

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202221320

· 论著 ·

鳞状细胞癌抗原在慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者血清中的表达及组织分型中的意义

樊涛,姚汉兵,聂瑾,李湘胜,谢东海

(长沙市第四医院耳鼻咽喉头颈外科,湖南长沙 410006)

摘要: **目的** 探讨鳞状细胞癌抗原(SCCA)在慢性鼻窦炎伴鼻息肉(CRSwNP)患者血清中的表达情况及其在组织分型中的应用价值。**方法** 选取74例CRSwNP患者以及40例健康志愿者作为研究对象,根据CRSwNP患者术后组织病理切片中嗜酸性粒细胞浸润情况将CRSwNP分为非嗜酸性CRSwNP组(non-eCRSwNP, $n=33$)和嗜酸性CRSwNP组(eCRSwNP, $n=41$)。术前收集入组患者的外周血检测SCCA在血清中的浓度,观察其与临床指标的联系及其在不同组织分型患者中浓度差异。**结果** 与对照组相比,CRSwNP组患者血清SCCA表达水平显著升高($P<0.0001$);与non-eCRSwNP组相比,eCRSwNP组患者血清SCCA表达水平显著升高($P<0.0001$)。CRSwNP患者血清SCCA浓度与外周血嗜酸性粒细胞计数($r=0.404, P=0.0004$)、组织嗜酸性粒细胞比例($r=0.283, P=0.015$)均呈正相关。二元Logistic回归及受试者工作曲线(ROC)分析提示血清SCCA水平与CRSwNP组织亚型具有明显的相关性并能较好地将两者进行区分[曲线下面积(AUC)=0.844, $P=0.000$]。**结论** CRSwNP患者血清SCCA表达上调且与组织嗜酸性炎症相关,其表达水平可能有助于术前鉴别CRSwNP亚型。

关键词:慢性鼻窦炎;鼻息肉;鳞状细胞癌抗原

中图分类号:R765.4

Significance and histological classification of the serum squamous cell carcinoma antigen level in chronic rhinosinusitis with nasal polyps patients

FAN Tao, YAO Hanbing, NIE Jin, LI Xiangsheng, XIE Donghai

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Changsha fourth hospital, Changsha 410006, China)

Abstract: **Objective** To investigate the expression of squamous cell carcinoma antigen (SCCA) in patients of chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and its application value in different subtypes of nasal polyps. **Methods** A total of 74 patients with CRSwNP and 40 healthy volunteers were selected as the research objects. CRSwNP patients were divided into non-eosinophilic CRSwNP group (non-ECRSWNP, $n=33$) and eosinophilic CRSwNP group (eCRSwNP, $n=41$) according to the eosinophilic infiltration in postoperative histopathological sections. The peripheral blood of the enrolled patients was collected before surgery to detect the serum concentration of SCCA, and to observe the correlation between SCCA and clinical indicators, which was analyzed for the difference of SCCA concentration between patients with different endotype. **Results** Compared with the control group, the serum SCCA expression level in CRSwNP group was significantly increased ($P<0.0001$). Compared with the non-eCRSwNP group, the serum SCCA expression level was significantly increased in the eCRSwNP group ($P<0.0001$). Serum SCCA concentration in CRSwNP patients was positively correlated with eosinophil count in peripheral blood ($r=0.404, P=0.0004$) and tissue eosinophil ratio ($r=0.283, P=0.015$). Binary logistic regression and ROC analysis indicated that the serum SCCA level was significantly correlated with CRSwNP tissue endotype (AUC=0.844, $P=0.000$). **Conclusion** Serum SCCA expression in CRSwNP patients is up-regulated and associated with tissue eosinophilic inflammation. The expression level of SCCA may be helpful for the preoperative identification of CRSwNP endotype.

Keywords: Chronic rhinosinusitis; Nasal polyps; Squamous cell carcinoma antigen

基金项目:湖南省卫生健康委科研计划课题(D202307017000)。

第一作者简介:樊涛,男,硕士,主治医师。

通信作者:谢东海, Email:23487373@qq.com

慢性鼻窦炎伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)是一种涉及系统和局部免疫反应的慢性持续性炎症疾病^[1]。CRSwNP在我国人群中发病率高,广泛影响着人们的日常生活与工作。同时,即使接受了系统药物治疗甚至手术,其复发率仍居高不下^[2]。目前国内外学者普遍认为 CRSwNP 是一种高度异质性疾病,其内型影响疾病转归,治疗方式不因单纯伴随或不伴随鼻息肉而定。根据显微镜下息肉组织嗜酸性粒细胞浸润比例,CRSwNP 可分为嗜酸性粒细胞性 CRSwNP(eosinophilic CRSwNP, eCRSwNP)和非嗜酸性粒细胞性 CRSwNP(non-eosinophilic CRSwNP, non-eCRSwNP)两种亚型^[3],两者表现出不同的疾病严重程度、临床特征及预后^[4-7]。因此,为提高治疗效率,术前区分组织内型并设计个体化治疗方案尤为重要。

鳞状细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCCA)最初在宫颈中被发现并被认为可作为宫颈鳞状细胞癌的肿瘤特异性抗原,后期大量研究证实 SCCA 在其他肿瘤的发生及发展中同样发挥重要作用^[8]。近期多项研究表明 SCCA 在变应性炎症性疾病如哮喘^[9]以及特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)^[10]患者中均存在着差异表达。早期有研究表明辅助性 2 型 T2 细胞因子白介素 4 和白介素-13 可诱导气道上皮细胞表达 SCCA,介导其下游的促炎信号通路,并促使气道黏液的分泌,表明 SCCA 可能参与气道炎性疾病的发生^[9, 11-12]。而近期日本一项队列研究显示儿童 AD 患者血清中的 SCCA 水平显著上调,与疾病严重程度显著相关,且具有良好的疾病诊断效能^[13]。然而,目前国内外尚无相关研究探索 SCCA 在 CRSwNP 患者血清中的表达情况及其在组织分型中的意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2020 年 3 月—2020 年 6 月在长沙市第四医院耳鼻咽喉头颈外科诊断为 CRSwNP,且需行功能性鼻内镜鼻窦手术(functional endoscopic sinus surgery, FESS)治疗的患者。根据术中所取息肉组织的病理学切片所见(当组织中嗜酸性粒细胞比例 >10% 时诊断为 eCRSwNP,而 ≤10% 时诊断为 non-eCRSwNP)^[3],分为 eCRSwNP 和 non-eCRSwNP 两组。纳入标准:①年龄 ≥18 岁且 ≤65 岁;②按照 EPOS 2020 诊断标准,诊断为 CRSwNP^[14]。排除标

准:①合并变应性鼻炎或鼻部肿瘤等其他鼻部疾病;②合并高血压、糖尿病等全身疾病或合并恶性肿瘤;③入院前 4 周内曾全身使用糖皮质激素等药物治疗;④既往曾接受 FESS 治疗。同时期于我院健康管理中心招募 20 例健康志愿者作为对照组。本研究经医院伦理委员会批准,所有操作和检查患者均知情并签署同意书。

1.2 症状评分与影像评分

本研究利用病例记录收集入组病例的性别、年龄、病程、体质指数(body mass index, BMI)组织和外周血嗜酸性粒细胞计数以及血清总 IgE 水平等信息。同时利用鼻腔鼻窦结局测试-22(sino-nasal outcome test-22, Snot-22)^[15]对入组患者鼻窦炎严重程度进行评价,指导患者按照症状对各项条目的影响严重程度进行评分。利用 CT 进行 Lund-Mackay 评分^[16]评估鼻腔黏膜炎症程度,同时以其中的上颌窦评分(maxillary sinus score, M score)、前筛评分(anterior ethmoid sinus score, AE score)和后筛评分(posterior ethmoid sinus score, PE score)计算 E/M 比值(AE score + PE score)/M score^[17]。

1.3 组织样本收集和处理

患者全身麻醉后,于术中鼻内镜下收集入组病例的鼻息肉组织。离体组织用生理盐水充分漂洗 2 遍后置入 4% 多聚甲醛溶液中浸泡固定,石蜡包埋制作 HE 染色切片,用于后续计数组织嗜酸性粒细胞比例。

1.4 血清样本收集和 SCCA 表达水平检测

抽取所有研究对象外周静脉血 5 mL,于室温下静置 1 h 后,随后置于离心机中在 4 °C 环境下以 800 转/min 离心 5 min 后吸取上清液移至 15 mL 离心管中,于 4 °C 下以 3 000 转/min 再次离心 5 min,分装上清液至 EP 管中, -80 °C 下保存备用。利用商品化 ELISA 检测试剂盒,按照使用说明书检测血清样本的 SCCA 浓度。为提高检测精准度,所有检测孔均设置副孔。

1.5 统计学处理

本研究所有的统计学分析均在 GraphPad Prism 7.0 和 SPSS 26.0 软件进行。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用两独立样本 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。利用 Spearman 相关性分析探讨血清 SCCA 水平与临床指标的相关性;使用二元 Logistic 回归和受试者工作曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)分析目标指标对于 CRSwNP 亚型的诊断价值。*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 SCCA 在各组间的差异及其与临床指标的联系

CRSwNP 组患者血清 SCCA 浓度为 (9.60 ± 1.15) ng/mL, 与对照组的 (0.51 ± 0.43) ng/mL 相比显著增加 ($P < 0.0001$); Non-eCRSwNP 组患者血清 SCCA 浓度为 (1.75 ± 0.3) ng/mL, eCRSwNP 组血清中 SCCA 浓度为 (15.92 ± 1.42) ng/mL, 两组间差异具有统计学意义 ($P < 0.0001$)。详见图 1。

2.2 入组患者临床资料比较

eCRSwNP 和 non-eCRSwNP 组间的年龄、性别、BMI 值、均无显著差异 ($P > 0.05$)。eCRSwNP 组患者的外周血嗜酸性粒细胞计数、外周血总 IgE 浓度均显著高于 neCRSwNP 组 ($P < 0.05$); 而两组间 Snot-22 评分、Lund-Mackay 评分以及 E/M 值均无显著差异 ($P > 0.05$)。具体数据见表 1。

2.3 血清 SCCA 水平与临床指标的 Spearman 相关性分析

Spearman 相关性分析结果显示 SCCA 与外周血嗜酸性粒细胞计数 ($r = 0.404, P = 0.0004$)、组织嗜

酸性粒细胞比例 ($r = 0.283, P = 0.015$) 呈正相关, 而与 Snot-22 评分及 Lund-Mackay 评分、E/M 比值以及血清总 IgE 水平无明显相关性 ($P > 0.05$)。详见图 2。

2.4 血清 SCCA 水平预测 eCRSwNP 的应用价值

将表 1 中具有统计学差异的临床指标及血清 SCCA 水平纳入二元 Logistic 回归, 结果提示血清 SCCA 水平与 CRSwNP 的组织分型相关 ($P = 0.001$, 表 2)。我们进一步绘制 ROC, 发现血清 SCCA 浓度可较好的鉴别 eCRSwNP 亚型, 其曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 0.844, 灵敏度为 0.650, 特异度为 0.900。详见图 3。

3 讨论

本研究率先发现, 与 non-eCRSwNP 相比, SCCA 在 eCRSwNP 患者血清中浓度显著增加, 并与组织嗜酸性粒细胞计数和比例, 以及外周血嗜酸性粒细胞计数相关, 二元 Logistic 回归和 ROC 提示血清 SCCA 与 CRSwNP 组织分型明显相关并能较好地将两者进行区分。提示 SCCA 参与 CRSwNP 疾病的发生, 并可能在组织嗜酸性炎症中发挥重要作用。

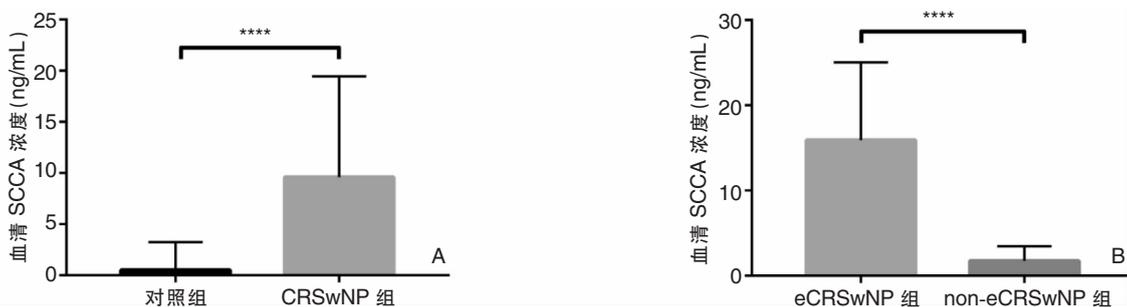


图 1 SCCA 在对照组 ($n = 40$) 和 CRSwNP 组 ($n = 74$) 血清中的表达情况 (A) 及在 eCRSwNP 组 ($n = 41$) 和 non-eCRSwNP 组 ($n = 33$) 血清中的表达情况 (B) 注: **** $P < 0.0001$; eCRSwNP (嗜酸性粒细胞性慢性鼻窦炎伴鼻息肉); non-eCRSwNP (非嗜酸性粒细胞性慢性鼻窦炎伴鼻息肉); SCCA (鳞状细胞癌抗原)。下同。

表 1 入组患者临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

临床因素	eCRSwNP	non-eCRSwNP	<i>P</i>
例数	41	33	-
年龄(岁)	45.56 ± 1.62	45.00 ± 2.39	0.869
性别(男/女,例)	18/23	16/17	0.921
BMI($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	23.51 ± 0.82	24.51 ± 0.49	0.312
外周血嗜酸性粒细胞计数($\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$)	0.27 ± 0.02	0.13 ± 0.02	<0.0001
外周血总 IgE($\text{IU} \cdot \text{mL}^{-1}$)	167.40 ± 13.68	120.90 ± 18.94	0.045
Snot-22 评分(分)	33.27 ± 2.62	30.39 ± 2.26	0.421
Lund-Mackay 评分(分)	15.12 ± 1.04	14.36 ± 0.99	0.604
E/M 比值	2.23 ± 0.20	1.75 ± 0.13	0.053

注: BMI (体质指数); Snot-22 (鼻腔鼻窦结局测试-22); E/M [(前筛评分 + 后筛评分)/上颌窦评分]。下同。

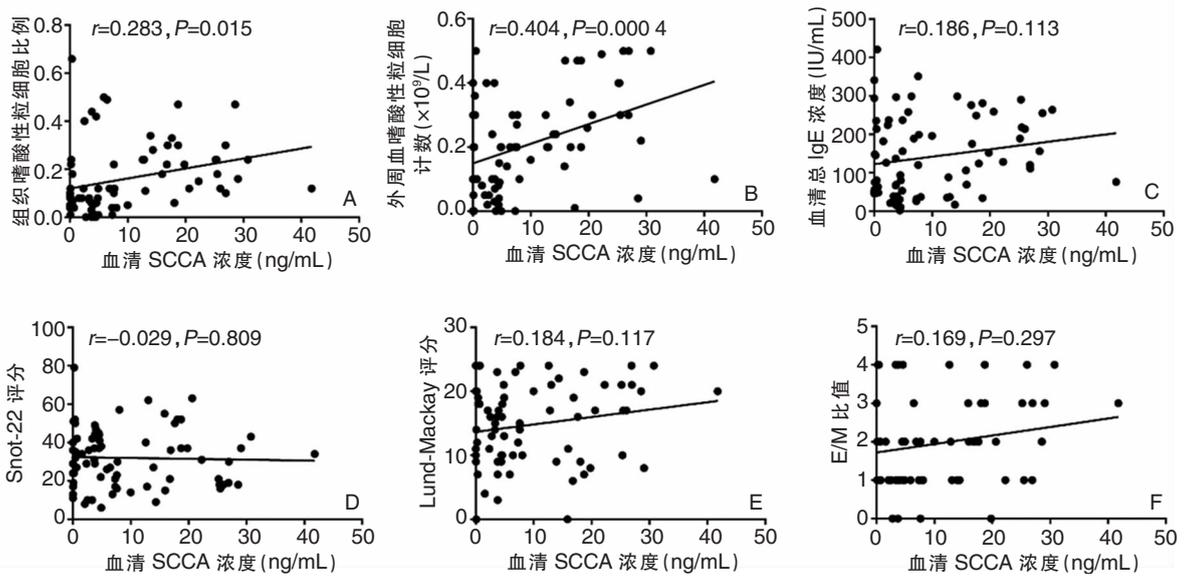


图2 血清SCCA浓度与组织嗜酸性粒细胞比例(A)、外周血嗜酸性粒细胞计数(B)、外周血总IgE浓度(C)、Snot-22评分(D)、Lund-Mackay(E)评分及E/M比值(F)的相关性分析

表2 与CRSwNP组织分型相关临床变量的二元

Logistic 回归分析

临床变量	OR	95% CI	P
血清SCCA水平	1.219	1.008 ~ 1.374	0.001
外周血嗜酸性粒细胞计数	137.926	0.822 ~ 23 142.628	0.059
血清总IgE	1.003	0.997 ~ 1.009	0.273

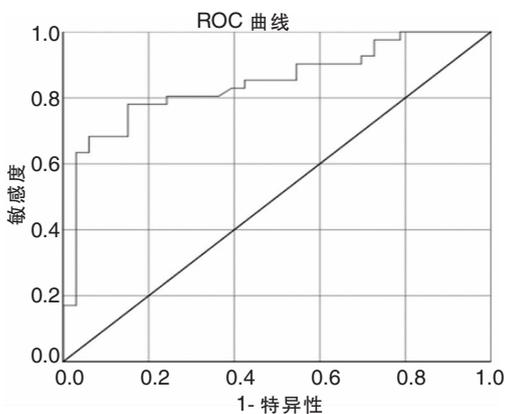


图3 血清SCCA浓度对eCRSwNP诊断效能的ROC 注: ROC(受试者工作曲线)。

目前研究认为,CRSwNP患者鼻息肉的生成与其鼻黏膜局部的慢性持续性炎症密切相关,多种炎症介质和信号通路在此病理过程中发挥作用^[18-19]。随着对CRSwNP研究的深入,国内外学者对CRSwNP的认识与诊断方式不断更新,越来越多的研究者认为其组织分型对疾病的治疗和转归具有重要指导意义^[20]。既往研究证实,eCRSwNP的发生与辅助性2型T细胞介导的免疫炎症反应相关^[21],嗜酸性

粒细胞在白介素-4、白介素-5和白介素-13等辅助性2型T细胞因子的作用下成熟并进入血液循环,迁徙至鼻黏膜局部,释放炎症介质,参与炎症过程。但目前CRSwNP的发病机制仍不明确,尚无客观的生物学指标指用于其组织分型,仅根据患者的病史、内镜检查及影像学检查难以有效区分其内型。因此,针对CRSwNP的发生与发展机制的研究仍为热点,特异性而个体化的诊疗手段亟待探索。SCCA是卵清蛋白家族成员^[22],高表达于各种肿瘤细胞中,可作为宫颈癌化疗预后不良的生物学指标^[23]。然而有研究发现辅助性2型T细胞因子可诱导上皮细胞中SCCA高表达^[9],在机体抵御寄生虫感染中具有重要作用^[24]。Nishi等^[25]发现在儿童哮喘急性发作时,其血清可有SCCA浓度的增加,提示SCCA可能在儿童中度至重度哮喘发作中发挥病理生理作用。近期一项队列研究显示在儿童AD患者的血清SCCA浓度升高,其中血清SCCA2表现出了与AD临床症状严重程度的相关性^[13]及良好的诊断效能^[13]。因此我们推测,SCCA可能通过参与辅助性2型T细胞炎症反应,作为辅助性2型T细胞炎症通路的下游分子在变应性疾病中发挥重要作用。本研究中,与non-eCRSwNP组相比,SCCA在eCRSwNP组患者血清中明显增加,这一结果与前期SCCA在变应性疾病患者血清中的变化情况相符。本研究也将入组病例的血清SCCA表达水平和血清总IgE水平及外周血嗜酸性粒细胞计数、组织嗜酸性粒细胞百分比进行相关性分析,结果显示该目标基因与外周

嗜酸性粒细胞计数、组织嗜酸性粒细胞百分比呈正相关。因此,结合既往研究和本研究结果,我们推测 SCCA 由辅助性 2 型 T 细胞炎性因子诱导生成,作为辅助性 2 型 T 细胞炎性反应的下游通路,参与鼻黏膜局部炎性反应,诱导局部嗜酸性炎症的发生,同时可以较好的鉴别 CRSwNP 的不同亚型。

本研究首次提出 SCCA 有可能参与鼻黏膜局部炎性反应的发生发展过程,并发挥正调控的作用,且具有作为鉴别 CRSwNP 亚型的生物标志物的潜在价值。但是本研究仍存在以下不足尚待完善:①本研究为小样本单中心研究,结论尚待大样本多中心研究进一步验证;②eCRSwNP 和 non-eCRSwNP 诊断尚无统一的标准;③未在组织学水平及体外水平对 SCCA 的表达及调控机制进行深入探讨。这些不足在一定程度上限制本研究的临床应用。后期尚需更多研究探讨 SCCA 在 CRSwNP 的病理发展中的作用。

参考文献:

[1] Bernstein JM. Update on the molecular biology of nasal polyposis [J]. *Otolaryngol Clin North Am*,2005, 38(6): 1243-1255.

[2] Veloso-Teles R, Cerejeira R. Endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Clinical outcome and predictive factors of recurrence[J]. *Am J Rhinol Allergy*,2017, 31(1): 56-62.

[3] Li Y, Wang W, Ying S, et al. A potential role of group 2 innate lymphoid cells in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*,2021, 13(3): 363-374.

[4] Cao PP, Li HB, Wang BF, et al. Distinct immunopathologic characteristics of various types of chronic rhinosinusitis in adult chinese [J]. *J Allergy Clin Immunol*,2009, 124(3): 478-484.

[5] Wang ET, Zheng Y, Liu P F, et al. Eosinophilic chronic rhinosinusitis in east asians[J]. *World J Clin Cases*,2014, 2(12): 873-882.

[6] Zhang N, Van Zele T, Perez-Novo C, et al. Different types of t-effector cells orchestrate mucosal inflammation in chronic sinus disease[J]. *J Allergy Clin Immunol*,2008, 122(5): 961-968.

[7] Lou H, Meng Y, Piao Y, et al. Predictive significance of tissue eosinophilia for nasal polyp recurrence in the chinese population [J]. *Am J Rhinol Allergy*,2015, 29(5): 350-356.

[8] Kato H, Torigoe T. Radioimmunoassay for tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma [J]. *Cancer*,1977, 40(4): 1621-1628.

[9] Yuyama N, Davies DE, Akaiwa M, et al. Analysis of novel disease-related genes in bronchial asthma [J]. *Cytokine*,2002, 19(6): 287-296.

[10] Mitsuishi K, Nakamura T, Sakata Y, et al. The squamous cell carcinoma antigens as relevant biomarkers of atopic dermatitis[J]. *Clin Exp Allergy*,2005, 35(10): 1327-1333.

[11] Ray R, Choi M, Zhang Z, et al. Uteroglobin suppresses scca gene expression associated with allergic asthma[J]. *J Biol Chem*,2005, 280(11): 9761-9764.

[12] Sivaprasad U, Askew DJ, Ericksen MB, et al. A nonredundant role for mouse serpinb3a in the induction of mucus production in asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*,2011, 127(1): 254-261.

[13] Takeuchi S, Furusyo N, Ono J, et al. Serum squamous cell carcinoma antigen (scca)-2 correlates with clinical severity of pediatric atopic dermatitis in ishigaki cohort[J]. *J Dermatol Sci*,2019, 95(2): 70-75.

[14] 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.

[15] 吕威, 亓放, 高志强, 等. 汉化版 snot-22 评价慢性鼻-鼻窦病患者生存质量的初步研究[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2008, 43(1): 18-21.

[16] Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis [J]. *Rhinology*, 1993, 31(4): 183-184.

[17] Meng Y, Zhang L, Lou H, et al. Predictive value of computed tomography in the recurrence of chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*,2019, 9(11): 1236-1243.

[18] Wang Z, Li P, Zhang Q, et al. Interleukin-1beta regulates the expression of glucocorticoid receptor isoforms in nasal polyps in vitro via p38 mapk and jnk signal transduction pathways [J]. *J Inflamm (Lond)*,2015, 12(1): 3.

[19] 于寒冰, 阎艾慧. 慢性鼻窦炎鼻息肉合并哮喘患者外周血和鼻息肉组织中炎症细胞的对比分析 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*,2020,26(6): 660-665.

[20] Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Rhinosinusitis [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*,2016, 6(Suppl 1): S22-209.

[21] Shah SA, Ishinaga H, Takeuchi K. Pathogenesis of eosinophilic chronic rhinosinusitis [J]. *J Inflamm (Lond)*,2016, 13: 11.

[22] Izuhara K, Ohta S, Kanaji S, et al. Recent progress in understanding the diversity of the human ov-serpin/clade b serpin family [J]. *Cell Mol Life Sci*,2008, 65(16): 2541-2553.

[23] Markovina S, Wang S, Henke LE, et al. Serum squamous cell carcinoma antigen as an early indicator of response during therapy of cervical cancer [J]. *Br J Cancer*,2018, 118(1): 72-78.

[24] Kanaji S, Tanaka Y, Sakata Y, et al. Squamous cell carcinoma antigen 1 is an inhibitor of parasite-derived cysteine proteases [J]. *FEBS Lett*,2007, 581(22): 4260-4264.

[25] Nishi N, Miyazaki M, Tsuji K, et al. Squamous cell carcinoma-related antigen in children with acute asthma [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*,2005, 94(3): 391-397.

(收稿日期:2021-08-22)

本文引用格式:樊涛,姚汉兵,聂瑾,等. 鳞状细胞癌抗原在慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者血清中的表达及组织分型中的意义 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*,2022,28(5): 34-38. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.202221320

Cite this article as:FAN Tao, YAO Hanbing, NIE Jin, et al. Significance and histological classification of the serum squamous cell carcinoma antigen level in chronic rhinosinusitis with nasal polyps patients [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2022,28(5): 34-38. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202221320