

·临床研究·

## 广东地区成人外周血嗜酸性粒细胞检测对嗜酸性粒细胞性鼻息肉的诊断意义

孔维封<sup>1</sup>, 郑瑞<sup>1</sup>, 姚浩<sup>2</sup>, 王玮豪<sup>1</sup>, 李美娇<sup>1</sup>, 邓慧仪<sup>1</sup>, 黄雪坤<sup>1</sup>, 杨钦泰<sup>1</sup>

(中山大学 1. 附属第三医院耳鼻咽喉头颈外科, 广东 广州 510630; 2. 附属第一医院骨肿瘤科, 广东 广州 510080)

**摘要:**【目的】分析广东地区成年人慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉患者的临床特征,探讨外周血嗜酸性粒细胞对本地区成人嗜酸性粒细胞性鼻息肉的诊断价值。【方法】选取2017年10月至2018年9月于中山大学附属第三医院耳鼻咽喉头颈外科住院手术治疗的108例广东地区慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉成年人患者,收集并对比临床资料、术前血常规、血清变应原、鼻内镜、鼻窦CT及术后组织病理等检查结果,按照鼻息肉病理学特征分为嗜酸性粒细胞性鼻息肉组(39例)和非嗜酸性粒细胞性鼻息肉组(69例),使用Logistic回归分析筛选独立的预测因素,使用受试者工作特征曲线评价其预测价值。【结果】广东地区成年人患者嗜酸性粒细胞性鼻息肉占36.1%,非嗜酸性粒细胞性鼻息肉占63.9%,嗜酸性粒细胞性鼻息肉组在合并变应性鼻炎比例、合并哮喘比例、外周血IgE水平、双侧后组筛窦总分、筛窦上颌窦比值、外周血嗜酸性粒细胞绝对值及百分比、嗜碱性粒细胞绝对值及百分比等指标较非嗜酸性粒细胞性鼻息肉更高,差异有统计学意义。外周血嗜酸性粒细胞绝对值及百分比是嗜酸性粒细胞性鼻息肉的独立预测因素,当外周血嗜酸性粒细胞绝对值的截断值为 $0.275 \times 10^9/L$ 时,敏感度和特异度分别为74.4%和72.5%,外周血嗜酸性粒细胞百分比的截断值为4.32%时,敏感度和特异度分别为74.4%和73.9%,两者均具有中度的预测价值。【结论】广东地区成年人慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉患者以非嗜酸性粒细胞性鼻息肉为主,与嗜酸性粒细胞性鼻息肉在许多方面存在差异,但只有外周血嗜酸性粒细胞水平才能在一定程度上预测嗜酸性粒细胞性鼻息肉分型。

**关键词:**嗜酸性粒细胞;慢性鼻-鼻窦炎;鼻息肉;嗜碱性粒细胞;预测指标;广东省

中图分类号:R76 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2019)04-0546-08

### Predictive Value of Blood Eosinophil in Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in Guangdong Adults

KONG Wei-feng<sup>1</sup>, ZHENG Rui<sup>1</sup>, YAO Hao<sup>2</sup>, WANG Wei-hao<sup>1</sup>, LI Mei-jiao<sup>1</sup>, DENG Hui-yi<sup>1</sup>, HUANG Xue-kun<sup>1</sup>, YANG Qin-tai<sup>1</sup>

(1. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China; 2. Department of Bone Oncology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Correspondence to: YANG Qin-tai; E-mail: Yang.qt@163.com

**Abstract:** 【Objective】 To investigate the predictive value of blood eosinophil in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps (eosCRSwNP) by analyzing the characteristics of eosCRSwNP adult patients in Guangdong Province, China. 【Method】 From Oct.2017 to Sep.2018, a total of 108 eosCRSwNP adult inpatients scheduled for surgery in Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University were enrolled. They were divided into eosCRSwNP ( $n = 39$ ) and non-eosCRSwNP ( $n = 69$ ) group by the pathologic features. The demographic and clinical features were collected and compared. 【Results】 The eosCRSwNP group accounted for 36.1%

收稿日期:2019-01-08

基金项目:国家自然科学基金(81371072,81670912);广州市产学研协同创新重大专项(201704030046)

作者简介:孔维封,博士研究生,研究方向:鼻科学,E-mail:wf.kong@foxmail.com;杨钦泰,通信作者,主任医师,研究方向:鼻科学,E-mail:Yang.qt@163.com

while non-eosCRSwNP group accounted for 63.9% in our study. A higher prevalence of allergic rhinitis, asthma and higher blood IgE level, bilateral Lund-Mackay score of posterior ethmoid sinus, ethmoid to maxillary Lund-Mackay score ratio, peripheral blood eosinophil absolute count and percentage and peripheral blood basophil absolute count and percentage were found in eosCRSwNP patients. Only peripheral blood eosinophil absolute count and percentage were independent predictors of eosCRSwNP. The cutoff absolute value of  $0.275 \times 10^9/L$  demonstrated a sensitivity of 74.4% and a specificity of 72.5% while the cutoff relative value of 4.32% demonstrated a sensitivity of 74.4% and a specificity of 73.9%.  
【Conclusion】 Non-eosCRSwNP was predominant in Guangdong. EosCRSwNP differs from non-eosCRSwNP in many clinical features, while peripheral blood eosinophil count and percentage were independent predictors of eosCRSwNP.

**Key words:** eosinophil; chronic rhinosinusitis; nasal polyps; basophil; predictor; Guangdong Province

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2019, 40(4):546-553]

慢性鼻-鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)是累及鼻腔和鼻窦黏膜的高度异质性疾病,在我国有8%左右人群受累<sup>[1]</sup>。按照2012年欧洲鼻-鼻窦炎和鼻息肉诊疗指引,分为慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)与慢性鼻-鼻窦炎不伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis without nasal polyps, CRSsNP)两种类型<sup>[2]</sup>,其中CRSwNP因为疾病严重程度较高、对治疗反应较差而更受重视。不同地区的CRSwNP具有不同的病理生理学特征,欧美国家以嗜酸性粒细胞浸润性鼻息肉(eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps, eosCRSwNP)为主,而亚洲地区则以非嗜酸性粒细胞浸润性鼻息肉(non-eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps, non-eosCRSwNP)为主<sup>[3-5]</sup>。近年来研究发现 eosCRSwNP 比例在泰国、韩国以及我国 CRSwNP 患者中逐渐升高<sup>[6-7]</sup>,我国不同地区的 eosCRSwNP 比例也存在明显差异,因此,调查和分析广东地区 CRSwNP 临床特征,明确其与其他地区的异同,对本地区 CRSwNP 的掌控和诊治有着重要的意义。eosCRSwNP 具有术后复发率高、哮喘发生率高、对糖皮质激素治疗敏感等特征,明确息肉的病理特征有着重要的临床价值。目前诊断 eosCRSwNP 的金标准是病理学检查,但需活体取材而存在制约。虽有多项研究提示外周血嗜酸性粒细胞计数、CT 评分等可以预测 eosCRSwNP,甚至预测鼻息肉的复发<sup>[8-11]</sup>,但这些研究存在国家、地区或种族局限性,尚不能代表广东地区的情况,并且大多研究忽略了嗜碱性粒细胞这一可能的预测指标。因此,有必要明确外周血嗜碱性粒细胞是否也能预测 eosCRSwNP。为了进一步研究广东地区鼻息肉成年人患者中 eosCRSwNP 的临床特征和预测指

标,我们进行了如下的研究。

## 1 材料与方 法

### 1.1 研究对象

本研究纳入2017年10月至2018年9月于中山大学附属第三医院耳鼻咽喉头颈外科住院手术治疗的CRSwNP患者。患者纳入标准:患者年龄 $\geq 18$ 岁,籍贯为广东,符合EPOS2012诊断标准。排除标准:患者术前3个月内使用了抗生素或口服糖皮质激素类药物;患者诊断为后鼻孔息肉;患者术前诊断合并有寄生虫感染、囊性纤维化、阿司匹林不耐受综合征、血液系统疾病等;患者术后病理学报告提示真菌性鼻-鼻窦炎,或鼻腔、鼻窦肿瘤,或未报告鼻息肉;资料不全者。根据上述标准,本研究共纳入108人。其中男性患者87人,女性患者21人,年龄分布于18~74岁之间。本研究经过中山大学附属第三医院医学伦理委员会批准,所有患者在入组时均签署知情同意书。

### 1.2 资料收集

收集患者年龄、性别、病程、过敏史、鼻息肉手术史、是否合并哮喘、吸烟史、术前药物使用史及术前血常规检查结果、血清变应原检查结果、术前鼻内镜资料、鼻窦CT资料。

血清变应原检查血清总IgE水平和变应原特异性IgE水平,其中吸入性变应原包括:户尘螨、屋尘、桑树、猫毛皮屑、狗毛皮屑、蟑螂、苜、点青/分枝/烟曲/黑曲/交链霉、矮豚草/蒿/菴草/藜、柏/榆/柳/栎/桦/枫/胡桃/梧桐/杨;食入性变应原包括:鸡蛋白、牛奶、虾、牛肉、贝、蟹、芒果、菠萝、腰果。

根据术前鼻内镜检查,进行鼻息肉大小评分和Lund-Kennedy评分(LK评分)。鼻息肉大小评

分(0~8分):分别评估双侧息肉大小,未见鼻息肉记为0分,鼻息肉局限于中鼻道内(未完全阻塞中鼻道)记为1分,鼻息肉完全阻塞中鼻道记为2分,鼻息肉超过中鼻道但未完全阻塞总鼻道记为3分,鼻息肉完全阻塞总鼻道记为4分,双侧评分相加得到总分。LK评分(0~12分):分别评价双侧的鼻息肉(无鼻息肉记为0分,有鼻息肉且未超出中鼻道记为1分,鼻息肉超出中鼻道记为2分)、水肿(无黏膜水肿记为0分,轻度水肿记为1分,重度水肿记为2分)、以及分泌物严重程度(无分泌物记为1分,清水样分泌物记为1分,脓性分泌物记为2分),相加得到总分。

根据鼻窦CT检查结果,进行Lund-Mackay评分(LM评分,0~24分):分别评估双侧额窦、前组筛窦、后组筛窦、上颌窦、蝶窦,窦腔内无阴影记为0分,有阴影记为1分,完全充满阴影记为2分,评估双侧窦口鼻道复合体有无阻塞,无阻塞记为0分,有阻塞记为2分,以上评分相加即为总分,另计算双侧筛窦总分/双侧上颌窦总分比值(E/M比)。

### 1.3 鼻息肉组织染色与分组

术中取患者鼻息肉组织进行苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色,观察嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、浆细胞、淋巴细胞分布情况,随机选取5个高倍镜下视野,计算嗜酸性细胞占炎症细胞百分比,按照组织嗜酸性粒细胞计数 $\geq 10\%$ 为嗜酸性粒细胞性鼻息肉的标准,将其分为eosCRSwNP组( $n=39$ )与non-eosCRSwNP组( $n=69$ ;图1)。

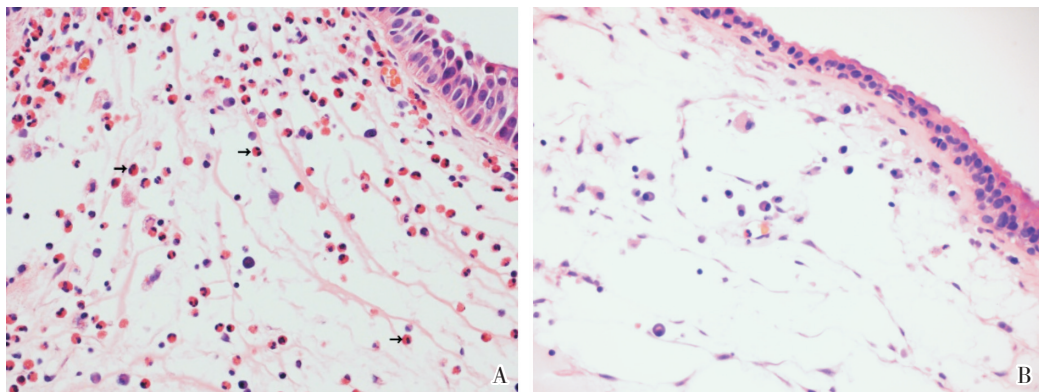
### 1.4 统计学方法

使用SPSS 21.0对数据进行统计学分析。对于两组患者的性别、既往手术史、哮喘史、过敏史、吸烟史、总IgE  $> 100$  U/mL占比、总IgE  $> 200$  U/mL占比、各个变应原阳性率等计数资料(以百分数表示)进行 $\chi^2$ 检验,对计量资料,如年龄、吸烟程度(包·年)、病程、内镜评分、CT评分、血液学指标等,根据Kolmogorov-Smirnov正态性检验结果,若符合正态分布,以 $(\bar{x} \pm S)$ 表示,否则以中位数 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,然后分别进行 $t$ 检验和Mann-Whitney  $U$ 检验,以 $P < 0.05$ 视作有统计学差异。对有显著差异的预测指标,进行单因素二元Logistic回归分析,以 $P < 0.1$ 视作潜在的预测因素,进行多因素二元Logistic回归分析,以 $P < 0.05$ 视作有统计学意义,筛选出独立预测因素。同时,使用阳性错误发现率(false discovery rate, FDR)校正多重比较,最后绘制受试者工作(receiver operating characteristic, ROC)曲线,计算曲线下面积(area under curve, AUC),AUC值越大,说明预测价值越高,并确定最佳截断值。

## 2 结果

### 2.1 基本信息和临床特征对比

本研究总共纳入广东地区CRSwNP成年人患者108例,其中eosCRSwNP患者38例(占36.1%);non-eosCRSwNP患者69例(占63.9%)。两组基本信息和临床特征如表1示,eosCRSwNP和non-eosCRSwNP患者在年龄、性别、复发性鼻息肉患者



A: Massive eosinophils (black arrow) were seen in the tissue of nasal polyps of eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps (eosCRSwNP); B: Few eosinophils were seen in the tissue of nasal polyps of non-eosCRSwNP. HE stain,  $\times 400$ .

图1 嗜酸性粒细胞性鼻息肉与非嗜酸性粒细胞性鼻息肉的息肉组织病理组织学对比

Fig.1 Comparison of pathologic characteristics between nasal polyps of eosCRSwNP and non-eosCRSwNP

占比、过敏史、吸烟史(有无吸烟史、吸烟量)及病程上的差异无统计学意义,但在患者伴随哮喘和变应性鼻炎比例上 eosCRSwNP 组更高,差异有统计学意义。在内镜评分方面,两组在鼻息肉大小评分及LK评分间的差异没有统计学意义。在CT评分上,我们发现 eosCRSwNP 患者较 non-eosCRSwNP 患者双侧后组筛窦总分和E/M比得分更高且差异具有统计学意义,余各鼻窦评分或LM总分的差异未见统计学意义。血液学方面,前者较后者在嗜酸性粒细胞绝对值和百分比、嗜碱性粒细胞

绝对值和百分比更高,差异具有统计学意义,而在白细胞、中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞水平的差异无统计学意义。变应原检测方面,我们发现 eosCRSwNP 患者总 IgE > 200 U/mL 占比更高,而在各个变应原阳性率、吸入类变应原阳性率、食入类变应原阳性率差异无统计学意义。

## 2.2 Logistic 回归分析

为了最终筛选出预测 eosCRSwNP 的临床指标,首先对哮喘、变应性鼻炎、双侧后组筛窦评分、E/M比、外周血嗜酸性粒细胞绝对值和百分

表1 eosCRSwNP 和 non-eosCRSwNP 成年人患者基本特征和临床特点  
Table 1 Demographic and clinical characteristics of eosCRSwNP and Non-eosCRSwNP adults

[( $\bar{X} \pm S$ ) or  $M(P_{25}, P_{75})$  or  $n(\%)$ ]

| Groups  | non-eosCRSwNP     | eosCRSwNP         | P     |
|---|-------------------|-------------------|-------|
| n   | 69 (63.9%)        | 39 (36.1%)        | -     |
| Male/Female   | 32/7 (79.7%)      | 55/14 (82.1%)     | 0.768 |
| Age/years   | 40 (29, 54)       | 44 (31, 53)       | 0.593 |
| Recurrent nasal polyps  | 18 (26.1%)        | 7 (17.9%)         | 0.335 |
| Asthma  | 2 (2.9%)          | 7 (17.9%)         | 0.018 |
| Allergic rhinitis   | 5 (7.2%)          | 10 (25.6%)        | 0.008 |
| Allergic history  | 5 (7.2%)          | 5 (12.8%)         | 0.491 |
| Smoking history   | 18 (26.1%)        | 5 (12.8%)         | 0.106 |
| Smoking history (package×year)                                | 0 (0, 5.5)        | 0 (0, 0)          | 0.096 |
| Course/year   | 6 (1, 10)         | 3 (5, 10)         | 0.051 |
| Endonascope score   |                   |                   |       |
| Nasal polyps size grade                                       | 3 (1.5, 5.5)      | 2 (2, 4)          | 0.504 |
| Lund-Kennedy score  | 8 (7, 10)         | 8 (6, 10)         | 0.184 |
| CT score  |                   |                   |       |
| Bilateral maxillary sinus score                               | 2 (2, 3)          | 2 (2, 2)          | 0.212 |
| Bilateral frontal sinus score                                 | 2 (1, 4)          | 2 (1, 2)          | 0.148 |
| Bilateral anterior ethmoid sinus score                        | 2 (2, 3.5)        | 2 (2, 2)          | 0.200 |
| Bilateral posterior ethmoid sinus score                       | 2 (2, 2)          | 2 (2, 3)          | 0.031 |
| Bilateral ethmoid sinus score                                 | 4 (4, 6)          | 4 (4, 5)          | 0.912 |
| Bilateral sphenoid sinus score                                | 2 (1, 2)          | 2 (1, 2)          | 0.375 |
| Total score   | 13.94±5.16        | 13.85±4.09        | 0.873 |
| Bilateral ethmoid sinus score/Bilateral maxillary sinus score | 2 (1.70, 2)       | 2 (2, 2.5)        | 0.046 |
| Blood routine test  |                   |                   |       |
| White blood cells   | 6.88 (6.01, 7.64) | 6.62 (5.96, 7.68) | 0.769 |
| Neutrophil/(10 <sup>9</sup> /L)                               | 3.81±1.13         | 3.60±1.09         | 0.179 |
| Neutrophil/%  | 54.65±9.31        | 52.64±9.30        | 0.149 |
| Eosinophil/(10 <sup>9</sup> /L)                               | 0.19 (0.13, 0.29) | 0.42 (0.26, 0.67) | 0.000 |
| Eosinophil/%  | 2.86 (1.72, 4.51) | 6.63 (4.30, 9.53) | 0.000 |
| Lymphocyte/(10 <sup>9</sup> /L)                               | 2.28±0.63         | 2.16±0.59         | 0.478 |
| Lymphocyte/%  | 33.71±8.55        | 32.15±7.16        | 0.345 |
| Basophil/(10 <sup>9</sup> /L)                                 | 0.04 (0.03, 0.05) | 0.05 (0.03, 0.65) | 0.028 |
| Basophil/%  | 0.56 (0.35, 0.75) | 0.72 (0.49, 1.03) | 0.019 |
| IgE test  |                   |                   |       |
| Total IgE>200 U/mL  | 24 (34.8%)        | 23 (59.0%)        | 0.015 |
| Total IgE>100 U/mL  | 31 (44.9%)        | 25 (64.1%)        | 0.055 |
| Positive rate of food allergen                                | 26 (37.7%)        | 11 (28.2%)        | 0.319 |
| Positive rate of inhaled allergen                             | 35 (50.7%)        | 23 (59.0%)        | 0.409 |

EosCRSwNP = eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps.

比、外周血嗜碱性粒细胞绝对值和百分比、总 IgE > 200 U/mL 占比这 9 个指标进行单因素二元 Logistic 回归分析,发现哮喘、变应性鼻炎、双侧后组筛窦评分、外周血嗜酸性粒细胞绝对值和百分比、总 IgE > 200 U/mL 占比的  $P$  值 < 0.05, 提示哮喘、变应性鼻炎、双侧后组筛窦评分、外周血嗜酸性粒细胞绝对值和百分比、总 IgE 水平可能预测

eosCRSwNP。然后对这些指标进行共线性诊断,以方差膨胀因子大于 10 为存在共线性,发现外周血嗜酸性粒细胞绝对值和百分比存在共线性,因此将两者分别与另外 4 个指标一起进行多因素 Logistic 分析,发现只有嗜酸性细胞绝对值和百分比是 eosCRSwNP 的独立预测因素(使用 Benjamini-Hochberg 法进行 FDR 校正后  $P_{adj}$  < 0.05; 表 2)。

表 2 eosCRSwNP 相关因素的多变量 Logistic 回归分析

Table 2 Multivariate logistic regression analysis of factors related with eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps

|   | $P$   | $P_{adj}$ | Odds ratio | 95% confidence interval |       |
|---|-------|-----------|------------|-------------------------|-------|
|   |       |           |            | Lower                   | Upper |
| Blood eosinophil absolute count         |       |           |            |                         |       |
| Blood eosinophil absolute count         | 0.000 | 0.000     | 1.053      | 1.025                   | 1.081 |
| Asthma                                  | 0.372 | 0.465     | 0.409      | 0.057                   | 2.920 |
| Allergic rhinitis                       | 0.131 | 0.328     | 0.325      | 0.076                   | 1.396 |
| Bilateral posterior ethmoid sinus score | 0.194 | 0.323     | 1.497      | 0.814                   | 2.753 |
| Total IgE > 200 U/mL                    | 0.666 | 0.666     | 0.803      | 0.296                   | 2.175 |
| Blood eosinophil percentage             |       |           |            |                         |       |
| Blood eosinophil percentage             | 0.000 | 0.000     | 1.520      | 1.247                   | 1.854 |
| Asthma                                  | 0.360 | 0.450     | 0.393      | 0.053                   | 2.899 |
| Allergic rhinitis                       | 0.088 | 0.220     | 0.279      | 0.064                   | 1.208 |
| Bilateral posterior ethmoid sinus score | 0.236 | 0.393     | 1.457      | 0.782                   | 2.712 |
| Total IgE > 200 U/mL                    | 0.676 | 0.676     | 0.804      | 0.289                   | 2.234 |

$P_{adj}$  =  $P$  values after Benjamini-Hochberg correction

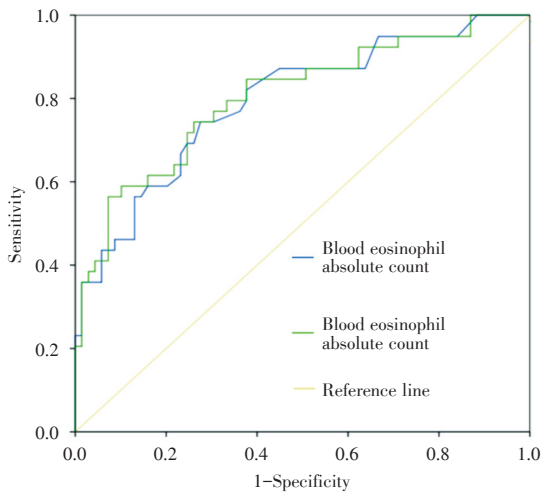
### 2.3 嗜酸性粒细胞的预测价值

为了评价嗜酸性粒细胞的预测价值,我们绘制了外周血嗜酸性粒细胞绝对值和外周血嗜酸性粒细胞百分比的 ROC 曲线(图 2), AUC 分别是 0.794 和 0.803, 具有中度的预测价值。然后,通过计算  $(1-\text{敏感度})^2 + (1-\text{特异度})^2$ , 发现外周血嗜酸性粒细胞最佳截断值为  $0.275 \times 10^9/L$ , 敏感度和特异度分别为 74.4% 和 72.5%, 外周血嗜酸性粒细胞百分比最佳截断值为 4.32%, 敏感度和特异度分别为 74.4% 和 73.9% (表 3)。

## 3 讨论

CRSwNP 根据病理学特征可以初步分为 eosCRSwNP 与 non-eosCRSwNP, 两者在临床特征和治疗方案上都存在明显差异。本研究提示广东地

区鼻窦炎的成年人患者主要以 non-eosCRSwNP 为主, 约占 2/3 (63.9%), 而 eosCRSwNP 约占 1/3 (36.1%), 该比例明显低于欧美国家的患者<sup>[5]</sup>。本研究还发现两者在临床表现的差异: 两组患者在伴随哮喘和变应性鼻炎比例上 eosCRSwNP 组更高, 提示此类鼻息肉存在变应性因素; 在鼻窦 CT 检查上, eosCRSwNP 患者较 non-eosCRSwNP 患者更容易出现后组筛窦受累, E/M 比也更高; 在血液学方面差异也很明显, eosCRSwNP 在嗜酸性粒细胞绝对值和百分比、嗜碱性粒细胞绝对值和百分比上较 non-eosCRSwNP 更高; 另外, 在变应原检测方面, 我们发现 eosCRSwNP 患者总 IgE > 200 U/mL 占比更高, 但在各个变应原阳性率方面则没有差异, 这与其他地域的报道基本一致<sup>[10, 12-14]</sup>。值得注意的是, 本研究中发现广东地区的 eosCRSwNP 成年人患者与大多数地区一样, 合并哮喘 (17.9%) 或过



The predictive ability was calculated based on the area under the curve (AUC), blood eosinophil absolute count had an AUC of 0.794 while blood eosinophil percentage had an AUC of 0.803.

图2 外周血嗜酸性粒细胞绝对值及百分比的受试者工作曲线

Fig.2 Receiver operator characteristic curves of blood eosinophil absolute count and percentage

敏性鼻炎(25.6%)比例较高,此类患者气道呈高反应性,需要注意围麻醉期措施,预防发生支气管痉挛的发生。

研究表明, eosCRSwNP 具有术后复发率高、哮喘发生率高、对糖皮质激素治疗敏感等特征,是难治性 CRSwNP 的重要指标<sup>[4, 15-18]</sup>, 因此临床上有必要对鼻息肉进行病理分型, 选择针对性治疗方案。目前, 对 eosCRSwNP 的诊断主要依靠病理检验, 但术前的病理活检存在多种因素的限制, 为非手术患者和无条件开展病理检查地区病人的诊治或术前用药指引造成了困扰。学者们先后研究了多种指标, 以预测 eosCRSwNP, 如 E/M 比值、外周血嗜酸性粒细胞百分比、外周血嗜酸性粒细胞绝

对值、呼出气 NO 浓度、鼻息肉手术史、哮喘史、职业暴露、生物标记物等<sup>[4]</sup>。本研究对两组之间存在差异的 9 个指标(哮喘、变应性鼻炎、双侧后组筛窦评分、E/M 比、血液嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞绝对值和百分比、总 IgE > 200 U/mL)进行二元 Logistic 回归分析, 最终发现只有嗜酸性细胞和百分比是 eosCRSwNP 的预测因素。外周血嗜酸性粒细胞这一指标相对容易获得, 已有其他地区报道其可以作为 eosCRSwNP 的独立预测因素, 本研究中也发现外周血嗜酸性粒细胞绝对值及百分比是 eosCRSwNP 的独立预测因素。我们对比了我国多个中心外周血嗜酸性粒细胞水平预测 eosCRSwNP 的截断值(我国以组织中嗜酸性粒细胞占炎症细胞 10% 为 eosCRSwNP 诊断标准的研究), 发现不同学者选取的截断值虽然都有中度预测价值(0.7 < AUC < 0.9), 但在取值上存在一定差异(表 4)<sup>[10, 12, 15]</sup>。这可能是不同中心患者群体、计数方法、设备和人员、外周血检测方法等诸多因素导致的结果, 仍需多中心和大样本进一步研究。

尽管外周血嗜酸性粒细胞水平具有不错的预测价值, 但这一指标容易受到糖皮质激素、过敏性疾病、寄生虫等全身多种因素的影响, 国内外学术界在诊断标准上也存在分歧<sup>[4]</sup>。2018 年, Laidlaw 等<sup>[19]</sup>报道了一项包含 16 例 eosCRSwNP 患者的新药物 Dexamipexole 的研究, 进行 Dexamipexole 治疗后, 患者外周血和组织嗜酸性粒细胞极大地降低, 但是治疗前后的临床症状和鼻息肉的大小的改变没有统计学差异。这提示鼻息肉的发病机制非常复杂且是多因素共同作用的, 嗜酸性粒细胞无论作为 eosCRSwNP 的预测指标还是治疗的靶点, 都需要注意其局限性。

表3 外周血嗜酸性粒细胞及百分比在不同截断值下的敏感度和特异度

Table 3 Sensitivity and specificity at different cutoff points of blood eosinophil absolute count and percentage

| Predictor  | Cutoff value | Sensitivity/% | Specificity/% | $[(1 - \text{sensitivity})^2 + (1 - \text{specificity})^2]$ |
|--|--------------|---------------|---------------|---|
| Blood eosinophil absolute count (10 <sup>9</sup> /L) | 0.260        | 74.4          | 69.6          | 0.158   |
|  | 0.275        | 74.4          | 72.5          | 0.142   |
|  | 0.285        | 69.2          | 73.9          | 0.163   |
| Blood eosinophil percentage/%                        | 4.30         | 74.4          | 72.5          | 0.142   |
|  | 4.32         | 74.4          | 73.9          | 0.134   |
|  | 4.42         | 71.8          | 73.9          | 0.148   |

表4 我国各地区外周血嗜酸性粒细胞水平预测 eosCRSwNP 的截断值对比

Table 4 Various cutoff values of blood eosinophil absolute count and percentage for EosCRSwNP in China

| Center                | Predictor    | Cutoff value             | AUC   | Sensitivity/% | Specificity/% |
|-----------------------|--------------|--------------------------|-------|---------------|---------------|
| Guangzhou (our study) | Eos counts   | 0.275×10 <sup>9</sup> /L | 0.794 | 74.4          | 72.5          |
| Ningbo                | Eos counts   | 0.155×10 <sup>9</sup> /L | 0.775 | 79.2          | 84.8          |
| Wuhan                 | Eos counts   | 0.215×10 <sup>9</sup> /L | 0.871 | 74.2          | 86.5          |
| Beijing               | Eos counts   | 0.295×10 <sup>9</sup> /L | 0.621 | 75.2          | 50.6          |
| Guangzhou (our study) | Relative Eos | 4.32%                    | 0.803 | 74.4          | 73.9          |
| Wuhan                 | Relative Eos | 3.05%                    | 0.864 | 80.3          | 75.3          |
| Beijing               | Relative Eos | 5.05%                    | 0.745 | 87.6          | 55.8          |

AUC = area under the curve; Eos = eosinophil; eosCRSwNP: eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Cutoff values of tissue eosinophilia in these studies: Tissue eosinophil percentage ≥10%.

新近研究发现,嗜碱性细胞可能也在 eosCRSwNP 中发挥着一定的作用<sup>[8-11, 20]</sup>。2014年, Mahdavinia 等<sup>[20]</sup>发现不伴阿司匹林不耐受综合征的 CRSwNP 患者鼻息肉组织中嗜碱性粒细胞数目比自身钩突组织、CRSsNP 患者钩突组织、对照组钩突组织中嗜碱性粒细胞数目升高,且鼻息肉、钩突组织中嗜酸性粒细胞与组织嗜碱性粒细胞有相关性。2015年, Kagoya 等<sup>[9]</sup>发现 eosCRSwNP 患者鼻息肉组织中,嗜碱性粒细胞数目较 non-eosCRSwNP 组升高。2017年, Brescia 等<sup>[11]</sup>发现复发性 CRSwNP 患者术前外周血嗜碱性粒细胞数目和嗜酸性粒细胞数目比未复发组高。2018年, XU 等<sup>[10]</sup>发现 eosCRSwNP 患者外周血嗜碱性粒细胞数目是 eosCRSwNP 的预测因素(AUC 0.745, 截断值 0.025 ×10<sup>9</sup>/L, 敏感度 70.8%, 特异度 73.9%)。目前

大多数有关 eosCRSwNP 的临床研究中忽略了外周血嗜碱性粒细胞这一指标,本研究发现 eosCRSwNP 相比 non-eosCRSwNP 患者外周血嗜碱性粒细胞水平升高,但外周血嗜碱性粒细胞不能作为 eosCRSwNP 的预测因素。

综上所述,广东地区 CRSwNP 成年人患者以 non-eosCRSwNP 为主, eosCRSwNP 患者相比 non-eosCRSwNP 患者,具有如下临床特征:更高的变应性鼻炎及哮喘发生率、较高外周血总 IgE 水平、较高的双侧后组筛窦总分及筛窦上颌窦比值(E/M 比)、较高的外周血嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞水平。而只有外周血嗜酸性粒细胞能较好的预测 eosCRSwNP,但仍然需要进一步多中心和大样本的深入研究。

#### 参考文献

- [1] Shi JB, Fu QL, Zhang H, et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis: results from a cross-sectional survey in seven Chinese cities[J]. Allergy, 2015, 70(5):533-539.
- [2] Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012[J]. Rhinol Suppl, 2012, 23(3): 1-298.
- [3] Zhang Y, Gevaert E, Lou H, et al. Chronic rhinosinusitis in Asia[J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 140(5):1230-1239.
- [4] Lou H, Zhang N, Bachert C, et al. Highlights of eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps in definition, prognosis, and advancement[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2018, 8(11):1218-1225.
- [5] Schleimer RP. Immunopathogenesis of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis[J]. Annu Rev Pathol, 2017, 12:331-357.
- [6] Shin SH, Ye MK, Kim JK, et al. Histological characteristics of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Recent 10-year experience of a single center in Daegu, Korea[J]. Am J Rhinol Allergy, 2014, 28(2):95-98.

- [7] Katotomichelakis M, Tantilipikorn P, Holtappels G, et al. Inflammatory patterns in upper airway disease in the same geographical area may change over time[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2013, 27(5): 354-360.
- [8] Brescia G, Marioni G, Franchella S, et al. Can a panel of clinical, laboratory, and pathological variables pinpoint patients with sinonasal polyposis at higher risk of recurrence after surgery? [J]. *Am J Otolaryngol*, 2015, 36(4): 554-558.
- [9] Kagoya R, Kondo K, Baba S, et al. Correlation of basophil infiltration in nasal polyps with the severity of chronic rhinosinusitis [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2015, 114(1): 30-35.
- [10] Xu M, Zhang W, Chen D, et al. Diagnostic significance of serum periostin in eosinophilic chronic sinusitis with nasal polyps [J]. *Acta Otolaryngol*, 2018, 138(4): 387-391.
- [11] Brescia G, Barion U, Zanotti C, et al. The prognostic role of serum eosinophil and basophil levels in sinonasal polyposis [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2017, 7(3): 261-267.
- [12] Hu Y, Cao P P, Liang G T, 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.
- [13] Tokunaga T, Sakashita M, Haruna T, et al. Novel scoring system and algorithm for classifying chronic rhinosinusitis: the JESREC Study [J]. *Allergy*, 2015, 70(8): 995-1003.
- [14] 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.
- [15] Haruna S, Shimada C, Ozawa M, et al. A study of poor responders for long-term, low-dose macrolide administration for chronic sinusitis [J]. *Rhinology*, 2009, 47(1): 66-71.
- [16] Steinke J W, Bradley D, Arango P, et al. Cysteinyl leukotriene expression in chronic hyperplastic sinusitis-nasal polyposis: importance to eosinophilia and asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2003, 111(2): 342-349.
- [17] Mchugh T, Snidvongs K, Xie M, et al. High tissue eosinophilia as a marker to predict recurrence for eosinophilic chronic rhinosinusitis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2018, 8(12): 1421-1429.
- [18] Alatas N, Baba F, San I, et al. Nasal polyp diseases in allergic and nonallergic patients and steroid therapy [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006, 135(2): 236-242.
- [19] Laidlaw TM, Prussin C, Panettieri RA, et al. Dex-*pramipexole* depletes blood and tissue eosinophils in nasal polyps with no change in polyp size [J]. *Laryngoscope*, 2019, 129(2): E61-E66.
- [20] Mahdavinia M, Carter RG, Ocampo CJ, et al. Basophils are elevated in nasal polyps of patients with chronic rhinosinusitis without aspirin sensitivity [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(6): 1759-1763.

(编辑 刘清海)