

• 临床研究 •

弥漫性慢性鼻窦炎术后嗅觉预后模型的构建与分析

洪 陈¹, 张家齐¹, 顾 敏¹, 殷 敏¹, 朱歆洁¹, 程 雷^{1,2}, 陆美萍^{1*}¹南京医科大学第一附属医院耳鼻咽喉科/过敏诊疗中心, ²南京医科大学国际变态反应研究中心, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的: 探讨弥漫性慢性鼻窦炎伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)患者的临床特征与初次鼻内镜术后嗅觉预后的关系, 建立并验证弥漫性CRSwNP患者初次鼻内镜术后嗅觉改善不佳的列线图预测模型。方法: 收集并分析于南京医科大学第一附属医院耳鼻咽喉科行初次鼻内镜手术治疗的67例弥漫性CRSwNP嗅觉障碍患者的临床资料, 根据术后嗅觉改善情况分为嗅觉改善组(50例)和嗅觉未改善组(17例), 通过单因素和多因素Logistic回归分析影响嗅觉改善的因素, 据此建立弥漫性CRSwNP患者初次鼻内镜术后嗅觉预后的列线图模型并评估其预测效果。结果: 多因素分析结果提示病程长短($\beta=0.527$, $OR=1.693$, $95\%CI: 1.139\sim2.517$)、Lund-Mackay鼻窦CT评分($\beta=0.704$, $OR=2.021$, $95\%CI: 1.208\sim3.382$)、外周血嗜酸性粒细胞比值($\beta=0.311$, $OR=1.365$, $95\%CI: 1.026\sim1.815$)、筛窦与上颌窦CT评分的比值($\beta=0.954$, $OR=2.597$, $95\%CI: 1.263\sim5.340$)是弥漫性CRSwNP初次鼻内镜术后嗅觉改善不佳的独立预测因素, 据此构建的列线图模型预测弥漫性CRSwNP初次鼻内镜术后嗅觉改善的受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线的曲线下面积(area under curve, AUC)为0.770($95\%CI: 0.658\sim0.881$, $P < 0.01$), C指数为0.856(0.817~0.894), 校准曲线的绝对误差平均为0.034。结论: 根据病程、Lund-Mackay鼻窦CT评分、外周血嗜酸性粒细胞比值、筛窦与上颌窦CT评分的比值构建的列线图模型可以预测弥漫性CRSwNP患者初次鼻内镜术后的嗅觉改善情况, 对临床工作有一定的指导作用。

[关键词] 慢性鼻窦炎; 嗅觉; 预后; 嗜酸性粒细胞; 列线图**[中图分类号]** R765.41**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2024)08-1106-08**doi:** 10.7655/NYDXBNSN240362

Construction and analysis of an olfactory prognosis model for postoperative outcomes in diffuse chronic rhinosinusitis

HONG Chen¹, ZHANG Jiaqi¹, GU Min¹, YIN Min¹, ZHU Xinjie¹, CHENG Lei^{1,2}, LU Meiping^{1*}¹Department of Otorhinolaryngology/Clinical Allergy Center, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, ²International Centre for Allergy Research, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** To explore the relationship between clinical characteristics and olfactory prognosis after the first endoscopic sinus surgery in patients with diffuse chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP). Additionally, to establish and verify a nomogram prediction model for poor olfactory improvement after the first endoscopic sinus surgery in these patients. **Methods:** Clinical data were collected and analyzed from 67 patients with diffuse CRSwNP and olfactory dysfunction who underwent their first endoscopic sinus surgery at the Department of Otolaryngology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University. Based on the postoperative improvement in olfactory dysfunction, patients were categorized into an improvement group (50 cases) and a non-improvement group (17 cases). Univariate and multivariate logistic analyses were conducted to identify factors influencing olfactory improvement. Based on these factors, a nomogram model was established and its predictive performance was evaluated. **Results:** Multivariate analysis indicated that the length of the disease course ($\beta=0.527$, $OR=1.693$, $95\%CI: 1.139\sim2.517$), Lund-Mackay sinus CT score ($\beta=0.704$, $OR=2.021$, $95\%CI: 1.208\sim3.382$), peripheral blood eosinophil ratio ($\beta=0.311$, $OR=1.365$, $95\%CI: 1.026\sim1.815$), and the ratio of ethmoid to maxillary sinus CT scores ($\beta=0.954$, $OR=2.597$, $95\%CI: 1.263\sim5.340$) were independent predictive factors for diffuse CRSwNP patients with poor olfactory improvement after their first endoscopic surgery. The nomogram model constructed based on these factors showed an area under the receiver operating characteristic (ROC) curve is 0.770 ($95\%CI: 0.658\sim0.881$, $P < 0.01$).

[基金项目] 江苏省科教能力提升工程(JSDW202203)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: lumeiping@jsph.org.cn

a C-index of 0.856 (0.817–0.894), and a mean absolute error of 0.034 in the calibration curve. **Conclusion:** The nomogram model based on the disease course, Lund-Mackay sinus CT score, peripheral blood eosinophil ratio, and the ratio of ethmoid to maxillary sinus CT scores can predict olfactory improvement after the first endoscopic sinus surgery in diffuse CRSwNP patients, providing valuable clinical guidance.

[Key words] chronic rhinosinusitis; olfaction; prognosis; eosinophils; nomogram

[J Nanjing Med Univ, 2024, 44(08): 1106-1113]

慢性鼻窦炎伴鼻息肉 (chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP) 是慢性鼻窦炎 (chronic rhinosinusitis, CRS) 的一种亚型, 有双侧多窦病变和鼻息肉的特征^[1]。嗅觉障碍是其重要的临床表现, 严重影响患者的进食、情绪和安全^[2-3]。鼻内镜手术是药物规范化治疗无效的 CRSwNP 患者最主要的治疗方式^[4]。大量研究报道鼻内镜手术可以有效改善 CRSwNP 患者的鼻腔状态和生活质量^[5-8], 但目前关于鼻内镜手术对嗅觉功能影响的研究较少, 鼻内镜手术对 CRSwNP 患者嗅觉改善的效果存在争议^[9-11]。嗅觉功能作为 CRSwNP 患者重点关注的症状, 建立便捷、可靠的诊断模型, 术前预判 CRSwNP 嗅觉障碍患者鼻内镜手术的预后对临床诊治具有重要意义。

目前研究发现 CRSwNP 鼻内镜手术的嗅觉预后与鼻窦炎症程度、外周血和组织嗜酸性粒细胞高负荷相关^[12-14]。经典的 Lund-Kennedy 鼻内镜评分 (Lund-Kennedy endoscopic scores, LKES) 和 Lund-Mackay 鼻窦 CT 评分 (Lund - Mackay computed tomography scores, LMCT) 可以客观评估鼻窦的炎症程度。近期有学者报道关注嗅裂区域的改良 LMCT 评分与 CRSwNP 患者术前的嗅觉功能相关^[12], 还有研究发现 LMCT 评分中筛窦与上颌窦评分的比值 (the ratio of maxillary sinus score to ethmoid sinus score, E-M) 与 CRS 组织嗜酸性粒细胞的浸润相关^[15], 然而这两项评分与嗅觉预后的相关性未知。此外, 高龄、吸烟、伴发变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 或哮喘等病史与 CRSwNP 嗅觉障碍相关^[16-18], 临床观察到有上述特点的患者术后嗅觉恢复更差。

目前多数研究的嗅觉评估方法是患者自述或量表, 较为主观, 而嗅觉功能的定性定量评估依赖嗅觉心理物理测试。Sniffin' Sticks 嗅棒测试评估全面, 诊断灵敏度高, 是国际认可的嗅觉心理物理学测量方式^[19]。

本研究收集初次行鼻内镜手术治疗的 67 例弥漫性 CRSwNP 嗅觉障碍患者的临床资料。使用 Sniffin' Sticks 嗅棒测试评估手术前后的嗅觉功能, 分析

临床特征 (一般情况、病程、伴发疾病、影像学评分、内镜评分、外周血和组织嗜酸性粒细胞比值) 与初次鼻内镜术后嗅觉预后的关系, 进一步建立并验证弥漫性 CRSwNP 患者初次鼻内镜术后嗅觉改善不佳的列线图预测模型, 为更为有效的临床诊治提供依据。

1 对象和方法

1.1 对象

收集 2022 年 8 月 1 日—2023 年 8 月 31 日在南京医科大学第一附属医院耳鼻咽喉科就诊并首次接受鼻内镜手术治疗的 CRSwNP 患者的病例资料。纳入标准: ①年龄 18~70 岁; ②按《中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南 (2018)》^[4] 和《欧洲鼻窦炎及鼻息肉意见书 (2020)》^[1] 的诊断标准, 诊断为弥漫性 (双侧) CRSwNP; ③根据 Sniffin' Sticks 嗅棒测试, TDI 总分 < 30 分的患者表示嗅觉障碍; ④药物规范化治疗 12 周及以上效果不佳需行鼻内镜手术治疗, 并签署知情同意书。排除标准: ①术前 1 个月内使用全身或局部糖皮质激素、抗生素等治疗慢性鼻窦炎的药物治疗; ②既往鼻部手术史、头面部外伤、神经系统病变、先天性嗅觉丧失等可能影响嗅觉功能的因素; ③术后的病理检查为非息肉性病变; ④变应性真菌性鼻窦炎、阿司匹林加重呼吸系统疾病; ⑤有严重的全身性疾病、精神障碍、心理障碍、怀孕的患者或不能接受治疗风险等有手术禁忌的情况; ⑥临床资料不完整。

本研究经南京医科大学第一附属医院伦理委员会批准, 患者对研究方案知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 病史采集和查体

每例患者入院后接受病史采集, 收集年龄、性别、病程、吸烟史、是否伴有 AR、哮喘、糖尿病等资料。检查辨别是否有鼻中隔偏曲。

1.2.2 血液指标和组织病理

患者入院后清晨空腹采集外周血送检验科, 全自动血细胞分析仪测定外周静脉血嗜酸性粒细胞

比例。组织嗜酸性粒细胞比例由病理科医生对手术切除的鼻息肉组织进行苏木精和伊红染色,2位病理科医生单独在高倍数视野($\times 400$)下对嗜酸粒细胞进行显微镜观测,随机选择5个高倍视野进行计数,计算平均每高倍视野下嗜酸性粒细胞占炎症细胞总数的比例,分为 $>20\%$ 和 $\leq 20\%$ ^[20]。

1.2.3 鼻内镜评估

使用Lund-Kennedy鼻内镜评分:根据息肉、水肿、分泌物的严重程度评分,每项0~2分,双侧共0~20分。

1.2.4 影像学评估

所有患者术前1周内行鼻窦薄层CT扫描,采用LMCT和改良LMCT评分。LMCT评分:①窦腔(上颌窦、前组筛窦、后组筛窦、蝶窦、额窦)正常为0分,部分混浊为1分,完全混浊为2分;②窦口鼻道复合体:未闭塞为0分,闭塞为2分;③双侧共0~24分。上颌窦与筛窦评分的比值记为E-M。改良LMCT评分:记录冠状位和轴位CT上嗅裂的浑浊程度;以上鼻甲前缘划分嗅裂前区和嗅裂后区,计分标准:①无浑浊=0分,部分浑浊=1分,完全浑浊=2分;②每侧嗅裂前区评分(anterior olfactory cleft score, AOCS)2分,每侧嗅裂后区评分(posterior olfactory cleft score, POCS)2分,总分8分。

1.2.5 嗅觉心理物理测试

采用德国产的Sniffin' Sticks嗅棒进行嗅觉检测,测试包括嗅觉阈值(odor threshold, T)、气味辨别(odor discrimination, D)和气味识别(odor identify, I)3个部分。在空气流通处通过患者嗅闻标准气味笔后的反应进行嗅觉功能评分。阈值测试从正丁醇的最低稀释度开始,到最大气味强度,每组包含2支空白对照和1支不同浓度的嗅棒,共16组,最高浓度不能觉察计1分,最低浓度能察觉计16分。气味辨别试验每组3支,其中含有2种相同的气味和1种不同的气味,正确辨别1组计1分,共16组。气味识别试验中患者需分别嗅闻16支不同气味的嗅笔,在每支嗅笔嗅闻过后从选项中4选1,选对计1分。T、D和I的总分计为TDI值,范围从1~48,分数越高提示嗅觉功能越好。

1.2.6 患者症状评分

鼻腔鼻窦结局测试-22(the 22-item sinonasal outcome test, SNOT-22):包含22个鼻腔鼻窦结局相关的条目,每项分值从0~5,分数越高,状况越差。

1.2.7 手术和围手术期综合治疗

所有患者均由同1位高年资鼻科医生行鼻内镜

手术治疗,采用切除部分中鼻甲的轮廓化手术。伴有鼻中隔偏曲影响手术操作或预估影响术后用药的患者行鼻中隔局部矫正或者三线减张。术后预防性使用抗生素2次。术后1周门诊内镜下清理术腔,之后每天生理盐水鼻腔冲洗1次、布地奈德鼻喷雾剂每日3次,每次每侧128 μg ,持续使用12周后减量至布地奈德鼻喷雾剂每日2次、每次每侧64 μg 。前3个月每4周左右至门诊复查1次,鼻内镜下处理囊泡、局部粘连等异常情况,3个月后患者视情况复诊,持续到术后6个月。

1.2.8 术后随访

术后6个月再次测量患者的嗅觉TDI评分和SNOT-22评分。术后6个月TDI较术前TDI的差值 ≥ 5.5 分表示嗅觉改善,否则为未改善^[18]。

1.3 统计学方法

采用SPSS 26.0软件和R 4.3.1软件进行数据分析、绘图。Shapiro-Wilk正态性检验判定计量数据是否符合正态分布。符合正态分布的以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;不符合的计量资料采用中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示。组间比较采用Willcoxon检验。计数资料采用率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。

采用单因素和多因素Logistic回归分析弥漫性CRSwNP患者鼻内镜手术嗅觉改善与否的影响因素。进一步构建预测弥漫性CRSwNP患者鼻内镜手术嗅觉预后的列线图模型,绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线并根据曲线下面积(area under curve, AUC)评估模型的区分度。使用Bootstrap1000自抽样内部验证,用“validate”函数计算通过一致性指数(C-index, C指数),绘制校准曲线以评估模型的临床一致性。绘制决策曲线以评估模型的临床适用性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者总特征

67例纳入研究的患者全部按期完成术后复查和随访,随访率100%。所有患者未出现术后鼻出血、内直肌损伤、眶内血肿、眶内炎性假瘤、脑脊液鼻漏、反常性鼻塞、持续性鼻干等并发症。

患者年龄为(48.27 ± 11.49)岁,男46例,占68.66%,病程为(3.25 ± 2.42)年,多数患者有吸烟史(70.15%)。外周血嗜酸性粒细胞比例(EOS%)的平均值为(3.64 ± 3.69)%,其中36例(53.73%)患者的组

织EOS%>20%。

2.2 嗅觉改善组与嗅觉未改善组的临床参数比较

术后6个月TDI评分较术前差值≥5.5分为嗅觉改善的结局指标,将受试者分为嗅觉改善组(50例)和嗅觉未改善组(17例),整体嗅觉功能改善率为74.6%(50/67)。

两组患者在是否伴发AR、病程长短、外周血EOS%、组织EOS%、术前TDI、LMCT、E-M、术后TDI、ΔTDI和ΔSNOT-22方面存在统计学差异($P < 0.05$)。嗅觉未改善组的患者AR的发生率比嗅觉改善组高(76.47% vs. 34.00%),平均病程比改善组长[(5.00±3.00)年 vs. (2.66±1.88)年]。嗅觉未改善组影像学表现提示鼻窦病变更严重,LMCT评分比改善组高[(19.47±2.72)分 vs. (14.86±4.89)分],E-M比改善组高(3.71±1.17 vs. 2.56±2.01),而且外周血

EOS%平均值比改善组高[(5.85±4.82)% vs. (2.88±2.91)%],组织EOS%>20%的患者多于嗅觉改善组(53.73% vs. 46.00%)。

两组在年龄、性别、是否伴发哮喘、是否伴发鼻中隔偏曲、是否伴发糖尿病、LKES、改良LMCT、AOCS、POCS、SNOT-22、病变分布模式上差异无统计学意义。

2.3 嗅觉改善组和嗅觉未改善组手术前后嗅觉特征的比较

为了解嗅觉改善组和嗅觉未改善组弥漫性CRSwNP鼻内镜手术前后的嗅觉特征,将两组受试者手术前后TDI及各子项评分术前术后的差值(ΔT、ΔD和ΔI)进行对比,发现术前D、术前I、术后T、术后D、术后I、ΔT、ΔD在组间的差异均有统计学意义($P < 0.05$,表1),术前T及ΔI在组间的差异无统计学意义。

表1 嗅觉改善组和嗅觉未改善组嗅觉各子项评分比较
Table 1 Comparison of individual olfactory scores between the olfaction improvement group and the olfaction non-improvement group

Variable		Olfactory improvement($n=50$)	Non-improvement($n=17$)	Total($n=67$)	t	P
T	preoperation	2.46 ± 1.54	1.94 ± 1.20	2.33 ± 1.47	1.260	0.212
	postoperation	3.59 ± 1.48	2.12 ± 1.63	3.22 ± 1.64	3.462	0.001
	ΔT	1.13 ± 1.61	0.18 ± 1.42	0.89 ± 1.61	2.172	0.033
D	preoperation	6.53 ± 3.07	4.82 ± 2.76	6.1 ± 3.06	2.031	0.046
	postoperation	9.29 ± 4.77	4.47 ± 1.27	8.07 ± 4.67	6.495	<0.001
	ΔD	2.76 ± 2.58	-0.35 ± 2.28	1.97 ± 2.84	4.420	<0.001
I	preoperation	9.42 ± 4.08	6.56 ± 2.80	8.69 ± 3.98	3.212	0.003
	postoperation	12.83 ± 2.99	9.21 ± 2.32	11.91 ± 3.23	4.547	<0.001
	ΔI	3.41 ± 2.49	2.65 ± 1.31	3.22 ± 2.27	1.609	0.114

2.4 弥漫性CRSwNP鼻内镜术后嗅觉改善相关因素的单因素分析

将患者术前的相关参数进行单因素Logistic回归分析,发现弥漫性CRSwNP鼻内镜术后嗅觉改善与是否伴发AR($OR=3.558$, 95%CI: 1.153~11.941)、病程长短($OR=1.458$, 95%CI: 1.161~1.900)、外周血EOS%($OR=1.234$, 95%CI: 1.064~1.455)、组织EOS%是否>20%($OR=3.815$, 95%CI: 1.168~15.042)、术前TDI($OR=0.913$, 95%CI: 0.838~0.985)、LMCT($OR=1.428$, 95%CI: 1.167~1.883)、E-M($OR=1.358$, 95%CI: 1.023~1.875)相关。其中,术前TDI评分越高,弥漫性CRSwNP鼻内镜术后嗅觉改善的概率越大,而伴发AR,病程越长,外周血EOS%越高,组织EOS%>20%,LMCT评分越高,E-M越高,术后嗅觉改善的概率越小。未发现改良LMCT嗅区评分、AOCS、POCS对弥漫性CRSwNP鼻内镜术后嗅觉改

善的预测价值。

2.5 弥漫性CRSwNP鼻内镜术后嗅觉改善相关因素的多因素分析

对单因素有显著性差异的参数进行多因素Logistic回归分析,结果显示,病程、外周血EOS%、LMCT、E-M是CRSwNP鼻内镜术后嗅觉是否改善的独立预测因素($P < 0.05$,表2)。病程越长,外周血EOS%越高,LMCT评分越高,E-M值越高的患者弥漫性CRSwNP鼻内镜术后嗅觉改善越差。

2.6 弥漫性CRSwNP鼻内镜术后嗅觉预后预测因素列线图模型的构建与验证

基于多因素Logistic回归分析结果,利用R软件构建预测弥漫性CRSwNP鼻内镜术后嗅觉预后的列线图模型(图1)。

该列线图模型预测弥漫性CRSwNP鼻内镜术后嗅觉改善不佳的ROC曲线示AUC为0.770(95%

表2 弥漫性CRSwNP鼻内镜术后嗅觉改善影响因素的多因素分析

Table 2 Multivariate analysis of factors influencing olfactory improvement after endoscopic surgery for diffuse CRSwNP

Variable	β	SE	z	OR(95%CI)	P
AR	0.339	1.054	0.325	1.404(0.181–10.886)	0.745
Disease duration	0.527	0.202	2.604	1.693(1.139–2.517)	0.009
Blood EOS%	0.311	0.145	2.136	1.365(1.026–1.815)	0.032
Tissue EOS%	1.760	1.277	1.378	5.810(0.476–70.973)	0.168
Preoperation TDI	−0.075	0.076	−0.998	0.927(0.800–1.076)	0.318
LMCT	0.704	0.262	2.679	2.021(1.208–3.382)	0.007
E-M	0.954	0.368	2.594	2.597(1.263–5.340)	0.009

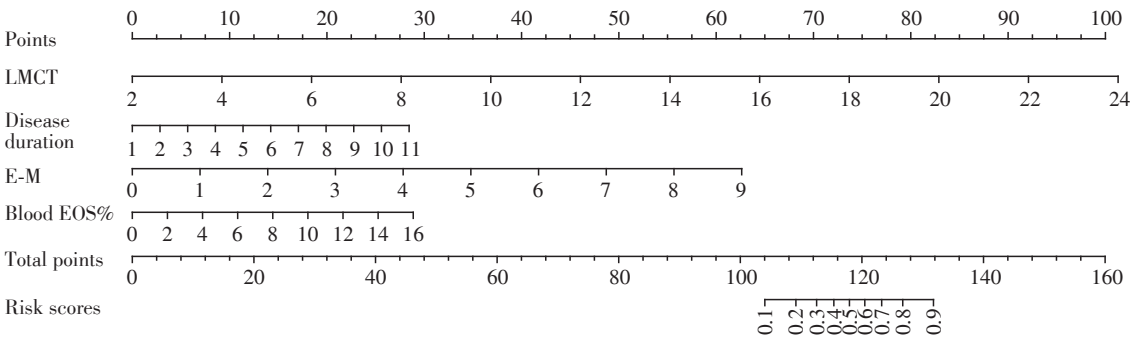


图1 弥漫性CRSwNP鼻内镜术后嗅觉改善不佳的列线图模型

Figure 1 Nomogram model for poor olfactory improvement after endoscopic surgery in diffuse CRSwNP

CI: 0.658~0.881, $P < 0.01$), 灵敏度为0.931, 特异度为0.526, 提示该列线图模型具有较好的区分度和诊断效能(图2)。使用 validate 函数得到C指数为0.856 (0.817~0.894), 说明该模型具有较高的准确性。通过使用 Bootstrap1000 自抽样内部验证, 绘制该列线图模型的校准曲线, 发现外部值与理想值符合度的绝对误差平均为 0.034, 且外部值曲线与理想曲线相接近, 说明本研究模型具有良好的一致性, 预测能力较强(图3)。如图4所示, 列线图模型的临床决策曲线表明该列线图模型具有较好的临床适用性和较高的获益性。

3 讨论

弥漫性CRSwNP是双侧鼻腔鼻窦的慢性炎症性病变, 以鼻息肉的形成作为特征, 表现为持续12周及以上的鼻塞、流涕、头面部胀痛和嗅觉障碍, 反复发作严重影响患者的生活质量^[1]。CRS嗅觉障碍的发生率为30%~78%^[21]。弥漫性CRSwNP嗅觉障碍的患者无法识别气味导致进食质量下降、抑郁^[3]、气体中毒的风险增加^[2]。研究表明高龄、吸烟是弥漫性CRSwNP嗅觉障碍的危险因素^[17], 本项针对弥漫性CRSwNP的研究结果验证了上述特点。所有受试者

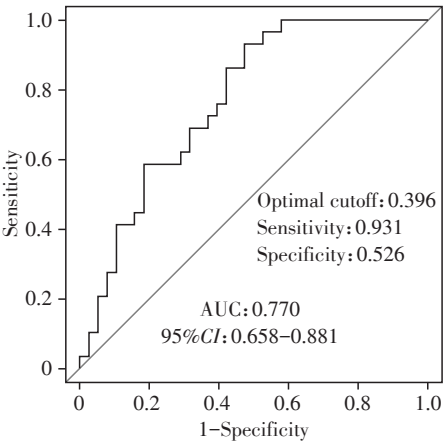


图2 列线图模型预测弥漫性CRSwNP鼻内镜术后嗅觉预后后的ROC曲线

Figure 2 ROC curve for the nomogram model predicting olfactory prognosis after endoscopic surgery in diffuse CRSwNP

的平均年龄为48.27岁, 所有患者中70.15%有吸烟史。2009年的研究报道中国CRSwNP的炎症以非嗜酸性粒细胞浸润为主要特征^[22], 而近期研究表明, 东亚嗜酸性粒细胞性CRSwNP的发病率较几十年前显著增加^[23]。本研究所有受试者血嗜酸性粒细胞比例的平均值为3.64%, 其中36例(53.73%)的组织

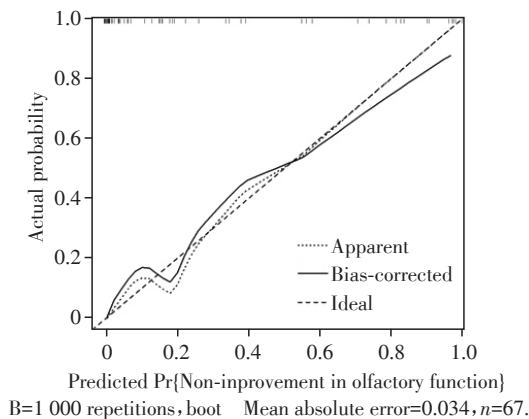


图3 弥漫性 CRSwNP 鼻内镜术后嗅觉改善预后风险预测模型的校准曲线

Figure 3 Calibration curve of the risk prediction model for olfactory improvement prognosis after endoscopic surgery in diffuse CRSwNP

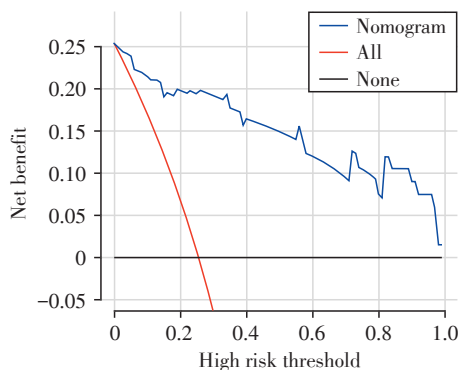


图4 弥漫性 CRSwNP 鼻内镜术后嗅觉改善预后风险预测模型的临床决策曲线

Figure 4 Clinical decision curve of the risk prediction model for olfactory improvement prognosis after endoscopic surgery in diffuse CRSwNP

嗜酸性粒细胞占比>20%，提示目前中国苏皖地区弥漫性 CRSwNP 嗅觉障碍患者以嗜酸粒细胞性炎症为主。

一项纳入 280 例受试者的多中心研究发现，相比药物治疗，CRS 患者采取鼻内镜手术可以获得更明显的嗅觉改善^[9]。Wong 等^[11]的前瞻性多中心队列研究发现，鼻内镜手术改善了大约 50% 的 CRS 患者的嗅觉指标并将嗅觉功能恢复到健康对照组水平，但有研究报道鼻内镜术后部分患者嗅觉功能仍然未改善、甚至减退^[24]。本研究发现 74.6% (50/67) 的弥漫性 CRSwNP 嗅觉障碍患者术后 6 个月存在嗅觉改善，嗅觉功能评分整体的平均值改善了 (6.08±2.89) 分，术后总体症状评分的平均值改善了 (7.97±4.25) 分，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。在嗅觉

预后方面，主要是提升了患者的嗅觉灵敏度和嗅觉辨别能力，术后嗅觉阈值评分整体平均值提升了 (0.89±1.61) 分，术后嗅觉辨别评分整体平均值提升了 (1.97±2.84) 分，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

在鼻内镜术后，嗅觉改善组患者的嗅觉阈值改善值 (ΔT) 和嗅觉辨别评分改善值 (ΔD) 的平均值均高于嗅觉未改善组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。嗅觉阈值反映了嗅觉的灵敏度，嗅觉辨别评分反映不同气味的区分能力，嗅觉识别评分反映特定气味的识别能力。鼻内镜通过去除病变组织、通畅引流，减轻鼻腔鼻窦的炎症负荷。嗅觉通路外周部分的改善意味着随着传入信息的增加，嗅觉中枢作用更为活跃，改善了嗅觉灵敏度和辨别能力。有研究发现相比嗅觉阈值和识别测试，嗅觉辨别测试与 CRSwNP 术后嗅觉功能的恢复最为相关^[25]。本研究中嗅觉识别评分的改善值在组间的差异无统计学意义，这可能与 Sniffin' Sticks 嗅觉识别测试不太贴合中国人群相关，部分患者对选项中的某些气味没有概念。近期研究发现 CRS 嗅觉障碍者的嗅觉中枢功能连接异常、灰质体积减少^[26]，鼻内镜术后 3 个月嗅觉改善的患者嗅觉皮质体积恢复^[27]。这提示嗅觉中枢的可塑性，具体机制有待进一步探索。

本研究的多因素 Logistic 回归分析发现，病程长短、外周血 EOS%、LMCT、E-M 是弥漫性 CRSwNP 鼻内镜术后嗅觉改善的独立预测因素 ($P < 0.05$)。病程越长，外周血 EOS% 越高，LMCT 评分越高，E-M 越高的患者 CRSwNP 鼻内镜术后嗅觉改善越差。一项纳入 56 个 CRSwNP 受试者的前瞻性研究同样认为疾病病程、外周血 EOS%、LMCT 是嗅觉预后的独立危险因素^[28]。此外，本研究发现 E-M 与嗅觉预后的相关性，E-M 值越高表示病变越发以筛窦为主，这与更差的嗅觉预后相关。可能的原因是以筛窦为主的病变，嗜酸性粒细胞浸润更重^[15]，气流传导受阻和嗅神经病变的程度也相应更重^[29–30]。但本研究未发现鼻内镜评分、改良 LMCT 嗅区评分及其子项评分 (AOCS、POCS) 与嗅觉预后的相关性，可能是因为本研究中纳入的 CRSwNP 患者均为弥漫性病变，程度重，组间差异无统计学意义。本研究仅有 2 例患者嗅裂区无息变，这 2 例患者术前均表现为嗅觉丧失，术后 6 个月嗅觉改善，回顾 2 例患者的鼻窦 CT，均表现为软组织影几乎充满鼻腔鼻窦，推测传导性障碍是造成这 2 例患者嗅觉丧失的主要原因，手术解除了因炎症堵塞造成的传导障碍，进而改善嗅觉。这提示嗅裂病变造成嗅觉功能障碍的具体致

病机制亟待明确。

本研究发现外周血EOS%是弥漫性CRSwNP鼻内镜术后嗅觉改善的独立预测因素,组织EOS%>20%与其术后嗅觉改善不佳相关($P < 0.05$),但非独立预测因素。外周血和组织EOS%反映了不同部位的炎症水平,嗜酸性粒细胞会释放嗜酸粒细胞脱颗粒蛋白、半乳糖凝集素10等毒性物质,通过嗜酸粒细胞胞外陷阱损伤嗅上皮,促进嗅觉神经元的凋亡^[31],有学者发现嗅裂分泌物中 galectin-10 > 8.975 ng/mL可作为CRS嗅觉障碍的预测指标^[32]。国内一项前瞻性单中心研究发现,鼻内镜手术可以显著改善CRSwNP患者的嗅觉功能,术前外周血嗜酸性粒细胞水平可预测术后嗅觉改善^[24]。一项纳入76例CRS患者的前瞻性研究发现术前上鼻甲组织嗜酸性粒细胞高负荷与鼻窦手术后嗅觉功能下降相关^[13]。研究者对比分析后发现组织EOS%>20%是嗜酸性CRSwNP的最佳预测值(特异度88.10%,AUC=0.94)^[20],但目前该领域的研究都未考虑嗅觉因素,未来需要结合嗅觉障碍寻找组织EOS%的截断值。此外,CRS嗅觉障碍发病中其他因素的作用亟待研究。

目前伴发疾病与嗅觉预后相关性的研究较少。代丽丽等^[33]的回顾性研究发现过敏性疾病是CRS鼻内镜术后嗅觉预后不佳的独立危险因素。本研究发现伴发AR是弥漫性鼻窦炎术后嗅觉改善不佳的危险因素,但不支持其作为独立预测因素。AR以黏膜水肿和大量清水样涕为特征,这使气味传导受阻,嗅上皮受损,导致嗅觉障碍^[34]。有研究发现哮喘合并嗅觉障碍的患者伴发CRS的比例高^[18]。哮喘和CRS都与2型炎症相关,两者具有较强的关联性,但本研究 and 既往研究均未发现哮喘与鼻内镜术后嗅觉预后的相关性,提示两者仍存在本质性区别。

本研究根据多因素Logistic回归分析的结果建立了原发性弥漫性CRSwNP嗅觉障碍患者初次ESS术后短期嗅觉预后的列线图,具有较为理想的AUC(0.770)和C-指数(0.856),绘制的校准曲线和临床决策曲线说明该预测模型具有良好的一致性,对嗅觉预后的评估有一定的指导意义。该列线图提示临床医生对CRS的患者要尽早干预,缩短病程,对于范围广且以筛窦为主的病变要及时关注,结合外周血EOS%的特点对高风险患者做好围手术期处理,尤其提醒患者在术后嗅觉变化时及时就诊,以提高临床疗效和患者的生活质量。

本研究的优点在于前瞻性研究,减少回忆偏倚,并且首次结合临床特征指标、实验室指标和病理指标建立弥漫性CRSwNP嗅觉障碍患者初次鼻内镜术后嗅觉预后的预测模型,通过列线图的全方位评估可以直观看到嗅觉预后的结果。但其主要局限性在于单中心研究,样本量少,纳入的变量有限。未来可以纳入细胞因子等分子标志物以增强模型的准确性,并纳入其他地区的人群,从而更深入地探究弥漫性CRSwNP嗅觉障碍的病因、发病机制和嗅觉功能预后的影响因素。此外,本研究只总结了术后短期(6个月)的嗅觉改善情况,后续将进一步随访,持续关注该组患者嗅觉改善的远期疗效。

[参考文献]

- [1] FOKKENS W J, LUND V J, HOPKINS C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020[J]. *Rhinology*, 2020, 58(Rhinology Supplement 29): 1-464
- [2] TEPEDINO M S, VOEGELS R L, PEZATO R, et al. Olfaction and quality of life in patients with eosinophilic CRS undergoing endoscopic sinus surgery[J]. *Int Arch Otorhinolaryngol*, 2024, 28(2): e234-e239
- [3] SMITH K A, ALT J A. The relationship of chronic rhinosinusitis and depression[J]. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2020, 28(1): 1-5
- [4] 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
- [5] LITTLE R E, SCHLOSSER R J, SMITH T L, et al. Disease control after surgery for chronic rhinosinusitis: prospective, multi-institutional validation of the sinus control test[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2021, 11(2): 106-114
- [6] SIMMONDS J C, PAZ-LANSBERG M, SCANGAS G, et al. Endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis: 22-item sino-nasal outcome test 5-year results[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2022, 12(3): 257-265
- [7] AL SHARHAN S S, AL BAR M H, ASSIRI S Y, et al. Pattern of symptom improvement following endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis[J]. *BMC Surg*, 2021, 21(1): 288-297
- [8] 邹鑫源, 陆美萍. 鼻腔中央区变应性疾病研究进展[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2023, 43(8): 1172-1179
- [9] DECONDE A S, MACE J C, ALT J A, et al. Comparative effectiveness of medical and surgical therapy on olfaction in chronic rhinosinusitis: a prospective, multi-institutional study[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2014, 4(9): 725-733
- [10] MATTOS J L, SOLER Z M, SCHLOSSER R J, et al. Olfactory function after surgical treatment of CRS: a compari-

- son of CRS patients to healthy controls [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2021, 35(3): 391–398
- [11] WONG E H, DO T Q, HARVEY R J, et al. Patient-reported olfaction improves following outside-in Draf III frontal sinus surgery for chronic rhinosinusitis [J]. *Laryngoscope*, 2019, 129(1): 25–30
- [12] 王明婕, 周 兵, 崔顺九, 等. 改良鼻窦CT嗅区评分对慢性鼻-鼻窦炎鼻息肉嗅觉评估及预后判断的价值[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2017, 24(6): 316–319
- [13] DAWEI W U, YI L I, BENJAMIN S B, et al. Superior turbinate eosinophilia predicts olfactory decline in patients with chronic rhinosinusitis [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2020, 125(3): 304–310
- [14] YU L, JIANG Y, YAN B, et al. Predictive value of clinical characteristics in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a cross-sectional study in the Chinese population [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2022, 12(5): 726–734
- [15] HAO D, WU Y, LI P, et al. An integrated analysis of inflammatory endotypes and clinical characteristics in chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 5557–5565
- [16] OKUMURA S, SAITO T, OKAZAKI K, et al. Clinical features of olfactory dysfunction in elderly patients [J]. *Auris Nasus Larynx*, 2023, 50(2): 241–246
- [17] TAN C J W, LEOW B H W, TAN B K J, et al. Association between smoking and chronic rhinosinusitis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Laryngoscope*, 2024, 134(6): 2513–2524
- [18] ODA T, IWAMOTO H, TAKENO S, et al. Exhaled nitric oxide and olfactory dysfunction in patients with asthma: association with chronic rhinosinusitis [J]. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 2023, 59(10): 1776
- [19] JAFARI A, HOLBROOK E H. Therapies for olfactory dysfunction-an update [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2022, 22(3): 21–28
- [20] LOU H, ZHANG N, BACHERT C, et al. Highlights of eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps in definition, prognosis, and advancement [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2018, 8(11): 1218–1225
- [21] KOHLI P, NAIK A N, HARRUFF E E, et al. The prevalence of olfactory dysfunction in chronic rhinosinusitis [J]. *Laryngoscope*, 2017, 127(2): 309–320
- [22] CAO P P, LI H B, WANG B F, et al. Distinct immunopathologic characteristics of various types of chronic rhinosinusitis in adult Chinese [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124(3): 478–484
- [23] XIE X, XUAN L, ZHAO Y, et al. Diverse endotypes of chronic rhinosinusitis and clinical implications [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2023, 65(3): 420–432
- [24] 杜伟嘉, 赵闪光, 韦 新, 等. 慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者 FESS 术后嗅觉功能转归的前瞻性研究 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2023, 37(7): 542–549
- [25] MA Y, JIANG J, WU Y, et al. Abnormal functional connectivity of the core olfactory network in patients with chronic rhinosinusitis accompanied by olfactory dysfunction [J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1295556
- [26] WHITCROFT K L, FISCHER J, HAN P, et al. Structural plasticity of the primary and secondary olfactory cortices: increased gray matter volume following surgical treatment for chronic rhinosinusitis [J]. *Neuroscience*, 2018, 395: 22–34
- [27] BRINER H R, JONES N, SIMMEN D. Olfaction after endoscopic sinus surgery: long-term results [J]. *Rhinology*, 2012, 50(2): 178–184
- [28] PING Y, SHAOJUAN H, SHUANGMEI T, et al. Improvement of subjective olfactory dysfunction in chronic rhinosinusitis with nasal polyps after endoscopic sinus surgery [J]. *Front Surg*, 2022, 9: 870682
- [29] NISHIJIMA H, KONDO K, YAMAMOTO T, et al. Influence of the location of nasal polyps on olfactory airflow and olfaction [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2018, 8(6): 695–706
- [30] YEE K K, PRIBITKIN E A, COWART B J, et al. Analysis of the olfactory mucosa in chronic rhinosinusitis [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1170(1): 590–595
- [31] ZHANG L, HU C, SUN Z, et al. Correlation of tissue eosinophil count and chemosensory functions in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps after endoscopic sinus surgery [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2019, 276(7): 1987–1994
- [32] LIU Z, HONG J, HUANG X, et al. Olfactory cleft mucus galectin-10 predicts olfactory loss in chronic rhinosinusitis [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2023, 130(3): 317–324
- [33] 代丽丽, 汤 维, 解道宇, 等. 慢性鼻窦炎患者鼻内窥镜术后嗅觉改善不佳的预测模型构建分析 [J]. *中华全科医学*, 2022, 20(2): 246–250
- [34] LIU P, QIN D, LV H, et al. Activation of dopamine D2 receptor alleviates neuroinflammation in a mouse model of allergic rhinitis with olfactory dysfunction [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2021, 13(6): 882–895

[收稿日期] 2024-04-08

(本文编辑: 唐 震)