

## 论 著

(临床研究)

# 正常成人鼻窦黏膜病理学特征观察

於 翔,程 友,薛 飞,王志颐,吴明海,王天友

**【摘要】 目的** 通过研究前后组鼻窦黏膜的病理学特征,探讨不同鼻窦炎发病的组织形态学机制。**方法** 收集 2016 年 1 月至 2017 年 12 月南京军区南京总医院鼻内镜手术中留存切除的正常前后组鼻窦黏膜标本 60 份(上颌窦、前组筛窦、后组筛窦、蝶窦黏膜标本各 15 份),进行 HE 染色常规病理学观察,评估黏膜上皮层厚度、基底膜厚度和黏膜固有层内腺体面积分数(AF)。**结果** 前后组鼻窦黏膜的基本结构相同,均由一层假复层纤毛柱状上皮覆盖,上颌窦黏膜上皮层厚度 $[(14.58 \pm 0.94) \mu\text{m}]$ 、基底膜厚度 $[(2.07 \pm 0.39) \mu\text{m}]$ 、浆液腺面积分数 AF $[(24.78 \pm 5.87)\%]$ 和黏液腺 AF $[(18.50 \pm 1.41)\%]$ 均高于后组筛窦 $[(12.76 \pm 1.19) \mu\text{m}、(1.57 \pm 0.42) \mu\text{m}、(20.05 \pm 1.89)\%、(10.39 \pm 0.68)\%]$ 、蝶窦 $[(12.92 \pm 1.21) \mu\text{m}、(1.71 \pm 0.47) \mu\text{m}、(19.74 \pm 1.92)\%、(10.55 \pm 1.08)\%]$ ( $P < 0.05$ );上颌窦仅上皮层厚度高于前组筛窦 $[(18.81 \pm 1.08) \mu\text{m}]$ ( $P < 0.05$ );前组筛窦上皮层厚度、基底膜厚度 $[(2.10 \pm 0.42) \mu\text{m}]$ 和黏液腺 AF $[(18.81 \pm 1.08)\%]$ 均高于后组筛窦、蝶窦( $P < 0.05$ ),浆液腺 AF $[(23.01 \pm 5.82)\%]$ 高于蝶窦( $P < 0.05$ )。**结论** 正常成人前后组鼻窦黏膜的组织病理学特征存在差异,这可能与不同鼻窦的解剖因素、刺激因子及黏膜组织反应等有关,所以发生在前后组鼻窦的鼻窦炎可能存在不同的发病机理。

**【关键词】** 鼻窦;黏膜;HE 染色;慢性鼻窦炎

**【中图分类号】** R765.4

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-271X(2018)05-0490-04

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2018.05.009

## Comparison of morphological characteristics of anterior and posterior paranasal sinus mucosa in normal adults

YU Xiang, CHENG You, XUE Fei, WANG Zhi-yi, WU Ming-hai, WANG Tian-you

(Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Jinling Hospital, Medical School of Nanjing University/Nanjing General Hospital of Nanjing Military Region, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

**【Abstract】 Objective** To investigate the histomorphological mechanism of different sinusitis, the pathological features of anterior and posterior paranasal sinus mucosa were studied. **Methods** Sixty normal anterior and posterior sinus mucosa specimens [15 mucosal specimens of maxillary sinus (MS), anterior ethmoid sinus (AES), posterior ethmoid sinus (PES) and sphenoid sinus (SS)] were recruited in Nanjing General Hospital of PLA from January 2016 to December 2017. The routine pathological features were observed via the HE staining assay and subsequently subjected to the evaluation of the thickness of mucosal epithelium, basal membrane thickness and glandular area fraction (AF) in the mucosa. **Results** The basic structures of the anterior and posterior paranasal sinus mucosa are shown the same structure and covered by a pseudostratified cilia columnar epithelium. Maxillary sinus mucosal epithelium thickness  $[(14.58 \pm 0.94) \mu\text{m}]$ , basal membrane thickness  $[(2.07 \pm 0.39) \mu\text{m}]$ , serous glandular area fraction AF  $[(24.78 \pm 5.87)\%]$

and mucinous AF  $[(18.50 \pm 1.41)\%]$  were higher than those of the posterior ethmoid sinus  $[(12.76 \pm 1.19) \mu\text{m}, (1.57 \pm 0.42) \mu\text{m}, (20.05 \pm 1.89)\%, (10.39 \pm 0.68)\%]$ , sphenoid sinus  $[(12.92 \pm 1.21) \mu\text{m}, (1.71 \pm 0.47) \mu\text{m}, (19.74 \pm 1.92)\%, (10.55 \pm 1.08)\%]$  ( $P < 0.05$ ). The thickness of the maxillary sinus epithelium was higher than that of the anterior

**基金项目:**中国博士后科学基金(2017M613438);南京军区南京总医院院管课题(2017001)

**作者单位:**210002 南京,南京大学医学院附属金陵医院(南京军区南京总医院)耳鼻咽喉-头颈外科(於翔、程友、薛飞、王志颐、吴明海、王天友)

**通信作者:**程友, Email: chengyou2002@126.com

ethmoid sinus [ $(18.81 \pm 1.08) \mu\text{m}$ ] ( $P < 0.05$ ). The thickness of the anterior ethmoid sinus epithelium, basal membrane thickness [ $(2.10 \pm 0.42) \mu\text{m}$ ] and the mucinous gland AF [ $(18.81 \pm 1.08)\%$ ] were higher than those of the posterior ethmoid sinus, sphenoid sinus ( $P < 0.05$ ). The serous glandular AF [ $(23.01 \pm 5.82)\%$ ] was higher than sphenoid sinus ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The histopathological characteristics of anterior and posterior paranasal sinus mucosa in normal adult are different, which may be owing to anatomic factors, stimulating factors and mucosal tissue responses. Therefore, there may be different pathogenesis in anterior and posterior paranasal sinusitis.

**[Key words]** paranasal sinus; mucous membrane; HE staining; chronic rhinosinusitis

## 0 引 言

鼻窦是鼻腔周围颅面骨中的一些含气腔,依照窦口引流的位置、方向和鼻窦的位置,可将鼻窦分为前组鼻窦、后组鼻窦。前组鼻窦包括上颌窦(maxillary sinus, MS)、前组筛窦(anterior ethmoid sinus, AES)、额窦(frontal sinus, FS),引流至中鼻道<sup>[1]</sup>;后组鼻窦包括后组筛窦(posterior ethmoid sinus, PES)和蝶窦(sphenoid sinus, SS),引流至上鼻道和蝶筛隐窝。慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)是耳鼻咽喉-头颈外科最常见的鼻部疾病之一<sup>[2]</sup>,为上呼吸道慢性炎症病变,在病理学上通常表现为鼻腔与鼻窦黏膜水肿以及炎性改变等<sup>[3-5]</sup>,其致病原因似乎是多因素参与的结果,而其具体发病机制目前仍不十分清楚<sup>[6-8]</sup>。CRS 对患者的工作、学习、生活影响较大,及时系统的治疗会给患者带来较好的预后<sup>[9]</sup>。CRS 最好发于上颌窦,其余依次为前组筛窦、后组筛窦、蝶窦和额窦,以上发病率的差异,可能是由于中鼻甲基板作为一个解剖因素,减少了前组鼻窦炎症向后组鼻窦扩散的机会。此外,前后组鼻窦黏膜的组织病理学差异,可能也是因素之一。前后组鼻窦黏膜所处的环境不尽相同,可导致其组织结构有细微差异。目前,对前后组鼻窦黏膜组织病理学的研究报道较少,对其鼻窦黏膜超微结构的认识更为局限。因此,本研究比较正常成人前后组鼻窦黏膜的形态学特征,以期对前后组鼻窦的生理学有更进一步的了解。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 收集 2016 年 1 月至 2017 年 12 月我科住院治疗的患者共 30 例,男 17 例,女 13 例,年龄 21~66 岁,平均年龄( $42.5 \pm 12.7$ )岁,病史 1~6 年,平均 2 年。选择符合条件的患者,在鼻内镜手术中留存切除的正常鼻窦黏膜组织,尽量避免吸割器吸割、避免双极电凝烧灼,以防损伤正常黏膜,采取组织钳钳取、复方利多卡因棉片压迫止血的方式,留取正常鼻窦黏膜组织。其中行上颌窦黏膜囊肿切除术 15 例(获取正常上

颌窦黏膜标本 15 份),蝶窦黏膜囊肿切除术 11 例(经筛窦入路中切除的正常前组筛窦、后组筛窦、蝶窦黏膜标本各 11 份),经蝶窦视神经减压术 4 例(术中切除的正常前组筛窦、后组筛窦、蝶窦黏膜标本各 4 份)。所有标本均从接受内镜鼻窦手术的患者中仔细摘除,共计 60 份(其中上颌窦、前组筛窦、后组筛窦、蝶窦黏膜标本各 15 份),进行组织病理学分析。筛选标准:①既往无鼻腔手术史,未进行过鼻腔微波、激光等有创治疗;②鼻内镜和鼻窦 CT 检查无结构性鼻炎,如鼻中隔偏曲、气化中鼻甲或者鼻腔缩窄等;③未合并慢性鼻炎、慢性鼻窦炎;④过敏原皮肤点刺试验均阴性,鼻分泌物嗜酸细胞涂片、血清总 IgE 均未见异常;⑤最近 1 周无抗生素使用史;⑥所有病例最终经手术明确诊断。本研究经医院伦理委员会批准(批准号:2018NZGKJ-071),所有参与者均签署书面知情同意书。

**1.2 方法** 取得新鲜鼻窦黏膜后,立即投入 10%甲醛中进行固定。把固定好的组织用乙醇脱水,经二甲苯透明后,再浸入已融化的石蜡中浸透、包埋。切片机切成  $5 \sim 10 \mu\text{m}$  的薄片,贴于载玻片上,脱蜡后行 HE 染色。切片经脱水、透明后,于切片上滴加中性树胶和盖片进行封固后,贴标签备用,观察黏膜的上皮层及固有层组织结构。用图像分析仪(奥林巴斯 SP 500)评估黏膜上皮层厚度、基底膜厚度和黏膜固有层内腺体面积分数(area fraction, AF)百分比。

**1.3 统计学分析** 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析,经检验数据符合正态分布,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间均值比较采用单因素方差分析,2 组间均值比较采用 LSD 法。以  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

在所检测的共计 60 份鼻窦黏膜标本中,HE 染色光镜下观察到,鼻窦黏膜由一层假复层纤毛柱状上皮覆盖,中间夹杂着杯状细胞,基底膜区(basement membrane zone, BMZ)将上皮层与固有层

分隔开来,固有层由疏松结缔组织和寄居上皮表层的淋巴细胞及其他炎性细胞,如浆细胞、巨噬细胞等组成,小岛状的浆液腺、黏液腺被结缔组织细丝分离开来,见图 1。上颌窦黏膜上皮层厚度、基底膜厚度、浆液腺 AF 和黏液腺 AF 均高于后组筛窦、蝶窦 ( $P<0.05$ );上颌窦仅上皮层厚度高于前组筛窦 ( $P<0.05$ ),其余各项与前组筛窦比较差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ );前组筛窦上皮层厚度、基底膜厚度和黏液腺 AF 均高于后组筛窦、蝶窦 ( $P<0.05$ ),浆液腺 AF 与后组筛窦比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ),浆液腺 AF 与蝶窦差异有统计学意义 ( $P<0.05$ );后组筛窦与蝶窦黏膜形态学指标比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表 1。

表 1 正常前后组鼻窦黏膜形态学指标的比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

鼻窦	n	上皮层厚度( $\mu\text{m}$ )	基底膜厚度( $\mu\text{m}$ )	浆液腺面积分数(%)	黏液腺面积分数(%)
上颌窦	15	14.58 $\pm$ 0.94 <sup>*#<math>\Delta</math></sup>	2.07 $\pm$ 0.39 <sup>#<math>\Delta</math></sup>	24.78 $\pm$ 5.87 <sup>#<math>\Delta</math></sup>	18.50 $\pm$ 1.41 <sup>#<math>\Delta</math></sup>
前组筛窦	15	13.72 $\pm$ 1.18 <sup>*<math>\Delta</math></sup>	2.10 $\pm$ 0.42 <sup>*<math>\Delta</math></sup>	23.01 $\pm$ 5.82 <sup><math>\Delta</math></sup>	18.81 $\pm$ 1.08 <sup>*<math>\Delta</math></sup>
后组筛窦	15	12.76 $\pm$ 1.19	1.57 $\pm$ 0.42	20.05 $\pm$ 1.89	10.39 $\pm$ 0.68
蝶窦	15	12.92 $\pm$ 1.21	1.71 $\pm$ 0.47	19.74 $\pm$ 1.92	10.55 $\pm$ 1.08

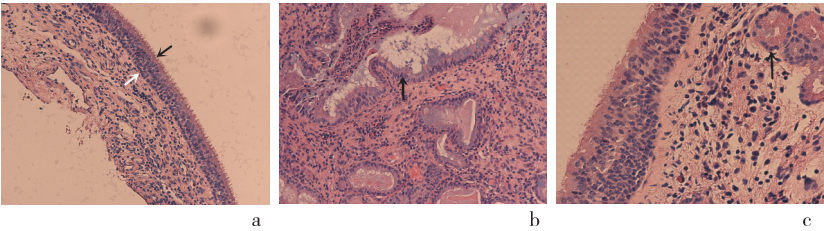
与前组筛窦黏膜比较, \*  $P<0.05$ ; 与后组筛窦黏膜比较, #  $P<0.05$ ; 与蝶窦黏膜比较,  $\Delta$   $P<0.05$ ; 与后组筛窦黏膜比较,  $\star$   $P<0.05$ ; 与蝶窦黏膜比较,  $\blacktriangle$   $P<0.05$

3 讨 论

鼻窦作为重要的鼻腔结构,虽然黏膜的覆盖是延续性的,但各鼻窦所处的微环境可能并不相同,共生细菌可能对正常的鼻窦解剖和黏膜免疫的发展有重要影响,就像在肠道中一样<sup>[10]</sup>。本研究结果显示,常规病理(HE 染色)观察到前组鼻窦和后组鼻窦均为假复层纤毛柱状上皮,结构组成基本相同,均有三种类型的细胞,分别为纤毛柱状细胞、杯状细胞和无纤毛柱状细胞。上颌窦所测上皮层厚度和基底膜厚度与后组鼻窦有差异;而前组筛窦与后组鼻窦差异不及上颌窦与后组鼻窦明显;而上颌

窦在上皮层厚度与前组筛窦差异也有统计学意义。首先,气流影响鼻腔上皮细胞的正常分化<sup>[11]</sup>,导致上皮中各种细胞的数量存在差异,上皮层厚度发生变化。其次,杯状细胞是呼吸道产生粘液物质的细胞,纤毛柱状上皮细胞在黏液纤毛清除和局部黏膜免疫系统中发挥着重要的作用。再次,前后组鼻窦的形状及所处的位置不同,后组鼻窦的黏膜相对隐蔽,决定了前组鼻窦所受鼻腔连续气流的冲击要远远多于后组鼻窦,使其黏膜上皮受损概率大为增加,会受到不同程度的创伤,引起上皮细胞数量增多。除了气流因素,鼻窦黏膜也受黏液引流的影响,黏液含有微生物等各种刺激因子,通过各个窦口引流至鼻腔,前后组鼻窦的引流通道也可能反过来影响正常黏膜的组织形态。作为外界环境与气道接触的严密屏障,黏膜上皮细胞是外界刺激所致损伤的首要靶细胞。研究显示上皮细胞既是炎症反应的靶细胞,又是效应器<sup>[12]</sup>。这些不同因素可能构成了前后组鼻窦黏膜组织学结构的细微差异,并可能对窦腔黏膜超微结构产生影响。

慢性鼻窦炎是鼻科常见病,其炎症过程中鼻黏膜的确切病理变化尚不十分清楚。由于鼻黏膜长期与外界相通,内有大量炎性细胞浸润,故很难界定鼻黏膜的正常与否。即使在正常人群中,也可观察到许多组织形态学改变,正常鼻黏膜中含有大量炎症细胞,尽管这些细胞的作用尚不清楚。Bradding 等<sup>[13]</sup>观察到正常人鼻黏膜上皮中罕见的肥大细胞和未激活的嗜酸性粒细胞。虽然腺体肥大是慢性鼻窦炎的一种重要的组织学异常,但对鼻窦炎黏膜下腺体密度的研究较少。本研究观察到,前组鼻窦的黏液腺和浆液腺 AF 均较后组高,这也可能与前组鼻窦固有层腺体丰富有关。Gencer 等<sup>[14]</sup>发现上颌窦体积更大时,上颌窦炎的发病几率显著增加。正常下鼻甲内外侧黏膜下腺体的 AF 有显著性差异<sup>[15]</sup>。



a:黑色箭头示细胞排列整齐的上皮层,白色箭头示分隔上皮层和固有层的基膜(HE  $\times 200$ );b:箭头示固有层可见黏液腺(HE  $\times 200$ );c:箭头示固有层腺体可见浆液腺(HE  $\times 400$ )

图 1 鼻窦黏膜组织上皮层及固有层组织结构



随着最新发现的多样性,显示不同鼻窦黏膜层之间的差异,很可能是由它们的位置、大小、组成和功能决定的。上颌窦是位于鼻腔外侧壁的较大结构,其黏膜下浆液腺、黏液腺较丰富,这可能跟其有助于引流和通气有关。鼻窦黏膜下含有丰富的杯状细胞、黏液腺和浆液腺,杯状细胞是呼吸道产生粘液的细胞,在黏膜纤毛清除和局部黏膜免疫系统中起着重要作用<sup>[16]</sup>。

在正常情况下,固有层的基膜厚度在前组鼻窦比后组鼻窦明显增大,上皮的厚度差别更明显。与黏膜的其他特征一样,虽然这些差异的确切原因尚不清楚,但有许多因素可以影响鼻黏膜的组织学,如空气的冲击、黏液排泄、氧分压、PM<sub>2.5</sub>、甚至一氧化氮的浓度等<sup>[17-18]</sup>。我们推测,这些差异主要由于前组鼻窦所处的解剖结构差异所造成的,也可能进而导致前组鼻窦炎的发病率高于后组鼻窦炎。

本研究结果表明,正常的上颌窦、前组筛窦、后组筛窦、蝶窦黏膜基本结构相同,但前后组鼻窦黏膜之间存在着一定的组织学差异,上颌窦与后组鼻窦的组织学差异更为显著。对正常成人鼻窦黏膜的组织形态学研究可能有助于我们理解解剖学因素、刺激因子与黏膜组织反应的关系,为进一步了解不同鼻窦炎的发病机理提供了组织病理学依据。

#### [参考文献]

- [1] 王德辉,王德云,于华鹏,等.欧洲鼻腔鼻窦解剖术语意见书(一)[J].中国耳鼻喉科杂志,2017,17(2):110-112.
- [2] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组.中华耳鼻咽喉头颈外科学会鼻科学组.慢性鼻-鼻窦炎诊断和治疗指南(2012年,昆明)[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2013,48(2):92-94.
- [3] Rudmik L, Soler ZM. Medical Therapies for Adult Chronic Sinusitis: A Systematic Review[J]. JAMA, 2015, 314(9):926.
- [4] Rix I, Håkansson K, Larsen CG, et al. Management of chronic rhinosinusitis with nasal polyps and coexisting asthma: A systematic review[J]. Am J Rhinol Allergy, 2015, 29(3):193-201.
- [5] Adnane C, Adouly T, Zouak A, et al. Quality of life outcomes after functional endoscopic sinus surgery for nasal polyposis[J]. Am J Otolaryngol, 2015, 36(1):47-51.
- [6] 钱旭东,周锦川,邵先安,等. IL-32 在变应性鼻炎及慢性鼻-

鼻窦炎鼻黏膜组织中的表达[J]. 东南国防医药, 2018, 20(2): 189-191.

- [7] Tan BK, Peters AT, Schleimer RP, et al. Pathogenic and protective roles of B cells and antibodies in patients with chronic rhinosinusitis [J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 141 ( 5 ): 1553-1560.
- [8] Kim DK, Wi YC, Shin SJ, et al. Bacterial Ball as an Unusual Finding in Patients With Chronic Rhinosinusitis [J]. Clin Exp Otorhinolaryngol, 2018, 11(1):40-45.
- [9] 王天友,王志颐,江满杰,等.鼻腔鼻窦疾病治疗后中学生血液红细胞和记忆商的变化[J].医学研究生学报,2011,24(10):42-44.
- [10] Jain R, Waldvogel-Thurlo S, Darveau R, et al. Differences in the paranasal sinuses between germ-free and pathogen-free mice [J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2016, 6(6):631-637.
- [11] Sorensen HB, Larsen PL, Tos M. The influence of air current on goblet cell density in the mucosa of the normal unci-nate process in the nasal cavity [J]. Rhinology, 2006, 44(3): 188-192.
- [12] Tieu DD, Kern RC, Schleimer RP. Alterations in epithelial barrier function and host defense responses in chronic rhinosinusitis [J]. J Allergy Clin Immunol, 2009, 124(1):37-42.
- [13] Bradding P, Feather IH, Wilson S, et al. Immunolocalization of cytokines in the nasal mucosa of normal and perennial rhinitic subjects. The mast cell as a source of IL-4, IL-5, and IL-6 in human allergic mucosal inflammation [J]. J Immunol, 1993, 151(7):3853-3865.
- [14] Gencer Z K, Özkırış M, Okur A, et al. The effect of nasal septal deviation on maxillary sinus volumes and development of maxillary sinusitis [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2013, 270(12):3069-3073.
- [15] Berger G, Balum-Azim M, Ophir D. The normal inferior turbinate: histomorphometric analysis and clinical implications [J]. Laryngoscope, 2003, 113(7):1192-1198.
- [16] Boon M, Wallmeier J, Ma L, et al. MCIDAS mutations result in a mucociliary clearance disorder with reduced generation of multiple motile cilia [J]. Nat Commun, 2014, 22(5):4418.
- [17] Fordham MT, Mulligan JK, Casey SE, et al. Reactive oxygen species in chronic rhinosinusitis and secondhand smoke exposure [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2013, 149(4):633-638.
- [18] 刘小凯,魏永杰,张保荣,等.高浓度大气 PM<sub>2.5</sub> 混悬液对大鼠鼻黏膜及上颌窦黏膜影响研究[J].口腔颌面修复学杂志, 2017, 18(3):168-172.

(收稿日期:2018-04-11; 修回日期:2018-05-14)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:朱一起)