

慢性鼻窦炎的免疫机制与个体化治疗研究进展

郭雅*, 惠丹妮, 寇艳#

延安大学附属医院儿科, 陕西 延安

收稿日期: 2025年6月11日; 录用日期: 2025年7月4日; 发布日期: 2025年7月11日

摘要

慢性鼻窦炎是一种常见的慢性炎症性疾病, 常与哮喘和过敏性鼻炎共病。本文综述其流行病学特征、免疫分型及治疗进展, 重点探讨生物制剂在精准治疗中的应用前景, 为临床管理提供参考。

关键词

慢性鼻窦炎, 生物制剂, 精准医疗

Research Progress on the Immunological Mechanisms and Personalized Treatment of Chronic Rhinosinusitis

Ya Guo*, Danni Hui, Yan Kou#

Pediatric Department of Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

Received: Jun. 11th, 2025; accepted: Jul. 4th, 2025; published: Jul. 11th, 2025

Abstract

Chronic rhinosinusitis (CRS) is a common chronic inflammatory disease that frequently coexists with asthma and allergic rhinitis. This review summarizes the epidemiological characteristics, immunological classification, and treatment advances of CRS, with a particular focus on the application prospects of biologics in precision therapy, providing a reference for clinical management.

Keywords

Chronic Rhinosinusitis, Biologics, Precision Medicine

*第一作者。

#通讯作者。



1. 引言

随着现代社会环境污染加剧和生活方式的改变,过敏性疾病的发病率持续上升,呼吸系统疾病在全球范围内成为公共卫生领域的关注焦点。其中,过敏性鼻炎(Allergic Rhinitis, AR)作为一种常见的鼻黏膜慢性炎症性疾病,其临床表现包括鼻痒、打喷嚏、流涕和鼻塞,严重影响患者的生活质量。AR 不仅在单一疾病的表现上对患者构成威胁,还常常与其他呼吸系统疾病共同存在,特别是哮喘(Asthma)和慢性鼻窦炎(Chronic Rhinosinusitis, CRS),形成复杂的共病状态,进而加重疾病的管理难度。

近年来研究显示,AR、哮喘和 CRS 在发病机制上具有一定的共同特征,如免疫系统失调、黏膜屏障功能障碍以及炎症细胞的异常。这些共性不仅揭示了三者可能存在的“上气道与下气道一体化”病理基础,也提示临床在对某一疾病治疗的同时,需综合考虑其他相关疾病的存在与发展。例如,上皮屏障的破坏被认为是 AR 和 CRS 共病的重要基础,而神经源性炎症也逐渐被认可为这些疾病相互作用中的关键因素。此外,免疫细胞如嗜酸性粒细胞、T 细胞和巨噬细胞在这些疾病的慢性炎症反应中扮演着核心角色。尤其是在慢性鼻窦炎这一异质性强、治疗困难的疾病中,与 AR 和哮喘的共病率较高,已成为影响患者长期管理和预后的关键因素之一。

慢性鼻窦炎(CRS)是与 AR 和哮喘共病率较高的呼吸系统疾病之一,且其治疗具有较高的异质性和复杂性。CRS 的主要症状包括鼻塞、流涕、嗅觉减退和头痛,严重者可能导致患者长期生活质量下降。近年来,随着生物制剂的兴起,针对嗜酸性粒细胞性 CRS、非嗜酸性 CRS 以及鼻息肉相关的 CRS 等不同表型的精准治疗策略取得了显著进展,这为患者带来了新的治疗希望。

鉴于此,本文拟从流行病学现状、最新研究进展以及治疗和预防策略等角度,对慢性鼻窦炎进行系统阐述,并结合 AR 和哮喘等相关呼吸疾病的共病机制进行分析,以期为临床精准诊疗和综合管理提供理论支持。

2. 慢性鼻窦炎

2.1. 慢性鼻窦炎流行病学

慢性鼻窦炎作为一种长期困扰鼻腔及鼻黏膜的炎症性疾病[1],其病程迁延,常引起上呼吸道和下呼吸道疾病同时发生。CRS 和哮喘都是常见的呼吸道疾病,影响欧洲和美国 10%以上的成年人口[2],给患者带来沉重的负担。CRS 的患病率在不同国家和地区之间展现出显著差异。在欧洲国家,患病率为 6.9%~27.1%,而在美国其患病率为 2.1%~13.8%,转向亚洲,CRS 的患病率跨度更广,2.1%~28.4%不等[3]。进一步使用内窥镜检查或成像技术进行诊断时,CRS 的检出率约在 4%~9% [4]。据 2020 年报告,哮喘在男性中的患病率为 6.1%,而在女性中上升至 9.5% [5],显示出性别差异。此外,儿童群体中哮喘患病率在 5%~15% [6]之间,强调了哮喘作为儿童威胁的紧迫性。

2.2. 研究进展

CRS 是一种累及鼻部和鼻旁窦炎症性疾病,和哮喘同列为呼吸道健康的常见威胁,给患者的生活质量带来了沉重的压力。根据各地罹患 CRS 数据表明,近一半的 CRS 患者的病情未得到有效控制,且这些患者依赖于长期的药物治疗,频繁的随访和接受多次鼻窦手术来应对这一顽疾[4]。目前,CRS 和哮喘

都被认为是严重程度各异的异质性炎症性疾病[5],且 CRS 与 AR 表现出一些相似的症状,例如鼻塞和流鼻涕等,且这种共病现象在儿童患者中尤为突出,高达 27%的儿童 CRS 患者同时遭受 AR 的困扰[7]。随着对 CRS 免疫机制认识的深化,越来越多的研究发现上皮屏障功能的破坏在 AR 与 CRS 的共病机制中起着关键作用。上皮细胞受损使得过敏原容易进入鼻腔,激发持续的免疫反应,从而促进慢性炎症的加剧。此外,越来越多的研究关注到神经源性炎症在 CRS 及其与 AR、哮喘共病中的作用,神经递质和神经纤维的激活不仅影响局部免疫反应,还可能进一步加剧鼻黏膜的炎症状态。CRS 作为高度复杂且异质性显著的疾病,分型方法多样,核心依据之一为是否存在鼻息肉(NP),从而将 CRS 分为伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎(CRSwNP)和不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎(CRSsNP),而鼻息肉的存在往往表明 CRS 的发病率更高。在确诊患者是否患有 CRSwNP 或 CRSsNP 后,由于 CRSwNP 患者可能同时患有该疾病的众多亚型之一,如过敏性真菌性鼻窦炎、嗜酸性真菌性鼻窦炎、中央区室特异性疾病以及阿司匹林加重呼吸道疾病[8],使进一步检查细化分型成为必要。

关于 CRS 的内在分型还未形成统一标准,但免疫标志物和免疫细胞谱的研究为此提供了重要线索[9]。2021 年国际过敏和鼻科学共识声明,CRSwNP 依据免疫标志物分型主要涉及三种相关的炎症类型,包括 1 型、2 型和 3 型。其中 1 型炎症在防御病原体方面有重要作用,与 Th1 细胞和细胞因子有关[10]。此外最主要的类型是 2 型 CRSwNP,该类型在白种人中更为常见,特征性表现为 IL-4、IL-5、IL-13 等细胞因子、嗜酸性阳离子蛋白和 P-糖蛋白增加,且鼻息肉活检显示 ILC2、巨噬细胞和肥大细胞水平升高[11],被认为是核心的内型。相反,在亚洲 CRSwNP 患者中,Th17 细胞介导的 3 型炎症占据主导地位[12],这种类型的炎症通过促进中性粒细胞和巨噬细胞的募集,在抗感染反应中发挥重要作用[13]。根据免疫细胞特征,CRS 可分为嗜酸性和中性粒细胞性 CRS 两类[14]。在患者中,通常以嗜酸性粒细胞性 CRS 为主,且 Tim Delemarre 在报告中指出与 CRSwNP 患者血液中的嗜酸性粒细胞相比,鼻息肉中的这些细胞表达更高水平的 CD69(嗜酸性粒细胞活化标志),表明嗜酸性粒细胞在血液中处于准备激活状态,而在鼻息肉局部已被激活,并可能导致更广泛的炎症、更严重的临床症状以及术后更高的复发率[14]。

2.3. 治疗与预防

CRS 是一种常见的呼吸道疾病,指鼻窦黏膜的慢性炎症,常继发于急性鼻窦炎,病程较长[15],细菌、病毒、真菌等病原体感染是 CRS 的主要病因。这些病原体侵袭后,会导致鼻窦黏膜肿胀,分泌物增多,导致鼻窦通气 and 引流受阻,加剧病情。对于过敏体质的人群来说,花粉、灰尘、宠物毛发等过敏原可持续刺激鼻黏膜,使机体表现出异常的免疫反应,诱发并维持鼻黏膜的慢性炎症状态。

慢性鼻窦炎的主要症状有鼻塞、流涕、嗅觉减退、头痛等,严重影响患者的生活质量。如今,为了更好的治疗 CRS,应该通过其表型、标志物(嗜酸性粒细胞、血液或组织中的 IgE)以及患者对治疗的反应,来选择最有效的治疗方法[16]。在传统的治疗方法中,物理治疗、药物治疗、手术治疗各有其独特的地位。物理治疗方面,鼻腔冲洗、蒸汽吸入,尤其是盐水鼻腔冲洗(SNI),因其简便易行且效果显著,在日常临床实践中常被推荐。SNI 最常使用等渗或高渗盐水或海水溶液进行,同时添加木糖醇、透明质酸和木葡聚糖等成分,以增强清洁鼻腔、促进鼻窦通气的效果[16][17];药物治疗则涵盖了抗生素、激素及抗过敏药物等多种类别,旨在控制感染、减轻炎症反应并缓解过敏症状。使用局部类固醇是 CRS 的一线治疗方法,目前鼻窦内注射类固醇多使用冲洗、呼气输送系统氟替卡松装置和可溶解类固醇洗脱鼻支架等方法[18],提高疗效的同时减少全身不良反应。口服皮质类固醇因其潜在的副作用应仅限于短期使用(1~3 周)。至于抗生素的长期使用,效果存在争议,不确定是否会影响预后[19],但是长期低剂量的克拉霉素和红霉素的治疗有效改善患者临床表现[20][21]。对于病情严重或药物治疗无效的 CRS 患者,手术治疗成为必要选择,如鼻窦开放术、鼻中隔偏曲矫正术等。内镜鼻窦手术(ESS)是临床常用的手术治疗方式,可以改

善临床症状的严重程度,使鼻窦引流和通气[19]。针对鼻息肉这一常见并发症,为减少复发,采用了新的外科技术:重新启动法,通过彻底清除病变黏膜并促进健康上皮再分化,在临床中与 ESS 联合应用显著降低了鼻息肉的复发率[22]。

除了传统治疗方式,新型的治疗方式也逐渐兴起。生物制剂的发展起源于哮喘治疗,其在哮喘治疗领域的成功应用,已影响到 CRS 的治疗,显著改善了患者的预后情况。抗 IgE 抗体奥马珠单抗通过精准地与肥大细胞等多种炎症细胞的 Fc 受体结合,有效降低了患者血清中 IgE 的总水平,并抑制了由 IgE 介导的炎症细胞因子释放所引发的连锁反应[23]。此外,奥马珠单抗的治疗范围还扩展至慢性特发性荨麻疹[19]。另一药物 Dupilumab 是一种完全人源单克隆抗体,可阻断 IL-4 和 IL-13 的共同受体成分即 IL-4RA 的 α 链,从而抑制两种细胞因子的信号传导[24],不仅降低了患者对类固醇的需求,还改善了 CRS 患者包括嗅觉在内的临床症状[23]。Mepolizumab 单抗作为一种人源化抗 IL-5 单克隆抗体,特异性结合 IL-5,从而遏制嗜酸性粒细胞的增殖和活化[25]。Peter G. Gibson [26]和 Peter Howarth [27]等人的临床试验已经充分证实 Mepolizumab 单抗可为季节性过敏性鼻炎和 CRS 患者提供针对性治疗并帮助减轻疾病负担。综上所述,生物制剂治疗以其高度的靶向性和有效性,正逐步成为哮喘及 CRS 等复杂慢性疾病治疗领域的重要力量,为患者带来了前所未有的治疗希望。

3. 小结

慢性鼻窦炎(CRS)作为一种常见且复杂的慢性呼吸道疾病,不仅在全球范围内患病率高,而且常与哮喘和变应性鼻炎(AR)等疾病共病,显著加重了患者的疾病负担。本文从流行病学角度出发,展示了 CRS 在不同国家和人群中的患病趋势,强调了其与性别、年龄及其他呼吸系统疾病的密切关联。在研究进展方面,CRS 被认为是一种免疫介导的异质性疾病,其分型不仅依赖于是否存在鼻息肉,还涉及多种免疫通路和细胞因子的参与,尤其是以 2 型炎症为主的 CRSwNP 在白人群体中尤为突出,而亚洲人群中更常见的是由 Th17 介导的 3 型炎症。此外,在治疗层面,虽然传统治疗方法如鼻腔冲洗、局部激素和手术干预仍为基础手段,但近年来随着生物制剂的快速发展,如抗 IgE、IL-4/13、IL-5 等靶向药物的应用,为难治性或伴有共病的 CRS 患者提供了新的治疗思路。综上所述,CRS 的临床管理正从经验性治疗向精准分型与个体化干预转变,但在分型标准统一性、生物标志物的临床转化以及长期预后的改善等方面仍存在诸多挑战。因此,未来需要更多基础研究与高质量临床试验,以推动对 CRS 发病机制的深入理解,并探索更有效、安全且具有长期疗效的治疗策略,从而提升患者的整体生活质量和疾病控制水平。

基金项目

延安大学 2024 年研究生教育创新计划项目(YCX2024109)。

参考文献

- [1] Huang, C., Wang, C., Fu, C., Huang, C., Chang, P., Chen, I., et al. (2016) The Link between Chronic Rhinosinusitis and Asthma: A Questionnaire-Based Study. *Medicine*, **95**, e4294. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000004294>
- [2] Hopkins, C., Lee, S.E., Klimek, L. and Soler, Z.M. (2022) Clinical Assessment of Chronic Rhinosinusitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **10**, 1406-1416. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.02.008>
- [3] Chee, J., Pang, K.W., Low, T., Wang, D.Y. and Subramaniam, S. (2022) Epidemiology and Aetiology of Chronic Rhinosinusitis in Asia—A Narrative Review. *Clinical Otolaryngology*, **48**, 305-312. <https://doi.org/10.1111/coa.13971>
- [4] Xu, X., Reitsma, S., Wang, D.Y. and Fokkens, W.J. (2021) Highlights in the Advances of Chronic Rhinosinusitis. *Allergy*, **76**, 3349-3358. <https://doi.org/10.1111/all.14892>
- [5] Schwartz, B.S., Pollak, J.S., Bandeen-Roche, K., Hirsch, A.G., Lehmann, A.E., Kern, R.C., et al. (2023) Sinus Inflammation and Chronic Rhinosinusitis Are Associated with a Diagnosis of New Onset Asthma in the Following Year. *Allergy*, **78**, 2659-2668. <https://doi.org/10.1111/all.15771>

- [6] Lusk, R. (2006) Pediatric Chronic Rhinosinusitis. *Current Opinion in Otolaryngology & Head & Neck Surgery*, **14**, 393-396. <https://doi.org/10.1097/moo.0b013e32801000ed>
- [7] Ramadan, H.H. (2023) Pediatric Chronic Rhinosinusitis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, **281**, 1131-1137. <https://doi.org/10.1007/s00405-023-08307-z>
- [8] Chang, E.H., Stern, D.A., Willis, A.L., Guerra, S., Wright, A.L. and Martinez, F.D. (2018) Early Life Risk Factors for Chronic Sinusitis: A Longitudinal Birth Cohort Study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **141**, 1291-1297.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.11.052>
- [9] Xie, X., Xuan, L., Zhao, Y., Wang, X. and Zhang, L. (2024) Diverse Endotypes of Chronic Rhinosinusitis and Clinical Implications. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, **65**, 420-432. <https://doi.org/10.1007/s12016-023-08976-y>
- [10] Butcher, M.J. and Zhu, J. (2021) Recent Advances in Understanding the Th1/Th2 Effector Choice. *Faculty Reviews*, **10**, Article 30. <https://doi.org/10.12703/r/10-30>
- [11] Orlandi, R.R., Kingdom, T.T., Smith, T.L., et al. (2021) International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis 2021. *International Forum of Allergy & Rhinology*, **11**, 213-739.
- [12] Wang, X., Zhang, N., Bo, M., Holtappels, G., Zheng, M., Lou, H., et al. (2016) Diversity of T H Cytokine Profiles in Patients with Chronic Rhinosinusitis: A Multicenter Study in Europe, Asia, and Oceania. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **138**, 1344-1353. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.041>
- [13] Tesmer, L.A., Lundy, S.K., Sarkar, S. and Fox, D.A. (2008) Th17 Cells in Human Disease. *Immunological Reviews*, **223**, 87-113. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.2008.00628.x>
- [14] Huang, C., Chang, P., Huang, Y., Lee, T., Huang, C. and Wu, P. (2023) Clinical Characteristics of Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in Adolescents. *Journal of Asthma and Allergy*, **16**, 1197-1206. <https://doi.org/10.2147/jaa.s437876>
- [15] Cergan, R., Berghi, O.N., Dumitru, M., Vranceanu, D., Manole, F. and Serboiu, C.S. (2023) Biologics for Chronic Rhinosinusitis—A Modern Option for Therapy. *Life*, **13**, Article 2165. <https://doi.org/10.3390/life13112165>
- [16] Fokkens, W.J., Lund, V.J., Hopkins, C., et al. (2020) European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*, **58**, 1-464.
- [17] Casale, M., Moffa, A., Cassano, M., Carinci, F., Lopez, M.A., Trecca, E.M.C., et al. (2018) Saline Nasal Irrigations for Chronic Rhinosinusitis: From Everyday Practice to Evidence-Based Medicine. an Update. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, **32**, 1-6. <https://doi.org/10.1177/2058738418802676>
- [18] Messina, J.C., Offman, E., Carothers, J.L. and Mahmoud, R.A. (2019) A Randomized Comparison of the Pharmacokinetics and Bioavailability of Fluticasone Propionate Delivered via Xhance Exhalation Delivery System versus Flonase Nasal Spray and Flovent HFA Inhalational Aerosol. *Clinical Therapeutics*, **41**, 2343-2356. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.09.013>
- [19] Brzost, J., Czerwaty, K., Dżaman, K., Ludwig, N., Piszczatowska, K. and Szczepański, M. (2022) Perspectives in Therapy of Chronic Rhinosinusitis. *Diagnostics*, **12**, Article 2301. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12102301>
- [20] Luo, Q., Deng, J., Xu, R., et al. (2014) Clinical Effect of Clarithromycin Therapy in Patients with Chronic Rhinosinusitis. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, **49**, 103-108.
- [21] Haxel, B.R., Clemens, M., Karaiskaki, N., Dippold, U., Kettern, L. and Mann, W.J. (2014) Controlled Trial for Long-Term Low-Dose Erythromycin after Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis. *The Laryngoscope*, **125**, 1048-1055. <https://doi.org/10.1002/lary.25052>
- [22] Alsharif, S., Jonstam, K., van Zele, T., Gevaert, P., Holtappels, G. and Bachert, C. (2019) Endoscopic Sinus Surgery for Type-2 CRS WNP: An Endotype-based Retrospective Study. *The Laryngoscope*, **129**, 1286-1292. <https://doi.org/10.1002/lary.27815>
- [23] Morse, J.C., Miller, C. and Senior, B. (2021) Management of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis in the Era of Biologics. *Journal of Asthma and Allergy*, **14**, 873-882. <https://doi.org/10.2147/jaa.s258438>
- [24] Colque-Bayona, M., Hernández-Cano, N., Tomás-Pérez, M., Caballero, T., Quirce, S. and Domínguez-Ortega, J. (2024) Global Influence of Dupilumab on Quality of Life in a Severe Asthma Patient with T2 Multimorbidities: A Case Report on Atopic Dermatitis, Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis, and Eosinophilic Esophagitis. *Journal of Asthma*, **61**, 762-765. <https://doi.org/10.1080/02770903.2023.2300712>
- [25] Silver, J., Deb, A., Laliberté, F., Gao, C. and Bhattacharyya, N. (2023) Real-World Effectiveness of Mepolizumab in Severe Asthma and Chronic Rhinosinusitis in the United States: Impact of Comorbidity and Sinus Surgery. *International Forum of Allergy & Rhinology*, **14**, 5-17. <https://doi.org/10.1002/alr.23220>
- [26] Gibson, P.G., Prazma, C.M., Chupp, G.L., Bradford, E.S., Forshag, M., Mallett, S.A., et al. (2021) Mepolizumab Improves Clinical Outcomes in Patients with Severe Asthma and Comorbid Conditions. *Respiratory Research*, **22**, Article No. 171. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01746-4>

-
- [27] Howarth, P., Chupp, G., Nelsen, L.M., Bradford, E.S., Bratton, D.J., Smith, S.G., *et al.* (2020) Severe Eosinophilic Asthma with Nasal Polyposis: A Phenotype for Improved Sinonasal and Asthma Outcomes with Mepolizumab Therapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **145**, 1713-1715. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.02.002>