

CXCL10 及 IFN- γ 在上颌窦后鼻孔息肉中的表达及意义

张永财¹, 张江¹, 卢慧¹, 邢可欣¹, 吴靖芳¹, 薛刚², 李燕萍², 刘延彬²

1. 河北北方学院 基础医学院, 河北 张家口 075000

2. 河北北方学院 第一临床学院, 河北 张家口 075000

摘要:目的 探讨炎性细胞、CXC 趋化因子配体 10(CXC chemokine ligand 10, CXCL10)及干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)在上颌窦后鼻孔息肉(antrochoanal polyp, ACP)中的表达及意义。方法 收集 2015 年 10 月至 2020 年 7 月于河北北方学院附属第一医院耳鼻喉科就诊的 58 例患者,其中 40 例 ACP 患者、18 例上颌窦囊肿患者;分别收集手术样本和术前血清;对手术切除标本进行石蜡包埋、HE 染色,计数各类炎性细胞的数量与百分比,对 ACP 患者上皮增生情况进行综合评分。免疫组织化学染色观察 CXCL10 和 IFN- γ 在实验组和对照组的表达及差异情况;酶联免疫吸附实验检测两组血清 CXCL10 的蛋白浓度,并分析蛋白浓度与两组外周血炎性细胞间的相关程度。结果 HE 染色显示 ACP 组织上皮重构,呈异质性,并有炎细胞浸润,以中性粒细胞、淋巴细胞以及浆细胞为主。血常规炎细胞分析显示中性粒细胞与淋巴细胞呈正相关。免疫组化显示 ACP 组 CXCL10 和 IFN- γ 阳性表达强于对照组。ELISA 测定 ACP 组 CXCL10 浓度为(32.15 \pm 4.60)pg/mL,对照组为(12.11 \pm 3.54)pg/mL ($P<0.05$)。结论 CXCL10 及 IFN- γ 在 ACP 组中的表达含量明显上调,推测与非 II 型炎症(尤其与 Th1 炎症因子)有关。

关键词:上颌窦后鼻孔息肉;上皮重塑;内型;CXC 趋化因子配体 10;干扰素- γ

中图分类号:R765.4 文献标志码:A 文章编号:1673-3770(2024)02-0007-06

引用格式:张永财,张江,卢慧,等. CXCL10 及 IFN- γ 在上颌窦后鼻孔息肉中的表达及意义[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报,2024, 38(2):7-12. ZHANG Yongcai, ZHANG Jiang, LU Hui, et al. Expression and significance of CXCL10 and IFN- γ in antrochoanal polyp[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2024, 38(2):7-12.

Expression and significance of CXCL10 and IFN- γ in antrochoanal polyp

ZHANG Yongcai¹, ZHANG Jiang¹, LU Hui¹, XING Kexin¹, WU Jingfang¹, XUE Gang², LI Yanping², LIU Yanbin²

1. Basic Medical College, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, Hebei, China

2. The First Clinical College of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, Hebei, China

Abstract: Objective To investigate the expression and significance of inflammatory cells, CXC chemokine ligand 10 (CXCL10), and interferon- γ (IFN- γ) in the antrochoanal polyp (ACP). **Methods** A total of 58 samples were collected from the First Affiliated Hospital of Hebei North University between October 2015 and July 2020, including 40 cases of ACP and 18 case of maxillary sinus cysts. Preoperative serum and surgical samples were collected. Paraffin embedding and HE staining were performed on surgical specimens, and the number and percentage of various inflammatory cells were counted. The epithelial hyperplasia of patients with ACP was comprehensively scored. The expression of CXCL10 and IFN- γ in ACP and control groups was observed by immunohistochemical staining. The enzyme-linked immunosorbent assay detected the protein concentration of serum CXCL10 in two groups, and the correlation between protein concentration and inflammatory cells in peripheral blood of the two groups was analyzed. **Results** HE staining revealed obvious epithelial remodeling and heterogeneity with inflammatory cell infiltration, primarily neutrophils, lymphocytes, and plasma cells in group ACP. A positive correlation was found between ACP neutrophils and lymphocytes with the analysis by routine blood examination. Immunohistochemistry showed that CXCL10 and IFN- γ in the experimental group were strongly positive compared with those in the control group. The concentration of CXCL10 was (32.15 \pm 4.60)pg/mL vs (12.11 \pm 3.54)pg/mL in ACP and control groups as determined by ELISA ($P<0.05$). **Conclusion** The expression of CXCL10 and IFN- γ were significantly upregulated in the ACP group, which may be related to non-type II inflammation, especially Th1 inflammatory factors.

Key words: Antrochoanal polyp; Epithelial remodeling; Endotype; CXC chemokine ligand 10; Interferon- γ

上颌窦后鼻孔息肉(antrochoanal polyps, ACP)是起源于上颌窦的良性赘生物,通过窦口向鼻腔生长,并延伸至后鼻孔及鼻咽部^[1]。ACP 多发生

于单侧鼻窦,年轻人更为常见^[2]。ACP 是受多种因素影响的慢性炎症疾病,由多病因、多途径、多递质共同参与鼻息肉组织的形成和生长^[1-4]。虽然 ACP

研究没有慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉 (chronic rhinosinusitis with nasal polyp, CRSwNP) 深入, 但最近的研究描述了 1 型炎症的潜在存在和 2 型炎症的缺失^[3-4]。患者表现为以 Th1 (IFN- γ 高表达) 和 Th17 (IL-17A 高表达) 细胞因子环境和鼻黏膜中性粒细胞浸润的特点^[1-4]。Chen 等^[2]报道 ACP 组织中性粒细胞标志物 MPO 高于 CRSwNP 组, 81.1% ACP 为中性粒细胞内型。CRSwNP 按 Th 细胞免疫学分型可分为 3 型^[1-2]: 以 Th1 细胞为主要特征的 1 型、以 Th2 细胞为特征的 2 型和由 Th17 细胞介导的 3 型。IL-6、IL-8 和 IFN- γ 主要参与 Th1 反应, 但目前关于 ACP 的病因及“内型”发病机制仍不明确。

CXC 趋化因子配体 10 (CXC chemokine ligand10, CXCL10) 是一种 10 kDa 的小分泌蛋白^[5-6]。CXCL10 可驱动 Th1 细胞介导的炎症, 被认为是早期炎症的潜在介质^[2,5]。IFN- γ 为 Th1 淋巴细胞的特征细胞因子, 多由巨噬细胞所分泌, 参与调节机体的免疫应答, 还可通过激活 NK 细胞、血管内皮细胞、中性粒细胞活性发挥免疫防卫功能, 增强机体抗感染能力^[1-2,7]。关于 CXCL10 和 IFN- γ 在 ACP 中的表达及与各种炎性细胞的关系尚未见报道。本文拟探究 CXCL10 和 IFN- γ 与嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、浆细胞在 ACP 中的关系, 丰富 ACP 发生机制, 为临床制定个性化治疗方案提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

58 例患者均来自河北北方学院附属第一医院耳鼻咽喉头颈外科, 在患者知情同意的前提下获得, 并经伦理委员会审批。选择 2015 年 10 月至 2020 年 7 月在河北北方学院附属第一医院就诊的住院病例。研究分为实验组与对照组, 实验组选取 40 例 ACP 患者手术切除样本、血清及入院血常规指标, 其中男 27 例、女 13 例, 平均 (34.06 \pm 9.31) 岁; 对照组来源于血清 sIgE 均为阴性的上颌窦囊肿患者的钩突黏膜、血清和血常规指标。其中男 10 例、女 8 例, 平均 (38.28 \pm 15.29) 岁。纳入标准: ①依据患者病史及各项临床检查, 诊断为上颌窦后鼻孔息肉或上颌窦囊肿的手术患者; ②临床资料齐全, 包括一般资料、辅助检查及病理资料, 术后随访 6 个月以上; ③未服用皮质醇类以及茶碱类药物。排除标准: ①血清 IgE 阳性; ②临床资料不全患者; ③排除近期使用皮质醇类等过敏治疗药物; ④合并其他鼻腔疾病, 如普通鼻息肉、慢性鼻窦炎、支气管哮喘等; 以及其他严重疾病的患者, 如全身免疫性疾病或严重肝

肾功能障碍者。

1.2 方法

1.2.1 上皮观察与评分

参考相关研究^[2-3]对象的上皮增生情况综合评分: 1 分, 正常上皮 (假复层纤毛柱状上皮) 或无明显增生上皮结构 (上皮细胞层数 \leq 4); 2 分, 轻度上皮增生 (上皮细胞层数 $>$ 4 但 \leq 8); 3 分, 中度上皮增生 (上皮细胞层数 $>$ 8 但 \leq 16); 4 分, 重度上皮增生 (上皮细胞层数 $>$ 16)。当上皮中存在 2 层或 2 层以上的杯状细胞为杯状细胞增生。上皮缺乏假复层柱状上皮结构、杯状细胞和纤毛为鳞状上皮化生。

1.2.2 组织病理学染色及细胞计数

手术样本经固定、脱水、石蜡包埋, 切片后进行苏木精-伊红染色 (hematoxylin-eosin staining, HE), 低倍镜下观测炎细胞的浸润情况。显微镜下任意取 3 个上皮不连续的高倍镜视野进行计数, 并统计视野内的全部炎症细胞个数 m , 且分别统计嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、浆细胞的数值 n , 参照文献计算各种炎细胞百分比^[2-3,6]。计算公式 = $(n_1+n_2+n_3)/(m_1+m_2+m_3) \times 100\%$ ^[3]。

1.2.3 免疫组织化学染色

石蜡切片常规脱蜡至水、PBS 冲洗、热抗原修复、过氧化氢孵育消除内源性过氧化物酶。加入一抗 (CXCL10 和 IFN- γ , 工作浓度 1:100) 4 $^{\circ}$ C 孵育 12 h 以上。对照组以 1% BSA 取代一抗, 其余步骤与实验组相同。第二天复温后用 PBS 水洗 3 min 共 3 次, 滴加二抗, 37 $^{\circ}$ C 中放置 30 min, PBS 洗 3 次, 每次 3 min。DAB 显色, 并于显微镜下观察。苏木精轻度复染, 脱水、透明、封片。

光镜观察 CXCL10 和 IFN- γ 表达情况, 于 400 \times 视野下每例随机观察 3 个视野, 并使用 Image-pro plus 软件进行统计分析, 计算出 AOD 值^[8]。对 ACP 组织中 CXCL10 AOD 值与 IFN- γ AOD 值、组织各炎细胞百分数进行相关性分析。

1.2.4 外周血实验

将收集的 ACP 和对照组外周血, 以 2 500 r/min 离心 10 min, 保留上清液。采用酶联检测试剂盒, 检测所有样本血清中的 CXCL10 蛋白表达含量, 操作步骤按试剂盒说明进行^[2-3,8]。

分别对 ACP 与对照组的血常规的中性粒细胞、嗜酸性粒细胞及淋巴细胞值进行统计, 分析两组炎细胞之间是否存在相关性。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 26.0 进行数据处理, 定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 通过检验符合正态分布, 采用 t 检验对 ACP 组与对照组数据差异性进行分析, 计数资料采用 χ^2

检验,并对两组中相关指标进行 Pearson 相关性分析,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 组织病理学观察

ACP 组上皮结构呈现出明显异质性,图 1A 为复层纤毛柱状上皮伴有不同程度的破坏(浆细胞和中性粒细胞浸润为主)、图 1B 为移行上皮(浆细胞

浸润为主)、图 1C 为复层上皮(上皮和固有层以中性粒细胞为主)、图 1D 为对照组,多为假复层纤毛柱状上皮所覆盖,基膜完整,增生的细胞较少但腺体明显。依据所构建的上皮评分系统,ACP 组织的上皮增生评分按照由小到大比例分别为 17.50%、47.50%、22.50%、12.50%,细胞增生层数在 4~8 层之间的患者数目较多,对照组上皮细胞评分以 1 分患者较多。

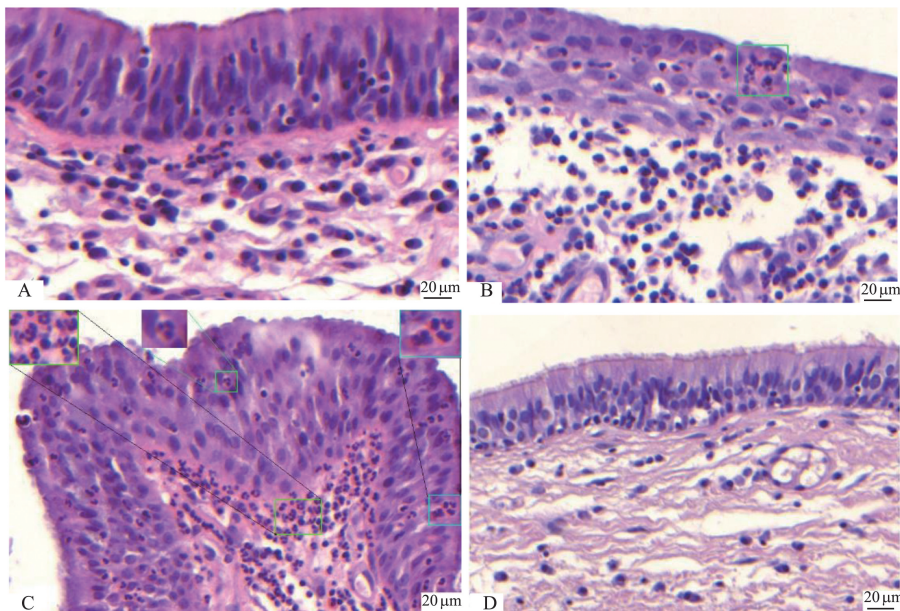


图 1 ACP 组织上皮异质性

A:假复层纤毛柱状上皮(浆细胞和中性粒细胞浸润为主);B:移行上皮(浆细胞浸润为主);C:复层上皮(中性粒细胞为主);D:对照组

Figure 1 Heterogeneity of ACP tissue epithelium

A: Pseudostratified ciliated columnar epithelium (mainly infiltrated by plasma cells and neutrophils); B: Transitional epithelium (mainly infiltrated by plasma cells); C: Stratified epithelium (mainly neutrophils); D: Control group

在图 1A-C 中,ACP 的组织上皮和组织间质中均有炎细胞浸润,以浆细胞、淋巴细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞为主(表 1)。对照组以淋巴细胞与浆细胞为主(表 1)。依据炎细胞百分比,ACP 多表现

为非嗜酸性粒细胞型炎症。外周血中性粒细胞与淋巴细胞之间呈现正相关($r=0.882$),对照组的嗜酸性粒细胞与淋巴细胞之间呈现正相关($r=0.440$),见表 2。

表 1 ACP 组与对照组 4 种炎细胞的比较

Table 1 Comparison of four kinds of inflammatory cells between ACP and control groups

单位:个

分组	浆细胞	淋巴细胞	中性粒细胞	嗜酸性粒细胞
ACP 组	18.95±5.50	33.64±5.72	15.00±4.91	6.81±2.22
对照组	9.11±3.37	15.55±3.52	3.50±1.92	2.44±1.65
<i>t</i>	8.340	14.710	12.670	7.420
<i>P</i>	0.019	<0.001	0.068	0.013

表 2 ACP 与对照组外周血炎细胞相关性分析

Table 2 Correlation of peripheral blood inflammatory cells between ACP and control groups

分组		中性粒细胞	嗜酸性粒细胞	淋巴细胞
ACP 组	中性粒细胞	1	0.260	0.882
	嗜酸性粒细胞	0.260	1	0.250
	淋巴细胞	0.882	0.250	1
对照组	中性粒细胞	1	-0.287	0.140
	嗜酸性粒细胞	-0.287	1	0.440
	淋巴细胞	0.140	0.440	1

2.2 免疫组化结果

ACP 组 CXCL10 主要表达于淋巴细胞、成纤维细胞、上皮细胞胞浆和胞膜(图 2A),而对对照组中的 CXCL10 阳性信号弱、细胞数少(图 2B)。ACP 组 CXCL10 的 AOD 值为 0.455 ± 0.021 ,对照组 AOD 值为 0.219 ± 0.016 ,差异具有统计学意义($t = 2.547, P = 0.016$);ACP 组 IFN- γ 阳性信号集中于炎症细胞的

胞浆中,少部分在上皮纤毛及血管周围处表达。阳性信号染色较深,AOD 值分别为 $0.437 \pm 0.028, 0.211 \pm 0.018(t = 2.583, P = 0.017)$,图 2C、2D。且 ACP 组中的 CXCL10 与 IFN- γ 呈正相关($r = 0.637$)。CXCL10 与 4 种炎性细胞的相关分析显示 ACP 组织中的 CXCL10 与浆细胞呈正相关($r = 0.386$),见表 3。

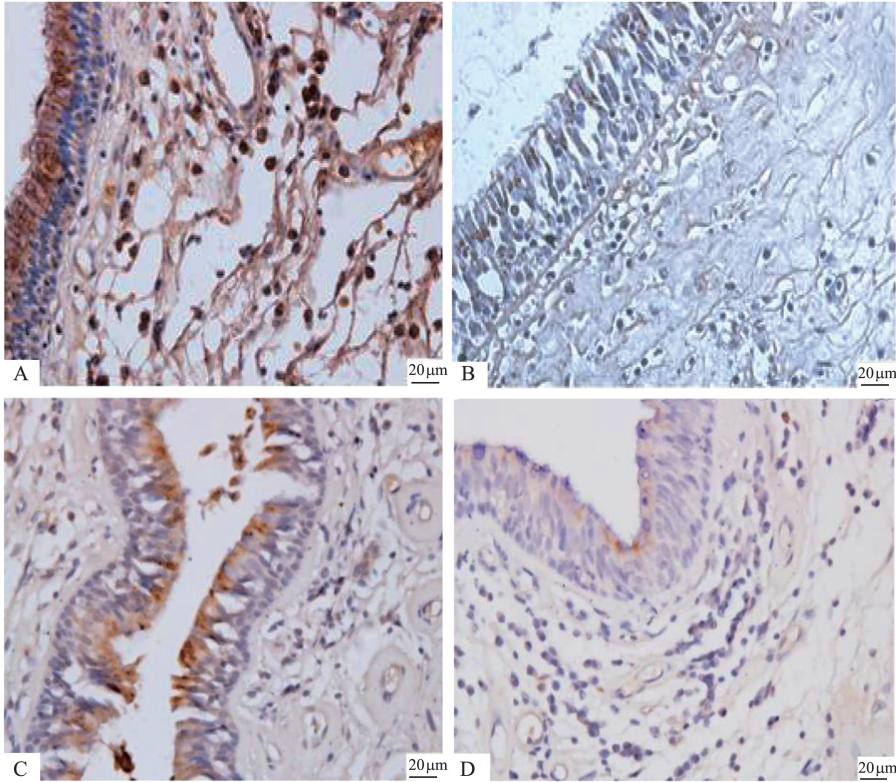


图 2 CXCL10 和 IFN- γ 免疫组织化学染色

A: ACP 组(CXCL10); B: 对照组(CXCL10); C: ACP 组(IFN- γ); D: 对照组(IFN- γ)

Figure 2 CXCL10 and IFN- γ immunohistochemical staining

A: ACP group(CXCL10); B: Control group(CXCL10); C: ACP group(IFN- γ); D: Control group(IFN- γ)

表 3 上颌窦后鼻孔息肉 CXCL10 与 4 种炎细胞的相关性

Table 3 Correlation of CXCL10 with inflammatory cells in antrochoanal polyps

与 ACP 中 CXCL10 做相关性分析的变量	r	P
嗜酸性粒细胞百分比	-0.392	0.160
中性粒细胞百分比	0.131	0.437
淋巴细胞百分比	0.213	0.182
浆细胞百分比	0.386	0.020

2.3 ELISA 结果

40 例 ACP 患者血清中 CXCL10 的水平 (32.15 ± 4.60)pg/mL 高于对照组 (12.11 ± 3.54)pg/mL,差异具有统计学意义($t = 2.064, P = 0.048$)。

3 讨论

ACP 的病因目前尚未完全阐明,近年研究主要集中在炎症假说、血管假说、感染假说和解剖假说。生理状态下,鼻黏膜上皮通过自我更新及增殖分化

发挥鼻腔清洁和保护作用、抵御病原体、过敏原、毒素的侵袭,还可参与机体的固有免疫以及获得性免疫应答。ACP 上皮重塑引发的上皮增生或剥脱、杯状细胞化生、纤毛缺失等病理改变,使黏膜受损、清洁功能降低^[2,9]。图 1 中,ACP 存在明显的上皮重塑,上皮增生积分以 2 分为主,杯状细胞化生较少,与普通鼻息肉相比,APC 上皮重塑程度轻^[3]。朱玉等^[10]指出 IL-13 对上皮重塑发挥重要作用,影响着杯状细胞的增生及上皮纤毛功能。IL-13 作为 2 型

炎症因子在以嗜酸性粒细胞为主的慢性鼻窦炎中表达明显, Yuan 等^[11]实验验证了 IL-13 可以提高慢性鼻窦炎基底细胞、杯状细胞和纤毛细胞的核 Hippo 通路(YAP)。若抑制基底细胞 YAP 活性, 基底细胞增殖水平、杯状细胞及纤毛细胞比例也随之减少。结合文献提示上皮重塑程度与 2 型炎症因子有关。

ACP 基质内腺体少, 有大量炎细胞浸润和局部纤维化, 图 1ABC, 提示 ACP 的形成不是由腺样结构膨胀而来^[2-3]。研究^[9, 12]报道气道上皮损伤会促进纤维连接蛋白和转化生长因子- β (transformation growth factor- β , TGF- β) 在内的多种介质的释放。TGF- β 对成纤维细胞是一种趋化剂, 刺激成纤维细胞增殖, 促进胶原蛋白和纤维连接蛋白合成, 抑制胶原酶基因表达。这提示 ACP 组织局部纤维化可能与上皮损伤致 TGF- β 释放有关。除此之外, 还有学者认为 IFN- γ 水平升高会下调鼻上皮细胞中组织型纤溶酶原激活剂 (tissue-type plasminogen activator, t-PA) 的产生, 纤维蛋白沉积与 t-PA 表达的降低有关^[1-2]。ACP 基质中炎细胞分泌的炎症因子对 ACP 的作用也不尽相同, “内型” 是按照所激活的辅助性 T 细胞不同 (Th1、Th2、Th17) 分为 1、2、3 型炎症反应 (T1、T2、T3)。2 型炎症以嗜酸性粒细胞浸润为主, 1 型炎症以中性粒细胞浸润为主, 3 型炎症以淋巴细胞/浆细胞浸润为主和混合型细胞浸润^[1-4, 13-14]。图 1D 相比, ACP 基质炎细胞浸润明显, 且炎细胞浸润程度不同。形态学观察与炎细胞计数显示出 ACP 组炎性细胞浸润明显, 主要为淋巴细胞和中性粒细胞, 周围有少量浆细胞和嗜酸性粒细胞, “内型” 上多属于非 2 型炎症, 以中性粒细胞型多见, 部分为浆细胞型。可见, 本文结果更支持 ACP 的炎症假说。

ACP 免疫组化结果 (图 2) 显示 CXCL10 和 IFN- γ 较对照组高表达, 且二者吸光度值呈正相关。CXCL10 在功能上被归类为 Th1 趋化因子, 于 ACP 外周血中也有较高表达。CXCL10 与受体 CXCR3 结合后, 通过招募和激活白细胞 (如 T 细胞、嗜酸性粒细胞和单核细胞) 来调节免疫应答^[5-6]。招募的 Th1 淋巴细胞促进 IFN- γ 和 TNF- α 的分泌增加, 进一步刺激上述细胞分泌 CXCL10^[1, 15]。本研究中 (表 3) CXCL10 与浆细胞二者之间呈正相关, 研究表明 Th1 细胞在成熟 B 细胞向浆细胞分化中发挥重要作用^[16]。B 细胞自分泌所产生的 IL-6 可通过促进 STAT3 磷酸化, 来诱导巨噬细胞产生 CXCL10, 可进一步促使 B 细胞活化。提示 CXCL10 升高可能通过招募与激活白细胞调节免疫反应参与 ACP 发生

与进展。中性粒细胞作为 ACP 中 IFN- γ 的主要来源, 被 Th1 细胞活化后参与炎症反应^[2]。当 CXCL10 与 Th1 细胞表面的 CXCR3 配体相互作用后, 引导中性粒细胞迁移到炎症部位, 并影响着 IFN- γ 的表达^[1, 5, 15]。据研究^[1-3]表明, ACP 中 IFN- γ 、IL-6、IL-8 和 IL-10 水平高于非炎症性黏膜或嗜酸性粒细胞型 CRSwNP, 主要与 Th1 细胞所介导的炎症反应有关。此外, IFN- γ 还可上调中性粒细胞 IL-6 的表达, IL-6 在中性粒细胞炎症的发病机制中起着至关重要的作用, 并具有其他生物活性, 如促进 VEGF 的产生, 导致血管生成增强, 血管通透性增加, 黏膜水肿、息肉形成^[1-4, 15]。

在对表 2 患者进行血常规炎细胞之间的关系进行分析后, ACP 组的中性粒细胞与淋巴细胞之间呈现出正相关。有报道^[16-19]证实外周血中性粒细胞/淋巴细胞比 (neutrophils lymphocyte ratio, NLR) 与嗜酸性粒细胞/淋巴细胞比 (eosinophilic lymphocyte ratio, ELR) 对慢性鼻窦炎术后复发的预测具有重要意义。在陆汉强等^[19]的报道中, 嗜酸性 CRSwNP 复发患者的 NLR 和 ELR 均值均高于治疗后无复发的患者。病理分型为嗜酸性 CRSwNP 多发生以嗜酸性粒细胞为主的 T2 型炎症反应, Th2 微环境改变能够维持 Th2 细胞驱动的炎症反应, 在临床上 ELR 可作为嗜酸性 CRSwNP 复发的可靠参考指标^[14, 18]。而多以非 2 型炎症为主的 ACP, 中性粒细胞在其发病过程中可能起重要作用^[1, 17]。

随着对鼻息肉内型的研究深入, 在欧洲鼻窦炎和鼻息肉诊疗意见书 2020 (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020, EPOS2020) 上提出了鼻内镜手术和糖皮质激素治疗效果不佳的 T2 型鼻窦炎患者可以采用生物制剂治疗, 即通过作用于 T2 型炎症的分子通路, 进而调控疾病的发生发展^[1, 13]。而在本篇文章中通过验证, 发现 CXCL10 与 IFN- γ 在 ACP 中显著表达且与 ACP 形成密切相关, 可为 ACP 生物制剂的研究提供新的思路。

综上所述, 本实验证明 ACP 多为以非 II 型为主的炎症反应。CXCL10 及 IFN- γ 与 ACP 发生密切相关, 关于 CXCL10 与 Th1 细胞的调控作用机制, 有待进一步探讨。

参考文献:

- [1] Garaycochea O, van Strahlen CR, Albid I, et al. Phenotyping antrochoanal nasal polyposis[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2023, 23 (3): 165-180. doi: 10.1007/s11882-023-01066-1
- [2] Chen CL, Wang YT, Yao Y, et al. Inflammatory endo-

- types and tissue remodeling features in antrochoanal polyps[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2021, 13(6): 863-881. doi:10.4168/aaair.2021.13.6.863
- [3] Jin P, Zi X, Charn TC, et al. Histopathological features of antrochoanal polyps in Chinese patients[J]. *Rhinology*, 2018, 56(4): 378-385. doi:10.4193/Rhin18.057
- [4] Warman M, Kamar Matias A, Yosepovich A, et al. Inflammatory profile of antrochoanal polyps in the Caucasian population-A histologic study[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2021, 35(5): 664-673. doi:10.1177/1945892421990529
- [5] Karin N. CXCR3 ligands in cancer and autoimmunity, chemotaxis of effector T cells, and beyond[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 976. doi:10.3389/fimmu.2020.00976
- [6] 闫冰, 刘畅, 王阳, 等. CXCL10 在嗜酸性粒细胞型与非嗜酸性粒细胞型慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉的差异表达及意义[J]. *解剖学报*, 2020, 51(5): 688-692. doi:10.16098/j.issn.0529-1356.2020.05.009
- YAN Bing, LIU Chang, WANG Yang, et al. Differential expression and significance of CXCL10 in eosinophilic and non-eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Acta Anatomica Sinica*, 2020, 51(5): 688-692. doi:10.16098/j.issn.0529-1356.2020.05.009
- [7] Sitzia E, Santarsiero S, Marini G, et al. Endotypes of nasal polyps in children: a multidisciplinary approach[J]. *J Pers Med*, 2023, 13(5): 707. doi:10.3390/jpm13050707
- [8] 杨瑞瑞. 白介素-38 在慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉中的表达及临床意义[D]. 太原: 山西医科大学, 2022. doi:10.27288/d.cnki.gsxyu.2022.001247
- [9] 于克娜. 上颌窦后鼻孔息肉中纤毛结构及功能异常的研究[D]. 济南: 山东大学, 2022. doi:10.27272/d.cnki.gshdu.2022.000296
- [10] 朱玉, 朱新华. TH2 细胞因子在 2 型慢性鼻窦炎伴鼻息肉中的作用机制研究进展[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2023, 37(5): 156-161. doi:10.6040/1.9sn.1673-3770.0.2022.258
- ZHU Yu, ZHU Xinhua. Research progress on the role of TH2 cytokines in Type2 chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2023, 37(5): 156-161. doi:10.6040/1.9sn.1673-3770.0.2022.258
- [11] Yuan T, Zheng R, Liu J, et al. Role of yes-associated protein in interleukin-13 induced nasal remodeling of chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Allergy*, 2021, 76(2): 600-604. doi:10.1111/all.14699
- [12] 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. doi:10.3390/ijms23116308
- [13] 熊攀辉, 沈暘, 杨玉成. 基于表型和内在型的慢性鼻
 鼻窦炎诊治进展[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2022, 36(3): 15-19. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.034
- XIONG Panhui, SHEN Yang, YANG Yucheng. Advances in the diagnosis and treatment of chronic sinusitis based on phenotypes and endotypes[J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2022, 36(3): 15-19. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.034
- [14] 敖天. 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. 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
- [15] Förster-Ruhrmann U, Szczepek AJ, Pierchalla G, et al. Chemokine expression-based endotype clustering of chronic rhinosinusitis[J]. *J Pers Med*, 2022, 12(4): 646. doi:10.3390/jpm12040646
- [16] Chen C, Park B, Ragonnaud E, et al. Cancer co-opted differentiation of B-cell precursors into macrophage-like cells[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 5376. doi:10.1038/s41467-022-33117-y
- [17] 刘堃, 张杰, 严进, 等. 外周血中性粒细胞数与淋巴细胞数比值、白细胞介素-6 预测慢性鼻窦炎鼻内镜术后复发的价值[J]. *蚌埠医学院学报*, 2022, 47(4): 514-516. doi:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.04.021
- LIU Kun, ZHANG Jie, YAN Jin, et al. Value of neutrophil to lymphocyte ratio and interleukin-6 level in peripheral blood in predicting the recurrence of chronic rhino sinusitis after endoscopic sinus surgery[J]. *Journal of Bengbu Medical College*, 2022, 47(4): 514-516. doi:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.04.021
- [18] Bayer K, Hamidovic S, Brkic FF, et al. Peripheral eosinophil count and eosinophil-to-lymphocyte ratio are associated with revision sinus surgery[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2023, 280(1): 183-190. doi:10.1007/s00405-022-07497-2
- [19] 陆汉强, 王慧蓉, 蒋华平, 等. 外周血炎性细胞比值对鼻息肉患者术后复发的判断价值[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2021, 42(9): 744-747. doi:10.3969/j.issn.1002-1256.2021.09.002
- LU Hanqiang, WANG Huirong, JIANG Huaping, et al. The value of variation of peripheral blood inflammatory cell ratio in determining postoperative recurrence in patients with nasal polyps[J]. *Journal of Qiqihar Medical University*, 2021, 42(9): 744-747. doi:10.3969/j.issn.1002-1256.2021.09.002