

嗜酸粒细胞对慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉术后复发的预测价值研究

徐征 邹玉华 张舒

[摘要] **目的** 研究外周血及组织嗜酸粒细胞(Eos)对慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉(CRSwNP)术后复发的预测价值。**方法** 选取接受治疗的CRSwNP患者235例,根据术后复发情况分为复发组和未复发组,比较两组的临床资料,采用苏木精-伊红染色法观察鼻息肉标本中炎性细胞数量,采用logistic多因素回归分析CRSwNP复发相关因素,采用ROC曲线分析Eos对CRSwNP患者术后复发的预测价值。**结果** 随访结果显示:CRSwNP术后复发131例(55.74%),未复发104例(44.26%)。复发组的哮喘发生率、嗅觉损失评分、头/面痛评分、流涕评分、Lund-Mackay评分均明显高于未复发组($\chi^2=10.61$, t 分别=28.04、3.94、2.86、6.23, P 均 <0.05);复发组患者组织及外周血中Eos比例明显高于未复发组,外周血及组织中的Neu、淋巴细胞及组织浆细胞比例明显低于未复发组(Z 分别=9.13、6.48、5.27、5.37、8.72、4.33、4.33, P 均 <0.05);logistic回归分析,组织Eos增多和哮喘史是疾病复发的危险因素(OR 分别=1.37、5.41, P 均 <0.05);ROC曲线分析结果显示:当组织Eos百分比取5.45时,其预测CRSwNP术后鼻息肉复发的AUC面积为0.96(95% CI:0.94~0.98),特异度为78.60%,灵敏度为98.10%。**结论** 组织Eos增多能够预测CRSwNP术后复发的情况,当组织Eos百分比取5.45时,其预测CRSwNP术后复发的灵敏度及特异度最为理想,可作为临床预测该疾病复发的标准。

[关键词] 嗜酸粒细胞百分比; 预测价值; 鼻息肉复发; 慢性鼻-鼻窦炎

Predictive value of eosinophils in recurrence of chronic rhinosinusitis with nasal polyps XU Zheng, ZOU Yuhua, ZHANG Shu. Department of ENT, Taizhou First People's Hospital, Taizhou 318020, China

[Abstract] **Objective** To observe the predictive value of eosinophils (Eos) of peripheral blood and tissue in the recurrence of chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwN). **Methods** Totally 235 cases of CRSwN were selected and divided into recurrent group and non recurrent group according to the postoperative recurrence. The number of inflammatory cells in CRSwN specimen was observed by HE staining, and the factors associated with CRSwN recurrence were analyzed by logistic regression analysis. The predictive value of Eos for postoperative recurrence of CRSwNP patients was analyzed by ROC curve. **Results** The follow-up results showed that 131 cases (55.74%) were enrolled in the recurrence group and 104 cases (44.26%) were enrolled in the non recurrent group. The incidence rate of asthma, olfactory loss score, head / face pain score, snivel score and Lund-Mackay score of recurrent group were significantly higher than those of non-recurrent group ($\chi^2=10.61$, $t=28.04$, 3.94, 2.86, 6.23, $P<0.05$). The proportions of Eos in tissues and peripheral blood of recurrent patients was significantly higher than those of non-recurrence patients, while the proportions of Neu, lymphocytes in tissues and peripheral blood and plasmacytes in tissue of recurrent patients were significantly lower than those of non-recurrent patients ($Z=9.13$, 6.48, 5.27, 5.37, 8.72, 4.33, 4.33, $P<0.05$). Logistic regression analysis showed that the increased proportion of Eos and asthma were risk factors for disease recurrence ($OR=1.37$, 5.41, $P<0.05$). When the cut-off value of tissue Eos was 5.45, the area of AUC for predicting the recurrence of nasal polyps after CRSwN was 0.96 (95% CI: 0.94~0.98), the specificity was 78.60% and the sensitivity was 98.10%. **Conclusion** Increased proportion of tissue Eos can predict the recurrence of CRSwN. When the percentage of tissue Eos is 5.45, the

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2018.05.012

作者单位: 318020 浙江台州, 台州市第一人民医院
耳鼻喉科

通讯作者: 张舒, Email: sunxin2003.7.28@163.com

sensitivity and specificity for predicting the recurrence of CRSwN is the best. It can be used as a clinical standard for predicting the recurrence of CRSwN.

[Key words] eosinophil percentage; predictive value; recurrence of nasal polyps; chronic rhinosinusitis

慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)是一种鼻腔鼻窦黏膜炎症,临床常见的鼻息肉炎症类型分为嗜酸粒细胞性(eosinophil, Eos)与非嗜酸粒细胞性(non-eosinophil, non-Eos)鼻息肉两种^[1,2]。其中,嗜酸粒细胞性鼻息肉对激素治疗较为敏感,一旦停止用药,则易影响手术治疗效果,引起术后复发^[3]。因此,鼻科学者将如何有效控制鼻息肉术后复发作为目前的研究重点。既往研究曾表明:鼻息肉大小、外周血Eos、炎症因子等与CRSwNP术后复发存在相关性^[4,5],且组织Eos增多对疾病复发的预测价值最高。本次研究选取了235例CRSwNP患者,观察比较复发与未复发患者间的临床资料,分析与鼻息肉复发有关的相关因素,研究Eos对CRSwNP术后复发的预测价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2013年9月至2015年12月台州市第一人民医院治疗的CRSwNP患者235例,均符合欧洲鼻窦炎、鼻息肉诊疗白皮书(2012)中的⁶相关诊断标准,且患者均已接受过内镜鼻窦手术治疗。其中男性166例、女性69例;年龄18~76岁,平均年龄(43.59±13.26)岁;伴有哮喘的36例。纳入标准:①治疗前1月内未行抗生素或激素治疗,仅接受过鼻腔冲洗者;②年龄在18岁以上者。排除标准:①单侧病变;②伴有囊肿的后鼻孔息肉患者;③真菌性鼻窦炎。本研究已经伦理委员会批准,且患者均已知情同意。

1.2 方法 采用视觉模拟量表评分评价鼻症状(嗅觉损失、鼻塞、头/面痛、流涕)。术前,采用Lund-Mackay评分⁷系统评估患者CT影像。采取患者外周血样本,分类计算中性粒细胞(Neu)及Eos百分比。通过变应原特异性IgE抗体Phadiatop检测实验+皮肤点刺实验等评价变应性。取内镜鼻窦手术术中切除的鼻息肉组织,石蜡包埋切片。采用苏木素-伊红染色法对组织标本染色,通过400倍光镜,计算炎症细胞数量、Neu、淋巴细胞、Eos百分比及浆细胞百分比。随机任意读取10个视野,计算Eos数量,取平均值,计算Eos的百分比。术后随访截止至2017年12月31日,记录所有患者的复发情况。复发标准:手术后1年通过鼻内镜检查可见鼻息肉、黏膜炎症或水肿黏脓涕,且症状持续1个月仍未见缓解,需经药物治疗。术后1月内每周行一次鼻内镜检查,3月后减为每月1次。术后如症状连续1个月未见缓解,可给予甲泼尼龙24 mg口服,每日一次,共2周。若术中病

理检查提示组织中Neu比例升高,且术后症状未见缓解时,需口服糖皮质激素和大环内酯类抗生素治疗。

1.3 统计学方法 采用SPSS 22.0处理数据。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。计量资料比较采用独立 t 检验;对不符合正态分布资料用中位数(四分位数)表示,行非参数检验;计数资料采用 χ^2 检验;采用logistic多因素回归分析与CRSwNP术后复发的相关因素,ROC曲线评价Eos对术后复发的预测价值。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 末次随访时,235名CRSwNP患者术后共复发131例(55.74%),未复发104例(44.26%)。复发和未复发患者的临床资料比较见表1。

表1 CRSwNP复发及未复发患者的临床资料比较

变量	复发组	未复发组
年龄/岁	43.58 ± 14.37	44.03 ± 15.11
性别		
男性	93(70.99)	74(71.15)
女性	38(29.01)	30(28.85)
哮喘		
是	29(22.14)	7(6.73)
否	102(77.86)	97(93.27)
变应性		
是	13(9.92)	12(11.54)
否	118(90.08)	92(88.46)
嗅觉损失评分/分	4.81 ± 1.14*	1.26 ± 0.68
鼻塞评分/分	7.45 ± 0.98	7.23 ± 1.06
头/面痛评分/分	2.18 ± 1.87*	1.43 ± 0.58
流涕评分/分	6.03 ± 1.31*	5.46 ± 1.75
Lund-Mackay评分/分	21.46 ± 6.53*	17.34 ± 1.87
外周血比例/%		
Neu	45.32(33.21 ~ 62.17)*	54.13(47.54 ~ 64.83)
淋巴细胞	32.86(30.72 ~ 44.65)*	33.61(31.42 ~ 43.56)
Eos	7.11(4.63 ~ 10.87)*	3.42(1.24 ~ 6.18)
组织比例/%		
Neu	0.73(0.03 ~ 4.38)*	4.13(0.02 ~ 21.85)
淋巴细胞	14.74(6.42 ~ 26.96)*	47.83(31.61 ~ 64.29)
Eos	70.82(16.45 ~ 94.37)*	7.43(2.12 ~ 54.39)
浆细胞	6.33(4.27 ~ 15.64)*	28.87(13.90 ~ 46.54)

注: * :与未复发组比较, $P < 0.05$ 。

由表1可见,复发组的哮喘发生率、嗅觉损失评分、头/面痛评分、流涕评分、Lund-Mackay评分均明显高于未复发组($\chi^2=10.61$, t 分别=28.04、3.94、2.86、6.23, P 均 <0.05);复发组患者组织及外周血中Eos比例明显高于未复发组(Z 分别=9.13、6.48, P 均 <0.05);而复发组患者外周血及组织中的Neu、淋巴细

胞及组织浆细胞比例明显低于未复发组,差异均有统计学意义(Z 分别=5.27、5.37、8.72、4.33、4.33, P 均 <0.05)。两组在年龄、鼻塞评分和性别、变异性方面比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.23、1.65, χ^2 分别=0.00、0.16, P 均 >0.05)。

2.2 影响CRSwNP术后复发的因素见表2

表2 影响CRSwNP术后复发的logistic多因素回归分析结果

变量	B	SE	Wald	P	OR	95% CI
外周血Neu比例	-0.04	0.04	0.83	>0.05	0.97	0.90 ~ 1.04
外周血淋巴细胞比例	-0.00	0.08	0.00	>0.05	0.99	0.86 ~ 1.16
外周血Eos比例	0.00	0.06	0.06	>0.05	1.00	0.97 ~ 1.04
组织Neu比例	1.36	0.26	1.33	>0.05	3.91	2.35 ~ 6.52
LundMackay评分	-0.44	0.11	0.94	>0.05	0.64	0.52 ~ 0.79
组织淋巴细胞比例	0.04	0.04	0.90	>0.05	1.04	0.96 ~ 1.11
组织Eos比例	0.31	0.25	11.56	<0.05	5.41	0.84 ~ 2.24
组织浆细胞比例	0.22	0.06	3.46	>0.05	1.25	1.11 ~ 1.41
哮喘史	1.69	0.84	4.04	<0.05	1.37	1.04 ~ 28.02
常量	-0.82	4.09	0.04	>0.05	0.44	

由表2可见,组织Eos比例和哮喘史为疾病复发的危险影响因素(P 均 <0.05),其中组织Eos比例对疾病复发的影响更明显($P<0.05$)。

2.3 组织Eos比例对复发的预测价值见图1

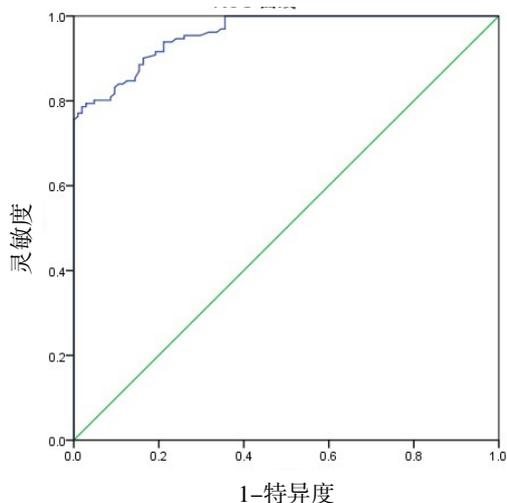


图1 Eos预测慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉术后复发的ROC曲线

由图1可见,ROC曲线分析显示,组织Eos比例在预测慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉术后复发时,曲线下面积0.96(95% CI: 0.94~0.98),当组织Eos比例为5.45时,灵敏度为78.60%,特异度为98.10%。

3 讨论

目前,临床对慢性鼻-鼻窦炎的主要治疗方式

为内镜鼻窦手术治疗及激素类药物治疗。其中,由于CRSwNP病理特征不同,其治疗方案也有所不同,且其术后复发率较高^[8,9]。复发性鼻息肉患者往往病变更加严重,为临床治愈增加了一定的难度。本次研究结果显示,末次随访时,CRSwNP术后复发率为55.74%。既往研究也曾表明CRSwNP术后复发率高达55.00%^[10]。原因可能与炎症感染有关。近年来的研究指出影响CRSwNP治疗后复发的因素十分复杂,包括有PE积分、合并哮喘及Eos型鼻息肉等^[11,12]。本次研究结果也显示:复发组的哮喘发生率、嗅觉损失评分、头/面痛评分、流涕评分、Lund-Mackay评分、组织及外周血中Eos比例、Neu比例,组织浆细胞及淋巴细胞比例均与未复发组存在明显差异(P 均 <0.05)。证明了许多因素都可能引起CRSwNP患者治疗后疾病再次复发。为进一步分析影响鼻息肉再次复发的主要因素,本次研究对与复发有关的单因素变量进行二元回归分析,结果显示,组织Eos比例与哮喘均为影响疾病复发的危险因素,其中组织Eos比例对疾病复发的影响更为明显($P<0.05$)。说明组织Eos增多对CRSwNP术后复发极其重要。但由于目前对于组织Eos增多并没有明确的标准,国外研究也曾指出:当Eos比例 $\geq 11\%$ 时则表明组织Eos增多^[13],或有学者将Eos计数作为

判断组织 Eos 增加的标准,即 Eos \geq 70 个/HP 时均可以明显增加鼻息肉术后复发的风险^[14]。本次研究通过 ROC 曲线分析,得出组织 Eos 比例在预测疾病复发的 AUC 为 0.96,而在以 5.45 为分界点时,Eos 比例预测疾病复发的灵敏度及特异度均达到理想状态,可以作为预测复发的重要指标,但该标准尚需进行进一步研究来证实。

除此之外,有报道称当 CRSwNP 患者存在哮喘史时,鼻息肉组织中 Eos 百分比增加更为明显^[15]。本次研究结果也证实哮喘史为疾病复发的危险因素。另有研究称:外周血 Eos 可能也可作为疾病复发的预测指标^[16]。而本次研究结果显示:外周血 Eos 不是疾病复发的预测指标。这与另一研究结果一致^[17]。而有些研究认为变异性因素与 CRSwNP 预后相关^[18,19],有的则认为不相关^[20]。本次研究结果显示:变异性与术后复发不相关,可能与研究样本及研究范围的差异性有关。

综上所述,组织 Eos 百分比增多对于 CRSwNP 复发具有重要预测价值,且本次研究得出了组织 Eos 百分比为理想的标准分界点,能够有效预测复发,但该标准的实用性还需进一步的深入研究,为临床改善 CRSwNP 预后提供参考依据。

参考文献

- 1 黄雪琨,杨钦泰,王涛,等.血清变应原 sIgE 和外周血嗜酸粒细胞在慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉中的临床意义[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2016,30(22):1750-1753.
- 2 Akyigit A, Keles E, Etem EO, et al. Genetic polymorphism of antioxidant enzymes in eosinophilic and non-eosinophilic nasal polyposis[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2016, 274(1):1-7.
- 3 Chen D, Mao M, Bellussi LM, et al. Increase of high mobility group box chromosomal protein 1 in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2014, 4(6):453-462.
- 4 Velosoteles R, Cerejeira R. Endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Clinical outcome and predictive factors of recurrence[J]. Am J Rhinol Allergy, 2017, 31(1):56-62.
- 5 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):350-351.
- 6 Rittschof CC, Pattanaik S, Johnson L, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012: updates and highlights on diagnosis and treatment of rhinosinusitis[J]. Med J Chinese Peoples Liberation Army, 2013, 38(2):87-93.
- 7 Okushi T, Nakayama T, Morimoto S, et al. A modified Lund-Mackay system for radiological evaluation of chronic rhinosinusitis[J]. Auris Nasus Larynx, 2013, 40(6):548-553.
- 8 陈国静,蔡晓岚,李学忠,等.慢性鼻-鼻窦炎-鼻息肉伴哮喘患者鼻内镜围手术期药物治疗[J].山东大学耳鼻喉眼学报,2015,29(3):35-38.
- 9 魏洪政,王向东,朱敏,等.不同外周血嗜酸粒细胞表型的慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉的微生物学研究[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017,31(5):338-342.
- 10 伦杰,张亚楠.慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉复发的相关影响因素分析[J].山东大学耳鼻喉眼学报,2017,31(3):80-83.
- 11 陈秋桓,何援春,李琴.慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者术后复发相关因素分析[J].海南医学,2016,27(12):2022-2023.
- 12 徐春来,李远良.鼻内镜术后鼻息肉复发的相关危险因素分析[J].医学临床研究,2017,34(7):1372-1374.
- 13 Jeong WJ, Lee CH, Cho SH, et al. Eosinophilic allergic polyp: a clinically oriented concept of nasal polyp[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2011, 144(2):241-246.
- 14 Nakayama T, Yoshikawa M, Asaka D, et al. Mucosal eosinophilia and recurrence of nasal polyps - new classification of chronic rhinosinusitis[J]. Rhinology, 2011, 49(4):392-396.
- 15 Dilidaer, Zheng Y, Liu Z, et al. Increased BAFF expression in nasal polyps is associated with local IgE production, Th2 response and concomitant asthma[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2017, 274(4):1-8.
- 16 李玥,汪银凤.嗜酸粒细胞分类伴息肉型慢性鼻-鼻窦炎的临界值观察[J].安徽医科大学学报,2017,52(8):1210-1214.
- 17 孙靖雯,张家雄,郑佳谊,等.慢性鼻-鼻窦炎鼻息肉组织及外周血嗜酸细胞与临床表现的关系[J].中国耳鼻咽喉头颈外科,2017,24(4):191-193.
- 18 于博,孔慧,王辉,等.血清 sIgE、总 IgE、EOS 与慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉发生的相关性分析[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2013,27(20):1103-1106.
- 19 刘亦青,李红,纪宏志,等.165 例慢性鼻-鼻窦炎患者变异性相关临床资料分析[J].山东大学耳鼻喉眼学报,2011,25(6):74-76.
- 20 成雷,黄振校,黄谦,等.影响慢性鼻-鼻窦炎骨炎的相关因素临床分析[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2014,49(3):205-209.

(收稿日期 2018-04-17)

(本文编辑 蔡华波)