

DOI:10. 11798/j. issn. 1007 - 1520. 202323009

· 论 著 ·

外周血 B 细胞活化因子水平对变应性鼻炎患者病情严重程度的预测价值

刘明宇¹, 王凤君²

(1. 首都医科大学附属北京朝阳医院 耳鼻咽喉头颈外科, 北京 100020; 2. 中南大学湘雅医院 耳鼻咽喉头颈外科, 湖南 长沙 410008)

摘 要: **目的** 探讨外周血 B 细胞活化因子(BAFF)对变应性鼻炎(AR)病情严重程度的预测价值。**方法** 选取 2019 年 1 月—2019 年 10 月收治的 80 例 AR 患者作为病例组,根据症状评分将患者分为轻度组和中-重度组;同期选取无 AR 因鼻骨骨折或行鼻中隔偏曲矫正术患者 50 例作为对照组,分析并比较不同组中血清 BAFF 的表达水平。采用受试者工作特征曲线分析血清 BAFF 对 AR 患者病情严重程度的预测价值。**结果** AR 组中血清 BAFF 浓度明显高于对照组($P<0.05$)。相比于轻度 AR 组患者,血清 BAFF 浓度在中-重度组明显升高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。AR 患者血清 BAFF 水平与外周血嗜酸性粒细胞数目及比例、总 IgE 水平、视觉模拟评分(VAS)及鼻部症状总评分(TNSS)呈正相关。受试者工作特征曲线结果显示,相比于总 IgE 水平,血清 BAFF 在区分 AR 患者疾病方面具有一定优势,敏感度为 0.550,特异度为 0.825。**结论** AR 患者外周血 BAFF 浓度增加,与疾病嗜酸性炎症程度相关,且可作为预测病情严重程度的标志物。

关 键 词: 变应性鼻炎; B 细胞活化因子; 严重程度; 疾病

中图分类号: R765.21

Predictive value of peripheral blood B-cell activating factor level on the severity of disease in patients with allergic rhinitis

LIU Mingyu¹, WANG Fengjun²

(1. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China; 2. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

Abstract: **Objective** To investigate the predictive value of peripheral blood B-cell activating factor (BAFF) on the severity of allergic rhinitis (AR). **Methods** Eighty patients with AR admitted to our hospital from January 2019 to October 2019 were selected as the AR group, and they were subdivided into mild and moderate-severe groups according to symptom scores. Meanwhile, 50 patients without AR hospitalized due to nasal bone fracture or septoplasty were selected as the control group. The expression levels of serum BAFF in different groups were analyzed and compared. The predictive value of serum BAFF level on the severity of AR was analyzed by receiver operating characteristic curve. **Results** Serum BAFF level of the AR group was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). Compared with the mild AR subgroup, serum BAFF level got significantly elevated in the moderate-severe subgroup, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Serum BAFF level was positively correlated with peripheral blood eosinophil number and ratio, total immunoglobulin E level, visual analogue scale score and total nasal symptoms score in the AR patients. ROC results showed that serum BAFF had certain advantages in distinguishing the diseases of AR patients compared to total immunoglobulin E level, with a sensitivity of 0.550 and a specificity of 0.825. **Conclusion** Elevated peripheral blood BAFF level in AR patients correlates with the degree of eosinophilic inflammation, and can be used as a marker to predict the severity of AR.

Keywords: Allergic rhinitis; B-cell activating factor; Severity; Disease

第一作者简介:刘明宇,男,博士,医师。
通信作者:王凤君,Email:187308584@qq.com

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)作为耳鼻咽喉科常见疾病之一,是由IgE介导的I型超敏反应,其主要病理特征是鼻黏膜2型炎症反应与嗜酸性粒细胞浸润^[1-3]。由于AR疾病在症状严重程度方面具有高度异质性,因此客观评估AR的严重性可能有利于更好的个体化治疗。尽管基于鼻部症状总分(total nasal symptoms score, TNSS)和视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)等评分量表,可将AR分为轻度AR和中-重度AR^[3-4],但尚无客观指标或生物学标志物来反映其疾病严重程度和监测其活动情况。因此,挖掘能够评估AR症状严重程度的特异性指标,将有助于改善患者预后和实现个体化精准治疗。

B细胞活化因子(B-cell activating factor, BAFF)是肿瘤坏死因子超家族成员之一,主要由巨噬细胞、树突状细胞等免疫细胞所分泌,是促进B细胞活化增殖和分化的关键细胞因子^[5]。先前研究发现,BAFF可通过促进B细胞分化产生的IgE进而参与哮喘的发生发展^[6]。近期研究表明,在慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者鼻息肉组织中BAFF表达明显上调,且伴随组织内B细胞积聚,同时血清BAFF的水平能够预测慢性鼻窦炎伴鼻息肉的嗜酸性炎症程度^[5,7-8]。这些研究结果提示,BAFF在气道炎症性疾病中具有重要作用,然而,其在AR中的作用目前尚不清楚。因此,本研究探讨BAFF在AR疾病的诊断及预测疾病严重程度的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院2019年1月—2019年10月来我科就诊的80例AR患者作为病例组,根据指南中症状评分分为轻度AR组和中-重度AR组各40例。同时,选取因鼻骨骨折或行鼻中隔偏曲矫正术患者50例作为对照组,本研究经本院医学伦理委员会批准,研究对象均知情同意。纳入标准:①AR患者符合中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会制定的变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015年,天津)中的诊断标准^[3];②年龄 ≥ 18 岁。排除标准:①拒绝参与本研究;②入组前4周内服用抗过敏药物或类固醇;③有变应性真菌鼻炎、鼻窦或鼻窦癌者;④有炎症或自身免疫性疾病,严重肝肾功能障碍。

1.2 血清标本收集与处理

每个被纳入者均被采集5 mL全血,室温静置2 h。然后,血液样本以3 000转/min离心10 min,

收集上清液并保存在 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 以备后续使用。采用酶联免疫吸附法检测血清中BAFF水平,实验具体操作按照试剂盒说明书进行即将标准品成比稀释,每孔分别加入标准品或待测样品, $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下孵育2 h;洗板后每孔中加入100 μL 生物标记物的抗体工作液, $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下孵育1 h;洗板后在加入100 μL 辣根过氧化物酶工作液, $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下孵育1 h;洗板后每孔加入90 μL 底物溶液,避光显色30 min后加入终止液,最后用酶标仪在450 nm波长处检测各孔吸光度值,导出数据,做标准曲线,计算样本浓度。

1.3 统计学分析

使用SPSS 23.0 (IBM, Armonk, NY, USA)进行统计分析,使用GraphPad Prism 8.3 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA)构建图表。数值变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,当变量正态分布时,两组间采用 t 检验方法。当数据非正态分布时,采用Mann-Whitney U 检验和Kruskal-Wallis H 检验。分类变量数据用频数描述,比较采用 χ^2 检验。采用Spearman相关分析评估血清BAFF与临床指标间的相关性。利用受试者工作特征曲线评估血清BAFF水平对AR严重程度的影响。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 所有参与者的临床参数特征

3组患者的临床资料见具体数据见表1。临床变量中合并哮喘和变应性结膜炎、总IgE水平、外周血嗜酸性粒细胞数目与比例、TNSS和VAS在3组患者中均存在显著差异,而其他变量3组间差异无统计学意义。

2.2 血清BAFF在AR组中表达水平

如图1所示,与对照组血清BAFF水平 533.9 ± 293.3 相比,AR组 929.4 ± 396.4 水平显著升高;与轻度AR组 767.5 ± 356.9 相比,血清BAFF水平在中-重度AR组 1091 ± 370.4 明显增加。Spearman相关分析结果显示,血清BAFF水平与总IgE水平($r = 0.268, P = 0.016$)、外周血嗜酸性粒细胞计数($r = 0.306, P = 0.006$)与比例($r = 0.354, P = 0.001$)、VAS($r = 0.314, P = 0.005$)及TNSS($r = 0.293, P = 0.009$)呈显著正相关,而与体重指数之间无明显相关性(图2)。

2.3 血清BAFF水平预测中-重度AR患者的临床价值

如图3所示,为进一步明确血清BAFF水平在

表 1 3 组患者临床参数特征 (例, $\bar{x} \pm s$)

临床变量	对照组	轻度 AR 组	中 - 重度 AR 组	$F(\chi^2)$	P
性别					
男/女	22/28	23/17	19/21	(1.690)	0.430
年龄(岁)	34.6 ± 9.1	33.2 ± 8.9	31.8 ± 8.7	1.096	0.337
体重指数(kg/m ²)	24.9 ± 2.8	24.5 ± 2.9	24.7 ± 2.9	0.197	0.822
吸烟					
是/否	10/40	7/33	11/29	(1.297)	0.523
饮酒					
是/否	17/33	15/25	10/30	(1.535)	0.464
哮喘					
是/否	0/50	3/37	12/28	(6.646)	0.010
变应性结膜炎					
是/否	0/50	2/38	10/30	(6.275)	0.012
总 IgE 水平(IU/mL)	122.1 ± 34.8	268.7 ± 81.2	311.3 ± 95.4	85.544	<0.001
血液嗜酸性粒细胞数目(×10 ⁹ /L)	0.3 ± 0.1	0.5 ± 0.2	0.6 ± 0.2	31.289	<0.001
血液嗜酸性粒细胞比例(%)	1.8 ± 0.6	5.6 ± 2.4	6.8 ± 2.2	89.292	<0.001
VAS(分)	0	2.2 ± 0.8	7.3 ± 2.0	428.720	<0.001
TNSS(分)	0	2.5 ± 1.1	8.5 ± 2.5	349.820	<0.001

注:AR(变应性鼻炎);VAS(视觉模拟评分);TNSS(鼻部症状总评分)。下同。

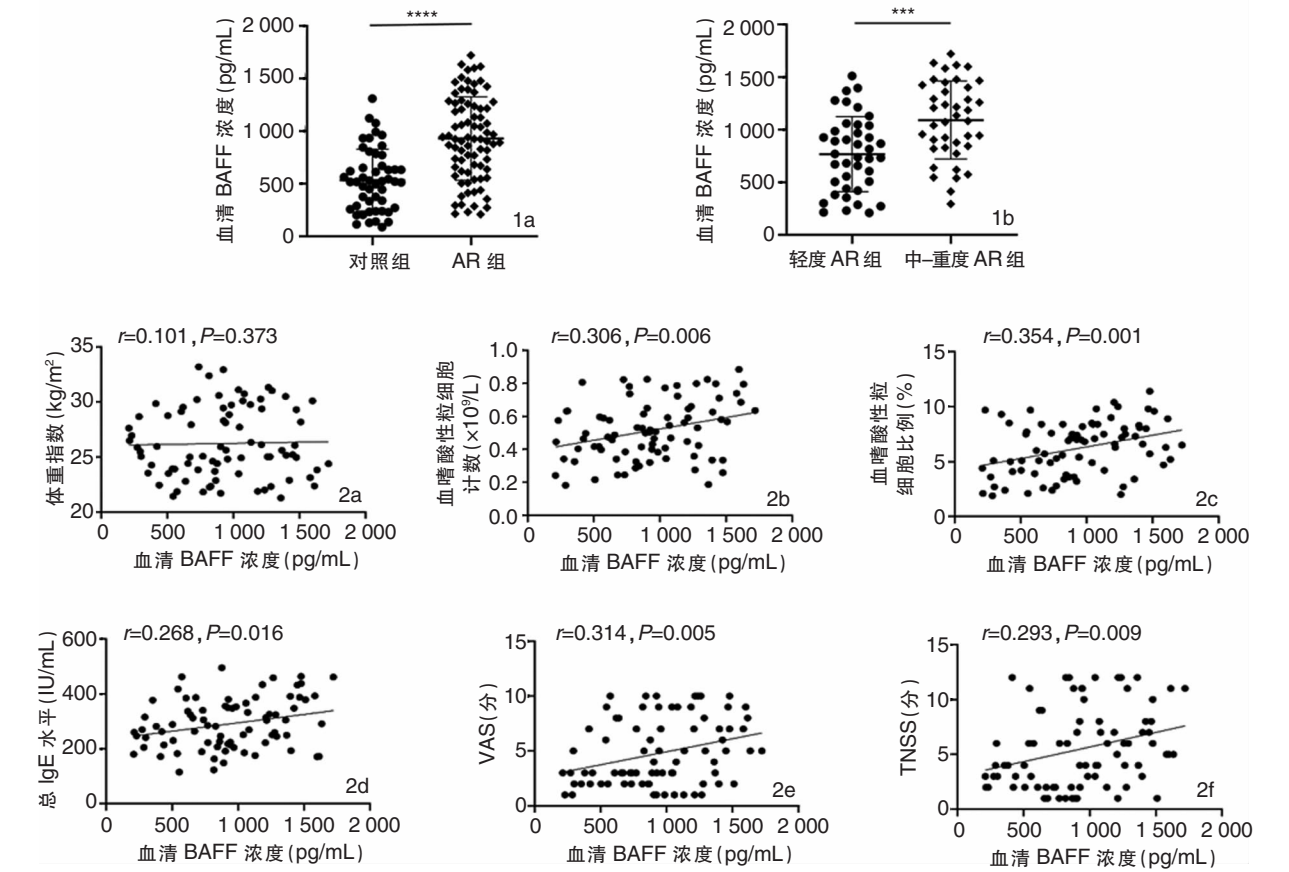


图 1 血清 BAFF 在 3 组患者中的表达水平 1a:AR 组血清 BAFF 水平明显高于对照组; 1b:中 - 重度 AR 组血清 BAFF 水平明显高于轻度 AR 组 图 2 AR 组中血清 BAFF 水平与体重指数(2a)、血嗜酸性粒细胞数目(2b)、血嗜酸性粒细胞比例(2c)、总 IgE 水平(2d)、VAS 评分(2e)和 TNSS 评分(2f)之间的相关性 注:BAFF(B 细胞活化因子)。下同。

区分 AR 严重性方面的价值,我们通过应用受试者工作特征曲线分析并发现,相比于外周血总 IgE 水平,血清 BAFF 水平对预测中 - 重度 AR 患者具有较高的临床价值,曲线下面积(the area under the curve, AUC)为 0.734,灵敏度为 0.550,特异度为 0.825,详见表 2。

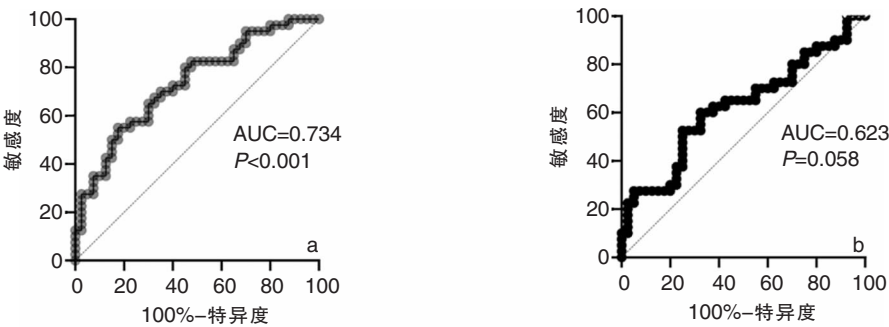


图 3 血清 BAFF 水平(a)与总 IgE 水平(b)区分 AR 严重程度的能力 注:AUC(曲线下面积)。

表 2 血清 BAFF 水平与总 IgE 水平预测中-重度 AR 患者的临床价值

临床变量	AUC 值	95% CI	P	敏感度	特异度	截断值
血清 BAFF	0.734	0.626 ~ 0.843	<0.001	0.550	0.825	1 066
总 IgE	0.623	0.499 ~ 0.747	0.058	0.600	0.675	289.6

3 讨论

AR 是机体接触变应原后由 IgE 介导的鼻黏膜慢性炎症性疾病,伴有嗜酸性粒细胞的聚集。基于临床症状评分,AR 可分为轻度 AR 和中-重度 AR,但该方法不能客观评估疾病严重程度^[3,9]。B 细胞作为重要的免疫细胞,在气道炎症性疾病的发病机制中具有重要意义,且研究发现多种与 B 细胞相关的细胞因子在气道炎症性疾病中存在异常表达^[10-11]。然而,作为 B 细胞活化的关键分子 BAFF 在 AR 中表达是否存在异常,且其血清水平能否客观反应疾病严重程度有待探究。

先前研究表明,BAFF 可通过激活相应信号通路,进而发挥多种生物学功能,从而参与多种炎症性疾病和自身免疫性疾病的发生发展。Zhang 等^[12]的研究表明,BAFF 参与炎症性肠病的病理发生过程。同样地,在另一研究中发现,克罗恩病患者血清 BAFF 水平明显增加,且其水平能预测患者的治疗疗效^[13]。此外,在气道疾病研究中发现,哮喘患者外周血中 BAFF 表达明显升高,并与疾病严重程度相关,而在治疗后其水平明显减少,这一结果表明,BAFF 可以作为预测哮喘症状严重程度的生物标志物并监测治疗反应^[6,14-15]。上述研究结果提示 BAFF 在炎症性疾病发生发展中发挥了重要作用。AR 作为与哮喘具有相同的病理特征的气道变应性疾病,BAFF 在 AR 中是否具有同样的致炎作用目前尚不明确。我们的研究结果表明,AR 患者外周血中,血清 BAFF 表达水平明显高于对照组,并且我们发

现在中-重度 AR 患者中,血清 BAFF 水平增加更加显著。相关性结果分析表明,血清 BAFF 水平与总 IgE 水平、外周血嗜酸性粒细胞数目与比例以及 VAS 和 TNSS 呈显著正相关。既往研究证实,2 型炎症和嗜酸性炎症程度与 AR 患者疾病活动性高度相关^[16]。结合既往文献与我们的研究结果,我们推测 BAFF 作为 B 细胞活化的关键分子,较高水平的 BAFF 能够促进 B 细胞的活化聚集,进而使得 2 型细胞因子和 IgE 产生释放增加,而 IgE 的增加可引起嗜酸性粒细胞向组织中的迁移浸润,此外,局部组织炎症的加剧,亦可促进 BAFF 的分泌,最终形成正反馈环,加剧鼻黏膜中 2 型炎症与嗜酸性炎症程度的发生^[17]。因此,我们认为 BAFF 参与 AR 病理过程的发生发展,且其血清水平在区分 AR 严重程度方面具有良好的潜在应用价值。

综上所述,血清 BAFF 水平在 AR 患者血清中明显升高,且与疾病嗜酸性炎症程度和疾病严重程度显著相关。血清 BAFF 在区分 AR 疾病严重程度方面具有较好的能力,可作为预测疾病严重程度的生物标记物。

参考文献:

[1] Zhang Y, Lan F, Zhang L. Update on pathomechanisms and treatments in allergic rhinitis[J]. Allergy, 2022, 77(11): 3309 - 3319.

[2] Moon IJ, Kim DY, Rhee CS, et al. Role of angiogenic factors in airway remodeling in an allergic rhinitis murine model[J]. Allergy Asthma Immun, 2012, 4(1): 37 - 45.

[3] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组,中华医学会

耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015 年,天津)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 51(1): 6-24.

[4] Li J, Li Y. Autophagy is involved in allergic rhinitis by inducing airway remodeling[J]. Int Forum Allergy Rh, 2019, 9(11): 1346-1351.

[5] 孙雪芳,夏立军. BAFF 在嗜酸粒细胞及中性粒细胞为主型的伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎中发病机制的相关研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 33(2): 183-186.

[6] Jee H, Park Y, Choi B, et al. Increased B-cell activating factor (BAFF) level in sputum of the children with asthma[J]. J Allergy Clin Immun, 2009, 123(2): S73.

[7] 陈炜,王璐,谢斌,等. B 细胞活化因子在慢性鼻窦炎伴鼻息肉的诊断及分型中的应用价值[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2021, 35(10): 886-891.

[8] 孙燕,罗志强. 嗜酸性粒细胞与慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉的相关性研究进展[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2019, 25(1): 104-108.

[9] 葛欣宜,张迎宏,刘俊秀,等. 局部变应性鼻炎的研究进展[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2021, 27(1): 114-118.

[10] Kariyawasam HH, James LK. B cells and upper airway disease: allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis with nasal polyps evaluated[J]. Expert Rev Clin Immu, 2021, 17(5): 445-459.

[11] Castillo EF, Zheng HD, Yang XXO. Orchestration of epithelial-derived cytokines and innate immune cells in allergic airway inflammation[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2018, 39: 19-25.

[12] Zhang Y, Tao M, Chen C, et al. BAFF blockade attenuates DSS-induced chronic colitis via Inhibiting NLRP3 Inflammasome and NF-kappaB Activation[J]. Front Immunol, 2022, 13: 783254.

[13] Andreou NP, Legaki E, Dovrolis N, et al. B-cell activating factor (BAFF) expression is associated with Crohn's disease and can serve as a potential prognostic indicator of disease response to Infliximab treatment[J]. Digest Liver Dis, 2021, 53(5): 574-580.

[14] Alturaiki W, Mubarak A, Mir SA, et al. Plasma levels of BAFF and APRIL are elevated in patients with asthma in Saudi Arabia [J]. Saudi J Biol Sci, 2021, 28(12): 7455-7459.

[15] Kang JS, Yoon YD, Ahn JH, et al. B cell-activating factor is a novel diagnosis parameter for asthma [J]. Int Arch Allergy Imm, 2006, 141(2): 181-188.

[16] Piao CH, Fan Y, Nguyen TV, et al. PM(2.5) exacerbates oxidative stress and inflammatory response through the Nrf2/NF-kappaB signaling pathway in OVA-induced allergic rhinitis mouse model [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(15): 8173.

[17] 顾瑜蓉,李华斌. 变应性鼻炎的发病机制与精准治疗[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2019, 25(6): 578-584.

(收稿日期:2023-01-10)

本文引用格式:刘明宇,王凤君. 外周血 B 细胞活化因子水平对变应性鼻炎患者病情严重程度的预测价值[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2023, 29(3): 64-68. DOI: 10. 11798/j. issn. 1007-1520. 202323009

Cite this article as:LIU Mingyu, WANG Fengjun. Predictive value of peripheral blood B-cell activating factor level on the severity of disease in patients with allergic rhinitis [J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2023, 29(3): 64-68. DOI: 10. 11798/j. issn. 1007-1520. 202323009