

鼻分泌物嗜酸粒细胞阳离子蛋白的试纸检测法 在变应性鼻炎中的诊断价值*

李瀚达¹ 习洋¹ 陈瑾¹ 陈建军² 邓玉琴¹ 陶泽璋¹

【摘要】 目的:探究鼻分泌物嗜酸粒细胞阳离子蛋白(ECP)的试纸检测法在变应性鼻炎(AR)中的诊断价值。方法:选取107例AR患者(AR组)与40例健康志愿者(对照组)的鼻分泌物及血清样本,对AR组进行鼻炎主观症状学评估。采用鼻分泌物ECP-MPO试纸评估鼻分泌物中ECP显色程度,同时检测鼻分泌物中ECP浓度和血清中各细胞因子浓度。分析各指标之间的差异性和相关性,并采用受试者工作特征曲线(ROC)计算鼻分泌物ECP显色分级和浓度的最佳界值与检验效能。结果:AR患者的鼻分泌物ECP浓度较对照组显著升高($P < 0.05$)。鼻分泌物ECP试纸检测法的显色分级和鼻分泌物中ECP浓度呈明显正相关($P < 0.05$),不同显色等级之间差异显著($P < 0.05$)。鼻分泌物ECP显色分级和血清特异性IgE分级结果有很好的对称性($P < 0.05$),同时二者具有很高的诊断一致性($P < 0.05$)。鼻分泌物中ECP浓度ROC的曲线下面积为0.8072,当截断值为0.9805时,对应64%的敏感性和85%的特异性;鼻分泌物ECP显色分级的ROC的曲线下面积为0.9419,当截断值为1级时,对应92%的敏感性和94%的特异性。鼻分泌物中ECP浓度和血清各细胞因子无明显相关性($P > 0.05$)。结论:鼻分泌物ECP的试纸检测法和血清学变应原检测结果具有很好的一致性,并且能初步判断患者的过敏严重程度,敏感性和特异性较好,尤其适合在过敏原检测设备缺乏的基层医院推广应用。

【关键词】 鼻炎,变应性;嗜酸粒细胞阳离子蛋白;免疫球蛋白E;细胞因子

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2022.06.001

[中图分类号] R765.21 [文献标志码] A

Diagnostic value of a novel test paper detection of ECP in nasal secretion for allergic rhinitis

LI Handa¹ XI Yang¹ CHEN Jin¹ CHEN Jianjun² DENG Yuqin¹ TAO Zezhang¹

(¹Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, 430060, China; ²Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Union Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology)

Corresponding author: TAO Zezhang, E-mail: taozezhang@163.com

Abstract Objective: To explore the diagnostic value of a novel test paper, which detect eosinophil cationic protein(ECP) of nasal secretion in allergic rhinitis(AR). **Methods:** Nasal secretion and serum samples from 107 patients with allergic rhinitis(AR group) and 40 healthy volunteers(control group) were selected. The nasal symptoms were also evaluated in AR group. The degree of ECP coloration was evaluated by nasal secretion eosinophil cationic protein-myeloperoxidase(ECP-MPO) test paper, and the concentration of ECP in nasal secretion and the concentration of cytokines in serum were detected at the same time. The difference and correlation among these indexes were analyzed. The best cutoff value and test efficiency of ECP chromogenic grade and concentration of nasal secretion were calculated by receiver operating characteristic curve(ROC). **Results:** The concentration of ECP in nasal secretion of AR patients was significantly higher than that of healthy controls($P < 0.05$). The color grade of nasal secretion detected by the test paper was positively correlated with the concentration of ECP in nasal secretion($P < 0.05$), and there was significant difference among different grades($P < 0.05$). There was a satisfying symmetry between the ECP color grade of nasal secretion and the serum specific IgE(sIgE) level as well as a high diagnostic consistency between them($P < 0.05$). The area under the curve(AUC) of ECP concentration ROC in nasal secretion was 0.8072, corresponding to 64% sensitivity and 85% specificity when the cutoff value was set

*基金项目:国家自然科学基金资助项目(No:81870705, 81970860, 81873693)

¹武汉大学人民医院耳鼻咽喉头颈外科(武汉,430060)

²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

通信作者:陶泽璋,E-mail:taozezhang@163.com

at 0.980 5; when the cutoff value was set at 1, the AUC of nasal secretion ECP color grading was 0.941 9, corresponding to 92% sensitivity and 94% specificity. No clear correlation between the concentration of ECP in nasal secretion and serum cytokines was found ($P > 0.05$). **Conclusion:** The results of this novel test paper is in good agreement with those of serological allergens. It could serve as a preliminary test to evaluate the severity of allergy with satisfactory sensitivity and specificity, and is especially suitable in clinical practice for primary hospital.

Key words rhinitis, allergic; eosinophil cationic protein; Immunoglobulin E; cytokine

变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 是一种常见的鼻黏膜慢性炎症, 主要由 IgE 介导的 I 型超敏反应^[1]。鼻黏膜嗜酸粒细胞 (EOS) 浸润是 AR 重要的病理特征^[2], 鼻腔分泌物 EOS 染色有助于 AR 的诊断^[1]。EOS 阳离子蛋白 (eosinophil cationic protein, ECP) 是 EOS 活化和转归的生物标志物, 可用于 AR 及其他变应性疾病的诊断及客观评价。如顾东升等^[3]研究指出 AR 患者鼻腔分泌物中 ECP 水平明显增高, ECP 浓度变化可能是导致嗅觉障碍的主要因素。Panzner 等^[4]指出唾液 ECP 水平能够证明季节性 AR 患者气道变态性反应的存在, 其浓度在无变应原暴露的条件下依然能维持在稳定水平。Li 等^[5]发现成人 AR 患者血清 ECP 水平和血清 EOS 计数显著相关, 且 ECP 水平不受变应原种类的影响。ECP 的局部和全身指标对 AR 的诊断均有一定的参考意义, 但针对 ECP 的检测并未在 AR 的临床诊断中被有效应用。因此, 探索更好的鼻分泌物中 ECP 检测方法具有重要意义。本研究旨在研究 AR 患者和健康对照者鼻分泌物 ECP 和血清特异性 IgE 的关系, 探究鼻分泌物 ECP 的试纸检测法在 AR 中的诊断效能及过敏程度的判别能力。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2021 年 6 月—2021 年 9 月在武汉大学人民医院鼻变态反应门诊就诊的 107 例 AR 患者 (AR 组), 其中男 60 例, 女 47 例; 年龄 (21.49 ± 12.51) 岁。诊断标准依据《中国变应性鼻炎诊断和治疗指南 (2022 年, 修订版)》^[6], 确诊者至少需满足对皮肤点刺试验 (skin prick test, SPT) 和 (或) 血清 sIgE 一种变应原阳性, 或鼻激发试验阳性, 同时伴有鼻涕、鼻痒、鼻塞、阵发性喷嚏等症状和鼻黏膜水肿苍白等体征。同期选取门诊健康志愿者 40 例 (对照组), 其中男 23 例, 女 17 例; 年龄 (23.07 ± 7.04) 岁; 要求既往无 AR 主观症状 (鼻痒、鼻塞、打喷嚏和流鼻涕) 和鼻炎病史, 且过敏原检测报告均呈阴性。收集 AR 组和对照组受试者的鼻分泌物和血清样本待查。所有受试者均排除近期 1 周内鼻咽喉感染、反复鼻出血、鼻窦炎及鼻息肉; 严重心脑血管疾病; 近期 1 周内使用过抗生素、激素、抗组胺药等药物以及研究者认为不能作为本试验受试者的患者。受试者均签署临床诊断试验知情同意书。各组在年龄、性别上均无明显差异。

1.2 主要试剂和仪器

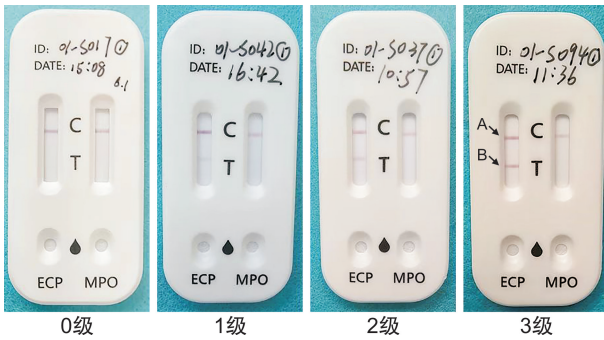
ECP ELISA kit 和鼻分泌物 ECP-MPO 试纸条、测试卡及样品萃取液用于鼻分泌物 ECP 检测。Human Th1/Th2/Th17 CBA Kit 及 Luminex detection (R&D Systems) 用于血清细胞因子检测。

1.3 试验方法

1.3.1 血清 sIgE 检测 采用 Thermo Phadia 250 全自动荧光免疫分析仪及 ImmunoCAP™ 特异性 IgE 抗体试剂盒, 可检测的变应原有: d1 (屋尘螨)、d2 (粉尘螨)、phad (屋尘、粉尘、狗、马、猫、梯牧草、疣皮桦、分枝孢霉、油橄榄艾蒿)、wx7 (蒲公英、法兰西菊、藜草、秋麒麟草、车前草) 和 fx5 (蛋白、鲑鱼、牛奶、花生、大豆、小麦)。检测结果按特异性 IgE 浓度分为 0~6 级。0 级 (<0.35 kU/L) 为未检测到特定抗体; 1 级 (≥0.35 kU/L) 为可疑或轻度过敏; 2 级 (≥0.70 kU/L) 为中度过敏; 3 级 (≥3.5 kU/L) 为重度过敏; 4 级 (≥17.5 kU/L) 为特重度过敏; 5 级 (≥50 kU/L) 为特重度过敏; 6 级及以上 (≥100 kU/L) 为特重度过敏。0 级表示正常, 1~6 级表示不同过敏程度。1 级及以上即认为血清 sIgE 检测结果为阳性。

1.3.2 鼻分泌物 ECP 试纸检测 收集各组鼻分泌物, 使用 4.0 cm × 0.4 cm 的一次性 ECP 试纸条 (经高压蒸汽灭菌) 采集受试者鼻分泌物。嘱患者擤鼻涕, 将试纸条轻轻置入患者鼻分泌物较多的一侧鼻道中, 待试纸条前 1/4 充分打湿后取出。待试纸充分吸取鼻分泌物后, 将表面残余物轻轻擦拭干净, 剪一条 0.5 cm × 0.4 cm (约 10 μL) 于 1 mL 样本萃取液中。将样品萃取液用振荡器震荡 15 s, 然后滴 2 滴在 ECP-MPO 测试卡的 ECP 测试孔上, 10 min 后测试卡 ECP 对应条带上端线 (对照线) 呈深红色。观测下端线 (检测线) 是否显色。显色表示 ECP 阳性, 未显色表示 ECP 阴性。剩余 ECP 样品萃取液统一放入 -20℃ 冷冻待测。将 ECP 测试卡显色程度分为 4 级: 只出现一条深红色线 (对照线) 于条带上端记为 0 级; 检测线比对照线浅记为 1 级; 检测线未达到对照线颜色但比 1 级时检测线颜色深记为 2 级; 检测线与测试线颜色基本相同记为 3 级。1 级以上可认为结果阳性。具体分级见图 1。

1.3.3 鼻分泌物 ECP 浓度检测 将收集好的所有待测 ECP 样品萃取液用 ELISA 法检测鼻分泌物中 ECP 浓度。实验操作严格依照 ECP ELISA kit 指南进行。检测结果单位为 ng/mL。



A 和 B 分别代表上端线(对照线)和下端线(检测线)

图1 鼻分泌物 ECP 测试卡显色分级

1.3.4 血清细胞因子检测 ①收集所有受试者血清:收集 AR 组和对照组受试者抗凝全血,轻轻倒置充分混匀,500 r/min 离心 7 min,吸出上层黄色透明液体,−20℃ 冷冻备用。②通过细胞因子微球检测技术(CBA)试验,检测血清中 Th1/Th2/Th17 水平,试验操作严格依照 Luminex detection(R&D Systems)多因子检测操作指南进行。采用 Beckman 流式细胞仪上样分析,完成对 IL-2、IL-4、IL-6、IFN- γ 、TNF- α 、IL-17A 及 IL-10 的检测。使用 FCAP Array VS 软件完成数据导出。细胞因子浓度单位为 pg/mL。

1.3.5 主观症状学评价 所有患者填写鼻部症状量表及 VAS 量表完成主观症状评分。①鼻部症状量表:包括 4 个鼻部症状(鼻涕、鼻痒、鼻塞及喷嚏发作)。所有症状严重程度按 0~3 分进行划分。患者需要对最近 1 周内的所有症状作出评分:0 分表示无症状;1 分表示轻度症状,易忍受;2 分表示中度症状,尚可忍受;3 分表示重度症状,无法忍受。同时将各项症状评分相加得出鼻部症状评分总分(TNSS)。②VAS 量表:患者根据最近 1 周鼻炎发作时的整体症状进行自我评价,标尺上的 0 到 100 分代表患者鼻炎症状的严重/困扰程度,患者需在标尺上划出相应的分值作为评分。0 分为无症状或无困扰,100 分为非常严重或极度困扰。

1.4 统计学处理

所有数据经 Excel 软件整理,应用 SPSS 26.0 统计软件处理数据。对照组和 AR 组 ECP 水平的统计采用分位数表示。不同显色等级的鼻分泌物中 ECP 浓度采用“mean \pm SEM”表示。对于 AR 组和对照组鼻分泌物中 ECP 水平的差异性,采用非配对的 *t* 检验。鼻分泌物 ECP 分级和 ECP 实际浓度的相关性检验采用 Spearman 分析。若单因素 ANOVA 检验有意义且方差齐性,再采用 SNK-*q* 检验进行组间样本均数的多重比较。采用 χ^2 检验,计算 Gamma 系数评价鼻分泌物 ECP 显色分级和血清 sIgE 抗体分级的对称性。计算 Kappa 系数检验比较 ECP 试纸诊断结果与 sIgE 检测结果的一

致性。采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析分别评价鼻分泌物 ECP 分级和浓度对 AR 的诊断价值。鼻分泌物中 ECP 水平与血清中细胞因子浓度间的相关性采用 Pearson 相关系数检验。采用单因素方差分析对不同 ECP 显色分级的主观症状评分进行比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组和 AR 组鼻分泌物中 ECP 浓度的差异性

对照组和 AR 组鼻分泌物 ECP 分别为 0.26 (0.04, 0.84) ng/mL 和 1.28 (0.63, 1.85) ng/mL, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 2。

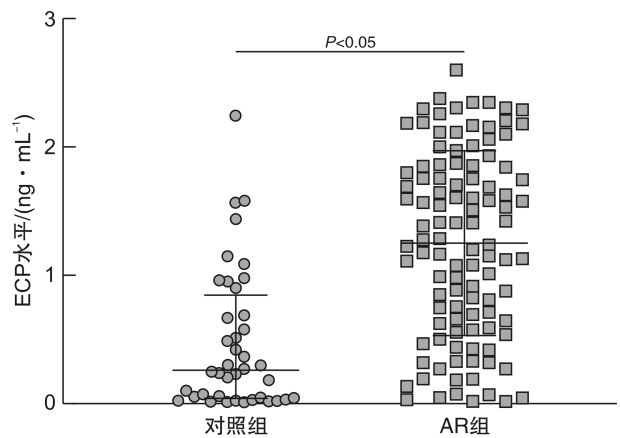


图2 对照组和 AR 组鼻分泌物中 ECP 浓度的差异性分析

2.2 ECP 测试卡显色程度与分级

从图 1 中可以看出, ECP 测试卡显色程度可分为 4 级。只出现一条深红色线(对照线)于条带上端为 0 级;检测线比对照线浅为 1 级;检测线未达到对照线颜色但比 1 级时检测线颜色深为 2 级;检测线与测试线颜色基本相同为 3 级。

2.3 ECP 测试卡显色分级和鼻分泌物中 ECP 浓度的相关性

将 ECP 测试卡显色分级与鼻分泌物中 ECP 浓度进行相关性分析, 差异有统计学意义 ($r = 0.6377, P < 0.01$)。见图 3。

2.4 不同显色等级的鼻分泌物中 ECP 浓度的比较

不同显色等级的鼻分泌物中 ECP 浓度之间差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。ECP 测试卡显色等级越高, 鼻分泌物中 ECP 浓度越高。ECP 测试卡显色等级为 0 级时, 鼻分泌物中 ECP 浓度为 (0.44 \pm 0.07) ng/mL; 1 级时为 (0.84 \pm 0.11) ng/mL; 2 级时为 (1.38 \pm 0.10) ng/mL; 3 级时为 (1.69 \pm 0.06) ng/mL。见图 4。

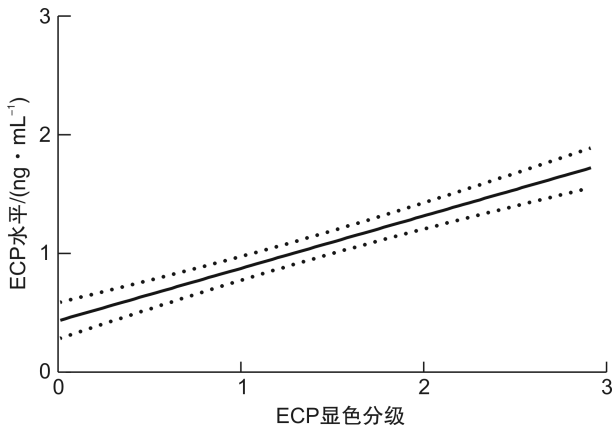


图 3 ECP 测试卡显色分级和鼻分泌物中 ECP 浓度的相关性分析

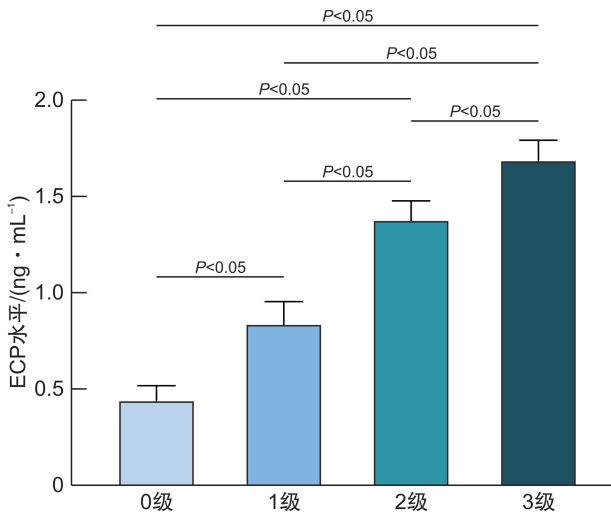


图 4 不同显色等级的鼻分泌物中 ECP 浓度的比较

2.5 受试者鼻分泌物 ECP 显色分级与血清 sIgE 检测结果

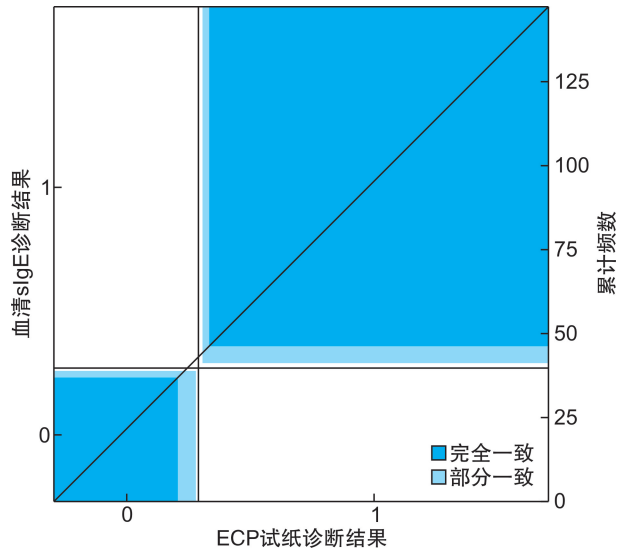
受试者鼻分泌物 ECP 分级与血清 sIgE 检测结果见表 1。采用双向有序等级资料检验,计算 Gamma 系数为 0.814 > 0.7, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 鼻分泌物 ECP 分级与血清 sIgE 检测结果具有很好的对称性。

表 1 鼻分泌物 ECP 显色分级与血清 sIgE 等级情况例

鼻分泌物 ECP 分级	血清 sIgE 等级							合计
	0 级	1 级	2 级	3 级	4 级	5 级	6 级	
0 级	37	0	0	2	2	2	0	43
1 级	2	2	5	15	9	1	2	36
2 级	0	0	0	6	12	13	5	36
3 级	1	0	1	1	4	11	14	32
合计	40	2	6	24	27	27	21	147

2.6 ECP 测试卡诊断结果与 sIgE 诊断结果的一致性评价

ECP 测试卡诊断结果与 sIgE 诊断结果的一致性分布见图 5。计算 Kappa 值为 0.849, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。



x 轴和左 y 轴分别表示 ECP 测试卡诊断结果和 sIgE 检测结果。0 代表诊断为阴性; 1 代表诊断为阳性。右 y 轴表示两种诊断结果的累计频数。

图 5 ECP 试纸诊断结果与 sIgE 检测结果的一致性分布情况

2.7 鼻分泌物 ECP 浓度的 ROC 曲线

曲线下面积为 0.807 2, 最佳界值为 0.980 5, 对应 64% 的敏感性和 85% 的特异性, 尤登指数最大。见图 6。

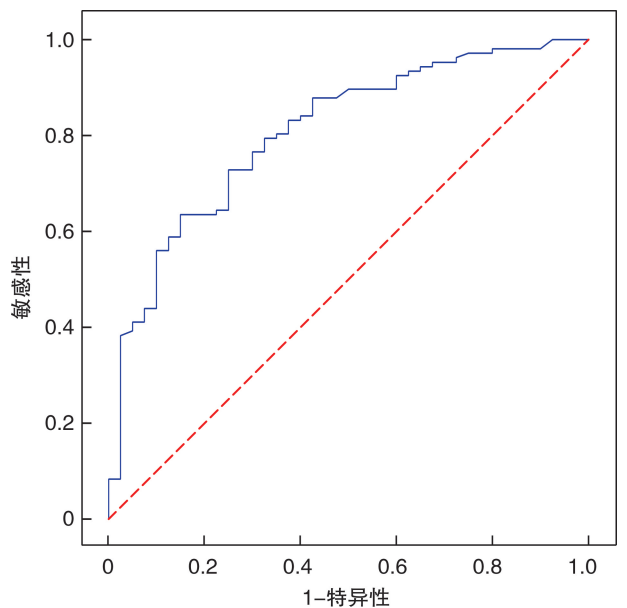


图 6 鼻分泌物 ECP 浓度的 ROC 曲线

2.8 ECP 测试卡显色分级的 ROC 曲线

曲线下面积为 0.941 9,最佳界值为 1 级,对应 92%的敏感性和 94%的特异性,尤登指数最大(图 7)。不同显色分级结果的敏感性和特异性见表 2。

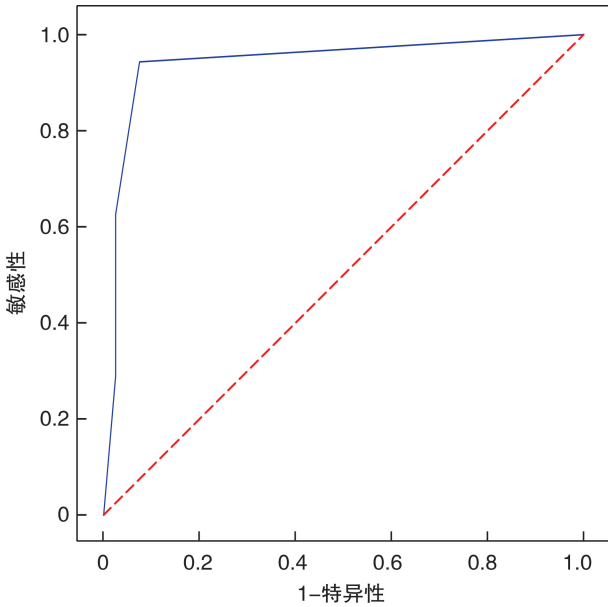


图 7 ECP 测试卡显色分级的 ROC 曲线

表 2 鼻分泌物 ECP 显色分级结果敏感度与特异度分析

ECP 分级	敏感性	特异性
0 级	1.000 0	0
1 级	0.943 9	0.925 0
2 级	0.626 2	0.975 0
3 级	0.298 1	0.975 0

2.9 Th1/Th2/Th17 与鼻分泌物 ECP 水平的相关性

从图 8 可以看出,鼻分泌物中 ECP 水平与血清各类细胞因子之间没有显著相关性($P>0.05$)。TNF- α ,IL-2 和 IL-4 两两之间呈明显正相关($P<0.05$), r 分别为 0.903,0.895 和 0.965。IFN- γ 和 IL-17A 呈明显正相关($r=0.895,P<0.05$)。

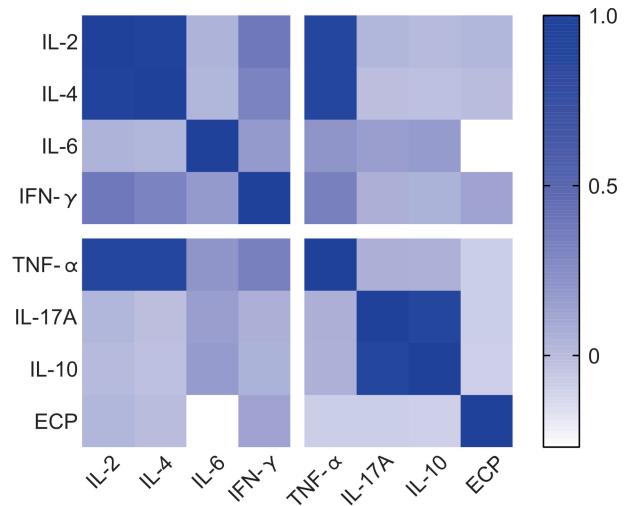
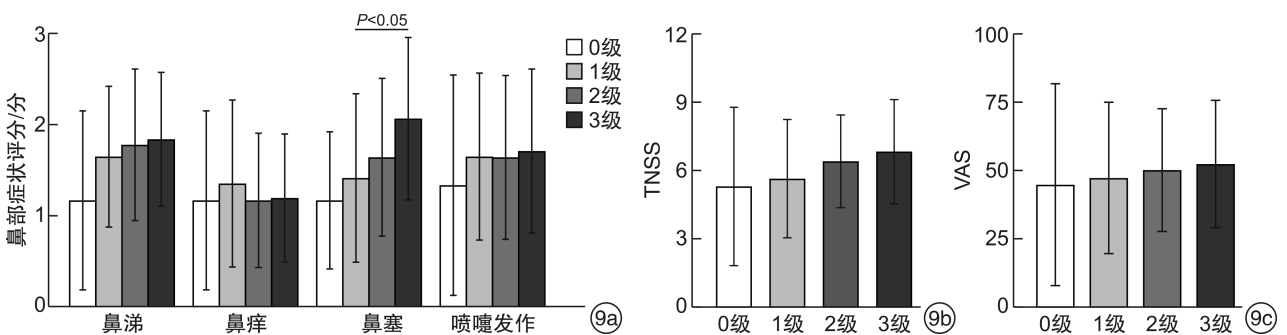


图 8 Th1/Th2/Th17 与鼻分泌物 ECP 水平的相关性

2.10 不同 ECP 显色分级的主观症状评分的差异性

除 ECP 显色分级为 1 级和 3 级时鼻部症状中的鼻塞评分差异有统计学意义($P<0.05$)外,其余各项主观症状评分指标与 ECP 显色分级之间的差异均无统计学意义($P>0.05$)。见图 9。



9a:不同 ECP 显色分级的鼻部症状评分的差异性比较;9b:不同 ECP 显色分级的 TNSS 差异性比较;9c:不同显色分级的 VAS 评分的差异性比较。

图 9 不同 ECP 显色分级的主观症状评分

3 讨论

AR 是由 IgE 介导、伴鼻黏膜 EOS 浸润的 I 型超敏反应。ECP 是活化 EOS 释放的一种毒性蛋白,被广泛用于 EOS 活动性的评价。AR 患者呼吸道局部黏膜损伤和气道高反应性均与 ECP 的释放有关^[7]。Chu^[8]研究发现中国汉族人群中 AR 组

血清 ECP 和血清总 IgE 水平明显高于健康对照组 ($P<0.05$)。Amin 等^[9]试验表明血清 ECP 与 IgE 水平有关,可评估 AR 的严重程度。Zhu 等^[10]通过建立 AR 小鼠模型,刺激鼻腔发现鼻分泌物 ECP 水平表达显著上调,且外周血和鼻腔灌洗液中 EOS 浸润和 ECP 的 mRNA 表达水平均显著增加

($P < 0.05$),提示 ECP 可用作 AR 局部炎症反应的客观指标。余文婷等^[11]试验指出鼻分泌物 ECP 较血清 ECP 对 AR 患者有更好的辅助诊断价值。

本试验采用 ECP 鼻分泌物检测试纸、测试卡及样品萃取液评价鼻分泌物 ECP 水平的诊断价值。通过鼻分泌物 ECP 浓度、鼻分泌物 ECP 检测卡显色分级和血清 sIgE 分级结果等指标进行探究。结果表明,ECP 测试卡显色分级与鼻分泌物 ECP 浓度呈显著正相关($P < 0.05$)。不同 ECP 显色等级的鼻分泌物中 ECP 浓度差异有统计学意义($P < 0.05$)。ECP 测试卡诊断结果和金标准血清 sIgE 诊断结果具有很好的一致性(Kappa 值 = 0.849, $P < 0.05$),同时 ECP 分级和血清 sIgE 分级之间也有较好的一致性(Gamma 值 = 0.814),差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 5、表 1。同时,所有患者均进行了鼻炎主观症状评估,包括鼻部症状评分,TNSS 和 VAS 评分,通过比较不同 ECP 显色分级的主观症状评分,发现除 ECP 显色分级为 1 级和 3 级时鼻部症状中的鼻塞症状评分具有显著差异($P < 0.05$)外,其余主观症状评分指标与 ECP 显色分级之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。鼻分泌物中 ECP 水平与主观症状评分并不一致。如 Xiao 等^[12]的研究指出对屋尘螨过敏的 AR 患者其血清 sIgE 水平与 TNSS 等主观症状评分并无相关性($P > 0.05$)。因此,鼻分泌物 ECP 测试卡显色分级能够在客观上初步判断 AR 患者过敏的严重程度,是否能判断患者鼻炎主观症状的程度还需要进一步验证。

对鼻分泌物中 ECP 浓度和 ECP 测试卡显色分级分别进行 ROC 曲线分析,发现在鼻分泌物 ECP 浓度的 ROC 曲线中,曲线下面积为 0.807 2,最佳界值为 0.980 5,对应 64% 的敏感性和 85% 的特异性,尤登指数最大。由于对照组中鼻分泌物 ECP 水平明显低于 AR 组($P < 0.05$),可以认为鼻分泌物中 ECP 水平增高是局部变应性炎症的表现,对 AR 的辅助诊断有较好的特异度。而在 ECP 测试卡显色分级的 ROC 曲线中,曲线下面积为 0.941 9,最佳界值为 1 级,对应 92% 的敏感性和 94% 的特异性,尤登指数最大(图 7、表 2)。其中 ECP 试纸显色分级具有更好的敏感性和特异性,是更理想的辅助诊断指标。

有数据显示,我国儿童 AR 患病率为 15.79%,成人 AR 患病率为 13.26%^[13],呈现逐年上升趋势,因此 AR 的临床诊疗显得十分重要。临床上基于患者病史、体征检查和 SPT 或血清中特定 IgE 的体内检测^[14]来诊断 AR。SPT 不适用于患有湿疹等皮肤病以及正在使用组胺受体阻断药物(如抗组胺药、皮质类固醇、三环类抗抑郁药)的患者^[15],否则诊断准确性会显著降低。ImmunoCAP 是瑞

典法玛西亚(Phadia)公司开发的全球领先的实验室 sIgE 检测系统,该系统检测结果被誉为是过敏原检测的金标准,其测定不受年龄、药物或皮肤病的影响。但限于一些客观原因,患者需要等待数日的试验时间和支付较高的费用。同时,两种诊断方法均为有创检查,在年幼患者中的依从性往往并不理想。ECP-MPO 试纸检测鼻分泌物中 ECP 水平采用无创检查方式,能够在 10 min 内获得检测结果。相比于 SPT 或血清 sIgE 检测,操作更加便捷,尤其提高了儿童的医患配合度。

Th1/Th2/Th17 和 Treg 细胞模式的失衡也是变应性疾病重要的分子机制^[16],T 细胞亚群功能紊乱促进了 AR 的发展。Amin 等^[9]认为 AR 患者血清 ECP 与 IL-17 水平有关,二者可能会增强鼻部炎症反应。Peng 等^[17]发现受屋尘螨刺激后,AR 患者血清中 IFN- γ 显著下调($P < 0.05$),IL-6 显著上调($P < 0.05$)。祝婉婷等^[18]试验表明 AR 患者鼻分泌物中 ECP、IL-6 和 IFN- γ 水平与对照组相比显著上升($P < 0.05$)。本研究中鼻分泌物中 ECP 浓度和血清中 IL-2、IL-4、IL-6、IFN- γ 、TNF- α 、IL-17A 及 IL-10 水平之间并未发现任何显著相关性($P > 0.05$),这可能是由于血清和鼻黏膜局部细胞因子浓度的差异性所致,值得进一步探究。同时,本试验中 TNF- α 、IL-2 和 IL-4 三者间均呈显著正相关,IFN- γ 和 IL-17A 也呈显著正相关,这可能是由于 IL-2、IL-4 均促进 B 细胞的活化,诱导 EOS 浸润,与 IL-17 诱导的促炎因子 TNF- α 共同参与了 AR 的调节^[19-20]。Th1 细胞分泌的 IFN- γ 可以诱导巨噬细胞的活化,从而抑制 Th2 型细胞的增殖,影响 Th1/Th2 细胞模式的平衡^[21]。值得一提的是,虽然 IL-17 主要由 Th17 细胞表达,但也可由其他免疫细胞(包括先天淋巴样细胞、B 细胞、巨噬细胞、NKT 细胞和 CD8+T 细胞)产生^[22]。同时,通过 IFN- γ 和 IL-4 的不同刺激,巨噬细胞可实现 M1 或 M2 型的转换,从而维持其促炎和抗炎之间的动态平衡^[23]。本试验中 IL-17A 与 IFN- γ 的相关性结果与此前研究不一致的情况或许与此有关,这些因素对 AR 的影响有待进一步验证。

需要指出的是,本研究也存在一定局限性:①没有区分常年性和季节性 AR,而在不同类型的 AR 患者中很可能观察到不同的结果;②诸多因素如年龄、吸烟、昼夜节律和季节变化均会影响 ECP 表达水平^[24],我们并未将其纳入研究,可能存在一定的混杂偏倚;③没有对 AR 患者和健康志愿者进行鼻分泌物 ECP 水平和血清 sIgE 的后续跟踪评估,无法推测之后的变化情况;④作为一项单中心临床研究,纳入的 AR 患者变应原以粉尘螨和屋尘螨为主,其他特定变应原很少,因此需要进一步的更大规模、更多中心的研究。

综上所述,鼻分泌物 ECP 试纸检测结果与血清 sIgE 检测具有很好的一致性,可以用于 AR 患者过敏严重程度的初步判断,具有较好的敏感性和特异性。鼻分泌物 ECP 的试纸检测法同时具有易操作、过程快、价格较低、接受度高、准确度好等特点,未来适合在过敏原检测设备缺乏的基层医院推广使用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Okubo K, Kurono Y, Ichimura K, et al. Japanese guidelines for allergic rhinitis 2020[J]. *Allergol Int*, 2020, 69(3):331-345.
- [2] Terl M, Sedlák V, Cap P, et al. Asthma management: A new phenotype-based approach using presence of eosinophilia and allergy[J]. *Allergy*, 2017, 72(9):1279-1287.
- [3] 顾东升,李佩忠.类胰蛋白酶和 ECP 在变应性鼻炎患者嗅觉障碍中的作用研究[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 30(17):1401-1403.
- [4] Panzner P, Malkusová I, Vachová M, et al. Bronchial inflammation in seasonal allergic rhinitis with or without asthma in relation to natural exposure to pollen allergens[J]. *Allergol Immunopathol(Madr)*, 2015, 43(1):3-9.
- [5] Li Y, Wu R, Tian Y, et al. The correlation of serum eosinophil cationic protein level with eosinophil count, and total IgE level in Korean adult allergic rhinitis patients[J]. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2016, 34(1):33-37.
- [6] 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.中国变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022年,修订版)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 57(2):106-129.
- [7] Lee LY, Gu Q, Lin AH, et al. Airway hypersensitivity induced by eosinophil granule-derived cationic proteins[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2019, 57:101804.
- [8] Chu JT. Histamine H1 receptor gene polymorphism acts as a biological indicator of the prediction of therapeutic efficacy in patients with allergic rhinitis in the Chinese Han population[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(1):164-170.
- [9] Amin K, Issa SM, Ali KM, et al. Evidence for eosinophil and IL-17 mediated inflammation in allergic rhinitis[J]. *Clin Mol Allergy*, 2020, 18:6.
- [10] Zhu X, Liu K, Wang J, et al. CC chemokine receptor type 3 gene knockout alleviates inflammatory responses in allergic rhinitis model mice by regulating the expression of eosinophil granule proteins and immune factors[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(4):3780-3790.
- [11] 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.
- [12] Xiao H, Jia Q, Zhang H, et al. The Importance of Nasal Provocation Testing in the Diagnosis of Dermatophagoides pteronyssinus-Induced Allergic Rhinitis[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2022, 36(2):191-197.
- [13] 胡思洁,魏萍,寇巍,等.变应性鼻炎患病率及危险因素 Meta 分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 31(19):1485-1491.
- [14] Erel F, Sarioglu N, Kose M, et al. Intradermal Skin Testing in Allergic Rhinitis and Asthma with Negative Skin Prick Tests[J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2017, 16(3):193-197.
- [15] Ecevit MC, Özcan M, Haberal Cİ, et al. Turkish Guideline for Diagnosis and Treatment of Allergic Rhinitis (ART) [J]. *Turk Arch Otorhinolaryngol*, 2021, 59(Suppl 1):1-157.
- [16] Ding F, Fu Z, Liu B. Lipopolysaccharide Exposure Alleviates Asthma in Mice by Regulating Th1/Th2 and Treg/Th17 Balance [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24:3220-3229.
- [17] Peng H, Wang J, Ye XY, et al. Histamine H4 receptor regulates IL-6 and INF- γ secretion in native monocytes from healthy subjects and patients with allergic rhinitis[J]. *Clin Transl Allergy*, 2019, 9:49.
- [18] 祝婉婷,余文婷,高培,等.变应性鼻炎局部炎症客观指标初探[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2021, 35(4):306-311,315.
- [19] Kandikattu HK, Upparahalli Venkateshaiah S, Mishra A. Synergy of Interleukin(IL)-5 and IL-18 in eosinophil mediated pathogenesis of allergic diseases[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2019, 47:83-98.
- [20] Sun X, Hou T, Cheung E, et al. Anti-inflammatory mechanisms of the novel cytokine interleukin-38 in allergic asthma[J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(6):631-646.
- [21] Shi Z, Jiang W, Chen X, et al. Chlorogenic acid ameliorated allergic rhinitis-related symptoms in mice by regulating Th17 cells[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(11):BSR20201643.
- [22] Gu ZW, Wang YX, Cao ZW. Neutralization of interleukin-17 suppresses allergic rhinitis symptoms by downregulating Th2 and Th17 responses and upregulating the Treg response[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(14):22361-22369.
- [23] Piccolo V, Curina A, Genua M, et al. Opposing macrophage polarization programs show extensive epigenomic and transcriptional cross-talk[J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(5):530-540.
- [24] Lee YJ, Fujisawa T, Kim CK. Biomarkers for Recurrent Wheezing and Asthma in Preschool Children[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2019, 11(1):16-28.

(收稿日期:2022-02-13)