

鼻黏膜组织中 miR-34a 表达与慢性鼻窦炎患者术后复发的关系

李婷¹, 赵冲², 吴献¹

1. 资阳市人民医院 耳鼻咽喉科, 四川 资阳 641300

2. 成都市第三人民医院 耳鼻咽喉头颈外科, 四川 成都 610000

摘要:目的 研究鼻黏膜组织中微小 RNA (miR)-34a 表达与慢性鼻窦炎 (chronic sinusitis, CRS) 患者术后复发的关系。**方法** 选择内镜鼻窦手术的慢性鼻窦炎伴有鼻息肉患者, 随访术后 2 年的复发情况并分为复发组 ($n=34$) 和未复发组 ($n=82$)。检测下鼻甲黏膜组织中 miR-34a 的表达水平, 分析 miR-34a 与术后复发的关系。评价 CRS 复发的相关临床因素, 包括年龄、合并哮喘、合并变应性鼻炎、CRS 分型、手术时间、焦虑自评量表 (SAS) 评分, 分析 miR-34a 与复发因素的关系。**结果** 复发组患者鼻黏膜组织中 miR-34a 的相对表达水平低于未复发组 ($t=13.010, P<0.001$); 年龄 ≥ 45 岁、合并哮喘、合并变应性鼻炎、嗜酸性粒细胞型、手术时间 ≥ 2 h、SAS 评分 ≥ 50 分的 CRS 患者鼻黏膜组织中 miR-34a 的相对表达水平低于年龄 <45 岁、不合并哮喘、不合并变应性鼻炎、非嗜酸性粒细胞型、手术时间 <2 h、SAS 评分 <50 分的 CRS 患者 ($t=3.038, 2.800, 2.725, 5.254, 3.646, 2.935, P$ 分别为 $0.003, 0.006, 0.007, <0.001, <0.001, 0.004$); miR-34a 表达水平预测 CRS 术后复发的 ROC 曲线下面积为 0.938, 最佳截断值为 0.55 (灵敏度: 85.29%、特异度: 92.09%)。**结论** CRS 患者鼻黏膜组织中 miR-34a 表达降低与术后复发及复发影响因素均相关, miR-34a 可作为评价 CRS 术后复发的标志物。

关键词:慢性鼻窦炎; miR-34a; 影响因素; 复发; 预测

中图分类号: R765.21

文献标志码: A

文章编号: 1673-3770(2024)05-0020-06

引用格式: 李婷, 赵冲, 吴献, 等. 鼻黏膜组织中 miR-34a 表达与慢性鼻窦炎患者术后复发的关系 [J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2024, 38(5): 20-25. LI Ting, ZHAO Chong, WU Xian, et al. The relationship between miR-34a expression in nasal mucosa tissue and postoperative recurrence in patients with chronic sinusitis [J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2024, 38(5): 20-25.

The relationship between miR-34a expression in nasal mucosa tissue and postoperative recurrence in patients with chronic sinusitis

LI Ting¹, ZHAO Chong², WU Xian¹

1. Department of Otorhinolaryngology, Ziyang People's Hospital, Ziyang 641300, Sichuan, China

2. Department of Otorhinolaryngology & Head and Neck Surgery, The Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610000, Sichuan, China

Abstract: Objective This study investigated the relationship between microRNA (miR)-34a expression in nasal mucosal tissue and postoperative recurrence in patients with chronic sinusitis (CRS). **Methods** A total of 116 patients with CRS with nasal polyps who underwent endoscopic sinus surgery were included in this study. The patients were followed up for two years after surgery and were divided into the recurrence group ($n=34$) and non-recurrence group ($n=82$). The expression levels of miR-34a in the mucosal tissue of the inferior nasal concha were detected using quantitative PCR. The relationship between miR-34a and postoperative recurrence was analyzed. The factors affecting the recurrence of CRS, including age, CRS classification, asthma, allergic rhinitis, operation time, and SAS score, were evaluated. **Results** The relative expression level of miR-34a in the nasal mucosa tissue of the recurrence group was significantly lower than that in the non-recurrence group ($t=13.010, P<0.001$). The relative expression level of miR-34a in the nasal mucosa tissue of CRS patients of age ≥ 45 years with combined asthma, combined allergic rhinitis, eosinophilia type, operation time ≥ 2 h, and SAS scores ≥ 50 were also significantly lower than that in CRS patients of age <45 years with no combined asthma, no combined allergic rhinitis, non-eosinophilia type, operation time <2 h, and SAS score <50 (P values were $0.003, 0.006, 0.007, <0.001, <0.001, 0.004$, respectively). The area under the receiver operating characteristic (ROC) curve of the expression level of miR-34a used to predict the recurrence of CRS after surgery was 0.938. The best cutoff value was 0.55, with a sensitivity of 85.29% and a specificity of 92.09%. **Conclusions** The decreased expression of miR-34a in the nasal mucosa tissue

收稿日期: 2023-07-09

通信作者: 李婷。E-mail: t91018@163.com

of patients with CRS is related to postoperative recurrence and recurrence-influencing factors. MiR-34a can serve as a marker for evaluating postoperative recurrences of CRS.

Key words: Chronic rhinosinusitis; miR-34a; ROC curve Recurrence; Prediction

鼻窦炎鼻窦黏膜的慢性炎症性疾病,病程超过 12 周称为慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS),可引起鼻塞、黏性或黏脓性鼻涕、嗅觉减退或丧失等临床症状。在临床实践中对于药物治疗无效的 CRS 患者首选内镜鼻窦手术,主要目的是切除不可逆病变,重建鼻腔鼻窦通气引流,进而促进黏膜炎症消退、黏膜腺体和纤毛清除功能恢复^[1-2]。虽然该手术方式创伤小、效果好,但仍存在根治困难、术后复发率高的不足之处,目前缺乏防治 CRS 术后复发的靶点^[3]。因此,寻找 CRS 术后复发相关的分子标志物不仅有助于发现 CRS 术后复发的预测指标,也有助于发现防治 CRS 术后复发的新靶点。微小 RNA(miR)-34a 是参与炎症反应、细胞分化、上皮间质转化等过程调控的一种非编码小分子 RNA,一项鼻窦炎鼻息肉相关的细胞实验证实鼻息肉组织来源的上皮细胞中 miR-34a 的表达水平低于正常下鼻甲黏膜组织来源的上皮细胞,在缺氧刺激鼻黏膜上皮细胞中 miR-34a 的表达降低,过表达 miR-34a 抑制细胞的上皮间质转化^[4],提示 miR-34a 表达降低可能参与鼻窦炎及鼻息肉的发生发展。基于此,本文将鼻黏膜组织中 miR-34a 作为评估 CRS 术后复发风险的标志物展开研究。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择于 2017 年 7 月~2020 年 7 月间在资阳市人民医院接受内镜鼻窦手术的慢性鼻窦炎伴有鼻息肉患者作为研究对象。共 116 例患者,包括男 72 例、女 44 例;(49.14±7.33)岁,身体质量指数(body mass index, BMI)23.55±6.09,有吸烟史 32 例,有饮酒史 41 例。根据术后复发的随访情况分为复发组($n=34$)和未复发组($n=82$)。本研究获得医院伦理委员会批准后开展。

纳入标准:①符合指南中慢性鼻窦炎伴有鼻息肉的诊断标准^[5];②接受内镜鼻窦手术,由同一组医生实施手术;③留取下鼻甲黏膜组织;④临床资料完整;⑤术后按要求完成 2 年随访。

排除标准:①既往有鼻内镜手术史;②真菌性鼻窦炎患者;③合并后鼻孔息肉、鼻内翻性乳头状瘤;④合并恶性肿瘤、遗传学疾病。

1.2 研究方法

1.2.1 鼻黏膜组织中 miR-34a 表达水平的检测

取下鼻甲黏膜组织,采用组织 RNA 提取试剂盒(北京天根生化生物科技公司)分离鼻黏膜组织中 RNA,采用 miR cDNA 第一链合成试剂盒(北京天根生化生物科技公司)合成将 miR 反转录为 cDNA,采用 miR 荧光定量检测试剂盒(北京天根生化生物科技公司)配置的 PCR 反应体系,具体如下:cDNA 2 μ L、试剂盒内反应液 10 μ L、10 μ mol/L 上游引物 0.4 μ L、试剂盒中的通用下游引物 0.4 μ L、去离子水补足至 20.0 μ L。将上述反应体系放入荧光定量 PCR 仪(Bio-rad 公司),按照下列程序进行荧光定量 PCR 反应:95 $^{\circ}$ C 15 min 94 $^{\circ}$ C 20 s、60 $^{\circ}$ C 34 s,重复 40 个循环。反应结束后生成循环曲线并得到循环阈值,以 U6 为内参,计算 miR-34a 的相对表达水平。

1.2.2 CRS 术后复发的随访

根据指南[5]、CRS 术后进行为期 2 年随访,术后半年内每月随访 1 次,半年后每 3 个月随访 1 次,随访方式为门诊复诊,复诊内容包括临床症状问诊、鼻内镜检查、影像学检查、实验室检查,根据指南中 CRS 的诊断标准判断是否发生 CRS 复发,标准如下:患者症状改善不明显或者症状(如鼻塞、流涕、嗅觉减退、头痛等)未改善,同时在内镜检查发现窦腔黏膜充血水肿、结缔组织增生或息肉组织生成、存在广泛粘连现象、窦口发生狭窄或者关闭、存在黏脓性分泌物。

1.2.3 CRS 术后复发相关因素的评价

根据文献[6-7]中 CRS 术后复发影响因素的报道,在 CRS 术前及术中进行相关因素的评价,具体如下:年龄、合并哮喘、合并变应性鼻炎、术前是否应用激素、术前是否应用抗组胺药物、术前是否应用抗生素、CRS 分型、手术时间、焦虑自评量表(SAS)评分。年龄分为<45 岁、 ≥ 45 岁,CRS 分型为嗜酸性粒细胞型和非嗜酸性粒细胞型,哮喘参照《支气管哮喘防治指南》^[8]判断,变应性鼻炎参照《变应性鼻炎诊断和治疗指南》^[9]判断,手术时间分为<2 h、 ≥ 2 h,SAS 评分分为<50 分的无焦虑、 ≥ 50 分的焦虑。

1.3 统计学处理

采用 SPSS24.0 软件。miR-34a 的表达水平为计量资料,经正态性检验、符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表

示,2 组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数和百分率表示,2 组间比较采用卡方检验;miR-34a 预测 CRS 术后复发的价值采用受试者工作特征(ROC)曲线分析,以曲线下面积(AUC)描述。检验水准选取 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 复发组与未复发组鼻黏膜组织中 miR-34a 表达水平的比较

复发组患者鼻黏膜组织中 miR-34a 的相对表达水平低于未复发组,差异有统计学意义($t = 13.010$, $P < 0.001$)。见图 1。

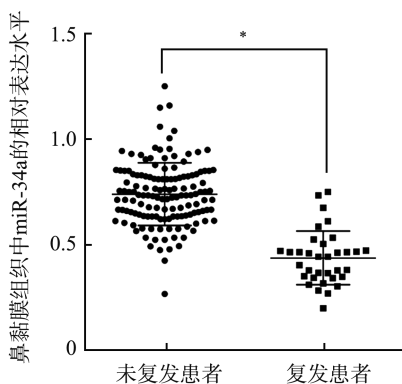


图 1 复发组与未复发组鼻黏膜组织中 miR-34a 表达水平的比较

Figure 1 Comparison of miR-34a expression levels in nasal mucosa tissues between the recurrent and non-recurrent groups

2.2 鼻黏膜组织中 miR-34a 表达水平与复发影响因素的关系

年龄 ≥ 45 岁、合并哮喘、合并变应性鼻炎、嗜酸性粒细胞型、手术时间 ≥ 2 h、SAS 评分 ≥ 50 分 CRS 患者鼻黏膜组织中 miR-34a 的相对表达水平低于年龄 < 45 岁、不合并哮喘、不合并变应性鼻炎、非嗜酸性粒细胞型、手术时间 < 2 h、SAS 评分 < 50 分患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);术前是否应用激素、术前是否应用抗组胺药物、术前是否应用抗生素与鼻黏膜组织中 miR-34a 的表达不相关($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 鼻黏膜组织中 miR-34a 表达水平与复发影响因素的关系

Table 1 Relationship between miR-34a expression levels and influencing factors of recurrence in the nasal mucosa tissue

复发因素	n	miR-34a	t	P
年龄			3.038	0.003
<45 岁	54	0.74±0.21		
≥ 45 岁	62	0.61±0.18		

续表

复发因素	n	miR-34a	t	P
合并哮喘			2.800	0.006
否	86	0.70±0.18		
是	30	0.59±0.20		
合并变应性鼻炎			2.725	0.007
否	92	0.70±0.22		
是	24	0.56±0.24		
分型			5.254	<0.001
非嗜酸性粒细胞型	56	0.77±0.21		
嗜酸性粒细胞型	60	0.57±0.20		
手术时间			3.646	<0.001
<2 h	79	0.72±0.20		
≥ 2 h	37	0.57±0.22		
SAS 评分			2.935	0.004
<50 分	82	0.71±0.22		
≥ 50 分	34	0.58±0.21		

2.3 复发组与未复发组临床资料的比较

复发组年龄 ≥ 45 岁、合并哮喘、合并变应性鼻炎、嗜酸性粒细胞型、手术时间 ≥ 2 h、SAS 评分 ≥ 50 分的比例高于未复发组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 复发组与未复发组临床资料的比较

Table 2 Comparison of clinical data between the recurrent and non recurrent groups

复发因素分类	复发组 ($n=34$)	未复发组 ($n=82$)	χ^2	P
年龄				
<45 岁	8	46	10.246	0.001
≥ 45 岁	26	36		
合并哮喘				
否	20	66	5.883	0.015
是	14	16		
合并变应性鼻炎				
否	22	70	6.252	0.012
是	12	12		
CRS 分型				
非嗜酸性粒细胞型	9	47	9.158	0.002
嗜酸性粒细胞型	25	35		
手术时间				
<2 h	17	62	5.782	0.016
≥ 2 h	17	20		
SAS 评分				
<50 分	18	64	7.313	0.007
≥ 50 分	16	18		
组织嗜酸性粒细胞比例	63.38±12.58	9.95±1.38	38.141	<0.001
外周血嗜酸性粒细胞比例	7.38±1.16	4.09±0.83	17.204	<0.001

2.4 鼻黏膜组织中 miR-34a 表达水平与 CRS 术后复发的关系

鼻黏膜组织中 miR-34a 表达水平预测 CRS 术后复发的 ROC 曲线(见图 3), 曲线下面积为 0.938 (95% CI: 0.890~0.986, $P < 0.001$), 根据约登指数最大值确定鼻黏膜组织中 miR-34a 表达水平预测 CRS 术后复发的最佳截断值为 0.55, 该截断值预测 CRS 术后复发的灵敏度和特异度分别为 85.29% 和 92.09%。

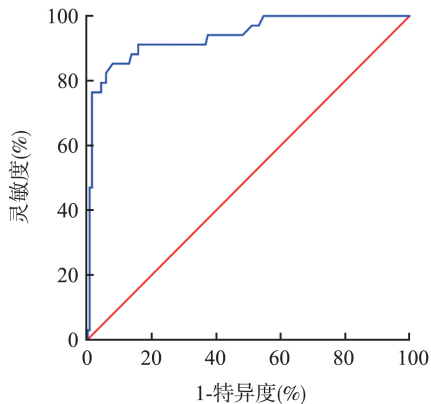


图 3 鼻黏膜组织中 miR-34a 表达水平预测 CRS 术后复发的 ROC 曲线

Figure 3 ROC curve of miR-34a expression level in nasal mucosa to predict postoperative recurrence of CRS

2.5 不同 miR-34a 表达水平的 CRS 患者术后累积复发率的比较

根据 ROC 曲线分析确定的 miR-34a 表达水平预测 CRS 术后复发的最佳截断值, 将 CRS 组分为 miR-34a 表达水平 > 0.55 的患者、 < 0.55 的患者, 采用 K-M 曲线分析对 miR-34a 表达水平预测 CRS 术后复发的价值进行验证, 术后累积复发率的 K-M 曲线(见图 4), 经统计学分析可知: miR-34a 表达水平 > 0.55 患者的累积复发率低于 miR-34a 表达水平 < 0.55 的患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

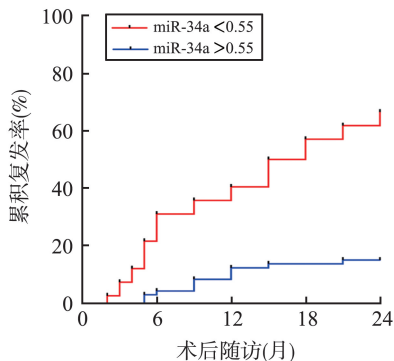


图 4 不同 miR-34a 表达水平的 CRS 患者术后累积复发率的 K-M 曲线

Figure 4 K-M curve of postoperative cumulative recurrence rate in CRS patients with different levels of miR-34a expression

3 讨论

CRS 是临床常见的耳鼻咽喉科疾病之一, 可在多个年龄段发病, 对患者的日常工作和生活均造成不利影响。CRS 的发病涉及解剖因素、免疫因素、感染因素、遗传因素等^[10-12]。鼻内镜手术是治疗 CRS 的有效手段之一, 但术后有一定的复发比例^[13-14]。目前受限于 CRS 发病机制不明确, 临床上缺乏预防 CRS 术后复发的特异性手段, 也缺乏早期预测复发的分子标志物^[15]。随着近些年分子生物学的进步, 相关研究证实 microRNA (miR) 在 CRS 中通过调控不同靶基因表达的方式参与多个 CRS 相关生物学环节^[16-20]。国内一项细胞实验采用缺氧刺激鼻息肉上皮细胞的方式模拟 CRS 及鼻息肉发生的病理生理过程, 在该细胞模型中 miR-34a 的表达水平显著降低且过表达 miR-34a 抑制 CRS 相关的上皮间质转过程^[4]。

基于此, 本研究将 miR-34a 作为评价 CRS 复发的分子标志物展开分析。近些年关于 miR-34a 生物学功能的基础研究证实其具有抑炎作用, 在骨关节、脊髓等系统中 miR-34a 通过靶向 Toll 样受体、Notch 通路的方式抑制炎症细胞因子合成和释放, 进而起到抑炎作用^[21-23]。在 CRS 的发病及进展中炎症反应发挥重要作用, 相关研究证实鼻黏膜中多种炎症细胞因子的高表达与 CRS 术后复发密切相关^[24-27]。炎症因子能够介导炎症反应激活并导致黏膜充血水肿、刺激结缔组织增生, 最终发展为 CRS^[28-30]。本研究分析了具有抑炎作用的 miR-34a 与 CRS 术后复发的关系, 经过术后 2 年随访, 复发的 CRS 患者鼻黏膜组织中 miR-34a 的表达水平低于未复发的患者, 提示鼻黏膜组织中 miR-34a 表达降低与 CRS 术后 2 年复发有关。结合目前已有研究对 miR-34a 抑炎作用的报道, 本研究中鼻黏膜组织 miR-34a 表达降低与 CRS 术后 2 年复发相关的结果表明在 CRS 复发过程中 miR-34a 表达降低可能使其抑炎作用减弱, 进而通过炎症反应的作用导致鼻窦炎的复发。

目前国内多名学者对 CRS 术后复发进行了队列研究, 研究结果认为年龄、CRS 分型、合并哮喘、合并变应性鼻炎、手术时间、SAS 评分是 CRS 术后复发的影响因素^[6-7]。为了进一步认识术前 miR-34a 表达在 CRS 术后复发中的作用, 本研究对 miR-34a 表达水平与 CRS 复发相关因素的关系进行了分析, 存在 CRS 复发危险因素的患者术前 miR-34a 表达水平明显降低, 可能原因是年龄、CRS 分型、合并哮喘及变应性鼻炎抑制了 miR-34a 的表达, miR-34a 表

达降低会使其抑炎作用减弱、导致局部黏膜充血水肿加重,进而可能导致手术所需清除病变组织的范围增加、操作时间延长;此外,手术操作本身对鼻黏膜的刺激也可能影响 miR-34a 的表达。国内吴鸿泉等^[6]研究使用 CRS 术后复发的影响因素进行术后复发的预测建模,该模型预测 CRS 术后复发的灵敏度和特异度分别达到 85.00% 和 93.33%。本研究已经证实 miR-34a 表达降低与术后复发影响因素均相关,进一步通过 ROC 曲线进行预测分析可知:miR-34a 表达水平预测 CRS 术后复发的灵敏度和特异度达到了 85.29% 和 92.09%,具有良好的预测效能。以上结果提示鼻黏膜组织中 miR-34a 可作为预测 CRS 术后复发的标志物。

综上所述,CRS 患者鼻黏膜组织中 miR-34a 表达降低与术后复发及复发影响因素均相关,通过检测 miR-34a 表达对 CRS 术后复发具有良好的预测价值,这为今后发现 CRS 术后复发的预测指标提供了依据,也为深入认识 CRS 的发病机制及防治靶点提供了靶分子。

参考文献:

[1] Laidlaw TM, Mullol J, Woessner KM, et al. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9(3): 1133-1141. doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.063

[2] Lipworth BJ, Chan R. The choice of biologics in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9(12): 4235-4238. doi: 10.1016/j.jaip.2021.07.023

[3] DeConde AS, Mace JC, Levy JM, et al. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis [J]. *Laryngoscope*, 2017, 127(3): 550-555. doi: 10.1002/lary.26391

[4] 郑静,魏欣,粘家斌,等. miR-34a 在鼻息肉上皮细胞中的表达及其对鼻黏膜上皮间质转化的影响 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017(14): 1065-1068. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2017.14.003

Zheng J, Wei X, Zhan JB, et al. Expression of miR-34a in epithelial cells of nasal polyps and its effects on hypoxia-induced epithelial mesenchymal transition [J]. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2017(14): 1065-1068. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2017.14.003

[5] 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. 中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018) [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 54(2): 81-100. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2019.02.001

Subspecialty group of rhinology editorial board of Chinese

Journal of otorhinolaryngology head and neck surgery, Subspecialty group of rhinology, society of otorhinolaryngology head and neck surgery Chinese medical association. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of chronic rhinosinusitis (2018) [J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2019, 54(2): 81-100. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2019.02.001

[6] 吴鸿泉,刘展,覃宇铭. 慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉患者鼻内镜术后复发的危险因素及相关模型构建 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2021, 27(5) 559-564. doi: 10.11798/j.issn.1007-1520.202103206

WU Hongquan, LIU Zhan, QIN Yuming. Risk factors for recurrence of chronic rhinosinusitis with nasal polyps after endoscopic sinus surgery and construction of related prediction model [J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology-skull Base Surgery*, 2021, 27(5) 559-564. doi: 10.11798/j.issn.1007-1520.202103206

[7] 来洪敏,王焱. 慢性鼻-鼻窦炎患者鼻内镜手术后复发情况及影响因素分析 [J]. *临床医学工程*, 2022, 29(4): 579-580. doi: 10.3969/j.issn.1674-4659.2022.04.0579

LAI Hongmin, WANG Yan. Analysis of recurrence and influencing factors of patients with chronic rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery [J]. *Clinical Medical & Engineering*, 2022, 29(4): 579-580. doi: 10.3969/j.issn.1674-4659.2022.04.0579

[8] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2016年版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(9): 675-697. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.09.007

[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. 变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015年,天津) [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 51(1): 6-18. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2016.01.004

[10] Urbančič J, Košak Soklič T, Demšar Luzar A, et al. Transcriptomic differentiation of phenotypes in chronic rhinosinusitis and its implications for understanding the underlying mechanisms [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5541. doi: 10.3390/ijms24065541

[11] Wang MM, Tang SM, Yang XQ, et al. Identification of key genes and pathways in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma comorbidity using bioinformatics approaches [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 941547. doi: 10.3389/fimmu.2022.941547

[12] Kato A, Schleimer RP, Bleier BS. Mechanisms and pathogenesis of chronic rhinosinusitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 149(5): 1491-1503. doi: 10.1016/j.jaci.2022.02.016

[13] Zheng JQ, Yu LY, Hu WH, et al. Systematic review and meta-analysis of the curative effects and safety of endoscopic sinus surgery in children with chronic sinusi-

- tis with nasal polyps[J]. *Transl Pediatr*, 2022, 11(7): 1171-1181. doi:10.21037/tp-22-189
- [14] Cherian LM, Bright RR, Varghese L, et al. Characteristics of chronic rhinosinusitis with nasal polyps based on allergic mucin and fungal elements in patients undergoing revision endoscopic sinus surgery[J]. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2022, 74(1): 108-115. doi: 10.1007/s12070-021-02834-z
- [15] 谭国林. 从慢性鼻-鼻窦炎鼻息肉的发病机制认识鼻内镜手术后的高复发率[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 32(5): 324-327. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2018.05.002
- TAN Guolin. Understanding the high recurrence rate after endoscopic sinus surgery from the pathogenesis of chronic rhinosinusitis and nasal polyps[J]. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2018, 32(5): 324-327. doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2018.05.002
- [16] Bu XT, Wang M, Luan G, et al. Integrated miRNA and mRNA expression profiling reveals dysregulated miRNA-mRNA regulatory networks in eosinophilic and non-eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2021, 11(8): 1207-1219. doi: 10.1002/alar.22781
- [17] Yu JQ, Kang X, Xiong Y, et al. Gene expression profiles of circular RNAs and microRNAs in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 2021, 8: 1-15. doi: 10.3389/fmolb.2021.643504
- [18] Cha S, Seo EH, Lee S, et al. microRNA expression in extracellular vesicles from nasal lavage fluid in chronic rhinosinusitis[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(5): 471. doi: 10.3390/biomedicines9050471
- [19] Gata AD, Neagoe IB, Leucuta DC, et al. microRNAs: potential biomarkers of disease severity in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Medicina*, 2023, 59(3): 550. doi:10.3390/medicina59030550
- [20] Callejas-Díaz B, Fernandez G, Fuentes M, et al. Integrated mRNA and microRNA transcriptome profiling during differentiation of human nasal polyp epithelium reveals an altered ciliogenesis[J]. *Allergy*, 2020, 75(10): 2548-2561. doi:10.1111/all.14307
- [21] Wu HG, Zhou XK, Wang XD, et al. miR-34a in extracellular vesicles from bone marrow mesenchymal stem cells reduces rheumatoid arthritis inflammation via the cyclin I/ATM/ATR/p53 axis[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(4): 1896-1910. doi:10.1111/jcmm.15857
- [22] Zhou JM, Shuang O, Li J, et al. miR-34a alleviates spinal cord injury via TLR4 signaling by inhibiting HMGB-1[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 8: 1912-1918. doi: 10.3892/etm.2018.7102
- [23] Jian Y, Dong SJ, Xu S, et al. microRNA-34a suppresses neuronal apoptosis and alleviates microglia inflammation by negatively targeting the Notch pathway in spinal cord injury[J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2020, 24: 1420-1427. doi: 10.26355/eurrev_202002_20199
- [24] Bachert C, Nan Z, Cavaliere C, et al. Biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(3): 725-739. doi:10.1016/j.jaci.2020.01.020
- [25] 赵宁, 王亚莉, 祁顺来. 慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉患者鼻内镜术后炎症细胞及因子表达与术后复发的关系[J]. *中国医刊*, 2021, 56(2): 173-177. doi: 10.3969/j.issn.1008-1070.2021.02.017
- ZHAO Ning, WANG Yali, QI Shunlai. Expression of inflammatory cells and factors in chronic nose-sinusitis and nasal polyps and its relationship with recurrence after nasal endoscopic surgery[J]. *Chinese Journal of Medicine*, 2021, 56(2): 173-177. doi: 10.3969/j.issn.1008-1070.2021.02.017
- [26] Delemarre T, Holtappels G, De Ruyck N, et al. Type 2 inflammation in chronic rhinosinusitis without nasal polyps: another relevant endotype[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(2): 337-343.e6. doi:10.1016/j.jaci.2020.04.040
- [27] Huriyati E, Darwin E, Yanwirasti Y, et al. Association of inflammation mediator in mucosal and tissue of chronic rhinosinusitis with recurrent nasal polyp[J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2019, 7(10): 1635-1640. doi: 10.3889/oamjms.2019.327
- [28] 刘亮亮, 文华, 杨瑾, 等. TLR4/NF- κ B 通路在慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉和不伴鼻息肉的黏膜上皮修复机制中的作用[J]. *医学信息*, 2022, 35(15): 39-45. doi: 10.3969/j.issn.1006-1959.2022.15.008
- LIU Liangliang, WEN Hua, YANG Jin, et al. The role of TLR4/NF- κ B signaling pathway in the repair of mucosal epithelium in chronic sinusitis with nasal polyps and without nasal polyps[J]. *Medical Information*, 2022, 35(15): 39-45. doi: 10.3969/j.issn.1006-1959.2022.15.008
- [29] Wang H, Zhou JY, Shi LM, et al. Increased neutrophil infiltration and epithelial cell proliferation in sinonasal inverted Papilloma compared to contralateral nasal polyps[J]. *Am J Rhinol & Allergy*, 2022, 36: 583-590. doi: 10.1177/19458924221091691
- [30] 刘一潼, 周穗子. NLRP3 炎症小体在慢性鼻窦炎和变应性鼻炎中的研究进展[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2022, 36(3): 142-146, 153. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.584
- LIU Yitong, ZHOU Suizi. Research progress on NLRP3 inflammasome in chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis[J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2022, 36(3): 142-146, 153. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.584