

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202003008

· 论著 ·

瘦素在肥胖成人慢性鼻 - 鼻窦炎伴鼻息肉发病中的作用

王晓强, 沈 暘, 柯 霞, 康厚墉, 洪苏玲

(重庆医科大学附属第一医院耳鼻咽喉头颈外科, 重庆 400016)

摘要: **目的** 初步探讨瘦素(Leptin)在肥胖成人慢性鼻 - 鼻窦炎伴鼻息肉(CRSwNP)发病中的作用及机制。**方法** 按照体质指数(BMI)随机选取肥胖 CRSwNP 患者 40 例, 体重正常 CRSwNP 患者 30 例, 选取同期肥胖鼻中隔偏曲患者 30 例为对照组。通过酶联免疫吸附法(ELISA)测定 3 组患者血清中 Leptin 及其受体水平、EOS 相关因子 IL-4、IL-13 的水平; RT-PCR 及免疫组织化学方法检测 3 组患者局部鼻黏膜中 Leptin 及其受体水平表达; 苏木精 - 伊红染色法观察 3 组患者组织中 EOS 细胞浸润程度。另 Pearson 相关性分析 Leptin 水平与 EOS 相关指标及浸润程度的关系。**结果** 与对照组比较, 两组 CRSwNP 患者的血清与局部 Leptin 及其受体水平表达均升高, 血清中 EOS 相关因子 IL-4、IL-13 的水平表达均显著升高, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 两组 CRSwNP 患者中肥胖患者的各项检测指标均显著高于体重正常患者($P < 0.05$), 且 Leptin 及其受体水平与 EOS 相关指标、EOS 浸润程度均呈正相关($P < 0.05$)。**结论** Leptin 在 CRSwNP 患者中水平显著升高, 且肥胖患者组更高, 并与 EOS 浸润及其促进因子显著相关, 提示 Leptin 可能通过促进 EOS 增殖浸润参与肥胖成人 CRSwNP 发病。

关键词: 慢性鼻窦炎; 鼻息肉; 瘦素; 肥胖; 嗜酸性粒细胞

中图分类号: R765.4⁺1

Preliminary study on the role of leptin in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in obese adults

WANG Xiaoqiang, SHEN Yang, KE Xia, KANG Houyong, HONG Suling

(Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: **Objective** To investigate the role and mechanism of leptin in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) in obese adults. **Methods** According to body mass index (BMI), 40 obese CRSwNP patients and 30 CRSwNP patients with normal weight were randomly selected, and 30 cases of obesity with deviation of nasal septum in the same period were chosen as the control group. Levels of leptin and its receptors, eosinophil (EOS)-related factors interleukin (IL)-4 and IL-13 in serum were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Levels of leptin and its receptors in nasal mucosa of the three groups were detected by immunohistochemistry and reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). Degree of EOS infiltration was observed by hematoxylin-eosin staining. Pearson correlation was used to analyze the relationships between leptin level and EOS-related indicators and infiltration degree. **Results** Compared with the control group, the levels of leptin and its receptors in serum and local tissue as well as the serum levels of IL-4 and IL-13 in the CRSwNP groups were significantly elevated (all $P < 0.05$). Moreover, the levels of above-mentioned indexes in the obese CRSwNP group were significantly higher than those in the CRSwNP group with normal weight (all $P < 0.05$). Furthermore, the levels of leptin and its receptors were positively correlated with EOS-related indicators and EOS infiltration in obese CRSwNP group (all $P < 0.05$). **Conclusion** Levels of leptin are significantly increased in CRSwNP patients and higher in obese patients, which is positively correlated with EOS infiltration

基金项目: 国家自然科学基金(81500774); 重庆市自然科学基金(cstc2019jcyj-msxmX0862)。

第一作者简介: 王晓强, 男, 博士, 主治医师。

通信作者: 王晓强, Email: shachengren111@163.com

and its promoters, suggesting that leptin may participate in the pathogenesis of CRSwNP in obese adults by promoting EOS proliferation and infiltration.

Keywords: Chronic rhinosinusitis; Nasal polyps; Leptin; Obesity; Eosinophils

慢性鼻-鼻窦炎是一种耳鼻咽喉科常见疾病,其发病率在我国约为2%~8%^[1]。基于鼻息肉的有无,可分为两种临床亚型,即慢性鼻-鼻窦炎不伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis without nasal polyps, CRSsNP)和慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)^[2-3],其中的CRSwNP因其更严重的临床症状与居高不下的复发率而成为学界研究的重点。虽然已研究多年,但对其发病机制仍不完全清楚,目前认为与发病相关的因素包括:变应性因素、感染、炎症、解剖结构异常、遗传因素及细菌生物膜等^[4-5]。随着经济发展及生活质量的提高,肥胖症的发生率在全球范围内逐年增加,尤其是在中国,目前已超过美国成为全世界肥胖人数最多的国家^[6],研究表明肥胖通过增加炎症因子的产生在包括哮喘在内的多种慢性炎症性疾病发病中扮演重要角色^[7]。CRSwNP同样属于气道的慢性炎症疾病,而针对肥胖与其发病相关性的研究却尚未见报道。

瘦素(Leptin)是一种脂源性内分泌多肽类激素,通过与其受体结合从而发挥生物学效应,近年来的研究显示Leptin具有促炎和免疫作用,其可以刺激CD4+细胞、单核细胞、巨噬细胞增殖,从而在多种炎症性疾病中发挥作用^[8-9]。在肥胖人群中大多存在着高瘦素血症,有报道称Leptin水平在肥胖成人哮喘患者的血清中明显升高,证实肥胖人群的高瘦素水平与呼吸道炎症的发展呈正相关^[10-11];针对西方人CRSwNP的研究也发现Leptin及其受体(Leptin-R)在西方人种CRSwNP中存在异常升高,提示其在CRSwNP发病中起作用,但未对其与患者肥胖的关系进行进一步研究^[12]。本研究中我们旨在对肥胖与非肥胖的CRSwNP患者的临床手术标本中的Leptin及Leptin-R的表达情况进行检测,通过观察其在不同体型鼻息肉患者中的表达情况,初步探讨其在肥胖成人CRSwNP发病过程中发挥的作用,为进一步探明其具体机制提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 研究对象

根据欧洲最新鼻-鼻窦炎诊治指南性文件EP-OS(European position paper on rhinosinusitis and na-

sal polyps 2012)和慢性鼻-鼻窦炎2012年(昆明)标准。从2017年7月—2018年8月于我院就诊并手术的CRSwNP患者中,按照体质指数BMI指数=体质量(kg)/身高的平方(m²)。选取BMI≥28 kg/m²的肥胖CRSwNP患者40例为A组,体重BMI<24 kg/m²CRSwNP患者30例为B组,另按照BMI随机选取同期于我科住院治疗的肥胖伴单纯鼻中隔偏曲患者30例作为对照组,患者临床特征见表1。所有合并变应性鼻炎、支气管哮喘、阿司匹林耐受不良、原发性纤毛不动综合征、囊性纤维化及其他系统性疾病的患者被排除,所有入选患者术前1个月内均未使用激素或抗组胺类药物。本研究方案经由重庆医科大学附属第一医院伦理委员会审查并批准实施,参与本实验研究的所有患者均已签署知情同意书。所有患者在手术前均以视觉模拟量表评分(visual analog scale, VAS)对其症状进行评分,并完善检查后进行Lund-Mackay评分、Lund-Kennedy内镜评分。具体数据见表1。

表1 3组患者的临床资料 ($\bar{x} \pm s$)

临床资料	A组	B组	对照组
例数	40	30	30
年龄(岁)	35.1±7.2	39.1±8.3	40.8±7.4
性别(男/女,例)	22/18	14/16	17/13
VAS评分(分)	5.7±0.5	5.2±0.9	-
Lund-Mackay评分(分)	13.4±3.7	11.4±3.1	-
Lund-Kennedy评分(分)	6.5±1.5	5.2±1.6	-
BMI(kg/m ²)	31.7±1.5	21.2±2.1	29.5±0.4

1.2 标本收集

患者所有息肉及鼻黏膜组织均取自鼻内镜手术中,所取标本部分经4%多聚甲醛溶液固定、常规脱水、包埋、切片以提供进一步的病理形态学如苏木精伊红染色或免疫组织化学检查,另部分直接液氮冷冻后保存于-80℃冰箱备用;外周血取自患者术前检查抽血检验过程中,用非抗凝管采集清晨空腹外周静脉血约5 mL,进高速低温台式离心机中在3 000 rpm室温下离心10 min。留血清液分装于4~6个EP管中,每EP管装冷凝液约200 μL,放置-80℃冰箱保存。

1.3 ELISA测定3组患者血清中Leptin及Leptin-R水平

EOS相关因子IL-4、IL-13的水平采用双抗体夹

心酶联免疫吸附法(ELISA)(德国 DRG 公司)测定血清 Leptin、Leptin-R 及 IL-4、IL-13 水平,具体操作方法严格按照试剂盒说明书步骤进行。各检测因子水平通过标准曲线计算得出。每个样本 3 孔重复盲法检测,ELISA 酶标仪记录 OD 值(A450)。

1.4 免疫组织化学方法检测 3 组患者局部鼻腔标本中 Leptin 及 Leptin-R 水平表达

应用北京中杉金桥链酶亲和素-生物素-过氧化物酶复合物法(SP 法)免疫组织化学试剂盒对所保存的 3 组患者的鼻息肉及对照组黏膜组织切片中 Leptin 及 Leptin-R 的表达特点进行检测。操作按照说明书进行:常规脱蜡、水化,柠檬酸钠低火微波修复抗原;内源性过氧化物酶活性阻断;山羊血清封闭;滴加一抗(Leptin 1:300; Leptin-R 1:200; 均购自 Santa Cruz 生物科技公司),4℃过夜;复温 1 h;孵育二抗;滴加辣根酶;DAB 显色后,苏木精复染;脱水、透明、封片,固定后在显微镜下观察。Leptin、Leptin-R 阳性表达为细胞质及细胞膜呈棕黄色或棕褐色颗粒。每张切片任取 400 倍镜下 5 个阳性视野,采集图像后,用 Image Pro Plus 6.0 图像分析软件分析其阳性细胞总面积、累积光密度。然后以平均光密度进行统计学分析。

1.5 RT-PCR 法检测 3 组患者局部鼻腔标本中 Leptin 及 Leptin-R mRNA 水平表达

提取总 RNA(Trizol 法):取 50~100 mg 组织于研钵中,加入液氮超低温下迅速研磨后加入 1 mL Trizol,混匀后以 4℃ 12 000g 离心 10 min,再在上清中加入 0.2 mL 氯仿,放置 2~3 min 后离心、沉淀、洗涤 RNA。干燥后加入 DEPC 水溶解。经过 1.5% 普通琼脂糖凝胶电泳 RNA 的完整性检测和分光光度计测定总 RNA 的浓度(OD 260 nm)和纯度(OD260nm/OD280 nm),检测后于 -70℃ 冰箱保存。按照 Superscript III First Strand Synthesis Kit 说明书,以 Oligo-dT 为引物,反转录合成 cDNA 第 1 链为 20 μL。反应步骤如下:取反转录 cDNA 1 μL 作为模板,分别加入引物进行 PCR 扩增,PCR 为 25 μL 反应体系。PCR 反应条件:95℃ 4 min;95℃ 40 s,62℃ 45 s,72℃ 1 min,40 个循环;72℃ 5 min,4℃ 保存。取 5 μL 产物电泳检测。引物序列如下:Leptin 上游引物为:5'-GTGCGGATTCTTGTGGCTTT-3';Leptin 下游引物为:5'-GGAATGAAGTCCAAACCGGTG-3';扩增片断为 174bp。Leptin-R 上游引物为:5'-GCCAA-CAACTGTGGTCTCTC-3';Leptin-R 下游引物为:5'-AGAGAAGCACTTGCTGACTG-3';扩增片断为 238bp。

β-actin 上游引物为:5'-AGAAAATCTGGCACCA-CACC-3';β-actin 下游引物为:5'-GGGGTGTGAAG-GTCTCAA-3';扩增片断为 142bp。以 PCR 仪得出扩增曲线与 CT 值,根据曲线图对得到的各组每个标本其对照的 β-actin 的 CT 值,再行如下运算:①取平均值;② $\Delta CT = CT_{目的基因} - CT_{\beta-actin}$;③ $\Delta\Delta CT = \Delta CT - \Delta CT_{对照}$;④扩增倍数 = $2^{-\Delta\Delta CT}$ 。最后将扩增倍数作为半定量指标予以分析。

1.6 苏木精-伊红染色法观察 3 组患者组织中嗜酸性粒细胞(EOS)浸润程度

对收集的标本切片,行 HE 染色后于高倍显微镜下观察,每张切片连续观察 5 个高倍视野,并对每个视野中 EOS 数目予以计数,然后取均值。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析行多组间比较,组间两两比较则采用 LSD-t 检验;采用 Spearman 相关性分析检测两组数据相关性, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者血清中 Leptin、Leptin-R 及 EOS 相关因子 IL-4、IL-13 的水平比较

采用 ELISA 方法检测 3 组患者血清中 Leptin、Leptin-R 及 EOS 相关因子 IL-4、IL-13 的水平,结果见图 1。与对照组比较[Leptin = (2.01 ± 0.69) μg/L、Leptin-R = (3.43 ± 1.11) μg/L],两组 CRSwNP 患者的血清与局部 Leptin 及 Leptin-R 水平表达均显著升高($P < 0.05$);而其表达在 A 组[Leptin = (5.42 ± 1.46) μg/L、Leptin-R = (7.45 ± 1.72) μg/L]又显著高于 B 组[Leptin = (3.08 ± 0.92) μg/L、Leptin-R = (4.89 ± 1.75) μg/L],差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。A 组的 IL-4、IL-13 水平[IL-4 = (71.05 ± 13.62) ng/mL、IL-13 = (188.54 ± 71.1) ng/mL]显著高于 B 组[IL-4 = (52.24 ± 7.36) ng/mL、IL-13 = (105.51 ± 44.59) ng/mL, $P < 0.05$]及对照组[IL-4 = (24.53 ± 7.08) ng/mL、IL-13 = (55.7 ± 24.18) ng/mL, $P < 0.05$];而 B 组的因子水平又显著高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 3 组患者鼻腔局部黏膜标本中 Leptin 及 Leptin-R 表达水平比较

免疫组织化学方法检测 3 组患者鼻腔局部黏膜标本中 Leptin 及 Leptin-R 的表达特点,结果显示,在

对照组的下鼻甲正常鼻黏膜组织中可见散在的 Leptin 阳性细胞表达;在 CRSwNP 组鼻腔组织中可见较多的 Leptin 阳性细胞表达,Leptin 阳性细胞的表达在 A 组织中(0.48 ± 0.13)显著高于其他两组(B 组 = 0.34 ± 0.92 ;对照组 = 0.19 ± 0.63),差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见图 2。另外,Leptin-R 阳性细胞主要表达在上皮及固有层、炎性细胞中,其表达水平在 CRSwNP 组显著高于对照组($0.12 \pm 0.06, P < 0.05$),其中 A 组织中的表达(0.27 ± 0.09)显著高于 B 组(Leptin-R = 0.19 ± 0.07)。差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见图 3。

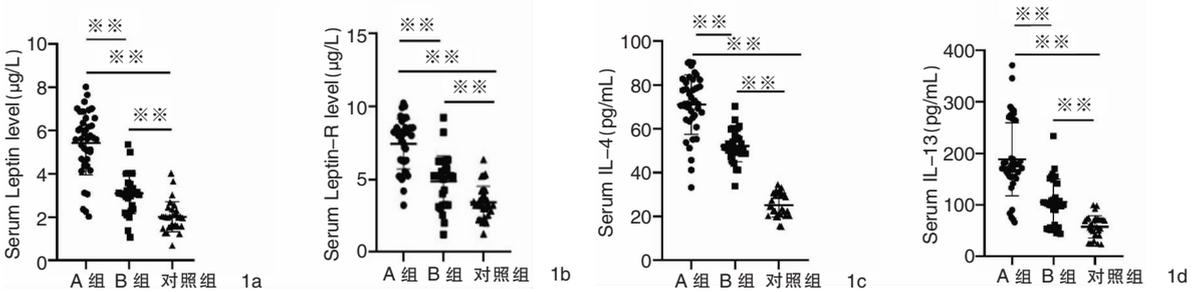
2.3 3 组患者局部鼻腔标本本年黏膜中 Leptin 及 Leptin-R mRNA 表达水平比较

RT-PCR 方法检测 3 组局部鼻腔标本黏膜中 Leptin 及 Leptin-R mRNA 的表达特点,结果显示,与

对照组(0.47 ± 0.26)相比;CRSwNP 组 Leptin mRNA 水平显著升高($P < 0.05$),而且 Leptin mRNA 水平在 A 组织中(1.45 ± 0.44)又显著高于 B 组(0.91 ± 0.47) (图 4),差异具有统计学意义($P < 0.05$)。另外,Leptin-R mRNA 表达水平在 CRSwNP 组显著高于对照组(0.54 ± 0.32),其中在 A 组织中的表达(1.51 ± 0.43)显著高于 B 组($0.91 \pm 0.36 P < 0.05$),差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见图 5。

2.4 3 组患者组织中 EOS 细胞浸润程度水平比较

采用 HE 染色观察 3 组中 EOS 浸润情况,结果显示,嗜酸粒细胞计数在 A 组患者组织中最高(14.12 ± 2.55),与 B 组(8.82 ± 1.04)以及对照组(3.97 ± 1.48)比较,差异均具有统计学意义(P 均 < 0.05);B 组中嗜酸粒细胞含量均数高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见图 6。



注:肥胖 CRSwNP 患者为 A 组;体重正常 CRSwNP 患者为 B 组;*** $P < 0.05$ 示 A 组显著高于其他两组。下同。

图 1 ELISA 法检测 3 组患者血清中 Leptin(1a)、Leptin-R(1b)及 EOS 相关因子 IL-4(1c)、IL-13(1d) 的水平

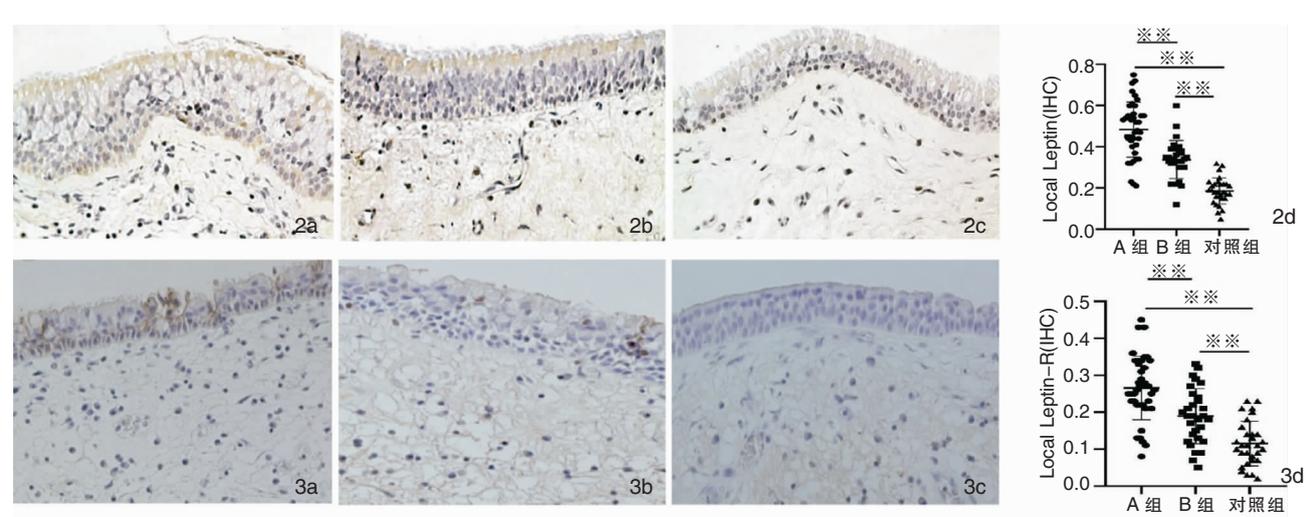


图 2 3 组患者鼻腔局部黏膜标本中 Leptin 阳性细胞的表达 (免疫组化 $\times 200$) 2a:A 组;2b:B 组;2c:对照组;2d:3 组患者鼻腔局部黏膜标本中 Leptin 阳性细胞的表达水平 **图 3** 3 组患者鼻腔局部黏膜标本中 Leptin-R 阳性细胞的表达 (免疫组化 $\times 200$) 3a:A 组;3b:B 组;3c:对照组;3d:3 组患者鼻腔局部中 Leptin-R 阳性细胞的表达水平

2.5 肥胖 CRSwNP 组的 Leptin 及 Leptin-R 与 EOS 相关指标、EOS 浸润程度的相关性分析

在肥胖 CRSwNP 组鼻腔局部的 Leptin 阳性表达水平与 EOS 相关指标 IL-13、IL-4 水平及 EOS 细胞

浸润程度水平呈正相关($P < 0.05$);同样,Leptin-R 在肥胖 CRSwNP 组的鼻腔局部的阳性表达水平与 EOS 相关指标 IL-13、IL-4 水平及 EOS 细胞浸润程度水平呈正相关($P < 0.05$)。见图7。

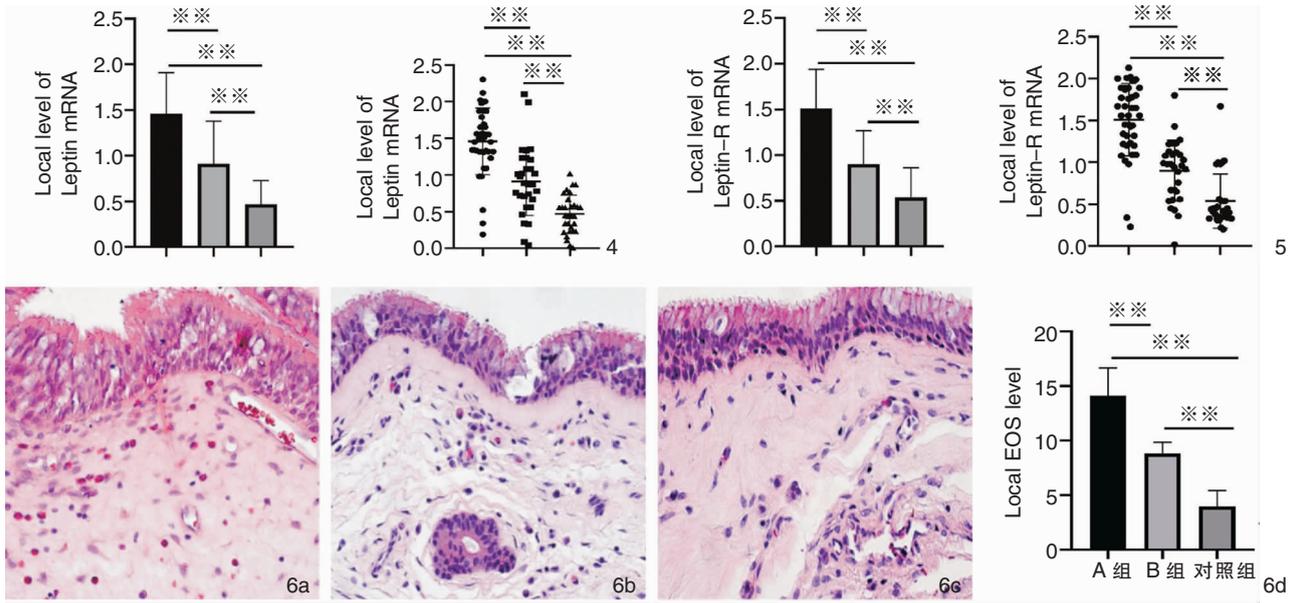


图4 3组患者鼻腔局部黏膜标本中 Leptin mRNA 的表达水平比较 图5 3组患者鼻腔局部中 Leptin-R mRNA 的表达水平比较 图6 3组患者鼻腔局部黏膜标本中 EOS 的表达 (HE ×200) 6a:A组;6b:B组;6c:对照组;6d:3组患者鼻腔局部 EOS 水平比较

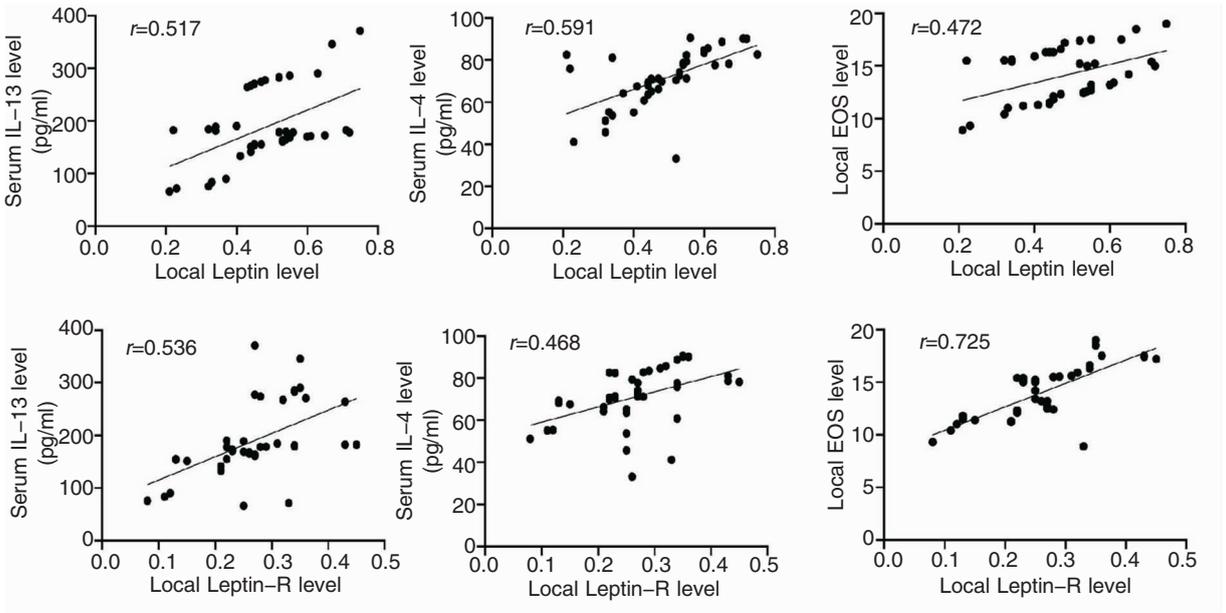


图7 肥胖 CRSwNP 组的 Leptin 及 Leptin-R 与 EOS 相关指标、EOS 浸润程度的相关性分析

3 讨论

CRSwNP 的病因较不伴鼻息肉的 CRS 更为复杂,因其通常需要手术治疗且易复发,一直以来都是鼻科学界研究的热点。然而迄今为止其疾病机制仍未完全阐明,目前研究发现除了欧美人种,亚洲人群中的部分 CRSwNP 其病变组织也以局部 EOS 浸润为主,EOS 释放的炎症介质参与了鼻腔上皮损伤的病理生理过程,促进了鼻息肉的发病^[13-14],我们的研究也发现在 CRSwNP 组患者局部病变组织中的 EOS 浸润水平是高于正常对照组的,与以往研究是一致的。但是关于 CRSwNP 发病中 EOS 浸润及作用的具体机制尚未研究清楚。

Leptin 是一种由人体脂肪细胞所分泌出的肽类激素,同时也属于肥胖基因编码中的蛋白质产物之一,在肥胖人群中的表达要高于正常体重人群^[15]。Leptin 可以促进白介素-6 (IL-6),粒细胞集落刺激因子(G-CSF)等炎症因子分泌而诱发炎症反应,在自身免疫性疾病、呼吸道炎症及呼吸道高反应性相关研究中均发现 Leptin 发挥重要作用^[16-17];在变应性鼻炎患者鼻腔局部炎症细胞中,存在 Leptin 及 Leptin-R 的高表达,说明其在鼻腔炎症性疾病中同样存在作用,我们的研究结果发现 Leptin 及 Leptin-R 在 CRSwNP 中鼻腔及外周血中的表达显著高于对照组,其中在正常体重 CRSwNP 组甚至高于对照组,说明 Leptin 在中国人 CRSwNP 中也存在异常高表达,其在 CRSwNP 的发病中存在某些促进作用。

Leptin 是 EOS 的直接趋化因子,同时还可以通过抑制 EOS 凋亡来延长 EOS 存活^[18-19],在小鼠气道炎症模型的研究中发现 Leptin 的共培养直接导致局部气道炎症 EOS 的高度上调^[20]。我们的研究也发现在 CRSwNP 组 Leptin 水平与 EOS 浸润程度水平呈正相关,表明 Leptin 可能是 CRSwNP 发病中 EOS 浸润的主要因素。

随着生活方式的改变和生活水平的提高,肥胖人群的比例在不断的上升,相应的气道炎症的患者中肥胖患者的比例也在增加,在哮喘及变应性鼻炎中的研究发现:肥胖是气道炎症的独立危险因素,其原因可能与肥胖患者人群(无论是肥胖儿童还是肥胖成人)体内高 Leptin 表达水平相关,其机制与 Leptin 促进了局部的 Th2 细胞反应,从而加强了 EOS 浸润相关^[20-23]。近年来的研究认为肥胖同样是 CRS 的危险因素^[24-26],我们发现:在肥胖 CRSw-

NP 患者中存在着 Leptin 更为异常的表达;在 CRSwNP 与肥胖关联性之间,Leptin 很可能是重要的纽带;我们同时发现在肥胖 CRSwNP 组 Leptin 及 Leptin-R 水平与 EOS 相关指标 IL-4、IL-13 水平正相关,说明 Leptin 在肥胖 CRSwNP 发病中的作用很可能与我们之前所述一致,即 Leptin 上调 IL-4、IL-13 后对 EOS 的促进作用有关。但对于其促进 EOS 的具体机制尚未完全阐明,多年前研究发现高水平的 Leptin 导致了 Th2 细胞比例的下调,但是 IL-4 水平却是升高的^[27];所以很可能 Leptin 并没有通过上调 Th2 细胞反应促进 EOS 浸润,而是通过其他细胞途径完成。新近研究发现 Leptin 可以促进 2 型固有淋巴细胞(ILC2)在气道炎症疾病中的高表达^[28];基于 ILC2 表现出与 Th2 相同的 EOS 促进作用,因此我们推测在肥胖 CRSwNP 患者中,更高水平表达的 Leptin 正是通过对 ILC2 的作用促进 EOS 浸润,从而在 CRSwNP,尤其是 EOS 浸润为主的 CRSwNP 发病中发挥作用。

同时,我们的研究还发现在肥胖对照组,虽然其 Leptin 水平要高于正常人群,但是并未发生 CRSwNP 的发病,我们认为可能在 CRSwNP 的发病发展中,Leptin 在高水平表达的同时,局部免疫细胞要对其刺激有一个异常活化的反应,才能引起网络状的免疫失衡发生,而对照组患者的其他免疫细胞可能对 Leptin 刺激处于以一个相对不敏感的状态,或者存在抑制通路,其具体机制还有待我们进一步探索研究。

综上所述,本研究发现肥胖成人 CRSwNP 患者中存在高 Leptin 血症及鼻腔局部 Leptin 的高表达,且 Leptin 水平与 EOS 浸润相关,表明肥胖很可能通过其高 Leptin 表达引发 CRSwNP 的发病与发展;其机制很可能与 Leptin 对 EOS 及其相关促进细胞,如 ILC2 细胞的调节有关,而此种促进作用可能与患者局部免疫环境失衡基础的存在密切相关。同时本研究也预示了通过减肥或者干预 Leptin 降低或治疗肥胖人群 CRSwNP,尤其是 EOS 浸润为主的 CRSwNP 的可能性。但目前关于肥胖成人 CRSwNP 中 Leptin 对 ILC2 及相关因子的调节作用、作用方式及分子机制尚缺乏系统研究,有待进一步探讨。

参考文献:

- [1] Shi JB, Fu QL, Zhang H, et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis: results from across-sectional survey in seven Chinese cities

- [J]. *Allergy*, 2015, 70(5): 533-539.
- [2] Bachert C, Zhang L, Gevaert P. Current and future treatment options for adult chronic rhinosinusitis: Focus on nasal polyposis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(6): 1431-1440.
- [3] 曹珊珊, 刘颌波, 李红英. 白介素 25 与白介素 13 及血管内皮生长因子在鼻息肉组织中的表达 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2017, 23(1): 63-66.
- [4] Muñoz-Del-Castillo F, Jurado-Ramos A, Soler R, et al. Fungal sensitization in nasal polyposis [J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2009, 19(1): 6-12.
- [5] 李军, 蒋春茂, 黄江菊, 等. CD36 在慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉组织中的表达与意义 [J]. *免疫学杂志*, 2017, 33(7): 580-585.
- [6] Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [J]. *Lancet*, 2014, 384(9945): 766-781.
- [7] Cox AJ, West NP, Cripps AW. Obesity, inflammation, and the gut microbiota [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3(3): 207-215.
- [8] Vernooy JH, Drummen NE, van Suylen RJ, et al. Enhanced pulmonary leptin expression in patients with severe COPD and asymptomatic smokers [J]. *Thorax*, 2009, 64(1): 26-32.
- [9] Cava A La. Leptin in inflammation and autoimmunity [J]. *Cytokine*, 2017, 98: 51-58.
- [10] Zheng H, Zhang X, Castillo EF, et al. Leptin enhances TH2 and ILC2 responses in allergic airway disease [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(42): 22043-22052.
- [11] Tanju A, Cekmez F, Aydinöz S, et al. Association between clinical severity of childhood asthma and serum leptin levels [J]. *Indian J Pediatr*, 2011, 78(3): 291-295.
- [12] Taildeman J, Demetter P, Bachert C, et al. Identification of the nasal mucosa as a new target for leptin action [J]. *Histopathology*, 2010, 56: 789-798.
- [13] 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.
- [14] 孙燕, 罗志强. 嗜酸性粒细胞与慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉的相关性研究进展 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2019, 25(1): 104-108.
- [15] Zhang Y, Chua S Jr. Leptin Function and Regulation [J]. *Compr Physiol*. 2017, 8(1): 351-369.
- [16] Yan M, Zhang J, Yang H, et al. The role of leptin in osteoarthritis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(14): e0257.
- [17] Kato H, Ueki S, Kamada R, et al. Leptin has a priming effect on eotaxin-induced human eosinophil chemotaxis [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2011, 155(4): 335-344.
- [18] Takeda M, Ueki S, Kato H, et al. Obesity and eosinophilic inflammation: does leptin play a role [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2012, 158(Suppl 1): 87-91.
- [19] Silva FMC, Oliveira EE, Gouveia ACC, et al. Obesity promotes prolonged ovalbumin-induced airway inflammation modulating T helper type 1 (Th1), Th2 and Th17 immune responses in BALB/c mice [J]. *Clin Exp Immunol*, 2017, 189(1): 47-59.
- [20] Han YY, Forno E, Gogna M, et al. Obesity and rhinitis in a nationwide study of children and adults in the United States [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(5): 1460-1465.
- [21] Zeng Q, Luo X, Han M, et al. Leptin/osteopontin axis regulated type 2T helper cell response in allergic rhinitis with obesity [J]. *EBioMedicine*, 2018, 32: 43-49.
- [22] Youssef DM, Elbehidy RM, Shokry DM, et al. The influence of leptin on Th1/Th2 balance in obese children with asthma [J]. *J Bras Pneumol*, 2013, 39(5): 562-568.
- [23] Lim MS, Lee CH, Sim S, et al. Physical activity, sedentary habits, sleep, and obesity are associated with asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis in Korean adolescents [J]. *Yonsei Med J*, 2017, 58(5): 1040-1046.
- [24] Kim TH, Kang HM, Oh IH, et al. Relationship between otorhinolaryngologic diseases and obesity [J]. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2015, 8(3): 194-197.
- [25] Hirsch AG, Yan XS, Sundaresan AS, et al. Five-year risk of incident disease following a diagnosis of chronic rhinosinusitis [J]. *Allergy*, 2015, 70(12): 1613-1621.
- [26] Kabeya Y, Kato K, Katsuki T, et al. Higher body mass index and increased prevalence of paranasal sinus disease [J]. *J Epidemiol*, 2016, 26(5): 258-263.
- [27] Lord GM, Matarese G, Howard JK, et al. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression [J]. *Nature*, 1998, 394(6696): 897-901.
- [28] Zeng Q, Luo X, Tang Y, et al. Leptin Regulated ILC2 Cell Through the PI3K/AKT Pathway in Allergic Rhinitis [J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020: 4176082.

(收稿日期: 2019-09-09)

本文引用格式: 王晓强, 沈 暘, 柯 霞, 等. 瘦素在肥胖成人慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉发病中的作用 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2020, 26(3): 265-271. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.202003008

Cite this article as: WANG Xiaoqiang, SHEN Yang, KE Xia, et al. Preliminary study on the role of leptin in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in obese adults [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2020, 26(3): 265-271. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.202003008