

CRSwNP 中医证型与 TFH 细胞相关因子的相关性研究

王奥维¹, 时文杰²

1. 天津中医药大学 研究生院, 天津 301617

2. 中南大学湘雅医学院附属海口医院 耳鼻咽喉头颈外科, 海南海口 570208

摘要:目的 探讨免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE)、滤泡辅助性 T 细胞 (follicular helper T cell, TFH) 相关因子白细胞介素 21 (interleukin-21, IL-21) 与慢性鼻窦炎伴鼻息肉 (chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP) 中医证型的关系变化。方法 回顾性研究行鼻内镜鼻窦手术的 58 例 CRSwNP 患者, 分为寒湿凝聚证组和湿热蕴积证组, 采集患者一般资料、血清总 IgE 以及中医四诊资料。术中收集鼻息肉组织标本, 并采用酶联免疫吸附测定法检测患者鼻息肉组织的 IgE 及 IL-21, 免疫组化法检测患者鼻息肉组织 Bcl-6 阳性表达。运用相关统计学方法, 探讨 TFH 细胞及相关因子表达与中医证型的相关性。结果 两中医证型患者的鼻息肉组织 IgE、IL-21、Bcl-6 水平差异均无统计学意义 (P 均 >0.05); 寒湿凝聚证患者鼻息肉 Bcl-6 表达与 IgE 水平呈正相关 ($r=0.491, P=0.024$), 湿热蕴积证患者鼻息肉 Bcl-6 表达与 IgE 水平未见明显相关性 ($P=0.195$); 寒湿凝聚证患者血清总 IgE 水平明显高于湿热蕴积证患者 ($P=0.013$)。结论 鼻息肉中 IgE、IL-21、Bcl-6 的表达与中医证型无关, 血清 IgE 与中医证型相关。寒湿凝聚证组 Bcl-6 对鼻息肉组织 IgE 的影响大于湿热蕴积证组。

关键词:慢性鼻窦炎; 鼻息肉; 滤泡辅助性 T 细胞; 中医证型

中图分类号: R765.4 文献标志码: A 文章编号: 1673-3770(2025)01-0054-07

引用格式:王奥维, 时文杰. CRSwNP 中医证型与 TFH 细胞相关因子的相关性研究 [J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2025, 39(1): 54-60. WANG Aowei, SHI Wenjie. Study on correlation between traditional Chinese medicine syndrome types and TFH cell related factors in CRSwNP [J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2025, 39(1): 54-60.

Study on correlation between traditional Chinese medicine syndrome types and TFH cell related factors in CRSwNP

WANG Aowei¹, SHI Wenjie²

1. Graduate School of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Department of Otorhinolaryngology & Head and Neck Surgery Affiliated Haikou Hospital of Xiangya Medical College, Central South University, Haikou 570208, Hainan, China

Abstract: Objective To explore the relationship between immunoglobulin E (IgE), follicular helper T-cell (TFH) related factor interleukin-21 (IL-21), and traditional Chinese medicine syndrome types of chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP).

Methods A retrospective study was conducted on 58 patients with CRSwNP who underwent endoscopic sinus surgery were divided into a cold dampness condensation syndrome group and a dampness heat accumulation syndrome group. General information, total serum igand traditional Chinese medicine diagnostic data were collected; collect nasal polyp tissue samples during surgery, and use enzyme-linked immunosorbent assay to detect IgE and IL-21 in the patient's nasal polyp tissue. Use immunohistochemistry to detect the positive expression of Bcl-6 in the patient's nasal polyp tissue. Using relevant statistical methods, explore the correlation between the expression of TFH cells and related factors and the types of traditional Chinese medicine syndromes. **Results** There was no statistically significant difference in the levels of IgE, IL-21, and Bcl-6 in nasal polyp tissue between the two traditional Chinese medicine syndrome types (all $P>0.05$); There is a positive correlation between Bcl-6 expression and IgE levels in nasal polyps of patients with cold dampness condensation syndrome ($r=0.491, P=0.024$), There is no correlation between IgE levels and Bcl-6 expression in nasal polyps of patients with dampness heat accumulation syndrome ($P=0.195$); The total serum IgE levels in patients with cold dampness aggregation syndrome were significantly higher than those in patients with dampness heat accumulation syndrome ($P=0.013$). **Conclusion** The expression of IgE, IL-21, and Bcl-6 in nasal polyps is not related to traditional Chinese medicine syndrome types, while serum IgE is related to traditional Chinese medicine syndrome types. In the cold dampness accumulation syndrome group, the effect of Bcl-6 on IgE in nasal polyp tissue is greater than that in the heat dampness accumulation syndrome group.

Key words: Chronic rhinosinusitis; Nasal polyps; Follicular helper T cell; Traditional Chinese medicine syndrome types

收稿日期: 2023-08-10

基金课题: 海南省卫生健康行业科研项目 (21A200438)

通信作者: 时文杰. E-mail: wjsent@sina.com

慢性鼻窦炎伴鼻息肉 (chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP) 是一种高度异质性的鼻腔与鼻窦黏膜慢性炎症性疾病^[1], 国内外 CRSwNP 患病率逐年上升^[2], 且其复发率高, 严重影响患者的生活质量。目前 CRSwNP 发病机制尚不明确, 主要认为是免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE) 水平升高的炎症过程。滤泡辅助性 T 细胞 (follicular helper T cell, TFH) 是辅助 B 细胞产生 IgE 等抗体进而导致炎症产生的主要 T 细胞亚群其定位于 B 细胞淋巴滤泡, 对于由抗体介导的体液免疫十分重要^[3-4]。在滤泡辅助性 T 细胞 (follicular helper T cell, TFH) 的生物学特性中, 趋化因子受体 5 (chemokine receptor 5, CXCR5)、CD40 配体 (CD40 Ligand, CD40L)、诱导 T 细胞性共刺激因子 (inducible T-cell co-stimulator, ICOS)、程序性死亡因子受体 1 (programmed cell death 1, PD-1)、转录因子 B 细胞淋巴瘤 6 (B cell lymphoma 6, BCL-6) 以及细胞因子白细胞介素 21 (interleukin-21, IL-21) 的表达水平显著^[5-6]。目前已有研究初步揭示 CRSwNP 的发生发展可能与 TFH 的表达相关^[7-11]。然而 TFH 相关因子的检测还未应用到临床, 与之相关的 IgE 临床检测也仅限于游离血清 IgE, 而忽略了细胞结合型 IgE。

CRSwNP 属于中医“鼻渊”“鼻痔”等范畴。中医辨证论治针对 CRSwNP 的高度异质性特点, 临床疗效显著, 并能有效抑制病情复发。有研究^[12-18]表明, 在多种炎症性疾病中, 引起疾病的相关因子会因中医证型不同而表现出差异。但在 CRSwNP 中, 引起鼻息肉的相关因子与中医证型是否具有相关性仍值得探讨。本研究旨在探讨 CRSwNP 患者的 TFH 细胞相关因子 IL-21、Bcl-6 和 IgE 表达与中医证型的相关性, 以为中医临床辨证提供循证医学依据, 提高中医诊疗的准确性, 同时为临床靶向治疗 CRSwNP 提供新思路。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2020 年 11 月至 2021 年 12 月期间于海口市人民医院耳鼻咽喉头颈外科行鼻内镜鼻窦手术的 58 例 CRSwNP 患者, 本研究得到医学伦理委员会批准 (SC20210041)。

纳入标准: ①符合《2020 版欧洲鼻窦炎和鼻息肉意见书》成人 CRSwNP 的诊断标准^[2]; ②符合中

医辨证分型属寒湿凝聚证、湿热蕴积证者; ③16~70 岁; ④签署知情同意书且依从性好。

排除标准: ①术前 1 个月内口服糖皮质激素, 7 d 内用过皮质类固醇类的鼻喷激素; ②患有后鼻孔息肉、真菌性鼻窦炎、囊性纤维化、胃食管返流或原发性纤毛不动症的患者; ③合并重度心、肝、肾等原发性疾病的患者; ④妊娠或哺乳期妇女。参照“十三五”规划教材《中医耳鼻咽喉科学》^[19] 鼻痔的辨证分型标准, 将其分组为湿热蕴积证组 (37 例) 和寒湿凝聚证组 (21 例)。寒湿凝聚证组表现为渐进性或持续性鼻塞, 鼻黏膜色淡或苍白, 鼻息肉色白透明, 嗅觉减退或丧失, 流涕清稀或白黏, 喷嚏多, 易感冒, 畏风寒。舌质淡, 苔白腻, 脉缓弱。湿热蕴积证组表现为持续性鼻塞, 鼻黏膜淡红, 息肉灰白、淡红或暗红, 嗅觉减退, 涕液黄稠。头痛头胀, 口干。舌质红, 苔黄腻, 脉滑数。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

记录患者一般情况, 包括姓名、年龄、性别、病程、诊断、病史、血清 IgE 等, 详细记录中医四诊结果。

1.2.2 免疫酶联吸附测定

取患者中鼻道约 100 mg 的鼻息肉组织, 剪碎组织并放入 2 mL 离心管中, 按 1:9 的重量体积比加入相应体积蛋白酶抑制剂混合的 PBS, 用低温组织研磨仪 (Servicebio, 中国) 进行研磨, 冰水浴超声破碎 (Misonix, 美国) 3 min, 然后用低温高速离心机 (贺默, 德国) 离心 10 min (4 °C, 5 000×g), 取上清液。

使用江莱生物的 ELISA 试剂盒检测上清液: ①冰箱中拿出试剂盒及制备好的上清液, 室温平衡 60 min 后, 从铝箔袋中取出所需板条; ②设置标准品孔、空白孔和样本孔, 每个标准品孔加不同浓度的标准品 50 μL。空白孔加样本稀释液 50 μL; 样本孔中加待测样本 50 μL; ③分别往空白孔、标准品孔和样本孔中加入 100 μL 辣根过氧化物酶标记的检测抗体, 用封板膜封住反应孔, 37 °C 恒温箱温育 60 min; ④弃去液体, 在吸水纸上轻轻拍干, 每孔加满洗涤液至 350 μL, 静置 1 min, 甩去洗涤液, 再次拍干, 如此重复洗板 5 次; ⑤每孔加入底物 A、B 各 50 μL, 37 °C 避光条件下孵育 15 min; ⑥每孔加入终止液 50 μL, 15 min 内采用 Bio-Rad 牌酶标仪 (Bio-Rad, 美国) 在 450 nm 波长处测定各孔的光密度值, 并用 Microplate Manger 6 software 分析软件, 分析出各样本孔液体浓度。

1.2.3 免疫组化

免疫组化步骤如下:①手术中取患者鼻息肉组织标本,立即置于 4%多聚甲醛(40 g 多聚甲醛溶于 800 mL PBS,60 °C~80 °C 加热,滴加 NaOH 2 mL 至澄清,冷却后加 PBS 至 1 000 mL)中固定 24 h,流水洗涤标本 10 h,然后行酒精梯度脱水,二甲苯透明 2 次,5 min/次,56 °C 温箱内浸蜡后包埋成蜡块,再用切片机(Leica,德国)做连续切片,厚度约为 5 μm;②石蜡切片常规脱蜡复水后避光浸在 3%双氧水—甲醇中 15 min,然后用 PBS 溶液尽可能洗去残留的过氧化氢;随后浸入 pH 9.0 的 20×Tris-EDTA 修复液中,高压锅加热至沸腾并保持 25 min;③切片降到室温后用 PBS 溶液浸洗 2 次,5 min/次。滤纸擦去周围多余 PBS,将 Anti-Bcl6 一抗或 PBS 溶液按 1:150 分别滴加在组织上,在 4 °C 下孵育过夜。PBS 浸洗 3 次,5 min/次。擦除切片周围多余液体,滴加 Goat Anti-Rabbit IgG H&L 二抗工作液(1:500),室温放置 1 h,PBS 浸洗 3 次,5 min/次;④去除多余 PBS,滴加新配制的二氨基联苯胺(3,3'-Diaminoben zidine, DAB)工作液,湿盒避光孵育。显微镜(Olympus,日本)下观察染色程度,一旦有棕褐色沉淀出现,立即终止显色,时间一般 ≤1 min;⑤显色结束后,去除切片上的 DAB 染液,用水浸泡 2 min 以洗去 DAB 染液;⑥用苏木素复染 1 min。复染结束后,用流水冲洗(>5 min)去除多余的苏木素染液;⑦无水乙醇脱水(2 min×2 次),二

甲苯透明(3 min×2 次),吸水纸擦去周围液体,滴 1 滴中性树胶,盖上盖破片,用镊子钝端敲击盖玻片以去除气泡;结果判定:每张切片选取 10 张高倍镜下视野(×400),利用 Image J 软件 IHC profiler 插件判读免疫组织化学染色强度^[20-21]。根据染色强度将结果分为为 4 个等级:强阳性为 4 分,阳性为 3 分,弱阳性为 2 分,阴性为 1 分。将每张切片的 10 组数据整理,最终评价结果取其总分。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 21.0 软件。服从正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,服从正态分布且方差齐的两组数据采用两独立样本 *t* 检验比较,方差不齐的两组数据采用校正 *t* 检验比较;不服从正态分布的计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用 Mann-Whitney *U* 检验比较组间差异;计数资料用构成比表示,采用 χ^2 检验比较两组间的差异;两变量均符合正态分布的计量资料,采用 Pearson 相关性分析,若不服从双变量正态分布,则采用 Spearman 秩相关分析。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料

患者一般资料结果见表 1,结果显示湿热蕴积证组和寒湿凝聚证组患者在性别、年龄以及病程上差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 一般资料比较

Table 1 Comparison of general information of disease

分组	性别		年龄/岁	病程/年
	男/例	女/例		
湿热蕴积证组	28	9	48.00(27.00,57.00)	4.00(1.75,10.00)
寒湿凝聚证组	17	4	41.00(28.50,54.50)	6.00(2.50,10.00)
χ^2/Z	0.018		-0.429	-0.620
<i>P</i>	0.892		0.668	0.535

2.2 血清总 IgE 含量

58 例患者中有 29 例患者行血清 IgE 检测,其中湿热蕴积证患者 17 例,血清总 IgE 为 193.50(47.40,355.70)g/L;寒湿凝聚证患者 12 例,血清总 IgE 为 920.70(250.70,1391.25)。寒湿凝聚证患者的血清总 IgE 水平较湿热蕴积证患者高,差异具有

统计学意义($Z = -2.480, P = 0.013$)。

2.3 鼻息肉组织局部 TFH 相关因子水平

两组患者鼻息肉组织局部 TFH 相关因子水平见表 2。结果显示,湿热蕴积证组和寒湿凝聚证组患者 IL-21、Bcl-6、IgE 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 两中医证型患者鼻息肉组织局部 TFH 相关因子检测结果

Table 2 Test results of local TFH related factors in nasal polyps of patients with two traditional Chinese medicine syndrome types

分组	IgE/(μg·g ⁻¹)	IL-21/(pg·g ⁻¹)	Bcl-6/分
湿热蕴积证组	478.79±314.78	520.06±273.53	26.24±5.82
寒湿凝聚证组	488.78±201.30	441.22±236.02	29.14±5.02
<i>t'/t</i>	-0.147	1.102	-1.912
<i>P</i>	0.884	0.275	0.061

2.4 CRSwNP 患者鼻息肉组织局部 IgE 与 IL-21、Bcl-6 之间的相关性

比较 CRSwNP 患者鼻息肉组织局部 IgE 与 IL-21、Bcl-6 之间的相关性,鼻息肉组织 IgE 水平与 IL-21 水平呈正相关($r=0.605, P<0.01$)。鼻息肉组织 IgE 水平与 Bcl-6 表达呈正相关($r=0.275, P=0.037$)。见表 3。

表 3 相关性分析
 Table 3 Correlation analysis

因子	IgE	IL-21	Bcl-6
IgE	1	0.605	0.275
IL-21	0.605	1	0.165
Bcl-6	0.275	0.165	1

2.5 免疫组化

将 58 例患者的鼻息肉组织进行免疫组化,分析 Bcl-6 在鼻息肉组织中的表达特点,见图 1 所示。结果显示鼻息肉组织主要由疏松肿胀的结缔组织构成,表面大多被覆假复层柱状纤维上皮,少部分上皮组织中出现基底细胞增生、鳞状上皮细胞化生、杯状细胞增生。Bcl-6 阳性产物呈棕黄色,定位于细胞核中。Bcl-6 细胞主要表达于上皮组织的基底细胞、腺体细胞、散在的小血管内皮细胞、部分鼻息肉的炎性细胞中。

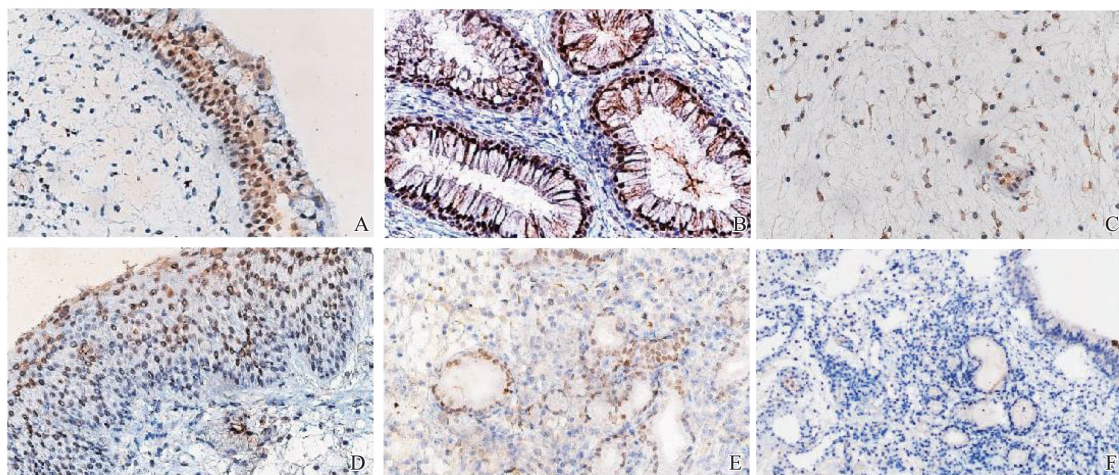


图 1 免疫组化结果

A: Bcl-6 在鼻息肉上皮组织中的阳性表达($\times 400$); B: Bcl-6 在鼻息肉腺体中的阳性表达($\times 400$); C: Bcl-6 在鼻息肉结缔组织中炎性细胞中的阳性表达($\times 400$); D: Bcl-6 在鼻息肉鳞化上皮组织中的阳性表达($\times 400$); E: Bcl-6 在鼻息肉血管内皮细胞中的表达($\times 400$); F: 用 PBS 代替一抗的阴性对照($\times 200$)

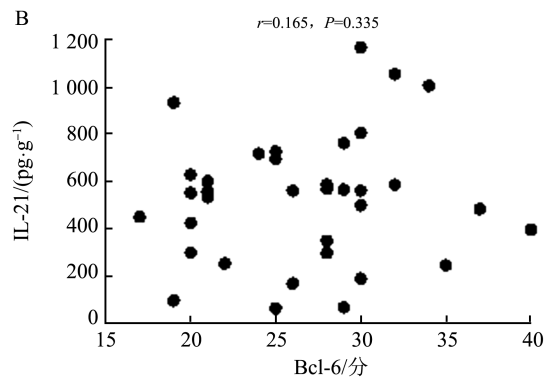
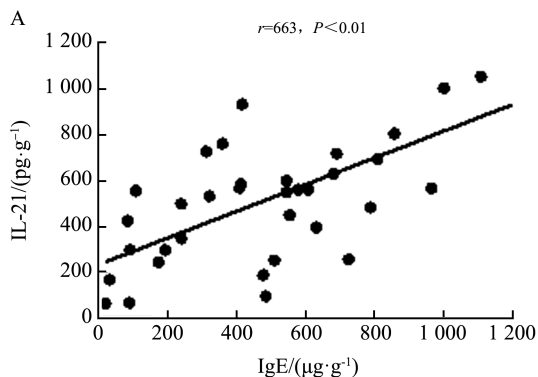
Figure 1 Immunohistochemical results

A: The positive expression of Bcl-6 in nasal polyp epithelial tissue ($\times 400$); B: The positive expression of Bcl-6 in nasal polyp glands ($\times 400$); C: The positive expression of Bcl-6 in inflammatory cells of nasal polyp connective tissue ($\times 400$); D: The positive expression of Bcl-6 in squamous epithelial tissue of nasal polyps ($\times 400$); E: The expression of Bcl-6 in endothelial cells of nasal polyps ($\times 400$); F: Replacing the negative control of primary antibody with PBS ($\times 200$)

2.6 两种中医证型的 IgE、IL-21、Bcl-6 表达的相关性比较

在两种中医证型的鼻息肉中,组织局部 IgE 与 IL-21 均呈正相关($P<0.05$),组织局部 Bcl-6 与

IL-21 均无相关性($P>0.05$);在寒湿凝聚证组中,组织局部 Bcl-6 与 IgE 呈正相关($r=0.491, P<0.05$),在湿热蕴积证组中,组织 Bcl-6 与 IgE 没有相关性($r=0.165, P>0.05$)。见图 2、图 3。



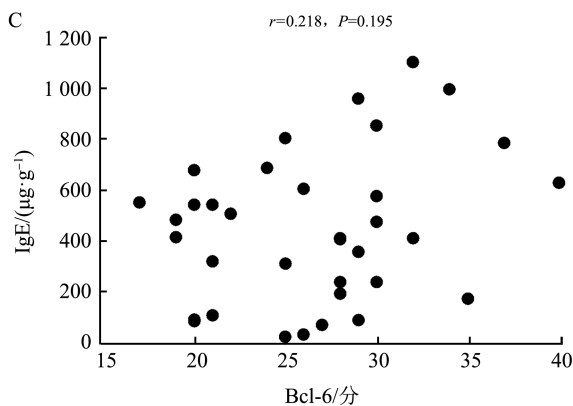


图 2 湿热蕴积证组 IgE、IL-21、Bcl-6 表达的相关性比较(A~C)

Figure 2 Correlation between the expression of IgE, IL-21, Bcl-6 in the heat dampness accumulation syndrome group(A-C)

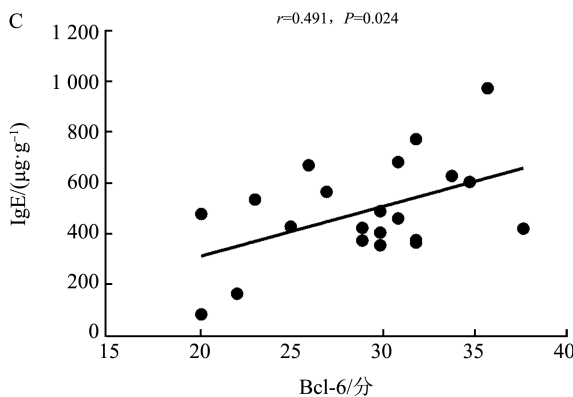
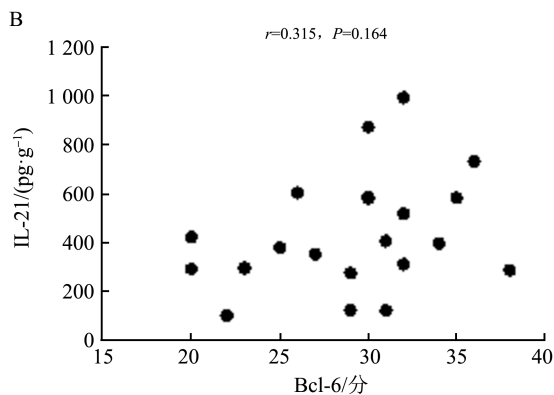
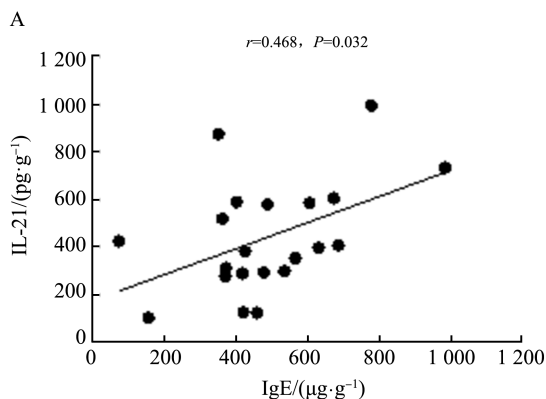


图 3 寒湿凝聚证组 IgE、IL-21、Bcl-6 表达的相关性比较(A~C)

Figure 3 Correlation between the expression of IgE, IL-21, Bcl-6 in the cold dampness accumulation syndrome group(A-C)

3 讨论

本研究发现 CRSwNP 患者鼻息肉组织局部 IL-21 和 Bcl-6 与 IgE 均呈正相关,提示 TFH 表达在鼻息肉组织中与 IgE 水平同步增高,表明 TFH 细胞在 CRSwNP 中的表达可能与 IgE 上游机制相关,与近些年来关于 TFH 细胞的研究是一致的^[7,22-23]。但本研究结果显示,鼻息肉组织 IL-21 与 Bcl-6 没有显示出明显的相关性,这一结果与近年来关于 Bcl-6 与 IL-21 的相关性研究的结果相互矛盾^[24-27]。这可

能的原因是:①IL-21 和 Bcl-6 相互之间的调控机制在不同疾病中存在差异;②Bcl-6 除了受 IL-21 调控,还受到 IL-6 等细胞因子,ICOS、CD28 等共刺激分子以及 TCF1、BATF、Thpok 和 LEF1 等转录因子共同调控。提示 TFH 细胞在鼻息肉中的调控机制复杂,因此对于 TFH 细胞在鼻息肉中产生 IgE 的具体病理机制还需纳入更多的病例以及更全面的临床指标以深入、全面研究。

寒湿凝聚证患者的血清总 IgE 水平明显高于湿热蕴积证患者。“正气存内,邪不可干。邪之所凑,

其气必虚”，中医学认为炎症产生的过程即正邪交争的过程。我们推测寒湿凝聚证患者肺气虚弱、卫表不固、腠理疏松，易感风寒湿邪，当机体感受邪气后，正气奋起抗邪，免疫反应激烈，因此血清总 IgE 升高较显著。而湿热蕴积证是肺经蕴热，肃降失职，水液停聚为湿，湿热缠结于鼻窦，以正盛邪实为病机，机体阳盛阴虚，对致敏反应不强烈，故血清总 IgE 升高不及寒湿凝聚者。与血清总 IgE 检测结果相呼应的是，寒湿凝聚证患者组织局部 Bcl-6 表达与 IgE 水平呈正相关，而在湿热蕴积证患者组中，两者没有表现出明显的相关性。提示在寒湿凝聚证的患者中 Bcl-6 对 IgE 表达的影响更加明显，若以血清中的 IgE 及鼻息肉组织局部 Bcl-6 作为治疗靶点，寒湿凝聚证患者获益程度可能更大。

在不同证型中 IL-21 与 IgE 的相关性均有统计学意义，在湿热蕴积证组中相关系数较大，IL-21 在湿热蕴积证组中是否对 IgE 的影响更大，尚需要纳入更多病例进行研究。两中医证型患者的鼻息肉组织 IgE、IL-21、Bcl-6 水平均无显著差别。然而，有研究^[12-18]发现某些疾病相关的因子与中医证型具有一定关系，通常在不同证型中表现出明显的差异。这些研究中提取的疾病相关因子基本都是来源于血清或者外周血，几乎没有来自于组织局部的。本研究中也证实血清中总 IgE 水平与中医证型是有关的。因此我们猜想，中医辨证分型可能与中医整体观密切相关，组织局部相关因子表达与中医证型的相关性较小。未来可采取外周血和组织同步检测相同指标的方法进一步研究。

本研究所有病例均来自海南省海口市，结果可能存在地域等差异。此外，临床患者证型多有兼夹，本研究对兼证未进一步区分，虽严格按照证型标准筛选，但不可避免存在一定的主观性。CRSwNP 机制复杂，我们未能研究某种内型或是复发、伴发哮喘、嗜酸性等类型的鼻息肉中的 TFH 相关因子与中医证型的关系。且研究仅展示了部分因子可能与中医证型存在一定关系，未能揭示其内在联系。未来希望纳入更多因子（IL-4、IL-6、PD-1、CXCR5、ICOS 等）与中医证型建立联系，为中医辨证诊断提供循证医学依据。

综上所述，TFH 相关因子 Bcl-6、IL-21 均参与 IgE 介导的 CRSwNP 形成的过程。寒湿凝聚的患者血清 IgE 高于湿热蕴积证，且鼻息肉组织 Bcl-6 对 IgE 表达的影响较湿热蕴积证更加明显，靶向治疗血清 IgE 及组织 Bcl-6 对患者获益更大。TFH 细胞相关因子在 CRSwNP 中的具体作用机制还有待更

深入、多角度地研究。

参考文献：

- [1] Yang QT, Sun YQ, Wu QW, et al. Interpretation of 2020 European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2020, 55 (3): 304-308. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2020.03.024
- [2] Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020 [J]. *Rhinology*, 2020, 58(S29): 1-464. doi:10.4193/Rhin20.600
- [3] Schaerli P, Willmann K, Lang AB, et al. CXC chemokine receptor 5 expression defines follicular homing T cells with B cell helper function [J]. *J Exp Med*, 2000, 192(11): 1553-1562. doi:10.1084/jem.192.11.1553
- [4] Breitfeld D, Ohl L, Kremmer E, et al. Follicular B helper T cells express CXC chemokine receptor 5, localize to B cell follicles, and support immunoglobulin production [J]. *J Exp Med*, 2000, 192(11): 1545-1552. doi: 10.1084/jem.192.11.1545
- [5] Cao G, Chi SH, Wang XM, et al. CD4+CXCR5+PD-1+ T follicular helper cells play a pivotal role in the development of rheumatoid arthritis [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 3032-3040. doi:10.12659/MSM.914868
- [6] Chen WQ, Yang F, Xu GH, et al. Follicular helper T cells and follicular regulatory T cells in the immunopathology of primary Sjogren's syndrome [J]. *J Leukoc Biol*, 2021, 109(2): 437-447. doi: 10.1002/JLB.5MR1020-057RR
- [7] Zhang YN, Song J, Wang H, et al. Nasal IL-4(+)CXCR5(+)CD4+ T follicular helper cell counts correlate with local IgE production in eosinophilic nasal polyps [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(2): 462-473. doi: 10.1016/j.jaci.2015.07.025
- [8] 敖天,程雷. 慢性鼻窦炎伴鼻息肉的内型研究及其指导下的精准控制与治疗 [J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2022, 36(3): 7-14. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.1.2022.005
AO Tian, CHENG Lei. An endotype study of chronic rhinosinusitis with nasal polyps and precise control and treatment under the guidance [J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2022, 36(3): 7-14. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.1.2022.005
- [9] Calus L, Derycke L, Dullaers M, et al. IL-21 is increased in nasal polyposis and after stimulation with *Staphylococcus aureus* enterotoxin B [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2017, 174(3/4): 161-169. doi:10.1159/000481435
- [10] Wan YZ, Bai Y, Sun SJ, et al. Increased expression of

- transcription factor Bcl-6 in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2016, 273(2): 391-399. doi:10.1007/s00405-015-3498-8
- [11] Zhang YN, Song J, Wang H, et al. Nasal IL-4(+)CXCR5(+) CD4+ T follicular helper cell counts correlate with local IgE production in eosinophilic nasal polyps[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(2): 462-473. doi:10.1016/j.jaci.2015.07.025
- [12] 花蓉, 王元红, 李丽, 等. 类风湿关节炎患者急性期中医证型分布与血清 Hcy、MDA、CRP 及认知功能的关系[J]. *四川中医*, 2023, 41(8): 80-84
 HUA Rong, WANG Yuanhong, LI Li, et al. Relationship between Distribution of TCM Syndrome types and Serum Hcy, MDA, CRP and Cognitive Function in Patients with Rheumatoid Arthritis in Acute Stage[J]. *Journal of Sichuan of Traditional Chinese Medicine*, 2023, 41(8): 80-84
- [13] 谢柳, 李淑芳, 王翔, 等. 儿童变应性鼻炎 Th17/Treg 表达与中医证型及病情的相关性研究[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2023, 25(4): 1481-1487. doi:10.11842/wst.20220619005
 XIE Liu, LI Shufang, WANG Xiang, et al. Correlation analysis of Th17/treg expression and TCM syndromes and severity of allergic rhinitis in children[J]. *Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica-World Science and Technology*, 2023, 25(4): 1481-1487. doi:10.11842/wst.20220619005
- [14] 张雨婷. 不同中医证型半月板损伤的关节镜下表现及炎症因子比较[D]. 福州: 福建中医药大学, 2023
- [15] 彭明星. 2 型糖尿病性末梢神经炎的中医证型与 CRP、SAA 等指标的相关性研究[D]. 昆明: 云南中医药大学, 2020
- [16] 薛雪, 柳强, 王小琴, 等. 成人过敏性紫癜肾炎外周血 Treg/Th17 细胞轴表达与中医证型的相关性[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2020, 22(8): 2907-2913. doi:10.11842/wst.20200318007
 XUE Xue, LIU Qiang, WANG Xiaoqin, et al. Correlation between expression of treg/Th17 cell axis in peripheral blood and TCM syndrome type in adults with HSPN patients[J]. *Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica-World Science and Technology*, 2020, 22(8): 2907-2913. doi:10.11842/wst.20200318007
- [17] 袁杰, 崔玉, 戴蕾, 等. HBV 宫内感染中医证型与 Treg/TH17 细胞因子平衡[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(23): 3597-3601. doi:10.11816/cn.ni.2020-202441
 YUAN Jie, CUI Yu, DAI Lei, et al. TCM syndrome types of HBV intrauterine infection and the balance of Treg/Th17 cytokines[J]. *Chinese Journal of Nosocomiology*, 2020, 30(23): 3597-3601. doi:10.11816/cn.ni.2020-202441
- [18] 卓锦蓝. 慢性乙型肝炎中医证型与 Th17/Treg 相关细胞因子水平的关系研究[D]. 福州: 福建中医药大学, 2020
- [19] 刘蓬. 中医耳鼻咽喉科学[M]. 4 版. 北京: 中国中医药出版社, 2016
- [20] Mane DR, Kale AD, Belaldavar C. Validation of immunoeexpression of tenascin-C in oral precancerous and cancerous tissues using ImageJ analysis with novel immunohistochemistry profiler plugin: an immunohistochemical quantitative analysis[J]. *J Oral Maxillofac Pathol*, 2017, 21(2): 211-217. doi:10.4103/jomfp.JOMFP_234_16
- [21] Varghese F, Bukhari AB, Malhotra R, et al. IHC Profiler: an open source plugin for the quantitative evaluation and automated scoring of immunohistochemistry images of human tissue samples[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e96801. doi:10.1371/journal.pone.0096801
- [22] 万玉柱. Tfh 细胞及其相关因子 Bcl-6 和 IL-21 在 CRSwNP 病人鼻息肉中的表达和意义的研究[D]. 济南: 山东大学, 2015
- [23] Shen Y, Zhang N, Yang YC, et al. Local Immunoglobulin E in nasal polyps: role and modulation[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 961503. doi:10.3389/fimmu.2022.961503
- [24] 耿新惠, 张峰波, 姜敏, 等. IL-21/BCL-6/Blimp-1 在囊性包虫病中的表达特点研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2018, 34(3): 412-416. doi:10.3969/j.issn.1000-484X.2018.03.019
 GENG Xinhui, ZHANG Fengbo, JIANG Min, et al. Expression of IL-21/BCL-6/blimp-1 in echinococcosis[J]. *Chinese Journal of Immunology*, 2018, 34(3): 412-416. doi:10.3969/j.issn.1000-484X.2018.03.019
- [25] 龚巧巧, 朱玥洁, 庞楠楠, 等. CXCR5/IL-21/Bcl-6/Blimp-1 在不明原因复发性流产患者绒毛中的表达[J]. *新疆医科大学学报*, 2017, 40(2): 146-150. doi:10.3969/j.issn.1009-5551.2017.02.004
 GONG Qiaoqiao, ZHU Yuejie, PANG Nannan, et al. The expression of CXCR5/IL-21/Bcl-6/Blimp-1 in the villus of patients with unexplained recurrent spontaneous abortion[J]. *Journal of Xinjiang Medical University*, 2017, 40(2): 146-150. doi:10.3969/j.issn.1009-5551.2017.02.004
- [26] 温静. 湿疹患者外周血中 IL-21 和 Bcl-6 的表达和临床相关性研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2016
- [27] Feng CC, Jin J, Zou Q, et al. Interleukin-21 inhibits humoral response to an HIV DNA vaccine by enhancing Bcl-6 and Pax-5 expression[J]. *Viral Immunol*, 2012, 25(2): 131-140. doi:10.1089/vim.2011.0073