

# 抗 IL-4R $\alpha$ 单克隆抗体与鼻内镜手术治疗嗜酸性粒细胞型慢性鼻窦炎伴鼻息肉的疗效分析

陈兴雪, 张广玲, 武天义, 王卫卫, 孙占伟, 李世超, 王广科  
郑州大学人民医院/河南省人民医院 耳鼻咽喉头颈外科, 河南 郑州 450003

**摘要:**目的 比较分析抗 IL-4R $\alpha$  单克隆抗体、鼻内镜手术(endoscopic sinus surgery, ESS)治疗嗜酸性粒细胞型慢性鼻窦炎伴鼻息肉(eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps, ECRSwNP)的短期疗效。方法 21例双侧 ECRSwNP 患者分别接受 ESS 治疗(手术组)、单克隆抗体治疗(单抗组)及鼻用糖皮质激素(对照组)治疗。观察各组在治疗后 1、3、6 个月各项主观及客观评分基线的差异,评价两种治疗方式的治疗效果。结果 单抗组和手术组治疗后 6 个月鼻内镜评分(nasal polyps score, NPS)、鼻腔鼻窦结局测试 22 条(sino-nasal outcome test-22, SNOT-22)评分、SNOT-22 鼻塞评分、嗅觉评分、Lund-Mackay 评分与基线对比,差异均具有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ )。治疗后 6 个月单抗组和手术组间 NPS 评分( $P=0.02$ )差异具有统计学意义,SNOT-22 评分( $P=0.57$ )、鼻塞评分( $P=0.94$ )、嗅觉评分( $P=0.11$ )及 Lund-Mackay 评分( $P=0.08$ )差异无统计学意义。单抗组和手术组哮喘患者 FEV1%( $P=0.04$ )、FEV1/FVC( $P=0.01$ )治疗前后差异有统计学意义,两组间差异无统计学意义( $P=0.25, P=0.74$ )。三组患者嗜酸性粒细胞计数( $F=1.73, P=0.21$ )及嗜酸性粒细胞百分比( $F=0.03, P=0.87$ )治疗前后变化差异无统计学意义,三组间差异无统计学意义( $P=0.18, P=0.07$ )。结论 抗 IL-4R $\alpha$  单克隆抗体和鼻内镜手术均可显著改善 ECRSwNP 患者鼻部症状、嗅觉水平以及肺功能,缩小鼻窦炎病变范围,提高患者生活质量。抗 IL-4R $\alpha$  单克隆抗体患者的嗅觉改善更明显,ESS 患者的息肉负担减少、鼻部症状改善更显著。

**关键词:**抗 IL-4R $\alpha$  单克隆抗体;鼻内镜手术;嗜酸性粒细胞型慢性鼻窦炎伴鼻息肉;糖皮质激素

**中图分类号:**R765.9 **文献标志码:**A **文章编号:**1673-3770(2024)04-0043-12

**引用格式:**陈兴雪,张广玲,武天义,等. 抗 IL-4R $\alpha$  单克隆抗体与鼻内镜手术治疗嗜酸性粒细胞型慢性鼻窦炎伴鼻息肉的疗效分析[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报,2024, 38(4):43-54. CHEN Xingxue, ZHANG Guangling, WU Tianyi, et al. Analysis of anti-IL-4R $\alpha$  monoclonal antibody and endoscopic sinus surgery in the treatment of eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2024, 38(4):43-54.

## Analysis of anti-IL-4R $\alpha$ monoclonal antibody and endoscopic sinus surgery in the treatment of eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps

CHEN Xingxue, ZHANG Guangling, WU Tianyi, WANG Weiwei, SUN Zhanwei, LI Shichao, WANG Guangke

Department of Otorhinolaryngology & Head and Neck Surgery, Zhengzhou University People's Hospital, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, Henan, China

**Abstract: Objective** To observe and analyse the short-term efficacy of anti-IL-4R $\alpha$  monoclonal antibody and endoscopic sinus surgery (ESS) in the treatment of eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps (ECRSwNP). **Methods** Twenty-one patients diagnosed with bilateral ECRSwNP were treated with endoscopic sinus surgery (surgery group), anti-IL-4R $\alpha$  monoclonal antibody (monoclonal antibody group) and intranasal corticosteroids (control group) respectively. To observe the difference in subjective and objective scores after treatment at 1 month, 3 months and 6 months compared with baseline, to evaluate the therapeutic effect of the two interventions, and then the efficacy of each group was compared to analyse whether there were differences. **Results** Nasal polyp scores (NPS), sino-nasal outcome test-22 (SNOT-22) score, SNOT-22 nasal obstruction score and olfactory score, and Lund-Mackay score at 6 months post-treatment in monoclonal antibody group and surgery group were compared with the baseline data before treatment. The differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). There was a statistically significant difference in NPS( $P=0.02$ ), and no significant difference in SNOT-22( $P=0.57$ ), nasal obstruction score( $P=0.94$ ), olfactory score( $P=0.11$ ) and Lund-Mackay score ( $P=0.08$ ) between monoclonal antibody group and surgery group. There were statistically significant differences in FEV1% ( $P=0.04$ ) and FEV1/FVC% ( $P=0.01$ ) in monoclonal antibody group and surgery group before and after treat-

收稿日期:2024-02-23

基金课题:河南省 2022 年科技发展计划(222102310203)

通信作者:王广科. E-mail:13598895398@163.com

ment in patients with comorbid asthma, but there was no significant difference between the two groups ( $P=0.25$ ,  $P=0.74$ ). There was no statistically significant difference in changes in eosinophil count ( $F=1.73$ ,  $P=0.21$ ) and eosinophil percentage ( $F=0.03$ ,  $P=0.87$ ) before and after treatment among the three groups. The differences between the three were not significant ( $P=0.18$ ,  $P=0.07$ ). **Conclusion** Both anti-IL-4R $\alpha$  monoclonal antibodies and endoscopic sinus surgery can not only significantly improve nasal symptoms, olfactory levels, and lung function in patients with ECRSwNP, but also reduce the extent of sinusitis lesions and improve patients' quality of life. Olfactory improvement in anti-IL-4R $\alpha$  monoclonal antibody patients was more significant than in ESS patients, while polyp burden and nasal symptoms were significantly improved in ESS patients.

**Key words:** Anti-IL-4R $\alpha$  monoclonal antibody; Endoscopic sinus surgery; Eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps; Glucocorticoid

慢性鼻窦炎 (chronic sinusitis, CRS) 是鼻腔鼻窦黏膜的慢性炎症性疾病, 病程超过 3 个月, 分为慢性鼻窦炎不伴鼻息肉 (chronic rhinosinusitis without nasal polyps, CRSsNP) 和慢性鼻窦炎伴鼻息肉 (chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP) 两种类型<sup>[1]</sup>。嗜酸性粒细胞型慢性鼻窦炎伴鼻息肉 (eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps, ECRSwNP) 是 CRSwNP 中的重要亚型<sup>[2]</sup>, 其在亚洲人群中占 CRSwNP 的 20%~60%, 中国人群中这一比率约为 20%<sup>[3]</sup>。由于存在嗜酸性漂移的情况, ECRSwNP 在 CRSwNP 中的占比逐年升高<sup>[4]</sup>。ECRSwNP 典型表现为鼻塞、嗅觉减退甚至丧失, 会对患者生活质量产生严重不良影响, 且常同时合并一些 2 型辅助性 T 细胞 (type 2 helper T cell, Th2) 细胞因子介导的上下气道变态反应性疾病<sup>[5]</sup>, 如过敏性鼻炎、哮喘等, 长期规范的药物治疗反应性较差, 进行鼻内镜手术 (endoscopic sinus surgery, ESS) 后远期复发率较高, 且反复的修正性手术会增加严重并发症的风险, 如鼻出血、鼻腔粘连、眶内及颅内并发症等<sup>[6-7]</sup>, 给临床治疗带来了挑战性。

随着这一问题的出现, 针对这类人群新的治疗方法——生物制剂应运而生。生物制剂已经在多种自身免疫性疾病的治疗方面得到认可<sup>[8-10]</sup>, 并主要应用于以 2 型炎症为主导 CRSwNP 领域<sup>[11]</sup>。目前国外已经完成了多种生物制剂的 III 期临床试验<sup>[12-16]</sup>, 研究证实所有药物对鼻息肉大小、鼻塞及嗅觉均有显著改善, 但改善的速度和程度不同。国内也有多个新型国产产品进入临床研究, 其中靶向 IL-4R $\alpha$  的单克隆抗体康诺亚 CM310 II 期临床研究证实其用于治疗 CRSwNP 具有显著的有效性和安全性, 短期内鼻息肉明显缩小, 鼻部症状明显改善<sup>[17-18]</sup>, 目前其 III 期临床研究正在开展<sup>[19]</sup>。抗 IL-4R $\alpha$  单克隆抗体主要通过特异性结合 IL-4R $\alpha$  链, 抑制导致嗜酸性粒细胞炎症的 IL-4 和 IL-13 信号传导<sup>[20]</sup>, 从而阻断 2 型炎症过程。

既往研究证实 ESS 和生物制剂均可以改善

CRSwNP 患者的鼻部症状, 提高患者生活质量<sup>[21-22]</sup>。然而, 由于此类研究的回顾性及匹配对照性质, 参与研究的两组在基线数据上存在一定差异, 且随访的时间点未能统一, 仍需通过更多的研究来进一步分析验证。基于此, 本研究选取 CRSwNP 中的亚型 ECRSwNP 群体为研究对象, 旨在分析抗 IL-4R $\alpha$  单克隆抗体与手术方式治疗 ECRSwNP 的疗效差异。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本研究为前瞻性研究, 纳入在 2022 年 10 月至 2023 年 11 月期间就诊于河南省人民医院耳鼻咽喉头颈外科且诊断为 ECRSwNP 的 21 例患者为研究对象, 分别行 ESS 治疗 (手术组)、单克隆抗体皮下注射治疗 (单抗组) 及鼻用糖皮质激素 (intranasal corticosteroids, INCS) 治疗 (对照组), 其中 10 例为手术组, 5 例为单抗药物治疗组, 6 例为对照组。所有患者均在门诊就诊, 仔细采集病史, 符合纳入排除标准。在接受治疗前所有患者均了解各组治疗方案, 自愿参加并签署知情同意书。本研究通过河南省人民医院伦理委员会批准 (批件号: 2022-146-02)。

研究纳入标准: ① 18~75 岁, 性别不限。② 符合《中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南 (2018)》<sup>[1]</sup> 诊断标准的双侧 CRSwNP, 经治疗前病理证实为鼻息肉, 组织中嗜酸性粒细胞计数  $>55$  个/HPF<sup>[6]</sup>, 且外周血嗜酸性粒细胞百分比  $>3.05\%$ <sup>[18]</sup>。③ 鼻内镜评分 (nasal polyps score, NPS) 至少为 5 分, 每侧鼻腔的评分至少为 2 分。④ 合并哮喘者近 4 周无急性发作, 症状控制稳定。排除标准: ① 既往接受过其他单克隆抗体或生物制剂治疗。② 急性鼻窦炎、上呼吸道感染、真菌性鼻窦炎、鼻腔鼻窦肿瘤。③ 伴随全身控制不佳的严重疾病或慢性病, 如心脑血管疾病、糖尿病、自身免疫性疾病、梅毒螺旋体感染、活动性肝炎、恶性肿瘤。④ 患者不愿意接受长期随访研究。

NPS 评分标准: 无息肉为 0 分; 中鼻道小息肉未超过中鼻甲下缘为 1 分; 息肉至中鼻甲下缘为 2 分;

息肉至下鼻甲下缘,或评分为 2 伴有中鼻甲内侧的大息肉为 3 分;息肉完全或接近完全堵塞鼻腔下部,到达鼻底时为 4 分。单侧 NPS 最高 4 分,总分最高 8 分。鼻腔鼻窦结局测试 22 条 (sino-nasal outcome test-22, SNOT-22) 评分标准包括 22 项主观症状及对生活质量影响的评分,每个症状分 6 个级别(无、很轻、轻度、中度、重度、极重度困扰)分别对应 0~5 分,总分 0~110 分,且列出最困扰的 5 项症状。鼻窦 CT Lund-Mackay 评分标准:①鼻窦(上颌窦、前组筛窦、后组筛窦、额窦、蝶窦):0=无异常,1=部分浑浊,2=全部浑浊。②窦口鼻道复合体:0=无阻塞,2=阻塞。每侧 0~12 分,总分 0~24 分。

### 1.2 方法

在 0° 鼻内镜下对息肉大小进行 NPS 评分,行鼻窦 CT 影像学检查(冠位+轴位)并进行 Lund-Mackay 评分、SNOT-22 评分,综合判断患者的鼻息肉大小、鼻窦炎病变范围及症状严重程度。三组患者在治疗期间均规律且充分行 INCS 背景治疗(1 喷/次,双侧鼻孔早晚各一次),医生可根据后期随访时患者病情需要选择增加或减少鼻部或 OCS 用量以及其他药物用量。手术组患者接受双侧全组功能性鼻内镜鼻窦手术,由同一名高年资主任医师主刀完成,并在术后 1、3、6 个月返院复查。抗 IL-4R $\alpha$  单克隆抗体药物由康诺亚生物医药科技(成都)有限公司提供,每 2 周皮下注射 300 mg (腹部,四分区法),规律注射 6 个月。

研究主要指标:治疗后 6 个月各组患者 NPS 评分及 SNOT-22 评分改善情况的差异。研究次要指

标:①各组患者治疗后 6 个月 Lund-Mackay、SNOT-22 中嗅觉评分及鼻塞评分改善情况。②各组患者治疗后 6 个月外周嗜酸性粒细胞 (eosinophil, Eos)、嗜酸性粒细胞百分比 (eosinophil percent, Eos%) 改善情况。③合并哮喘患者,治疗后 6 个月第一秒呼气容积百分比 (forced expiratory volume percent in one second, FEV1%)、第一秒用力呼气容积/用力肺活量 (forced expiratory volume in one second /forced vital capacity, FEV1/FVC) 改善情况。

### 1.3 统计学处理

应用 SPSS 26.0 软件。计量数据选用  $\bar{x}\pm s$  描述性度量。分类变量采用 Fisher 确切概率法进行比较,如性别、是否合并哮喘、手术史。基线数据采用单因素方差分析进行描述,满足正态性及球形性假定的重复测量数据采用重复测量方差分析比较 4 次随访(基线,治疗后 1、3、6 个月)的数据,不符合球形性假定的数据采用多元方差分析表示。检验水准  $\alpha=0.05$ 。相对改善指数 (relative improvement index, RMI) 被定义为较基线变化的百分比<sup>[22]</sup>,以解释基线差异。

## 2 结果

### 2.1 基线患者特征和人口统计学资料

如表 1 所示,各组患者年龄、性别、身高、体质量及各项基线评分,差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。对照组合并哮喘患者只有 1 例,因此仅对单抗组和手术组哮喘患者进行对比分析。

表 1 基线一般资料数据  
Table 1 Baseline profile data

临床资料	单抗组	手术组	对照组	$F/\chi^2$	$P$
性别				0.40	0.93
男/例	3	7	4		
女/例	2	3	2		
年龄/岁	51.60±10.09	51.10±15.18	41.33±14.42	1.08	0.36
身高/cm	170.20±7.82	173.00±7.96	165.00±9.74	1.68	0.22
体质量/kg	68.00±12.31	69.00±9.53	70.00±16.60	0.04	0.97
哮喘/例				4.62	0.13
有	4	3	1		
无	1	7	5		
手术史/例				2.79	0.31
有	3	2	3		
无	2	8	3		
NPS 评分/分	5.80±0.45	5.70±0.82	5.50±0.84	0.23	0.80
SNOT-22 评分/分	48.60±10.60	47.90±3.96	46.33±10.84	0.12	0.89
SNOT-22 鼻塞评分/分	4.00±0.71	4.30±0.82	3.83±0.75	0.72	0.50
SNOT-22 嗅觉评分/分	4.40±0.55	4.50±0.71	4.67±0.52	0.26	0.77

续表

临床资料	单抗组	手术组	对照组	$F/\chi^2$	$P$
Lund-Mackay 评分/分	22.60±2.19	22.00±1.89	21.17±2.56	0.62	0.55
外周血 Eos%/%	8.95±3.00	7.62±3.97	6.17±3.08	0.34	0.72
外周血 Eos 计数/( $\times 10^9 L^{-1}$ )	0.56±0.23	0.45±0.24	0.43±0.30	0.19	0.83
FEV1%(哮喘患者)/%	73.73±14.29	78.87±13.84		0.23	0.65
FEV1/FVC%(哮喘患者)/%	83.60±11.99	82.23±8.67		0.03	0.87

### 2.2 NPS 评分及鼻内镜结果比较

三组 NPS 评分如表 2 所示,单抗组基线时 NPS 为(5.80±0.45)分,治疗后 1、3、6 个月分别较基线变化-16%、-41%、-62%;手术组患者基线 NPS 评分为(5.70±0.82)分,治疗后 1、3、6 个月分别较基线变化-100%、-100%、-88%;对照组基线 NPS 为(5.50±0.84)分,治疗后 1、3、6 个月分别较基线变化为 0、0、6%。三组患者 NPS 评分组间( $F=93.96, P<0.001$ )、时间( $F=92.18, P<0.001$ )、交互效应( $F=111.53, P<0.001$ )均有统计学意义,进一步两两比较分析结果显示,手术组与对照组在治疗后 1、3、6 个月 NPS 评分差异均具有统计学意义( $P$  均  $<0.001$ );单抗组与对照组在治疗后 3、6 个月 NPS 评

分差异具有统计学意义( $P$  均  $<0.001$ );手术组与单抗组在治疗后 1、3、6 个月 NPS 评分差异具有统计学意义( $P<0.001; P<0.001; P=0.02$ )。

患者鼻内镜结果如图 1 所示,单抗组在治疗后 1 个月可见息肉缩小至中鼻道内,嗅区息肉有缩小;治疗后 3 个月息肉进一步缩小,嗅区和中鼻道可见小息肉;治疗后 6 个月嗅裂区息肉消失,仅在中鼻道内见少量息肉残留。手术组在治疗后 1 个月术区可见炎性囊泡增生;治疗后 3 个月炎症减轻,少许痂皮附着;治疗后 6 个月术腔恢复好,结构清晰,局部黏膜光滑,未见息肉生长。对照组治疗后 1 个月息肉增大至下鼻甲下缘,治疗后 3 个月息肉接近鼻腔下部,治疗后 6 个月息肉进一步增大,脱垂至鼻咽部。

表 2 NPS 评分比较结果

Table 2 The comparison results of NPS scores

时间	单抗组			手术组			对照组		
	NPS 评分/分	RMI/%	$P$	NPS 评分/分	RMI/%	$P$	NPS 评分/分	RMI/%	$P$
治疗前	5.80±0.45			5.70±0.82			5.50±0.84		
治疗后 1 个月 <sup>①②</sup>	4.89±0.45	-16	0.040	0	-100	$<0.001$	5.50±0.84	0	1.00
治疗后 3 个月 <sup>①②③</sup>	3.40±0.55	-41	$<0.001$	0	-100	$<0.001$	5.50±0.84	0	1.00
治疗后 6 个月 <sup>①②③</sup>	2.20±0.45	-62	$<0.001$	0.70±0.16	-88	$<0.001$	5.83±1.33	6	0.99

注:①同一时间点手术组和单抗组差异具有统计学意义;②同一时间点手术组和对照组差异具有统计学意义;③同一时间点单抗组和对照组差异具有统计学意义。

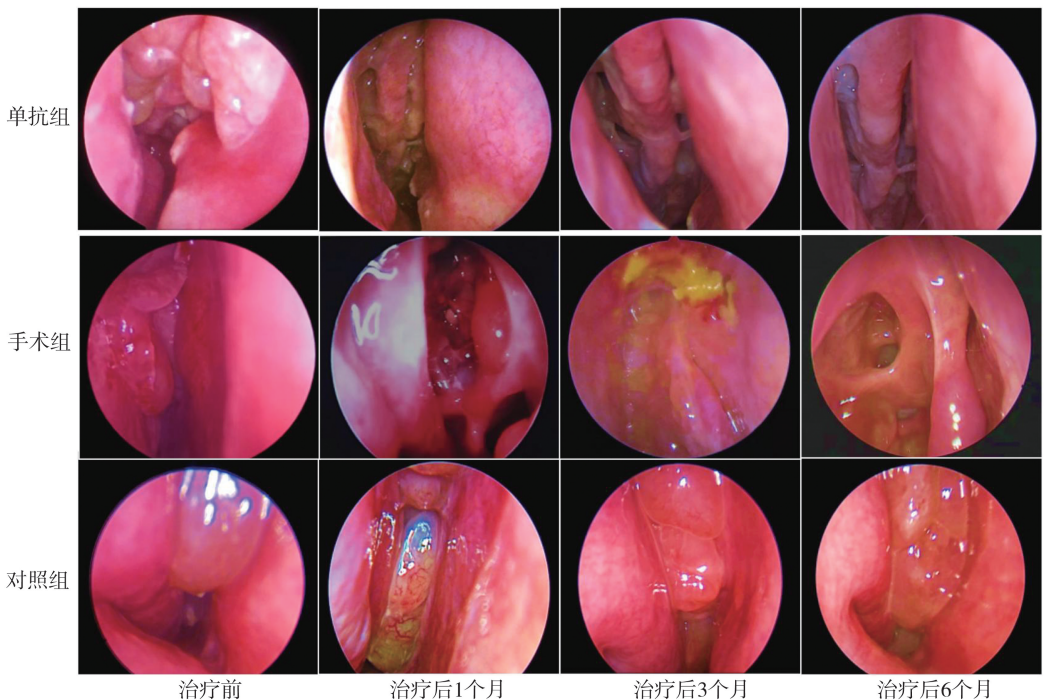


图 1 鼻内镜结果

Figure 1 The result of sinus endoscopy

### 2.3 SNOT-22 评分及 SNOT-22 中嗅觉及鼻塞评分比较

#### 2.3.1 SNOT-22 评分比较

三组 SNOT-22 评分结果,见表 3。单抗组基线 SNOT-22 评分为(48.60±10.60)分,治疗后 1、3、6 个月分别较基线变化-23%、-43%、-56%;手术组患者基线 NPS 评分为(47.90±3.96)分,治疗后 1、3、6 个月分别较基线变化-41%、-52%、-65%;对照组基线 NPS 为(46.33±10.84)分,相应的较基线变化分别为 0.4%、0.7%、6%。三组患者

SNOT-22 评分在组间( $F = 12.31, P < 0.001$ )、时间( $F = 70.93, P < 0.001$ )、交互效应( $F = 23.48, P < 0.001$ )中差异均有统计学意义。两两比较结果显示,单抗组与对照组在治疗后 3、6 个月 SNOT-22 评分改善差异具有统计学意义( $P = 0.003, P = 0.01$ ),手术组与对照组在术后 1、3、6 个月的 SNOT-22 评分改善比较差异具有统计学意义(均  $P < 0.001$ ),手术组与单抗组在 1、3、6 个月 SNOT-22 评分改善差异均无统计学意义( $P = 0.22; P = 0.70; P = 0.57$ )。

表 3 SNOT-22 评分比较结果

Table 3 The comparison results of SNOT-22 scores

时间	单抗组			手术组			对照组		
	SNOT-22 评分/分	RMI/%	P	SNOT-22 评分/分	RMI/%	P	SNOT-22 评分/分	RMI/%	P
治疗前	48.60±10.60			47.90±3.96			46.33±10.84		
治疗后 1 个月 <sup>①</sup>	37.60±10.19	-23	<0.001	28.40±8.48	-41	<0.001	46.50±8.94	0.4	1.00
治疗后 3 个月 <sup>①②</sup>	27.60±3.65	-43	<0.001	23.40±7.23	-52	<0.001	46.00±10.33	0.7	1.00
治疗后 6 个月 <sup>①②</sup>	21.20±6.83	-56	<0.001	16.80±4.98	-65	<0.001	49.00±8.92	6	0.98

注:①同一时间点手术组和对照组差异具有统计学意义;②同一时间点单抗组和对照组差异具有统计学意义。

#### 2.3.2 SNOT-22 鼻塞评分比较

对 SNOT-22 评分表里的鼻塞评分进行单独分析(表 4),单抗组治疗后 1、3、6 个月较基线改善分别为 25%、50%、60%,手术组治疗后 1、3、6 个月较基线改善 21%、53%、77%,对照组治疗后 1、3、6 个月较基线变化 0.4%、0,手术组整体改善率高于单抗组。三组患者 SNOT-22 鼻塞评分组间( $F = 4.40, P = 0.03$ )、时间( $F = 35.87, P < 0.001$ )、交互效应( $F = 5.94, P < 0.001$ )均有统计学意义,进一步

两两比较分析结果显示,治疗后 6 个月手术组、单抗组分别与对照组相比,差异具有统计学意义( $P = 0.001, P = 0.01$ ),手术组与单抗组相比,差异无统计学意义( $P = 0.94$ )。三组在治疗后 3、6 个月的 SNOT-22 鼻塞评分结果差异具有统计学意义( $F = 6.18, P = 0.01; F = 23.13, P < 0.001$ ),而治疗后 1 个月 SNOT-22 鼻塞评分结果差异无统计学意义( $F = 1.86, P = 0.18$ )。

表 4 SNOT-22 鼻塞评分比较结果

Table 4 The comparison results of SNOT-22 nasal obstruction scores

治疗前	单抗组			手术组			对照组		
	SNOT-22 鼻塞评分/分	RMI/%	P	SNOT-22 鼻塞评分/分	RMI/%	P	SNOT-22 鼻塞评分/分	RMI/%	P
基线	4.00±0.71			4.30±0.82			3.83±0.75		
治疗后 1 个月	3.00±0.71	-25	0.22	3.40±0.70	-21	0.06	3.83±0.75	0	1.00
治疗后 3 个月 <sup>①②</sup>	2.00±1.00	-50	0.004	2.00±0.82b	-53	<0.001	3.67±1.21	-4	1.00
治疗后 6 个月 <sup>①②</sup>	1.60±0.90	-60	<0.001	1.00±0.67b	-77	<0.001	3.83±0.98	0	1.00

注:①同一时间点手术组和对照组差异具有统计学意义;②同一时间点单抗组和对照组差异具有统计学意义。

#### 2.3.3 SNOT-22 嗅觉评分比较

对 SNOT-22 评分表中的嗅觉评分进行单独分析(表 5),手术组术后 6 个月嗅觉平均得分为(3.00±0.82)分,较基线改善 33%;单抗组治疗后 6 个月嗅觉评分为(1.60±0.89)分,较基线改善 64%,对照组治疗后 6 个月嗅觉评分较基线无明显变化。三组患者 SNOT-22 嗅觉评分组间( $F = 7.03, P = 0.01$ )、时间( $F = 22.52, P < 0.001$ )、交互

效应( $F = 9.94, P < 0.001$ )均有统计学意义,进一步两两比较分析结果显示,治疗后 1 个月时三组间嗅觉评分差异不显著( $F = 3.06, P = 0.07$ ),治疗后 3、6 个月组间差异有统计学意义( $F = 6.45, P = 0.01; F = 10.62, P < 0.001$ ),治疗 6 个月时嗅觉评分的两两组间比较结果显示,手术组、单抗组较对照组的差异均具有统计学意义( $P = 0.02, P = 0.001$ ),单抗组与手术组差异无统计学意义( $P = 0.11$ )。

表 5 SNOT-22 嗅觉评分比较结果  
Table 5 The comparison results of SNOT-22 olfactory scores

时间	单抗组			手术组			对照组		
	SNOT-22 嗅觉评分/分	RMI/%	P	SNOT-22 嗅觉评分/分	RMI/%	P	SNOT-22 嗅觉评分/分	RMI/%	P
治疗前	4.40±0.55			4.50±0.71			4.67±0.52		
治疗后 1 个月	3.40±0.55	-23	0.03	3.90±1.10	-13	0.01	4.67±0.52	0	1.00
治疗后 3 个月 <sup>①②</sup>	2.80±1.30	-36	<0.001	3.40±0.70	-24	<0.001	4.67±0.82	0	1.00
治疗后 6 个月 <sup>①②</sup>	1.60±0.89	-64	<0.001	3.00±0.82	-33	<0.001	4.67±0.52	0	0.99

注:①同一时间点手术组和对照组差异具有统计学意义;②同一时间点单抗组和对照组差异具有统计学意义。

### 2.4 Lund-Mackay 评分及 CT 影像学比较

为避免频繁鼻窦 CT 检查对患者身体的影响,仅在基线及 6 个月时行鼻窦 CT 检查并加以评估,结果见表 6。手术组 6 个月时 Lund-Mackay 评分(4.60±1.51)分,较基线改善 79%;单抗组基线时为(21.80±2.28)分,治疗后 6 个月时降至(7.40±2.79)分,改善 66%;对照组 6 个月时 CT 评分较基线增加 8.60%。三组患者 Lund-Mackay 评分组间( $F = 12.31, P < 0.001$ )、时间( $F = 70.93, P < 0.001$ )、交互效应( $F = 23.48, P < 0.001$ )均有统计学意义。治疗后 6 个月手术组、单抗组 Lund-Mackay 评分与对照组相

比差异均有统计学意义( $P$  均<0.001),而手术组和单抗组 Lund-Mackay 评分之间的差异无统计学意义( $P = 0.08$ )。

CT 结果如图 2 所示,在基线时三组患者均表现为双侧全组鼻窦炎,且病变以筛窦、上颌窦为主,尤其中线区域堵塞严重,中下鼻甲黏膜增厚。治疗后 6 个月单抗组鼻窦内阻塞性炎症明显减轻,窦口通畅,嗅区息肉样变阴影消失,达到了药物性切除的效果;手术组鼻窦引流通畅,窦口开放良好,上颌窦内少许黏膜增厚;对照组鼻窦内炎症较基线明显加重,尤其筛窦、嗅区软组织影面积增大,上颌窦口有堵塞。

表 6 Lund-Mackay 评分比较结果  
Table 6 The comparison results of Lund-Mackay scores

时间	单抗组			手术组			对照组		
	Lund-Mackay 评分/分	RMI/%	P	Lund-Mackay 评分/分	RMI/%	P	Lund-Mackay 评分/分	RMI/%	P
治疗前	21.80±2.28			22.00±1.89			21.17±2.56		
治疗后 6 个月 <sup>①②</sup>	7.40±2.79	-67	<0.001	4.60±1.51	-79	<0.001	23.00±1.26	8.60	0.46

注:①同一时间点手术组和对照组差异具有统计学意义;②同一时间点单抗组和对照组差异具有统计学意义。

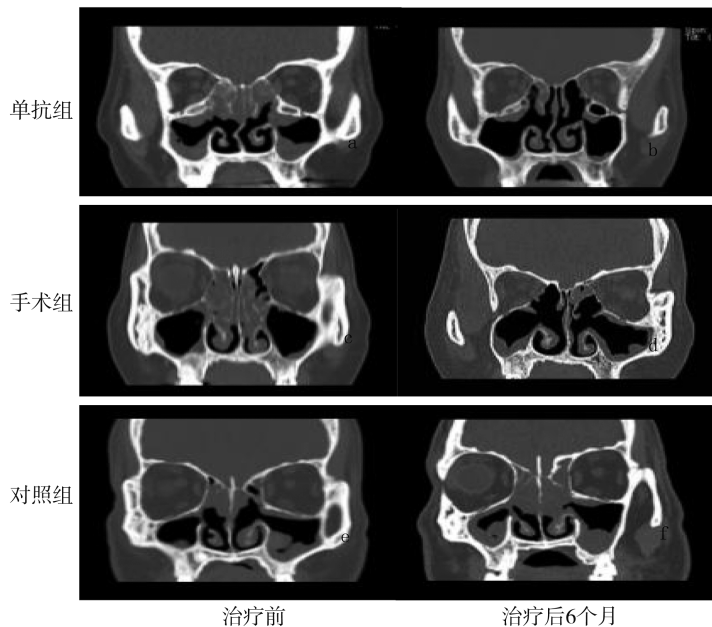


图 2 CT 结果对比  
Figure 2 The comparison result of CT

## 2.5 Eos 及 Eos%

基线及 6 个月访视点的 Eos 和 Eos% 结果显示 (表 7, 8), 单抗组、手术组、对照组的 Eos 计数平均变化分别为  $(0.14 \pm 0.18)$ 、 $(-0.15 \pm 0.05)$ 、 $(0.08 \pm 0.10)$ , Eos% 平均变化为  $(-0.43 \pm 0.93)$ 、 $(-2.39 \pm$

$0.81)$ 、 $(2.13 \pm 1.56)$ 。三组 Eos 与 Eos% 时间效应 ( $F = 1.73, P = 0.21$ ;  $F = 0.03, P = 0.87$ )、组间效应 ( $F = 1.87, P = 0.18$ ;  $F = 0.65, P = 0.53$ ) 差异均无统计学意义, 而交互效应均有统计学意义 ( $F = 7.78, P = 0.01$ ;  $F = 10.12, P = 0.001$ )。

表 7 Eos 比较结果  
Table 7 The comparison results of Eos

时间	单抗组			手术组			对照组		
	Eos/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	RMI/%	P	Eos/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	RMI/%	P	Eos/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	RMI/%	P
治疗前	0.56 $\pm$ 0.23			0.45 $\pm$ 0.24			0.43 $\pm$ 0.30		
治疗后 6 个月	0.70 $\pm$ 0.45	25	0.54	0.30 $\pm$ 0.15	-33	0.06	0.51 $\pm$ 0.24	19	0.63

表 8 Eos% 比较结果  
Table 8 The comparison results of Eos%

时间	单抗组			手术组			对照组		
	Eos%/%	RMI/%	P	Eos%/%	RMI/%	P	Eos%/%	RMI/%	P
治疗前	8.95 $\pm$ 3.00			7.62 $\pm$ 3.97			6.17 $\pm$ 3.08		
治疗后 6 个月	8.52 $\pm$ 2.29	-5	0.94	5.23 $\pm$ 2.57	-31	0.05	8.30 $\pm$ 3.81	35	0.12

## 2.6 哮喘患者 FEV1%、FEV1/FVC 比较

对比手术组和单抗组合并哮喘患者肺功能的结果显示 (表 9), 手术组和单抗组的 FEV1% ( $F = 7.64, P = 0.04$ ) 和 FEV1/FVC ( $F = 15.9, P = 0.01$ ) 在

6 个月后较基线改善的差异具有统计学意义, 两组间变化差异无统计学意义 ( $F = 1.66, P = 0.25$ ;  $F = 5.09, P = 0.74$ ), 但就较基线改善率来看, 手术组优于单抗组。

表 9 肺功能指标比较结果  
Table 9 The comparison results of pulmonary function

时间	FEV1%		FEV1/FVC/%	
	单抗组	手术组	单抗组	手术组
治疗前	73.73 $\pm$ 14.29	78.87 $\pm$ 13.84	83.60 $\pm$ 11.99	82.23 $\pm$ 8.67
治疗后 6 个月	79.33 $\pm$ 13.00	94.23 $\pm$ 9.66	86.23 $\pm$ 10.47	91.70 $\pm$ 4.11
RMI/%	7	19	3	11

## 3 讨论

ECRSwNP 主要表现为 Th2 为主导的免疫炎症反应和广泛的组织 Eos 浸润<sup>[23]</sup>, 具有 2 型炎症反应重、病变累及范围广、症状严重、术后复发率高、药物治疗效果不佳等特征, 常同时伴有过敏性鼻炎和哮喘<sup>[24]</sup>, 严重损害患者的生活质量。目前 ECRSwNP 的治疗方式主要包括鼻用糖皮质激素、短疗程的口服激素和 ESS<sup>[6]</sup>, 其中 ESS 占主导地位。ECRSwNP 患者经过足疗程的药物治疗和规范的手术治疗后息肉复发的问题是目前鼻科学研究的重点和难点<sup>[25]</sup>。近十年来生物制剂应用范围已拓展至 CRSwNP 领域, 并主要用来治疗未控制、严重的以 2 型炎症为主导的 CRSwNP<sup>[26]</sup>。国内外多个多中心临床试验研究已经证实生物制剂具有良好的安全性和有效性<sup>[13-19]</sup>。基于目前 ECRSwNP 的治疗现状以及生物制剂的研究现状, 本研究试图比较临床中接受抗 IL-4R $\alpha$  单克隆抗体与鼻内镜手术治疗 ECRSwNP 患者的真实结果, 为这一难治性疾病的个性化精准治疗

提供一些循证依据。

本研究中手术组在 6 个月观察期内 NPS 评分较基线下降百分比大于单抗组, 对照组息肉大小无明显改善, 甚至较基线有加重趋势。经过 ESS 完全切除息肉后, 患者的 NPS 可以达到 0 分, 且手术后短期内息肉复发可能性较小; 而生物制剂发挥效用需要一定的时间, 且需要持续规律用药来使息肉缩小, 因而短期内无法使息肉完全消失。随着随访时间的延长, 手术组的复发率升高, 生物制剂的效果逐渐显现, 二者对比结果有可能不同, 这需要更长期的临床观察对此做出分析。手术组 Lund-Mackay 评分也实现了优于其他两组的同步改善, 这与国外一份慢性鼻-鼻窦炎 CT 扫描 Lund-Mackay 评分与鼻内镜评分的相关性研究结果一致, 即在 CRSwNP 对象中 Lund-Mackay 评分与鼻内镜 NPS 评分呈强正相关 (Spearman 等级相关系数 0.7)<sup>[30]</sup>, 而在 CRSnNP 受试者中相关性很小, Spearman 等级相关系数只有 0.19<sup>[27]</sup>。这说明炎症负荷越重, 副鼻窦 CT 扫描评分越高, 而鼻内镜下息肉阻塞也越严重。关于主观

SNOT-22 评分改善情况,本研究结果显示,手术组改善百分比大于单抗治疗组,而国外匹配性对照研究结果则显示单抗组的此项评分改善更明显<sup>[22]</sup>,考虑本研究为前瞻性对照研究,各组 SNOT-22 评分基线数据无显著差异,而回顾性对照研究存在基线时手术组 SNOT-22 评分总体低于单抗组可能,因而术前术后对比没有单抗组明显。对照组主观症状评分较基线时加重,考虑随着病程时间的延长,ECRSwNP 这一慢性病对患者生活造成很大困扰,患者自觉症状逐渐加重,且这也与该组患者客观评分随时间延长加重的结果一致。

嗅觉障碍或丧失症状在 ECRSwNP 患者群体中极为常见,因此为评估手术和单抗两种治疗方式对嗅觉的影响,我们针对各组 SNOT-22 中嗅觉评分项进行了单独分析,单抗组、手术组与对照组相比都获得了嗅觉改善,其中单抗治疗组比手术组嗅觉改善率更高,二者差异无统计学意义,但就嗅觉评分曲线的变化趋势来看,随着随访时间的延长,单克隆抗体在嗅觉改善方面的优势会更加凸显。嗅觉神经上皮位于嗅觉间隙,绝大多数的嗅觉受体神经元都存在于嗅觉神经上皮中,少数存在于中鼻甲(特别是在内侧)和鼻中隔的后上侧,鉴于息肉负荷的水平和嗅神经上皮的解剖位置,CRSwNP 的嗅觉功能障碍多与肿胀或肥大的鼻黏膜或鼻息肉引起的气味进入嗅裂的传导通路受阻有关,这也为手术解除阻塞因素后嗅觉获得改善做出了解释。同时,慢性鼻窦炎引起的嗅神经上皮炎症也是导致嗅觉丧失的原因,持续炎症使得感觉器官受到的刺激减少,嗅球体积缓慢减小,而嗅球体积萎缩与嗅觉功能下降之间存在明显的相关性<sup>[28]</sup>。有研究证实 2 型炎症中的 Eos 释放的介质,会对嗅觉黏膜造成损伤,可能对角蛋白有毒性,使得嗅觉损伤难以恢复<sup>[29]</sup>。抗 IL-4R $\alpha$  单克隆抗体靶向 2 型炎症通路,阻断级联反应引起的炎细胞浸润,尤其是 Eos,从根源减轻了炎症负荷,同时缩小了鼻息肉,解除阻塞因素,而且避免了手术可能导致的中鼻甲内侧面嗅裂区黏膜的损伤,因而单抗组比手术组嗅觉改善率更高,这一研究结果有一定的理论支撑。除此之外,有鼻窦手术史的患者,术后存在嗅裂区纤维化、结痂、中鼻甲和鼻中隔之间粘连、鼻甲骨去除后引起嗅裂区干燥的风险<sup>[30]</sup>,这可能导致嗅觉神经上皮损伤,进而影响嗅觉功能。而对于单纯应用 INCS 治疗的患者来说,因鼻息肉堵塞不仅影响气味到达嗅区,还使得药物较难到达嗅裂区,因而与手术组和单抗组相比,不能获得理想的嗅觉改善。总之,NP 大小、Lund-Mackay 评分、鼻部症状和嗅觉之间存在复杂的非线性关系。症状的

变化与 NP 大小的变化可能不完全相关。关于 ESS 和生物制剂实现临床影响的具体机制仍有待更多的研究加以解释。

Eos 浸润是 2 型炎症的重要特征。一项病例对照研究证实 Eos 与 CRSwNP 的上皮间质转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT)相关,Eos 浸润可以导致 CRSwNP 患者的鼻腔黏膜上皮功能受损并促进 EMT,而 EMT 在气道重塑中起关键作用,与疾病严重程度相关<sup>[31]</sup>。EMT 发生在 CRSwNP 患者中,而 ECRSwNP 作为其中最重要、最难治的一型,EMT 无疑更为典型。ESS 切除了鼻息肉的同时减轻了炎症负荷,使得存在于鼻息肉组织中的 2 型细胞因子如血清骨膜蛋白减少<sup>[32]</sup>,血中 Eos 数量下降<sup>[33]</sup>,术后 6 个月时 Eos 较基线时下降 33%,Eos% 较基线时下降 31%。应用单抗治疗后外周血中 2 型炎症因子 IL-4 和 IL-13 水平下降,导致 Eos 趋化因子 eotaxin 表达下调,血液中的 Eos 活化减少<sup>[34]</sup>,向局部组织的迁移浸润减少,但不影响 IL-5 介导的 Eos 成熟和增殖,使得外周血中 Eos 出现短暂蓄积<sup>[35]</sup>。我们的研究结果显示,单抗治疗组随访 6 个月, Eos 计数增加约  $0.25 \times 10^9/L$ 。国内外在应用抗 IL-4R $\alpha$  单克隆抗体治疗嗜酸性粒细胞性相关疾病的过程中,发现治疗后 1~3 个月内出现外周血 Eos 短暂性升高,治疗后 4 个月左右 Eos 趋于稳定, Eos 计数中位数与基线变化无显著差异<sup>[36-37]</sup>。而且也有研究指出治疗前有哮喘、过敏性鼻炎等 2 型炎症性疾病的患者,更易出现用药后 Eos 增高<sup>[38]</sup>。随着随访时间的延长,单纯使用局部鼻喷剂的对照组治疗后 6 个月外周血 Eos 及 Eos% 都较基线时增加,表现出 Eos 的逐渐累积趋势。

有临床观察和研究结果证实了 ECRSwNP 与哮喘之间的相关性<sup>[39-40]</sup>,与 non-ECRSwNP 相比,ECRSwNP 患者合并哮喘比例明显更高<sup>[41]</sup>。临床上,合并哮喘的 ECRSwNP 患者往往鼻部症状更重,生活质量更差,疾病更难控制,相应的疾病预后更差。也正是因为上下气道之间密切的相关性,治疗 ECRSwNP 对控制哮喘同样有效,因此本研究对合并哮喘 ECRSwNP 患者的肺功能进行了随访观察。手术组哮喘合并率为 30%,单抗组为 80%。我们采用 FEV1% 及 FEV1/FVC% 作为反映肺通气功能的指标。研究结果证实无论是通过手术方式还是应用单克隆抗体药物,都可以使患者肺功能在短期内获得改善。及时干预治疗后,鼻腔炎症负荷减轻,正常鼻黏膜得以发挥对空气清洁过滤作用,对下呼吸道的保护作用得到恢复;随着鼻息肉负担减轻,鼻塞症状逐渐改善,患者经鼻呼吸作用得以恢复,鼻腔可以

发挥正常的加温加湿作用,减少了经口直接进入的冷空气对气道的刺激,降低了气道反应性;除此之外,随着鼻涕倒流症状的改善,分泌物对呼吸道的刺激减少,同样有助于降低气道反应性<sup>[42]</sup>。而与之形成鲜明对比的是,对照组中 1 例合并哮喘的患者,基线时 FEV1%、FEV1/FVC% 分别为 67.2%、74.2%,随访至 6 个月时降低为 52.3% 和 68.8%。由此可见,手术和应用单克隆抗体药物都可改善患者上下气道炎症,在减轻患者鼻部症状的同时,改善肺通气功能。

目前,多个国家对生物制剂在慢性鼻窦炎合并鼻息肉中应用的适应证进行了讨论,发表了相关应用指南。EUFOREA 也对 EPOS2020 版中相关内容做出了更新,发表了 EPOS/EUFOREA 2023 版标准,将截断值中的血液 Eos  $\geq 250$  个/ $\mu\text{L}$  调整为  $\geq 150$  个/ $\mu\text{L}$ <sup>[43]</sup>。此标准建议对于进行了适当的药物治疗和鼻内镜鼻窦手术治疗后病情仍无法控制的患者,应考虑使用生物制剂。根据生物制剂作用的内在机制,我们将 2 型炎症的存在认为是决定生物治疗成功的一个重要因素。然而,如何定义 CRSwNP 中的 2 型炎症仍然未知;另外,生物制剂在多大程度上有助于减轻混合性炎症也不得而知。国外有相关的成本-效用分析结果显示,6 年内生物制剂的治疗费用约为 ESS 的 10 倍,认为 ESS 作为前期治疗更具成本效益<sup>[44]</sup>,但未考虑共患病哮喘产生的费用。每种治疗方式都有各自的优缺点需要考虑。ESS 干预是理想的一次性事件,然而,部分 ECRSwNP 患者可能还需要修正性手术,根据既往研究结果,在随访 6 个月的患者中,ESS 修正率为 24.8%<sup>[45]</sup>,近 38% 的患者在术后 1 年内会发生息肉复发<sup>[46]</sup>,5 年修正手术率为 19.05%<sup>[47]</sup>,术后再次手术间隔时间为 (25.31 $\pm$ 17.11) 月<sup>[47]</sup>。这些患者中有许多人能够在不进行二次手术的情况下进行药物治疗,以此来提高生活质量。对于缺乏生物制剂使用指征或者未达到使用指征的严重未受控制的 ECRSwNP 患者,可考虑先行手术治疗,后续再使用皮质类固醇激素局部冲洗治疗或生物治疗,延缓息肉复发。生物制剂总体治疗风险低,对于那些不想接受手术治疗且合并全身性疾病,或经过全身状况评估不能耐受全麻手术的患者,可考虑将其作为一种治疗的新选择。有特定共患病,如合并变应性鼻炎、哮喘等的患者,同样适用于接受生物治疗。目前,生物治疗考虑作为 ECRSwNP 的维持治疗,因为需要通过持续给药来达到疾病控制的目的,SINUS-24 试验表明,Dupilumab 的疗效可以在停药 1~2 个月内丧失<sup>[13]</sup>。临床工作者在决定采用何种途径治疗 ECRSwNP 时,

与患者共同决策至关重要。应以患者为中心进行多学科讨论,权衡生物治疗和手术治疗的风险和益处、考虑共病条件、强调远期疗效、计算时间-成本效益、考虑患者偏好等多个因素,做出综合决策,进行个体化治疗,最终使患者最大限度获益。

目前,生物制剂在 CRSwNP 的治疗中表现出良好的安全性和耐受性。在 SINUS-52<sup>[14]</sup> 试验中,报告的不良反应包括关节痛、注射部位反应、结膜炎、眼干和口腔溃疡等。有报道在使用 Dupilumab 治疗时,出现嗜酸性粒细胞肺炎和嗜酸性肉芽肿病合并多血管炎的病例<sup>[48-49]</sup>。我们的研究结果显示,单抗组随访 6 个月后,Eos 计数增加  $0.14 \times 10^9/\text{L} \sim 0.25 \times 10^9/\text{L}$ ,但患者均无上述报告的不良反应发生。有研究表明,单抗组和安慰剂组的不良事件 (adverse events, AEs) 发生率相似,例如头痛、哮喘加重、鼻咽炎、鼻出血、鼻息肉恶化、注射部位反应和普通上呼吸道感染等,未见致死性 AE 报告,这表明 CRSwNP 中应用生物制剂的安全性和耐受性可靠<sup>[50-51]</sup>。同时,我们推测合并其他疾病的 ECRSwNP 患者更容易发生 AEs,如合并哮喘、变应性鼻炎等。

本研究有几个局限性。首先,本研究的随访时间为 6 个月,在此观察时间段内 ESS 队列中的患者仅有 2 例发现息肉复发,文献报道的 ESS 术后 1 年的复发率为 38%,18 个月时为 40%<sup>[46]</sup>,因此随着随访时间延长,手术组患者有更高的息肉复发可能性,与单抗治疗组在 NPS 和 SNOT-22 等评分变化方面的差异可能会与现在的研究结果有所不同。目前没有任何证据表明持续规律的生物治疗显效后息肉会复发,根据 SINUS-52 试验数据,NPS 的最大变化是在治疗后 2 个月内<sup>[9]</sup>,并在后期持续治疗后逐渐缩小,因此我们认为,延长随访时间,单抗治疗组在 NPS 和 SNOT-22 等的评分结果方面的变化趋势应该是一致的。其次,本研究选取的研究对象是 ECRSwNP 患者,需要符合设置入选标准且配合长期的随访观察,因而导致纳入研究的样本数量有限,未来还需要对手术组和单抗组进行更长时间、更大样本量的随访,并进行客观嗅觉测试和哮喘控制调查的研究,从而更加突出每个治疗组的优势。此外,未来极有可能会发展到联合治疗的模式,将手术与生物治疗相结合,以及针对不同的人群选择合适的生物制剂种类等,从而达到更好的远期疗效。

## 4 小 结

抗 IL-4R $\alpha$  单克隆抗体与 ESS 均可使 ECRSwNP 患者鼻息肉缩小、鼻部症状减轻、气道反应性降低。

从短期疗效观察结果来看,ESS 可以更好地减轻息肉负担、改善鼻部症状、降低气道反应性,单克隆抗体在嗅觉改善方面效果更显著,长期疗效更可观。单纯局部应用糖皮质激素对 ECRSwNP 患者治疗效果较差,有疾病加重风险。未来的研究可以进一步深入探讨不同治疗的最佳组合方式,为 ECRSwNP 患者的个性化治疗提供更多的理论支持。

## 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
- [2] Imoto Y, Ueki S, Kato Y, et al. Elevated serum leptin levels in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 793607. doi:10.3389/fphar.2021.793607
- [3] Zhang Y, Gevaert E, Lou HF, et al. Chronic rhinosinusitis in Asia[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(5): 1230-1239. doi:10.1016/j.jaci.2017.09.009
- [4] 王心悦,郑瑞,杨钦泰.嗜酸性粒细胞浸润型慢性鼻窦炎伴鼻息肉的发病机制研究进展[J].国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2020, 44(4): 217-220. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-4106.2020.04.008
- [5] De Prins L, Raap U, Mueller T, et al. White paper on European patient needs and suggestions on chronic type 2 inflammation of airways and skin by EUFOREA [J]. *Front Allergy*, 2022, 3: 889221. doi:10.3389/falgy.2022.889221
- [6] 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
- [7] 王昶,邓安春.慢性鼻窦炎鼻息肉手术治疗的研究进展[J].医学综述, 2021, 27(6): 1170-1173. doi:10.3969/j.issn.1006-2084.2021.06.023  
WANG Chang, DENG Anchun. Research progress in surgical treatment of chronic sinusitis and nasal polyps[J]. *Medical Recapitulate*, 2021, 27(6): 1170-1173. doi:10.3969/j.issn.1006-2084.2021.06.023
- [8] Li Y, Deng ZN, Wen JJ, et al. Efficacy of dupilumab and risk factors for dupilumab-induced hypereosinophilia in severe asthma: a preliminary study from China [J]. *Ann Med*, 2024, 56(1): 2311843. doi:10.1080/07853890.2024.2311843
- [9] Guo W, Miller D, Mancini R, et al. A case of dupilumab used to treat the exaggerated response to insect bites in the setting of chronic lymphocytic leukemia [J]. *JAAD Case Rep*, 2024, 45: 56-58. doi:10.1016/j.jdc.2024.01.003
- [10] Hansen I, Gebhardt C, Booken N, et al. Successful treatment of checkpoint inhibitor-associated bullous pemphigoid with dupilumab in a patient with angiosarcoma [J]. *J Ger Soc Dermatol*, 2024, 22(4): 587-589. doi:10.1111/ddg.15340
- [11] 徐艳华,王怡玮,郭胤仕.度普利尤单抗联合美泊利珠单抗治疗奥马珠单抗未控制哮喘合并慢性鼻窦炎伴鼻息肉一例报告[J].中华临床免疫和变态反应杂志, 2023, 17(5): 444-449. doi:10.3969/j.issn.1673-8705.2023.05.009  
XU Yanhua, WANG Yiwei, GUO Yinshi. Duplizumab combined with mepolizumab in the treatment of omalizumab uncontrolled asthma complicated with chronic sinusitis and nasal polyps: a case report [J]. *Chinese Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2023, 17(5): 444-449. doi:10.3969/j.issn.1673-8705.2023.05.009
- [12] Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (liberty np sinus-24 and liberty np sinus-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials [J]. *Lancet*, 2019, 394(10209): 1638-1650. doi:10.1016/S0140-6736(19)31881-1
- [13] Bachert C, Desrosiers M, Mullol J, et al. A randomized phase 3 study, sinus-52, evaluating the efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143(2): AB433. doi:10.1016/j.jaci.2018.12.980
- [14] Gevaert P, Omachi TA, Corren J, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(3): 595-605. doi:10.1016/j.jaci.2020.05.032
- [15] Weinstein SF, Katial RK, Bardin P, et al. Effects of reslizumab on asthma outcomes in a subgroup of eosinophilic asthma patients with self-reported chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7(2): 589-596. e3. doi:10.1016/j.jaip.2018.08.021
- [16] Han JK, Bachert C, Fokkens W, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(10): 1141-1153. doi:10.1016/S2213-2600(21)00097-7
- [17] Zhang Y, Yan B, Shen S, et al. Efficacy and safety of CM310 in severe eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CROWNS-1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 clinical trial [J]. *EClinicalMedicine*, 2023, 61: 102076. doi:10.1016/j.eclinm.2023.102076
- [18] Zhao Y, Zhang JZ, Yang B, et al. Efficacy and safety of CM310 in moderate-to-severe atopic dermatitis: a

- multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial[J]. *Chin Med J*, 2024, 137(2): 200-208. doi:10.1097/CM9.0000000000002747
- [19] 张罗. 生物制剂治疗慢性鼻窦炎伴鼻息肉的现状和展望[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2023, 37(11): 853-855. doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2023.11.001
- ZHANG Luo. The perspectives of biologics in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2023, 37(11): 853-855. doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2023.11.001
- [20] 姚爽, 娄鸿飞. 慢性鼻窦炎的内在型研究进展及精准医疗[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2022, 36(3): 20-29. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.561
- YAO Shuang, LOU Hongfei. Advances in endotypes and precision medicine in chronic rhinosinusitis[J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2022, 36(3): 20-29. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.561
- [21] Dharmarajan H, Falade O, Lee SE, et al. Outcomes of dupilumab treatment versus endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2022, 12(8): 986-995. doi:10.1002/alr.22951
- [22] Alshatti A, Webb C. Biologics versus functional endoscopic sinus surgery for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a literature review[J]. *J Laryngol Otol*, 2024, 138(4): 361-366. doi:10.1017/S0022215123002177
- [23] 朱玉, 朱新华. TH2 细胞因子在 2 型慢性鼻窦炎伴鼻息肉中的作用机制研究进展[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2023, 37(5): 156-161. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.258
- ZHU Yu, ZHU Xinhua. Research progress on the role of TH2 cytokines in Type2 chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2023, 37(5): 156-161. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.258
- [24] 刘升阳, 万玉柱, 于亮, 等. 难治性鼻窦炎的易感因素及诊疗进展[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2021, 56(10): 1118-1124. doi:10.3760/cma.j.cn115330-20210420-00213
- [25] 谈齐峰, 贾金文, 雍军, 等. 嗜酸性粒细胞、调节性 T 细胞对慢性鼻窦炎伴鼻息肉的诊断及预后预测价值分析[J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(19): 3630-3635. doi:10.13241/j.cnki.pmb.2023.19.006
- TAN Qifeng, JIA Jinwen, YONG Jun, et al. Analysis of the diagnostic and prognostic value of eosinophils and regulatory T cells in chronic sinusitis with nasal polyps[J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2023, 23(19): 3630-3635. doi:10.13241/j.cnki.pmb.2023.19.006
- [26] 敖天. 慢性鼻窦炎伴鼻息肉的内型研究及其指导下的精准控制与治疗[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2022, 36(3): 7-14. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.1.2022.005
- AO Tian. An endotype study of chronic rhinosinusitis with nasal polyps and precise control and treatment under the guidance[J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2022, 36(3): 7-14. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.1.2022.005
- [27] Sudiro M, Kuntara A, Walidi D. Correlation of Lundmackay score on computed tomography scan and nasendoscopic score in chronic rhinosinusitis[J]. *Acta Inform Med*, 2023, 31(1): 53-56. doi:10.5455/aim.2023.31.53-56
- [28] Oykhman P, Paramo FA, Bousquet J, et al. Comparative efficacy and safety of monoclonal antibodies and aspirin desensitization for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: A systematic review and network meta-analysis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 149(4): 1286-1295. doi:10.1016/j.jaci.2021.09.009
- [29] 宜若男, 陈福权. 嗜酸性粒细胞与嗅觉功能障碍[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2022, 36(3): 50-55. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.533
- YI Ruonan, CHEN Fuquan. Eosinophils and olfactory dysfunction[J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2022, 36(3): 50-55. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.533
- [30] 赵腾, 孙宝宾. 慢性鼻窦炎相关嗅觉功能障碍的研究进展[J]. *现代医学*, 2023, 51(2): 283-287. doi:10.3969/j.issn.1671-7562.2023.02.024
- ZHAO Teng, SUN Baobin. Research progress of olfactory dysfunction related to chronic sinusitis[J]. *Modern Medical Journal*, 2023, 51(2): 283-287. doi:10.3969/j.issn.1671-7562.2023.02.024
- [31] Wang MJ, Sun Y, Li C, et al. Eosinophils correlate with epithelial-mesenchymal transition in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2022, 84(1): 70-80. doi:10.1159/000516847
- [32] Whitcroft KL, Noltus J, Andrews P, et al. Sinonasal surgery alters brain structure and function: Neuroanatomical correlates of olfactory dysfunction[J]. *J Neurosci Res*, 2021, 99(9): 2156-2171. doi:10.1002/jnr.24897
- [33] Ohta N, Suzuki Y, Ikeda H, et al. Efficacy of endoscopic sinus surgery for eosinophilic chronic rhinosinusitis with asthma[J]. *Allergol Int*, 2020, 69(1): 144-145. doi:10.1016/j.alit.2019.08.004
- [34] Jerschow E, Edin ML, Chi YL, et al. Sinus surgery is associated with a decrease in aspirin-induced reaction severity in patients with aspirin exacerbated respiratory disease[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7(5):

- 1580-1588. doi:10.1016/j.jaip.2018.12.014
- [35] Nussbaum JC, van Dyken SJ, von Moltke J, et al. Type 2 innate lymphoid cells control eosinophil homeostasis [J]. *Nature*, 2013, 502 ( 7470 ): 245-248. doi: 10.1038/nature12526
- [36] 袁晓辉, 巩卓青, 刘玲玲, 等. 应用度普利尤单抗出现嗜酸性粒细胞增高一例 [J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2022, 16(4): 398-402. doi:10.3969/j.issn.1673-8705.2022.04.011  
YUAN Xiaohui, GONG Zhuoqing, LIU Lingling, et al. A case of hypereosinophilia caused by dupuyzumab [J]. *Chinese Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2022, 16(4): 398-402. doi:10.3969/j.issn.1673-8705.2022.04.011
- [37] Wollenberg A, Beck LA, Blauvelt A, et al. Laboratory safety of dupilumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from three phase iii trials (liberty ad solo 1, liberty ad solo 2, liberty ad chronos) [J]. *Br J Dermatol*, 2020, 182(5): 1120-1135. doi:10.1111/bjd.18434
- [38] Faiz S, Giovannelli J, Podevin C, et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2019, 81(1): 143-151. doi:10.1016/j.jaad.2019.02.053
- [39] McDonald VM, Hamada Y, Agusti A, et al. Treatable traits in asthma: the importance of extrapulmonary traits-GERD, CRSwNP, atopic dermatitis, and depression/anxiety [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2024, 12(4): 824-837. doi:10.1016/j.jaip.2024.01.020
- [40] 陈玉洁, 朱真真, 王晓巍, 等. 慢性鼻窦炎伴鼻息肉合并哮喘患者临床特征及转录组分析 [J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2021, 28(4): 245-249. doi:10.16066/j.1672-7002.2021.04.013  
CHEN Yujie, ZHU Zhenzhen, WANG Xiaowei, et al. Clinical characteristics and transcriptome analysis of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma [J]. *Chinese Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2021, 28(4): 245-249. doi: 10.16066/j.1672-7002.2021.04.013
- [41] Yu LG, Jiang Y, Yan B, et al. Predictive value of clinical characteristics in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a cross-sectional study in the Chinese population [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2022, 12(5): 726-734. doi:10.1002/alr.22901
- [42] 张燕妮, 杨蓓蓓, 张思聪, 等. 慢性鼻-鼻窦炎患者肺功能状况的研究 [J]. *中国眼耳鼻喉科杂志*, 2023, 23(4): 289-292. doi:10.14166/j.issn.1671-2420.2023.04.005  
ZHANG Yanni, YANG Beibei, ZHANG Sicong, et al. Study on the pulmonary function of patients with chronic rhinosinusitis [J]. *Chinese Journal of Ophthalmology and Otorhinolaryngology*, 2023, 23(4): 289-292. doi:10.14166/j.issn.1671-2420.2023.04.005
- [43] Fokkens WJ, Viskens AS, Backer V, et al. EPOS/EUFOREA update on indication and evaluation of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps 2023 [J]. *Rhinology*, 2023, 61(3): 194-202. doi: 10.4193/Rhin22.489
- [44] Scangas GA, Wu AW, Ting JY, et al. Cost utility analysis of dupilumab versus endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *Laryngoscope*, 2021, 131(1): E26-E33. doi: 10.1002/lary.28648
- [45] Loftus CA, Soler ZM, Desiato VM, et al. Factors impacting revision surgery in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2020, 10(3): 289-302. doi:10.1002/alr.22505
- [46] DeConde AS, Mace JC, Levy JM, et al. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis [J]. *Laryngoscope*, 2017, 127(3): 550-555. doi: 10.1002/lary.26391
- [47] Wu CL, Lee TJ, Huang CC, et al. Clinical predictors of revision surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis within 5-year follow-up [J]. *Am J Otolaryngol*, 2020, 41(6): 102654. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102654
- [48] Menzella F, Montanari G, Patricelli G, et al. A case of chronic eosinophilic pneumonia in a patient treated with dupilumab [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2019, 15: 869-875. doi:10.2147/tcrm.s207402
- [49] Kariyawasam HH, James LK, Gane SB. Dupilumab: clinical efficacy of blocking IL-4/IL-13 signalling in chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 1757-1769. doi:10.2147/DDDT.S243053
- [50] Shen Y, Ke X, Hong SL, et al. Adverse events for biologics in patients with CRSwNP: A meta-analysis [J]. *Clin Transl Allergy*, 2022, 12(6): e12169. doi: 10.1002/clt2.12169
- [51] Dorling M, Hernaiz-Leonardo JC, Pascual A, et al. Real-World Adverse Events After Type 2 Biologic use in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps [J]. *Laryngoscope*, 2024. doi:10.1002/lary.31305