

美泊利珠单抗用于嗜酸粒细胞性慢性鼻窦炎伴鼻息肉鼻内窥镜手术后维持治疗的效果分析^Δ

丁锐^{1*}, 陈力^{1#}, 蔡博宇², 梁言¹ (1. 徐州市第一人民医院耳鼻喉科, 江苏徐州 221116; 2. 同济大学附属上海市第四人民医院耳鼻喉科, 上海 200434)

中图分类号 R765.4; R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)16-2150-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.16.12



摘要 **目的** 评估美泊利珠单抗用于嗜酸粒细胞性慢性鼻窦炎伴鼻息肉(EosCRSwNP)患者鼻内窥镜手术(ESS)术后维持治疗的效果。**方法** 采用回顾性队列研究,收集2025年1月1日—5月31日于徐州市第一人民医院耳鼻喉科接受ESS治疗的EosCRSwNP患者的临床资料,根据术后维持治疗方案的不同分为对照组(56例,术后接受鼻用糖皮质激素治疗)和观察组(51例,术后接受美泊利珠单抗治疗)。比较两组患者在术后2周和3、6个月时的鼻功能指标[鼻腔容积(NCV)、最小横截面至前鼻孔距离(DCAN)、鼻腔最小横截面积(NMCA)、糖精清除时间、鼻黏液纤毛清除率、黏液纤毛清除速率]、鼻黏膜重塑相关指标[外周血嗜酸粒细胞(EOS)比例和血清转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)、血管内皮生长因子(VEGF)水平],比较其术后2周和6个月时的鼻腔黏膜炎症状态[改良Lund-Kennedy鼻内镜评分系统(MLK)评分]、鼻息肉复发程度[鼻息肉评分(NPS)]、生活质量[鼻腔鼻窦结局测试20(SNOT-20)评分]评估指标,记录两组患者的不良反应发生情况。**结果** 两组患者术后2周时上述指标/评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。与同组术后2周时比较,两组患者术后3、6个月时的NCV、NMCA、鼻黏液纤毛清除率、黏液纤毛清除速率均显著升高,术后3、6个月时DCAN、糖精清除时间、EOS比例、TGF- β_1 和VEGF水平以及术后6个月时的MLK评分、NPS、SNOT-20评分均显著降低或缩短($P<0.05$);且观察组上述指标的改善均较同期对照组显著($P<0.05$)。两组患者的总体不良反应发生率相当($P>0.05$),但观察组患者注射部位反应的发生率显著高于对照组($P<0.05$)。**结论** 美泊利珠单抗用于EosCRSwNP患者ESS术后维持治疗,可促进鼻功能恢复、改善鼻黏膜重塑相关指标、减轻炎症、降低鼻息肉评分、提高生活质量,效果优于鼻用糖皮质激素,但临床需注意注射部位反应的发生风险。

关键词 美泊利珠单抗;嗜酸粒细胞性鼻窦炎伴鼻息肉;鼻内镜手术;术后维持治疗

Analysis of the efficacy of mepolizumab for maintenance therapy following endoscopic sinus surgery in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps

DING Rui¹, CHEN Li¹, CAI Boyu², LIANG Yan¹ (1. Dept. of Otolaryngology, Xuzhou First People's Hospital, Jiangsu Xuzhou 221116, China; 2. Dept. of Otolaryngology, Shanghai Fourth People's Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200434, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To investigate the clinical efficacy of mepolizumab as postoperative maintenance therapy after endoscopic sinus surgery (ESS) in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps (EosCRSwNP). **METHODS** A retrospective cohort study was conducted to collect clinical data from patients with EosCRSwNP who underwent ESS at the Dept. of Otolaryngology in Xuzhou First People's Hospital, from January 1 to May 31, 2025. Patients were divided into a control group (56 cases, treated with intranasal corticosteroids postoperatively) and an observation group (51 cases, treated with mepolizumab postoperatively) based on their postoperative maintenance therapy regimens. The nasal function parameters [nasal cavity volume (NCV), distance from the minimum cross-sectional area to the anterior nostril (DCAN), nasal minimum cross-sectional area (NMCA), saccharin clearance time, nasal mucociliary clearance rate, mucociliary clearance velocity], and the indicators related to nasal mucosal remodeling [peripheral blood eosinophil (EOS) percentage, serum levels of transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1) and vascular endothelial growth factor (VEGF)] were compared between the two groups at 2 weeks and 3, 6 months after surgery. The assessment indicators of the inflammation status of nasal mucositis [modified Lund-Kennedy Endoscopic Scoring System (MLK) score], the degree of nasal polyp recurrence[nasal polyp score (NPS)], and the quality of life [Sino-nasal Outcome Test-20 (SNOT-20) score] were compared at 2 weeks and 6 months after surgery. Adverse events were also recorded and compared between the two groups. **RESULTS** At 2 weeks after surgery, there were no statistically significant differences in the aforementioned indicators/scores between the two groups ($P>$

^Δ 基金项目 国家自然科学基金项目(No.82501374)

* 第一作者 住院医师,硕士。研究方向:耳鼻咽喉科耳科学。

E-mail:dingandui@163.com

通信作者 副主任医师,硕士。研究方向:耳鼻咽喉科鼻科学。

E-mail:chenli05278@163.com

0.05)。Compared with the same group at 2 weeks postoperatively, both groups showed significant increases in NCV, NMCA, nasal mucociliary clearance rate, and mucociliary clearance velocity at 3 and 6 months postoperatively; significant decreases or reductions were observed in DCAN, saccharin clearance time, EOS percentage, TGF- β_1 and VEGF levels at 3 and 6 months postoperatively, while in MLK score, NPS, SNOT-20 score were all significantly reduced or shortened ($P<0.05$). Furthermore, the improvements in these indicators in the observation group were significantly greater than those in the control group during the same time periods ($P<0.05$). The overall incidence of adverse reactions was comparable between the two groups ($P>0.05$), but the incidence of injection-site reactions was significantly higher in the observation group than in the control group ($P<0.05$).

CONCLUSIONS The use of mepolizumab for postoperative maintenance therapy following ESS in patients with EosCRSwNP promotes the recovery of nasal function, improves indicators of nasal mucosal remodeling, reduces inflammation, lowers polyp score, and enhances quality of life. Its efficacy is superior to that of intranasal corticosteroids; however, clinicians should be mindful of the risk of injection-site reactions of mepolizumab.

KEYWORDS mepolizumab; eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps; endoscopic sinus surgery; postoperative maintenance therapy

慢性鼻窦炎伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)是一种以鼻腔和鼻窦黏膜持续性炎症伴息肉样增生为特征的常见耳鼻喉科疾病,可对患者的呼吸功能、睡眠、嗅觉及生活质量等造成严重影响^[1]。根据鼻内炎症反应类型的差异,CRSwNP可被分为嗜酸粒细胞性 CRSwNP (eosinophilic CRSwNP, EosCRSwNP) 和非嗜酸粒细胞性 CRSwNP (non-eosinophilic CRSwNP, non-EosCRSwNP)。其中, EosCRSwNP 以 2 型炎症反应为主,以鼻息肉组织中大量嗜酸粒细胞 (eosinophil, EOS) 浸润为特征,组织水肿较 non-EosCRSwNP 严重^[2]。当前,鼻内窥镜手术(endoscopic sinus surgery, ESS)是临床治疗 CRSwNP 的常用手段,可在彻底清除鼻窦内不可逆病变组织的同时,纠正鼻腔和鼻窦内的异常解剖结构,恢复正常的鼻窦通气和引流功能^[3]。然而,临床实践表明, EosCRSwNP 患者在 ESS 术后的复发率较高,10 年内复发率可超过 90%,且反复手术操作会导致广泛的鼻腔粘连,甚至引发视神经损伤等严重并发症^[4]。可见, ESS 虽能改善患者症状,但难以从根本上控制以 2 型炎症反应为主的持续性炎症微环境。另外,糖皮质激素等抗炎措施是 EosCRSwNP 患者术后维持治疗的核心手段,但其长期疗效及耐受性仍存在一定局限。因此,如何在术后阶段进一步降低患者炎症负荷、延缓疾病进展并改善长期结局,已成为 EosCRSwNP 临床管理的重要问题。

EosCRSwNP 的复发,核心在于 EOS 被激活后大量浸润鼻窦,释放白细胞介素 4(interleukin-4, IL-4)、IL-5、IL-13 等炎症因子;其中, IL-5 可驱动 EOS 增殖及存活,并与 IL-3、IL-4 等炎症因子共同作用,促进鼻窦组织纤维化和鼻息肉形成^[5]。尽管糖皮质激素可减轻鼻腔内炎症反应并改善患者的短期症状,但长期使用会引发出血、溃疡等不良反应^[6]。美泊利珠单抗是一种靶向 IL-5 的人源化单克隆抗体,可通过灭活 IL-5 而抑制 EOS 活化,从

而有效缓解 EosCRSwNP 患者的临床症状并显著降低复发患者再次手术的概率^[7-8]。然而,当前针对美泊利珠单抗所开展的临床研究多是以欧美 EosCRSwNP 人群为对象的安慰剂对照研究,缺乏针对国内患者的系统性研究数据。基于此,本研究采用单中心回顾性队列研究设计,分析 EosCRSwNP 患者术后使用美泊利珠单抗的临床效果和安全性,旨在为进一步完善该病的临床管理提供证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

本研究的纳入标准包括:(1)年龄 18~65 岁;(2)参照《慢性鼻窦炎诊断及治疗指南(2024)》的标准^[9],诊断为 EosCRSwNP,即术前内镜检查示窦口鼻道复合体、筛窦、嗅裂区黏膜肿胀病变或出现黏脓性分泌物,鼻息肉病理检查证实 EOS 浸润比例 $\geq 10\%$;(3)病程 > 12 个月,经保守治疗无效或效果欠理想,且无 ESS 禁忌;(4)首次接受 ESS;(5)临床资料完整。

本研究的排除标准包括:(1)合并鼻窦囊肿、真菌性鼻窦炎、囊性纤维化等其他鼻部病变者;(2)合并严重心、肝、肾等重要脏器功能障碍者;(3)存在血液系统疾病或凝血功能障碍者;(4)术前 1 个月内使用过全身糖皮质激素,或术前接受过任何生物制剂治疗者;(5)存在免疫缺陷或长期使用免疫抑制剂者;(6)存在药物或酒精依赖者;(7)不能配合完成术后规范用药及随访者;(8)合并哮喘者;(9)哺乳及妊娠期妇女。

1.2 一般资料

通过医院电子病历系统回顾性收集 2025 年 1 月 1 日—5 月 31 日于徐州市第一人民医院耳鼻喉科接受 ESS 治疗的 EosCRSwNP 患者的临床资料。根据患者 ESS 术后维持治疗方案的不同,将其分为对照组(56 例,术后接受鼻用糖皮质激素治疗)和观察组(51 例,术后接受美泊利珠单抗治疗)。本研究方案经该院伦理审查委员会审核批准(批件号 xyy11[2025]088 号)。

1.3 ESS及术后治疗方法

所有患者均于术前完善鼻窦CT检查,以评估病变范围及解剖变异情况并制定相应的手术计划。术前,所有患者均接受克拉霉素片(国药准字H19990225,山东新华制药股份有限公司,规格0.25 g)口服(每天1次,每次0.25 g)+布地奈德鼻喷雾剂[国药准字HJ20171310,瑞典McNeil AB,每喷含布地奈德32 μ g(药液浓度为0.64 mg/mL)]喷鼻(早晚各1次,每次2喷),持续3 d。随后,所有患者按下述步骤接受功能性鼻内窥镜手术(functional endoscopic sinus surgery, FESS):(1)筛窦开放术——在全身麻醉的情况下,于0°镜下将下鼻甲骨折外移,清除病变组织并开放良好的中鼻道入口,将钩突与筛泡依次切除,使中鼻甲基板充分暴露,定位筛泡前缘的外侧壁和钩突尾端,明确上颌窦自然开口和眶纸板边界,将中鼻甲基板切除,进入后筛,在保留筛窦间隔和正常黏膜的情况下依次开放筛气房;(2)蝶窦开放术——定位筛窦隐窝,切除上鼻甲中下1/3,将蝶窦自然孔充分暴露,使用咬骨钳扩大蝶窦自然开口,进行充分引流;(3)上颌窦开放术——于70°镜下以钩突尾端及筛泡前端定位上颌窦自然开口,使上颌窦引流通道自然开放,彻底清除上颌窦内病变组织;(4)额窦开放术——于70°镜下将钩突上端及额隐窝气房切除,使额隐窝充分开放,保留额窦口并保证前颅底黏膜和骨质完整。术后,患者接受鼻腔冲洗、短期抗感染(必要时)及促黏液排出等常规对症支持治疗。

术后2周,所有患者开始接受术后维持治疗:对照组患者接受鼻用糖皮质激素——丙酸氟替卡松鼻喷雾剂[国药准字HJ20140117,西班牙Glaxo Wellcome, S.A.,每喷含丙酸氟替卡松50 μ g(药液浓度为0.05%)]喷鼻(每天上午1次,每次左右鼻孔各2喷),持续6个月。观察组患者接受美泊利单抗注射液[国药准字SJ20210030, Glaxo Operations UK Ltd.,规格100 mg(1 mL)/支]皮下注射(每4周1次,每次100 mg),持续6个月。

1.4 观察指标

1.4.1 基线资料

收集两组患者的基线资料:(1)基本资料——包括性别、年龄、病程、吸烟史、外周血总免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)、是否合并过敏性鼻炎;(2)主观症状资料——术后2周时的鼻塞、鼻涕、嗅觉消失视觉模拟量表(Visual Analogue Scale, VAS)评分(0分代表无症状,10分代表最严重的症状);(3)围手术期对症支持治疗情况——接受短期抗感染、促黏液排出治疗的患者比例。

1.4.2 有效性指标

(1)鼻功能相关指标:收集两组患者术后2周和3、6个月时的鼻功能指标,包括鼻腔容积(nasal cavity volume,

NCV)、最小横截面至前鼻孔距离(distance from the minimum cross-sectional area to the anterior nostril, DCAN)和鼻腔最小横截面积(nasal minimum cross-sectional area, NMCA)、糖精清除时间、鼻黏液纤毛清除率和黏液纤毛清除速率。(2)鼻黏膜重塑相关指标:收集两组患者术后2周和3、6个月时的鼻黏膜重塑相关指标,包括外周血EOS比例和血清转化生长因子 β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平。(3)鼻腔黏膜炎症状态评估指标:收集两组患者术后2周和6个月时的改良Lund-Kennedy鼻内镜评分系统(modified Lund-Kennedy Endoscopic Scoring System, MLK)评分;该评分含息肉大小、水肿和分泌物3个维度(每个维度0~2分),双侧鼻腔总分为0~12分,分值越高表示鼻腔黏膜炎症越严重^[10]。(4)鼻息肉复发程度评估指标:收集患者术后2周和6个月时的鼻息肉评分(nasal polyp score, NPS);该评分可评估患者的鼻息肉复发情况,其中无息肉计0分,息肉位于中鼻道计1分,息肉超出中鼻道但未达到下鼻甲下缘计2分,鼻息肉达到下鼻甲下缘但未完全堵塞鼻腔计3分,息肉完全堵塞鼻腔计4分,双侧鼻腔总分最高为8分^[7]。(5)生活质量评估指标:收集患者术后2周和6个月时的鼻腔鼻窦结局测试20(Sino-nasal Outcome Test-20, SNOT-20)评分;该工具共设有20个条目,总分为0~5分,分值越高表示生活质量越差^[11]。

1.4.3 安全性指标

收集两组患者自术后2周开始使用相应药物治疗至术后6个月期间发生的不良反应,包括恶心、呕吐、头晕头痛、注射部位反应(疼痛、红肿等)、过敏反应(皮疹、瘙痒等)。

1.5 统计学方法

采用SPSS 22.0软件对数据进行统计分析。本研究计量资料均符合正态分布,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,鼻功能指标、鼻黏膜重塑相关指标随时间变化趋势及组间差异采用重复测量方差分析,若时间 $\times$ 组别交互效应显著则采用Bonferroni法进行事后两两比较;各评分的两组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;计数资料采用例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验(总样本量 ≥ 40 且理论频数 ≥ 5 时)或Fisher确切概率法(理论频数不满足上述条件时)。所有检验均为双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者的基线资料

两组患者的性别、年龄、病程、吸烟史、外周血总IgE、合并过敏性鼻炎、术后2周时的主观症状VAS评分等基线资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。结果见表1。

表1 两组患者的基线资料比较

组别	性别/例(%)		年龄($\bar{x}\pm s$)/ 岁	病程($\bar{x}\pm s$)/ 年	吸烟史/例(%)		总IgE($\bar{x}\pm s$)/ (IU/mL)	合并过敏性鼻炎/例(%)		主观症状VAS评分($\bar{x}\pm s$)/分			短期抗感染 治疗/例(%)	黏膜膜排出 治疗/例(%)
	男性	女性			是	否		是	否	鼻塞	鼻涕	嗅觉消失		
对照组($n=56$)	30(53.57)	26(46.43)	46.32 $\pm$ 8.23	4.76 $\pm$ 2.04	18(32.14)	38(67.86)	284.34 $\pm$ 89.23	20(35.71)	36(64.29)	6.13 $\pm$ 1.33	6.65 $\pm$ 1.56	5.88 $\pm$ 1.50	42(75.00)	30(53.57)
观察组($n=51$)	28(54.90)	23(45.10)	47.19 $\pm$ 7.22	4.56 $\pm$ 1.78	16(31.37)	35(68.63)	270.88 $\pm$ 88.30	19(37.25)	32(62.75)	6.09 $\pm$ 1.29	6.70 $\pm$ 1.46	5.90 $\pm$ 1.47	37(72.55)	25(49.02)

2.2 两组患者术后不同时间点的鼻功能指标

重复测量方差分析结果显示,两组患者 NCV、DCAN、NMCA、糖精清除时间、鼻黏液纤毛清除率、黏液纤毛清除速率的时间效应、组间效应、交互效应均显著($P<0.05$)。事后两两比较结果显示,两组患者术后2周时的各项鼻功能指标水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);两组患者术后3、6个月时的 NCV、NMCA、鼻黏液纤毛清除率、黏液纤毛清除速率均较同组术后2周时显著升高,DCAN、糖精清除时间均较同组术后2周时显著降低或缩短($P<0.05$),且观察组术后3、6个月时上述指标的改善均较同期对照组显著($P<0.05$)。结果见表2。

表2 两组患者术后不同时间点的鼻功能指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间点	NCV/ cm ³	DCAN/ cm	NMCA/ cm ²	糖精清除 时间/min	鼻黏液纤毛 清除率/%	黏液纤毛清除 速率/(mm/min)
对照组 ($n=56$)	术后2周	12.16 $\pm$ 1.44	1.78 $\pm$ 0.16	0.48 $\pm$ 0.06	32.71 $\pm$ 3.22	52.27 $\pm$ 5.88	3.95 $\pm$ 0.65
	术后3个月	13.72 $\pm$ 1.78 ^a	1.73 $\pm$ 0.18 ^a	0.52 $\pm$ 0.07 ^a	30.27 $\pm$ 2.88 ^a	53.28 $\pm$ 6.02 ^a	4.56 $\pm$ 0.71 ^a
	术后6个月	14.08 $\pm$ 1.77 ^a	1.70 $\pm$ 0.11 ^a	0.53 $\pm$ 0.08 ^a	28.71 $\pm$ 2.74 ^a	60.22 $\pm$ 5.72 ^a	5.48 $\pm$ 0.78 ^a
观察组 ($n=51$)	术后2周	12.20 $\pm$ 1.67	1.76 $\pm$ 0.20	0.46 $\pm$ 0.07	33.28 $\pm$ 3.54	52.18 $\pm$ 6.02	3.98 $\pm$ 0.67
	术后3个月	14.27 $\pm$ 1.88 ^{ab}	1.71 $\pm$ 0.14 ^{ab}	0.53 $\pm$ 0.05 ^{ab}	29.22 $\pm$ 2.78 ^{ab}	58.88 $\pm$ 5.80 ^{ab}	5.07 $\pm$ 0.73 ^{ab}
	术后6个月	18.26 $\pm$ 2.11 ^{ab}	1.61 $\pm$ 0.10 ^{ab}	0.60 $\pm$ 0.07 ^{ab}	24.48 $\pm$ 2.91 ^{ab}	69.82 $\pm$ 6.56 ^{ab}	6.62 $\pm$ 0.82 ^{ab}

a: 与同组术后2周比较, $P<0.05$; b: 与同期对照组比较, $P<0.05$ 。

2.3 两组患者术后不同时间点的鼻黏膜重塑相关指标

重复测量方差分析结果显示,两组患者 EOS 比例、TGF- β_1 水平、VEGF 水平的时间效应、组间效应、交互效应均显著($P<0.05$)。事后两两比较结果显示,两组患者术后2周时的各项鼻黏膜重塑相关指标水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);两组患者术后3、6个月时的 EOS 比例和 TGF- β_1 、VEGF 水平均较同组术后2周时显著降低($P<0.05$),且观察组术后3、6个月时上述指标的改善均较同期对照组显著($P<0.05$)。结果见表3。

表3 两组患者术后不同时间点的鼻黏膜重塑相关指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间点	EOS比例/%	TGF- β_1 /(pg/mL)	VEGF/(pg/mL)
对照组($n=56$)	术后2周	5.77 $\pm$ 1.65	200.17 $\pm$ 48.23	139.29 $\pm$ 29.83
	术后3个月	5.13 $\pm$ 1.04 ^a	183.99 $\pm$ 43.82 ^a	112.10 $\pm$ 22.34 ^a
	术后6个月	4.37 $\pm$ 0.98 ^a	148.20 $\pm$ 36.82 ^a	100.78 $\pm$ 20.82 ^a
观察组($n=51$)	术后2周	5.78 $\pm$ 1.67	208.99 $\pm$ 55.29	133.20 $\pm$ 23.72
	术后3个月	4.04 $\pm$ 1.06 ^{ab}	150.26 $\pm$ 42.03 ^{ab}	103.82 $\pm$ 21.74 ^{ab}
	术后6个月	2.63 $\pm$ 0.58 ^{ab}	97.29 $\pm$ 27.34 ^{ab}	68.93 $\pm$ 14.88 ^{ab}

a: 与同组术后2周比较, $P<0.05$; b: 与同期对照组比较, $P<0.05$ 。

2.4 两组患者术后不同时间点鼻腔黏膜炎症状态、鼻息肉复发程度及生活质量评估指标

两组患者术后2周时的 MLK 评分、NPS、SNOT-20 评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);两组患者术后6个月时的 MLK 评分、NPS、SNOT-20 评分均较同组术后2周时显著降低($P<0.05$),且观察组上述评分的改善均较同期对照组显著($P<0.05$)。结果见表4。

表4 两组患者术后不同时间点鼻腔黏膜炎症状态、鼻息肉复发程度、生活质量评估指标比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	时间点	MLK 评分	NPS	SNOT-20 评分
对照组($n=56$)	术后2周	8.14 $\pm$ 1.31	6.41 $\pm$ 1.67	32.56 $\pm$ 5.83
	术后6个月	5.29 $\pm$ 1.18 ^a	4.47 $\pm$ 1.03 ^a	15.28 $\pm$ 3.02 ^a
观察组($n=51$)	术后2周	8.10 $\pm$ 1.18	6.38 $\pm$ 1.38	31.76 $\pm$ 5.42
	术后6个月	3.46 $\pm$ 1.07 ^{ab}	2.24 $\pm$ 0.68 ^{ab}	7.44 $\pm$ 1.48 ^{ab}

a: 与同组术后2周比较, $P<0.05$; b: 与同期对照组比较, $P<0.05$ 。

2.5 两组患者治疗期间的不良反应发生情况

两组患者的总体不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);但观察组患者注射部位反应的发生率显著高于对照组($P<0.05$)。结果见表5。

表5 两组患者治疗期间的不良反应发生情况[例(%)]

组别	恶心	呕吐	头晕头痛	注射部位反应	过敏反应	合计
对照组($n=56$)	5(8.93)	3(5.36)	3(5.36)	0(0)	0(0)	11(19.64)
观察组($n=51$)	1(1.96)	0(0)	2(3.92)	9(17.65) ^a	3(5.88)	15(29.41)

a: 与对照组比较, $P<0.05$ 。

3 讨论

EosCRS_{NP}作为2型炎症性疾病的难治性亚型,其术后高复发率一直是临床管理的核心难题。尽管 ESS 能够有效清除患者鼻腔内的不可逆病变组织、重建鼻窦的通气 and 引流功能,但无法从根本上调控以 EOS 浸润为核心的2型炎症微环境,这正是 EosCRS_{NP} 患者术后复发的病理生理学基础^[12]。近年来,以 IL-5 为靶点的生物制剂美泊利珠单抗的出现,为 EosCRS_{NP} 的术后管理提供了新的思路^[13]。本研究通过单中心回顾性队列分析,评估了美泊利珠单抗用于国内 EosCRS_{NP} 患者 ESS 术后维持治疗的疗效及安全性,结果显示,相较于传统鼻用糖皮质激素,美泊利珠单抗在改善患者鼻功能、抑制鼻黏膜重塑、降低复发风险及提升生活质量方面具有显著优势,且未观察到总体不良反应发生率的显著增加。

本研究结果显示,两组患者 NCV、DCAN、NMCA、糖精清除时间、鼻黏液纤毛清除率、黏液纤毛清除速率的时间效应、组间效应、交互效应均显著。事后组内比较显示,两组患者术后3、6个月时的 NCV、NMCA、鼻黏

液纤毛清除率及黏液纤毛清除速率均较同组术后2周时显著升高,DCAN及糖精清除时间均较同组术后2周时显著降低或缩短,提示两种术后维持治疗方案均可改善患者的鼻功能;进一步的组间同期比较结果显示,观察组患者术后3、6个月时各项鼻功能指标的改善均较同期对照组显著,提示在本研究短期随访中,美泊利珠单抗对EosCRSwNP患者ESS术后鼻功能的改善效果更优。这一结果与SYNAPSE 3期临床试验结果^[7]高度一致。值得注意的是,SYNAPSE研究主要基于欧美人群,而本研究面向国内人群,两项研究结果的一致性初步证实了美泊利珠单抗在不同种族间的疗效稳定性。从病理生理机制分析,美泊利珠单抗通过结合和阻断IL-5来抑制EOS的活化与募集,从而减少EOS在鼻黏膜组织中的浸润,最终降低其释放的毒性颗粒蛋白水平^[5]。这一作用不仅能减轻患者的局部组织水肿,而且能为纤毛上皮的修复创造有利的局部微环境^[14]。一项针对美泊利珠单抗的荟萃分析进一步证实,包括美泊利珠单抗在内的生物制剂在真实世界研究中同样表现出对患者鼻功能和生活质量的显著改善,且其疗效不受既往手术史或合并哮喘的影响^[15]。

EosCRSwNP的复发,本质上是鼻黏膜持续重塑的过程,涉及EOS浸润、纤维化因子表达上调及血管新生^[5]。本研究检测了3种关键指标:外周血EOS比例和血清TGF- β_1 、VEGF水平。结果显示,两组患者EOS比例和TGF- β_1 、VEGF水平的时间效应、组间效应、交互效应均显著。事后组内比较结果显示,两组患者术后3、6个月时的EOS比例和TGF- β_1 、VEGF水平均较同组术后2周时显著降低,提示两种术后维持治疗方案均可改善患者鼻黏膜重塑相关指标;进一步的组间同期比较结果显示,观察组患者术后3、6个月时的EOS比例和TGF- β_1 、VEGF水平均显著低于同期对照组,提示观察组患者上述指标的改善更明显。TGF- β_1 是IL-5驱动的EOS炎症反应的下游效应因子之一,是诱导组织纤维化和细胞外基质沉积的核心因子,在息肉形成、鼻腔粘连过程中具有关键作用^[16-17]。本研究发现,患者使用美泊利珠单抗后,其EOS比例和TGF- β_1 水平均显著降低,为该药的纤维化抑制作用提供了直接证据。VEGF作为血管通透性和新血管生成的关键调节因子,在EosCRSwNP患者体内呈高表达,可导致鼻黏膜水肿和息肉生长^[18]。本研究发现,患者使用美泊利珠单抗后,其VEGF水平同步显著降低,提示该药可能通过减轻炎症负荷而间接抑制血管异常增生,从而改善鼻黏膜水肿状态。这一发现与已有研究^[18]基本一致。

MLK评分和NPS是评估EosCRSwNP患者ESS术后鼻黏膜炎症状态和鼻息肉复发程度的核心客观指标。本研究结果显示,两组患者术后6个月时的MLK评分、

NPS均较同组术后2周时显著降低,且观察组上述评分的改善均较同期对照组显著。需要注意的是,MLK评分涵盖了息肉大小、水肿和分泌物3个维度,反映了鼻腔内黏膜的整体炎症状态。可见,与鼻用糖皮质激素比较,美泊利珠单抗的优势不仅体现在息肉缩小方面,也体现在黏膜水肿减轻和分泌物减少方面,充分体现了该药对EosCRSwNP 2型炎症反应的全面抑制。SNOT-20评分是评估EosCRSwNP患者生活质量的标准化工具,涵盖鼻部症状、睡眠障碍、情绪影响等多个维度。本研究发现,美泊利珠单抗对患者生活质量的改善显著优于鼻用糖皮质激素,与既往美泊利珠单抗研究的结果基本一致^[19-20]。生活质量评分的改善,既反映了美泊利珠单抗对患者相关症状的有效控制,也进一步提示了患者社会功能和工作效率的逐步恢复。但需注意的是,由于本研究仅比较了患者在术后2周、6个月时的SNOT-20评分,尚无法判断药物的早期起效时间,也不宜直接与既往研究中的改善幅度进行对比。

安全性是生物制剂长期应用的关键考量。本研究结果显示,观察组患者的总体不良反应发生率(29.41%)略高于对照组(19.64%),但差异无统计学意义。值得注意的是,观察组患者的注射部位反应发生率(17.65%)显著高于对照组(0),主要表现为局部疼痛、红肿,均为轻度且可自行缓解,未导致治疗中断。这一结果与Migliani等^[21]的报道基本一致(患者注射部位反应发生率为15%~20%)。此外,观察组有3例患者(5.88%)出现了过敏反应(皮疹、瘙痒),与对照组的差异虽无统计学意义,但临床需在治疗过程中密切关注患者过敏史及首次注射后的反应。总体而言,美泊利珠单抗在6个月治疗期内未引发严重不良反应或治疗相关死亡,安全性良好。

本研究存在如下局限:(1)作为单中心回顾性研究,本研究样本量有限,可能存在选择偏倚和回忆偏倚。(2)研究时限仅为6个月,而EosCRSwNP常复发于术后1~3年,故药物的长期疗效和停药后的复发风险尚不明确。(3)参考现行注册适应证及治疗路径,美泊利珠单抗主要定位于鼻用糖皮质激素控制不佳患者的附加维持治疗,而本研究中观察组的治疗路径与上述标准方案并不完全一致,因此本研究结果尚不能直接作为方案推荐的证据。(4)围手术期短期抗感染、鼻腔冲洗及促黏液排出等对症治疗可能与患者术后分泌物清除、黏液纤毛功能恢复及恶心、呕吐等不良反应发生有关,本研究虽已对两组患者短期抗感染治疗等对症支持治疗情况进行了比较,但仍难以完全排除残余混杂因素的影响。(5)本研究未纳入合并哮喘患者,也缺乏成本-效益评价,可能使结果的外推性受到影响。

综上所述,美泊利珠单抗用于EosCRSwNP患者ESS术后维持治疗,可促进鼻功能恢复、改善鼻黏膜重塑相关指标、减轻炎症、降低鼻息肉评分、提高生活质量,效果优于鼻用糖皮质激素;虽未观察到总体不良反应发生率的显著增加,但临床需注意注射部位反应的发生风险。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Lipworth B J, Han J K, Desrosiers M, et al. Tezepelumab in adults with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *N Engl J Med*, 2025, 392(12): 1178-1188.
- [2] Cai S R, Xu S L, Zhao Y, et al. Efficacy and safety of biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a meta-analysis of real-world evidence[J]. *Allergy*, 2025, 80(5): 1256-1270.
- [3] Kar M, Bayar Muluk N, Alqunae M, et al. Functional endoscopic sinus surgery: key points for safer surgery[J]. *Ear Nose Throat J*, 2024, 103(3_Suppl.): 5S-14S.
- [4] Algahtani S, Alhajlah A, Abuharb A I, et al. Outcomes of functional endoscopic sinus surgery in chronic rhinosinusitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cureus*, 2024, 16(2): e53952.
- [5] Albazee E, Alsubaie H M, AlKandery M, et al. Efficacy of perioperative lidocaine infusion on surgical field quality during functional endoscopic sinus surgery: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2024, 281(6): 2819-2831.
- [6] Kratchmarov R, Dharia T, Buchheit K. Clinical efficacy and mechanisms of biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2025, 155(5): 1401-1410.
- [7] Han J K, Bachert C, Fokkens W, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(10): 1141-1153.
- [8] Bachert C, Sousa A R, Lund V J, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: randomized trial[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(4): 1024-1031.e14.
- [9] 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. 慢性鼻窦炎诊断和治疗指南: 2024[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2025, 60(3): 221-249.
- [10] Zhang Y L, Jiang H, Long Y, et al. The evaluation value of the modified Lund-Kennedy Nasal Endoscopy Score on the efficacy of sublingual immunotherapy for allergic rhinitis[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2024, 38(6): 366-372.
- [11] Jacobs J S, Han J K, Lee J K, et al. Effect of tezepelumab on Sino-nasal Outcome Test (SNOT) -22 domain and symptom-specific scores in patients with severe, uncontrolled asthma and a history of chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Adv Ther*, 2025, 42(1): 510-522.
- [12] Wang Y C, Lou H F, Xian M, et al. Investigation of the value of T₂ mapping in the prediction of eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2023, 47(2): 329-336.
- [13] 冀君妮, 李同丽, 白伟红. 美泊利单抗治疗慢性鼻窦炎伴鼻息肉相关研究进展[J]. *中国眼耳鼻喉科杂志*, 2025, 25(4): 349-352.
- [14] Ye J, Jia Y Z, Tu J H, et al. Impact of nasal glucocorticoid therapy on exhaled nitric oxide and symptom relief in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a randomized prospective study[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2025, 186(11): 1086-1098.
- [15] Oykman P, Paramo F A, Bousquet J, et al. Comparative efficacy and safety of monoclonal antibodies and aspirin desensitization for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a systematic review and network meta-analysis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 149(4): 1286-1295.
- [16] Carsuzaa F, Béquignon É, Binaud M, et al. Oncostatin M counteracts the fibrotic effects of TGF- β_1 and IL-4 on nasal-polyp-derived fibroblasts: a control of fibrosis in chronic rhinosinusitis with nasal polyps? [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(11): 6308.
- [17] Shu L L, Zheng B W, Liu Y J, et al. Piezo1 regulates TGF- β_1 induced epithelial-mesenchymal transition in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Mol Immunol*, 2024, 175: 63-73.
- [18] Papacharalampous G X, Constantinidis J, Fotiadis G, et al. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) treated with omalizumab, dupilumab, or mepolizumab: a systematic review of the current knowledge towards an attempt to compare agents' efficacy[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2024, 14(1): 96-109.
- [19] Neposlan J, Sowerby L J, Biadsee A. Mepolizumab for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in adults[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2023, 17(2): 109-118.
- [20] Desrosiers M, Diamant Z, Castelnovo P, et al. Sustained efficacy of mepolizumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: SYNAPSE 24-week treatment-free follow-up[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2024, 14(1): 18-31.
- [21] Miglani A, Soler Z M, Smith T L, et al. A comparative analysis of endoscopic sinus surgery versus biologics for treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2023, 13(2): 116-128.

(收稿日期: 2026-03-24 修回日期: 2026-08-04)

(本文责编: 张元媛)