

## • 综述 •

## CCR3 基因在呼吸道过敏性疾病中对相关炎性细胞的作用研究\*

唐思艺<sup>1</sup> 朱新华<sup>2△</sup>

[关键词] CC趋化因子受体3;呼吸道过敏性疾病;嗜酸粒细胞;肥大细胞;嗜碱粒细胞

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2021.01.021

[中图分类号] R562 [文献标志码] A

## Effect of CCR3 gene on related inflammatory cells in respiratory allergic diseases

**Summary** Respiratory allergic disease mainly include asthma and allergic rhinitis. According to their extremely similar pathogenesis and inflammatory pathological changes, asthma and allergic rhinitis, are regarded as the concept of "one airway, one disease". In recent years, The research on the target of allergens in the pathogenesis mechanism is more in-depth, and the CCR3 gene is a major research target. The study found that the CCR3 gene is an important target gene for the development of respiratory allergic diseases such as allergic rhinitis and asthma. The related inflammatory cells are the main cells responding for the downstream cascade triggered by CCR3 activation, which directly or indirectly cause allergic inflammation through itself or its secretions. Therefore, researches on the roles of CCR3 gene and its related inflammatory cells become hot topics in the clinical treatment of respiratory allergic diseases. This paper reviews the current research progress of respiratory allergic diseases on the basis of intensive literature.

**Key words** CCR3; respiratory allergic disease; eosinophils; mast cells; basophils

呼吸道过敏性疾病主要包括变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)和哮喘(allergic asthma, AA), AA主要特征为气道炎症、可逆性气道阻塞和气道高反应性, AR的特征是气道高反应性、鼻黏膜肿胀、血管通透性增强、有大量清水样分泌物,上下气道的同一性使AR与AA的发病密切相关。据资料统计,全球儿童AR的发病率为2%~25%,成人为10%~40%<sup>[1]</sup>。过敏性炎症由环境和基因共同作用导致,CC趋化因子受体3(CC chemokine receptor 3, CCR3)在肥大细胞(mast cell, MC)、嗜酸粒细胞(eosinophils, Eos)、嗜碱粒细胞(basophils, Bas)、2型T辅助细胞(T helper 2 cell, Th2细胞)等相关炎性细胞均有表达<sup>[2-3]</sup>,并产生作用,为过敏反应提供炎性递质,上述炎性细胞在气道浸润并脱颗粒,释放相关细胞因子及炎性递质从而诱发过敏反应<sup>[4]</sup>。然而,CCR3与这些相关呼吸道过敏的炎性细胞的作用机制及相关作用过程,目前仍未完全明确。因此,本文在查阅文献的基础上,对此做一

综述,以期更好地了解靶基因CCR3在呼吸道过敏性疾病中的作用。

### 1 CCR3 基因结构与功能

CCR3基因的cDNA长为1.6 kb,位于3P21,最早称为CC CKR3,主要在Eos、Bas、MC、Th2细胞、调节性T细胞及气道上皮细胞均有表达,是一种七次跨膜转运的G蛋白偶联受体,由胞外N-末端、7个跨膜 $\alpha$ 螺旋(TM核心)、胞内C-末端、3个胞内环和胞外环组成。以往研究认为CCR3表达局限于Eos的细胞表面及MC内的颗粒中,近年的实验研究发现CCR3主要位于细胞质中,可能是因为CCR3无信号肽的牵引作用,所以很难存在于细胞膜上,于是大量堆积在内质网等细胞的内膜系统中,但是表达在细胞质的CCR3仍然具有结合其特异性配体的生物活性<sup>[5-7]</sup>。

CCR3可与多种趋化因子结合,如Eotaxin-1(CCL11)、Eotaxin-2(CCL24)、Eotaxin-3(CCL26)等,竞争性结合结果显示CCR3对CCL11亲和力最大,解离常数Kd仅为0.1 nM<sup>[6]</sup>。当趋化因子与细胞膜表面CCR3的N端以及胞外环结合后(可能涉及氢键、离子对),诱发CCR3变构及磷酸化,活化磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)、磷脂酶A2、蛋白激酶C,通过升高细胞内钙离子浓度从而活化相应离子通道并激活转录激活蛋白,将胞外信号递至胞

\*基金项目:国家自然科学基金项目(No:81860184);江西省优势科技创新团队专项计划(No:S2016RCTDB0016);江西省卫生厅项目计划(No:20155338)

<sup>1</sup>南昌大学第二附属医院(南昌,330006)

<sup>2</sup>南昌大学医学院南昌大学第二附属医院耳鼻咽喉头颈外科

△审校者

通信作者:朱新华, E-mail: zhuxinhua2003@126.com

内,完成信号传递,而后诱导相关炎性细胞向受累器官迁移,且骨髓中相应炎性细胞祖细胞持续增殖分化,导致相关炎性细胞向炎症部位聚集、脱颗粒并产生炎性蛋白,此过程是 AA、AR 等呼吸道过敏性疾病发病的重要环节。

研究发现,敲除 CCR3 基因可减少小鼠鼻黏膜炎性细胞浸润、Eos 脱颗粒和 IgE 的表达,并增加 Th1 细胞分泌的 IL-10 和 IFN- $\gamma$  等抗炎因子的表达<sup>[8]</sup>。除此之外,CCR3 拮抗剂可通过阻断 Eotaxin 对 M2 毒蕈碱受体的作用从而逆转气道高反应性,体内应用 CCR3 抑制剂 AXP1275 也可明显减少由 Eotaxin-1 诱导的钙离子动员,并降低 Eos 向效应器官的趋化<sup>[9-10]</sup>。

## 2 CCR3 与相关炎性细胞在呼吸道过敏性疾病中的作用

### 2.1 CCR3 与 Eos

Eos 是呼吸道过敏性疾病中主要的效应细胞,一般认为 IL-5 对 Eos 起主要活化作用。骨髓中 Eos 离开骨髓后不再增殖,在局部微环境的生长因子及活化因子的作用下分化成熟,通过滚动、黏附、渗出、与内皮细胞相互作用及在整合素、黏附分子及趋化因子浓度梯度的选择作用下迁移到局部炎症组织。Eos 通过脱颗粒释放 Eos 主要碱性蛋白可破坏细胞膜磷脂双分子层的完整性从而损伤气道上皮,导致气道高反应性;Eos 过氧化物酶可通过产生氧自由基而损害正常细胞;Eos 阳离子蛋白则通过调节细胞内渗透压破坏细胞完整性<sup>[11-12]</sup>。另外,Eos 可通过合成白三烯诱发剧烈的气道收缩。在小鼠体内实验中,缺乏 LTC4 合成酶导致气道 Eos 浸润减少并降低气道高反应性,说明由 Eos 合成分泌的炎性递质有助于气道过敏反应的发生<sup>[13]</sup>。

研究表明,减少 Eos 脱颗粒可降低 AA 小鼠的气道高反应性并减少气道炎症;IL-5 可通过聚集 Eos,并延缓 Eos 的凋亡,使得 Eos 迁移并浸润至肺部;Eos 参与组织修复和重塑,也可诱导组织损伤,此时 Eos 既是组织学改变,也是炎性病理变化的主要效应细胞<sup>[14]</sup>。

CCR3 最早在 Eos 发现,随后在 MC、Bas 和 Th2 细胞上也发现 CCR3 的表达<sup>[15]</sup>,Eos 和 MC 是 AR 和 AA 的发生发展中关键的效应细胞。Eos 在炎症部位浸润并通过脱颗粒释放细胞因子,使气道上皮细胞屏障受到破坏,促进杯状细胞分泌黏液并增加血管通透性及气道高反应性。CCR3 主要通过与其分泌的 Eotaxin 结合介导特异性抗原刺激诱发 Eos 原代造血,并诱导 CD34<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>IL-3R $\alpha$ <sup>+</sup>CD45RA<sup>-</sup>IL5R $\alpha$ <sup>+</sup> 祖细胞向 Eos 分化并向炎症部位迁移浸润,导致气道 Eos 聚集活化。相关研究推测 Eotaxin 对 Eos 表面受体 CCR3 的激活是通过两步经典的步骤发生,即 Eotaxin 核心氨基酸残基

被 CCR3 的 N 末端修饰后传递给 Eos 的细胞外环引起 CCR3 构象改变,导致细胞内 G 蛋白募集并激活细胞内信号传导,突变的 CCR3 胞外区与 Eotaxin 的亲合力下降,引起细胞脱颗粒。Eos 通过 4 种途径将储存在胞内颗粒中细胞因子分泌至胞外:①经典的胞吐作用:细胞内颗粒与质膜融合,引起单个颗粒内容物的批量释放;②复合胞吐作用:多个细胞内颗粒在与细胞膜融合之前彼此聚集融合,同时释放多个颗粒内容物;③零碎脱颗粒(PMD):通过囊泡逐渐分泌颗粒中预先储存的细胞因子;④细胞溶解:Eos 通过一种独特的细胞死亡模式将完整的颗粒直接沉积到组织中,人体内主要以后两种为主<sup>[16]</sup>。CCR3/Eotaxin 途径可快速调动预先存储在 Eos 中的细胞因子(如 IL-4),从而促进机体 Th2 免疫反应,使 Eos 发生脱颗粒,引起相关临床症状。在 Eos 性肠胃炎中,抗 CCR3 抗体可通过减少外周血和肠黏膜中的 Eos 数量,降低 Eos 性炎症,减少肠黏膜损伤及腹泻<sup>[17]</sup>。

### 2.2 CCR3 与 MC

MC 以其祖细胞在血液中循环,Eotaxin-1、SCF 与 IL-3 协同加速 MC 祖细胞分化成熟、存活和趋化,进入不同的组织后在局部生长因子的刺激下发育成熟。MC 主要分布于皮肤、黏膜及内脏器官,利于其发挥作为“哨兵”的作用<sup>[18]</sup>,其胞质内含高电子密度的溶酶体分泌颗粒,这些颗粒内布满大量的预制细胞因子,如组胺、类胰蛋白酶、 $\beta$  己糖胺酶及前列腺素 D2,脱颗粒时,这些化合物释放到外环境中影响电生理活动,引起过敏反应<sup>[19]</sup>。

MC 脱颗粒起因于钙内流调节和钙信号通路的激活,通过 PMD 或过敏机制发生。此外,MC 还通过组成型和调节性胞吐作用释放花生四烯酸衍生物 LTC4 和 PGD2 并释放从头合成的磷脂酶 A2。接触过敏原后,MC 与 Fc 受体(免疫球蛋白 Fc 部分 c 末端受体,FcRs)特异性结合,使上皮细胞分泌 IL-33、IL-25 和胸腺基质淋巴细胞生成素,进而增强 2 型固有淋巴细胞(ILC2)、Bas 和 MC 的功能导致呼吸道过敏性疾病发生。其中,IL-33 通过增加预先储存的炎性递质的量、诱导细胞因子的产生并增加由抗原或 IgE 刺激诱导的脱颗粒促进 MC 成熟。MC 脱颗粒时,在类胰蛋白酶的作用下,激肽原产生缓激肽增加血管通透性,降解细胞外基质促进细胞迁移、诱导细胞募集和活化。此外类胰蛋白酶对晚期过敏反应中性粒细胞和 Eos 还具有特殊的趋化作用,并促使单核细胞和巨噬细胞活化,刺激成纤维细胞增殖和胶原合成,促进组织修复和复原<sup>[20]</sup>。

一般认为 MC 介导早期过敏反应,但也通过与局部浸润的 Eos 的相互作用参与过敏反应晚期和持续期阶段。接触过敏原后,MC 表达功能性

FcεRI,并同时释放预先形成的组胺和 Th2 细胞因子,增强 IgE 介导的脱颗粒并增加 Eotaxin-1 的表达。成熟的 Eotaxin 包含 23 个残基组成的信号肽分子,其 N 端有 2 个并列的丝氨酸残基,使得它可与 CCR3 受体特异性定向结合,且人 MC 祖细胞表达的趋化因子受体中只有 CCR3 在肥大细胞成熟时仍保留。

CCR3 与 Eotaxin-1 特异性结合后激活 CCR3,活化的鸟苷三磷酸结合 Gai 和 Gβγ 二聚体后从 CCR3 解离,然后激活 FcεRI,而 FcεRI 的四聚体(αβγ<sub>2</sub>)在速发过敏反应中起关键作用,其中它的 α 亚单位与 IgE 结合激活 Lyn 激酶,磷酸化位于 β 链和 γ 链上的免疫受体酪氨酸基序,促进结合并激活脾酪氨酸激酶,引起所传递的信号增强;β 亚单位调节受体表达和信号传导,γ 亚单位则通过二硫键形成同二聚体,且游离的 FcεRI 也可结合血清中的 IgE。此外,在脾酪氨酸激酶结合后,有丝分裂原活化蛋白激酶、蛋白激酶 C 和磷脂酶 C<sub>γ</sub> 的活化会使环磷酸腺苷升高,从而介导 MC 颗粒膜蛋白的磷酸化并改变其通透性使颗粒和质膜融合,然后释放颗粒内容物。在 CCR3 作用下,激活的 FcεRI 与 IgE 的高亲和力结合及缓慢解离的特点是 MC 持续致敏和对过敏原易感的基础,且 CCR3 激活的这些信号通路是过敏反应关键调控通路的一部分。因此,阻断这些相互作用可能是阻止 MC 激活的最有效方法<sup>[21]</sup>。有研究发现,通过构建 CCR3 短发夹 RNA 慢病毒载体对小鼠 MC 的 CCR3 进行基因干扰,发现小鼠 MC 的 CCR3 基因在 mRNA 和蛋白水平下降,证明沉默 CCR3 基因可影响 MC 中 CCR3 基因表达,并对卵清蛋白构建 AR 小鼠模型的 MC 功能产生抑制作用<sup>[22]</sup>。

### 2.3 CCR3 与 Th2 细胞

Th1/Th2 免疫反应失衡(Th1 免疫反应减弱、Th2 免疫反应加剧、Th2 细胞分泌 IL-4 抑制 Th1 细胞分化)是过敏性疾病发病的理论基础。Th2 细胞起源于 T 淋巴细胞,其分泌的细胞因子(如 IL-4、IL-5、IL-9 和 IL-13)刺激 B 细胞产生特异性 IgE,并诱导 MC 和 Eos 的迁移、活化,这 3 种细胞是过敏性疾病发病机制中的重要效应细胞。转录因子 T-bet 是 Th1 特异性的转录因子,能阻断或抑制 Th2 细胞的分化;而转录因子 GATA-3(GATA-binding protein-3)通过诱导 Th2 细胞因子基因表达,促进 Th2 细胞的分化成熟。CCR3 在 Th2 细胞亦有表达<sup>[23]</sup>,IL-5 通过促进 Eos 生长、分化、趋化从而激活 Eos,IL-4 和 IL-13 通过上调血管内皮细胞中的细胞黏附分子的表达影响 Eos 的迁移。亦有研究表明:Th2 细胞通过介导肺中 CCR3 相关活性趋化因子的产生从而导致哮喘中 Eos 性炎症的发病<sup>[24]</sup>。

### 2.4 CCR3 与 Bas

Bas 在人体和小鼠中含量不到 1%,是过敏反应的原发效应细胞,主动参与宿主的过敏反应<sup>[25]</sup>。过敏性炎症的病理生理学过程一般分为两个阶段:①致敏阶段,当机体第一次接触变应原时,Th0 细胞接触到树突状细胞提呈的变应原后分化为 Th2 细胞,通过产生 IL-4 和 IL-13 诱导 B 细胞分化产生抗原特异性 IgE,IgE 及其特异性高亲和力受体 FcεRI 在 MC、Bas 表面结合,形成致敏的 MC 和 Bas,此时易感人群一般无临床症状,而健康人则处于免疫耐受状态;②效应阶段,当机体再次接触同种变应原时,过敏原直接与致敏的 MC 和 Bas 细胞膜上的受体 FcεRI 结合、交联两个相邻的 IgE,激活下游信号通路,诱发瀑布式级联反应,MC 和 Bas 开始脱颗粒,释放细胞溶质颗粒内预先形成的血管活性递质类胰蛋白酶、组胺、LTC<sub>4</sub>、PGD<sub>2</sub> 等,从而引起过敏性炎症的临床表现<sup>[26]</sup>。

Bas 与组织驻留的 MC 有共同特征,如细胞质中含有嗜碱性颗粒且细胞表面表达 FcεRI,故以往一直认为 Bas 与 MC 功能相似。IL-3 是 Bas 生存的关键细胞因子,通过与嗜碱粒细胞因子受体共同 γ 链(fcr-γ)的相互作用,诱导 Bas 产生 IL-4,从而导致 Eos 浸润。在小鼠刺激性接触性皮炎模型中证实 Bas 与成纤维细胞合作诱导 Eos 向皮肤募集,其过程包括 Bas 分泌 IL-4 和 TNF-α,然后刺激成纤维细胞分泌 Eotaxin-1 和 RANTES(CCL5),最后引起 Eos 向效应器官皮肤的迁移<sup>[27]</sup>。在 IgE 依赖性皮肤炎症模型中,Bas 通过生成 IL-4,增加血管细胞黏附分子-1 的表达,从而促进 Eos 迁移;在木瓜蛋白酶诱导的哮喘模型中,Bas 生成的 IL-4 刺激肺中 ILC2s 分泌 IL-5,IL-13 和 Eotaxin-1,导致 Eos 的迁移;特异性敲除 Bas IL-4 基因的小鼠也减少了内皮细胞 VCAM-1 和 ILC2 分泌的细胞因子的表达,且减少了相应效应器官(如皮肤、肺)中 Eos 的聚集<sup>[28-29]</sup>。CCR3 在静息的 Bas 中高表达,但在 Bas 活化后 CCR3 含量显著下降,其可能原因是任何结合 CCR3 的 CC 趋化因子的制备都可能导致 Bas 对表面的 CCR3 进行内化<sup>[25]</sup>,活化的 Bas 是否发生过脱颗粒未可知,但经历过脱颗粒的 Bas 肯定是被激活的<sup>[26]</sup>。因此,对 CCR3 在呼吸道过敏性疾病中与 Bas 的相互作用可能是未来引导治疗呼吸道过敏性疾病的又一新方向。

### 3 结语

本文通过综合分析近年来 CCR3 基因在呼吸道过敏性疾病中对相应效应细胞的作用研究文献,发现目前 CCR3 基因对 Eos、MC 和 Th2 细胞在呼吸道过敏性疾病中的作用已取得进一步的研究进展;CCR3 基因作为起始环节直接或间接调控 Eos 和 MC 的分化、成熟、活化和脱颗粒过程,Th2 细胞

在其中间环节产生作用,它通过分泌相应炎性递质和细胞因子,介导下一步级联反应的发生。此外,Bas 与 MC 结构和功能相似,在呼吸道过敏性疾病中也具有重要作用。因此,对 CCR3 在呼吸道过敏性疾病中与相关炎性细胞的相互作用做进一步深入细致的研究,可更好地了解 CCR3 作为靶基因在呼吸道过敏性疾病中的作用机制,从而为拓展其在呼吸道过敏性疾病中的临床应用打下更深厚的理论基础。

#### 参考文献

- [1] Zhang Y, Zhang L. Increasing Prevalence of Allergic Rhinitis in China[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2019, 11(2):156-169.
- [2] Tian L, Li W, Wang J, et al. The CKLF1-C19 peptide attenuates allergic lung inflammation by inhibiting CCR3-and CCR4-mediated chemotaxis in a mouse model of asthma[J]. *Allergy*, 2011, 66(2):287-297.
- [3] Grozdanovic M, Laffey KG, Abdelkarim H, et al. Novel peptide nanoparticle-biased antagonist of CCR3 blocks eosinophil recruitment and airway hyperresponsiveness[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143(2):669-680. e12.
- [4] Pease JE, Williams TJ. Tipping the balance: A biased nanobody antagonist of CCR3 with potential for the treatment of eosinophilic inflammation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143(2):552-553.
- [5] White GE, Iqbal AJ, Greaves DR. CC chemokine receptors and chronic inflammation—therapeutic opportunities and pharmacological challenges[J]. *Pharmacol Rev*, 2013, 65(1):47-89.
- [6] Song Y, Ge B, Lao J, et al. Regulation of the Oligomeric Status of CCR3 with Binding Ligands Revealed by Single-Molecule Fluorescence Imaging [J]. *Biochemistry*, 2018, 57(5):852-860.
- [7] Zhu X, Liu K, Wang J, et al. C<sup>-</sup>C chemokine receptor type 3 gene knockout alleviates inflammatory responses in allergic rhinitis model mice by regulating the expression of eosinophil granule proteins and immune factors[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(4):3780-3790.
- [8] Gauvreau GM, FitzGerald JM, Boulet LP, et al. The effects of a CCR3 inhibitor, AXP1275, on allergen-induced airway responses in adults with mild-to-moderate atopic asthma[J]. *Clin Exp Allergy*, 2018, 48(4):445-451.
- [9] Pease JE, Horuk R. Recent progress in the development of antagonists to the chemokine receptors CCR3 and CCR4[J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2014, 9(5):467-483.
- [10] Varricchi G, Bagnasco D, Borriello F, et al. Interleukin-5 pathway inhibition in the treatment of eosinophilic respiratory disorders: evidence and unmet needs [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2016, 16(2):186-200.
- [11] 朱新华,王嘉麟,黄泉龙,等. 敲除 CCR3 基因对小鼠 Eos 的作用实验观察[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 31(24):1913-1918.
- [12] Lund SJ, Portillo A, Cavagnero K, et al. Leukotriene C4 Potentiates IL-33-Induced Group 2 Innate Lymphoid Cell Activation and Lung Inflammation[J]. *J Immunol*, 2017, 199(3):1096-1104.
- [13] Willetts L, Felix LC, Jacobsen EA, et al. Vesicle-associated membrane protein 7-mediated eosinophil degranulation promotes allergic airway inflammation in mice[J]. *Commun Biol*, 2018, 1:83-83.
- [14] Nakagome K, Nagata M. Possible Mechanisms of Eosinophil Accumulation in Eosinophilic Pneumonia[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(4):638-638.
- [15] Asosingh K, VasANJI A, Tipton A, et al. Eotaxin-Rich Proangiogenic Hematopoietic Progenitor Cells and CCR3 + Endothelium in the Atopic Asthmatic Response[J]. *J Immunol*, 2016, 196(5):2377-2387.
- [16] Song DJ, Shim MH, Lee N, et al. CCR3 Monoclonal Antibody Inhibits Eosinophilic Inflammation and Mucosal Injury in a Mouse Model of Eosinophilic Gastroenteritis[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2017, 9(4):360-367.
- [17] Kay AB. Paul Ehrlich and the Early History of Granulocytes[J]. *Microbiol Spectr*, 2016, 4(4):1-1.
- [18] Fukuishi N, Murakami S, Ohno A, et al. Does  $\beta$ -hexosaminidase function only as a degranulation indicator in mast cells? The primary role of  $\beta$ -hexosaminidase in mast cell granules[J]. *J Immunol*, 2014, 193(4):1886-1894.
- [19] Vitte J. Human mast cell tryptase in biology and medicine[J]. *Mol Immunol*, 2015, 63(1):18-24.
- [20] Asosingh K, Hanson JD, Cheng G, et al. Allergen-induced, eotaxin-rich, proangiogenic bone marrow progenitors: a blood-borne cellular envoy for lung eosinophilia [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125(4):918-925.
- [21] 彭海森. 肥大细胞在变应性鼻炎发病机制中的应用研究[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 32(2):157-160.
- [22] 朱新华,彭海森,江银丽,等. 慢病毒介导的小鼠 CCR3 基因 RNAi 载体的构建及其在肥大细胞中的表达[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 33(7):628-634.
- [23] Mori A, Ogawa K, Kajiyama Y, et al. Th2-cell-mediated chemokine synthesis is involved in allergic airway inflammation in mice[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2006, 140 Suppl 1:55-58.
- [24] Khanolkar A, Burden SJ, Hansen B, et al. Evaluation of CCR3 as a basophil activation marker[J]. *Am J Clin Pathol*, 2013, 140(3):293-300.
- [25] He SH, Zhang HY, Zeng XN, et al. Mast cells and basophils are essential for allergies: mechanisms of allergic inflammation and a proposed procedure for diagnosis[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2013, 34(10):1270-1283.

# 慢性鼻窦炎患者生存质量研究进展

王梦瑶<sup>1</sup> 王斌全<sup>2</sup> 王磊<sup>1</sup> 闫媛媛<sup>1</sup> 王倩<sup>1</sup> 常可意<sup>1</sup>

[关键词] 鼻窦炎;生存质量;影响因素

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2021.01.022

[中图分类号] R765.4 [文献标志码] A

## Research progress on quality of life in patients with chronic rhino sinusitis

**Summary** With the development of modern medical technology, people not only require the extension of life, but also pay more attention to the quality of life. Chronic rhino-sinusitis is a common disease in Otolaryngology Head and Neck Surgery, and its incidence has increased slightly in recent years. The symptoms seriously disturb patients' daily life and affected patients' quality of life. This review first describes the current status of quality of life for patients with chronic sinusitis, secondly analyzes the factors that affect the quality of life of patients with chronic sinusitis, describes various quality of life scales for chronic rhinosinusitis, and finally conducts a comprehensive evaluation of future research directions.

**Key words** sinusitis; quality of life; influencing factors

慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)是病程超过12周,发生在鼻腔、鼻窦黏膜的慢性炎症性疾病,流行病学调查显示,中国人群总体患病率为8%,高于巴西、韩国和加拿大<sup>[1]</sup>。其临床症状主要表现为鼻塞、黏脓涕、头晕、头痛、嗅觉功能障碍及记忆力减退等<sup>[2]</sup>,一方面疾病症状直接影响患者日常生活,导致工作能力下降,社交娱乐减少,生存质量(quality of life)下降,并加重经济负担,据调查<sup>[3]</sup>在美国 CRS影响了14%~16%的人口,每年花费约430亿美元;另一方面,长期鼻塞、通气引流不足可导致肺通气不足、慢性缺氧,逐渐引起高血压、糖尿病等全身性疾病,给患者的身体健康带来更加严重的影响<sup>[4-5]</sup>。

现代医疗追求的最终目的是提高生命质量,目前 CRS 的诊断、治疗及疗效的观察主要基于客观指标,忽略了患者的主观感受,因而,把生存质量的评估体系引入到 CRS 患者诊疗中,将其作为衡量疗效的指标之一是至关重要的。这种主客观评价相结合的方式在国外已被普遍接受和推广<sup>[6-8]</sup>,但

是我国对 CRS 患者生存质量影响的评估、研究工作较少,需要引起医务工作者的重视。现将国内外 CRS 患者生存质量现状、影响因素及测评工具综述如下,以期为我国相关研究体系的发展与完善提供参考。

### 1 CRS 患者生存质量现状

随着生物-心理-社会医学模式的深入发展,越来越多的研究者意识到有必要从患者的角度评估疾病对患者健康和生活的影 响。国内外对 CRS 患者生存质量从不同程度、不同角度进行了系列研究,发现此类患者生存质量各个方面较正常人群有所下降。

左可军等<sup>[9]</sup>通过健康状况调查问卷(SF-36)和汉化鼻腔鼻窦结果测量20条(SNOT-20),对随机选择的120例 CRS 伴鼻息肉(CRSwNP)患者和200名健康体检者进行前瞻性随机对照研究,结果显示 SF-36 和汉化的 SNOT-20 能有效评估 CRSwNP 患者的生存质量,CRSwNP 患者与健康体检者之间的生存质量存在明显差异,CRSwNP 严重影响患者的生存质量,并对患者的生理功能、心理健康和情绪等方面产生明显的负面影响,应引起高度重视。卫来等<sup>[10]</sup>利用视觉模拟评分

<sup>1</sup>山西医科大学(太原,030001)

<sup>2</sup>山西医科大学第一医院耳鼻咽喉头颈外科

通信作者:王斌全, E-mail:wbq\_xylc@126.com

[26] Nakashima C, Otsuka A, Kitoh A, et al. Basophils regulate the recruitment of eosinophils in a murine model of irritant contact dermatitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2014, 134(1): 100-107.

[27] Motomura Y, Morita H, Moro K, et al. Basophil-derived interleukin-4 controls the function of natural helper cells, a member of ILC2 s, in lung inflammation[J]. Immunity, 2014, 40(5): 758-771.

[28] Cheng LE, Sullivan BM, Retana LE, et al. IgE-activa-

ted basophils regulate eosinophil tissue entry by modulating endothelial function[J]. J Exp Med, 2015, 212(4): 513-524.

[29] Hausmann OV, Gentinetta T, Fux M, et al. Robust expression of CCR3 as a single basophil selection marker in flow cytometry[J]. Allergy, 2011, 66(1): 85-91.

(收稿日期:2019-09-22)