

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.19.038

慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者血清 OPN、BAFF、25-(OH)D3 的变化 及对息肉组织分型的鉴别价值探讨*

刘妮¹ 高英^{1Δ} 王丽² 刘涛¹ 杨慧³

(1 延安大学附属医院耳鼻喉头颈外科 陕西 延安 716000; 2 延安大学附属医院检验科 陕西 延安 716000;

3 延长县人民医院耳鼻喉头颈外科 陕西 延安 717199)

摘要 目的:探讨慢性鼻窦炎伴鼻息肉(CRSwNP)患者血清骨桥蛋白(OPN)、B细胞活化因子(BAFF)、25-羟基维生素D3[25-(OH)D3]水平及其对息肉组织分型的鉴别价值。方法:选取2019年6月-2021年6月于延安大学附属医院治疗的87例CRSwNP患者为CRSwNP组,根据息肉组织嗜酸粒细胞浸润程度将其分为嗜酸性CRSwNP患者(ECRSwNP组,n=41)和非嗜酸性CRSwNP患者(nECRSwNP组,n=46)。选取同期于延安大学附属医院治疗的慢性鼻窦炎不伴鼻息肉患者(CRSsNP组,n=60)和健康体检者(对照组,n=60)。比较CRSwNP组、CRSsNP组和对照组患者血清OPN、BAFF、25-(OH)D3水平。采用多因素Logistic回归分析ECRSwNP发生的影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线评估各指标对CRSwNP息肉组织分型的鉴别价值。结果:CRSwNP组、CRSsNP组血清OPN、BAFF水平高于对照组,25-(OH)D3水平低于对照组,且CRSwNP组血清OPN、BAFF水平高于CRSsNP组,25-(OH)D3水平低于CRSsNP组($P<0.05$)。ECRSwNP组变应性鼻炎史、哮喘病史患者占比、外周血嗜酸粒细胞数量及比例、血清总IgE浓度、血清OPN及BAFF水平高于nECRSwNP组($P<0.05$),而血清25-(OH)D3水平低于nECRSwNP组($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析显示:外周血嗜酸粒细胞数量及比例、血清总IgE浓度、血清OPN及BAFF水平升高是ECRSwNP发生的危险因素($P<0.05$),25-(OH)D3水平升高是ECRSwNP的保护因素($P<0.05$)。血清OPN、BAFF、25-(OH)D3对CRSwNP息肉组织分型单独检测的ROC曲线下面积(AUC)分别为:0.789、0.800、0.817,联合检测鉴别CRSwNP患者息肉组织分型的AUC为0.900,灵敏度、特异度分别为0.860、0.827,联合检测鉴别价值更高($P<0.05$)。结论:血清OPN、BAFF和25-(OH)D3水平在不同息肉组织分型中具有差异性,CRSwNP患者血清OPN和BAFF水平升高是ECRSwNP发生的危险因素,25-(OH)D3水平升高是保护因素,联合检测辅助临床鉴别CRSwNP息肉组织类型的价值更高。

关键词:慢性鼻窦炎;鼻息肉;OPN;BAFF;25-(OH)D3;鉴别价值

中图分类号:R765.25 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)19-3790-06

Changes of Serum OPN, BAFF, and 25-(OH)D3 in Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and its Differential Value Discussion for Polyp Tissue Typing*

LIU Ni¹, GAO Ying^{1Δ}, WANG Li², LIU Tao¹, YANG Hui³

(1 Department of Nose, Throat, Head and Neck Surgery, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an, Shaanxi, 716000, China;

2 Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an, Shaanxi, 716000, China;

3 Department of Nose, Throat, Head and Neck Surgery, Yanchang County People's Hospital, Yan'an, Shaanxi, 717199, China)

ABSTRACT Objective: To explore the levels of serum osteopontin (OPN), B cell activation factor (BAFF) and 25 hydroxyvitamin D3 [25-(OH)D3] in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and its value in differentiation of polyp tissue typing. **Methods:** A total of 87 patients with CRSwNP who were treated in Affiliated Hospital of Yan'an University from June 2019 to June 2021 were selected as the CRSwNP group, and they were divided into eosinophilic CRSwNP patients (ECRSwNP group, n=41) and non-eosinophilic CRSwNP patients (nECRSwNP group, n=46) according to the degree of eosinophilic infiltration of polyps. Patients with chronic sinusitis without nasal polyps (CRSsNP group, n=60) and healthy subjects (control group, n=60) who were treated in Affiliated Hospital of Yan'an University during the same period were selected. The levels of serum OPN, BAFF and 25-(OH)D3 in CRSwNP group, CRSsNP group and control group were compared. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of the occurrence of ECRSwNP, and receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the differential value of each index for CRSwNP polyp tissue typing. **Results:** The levels of serum OPN and BAFF in CRSwNP group and CRSsNP group were higher than those in control group, and the level of 25-(OH)D3 was lower than that in control group, and the levels of serum OPN and BAFF in

* 基金项目:陕西省重点研发计划项目(2022JM-551)

作者简介:刘妮(1984-),女,本科,主治医师,从事耳鼻喉头颈外科方向的研究,E-mail: supernizi@163.com

Δ 通讯作者:高英(1989-),女,硕士,主治医师,从事耳鼻喉头颈外科方向的研究,E-mail: gy198934@163.com

(收稿日期:2022-04-20 接受日期:2022-05-16)

CRSwNP group were higher than those in CRSsNP group, and the level of 25-(OH)D3 was lower than that in CRSsNP group ($P<0.05$). The proportion of patients with history of allergic rhinitis and asthma, the number and proportion of peripheral blood eosinophils, serum total IgE concentration, levels of OPN and BAFF in ECRSwNP group were higher than those in nECRSwNP group ($P<0.05$), while the level of serum 25-(OH)D3 was lower than that in nECRSwNP group ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that the number and proportion of peripheral blood eosinophils, serum total IgE concentration, and serum OPN and BAFF levels increased were the risk factors for ECRSwNP ($P<0.05$), while the level of 25-(OH)D3 was the protective factor for ECRSwNP ($P<0.05$). The ROC area under curve (AUC) of serum OPN, BAFF and 25-(OH)D3 for CRSwNP polyp tissue typing were as follows: 0.789, 0.800, 0.817, the AUC of combined detection to identify polyp tissue typing in patients with CRSwNP was 0.900, the sensitivity and specificity were 0.860, 0.827, respectively, and the combined detection had higher discrimination value ($P<0.05$). **Conclusion:** The levels of serum OPN, BAFF and 25-(OH)D3 are different in different polyp tissue typing. Increased levels of serum OPN and BAFF are risk factors for ECRSwNP in patients with CRSwNP, and increased levels of 25-(OH)D3 are protective factors. Combined detection is of higher value in clinical identification of CRSwNP polyp tissue typing.

Key words: Chronic rhinosinusitis; Nasal polyps; OPN; BAFF; 25-(OH)D3; Differential value

Chinese Library Classification(CLC): R765.25 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)19-3790-06

前言

鼻息肉(NP)是鼻粘膜长期炎症引发组织水肿的结果,在慢性鼻窦炎(CRS)患者中的发生率较高,超过 20%的 CRS 患者伴有 NP^[1]。根据息肉组织嗜酸粒细胞浸润程度将慢性鼻窦炎伴鼻息肉(CRSwNP)病理类型分为嗜酸性 CRSwNP(ECRSwNP)和非嗜酸性 CRSwNP(nECRSwNP)^[2]。糖皮质激素作为常规的抗炎药物,两种病理类型对糖皮质激素的敏感性不同且预后差异较大,因此准确对病理类型分型是临床实施精准治疗的关键^[3]。鼻内镜检查和影像学检查是临床对 CRSwNP 分型的常用检测手段^[4],但是该方法费用较高,且鼻内镜检查可能导致鼻损伤,对患者经济和治疗影响较大。而寻找无创、灵敏以及取材便捷的血清学指标对临床医师鉴别诊断 CRSwNP 息肉分型具有重要意义。血清骨桥蛋白(OPN)是一种多功能磷酸化糖基质蛋白,在正常人体中呈低水平表达,在应激损伤、感染等刺激下,巨噬细胞、自然杀伤(NK)细胞大量分泌血清 OPN 参与炎症性疾病发生、发展。血清 OPN 表达水平在过敏性鼻炎中升高,并与外周血嗜酸粒细胞水平呈剂量依赖关系^[5-7]。B 细胞活化因子(BAFF)由中性粒细胞、树突状细胞及巨噬细胞等分泌,通过促进嗜酸粒细胞活化和迁移参与类风湿性关节炎、炎性肠病等自身免疫性疾病及炎症性疾病发病。在 CRS 鼻窦黏膜中也检测其表达水平上调^[8,9]。维生素 D 是类固醇衍生物,主要以 25 羟基维生素 D3[25-(OH)D3]形式存在,不仅参与钙磷代谢生理性过程,也与免疫调节、炎症反应密切相关。25-(OH)D3 水平与外周血嗜酸性粒细胞计数呈负相关,上调其表达水平可抑制嗜酸粒细胞趋化因子分泌^[10]。本研究通过检测血清 OPN、BAFF、25-(OH)D3 的表达水平,旨在探讨其在 CRSwNP 发病过程中的变化及为 CRSwNP 息肉组织分型鉴别提供临床参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究获延安大学附属医院医学伦理委员会批准。选取 2019 年 6 月-2021 年 6 月于延安大学附属医院鼻咽喉头颈外科治疗的 87 例 CRSwNP 患者(CRSwNP 组)。纳入标准:①慢

性鼻窦炎病程超过 12 周,典型临床症状包括流黏性或黏脓性鼻涕、鼻塞以及嗅觉障碍等,术前鼻内镜检查、鼻腔鼻窦 CT 检查结合术后病理结果确诊为 CRSwNP,符合《中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018)》^[11]诊断标准;②患者年龄 18~65 岁;③患者临床病历资料完整;④研究对象或家属均签署知情同意书。排除标准:①心脏功能不全及肝、肾功能障碍者;②骨代谢障碍及佝偻病患者;③炎性肠病及支气管哮喘等炎症性疾病患者;④类风湿性关节炎等自身免疫性疾病患者;⑤真菌性鼻窦炎、鼻窦囊肿患者;⑥入院前 3 个月内接受过免疫抑制剂、维生素 D 制剂以及糖皮质激素等药物治疗的患者;⑦恶性肿瘤及精神疾病患者。于同期选取在延安大学附属医院治疗且性别、年龄与 CRSwNP 患者相近的慢性鼻窦炎不伴鼻息肉(CRSsNP)患者(CRSsNP 组)和鼻内镜健康体检者(对照组)各 60 例。CRSsNP 患者诊断符合《中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018)》^[11]诊断标准,排除标准与 CRSwNP 一致,健康体检者体检无慢性鼻窦炎,近期末服用任何药物,也无任何外伤史。三组研究对象基线资料比较无差异($P>0.05$),均衡可比,见表 1 所示。

1.2 分组

手术过程中获取 CRSwNP 患者的鼻息肉组织进行病理活检,在 400 倍高倍镜下选取 5 个视野统计嗜酸粒细胞、炎性细胞(嗜酸粒细胞、浆细胞、中性粒细胞、淋巴细胞)数量,并计算嗜酸粒细胞在炎性细胞中的比例。鼻息肉病理分型标准^[12]:嗜酸粒细胞数量占炎性细胞比例 $>10\%$ 诊断为 ECRSwNP, $\leq 10\%$ 诊断为 nECRSwNP。

1.3 方法

收集各组研究对象 5 mL 空腹外周血,在室温下静置 2 h,在 4℃环境下以 2000 r/min 的转速离心 10 min,离心半径 12 cm,留取上清液置于 -80℃冰箱中保存。采用酶联免疫吸附法检测各组血清 OPN、BAFF、25-(OH)D3 水平,检测仪器为山东博科生物产业有限公司生产的 BIOBASE2000 型全自动酶免分析仪,血清 OPN 试剂盒由北京百奥莱博科技有限公司提供,BAFF、25-(OH)D3 试剂盒由武汉华美生物工程有限公司提供。收集各组研究对象人口学资料和实验室检查指标,其中人口学

表 1 三组研究对象基线资料比较
Table 1 Comparison of baseline data of three groups of subjects

Groups	n	Gender(male/female)	Age(years)	BMI(kg/m ²)	CRS course(years)
CRSwNP group	87	56/31	51.63± 6.75* [#]	22.07± 2.16* [#]	15.38± 5.61* [#]
CRSsNP group	60	38/22	49.76± 7.22*	22.39± 2.28*	14.60± 6.75*
Control group	60	33/27	50.89± 7.10	22.32± 2.39	-
F/ χ^2	-	1.454	0.815	0.414	0.728
P	-	0.483	0.444	0.661	0.471

Note: compared with control group, * $P<0.05$. Compared with CRSsNP group, [#] $P<0.05$.

资料包括性别、年龄、身高、体重、变应性鼻炎及哮喘病史,实验室检查指标包括外周血嗜酸粒细胞计数及比例、血清总 IgE 浓度。并采用改良 Lund-Mackay 评分系统^[13]对左右两侧的鼻窦堵塞情况进行评分,评价标准:① 鼻窦及筛板:无异常计为 0 分,部分浑浊计为 1 分,全部浑浊计为 2 分;② 窦口鼻道复合体及上鼻道:无阻塞计为 0 分,阻塞计为 2 分,每侧 0~16 分,总分为 0~32 分。

1.4 统计学分析

采用 SAS9.4 软件对数据进行统计分析。计量资料符合正态分布采用均数± 标准差($\bar{x} \pm s$)描述,多组间比较采用方差分析,两两比较采用 Dunnett-t 检验;计数资料采用百分比(%)描述,采用 χ^2 检验;多因素 logistic 回归分析 ECRSwNP 发生的影

响因素,绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 OPN、BAFF、25-(OH)D3 对 CRSwNP 息肉组织分型的鉴别价值, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组研究对象血清 OPN、BAFF、25-(OH)D3 水平比较

三组研究对象血清 OPN、BAFF、25-(OH)D3 水平比较存在显著差异($P<0.05$)。CRSwNP 组、CRSsNP 组血清 OPN、BAFF 水平高于对照组,25-(OH)D3 水平低于对照组,且 CRSwNP 组血清 OPN、BAFF 水平高于 CRSsNP 组,25-(OH)D3 水平低于 CRSsNP 组($P<0.05$)。见表 2 所示。

表 2 三组研究对象血清 OPN、BAFF、25-(OH)D3 水平比较($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of serum OPN, BAFF and 25-(OH)D3 levels of three groups of subjects($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	OPN(ng/mL)	BAFF(ng/mL)	25-(OH)D3(ng/mL)
CRSwNP group	87	53.89± 10.03* [#]	1.37± 0.29* [#]	31.46± 8.89* [#]
CRSsNP group	60	35.11± 9.86*	1.01± 0.25*	38.52± 8.64*
Control group	60	21.79± 7.28	0.68± 0.22	43.05± 9.61
F	-	216.195	127.118	30.638
P	-	0.000	0.000	0.000

Note: compared with control group, * $P<0.05$. Compared with CRSsNP group, [#] $P<0.05$.

2.2 ECRSwNP 与 nECRSwNP 患者临床资料比较

经鼻息肉组织病理活检结果分为嗜酸性 CRSwNP 患者(ECRSwNP 组, $n=41$) 和非嗜酸性 CRSwNP 患者(nECRSwNP 组, $n=46$)。ECRSwNP 组变应性鼻炎史、哮喘病史患者占比、外周血嗜酸粒细胞数量及比例、血清总 IgE 浓度、血清 OPN 及 BAFF 水平高于 nECRSwNP 组($P<0.05$),而血清 25-(OH)D3 水平低于 nECRSwNP 组($P<0.05$)。两组性别、年龄、CRS 病程及 Lund-Mackay 评分比较无差异($P>0.05$)。见表 3。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 ECRSwNP 发生的影响因素

以 CRSwNP 为因变量(ECRSwNP=1, nECRSwNP=0),表 3 中有统计学意义的指标为自变量构建多因素 logistic 回归模型,赋值如下:变应性鼻炎史(无鼻炎史=0,有鼻炎史=1)、哮喘病史(无哮喘病史=0,有哮喘病史=1)、外周血嗜酸粒细胞数量、外周血嗜酸粒细胞比例、血清总 IgE 浓度、血清 OPN、BAFF、25-(OH)D3 均以原值输入。结果显示,外周血嗜酸粒细

胞数量及比例、血清总 IgE 浓度、血清 OPN 及 BAFF 水平升高是 ECRSwNP 发生的危险因素($P<0.05$),25-(OH)D3 水平升高是 ECRSwNP 保护因素($P<0.05$)。见表 4 所示。

2.4 血清 OPN、BAFF、25-(OH)D3 对 CRSwNP 息肉组织分型的鉴别价值

结果显示,血清 OPN、BAFF、25-(OH)D3 对 CRSwNP 息肉组织分型单独检测鉴别的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为:0.789、0.800、0.817,联合检测鉴别 CRSwNP 息肉组织分型的 AUC 为 0.900,灵敏度、特异度分别为 0.860、0.827,联合检测鉴别价值更高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 5、图 1。

3 讨论

CRSwNP 是指鼻窦炎病程超过 12 周且伴有息肉形成,是常见的鼻腔鼻窦炎症性疾病,典型临床表现包括鼻塞、黏脓性鼻涕、黏性鼻涕以及嗅觉丧失和面部肿胀等^[14,15]。临床常采用鼻

表 3 ECRSwNP 与 nECRSwNP 患者临床资料比较

Table 3 Comparison of clinical data between patients with ECRSwNP and nECRSwNP

Indexes	ECRSwNP group(n=41)	nECRSwNP group(n=46)	t/χ^2	<i>P</i>
Gender(Male/female)	23/18	33/13	2.312	0.128
Age(years)	52.76± 6.31	50.62± 7.39	1.449	0.153
History of allergic rhinitis (yes/no)	12/29	5/41	4.668	0.031
History of asthma(yes/no)	15/26	6/40	6.561	0.010
CRS course(years)	15.93± 7.05	14.89± 6.71	0.705	0.483
Number of peripheral blood eosinophils(× 10 ⁹ /L)	0.37± 0.12	0.28± 0.09	3.982	0.000
Proportion of peripheral blood eosinophils(%)	3.85± 1.02	2.76± 0.98	5.080	0.000
Serum total IgE concentration(IU/mL)	129.53± 27.62	78.19± 31.33	8.061	0.000
Lund-Mackay score	19.23± 2.38	18.61± 2.59	1.158	0.250
Serum OPN(ng/mL)	62.50± 8.73	46.22± 7.37	9.432	0.000
BAFF(ng/mL)	1.56± 0.41	1.20± 0.35	4.428	0.000
25-(OH)D3(ng/mL)	23.89± 5.76	38.21± 6.69	-10.635	0.000

表 4 多因素 Logistic 回归分析 ECRSwNP 发生的影响因素

Table 4 Influencing factors of ECRSwNP by multivariate Logistic regression analysis

Factors	β	SE(β)	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI	
						Lower limit	Upper limit
History of allergic rhinitis	0.076	0.012	2.037	0.089	1.079	0.935	1.128
History of asthma	0.101	0.027	2.389	0.076	1.106	0.961	1.134
Number of peripheral blood eosinophils	0.219	0.056	6.156	0.038	1.245	1.103	1.350
Proportion of peripheral blood eosinophils	0.137	0.031	5.928	0.041	1.147	1.038	1.216
Serum total IgE concentration	0.125	0.029	5.132	0.045	1.133	1.027	1.195
Serum OPN	0.269	0.058	8.750	0.006	1.309	1.116	1.582
BAFF	0.223	0.046	8.029	0.011	1.250	1.103	1.429
25-(OH)D3	-0.138	0.033	8.931	0.005	0.871	0.806	0.951

表 5 血清 OPN、BAFF、25-(OH)D3 对 CRSwNP 息肉组织分型的鉴别价值

Table 5 Differential value of serum OPN, BAFF and 25-(OH)D3 for CRSwNP polyp tissue typing

Indexes	AUC(95%CI)	SE	<i>P</i>	Jordan index	Cut-off value	Sensitivity	Specificity
Serum OPN	0.789(0.726~0.853)	0.039	0.000	0.376	55.16(ng/mL)	0.735	0.641
BAFF	0.800(0.759~0.860)	0.037	0.000	0.430	1.43(ng/mL)	0.768	0.652
25-(OH)D3	0.817(0.771~0.883)	0.035	0.000	0.504	26.95(ng/mL)	0.829	0.675
Union	0.900(0.829~0.965)	0.025	0.000	0.687	-	0.860	0.827

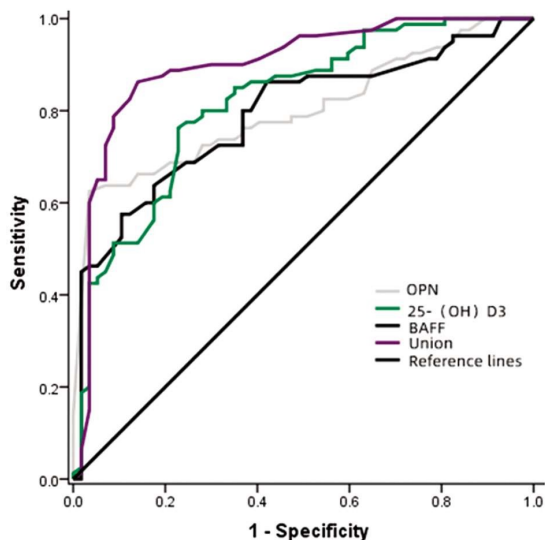


图1 血清 OPN、BAFF、25-(OH)D3 对 CRSwNP 息肉组织分型的鉴别价值 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of differential value of serum OPN, BAFF and 25-(OH)D3 for CRSwNP polyp tissue typing

鼻窦 CT 和 MRI 对 CRSwNP 息肉组织进行分型,但鼻窦 CT 计算筛窦/上颌窦评分(E/M)分型受疾病严重程度影响较大,部分患者早期未出现典型影像学特征改变,MRI 因检查费用较高,易加重患者经济负担,因此,寻找与 CRSwNP 发病机制有关的血液生化标志物可客观、快速、无创的对息肉组织进行分型。

血清 OPN 是一种新型细胞因子,其分子内部含有的精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸三肽序列可结合多种整合素受体从而促进炎症细胞黏附及迁移,在嗜酸粒细胞、活化 T 细胞、单核细胞等免疫细胞诱导下过度表达参与机体免疫反应^[6]。研究显示^[17,18],血清 OPN 介导了支气管哮喘及过敏性疾病等与 Th2 细胞免疫有关疾病的进展。本研究结果显示,与对照组比较,CRSwNP 及 CRSsNP 组中血清 OPN 表达水平升高,且 CRSwNP 组较 CRSsNP 组表达水平升高更为明显,可能是因为 CRSwNP 患者机体免疫失衡,导致 Th1/Th2 细胞因子紊乱,且 Th2 相关细胞因子数量更多,血清 OPN 作为促炎因子与多种 Th2 相关炎症递质及细胞因子相互作用诱导 CRSwNP 发生。本研究结果还显示,ECRSwNP 组患者血清 OPN 水平高于 nECRSwNP 组,可能与 ECRSwNP 是以嗜酸性粒细胞浸润为主的 CRSwNP 有关,鼻息肉组织中嗜酸粒细胞大量活化聚集,刺激机体大量合成并释放血清 OPN,血清 OPN 又会参与嗜酸性粒细胞、中性粒细胞等炎症细胞趋化及浸润过程,加重 CRSwNP 炎症反应从而诱发 ECRSwNP。经多因素 Logistic 回归分析发现,血清 OPN 水平上升是影响 ECRSwNP 发生的危险因素,提示临床早期检测血清 OPN 水平有助于评估 CRSwNP 患者的 ECRSwNP 发生风险。

BAFF 是主要由巨噬细胞、嗜中性粒细胞以及树突状细胞合成的 B 淋巴细胞的共刺激分子,不仅具有特异性调控 B 细胞功能,也介导了巨噬细胞的极化以及嗜酸性粒细胞活化和迁移^[19]。研究显示^[20,21],BAFF 水平过度表达可诱导免疫球蛋白 A (IgA)的表达,促进嗜酸性粒细胞活化并大量聚集,加重机体组织炎症反应从而形成水肿,诱导息肉形成。本研究中,CRSwNP 组血清 BAFF 水平明显高于 CRSsNP 组及对照组,提示 BAFF

通过介导机体组织及全身嗜酸性炎症参与 CRSwNP 发病过程。进一步研究结果显示,ECRSwNP 组患者血清 BAFF 水平高于 nECRSwNP 组,推测其表达水平产生差异的原因可能是 CRSwNP 患者血清总 IgE 呈高水平表达,促进嗜酸性粒细胞在息肉组织中大量活化增殖、聚集,加剧局部炎症反应,激活黏膜巨噬细胞、黏膜上皮细胞以及嗜酸性粒细胞中 BAFF 的分泌,而 BAFF 大量表达又反过来促进 B 细胞聚集以及 Th2 细胞因子分泌,加速嗜酸性粒细胞聚集最终形成 ECRSwNP。经多因素 Logistic 回归分析发现,BAFF 也是影响 ECRSwNP 发生的危险因素,其水平升高,ECRSwNP 发生风险随之增加,表明 BAFF 可评估 ECRSwNP 的发生风险。

25-(OH)D3 是一种脂溶性类固醇激素,其半衰期长、在血液中稳定性好且溶解性高,是反映机体维生素 D 的主要指标^[22,23]。研究显示^[24-26],25-(OH)D3 介导的免疫调节功能失衡参与了变应性鼻炎、哮喘等上呼吸道疾病的发生过程。已有研究发现^[27],25-(OH)D3 在 CRSwNP 患者中表达降低,并且其水平越低,鼻窦黏膜病变越严重。进一步研究发现,ECRSwNP 患者较 nECRSwNP 患者血清 25-(OH)D3 水平更低,提示 25-(OH)D3 具有可鉴别 CRSwNP 不同分型的价值,推测可能是因为人体中 25-(OH)D3 缺乏后可破坏 Th1/Th2 平衡,导致机体免疫调节功能紊乱,Th2 细胞因子增多,引起组织中嗜酸性粒细胞大量浸润诱发炎症反应,进而形成 CRSwNP,同时,25-(OH)D3 缺乏,不能有效抑制成纤维细胞合成并分泌基质金属蛋白酶 (MMP),最终导致炎症反应的级联激活,加速嗜酸性粒细胞激活并聚集在息肉组织中,诱导形成 ECRSwNP^[28,29]。经多因素 Logistic 回归分析发现,25-(OH)D3 水平升高是影响 ECRSwNP 发生的保护因素,提示通过补充维生素 D 可有助于缓解 ECRSwNP 病情,改善患者预后。

本研究通过绘制 ROC 曲线评估指标单独及联合检测对 CRSwNP 息肉分型的鉴别价值,结果显示,三项指标对 CRSwNP 不同分型均有鉴别诊断价值,并且联合检测鉴别价值更高,AUC 可达 0.900,灵敏度和特异度分别为 0.860、0.827,优于陈炜^[30]等 BAFF 单独检测的诊断效果。提示通过血清生化标志物联合检测辅助临床诊断 CRSwNP 不同分型,具有简便、无创,灵敏度和特异度高等优点。

综上所述,血清 OPN、BAFF 在 CRSwNP 患者中表达水平升高,25-(OH)D3 表达水平下降,并且在不同分型中表达水平存在差异,与 nECRSwNP 患者相比,在 ECRSwNP 患者中表达更为异常,临床上在治疗早期联合检测上述指标,可辅助临床鉴别诊断 CRSwNP 的不同分型,进而制定精准化治疗方案,改善患者预后。

参考文献(References)

- [1] Kong IG, Kim DW. Pathogenesis of Recalcitrant Chronic Rhinosinusitis: The Emerging Role of Innate Immune Cells [J]. Immune Netw, 2018, 18(2): e6
- [2] 郑岩,刘鹏飞,郭丽娟,等.嗜酸粒细胞慢性鼻-鼻窦炎白细胞介素 13 及其受体 $\alpha 2$ 的表达与意义[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 50(3): 230-235
- [3] Hopkins C. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps [J]. N Engl J Med, 2019, 381(1): 55-63
- [4] 朱真真,王成清,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
- [5] Liu W, Xia W, Fan Y, et al. Elevated serum osteopontin level is associated with blood eosinophilia and asthma comorbidity in patients with allergic rhinitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 130(6): 1416-1418
- [6] 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
- [7] Liu W, Zeng Q, Zhou L, et al. Leptin/osteopontin axis contributes to enhanced T helper 17 type responses in allergic rhinitis [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2018, 29(6): 622-629
- [8] Kintiris N, Nezos A, Theodorou E, et al. B-cell Activating Factor Polymorphisms in Rheumatoid Arthritis-Associated Atherosclerosis [J]. *Mediterr J Rheumatol*, 2021, 32(2): 179-181
- [9] Fodor I, Serban O, Serban DE, et al. B cell-activating factor (BAFF) in children with inflammatory bowel disease [J]. *Pediatr Res*, 2021, 89(7): 1798-1803
- [10] 周方伟, 张田, 金莹, 等. 25 羟基维生素 D3 在嗜酸粒细胞性慢性鼻窦炎伴鼻息肉中的预测诊断价值[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2021, 56(10): 1051-1058
- [11] 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
- [12] 姜雪菊, 蔡永明, 张文渊, 等. 嗜酸粒细胞(Eos)与慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者的临床病理特征的关系研究 [J]. *中国实验诊断学*, 2022, 26(1): 9-12
- [13] Mortuaire G, Bahij J, Maetz B, et al. Lund-Mackay score is predictive of bleeding in ethmoidectomy for nasal polyposis [J]. *Rhinology*, 2008, 46(4): 285-288
- [14] 武颖异, 包亚军, 周雯娟, 等. IL-17 和 VEGF 在慢性鼻 - 鼻窦炎患者鼻息肉组织中的表达及相关性研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(10): 1901-1904
- [15] Blaiss MS. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps management in the age of biologics[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2020, 41(6): 413-419
- [16] Ministrini S, Carbone F, Montecucco F. Emerging role for the inflammatory biomarker osteopontin in adverse cardiac remodeling [J]. *Biomark Med*, 2020, 14(14): 1303-1306
- [17] Xu C, Wu Y, Liu N. Osteopontin in autoimmune disorders: current knowledge and future perspective [J]. *Inflammopharmacology*, 2022, 30(2): 385-396
- [18] 董春花, 马新春, 张英. 变应性鼻炎患者血清 OPN、NF- κ B 与 sIgE 水平的相关性[J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(4): 473-475
- [19] Stohl W. Inhibition of B cell activating factor (BAFF) in the management of systemic lupus erythematosus (SLE)[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2017, 13(6): 623-633
- [20] Dilidac, Zheng Y, Liu Z, et al. Increased BAFF expression in nasal polyps is associated with local IgE production, Th2 response and concomitant asthma [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2017, 274(4): 1883-1890
- [21] 张正, 王左敏. B 细胞激活因子在牙周炎发生发展中的作用[J]. *口腔疾病防治*, 2020, 28(12): 796-800
- [22] Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator[J]. *Nutrients*, 2018, 10(11): 1656
- [23] 李海军, 刘瑜, 寇夕. 老年活动性肺结核患者血清 25- (OH)D3、炎症因子水平的变化及临床意义 [J]. *海南医学*, 2020, 31(22): 2889-2892
- [24] Pacheco-Gonzalez RM, Garcia-Marcos L, Morales E. Prenatal vitamin D status and respiratory and allergic outcomes in childhood: A meta-analysis of observational studies[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2018, 29(3): 243-253
- [25] Litonjua AA. Vitamin D and childhood asthma: causation and contribution to disease activity [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2019, 19(2): 126-131
- [26] 李延哲, 郭燕军, 胡文洁, 等. 不同控制水平哮喘患儿血清 25(OH) D3、CC16 水平和 FeNO 的变化及临床意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(3): 13-18
- [27] Schlosser RJ, Soler ZM, Schmedes GW, et al. Impact of vitamin D deficiency upon clinical presentation in nasal polyposis[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2014, 4(3): 196-199
- [28] Wang LF, Chien CY, Tai CF, et al. Vitamin D decreases the secretion of eotaxin and RANTES in nasal polyp fibroblasts derived from Taiwanese patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2015, 31(2): 63-69
- [29] 韩佳琦, 苑国庆, 朱宇彤, 等. 慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者血清 25-(OH)D3 和组织中 TGF- β 1 水平及临床意义[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2021, 35(5): 23-27
- [30] 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

(上接第 3771 页)

- [24] 王玉琪. 脾氨肽联合小儿肺咳颗粒治疗儿童支气管哮喘的疗效及对患儿免疫功能的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(23): 5456-5459
- [25] Colangeli R, Gupta A, Vinhas SA, et al. Mycobacterium tuberculosis progresses through two phases of latent infection in humans [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4870
- [26] Sia JK, Rengarajan J. Immunology of Mycobacterium tuberculosis Infections[J]. *Microbiol Spectr*, 2019, 7(4): 10
- [27] Jiao J, Zheng N, Wei W, et al. tuberculosis CRISPR/Cas proteins are secreted virulence factors that trigger cellular immune responses[J]. *Virulence*, 2021, 12(1): 3032-3044
- [28] 李菁, 俞斐, 陈杰, 等. 老年耐多药肺结核患者免疫功能特点的观察[J]. *临床肺科杂志*, 2019, 24(5): 786-789, 798
- [29] 邹莉萍, 时正雨, 吴桂辉, 等. 肺结核患者外周血 CD4⁺T 淋巴细胞水平的影响因素分析[J]. *四川医学*, 2021, 42(9): 878-882
- [30] 赵媛, 梁智萍. 肺结核患者细胞免疫功能, 凝血功能的变化及临床意义[J]. *血栓与止血学*, 2022, 28(4): 608-609, 611
- [31] Wang J, Ma X, Shang K, et al. Safety and efficacy of spleen aminopeptide oral lyophilized powder for improving quality of life and immune response in patients with advanced breast cancer: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. *Anticancer Drugs*, 2021, 32(10): 1067-1075
- [32] Wu Y, Dong X, Wu R, et al. Efficacy and safety of spleen aminopeptide oral lyophilized powder in ameliorating liver injury in infants and children with human cytomegalovirus infection: a single-center study in China[J]. *Transl Pediatr*, 2021, 10(1): 136-145