

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

朱梦迪¹ 高学欢² 朱壮³ 胡晓清¹ 刘济生¹ 周慧¹

[摘要] 目的:探讨鼻呼出气一氧化氮(nNO)无创检测在慢性鼻窦炎伴鼻息肉(CRSwNP)诊断及分型中的临床应用价值。方法:采用病例对照设计,共纳入82例CRSwNP患者(病例组)和30例健康志愿者(对照组)。根据组织病理中嗜酸粒细胞浸润程度将病例组分为嗜酸粒细胞性CRSwNP(Eos CRSwNP)组和非嗜酸粒细胞性CRSwNP(non-Eos CRSwNP)组。使用瑞典NIOX MINO仪器检测nNO水平。用 t 检验、 χ^2 检验和Mann-Whitney U 分析比较临床症状主客观评分差异,受试者工作特征曲线(ROC)及Logistic回归模型评估nNO测定在CRSwNP诊断及分型中的应用价值。结果:①Eos CRSwNP组患者的nNO水平明显低于Non-Eos CRSwNP组患者 $[(143.9 \pm 106.2) \times 10^{-9}$ vs $(228.3 \pm 109.2) \times 10^{-9}$, $P=0.0009$]和对照组 $[(143.9 \pm 106.2) \times 10^{-9}$ vs $(366.5 \pm 88.0) \times 10^{-9}$, $P<0.0001$]。②与非特异性患者相比,特异性患者表现出更高的nNO水平($P<0.05$)。③ROC分析表明nNO对Eos CRSwNP的诊断具有较高的预测价值(AUC=0.939),对non-Eos CRSwNP的诊断具有中等的预测价值(AUC=0.83)。而nNO对CRSwNP分型的鉴别有中度的预测价值(AUC=0.710)。④单因素、多因素Logistic回归分析均表明nNO与CRSwNP的分型存在相关性,OR及其95%CI分别为1.007(1.003~1.011), $P=0.001$;1.010(1.003~1.016), $P=0.002$ 。nNO联合外周血嗜酸粒细胞计数、VAS评分对CRSwNP分型的诊断价值高于单一指标(AUC=0.894,95%CI=0.807~0.951, $P<0.0001$,敏感度76.74%,特异度89.74%)。结论:nNO检测有助于早期预测及区分CRSwNP亚型。将nNO、外周血嗜酸粒细胞计数和VAS评分三者结合可以更好地在临床上预测CRSwNP分型。CRSwNP患者的特异性状况影响nNO的水平。

[关键词] 鼻窦炎;鼻息肉;嗜酸粒细胞;一氧化氮

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2021.03.006

[中图分类号] R765.2 **[文献标志码]** A

The role of nasal nitric oxide in diagnosis and endotypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyp

ZHU Mengdi¹ GAO Xuehuan² ZHU Zhuang³ HU Xiaqing¹
LIU Jisheng¹ ZHOU Hui¹

(¹Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, 215006, China; ²Department of Environmental Health, School of Public Health, Fudan University; ³Department of Orthopaedics, the First Affiliated Hospital of Soochow University)

Corresponding author: ZHOU Hui, E-mail: zhouhui666f@163.com

Abstract Objective: To investigate the roles of nasal nitric oxide(nNO) in diagnosis and endotypes of CRSwNP. **Methods:** Eighty-two CRSwNP patients and thirty healthy volunteers were recruited for this study. The patients were classified into eosinophilic CRSwNP (Eos CRSwNP) and non-eosinophilic CRSwNP (non-Eos CRSwNP) endotypes by tissue eosinophil percentage. nNO levels were measured with an electrochemical sensor-based device. nNO levels and clinical factors were compared among the groups. Receiver-operating characteristic (ROC) curve and logistic regression analyses were performed to evaluate the predictive ability of the nNO for diagnosis and endotypes of CRSwNP. **Results:** Eos CRSwNP patients $(143.9 \pm 106.2) \times 10^{-9}$ had lower nNO levels than non-Eos CRSwNP $[(228.3 \pm 109.2) \times 10^{-9}$, $P=0.0009$] and healthy subjects $(366.5 \pm 88.0) \times 10^{-9}$, $P<0.0001$. Patients with atopy exhibited significantly higher levels of nNO compared with patients without atopy ($P<0.05$). For Eos CRSwNP diagnosis, nNO had the highest predictive value (AUC: 0.939; sensitivity: 76.74%; specificity: 96.67%; cut-off value: 231×10^{-9} , $P<0.001$). Furthermore, nNO levels were associated with CRSwNP endotypes (odds ratio: 1.010; 95% confidence interval: 1.003%, 1.016%; $P=0.002$). When the nNO concentration was 158×10^{-9} , we could discriminate Eos CRSwNP from non-Eos CRSwNP (AUC=0.710, sensitivity: 76.92%; specificity, 60.47%, $P=0.001$). After it was combined by nNO, peripheral blood eosin-

¹苏州大学附属第一医院耳鼻咽喉头颈外科(江苏苏州,215006)

²复旦大学公共卫生学院

³苏州大学附属第一医院骨科

通信作者:周慧, E-mail: zhouhui666f@163.com

ophil count(PEAC) and VAS score, the AUC was increased to 0.894(95%CI=0.807 to 0.951, $P<0.0001$, sensitivity: 76.74%, specificity: 89.74%). **Conclusion:** nNO may has potential for non-invasive diagnosis and endotype of CRSwNP. nNO combined with PEAC and VAS score may be an ideal diagnostic tool for endotypes of Eos CRSwNP. However, the atopic status of the patients influenced the levels of nNO.

Key words sinusitis; nasal polyps; eosinophil; nitric oxide

一氧化氮(nitric oxide, NO)是一种结构简单的气体分子,在体内由 NO 合酶(nitric oxide synthase, NOS)催化 L-精氨酸而合成。NOS 分为神经元型、内皮型以及诱导型 3 种,其中诱导型 NOS(inducible nitric oxide synthases, iNOS)在呼吸道的巨噬细胞、中性粒细胞、内皮细胞和血管平滑肌细胞中表达,在 IL-4、IFN- γ 和 TNF- α 等促炎因子的诱导下持续合成大量 NO。因此呼出气 NO 浓度可以反映上、下气道炎症严重程度^[1]。NO 的测量分为两种,一种是口呼出气 NO(fractional exhaled nitric oxide, FeNO),另一种为鼻呼出气 NO(nasal nitric oxide, nNO)。其中 FeNO 无创检测已经成为呼吸内科的常规检测项目,可指导哮喘的诊疗^[2]。但 nNO 在鼻科领域尚未得到广泛应用,而且针对不同亚型慢性鼻窦炎伴鼻息肉(CRSwNP)患者 nNO 水平差异的研究还存在争议。

CRSwNP 是一种异质性的鼻腔鼻窦慢性炎症性疾病。在对西方白种人的研究中发现,大多数的 CRSwNP 患者表现为 Th2 极化的嗜酸粒细胞性炎症反应。然而,在我国和东亚其他国家(包括韩国、日本),超过 50% 的 CRSwNP 患者表现为非嗜酸粒细胞性炎症。有研究表明,我国 CRSwNP 患者表现为 Th1/Th2/Th17 混合型的免疫反应^[3]。因此,陆续有学者提出,根据嗜酸粒细胞在局部鼻黏膜的浸润程度,将 CRSwNP 分为嗜酸粒细胞性慢性鼻窦炎伴鼻息肉(Eos CRSwNP)和非嗜酸粒细胞性慢性鼻窦炎伴鼻息肉(non-Eos CRSwNP)两种亚型^[4]。研究表明,Eos CRSwNP 和 non-Eos CRSwNP 在临床特征^[5]、糖皮质激素治疗反应^[6]、临床预后^[7]和免疫病理学^[8]上均存在显著差异。因此,早期、便捷地确定 CRSwNP 分型能更好地指导临床治疗。Eos CRSwNP 与 non-Eos CRSwNP 分类的金标准是病理组织学检查,然而,对于不接受手术的患者进行组织学分析是不切实际的。因此,需要寻求更简便、无创的方法。有学者提出,外周血嗜酸粒细胞计数(peripheral blood eosinophil absolute count, PEAC)、外周血嗜酸粒细胞百分比以及 CT 评分等临床指标对 CRSwNP 分型有预测意义^[9-10]。近些年的研究也提示 nNO 在诊断慢性鼻黏膜炎症疾病方面具有较大潜力。

Kambara 等^[11]报道 Eos CRSwNP 患者的 nNO 水平明显高于 non-Eos CRSwNP 患者和正常受试者。然而 Yoshida 等^[12]却发现,与其他两组

相比,Eos CRSwNP 患者的 nNO 水平显著降低。此外,他们的研究中对 CRSwNP 的分型都是基于临床结果,如临床表现、预后或生存质量等。这种分类方法虽然可以较好地将不同临床结果的患者区分开来,但也存在弊端,因为“组织中嗜酸粒细胞的浸润程度”这一分类标准并不是影响患者预后的唯一危险因素^[13]。因此,Cao 等^[14]基于医学正常值的范围确定了 Eos CRSwNP 的诊断标准,而后多项研究证明了这种分类方法的合理性^[8,15-16]。因此本研究基于此分类方法,对 CRSwNP 进行分型,对比各类分型 nNO 水平,并探究其临床预测效能。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2018 年 12 月—2019 年 12 月在苏州大学附属第一医院耳鼻咽喉头颈外科住院的 82 例 CRSwNP 患者(病例组),同期招募 30 例健康志愿者(对照组)。CRSwNP 的诊断标准均符合中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018)^[17],CRSwNP 诊断基于每位患者的症状(如流鼻涕、鼻塞、嗅觉障碍、头痛和面部疼痛等)、鼻内镜检查和鼻窦 CT 检测结果。患者术前至少 4 周末使用全身或局部类固醇激素、抗生素、抗组胺药及白三烯受体拮抗剂治疗。AR 的诊断是通过皮肤点刺试验(SPT)阳性反应和(或)特异性 IgE 检测结果及临床病史。哮喘的诊断是通过肺功能舒张试验或激发试验检测结果和(或)呼吸科医生诊断。健康对照组的诊断依据:无鼻窦炎病史;无哮喘史及 AR 病史;无鼻部不适症状(包括无鼻塞、鼻痒、流涕、头痛、嗅觉异常等)及鼻部异常体征(包括无鼻黏膜充血、苍白水肿及鼻甲肥大等);各鼻道通畅,无异常分泌物及息肉或其他肿物等;血常规正常。排除标准:年龄 <18 岁,曾患或伴有真菌性鼻窦炎、囊性纤维化、纤毛不动综合征、阿司匹林不耐受三联征、免疫缺陷性疾病、严重全身性疾病,近 1 个月有呼吸道感染、既往鼻部手术史、月经来潮或妊娠期女性。该研究获得苏州大学附属第一医院医学伦理委员会的批准,所有患者均签署知情同意书。

1.2 术前评估

术前采集所有受试者外周血,记录 PEAC 和百分率。按照视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)对鼻塞、流鼻涕、嗅觉障碍、面部疼痛和头痛等症状及总体症状进行评分。术前行鼻窦 CT 扫描,根据 Lund-Mackay 评分法对 CT 影像进行评分

并计算筛窦总分和上颌窦总分的比值(E/M)。术前行鼻内镜检查,根据 Lund-Kennedy 评分法对鼻息肉、黏膜水肿及鼻漏进行评分。

1.3 变应原评估

特异性状态通过 SPT 和(或)血清特异性 IgE 检测确定。SPT 应用阿罗格点刺试剂进行检测,变应原包括粉尘螨、屋尘螨、猫毛、狗毛、油菜花、梧桐共 6 种。阳性 SPT 定义为过敏原风团直径 >3 mm,组胺风团 >3 mm。阴性对照试验应用生理盐水进行。所有测试结果都由不知情的 AR 专业人员进行解释。血清特异性 IgE 检测采用欧盟公司免疫印迹法,变应原包括蟹、虾、海鱼组合 1(鲑鱼/龙虾/扇贝)、羊肉、牛肉、黄豆、花生、牛奶、鸡蛋白、蕈草、真菌组合 1(点青霉/分枝孢霉/烟曲霉/交链孢霉)、蟑螂、狗上皮、猫毛、屋尘、尘螨组合 1(屋尘螨/粉尘螨)、艾蒿、普通豚草、树组合 2(柳树/杨树/榆树)共 19 种。检测由专业人员负责并报告结果。由于 SPT 检测过敏原种类较少,若 SPT 检测阴性患者加测血清特异性 IgE。

1.4 nNO 的测量

根据美国胸科学会/欧洲呼吸学会指南(ATS)^[18],在治疗前使用 NO 测试仪器测量 nNO 水平。测量时间在下午 1~4 点,每个受试者测量时长为 44 s,检测室室温保持在 16~30℃,相对湿度保持在 20%~60%。测量前 1 h 受试者禁止吸烟、剧烈运动、食用含氮食物(如动物内脏、莴苣、菠菜、香肠)、饮用含咖啡因或酒精的饮料。患者休息 30 min 后取坐位,将橄榄形鼻塞置于一侧鼻孔。患者微闭嘴并且正常呼吸,仪器通过取样管连续抽取鼻腔气体,经鼻气流的流速为 5 mL/s,大约 44 s 后仪器取样结束并自动分析 nNO 值。测量时将压力计连接口腔并保持至少 10 cm H₂O 的压力以保证腭咽闭合,确保 nNO 的测量不受来自下呼吸道气流影响。测量至少进行 3 次,计算其平均值。

1.5 CRSwNP 的分型

术中取患者息肉组织,组织切片后行苏木精-伊红染色,显微镜下观察嗜酸粒细胞和中性粒细胞的分布情况。2 位病理医师随机选取 5 个不重叠的高倍视野($\times 400$),手工计数每高倍视野下嗜酸粒细胞的总数、平均值及占总炎性细胞的百分比。当组织中嗜酸粒细胞计数占所有炎性细胞的比例 $>10\%$ 时诊断为 Eos CRSwNP^[14], $\leq 10\%$ 诊断为 non-Eos CRSwNP(图 1)。

1.6 统计学方法

应用 SPSS 21.0 和 Prism 8 统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料使用两个独立样本 *t* 检验和 χ^2 检验进行比较,不符合正态分布的使用 Mann-Whitney *U* 检验。使用 Spearman 评估相关性。采用 Logistic 回归模型研究各变量

与 CRSwNP 分型的相关性,计算每个参数的优势比(OR)和 95% CI。应用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 nNO 对 CRSwNP 及各亚型的预测诊断价值。当曲线下面积(area under curve, AUC) >0.9 显示高预测性, $0.7 < AUC \leq 0.9$ 显示中等预测性, $0.5 < AUC \leq 0.7$ 显示低预测性,但当 AUC=0.5 时被认为不具有预测价值。并以约登指数(敏感度+特异度-1)最大的切点确定最佳临界值(cut off value)。所有结果以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组和对照组一般特征

患者的人口学特征和临床特征见表 1。根据临床症状、鼻窦 CT 和内镜检查结果及病理组织学特征,病例组 82 例中,Eos CRSwNP 患者 43 例,其中特异性 11 例(包括哮喘 7 例,AR 4 例),非特异性 32 例;non-Eos CRSwNP 患者 39 例,包括特异性 6 例(哮喘 4 例,AR 2 例),非特异性 33 例。病例组和对照组的年龄、吸烟史比较差异均无统计学意义。Eos CRSwNP 组和 non-Eos CRSwNP 组在年龄分布、吸烟史、Lund-Mackay 评分、Lund-Kennedy 评分、部分 VAS 症状评分(鼻塞、流涕、面部疼痛)、外周血嗜酸粒细胞百分比差异均无统计学意义($P > 0.05$)。而 Eos CRSwNP 相较于 non-Eos CRSwNP 患者有更高的组织嗜酸粒细胞计数和百分比、E/M 比值、PEAC、总体及部分 VAS 症状评分(嗅觉障碍、头痛),差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 各组受试者 nNO 浓度比较

对照组 nNO 水平显著高于 non-Eos CRSwNP 组、Eos CRSwNP 组水平($P < 0.000 1$)。non-Eos CRSwNP 组的 nNO 水平显著高于 Eos CRSwNP 组($P < 0.001$)。Eos CRSwNP 组的 nNO 水平最低(图 2)。

特异性 Eos CRSwNP、non-Eos CRSwNP 组的 nNO 水平均显著高于非特异性组。对照组 nNO 值显著高于特异性、非特异性 Eos CRSwNP 以及非特异性 non-Eos CRSwNP 组。然而,对照组与非特异性 non-Eos CRSwNP、特异性 Eos CRSwNP 与特异性 non-Eos CRSwNP 组的 nNO 虽然没有统计学差异,但却均表现出升高的趋势(图 3)。

2.3 与 CRSwNP 分类相关的因素分析

为了确定与 CRSwNP 分型相关的因素,对两组数据进行了 Logistic 回归模型分析。首先,将 Eos CRSwNP 和 non-Eos CRSwNP 的差异变量引入单变量回归分析模型;性别、年龄、吸烟史、Lund-Kennedy 评分、VAS 总体评分、Lund-Mackay 评分、PEAC、E/M 比值和 nNO 值。结果显示 nNO 水平、PEAC、VAS 总体评分及吸烟史与 CRSwNP 的分型相关,见表 2。

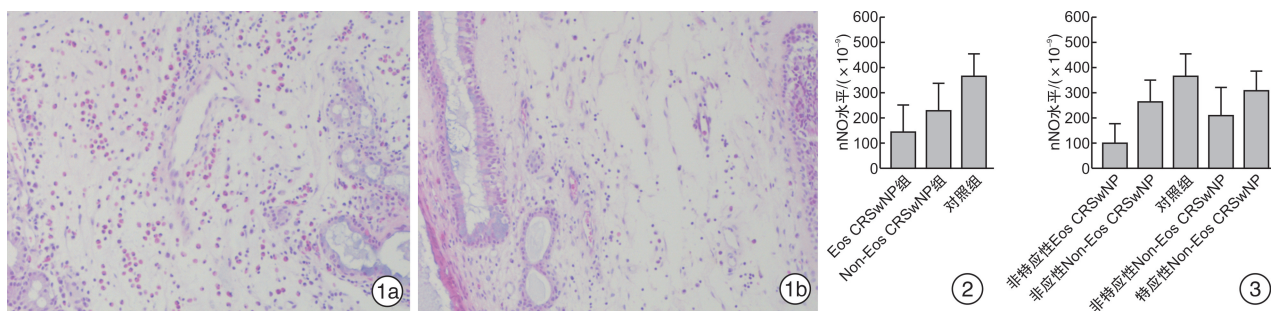


图 1 Eos CRSwNP 和 non-Eos CRSwNP 黏膜组织病理结果比较 (×200) 1a: Eos CRSwNP 组黏膜下可见大量嗜酸粒细胞浸润; 1b: non-Eos CRSwNP 组黏膜下可见中性粒细胞及淋巴细胞浸润; 图 2 Eos CRSwNP 组、non-Eos CRSwNP 组及对照组的 nNO 水平比较 组间两两比较, $P < 0.01$; 图 3 不同特异性状态下 nNO 水平比较 组间两两比较, $P < 0.05$ 。

表 1 CRSwNP 组与对照组临床特征的比较

临床特征	对照组	Eos CRSwNP 组	non-Eos CRSwNP 组	P
例数	30	43	39	
年龄/岁	40.5(30,51.3)	46(32,50)	50(37,56)	0.056
吸烟				0.280
是	4	12	7	
否	26	31	32	
哮喘	0	7	4	0.071
AR	0	4	2	0.221
组织嗜酸粒细胞计数/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	—	65(32,127)	3(0,9)	0.001
组织嗜酸粒细胞/%	—	45.16(25.2,80.8)	2.02(0,5.7)	0.001
Lund-Mackay 评分	—	13(7,20)	12(6,17)	0.561
E/M 比值 ^{a)}	—	3(2,4)	2.1(0.5,2)	0.010
Lund-Kennedy 评分	—	8(6,10)	8(6,10)	0.951
VAS 评分				
鼻塞	—	3.00(2,5)	4(2,5)	0.787
流涕 ^{a)}	—	2.37(2,3)	2.31(2,3)	0.799
头痛 ^{a)}	—	1.56(0,2)	0.82(0,2)	0.014
面部疼痛 ^{a)}	—	0.67(0,1)	0.23(0,0)	0.058
嗅觉障碍 ^{a)}	—	3.84(3,5)	1.28(0,2)	0.001
总体评分 ^{a)}	—	3.72(3,4)	2.44(2,3)	0.001
PEAC/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	0.09(0.04,0.15)	0.22(0.15,0.34)	0.1(0.05,0.23)	0.002 4
外周血嗜酸粒细胞/%	1.9(1.08,3.43)	3.8(1.8,5.2)	3(1,4.8)	0.586
nNO 水平/($\times 10^{-9}$)	361(273,427.5)	133(37,230)	226(171,316)	0.000 3

注: ^{a)} 为平均值(25,75)。

在单变量回归分析结果的基础上,进一步将 Eos CRSwNP 和 non-Eos CRSwNP 的差异变量 ($P < 0.20$) 引入多元回归模型。结果再次证实 nNO、PEAC 及 VAS 总体评分与 CRSwNP 的分型有显著相关性(表 3)。

2.4 nNO 与临床指标之间的相关性

由图 4 得出,Eos CRSwNP 患者鼻息肉组织嗜酸粒细胞百分比与 nNO 呈显著负相关($r = -0.693, P < 0.001$),Eos CRSwNP 患者的 PEAC 与 nNO 水平呈负相关($r = -0.435 5, P = 0.003 5$)。同样,E/M 比值也与 nNO 呈负相关($r =$

$-0.532 9, P = 0.000 2$)。然而,Lund-MacKay 评分与 nNO 之间无显著相关性($r = -0.260 8, P = 0.091 2$)。

2.5 ROC 曲线分析

ROC 曲线分析后发现 nNO 对 Eos CRSwNP 具有很高的预测价值($AUC = 0.939, 95\% CI = 0.877 8 \sim 0.981 3, P < 0.001$, 敏感度 76.74%; 特异度 96.67%),最佳临界值为 231。nNO 对于 non-Eos CRSwNP 的诊断具有中等预测价值($AUC = 0.830, 95\% CI = 0.636 4 \sim 0.832 9, P < 0.001$, 敏感度 63.33%, 特异度 89.74%)。另外,

考虑到患者的特应性状况,我们可以分别基于 216×10^{-9} 和 158×10^{-9} 的 nNO 水平来区分 Eos CRSwNP 组和 non-Eos CRSwNP 组内的特应性和非特应性(AUC=0.844 5,95%CI=0.713~0.932, $P=0.000 6$, 敏感度 76.32%, 特异度 90.91%; AUC = 0.707 3, 95% CI = 0.587 ~ 0.809, $P=0.002 7$, 敏感度 65.79%, 特异度 72.73%),见表 4。

其次,使用 ROC 曲线来区分 Eos CRSwNP 和 non-Eos CRSwNP。当 nNO 浓度为 158×10^{-9} 时,可以区分 Eos CRSwNP 与 non-Eos CRSwNP (AUC = 0.710, 95% CI = 0.599 ~ 0.805, $P=0.001$, 敏感度 = 76.92%, 特异度 = 60.47%)。考虑到 nNO 这一单独指标对 CRSwNP 分型的只具有中等预测价值,在 Logistic 回归模型分析的基础上,首先将与 CRSwNP 分型相关的 VAS 评分、PEAC 分别单独代入 ROC 曲线分析,得出 PEAC 对区分 CRSwNP 亚型有低度预测价值(AUC = 0.672, 95% CI = 0.560 ~ 0.772, $P=0.004$, 敏感度 79.07%, 特异度 58.97%);VAS 评分则有中度预测价值(AUC = 0.844, 95% CI = 0.747 ~ 0.915, $P<0.000 1$, 敏感度 88.37%, 特异度 66.67%)。然后联合 nNO、PEAC、VAS 评分 3 个指标,建立模型,得出其对区分 CRSwNP 亚型有中度预测价

值(AUC = 0.894, 95% CI = 0.807 ~ 0.951, $P<0.000 1$, 敏感度 76.74%, 特异度 89.74%),并且联合指标的诊断效率高于任何一个指标单独的诊断效率(图 5)。

表 2 CRSwNP 分型相关因素的单变量 Logistic 回归分析

相关因素	P	OR	95%CI
年龄	0.112	1.03	0.993~1.067
性别	0.679	0.82	0.319~2.104
吸烟史	0.01	0.23	0.075~0.703
PEAC	0.002	0.003	0~0.118
外周血嗜酸粒细胞百分比	0.462	0.935	0.783~1.118
Lund-Mackay 评分	0.346	0.971	0.912~1.033
Lund-Kennedy 评分	0.085	0.835	0.680~1.025
E/M 比值	0.886	1.011	0.866~1.181
VAS 总体评分	0.000	0.169	0.085~0.339
nNO 值	0.001	1.007	1.003~1.011

表 3 CRSwNP 分型相关因素的多变量 Logistic 回归分析

	P	OR	95%CI
PEAC	0.040	0.005	0~0.792
VAS 总体评分	0.000	0.158	0.068~0.367
nNO 值	0.002	1.010	1.003~1.016

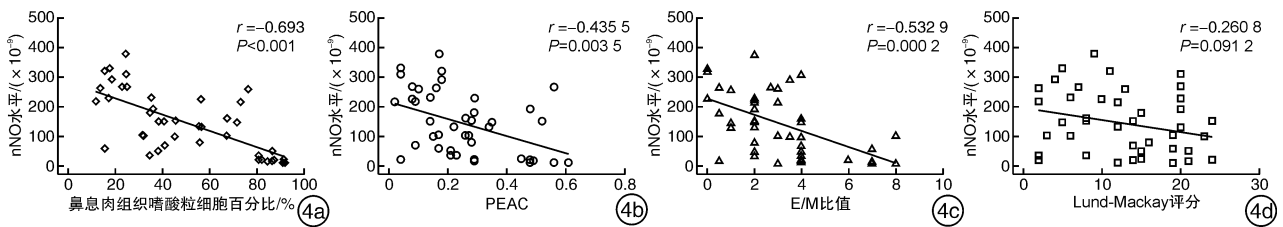


图 4 Eos CRSwNP 患者的 nNO 与鼻息肉组织嗜酸粒细胞百分比(4a)、PEAC(4b)、E/M 比值(4c)和 Lund-Mackay 评分(4d)之间的相关性

表 4 ROC 曲线评价 nNO 的诊断价值

	AUC	临界值 ($\times 10^{-9}$)	敏感度	特异度	P	阳性 预测值	阴性 预测值	约登 指数
对照组 vs 病例组								
对照组 vs Eos CRSwNP 组	0.939	231	76.74	96.67	<0.001	97.10	76.3	0.76
对照组 vs non-Eos CRSwNP 组	0.830	334	63.33	89.74	<0.001	86.40	76.6	0.56
Eos CRSwNP 组 vs non-Eos CRSwNP 组	0.710	158	76.92	60.47	0.001	65.20	75.0	0.40
特应性 vs 非特应性								
特应性 Eos CRSwNP 和特应性 non-Eos CRSwNP vs 非特应性 Eos CRSwNP	0.844	216	76.32	90.91	0.001	96.80	55.6	0.70
特应性 Eos CRSwNP 和特应性 non-Eos CRSwNP vs 非特应性 non-Eos CRSwNP	0.707	158	65.79	72.73	0.003	74.30	66.7	0.41
非特应性 Eos CRSwNP vs 非特应性 non-Eos CRSwNP	0.794	162	72.73	81.25	<0.001	3.88	0.34	0.54

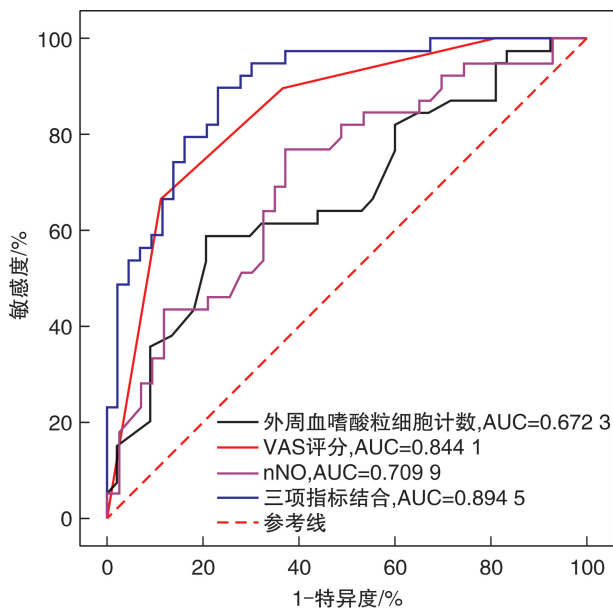


图5 nNO、PEAC、VAS评分三项指标单独或联合应用诊断CRSwNP分型的ROC曲线分析

3 讨论

本研究发现, Eos CRSwNP 和 non-Eos CRSwNP 患者的 nNO 水平显著低于对照组。此外, Eos CRSwNP 患者的 nNO 水平低于 non-Eos CRSwNP 患者。上述结果表明, nNO 值可能是诊断和区分 Eos CRSwNP 和 non-Eos CRSwNP 的良好诊断生物标志物。本研究发现 nNO 对 Eos CRSwNP 的诊断具有较高的预测价值; 而 158×10^{-9} 是区分 Eos CRSwNP 和 non-Eos CRSwNP 的临界值。另外, 本研究中, PEAC、VAS 评分也与 CRSwNP 分型有关, 利用 Logistics 回归模型与 ROC 曲线分析发现, nNO、PEAC 以及 VAS 评分相结合对 CRSwNP 分型的诊断效率高于任何单独一个指标的诊断效率。表明在临床工作中, 这一联合指标可能是区分 Eos CRSwNP 和 non-Eos CRSwNP 的良好诊断工具。而且, 本研究发现 Eos CRSwNP 组和 non-Eos CRSwNP 组中特异性亚组的 nNO 水平均显著高于非特异性亚组, 表明患者的特异性状态影响 nNO 的水平。

本研究发现, PEAC 与 CRSwNP 的分型相关, Eos CRSwNP 患者的 PEAC 与 nNO 呈负相关。这与 Hu 等^[19]的研究结果相似, 即 Eos CRSwNP 患者 PEAC 和百分比高于 non-Eos CRSwNP 患者, 提示 PEAC 可能在预测 CRSwNP 分型中起关键作用。另一方面, Honma 等^[20]发现 Eos CRSwNP 患者术后 PEAC 和血清 IL-5 水平下降, 提示 PEAC 可能反映术后病情缓解程度和预后。然而, 有研究提出, PEAC 会受到多种因素干扰, 包括过敏、激素治疗、药物反应、自身免疫性疾病和寄生虫感染等^[7], 对于 Eos CRSwNP 预测诊断的特异性

仅为 75%^[19]。因此, PEAC 这一单独指标的临床应用价值似乎有待于进一步证实。而单一的临床指标 (nNO、PEAC、VAS) 的诊断效率不如 3 项结合起来的联合指标, 联合指标的 ROC 曲线分析的 AUC、敏感度及特异性最高。并且, nNO 检测、血细胞分析、VAS 评分均为简单、便捷的临床检测指标, 对门诊或术前患者均适用, 可以为耳鼻喉科医生的临床诊治提供新的思路。另外, VAS 评分对 CRSwNP 的预测价值高于 nNO, 但考虑到 VAS 评分是主观指标, 其临床客观性不如 nNO 或 nNO、VAS 评分与 PEAC 相结合, 因此单一的 VAS 评分指标的应用受限。

同样, CT 检查结果在预测诊断 CRSwNP 分型中的价值也越来越受到重视。Yao 等^[21]发现 Eos CRSwNP 的 Lund-Mackay 评分显著高于 non-Eos CRSwNP。Yoshimura 等^[22]发现, Eos CRSwNP 患者的影像学特点为前、后组筛窦早期受累。本研究中, 两组的 Lund-Mackay 评分无显著差异, 但 Eos CRSwNP 的 E/M 比值明显高于 non-Eos CRSwNP 组 ($P=0.008$), 这与 Wang 等^[23]报道的 Eos CRSwNP 患者在 CT 扫描显示筛窦优势, 而 non-Eos CRSwNP 患者则显示上颌窦优势结果一致。另外, Meng 等^[24]发现 E/M 比值可能是预测中国人群中 CRSwNP 复发率的有效指标。另外, 本研究发现 Eos CRSwNP 患者的 E/M 比值与 nNO 水平呈负相关。因此, 在 CT 影像学方面, E/M 比值可能成为一个较好的预测指标, 但其会受到辐射、价格等现实因素的限制。

鼻息肉组织嗜酸粒细胞的浸润程度和 PEAC 是局部及全身嗜酸性炎症的重要指标。在本研究中, Eos CRSwNP 患者的 nNO 与 PEAC 及鼻息肉组织嗜酸粒细胞百分比呈负相关。表明 nNO 与局部、系统性嗜酸性炎症存在联系。另外, Eos CRSwNP 患者的 nNO 水平与 VAS 评分呈负相关, 表明 Eos CRSwNP 患者的主观症状与 nNO 这一客观检查之间存在联系。以上研究结果表明, nNO 在诊断上气道炎症方面具有很好的临床应用价值。

研究表明^[25], 慢性鼻窦炎不伴鼻息肉 (chronic rhinosinusitis without nasal polyps, CRSsNP) 患者 nNO 水平高于 CRSwNP 患者, 检测 nNO 水平能够很好地将伴鼻息肉和不伴鼻息肉的 CRS 患者区分开来, 特异性为 91%, 敏感度为 87%。这与本研究结果相似, 本研究首先显示 CRSwNP 的 nNO 水平低于对照组, 然后又发现 Eos CRSwNP 患者的 nNO 水平明显低于 non-Eos CRSwNP 患者和对照组。理论上, 嗜酸粒细胞的大量聚集对应高水平的 iNOS 活性和表达, 因此, Eos CRSwNP 患者的 nNO 水平应较高, 然而结果却相反。考虑其主要

原因可能为:①Eos CRSwNP 患者通常具有广泛的鼻腔、鼻窦黏膜失调和损伤,包括黏膜纤毛破坏,运动迟缓或停滞,导致 nNO 产生减少;②水肿的黏膜和息肉阻塞鼻窦开口和鼻道,导致气体流通不畅,nNO 无法排出^[12,26]。

Noda 等^[27]对 36 例 Eos CRSwNP 患者在鼻内镜术后上下气道呼出气 NO 的变化进行跟踪随访发现了截然相反的结果。nNO 的平均值从鼻内镜术后 1 个月的 62.3×10^{-9} 升高到术后 6 个月的 93.6×10^{-9} ,而 FeNO 的平均值则从术后 1 个月的 50.9×10^{-9} 降低到术后 6 个月的 36.8×10^{-9} 。我们推测可能在嗜酸粒细胞性炎症的反应(如 NO 产生的机制)方面,鼻窦黏膜和下呼吸道的黏膜之间存在差异。一些研究结果佐证了这一推测,如有研究发现,哮喘患者 FeNO 水平与支气管肺泡灌洗液、诱导痰中的嗜酸粒细胞数量呈显著正相关^[28-30],而 Yoshida 等^[12]发现,CRS 患者的鼻息肉组织、外周血中的嗜酸粒细胞水平与 nNO 水平呈显著负相关,证实了此假设。可能的原因:①气道中成纤维细胞群对转化生长因子- $\beta 1$ 的反应存在异质性,这种异质性可能导致上、下气道炎症的病理状态出现差异^[31],如嗜酸粒细胞性炎症时鼻窦黏膜不但出现水肿,而且多见息肉改变,而下气道以水肿为主;②上下呼吸道结构有很大差异,鼻窦窦口更易因炎症而导致引流不畅。

先前的研究发现 AR 或哮喘患者的 nNO 水平升高^[32]。另外,组织学研究报告 AR 患者鼻黏膜中 iNOS 水平升高^[33]。Liu 等^[34]还证明,与无特异性的患者相比,具有特异性的 CRS 患者表现出明显更高的 nNO 水平。同样,Jeong 等^[35]研究显示,伴有特异性的 CRSwNP 的 nNO 水平高于不伴特异性的患者,而伴或不伴特异性的 CRSwNP 患者 nNO 水平显著低于正常对照。在本研究中,观察到伴或不伴特异性的 Eos CRSwNP 组和 non-Eos CRSwNP 组患者 nNO 水平低于对照组,而伴有特异性的 Eos CRSwNP 组和 non-Eos CRSwNP 组患者的 nNO 水平高于不伴特异性的患者。这些发现表明特异性状态可能会影响 nNO 的水平。而另有研究发现,季节性和/或常年性症状的 AR 患者的 nNO 水平与健康受试者没有差异^[36]。这些相互矛盾的研究结果可能归因于患者选择的不同或者 nNO 检测技术的不同。综合以上研究表明,当把 nNO 用作 CRSwNP 疾病的诊断、分型工具时,首先应检查患者 AR 的存在。

尽管目前的研究将 CRSwNP 分为“嗜酸性的”和“非嗜酸性的”,但 CRSwNP 的内分型仍然是一个更为复杂的课题和重大挑战。此外,样本量相对较小,且在单一中心开展,因此,未来的研究应包括更大的样本量,并在多个中心进行。

nNO 是一种非侵入性、快速简便的工具,可用于诊断和区分 Eos CRSwNP 和 Non-Eos CRSwNP。此外,nNO、PEAC 和 VAS 评分这一联合指标可用于区分 CRSwNP 亚型。更重要的是,CRSwNP 患者的 nNO 水平也可能受到患者特异性状态的影响。

参考文献

- [1] Maniscalco M, Bianco A, Mazzarella G, et al. Recent Advances on Nitric Oxide in the Upper Airways[J]. *Curr Med Chem*, 2016, 23(24): 2736-2745.
- [2] Ren L, Zhang W, Zhang Y, et al. Nasal Nitric Oxide Is Correlated With Nasal Patency and Nasal Symptoms [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2019, 11(3): 367-380.
- [3] 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(5): 1344-1353.
- [4] 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.
- [5] Hauser LJ, Chandra RK, Li P, et al. Role of tissue eosinophils in chronic rhinosinusitis-associated olfactory loss [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2017, 7(10): 957-962.
- [6] Grayson JW, Li W, Ho J, et al. Topography of polyp recurrence in eosinophilic chronic rhinosinusitis [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2020, 10(5): 604-609.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Brescia G, Zanotti C, Parrino D, et al. Nasal polyposis pathophysiology: Endotype and phenotype open issues [J]. *Am J Otolaryngol*, 2018, 39(4): 441-444.
- [10] 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.
- [11] Kambara R, Minami T, Akazawa H, et al. Lower Airway Inflammation in Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis as Determined by Exhaled Nitric Oxide [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2017, 173(4): 225-232.
- [12] Yoshida K, Takabayashi T, Imoto Y, et al. Reduced nasal nitric oxide levels in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis [J]. *Allergol Int*, 2019, 68(2): 225-232.
- [13] Nakayama T, Yoshikawa M, Asaka D, et al. Mucosal eosinophilia and recurrence of nasal polyps-new classi-

- fication of chronic rhinosinusitis[J]. *Rhinology*, 2011, 49(4):392-396.
- [14] 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, 484. e1-2.
- [15] Mahdavinia M, Suh LA, Carter RG, et al. Increased noneosinophilic nasal polyps in chronic rhinosinusitis in US second-generation Asians suggest genetic regulation of eosinophilia [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 135(2):576-579.
- [16] Song J, Liu Z, Wang Z, et al. Ectopic lymphoid tissues support local immunoglobulin production in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(3):927-937.
- [17] 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.
- [18] Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(5):602-615.
- [19] Hu Y, Cao PP, Liang GT, et al. Diagnostic significance of blood eosinophil count in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps in Chinese adults[J]. *Laryngoscope*, 2012, 122(3):498-503.
- [20] 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(12):1147-1152.
- [21] Yao Y, Wang ZC, Liu JX, et al. Increased expression of TIPE2 in alternatively activated macrophages is associated with eosinophilic inflammation and disease severity in chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2017, 7(10):963-972.
- [22] Yoshimura K, Kawata R, Haruna S, et al. Clinical epidemiological study of 553 patients with chronic rhinosinusitis in Japan[J]. *Allergol Int*, 2011, 60(4):491-496.
- [23] Wang ET, Zheng Y, Liu PF, et al. Eosinophilic chronic rhinosinusitis in East Asians[J]. *World J Clin Cases*, 2014, 2(12):873-882.
- [24] Meng Y, Zhang L, Lou H, et al. Predictive value of computed tomography in the recurrence of chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2019, 9(11):1236-1243.
- [25] Ambrosino P, Molino A, Spedicato GA, et al. Nasal Nitric Oxide in Chronic Rhinosinusitis with or without Nasal Polyps: A Systematic Review with Meta-Analysis[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(1):200-200.
- [26] Colantonio D, Brouillette L, Parikh A, et al. Paradoxical low nasal nitric oxide in nasal polyposis[J]. *Clin Exp Allergy*, 2002, 32(5):698-701.
- [27] Noda N, Takeno S, Fukui T, et al. Monitoring of oral and nasal exhaled nitric oxide in eosinophilic chronic rhinosinusitis: a prospective study[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2012, 26(4):255-259.
- [28] Berlyne GS, Parameswaran K, Kamada D, et al. A comparison of exhaled nitric oxide and induced sputum as markers of airway inflammation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2000, 106(4):638-644.
- [29] Payne DN, Adcock IM, Wilson NM, et al. Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in children with difficult asthma, after treatment with oral prednisolone[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164(8 Pt 1):1376-1381.
- [30] Warke TJ, Fitch PS, Brown V, et al. Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma[J]. *Thorax*, 2002, 57(5):383-387.
- [31] Nonaka M, Pawankar R, Fukumoto A, et al. Heterogeneous response of nasal and lung fibroblasts to transforming growth factor-beta 1[J]. *Clin Exp Allergy*, 2008, 38(5):812-821.
- [32] Liu C, Zheng K, Liu X, et al. Use of Nasal Nitric Oxide in the Diagnosis of Allergic Rhinitis and Nonallergic Rhinitis in Patients with and without Sinus Inflammation[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020, 8(5):1574-1581. e4.
- [33] Takahara D, Kono T, Takeno S, et al. Nasal nitric oxide in the inferior turbinate surface decreases with intranasal steroids in allergic rhinitis: A prospective study[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2019, 46(4):507-512.
- [34] Liu C, Zheng M, He F, et al. Role of exhaled nasal nitric oxide in distinguishing between chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2017, 31(6):389-394.
- [35] Jeong JH, Yoo HS, Lee SH, et al. Nasal and exhaled nitric oxide in chronic rhinosinusitis with polyps[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2014, 28(1):e11-16.
- [36] Suojalehto H, Vehmas T, Lindström I, et al. Nasal nitric oxide is dependent on sinus obstruction in allergic rhinitis[J]. *Laryngoscope*, 2014, 124(6):E213-218.

(收稿日期:2020-06-11)