

慢性鼻窦炎发病中值得关注的免疫遗传因素

赵长青¹, 安云芳¹, 陈同辛²

(1. 山西医科大学第二医院 耳鼻咽喉头颈外科, 山西 太原 030001; 2. 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心, 上海 200127)

中图分类号: Q342. 4; R765. 41 文献标识码: C 文章编号: 1007 - 1520(2015)01 - 0001 - 03



专家简介 赵长青, 山西医科大学第二医院耳鼻咽喉头颈外科主任、博士、教授(2 级)、主任医师、博士生及博士后导师, 1998 ~ 2000 年留学美国。享受国务院特殊津贴。2010 年被中国医师协会耳鼻咽喉头颈外科医师分会授予“名医奖”称号。担任《中国耳鼻咽喉颅底外科杂志》副主编和《中华耳鼻咽喉头颈外科杂志》等 9 种专业杂志编委, 承担国家自然科学基金 3 项, 主编主译著作各 2 部, 发表论文近 200 篇, 被 SCI 收录 13 篇。曾经在世界著名的《变态反应与临床免疫学杂志》(J ALLERGY CLIN IMMUNOL) 及《欧洲变态反应学杂志》(ALLERGY) 发表论文。擅长以鼻内镜手术为主的鼻部疾病治疗。

随着功能性鼻窦内镜手术(functional endoscopic sinus surgery, FESS)的开展和日益普及, 多数慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)的临床治疗获得了长久稳定的疗效。但是不可否认, 部分 CRS 即便经过包括 FESS 在内的综合治疗以后, 其疗效仍差强人意, 原因何在? 其中一个重要的方面就是免疫学因素, 包括先天遗传性因素所导致的免疫异常。

免疫系统的基本功能包括免疫防御、免疫自稳和免疫监视, 其中任何一个环节出现问题均可导致免疫功能障碍, 由此引发的疾病称之为免疫缺陷病(immunodeficiency diseases, IDD)。常见的 IDD 主要有两种类型: ①原发性免疫缺陷病(primary immunological diseases, PID), 又称先天性免疫缺陷病, 与遗传有关, 大多数为单基因遗传病; ②继发性免疫缺陷病, 又称获得性免疫缺陷病, 可发生在任何年龄, 多因严重感染, 尤其是直接侵犯免疫系统的感染、恶性肿瘤、应用免疫抑制剂、放射治疗和化学治疗等原因引起^[1]。

1 免疫缺陷病的分类及发病率

免疫学家早就注意到了这类问题, 因为普通人群中多数遗传性疾病的发病基本都遵循着孟德尔规律, CRS 作为一组人群, 其遗传性疾病的发病也占有一定比列。例如 PID 是一种先天性遗传性疾病, 其发病率为 1/5 000 活产婴儿, 并且含盖的疾病高达 150 余种, 受累基因 120 余种^[2]。因此 CRS 人群中一定包含有 PID 患者。也正是基于此, 由欧洲变态反应和临床免疫学会(European academy of allergy and clinical immunology, EAACI)发起组织制定了第一版欧洲慢性鼻 - 鼻窦炎鼻息肉的意见书(European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2005, EPOS 2005), 并于之后不断更新, 足见免疫性因素在 CRS 发病中的作用^[3]。

2 免疫缺陷与慢性鼻窦炎

PID 分为 8 大类, 包括联合免疫缺陷、主要抗体缺陷、其他已明确的免疫缺陷综合征、免疫失调性疾病、吞噬细胞数目和功能先天性缺陷、天然免疫缺陷、自身炎症性疾病及补体缺陷^[2]。PID 中以抗体

基金项目: 国家自然科学基金(81271059); 山西省科技攻关项目(20130313022 - 1); 山西省回国留学人员科研资助项目(2014 - 重点 - 3)。
作者简介: 赵长青, 男, 博士, 主任医师。
通信作者: 赵长青, Email: fahyj@ 126. com

缺陷的发病率最高,常见的免疫缺陷病有:先天性无丙种球蛋白血症(又称 Bruton 病)和普通变异型免疫缺陷病,属于主要抗体缺陷,多因原发性 B 细胞缺陷所致;DiGeorge 综合征归属于“其他已明确的免疫缺陷综合征”,是以原发性 T 细胞缺陷为主;重症联合免疫缺陷病同时存在 T、B 细胞免疫缺陷,属于联合免疫缺陷。

目前,有关 CRS 临床遇到的问题可以归纳为以下几个方面:①部分 CRS 病例药物治疗的疗效欠佳,常时好时坏,特别是在儿童患者中占有相当的比例;②CRS 经 FESS 治疗后,构成部分疾病原因的解剖因素(如窦口狭窄、中隔偏曲等)已经纠正,但疗效却不尽理想;③不明原因的顽固性或难治性鼻窦炎。那么在 CRS 患者群中,是否有先天性或遗传性因素参与发病呢?由此引出了免疫缺陷的话题。

3 免疫缺陷病预警症状及检测评估措施

由于免疫缺陷病的病因复杂,临床表现缺乏特异性,主要以反复、重症感染为突出表现,因此为了及时发现 PID 患者,国外许多国家都相继提出了 PID 临床预警症状,归纳起来主要有以下 10 个方面:①CRS 频发(≥ 2 次/年),且每次发作比较严重;②耳部感染频发(≥ 8 次/年);③肺炎频发(≥ 2 次/年);④局部感染用抗生素治疗 2 个月以上无效;⑤婴幼儿生长发育迟缓;⑥复发性皮肤病变或器官脓肿;⑦家族原发性免疫缺陷;⑧口腔溃疡,儿童 1 岁后仍易感鹅口疮;⑨缺乏淋巴结或扁桃体;⑩共济失调^[4]。就耳鼻咽喉科疾病范围而言,在报道的 PID 临床预警症状中,频发的鼻窦炎、中耳炎和肺炎是提示 PID 存在的主要线索。

因此作为临床医师只要考虑到 CRS 有可能合并免疫缺陷时,就应该按照免疫缺陷病的分类进行比较详细的检查,必要时与相关科室协调共同研究具体的免疫评估方案。常规的免疫评估包括了全血细胞计数和分类、血清免疫球蛋白(包括 IgG、IgA 和 IgM)水平测定和流式细胞仪分析(包括 CD3⁺、CD4⁺ 和 CD8⁺, CD19 + CD16⁺/CD56⁺)。采用常规免疫评估可对大多数患者作出诊断,如果不能诊断,仍然考虑与免疫因素相关时,可以进一步进行特异性抗体水平测定和迟发型超敏反应皮肤试验。临床上 CRS 并发 PID 多为抗体缺陷,因此血清免疫球蛋白水平检测尤为重要。

针对特异性抗体缺陷的检测及其临床应

用^[5-7],国外研究较多,而国内则尚未真正起步。有作者对诊断为慢性鼻窦炎药物治疗效果不佳同时进行了手术的 129 例患者进行了抗肺炎球菌抗体滴度检测,发现在正常基线水平及以上者 36 例,而在基线水平以下者 93 例(72%)。该 93 例患者中,24 例失访,另外 69 例进行了肺炎球菌疫苗注射,并于注射后 6 周再次抽血检测抗体滴度,结果提示出现免疫应答者 54 例,无免疫应答者 15 例(11.6%),由此初步推断该 15 例患者属于特异性抗体缺陷^[5]。

针对 2 岁以上患者虽然血清免疫球蛋白值正常但疑似某种特异性抗体缺陷者,其患者血清对多糖抗原的反应而言,如果采用标准肺炎球菌疫苗接种后一定时间虽然抗体滴度 $\geq 1.3 \mu\text{g/mL}$,但在 14 种肺炎球菌血清型中出现反应者不足 7 种时,即可考虑特异性抗体缺陷。对这类患者的处置必要时即可静脉输注 IG(免疫球蛋白)。而对 2 岁以上,血清总 IgG 显著降低(低于标准年龄 2 个 SD),同时 IgA 和(或)IgM 较低者,如果对免疫接种反应较差甚或没有反应,基本可以考虑普通可变型免疫缺陷病(common variable immunodeficiency, CVID),即普通变异型免疫缺陷病。对这类病的处置基本同上,即预防为主,必要时给予静脉输注 IG 等^[6-7]。

除了以上 10 个常见的临床预警症状外,不同部位、不同年龄段的感染也可以提示某些免疫功能的缺陷,如反复发作难以用抗生素药物控制的中耳炎和慢性鼻窦炎,多提示有可能存在着体液或细胞免疫缺陷,特别是在成人患者中可能多为无丙种球蛋白血症或普通变异型免疫缺陷病。其次不同的病原微生物感染也可提示某些免疫功能的缺陷,例如念珠菌感染常常提示 T 细胞或吞噬细胞功能缺陷。

由于免疫缺陷病的疾病谱相当广泛,即便采用了最先进的方法,也无法保证“挂一漏万”,作为临床医师最重要的是接诊 CRS 且疗效不佳时,必须依据患者所表现出的一些所谓预警症状修订诊疗思路,进行病因排查,其中免疫学检查是非常重要的内容之一。

4 遗传性综合征与难治性鼻窦炎

值得指出的是,一些鼻科领域少见且处理非常棘手、手术治疗的效果又非常有限的几种遗传性疾病,也应引起重视^[8-9]。①原发性纤毛不动综合征(PCD):最常见者为卡他根纳氏(Kartagener's)综合征,由内脏转位、支气管扩张和鼻窦炎三联征组

成。此类患者的特点是顽固性鼻 - 鼻窦炎,伴水样鼻溢液和中耳炎;②囊性纤维化(cystic fibrosis, CF): 此类疾病患者几乎 100% 合并鼻窦疾病,其中以鼻息肉最多见。CF 患者由于细胞氯离子转运异常以及继发性细菌定植,常常导致黏液清除功能受损,引起鼻窦炎;③杨氏综合征:主要特征为间歇性梗阻性精子缺乏、慢性鼻窦支气管疾病、鼻息肉和支气管扩张。其临床特点是:儿童时期经常患慢性鼻窦炎;常见肺部感染反复发作,临床表现为顽固性咳嗽和吐痰;尽管大部分患者在成年后还有支气管扩张的 X 线表现,但临床症状会明显减轻;肺功能只轻度受损。

5 结论

关注慢性鼻窦炎发病中的免疫学因素(包括由于遗传导致的此类疾病)及其评估手段,有助于临床医师在处理药物治疗效果不佳甚至进行了手术疗效仍然不够理想的病例时,多一个思路,多一个办法,为最终采取综合手段攻克顽固性慢性鼻窦炎积累有价值的资料。

参考文献:

[1] 毕爱华. 医学免疫学[M]. 北京:人民军医出版社,1995:220 -

232.

[2] Al - Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency[J]. Front Immunol, 2011,2(1):54.

[3] Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists[J]. Rhinology, 2012, 50(1):1 - 12.

[4] 顾瑞金. 帕特森变态反应性疾病[M]. 第 6 版. 北京:人民卫生出版社,2004:26 - 32.

[5] Carr TF1, Koterba AP, Chandra R, et al. Characterization of specific antibody deficiency in adults with medically refractory chronic rhinosinusitis[J]. Am J Rhinol Allergy, 2011,25(4):241 - 244.

[6] Ocampo CJ, Peters AT. Antibody deficiency in chronic rhinosinusitis: epidemiology and burden of illness[J]. Am J Rhinol Allergy, 2013,27(1):34 - 38.

[7] 赵长青. 浅谈慢性鼻 - 鼻窦炎的疗效评定[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2014,28(5):285 - 286.

[8] 赵长青,安云芳. 免疫缺陷病与呼吸道炎症性疾病//顾之燕,李源. 耳鼻咽喉头颈部变态反应病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2012:129 - 138.

[9] 赵长青,安云芳. 再次鼻内镜鼻窦手术值得关注的几个问题[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志,2008,8(3):137 - 139.

(修回日期:2014 - 11 - 10)

· 消息 ·

书讯

山西医科大学第二医院耳鼻咽喉头颈外科赵长青教授主编的《临床案例百科 - 耳鼻咽喉头颈外科疾病问答》一书近期由山西科学技术出版社出版发行。该书分为鼻部疾病篇、耳部疾病篇、咽喉部疾病篇及综合篇四个篇章(共计 60 万字),以 314 个真实案例介绍了耳鼻咽喉头颈外科相关疾病。参加编写的 80 位专家以"医患问答"的形式真实再现各自亲身经历典型案例,用简洁通俗的语言描述患者的就医经历、介绍医生的诊疗方案以及解答诊治过程中患者关注的焦点问题,同时对每一个案例进行针对性的专业小结,内容与现代耳鼻咽喉科学发展的新进展紧密结合。为了便于读者理解,部分典型案例还编配了精美插图。此外,该书还将类似疾病归纳成同一单元,每个单元由一到两名专家进行画龙点睛式的"导读和点评",将专业书籍的深奥与科普读物的通俗融为一体,为医患双方构建一座相互沟通的桥梁。相信这样的写作风格、编排形式和编写内容有利于患者朋友清楚认识自身疾病的特点、积极配合诊治,同时也有助于临床医生提升临床思维能力、提高诊疗水平。