

以肥大细胞为靶细胞探索慢性鼻窦炎伴鼻息肉内在型的初步研究

包笑萌¹, 姜彦^{2*}

¹青岛大学医学部, 山东 青岛

²青岛大学附属医院耳鼻咽喉头颈外科, 山东 青岛

收稿日期: 2026年5月29日; 录用日期: 2026年6月23日; 发布日期: 2026年6月30日

摘要

目的: 通过高倍镜下计数鼻息肉组织中的肥大细胞数目, 分析其与患者临床特征的相关性, 评估肥大细胞能否作为CRSwNP内在型分型的靶细胞。方法: 回顾性纳入2021年3月至2024年6月于青岛大学附属医院就诊的361例CRSwNP患者, 收集人口学、合并症及检验检查资料。鼻息肉组织行HE和CD117染色, 计数肥大细胞与嗜酸性粒细胞。以肥大细胞计数中位数为界, 分为肥大细胞型与非肥大细胞型组; 依据JESREC标准, 分为嗜酸性组与非嗜酸性组。采用t检验、 χ^2 检验比较组间基线差异, 分析两种细胞计数与临床指标的相关性, 并通过单因素及多因素Logistic回归分析筛选肥大细胞型及嗜酸性鼻息肉分型的独立预测因素。结果: 肥大细胞型与嗜酸性型CRSwNP均与外周血嗜酸性粒细胞百分比、Lund-Mackay评分及过敏状态呈正相关。多因素分析显示, 组织嗜酸性粒细胞计数和Lund-Mackay评分是肥大细胞型的独立危险因素, 外周血嗜酸性粒细胞百分比和Lund-Mackay评分是嗜酸性型的独立危险因素。结论: 肥大细胞型与嗜酸性粒细胞型CRSwNP对疾病严重程度和临床特征的指示作用相近。但肥大细胞分型更依赖于局部组织2型炎症的严重程度, 能识别出外周血嗜酸性粒细胞正常而组织嗜酸性粒细胞增高的隐匿性2型炎症, 弥补JESREC标准对局部病理重视不足的局限。对肥大细胞增多的患者, 可考虑靶向肥大细胞的治疗策略(如奥马珠单抗), 为临床提供更全面的治疗选择。

关键词

慢性鼻窦炎伴鼻息肉, 肥大细胞, 嗜酸性粒细胞, 内在型

A Preliminary Exploration of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps Endotypes Based on Mast Cells as Target Cells

Xiaomeng Bao¹, Yan Jiang^{2*}

*通讯作者。

文章引用: 包笑萌, 姜彦. 以肥大细胞为靶细胞探索慢性鼻窦炎伴鼻息肉内在型的初步研究[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 35-49. DOI: 10.12677/acm.2026.1672495

Abstract

Objective: To quantify mast cells in nasal polyp tissue under high-power field, analyze their correlation with clinical characteristics, and evaluate whether mast cells can serve as target cells for the endotyping of chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP). **Methods:** A total of 361 patients with CRSwNP treated at the Affiliated Hospital of Qingdao University from March 2021 to June 2024 were retrospectively enrolled. Demographic data, comorbidities, and laboratory and imaging findings were collected. Nasal polyp tissues were stained with hematoxylin and eosin (HE) and CD117 for mast cell and eosinophil counting. Patients were classified into mast cell-high and mast cell-low groups based on the median mast cell count, and into eosinophilic and non-eosinophilic groups according to the JESREC criteria. Intergroup differences in baseline characteristics were compared using the t-test or χ^2 test. Correlations between the two cell counts and clinical parameters were analyzed, and univariate and multivariate logistic regression analyses were performed to identify independent predictors for the mast cell-high and eosinophilic endotypes. **Results:** Both mast cell-high and eosinophilic CRSwNP were positively associated with blood eosinophil percentage, Lund-Mackay score, and atopic status. Multivariate analysis revealed that tissue eosinophil count and Lund-Mackay score were independent risk factors for the mast cell-high endotype, while blood eosinophil percentage and Lund-Mackay score were independent risk factors for the eosinophilic endotype. **Conclusion:** The mast cell-high and eosinophilic endotypes of CRSwNP exhibit comparable indicative value for disease severity and clinical features. However, mast cell-based endotyping is more dependent on the severity of local type 2 inflammation and may identify occult type 2 inflammation in patients with normal blood eosinophil percentages but high tissue eosinophil counts, thereby compensating for the insufficient emphasis on local histopathology in the JESREC criteria. In patients with elevated mast cell counts, mast cell-targeted therapies, such as omalizumab, may be considered, offering a more comprehensive treatment approach.

Keywords

Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps, Mast Cells, Eosinophils, Endotype

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)被定义为鼻窦黏膜的慢性炎性疾病,病程超过 12 周[1]。CRS 既往被分为两种类型:慢性鼻窦炎不伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis without nasal polyps, CRSsNP)、慢性鼻窦炎伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP) [2] [3]。为反映内在炎症内型,指导个体化治疗,基于细胞分子类型进行 CRS 内在型探讨的研究成为近年的研究热点。目前最常见的内在型分型为嗜酸粒细胞性慢性鼻窦炎(eosinophilic chronic rhinosinusitis, ECRS)和非嗜酸粒细胞性慢性鼻窦炎(noneosinophilic chronic rhinosinusitis, non-ECRS) [4] [5],能够有效识别出一组临床表现更为严重,表现为显著的鼻塞和嗅觉减退,且预后不佳的患者[6] [7]。但该分型地区差异大,欧洲地区与亚洲的日本学者和

我国学者均提出了不同的分型标准[8]-[10], 且不同分型标准里, 以外周血嗜酸性粒细胞百分比或组织嗜酸性粒细胞数量为主要依据进行分型, 目前仍存在争议。因此, 寻找合适的靶细胞, 探究新的内在型分型标准是必要的。最近研究发现, 肥大细胞能够通过活化嗜酸性粒细胞、介导组织重塑及参与 2 型炎症等多条途径推动鼻息肉生成[11]。但目前缺乏以肥大细胞为靶细胞的内在型研究。因此, 本研究取鼻息肉组织行苏木精-伊红(hematoxylin and eosin staining, HE)及 CD117(cluster of differentiation 117)染色, 高倍镜下计数嗜酸性粒细胞与肥大细胞, 分析其与临床指标的相关性, 进而评估肥大细胞作为 CRSwNP 内在型分型靶细胞的价值。

2. 资料与方法

2.1. 研究设计及研究对象

本研究为病例系列研究。本研究纳入 361 例 2021 年 3 月至 2024 年 6 月医院收治的 CRSwNP 患者, 研究通过医院伦理审核, 伦理号 QYFYWZLL42361。纳入标准: ① 经 EPOS2020 诊断为 CRSwNP, 并经鼻内镜检查确认鼻腔内存在清晰半透明水肿样息肉体的患者; ② 年龄满 18 周岁及以上; ③ 鼻窦计算机断层扫描(computed tomography, CT)扫描后, 影像学表现及其报告均指明存在鼻息肉; ④ 术前阶段未曾应用大剂量抗菌药物、糖皮质激素及抗组胺制剂。排除标准: ① 伴发原发性纤毛不动症、霉菌性鼻窦炎、囊性纤维化、鼻腔与鼻窦良恶性肿瘤等其他鼻窦病变者; ② 以往有慢阻肺病、肺结核既往史, 并存其他脏器恶性肿瘤、重度心、肺、肝等全身性疾病者; ③ 存在免疫低下状态、正处孕期或哺乳阶段者; ④ 以往采用过生物制剂或免疫抑制疗法干预者; ⑤ 患心理精神类病症者。

2.2. 一般资料

通过院内门诊及病案系统采集以下临床数据: 人口学信息(性别、年龄、身高、体重)、生活习惯(吸烟、饮酒史)、合并病史(哮喘、变应性鼻炎及变应原点刺结果)、血液学指标(外周血嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、单核细胞百分比及血清总 IgE)及术前末次鼻窦 CT Lund-Mackay 评分。合并过敏状态定义为满足以下任一条件: ① 确诊变应性鼻炎; ② 确诊支气管哮喘; ③ 变应原皮肤点刺试验阳性; ④ 血清总 IgE ≥ 100 IU/mL [12]。以镜下肥大细胞计数中位数为界, 分为肥大细胞型与非肥大细胞型鼻息肉组(该阈值仅适用于本队列内部比较), 同时依据 JESREC 标准分为嗜酸性与非嗜酸性鼻息肉组。

2.3. 中鼻道鼻息肉组织标本采集

患者入院后完善相关检查, 排除手术禁忌后全麻下于鼻内镜下行手术治疗。术中在鼻内镜(0° 或 30° , 直径 4 mm)引导下, 首先明确中鼻道及窦口鼻道复合体的解剖结构。使用锐利的鼻息肉钳或显微剪刀, 于中鼻道外侧壁、筛泡前缘或上颌窦自然口周围肉眼可见的典型息肉样变组织处取材。

2.4. 嗜酸性粒细胞和肥大细胞的染色

将患者的中鼻道鼻息肉组织制成石蜡包埋块, 使用切片机(Leica RM2255)切取厚度为 4 μm 的连续切片, 经烤片、脱蜡至水后分别进行 HE 染色和 CD117 染色, 中性树胶封片, 光学显微镜下观察。

2.5. 嗜酸性粒细胞和肥大细胞的镜下计数

于光学显微镜下($\times 400$ 高倍视野)观察 HE 染色切片, 依据典型形态学特征识别嗜酸性粒细胞: 细胞核多呈分叶状(通常为 2 叶), 胞质内充满粗大、折光性强的嗜酸性红色颗粒。每例标本随机选取 10 个不重叠的高倍视野, 计数各视野内嗜酸性粒细胞数目, 求得每高倍视野嗜酸性粒细胞的平均计数。

同样于光学显微镜下($\times 400$ 高倍视野)观察 CD117 染色切片, 以胞质或胞膜呈现清晰棕黄色颗粒者为

阳性肥大细胞, 以同样的方法计算每高倍视野下肥大细胞的平均数。

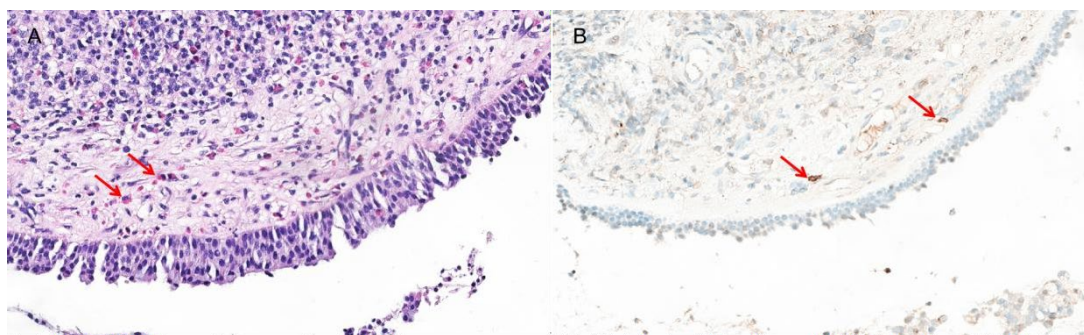
2.6. 统计分析方法

所有统计分析均使用 SPSS 27.00 和 GraphPad Prism 8 进行。首先对连续变量进行正态性检验。呈正态分布的连续变量以平均数 $\pm$ 标准差(mean $\pm$ SD)表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验或配对样本 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析; 非正态分布的连续变量以中位数和四分位数表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验(或 Wilcoxon 秩和检验), 多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。计数资料以例数(百分比)表示, 组间比较采用卡方检验或 Fisher 精确概率法。相关性分析中, 若两变量均服从正态分布, 采用 Pearson 积差相关系数; 否则采用 Spearman 秩相关系数。采用二元 Logistic 回归分析结局变量的影响因素。首先进行单因素 Logistic 回归, 将其中 $P < 0.1$ 的变量纳入多因素 Logistic 回归模型, 以调整混杂因素并筛选独立预测因子。所有检验均为双侧检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 肥大细胞及嗜酸性粒细胞的镜下图片

嗜酸性粒细胞和肥大细胞分别经 HE 染色和 CD117 染色后, 镜下图片见图 1。



(A): HE 染色的嗜酸性粒细胞镜下图片; (B): CD117 染色的肥大细胞镜下图片。

Figure 1. Microscopic images of cells

图 1. 细胞镜下图片

3.2. 患者的基线资料

共纳入 361 名 CRSwNP 患者, 包括 217 名男性患者和 144 名女性患者, 年龄范围为 21~78 岁, 平均年龄为 51.23 岁。肥大细胞数量的中位数为 7.2 个/HPF, 肥大细胞型鼻息肉组 180 例, 非肥大细胞型鼻息肉组 181 例; 嗜酸性鼻息肉组 153 例, 非嗜酸性鼻息肉组 208 例。

3.2.1. 肥大细胞鼻息肉组和非肥大细胞鼻息肉组患者的基线资料比较

如表 1 所示, 两组在性别、年龄、合并症、吸烟及饮酒史方面差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

如图 2 所示, 肥大细胞鼻息肉组的组织嗜酸性粒细胞计数($P < 0.0001$)、外周血嗜酸性粒细胞百分比($P < 0.01$)、Lund-Mackay 评分($P < 0.0001$)及过敏合并率($P < 0.01$)均显著高于非肥大细胞鼻息肉组, 而两组外周血中性粒细胞及单核细胞百分比差异无统计学意义($P > 0.05$)。

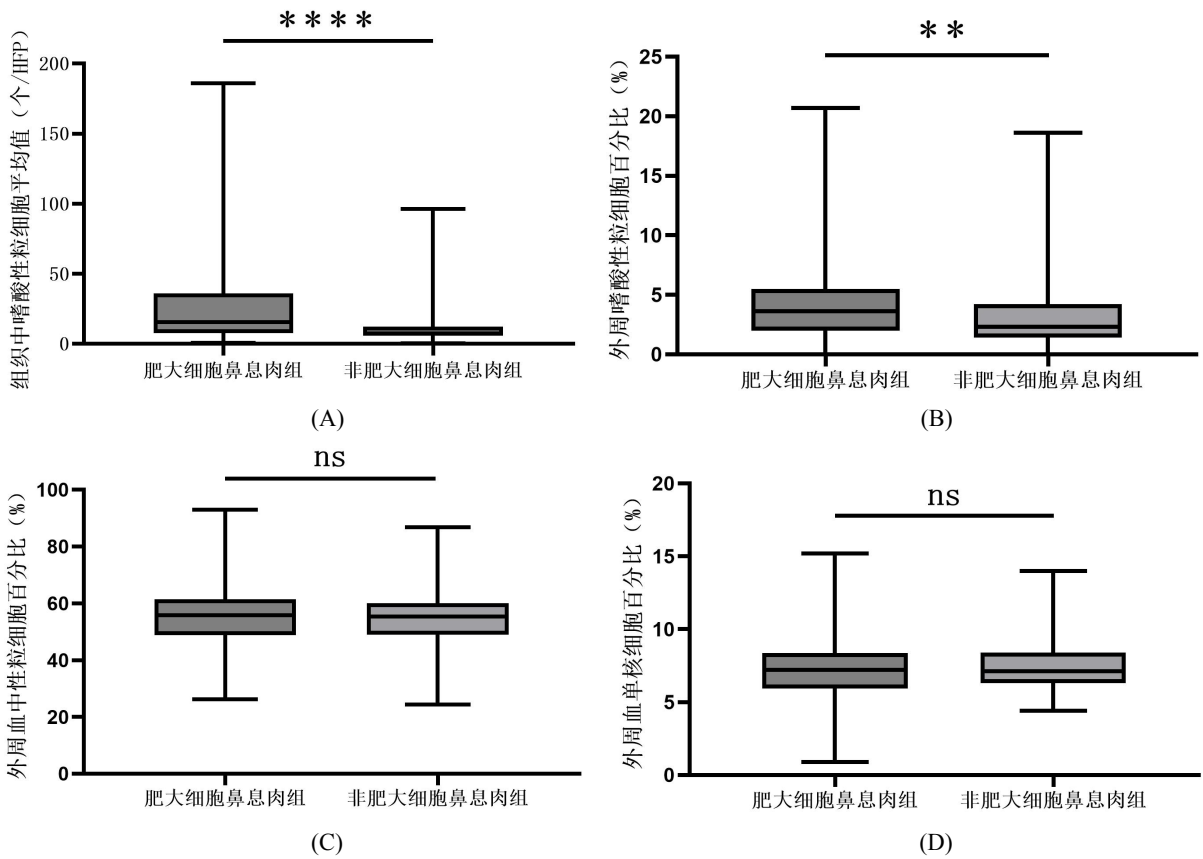
3.2.2. 嗜酸性粒细胞鼻息肉组和非嗜酸性粒细胞鼻息肉组患者的基线资料比较

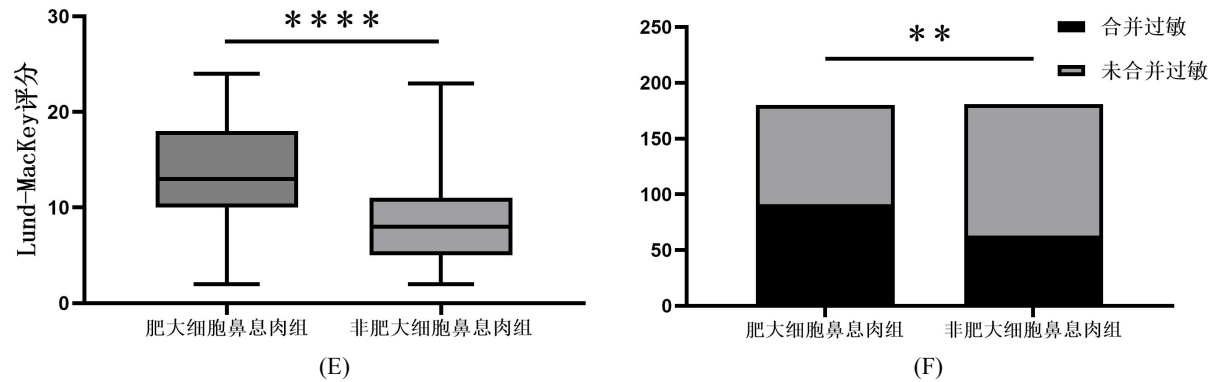
如表 2 所示, 两组患者在性别、年龄、合并症、吸烟史及饮酒史同样均未有明显统计学差异($P > 0.05$)。

如图 3 所示，嗜酸性鼻息肉组的组织肥大细胞计数、外周血嗜酸性粒细胞百分比、Lund-Mackay 评分及过敏合并率均显著高于非嗜酸性鼻息肉组($P < 0.0001$)，而两组外周血中性粒细胞及单核细胞百分比差异无统计学意义($P > 0.05$)。

Table 1. Demographic characteristics of the mast cell-high and non-mast cell-high nasal polyp groups
表 1. 肥大细胞型鼻息肉组和非肥大细胞型鼻息肉组的人口统计学资料

特征	肥大细胞型鼻息肉组(n = 180)	非肥大细胞型鼻息肉组(n = 181)	P 值
年龄，岁	51.20 ± 9.13	50.82 ± 7.35	0.642
性别，n (%)			0.482
男	112 (62.22%)	105 (58.01%)	
女	68 (37.78%)	76 (41.99%)	
饮酒史，n (%)			0.723
是	55 (30.56%)	52 (28.73%)	
否	125 (69.44%)	129 (71.27%)	
吸烟史，n (%)			0.315
是	58 (32.22%)	50 (27.62%)	
否	122 (67.78%)	131 (72.38%)	



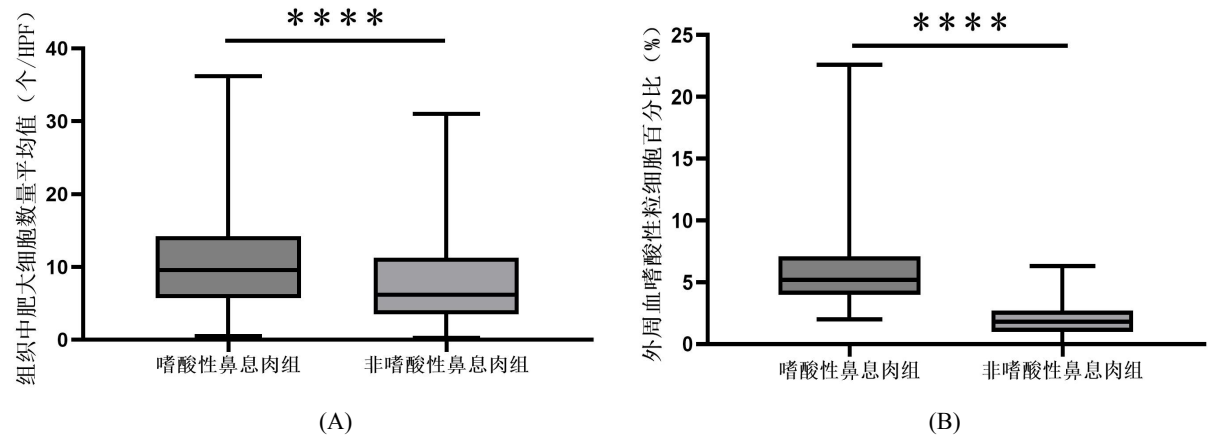


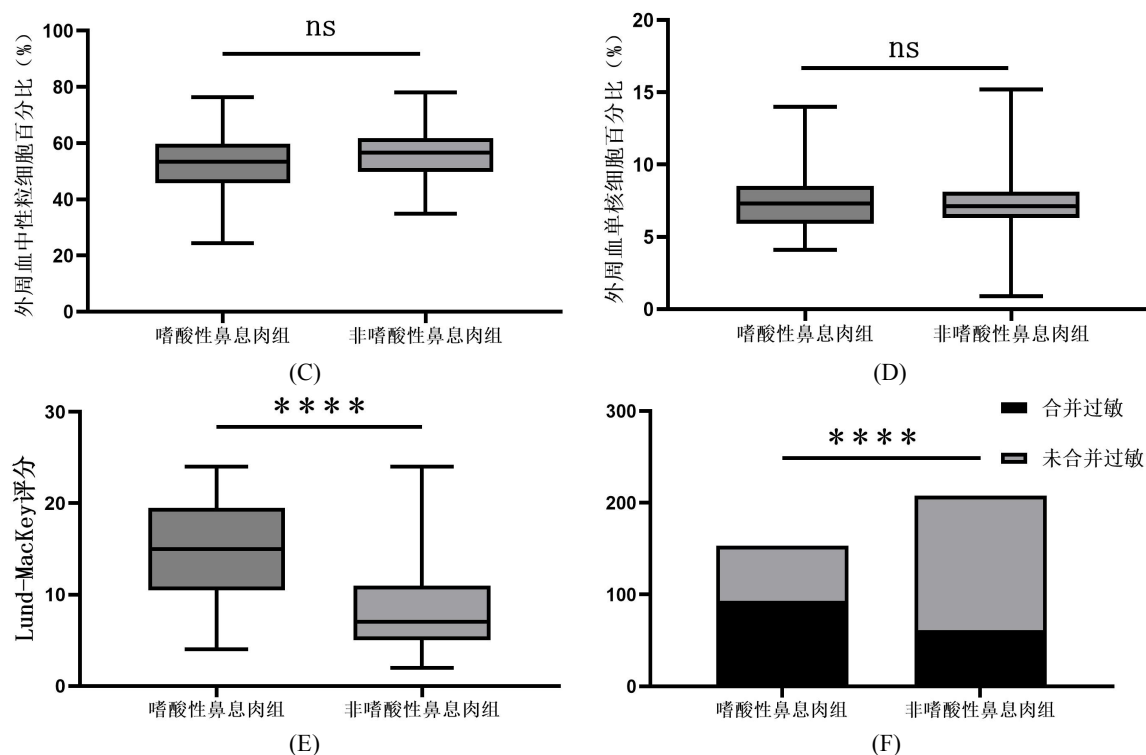
(A): 肥大细胞鼻息肉组和非肥大细胞鼻息肉组组织中嗜酸性粒细胞数量平均值的差异; (B): 肥大细胞鼻息肉组和非肥大细胞鼻息肉组外周血嗜酸性粒细胞百分比的差异; (C): 肥大细胞鼻息肉组和非肥大细胞鼻息肉组外周血中性粒细胞百分比的差异; (D): 肥大细胞鼻息肉组和非肥大细胞鼻息肉组外周血单核细胞的差异; (E): 肥大细胞鼻息肉组和非肥大细胞鼻息肉组 Lund-Mackay 评分的差异; (F): 肥大细胞鼻息肉组和非肥大细胞鼻息肉组合并过敏状态患者数量的差异。注: HPF: High power field, 高倍镜视野; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$, ns: 无明显统计学差异。

Figure 2. Clinical characteristics of mast cell-high vs. non-mast cell-high nasal polyp groups
图 2. 肥大细胞鼻息肉组和非肥大细胞鼻息肉组临床特征差异。

Table 2. Demographics of eosinophilic vs. non-eosinophilic nasal polyp groups
表 2. 嗜酸性鼻息肉组和非嗜酸性鼻息肉组的人口统计学资料

特征	嗜酸性鼻息肉组(n = 153)	非嗜酸性鼻息肉组(n = 208)	P 值
年龄, 岁	50.27 ± 8.32	51.04 ± 8.29	0.964
性别, n (%)			0.995
男	92 (60.13%)	125 (60.10%)	
女	61 (39.87%)	83 (39.90%)	
饮酒史, n (%)			0.696
是	47 (30.72%)	60 (28.85%)	
否	106 (69.28%)	148 (71.15%)	
吸烟史, n (%)			0.957
是	46 (30.07%)	62 (29.81%)	
否	107 (69.93%)	146 (70.19%)	





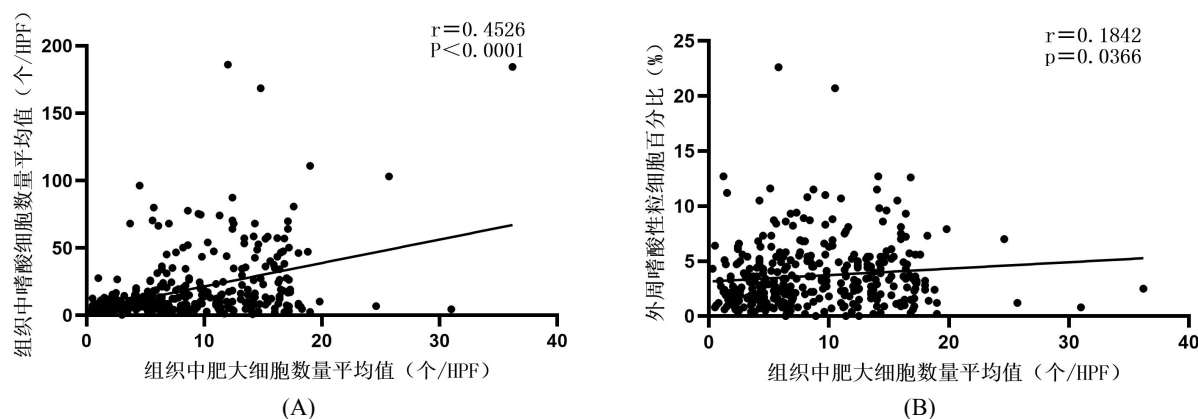
(A): 嗜酸性鼻息肉组和非嗜酸性鼻息肉组组织中肥大细胞数量平均值的差异; (B): 嗜酸性鼻息肉组和非嗜酸性鼻息肉组外周血嗜酸性粒细胞百分比的差异; (C): 嗜酸性鼻息肉组和非嗜酸性鼻息肉组外周血中性粒细胞百分比的差异; (D): 嗜酸性鼻息肉组和非嗜酸性鼻息肉组外周血单核细胞百分比的差异; (E): 嗜酸性鼻息肉组和非嗜酸性鼻息肉组 Lund-Mackay 评分的差异; (F): 嗜酸性鼻息肉组和非嗜酸性鼻息肉组合并过敏状态患者数量的差异。注: HPF: High power field, 高倍镜视野; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$, ns: 无明显统计学差异。

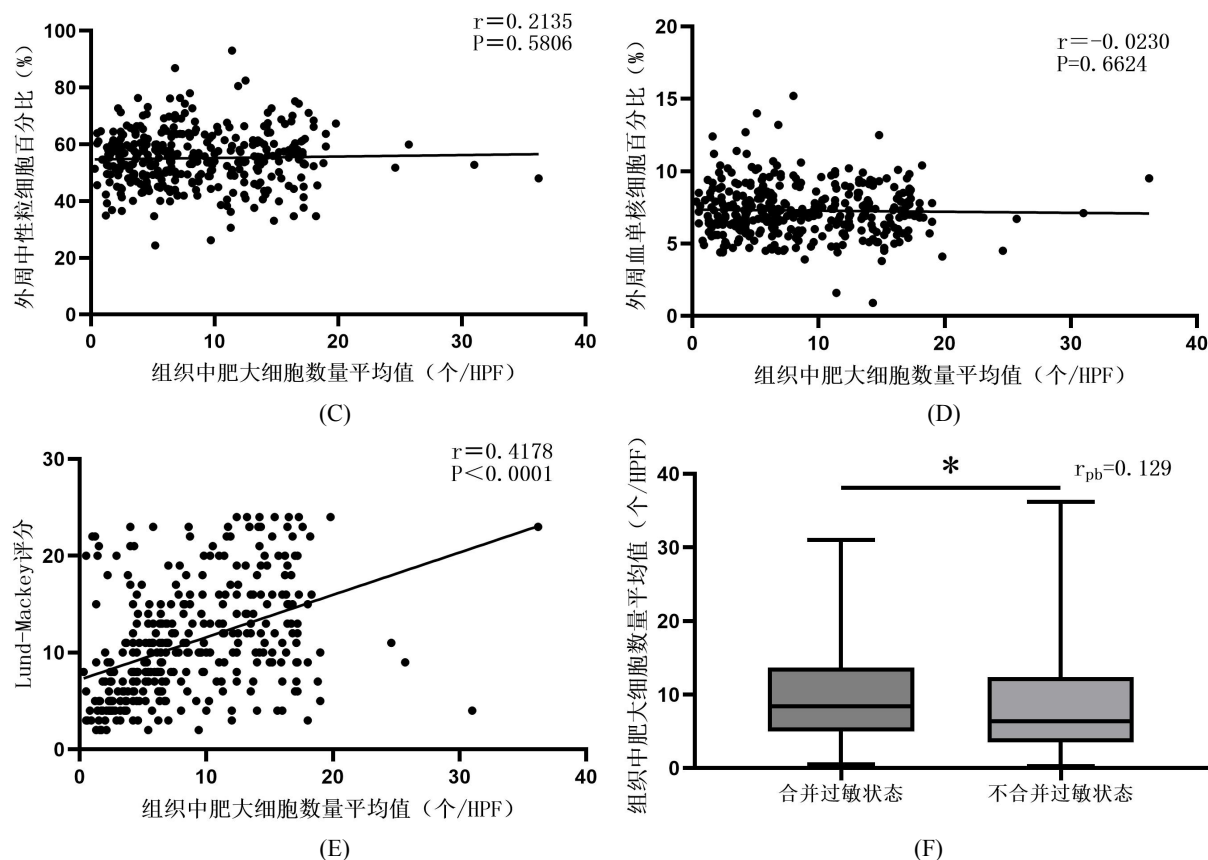
Figure 3. Clinical characteristics of eosinophilic vs. non-eosinophilic nasal polyp groups

图 3. 嗜酸性鼻息肉组和非嗜酸性鼻息肉组临床特征差异

3.3. 组织中肥大细胞平均数与临床指标的相关性

如图 4 所示, 组织肥大细胞计数与组织嗜酸性粒细胞计数呈中度正相关($r = 0.4526$, $P < 0.0001$), 与外周血嗜酸性粒细胞百分比呈弱正相关($r = 0.1842$, $P = 0.0366$), 与 Lund-Mackay 评分呈中度正相关($r = 0.4178$, $P < 0.0001$); 合并过敏状态者肥大细胞计数显著高于非过敏者(点二列相关 $r_{pb} = 0.129$, $P = 0.0144$)。与外周血中性粒细胞百分比及单核细胞百分比无显著相关性($P > 0.05$)。





(A): 组织中肥大细胞数量平均值与组织中嗜酸性粒细胞数量平均值的相关性; (B): 组织中肥大细胞数量平均值与外周血嗜酸性粒细胞百分比的相关性; (C): 组织中肥大细胞数量平均值与外周血中性粒细胞百分比的相关性; (D): 组织中肥大细胞数量平均值与外周血中单核细胞百分比的相关性; (E): 组织中肥大细胞数量平均值与 Lund-Mackay 评分的相关性; (F): 合并过敏状态的患者和不合并过敏状态的患者组织中肥大细胞数量平均值的比较。注: HPF: High power field, 高倍镜视野; * $P < 0.05$ 。

Figure 4. Correlation between mean tissue mast cell count and clinical parameters

图 4. 组织中肥大细胞平均值与临床指标的相关性

3.4. 组织中嗜酸性粒细胞平均数与临床指标的相关性

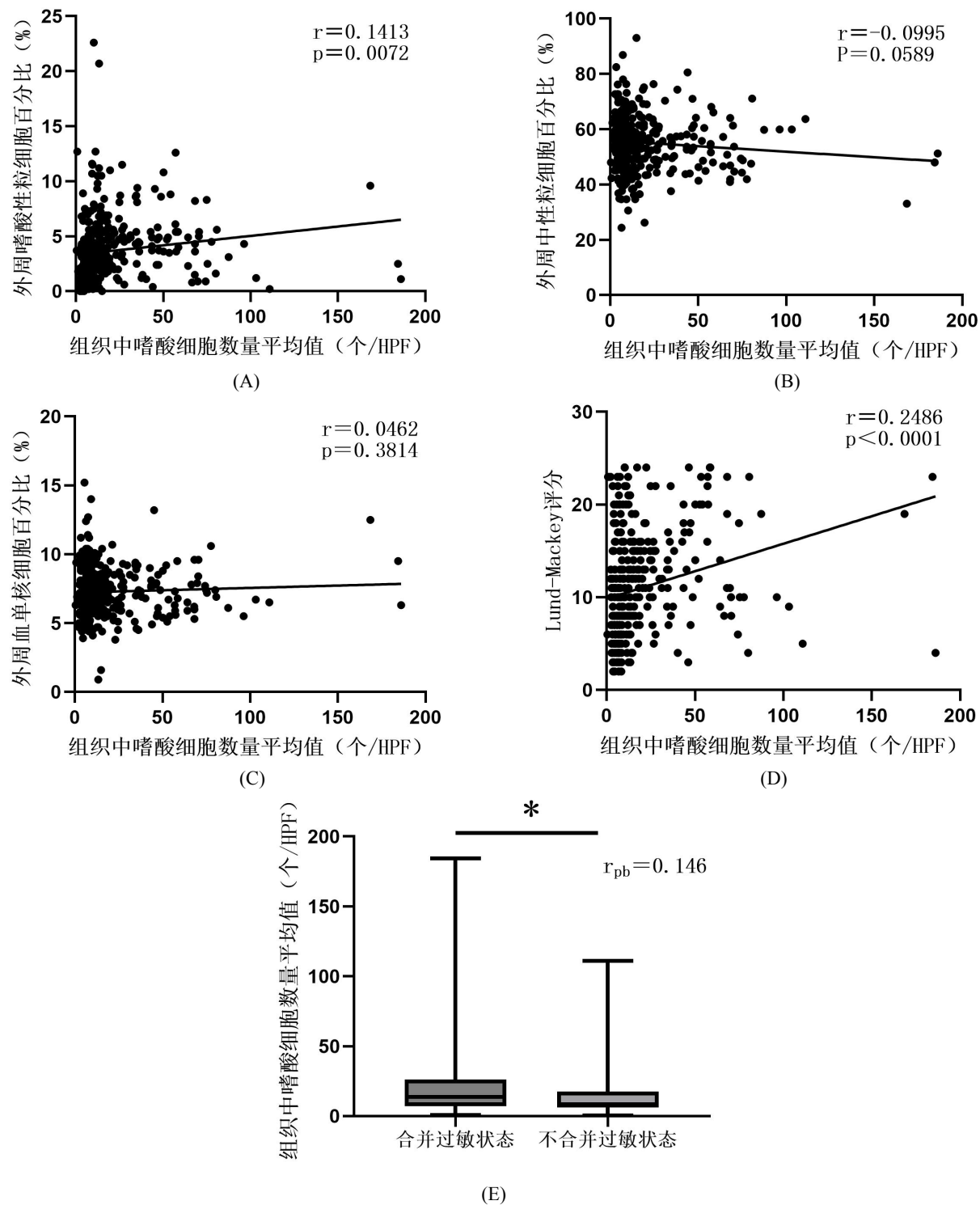
如图 5 所示, 组织嗜酸性粒细胞计数与外周血嗜酸性粒细胞百分比呈弱正相关($r = 0.1413$, $P = 0.0072$), 与 Lund-Mackay 评分呈弱正相关($r = 0.2486$, $P < 0.0001$); 合并过敏状态者嗜酸性粒细胞计数显著高于非过敏者(点二列相关 $r_{pb} = 0.146$, $P = 0.0479$)。与外周血中性粒细胞百分比及单核细胞百分比无显著相关性($P > 0.05$)。

3.5. 肥大细胞鼻息肉组与非肥大细胞鼻息肉组的二元 Logistic 分析

以肥大细胞鼻息肉分型为因变量, 纳入组织嗜酸性粒细胞计数、外周血嗜酸性粒细胞百分比、中性粒细胞百分比、单核细胞百分比、Lund-Mackay 评分及过敏状态为自变量, 先行单因素 Logistic 回归, 将 $P < 0.10$ 的变量纳入多因素 Logistic 回归以筛选独立预测因子。双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3.5.1. 肥大细胞鼻息肉组与非肥大细胞鼻息肉组患者临床特征的单因素 Logistic 回归分析

以是否为肥大细胞鼻息肉为因变量, 分别对上述 6 个因素进行单因素 Logistic 回归分析, 结果见表 3。



(A): 组织中嗜酸性粒细胞平均值与外周血嗜酸性粒细胞百分比的相关性; (B): 组织中嗜酸性粒细胞数量平均值与外周血中性粒细胞百分比的相关性; (C): 组织中嗜酸性粒细胞数量平均值与外周血中单核细胞百分比的相关性; (D): 组织中嗜酸性粒细胞数量平均值与Lund-Mackay评分的相关性; (E): 合并过敏状态的患者和不合并过敏状态的患者组织中肥大细胞数量平均值的比较。注: HPF: High power field, 高倍镜视野; $*P<0.05$ 。

Figure 5. Correlation of tissue eosinophil count with clinical indicators
图 5. 组织中嗜酸性粒细胞平均值与临床指标的相关性

Table 3. Univariate Logistic regression for factors of mast cell-high nasal polyps
表 3. 肥大细胞型鼻息肉影响因素的单因素 Logistic 回归分析

影响因素	B	S.E.	Wals	P	Exp(B)	95%CI for Exp(B)	
						低	高
组织中嗜酸性粒细胞平均值	0.042	0.008	28.001	<0.01	1.043	1.027	1.060
外周血嗜酸性粒细胞百分比	0.133	0.041	10.486	0.001	1.142	1.054	1.237
外周中性粒细胞百分比	0.008	0.011	0.560	0.454	1.008	0.987	1.030
外周单核细胞百分比	-0.065	0.060	1.192	0.275	0.937	0.833	1.053
Lund-Mackey 评分	0.177	0.024	56.375	<0.01	1.193	1.139	1.250
是否合并过敏状态	0.650	0.216	9.066	0.003	1.915	1.255	2.923

注：单因素分析中 $P < 0.10$ 的 4 个变量(组织中嗜酸性粒细胞平均值、外周血嗜酸性粒细胞百分比、Lund-Mackey 评分、是否合并过敏状态)均进入多因素 Logistic 回归模型。

3.5.2. 肥大细胞鼻息肉组与非肥大细胞鼻息肉组患者临床特征的多因素 Logistic 回归分析

将上述 4 个变量同时纳入多因素二元 Logistic 回归模型，结果见表 4。

多因素分析显示，组织嗜酸性粒细胞计数($OR = 1.032$, 95%CI 1.017~1.048, $P < 0.01$)和 Lund-Mackay 评分($OR = 1.171$, 95%CI 1.112~1.232, $P < 0.01$)是肥大细胞鼻息肉的独立危险因素；外周血嗜酸性粒细胞百分比无显著关联($OR = 0.971$, 95%CI 0.887~1.063, $P = 0.523$)；过敏状态呈临界意义但未达统计学显著水平($OR = 1.532$, 95%CI 0.930~2.525, $P = 0.094$)。

Table 4. Multivariate Logistic regression for factors of mast cell-high nasal polyps
表 4. 肥大细胞型鼻息肉影响因素的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	B	S.E.	Wals	P	Exp(B)	95%CI for Exp(B)	
						低	高
组织中嗜酸性粒细胞平均值	0.032	0.008	17.260	<0.01	1.032	1.017	1.048
外周血嗜酸性粒细胞百分比	-0.030	0.046	0.409	0.523	0.971	0.887	1.063
Lund-Mackey 评分	0.157	0.026	36.312	<0.01	1.171	1.112	1.232
是否合并过敏状态	0.427	0.255	2.805	0.094	1.532	0.930	2.525

3.6. 嗜酸性鼻息肉组与非嗜酸性鼻息肉组的二元 Logistic 分析

同法以嗜酸性鼻息肉分型为因变量，纳入组织中肥大细胞细胞平均值、外周血嗜酸性粒细胞百分比、外周中性粒细胞百分比、外周单核细胞百分比、Lund-Mackay 评分、是否合并过敏状态作为自变量进行 Logistic 回归分析。

3.6.1. 嗜酸性鼻息肉组与非嗜酸性鼻息肉组患者临床特征的单因素 Logistic 回归分析

以是否为嗜酸性鼻息肉为因变量，分别对上述 6 个因素进行单因素 Logistic 回归分析，结果见表 5。

3.6.2. 嗜酸性鼻息肉组与非嗜酸性鼻息肉组患者临床特征的多因素 Logistic 回归分析

将上述 4 个变量同时纳入多因素二元 Logistic 回归模型，结果见表 6。

Table 5. Univariate Logistic regression for factors of eosinophilic nasal polyps
表 5. 嗜酸性鼻息肉影响因素的单因素 Logistic 回归分析

影响因素	B	S.E.	Wals	P	Exp(B)	95%CI for Exp(B)	
						低	高
组织中肥大细胞细胞平均值	0.086	0.021	17.504	<0.001	1.090	1.047	1.135
外周血嗜酸性粒细胞百分比	1.524	0.162	88.462	<0.001	4.591	3.342	6.307
外周中性粒细胞百分比	-0.010	0.020	0.250	0.617	0.990	0.952	1.030
外周单核细胞百分比	0.021	0.060	0.119	0.730	1.021	0.908	1.148
Lund-Mackey 评分	0.260	0.028	83.034	<0.001	1.296	1.226	1.371
是否合并过敏状态	1.318	0.225	34.310	<0.001	3.735	2.403	5.805

注：单因素分析中 $P < 0.10$ 的 4 个变量(组织中肥大细胞平均值、外周血嗜酸性粒细胞百分比、Lund-Mackay 评分、是否合并过敏状态)均进入多因素 Logistic 回归模型。

Table 6. Multivariate Logistic regression for factors of eosinophilic nasal polyps
表 6. 嗜酸性鼻息肉影响因素的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	B	S.E.	Wals	P	Exp(B)	95%CI for Exp(B)	
						低	高
组织中肥大细胞细胞平均值	-0.032	0.030	1.188	0.276	0.968	0.914	1.026
外周血嗜酸性粒细胞百分比	0.025	0.007	13.364	<0.001	1.025	1.012	1.039
Lund-Mackey 评分	0.261	0.033	62.705	<0.001	1.299	1.217	1.385
是否合并过敏状态	1.299	0.801	2.630	0.105	3.665	0.763	17.610

多因素 Logistic 回归显示，外周血嗜酸性粒细胞百分比($OR = 1.025$, 95%CI 1.012~1.039, $P < 0.001$)和 Lund-Mackay 评分($OR = 1.299$, 95%CI 1.217~1.385, $P < 0.001$)是嗜酸性鼻息肉的独立危险因素；过敏状态($OR = 3.665$, 95%CI 0.763~17.61, $P = 0.105$)及组织肥大细胞计数($OR = 0.968$, 95%CI 0.914~1.026, $P = 0.276$)无显著统计学关联。

3.7. 基于外周血嗜酸性粒细胞与组织肥大细胞的四分组亚组分析

以组织肥大细胞计数的平均数(7.2 个/HPF)为阈值，外周血嗜酸性粒细胞百分比 3%为界值，将患者分为四组：肥大细胞数量及外周血嗜酸性粒细胞百分比均高组(双高组)、肥大细胞数量及外周血嗜酸性粒细胞百分比均低组(双低组)、肥大细胞数量高且外周血嗜酸性粒细胞百分比低组(孤立性肥大细胞高组)以及肥大细胞数量低且外周血嗜酸性粒细胞百分比高组。只取前三组数据进行分析。其中，孤立性肥大细胞高组共 73 例(占 20.2%)。

Lund-Mackay 评分：孤立性肥大细胞高组 vs.双低组， $P < 0.001$ ；双高组 vs.双低组， $P < 0.001$ ；孤立性肥大细胞高组 vs.双高组， $P = 0.003$ 。

外周血嗜酸性粒细胞百分比：孤立性肥大细胞高组 vs.双低组， $P = 0.062$ (校正后无统计学差异)；双高组 vs.双低组， $P < 0.001$ ；孤立性肥大细胞高组 vs.双高组， $P < 0.001$ 。

合并过敏状态：孤立性肥大细胞高组 vs.双低组， $P = 0.005$ (校正后 $P = 0.015$)；双高组 vs.双低组， $P < 0.001$ ；孤立性肥大细胞高组 vs.双高组， $P < 0.001$ 。

数据以中位数(P25, P75)或例数(百分比)表示。外周血嗜酸性粒细胞百分比由原始数据计算获得。孤

立性肥大细胞高组指“肥大高嗜酸低”组(外周血嗜酸性粒细胞百分比 < 3%且组织肥大细胞计数高于阈值)。外周血中性粒细胞及单核细胞百分比三组间总体比较无显著差异, 未进行事后两两比较。

如表 7 所示, 与双低组相比, 孤立性肥大细胞高组患者的 Lund-Mackay 评分[中位数(P25, P75): 10 (7, 15) vs. 6 (4, 10), $P < 0.001$]及合并过敏状态比例[34.2% vs. 26.4%, 校正后 $P = 0.015$]均显著升高。尽管该组患者的外周血嗜酸性粒细胞百分比处于正常范围(中位数 1.0%), 其 Lund-Mackay 评分已接近双高组水平(与双高组比较 $P = 0.003$), 且显著高于双低组。三组间外周血中性粒细胞及单核细胞百分比未见显著差异(总体 $P = 0.057$ 和 $P = 0.683$)。

Table 7. Comparison of clinical characteristics in different subgroups of patients with CRSwNP
表 7. 不同亚组 CRSwNP 患者的临床特征比较

特征	双低组(n = 110)	孤立性肥大细胞高组* (n = 73)	双高组(n = 108)	总体 P 值
年龄, 岁	51.2 ± 9.5	50.5 ± 10.2	52.0 ± 8.7	0.573
性别, n (%)				0.821
男	62 (56.4)	42 (57.5)	65 (60.2)	
女	48 (43.6)	31 (42.5)	43 (39.8)	
Lund-Mackay 评分*	6 (4, 10)	10 (7, 15)	15 (11, 20)	<0.001
外周血嗜酸性粒细胞百分比(%)*	0.9 (0.5, 1.5)	1.0 (0.6, 1.8)	5.2 (3.6, 7.1)	<0.001
外周血中性粒细胞百分比(%)	56.8 (49.5, 63.4)	58.0 (51.4, 65.2)	54.0 (46.8, 60.5)	0.057
合并过敏状态, n (%)*	29 (26.4)	25 (34.2)	67 (62.0)	<0.001

注: 连续变量组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验, 分类变量采用卡方检验。经 Bonferroni 校正进行事后两两比较($\alpha' = 0.0167$)。

4. 讨论

CRS 是鼻 - 鼻窦黏膜高度异质性的慢性炎症性疾病, 常伴息肉生长[13]-[17], 全球患病率 4.6%~12%, 我国约 2%~8% [18]-[22]。目前内在型分型主要为 ECRS 与 non-ECRS, 但尚无统一标准。肥大细胞与嗜酸性粒细胞同为 2 型炎症的关键细胞, 在 CRS 及息肉形成中起重要作用[11]。本研究对 361 例 CRSwNP 患者分别依据组织肥大细胞中位数(肥大细胞型/非肥大细胞型)和 JESREC 标准(嗜酸性/非嗜酸性)分组, 两种分组中外周血嗜酸性粒细胞百分比、Lund-Mackay 评分及过敏合并率差异显著, 中性粒细胞及单核细胞百分比无差异, 与 ECRS 报道一致[23] [24]。两种细胞共享 IL-4、IL-5、IL-13 等驱动因子, 在 2 型炎症中形成恶性循环, 两类分型实质上均识别 2 型炎症主导 CRSwNP [25] [26], 因而反映全身背景、局部炎症负荷和特应性体质的指标同步差异符合病理生理预期。相关性分析显示, 组织中肥大细胞与嗜酸性粒细胞数量均与外周血嗜酸性粒细胞百分比、Lund-Mackay 评分正相关, 过敏患者中两种细胞浸润同步升高, 共同受 2 型细胞因子网络调控[27] [28]。Gion 等[29]进一步发现膜表面及胞浆 IgE 阳性的肥大细胞亚群数量与 Lund-Mackay 评分、外周血嗜酸性粒细胞百分比等正相关, 提示未来可结合免疫组化进行肥大细胞精细分型。二元 Logistic 回归分析显示, 组织嗜酸性粒细胞计数与 Lund-Mackay 评分是肥大细胞型鼻息肉的独立危险因素, 而嗜酸性鼻息肉型的独立危险因素为外周血嗜酸性粒细胞百分比与 Lund-Mackay 评分。这一差异提示肥大细胞分型更依赖于局部组织 2 型炎症的严重程度。当以肥大细胞数量为因变量时, 外周血嗜酸性粒细胞百分比失去独立预测效力, 取而代之的是组织嗜酸性粒细胞计数。

Locatello 等[30]指出, 肥大细胞浸润主要取决于局部 2 型炎症微环境中的嗜酸性粒细胞趋化因子(如前列腺素 2)和细胞间直接作用, 而非外周血嗜酸性粒细胞计数。因此, 即使外周血嗜酸性粒细胞正常, 局部活跃的 2 型炎症仍可驱动肥大细胞聚集, 从而识别组织嗜酸性粒细胞增高的隐匿性 2 型炎症, 弥补 JESREC 标准的不足。本研究进一步通过亚组分析, 直接验证了以组织肥大细胞为靶细胞进行内在型分型的独特价值。结果显示, 存在一个明确的“孤立性肥大细胞高”亚组(外周血嗜酸性粒细胞百分比 $< 3\%$, 但组织肥大细胞计数高于阈值), 该亚组占全队列的 20.2%。与双低组相比, 这些患者的 Lund-Mackay 评分及合并过敏状态比例均显著升高, 且其影像学严重程度接近双高组水平。这一发现为上述提出的假设提供了验证。Gelardi 等[31]发现鼻息肉上皮内存在肥大细胞与嗜酸性粒细胞“紧密混合浸润”的组织学模式, 此类患者病情更重、更易复发, 为识别外周血嗜酸性粒细胞正常但局部炎症极重的隐匿性患者提供了组织学依据。Belsky 等[32]通过 Cox 比例风险模型证实, 息肉上皮和基质中的肥大细胞负荷可预测 CRSwNP 患者术后更差的难治性病程。杨婷等[33]将肥大细胞计数作为连续性变量, 以复发为因变量进行 Logistic 回归, 与本研究虽因变量设定不同, 但均证实 Logistic 回归模型能有效解析肥大细胞相关临床指标的独立贡献, 为肥大细胞作为 CRSwNP 内在型分型标志物的量化评估提供了方法学基础。

肥大细胞位于 2 型炎症的相对上游, 是 IgE 介导过敏反应的核心效应细胞及连接固有免疫与适应性免疫的枢纽[25]。靶向肥大细胞(如抗 IgE 抗体奥马珠单抗等)可能比单纯清除下游嗜酸性粒细胞发挥更广谱的炎症遏制效应。建立以肥大细胞为靶细胞的 CRSwNP 内在型, 可表征疾病严重程度与临床特征, 并指导靶向治疗。例如, 奥马珠单抗通过阻断 IgE 与 FcεRI 结合, 抑制肥大细胞与嗜碱性粒细胞活化脱颗粒, 降低下游嗜酸性粒细胞趋化因子分泌, 从而抑制 2 型炎症级联反应[34]-[36]。目前该药已获批用于变应性哮喘, 虽尚未取得 CRSwNP 适应症, 但研究表明其对成人难治性 CRSwNP 同样有效[37][38]。建立肥大细胞内在型分型可为此类药物的临床应用提供理论支持。

本研究存在以下局限: 单中心设计导致样本代表性有限; 样本量仅 361 例, 亚组分析统计效能不足; 肥大细胞内在型分型缺乏公认的量化标准, 可能引入分类偏倚。未来需开展多中心、大样本前瞻性研究, 并建立基于肥大细胞定量阈值与功能特征的可重复分型标准。同时, 本研究中的肥大细胞阈值尚不具备普适性, 在后续工作中, 有必要围绕肥大细胞相关标志物的定量阈值、功能状态及其与其他免疫效应细胞的相互作用关系开展深入探索, 具体可从以下两方面优化: ① 基于临床终点确定阈值: 以术后复发、药物治疗反应等为结局变量, 通过 ROC 曲线寻找具有最佳预测效能的肥大细胞计数截断值, 替代单纯的中位数分组; ② 引入功能亚型: 肥大细胞分为类胰蛋白酶阳性和类胰蛋白酶 + 糜蛋白酶阳性两个主要亚群, 功能迥异。本研究采用的 CD117 染色无法区分二者。未来研究可联合使用类胰蛋白酶和糜蛋白酶免疫组化染色, 探究不同亚群在鼻息肉中的浸润密度与临床特征的关系, 从而建立更具病理生理学内涵的复合分型标准。

5. 结论

本研究以组织肥大细胞为靶细胞进行 CRSwNP 内在型分型, 发现其前景可观: 既能表征疾病严重程度, 又与嗜酸性粒细胞分型在特异性上具有一致性。肥大细胞在血液中数量少且未成熟, 仅在外周组织定植后分化成熟, 故分型标准无需纳入外周血指标, 避免了组织与外周血标准之争。此外, 该分型可识别外周血嗜酸性粒细胞正常而组织嗜酸性粒细胞增高的隐匿性 2 型炎症患者, 并为肥大细胞抑制剂、靶向药及生物制剂的应用提供新思路。

声 明

研究通过医院伦理审核, 伦理号 QYFYWZLL42361。

参考文献

- [1] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2024) [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2025, 60(3): 221-249.
- [2] Fujieda, S., Imoto, Y., Kato, Y., Ninomiya, T., Tokunaga, T., Tsutsumiuchi, T., *et al.* (2019) Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis. *Allergology International*, **68**, 403-412. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2019.07.002>
- [3] Perić, A., Mirković, C.Š. and Vojvodić, D. (2018) Clara Cell Protein 16 Release from the Nasal Mucosa in Allergic Rhinitis, Chronic Rhinosinusitis, and Exposure to Air Pollutants. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*, **69**, 215-219. <https://doi.org/10.2478/aiht-2018-69-3081>
- [4] Kawakita, K., Kouzaki, H., Murao, T., Kubo, Y., Nishiguchi, T., Nakamura, K., *et al.* (2024) Role of Basal Cells in Nasal Polyp Epithelium in the Pathophysiology of Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis (eCRS). *Allergology International*, **73**, 563-572. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2024.04.001>
- [5] Sit, A., Alvarado, R., Earls, P., Rimmer, J., Kalish, L., Campbell, R., *et al.* (2023) CCAD or eCRS: Defining Eosinophilic Subpopulations in Chronic Rhinosinusitis. *American Journal of Rhinology & Allergy*, **37**, 402-409. <https://doi.org/10.1177/19458924231155012>
- [6] Shijubo, N., Itoh, Y., Yamaguchi, T., Imada, A., Hirasawa, M., Yamada, T., *et al.* (1999) Clara Cell Protein-Positive Epithelial Cells Are Reduced in Small Airways of Asthmatics. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **160**, 930-933. <https://doi.org/10.1164/ajrcm.160.3.9803113>
- [7] Hermans, C. and Bernard, A. (1999) Lung Epithelium-Specific Proteins: Characteristics and Potential Applications as Markers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **159**, 646-678. <https://doi.org/10.1164/ajrcm.159.2.9806064>
- [8] Snidvongs, K., Earls, P., Dalgorf, D., Sacks, R., Pratt, E. and Harvey, R.J. (2015) Osteitis Is a Misnomer: A Histopathology Study in Primary Chronic Rhinosinusitis. *International Forum of Allergy & Rhinology*, **4**, 390-396. <https://doi.org/10.1002/alr.21291>
- [9] Tokunaga, T., Sakashita, M., Haruna, T., Asaka, D., Takeno, S., Ikeda, H., *et al.* (2015) Novel Scoring System and Algorithm for Classifying Chronic Rhinosinusitis: The JESREC Study. *Allergy*, **70**, 995-1003. <https://doi.org/10.1111/all.12644>
- [10] Lou, H., Meng, Y., Piao, Y., Wang, C., Zhang, L. and Bachert, C. (2015) Predictive Significance of Tissue Eosinophilia for Nasal Polyp Recurrence in the Chinese Population. *American Journal of Rhinology & Allergy*, **29**, 350-356. <https://doi.org/10.2500/ajra.2015.29.4231>
- [11] Bachert, C., Han, J.K., Desrosiers, M., Hellings, P.W., Amin, N., Lee, S.E., *et al.* (2019) 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. *The Lancet*, **394**, 1638-1650. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31881-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31881-1)
- [12] 杨秀云. 血清特异性 IgE 和总 IgE 测定在过敏性疾病诊断中的应用价值[J]. 现代诊断与治疗, 2020, 31(4): 597-599.
- [13] Almunashiri, S., Zhu, Y., Han, Y., Wang, X., Somanath, P.R. and Zhang, D. (2020) Club Cell Secreted Protein CC16: Potential Applications in Prognosis and Therapy for Pulmonary Diseases. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article 4039. <https://doi.org/10.3390/jcm9124039>
- [14] Johansson, S., Keen, C., Ståhl, A., Wennergren, G. and Benson, M. (2005) Low Levels of CC16 in Nasal Fluid of Children with Birch Pollen-Induced Rhinitis. *Allergy*, **60**, 638-642. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00775.x>
- [15] Benson, M., Jansson, L., Adner, M., Luts, A., Uddman, R. and Cardell, L.O. (2005) Gene Profiling Reveals Decreased Expression of Uteroglobin and Other Anti-Inflammatory Genes in Nasal Fluid Cells from Patients with Intermittent Allergic Rhinitis. *Clinical & Experimental Allergy*, **35**, 473-478. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2005.02206.x>
- [16] Benson, M., Fransson, M., Martinsson, T., Naluai, Å.T., Uddman, R. and Cardell, L.O. (2007) Inverse Relation between Nasal Fluid Clara Cell Protein 16 Levels and Symptoms and Signs of Rhinitis in Allergen-Challenged Patients with Intermittent Allergic Rhinitis. *Allergy*, **62**, 178-183. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01264.x>
- [17] Biaoxue, R., Tian, F., Wenlong, G., Min, L., Congxue, R., Wen, L., *et al.* (2020) Reduced Serum Concentration of CC16 Is Associated with Severity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Contributes to the Diagnosis and Assessment of the Disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **15**, 461-470. <https://doi.org/10.2147/copd.s230323>
- [18] Špadijer-Mirković, C., Perić, A., Belić, B. and Vojvodić, D. (2016) Clara Cell Protein 16 and Eosinophil Cationic Protein Production in Chronically Inflamed Sinonasal Mucosa. *International Forum of Allergy & Rhinology*, **6**, 529-536. <https://doi.org/10.1002/alr.21710>

- [19] Lund, V.J. and Kennedy, D.W. (1997) Staging for Rhinosinusitis. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, **117**, S35-S40. [https://doi.org/10.1016/s0194-5998\(97\)70005-6](https://doi.org/10.1016/s0194-5998(97)70005-6)
- [20] Phillips, K.M., Singerman, K.W. and Sedaghat, A.R. (2022) Individual Symptom Visual Analogue Scale Severity Scores for Determining EPOS Guideline-Based Chronic Rhinosinusitis Disease Control. *Rhinology*, **60**, 229-235. <https://doi.org/10.4193/rhin21.446>
- [21] Tepeš, I., Košak Soklič, T. and Urbančič, J. (2022) The Agreement of the Endoscopic Modified Lund-Kennedy Scoring in a Clinical Research Group: An Observational Study. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, **139**, 185-188. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2021.08.014>
- [22] Watelet, J., Gevaert, P., Holtappels, G., Van Cauwenberge, P. and Bachert, C. (2004) Collection of Nasal Secretions for Immunological Analysis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, **261**, 242-246. <https://doi.org/10.1007/s00405-003-0691-y>
- [23] Shijubo, N., Kawabata, I., Sato, N. and Itoh, Y. (2003) Clinical Aspects of Clara Cell 10-kDa Protein/Uteroglobin (Secretoglobulin 1A1). *Current Pharmaceutical Design*, **9**, 1139-1149. <https://doi.org/10.2174/1381612033455026>
- [24] Van Vyve, T., Chanez, P., Bernard, A., Bousquet, J., Godard, P., Lauwerijs, R., *et al.* (1995) Protein Content in Bronchoalveolar Lavage Fluid of Patients with Asthma and Control Subjects. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **95**, 60-68. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(95\)70153-2](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(95)70153-2)
- [25] Modena, B.D., Dazy, K. and White, A.A. (2016) Emerging Concepts: Mast Cell Involvement in Allergic Diseases. *Translational Research*, **174**, 98-121. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.02.011>
- [26] Kudo, M., Ishigatsubo, Y. and Aoki, I. (2013) Pathology of Asthma. *Frontiers in Microbiology*, **4**, Article 263. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00263>
- [27] Lensmar, C., Nord, M., Gudmundsson, G.H., Roquet, A., Andersson, O., Jörnvall, H., *et al.* (2000) Decreased Pulmonary Levels of the Anti-Inflammatory Clara Cell 16 kDa Protein after Induction of Airway Inflammation in Asthmatics. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **57**, 976-981. <https://doi.org/10.1007/pl00000738>
- [28] Liu, Z., Lu, X., Zhang, X.H., Bochner, B.S., Long, X.B., Zhang, F., *et al.* (2009) Clara Cell 10-kDa Protein Expression in Chronic Rhinosinusitis and Its Cytokine-Driven Regulation in Sinonasal Mucosa. *Allergy*, **64**, 149-157. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01847.x>
- [29] Gion, Y., Okano, M., Koyama, T., Oura, T., Nishikori, A., Orita, Y., *et al.* (2020) Clinical Significance of Cytoplasmic Ige-Positive Mast Cells in Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 1843. <https://doi.org/10.3390/ijms21051843>
- [30] Locatello, L.G., Tonon, S., Mele, V., Santini, S., Miani, C. and Pucillo, C.E.M. (2024) Update on the Biological and Clinical Relevance of Mast Cells in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Biomedicines*, **12**, Article 2647. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12112647>
- [31] Gelardi, M., Giancaspro, R., Duda, L., Quaranta, V.N., Pizzulli, C., Maiorano, E., *et al.* (2023) Eosinophil-Mast Cell Pattern of Intraepithelial Infiltration as a Marker of Severity in CRSwNP. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 12101. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-39149-8>
- [32] Belsky, M.A., Corredera, E., Banerjee, H., Moore, J., Wang, L., Kane, L.P., *et al.* (2021) Association of Mast Cell Burden and TIM-3 Expression with Recalcitrant Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*, **130**, 1069-1077. <https://doi.org/10.1177/0003489421995038>
- [33] 杨婷, 罗章雨. 慢性鼻窦炎伴鼻息肉复发患者血清 MMP-2 和 IL-25 表达与组织中肥大细胞浸润的相关性研究[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2025, 32(3): 169-174.
- [34] 郑晓静, 陈冰, 熊国锋. 奥马珠单抗在嗜酸性粒细胞性慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者鼻内窥镜术后的应用价值[J]. 临床药物治疗杂志, 2025, 23(9): 58-63.
- [35] 刘承耀, 王向东, 司马宇彤, 等. 嗜酸粒细胞性鼻窦炎伴鼻息肉患者术后症状及体征变化在预测复发中的作用[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2023, 37(11): 864-870.
- [36] Barroso, B., Valverde-Monge, M., Alobid, I., *et al.* (2023) Improvement in Olfaction in Patients with CRSwNP and Severe Asthma Taking Anti-IgE and Anti-IL-5 Biologics: A Real-Life Study. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, **33**, 37-44.
- [37] 张韵秋, 任秀敏, 徐鸥, 等. 奥马珠单抗靶向治疗慢性鼻窦炎伴鼻息肉的研究进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2025, 39(1): 136-140.
- [38] 石帅, 郑泉, 程雷. 度普利尤单抗在慢性鼻窦炎伴鼻息肉治疗中的研究进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2022, 36(3): 36-42.