

• 鼻窦炎 •

慢性鼻窦炎患者 FCER2 基因多态性与鼻用糖皮质激素疗效的相关性研究*

刘双喜¹ 车娜¹ 金玲¹ 王扬¹ 范锴¹ 赖菊¹ 余少卿¹

【摘要】目的:探讨慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)患者 FCER2(2206A>G)基因多态性与吸入糖皮质激素(inhaled corticosteroids, ICS)治疗疗效的相关性。**方法:**208例 CRS患者均接受功能性内镜鼻窦手术(functional endoscopic sinus surgery, FESS),术后使用 ICS,并应用 DNA提取、PCR扩增、基因测序观察 FCER2(2206A>G)基因多态性,计算等位基因频率。比较不同基因型 CRS术后半年 VAS评分,鼻内镜 Lund-Kennedy评分及 CT影像 Lund-Mackay评分变化的差异,并对不同 CRS亚群(鼻窦炎伴鼻息肉与不伴鼻息肉,嗜酸性鼻窦炎与非嗜酸性鼻窦炎)的多态频度进行分析。**结果:**CRS患者存在 FCER2(2206A>G)基因多态现象,表型包括 AA、AG和 GG 3种基因型,分布频率分别为 68例(32.7%)、116例(55.8%)、24例(11.5%)。术前各基因型的 CRS患者的年龄、VAS评分、鼻内镜 Lund-Kennedy评分及 CT影像 Lund-Mackay评分差异无统计学意义,经过术后半年治疗,AA基因型的 VAS评分变化值为(5.74±1.10),鼻内镜 Lund-Kennedy评分变化值为(5.92±1.14),CT影像 Lund-Mackay评分变化值为(13.26±4.26),比 AG型(4.37±0.86、5.37±1.24、10.82±3.77)、GG基因型(4.26±0.80、5.18±1.56、10.10±3.53)均高,差异有统计学意义($P<0.05$),AG与 GG 2种基因型间差异无统计学意义($P>0.05$)。其中嗜酸粒细胞型鼻窦炎与非嗜酸粒细胞型鼻窦炎比较,GG基因型与 AG、AA基因的差异更大($P<0.01$)。**结论:**CRS患者 FCER2(2206A>G)基因存在基因多态性,且与 CRS术后的病情恢复、个体激素敏感性有关,并存在亚群差异性。

【关键词】慢性鼻窦炎;FCER2基因;基因多态性;吸入糖皮质激素

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2023.11.002

【中图分类号】 R765.2 **【文献标志码】** A

The correlation between FCER2 gene polymorphism and the efficacy of inhaled corticosteroids in patients with chronic rhinosinusitis

LIU Shuangxi CHE Na JIN Ling WANG Yang FAN Kai LAI Ju YU Shaoqing
(Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Tongji Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai, 200065, China)

Corresponding author: YU Shaoqing, E-mail: yu_shaoqing@163.com

Abstract Objective: To investigate the correlation between FCER2(2206A>G) gene polymorphism and the efficacy of inhaled corticosteroids(ICS) in patients with chronic rhinosinusitis(CRS). **Methods:** A total of 208 CRS patients were routinely treated with functional endonasal sinus surgery and postoperative ICS. DNA extraction, PCR amplification and gene sequencing were performed to observe the FCER2(2206A>G) gene polymorphism and calculate the allele frequency. The visual analog scale(VAS) score, Lund-Kennedy score, and computed tomography(CT) Lund-Mackay score were determined 6 months after surgery among patients with different genotypes. Moreover, the polymorphism frequency was compared among different subgroups(chronic rhinosinusitis with nasal polyps versus chronic rhinosinusitis without nasal polyps, eosinophilic chronic rhinosinusitis versus non-eosinophilic chronic rhinosinusitis). **Results:** There were FCER2(2206A>G) gene polymorphism in patients with CRS, and the phenotypes included 3 genotypes, AA, AG and GG, with distribution frequencies of 68(32.7%), 116(55.8%) and 24(11.5%) cases, respectively. No significant differences were found in age, VAS score, nasal endoscopic Lund-Kennedy score and CT imaging Lund-Mackay score among patients with CRS of each genotype before surgery. In patients with the AA genotype, the changes in VAS score(5.74±1.10), Lund Kennedy score

*基金项目:上海市自然科学基金项目(No:23ZR1458000);上海市卫生健康委员会、上海市中医药管理局上海市综合医院中西医结合专项(No:ZHYX-ZXYJHZX-202118)

¹同济大学附属同济医院耳鼻咽喉头颈外科(上海,200065)

通信作者:余少卿,E-mail:yu_shaoqing@163.com

引用本文:刘双喜,车娜,金玲,等.慢性鼻窦炎患者 FCER2 基因多态性与鼻用糖皮质激素疗效的相关性研究[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2023,37(11):856-863. DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2023.11.002.

(5.92 ± 1.14), and CT imaging Lund-Mackay score(13.26 ± 4.26) were significantly higher than in patients with the AG(4.37 ± 0.86 , 5.37 ± 1.24 , 10.82 ± 3.77) and GG(4.26 ± 0.80 , 5.18 ± 1.56 , 10.10 ± 3.53) genotype($P < 0.05$). However, there were no marked difference between patients with the AG genotype and those with the GG genotype($P > 0.05$). Compared with patients with non-eosinophilic sinusitis, Among them, the differences between the GG genotype and AG/AA genes were more significant in eosinophilic sinusitis compared to non-eosinophilic sinusitis($P < 0.01$). **Conclusion:** The FCER2(2206A>G) gene in patients with CRS has genetic polymorphism and is associated with the recovery of CRS patients after surgery, individual corticosteroid sensitivity, and subgroup variability.

Key words chronic rhinosinusitis; FCER2 gene; gene polymorphism; inhaled corticosteroids

慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)发病率非常高,严重影响患者生活质量,增加医疗负担,部分患者即使经过规范化的治疗后病情仍控制不佳^[1],功能性鼻内镜鼻窦手术(functional endoscopic sinus surgery, FESS)已常规用于 CRS 的治疗,但仍有较高的复发率,单纯依靠手术治疗临床效果不佳^[2],《EPOS 2020》指出^[3],坚持局部应用吸入性糖皮质激素(inhaled corticosteroids, ICS)为 CRS 重要的治疗方法之一。ICS 不仅能有效减轻鼻窦黏膜的炎性反应,还能抑制鼻息肉生长,常规用于 CRS 术后的治疗^[4-5],但由于 CRS 及鼻息肉的炎症机制复杂,部分患者的炎症或者鼻息肉仍难较好的控制,导致 CRS 治愈率下降。虽然有文献显示,激素可以有效控制炎症,并抑制息肉的生长^[6],但有部分患者存在着激素不敏感,虽然常规使用激素,仍有患者炎症无法有效控制,以及息肉的复发^[7],因此,激素不敏感性是 CRS 预后不良,以及息肉复发的一个重要因素,识别那些对激素不敏感的患者,制定个性化的治疗方案对 CRS 的治疗管理是有意義的。

近年来,在呼吸道疾病如哮喘、慢性阻塞性肺疾病的基因特型研究中发现,单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)可能与 ICS 的治疗反应相关^[8-9]。有研究报道 FCER2 基因多态性与免疫球蛋白 E 受体(IgE)水平及支气管哮喘发作严重程度相关^[10]。CRS 作为重要的呼吸道炎症性疾病,激素的敏感性也与预后密切相关。尽管目前有研究发现许多基因 SNP 都与 CRS 相关,但据我们所知,迄今为止还无研究证明 FCER2(2206A>G)(低亲和性 IgE 受体)多态性与 CRS 之间存在关联。因此,本研究 CRS 患者 FCER2(2206A>G)基因位点多态性与 ICS 治疗后的疗效相关性,通过检测 CRS 患者 FCER2 基因型,为 CRS 患者精准治疗选择最佳的治疗方案提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 1 月—2017 年 12 月我院耳鼻喉头颈外科因 CRS 进行外科手术治疗的患者 208 例。入选标准:具有持续性体征/症状的 CRS 患者(EPOS 2020 标准)^[3],此前未做过鼻内镜手术。标

准化问卷调查包括年龄、性别、家族史及有无变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)。所有的参与者都基于个体的疾病接受 FESS 手术。手术方式包括单侧或双侧上颌窦、筛窦、蝶窦、额窦开放,部分或全部中、下鼻甲缩小,或鼻中隔成形术。术后患者常规予以抗生素(头孢硫脒 1.0 g,每日 2 次,头孢过敏患者改为左氧氟沙星 0.4 g,每日 1 次)及地塞米松 5 mg 静脉滴注抗炎消肿 1~3 d 后出院。随后改为口服抗生素(头孢克洛缓释片 375 mg,每日 2 次,头孢过敏者改为盐酸左氧氟沙星片 0.5 g,每日 1 次)、黏液促排剂(桉柠蒎肠溶胶囊 0.3 g,每日 3 次)及鼻腔冲洗(每日 2~3 次)治疗 2 周预防术后感染。2 周后复查鼻内镜下清理鼻腔,随后继续鼻腔冲洗及布地奈德鼻喷雾(1~2 喷,每日 1 次)持续 4~12 周,术后复查鼻内镜示患者鼻腔鼻窦上皮化良好且无明显临床症状可停用。随访半年以上,根据复查情况酌情增减用量,若患者出现囊泡或复发倾向,则适当处理后长期使用。所有入选对象均为我科住院治疗的 CRS 汉族人群,完成 FESS 手术并规范化治疗及随访,相互间无血缘关系,并排除记录资料不全,未完成规范随访及需长期应用糖皮质激素的患者,如类风湿、骨髓瘤等其他自身免疫性疾病患者。本研究经同济医院伦理委员会批准(TJ-KYSB-2015-098)。

1.2 研究方法

回顾性分析研究期间我院电子病例库中因 CRS 进行 FESS 手术并完成规范随访所有患者,均完成了医学史、头颈部临床检查、实验室检查、鼻内镜及 CT 影像检查,作为标准治疗的一部分,具体流程见图 1。

1.2.1 临床指标检测与病变组织苏木精-伊红染色观察 外周血嗜酸性粒细胞、变应原特异性 IgE 及总 IgE 由我院检验科应用全自动五分类血液分析仪检测完成。苏木精-伊红染色术中慢性鼻窦炎伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)患者的鼻息肉组织及慢性鼻窦炎不伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis without nasal polyps, CRSsNP)患者的鼻窦病变组织,由我院病理科完成。每张染色切片随机选取 5 个高倍($\times 400$)视野,计算切片中嗜酸粒细胞的分布情况,

将组织中嗜酸性粒细胞占总炎性细胞计数 10% 以上诊断为嗜酸性粒型慢性鼻窦炎伴鼻息肉 (eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps, ECRSwNP), 10% 以下则诊断为非嗜酸性慢性鼻窦炎伴鼻息肉炎 (non-eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps, NECRSwNP)^[11], 见图 2。

1.2.2 鼻内镜检查及 CT 影像评分 使用鼻内镜 Lund-Kennedy 评分系统, 分数越高表示病情越严重 (总分范围: 0~20), 该评分系统包括息肉、鼻漏、水肿、瘢痕, 结痂 (后 2 项用于术后效果评价)^[12]。

CT 影像评价采用 Lund-Mackay 评分系统, 分数越高代表疾病的严重程度更高 (总分范围: 0~24), 这一评分系统评价 4 组鼻窦 CT 图像混浊程度及窦口鼻道复合体是否阻塞^[13]。所有操作都是由医生在每次入组及术后半年随访时独立评分完成。

1.2.3 鼻腔症状评分 根据患者主观症状视觉模拟量表 (visual analogue scale, VAS), 总分 0~10 分, 0 分是无困扰, 10 分是患者能想到的最严重的困扰^[14], 根据患者描述在 VAS 标尺上标出。分别在术前及术后半年随访时作一次评分。

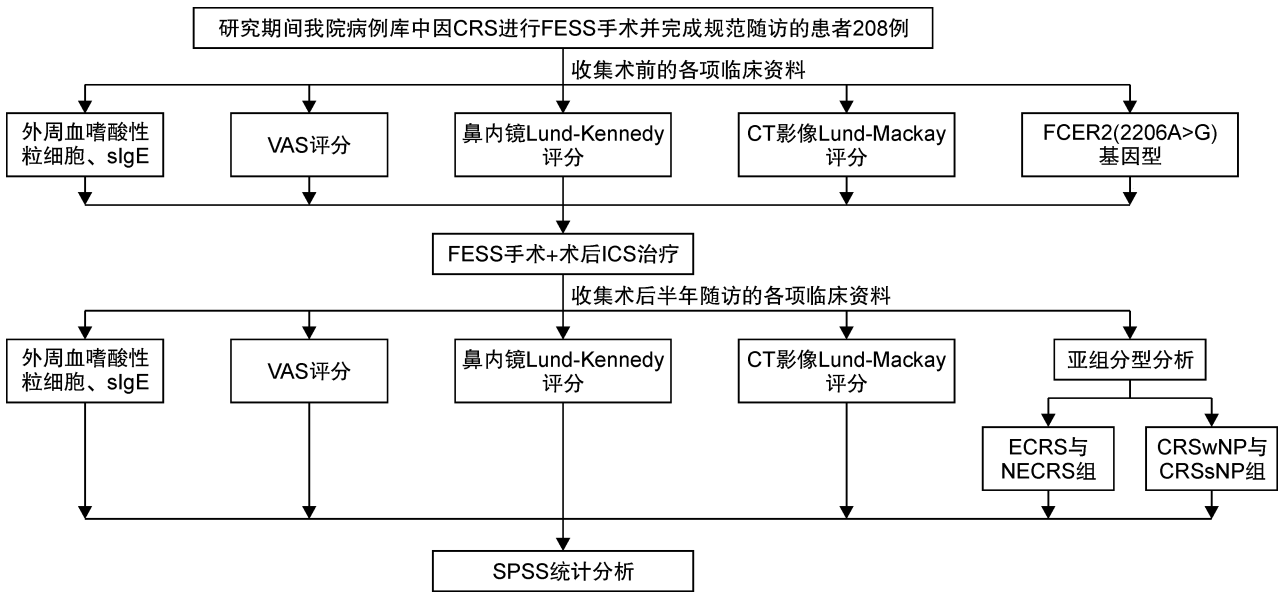
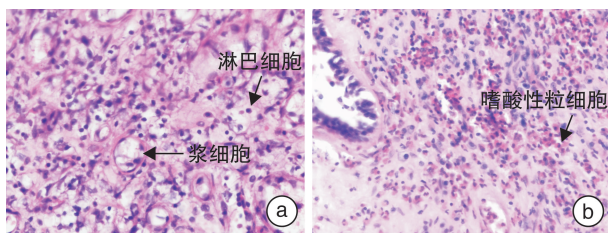


图 1 研究流程图



a: nECRSwNP 患者鼻息肉组织石蜡切片, 可见间质性炎症细胞浸润以淋巴细胞和浆细胞为主, 散在少量嗜酸性粒细胞; b: ECRSwNP 患者鼻息肉组织石蜡切片, 可见间质性炎症细胞浸润以嗜酸性粒细胞浸润为主。

图 2 nECRSwNP 和 ECRSwNP 患者的鼻息肉病理组织

1.2.4 FCER2(2206A>G) 基因多态性分型 所有参加者进行 FCER2(2206A>G) 基因位点的多态性分型, 用荧光染色原位杂交测序的方法测定白细胞中目标核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 位点^[15]。① DNA 提取: 所有 CRS 患者均采集了 EDTA 抗凝外周静脉血 3 mL, 经离心、吸取白细胞层提取基因组 DNA。② PCR

扩增及测序: 所分析的 FCER2(2206A>G) 的 SNP 的检测由美国应用生物系统公司购买设计确定 (Foster City, CA)。上游引物: 5'-CCGTGAG-GCTGTCTGTTAGG-3'; 下游引物: 5'-CCCCTTCAGGTC CAAGTTCC-3', 扩增长度为 509 bp, PCR 反应条件: 95℃ 预变性 5 min, 95℃ 变性 20 s, 62℃ 退火 30 s, 72℃ 延伸 60 s, 共 38 个循环, 72℃ 终末延伸 10 min。分型采用 TaqMan 基因分型的指示进行 (Applied Biosystems, Tokyo, Japan) 和应用 biosystems7300 实时 PCR 分析系统 (Applied Biosystems)。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计软件对相关数据进行分析。组间等位基因型或等位基因的差异性比较采用 χ^2 检验; 单变量 logistic 回归分析探讨基因多态性与 CRS 术后疗效的关系; 连续变量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示, 各基因型间的比较采用方差分析。治疗前后 2 组间比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 FCER2(2206A>G)基因位点的多态性

符合研究标准并最终纳入统计的患者共 208 例。本研究纳入的中国汉族 CRS 人群中 FCER2 基因 A2206G 位点存在基因多态现象,表型包括 AA、AG 和 GG 基因型。其中 AA(68 例,32.7%)、AG(116 例,55.8%)和 GG(24 例,11.5%)。

2.2 FCER2(2206A>G)基因多态性与 CRS 患者治疗前的基线比较

各组之间在性别、年龄、外周嗜酸性粒细胞数、血清 IgE、术前 VAS 评分、鼻内镜 Lund-Kennedy 评分以及 CT 影像 Lund-Mackay 评分差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.3 治疗前后 VAS 评分变化比较

从评分结果比较,3 组患者术后半年鼻塞、鼻分泌物和鼻后滴漏、头面部胀痛感、嗅觉减退等鼻部症状视觉总评分较术前改善明显;术前 AA 组、AG 组、GG 组总评分分别为(7.48±1.13)(7.84±1.00)(7.32±0.90),3 组间差异无统计学意义,半年后变化值分别为(5.74±1.10)(4.37±0.86)(4.26±0.80),差异有统计学意义($P<0.05$),其中 AA 组与 AG 组、AA 与 GG 组之间 VAS 评分差异有统计学意义($P<0.05$),AG 组和 GG 组之间 VAS 评分,差异无统计学意义($P>0.05$),见图 3。

2.4 治疗前后鼻内镜 Lund-Kennedy 评分变化

从评分结果比较,3 组患者术后半年鼻内镜 Lund-Kennedy 评分总评分较术前改善明显;术前 AA 组、AG 组、GG 组总评分分别为(10.58±1.25)(10.36±1.35)(10.92±1.91),3 组间差异无统计学意义,半年后变化值分别为(5.92±1.14)(5.37±1.24)(5.18±1.56),差异有统计学意义($P<0.05$),其中 AA 组与 AG 组、AA 与 GG 组之间 Lund-Kennedy 评分差异有统计学意义($P<$

0.05),AG 组和 GG 组之间评分差异无统计学意义($P>0.05$),见图 3。

2.5 治疗前后 CT 影像 Lund-Mackay 评分变化

3 组患者术后 CT 影像 Lund-Mackay 总评分较术前改善明显;术前 AA 组、AG 组、GG 组总评分分别为(16.19±5.28)(15.70±5.39)(16.04±4.05),3 组间差异无统计学意义,半年后变化值分别为(13.26±4.26)(10.82±3.77)(10.10±3.53),差异有统计学意义($P<0.05$),其中 AA 组与 AG 组、AA 与 GG 组之间评分差异有统计学意义($P<0.05$),AG 组和 GG 组之间评分($P>0.05$)差异无统计学意义,见图 3。

2.6 亚群分析

为了进一步分析 FCER2(2206A>G)在 CRS 亚群中的基因型变化,我们分别观察并分析了 CRSwNP 与 CRSsNP 二亚群以及嗜酸性粒型慢性鼻窦炎(eosinophilic chronic rhinosinusitis, ECRS)与非嗜酸性慢性鼻窦炎(non-eosinophilic chronic rhinosinusitis, NECRS)二亚群其区别。在不同亚群中观察不同 SNP 基因型对治疗预后的影响,结果表明,本研究中 144 例 CRSwNP 患者与 64 例 CRSsNP 患者的病变组织中均有嗜酸粒细胞浸润。CRSwNP 患者中有 62 例以 ECRS 为主,82 例以 NECRS 为主;CRSsNP 患者中 28 例以 ECRS 为主,36 例以 NECRS 为主。CRSwNP 外周嗜酸性粒细胞计数为(0.10±0.21),外周血 IgE(140.23±212.79);CRSsNP 嗜酸性粒细胞计数为(0.11±0.15),外周血 IgE(264.23±410.23)。血 IgE 在 2 组之间差异有统计学意义,见图 4。相对于 CRSsNP,在 CRSwNP 中基因型影响较大,CRSwNP 中,AA 型与 AG、GG 比较,VAS 评分差值均有统计学意义,见图 5,尤其是 AA 与 GG 比较,VAS 评分、鼻内镜 Lund-Kennedy 评分、CT 影像 Lund-Mackay 评分均差异有统计学意义。而 CRSsNP 组则差异无统计学意义。

表 1 CRS 患者 FCER2(2206A>G)不同基因型临床资料比较

特征	AA(n=68)	AG(n=116)	GG(n=24)	P1 (AA/AG)	P2 (AA/GG)	P3 (AG/GG)
性别/例						
男	44	83	17			
女	24	33	7			
年龄/岁	53.24±14.37	54.02±16.24	52.85±15.78	0.743	0.912	0.747
是否合并息肉/例(%)						
CRSwNP	52(36.11)	74(51.39)	18(12.50)			
CRSsNP	16(25.00)	42(65.62)	6(9.38)			
组织病理学分类/例(%)						
ECRSwNP	14(22.58)	32(51.61)	16(25.81)			
nECRSwNP	23(28.05)	46(56.10)	13(15.85)			
外周血检测						
嗜酸性粒细胞计数/ 1×10^9	0.067±0.090	0.110±0.240	0.127±0.140	0.109	0.167	0.347
总 IgE/IU	89.620±87.120	220.980±359.910	156.690±209.930	0.021	0.056	0.223

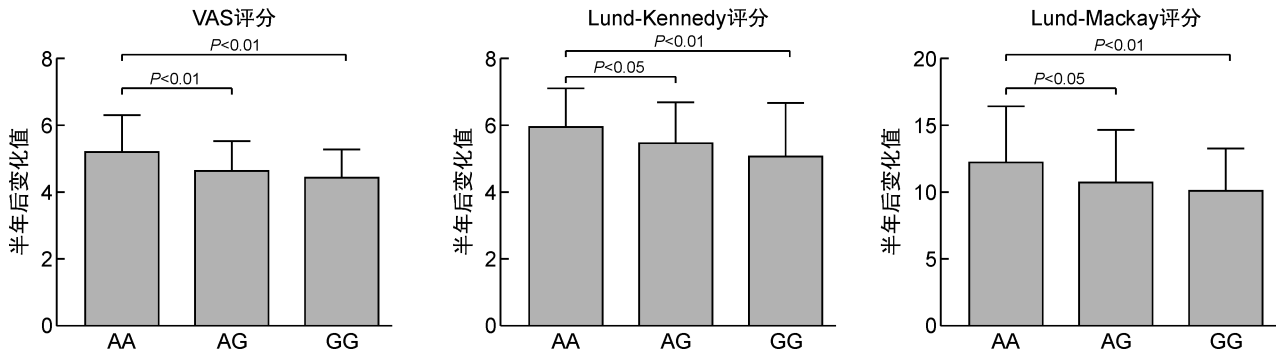
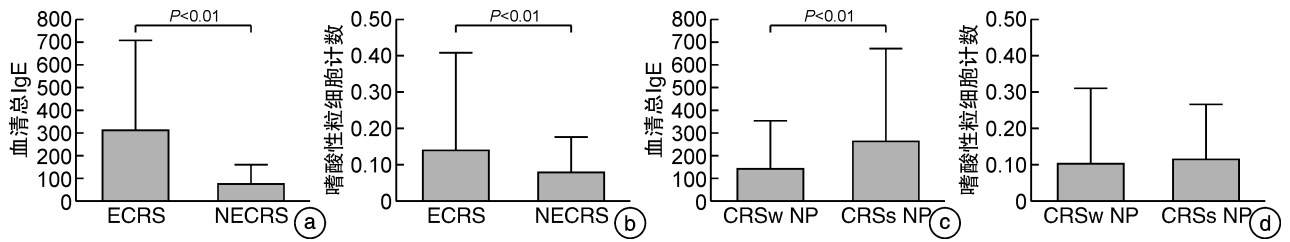
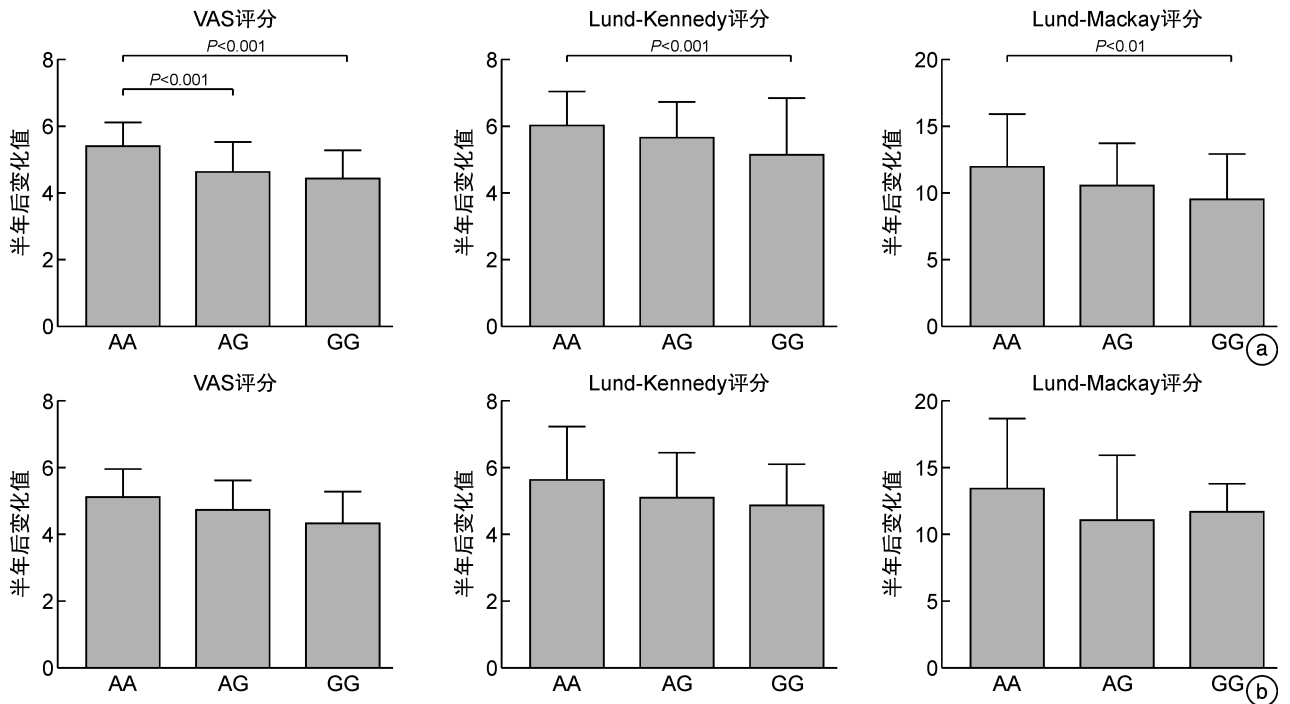


图 3 CRS 术后半年各评分变化值在 3 种基因型中的比较



a: 总 IgE 在 ECRS 组明显高于 NECRS 组; b: 外周血嗜酸性粒细胞计数在 ECRS 组明显高于 NECRS 组; c: 总 IgE 在 CRSwNP 组低于 CRSsNP 组; d: 外周血嗜酸性粒细胞计数在 CRSwNP 与 CRSsNP 组之间差异无统计学意义。

图 4 不同亚型鼻窦炎中 IgE 与外周血嗜酸性粒细胞计数的比较



a: CRSwNP 组术后随访半年的 VAS、Lund-Kennedy、Lund-Mackay 评分变化值; VAS 评分改变 AA 组与 AG 组、GG 组比较, 差异有统计学意义, Lund-Kennedy 评分改变在 AA 组与 GG 组比较, 差异有统计学意义, Lund-Mackay 评分改变 AA 组与 GG 组比较, 差异有统计学意义; b: CRSsNP 组术后随访半年的 VAS、Lund-Kennedy、Lund-Mackay 评分变化值; AA 组高于 AG 组、GG 组, 但差异无统计学意义。

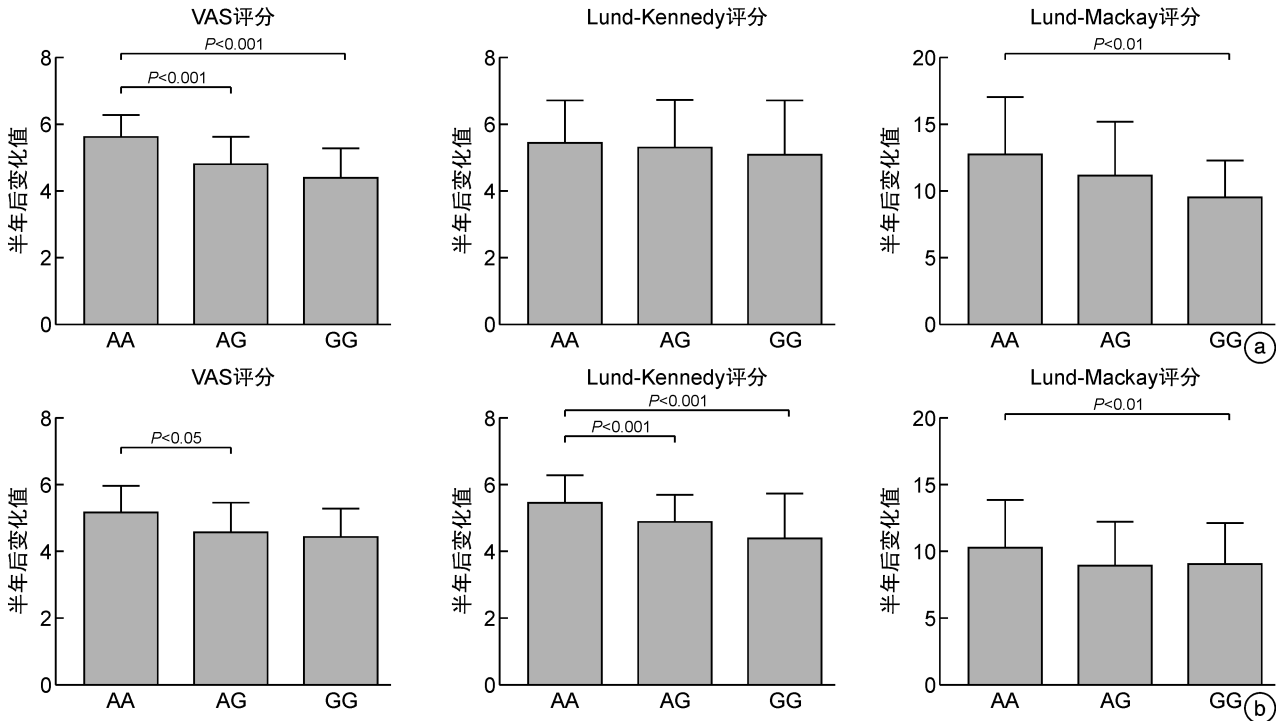
图 5 CRSwNP 组与 CRSsNP 组术后半年各评分变化值在 3 种基因型中的比较

CRS 中 ECRS 组 90 例, 外周血嗜酸性粒细胞 (0.14 ± 0.27), 外周血 IgE (312.26 ± 396.65), nECRS 组 118 例, 外周血嗜酸性粒细胞 (0.08 ±

0.10), 外周血 IgE (76.26 ± 88.28), 2 组比较差异有统计学意义, 见图 4。嗜酸粒细胞浸润型和非嗜酸性粒细胞的预后均受基因型影响, 见图 6, 嗜酸

性细胞浸润型,AA 型与 AG、GG 比较,VAS 评分术前术后差值均有统计学意义,AG 与 GG 比较,差异无统计学意义。非嗜酸性粒细胞 AA 型与 AG 型相比,在 VAS 评分和鼻内镜 Lund-Kennedy

评分均差异有统计学意义,但与 GG 型相比,仅在鼻内镜 Lund-Kennedy 评分差异有统计学意义。结果表明,AA 基因型对嗜酸粒细胞浸润型的影响更大。



a: ECRSwNP 组术后随访半年的 VAS、Lund-Kennedy、Lund-Mackay 评分变化值:VAS 评分改变 AA 组与 AG 组、GG 组比较,差异有统计学意义;Lund-Mackay 分值改变在 AA 组与 GG 组比较,差异有统计学意义;b:nECRSwNP 组术后随访半年的 VAS、Lund-Kennedy、Lund-Mackay 评分变化值:VAS 评分改变 AA 组与 AG 组比较,差异有统计学意义;Lund-Kennedy 评分改变在 AA 组与 AG 组、GG 组比较,差异有统计学意义。

图 6 ECRSwNP 组与 nECRSwNP 组术后半年各评分变化值在 3 种基因型中的比较

3 讨论

EPOS 2020 推荐 ICS 是目前首选治疗 CRS 的药物之一,术前术后均需维持治疗^[3]。ICS 能控制 CRS 患者症状及防止复发,临床中我们发现尽管部分患者遵医嘱规范使用 ICS,甚至口服或静脉 ICS 治疗,其病情仍有可能反复发作,效果不佳,表明个体之间的差异性与遗传因素相关。

FCER2(2206A>G)基因位于 19 号染色体的短臂 13.3 区域,其编码 FCER2 积分膜糖蛋白,由 321 个氨基酸组成,其 11 个外显子中的第 9、10、11 外显子负责编码 FCER2 受体与 IgE 结合^[16-17],其分子量为 45 kDa,在负链上跨越 13 390 bp。IgE 在哮喘及过敏性鼻炎等 IgE 介导的过敏反应中具有重要意义,当个体暴露于变应原时,B 细胞活化分化为浆细胞从而分泌 IgE^[18]。研究发现,FCER2 的变体可以修饰 IgE 合成^[19],该受体的激活能抑制 IgE 产生,从而导致 IgE 调节的免疫反应下调^[20]。FCER2 受体的功能很多,包括调节 IgE 的生成、抗原呈递与细胞黏附、B 细胞的生长和分化等,其主要表达在呼吸道的平滑肌细胞、单核细胞、

巨噬细胞、树突状细胞、淋巴细胞和嗜酸性粒细胞等^[21]。因此,FCER2 在呼吸道疾病中占有重要地位。

CRS 的发病机制复杂,与微生物菌群感染、鼻黏膜黏液纤毛系统损害及免疫功能失衡等因素有关,不易治愈,以及易于复发^[22]。FESS 术后仍常规需辅以 ICS 治疗。ICS 通过抑制 Th2 免疫途径发挥其许多有益的作用,从而调节 Th2 细胞因子和相关的炎症^[23]。ICS 能够抑制嗜酸粒细胞向炎性细胞移动,降低细胞因子的效应,发挥直接抗炎作用;收缩血管,降低毛细血管的通透性及腺体对胆碱能刺激的反应,能减轻鼻黏膜炎症反应,稳定内皮细胞及黏膜上皮细胞的屏障作用;具有抗炎、抗过敏反应、消水肿作用,从而能有效控制 CRS,抑制鼻息肉生长及防止复发,从而常规用于 CRS 的首选治疗^[24-25]。但如果患者存在着激素不敏感,就有可能导致治疗效果的降低。因此,激素治疗反应有关的 FCER2(2206A>G)基因多态性就与 CRS 的治疗预后相关。

本研究中,FCER2(2206A>G)3 种基因型的

CRS 患者,术前 VAS 评分、鼻内镜 Lund-Kennedy 评分与 CT 影像 Lund-Mackay 评分差异无统计学意义,而术后半年 AA 与 AG 型患者各评分变化值都要明显大于 GG 型,表明 FCER2(2206A>G)基因多态性与鼻窦炎术后疗效是有相关性的。有文献报道,在哮喘患者中,FCER2(2206A>G)基因多态性与 IgE 升高、病情加重、每日吸入 ICS 需求增加相关^[26-27]。本组研究结果表明不同基因型 CRS 患者在治疗前的各临床指标间均差异无统计意义,术后应用 ICS 维持治疗后,AA 基因型 CRS 患者 VAS 评分、鼻内镜 Lund-Kennedy 评分及 CT 影像 Lund-Mackay 评分均较 AG、GG 基因型者改善明显,以上结果提示,在 CRS 患者中,FCER2(2206A>G)基因 GG 型患者可能会导致对 ICS 的治疗反应下降,提示 GG 基因型患者对糖皮质激素存在不敏感可能,从而导致治疗效果降低,因此对于 GG 型 CRS 患者可能需要增加 ICS 用量、延长疗程或加用其他药物等治疗方式。

CRS 常伴有鼻息肉生长,息肉的病理学特征是炎性细胞大量浸润、鼻黏膜组织水肿、上皮细胞增生、腺体增生以及血管扩张等。浸润的炎性细胞,包括嗜酸粒细胞,中性粒细胞以及 TH1、2、17 等^[28],大量的炎性因子包括 IL-4、5、13、17 等都介入炎症的发生^[29]。虽然有研究报道生物制剂如奥马珠单抗可通过缩小鼻息肉缓解鼻塞,改善鼻窦炎症状^[30],但是目前尚未批准用于治疗 CRSwNP,仍处于临床试验阶段。ICS 仍是目前唯一能够控制鼻息肉的药物治疗方法,因此鼻息肉的治疗需要更大剂量与更长时间的激素,本研究在亚群的研究中可以发现,相对于 CRSsNP,FCER2(2206A>G)基因多态性对 CRSwNP 的影响更大,这可能与激素使用强度有关,但其具体内在机制需要进一步的研究明确。

鼻窦炎根据其炎性细胞浸润特性可以分为 ECRS 和 NECRS 2 种主要表型亚群^[31]。ECRS 由于嗜酸性粒细胞浸润,导致炎症更易于复发。研究证明,鼻息肉组织中的嗜酸性粒细胞阳离子蛋白、IgE 和金黄色葡萄球菌肠毒素特异性 IgE 的含量越高,CRSwNP 就会越严重,且复发越频繁^[32]。与具有 AA 或 AG 基因型的患者比较,具有 GG 基因型的 FCER2 基因的特异性疾病患者需更多的糖皮质激素的处方^[33]。笔者在亚群分析中表明,在 ECRS 和 NECRS 的比较中,ECRS 的影响则更大,ECRS 组的 IgE 及嗜酸粒细胞显著高于 NECRS 组。由于 ECRS 的炎症更为复杂,存在着变态性因素,表现在嗜酸粒细胞的增多与 IgE 的增高,此类患者,往往需要更长时间或者更大剂量的激素使用,甚至需要口服全身性的糖皮质激素或联用其他药物。国内外文献报道外周血及组织中嗜酸性粒

细胞增多、AR 等多种危险因素与 CRS 术后复发有关^[34-36]。因此,ECRS 患者更可能存在炎症的控制不佳,以及息肉的复发等,最后出现 VAS 症状评分及 CT 影像 Lund-Mackay 评分的差异,这与本研究结果相符。

通过研究 FCER2(2206A>G)基因多态性在不同基因型的 CRS 患者的预后,从而探讨该基因多态性在 CRS 患者治疗中的指导意义。本研究提示,对于 FCER2(2206A>G)基因 GG 型 CRS 患者的 ICS 治疗,可能需要更长时间或者更大剂量甚至联用其他药物等治疗手段才能取得更好的效果,未来需要探索进一步的治疗方法。研究 CRS 患者的基因型有助于为疾病的个体化治疗做铺垫,并更好地对 ICS 治疗效果进行预估,根据不同的基因型采取不同的治疗措施,精准个体化医疗应该是未来临床诊治的重要方向。

当然,本研究还存在不足之处,不能直接观察到 ICS 在 CRS 中的治疗作用,包括激素受体的相关变化。这也有待于进一步的临床研究去揭示其中的问题。其次本研究总样本量较小,需加大样本量或多中心行进一步的研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 于蕾,许彤.慢性鼻窦炎的内在型分型与治疗反应性的研究进展[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2020,34(11):1049-1052.
- [2] Wang M,Zhou B,Li Y,et al.Radical versus Functional Endoscopic Sinus Surgery for Osteitis in Chronic Rhinosinusitis [J].ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec,2021,83(4):234-241.
- [3] 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.
- [4] Wen W,Liu W,Zhang L,et al.Increased neutrophilia in nasal polyps reduces the response to oral corticosteroid therapy[J].J Allergy Clin Immunol,2012,129(6):1522-1528.
- [5] Pundir V,Pundir J,Lancaster G,et al.Role of corticosteroids in Functional Endoscopic Sinus Surgery—a systematic review and meta-analysis[J].Rhinology,2016,54(1):3-19.
- [6] Kalish L,Snidvongs K,Sivasubramaniam R,et al.Topical steroids for nasal polyps[J].Cochrane Database Syst Rev,2012,12:CD006549.
- [7] Wang M,Shi P,Chen B,et al.Superantigen-induced glucocorticoid insensitivity in the recurrence of chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J].Otolaryngol Head Neck Surg,2011,145(5):717-722.
- [8] Tantisira KG,Lasky-Su J,Harada M,et al.Genome-wide association between GLCCI1 and response to glucocorticoid therapy in asthma[J].N Engl J Med,2011,365(13):1173-1183.
- [9] Lei Y,Gao Y,Chen J,et al.GLCCI1 rs37973:a poten-

- tial genetic predictor of therapeutic response to inhaled corticosteroids in Chinese chronic obstructive pulmonary disease patients [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 42552.
- [10] Sharma V, Michel S, Gaertner V, et al. A role of FCER1A and FCER2 polymorphisms in IgE regulation [J]. *Allergy*, 2014, 69(2): 231-236.
- [11] 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.
- [12] Lund VJ, Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1997, 117 (3 Pt 2): S35-40.
- [13] Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis [J]. *Rhinology*, 1993, 31(4): 183-184.
- [14] Taulu R, Bizaki AJ, Numminen J, et al. A prospective, randomized clinical study comparing drug eluting stent therapy and intranasal corticoid steroid therapy in the treatment of patients with chronic rhinosinusitis [J]. *Rhinology*, 2017, 55(3): 218-226.
- [15] Koster ES, Maitland-van der Zee AH, Tavendale R, et al. FCER2 T2206C variant associated with chronic symptoms and exacerbations in steroid-treated asthmatic children [J]. *Allergy*, 2011, 66(12): 1546-1552.
- [16] Karimi L, Vijverberg S, Farzan N, et al. FCER2 T2206C variant associated with FENO levels in asthmatic children using inhaled corticosteroids: The PACMAN study [J]. *Clin Exp Allergy*, 2019, 49(11): 1429-1436.
- [17] Szalai R, Matyas P, Varszegi D, et al. Admixture of beneficial and unfavourable variants of GLCCII and FCER2 in Roma samples can implicate different clinical response to corticosteroids [J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(11): 7665-7669.
- [18] 尹悦, 李莉. IgE 的新作用 [J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(18): 2284-2288.
- [19] Laitinen T, Ollikainen V, Lázaro C, et al. Association study of the chromosomal region containing the FCER2 gene suggests it has a regulatory role in atopic disorders [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161(3 Pt 1): 700-706.
- [20] Koster ES, Maitland-van der Zee AH, Tavendale R, et al. FCER2 T2206C variant associated with chronic symptoms and exacerbations in steroid-treated asthmatic children [J]. *Allergy*, 2011, 66(12): 1546-1552.
- [21] Wendel-Hansen V, Rivière M, Uno M, et al. The gene encoding CD23 leukocyte antigen (FCE2) is located on human chromosome 19 [J]. *Somat Cell Mol Genet*, 1990, 16(3): 283-286.
- [22] Mahdavinia M, Engen PA, LoSavio PS, et al. The nasal microbiome in patients with chronic rhinosinusitis: Analyzing the effects of atopy and bacterial functional pathways in 111 patients [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 142(1): 287-290.
- [23] Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches [J]. *Nat Med*, 2012, 18(5): 716-725.
- [24] Harvey RJ, Snidvongs K, Kalish LH, et al. Corticosteroid nasal irrigations are more effective than simple sprays in a randomized double-blinded placebo-controlled trial for chronic rhinosinusitis after sinus surgery [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2018, 8(4): 461-470.
- [25] Bachert C, Zhang L, Gevaert P. Current and future treatment options for adult chronic rhinosinusitis: Focus on nasal polyposis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(6): 1431-1440.
- [26] Koster ES, Maitland-van der Zee AH, Tavendale R, et al. FCER2 T2206C variant associated with chronic symptoms and exacerbations in steroid-treated asthmatic children [J]. *Allergy*, 2011, 66(12): 1546-1552.
- [27] Rogers AJ, Tantisira KG, Fuhlbrigge AL, et al. Predictors of poor response during asthma therapy differ with definition of outcome [J]. *Pharmacogenomics*, 2009, 10(8): 1231-1242.
- [28] Miljkovic D, Psaltis AJ, Wormald PJ, et al. Chronic Rhinosinusitis with Polyps Is Characterized by Increased Mucosal and Blood Th17 Effector Cytokine Producing Cells [J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 898.
- [29] Xiu Q, Kong C, Gao Y, et al. Hypoxia regulates IL-17A secretion from nasal polyp epithelial cells [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(60): 102097-102109.
- [30] Wang C, Zhang L. Use of biologics in chronic sinusitis with nasal polyps [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2019, 19(4): 365-372.
- [31] Khairuddin NK, Salina H, Gendeh BS, et al. Quality of life and recurrence of disease in patients with eosinophilic and non-eosinophilic 1 chronic rhinosinusitis with nasal polyposis [J]. *Med J Malaysia*, 2018, 73(1): 1-6.
- [32] Tsetos N, Goudakos JK, Daskalakis D, et al. Monoclonal antibodies for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a systematic review [J]. *Rhinology*, 2018, 56(1): 11-21.
- [33] Soares P, Fidler K, Felton J, et al. An FCER2 polymorphism is associated with increased oral leukotriene receptor antagonists and allergic rhinitis prescribing [J]. *Clin Exp Allergy*, 2021, 51(8): 1089-1092.
- [34] Vlamincck S, Vauterin T, Hellings PW, et al. The importance of local eosinophilia in the surgical outcome of chronic rhinosinusitis: a 3-year prospective observational study [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2014, 28(3): 260-264.
- [35] 李世昌, 邢志敏, 杨阳, 等. 鼻息肉患者外周血嗜酸粒细胞比例与内镜鼻窦手术疗效相关性分析 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 53(9): 680-683.
- [36] 廖波, 曾明, 刘金鑫, 等. 外周血嗜酸粒细胞对慢性鼻窦炎综合治疗预后评估的价值 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 33(1): 5-8.