

文章编号 1006-8147(2017)03-0259-04

论 著

慢性鼻窦炎患者中变应性因素的临床研究

林淑萍,代红磊,房宏伟,孙士铭

(天津医科大学总医院耳鼻咽喉头颈外科,天津 300052)

摘要 目的:探讨慢性鼻-鼻窦炎(CRS)的病因与变应性因素的关系。方法:选取97例CRS患者为试验组,并按照1997年海口标准进行分型(I型30例,II型32例,III型35例);20例鼻中隔偏曲患者为对照组。两组之间分别进行血清学指标检测,以SPSS20.0统计软件进行统计学分析。结果:(1)与对照组相比,外周血嗜酸性粒细胞、血清总IgE(TIgE)、血清特异性IgE(sIgE)在I型CRS患者中的表达差异无统计学意义($P>0.05$),在II、III型CRS患者中表达差异有统计学意义($P<0.05$);(2)97例CRS患者中变应原检测阳性结果53例;(3)67例II、III型CRS患者鼻息肉组织切片结果显示有52例为嗜酸性粒细胞浸润,其中III型患者居多。结论:CRS与变态反应有一定的相关性,抗过敏治疗可能预防或降低CRS的发生。

关键词 慢性鼻-鼻窦炎;鼻息肉;IgE;嗜酸性粒细胞;过敏原

中图分类号 R765.4⁺1

文献标志码 A

Clinical study of allergic factors in patients with chronic rhinosinusitis

LIN Shu-ping, DAI Hong-lei, FANG Hong-wei, SUN Shi-ming

(Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

Abstract **Objective:** To investigate the correlation between the etiology of chronic rhinosinusitis (CRS) and allergic factors.

Methods: Ninety-seven cases of patients with CRS as the experimental group were selected and classified by the Haikou standard in 1997 (type I 30 cases, type II 32 cases, type III 35 cases), 20 cases of patients with nasal septum deviation (except allergy history) as the control group, and related serology testing was performed. SPSS20.0 software was used to analyze the data. **Results:** (1) Compared with control group, the peripheral blood eosinophilia, serum total IgE, serum specific IgE expression in type I CRS were not significantly different ($P>0.05$), but expression in type II and III patients showed significant difference ($P<0.05$). (2) In 97 cases of patients with CRS, the positive detection of allergen was 53 cases. (3) In 67 cases of type II and III CRS, pathological results showed that there were 52 cases of eosinophilic infiltration, and the majority of patients were type III patients. **Conclusion:** CRS has certain correlation with allergic reaction and appropriate allergic treatment may prevent or reduce the occurrence of CRS.

Key words chronic rhinosinusitis; nasal polyps; IgE; eosinophils; allergen

慢性鼻-鼻窦炎(CRS)是鼻腔和鼻窦黏膜的慢性炎症性病变,通常为感染、变态反应和黏液纤毛传输功能障碍等多种因素作用的结果。近年来,随着研究的深入,变态反应性因素已经越来越受到众多研究学者的重视。根据相关文献统计,约10%~64%的CRS患者存在变应性因素,认为其导致的速发型变态反应是促发或加重疾病的重要因素。本文主要探讨I、II、III型CRS与变态反应的关系,为CRS的治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年10月-2015年10月就诊于天津医科大学总医院耳鼻喉科行鼻内镜下鼻窦手术治疗的97例CRS患者,其诊断符合当前临床诊疗指南中CRS的诊断标准^[1]。其中男62例,女35例,年龄18~83岁,平均44.5岁。参照1997年海

口会议制定的CRS临床分型评定标准^[2],I型30例(30.93%),II型32例(32.99%),III型35例(36.08%)。20例鼻中隔偏曲患者为对照组,其中男12例,女8例,年龄20~60岁,平均44岁。均符合入选标准:(1)年龄为18~83岁。(2)无嗜酸性粒细胞增多症、寄生虫病、血液病(IgE骨髓瘤等)。(3)无心、肺、脑、肝、肾等全身系统性疾病及肝炎、结核等传染性疾病。(4)患者入院前未接受过糖皮质激素、免疫抑制剂或抗过敏治疗。(5)近期无感染性疾病史。本研究符合医学伦理学原则,得到伦理委员会同意,病理材料的使用得到患者的知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 外周血嗜酸性粒细胞(EOS)检测 采集患者的静脉血5 mL。应用全血细胞自动分析仪(由天津医科大学总医院临床检验中心提供)进行全血细胞检测。外周血嗜酸性粒细胞绝对值 $>0.5 \times 10^9/L$ 或百分比 $>5.0\%$ 为阳性。

作者简介 林淑萍(1987-),女,硕士在读,研究方向:耳鼻咽喉科学;通信作者:孙士铭,E-mail:sun_shiming@163.com。

1.2.2 血清总 IgE 检测 采用美国贝克曼 IM MAGE-800 全自动免疫分析仪(天津医科大学总医院临床免疫化验室提供)对试验组和对照组患者血清样本进行血清总 IgE 检测。检测结果血清总 IgE>60 IU/L 为阳性。

1.2.3 过敏原特异性 IgE 抗体检测 应用过敏原特异性 IgE 抗体检测试剂盒(苏州浩欧博生物医药有限公司生产),采用 ELISA 快速试纸条技术检测血清中的过敏原特异性 IgE 抗体,将特异性 IgE 检验结果为 0.35~0.70 IU/mL 的定义为阳性,0.70~3.50 IU/mL 为中度阳性,3.50 IU/mL 以上为强阳性。阳性结果:过敏原区的颜色如果出现明显的蓝色,则判断为阳性;阴性结果:过敏原区的颜色如果为白色或极浅的颜色,则判断为阴性,参见图 1。

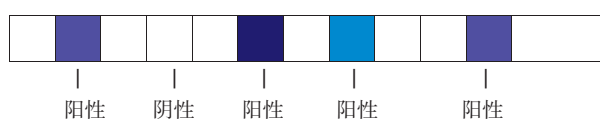


图1 测试条对比区域

Fig 1 Contrast areas in test strips

1.2.4 鼻息肉组织病理的观察 将 II 型、III 型 CRS 患者术后 67 例鼻息肉标本用 10%甲醛固定,石蜡包埋,每个石蜡块作连续切片,切片厚约 5 μ m,取 1 张进行 HE 染色,每张 HE 染色切片选 5 个高倍视野($\times 400$),采用光学显微镜(NIKON TE2000-U)(天

津医科大学总医院病理科提供)手工计数嗜酸性粒细胞、淋巴细胞、浆细胞、中性粒细胞和肥大细胞个数。组织病理学分型标准:(1)嗜酸性粒细胞浸润型:嗜酸性粒细胞计数大于 40/400 倍视野,而淋巴细胞数小于 40/400 倍视野;(2)淋巴细胞浸润型:淋巴细胞计数大于 40/400 倍视野;嗜酸性粒细胞计数少于 40/400 倍视野;(3)混合型:嗜酸性粒细胞计数大于 40/400 倍视野,同时淋巴细胞数大于 40/400 倍视野;(4)中性粒细胞浸润型:中性粒细胞计数大于 40/400 倍视野。

1.2.5 鼻部变应性症状 存在连续性喷嚏、鼻痒、流涕等变态反应性临床症状。

1.3 统计方法 采用 SPSS20.0 统计软件包对数据进行分析,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组外周血清学指标的对比 对照组与 I 型 CRS 患者外周血清学指标(嗜酸性粒细胞、总 IgE、特异性 IgE)阳性率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);分别与 II 型和 III 型 CRS 患者比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。II 型与 I 型患者特异性 IgE 强阳性率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);III 型和 II 型 CRS 患者比较,差异有统计学意义($P<0.05$)(表 1)。在 III 型病例中,15 例多次手术史患者中血清嗜酸性粒细胞、总 IgE、特异性 IgE 阳性者分别高达 11 例(73.33%)、9 例(60.00%)、12 例(80.00%)。

表1 两组外周血清学指标的阳性率比较(例)

Tab 1 The positive rate comparison of the peripheral serum markers between experimental group and control group(n)

组别	n	EOS 阳性	tIgE 阳性	sIgE 阳性	sIgE 强阳性	χ^2_a	P_a	χ^2_b	P_b	χ^2_c	P_c	χ^2_d	P_d
对照组	20	1	1	1	0								
I 型	30	5	4	7	3	0.369	0.424	0.231	0.630	1.792	0.181		
试验组 II 型	32	12	14	21	7	6.933	0.008	9.004	0.003	18.533	0.001	0.856	0.355
III 型	35	23	16	25	12	19.075	<0.001	9.879	0.002	22.532	<0.001	5.367	0.021

a、b、c 分别表示 CRS 各临床分型患者中血清嗜酸性粒细胞、总 IgE、特异性 IgE 阳性率与对照组相比较的 χ^2 值和 P 值,d 表示 II、III 型 CRS 患者中特异性 IgE 强阳性率分别与 I 型相比较的 χ^2 值和 P 值

2.2 变应原种类分布

2.2.1 各型 CRS 患者中变应原结果分布 97 例患者中变应原检测 53 例阳性,44 例阴性。各种变应原阳性率中,螨混合所占比例最高,见图 2。

2.2.2 各型 CRS 的变应原种类分布 I 型 CRS 患者中变应原阳性 7 例,II 型 21 例,III 型 25 例,各型变应原种类分布见图 3。

2.3 组织病理学观察 在所观察的 67 例 II、III 型 CRS 患者标本中,每一例标本均有不同程度的炎症细胞浸润,其中嗜酸性粒细胞浸润型 52 例,淋巴细胞浸润型 10 例,中性粒细胞浸润型 3 例,混合型 2 例。52 例嗜酸性粒细胞浸润型中,II 型 23 例,III 型 29 例;15 例多次手术史的鼻息肉标本中,有 12 例(80.00%)为嗜酸性粒细胞浸润型。

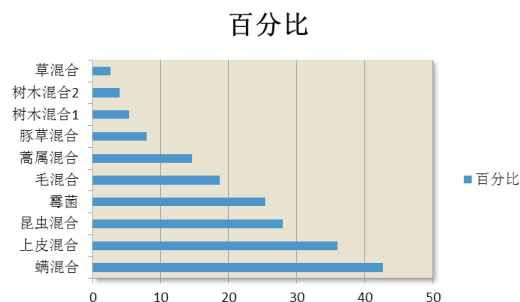


图2 CRS患者中变应原种类阳性率

Fig 2 Types of allergen positive rate in patients with CRS

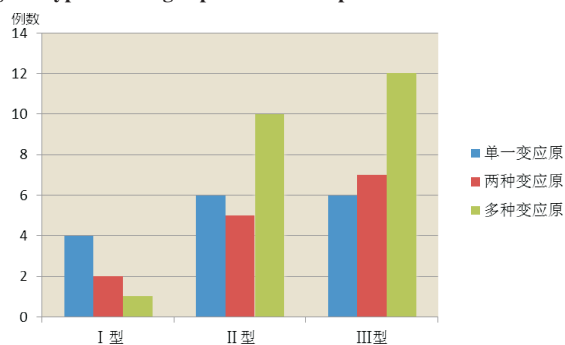
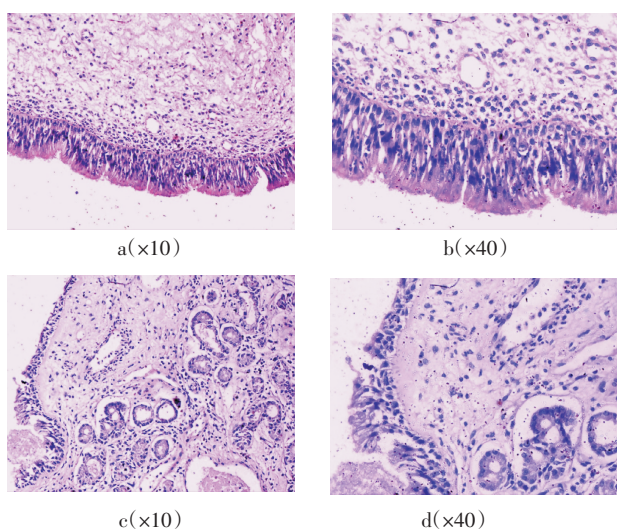


图3 不同分型变应原种类分布

Fig 3 Allergen species distribution in different types of patients with CRS



嗜酸性粒细胞分布 (a、b. III型鼻窦炎鼻息肉患者标本; c、d. II型鼻窦炎鼻息肉患者标本)

图4 鼻息肉病理图片(HE)

Fig 4 Pathological image of nasal polyps(HE)

3 讨论

CRS为一慢性疾病,其发病因素相对比较复杂,主要包括感染因素、变态反应因素、免疫学因素、鼻腔及鼻窦解剖学因素等其他综合性因素^[3]。目前CRS与变态反应的关系研究日益深入,其最基本的原理为抗原抗体反应激发多种炎症介质的释放,引起血管通透性增加,鼻腔鼻窦黏膜水肿,肿胀的

黏膜阻塞鼻窦窦口,从而导致窦口鼻道复合体引流不畅,分泌物潴留,细菌滋生繁殖,加重感染的进一步发生,最终导致CRS^[4]。鼻部变态反应是一种IgE介导的I型鼻黏膜慢性反应性疾病,特异性抗原导致机体产生特异性IgE抗体后,附着于递质细胞如肥大细胞、嗜酸粒细胞表面,致使机体处于致敏状态^[5]。当抗原再次入侵机体时,递质细胞释放组胺、白三烯、白细胞介素(IL)等生物活性递质,机体处于过敏状态,临床上表现为喷嚏、清涕、鼻塞、鼻痒等典型症状。

研究表明,嗜酸性粒细胞是慢性炎症尤其是变应性炎症发生和维持的重要细胞类型^[6]。正常情况下,嗜酸性粒细胞只有一小部分存在于血液循环中,但在变应体质的患者中,由于炎性介质、嗜酸性粒细胞趋化因子刺激,使得骨髓反应增强,外周血循环中嗜酸性粒细胞数量逐渐增高,而且活化也增强,向着局部的炎症组织迁移浸润,嗜酸细胞颗粒活化后释放特异性碱性蛋白,可以杀灭蠕虫和细菌的效应体,但同时也可造成明显的组织破坏;另外嗜酸性粒细胞释放多种炎性介质,并通过Th2途径参与炎症反应,自身释放的IL-3、IL-5以及粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子等加重炎症的程度、延长炎症的时间。因此血清嗜酸性粒细胞升高可以提示变应性疾病的可能。嗜酸性粒细胞浸润是鼻息肉的主要病理特征(90%以上鼻息肉内嗜酸性粒细胞浸润^[7])。国内研究表明,鼻息肉形成的基本病理改变是局部微环境控制的慢性炎症性肿块生成,EOS浸润和间质细胞水肿,病理机制是由于IgE介导的I型变态反应致肥大细胞脱颗粒,释放出炎性介质,趋化嗜酸性粒细胞等多种细胞因子至局部组织发挥致炎的作用。其炎症反应中主要以EOS浸润为主,EOS在鼻息肉中局部聚集活化、脱颗粒,释放碱性蛋白、EOS阳离子蛋白、氧自由基等细胞毒性物质,这些物质可能与鼻窦黏膜上皮损伤有关^[8]。Saitoh等^[9]利用细胞计数方法发现EOS的浸润与CRS患者上皮破坏和基膜增厚有关。有研究表明随着EOS浸润程度的增加,患者人群中变应原阳性及变应性因素史有增加趋势^[10]。1994年Newman等^[11]报道的98例CRS手术病例,发现累及多组鼻窦的病例中65%血清和组织中嗜酸细胞数明显增多,而单组鼻窦发病的只有7%的病例嗜酸细胞数增多。我们的研究表明,在II型、III型CRS患者中,外周血嗜酸性粒细胞阳性者分别占37.50%和65.71%,在I型CRS中所占的比例不高,为16.67%,而对复发性CRS患者,其所占比例可高达73.33%。67例鼻息肉组织中,嗜

酸性粒细胞浸润型高达 52 例(77.61%)。笔者体会,外周嗜酸性粒细胞升高或鼻息肉中有嗜酸性细胞浸润,对其进行抗过敏治疗,可能预防或降低 CRS 的发生,对复发性病例可能更有益处。

IgE 为亲细胞型抗体,正常人血清含量极低,为 10~100 U/mL,它可以和环境中的致敏物质(变应原)起反应,刺激机体产生、释放某些过量的化学物质(变态反应的介质),继而产生各种症状,过敏患者及寄生虫患者血清 IgE 含量显著高于正常人,陆汉强^[12]研究 83 例鼻息肉患者与 93 例正常人群血清中的总 IgE(TIgE)表达相比差异有统计学意义;王晓凤^[13]研究发现特异性 IgE 阳性患者无论是在内镜客观评分还是手术效果主观评价的生活质量评分均低于阴性患者,在 CRS 伴鼻息肉的患者中表现明显,而在单纯的 I 型 CRS 患者中影响较小。笔者的研究结果与上述学者们的的基本一致,可以认为血清 IgE 升高是过敏性疾病有力提示,其介导的变态反应参与了 CRS 的发生与发展,对疾病的严重程度及范围起到一定的影响。

变应原因素与慢性鼻-鼻窦炎的发病发展有关。体外过敏原筛查是目前常用的过敏原检测方法,其可以明确已知过敏原及其刺激强度,结合变应性疾病病史,对病情的综合评价、分析起重要作用。多组流行病学及临床调查报告显示,确诊为 CRS 患者中存在较高的变应原皮试阳性率,并且变应原中尘螨的阳性率较高^[14]。我们研究的各种变应原阳性率中,螨混合所占比例最高,Emanuel^[15]回顾了 190 例 CRS 患者,试验显示 159 例(84%)变应原阳性,31 例(16%)阴性;72%患者至少有一种变应原呈强阳性。这与我们的研究结果相一致,临床工作中应重视变应原因素在 CRS 发生发展中的作用,远离过敏原,加强防护措施。

从以上研究可以看出,对 CRS 患者进行:嗜酸性粒细胞、血清学总 IgE、特异性 IgE 及变应原检测都可以在某种程度上反映鼻窦炎与变态反应的相关性,尤其是反复多次手术的 CRS 鼻息肉患者,其与变态反应关系更为密切。我们体会,CRS 患者,应做好早期的防治工作,避免接触过敏原,加强抗炎、

抗变态反应的综合治疗,可能会预防或降低 CRS 发生发展,提高疾病的治愈率,降低其复发率。事实上 CRS 是一种非单一因素导致的疾病,目前在 CRS 的诊断治疗道路上,我们依然任重而道远。

参考文献:

- [1] 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. 慢性鼻-鼻窦炎诊断和治疗指南(2012 年,昆明)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2013,48(2):92
- [2] 刘争,王恒,陆翔,等. 慢性鼻-鼻窦炎海口标准有效性的主、客观评估[J]. 华中科技大学学报(医学版). 2007,36(5):681
- [3] Nikakhlagh S, Ghafourian -Boroujerdnia M, Saki N, et al. Immunologic factors in patients with chronic polypoid sinusitis[J]. Niger J Med, 2010,19(3):316
- [4] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 慢性鼻-鼻窦炎诊断和治疗指南(2008 年,南昌)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2009,44(1):6
- [5] 程雷. 变应性鼻炎的诊断和治疗[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2013,27(2):1
- [6] Jacobsen E A, Ochkur S I, Lee N A, et al. Eosinophils and asthma[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2007,7(1):18
- [7] 孔维佳. 耳鼻咽喉头颈外科学 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2008: 318-319
- [8] 李康,张志茂,杨静. 嗜酸性粒细胞在鼻息肉中的相关性研究[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2012,36(3):153
- [9] Saitoh T, Kusunoki T, Yao T, et al. Relationship between epithelial damage or basement membrane thickness and eosinophilic infiltration in nasal polyps with chronic rhinosinusitis[J]. Rhinology, 2009, 47(3):275
- [10] 刘亦青,李红,纪宏志,等. 165 例慢性鼻-鼻窦炎患者变应性相关临床资料分析[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2011,25(6):74
- [11] Newman L J, Platts-Mills T A, Phillips C D, et al. Chronic sinusitis. Relationship of computed tomographic findings to allergy, asthma, and eosinophilia[J]. JAMA, 1994,271(5):363
- [12] 陆汉强, 黄秋生, 朱习文. 慢性鼻窦炎和鼻息肉患者血清中总 IgE、ECP 表达及意义[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2010,31(21):3368
- [13] 王晓凤,周学军,苏炳泽,等. 慢性鼻-鼻窦炎患者特异性 IgE 水平与手术治疗效果的关系[J]. 广东医学, 2013,34(11):1703
- [14] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会鼻科组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 变应性鼻炎特异性免疫治疗专家共识[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011,46(12):976
- [15] Emanuel I A, Shah S B. Chronic rhinosinusitis:allergy and sinus computed tomography relationships[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2000,123(6):687

(2016-08-10 收稿)