

# 慢性鼻窦炎伴鼻息肉复发手术时临床及组织病理学特征变化

王文晴<sup>1</sup>, 张丹<sup>1</sup>, 朱梦迪<sup>2</sup>, 王路阳<sup>3</sup>, 杨培培<sup>1</sup>, 孙思思<sup>1</sup>, 张秋敏<sup>1</sup>, 周慧<sup>1</sup>

1. 苏州大学附属第一医院 耳鼻咽喉科, 江苏 苏州 215006

2. 苏州市市立医院 耳鼻咽喉科, 江苏 苏州 215006

3. 安徽医科大学第一附属医院 普外科, 安徽 合肥 230031

**摘要:** **目的** 探讨慢性鼻窦炎伴鼻息肉 (chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP) 患者初发和复发手术时临床及鼻息肉组织病理学特征的差异。 **方法** 回顾性分析 139 例 CRSwNP 患者的临床资料, 其中初发组 70 例, 复发组 69 例。根据伴或不伴嗜酸性鼻窦炎 (eosinophilic CRSwNP, ECRS)、支气管哮喘 (bronchial asthma, BA) 和变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 分别将初发组和复发组进一步分为不同的亚组。 **结果** 与初发组相比, 复发组鼻息肉组织中总炎性细胞计数和基底膜厚度降低 ( $P=0.04, P=0.016$ ), 中性粒细胞百分比、术后 3 个月未完全上皮化率和 1 年内 CRS 症状再现率升高 ( $P=0.047, 0.003, 0.019$ )。 ECRS 复发组外周血嗜酸性粒细胞 (Eos) 计数及组织总炎细胞计数低于 ECRS 初发组, 组织中性粒细胞百分比及腺体增生评分高于 ECRS 初发组 ( $P<0.05$ ); BA 复发组外周血 Eos 计数低于 BA 初发组 ( $P<0.05$ ); AR 复发组组织总炎细胞计数较 AR 初发组降低 ( $P<0.001$ ); BA+AR+ECRS 复发组外周血 Eos 计数及百分比低于 AS+AR+ECRS 初发组, 组织中 Eos 百分比及腺体增生评分高于初发组 ( $P<0.05$ ); 年长复发组基底膜厚度评分低于年长初发组。 **结论** 伴 BA 或 ECRS 的复发患者可出现一定程度的全身嗜酸性炎症负荷减轻, 局部嗜酸性炎症无变化。而同时伴有 BA、AR 和 ECRS 的复发患者局部嗜酸性炎症负荷增加, 组织重塑进一步恶化。该研究结果有可能为复发性鼻窦炎患者术后的个体化治疗提供依据。

**关键词:** 慢性鼻窦炎伴鼻息肉; 功能性鼻内窥镜手术; 复发; 炎症负荷; 组织重塑

中图分类号: R765.4

文献标志码: A

文章编号: 1673-3770(2025)01-0046-08

**引用格式:** 王文晴, 张丹, 朱梦迪, 等. 慢性鼻窦炎伴鼻息肉复发手术时临床及组织病理学特征变化[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2025, 39(1): 46-53. WANG Wenqing, ZHANG Dan, ZHU Mengdi, et al. Changes of clinical and histopathological characteristics in recurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2025, 39(1): 46-53.

## Changes of clinical and histopathological characteristics in recurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyps

WANG Wenqing<sup>1</sup>, ZHANG Dan<sup>1</sup>, ZHU Mengdi<sup>2</sup>, WANG Luyang<sup>3</sup>, YANG Peipei<sup>1</sup>, SUN Sisi<sup>2</sup>, ZHANG Qiumin<sup>1</sup>, ZHOU Hui<sup>1</sup>

1. Department of Otorhinolaryngology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, Jiangsu, China

2. Department of Otorhinolaryngology, Suzhou Municipal Hospital, Suzhou 215006, Jiangsu, China

3. General Surgery Department, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230031, Anhui, China

**Abstract: Objective** To investigate the differences in clinical and histopathological characteristics between the initial and recurrent operations for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP). **Methods** Retrospective analysis of clinical data from 139 patients with CRSwNP, including 70 in the initial group and 69 in the recurrent group. The initial and the recurrent groups were further divided into different subgroups based on the presence of eosinophilic chronic rhinosinusitis (ECRS), bronchial asthma (BA), and allergic rhinitis (AR). **Results** In the tissue of nasal polyps, the total inflammatory cell count and the thickness of the basement membrane were decreased ( $P=0.04, 0.016$ ), whereas the percentage of neutrophils, the incomplete epithelialization rate at 3 months after surgery, and the recurrence rate of CRS symptoms within 1 year were increased when comparing the recurrent group with the initial group ( $P=0.047, 0.003, 0.019$ ). The peripheral blood eosinophils (Eos) count and total inflammatory cell count in the ECRS recurrence group were both lower than those in the ECRS initial group, while the tissue neutrophil percentage and glandular hyperplasia score were both higher than those in the ECRS initial group ( $P<0.05$ ). The peripheral blood Eos count in the BA recurrent group was lower than that in the BA initial group ( $P<0.05$ ). The total inflammatory cell count in the AR recurrent group was

收稿日期: 2023-05-19

基金课题: 苏州市医疗卫生科技创新项目 (SKY2022140)

通信作者: 周慧. E-mail: zhouhui666f@163.com

lower than that in the AR initial group ( $P<0.001$ ). The peripheral blood Eos count and percentage in the BA+AR+ECRS recurrent group were lower than those in the BA+AR+ECRS initial group, while the tissue Eos percentage and glandular hyperplasia score were higher than those in the BA+AR+ECRS initial group ( $P<0.05$ ). Basement membrane thickness in the elderly recurrent group was lower than that in the elderly initial group. **Conclusion** Recurrent patients with BA or ECRS can experience a certain degree of reduction in systemic eosinophilic inflammatory load with no change in local eosinophilic inflammation, whereas recurrent patients with BA, AR, and ECRS, present an increased local eosinophilic inflammatory load and worse tissue remodeling. These research results may provide a basis for personalized treatment of patients with recurrent sinusitis after surgery.

**Key words:** Chronic sinusitis with nasal polyps; Functional nasal endoscopic surgery; Recurrence; Inflammatory load; Tissue remodeling

慢性鼻窦炎 (chronic rhinosinusitis, CRS) 是鼻窦黏膜的慢性炎症性疾病。慢性鼻窦炎伴鼻息肉 (chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP) 为 CRS 的重要分型, 根据鼻息肉组织中嗜酸性粒细胞 (eosinophil, Eos) 的浸润程度, 进一步分为嗜酸粒细胞性 CRSwNP (eosinophilic CRSwNP, eCRSwNP) 和非嗜酸粒细胞性 CRSwNP (non-eosinophilic CRSwNP, neCRSwNP)<sup>[1]</sup>, 近年来 eCRSwNP 的比例呈明显上升趋势<sup>[2-3]</sup>。

鼻用糖皮质激素结合鼻内镜手术是 CRSwNP 的重要治疗方式, 虽然部分患者达到了较好的疗效, 但仍有超过 20% 的患者需要再次手术, 且术后时间越长, 复发和再手术的比例越高<sup>[4]</sup>。研究指出合并支气管哮喘 (bronchial asthma, BA) 和变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 的 CRSwNP 具有更高的复发风险<sup>[5]</sup>, eCRSwNP 患者治疗后 2 年复发率甚至可高达 98.5%<sup>[6]</sup>。表型和病理类型不同, 整体的治疗策略亦不同<sup>[7]</sup>。因此, 易复发的 CRSwNP 患者个体化治疗方案的制订仍需聚焦于表型和病理类型的研究, 从而改善预后。目前尚不清楚不同类型的 CRSwNP 复发时外周血及组织病理学特征, 初发与复发患者尚缺乏随访数据比较。本研究采用回顾性队列研究的方式, 选取 2019 年 12 月至 2022 年 8 月的 CRSwNP 复发患者, 将同时期入院行初次手术的患者纳入初发组作为对比, 并进一步根据表型和病理类型分组研究, 希望可以为今后 CRSwNP 复发患者更精准的个体化治疗方案提供理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 患者一般情况和分组标准

回顾性分析 2019 年 12 月至 2022 年 8 月于苏州大学附属第一医院耳鼻咽喉头颈外科接受内镜鼻窦手术 (endoscopic sinus surgery, ESS) 的 139 例 CRSwNP 患者 (病例组) 的临床资料, 将既往仅有一次 ESS 手术史的 69 例患者纳入复发组 (男 52 例, 女 17 例), 复发手术年龄为 ( $47.80\pm 14.15$ ) 岁, 术后

定期复诊, 均为术后大于一年复发。将同时期初次行 ESS 手术的 70 例患者纳入初发组 (男 46 例, 女 24 例), 年龄 ( $41.64\pm 11.85$ ) 岁。CRSwNP 的诊断标准均符合中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南 (2018)<sup>[1]</sup> 和 2020 欧洲鼻窦炎和鼻息肉意见书<sup>[8]</sup>。鼻息肉组织中 Eos 计数超过 10 个/高倍镜视野 (high power field, HPF,  $\times 400$ ) 定义为嗜酸性鼻窦炎 (eosinophilic CRS, ECRS), 否则为非嗜酸性鼻窦炎 (non-eosinophilic CRS, NECRS)<sup>[8]</sup>。根据平均年龄、是否吸烟、是否伴发 BA、AR 和 ECRS, 将初发组和复发组进一步分为年轻 ( $<45$  岁)/年长 ( $\geq 45$ ) 初发组和复发组、吸烟/非吸烟初发组和复发组、BA/NBA 初发组和复发组、AR/NAR 初发组和复发组、BA+AR+ECRS/NBA+NAR+NECRS 初发组和复发组。

排除标准: 年龄  $<18$  周岁; 术前 1 个月内使用鼻用糖皮质激素; 术前 3 个月内使用口服糖皮质激素或抗生素; 鼻窦炎急性感染期; 后鼻孔息肉; 牙源性鼻窦炎; 囊性纤维化; 纤毛不动综合征; 严重的全身疾病; 术后一年内复发的 CRSwNP 患者。

### 1.2 资料收集

收集患者临床资料, 电话确认病例组是否为特异性体质 (合并 AR、BA、荨麻疹、湿疹、药物过敏史等)、高血压、糖尿病、吸烟史和恢复情况。AR 及 BA 的诊断根据既往病史记录和电话随访确认。查询病例组术前血常规报告单和健康对照组体检报告单, 记录外周血中总炎细胞计数和 Eos、中性粒细胞、淋巴细胞、嗜碱性粒细胞、单核细胞计数及百分比, 根据 Lund-Mackay 评分法对病例组鼻窦 CT 影像进行评分, 计算筛窦总分与上颌窦总分的比值 (E/M)。查询门诊病历及术后内镜图像资料, 记录术后 3 个月上皮化情况及 1 年内是否再次出现 CRS 症状。完全上皮化的标准: 黏膜薄且光滑, 与骨壁连接, 可清楚显示各部隆起情况, 窦口通畅。本研究所有检查和治疗均符合赫尔辛基宣言。

### 1.3 标本采集和组织病理学检查

术中取得鼻息肉组织经 4% 甲醛固定后, 由病

理科医生用苏木精-伊红(HE)染色制成病理切片。显微镜下随机选取10个非重叠的高倍镜视野进行研究,排除挤压伪影、严重炎症改变和脓肿区域,由2名研究人员在盲法下对Eos、中性粒细胞、淋巴细胞和浆细胞计数,并计算各个炎性细胞每HPF下的平均值和占总炎性细胞的百分比。若2人的计数结果差距不大,则取两者的平均值为最终计数结果;若相差较大,则重新计数取两者平均值。

为评估组织结构重塑特征,由病理科医生参照以往研究于400倍视野下观察明确各类组织细胞特征后,对固有层水肿、杯状细胞增生、鳞状上皮化生、间质纤维化及腺体增生程度进行评分:杯状细胞增生评分按杯状细胞占上皮细胞的百分比定量,记为分类变量(1分:0%~25%,2分:26%~50%,3分:51%~75%,4分:76%~100%);鳞状上皮化生、固有层水肿、间质纤维化及腺体增生评分记为分类变量(1分:无,2分:轻度,3分:中度,4分:重度)。使用Dmetrix数字病理切片扫描仪DMS-C-Pro(帝麦克斯医疗科技有限公司,中国苏州,40×0.25 μm/pix)扫描病理切片,经Dmetrix数字病理切片管理器软件阅片,并在400倍镜下用测微尺从基底膜外侧至

内侧测量基底膜厚度,取10个数据计算平均值,评分记为分类变量(1分:<5 μm,2分:5~10 μm,3分:11~15 μm和4分:>15 μm)<sup>[9-10]</sup>。

#### 1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0和GraphPad Prism 8进行统计分析。计数变量采用 $\chi^2$ 检验,以频数和百分率(%)表示。符合正态分布的计量资料采用独立样本 $t$ 检验来评估组间差异,以 $\bar{x}\pm s$ 表示;不符合正态分布则采用Mann-Whitney  $U$ 检验,用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 CRSwNP初发组与复发组一般临床特征

CRSwNP患者的人口学特征和临床特征见表1。共纳入139例CRSwNP患者,初发组70例,其中合并特异性疾病37例(AR 33例,哮喘13例),复发组69例,合并特异性疾病41例(AR 28例,哮喘18例)。初发组与复发组在年龄、吸烟、3个月内完全上皮化及1年内再次出现CRS症状的分布比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),其余比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

表1 CRSwNP初发组与复发组一般临床资料比较

Table 1 Comparison of general clinical data between the initial and recurrent group of CRSwNP

指标	初发组(70例)	复发组(69例)	$\chi^2/t/U$	$P$
性别				
男/例	46	52	1.555	0.212
年龄/岁	41.64±11.85	47.80±14.15	-2.781	0.006
BMI/(kg·m <sup>-2</sup> )	23.34±2.74	23.75±2.86	-0.867	0.388
变应性鼻炎/例	33	28	0.608	0.436
哮喘/例	13	18	1.133	0.287
特异性体质/例	37	41	0.608	0.436
高血压/例	8	15	2.675	0.102
糖尿病/例	2	2	<0.001	0.988
药物过敏/例	4	10	2.956	0.086
吸烟/例	12	22	4.087	0.043
鼻息肉单/双侧				
单侧/例	18	18	0.003	0.960
E/M	2.00(1.00,3.13)	2.00(1.625,2.67)	2 358.000	0.805
Lund-Mackay评分	13.50(9.00,20.25)	18.00(10.00,23.00)	2 062.500	0.136
3个月内完全上皮化/例	63	48	9.020	0.003
1年内再次出现CRS症状/例	9	20	5.475	0.019

### 2.2 CRSwNP初发组和复发组外周血比较

复发性与初发组无差异( $P>0.05$ ),见表2。

复发组外周血白细胞计数和各炎细胞计数及百

表2 CRSwNP初发组与复发组外周血比较

Table 2 Comparison of peripheral blood between the initial and recurrent group of CRSwNP

指标	初发组(70例)	复发组(69例)	$t/U$	$P$
B-WBC计数/(10 <sup>9</sup> ·L <sup>-1</sup> )	6.51(5.39,7.66)	6.47(5.55,7.80)	2354.500	0.799
B-Lyc计数/(10 <sup>9</sup> ·L <sup>-1</sup> )	1.97(1.62,2.33)	1.87(1.60,2.18)	2 205.000	0.376
B-Mon计数/(10 <sup>9</sup> ·L <sup>-1</sup> )	0.40(0.31,0.47)	0.41(0.30,0.51)	2 507.000	0.698

续表

指标	初发组 (70 例)	复发组 (69 例)	t/U	P
B-Neu 计数/(10 <sup>9</sup> ·L <sup>-1</sup> )	3.73 (2.80, 4.75)	3.87 (3.12, 4.70)	22 591.500	0.457
B-Eos 计数/(10 <sup>9</sup> ·L <sup>-1</sup> )	0.19 (0.09, 0.40)	0.18 (0.07, 0.35)	2 235.500	0.449
B-Baso 计数/(10 <sup>9</sup> ·L <sup>-1</sup> )	0.03 (0.02, 0.04)	0.03 (0.02, 0.04)	2 406.000	0.969
B-Lyc 百分比/%	30.20 (25.88, 36.60)	29.40 (24.7, 35.05)	2 220.000	0.411
B-Mon 百分比/%	5.75 (4.90, 7.03)	6.10 (4.95, 7.35)	2 548.500	0.574
B-Neu 百分比/%	57.87±9.09	59.98±1.13	-1.347	0.180
B-Eos 百分比/%	3.20 (1.38, 5.78)	2.80 (1.15, 5.65)	2 251.000	0.490
B-Baso 百分比/%	0.50 (0.30, 0.63)	0.50 (0.40, 0.60)	2 488.500	0.754

### 2.3 CRSwNP 初发手术与复发手术时组织病理学比较

鼻息肉组织切片每 HPF 下总炎性细胞计数、淋巴细胞计数及中性粒细胞百分比高于初发组 ( $P <$

0.05), 其余炎细胞计数及百分比均无明显变化。基底膜厚度评分在复发组中降低 ( $P = 0.016$ ), 其余无差异 ( $P > 0.05$ ) (表 3、图 1)。

表 3 CRSwNP 初发组与复发组组织病理学比较

Table 3 Comparison of histopathology between the initial and recurrent group of CRSwNP

指标	初发组 (70 例)	复发组 (69 例)	t/U	P
T-WBC 计数/个	170.49±41.74	151.57±34.29	2.918	0.004
T-Lyc 计数/个	68.00 (45.75, 101.25)	50.00 (25.00, 86.50)	1 867.500	0.021
T-Neu 计数/个	5.00 (3.00, 7.00)	5.00 (3.00, 12.00)	2 123.000	0.215
T-Eos 计数/个	37.00 (5.00, 65.75)	20.00 (6.50, 75.50)	2 358.000	0.810
T-浆细胞计数/个	35.00 (23.75, 53.75)	34.00 (15.5, 59.00)	2 237.000	0.453
T-Lyc 百分比/%	41.13 (28.74, 58.26)	38.76 (18.37, 53.35)	2 064.000	0.139
T-Neu 百分比/%	2.73 (1.65, 4.88)	3.75 (1.99, 6.78)	1 942.500	0.047
T-Eos 百分比/%	20.65 (3.44, 41.18)	10.53 (3.83, 54.63)	2 354.500	0.799
T-浆细胞百分比/%	22.72 (15.90, 29.65)	23.33 (12.18, 35.98)	2 357.000	0.807
固有层水肿评分/分	2.00 (1.75, 3.00)	3.00 (2.00, 3.00)	2 041.500	0.102
基底膜厚度评分/分	2.00 (2.00, 3.00)	2.00 (2.00, 3.00)	1 877.500	0.016
杯状细胞增生评分/分	2.00 (1.00, 3.00)	2.00 (1.00, 2.50)	2 090.000	0.149
鳞状上皮化生评分/分	1.00 (1.00, 1.00)	1.00 (1.00, 2.00)	2 192.500	0.226
间质纤维化评分/分	3.00 (2.00, 3.00)	3.00 (2.00, 3.00)	2 276.500	0.539
腺体增生评分/分	2.00 (1.00, 3.00)	2.00 (1.00, 3.00)	2 404.000	0.961

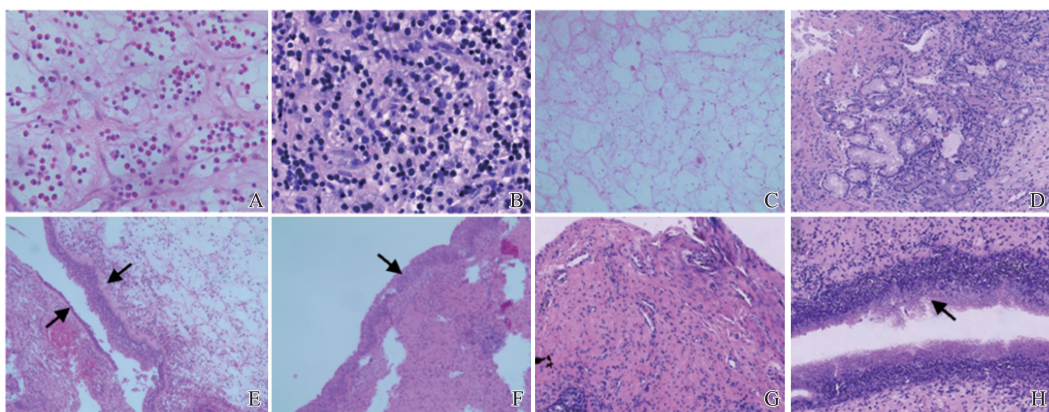


图 1 组织病理学特征相关图像

A: 嗜酸性慢性鼻窦炎; B: 非嗜酸性慢性鼻窦炎; C: 固有层水肿; D: 腺体增生; E: 基底膜增厚; F: 鳞状上皮化生; G: 间质纤维化; H: 杯状细胞增生

Figure 1 Images related to histopathological features

A: Eosinophilic chronic rhinosinusitis; B: Non-eosinophilic chronic rhinosinusitis; C: Edema of the lamina propria; D: Glandular hyperplasia; E: Thickening of the basement membrane; F: Squamous metaplasia; G: Interstitial fibrosis; H: Goblet cell hyperplasia

## 2.4 初发组与复发组亚分组比较

### 2.4.1 ECRS 初发组和 ECRS 复发组比较

初发组 43 例 (61.40%) 为 ECRS, 复发组 46 例 (66.60%) 为 ECRS, 两组在一般临床资料比较中仅年龄存在差异 ( $t = -2.272, P = 0.026$ )。ECRS 复发组中组织总炎细胞计数和淋巴细胞计数、外周血中 Eos 计数及杯状细胞评分低于初发组, 组织中中性粒细胞百分比及腺体增生评分高于初发组 ( $P < 0.05$ ) (表 4)。

### 2.4.2 BA 初发组和 BA 复发组比较

BA 复发组 (18 例, 26.1%) 组织中浆细胞计数和外周血 Eos 计数低于 BA 初发组 (14 例, 20%), 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); NBA 复发组组织中总炎细胞计数和基底膜厚度评分低于 NBA 初发组, 组织中中性粒细胞百分比高于 NBA 初发组 ( $P < 0.05$ ) (表 4)。

### 2.4.3 AR 初发组和 AR 复发组比较

AR 复发组 (28 例, 40.6%) 外周血总炎细胞水

平较 AR 初发组 (33 例, 47.1%) 无变化, 组织总炎细胞计数较初发组降低 ( $t = 2.553, P = 0.013$ ); NAR 复发组组织中中性粒细胞计数及百分比较高于 NAR 初发组 ( $P < 0.05$ ) (表 4)。

### 2.4.4 BA+AR+ECRS 初发组与 BA+AR+ECRS 复发组比较

BA+AR+ECRS 复发组 (12 例, 17.4%) 外周血 Eos 计数、组织中浆细胞计数及百分比和组织中淋巴细胞计数低于初发组 (12 例, 17.1%), 组织中 Eos 百分比及腺体增生评分高于初发组 ( $P < 0.05$ ) (表 4)。

### 2.4.5 其他亚组比较

年轻亚组中, 复发组组织中总炎细胞计数低于初发组 ( $t = 2.133, P = 0.036$ ); 年长亚组中, 复发组基底膜厚度评分低于初发组, 固有层水肿评分高于初发组 ( $P < 0.05$ )。吸烟亚组中, 初发组与复发组未见明显差异; 不吸烟亚组中, 复发组组织中总炎细胞计数及淋巴细胞计数低于初发组 ( $P < 0.05$ ) (表 4)。

表 4 CRSwNP 初发组与复发组各亚分组比较

Table 4 Comparison of peripheral blood and histopathology among different subgroups

分组	T-WBC 计数/个	T-Neu 百分比/%	T-Eos 百分比/%	B-Eos 计数/个	B-Eos 百分比/%
<b>ECRS</b>					
初发组	175.51±38.03	4.42(2.49, 5.52)	37.11(27.44, 54.66)	0.32(0.17, 0.58)	5.10(3.00, 8.75)
复发组	146.57±32.77	3.95(2.26, 6.74)	37.17(11.76, 65.06)	0.22(0.15, 0.36)	3.45(2.33, 6.33)
<i>t/H</i>	3.85	1269.00	917.00	727.50	760.50
<i>P</i>	<0.001	0.022	0.554	0.032	0.061
<b>SAR</b>					
初发组	171.67±42.63	2.70(1.76, 5.83)	33.17(5.76, 49.64)	0.37(0.14, 0.6)	5.4(3.0, 9.0)
复发组	146.75±31.61	3.65(1.65, 6.50)	36.07(6.70, 64.60)	0.25(0.17, 0.41)	4.25(2.4, 6.9)
<i>t/H</i>	2.55	480.00	503.00	352.00	375.00
<i>P</i>	0.013	0.794	0.553	0.111	0.210
<b>BA</b>					
初发组	172.57±50.98	3.07(1.72, 6.18)	34.74±21.74	0.59±0.45	8.19±6.42
复发组	152.72±32.35	3.65(1.77, 5.26)	47.34±32.16	0.32±0.17	4.98±2.84
<i>t/H</i>	1.34	122.00	-1.32	2.18	1.90
<i>P</i>	0.189	0.896	0.196	0.044	0.067
<b>BA+AR+ECRS</b>					
初发组	180.33±47.53	3.08(1.71, 5.94)	39.89±18.42	0.68±0.43	9.33±6.21
复发组	151.67±36.41	3.32(1.42, 4.19)	59.72±26.88	0.34±0.20	5.43±3.08
<i>t/H</i>	1.66	65.00	-2.11	2.49	1.95
<i>P</i>	0.111	0.713	0.047	0.021	0.064

## 3 讨论

CRSwNP 具有发病机制复杂、炎症转归时间长、复发风险高、治疗难度大等特点<sup>[11]</sup>。研究显示伴发 BA、AR 和 ECRS 均是 CRSwNP 术后复发的高危因素<sup>[12-14]</sup>。流行病学调查显示多数 CRSwNP 患者伴发以上单个或多个高危因素<sup>[8]</sup>。为了获得更

精准的研究结果, 根据不同的高危因素将病例组分为不同的亚组, 分析其临床特征差异及复发相关预警因素, 旨在为高复发风险的患者个性化治疗方案的制定提供理论依据。

本研究发现复发组外周血 Eos 水平与初发组无差异, 这与相关研究结果<sup>[15-16]</sup>相似。但在 ECRS、BA 和 BA+AR+ECRS 亚组分析中, 发现外周血 Eos

水平较初发组下降,提示此类患者全身嗜酸性炎症负荷减轻。既往研究指出糖皮质激素可显著减少组织 Eos 浸润<sup>[17]</sup>,合并 ECRS、BA,尤其是 BA+AR+ECRS 的患者通常存在鼻用、口服、吸入糖皮质激素的广泛应用,加上 ESS 术后鼻息肉中 Eos 数量下降<sup>[15]</sup>,这些都可能致外周血 Eos 水平降低。初发组和复发组在组织 Eos 计数上虽未见统计学差异,但在 BA+AR+ECRS 亚组分析中,我们发现复发组组织 Eos 水平较初发明显升高,在手术及规范药物治疗后仍然存在黏膜病理进一步恶化的趋势,可能与该类患者诊疗困难、预后较差有关。既往研究发现术前外周血 Eos 百分比>2.5%、组织 Eos 计数>55 个/HPF 和 Eos 占总炎性细胞百分比>27% 均能有效预测术后鼻息肉复发<sup>[18]</sup>,并且 EOS 数目或比例越高,复发率越高<sup>[6]</sup>。本研究中,无论初发组还是复发组,BA+AR+ECRS 亚组存在上述复发预警的比例均高于其他亚组,提示此类患者复发的可能性更大,复发的 BA+AR+ECRS 患者更应高度重视。Tajudeen 等<sup>[19]</sup>发现组织 Eos 计数>20 个/HPF 的 CRSwNP 患者在术后 1、3 和 6 个月的口服糖皮质激素需求量显著高于组织低或无 Eos 浸润的 CRSwNP 患者。本研究中,组织 Eos 计数>20 个/HPF 的 AR、BA、ECRS 和 BA+AR+ECRS 患者占各自亚组总数的比例分别为 63.9%、75.0%、80.9% 和 91.7%,复发组与初发组差别不明显。因此,此类患者,尤其是 BA+AR+ECRS 患者在术后可能更需要间断口服糖皮质激素,以期达到更好的治疗效果。

Poposki 等<sup>[20]</sup>指出 eCRSwNP 组织中中性粒细胞高水平与疾病的严重程度及复发密切相关。本研究发现 ECRS 复发组中性粒细胞百分比较初发组升高,可能存在嗜酸性粒细胞-中性粒细胞混合的炎症。因此,复发的 eCRSwNP 患者可能需要在鼻用激素抗嗜酸性粒细胞炎症的同时,适当增加大环内酯类抗生素的应用以减轻中性粒细胞浸润,新的治疗策略仍在不断探索中<sup>[21-22]</sup>。

组织重塑是慢性损伤和/或炎症导致气道壁结构和功能持续改变的结果,主要体现在组织基底膜增厚、杯状细胞增生、腺体增生等方面<sup>[23]</sup>。研究表明,CRSwNP 中基底膜增厚与组织 Eos 水平升高之间存在正相关<sup>[15-16,23]</sup>。本研究发现复发组基底膜厚度评分较初发组降低,但在 BA、AR、ECRS 亚组分析中未见改善,验证了这些伴发疾病与组织重塑、预后不良相关。朱真真等<sup>[15]</sup>和 Brescia 等<sup>[16]</sup>发现经过手术及药物治疗后黏膜状态大都有一定程度改善。但在 BA+AR+ECRS 复发组中腺体增生程度增

加,可能预示着更差的黏膜状态,其机制及后果有待进一步探索。eCRSwNP、BA 和 AR 均是难治性鼻窦炎的易感因素,为更大程度地减轻炎症负荷,难治性鼻炎的手术需要更加扩大化<sup>[24]</sup>。当药物和手术治疗仍不能取得较好疗效时,生物制剂为临床难以控制的严重 CRSwNP 提供了新的思路并取得了一定成果<sup>[25]</sup>。

本研究发现,年轻亚组较年长亚组复发时鼻黏膜病理变化更显著。Morse 等<sup>[26]</sup>研究发现老年 CRS 患者具有特征性的中性粒细胞性促炎反应,可能对糖皮质激素治疗反应较差。Christensen 等<sup>[27]</sup>指出吸烟与 CRS 的患病率及复发率相关。因此,老年及吸烟人群在诊疗过程中应予以高度重视。

我们在术后随访中发现复发组术腔上皮化速度迟于初发组,且术后 1 年内更容易再次出现 CRS 症状。这种差异在 BA+AR+ECRS 复发患者中更为显著,一方面可能由于既往手术造成局部瘢痕组织及骨质增生,重要解剖结构破坏甚至缺失,导致上皮化迟迟不能完成<sup>[28]</sup>;另一方面,该亚组合并众多复发危险因素,并且存在持续的组织高 Eos 浸润,导致新生上皮仍有较长时间处于炎症状态<sup>[29]</sup>。有研究发现用鼻腔黏膜瓣覆盖裸露骨面可减轻新骨形成及黏膜瘢痕,并显著降低额窦口狭窄率<sup>[30]</sup>,这给需要行扩大手术的难治性鼻窦炎患者上皮再生提供了较好的策略。在临床实践中,尽早发现术后不良事件并及时采取干预措施,有利于疾病控制并降低再复发率。但目前关于 CRSwNP 术后个性化随访方案的报道较少,有待进一步探索。周兵等<sup>[4]</sup>提到 CRSwNP 患者可于术后 2 周、1、3、6 个月及 1 年进行随访,之后的随访时间间隔根据患者症状及内镜实际情况决定。另有研究提示术后持续 3 个月的治疗和随访对疾病控制至关重要,对于鼻内镜检查结果为持续炎症表现的患者,通常需要 6 个月或更长时间的药物治疗及密切随访<sup>[31]</sup>。合并 BA+AR+ECRS 的复发患者术后可能需要增加随访密度,延长随访时间。

本研究存在一定的局限性。首先,由于回顾性的研究设计,临床资料收集不全导致样本量相对较小,且在单一中心展开,未来的研究应纳入多中心、更大的样本量,使研究结果更客观可靠。其次,未来应增加内在型的研究,加大基础研究投入,延长随访时间。

## 4 结 论

综上所述,伴哮喘或 eCRSwNP 复发患者可出现一定程度的全身嗜酸性炎症负荷减轻,局部嗜酸

性炎症无变化,而复合感染的复发患者呈现出局部嗜酸性炎症负荷增加,组织重塑进一步恶化,此类复发患者往往预后不佳,建议尝试更彻底的手术方式和更先进的生物制剂的应用。对 CRSwNP 患者复发病程中组织病理和临床特征动态变化的研究将有助于复发性难治性鼻窦炎患者的个体化治疗方案的制订。

## 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. 中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 54(2): 81-100. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2019.02.001  
 Subspecialty Group of Rhinology, Editorial Board of Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery; Subspecialty Group of Rhinology, Society of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of chronic sinusitis (2018) [J]. The Chinese Journal of Otolaryngology Head and Neck Surgery, 2019, 54(2): 81-100. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2019.02.001
- [2] Wang WQ, Gao YL, Zhu ZZ, et al. Changes in the clinical and histological characteristics of Chinese chronic rhinosinusitis with nasal polyps over 11 years[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2019, 9(2): 149-157. doi: 10.1002/alr.22234
- [3] Zhu MD, Gao XH, Zhu Z, et al. The roles of nasal nitric oxide in diagnosis and endotypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. J Otolaryngol Head Neck Surg, 2020, 49(1): 68. doi: 10.1186/s40463-020-00465-y
- [4] 周兵, 张罗. 不断改进内镜鼻窦外科技术提高慢性鼻窦炎伴鼻息肉的疗效[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2021, 56(1): 7-10. doi: 10.3760/cma.j.cn115330-20200217-00094  
 ZHOU Bing, ZHANG Luo. Continuously improving the endoscopic sinus surgery so as to enhance the therapeutic effects of chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2021, 56(1): 7-10. doi: 10.3760/cma.j.cn115330-20200217-00094
- [5] Smith KA, Orlandi RR, Oakley G, et al. Long-term revision rates for endoscopic sinus surgery [J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2019, 9(4): 402-408. doi: 10.1002/alr.22264
- [6] 李静, 施心怡, 杨瑶, 等. 慢性鼻窦炎的临床病理与预后关系的探讨[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2021, 35(10): 914-919. doi: 10.13201/j.issn.2096-7993.2021.10.011  
 LI Jing, SHI Xinyi, YANG Yao, et al. The relationship between clinical pathology and prognosis of chronic rhinosinusitis [J]. Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2021, 35(10): 914-919. doi: 10.13201/j.issn.2096-7993.2021.10.011
- [7] 杨玉成, 张玥. 慢性鼻窦炎伴鼻息肉的整体评估与个体化精准治疗[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 57(2): 217-221. doi: 10.3760/cma.j.cn115330-20210707-00435  
 YANG Yucheng, ZHANG Yue. The holistic assessment and individualized precision therapy for chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2022, 57(2): 217-221. doi: 10.3760/cma.j.cn115330-20210707-00435
- [8] Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020 [J]. Rhinology, 2020, 58(Suppl S29): 1-464. doi: 10.4193/Rhin20.600
- [9] Jiang WX, Cao PP, Li ZY, et al. A retrospective study of changes of histopathology of nasal polyps in adult Chinese in central China [J]. Rhinology, 2019, 57(4): 261-267. doi: 10.4193/Rhin18.070
- [10] Brescia G, Alessandrini L, Zanotti C, et al. Histopathological and hematological changes in recurrent nasal polyposis [J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2019, 9(7): 813-820. doi: 10.1002/alr.22314
- [11] Bartier S, Coste A, Béquignon E. Biotherapy and treatment of adult primary chronic rhinosinusitis with nasal polyps; cellular and molecular bases [J]. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis, 2021, 138(5): 355-362. doi: 10.1016/j.anorl.2020.12.002
- [12] Wang XY, Meng YF, Lou HF, et al. Blood eosinophil count combined with asthma history could predict chronic rhinosinusitis with nasal polyp recurrence [J]. Acta Otolaryngol, 2021, 141(3): 279-285. doi: 10.1080/00016489.2020.1844288
- [13] Yu JQ, Xian M, Piao YS, et al. Changes in clinical and histological characteristics of nasal polyps in Northern China over the past 2-3 decades [J]. Int Arch Allergy Immunol, 2021, 182(7): 615-624. doi: 10.1159/000513312
- [14] Sella GCP, Tamashiro E, Sella JA, et al. Asthma is the dominant factor for recurrence in chronic rhinosinusitis [J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2020, 8(1): 302-309. doi: 10.1016/j.jaip.2019.08.007
- [15] 朱真真, 王威清, 陈玉洁, 等. 慢性鼻窦炎伴鼻息肉复发手术时的组织病理学及外周血特征变化 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2021, 56(3): 249-255. doi: 10.3760/cma.j.cn115330-20200628-00532  
 ZHU Zhenzhen, WANG Weiqing, CHEN Yujie, et al. Changes of histopathological and hematological characteristics in recurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2021, 56(3): 249-255. doi: 10.3760/

- cma.j.cn115330-20200628-00532
- [16] Brescia G, Parrino D, Zanotti C, et al. Blood eosinophil and basophil values before and after surgery for eosinophilic-type sinonasal polyps[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2018, 32(3): 194-201. doi: 10.1177/1945892418768590
- [17] Cataldo Russomando A, Steinberg D, Gati I, et al. Sinonasal stent coated with sustained-release varnish of mometasone furoate inhibits pro-inflammatory cytokine release from macrophages: an in vitro study[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(3): 1015. doi: 10.3390/pharmaceutics15031015
- [18] 王宠舒, 郭翠莲, 刘争. 内在型对慢性鼻窦炎患者临床结局的影响[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 57(5): 644-648. doi: 10.3760/cma.j.cn115330-20210509-00262  
WANG Chongshu, GUO Cuilian, LIU Zheng. The effect of endotypes on the prognosis of patients with chronic rhinosinusitis[J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2022, 57(5): 644-648. doi: 10.3760/cma.j.cn115330-20210509-00262
- [19] Tajudeen BA, Ganti A, Kuhar HN, et al. The presence of eosinophil aggregates correlates with increased postoperative prednisone requirement [J]. *Laryngoscope*, 2019, 129(4): 794-799. doi: 10.1002/lary.27693
- [20] Poposki JA, Klingler AI, Stevens WW, et al. Elevation of activated neutrophils in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 149(5): 1666-1674. doi: 10.1016/j.jaci.2021.11.023
- [21] 谷钰, 万鑫, 肖自安. 中性粒细胞和嗜酸性粒细胞在慢性鼻窦炎中的相互影响及临床治疗思考[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2022, 36(3): 56-63. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.513  
GU Yu, WAN Xin, XIAO Zian. The interaction between neutrophils and eosinophils in chronic rhinosinusitis and the implications on treatment options[J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2022, 36(3): 56-63. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.513
- [22] Zeng M, Wang H, Liao B, et al. Clinical and biological markers predict the efficacy of glucocorticoid- and macrolide-based postoperative therapy in patients with chronic rhinosinusitis[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2021, 35(5): 596-606. doi: 10.1177/1945892420982236
- [23] Siddiqui S, Bachert C, Bjermer L, et al. Eosinophils and tissue remodeling: relevance to airway disease[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2023. doi: 10.1016/j.jaci.2023.06.005
- [24] 熊攀辉, 沈暘, 杨玉成. 基于表型和内在型的慢性鼻窦炎诊治进展[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2022, 36(3): 15-19. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.034  
XIONG Panhui, SHEN Yang, YANG Yucheng. Advancements in the diagnosis and treatment of chronic sinusitis based on phenotypes and endotypes[J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2022, 36(3): 15-19. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.034
- [25] 王成硕, 张罗. 生物制剂治疗慢性鼻窦炎伴鼻息肉[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2023, 58(3): 193-199. doi: 10.3760/cma.j.cn115330-20220831-00532  
WANG Chengshuo, ZHANG Luo. Biologics treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2023, 58(3): 193-199. doi: 10.3760/cma.j.cn115330-20220831-00532
- [26] Morse JC, Li P, Ely KA, et al. Chronic rhinosinusitis in elderly patients is associated with an exaggerated neutrophilic proinflammatory response to pathogenic bacteria[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143(3): 990-1002.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2018.10.056
- [27] Christensen DN, Franks ZG, McCrary HC, et al. A systematic review of the association between cigarette smoke exposure and chronic rhinosinusitis [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2018, 158(5): 801-816. doi: 10.1177/0194599818757697
- [28] 陈世琴, 卫平存, 胡云龙, 等. 糖皮质激素三种不同鼻用法对鼻内镜术后黏膜转归的影响[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2022, 36(3): 195-201. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2020.477  
CHEN Shiqin, WEI Pingcun, HU Yunlong, et al. Effects of three different nasal uses of glucocorticoid on mucosal outcome after endoscopic sinus surgery [J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2022, 36(3): 195-201. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2020.477
- [29] Wu J, Lai YY, Wang KH, et al. Therapeutic potential of recombinant human basic fibroblast growth factor on postoperative patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *Clin Otolaryngol*, 2023, 48(2): 294-304. doi: 10.1111/coa.13955
- [30] 叶婷, 李骋, 张晓晴, 等. 鼻腔黏膜瓣在额窦磨削手术中的应用[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 57(8): 915-922. doi: 10.3760/cma.j.cn115330-20211215-00797  
YE Ting, LI Cheng, ZHANG Xiaoqing, et al. The application of nasal mucosal flaps in frontal drill out procedures [J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2022, 57(8): 915-922. doi: 10.3760/cma.j.cn115330-20211215-00797
- [31] Cui YM, Wang KH, Shi JB, et al. Endotyping difficult-to-treat chronic rhinosinusitis with nasal polyps by structured histopathology [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2023, 184(10): 1036-1046. doi: 10.1159/000530864