孟德尔随机化

DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003393

鼻部疾病与COPD的因果关联：两样本孟德尔随机化分析

丁焕章[1]，王　卉[1]，吴　迪[1]，马　啸[2]，张　璐[3]，高雅婷[4]，郑莉莉[4]，李泽庚[5]

（1. 安徽中医药大学中医学院，合肥　230038；2.安徽中医药大学第一附属医院呼吸内科，合肥　230031；
3. 安徽省中医药科学院中医呼吸病防治研究所，合肥　230031；4.安徽中医药大学新安医学教育部重点实验室，合肥　230038；
5. 安徽中医药大学中医药防治肺系重大疾病应用转化安徽省重点实验室，合肥　230031）

【摘　要】目的：探讨鼻部疾病与慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）之间的因果关系，从而深化对中医理论“鼻为肺之官”的认识。**方法：**本研究基于全基因组关联研究（genome-wide association studies，GWAS）的汇总统计数据，利用两样本孟德尔随机化（Mendelian randomization，MR）方法，将遗传因素作为工具变量，分析过敏性鼻炎、急性鼻窦炎、慢性鼻窦炎、鼻息肉与COPD之间的因果关系。**结果：**研究结果显示，在排除多效性和异质性因素后，遗传因素决定的慢性鼻窦炎与COPD的风险增加有关（IVW：P=0.008 6）；遗传因素决定的鼻息肉与COPD的风险增加显著相关（IVW：P=0.003 2）。未发现过敏性鼻炎、急性鼻窦炎与COPD的关联。**结论：**慢性鼻窦炎、鼻息肉与COPD的患病风险增加有关，但仍需要进行高级别的随机对照试验研究进一步进行验证。

【关键词】慢性阻塞性肺疾病；鼻窦炎；鼻息肉；鼻为肺之官；孟德尔随机化分析；中医

【中图分类号】R322.3　　**【文献标志码】**A　　**【收稿日期】**2023-09-18

Causality between nasal diseases and COPD: a two-sample Mendelian randomization analysis

Ding Huanzhang[1], Wang Hui[1], Wu Di[1], Ma Xiao[2], Zhang Lu[3], Gao Yating[4], Zheng Lili[4], Li Zegeng[5]

(1. School of Traditional Chinese Medicine, Anhui University of Chinese Medicine; 2. Department of Respiratory Medicine, The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine; 3. Institute of Respiratory Diseases, Anhui Academy of Chinese Medicine; 4. Xin 'an Key Laboratory of Medical Science, Ministry of Education, Anhui University of Chinese Medicine; 5. Key Laboratory of Application and Transformation of Traditional Chinese Medicine in Prevention and Treatment of Major Pulmonary Diseases, Anhui University of Chinese Medicin)

【Abstract】*Objective*: To investigate the causality between nasal diseases and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and to enhance understanding of the traditional Chinese medicine theory—the nose is the portal to the lungs. ***Methods*:** This study was based on pooled statistical data from genome-wide association studies (GWAS). A two-sample Mendelian randomization (MR) method was used to investigate the causality between allergic rhinitis/acute sinusitis/chronic sinusitis/nasal polyps and COPD, using genetic factors as instrumental variables. ***Results*:** The study revealed that genetic factors-dependent chronic sinusitis was significantly correlated with an increased risk of COPD after excluding the pleiotropy and heterogeneity (IVW: P=0.008 6). Genetic factors-dependent nasal polyps were significantly correlated with an elevated risk of COPD (IVW: P=0.003 2). No associations were found between allergic rhinitis/acute sinusitis and COPD. ***Conclusion*:** Chronic sinusitis and nasal polyps are correlated with an increased risk of COPD. Nonetheless, high-level randomized controlled trials are imperative to validate these findings.

【Key words】chronic obstructive pulmonary disease; sinusitis; nasal polyp; the nose is the portal to the lungs; Mendelian randomization analysis; traditional Chinese medicine

作者介绍：丁焕章，Email：598620653@qq.com，研究方向：中医药防治呼吸病研究方向。

通信作者：李泽庚，Email：ahzyfb@sina.com。

基金项目：国家自然科学基金区域创新发展联合基金重点支持资助项目（编号：U20A20398）；安徽省科技厅临床医学研究转化专项资助项目（编号：202204295107020045）。

优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20231227.1634.028（2023-12-29）

慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）被广泛认为是全球范围内的重要致死疾病之一，通常与长期吸烟、暴露于有害气体和遗传等因素相关[1-2]。然而，COPD的异质性以及其复杂的致病机制一直困扰着医学研究领域[3]。本研究旨在揭示与COPD发病相关的鼻部疾病，特别强调中医经典中的“鼻为肺之官”理念，该理念强调鼻部在防御外部有害因素方面的重要作用，认为鼻部与肺部之间存在密切的生理病理联系。现代医学中的“联合气道疾病”假说也强调了上呼吸道和下呼吸道疾病之间的密切联系[4-6]，与“鼻为肺之官”理念相契合。临床观察发现，COPD患者通常伴有鼻窦症状[7-9]，并有前瞻性研究显示，慢性鼻窦炎可能是引起COPD急性加重的独立危险因素[10]。尽管这些理念和证据表明鼻部疾病可能与COPD有关，但它们之间的因果关系仍不清楚。

传统的观察性研究常受到残余混杂效应和反向因果关系的影响，因此在揭示因果关系方面存在偏差。孟德尔随机化（Mendelian randomization，MR）是一种工具变量（instrumental variable，IV）分析方法，它利用遗传变异作为工具变量来检测和量化因果关系[11]。由于MR方法具有克服潜在混杂和反向因果关系的优势，近年来它在解析疾病因果关系中得到广泛应用。本研究采用两样本MR方法，分别探究过敏性鼻炎、急性鼻窦炎、慢性鼻窦炎和鼻息肉与COPD之间的潜在因果关系。这将为COPD的病因学研究提供有力的支持，同时为该疾病的预防和治疗提供科学依据。此外，本研究也期望通过这项研究更深刻地理解中医的“鼻为肺之官”理念。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究利用两样本MR随机化研究分别评估过敏性鼻炎、急性鼻窦炎、慢性鼻窦炎、鼻息肉与COPD风险之间的因果联系。研究严格按照孟德尔随机研究的报告指南进行。所有研究均根据《赫尔辛基宣言》进行，并得到相应机构伦理委员会的批准，因此不需要额外的伦理批准。

1.2 数据来源

过敏性鼻炎、急性鼻窦炎、慢性鼻窦炎、鼻息肉、COPD的遗传工具变量从FinnGen数据库（https://www.finngen.fi/）或Borges CM等全基因组研究（https://gwas.mrcieu.ac.uk/）获得，研究数据集中的受试者均以欧洲血统为主。暴露因素数据集使用国际疾病分类（international statistical classification of diseases and related health problems，ICD）标准（https://www.cdc.gov/nchs/icd/）进行患者筛选。在过敏性鼻炎研究中，试验组包括7 308例患者，对照组包括167 849例患者。试验组的纳入标准是ICD-10编码J30，排除合并哮喘（J45.0）或未明确分类鼻炎（J31.0）的患者。对照组排除患有上呼吸道疾病（ICD编码J30-J39）的患者。急性鼻窦炎研究中，试验组有10 916例患者，对照组有182 945例患者。试验组纳入标准为ICD-10编码J01，排除慢性鼻窦炎患者（J32）。对照组排除患有上呼吸道疾病的患者。慢性鼻窦炎研究中，试验组有8 524例患者，对照组167 849名患者。试验组纳入标准为ICD-10编码J32，排除急性鼻窦炎患者（J01）。对照组排除患有上呼吸道疾病的患者。鼻息肉研究中，试验组有3 236例患者，对照组167 849例患者。试验组纳入标准为ICD-10编码J33，排除腺瘤性息肉病变（D14.0）患者。对照组排除患有上呼吸道疾病的患者，见表1。

1.3 工具变量的选择

工具变量的选择需要符合3个假设，包括：遗传变异与暴露因素相关，与混杂因素无关，并与结局因素无直接关联，见图1。结合各组GWAS汇总数据设定与暴露因素鼻息肉相关的候选单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphism，SNP）筛选条件为$P<5\times10^{-8}$；慢性鼻窦炎等因素SNP筛选$P<5\times10^{-7}$。连锁不平衡（linkage disequilibrium，LD）筛选阈值均设定为$r^2<0.001$和距离>10 Mb，从而确保获得独立的SNP位点[12]。通过计算和筛选出F统计量大于10的SNP，排除可能产生弱工具偏倚影响的SNP[13]。

表1 孟德尔随机化研究中的数据汇总信息

暴露与结局因素	数据集ID	数据库	试验组（n）	对照组（n）	SNP	人群
过敏性鼻炎	finn-b-J10_VASOALLERRHIN	finngen	7 308	167 849	16 380 281	
急性鼻窦炎	finn-b-J10_SINUSITIS	finngen	10 916	182 945	21 007 292	
慢性鼻窦炎	finn-b-J10_CHRONSINUSITIS	finngen	8 524	167 849	16 380 288	欧洲人
鼻息肉	finn-b-J10_NASALPOLYP	finngen	3 236	167 849	16 380 270	
COPD	ukb-b-13447	UK biobank	1 605	461 328	9 851 867	

注：第2列为全基因组关联研究中数据来源ID，第3列为来源数据库，第4列、第5列分别为数据集纳入样本量大小，第6列为数据集的单核苷酸多态性数量，第7列为数据研究人群

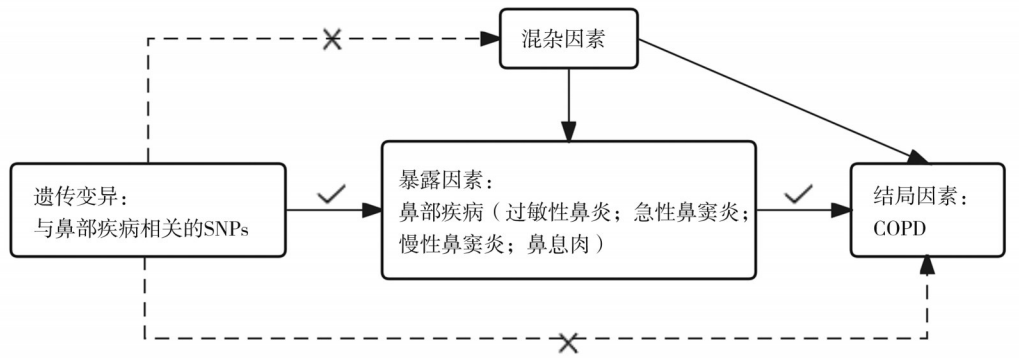


图1 双样本MR研究的MR假设

1.4 MR分析

本研究通过“TwoSample MR”包（R软件4.1.2版）进行实验分析[14]。逆方差加权法（inverse variance weighted，IVW）作为评价过敏性鼻炎、急性鼻窦炎、慢性鼻窦炎、鼻息肉对COPD因果关系的主要指标。此外，采用加权模式（weighted mode，WM）、加权中位数法（weighted median，WME）、简单模式（simple mode，SM）和MR-Egger回归方法进行效应值估计。通过MR异质性检验（mr_heterogeneity），MR多效性残差和异质性检测（MR pleiotropy residual sum and outlier，MR-PRESSO），以及MR-Egger回归（用于水平多效性检验）对研究数据进行检验，从而确保MR分析结果的可靠性和稳健性，并检测和纠正潜在的离群值[15-16]。为了更全面地理解每个SNP与结局之间的关系，使用MR_singlesnp函数获取每个SNP的单独效应值。此外，通过MR_leaveoneout函数进行留一法分析，逐个剔除SNP并评估其对结果的影响。

2 结 果

2.1 敏感性分析

敏感性分析和异常值的具体结果，见表2。水平多效性检验MR-Egger截距结果表明，各组没有定向水平多效性的统计证据（P>0.05）。异质性检验结果表明，急性鼻窦炎、慢性鼻窦炎和鼻息肉的异质性较小（P>0.05），而过敏性鼻炎则呈现出异质性（P<0.05）。MR-PRESSO检验的结果显示，过敏性鼻炎、急性鼻窦炎、慢性鼻窦炎和鼻息肉没有明显的异常值或异质性，这增强了研究结果的可信度和稳定性。留一法结果如图2A~D所示，进一步证明了结果的可靠性。

2.2 MR分析

IVW法结果显示，基因决定的慢性鼻窦炎、鼻息肉与COPD之间均具有显著的正向因果关系（P=0.008 6，P=0.003 2）。此外，MR-Egger、WME、WM和SM的结果与IVW在效应方向上保持了一致，见表3、图2E、F。基因决定的过敏性鼻炎、急性鼻窦炎与COPD风险无明显因果关系（P=0.180 5，P=0.174 5），见表3、图2G、H。

3 讨 论

COPD以慢性气道炎症为特征。临床研究观察发现，COPD患者通常伴有鼻窦症状，发病率33%~88%[7-8]。另有研究对COPD患者进行鼻窦CT检查，发现约64.44%的COPD患者的窦腔有相应改变[9]。本研究显示，遗传预测的慢性鼻窦炎、鼻息肉可能与COPD风险增加存在因果关系（IVW：P<0.05）。在MR分析中，尽管MR-Egger、WME、WM和SM未达到统计学差异，但它们的结果方向与IVW一致。这表明尽管这些方法有样本大小或模型设置上的限制，但它们仍然支持相同的因果关系方向。这有助于加强研究结论的可靠性。此外，敏感性分析通过参数调整或特殊样本排除，进一步验证了研究的

表2 MR研究的敏感性分析

暴露因素	结局因素	nIVs	水平多效性检验	异质性检验		MR-PRESSO检验
			MR-Egger（P）	MR-Egger Q（P）	IVW Q（P）	RSSobs（P）
过敏性鼻炎	COPD	7	-0.000 2（0.681 6）	12.906 8（0.024 2）	13.395 5（0.037 1）	17.498 2（0.057 2）
急性鼻窦炎		5	-8.89e-05（0.917 2）	4.369 2（0.224 2）	4.387 8（0.356 1）	6.548 9（0.413 5）
慢性鼻窦炎		5	-0.000 2（0.650 8）	1.381 2（0.709 9）	1.632 2（0.802 9）	2.467 7（0.824 0）
鼻息肉		7	3.25e-05（0.843 4）	5.497 7（0.358 1）	5.545 3（0.475 9）	7.618 6（0.524 6）

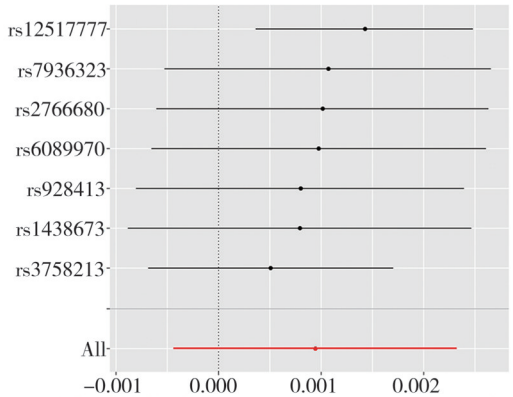
注：nIVs为最终纳入的工具变量数量

表3 鼻部疾病与COPD的MR分析结果

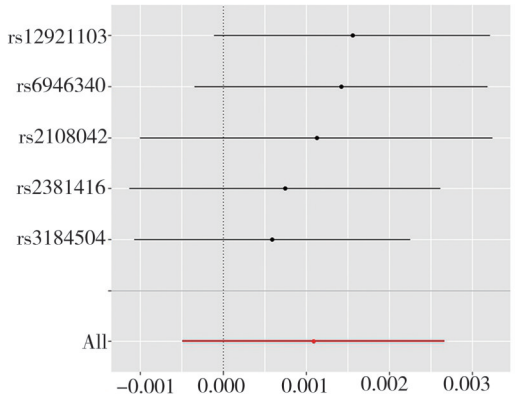
暴露因素	结局因素	分析方法	b值	Se值	*P*值
过敏性鼻炎	COPD	IVW	0.000 9	0.000 7	0.180 5
		MR-Egger	0.003 6	0.006 2	0.585 4
		WME	0.000 8	0.000 6	0.189 2
		WM	0.001 0	0.000 8	0.280 6
		SM	0.000 8	0.000 9	0.403 8
急性鼻窦炎		IVW	0.001 1	0.000 8	0.174 5
		MR-Egger	0.002 3	0.010 5	0.842 3
		WME	0.001 0	0.001 1	0.336 7
		WM	0.000 9	0.001 4	0.551 6
		SM	−0.000 1	0.001 5	0.944 5
慢性鼻窦炎		IVW	0.001 3	0.000 5	0.008 6
		MR-Egger	0.003 1	0.003 6	0.452 1
		WME	0.001 3	0.000 6	0.025 2
		WM	0.001 6	0.000 8	0.121 2
		SM	0.000 7	0.000 8	0.440 3
鼻息肉		IVW	0.000 6	0.000 2	0.003 2
		MR-Egger	0.000 5	0.000 7	0.499 9
		WME	0.000 5	0.000 2	0.078 1
		WM	0.000 3	0.000 3	0.302 4
		SM	0.000 2	0.000 5	0.635 9

可靠性。这种综合分析方法进一步支持了慢性鼻窦炎、鼻息肉与COPD之间存在因果关系的结果。

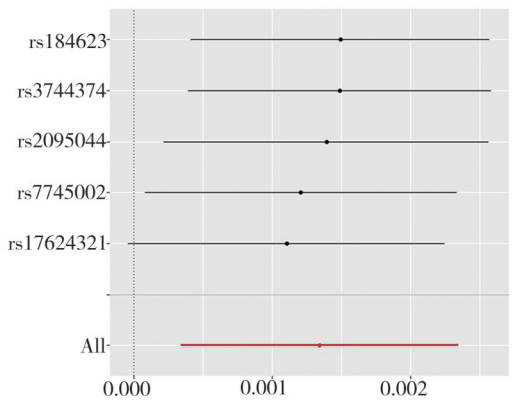
慢性鼻窦炎是1种常见的上呼吸道炎症性疾病，常伴随流涕、鼻塞、嗅觉障碍和头痛等症状[17]。慢性鼻窦炎通常分为2个亚型：不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎和伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎。鼻息肉是一种由鼻黏膜发炎引起的良性肿块，通常起源于筛窦[18-19]。鼻息肉的形成原因尚未完全明确，但通常与慢性鼻窦炎相关[20-21]，可能还涉及遗传因素、解剖变化、感染以及过敏性鼻炎等多种因素[22]。本研究揭示了慢性鼻窦炎和鼻息肉的遗传预测与COPD风险增加之间存在直接的因果关系。这一关联可以通过多种假设来解释。首先，慢性鼻窦炎和伴随的鼻息肉引发了鼻腔和鼻窦的持续炎症，从而导致系统性免疫反应，包括炎症介质的释放。这些炎症介质可能通过多种途径影响下呼吸道，从而进一步促进COPD的发展。慢性鼻窦炎伴鼻息肉通常以2型炎症为特征，表现为白细胞介素-5和白细胞介素-13等炎症因子水平的升高以及嗜酸性粒细胞的增多[23]。在亚洲人群中，慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉可能以混合型1型或3型炎症为特征，表现为中性粒细胞炎症浸润[24]。研究发现与没有患有慢性鼻窦炎的COPD患者相比，合并慢性鼻窦炎的COPD患者痰液中嗜酸性粒细胞的比例以及白细胞介素-6、白细胞介素-8和基质金属蛋白酶9的水平明显增加[25]。另有研究表明，COPD稳定期患者鼻腔分泌物中白细胞介素-8的水平上升，并且与痰液中的白细胞介素-8水平密切相关[26]。慢性鼻窦炎伴鼻息肉引发的系统性炎症反应可能在COPD慢性炎症过程中发挥重要作用。其次，慢性鼻窦炎和鼻息肉可能通过对呼吸道感染和COPD急性恶化的影响，干预疾病进程。研究发现，鼻窦炎是导致上呼吸道反复感染的常见病因[27]。临床研究表明COPD患者中，合并慢性鼻窦炎与急性恶化次数以及急性恶化期间CAT评分之间存在显著相关性[28]。急性恶化事件在COPD疾病历程中占据核心地位，通常与上呼吸道感染密切相关，严重影响着疾病的发展进程和预后[29]。研究已证实鼻窦炎患者鼻咽微生物群的多样性明显降低[30]，而鼻咽部菌群的失衡被证明与呼吸道感染的频发明显相关[31-32]。鼻窦是下呼吸道感染的潜在细菌储存库[33-34]。鼻后滴漏现象使鼻腔内的脓性分泌物回流至气管并吸入肺部，这可能是



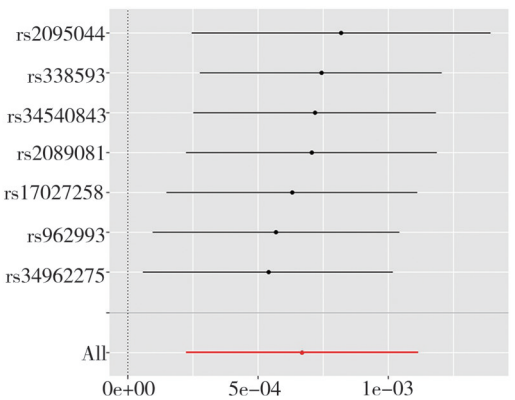
A. 过敏性鼻炎留一法图



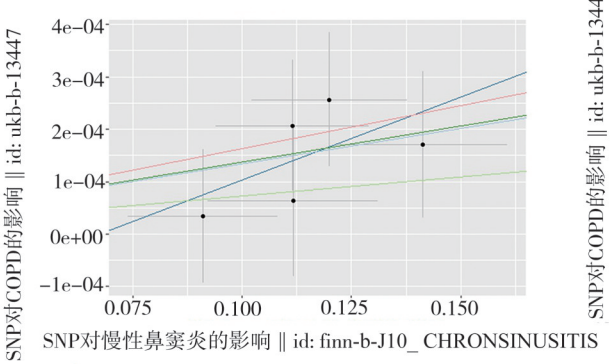
B. 急性鼻窦炎留一法图



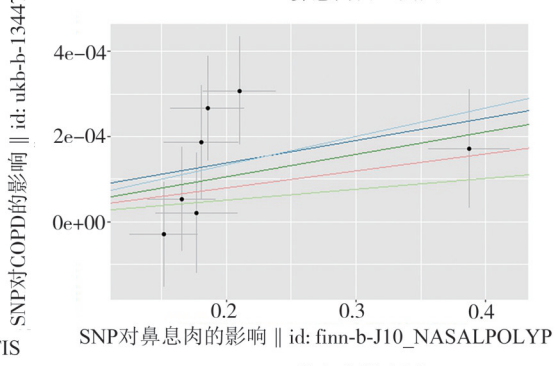
C. 慢性鼻窦炎留一法图



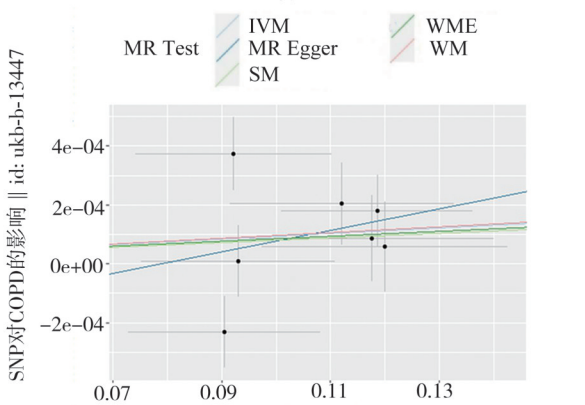
D. 鼻息肉留一法图



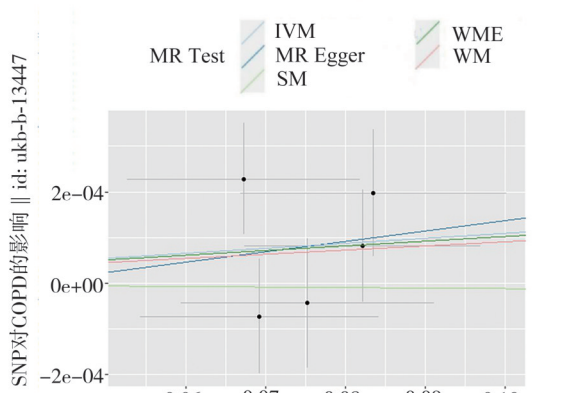
E. 慢性鼻窦炎散点图



F. 鼻息肉散点图



G. 过敏性鼻炎散点图



H. 急性鼻窦炎散点图

图 2　鼻部疾病对 COPD 风险的散点图和留一法图

慢性鼻窦炎和鼻息肉引发下呼吸道感染的重要机制之一。进一步研究慢性鼻窦炎和鼻息肉与COPD之间的关联的详细机制有望为未来的COPD预防和治疗提供新的策略。

中医传统认为，外邪反复侵袭是COPD肺气亏虚的主要病因病机之一[35]，鼻部与肺之间存在紧密的联系。古籍《灵枢五阅五使》记载："鼻者，肺之官也"。这一理念反映了鼻部在维护呼吸道通畅和抵御外部有害因素方面的关键作用。现代医学也强调了上呼吸道和下呼吸道疾病之间的联系，提出了"联合气道疾病"的假说[4]。这些观点一致地强调鼻部下呼吸系统的重要性。然而，鼻部疾病与COPD之间的因果关系一直未明。使用MR方法，证明了遗传预测的慢性鼻窦炎和鼻息肉与COPD存在因果关系。这一发现支持了中医观点，即鼻的正常通气和防御功能，可影响下呼吸道通气功能稳定，减少肺部受损和反复感染的风险，有望减少COPD的发病风险[36]。因此，加强对慢性鼻窦炎和鼻息肉患者进行早期COPD肺功能筛查，并为合并鼻窦疾病的COPD患者提供个体化的诊疗，可能对改善COPD疾病进程具有关键意义。此外，研究还强调了MR方法在验证因果关系方面的重要性。这种方法不仅为提供了新的研究视角，还为中医药理论的现代化阐释提供了科学支持。

本研究也存在一些限制。首先，鼻息肉常继发于慢性鼻窦炎或过敏性鼻炎等疾病。然而，数据集未对合并患有鼻息肉的病患进行具体鼻窦疾病类型的区分。虽然选取了多种鼻腔疾病作为潜在暴露因素，但这仍可能影响对研究结果的分析。其次，尽管采用MR方法来控制混杂因素，但鉴于疾病机制的复杂性，仍无法排除所有潜在的干扰因素。因此，为确保结果的科学可靠性，有必要展开进一步的临床和实验研究进行验证。最后，本研究主要针对欧洲人群，由于基因和生活方式的差异，所以在非欧洲人群中的适用性尚待进一步验证。

综上所述，本研究通过MR方法，证明了遗传决定的慢性鼻窦炎、鼻息肉是COPD发病的潜在风险因素。以此为切入点，更加深入地理解了中医理论中"鼻为肺之官"的含义，并为COPD的防治提供了新的思路。这不仅有助于拓展中医在现代医学中的应用，还为深入研究上呼吸道疾病与下呼吸道疾病之间的关系提供了理论支持。

参 考 文 献

[1] Christenson SA, Smith BM, Bafadhel M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease[J]. Lancet, 2022, 399(10342): 2227-2242.

[2] Postma DS, Bush A, van den Berge M. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Lancet, 2015, 385(9971): 899-909.

[3] Rodrigues SO, Cunha CMCD, Soares GMV, et al. Mechanisms, pathophysiology and currently proposed treatments of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Pharmaceuticals, 2021, 14(10): 979.

[4] Passalacqua G, Ciprandi G, Canonica GW. The nose-lung interaction in allergic rhinitis and asthma: united airways disease[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2001, 1(1): 7-13.

[5] Hens G, Vanaudenaerde BM, Bullens DM, et al. Sinonasal pathology in nonallergic asthma and COPD: 'united airway disease' beyond the scope of allergy[J]. Allergy, 2008, 63(3): 261-267.

[6] Leynaert B, Neukirch F, Demoly P, et al. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity[J]. J Allergy Clin Immunol, 2000, 106(5 Suppl): S201-S205.

[7] Piotrowska VM, Piotrowski WJ, Kurmanowska Z, et al. Rhinosinusitis in COPD: symptoms, mucosal changes, nasal lavage cells and eicosanoids[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2010, 5: 107-117.

[8] Caminha GP, Pizzichini E, Lubianca Neto JF, et al. Rhinosinusitis symptoms, smoking and COPD: prevalence and associations[J]. Clin Otolaryngol, 2018, 43(6): 1560-1565.

[9] Kelemence A, Abadoglu O, Gumus C, et al. The frequency of chronic rhinosinusitis/nasal polyp in COPD and its effect on the severity of COPD[J]. COPD, 2011, 8(1): 8-12.

[10] Dewan NA, Rafique S, Kanwar B, et al. Acute exacerbation of COPD: factors associated with poor treatment outcome[J]. Chest, 2000, 117(3): 662-671.

[11] Sanderson E, Glymour MM, Holmes MV, et al. Mendelian randomization[J]. Nat Rev Methods Primers, 2022, 2: 6.

[12] Cui ZY, Feng H, He BC, et al. Relationship between serum amino acid levels and bone mineral density: a Mendelian randomization study [J]. Front Endocrinol, 2021, 12: 763538.

[13] Palmer TM, Lawlor DA, Harbord RM, et al. Using multiple genetic variants as instrumental variables for modifiable risk factors[J]. Stat Methods Med Res, 2012, 21(3): 223-242.

[14] Hemani G, Zheng J, Elsworth B, et al. The MR-Base platform supports systematic causal inference across the human phenome[J]. Elife, 2018, 7: e34408.

[15] Luo P, Yuan QL, Wan XJ, et al. A two-sample Mendelian ran-

domization study of circulating lipids and deep venous thrombosis[J]. Sci Rep,2023,13(1):7432.

[16] Xu WC,Zhang FJ,Shi YZ,et al. Causal association of epigenetic aging and COVID-19 severity and susceptibility:a bidirectional Mendelian randomization study[J]. Front Med,2022,9:989950.

[17] Carter A,Dattani N,Hannan SA. Chronic rhinosinusitis[J]. BMJ,2019,364:l131.

[18] 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.

[19] Koennecke M,Klimek L,Mullol J,et al. Subtyping of polyposis nasi:phenotypes,endotypes and comorbidities[J]. Allergo J Int,2018,27(2):56-65.

[20] Hopkins C. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. N Engl J Med,2019,381(1):55-63.

[21] Caruso AA,Costigliola F,Salzano J,et al. Nasal and systemic eosinophilia associated with solid intestinal tumors,a case report and review of the literature[J]. Ann Ital Chir,2019,8:S2239253X19029608.

[22] Schleimer RP. Immunopathogenesis of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis[J]. Annu Rev Pathol,2017,12:331-357.

[23] Hulse KE,Stevens WW,Tan BK,et al. Pathogenesis of nasal polyposis[J]. Clin Exp Allergy,2015,45(2):328-346.

[24] Akdis CA,Bachert C,Cingi C,et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis:a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy,Asthma & Immunology[J]. J Allergy Clin Immunol,2013,131(6):1479-1490.

[25] Yang X,Xu YL,Jin JM,et al. Chronic rhinosinusitis is associated with higher prevalence and severity of bronchiectasis in patients with COPD[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis,2017,12:655-662.

[26] Hurst JR,Wilkinson TM,Perera WR,et al. Relationships among bacteria,upper airway,lower airway,and systemic inflammation in COPD[J]. Chest,2005,127(4):1219-1226.

[27] 钟国华. 反复呼吸道感染患者72例病因分析与治疗[J]. 中国社区医师,2015,31(14):32,34.

Zhong GH. Etiology analysis and treatment of patients with recurrent respiratory tract infections in 72 cases[J]. Chin Community Dr,2015,31(14):32,34

[28] 闫淑丽,贾 玮,李月川. 慢性鼻窦炎对慢性阻塞性肺疾病的影响[J]. 天津医药,2013,41(5):448-450.

Yan SL,Jia W,Li YC. Impact of chronic rhinosinusitis on chronic obstructive pulmonary disease[J]. Tianjin Med J,2013,41(5):448-450.

[29] Machado A,Barusso M,De Brandt J,et al. Impact of acute exacerbations of COPD on patients′ health status beyond pulmonary function:a scoping review[J]. Pulmonology,2023,29(6):518-534.

[30] Santee CA,Nagalingam NA,Faruqi AA,et al. Nasopharyngeal microbiota composition of children is related to the frequency of upper respiratory infection and acute sinusitis[J]. Microbiome,2016,4(1):34.

[31] 唐媛媛,刘 刚,王吉喆,等. 腺样体肥大儿童鼻咽部细菌培养结果分析[J]. 中国微生态学杂志,2015,27(9):1059-1061.

Tang YY,Liu G,Wang JZ,et al. Analysis of nasopharyngeal bacterial culture in children with adenoid hypertrophy[J]. Chin J Microecol,2015,27(9):1059-1061.

[32] 李若春,周何龙,张 静,等. 学龄前儿童鼻咽部菌群与上呼吸道感染和急性鼻窦炎的关系研究[J]. 现代检验医学杂志,2019,34(6):145-147.

Li RC,Zhou HL,Zhang J,et al. Relationship study between nasopharyngeal bacterial community and uupper respiratory infection and acute sinusitis in pre-school children[J]. J Mod Lab Med,2019,34(6):145-147.

[33] Aanaes K,Johansen HK,Skov M,et al. Clinical effects of sinus surgery and adjuvant therapy in cystic fibrosis patients-can chronic lung infections be postponed?[J]. Rhinology,2013,51(3):222-230.

[34] Aanæs K. Bacterial sinusitis can be a focus for initial lung colonisation and chronic lung infection in patients with cystic fibrosis[J]. J Cyst Fibros,2013,12(Suppl 2):S1-S20.

[35] 李建生. 国际中医临床实践指南 慢性阻塞性肺疾病[J]. 世界中医药,2020,15(7):1084-1092.

LI JS. International clinical practice guideline of Chinese medicine chronic obstructive pulmonary disease[J]. World Chin Med,2020,15(7):1084-1092.

[36] 刘妍彤,吕晓东,庞立健,等. 从“肺开窍于鼻”论肺系疾病易感体质[J]. 辽宁中医药大学学报,2016,18(8):72-74.

Liu YT,Lü XD,Pang LJ,et al. Discussion of special intrinsic quality of pulmonary diseases from“the lung opens into nose”[J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med,2016,18(8):72-74.

（责任编辑：周一青）