

• 论著-研究报告 •

慢性鼻窦炎的临床病理与预后关系的探讨

李静¹ 施心怡¹ 杨瑶¹ 陶跃进¹ 秦东梅² 仇玮² 邱昌余³ 程雷³

[摘要] 目的:探讨慢性鼻窦炎(CRS)的病理类型、临床特征以及与预后的关系。方法:对2017年1月—2018年12月在南京医科大学附属江宁医院行鼻内镜手术的135例CRS患者进行回顾性研究。通过对病理切片逐一阅片,将患者分为4型,即嗜酸粒细胞型CRS(eCRS)、淋巴细胞和/或浆细胞型CRS、中性粒细胞型CRS和混合型CRS,后三者统称为非eCRS(non-eCRS)。于2021年1—2月进行随访,分析比较不同病理类型的分布、临床特征及预后差异。结果:①135例CRS患者中,eCRS共42例(31.1%),non-eCRS共93例(68.9%),其中淋巴细胞和/或浆细胞型76例(56.3%)、中性粒细胞型4例(3.0%)、混合型13例(9.6%),组间构成比的差异有统计学意义($n=135, P<0.001$)。②eCRS患者术前外周血嗜酸粒细胞(EOS)绝对值及百分比均较non-eCRS者高,差异有统计学意义($n=125, P_{\text{绝对值}}=0.030, P_{\text{百分比}}=0.033$)。受试者工作特征曲线分析结果显示EOS绝对值及百分比对eCRS均有预测价值,截断值为EOS绝对值大于 $0.325 \times 10^9/L$,百分比大于2.750%。术前外周血降钙素原在各组间的差异无统计学意义($n=69, P=0.647$)。③eCRS患者术前鼻窦CT双侧筛窦评分与双侧上颌窦评分的比值(E/M值)为 2.03 ± 1.23 ,而non-eCRS患者为 1.47 ± 0.96 ,差异有统计学意义($n=112, P=0.009$)。④101例有效随访患者中,eCRS共34例,控制7例(20.6%)、部分控制18例(52.9%)、未控制9例(26.5%);non-eCRS共67例,控制32例(47.8%)、部分控制26例(38.8%)、未控制9例(13.4%)。non-eCRS组疗效明显优于eCRS组($\chi^2=7.499, P=0.024$)。结论:术前血常规检查EOS绝对值大于 $0.325 \times 10^9/L$ 或百分比大于2.750%时可初步预测eCRS,但准确性偏低。eCRS患者CT多表现为筛窦炎症为主的影像学特征,通常 $E/M>2$ 。术后2~4年,eCRS组的疗效较non-eCRS差。

[关键词] 鼻窦炎;鼻息肉;嗜酸粒细胞;病理学;预后

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2021.10.011

[中图分类号] R765.4 **[文献标志码]** A

The relationship between clinical pathology and prognosis of chronic rhinosinusitis

LI Jing¹ SHI Xinyi¹ YANG Yao¹ TAO Yuejin¹ QIN Dongmei²
QIU Wei² QIU Changyu³ CHENG Lei³

(¹Department of Otorhinolaryngology, the Affiliated Jiangning Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, 211100, China; ²Department of Pathology, the Affiliated Jiangning Hospital of Nanjing Medical University; ³Department of Otorhinolaryngology & Clinical Allergy Center, the First Affiliated Hospital, Nanjing Medical University)

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

Abstract Objective: To explore the pathological type, clinical features and their relationship with prognosis of chronic rhinosinusitis(CRS). **Methods:** A retrospective study of 135 patients with CRS who underwent surgical treatment in the Affiliated Jiangning Hospital of Nanjing Medical University from January 2017 to December 2018. Review the pathological slices retrospectively and divide the CRS into 4 types, eosinophilic type(eCRS), lymphocyte or(and) plasma cell type, neutrophil type and mixed type, the latter three are collectively referred to as "non-eosinophil type(non-eCRS)". Follow-up was conducted between January and February 2021 to analyze the distribution, clinical features, and differences in prognosis of the different endotypes. **Results:** ①Among the 135 CRS patients, 42 cases(31.1%) were eCRS and 93 cases(68.9%) were non-eCRS(76 cases[56.3%] of lymphocyte or plasma cell type, 4 cases[3.0%] of neutrophil type and 13 cases[9.6%] of mixed type). The difference in composition ratio between the groups was statistically significant($n=135, P<0.001$). ②The absolute value and percentage of preoperative peripheral blood eosinophils(EOS) in eCRS patients were higher than those of non-eCRS patients, and the difference was statistically significant($n=125, P_{\text{absolute value}}=0.030, P_{\text{percentage}}=0.033$).

¹南京医科大学附属江宁医院耳鼻咽喉科(南京,211100)

²南京医科大学附属江宁医院病理科

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/过敏诊疗中心
通信作者:程雷,E-mail:chenglei@jsph.org.cn

The results of receiver operating characteristic curve showed that both absolute value and percentage have predictive value, and cut-off value was $0.325 \times 10^9/L$ (absolute value) or 2.750% (percentage). There was no statistically significant difference in preoperative peripheral blood procalcitonin among the groups ($n=69$, $P=0.647$). ③ The ratio (E/M value) of the bilateral ethmoid sinus scores and bilateral maxillary sinus scores of the preoperative paranasal sinus CT in eCRS patients was 2.03 ± 1.23 , while the non-eCRS patients was 1.47 ± 0.96 , and the difference was statistically significant ($n=112$, $P=0.009$). ④ In total, 101 cases were effectively followed up, including 34 cases of eCRS (7 cases [20.6%] of control, 18 cases [52.9%] of partial control), 9 cases [26.5%] of non-control and 67 cases of non-eCRS (32 cases [47.8%] of control, 26 cases [38.8%] were partially controlled, 9 cases [13.4%] were not controlled), and the efficacy of the non-eCRS group was significantly better than that of the eCRS group ($\chi^2=7.499$, $P=0.024$). **Conclusion:** When the absolute value of EOS in the preoperative blood examination is greater than $0.325 \times 10^9/L$ or the percentage is greater than 2.750%, eCRS can be predicted, but the accuracy is low. CT of patients with eCRS is mostly characterized by inflammation of the ethmoid sinus and usually $E/M > 2$. The efficacy of eCRS group is worse than that of the non-eCRS group 2—4 years after surgery.

Key words sinusitis; nasal polyps; eosinophils; pathology; prognosis

慢性鼻窦炎 (chronic rhinosinusitis, CRS) 根据是否伴有鼻息肉分为慢性鼻窦炎伴鼻息肉 (CRSwNP) 和慢性鼻窦炎不伴鼻息肉 (CRSsNP)^[1-2]。但在临床中发现, 即使同为 CRSwNP, 手术的疗效和患者对药物治疗的敏感性也不尽相同^[3]。研究显示, 白种人鼻息肉以嗜酸粒细胞型 CRS (eosinophilic chronic rhinosinusitis, eCRS) 多见^[4], 而中国人可能以混合型或中性粒细胞型多见^[5]。有学者利用 cluster 分析法对 CRSwNP 的病理类型进行探讨, 将其分为 eCRS、淋巴细胞型、浆细胞型、中性粒细胞型和混合型 5 类, 不同病理类型的鼻息肉术后复发率存在差异^[6]。2020 年欧洲鼻窦炎鼻息肉诊疗指南 (EPOS 2020) 对 CRS 的分型作了更新, 进一步强调了病理类型的重要意义, 将以嗜酸粒细胞 (eosinophils, EOS) 浸润为主要特点的 2 型免疫反应与非 2 型免疫反应区分出来^[7]。为了解本地区 CRS 患者的病理类型、临床特征及其与预后的关系, 本研究对 2017—2018 年收住我科行鼻内镜手术的 CRS 患者资料进行回顾性分析, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

对 2017 年 1 月 1 日—2018 年 12 月 31 日在南京医科大学附属江宁医院耳鼻咽喉科住院手术的 CRS 患者资料进行筛选。纳入标准: ① 年龄 14 周岁以上; ② 诊断依据符合中华医学会 2012 年 CRS 诊疗指南^[1]; ③ 全身麻醉下行内镜鼻窦手术。排除标准: ① 鼻窦囊肿或内翻性乳头状瘤等良恶性肿瘤; ② 真菌性鼻窦炎; ③ 上颌窦后鼻孔息肉; ④ 免疫缺陷相关疾病; ⑤ 阿司匹林不耐受三联症; ⑥ 术后病理切片损坏、丢失或模糊不清者。详细记录纳入研究的患者性别、年龄、是否伴有鼻息肉、是否伴有变应性鼻炎和/或哮喘、既往鼻窦炎手术史等。

1.2 研究方法

病理科医师对所纳入患者的病理切片重新逐

一阅片并分型。CRSwNP 患者的切片为息肉组织, CRSsNP 则为病变鼻窦窦口黏膜组织。随机选取 3 个不重叠的炎性细胞浸润的高倍视野 ($\times 400$) 进行细胞计数, 取其平均值。eCRS 判定标准依据 EPOS 2020, 即每高倍视野 EOS 计数 ≥ 10 个^[7], 若不符合 eCRS 诊断标准则判定为非 eCRS (non-eCRS); 淋巴细胞型、浆细胞型、中性粒细胞型和混合型的病理类型分类标准参考 Lou 等^[6] 的研究报道, 该文指出正常人鼻黏膜组织以淋巴细胞和浆细胞浸润为主, 且淋巴细胞型与浆细胞型鼻息肉复发率分别为 6.4% 和 6.9%, 两者间差异无统计学意义, 故本研究将这两种病理类型合并, 统称为淋巴细胞和/或浆细胞型。

耳鼻咽喉科医师回顾性记录患者 CRS 手术史、是否伴有变应性鼻炎和/或哮喘、术前血常规 EOS 绝对值及百分比、血清降钙素原 (procalcitonin) 浓度, 对患者术前鼻窦冠状位 CT 进行筛窦评分及上颌窦评分。依据 Lund-Mackay 评分标准^[8], 筛窦评分 (E) 0~8 分, 上颌窦评分 (M) 0~4 分, 计算双侧筛窦评分与双侧上颌窦评分的比值 (E/M 值)。于 2021 年 1—2 月对所有纳入患者进行电话随访, 并对部分来院复诊患者复查鼻内镜。CRS 症状控制标准参照 EPOS 2020, 分为控制、部分控制、未控制^[7]。

1.3 统计学方法

使用统计软件 SPSS 24.0 对数据进行录入、整理、统计、分析。采用单因素方差分析检验 4 种病理类型 CRS 各指标间的差异, t 检验分析 eCRS 与 non-eCRS 各指标间差异, 卡方检验分析不同病理类型 CRS 间的预后差异。按检验水准 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。采用 Medcalca 软件作受试者工作特征曲线 (receiver operator characteristic curve, ROC) 分析患者外周血中 EOS 绝对值、百分比上下限及分组截断点, 分别计算 EOS 绝对值及百分比的截断点作为预测 eCRS 依据时对应的敏

敏感度和特异度。(敏感度+特异度)-1 为约登指数,最大时对应的绝对值和百分比即最佳截断值。并以敏感度为纵坐标,1-特异度为横坐标绘制 ROC 曲线,获得曲线下面积(area under curve, AUC),以 AUC 判断外周血 EOS 绝对值及百分比诊断 eCRS 的价值。当 AUC>0.9 表示高准确性,0.7<AUC≤0.9 表示准确性中等,0.5<AUC≤0.7 表示低准确性^[9]。

2 结果

2.1 一般资料

135 例 CRS 患者中,男 95 例(70.4%),女 40 例(29.6%);年龄 14~76 岁,平均(46.95±13.98)岁。121 例(89.6%)为首次手术,14 例(10.4%)为第 2 次手术(术后病理 eCRS 6 例、淋巴细胞和/或浆细胞型 5 例、混合型 3 例)。病历记载中有明确

哮喘病史者 4 例(3.0%),其中 eCRS 和 non-eCRS 各 2 例。仅 6 例(4.4%)患者曾行变应原检测,其中 eCRS 有 2 例阳性;non-eCRS 有 2 例阳性,2 例阴性。

2.2 病理类型

135 例 CRS 患者中,CRSwNP 122 例(90.4%),CRSsNP 13 例(9.6%)。按病理分型:eCRS 共 42 例(31.1%),且均伴有鼻息肉;non-eCRS 共 93 例(68.9%),其中淋巴细胞和/或浆细胞型 76 例(56.3%)、中性粒细胞型 4 例(3.0%)、混合型 13 例(9.6%),组间构成比的差异有统计学意义($n=135, P<0.001$)。eCRS 和 non-eCRS 患者年龄差异无统计学意义($n=135, P=0.197$),见表 1。

表 1 eCRS 及 non-eCRS 患者人口学特征及临床特征

	eCRS	non-eCRS	T	P
各类型比例/%	31.1	68.9	19.267	<0.001
年龄/岁	49.26±12.81	45.9±14.42	1.295	0.197
EOS 绝对值/(×10 ⁹ /L)	0.18±0.19	0.12±0.16	2.195	0.030
EOS 百分比/%	2.56±2.69	1.56±1.83	2.180	0.033
降钙素原/(ng·mL ⁻¹)	0.04±0.04	0.05±0.06	-0.460	0.647
E/M 值	2.03±1.23	1.47±0.96	2.650	0.009

2.3 外周血 EOS 及降钙素原

125 例 CRS 患者可查询到术前血常规结果,其中 eCRS 患者 41 例,non-eCRS 患者 84 例,术前血常规 EOS 绝对值及百分比的平均值在两组间的差异均有统计学意义($n=125, P_{绝对值}=0.030, P_{百分比}=0.033$)。69 例 CRS 患者可查询到术前血清降钙素原结果,其在 eCRS(20 例)和 non-eCRS(49 例)患者中的差异无统计学意义($n=69, P=0.647$),见表 1。

EOS 对于预测 eCRS 的 ROC 分析发现,EOS 绝对值及百分比的 AUC 均有统计学意义,提示两者均有预测价值。但两者 AUC 均处于 0.5<AUC≤0.7,表明预测准确性较低(图 1、表 2)。当 EOS 绝对值为 0.325×10⁹/L 时,约登指数最大,为预测截断值,其敏感度为 0.190,特异度为 0.946。而 EOS 百分比为 2.750% 时,约登指数最大,为预测截断值,其敏感度为 0.381,特异度为 0.839。表明两者预测的真阳性率较低,但真阴性率较高(表 2)。

2.4 鼻窦 CT 评分的 E/M 值

135 例 CRS 患者中,36 例 eCRS 及 76 例 non-eCRS 患者可查询到术前鼻窦 CT,两组间 E/M 值的差异有统计学意义($n=112, P=0.009$),见表 1。

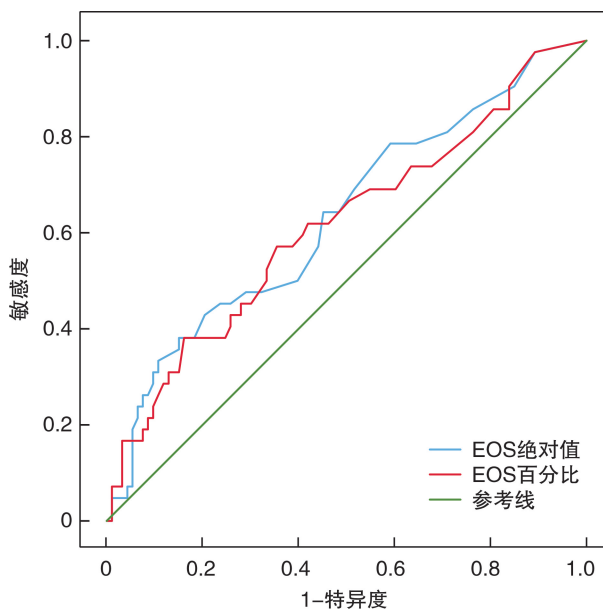


图 1 EOS 绝对值及百分比对于 eCRS 预测价值的 ROC 曲线

2.5 各型 CRS 术后疗效

随访 2~4 年,中位随访时间 3 年。135 例 CRS 患者中,有效随访 101 例(74.8%),失访 34 例(25.2%)。有效随访患者中,eCRS 共 34 例,其中控制 7 例(20.6%)、部分控制 18 例(52.9%)、未控制 9 例(26.5%);non-eCRS 共 67 例,其中控制 32

例(47.8%)、部分控制 26 例(38.8%)、未控制 9 例(13.4%)。采用卡方检验分析两种类型 CRS 的术

后疗效,结果显示 non-eCRS 组疗效明显优于 eCRS 组($\chi^2=7.499, P=0.024$)。

表 2 EOS 绝对值及百分比对于 eCRS 预测价值的 AUC 及最佳截断值

	AUC 面积	标准误	P	截断值	敏感度	特异度	1-特异度	约登指数
EOS 绝对值	0.631	0.053	0.015	$0.325 \times 10^9/L$	0.190	0.946	0.054	0.137
EOS 百分比	0.615	0.054	0.033	2.750	0.381	0.839	0.161	0.220

3 讨论

CRS 是临床常见病,需要手术干预的患者中伴鼻息肉较不伴鼻息肉多,本研究 eCRS 均发生在伴有鼻息肉的患者中。Lou 等^[6]对 366 例鼻息肉组织研究发现,eCRS、淋巴细胞和/或浆细胞型、中性粒细胞型、混合型的构成比分别为 37.2%、36.6%、7.7%、18.6%,而本研究中包括的 122 例鼻息肉,各种病理类型构成比分别为 34.4%、53.3%、2.6%、9.8%。尽管存在一定差异,但有一点相似,即约 1/3 的鼻息肉患者为 eCRS,而中性粒细胞型占比最低。Yu 等^[10]对中国北方地区 1993—1995 年间与 2015—2019 年间的鼻息肉病理类型进行对比,发现 eCRS 比例显著增加(9% vs 32%),而淋巴细胞和/或浆细胞型 CRS 比例下降(69% vs 36%),中性粒细胞型(3% vs 4%)及混合型(19% vs 28%)CRS 则无明显变化。目前国内外尚缺乏统一标准来判别 eCRS,有按组织中 EOS 浸润程度分为 0~3 级^[11],有按每高倍视野下 EOS 数目判定^[12-13],有按 EOS 占总炎性细胞数比例判定^[6,9,14],还有根据组织中嗜酸粒细胞阳离子蛋白水平判定^[15]。本研究以 EPOS 2020 推荐的每高倍视野 EOS 计数 ≥ 10 个为 eCRS 的判定标准^[7],在不符此标准的情况下再参考文献报道^[6,10],拟定了本研究的 CRS 病理分型标准。

众多证据表明,血液中 EOS 是 2 型炎症适宜的标志物,可以预测 eCRS。但是在不同的研究中预测截断值不同,敏感度及特异度不同^[7,12,16];甚至不同时期的鼻息肉患者外周血 EOS 预测 eCRS 的截断值也是不断变化的^[17]。说明外周血 EOS 数量影响因素复杂,不同的诊断标准、不同地区人群特点、不同时期、不同的术前用药、甚至不同的检测仪器等因素均可导致其发生变化。本研究也显示外周血 EOS 绝对值及百分比均对预测 eCRS 有一定价值,但敏感度较差,预测准确性偏低。究其原因,本文为回顾性研究,在收治患者入院行相关检查前,部分患者已口服抗生素和糖皮质激素 1 周以上,可能对血常规白细胞分类产生一定的影响。更高敏感度及特异度的截断值尚需今后开展前瞻性研究作进一步探讨。尽管外周血 EOS 与 eCRS 的相关性已被充分证明,但研究发现外周血 EOS 在 CRSwNP 或 CRSsNP 中无明显差异^[18]。这一

结果提示外周血 EOS 参与了嗜酸粒细胞性炎症反应,但并非是息肉形成与否的主要因素。有研究显示,血清降钙素原在 CRSwNP 和 CRSsNP 患者之间差异有统计学意义^[19-20],提示降钙素原可能参与了某些类型 CRS 的发生发展。本研究结果则显示血清降钙素原浓度在各型 CRS 间的差异并无统计学意义,在预测是否为 eCRS 方面也无临床价值。降钙素原是反映全身性细菌感染的指标,术前是否使用抗生素对其结果造成的偏倚尚不清楚^[21-22],需要进一步研究证实。既往研究发现 eCRS 多表现为筛窦炎症为主的影像学特点,通常鼻窦 CT 检查 E/M 值 >2 ,当 E/M 值 >2.59 时,预测 eCRS 的敏感度高达 94.3%^[9,23]。本研究结果也表明 eCRS 较 non-eCRS 的 E/M 值有统计学意义的增高,与之基本吻合,说明 eCRS 患者的 CT 特征在不同地区及人种间并无明显差异。EOS 更易在筛窦区浸润,术前 CT 阅片可协助判别 CRS 患者的炎症类型及可能预后。

研究认为,伴有鼻息肉的 eCRS 并存哮喘的比例高达 34.6%^[6]。但我们既往忽视了这一临床特征,入院后未重视哮喘相关症状的询问及肺功能检查,回顾病历发现仅 3% 的 CRS 患者记录有哮喘病史;同样由于当初重视不够,仅 4.4% 的 CRS 患者接受了变应原检测。这些均导致无法开展进一步的分析。而最近有研究发现,CRSwNP 与 CRSsNP 变应原检测阳性率分别为 34.5% 和 40.3%,且约 1/4 为尘螨过敏^[18]。提示临床工作中应关注 CRS 合并变态反应,从而更有针对性地对患者进行综合治疗和管理。

我国 CRS 手术患者群体庞大,但有关 CRS 患者手术疗效的研究尚不足。有研究显示伴有鼻息肉的 eCRS 术后 2 年的复发率高达 98.5%^[6],而另有报道复发率为 54.4%^[12]。不同研究复发率差别之大的原因可能有以下几个方面:①患者差异。除患者所处地域差异外,病例组成中复发性 CRS、伴发变应性鼻炎和哮喘等疾病的比例不同也可能对结果产生影响。②分型标准不同。有的研究采用伴有鼻息肉的 eCRS 的诊断标准为息肉组织中 EOS 占总炎性细胞数目之比 $>54.5%$ ^[6],而有的研究采用的标准为每高倍视野下 EOS 总数 >20 个^[12]。EOS 数目或比例越高,复发率越高^[23-24]。

当 EOS>55 个/高倍视野或比例>27%时,预测手术复发率的准确性高达 90%^[25]。③复发的判断标准可能不同。本组 CRS 症状控制标准参照 EPOS 2020,分为控制、部分控制、未控制。若将“控制”及“部分控制”视为“有效”,则本组 eCRS 有效率为 73.5%,non-eCRS 有效率为 86.6%;若将“未控制”及“部分控制”视为“复发”,则 eCRS 复发率为 79.4%,non-eCRS 复发率为 52.2%。总之,eCRS 的预后较 non-eCRS 差。④围手术期管理差异。不同的患者围手术期用药疗程和种类,尤其是术后用药和术腔清理可能对预后有很大影响。2017—2018 年间我科由于受门诊条件限制,术后换药仅在前鼻镜下简单处理;术后用药也较为保守,虽采用鼻喷激素进行治疗但疗程不足,仅个别患者联合口服激素等治疗;此外,对患者的健康教育不够重视,多数患者缺乏定期复诊、终身随访的意识。⑤手术方式及技术差异。处理复杂的额窦病变时手术处理不充分可能是导致术后高复发率的原因之一。本研究表明无论是何种类型 CRS,手术均是有效的干预手段,但较高的复发率同样说明手术仅是治疗的一个环节,术后仍需药物等其他治疗方式干预。值得注意的是,eCRS 复发率明显较 non-eCRS 高,提示应进一步探索 eCRS 的致病机制和个体化治疗策略。目前认为,2 型炎症反应在 eCRS 发生发展中有着重要意义,探究炎症信号通路、寻求新的治疗靶点及预后判断指标也许才能更好地控制疾病。目前,骨膜蛋白、前列腺素 D2、TARC/CCL17、嗜酸粒细胞趋化因子 3、人类软骨糖蛋白 39 等炎症因子被发现在 2 型炎症反应中发挥着一定的作用,鼻息肉患者外周血中其表达量有一定程度的升高,但息肉组织中的表达水平与外周血是否一致尚需进一步验证^[26-28]。研究还显示鼻息肉组织中总 IgE、IL-5、嗜酸性阳离子蛋白/髓过氧化物酶和 CCL4 对预测息肉复发有一定的价值^[29]。Liao 等^[30]发现不论是手术还是以激素为主的药物治疗,对 EOS 和以中性粒细胞浸润为主的鼻息肉疗效均较差,IL-8、IFN- γ 的上调与中性粒细胞浸润相关,中性粒细胞浸润的 CRS 通常粒细胞集落刺激因子及 IgG1 水平较高,提示这些因子有望成为治疗难治性中性粒细胞型 CRS 的治疗靶点,但能否应用于临床仍需深入探讨。

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.慢性鼻-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.
- [2] 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.
- [3] Kirtsreesakul V, Atchariyasathian V. Nasal polyposis: role of allergy on therapeutic response of eosinophil- and noneosinophil-dominated inflammation[J]. *Am J Rhinol*, 2006, 20(1):95-100.
- [4] Van Zele T, Claeys S, Gevaert P, et al. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators [J]. *Allergy*, 2006, 61(11):1280-1289.
- [5] Cao PP, Li HB, Wang BF, et al. Distinct immunopathologic characteristics of various types of chronic rhinosinusitis in adult Chinese [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124(3):478-484.
- [6] Lou H, Meng Y, Piao Y, et al. Cellular phenotyping of chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *Rhinology*, 2016, 54(2):150-159.
- [7] Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 [J]. *Rhinology*, 2020, 58(Suppl S29):1-464.
- [8] Lund VJ, Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1997, 117(3 Pt 2):S35-40.
- [9] Meng Y, Lou H, Wang C, et al. Predictive significance of computed tomography in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2016, 6(8):812-819.
- [10] Yu J, Xian M, Piao Y, et al. Changes in Clinical and Histological Characteristics of Nasal Polyps in Northern China over the Past 2-3 Decades [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2021, 182(7):615-624.
- [11] Kirtsreesakul V, Atchariyasathian V. Nasal polyposis: role of allergy on therapeutic response of eosinophil- and noneosinophil-dominated inflammation [J]. *Am J Rhinol*, 2006, 20(1):95-100.
- [12] 张倩, 季俊峰, 张婷, 等. 慢性鼻-鼻窦炎伴双侧鼻息肉患者不同表型的临床特征 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 32(23):1774-1778.
- [13] Soler ZM, Sauer D, Mace J, et al. Impact of mucosal eosinophilia and nasal polyposis on quality-of-life outcomes after sinus surgery [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2010, 142(1):64-71.
- [14] Bonfils P, Badoual C, Bonfils NA, et al. Eosinophil infiltration of nasal polyps in patients with nasal polyposis: role in clinical evolution after medical and surgical treatment [J]. *J Laryngol Otol*, 2009, 123(5):509-516.
- [15] Thompson CF, Price CP, Huang JH, et al. A pilot study of symptom profiles from a polyp vs an eosinophilic-based classification of chronic rhinosinusitis [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2016, 6(5):500-507.
- [16] Ho J, Hamizan AW, Alvarado R, et al. Systemic Predictors of Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2018, 32(4):252-257.
- [17] 张志存, 李佩忠, 唐海燕, 等. 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 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 33(1):14-16, 22.
- [18] 胡万玉, 敖天, 殷敏, 等. 慢性鼻-鼻窦炎伴与不伴鼻息

- 肉患者临床特征的比较[J].国际耳鼻咽喉头颈外科杂志,2020,44(2):63-68.
- [19] Turhal G, Eraslan S, Kaya İ, et al. Procalcitonin Levels in Chronic Rhinosinusitis[J]. Turk Arch Otorhinolaryngol, 2019, 57(3):113-116.
- [20] Bilici S, Cinar Z, Yigit O, et al. Does procalcitonin have a role in the pathogenesis of nasal polyp? [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2019, 276(5):1367-1372.
- [21] Hamade B, Huang DT. Procalcitonin: Where Are We Now? [J]. Crit Care Clin, 2020, 36(1):23-40.
- [22] Aloisio E, Dolci A, Panteghini M. Procalcitonin: Between evidence and critical issues[J]. Clin Chim Acta, 2019, 496:7-12.
- [23] Tokunaga T, Sakashita M, Haruna T, et al. Novel scoring system and algorithm for classifying chronic rhinosinusitis; the JESREC Study[J]. Allergy, 2015, 70(8):995-1003.
- [24] Tao X, Chen F, Sun Y, et al. Prediction models for postoperative uncontrolled chronic rhinosinusitis in daily practice[J]. Laryngoscope, 2018, 128(12):2673-2680.
- [25] 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.
- [26] 毛弈友,陈杰,廖敏,等.慢性鼻窦炎相关内在型分类及血液标志物的研究进展[J].中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2020,26(3):338-342.
- [27] Tsybikov NN, Egorova EV, Kuznik BI, et al. Biomarker assessment in chronic rhinitis and chronic rhinosinusitis: Endothelin-1, TARC/CCL17, neopterin, and α -defensins[J]. Allergy Asthma Proc, 2016, 37(1):35-42.
- [28] Tojima I, Matsumoto K, Kikuoka H, et al. Evidence for the induction of Th2 inflammation by group 2 innate lymphoid cells in response to prostaglandin D2 and cysteinyl leukotrienes in allergic rhinitis[J]. Allergy, 2019, 74(12):2417-2426.
- [29] 郑铭,王敏,李颖,等.慢性鼻窦炎伴鼻窦炎的免疫炎症性标志物表达及其对术后复发的预测价值[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2019,54(3):174-180.
- [30] 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.

(收稿日期:2021-07-06)

(上接第 913 页)

参考文献

- [1] Yang T, Guo L, Wang L, et al. Diagnosis, Intervention, and Prevention of Genetic Hearing Loss[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1130:73-92.
- [2] 刘梦婷,张天虹.综合征性耳聋的诊断与治疗策略[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2021,35(3):285-288.
- [3] Grewal PS, Knight H, Michaelides M. Asymmetric choroidal hypopigmentation in a Son and mother with Waardenburg syndrome type I[J]. Ophthalmic Genet, 2020, 41(3):284-287.
- [4] Somashekar PH, Upadhyai P, Narayanan DL, et al. Phenotypic diversity and genetic complexity of PAX3-related Waardenburg syndrome[J]. Am J Med Genet A, 2020, 182(12):2951-2958.
- [5] Sil A, Panigrahi A. Visual Dermatology: Waardenburg Syndrome Type II[J]. J Cutan Med Surg, 2020, 24(3):305.
- [6] Shanthini T, Balaji S, Kim U, et al. Genetic characterization of a patient with an unusual presentation of Waardenburg syndrome Type 4 and retinoblastoma[J]. Pediatr Blood Cancer, 2021, 68(1):e28553.
- [7] Alehabib E, Alinaghi S, Pourfatemi F, et al. Incomplete penetrance of MITF gene c. 943C>T mutation in an extended family with Waardenburg syndrome type II[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2020, 135:110014.
- [8] Minami SB, Nara K, Mutai H, et al. A clinical and genetic study of 16 Japanese families with Waardenburg syndrome[J]. Gene, 2019, 704:86-90.
- [9] 马静,明澄,林垦,等. II型 Waardenburg 综合征患儿二例基因诊断分析[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2021,56(1):47-54.
- [10] Wang XP, Liu YL, Mei LY, et al. Wnt signaling pathway involvement in genotypic and phenotypic variations in Waardenburg syndrome type 2 with MITF mutations[J]. J Hum Genet, 2018, 63(5):639-646.
- [11] Thongpradit S, Jinawath N, Javed A, et al. MITF variants cause nonsyndromic sensorineural hearing loss with autosomal recessive inheritance [J]. Sci Rep, 2020, 10(1):12712.
- [12] Li W, Mei L, Chen H, et al. New Genotypes and Phenotypes in Patients with 3 Subtypes of Waardenburg Syndrome Identified by Diagnostic Next-Generation Sequencing[J]. Neural Plast, 2019, 2019:7143458.
- [13] Boudjadi S, Chatterjee B, Sun W, et al. The expression and function of PAX3 in development and disease[J]. Gene, 2018, 666:145-157.
- [14] 李进,关静,张静,等. PAX3 基因突变相关 Waardenburg 综合征家系及散发患者基因型与表型特征分析[J].中华耳科学杂志,2020,18(2):232-236.
- [15] Ma J, Lin K, Jiang HC, et al. A novel mutation of the PAX3 gene in a Chinese family with Waardenburg syndrome type I[J]. Mol Genet Genomic Med, 2019, 7(7):e00798.

(收稿日期:2021-06-08)