

嗜酸性粒细胞浸润程度与鼻息肉 术后疗效的相关性分析

徐文均,周 蔚

(眉山市人民医院 耳鼻咽喉科,四川 眉山 620010)

摘 要: **目的** 探讨嗜酸性粒细胞在鼻息肉中的浸润程度与术后疗效的关系。**方法** 收集眉山市人民医院2014~2017 年接受手术治疗的124 例鼻息肉(包括Ⅱ、Ⅲ型)患者为研究对象,术后对鼻息肉中嗜酸性粒细胞浸润程度与疗效进行分析。**结果** 术后随访6 个月,Ⅱ型1 期有效率为100.00%,Ⅱ型2 期有效率为88.00%,Ⅱ型3 期有效率为100.00%,Ⅲ型有效率为82.61%,Ⅱ型1 期和3 期有效率均高于Ⅱ2 期和Ⅲ型,Ⅱ型2 期有效率高于Ⅲ型,但各组比较差异均无统计学意义($P>0.05$);Ⅰ度嗜酸性粒细胞浸润的鼻息肉手术有效率为100.00%,Ⅱ度有效率为96.43%,Ⅲ度有效率为75.00%,Ⅳ度有效率为0.00%,Ⅰ度有效率均高于Ⅱ、Ⅲ和Ⅳ度($\chi^2=4.009,11.786,52.000,P<0.05$),Ⅱ、Ⅲ度手术有效率高于Ⅳ度($\chi^2=19.371,12.000,P<0.05$),Ⅱ与Ⅲ度比较差异无统计学意义($\chi^2=3.292,P>0.05$);Spearman 相关性分析显示,嗜酸性粒细胞浸润程度与术后疗效呈负相关($P<0.05$)。**结论** 嗜酸性粒细胞浸润程度与鼻息肉术后疗效相关,嗜酸性粒细胞浸润程度与鼻息肉术后疗效有关,嗜酸性粒细胞浸润程度越深,鼻息肉术后疗效越差,手术联合白三烯受体拮抗剂与鼻喷激素,对难治性慢性鼻-鼻窦炎症伴鼻息肉患者有较好的治疗效果。

关 键 词:鼻息肉;嗜酸性粒细胞;鼻内镜手术

中图分类号:R765.25

Correlation analysis of the degree of eosinophil infiltration in nasal polyps and the curative effect of surgical treatment

XU Wen-jun, ZHOU Wei

(Department of Otolaryngology, The People's Hospital of Meishan City, Meishan 620010, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between the degree of eosinophil infiltration in nasal polyps and the curative effect of surgical treatment. **Methods** 124 patients with nasal polyps (including II and III) who underwent surgical treatment in Meishan People's Hospital from 2014 to 2017 were collected as the research object. The degree of eosinophil infiltration in nasal polyps and the curative effect were analyzed after operation. **Results** After 6 months of follow-up, the effective rate of II type 1 was 100.00%, that of II type 2 was 88.00%, that of II type 3 was 100.00%, and that of III type was 82.61%. The effective rate of II type 1,3 was higher than that of II type 2 and III; the effective rate of II type 2 was higher than that of III; However, there was no significant difference between the groups ($P>0.05$). The effective rate of grade I in eosinophil infiltration of nasal polyps was 100.00%, and that of grade II was 96.43%, that of grade III was 75.00%, and that of grade IV was 00.00%. The effective rate of grade I was higher than that of grade II, III and IV ($\chi^2=4.009,11.786,52.000,P<0.05$); The effective rate of grade II, III was higher than that of grade IV ($\chi^2=19.371,12.000,P<0.05$); The effective rate of grade II was not different than that of grade III ($\chi^2=3.292,P>0.05$). Spearman correlation analysis showed that the degree of eosinophil infiltration was negatively correlated with the postoperative outcome ($P<0.05$). **Conclusions** The degree of eosinophil infiltration is related to the curative effect of nasal polyps surgery. The deeper the infiltration of eosinophils, the worse the postoperative efficacy of nasal polyps. Surgery combined with leukotriene receptor antagonist and nasal spray hormone has a good therapeutic effect on the patients with refractory chronic rhinosinusitis with nasal polyps.

作者简介:徐文均,男,副主任医师。
通信作者:周 蔚,Email:1059141751@qq.com

Keywords: Nasal polyps; Eosinophils; Nasal endoscopic surgery

鼻息肉是耳鼻咽喉科的常见病,其病理学特征之一是组织中嗜酸性粒细胞浸润增多^[1],嗜酸性粒细胞在鼻息肉组织中大量聚集,功能性鼻内镜(FESS)手术为目前鼻科最常见的手术方式,术后术腔黏膜完全上皮化大约需要3~6个月的时间,其中部分患者术腔黏膜不能完全上皮化,术后鼻息肉复发,术后复发率可达15%~40%^[2],探讨鼻息肉中嗜酸性粒细胞浸润程度与鼻息肉分型分期及鼻息肉手术预后之间的关系,明确鼻息肉形成因素及术后复发的危险因素有利于耳鼻咽喉头颈外科医生制订相应的治疗策略,尽量减少慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉术后的复发,对疾病实现有效的控制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集我院2014—2017年接受鼻内镜手术治疗的鼻息肉(包括Ⅱ、Ⅲ型)患者124例,其中男88例,女36例;年龄18~70岁,平均年龄36岁。主要症状为鼻塞、流涕、头痛及嗅觉减退;查体:鼻腔黏膜慢性充血,下鼻甲肿大,中下鼻道可见黏液性或脓性分泌物,鼻腔可见半透明荔枝肉样组织堵塞鼻腔;临床分期:Ⅱ型78例,其中1期14例,2期50例,3期14例;Ⅲ型46例。

1.2 研究方法

FESS采用德国Storz鼻内镜成像系统、动力系统及鼻内镜手术器械,术前常规检查、鼻内镜检查及鼻窦CT检查,在局麻鼻内镜下行Messerklinger术式,切除鼻腔息肉及钩突,开放相应病变窦腔并清除窦腔内分泌物。术后填塞膨胀海绵2d,常规使用抗生素5d,术后第2天抽除膨胀海绵后常规使用鼻用糖皮质激素(丙酸氟替卡松气雾剂)及黏液促排类药物(桉柠蒎肠溶软胶囊),术后第6天出院,出院后第1个月鼻内镜下行鼻腔清洗1次/周,清除鼻腔内血痂,黏膜表面纤维渗出物、囊泡、肉芽组织及小息肉,分离组织粘连等,以后每半个月或1个月鼻内镜下行鼻腔清洗1次,随访6个月。

1.3 观察指标

①手术疗效评价^[3]:治愈:症状消失,内镜检查和窦口开放良好,窦腔黏膜上皮化,无脓性分泌物;好转:症状明显改善,内镜检查肩窦口黏膜部分区域水肿、肥厚或肉芽组织形成,有少量脓性分泌物;无效:症状无改善,内镜检查见术腔粘连,窦口狭窄或

闭锁,息肉形成,有脓性分泌物;②嗜酸性粒细胞浸润程度评估:对鼻息肉患者FESS术后鼻息肉组织送病理科常规石蜡包埋,切片,HE染色,光学显微镜下计数200或500个炎性细胞,统计嗜酸性粒细胞出现率(%)为嗜酸性粒细胞浸润指数,其浸润程度按浸润指数0%~25%为Ⅰ度,26%~50%为Ⅱ度,51%~75%为Ⅲ度,76%~100%为Ⅳ度^[4]。

1.4 统计学处理

选用统计学软件SPSS 20.0对研究数据进行分析 and 处理,双向有序且属性不同的列联表资料采用等级相关分析,单向有序的列联表资料采用Ridit分析。秩和检验 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 嗜酸性粒细胞浸润程度统计

本组124例患者根据嗜酸性粒细胞浸润指数,分为:Ⅰ度44例,Ⅱ度56例,Ⅲ度16例,Ⅳ度8例,具体数据见表1。

临床类型	嗜酸性粒细胞浸润程度				合计
	Ⅰ度	Ⅱ度	Ⅲ度	Ⅳ度	
Ⅱ型1期	10	2	2	0	14
Ⅱ型2期	16	24	6	4	50
Ⅱ型3期	10	2	2	0	14
Ⅲ型	8	28	6	4	46
合计	44	56	16	8	124

2.2 不同临床分型分期鼻息肉手术疗效比较

术后6个月行鼻内镜复查,Ⅱ型1期有效率为100.00%,Ⅱ型2期有效率为88.00%,Ⅱ型3期有效率为100.00%,Ⅲ型有效率为82.61%,Ⅱ型1期和3期有效率均高于Ⅱ型2期和Ⅲ型,Ⅱ型2期有效率高于Ⅲ型,但各组比较差异无统计学意义($\chi^2=1.854$ 、 1.000 、 2.351 、 39.424 、 0.177 , P 均 >0.05),见表2。

2.3 嗜酸性粒细胞浸润程度鼻息肉手术疗效比较

Ⅰ度有效率为100.00%,Ⅱ度有效率为96.43%,Ⅲ度有效率为75.00%,Ⅳ度有效率为0.00%。Ⅰ度嗜酸性粒细胞浸润的鼻息肉手术效果均高于Ⅱ、Ⅲ和Ⅳ度($\chi^2=4.009$ 、 11.786 、 52.000 , P 均 <0.05),Ⅱ、Ⅲ度手术有效率高于Ⅳ度($\chi^2=19.371$, $\chi^2=12.000$, P 均 <0.05),Ⅱ与Ⅲ度比较差

表 2 不同临床分型分期鼻息肉手术疗效比较 [例(%)]

临床类型	例数	治愈	好转	无效	有效率(%)
Ⅱ 型 1 期	14	10(71. 43)	4(28. 57)	0(0. 00)	14(100. 00)
Ⅱ 型 2 期	50	36(72. 00)	8(16. 00)	6(12. 00)	44(88. 00)
Ⅱ 型 3 期	14	10(71. 43)	4(28. 57)	0(0. 00)	14(100. 00)
Ⅲ 型	46	26(56. 52)	12(26. 09)	8(17. 39)	46(82. 61)

表 3 不同嗜酸性粒细胞浸润程度鼻息肉手术疗效比较 [例(%)]

浸润程度	例数	治愈	好转	无效	有效率
I 度	44	42(95. 45)	2(4. 55)	0(0. 00)	44(100. 00)
Ⅱ 度	56	38(67. 86)	16(28. 57)	2(3. 57)	54(96. 43)
Ⅲ 度	16	2(12. 50)	10(62. 50)	4(25. 00)	12(75. 00)
Ⅳ 度	8	0(56. 52)	0(26. 09)	8(100. 00)	0(0. 00)

表 4 嗜酸性粒细胞浸润程度与术后疗效的相关性分析

分类	I 度		Ⅱ 度		Ⅲ 度		Ⅳ 度	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
治愈	0. 339	0. 016	0. 442	0. 020	0. 413	0. 012	0. 419	0. 001
好转	0. 352	0. 023	0. 432	0. 023	0. 432	0. 010	0. 430	0. 002
无效	0. 361	0. 028	0. 356	0. 021	0. 450	0. 008	0. 397	0. 001

异无统计学意义($\chi^2=3.292,P>0.05$),见表 3。

2.4 嗜酸性粒细胞浸润程度与术后疗效的相关性分析

Spearman 相关性分析显示,嗜酸性粒细胞浸润程度与术后疗效呈负相关($P<0.05$),见表 4。

3 讨论

目前最常见的鼻息肉的炎症类型为嗜酸性粒细胞性鼻息肉和非嗜酸性粒细胞性鼻息肉,治疗方法以 FESS 治疗、术前术后药物治疗、术后随访、复查及鼻内镜下鼻腔清洗为主,但手术治疗后复发率高,不易彻底治愈,曾有报道称^[4],慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉其病理学特征之一是组织中嗜酸性粒细胞浸润增多,嗜酸性粒细胞在鼻腔黏膜局部的趋化、移行及聚集,有研究发现鼻息肉组织中嗜酸性粒细胞浸润增多,且多处于活化状态^[5],嗜酸性粒细胞在鼻息肉的形成过程中主要作用机理是通过释放多种介质,如嗜酸性粒细胞过氧化物酶、嗜酸性粒细胞源神经毒素、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白等碱性蛋白引起局部上皮损伤,而鼻腔黏膜上皮损害是鼻息肉形成的主要因素之一^[6],此外嗜酸性粒细胞还释放炎性介质多种细胞因子,参与鼻息肉炎症微环境的形成,本实验也证实了嗜酸性粒细胞浸润程度与鼻息肉术后疗效有关,嗜酸性粒细胞浸润程度越深,鼻息肉术后疗效越差,传统观点认为鼻息肉中嗜酸性粒细胞增多是由于 IgE 介导的 I 型变态反应导致肥大细胞活化并释放多种细胞因子影响嗜酸性粒细胞的产生、移行及浸润,导致嗜酸性粒细胞由从外周血选择

性移行入组织,调节鼻息肉组织中嗜酸性粒细胞的浸润^[7],由此推测 IgE 介导的 I 型变态反应所致的嗜酸性粒细胞浸润增多可能是引起鼻息肉患者疗效差的原因之一^[8],有效的抗变态反应治疗可减轻或控制鼻窦黏膜的变应性炎症,糖皮质激素通过和细胞膜表面的受体结合转入细胞核内,参与促炎或抗炎基因的转录和调节,广泛地抑制炎症反应。糖皮质激素能够有效地抑制嗜酸性粒细胞活化,促进嗜酸性粒细胞凋亡,减少炎症因子合成并减轻水肿^[9],文献报道长期应用鼻喷激素,必要时辅以间断的、短期的口服激素治疗^[10],能有效改善患者的症状评分、抑制炎症反应和缩小鼻息肉体积^[11];但是仍有相当大比例的慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉患者使糖皮质激素仍难以有效控制炎症及改善患者鼻部症状,鼻用糖皮质激素常常不能有效到达病变部位,且长期应用糖皮质激素将对患者产生严重不良反应,FESS 广泛切除鼻腔息肉及肿胀的黏膜组织,开放并扩大鼻窦开口,改善鼻窦引流,减轻局部组织炎性反应,改善窦口鼻道复合体的引流,为鼻喷激素到达炎性部位创造一个宽敞的通道^[12-13]。手术治疗虽然效果通常立竿见影,但并不能逆转黏膜炎症的进展过程。因此,术后局部或全身用药对炎症的控制至关重要。尽管糖皮质激素是治疗慢性鼻窦炎、鼻息肉最有效的药物之一,但它并不能抑制所有参与鼻息肉发病过程的细胞因子和炎性递质,特别是对白三烯介导的气道炎症,糖皮质激素缺乏有效的治疗作用,这是临床上出现激素不敏感或耐受的分

子机制之一^[14],白三烯通过与靶细胞膜上相应受体(Cy sLT)结合发挥其生物学效应,可以刺激嗜酸性粒细胞趋化和活化、黏液分泌和血管通透性增加,参与慢性鼻窦炎的发生和鼻息肉的形成。临床上,白三烯受体拮抗剂,如孟鲁司特等,能够特异地选择阻断白三烯和 Cy sLT 受体之间的结合,大量临床证实白三烯受体拮抗剂对治疗慢性鼻窦炎、鼻息肉均有效^[15]。这种情况下补充使用白三烯受体拮抗剂能提升临床疗效,不失为一种理想的补充性治疗策略。总而言之,通过手术和白三烯受体拮抗剂与鼻喷激素的联合治疗可以有效预防难治性慢性鼻窦炎、鼻息肉患者的术后复发,提高治疗效果。

参考文献:

- [1] 黄远,巴罗,李波,等.慢性鼻窦炎鼻息肉中转录因子 NKX2-1 调控嗜酸性炎症反应的作用[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2018, 32(4):17-23.
Huang Y, Barrow, Li B, et al. Transcription factor NKX2-1 regulates eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2018, 32(4): 17-23.
- [2] 邹华,刘翔,田鹏,等.不同类型鼻息肉患者外周血 Th17 细胞含量的变化及意义[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2016, 23(4):230-234.
Zou H, Liu X, Tian P, et al. Change of peripheral blood Th17 cells and its significance in patients with different kinds of chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. Chinese Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 2016, 23(4): 230-234.
- [3] 罗伟,樊元春.组织嗜酸性粒细胞对鼻窦炎合并鼻息肉患者治疗后病情复发的预测效果[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(15):2236-2238.
Luo W, Fan YC. Predictive effect of tissue eosinophilic on recurrent disease after surgical treatment in patients with sinusitis and nasal polyp [J]. Laboratory Medicine and Clinical, 2017, 14(15): 2236-2238.
- [4] 张劼,龚齐.不同分型慢性鼻-鼻窦炎患者外周血嗜酸性粒细胞与中性粒细胞百分比及变态反应临床差异性分析[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2018, 32(3):54-57.
Zhang J, Gong Q. Clinical significance of eosinophils and neutrophils in blood and allergic reaction in patients with chronic rhinosinusitis [J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2018, 32(3): 54-57.
- [5] Li L, Lin JT. Development of an eosinophilic bronchitis mouse model and the effects of eosinophil activation on airway hyperresponsiveness in eosinophilic bronchitis mice[J]. National Medical Journal of China, 2017, 97(16):1259.
- [6] Kumar V, Donthireddy L, Marvel D, et al. Cancer-associated fibroblasts neutralize the anti-tumor effect of CSF1 receptor blockade by inducing PMN-MDSC infiltration of tumors [J]. Cancer Cell, 2017, 32(5):654-668.
- [7] 魏成翠. 外周血嗜酸性粒细胞与鼻窦炎合并鼻息肉患者临床病理特征的关系研究[J]. 医学临床研究, 2018, 35(3):555-557.
Wei CC. The relationship between the clinicopathological characteristics of peripheral eosinophils and sinusitis with nasal polyps [J]. Journal of Clinical Research, 2018, 35(3): 555-557.
- [8] Seccia V, Baldini C, Latorre M, et al. Focus on the involvement of the nose and paranasal sinuses in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (churg-strauss syndrome): nasal cytology reveals infiltration of eosinophils as a very common feature[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2018, 175(1-2):61-69.
- [9] 赵艾君,彭伟,周明.鼻息肉患者血清白细胞介素 5、白细胞介素 8、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子和嗜酸性粒细胞水平变化及相关性[J]. 新乡医学院学报, 2016,33(2):145-147.
Zhao AJ, Peng W, Zhou M. Changes of the serum interleukin-5, interleukin-8, granulocyte-macrophage colony stimulating factor levels and eosinophil count in patients with nasal polyps and their relationship[J]. Journal of Xinxiang Medical University, 2016, 33(2): 145-147.
- [10] Hirokawa M, Sugitani I, Kakudo K, et al. Histopathological analysis of anaplastic thyroid carcinoma cases with long-term survival: a report from the anaplastic thyroid carcinoma research consortium of Japan[J]. Endocr J, 2016, 63(5):441-447.
- [11] Ishihara S, Shoda T, Ishimura N, et al. Serum biomarkers for the diagnosis of eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastroenteritis [J]. Internal Med, 2017, 56(21):2819-2825.
- [12] 郑静,魏欣,粘家斌,等.变应性因素与慢性鼻-鼻窦炎伴/不伴鼻息肉的相关性[J]. 海南医学,2017,28(17):2805-2807.
Zheng J, Wei X, Nian JB, et al. Correlation between allergy to chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps[J]. Hainan Medical Journal, 2017, 28(17): 2805-2807.
- [13] Wang L, Mei XL. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: retrospective analysis of 104 cases over one decade [J]. Chin Med J (Engl), 2017, 130(8):943-949.
- [14] 宁学松,董建明,陈国明,等.慢性鼻-鼻窦炎、鼻息肉组织变化的 Eotaxin-3 参与作用分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(7):672-675.
Ning XS, Dong JM, Chen GM, et al. Eotaxin-3 involvement role in tissue changes of chronic rhinosinusitis, nasal polyps [J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2017, 16(7): 672-675.
- [15] Choi Y, Pham DL, Lee DH, et al. Biological function of eosinophil extracellular traps in patients with severe eosinophilic asthma [J]. Exp Mol Med, 2018, 50(8):104.

(收稿日期:2018-12-18)

本文引用格式:徐文均,周蔚.嗜酸性粒细胞浸润程度与鼻息肉术后疗效的相关性分析[J].中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2019,25(6):674-677. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201906022
Cite this article as:XU Wen-jun, ZHOU Wei. Correlation analysis of the degree of eosinophil infiltration in nasal polyps and the curative effect of surgical treatment [J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2019, 25(6):674-677. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201906022