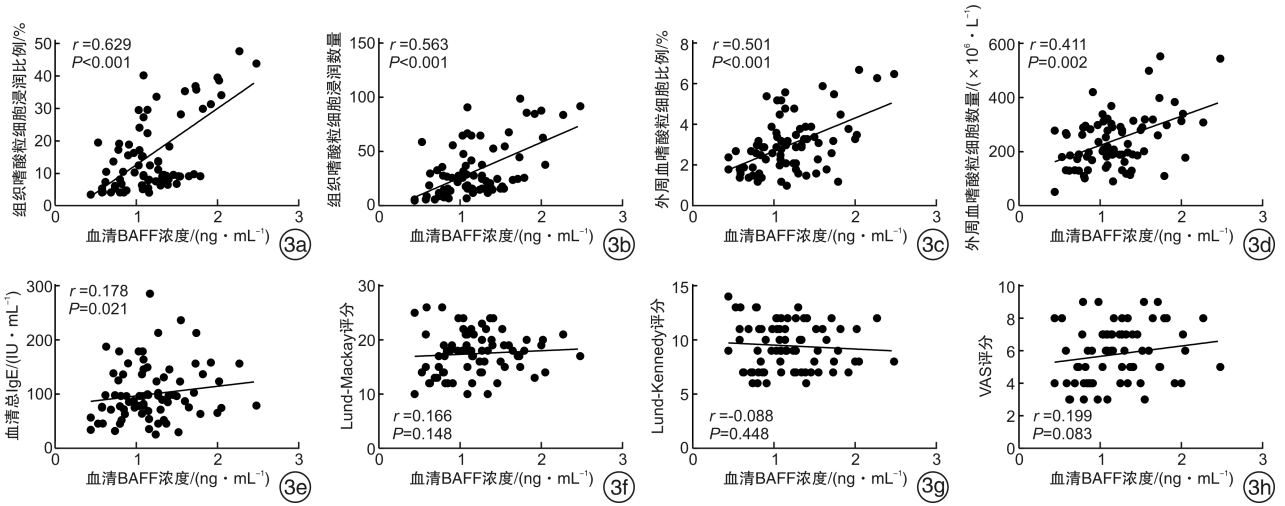


图 3 CRSwNP 患者血清 BAFF 浓度与组织嗜酸粒细胞比例(3a)和数量(3b)、外周血嗜酸粒细胞比例(3c)和数量(3d)、血清总 IgE(3e)、Lund-Mackay 评分(3f)、Lund-Kennedy 评分(3g)和 VAS 评分(3h)的相关性

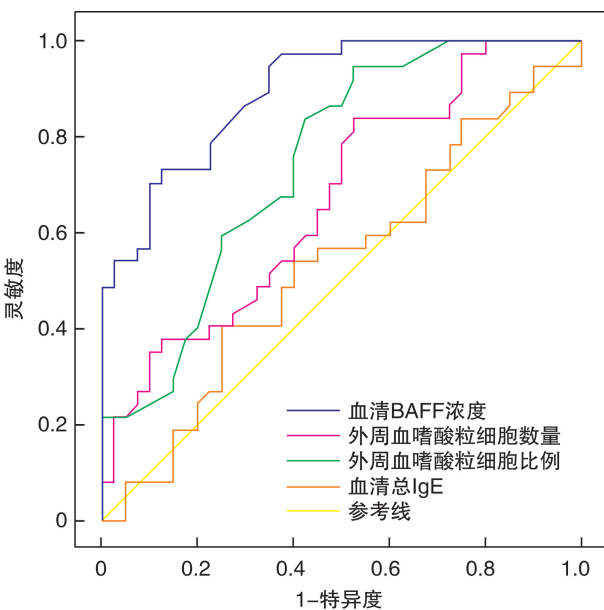
表 2 与 CRSwNP 组织分型相关临床变量的多因素 Logistic 回归分析

临床变量	OR	95%CI	P
变应性鼻炎	1.736	0.917~2.936	0.231
哮喘	2.469	0.938~4.032	0.086
外周血嗜酸粒细胞数量	1.989	1.145~3.077	0.036
外周血嗜酸粒细胞比例	2.415	1.327~3.698	0.010
血清总 IgE 浓度	1.386	1.084~2.358	0.049
血清 BAFF 浓度	3.652	1.732~5.944	0.001

3 讨论

本研究中我们发现 CRSwNP 血清 BAFF 浓度相对于对照组明显升高,且 eCRSwNP 组浓度高于 neCRSwNP 组。此外,CRSwNP 血清 BAFF 浓度与组织嗜酸粒细胞浸润比例及数量、外周血嗜酸粒细胞比例及数量和血清总 IgE 呈正相关,Logistic 回归和 ROC 分析证实血清 BAFF 浓度与 CRSwNP 的组织分型明显相关,且表现出较好的预测能力。这些研究结果均提示血清 BAFF 可能是一种有效且准确客观的生物指标用于诊断和区分 eCRSwNP 与 neCRSwNP,并能客观地反映组织内嗜酸性炎症的严重程度。

BAFF 作为一种具有多项生物学功能的细胞因子,不仅是 B 细胞功能调控的关键分子,也参与了嗜酸粒细胞的活化和迁移及巨噬细胞的极化等^[12-13]。前期研究发现,外周血 BAFF 浓度异常与多种炎症疾病及自身免疫性疾病的发生进展密切相关^[14-15]。Matsushita 等^[9]研究发现,皮炎患者血清 BAFF 浓度明显高于正常对照,且较高浓度的 BAFF 与并发间质性肺疾病相关。在另一项研究中,研究者发现克罗恩病患者血清中 BAFF 浓度明显升高,并发现血清 BAFF 浓度能较好地预测该类患者接受利普单抗的疗效^[14]。Wang 等^[16]研究发现血清 BAFF 浓度异常参与了肾移植后急性排斥反应的发生,并发现血清 BAFF 浓度能有效预测急性排斥反应发生的风险。上述研究均表明血清 BAFF 浓度变化与炎症疾病、自身免疫性疾病和抑制排斥反应的发生密切相关,但尚无相关研究探讨



血清 BAFF 浓度、外周血嗜酸粒细胞数量及比例和血清总 IgE 对 CRSwNP 组织分型的鉴别能力。

图 4 ROC 曲线分析

BAFF 在 CRSwNP 患者血清中的表达情况。本研究表明血清 BAFF 浓度异常参与了 CRSwNP 的发

生并可能与组织及全身嗜酸性炎症相关,但其具体病理机制尚不明确。

表 3 ROC 曲线分析探讨诊断指标的诊断价值

诊断指标	AUC	95%CI	P	临界值	灵敏度	特异度
外周血嗜酸粒细胞数/($\times 10^6 \cdot L^{-1}$)	0.669	0.549~0.789	0.003	208.5	0.811	0.570
外周血嗜酸粒细胞比例/%	0.747	0.639~0.855	0.001	2.8	0.919	0.474
血清总 IgE 浓度/(IU $\cdot mL^{-1}$)	0.536	0.417~0.663	0.432	123.5	0.405	0.825
血清 BAFF 浓度/(ng $\cdot mL^{-1}$)	0.885	0.828~0.963	0.001	1.1	0.973	0.725

我们同时还发现 eCRSwNP 患者血清 BAFF 浓度明显高于 neCRSwNP 患者,血清 BAFF 浓度能较好地预测 eCRSwNP,并高于其他指标的预测能力。既往大量文献证实嗜酸性炎症反应及 Th2 型反应是 eCRSwNP 主要组织病理特征,嗜酸粒细胞活化增殖并在息肉组织中积聚是 eCRSwNP 发生的关键病理过程^[4-5]。近期陆续有研究发现 B 细胞及其相关免疫球蛋白的分泌在过敏性气道疾病的黏膜免疫中发挥了至关重要的作用^[7]。Dilidaer 等^[10]研究发现 CRSwNP 和 CRSsNP 息肉和鼻窦黏膜内 B 细胞数量和 BAFF 表达量显著增加,并认为较高水平的 BAFF 能促进组织内 B 细胞积聚、Th2 细胞因子和 IgE 的产生,进而促进鼻息肉的形成。本研究发现 CRSwNP 患者血清 BAFF 浓度与血清总 IgE 呈正相关,也间接佐证了 Dilidaer 等的推断。研究者认为较高浓度的 IgE 可促进嗜酸粒细胞的增殖活化并在局部组织中募集,局部组织炎症反应的增强将加剧黏膜上皮细胞、巨噬细胞和嗜酸粒细胞的 BAFF 分泌,局部组织内较高浓度的 BAFF 将通过渗透的方式入血进而导致外周血 BAFF 浓度升高^[7,13]。组织和外周血中高浓度的 BAFF 将进一步促进息肉组织中嗜酸性炎症。因此,结合既往研究结果和本研究发现,我们初步认为血清 BAFF 参与了 eCRSwNP 的局部嗜酸粒细胞的募集,并可较好地预测 eCRSwNP 并客观反映其组织嗜酸性炎症程度。

综上所述,CRSwNP 患者血清 BAFF 水平明显升高并与黏膜嗜酸粒细胞浸润程度正相关。血清 BAFF 可能是一种快速简便且具有较好特异性的生物标志物用于诊断和鉴别 CRSwNP 的组织亚型。本研究的结论尚待进一步的大样本多中心研究加以证实。

参考文献

[1] 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. 中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2019,54(2):81-100.
 [2] 彭敏,张丹梅,刘璐璐,等. 慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者无症状气道高反应的预测因素[J]. 临床耳鼻咽喉头

颈外科杂志,2021,35(4):345-350.
 [3] 杜艳玲,孔慧,于博,等. 改良鼻内镜评分及 ELR 值与慢性鼻窦炎伴鼻息肉亚分型的相关性分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2020,34(4):306-310.
 [4] 杨凤娟,甘卫刚,刘锋,等. 鼻腔菌群多样性与慢性鼻窦炎伴鼻息肉手术预后相关性分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2020,34(9):799-804.
 [5] 朱梦迪,高学欢,朱壮,等. 鼻呼出气一氧化氮测定在慢性鼻窦炎伴鼻息肉诊断及分型中的应用价值[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2021,35(3):216-223.
 [6] Park JK, Lee YJ, Bitoun S, et al. Interaction between B-cell activation factor and methotrexate impacts immunogenicity of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2019,78(2):282-284.
 [7] 孙雪芳,夏立军. BAFF 在嗜酸粒细胞及中性粒细胞为主型的伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎中发病机制的相关研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2019,33(2):183-186.
 [8] Quan R, Chen C, Yan W, et al. BAFF Blockade Attenuates Inflammatory Responses and Intestinal Barrier Dysfunction in a Murine Endotoxemia Model [J]. Front Immunol,2020,11:570920.
 [9] Matsushita T, Kobayashi T, Kano M, et al. Elevated serum B-cell activating factor levels in patients with dermatomyositis: Association with interstitial lung disease[J]. J Dermatol,2019,46(12):1190-1196.
 [10] Dilidaer, Zheng Y, Liu Z, et al. Increased BAFF expression in nasal polyps is associated with local IgE production, Th2 response and concomitant asthma [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol,2017,274(4):1883-1890.
 [11] Li Y, Wang W, Ying S, et al. A Potential Role of Group 2 Innate Lymphoid Cells in Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps [J]. Allergy Asthma Immunol Res,2021,13(3):363-374.
 [12] Eslami M, Meinel E, Eibel H, et al. BAFF 60-mer, and Differential BAFF 60-mer Dissociating Activities in Human Serum, Cord Blood and Cerebrospinal Fluid [J]. Front Cell Dev Biol,2020,8:577662.
 [13] Alturaiki W. The roles of B cell activation factor (BAFF) and a proliferation-inducing ligand (APRIL) in allergic asthma[J]. Immunol Lett,2020,225:25-30.

SLC26A4 基因在大前庭水管综合征和/或 Mondini 畸形患儿中突变频率的观察*

刘亚青¹ 黄正华¹ 孙晨¹ 沈小飞¹ 李伟¹ 李琦^{1,2}

【摘要】 目的:评估 SLC26A4 基因在大前庭水管综合征(EVAS)和/或 Mondini 畸形(MD)患儿中的突变频率,为临床耳聋的分子诊断提供证据。方法:对 74 例患儿行颞骨薄层 CT 检查,并进行二代测序,分析 SLC26A4 基因编码的外显子。结果:共发现 EVAS 合并 MD(E+M)37 例,单独 EVAS(E)28 例,单独 MD(M)9 例。74 例患儿中 66 例(89.2%)发现突变,其中双等位基因突变 64 例(86.5%),单等位基因突变 2 例(2.7%)。不同组的 SLC26A4 突变检出率差异有统计学意义($P < 0.001$),M 组突变发生率明显低于 E 组、E+M 组($P < 0.001$)。E 组 28 例中发现 SLC26A4 双等位基因 27 例(96.4%),单等位基因 1 例(3.6%);E+M 组 37 例中发现 SLC26A4 双等位基因 37 例(100%);M 组 9 例中只发现 1 例(11.1%)携带 SLC26A4 单杂合突变。结论:EVAS 合并 MD、单独 EVAS 与单独 MD 有着完全不同的发病机制,早期 EVAS 和/或 MD 患儿的临床遗传学诊断有助于提供听力损失遗传原因的精确信息和遗传咨询,从而实施适当的疾病控制和预防措施,下一代测序技术在耳聋的分子诊断中发挥愈加重要的作用。

【关键词】 聋;大前庭水管综合征;SLC26A4 基因;Mondini 畸形;内耳畸形

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2021.10.006

【中图分类号】 R764.43 **【文献标志码】** A

Difference of SLC26A4 gene mutation frequency between patients with large vestibular aqueduct syndrome and/or Mondini dysplasia

LIU Yaqing¹ HUANG Zhenghua¹ SUN Chen¹ SHEN Xiaofei¹ LI Wei¹ LI Qi^{1,2}

(¹Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, 210008, China; ²Medical School of Nanjing University)

Corresponding author: LI Qi, E-mail: liqi71520@sina.com

Abstract Objective: The purpose of this study was to evaluate the mutation frequency of SLC26A4 gene in patients with enlarged vestibular aqueduct syndrome(EVAS) and/or Mondini dysplasia(MD), so as to provide evidence for molecular diagnosis of deafness. **Methods:** In total, 74 patients with sensorineural hearing loss were included in this study. All patients underwent thin-layer CT examination of temporal bone. The coding exons of SLC26A4 were analyzed by second-generation sequencing in all subjects. **Results:** Among them, 37 patients with EVAS and MD(E+M group), 28 patients with EVAS and without MD(E group), and 9 patients with isolated MD(M group) were identified. In 74 cases, 66 cases(89.2%) were found to have mutation, including 64 cases(86.5%) of biallelic mutation and two cases(2.7%) of single allele mutation. The detection rate of SLC26A4 in different groups was statistically significant($P < 0.001$). The mutation rate in group M was significantly lower than that in Group E and E+M($P < 0.001$). In Group E, 27 cases(96.4%) had SLC26A4 biallelic mutations and one case(3.6%) had SLC26A4 single allele mutation, respectively; in Group E+M, 37 cases(100%) had SLC26A4 biallelic mutations; in group M, only one patient(11.1%) carried monoallelic mutations of the SLC26A4 gene. **Conclusion:** There are totally different pathogenesis in Chinese EVAS patients with or without MD, or isolated MD. Early clinical genetic diagnosis of patients with EVAS and/or MD helps to provide accurate

*基金项目:南京市医学科技发展资金重点项目(No:ZKX19041)

¹南京医科大学附属儿童医院耳鼻咽喉头颈外科(南京,210008)

²南京大学医学院

通信作者:李琦,E-mail:liqi71520@sina.com

- [14] Andreou NP, Legaki E, Dovrolis N, et al. B-cell activating factor (BAFF) expression is associated with Crohn's disease and can serve as a potential prognostic indicator of disease response to Infliximab treatment [J]. Dig Liver Dis, 2021, 53(5): 574-580.
- [15] Cheng CW, Tang KT, Fang WF, et al. Synchronized expressions of serum osteopontin and B cell-activating

factor in autoimmune thyroid disease [J]. Eur J Clin Invest, 2019, 49(7): e13122.

- [16] Wang XZ, Wan Z, Xue WJ, et al. B-Cell Activating Factor Predicts Acute Rejection Risk in Kidney Transplant Recipients: A 6-Month Follow-Up Study [J]. Front Immunol, 2019, 10: 1046.

(收稿日期:2021-05-05)