

变应性鼻炎局部炎症客观指标初探*

祝婉婷¹ 余文婷¹ 高培¹ 张启迪¹ 周玥¹ 王彦君¹ 陈建军¹

[摘要] 目的:探索鼻分泌物中可以辅助诊断变应性鼻炎(AR)以及可用于临床治疗效果评估参考的客观标志物。方法:纳入33例AR患者(AR组)和21例健康对照者(健康对照组)。收集健康对照及AR患者治疗前后的鼻分泌物,检测鼻细胞学、细胞因子(IL-5、IL-6、IL-8、IL-33、IFN- γ)和炎症因子(ECP、MPO)的浓度,比较健康对照及AR患者治疗前后各指标的差异。分析各指标/各指标差值/各指标差值百分比与临床症状评分/评分差值/评分差值百分比的相关性。结果:与健康对照组比较,AR组治疗前鼻分泌物中的ECP、IL-5、IL-6、IL-8、IL-33和IFN- γ 均升高($P < 0.05$),MPO未见明显差异;治疗后,AR患者鼻分泌物中的ECP显著下降($P < 0.01$),炎症细胞等级及嗜酸粒细胞百分比下降($P < 0.01$),但MPO、IL-5、IL-6、IL-8、IL-33和IFN- γ 均未见明显改变。治疗前后ECP差值与VAS差值具有相关性($r = 0.348, P = 0.047$);IL-5差值与VAS差值($r = 0.406, P = 0.019$)和流涕差值($r = 0.429, P = 0.013$)具有相关性;鼻分泌物嗜酸粒细胞百分比差值与鼻塞差值具有相关性($r = 0.383, P = 0.028$);嗜酸粒细胞百分比与分级乘积差值与VAS评分($r = 0.417, P = 0.016$)和鼻塞差值($r = 0.519, P = 0.002$)具有相关性;IFN- γ 差值百分比与VAS评分/流涕/喷嚏/鼻部总评分差值百分比具有相关性。结论:鼻分泌物中ECP、IL-6、IL-8、IL-33因子有望成为辅助诊断AR的客观指标,其中ECP、IL-5、IFN- γ 、嗜酸粒细胞百分比与分级乘积有望成为判断患者治疗后症状改善的客观指标。

[关键词] 鼻炎,变应性;细胞因子;炎症因子

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2021.04.005

[中图分类号] R765.21 **[文献标志码]** A

A preliminary study on the biomarkers of local inflammation in allergic rhinitis

ZHU Wanting YU Wenting GAO Pei ZHANG Qidi ZHOU Yue
WANG Yanjun CHEN Jianjun

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Union Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: CHEN Jianjun, E-mail: ylly80331@163.com

Abstract Objective: This study aimed to explore the biomarkers in nasal secretion that can assist in the diagnosis of allergic rhinitis(AR) and can be used to evaluate the therapeutic effect of AR. **Methods:** Thirty-three patients with AR and 21 healthy controls were included. The nasal secretion of healthy controls and patients with AR(before and after treatment) were collected. The cytology, the concentrations of cytokines(IL-5, IL-6, IL-8, IL-33, IFN- γ) and inflammatory mediators(ECP, MPO) were detected. Then, we compared the differences of various biomarkers between healthy controls and AR patients(before and after treatment group). And analyzed the correlation between each biomarkers/biomarkers difference value/the percentage of biomarkers difference value and clinical symptom score/ score difference value / the percentage of score difference value. **Results:** Compared with normal controls, the levels of ECP, IL-5, IL-6, IL-8, IL-33 and IFN- γ in nasal secretion of AR patients were significantly higher than those of normal controls($P < 0.05$). There was no significant difference in MPO. After treatment, ECP decreased significantly($P < 0.01$), inflammatory cell grade and eosinophil percentage are also decreased($P < 0.01$). However, MPO, IL-5, IL-6, IL-8, IL-33 and IFN- γ did not change significantly. The difference value of ECP before and after treatment was correlated with the difference value of VAS score($r = 0.348, P = 0.047$). The difference value of IL-5 was correlated with the difference value of VAS score and rhinorrhea, the correlation coefficients were 0.406($P = 0.019$) and 0.429($P = 0.013$), respectively. The difference value of eosinophil percentage in nasal secretion before and after treatment was correlated with nasal congestion, and the correlation coefficient was 0.383. The difference value of eosinophil percentage multiplied by inflammatory cell grade before and after treatment was correlated with VAS score($r = 0.417, P = 0.016$) and nasal congestion difference value($r = 0.519, P = 0.002$). The percentage of difference value of IFN- γ before and after treatment was correlated with the percentage of difference value of VAS score / rhinorrhea / sneeze / total nasal symptom score. **Conclusion:** ECP, IL-6, IL-8 and IL-33 in nasal secretion are expected to be objective biomarkers for auxil-

*基金项目:国家自然科学基金项目(No:81570898,81873693)

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院耳鼻咽喉头颈外科(武汉,430022)

通信作者:陈建军,E-mail:ylly80331@163.com

ary diagnosis of AR. And ECP, IL-5, IFN- γ , eosinophil percentage multiplied by grade is expected to be an objective index to judge the improvement of patients' symptoms after treatment.

Key words rhinitis, allergic; cytokines; inflammatory mediators

变应性鼻炎(AR)是指机体暴露于变应原后主要由IgE介导的鼻黏膜慢性非感染性炎症性疾病^[1]。AR通常伴有哮喘、鼻窦炎、鼻息肉等疾病,极大地降低了患者的生活质量和工作效率。AR的患病率逐年上升,无疑会给个人与社会增加医疗负担^[1-3]。目前AR的主要诊断标准是根据典型的病史,鼻塞、鼻痒、流清水涕和打喷嚏等鼻高反应性症状以及变应原检测,即皮肤点刺试验和(或)血清特异性IgE阳性^[1]。以上指标中,皮肤点刺试验和血清特异性IgE为客观指标,但只能反映患者是否存在某物质的过敏及过敏程度,与AR患者的症状程度并无相关性^[1],且不能反映治疗后症状的改变情况^[4]。有研究者对AR患者全身及鼻分泌物中的炎症标志物进行观察,以期用于AR的诊断、疾病分期,以及作为疾病进展的指标^[5-8]。如König等^[9]的研究提示嗜酸粒细胞阳离子蛋白(ECP)、类胰蛋白酶(trypsinase)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)和巨噬细胞炎症蛋白-1 β (MIP-1 β)有望作为AR区别于正常个体的诊断指标。针对草花粉^[10]和桦树花粉^[11]进行免疫治疗的季节性变应性鼻炎(SAR)患者,其鼻分泌物中的trypsinase、ECP^[10]和IL-5^[11]较对照组下降。Greiff等^[12]和Kita等^[13]对SAR患者进行激素治疗后,鼻分泌物中ECP^[12]、IL-5^[13]分别有所降低。但这些多是针对一个群体病例所进行的观察,并多仅限于机制研究而非临床应用。如作为客观标志物用以评估个体化局部炎症程度改变,进而指导药物使用及停药参考,则目前的研究探索仍显不足。目前绝大多数的AR相关药物临床研究,均只能以症状改变等主观评估作为主要观察指标,缺乏炎症改变的客观评估标准^[14-16]。本研究中,我们对AR患者治疗前后鼻细胞学、相关炎症因子[ECP和髓过氧化物酶(MPO)]和细胞因子(IL-5、IL-6、IL-8、IL-33、IFN- γ)与症状学相关指标进行对比分析,旨在探寻能够辅助诊断AR局部炎症程度,以及可用于具体临床治疗效果评估参考的客观标志物。

1 资料与方法

1.1 临床资料

依据AR诊断和治疗指南(2015年,天津)的标准^[16],纳入门诊33例AR患者(AR组),其中男23例,女10例,平均年龄19.7岁。有以下情况之一者予以排除:有鼻窦炎、鼻息肉;近期“感冒”;近期呼吸系统感染;近一周内使用过抗生素、激素、抗组胺药物、白三烯、减充血剂等药物。所有纳入的患者按照AR诊疗指南进行规范化抗过敏治疗2

周。根据患者的症状程度,酌情选择鼻喷激素或鼻喷抗组胺药,口服抗组胺药/白三烯类药物进行治疗。

纳入21例既往无喷嚏、清涕、鼻痒和鼻塞等鼻高反应性症状,无鼻炎病史及过敏史,近2周内无感冒及呼吸系统疾病史者作为健康对照组,其中男3例,女18例,平均年龄40.19岁。

本研究方案通过华中科技大学同济医学院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 症状评估 AR患者在治疗前和治疗结束后,完成VAS评分及鼻部症状评分。①VAS评分:患者对过去1周鼻炎发作时的症状整体程度进行自我评估。VAS评分标尺上的0~100表示鼻炎症状对患者的困扰程度,“0”代表无困扰,“100”代表极大困扰。②鼻部症状评分:患者对过去1周鼻炎发作时的鼻部症状(鼻塞、鼻痒、喷嚏、流涕)进行评估,按下列标准进行严重程度评价:没有症状=无;症状轻微,可以耐受=轻度;症状明显,令人厌烦=中度;症状不能耐受,影响日常生活或睡眠=重度。其中无=0分,轻度=1分,中度=2分,重度=3分。分别记录患者鼻塞、鼻痒、喷嚏、流涕4个症状的评分以及鼻部症状评分总分(TNSS)。

1.2.2 鼻细胞学 收集健康对照组以及AR组患者治疗前后的鼻分泌物涂片,参照Chen等^[17]的方法患者擤鼻涕,或用玻璃棒轻轻置于患者下鼻道前端处转动以获取鼻分泌物,转动时尽可能轻,避免摩擦黏膜表面。将取到的鼻分泌物轻薄均匀涂在玻片上,鼻分泌物涂片覆盖面积需超过玻片的2/3,自然风干后进行瑞士-吉姆萨染色,染色完成后在光学显微镜下进行计数和分类。炎症细胞的分级和计数参照Chen等^[17]的方法。观察400倍镜下的嗜酸粒细胞百分比(EOS%),最后结果取5个视野平均值。

1.2.3 鼻分泌物细胞因子和炎症因子 收集健康对照组和AR组患者治疗前后的鼻分泌物。将两块1.0 cm×1.5 cm(儿童为0.4 cm×0.6 cm)无菌医用棉轻轻置入患者左右鼻腔1~5 min,待医用棉吸入足量的鼻分泌物后,轻轻取出医用棉,放入2 mL针筒,将鼻分泌物挤出,收集于1.5 mL离心管中,放入-20℃冰箱保存,待收集完毕后统一检测。

以ELISA的方法检测鼻分泌物中的IL-5、IL-6、IL-8、IL-33、IFN- γ 。严格按照试剂盒(USA,

R&D systems)说明进行操作,细胞因子结果以 ng/mL 表示。ECP 和 MPO 检测按 ELISA kits (武汉中敏泰克生物技术有限公司)进行检测,结果以 $\mu\text{g/mL}$ 表示。

1.3 统计学分析

鼻细胞学、炎症因子和细胞因子结果均用 $\bar{x} \pm s$ 表述。本研究采用 GraphPad Prism 7.0 统计学软件进行分析。健康对照组、AR 组治疗前后之间结果比较采用单因素方差分析 (one-way ANOVA),若有意义,再进行两两间非配对 t 检验。AR 组治疗前后两组之间结果比较采用非配对 t 检验以评估组间差异的统计学显著性。AR 组治疗前鼻分泌物各因子/炎症细胞与各评分的相关性分析采用 Spearman 分析。治疗前后因子/症状评分/VAS 改变值 = 治疗前 - 治疗后。治疗前后因子/症状评分/VAS 评分改变百分比 = (治疗前 - 治疗后)/治疗前。治疗前后各因子的差值/差值百分比与 VAS 评分和症状评分差值/差值百分比相关性分析采用 Spearman 分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

AR 组治疗前后 VAS 和鼻部症状评分见表 1。治疗前后的 VAS 评分、TNSS、鼻塞、鼻痒、喷嚏、流涕评分差异均有统计学意义 ($P < 0.0001$)。

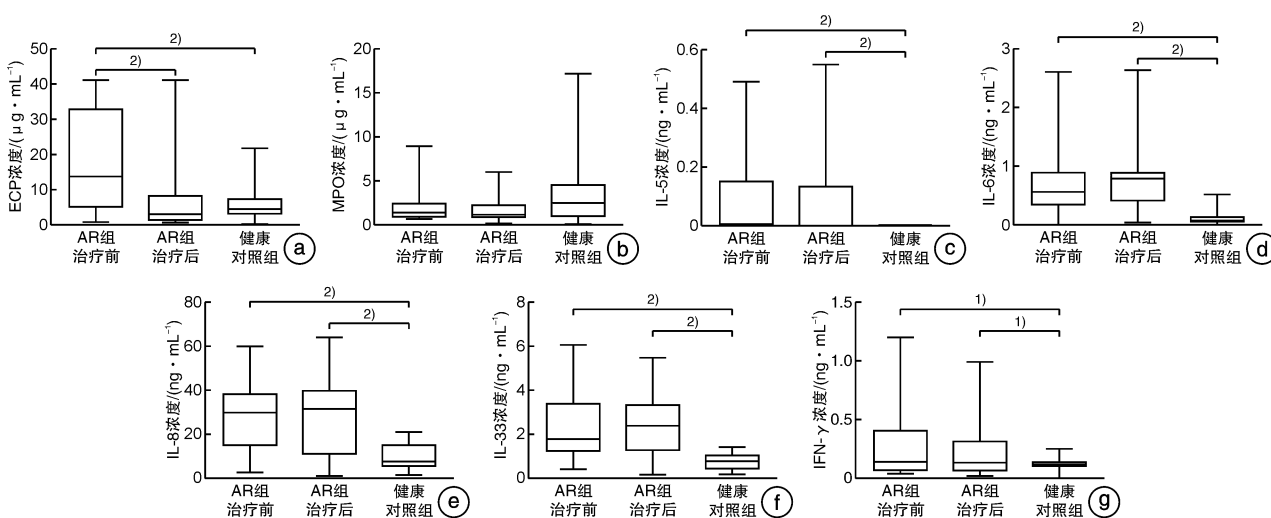
健康对照组、AR 组治疗前和治疗后的鼻分泌物细胞因子结果见图 1。AR 组治疗前鼻分泌物中 ECP 浓度较健康对照组升高,分别为 $(18.12 \pm 14.52) \mu\text{g/mL}$ 和 $(5.55 \pm 5.03) \mu\text{g/mL}$ ($P < 0.01$);鼻分泌物中 MPO 与健康对照组比较未见明显差异;AR 组治疗前鼻分泌物中 IL-5、IL-6、IL-8、IL-33 以及 IFN- γ 的浓度分别为 $(0.08 \pm$

$0.11) \text{ ng/mL}$, $(0.71 \pm 0.63) \text{ ng/mL}$, $(28.78 \pm 14.63) \text{ ng/mL}$, $(2.32 \pm 1.32) \text{ ng/mL}$ 以及 $(0.25 \pm 0.25) \text{ ng/mL}$,均高于健康对照组 ($P < 0.05$)。经规范治疗后,AR 组患者鼻分泌物 ECP 浓度明显下降,从 $(18.12 \pm 14.52) \mu\text{g/mL}$ 下降到 $(7.48 \pm 10.75) \mu\text{g/mL}$ ($P < 0.01$);MPO、IL-5、IL-6、IL-8、IL-33 及 IFN- γ 的浓度在治疗前后未见明显改变。治疗后 AR 患者炎症细胞等级下降,从 2.03 ± 1.36 下降到 0.73 ± 0.90 ($P < 0.01$);分泌物中 EOS% 从 $(67.18 \pm 42.39)\%$ 下降到 $(23.58 \pm 36.11)\%$ ($P < 0.01$);中性粒细胞百分比虽然上升,治疗前后分别为 $(8.88 \pm 20.56)\%$ 和 $(22.18 \pm 35.36)\%$,但差异无统计学意义 ($P = 0.783$)。

将 AR 患者的各个评分 (VAS, TNSS, 鼻塞, 鼻痒, 流涕, 喷嚏) 及鼻分泌物各因子浓度和鼻细胞学进行相关性分析,结果发现,AR 患者在治疗前各因子浓度与症状未见明显相关性 (表 2)。治疗前鼻分泌物中 EOS% 与鼻塞的相关性 r 值为 0.360 ($P = 0.039$),与其余症状评分和 VAS 评分未见明显相关性。

表 1 AR 组治疗前后 VAS 和鼻部症状评分

症状评分	AR 组治疗前	AR 组治疗后	P
VAS	69.70 ± 16.60	21.21 ± 16.61	< 0.0001
鼻塞	1.94 ± 0.85	0.55 ± 0.66	< 0.0001
鼻痒	1.48 ± 0.74	0.33 ± 0.53	< 0.0001
喷嚏	1.70 ± 0.80	0.55 ± 0.61	< 0.0001
流涕	1.79 ± 0.59	0.48 ± 0.56	< 0.0001
TNSS	6.91 ± 2.02	1.92 ± 1.54	< 0.0001



¹⁾ $P < 0.05$; ²⁾ $P < 0.01$ 。

图 1 健康对照组和 AR 组治疗前后鼻分泌物 ECP (1a)、MPO (1b)、IL-5 (1c)、IL-6 (1d)、IL-8 (1e)、IL-33 (1f)、IFN- γ (1g) 浓度值

表2 AR患者治疗前各因子与各症状评分相关性分析

因子	VAS	鼻塞	鼻痒	流涕	喷嚏	TNSS
ECP	0.027	-0.089	0.082	-0.329	-0.334	-0.312
MPO	0.131	0.222	-0.054	-0.024	-0.202	-0.077
IL-5	0.240	0.236	0.034	0.236	0.103	0.249
IL-6	-0.076	-0.054	-0.275	-0.148	-0.170	-0.208
IL-8	-0.289	-0.140	-0.037	-0.304	-0.025	-0.201
IL-33	-0.032	-0.050	-0.145	0.110	-0.110	-0.040
IFN- γ	-0.101	-0.186	0.167	0.030	0.064	0.058
EOS%	0.059	0.360 ¹⁾	0.203	-0.004	0.058	0.276

¹⁾ $P < 0.05$ 。

我们另外分析了AR患者治疗前后各症状评分差值/差值百分比与各因子差值/差值百分比之间的相关性。将治疗前后(VAS, TNSS, 鼻塞, 鼻痒, 喷嚏, 流涕)评分差值与因子(ECP, MPO, IL-5, IL-6, IL-8, IL-33, INF- γ , EOS%, 炎性细胞分级与EOS%的乘积)差值/差值百分比进行相关性分析(分别见表3、4), 结果提示, 治疗前后ECP差值与VAS差值具有相关性($r = 0.348, P = 0.047$); 治疗前后IL-5差值与VAS差值($r = 0.406, P = 0.019$)和流涕差值($r = 0.429, P = 0.013$)具有相

关性; 治疗前后鼻分泌物EOS%差值与鼻塞差值具有相关性($r = 0.383, P = 0.028$); 治疗前后EOS%与分级乘积差值与VAS评分($r = 0.417, P = 0.016$)和鼻塞差值($r = 0.519, P = 0.002$)具有相关性。IFN- γ 与VAS差值百分比($r = 0.455, P = 0.009$), 流涕差值百分比($r = 0.507, P = 0.003$), 喷嚏差值百分比($r = 0.402, P = 0.023$)和TNSS差值百分比($r = 0.516, P = 0.003$)具有相关性, 其余各因子均未见明显相关性。

表3 AR患者治疗前后各因子变化差值与各症状评分变化差值相关性分析

各因子差值	VAS差值	鼻塞差值	鼻痒差值	流涕差值	喷嚏差值	TNSS差值
ECP差值	0.348 ¹⁾	0.213	0.064	-0.011	-0.141	0.053
MPO差值	0.291	0.030	0.040	-0.053	-0.100	-0.035
IL-5差值	0.406 ¹⁾	0.055	0.257	0.429 ¹⁾	0.183	0.322
IL-6差值	0.128	0.007	-0.041	0.254	0.105	0.125
IL-8差值	-0.070	-0.109	-0.261	-0.112	-0.091	-0.124
IL-33差值	0.009	0.002	0.101	0.287	0.108	0.194
IFN- γ 差值	0.179	-0.114	-0.013	0.254	0.150	0.143
EOS%差值	0.312	0.383 ¹⁾	0.050	0.276	0.270	0.354
EOS% \times 等级差值	0.417 ¹⁾	0.519 ²⁾	0.097	0.043	0.056	0.224

¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ 。

表4 AR患者治疗前后各因子变化百分比与各症状评分变化差值百分比之间相关性分析

各因子差值百分比	VAS	鼻塞	鼻痒	流涕	喷嚏	TNSS
	差值百分比	差值百分比	差值百分比	差值百分比	差值百分比	差值百分比
ECP差值百分比	0.334	0.328	-0.176	0.205	-0.067	0.141
MPO差值百分比	-0.034	-0.021	-0.118	-0.135	-0.226	-0.233
IL-5差值百分比	0.255	-0.017	0.264	0.258	0.109	0.232
IL-6差值百分比	-0.141	-0.033	-0.056	0.159	-0.060	-0.025
IL-8差值百分比	0.238	0.288	-0.069	0.111	0.015	0.146
IL-33差值百分比	-0.152	-0.062	0.294	0.123	0.038	0.111
IFN- γ 差值百分比	0.455 ²⁾	0.217	0.21	0.507 ²⁾	0.402 ¹⁾	0.516 ²⁾
EOS%差值百分比	0.272	0.111	-0.006	0.226	0.201	0.216
EOS% \times 等级差值百分比	0.293	0.121	-0.019	0.231	0.238	0.230

¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ 。

3 讨论

目前在临床上,对 AR 的诊断主要依靠疾病病史、鼻高反应性症状以及过敏原诊断,但这些依据并不足以反映 AR 患者的具体炎症程度。治疗时,也是依靠患者的主观描述来决定如何用药、何时调整药物、何时停止治疗,并没有客观的标志物来反映患者确切炎症程度及改变情况,甚至在很多临床药物的注册研究中,也只能通过患者的主观判断来决定疗效,有很大的不确定性,给临床医生和患者带来极大的困扰^[1,8]。由于 AR 是典型的以 IgE 及 Th2 介导的过敏反应,许多学者对 AR 的全身及局部炎症标志物进行了研究:Chen 等^[18]分析了血浆中 IgE、ECP 及 EOS% 与 AR 患者症状严重程度的相关性。Klemens 等^[19]对比分析了健康对照和 AR 患者鼻分泌中的炎症因子和细胞因子,结果提示 AR 患者鼻分泌物中 tryptase、IL-5 和 ECP 升高。König 等^[9]则对比健康对照、常年性变应性鼻炎(PAR)和 SAR 鼻分泌物中不同因子,PAR 及 SAR 患者鼻分泌中 ECP、tryptase、MCP-1 和 MIP-1 β 高于健康对照。由于 AR 的炎症反应主要集中在鼻黏膜局部,因此局部的炎症标志物及其变化较全身的炎症标志物更为敏感。我们之前的研究也发现,局部 EOS% 及 ECP 表达较血液中 EOS% 及 ECP 在 AR 的诊断中价值更高^[20]。

本研究中,我们选择鼻分泌物中炎症因子(ECP, MPO)和细胞因子(IL-5, IL-6, IL-8, IL-33, IFN- γ)进行健康对照和治疗前后的对比观察。在 AR 病程中, Th1 细胞和 Th2 细胞平衡被打破, Th2 细胞逐渐成为主导,分泌 IL-4、IL-5、IL-13 趋化募集更多 IgE^[21-23]。IL-4 是肥大细胞生长因子,并且可以促进 B 细胞分化,分泌更多的 IgE^[24-25]。IL-5 则对嗜酸粒细胞发挥主要作用,促进嗜酸粒细胞的分化、血管黏附及体外存活,并刺激嗜酸粒细胞释放组胺^[26-29]。Th1 细胞分泌的 IFN- γ 则可抑制 Th2 细胞的作用。IL-6 能刺激 B 细胞分化成熟并分泌免疫球蛋白,还能刺激 Th0 分化成为 Th17^[22]。肥大细胞释放的 IL-8、TNF- β , 中性粒细胞释放的 MPO 及嗜酸粒细胞释放的 ECP 等均参与到过敏反应中。除此之外,致敏个体接触变应原后,可使呼吸道上皮激活或损伤,释放 IL-25、IL-33、TLSP 等细胞因子和递质,可直接激活或通过抗原呈递细胞激活 Th2 细胞及 ILC2 细胞,参与到过敏反应中^[30-32]。如前所述,在 AR 病理过程中 Th2 细胞分泌的 IL-4 起重要作用。但有研究发现部分研究中未检测到 AR 患者鼻分泌物的 IL-4^[33] 或与健康对照组之间无统计学意义^[9], 这或许与其产生的数量少并且与受体迅速结合,被迅速降解有关。考虑其不稳定性,我们未选择 IL-4 作为客观指标^[34-35]。

与健康对照相比,AR 患者鼻分泌物中 ECP、IL-5、IL-6、IL-8、IL-33、IFN- γ 浓度均升高, MPO 无明显差异。这一结果与 Klemens 等^[19] 和 König 等^[9] 的结果基本一致,前者研究中 AR 患者鼻分泌物中 IL-5 和 ECP 升高,后者 PAR 及 SAR 患者鼻分泌物中 ECP、tryptase、MCP-1 和 MIP-1 β 高于健康对照。本研究中,健康对照鼻分泌物 IL-5 和 IFN- γ 的检测值与 AR 患者鼻分泌物检测值有较多重叠,因此上述两种因子不适合作为区分 AR 和健康对照的客观标志物,而鼻分泌物中的 ECP、IL-6、IL-8、IL-33 可以作为辅助客观诊断 AR 的潜在指标。本研究最重要的目的是希望从所选择的各炎症因子/细胞因子和鼻细胞学中,探寻能够与主观症状相关联的标志物,以之作为客观标志物,能够在治疗调整中作为参考指标。结果发现经过常规的药物治疗后,鼻分泌物中 ECP、EOS% 和炎症细胞分级出现下降,这与 Greiff 等^[12] 和 Bez 等^[36] 的研究结果相似,他们分别对 AR 患者进行激素治疗和奥马珠单抗治疗,治疗后患者鼻分泌物中 ECP 浓度降低。Lou 等^[37] 对 SAR 患者进行脱敏治疗,但鼻分泌物中 ECP 较治疗前无变化,这可能与其样本量大小,以及不同患者工作和生活环境中的过敏原浓度不同产生的个体差异有关。

另外,我们将 AR 患者治疗前的各症状评分与各因子浓度进行相关性分析,结果提示鼻分泌物中的 EOS% 与鼻塞具有低度正相关,其余因子与症状未见明显的相关性,由我们的结果可见 EOS% 可作为治疗前评判鼻塞程度的潜在指标。现有对症状的研究主要是将各因子浓度和症状进行相关性分析^[38]。为了消除不同个体之间初始值的影响以及找到能反映治疗效果的因子,我们还计算了治疗前后的症状评分差值/差值百分比与各因子治疗前后的差值/差值百分比的相关性,结果发现, ECP 差值与 VAS 评分差值呈正相关, IL-5 差值与流涕差值呈低度正相关,与 VAS 评分差值也呈低度正相关。鼻分泌物中嗜酸粒细胞差值与分级乘积的差值与 VAS 评分和鼻塞差值均具有低度相关性。IFN- γ 改变的百分比与 VAS 评分差值、流涕、喷嚏及 TNSS 差值均有低度相关性。以上提示了鼻分泌物中 ECP、IL-5、IFN- γ 、EOS% 与分级乘积可能是判断患者治疗后症状改善的潜在客观指标。

综上,我们研究发现 ECP、IL-6、IL-8、IL-33 因子有望作为辅助诊断 AR 患者的客观指标。其中 ECP、IL-5、IFN- γ 、EOS% 与分级乘积有望成为判断患者治疗后症状改善的客观指标。

参考文献

- [1] Bousquet J, Khaltayev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organiza-

- tion,GA(2) LEN and AllerGen[J]. *Allergy*,2008,63 Suppl 86:8-160.
- [2] Bousquet J, Neukirch F, Bousquet PJ, et al. Severity and impairment of allergic rhinitis in patients consulting in primary care[J]. *J Allergy Clin Immunol*,2006,117(1):158-162.
- [3] Brożek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma(ARIA) guidelines-2016 revision[J]. *J Allergy Clin Immunol*,2017,140(4):950-958.
- [4] Persi L, Demoly P, Harris AG, et al. Comparison between nasal provocation tests and skin tests in patients treated with loratadine and cetirizine[J]. *J Allergy Clin Immunol*,1999,103(4):591-594.
- [5] Ciebiada M, Górski P, Antczak A. Evaluation of eicosanoids in nasal lavage as biomarkers of inflammation in patients with allergic rhinitis[J]. *Arch Med Sci*,2014,10(6):1123-1128.
- [6] Diamant Z, Boot JD, Mantzouranis E, et al. Biomarkers in asthma and allergic rhinitis[J]. *Pulm Pharmacol Ther*,2010,23(6):468-481.
- [7] Kim SI, Kwon OE, Park JM, et al. Correlation of Nasal Fluid Biomarkers and Symptoms in Patients with Persistent Allergic Rhinitis[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*,2020,129(6):542-547.
- [8] Han MW, Kim SH, Oh I, et al. Serum IL-1 β can be a biomarker in children with severe persistent allergic rhinitis[J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*,2019,15:58.
- [9] König K, Klemens C, Eder K, et al. Cytokine profiles in nasal fluid of patients with seasonal or persistent allergic rhinitis[J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*,2015,11(1):26.
- [10] Klimek L, Wolf H, Mewes T, et al. The effect of short-term immunotherapy with molecular standardized grass and rye allergens on eosinophil cationic protein and tryptase in nasal secretions[J]. *J Allergy Clin Immunol*,1999,103(1 Pt 1):47-53.
- [11] Klimek L, Dormann D, Jarman ER, et al. Short-term preseasonal birch pollen allergoid immunotherapy influences symptoms, specific nasal provocation and cytokine levels in nasal secretions, but not peripheral T-cell responses, in patients with allergic rhinitis[J]. *Clin Exp Allergy*,1999,29(10):1326-1335.
- [12] Greiff L, Andersson M, Svensson C, et al. Effects of orally inhaled budesonide in seasonal allergic rhinitis[J]. *Eur Respir J*,1998,11(6):1268-1273.
- [13] Kita H, Jorgensen RK, Reed CE, et al. Mechanism of topical glucocorticoid treatment of hay fever:IL-5 and eosinophil activation during natural allergen exposure are suppressed, but IL-4, IL-6, and IgE antibody production are unaffected[J]. *J Allergy Clin Immunol*,2000,106(3):521-529.
- [14] Andrews CP, Mohar D, Salhi Y, et al. Efficacy and safety of twice-daily and once-daily olopatadine-mometasone combination nasal spray for seasonal allergic rhinitis[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*,2020,124(2):171-178. e2.
- [15] Mullol J, Izquierdo I, Okubo K, et al. Clinically relevant effect of rupatadine 20 mg and 10 mg in seasonal allergic rhinitis: a pooled responder analysis[J]. *Clin Transl Allergy*,2019,9:50.
- [16] 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. 变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015年,天津)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*,2016,51(1):6-23.
- [17] Chen J, Zhou Y, Zhang L, et al. Individualized Treatment of Allergic Rhinitis According to Nasal Cytology[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*,2017,9(5):403-409.
- [18] Chen ST, Sun HL, Lu KH, et al. Correlation of immunoglobulin E, eosinophil cationic protein, and eosinophil count with the severity of childhood perennial allergic rhinitis[J]. *J Microbiol Immunol Infect*,2006,39(3):212-218.
- [19] Klemens C, Rasp G, Jund F, et al. Mediators and cytokines in allergic and viral-triggered rhinitis[J]. *Allergy Asthma Proc*,2007,28(4):434-441.
- [20] 余文婷,周玥,檀慧芳,等. 血液和鼻分泌物中嗜酸粒细胞和嗜酸粒细胞阳离子蛋白对变应性鼻炎的辅助诊断价值[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*,2019,33(11):1027-1030.
- [21] Leung DY. Immunologic basis of chronic allergic diseases: clinical messages from the laboratory bench[J]. *Pediatr Res*,1997,42(5):559-568.
- [22] Ciebiada M, Górski P, Antczak A. Evaluation of eicosanoids in nasal lavage as biomarkers of inflammation in patients with allergic rhinitis[J]. *Arch Med Sci*,2014,10(6):1123-1128.
- [23] 邱昌余,崔欣燕. 固有免疫和适应性免疫在变应性鼻炎发病中的作用机制[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*,2019,33(1):28-35.
- [24] Saito H, Hatake K, Dvorak AM, et al. Selective differentiation and proliferation of hematopoietic cells induced by recombinant human interleukins[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,1988,85(7):2288-2292.
- [25] Parronchi P, De Carli M, Manetti R, et al. IL-4 and IFN(alpha and gamma) exert opposite regulatory effects on the development of cytolytic potential by Th1 or Th2 human T cell clones[J]. *J Immunol*,1992,149(9):2977-2983.
- [26] Clutterbuck EJ, Hirst EM, Sanderson CJ. Human interleukin-5(IL-5) regulates the production of eosinophils in human bone marrow cultures: comparison and interaction with IL-1, IL-3, IL-6, and GM-CSF[J]. *Blood*,1989,73(6):1504-1512.
- [27] Walsh GM, Hartnell A, Wardlaw AJ, et al. IL-5 enhances the in vitro adhesion of human eosinophils, but not neutrophils, in a leucocyte integrin(CD11/18)-dependent manner[J]. *Immunology*,1990,71(2):258-265.

- tosis[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1998, 124(3):281-287.
- [7] Preuss SF, Klussmann JP, Jungehulsing M, et al. Long-term results of surgical treatment for recurrent respiratory papillomatosis [J]. Acta Otolaryngol, 2007, 127(11):1196-201.
- [8] Saleh EM. Complications of treatment of recurrent laryngeal papillomatosis with the carbon dioxide laser in children[J]. J Laryngol Otol, 1992, 106(8):715-718.
- [9] Scatolini ML, Labeledz G, Cocciaglia A, et al. Laryngeal sequelae secondary to surgical treatment for recurrent respiratory papillomatosis in children[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2020, 130:109815.
- [10] Mesolella M, Motta G, Laguardia M, et al. Papillomatosis of the larynx; treatment with CO₂ laser[J]. B-ENT, 2006, 2(2):51-54.
- [11] Omland T, Akre H, Lie KA, et al. Risk factors for aggressive recurrent respiratory papillomatosis in adults and juveniles[J]. PLoS One, 2014, 9(11):e113584.
- [12] 李英丽, 吴明哲, 柴晓明, 等. 幼年型喉乳头状瘤支气管及肺内播散的 CT 表现[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 32(10):767-769.
- [13] Kim IA, Long J. Laryngotracheal stenosis as a complication of photodynamic therapy[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2015, 124(6):495-498.
- [14] Derkay CS, Bluher AE. Recurrent respiratory papillomatosis: update 2018[J]. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, 2018, 26(6):421-425.
- [15] 张显香, 王军, 肖洋, 等. 幼年型复发性呼吸道乳头状瘤病的远期疗效分析[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 53(11):825-829.
- [16] Xiao Y, Zhang X, Ma L, et al. Long-term outcomes of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis [J]. Clin Otolaryngol, 2021, 46(1):161-167.
- [17] Carifi M, Napolitano D, Morandi M, et al. Recurrent respiratory papillomatosis: current and future perspectives[J]. Ther Clin Risk Manag, 2015, 11:731-738.
- [18] Friedrich G, Dikkers FG, Arens C, et al. Vocal fold scars: current concepts and future directions. Consensus report of the Phonosurgery Committee of the European Laryngological Society[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2013, 270(9):2491-2507.
- [19] Larson DA, Derkay CS. Epidemiology of recurrent respiratory papillomatosis[J]. APMIS, 2010, 118(6/7):450-454.
- [20] Ivancic R, Iqbal H, deSilva B, et al. Current and future management of recurrent respiratory papillomatosis [J]. Laryngoscope Investig Otolaryngol, 2018, 3(1):22-34.
- [21] 魏锐文, 范敏, 崔榕, 等. CO₂ 激光与等离子两种方法治疗喉乳头状瘤的疗效对比[J]. 四川医学, 2017, 38(7):787-790.
- [22] Lieder A, Khan MK, Lippert BM. Photodynamic therapy for recurrent respiratory papillomatosis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, 6:CD009810.
- [23] Hung WC, Lo WC, FANG KM, et al. Longitudinal Voice Outcomes Following Serial Potassium Titanyl Phosphate Laser Procedures for Recurrent Respiratory Papillomatosis [J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2020. [Online ahead of print]

(收稿日期:2020-11-29)

(上接第 311 页)

- [28] Lopez AF, Sanderson CJ, Gamble JR, et al. Recombinant human interleukin 5 is a selective activator of human eosinophil function[J]. J Exp Med, 1988, 167(1):219-224.
- [29] Hirai K, Yamaguchi M, Misaki Y, et al. Enhancement of human basophil histamine release by interleukin 5 [J]. J Exp Med, 1990, 172(5):1525-1528.
- [30] Xu G, Zhang L, Wang DY, et al. Opposing roles of IL-17A and IL-25 in the regulation of TSLP production in human nasal epithelial cells[J]. Allergy, 2010, 65(5):581-589.
- [31] Kamekura R, Kojima T, Takano K, et al. The role of IL-33 and its receptor ST2 in human nasal epithelium with allergic rhinitis[J]. Clin Exp Allergy, 2012, 42(2):218-228.
- [32] Ziegler SF, Roan F, Bell BD, et al. The biology of thymic stromal lymphopoietin(TSLP)[J]. Adv Pharmacol, 2013, 66:129-155.
- [33] Klemens C, Rasp G, Jund F, et al. Mediators and cytokines in allergic and viral-triggered rhinitis[J]. Allergy Asthma Proc, 2007, 28(4):434-441.
- [34] Finkelman FD, Morris SC. Development of an assay to measure in vivo cytokine production in the mouse[J]. Int Immunol, 1999, 11(11):1811-1818.
- [35] Wagenmann M, Schumacher L, Bachert C. The time course of the bilateral release of cytokines and mediators after unilateral nasal allergen challenge[J]. Allergy, 2005, 60(9):1132-1138.
- [36] Bez C, Schubert R, Kopp M, et al. Effect of anti-immunoglobulin E on nasal inflammation in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis[J]. Clin Exp Allergy, 2004, 34(7):1079-1085.
- [37] Lou H, Huang Y, Ouyang Y, et al. Artemisia annua-sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: A randomized controlled trial[J]. Allergy, 2020, 75(8):2026-2036.
- [38] Kim SI, Kwon OE, Park JM, et al. Correlation of Nasal Fluid Biomarkers and Symptoms in Patients with Persistent Allergic Rhinitis[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2020, 129(6):542-547.

(收稿日期:2020-10-14)