

NCF2 在慢性鼻窦炎伴鼻息肉中的相关性研究^{*}

贾忆莲¹ 聂佳妮² 王洪敏³ 韩志鹏⁴ 张子惠⁴ 李连贺³

[摘要] 目的:基于生物信息学选定 NCF2 后通过临床实验验证 NCF2 在慢性鼻窦炎伴鼻息肉(chronic sinusitis with nasal polyps, CRSwNP)中表达从而研究其相关性。方法:使用基因表达综合数据库 GEO 中 CRS 相关数据集挖掘 CRSwNP 与非 CRS 患者之间差异表达基因(DEGs),加权基因共表达网络(WGCNA)进行聚类分析,WGCNA 相关性最高模块与 DEGs 相交确定核心基因 NCF2,通过单基因富集分析(GSEA)、免疫炎症浸润分析、主成分(PCA)分析确定 NCF2 在组织中表达情况及细胞分布情况,运用免疫组织化学实验测定 NCF2 在研究对象组织中表达程度,同时检测研究对象外周血中 EOS 百分比并进行相关性分析,镜下计数研究对象组织中嗜酸粒细胞(EOS)并进行比较分析。结果:①DEGs 结果与 WGCNA 相关性最高模块相交得到韦恩图,确定核心基因 NCF2;②GSEA 分析显示 NCF2 与异体排斥反应、哮喘等免疫反应过程显著相关;③ROC 曲线下面积为 1,显示 NCF2 对 CRSwNP 具有诊断价值;④免疫炎症浸润及 PCA 分析显示 NCF2 在鼻息肉组织中高表达,主要分布在单核细胞及 EOS;⑤苏木精-伊红染色结果显示 ECRSwNP 组织中 EOS 计数及外周血中 EOS 的百分比均高于非 ECRSwNP(nonECRSwNP)组与对照组;⑥免疫组织化学结果显示 NCF2 在 EOS 型 CRSwNP(eosinophilic CRSwNP, ECRSwNP)患者鼻息肉组织中表达显著,高于 nonECRSwNP 组和对照组患者鼻腔黏膜中表达水平;⑦NCF2 在组织中的表达与 ECRSwNP 组中的 EOS 计数及外周血中 EOS 表达均呈正相关。结论:NCF2 在 CRSwNP 组织中表达增高,与外周血及组织中 EOS 表达相关性显著,提示 NCF2 或可作为 CRSwNP 的内在分型依据及临床诊疗参考。

[关键词] NCF2;慢性鼻窦炎伴鼻息肉;嗜酸粒细胞;生物信息学分析

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2024.04.008

[中图分类号] R765 **[文献标志码]** A

Correlation study of NCF2 in chronic rhinosinusitis with nasal polyps

JIA Yilian¹ NIE Jiani² WANG Hongmin³ HAN Zhipeng⁴ ZHANG Zihui⁴ LI Lianhe³

(¹The Postgraduate Training Base of Jinzhou Medical University [Chaoyang Central Hospital], Chaoyang,122000, China;²Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Guangdong Second Provincial General Hospital;³Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Chaoyang Central Hospital;⁴Department of Pathology, Chaoyang Central Hospital)

Corresponding author: LI Lianhe, E-mail:llh186@163.com

Abstract Objective: After selecting NCF2 based on bioinformatics, clinical experiments were conducted to verify the expression of NCF2 in chronic rhinosinusitis with nasal polyps to study its correlation. **Methods:** The differentially expressed genes(DEGs) between CRSwNP and non-CRS patients were explored using the CRS-related dataset from the gene expression omnibus GEO database. The weighted gene co-expression network(WGCNA) was used for cluster analysis. The expression and cell distribution of NCF2 in the tissues were determined by single gene enrichment analysis(GSEA), immune inflammatory infiltration analysis, and principal component(PCA) analysis. The expression degree of NCF2 in the tissues of the subjects was determined by immunohistochemistry, and the percentage of EOS in the peripheral blood of the subjects was detected and the correlation was analyzed. EOS in the tissues of the subjects were counted under a microscope and compared. **Results:** ①The Venn diagram was obtained by crossing the module with the highest correlation between DEGs and WGCNA to determine the core gene NCF2. ②GSEA analysis showed that NCF2 was significantly related to the immunological processes such as allogeneic rejection and asthma. ③The area under the ROC curve was 1, indicating that NCF2 had diagnostic value for CRSwNP. ④NCF2 was highly expressed in nasal polyps, mainly distributed in monocytes and eosinophils. ⑤HE staining showed that the number of EOS in ECRSwNP tissues and the percentage of eosinophils

¹锦州医科大学研究生培养基地(朝阳市中心医院)(辽宁朝阳,122000)

²广东省第二人民医院耳鼻咽喉头颈外科

³朝阳市中心医院耳鼻咽喉头颈外科

⁴朝阳市中心医院病理科

通信作者:李连贺, E-mail:llh186@163.com

in peripheral blood were higher than those in nonECRSwNP and control groups. ⑥The immunohistochemistry results showed that NCF2 was significantly expressed in the nasal polyps of ECRSwNP patients, which was higher than that in the nasal mucosa of nonECRSwNP group and control group. ⑦The expression of NCF2 in tissues was positively correlated with EOS count in ECRSwNP group and EOS expression in peripheral blood. **Conclusion:** The expression of NCF2 is increased in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps, and it is significantly correlated with the expression of eosinophils in peripheral blood and tissues, suggesting that NCF2 may be used as a basis for the intrinsic classification of ECRSwNP and a reference index for clinical diagnosis and treatment.

Key words NCF2; chronic rhinosinusitis with nasal polyps; eosinophils; bioinformatics analysis

慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)是持续超过 12 周的鼻腔鼻窦黏膜慢性炎症,鼻息肉是继发于 CRS 的鼻腔及鼻窦黏膜组织的非肿瘤性增生,与哮喘、变应性鼻炎(AR)合并出现,表现为鼻塞、流涕、嗅觉减退等,可引起耳鸣及听觉敏感度下降^[1]。CRS 依据是否伴有鼻息肉分为 CRS 伴鼻息肉(chronic sinusitis with nasal polyps, CRSwNP)和 CRS 不伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis without nasal polyps, CRSsNP),亦可依嗜酸粒细胞(EOS)浸润程度分为嗜酸型 CRSwNP (ECRSwNP) 和非嗜酸型 CRSwNP(nonECRSwNP)^[2]。基于目前 CRSwNP 治疗效果并未达到临床满意,部分患者通过现有治疗方法仍存在复发情况,需要进行进一步的研究以解决临床问题。NCF2 是编码 p67phox 蛋白的基因,参与炎症免疫反应,同时 NCF2 在鼻息肉组织中表达上调^[3],本研究运用生物信息学分析,在 GEO 数据库中筛选核心基因 NCF2,分析其在 CRSwNP 中的潜在生物学进程,通过临床实验验证 NCF2 在鼻息肉组织中的表达情况及其与 EOS 之间的相关性,为 CRSwNP 临床诊疗提供潜在治疗靶点,助力于改善 CRSwNP 患者的生活质量。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取朝阳市中心医院 2018 年 6 月—2023 年 5 月 60 例 CRSwNP 患者的鼻黏膜组织作为实验组,根据 Jesrec 评分分为嗜酸组(ECRSwNP 组)和非嗜酸组(nonECRSwNP 组)^[4],以同时段内 21 例非鼻息肉鼻窦炎患者的钩突黏膜组织作为对照组。患者临床资料见表 1。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:符合《欧洲鼻窦炎和鼻息肉意见书(2020)》^[5] 诊断标准;病理学及影像学结果明确,支持 CRS 诊断;入组前 3 个月未使用药物治疗;年龄 14~80 岁;患者自愿参与并签署知情同意书,经医院医学伦理委员会批准同意。

排除标准:鼻息肉术后复发;患有慢性肉芽肿病,恶性肿瘤及血液系统疾病;真菌性鼻炎、后鼻孔息肉、鼻内翻性乳头状瘤、鼻纤维血管瘤;临床资料不完整;妊娠期、哺乳期妇女。

1.3 样本收集

实验组患者于鼻内镜视野下取适量鼻息肉组

织,对照组取钩突黏膜组织,与息肉组织标本等量,制成组织切片,同时采集患者相关临床资料。

表 1 研究对象一般临床资料

组别	嗜酸组 (n=29)	非嗜酸组 (n=31)	对照组 (n=21)
年龄/例			
<60 岁	25	25	20
≥60 岁	4	6	1
性别/例			
男	20	21	16
女	9	10	5
吸烟史/例	10	9	10
哮喘病史/例	5	0	0
AR 史/例	13	5	0
NCF2(+/-)/例	22/7	0/31	0/21
NCF2 评分	3.79±1.80	1.42±0.72	1.62±0.86
组织 EOS/HP	159.19±108.46	54.74±37.28	8.90±3.49
血液 EOS/%	6.10±3.29	1.98±1.19	2.61±2.05

1.4 方法

1.4.1 生物信息学分析 ①数据处理及差异基因鉴定:在基因表达综合数据库(GEO, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)中用关键词“慢性鼻窦炎伴鼻息肉”检索,得到基因表达数据集 GSE36830(平台:GPL570),用 GEOquery 包读取数据得到基因矩阵。用 WGCNA R 包,选择 WGCNA 数据集表达矩阵中中位绝对偏差的前 5 000 个基因,使用“pick-SoftThreshold”函数选择 13 为最佳软阈值构建拓扑重叠矩阵(TOM)。随后在层次聚类鉴定共表达模块的表达谱中选择与鼻息肉组织相关系数高的模块。利用 limma R 包鉴定正常组和 CRSwNP 组以及正常组和 CRSsNP 组的差异基因(DEGs)分析,以 P 值[错误发现率(FDR)]<0.05 和 |log₂FC(倍数变化)的基因|≥1 被鉴定为 DEGs。根据 log₂FC 值≥1 或≤-1,将基因分为上调或下调。利用 Veen R 包将获得的 2 组差异基因与通过 WGCNA 分析得出的模块基因进行交集取得重叠的 DEG 作为核心研究基因,得到“NCF2”确定为核心基因。②差异基因的通路分析:通过 GSVA R 软件包量化在 CRS 伴鼻息肉组中显著上调基因的标志性途径的活性,查找在鼻息肉生物学过程的相关途径。用 Pearson 相关系

数评价枢纽基因与通路的相关性, R 包“ggplot2”和“pheatmap”用于可视化。③接受者操作特征曲线(ROC): 利用矩阵数据, 鉴定 NCF2 的临床价值, 使用 R glm 函数、pROC 包进行建模、分析, 用 ggplot2 包进行可视化绘制 ROC。AUC 值越趋近于 1 则检测方法真实性越高。④免疫炎性浸润分析: 用 R 包 GSVA 中 ssGSEA 算法来计算富集评分, 箱线图显示免疫浸润的差异。⑤单细胞主成分(PCA)分析: GEO 下载 scRNA-seq 数据集 GSE202100。使用 Seurat R 软件包(版本 4.1.0)进行下游分析。在质量控制(QC)之后, 排除表达基因少于 200 个和线粒体相关基因少于 10% 的细胞。用经典标记基因和 SingleR 算法鉴定细胞类型。利用 UCell R 包、irGSEA R 包, 得到 NCF2 在各个细胞中的表达密度。

1.4.2 苏木精-伊红染色及免疫组织化学法 选取相关组织标本用石蜡填埋法处理组织, 经病理医师切片制备组织玻片, 分别进行苏木精-伊红染色、免疫组织化学染色, 在 100 倍高倍镜下及 400 倍高倍镜下观察, 分别记录 400 倍镜下 EOS 占炎性细

胞百分比、组织中 EOS 染色程度、组织中 NCF2 的染色程度并进行评分。

1.5 统计学方法

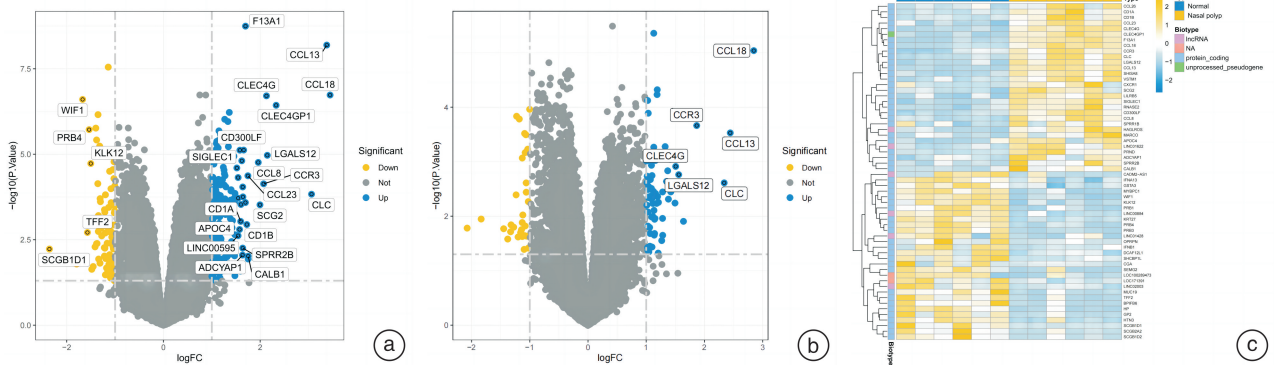
采用 SPSS 26.0 软件进行分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示, 2 组间比较采用 *t* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 *q* 检验; 计数资料以 % 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 相关性采用 Pearson 相关分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生物信息学分析

2.1.1 差异基因可视化 以 $P < 0.05, |\log_2 fc| > 1$ 做标准, 筛选出 DEGs 制作火山图(图 1a、1b), 并依据最显著的 60 个差异基因制作热图(图 1c)。

2.1.2 加权基因共表达网络(WGCNA)分析 数据集中具有相似表达谱的基因进行聚类分析, 软阈值为 13($R^2 = 0.09$)保证无标度网络, 筛选出 36 个基因模块(图 2), 其中与 CRSwNP 相关性最显著的基因模块是 MEturquoise($RS = 0.83, P = 7e-04$)。



a, b: 蓝色标记点表示基因倍数变化(FC) > 1 且 $P < 0.05$ 的上调差异基因; 黄色标记点表示基因倍数变化(FC) < 1 且 $P < 0.05$ 的下调基因; 灰色标记点表示无显著差异的基因; c: CRSwNP 与对照组的差异表达基因热图: 蓝色表示上调差异基因, 黄色表示下调差异表达基因。

图 1 差异表达基因火山图及热图

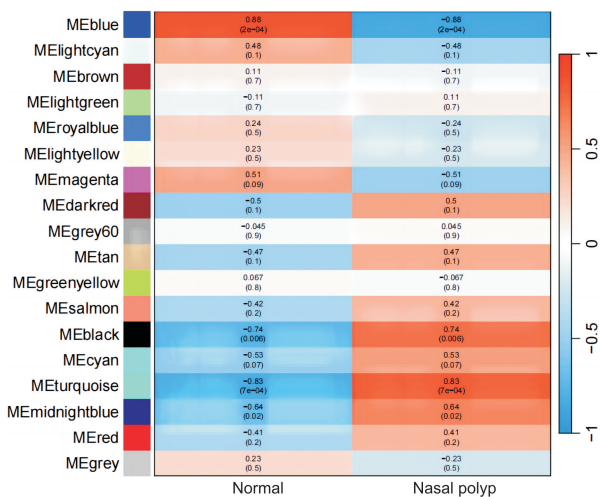
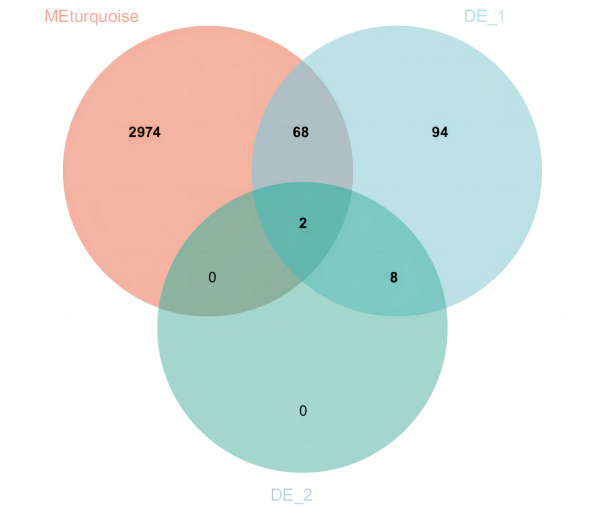


图 2 模块-性状关系图

2.1.3 差异基因鉴定 DEGs 与 WGCNA 中显著性最高模块 MEturquoise 中基因进行交集, 可视化得到韦恩图(图 3), 得到基因 NCF2 和 SIRPB1。NCF2 在 CRSwNP 与 CRSsNP、对照组中的表达差异有统计学意义($P < 0.05$), 但在 CRSsNP 与对照组中的表达差异无统计学意义($P > 0.05$), 所以选择 NCF2 为研究对象。

2.1.4 单基因集富集(GSEA)分析 对 NCF2 行 GSEA 分析, 得到前 5 个通路分别是异体排斥反应、哮喘、移植物抗宿主病、造血细胞谱系疾病、I 型糖尿病功能通路(图 4)。

2.1.5 接受者操作特征(ROC)曲线 通过 ROC 曲线得到 AUC 面积为 1(图 5), NCF2 在 CRSwNP 中的表达具有诊断意义。



将模块基因与差异基因做交集,得到 2 个核心基因。

图 3 韦恩图交集

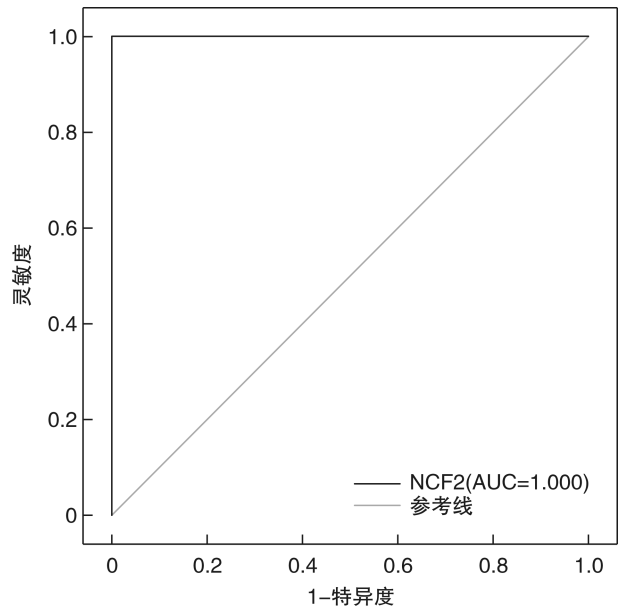
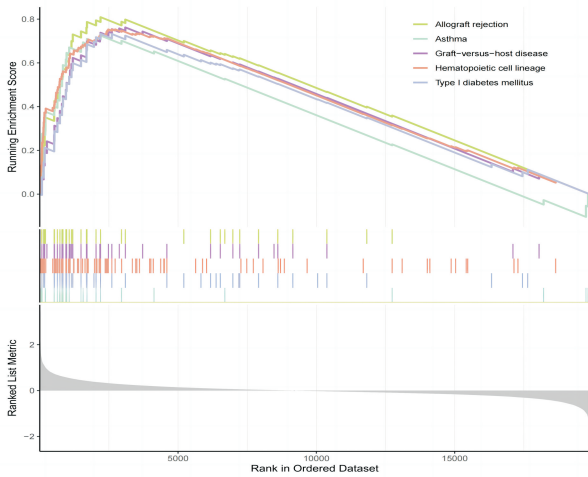


图 5 NCF2 的 AUC 面积为 1



NES 为正,头部富集,峰值出现在左侧,基因集中的分子主要集中在左侧高表达组中;中间竖线表示基因集中分子。

图 4 NCF2 的 GSEA 分析

2.1.6 免疫炎性浸润分析 各种免疫细胞的共表达相关性显示 NCF2 与 NK 细胞、巨噬细胞、树突状细胞、肥大细胞、EOS 相关,见图 6。

2.1.7 主成分(PCA)分析 NCF2 主要分布于单核细胞及 EOS,见图 7。

2.2 临床实验验证

2.2.1 外周血及组织中 EOS 表达差异性 实验组患者外周血 EOS 百分比及组织中 EOS 计数百分比均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。嗜酸组的外周血 EOS 百分比及组织中 EOS 计数均高于非嗜酸组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。苏木精-伊红染色结果见图 8。

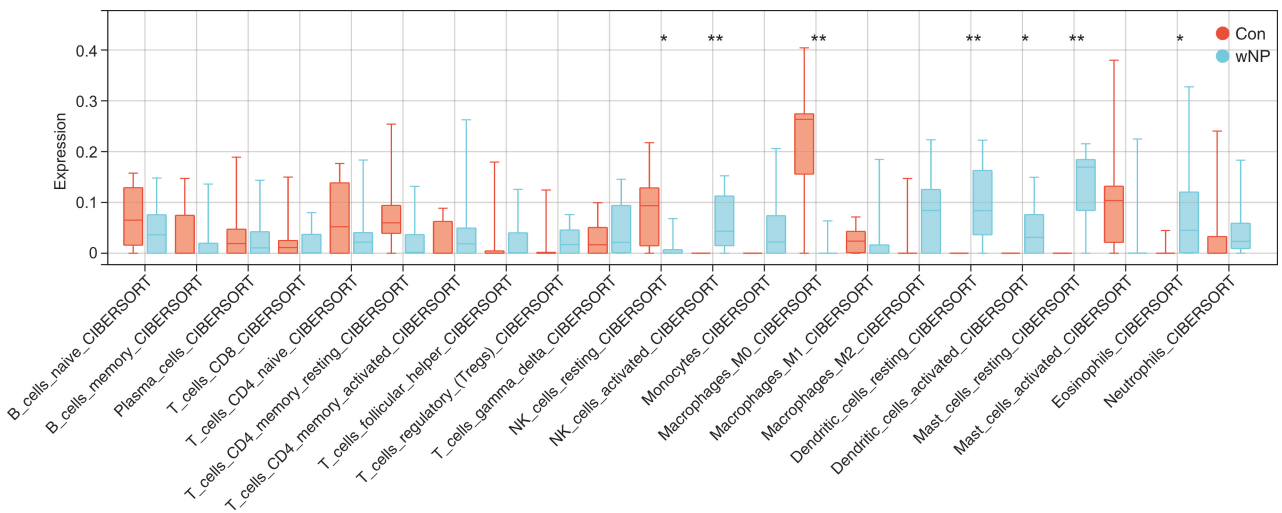


图 6 免疫炎性浸润分析

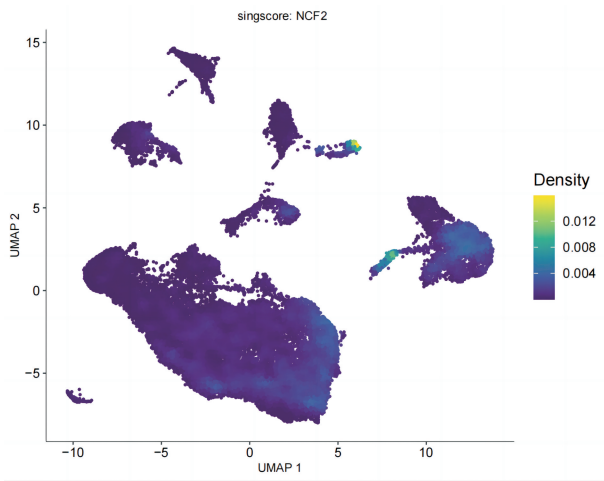


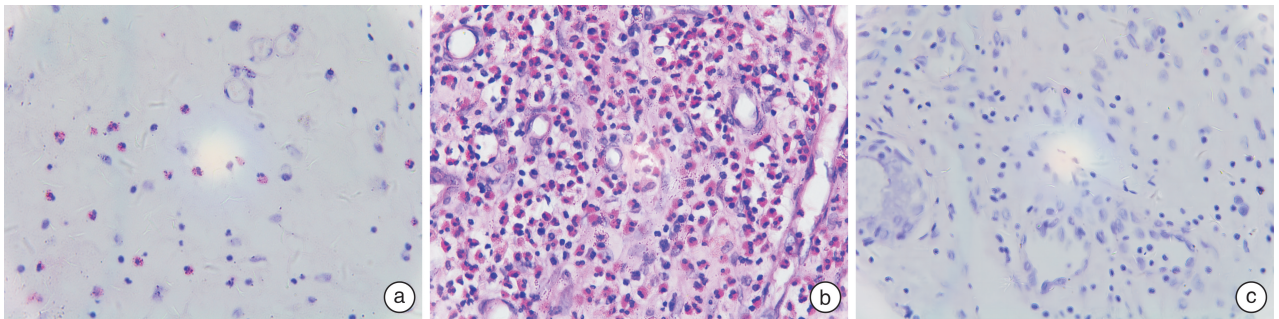
图 7 NCF2 在各类细胞中分布密度

表 2 实验组与对照组外周血及组织中 EOS 表达差异性

组别	外周血 EOS/%	组织中 EOS/HP
实验组	4.04±2.25	106.97±72.87
对照组	2.61±2.05	8.90±3.49
<i>P</i>	<0.001	<0.001

表 3 嗜酸组与非嗜酸组外周血及组织中 EOS 表达差异性

组别	外周血 EOS/%	组织中 EOS/HP
嗜酸组	6.10±3.30	159.19±108.46
非嗜酸组	1.98±1.19	54.74±37.28
<i>P</i>	<0.001	<0.001



a: 非嗜酸组; b: 嗜酸组; c: 对照组。

图 8 苏木精-伊红染色结果×400

2.2.2 NCF2 表达水平

3 组研究对象组织中 NCF2 表达水平比较见图 9,嗜酸组患者鼻息肉组织中 NCF2 表达水平高于非嗜酸组和对照组患者黏膜组织中 NCF2 表达水平,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

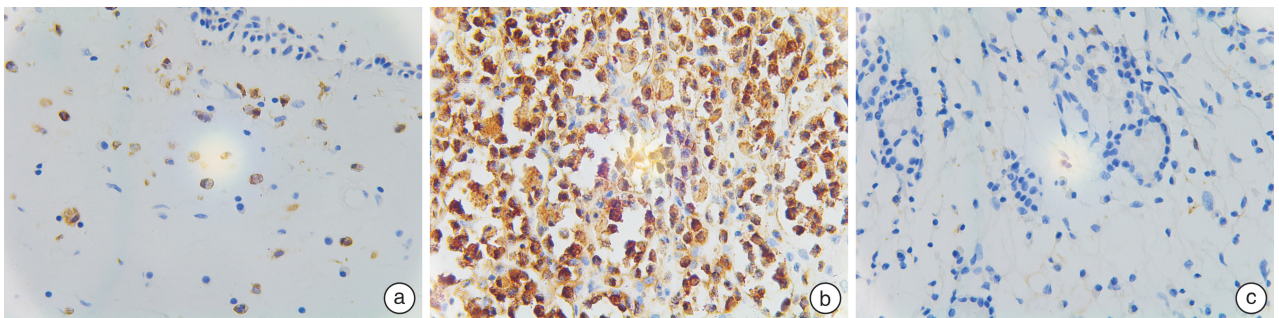
2.2.3 NCF2 表达评分与组织及外周血 EOS 的相关性

将 NCF2 在组织中的表达评分与 EOS 的表达进行相关性分析,结果显示嗜酸组中,NCF2 在组织中的表达与组织中 EOS 计数及外周血中 EOS 表达均呈正相关($P < 0.05$);对照组及非嗜酸组中

NCF2 的表达与组织中及外周血中 EOS 的表达差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 5。

表 4 各组 NCF2 阳性表达率

组别	例数	NCF2 (+)	NCF2 (-)	阳性表达率 /%	<i>P</i>
实验组					<0.001
嗜酸组	29	22	7	75.86	
非嗜酸组	31	0	31	0	
对照组	21	0	21	0	
<i>P</i>					<0.001



a: 非嗜酸组; b: 嗜酸组; c: 对照组。

图 9 免疫组织化学染色结果×400

表 5 各组 NCF2 表达评分与组织及外周血 EOS 的相关性

组别	NCF2 评分			NCF2 评分		
	组织 EOS/HP	<i>P</i>	<i>r</i>	血液 EOS(%)	<i>P</i>	<i>r</i>
嗜酸组	159.1±108.38	0.030	0.716	6.1±3.3	0.009	0.678
非嗜酸组	57.74±37.28	0.671	-0.134	1.98±1.19	0.798	0.66
对照组	8.90±3.49	0.860	0.302	2.61±2.05	0.626	0.112

3 讨论

CRS 是一种反复发作迁延难愈的慢性疾病,鼻腔黏膜受刺激后水肿、增生,进而发展为息肉组织,依据外周血液 EOS 计数及鼻内镜、鼻窦 CT 评分分为 ECRSwNP 和 nonECRSwNP。本研究通过生物信息学分析确定 NCF2 为核心基因,NCF2 是编码 p67phox 蛋白的基因,p67phox 蛋白是参与释放活性氧(ROS)氧化酶的重要组成部分,与 Gp91、p47phox、p22phox、p40phox、Rac 一起组成 NADPH 氧化酶复合物,ROS 参与体内细胞增殖、分化、凋亡并影响细胞信号传导及机体内先天免疫反应^[5],但过量 ROS 会破坏正常细胞,引起一系列炎症反应。研究发现 NCF2 参与调控 AR,慢性鼻-鼻窦炎(CRS),哮喘(AS)和慢性阻塞性肺疾病(COPD)等免疫炎症相关性疾病的发生发展,具体免疫机制尚待进一步研究。

本研究通过 GSEA 分析得到 NCF2 显著性最高的前 5 个通路分别为同种异体移植排斥、哮喘、移植物抗宿主病、造血细胞谱系疾病、I 型糖尿病功能通路,均与免疫炎症反应机制有关,推测该基因参与免疫系统相关的生物机制网络来影响鼻息肉的进程,在 Yao 等^[6]学者针对 ECRSwNP 与 nonECRSwNP 炎症介质谱的研究显示 ECRSwNP 的炎症介质主要富集于白细胞趋化、哮喘反应、Th2 细胞分化,细胞分子间相互作用等通路,nonECRSwNP 的炎症介质富集于细胞因子间相互作用与 IL-17 信号通路。但是仅对 2 组研究对象的炎症介质谱做高通量数据分析,未进行 GSVA 阐述差异基因的机制通路,且缺少单基因细胞定位。通过 PCA 分析显示 NCF2 在细胞集群中主要富集于单核细胞及 EOS,免疫炎症浸润分析显示 NCF2 与 EOS、肥大细胞、巨噬细胞、树突状细胞相关,与本次 GSEA 分析结果一致,从侧面证实 NCF2 与白细胞趋化过程、哮喘反应有关,提示 CRSwNP 是免疫相关性疾病,计算 ROC 曲线下面积为 1 说明 NCF2 在 CRSwNP 中具有诊断意义。NCF2 参与 CRSwNP 黏膜损伤重建过程,与哮喘反应、白细胞趋化等过程存在共同通路,且该结果与临床病理学镜下结果一致,可以推测鼻腔黏膜受外界刺激后大量白细胞向病变处迁移聚集,内皮细胞被激活,继而内皮钙通道被激活,蛋白激酶传递信号,机体产生大量 ROS 进一步刺激组织细胞并破坏正常组织

释放炎症因子,引起中性粒细胞及 EOS 进一步聚集,引发连锁炎症反应。PI3K/Rac1 通路介导 NADPH 氧化酶活化,NADPH 复合酶作为 Rac1 下游蛋白,受调控产生并释放 ROS,过量 ROS 攻击自身正常组织引发自身免疫炎症反应,外在表现于黏膜水肿、增生,基于此推测息肉组织是黏膜组织在外界炎症刺激下的异常增生。

EOS 产生于白细胞中的 Th2 组细胞,浸润于黏膜组织后诱导炎性介质释放,引发一系列炎症连续反应^[7],EOS 可产生释放毒性蛋白损伤上皮细胞,导致鼻腔正常黏膜组织受损,血管通透性增加,趋化因子进一步使 EOS 大量浸润于鼻腔黏膜,EOS 浸润程度可以影响炎症反应的严重程度^[8]。本研究中 EOS 在实验组外周血液及组织中的表达高于正常组,且嗜酸组的表达明显高于非嗜酸组,提示鼻息肉的发生进展与 EOS 的浸润程度有关。嗜酸组组织中 NCF2 的表达与外周血及组织中 EOS 的表达水平均呈正相关,说明 EOS 在 CRSwNP 的发生发展中扮演重要角色,且在基因型与外在表型之间联系紧密,与蔡族苗等^[9]在 CRS 患者鼻腔分泌物中 EOS 表达水平检测结果相符,其研究显示 CRS 患者鼻腔分泌物中 EOS 水平均高于对照组,且 EOS 表达水平与疾病的严重程度呈正相关,logistic 回归分析显示 EOS 表达水平越高,疾病发病风险越大,与张志存^[10]等对外周血与息肉组织中 EOS 的不同时期相关性研究结果一致,外周血 EOS 及组织中 EOS 计数可作为 ECRSwNP 预判参考指标。

本研究免疫组织化学结果显示 NCF2 在 ECRSwNP 鼻息肉组织中呈现高表达,在 nonECRSwNP 和对照组中低表达,NCF2 在组织中的表达与嗜酸组中的 EOS 计数及外周血中 EOS 表达均成正相关, $P < 0.05$,相关性显著;对照组及非嗜酸组中 NCF2 的表达与组织中及血液中 EOS 的表达, $P > 0.05$,相关性不显著。这一结果进一步提示 NCF2 阳性表达程度可作为 CRSwNP 分型的检测指标,为 CRSwNP 的临床分型提供参考依据,也为内在型研究拓宽基因检测的广度;ECRSwNP 与 NCF2 表达程度、组织中 EOS 浸润程度有关,或可将 NCF2 表达程度与 EOS 浸润程度计分做比值为评价依据,该评分或比值可以为临床诊断提供直观的参考指标。

既往研究中有学者进行基因谱筛查发现鼻息肉组织中 NCF2 等基因广泛表达^[1],大量临床指标及相关受体与 EOS 浸润的相关性研究^[7]也有报道,但是对于 NCF2 基因编码的蛋白表达与 EOS 浸润程度、外周血 EOS 计数相关的研究较少,本研究与以往研究不同的是运用生物信息学分析在数据库中筛选出 NCF2 作为研究对象,同时结合临床实验加以验证,临床实验得到 NCF2 在嗜酸型 CRSwNP 中的表达具有显著性,与生物信息学的假设结果一致,且 NCF2 的表达与 EOS 的表达程度具有正相关,这可作为临床内在分型的参考指标,同时也丰富了 CRS 伴鼻息肉的临床评估方法,为今后嗜酸型与非嗜酸型 CRSwNP 的临床精准化治疗提供参考依据。

虽然依靠免疫组织化学分析仪的检测,呈现出非常好的抗体阳性表达结果,但是免疫组织化学评分计算中仍不可避免人为因素干扰,如何避免偏倚误差尚待进一步完善设计。而目前嗜酸型与非嗜酸型的分型尚无统一标准, Jesrec 评分基于日本多中心研究,采用此评分为依据更符合本研究中亚洲人群特征,但同时会忽略组织中 EOS 及炎症细胞的占比情况。研究结果显示对照组的外周血液 EOS 百分比高于 nonECRSwNP 组,或与对照组研究对象组织中炎症细胞总数较低有关,从而相对性占比偏高,加大对对照组样本量研究或许可以获得更准确结果。从相关文献及生物信息学分析可以指导 NCF2 是参与多种疾病发展过程的调控基因,尤其是免疫、排斥反应等与 CRSwNP 致病通路可能有重合部分,但本研究仅在生物信息学分析基础上进行临床初步验证,关于 NCF2 在 CRSwNP 发生发展中的具体作用机制尚待进一步基础研究,且缺乏外周血中 NCF2 的表达程度的检测与组织中 NCF2 表达的对比,下一步研究可采用流式细胞术检测外周血中 NCF2 及相关因子表达情况,结合疾病外在表型提供更精准的参考指标。

总之 NCF2 在鼻息肉组织中呈高表达,在 ECRSwNP 中尤为显著,提示 NCF2 可能是 CRSwNP 基因内在分型依据及临床诊疗潜在靶点,以组织中 NCF2 表达程度评分结合外周血 EOS%,结合鼻内镜和鼻窦 CT 评分可制定分型指

标,这极大地拓展了今后精准化治疗的领域,加快临床医生诊疗工作的精细化个体化发展,改善 CRSwNP 患者诊疗困境及生活质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Shaghayegh G, Cooksley C, Ramezani M, et al. Chronic Rhinosinusitis, S. aureus Biofilm and Secreted Products, Inflammatory Responses, and Disease Severity[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(6):1362.
- [2] 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.
- [3] 郑凯莉,王向东,张罗. NADPH 氧化酶在呼吸道黏膜炎症性疾病中的研究进展[J]. *首都医科大学学报*, 2018, 39(1):69-73.
- [4] Tokunaga T, Sakashita M, Haruna T, et al. Novel scoring system and algorithm for classifying chronic rhinosinusitis: the JESREC Study[J]. *Allergy*, 2015, 70(8):995-1003.
- [5] Zheng K, Hao J, Xiao L, et al. Expression of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2020, 10(5):646-655.
- [6] Yao Y, Yang C, Yi X, et al. Comparative analysis of inflammatory signature profiles in eosinophilic and noneosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(2):BSR20193101.
- [7] 赵冉,许建华. 鼻息肉组织相关受体表达与 Eos 浸润相关性[J]. *安徽医学*, 2022, 43(12):1453-1457.
- [8] 敖天,程雷. 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.
- [9] 蔡族苗,江德清,金福德. 慢性鼻-鼻窦炎患儿鼻腔细菌学特征及鼻腔分泌物 IFN- γ IL-6 EOS 的表达意义[J]. *中国妇幼保健*, 2023, 38(13):2386-2389.
- [10] 张志存,李佩忠,唐海燕,等. 慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉患者外周血和息肉组织中嗜酸粒细胞相关性分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 33(1):14-16, 22.
- [11] Hao Y, Zhao Y, Wang P, et al. Transcriptomic Signatures and Functional Network Analysis of Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps[J]. *Front Genet*, 2021, 12:609754.

(收稿日期:2023-08-27)