

# 嗜酸性粒细胞与慢性鼻 - 鼻窦炎的研究进展

丁晓燕, 阳玉萍

新疆医科大学第一附属医院耳鼻喉科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年4月21日; 录用日期: 2024年5月14日; 发布日期: 2024年5月21日

## 摘要

慢性鼻 - 鼻窦炎(Chronic Rhinosinusitis, CRS)是我们耳鼻喉科的多发病、常见病之一, 反复鼻塞不适、流脓涕、头疼为鼻窦炎患者的一般症状, 也可引起嗅觉下降、易疲倦、注意力不集中、精神欠佳、睡眠差、情绪低落、记忆力下降、工作效率降低等不适, 这使人们的工作、生活和学习产生了极大的影响, 也进一步加重了每一个家庭的经济负担以及社会的重担。其病理生理机制等较为复杂, 本文主要对慢性鼻窦炎的发病机制、诊断、治疗等方面进行综述。

## 关键词

慢性鼻窦炎, 病理生理机制

# Research Progress of Eosinophils and Chronic Rhinosinusitis

Xiaoyan Ding, Yuping Yang

E. N. T. Department, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Apr. 21<sup>st</sup>, 2024; accepted: May 14<sup>th</sup>, 2024; published: May 21<sup>st</sup>, 2024

## Abstract

Chronic rhinosinusitis (CRS) is one of the most common and frequently occurring diseases in our E. N. T. department. Its general symptoms include repeated nasal congestion, discharge of purulent mucus, and headache. It can also lead to a decline in olfactory sense, easy fatigue, inattention, poor mental state, poor sleep, low mood, memory loss, reduced work efficiency, and other discomforts. These have a significant impact on people's work, life, and study, further increasing the economic burden of each family and the social burden. The pathophysiological mechanism of

chronic sinusitis is more complex. This article mainly summarizes the pathogenesis, diagnosis and treatment of chronic sinusitis.

## Keywords

### Chronic Rhinosinusitis, Pathophysiological Mechanisms

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

慢性鼻 - 鼻窦炎在欧洲地区的发病率达 11%~12%，通过我们国家的流行病学调查其发病率为 2.2% [1]~8% [2]，而且常合并慢性肺疾病及哮喘等呼吸道疾病，已经成为严重的公共健康问题，有研究表明其患病率呈现逐年增高的趋势[3]。慢性鼻窦炎(CRS)是发生于鼻窦黏膜的炎症性疾病[1] [2]，《中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018)》将慢性鼻窦炎分为慢性鼻窦炎伴鼻息肉(CRS with Nasal Polyps, CRSwNP)和慢性鼻窦炎不伴鼻息肉(CRS without Nasal Polyps, CRSsNP) [4]。欧洲鼻 - 鼻窦炎鼻息肉诊疗意见书 2020 (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020, EPOS-2020)对其重新划分为原发性慢性鼻窦炎和继发性慢性鼻窦炎，并根据解剖范围进一步分为局限性和弥漫性，我们将嗜酸性粒细胞(Tissue Eosinophil, tEOS)在组织中的多少，可分为 eos 型慢性鼻窦炎(Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis, ECRS)与 non-eos 型慢性鼻窦(Not Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis, NECRS)这两组[5]。

鼻息肉也是耳鼻咽喉头颈外科常见疾病之一，且部分患者行手术切除后容易复发，给患者的生活质量造成了极大的影响。由于炎症反应长期刺激鼻腔及鼻窦黏膜，鼻粘膜高度充血、水肿，在多种作用下逐渐形成鼻息肉，通过鼻内镜及鼻窦 CT 检查可见来源于双侧中鼻甲、中鼻道黏膜的鼻息肉，嗅裂区域的鼻中隔黏膜以及上鼻道和后筛黏膜也可以出现鼻息肉。现阶段随着对鼻息肉发病机制及致病因子不断的研究，有研究表明外周血及鼻息肉组织中含有丰富的嗜酸性粒细胞[6]，因此针对嗜酸性粒细胞(EOS)的相关研究成为鼻息肉发病机制的一个研究热点，此外长期慢性炎症刺激及变态反应也是鼻息肉发生的相关因素，同时对其产生有重要影响的还有诸多免疫相关的细胞因子，例如白细胞介素等重要炎症介质[7]。也有研究表明[8]，鼻息肉形成有以下四个阶段：1) 局部上皮损伤；2) 固有层的纤维组织由上皮损伤处突出；3) 突出的组织上皮化生；4) 息肉生长。人们意识到促进鼻息肉的形成中粘膜上皮破损及纤维修复是很重要的。嗜酸性粒细胞在鼻息肉黏膜及黏膜下层大量聚集，一方面嗜酸性粒细胞局部活化及脱颗粒，释放 MBP 和 ECP 等碱性蛋白，导致上皮损伤和脱落[9]，另一方面它还能分泌多种生长因子[10]，刺激黏膜上皮的增生和化生，导致息肉生长。目前针对鼻息肉的相关研究逐年增多，为临床工作中对鼻息肉这一疾病的诊断治疗以及患者的预后及预防复发等提供更多的理论依据。CRS 目前被认为是一组鼻窦功能异常的疾病，有相关研究提示：CRSsNP 主要以感染性炎症反应为主，例如：细菌、真菌、病毒在发病中可能发挥一定的作用；而 CRSwNP 主要以变态反应性炎症为主，例如患者合并气道的高反应、EOS 等炎症细胞增多。Rugina 等人通过对慢性鼻 - 鼻窦炎伴鼻息肉病人研究调查后发现 51.77% 患者有 CRSwNP 家族病史[11]，所以通过这项研究表明：家族遗传也可能是 CRSwNP 发生的相关因素，现阶段针对 CRSwNP 的发病以及针对相应致病的治疗的相关研究也在不断的增加，本篇文章将从如下几个方面展开研究，从而对慢性鼻窦炎伴鼻息肉的相关研究提供参考性指导。

## 2. 发病机制

### 2.1. 病原微生物的影响(感染相关因素)

感染是指细菌、病毒、真菌、寄生虫等病原体侵入人体所引起的局部和全身性炎症反应。有一些研究表明,鼻病毒例如:流感病毒、柯萨奇病毒、风疹病毒等,这些病毒会直接引起急性呼吸道疾病,当患者自生抵抗力下降时,就会趁机入侵体内,导致黏膜上皮破损,大量病毒繁殖,而鼻息肉组织对其免疫较低,引起一系列炎症反应,患者会伴随着身体发热和流鼻涕及鼻塞的症状,以及体温不增高或略增高现象,严重时诱发鼻窦炎和中耳炎,这还有待于进一步的研究。金黄色葡萄球菌超抗原学说:当金黄色葡萄球菌在鼻腔及窦口黏膜上定植并且释放超抗原,可以干扰局部 T 细胞和 B 细胞,金黄色葡萄球菌肠毒素诱导合成 Th2 细胞因子 IL-5 的扩增,增加嗜酸性粒细胞的存活[12],Bachert 等发现,约一半病人的匀浆中含有金葡菌超抗原特异性 IgE,因此指出金黄色葡萄球菌肠毒素(SEs)可能与鼻息肉的发病机制有密切的关系。有学者提出,组织中的白细胞介素-13、IL-5、干扰素- $\gamma$  (INF- $\gamma$ )和肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  多种 TH2、TH1 和前炎症细胞因子等可能为鼻息肉组织由于某种刺激不断释放,例如金黄色葡萄球菌肠毒素(SEs)。针对真菌感染是否与 CRSwNP 间存在相关性有研究人员做了相关研究提示真菌在慢性鼻窦炎发病中可能并无显著作用。

### 2.2. 过敏因素的影响

鼻息肉的形成机制中提示鼻腔黏膜长期高度水肿形成鼻息肉, TgE 介导的鼻黏膜产生过敏反应,从而释放大量的组胺、白三烯等炎症细胞趋化因子,导致血管扩张,局部充血水肿,渗出液增多,有研究表明,尤其是过敏性鼻炎较严重患者或者长期过敏性鼻炎,可能会促进和加速鼻窦炎鼻息肉的发生和进一步发展,考虑可能和组胺、白三烯等过敏因素刺激鼻腔鼻窦黏膜而使其产生持续肿胀有一定关系[13]。研究表明血清变应原 sIgE 阳性的 CRSwNP 患者术后疗效可能更差,需要在手术前及手术后采取积极措施进行脱敏反应,提升疗效,防治术后复发[14],提示过敏因子在鼻窦炎鼻息肉的发生、发展过程中起到了一定的作用。在临床上 CRS 患者常并发支气管哮喘,因它们具有一些相似的组织病理学特征,例如慢性嗜酸性粒细胞炎症、黏膜上皮破损和气道黏膜基底膜增厚[15],此外据报道,慢性鼻窦炎患者约 20%~50% [16]甚至大于 50% 的患者合并哮喘,也有研究表明,合并变应性鼻炎和哮喘的 CRSwNP 与组织嗜酸性粒细胞比率升高以及鼻息肉复发有密切的联系[17]。

### 2.3. 嗜酸性粒细胞的影响

嗜酸性粒细胞是一种独特的粒细胞型白细胞,和中性粒细胞、淋巴细胞等粒细胞一样是由骨髓造血干细胞所产生的,当机体发生损伤时,嗜酸性粒细胞等可大量聚集至炎症反应处,因此在免疫和过敏反应中起到重要的作用。有研究报道,我们通过免疫方法及即对收集的鼻息肉相关组织,对其进行 HE 染色后放置在高倍镜下( $\times 400$ )下观察中性粒细胞、淋巴细胞、浆细胞等炎细胞的多少及嗜酸性粒细胞的平均值,从中可见炎性细胞数量为( $128.5 \pm 27.4$ )/HP,其中嗜酸性粒细胞为( $92.2 \pm 19.6$ )/HP,约占炎性细胞总数的 72% M [18],我们发现鼻窦炎鼻息肉组织中有大量嗜酸性粒细胞的浸润,可进一步推断嗜酸性粒细胞可能参与鼻息肉的形成并促进其发展,或者参与其某一中间环节等。白介素-5 是特异性活化嗜酸性粒细胞的细胞因子,其表达与外周血嗜酸性粒细胞的数量呈正相关[19],且对其生物学活性具有广泛调节作用:通过参与一些信号传导通路例如可以激活 TLR4,而激活的 TLR4 募集 MyD88 等,从而引起核因子  $\kappa$ B (Nuclear Factor Kappa-B, NF- $\kappa$ B)等炎性途径的激活[20],调节嗜酸性粒细胞的终末分化、活化、成熟、并延长其存活时间,增强其脱颗粒作用和与血管内皮细胞间的黏附作用[21],通过多种炎症途径导致息肉形成。有研究表明鼻黏膜异常纤维蛋白沉积,从而导致黏膜水肿,这也是鼻息肉形成的重要驱动因

素[22]。有大量研究表明 CRS 的发病与各种因素导致的免疫反应也是密切相关, 因此一些炎症及免疫细胞如嗜酸性粒细胞(Eosinophils, EOS)、巨噬细胞、T 细胞及 B 细胞等在鼻息肉的形成中也发挥着重要的作用。研究发现表皮生长因子受体配体的 AREG 被发现气道炎症中可能发挥着重要作用, 在气道炎症发生机制研究中, 具有致病性记忆的辅助型 Th2 细胞产生的 AREG, 可通过介导 EOS 释放骨桥蛋白(OPN)来促进气道炎症中纤维化反应。通过利用蛋白提取、基因等技术对鼻息肉细胞进行分析, 识别了一些与 ECRS 有关的因素, 包括血清骨膜蛋白(PN), 它是一种分泌性蛋白质, 在哮喘患儿气道上皮细胞中高表达, PN 的分泌可在白介素-4 白介素-13 的刺激下上调, 血清 PN 水平被认为与严重哮喘患者气道和诱导痰中嗜酸性粒细胞水平有关, 是可靠的嗜酸性气道炎症的生物标志物[23], 它可能作为 EosCRSwNP 新的生物标志物; 骨桥蛋白(Osteopontin OPN), 也被称为早期 T 淋巴细胞激活, 是一种磷酸化的酸性物质各种免疫细胞产生的糖蛋白, 研究表明重组 OPN 能促进嗜酸性粒细胞的迁移和嗜酸性阳离子蛋白的产生, Lu 等关于 OPN 在 CRSwNP 和 CRSsNP 中的表达研究中发现, OPN 的表达与不同类型炎症细胞的相关性时, OPN 表达强度与 NPs 中嗜酸性粒细胞数量呈显著正相关, 它可能与 PN 作为共同的生物标志物[24]。由此表明, CRS 的发生是由不同的因素相互作用所引起的, 而多种因素之间又不断的相互促进、相互影响、相互发展, 故它的发病机制并非单一的, 还需进一步深入研究。

### 3. 诊断及检查

CRSwNP 的诊断的确定是根据欧洲慢性鼻 - 鼻窦炎伴鼻息肉相关文件(EPOS) 2020 以及我国慢性鼻窦炎诊断及治疗指南(2018) [4], 即: 1) 主要表现: 鼻塞、黏性或黏脓性鼻涕之一且合并头面部胀痛、嗅觉下降或丧失, 持续时间 > 3 月; 2) 辅助检查: 鼻内镜检查可见鼻腔粘膜充血、水肿或伴有新生物, 中鼻道及嗅裂区可见黏性或黏脓性分泌物; 副鼻窦 CT 可见鼻窦粘膜和(或)窦口鼻道复合体炎性病变[25]。有学者选取 100 例 CRS 患者并根据是否伴鼻息肉将其分为 CRS 伴鼻息肉组 45 例与 CRS 不伴鼻息肉组 55 例, 比较临床症状评分、CT 检查评分(Lund Mackay 评分)、整体骨炎评分系统(GOSS)量表评分、鼻内镜检查评分(Lund-Kennedy 评分)、嗜酸性粒细胞(EOS)计数等指标提示 CRS 患者病情严重程度与其关系密切, 故应重视对以上指标的监测[26]。

### 4. 相关治疗

慢性鼻 - 鼻窦炎的发病原因较为复杂, 针对其治疗可有药物治疗、手术治疗、生物治疗及传统中医方面治疗。1) 药物治疗方面: CRS 伴急性感染或患者由于病史较长, 鼻塞、流脓涕症状较重, 大量分泌物堵塞窦口, 导致各鼻窦细菌感染进一步加剧, 在进行抗菌药物的选择时, 可通过一般细菌的培养和常规药敏结果来选择较为敏感的抗生素, 周期约为 14 天。长期、规律、局部使用糖皮质激素如糖皮质激素鼻喷剂和滴剂可缓解患者鼻部症状, 术后继续使用可以控制术后炎症反应, 预防和减缓鼻息肉复发。一些文献中提出, 部分患者口服糖皮质激素后嗅觉功能有所改善, 而鼻用激素对嗅觉改善方面则效果, 也有研究表明, 鼻用的糖皮质激素为鼻部的局部作用[27], 长期使用对人体是极为安全的, 很少引起鼻部的不适。针对患者流涕症状, 可使用鼻腔冲洗来改善患者的鼻腔通气, 也可使用一些黏液溶解促排剂, 使鼻腔、鼻窦分泌物不断排出, 改善鼻腔的通气, 恢复鼻腔的功能, 提高患者的生活质量。部分患者合变应性鼻炎和(或)支气管哮喘, 或存在气道高反应, 可口服扩张支气管药物、白三烯受体拮抗剂等减轻气道高反应, 疗程约为 28 天。2) 手术治疗: 功能性鼻内镜鼻窦手术(FESS)可彻底清除鼻腔鼻窦病变, 充分改善鼻窦的通气引流, 但术后鼻腔鼻窦的渗出物、粘连带如不能及时清除, 窦口可再次狭窄阻塞, 因此术后鼻腔清理是防止发生鼻腔粘连, 提高鼻内镜手术治愈率的关键[28], 因此内镜鼻窦手术与鼻用皮质类固醇相结合, 构成了 CRSwNP 治疗的“金标准” [29]。3) 在传统医学如中医方面治疗[30]: 中药治疗的方法有很大的好处及进步空间, 尤其在改善患者鼻黏膜纤毛传输速度方面, 具体的机理现在还不明确,

需要我们去进一步证实及挖掘。4) 生物治疗: achert 团队首次报告 IL-5 单抗(瑞利珠单抗 Reslizumab)治疗 CRSwNP 的随机安慰剂对照研究结果[31], 标志着生物制剂开始用于治疗 CRSwNP, IgE、白介素-5、白介素-4 受体的单克隆抗体肌内注射已经表明可以明显的减小息肉、改善鼻腔通气, 可以缓解患者症状, 改善患者的生活质量, 例如: 奥玛株单抗可通过与 IgE 受体结合降低患者的免疫级联反应, 已有研究证明其对缓解 CRSwNP 合并哮喘患者的鼻部症状有良好的效果[32]。目前越来越多的生物靶向治疗药物 3 期临床试验已经完成或正在进行中, 未来生物疗法将更多地用于 CRS 患者, 特别是难治性鼻窦炎的治疗[33], 如美泊利单抗临床药效强, 患者耐受性良好, 有望成为治疗由嗜酸性粒细胞增多引起的炎症疾病的靶向制剂[34], 然而有关生物治疗的发展潜力较大, 我们仍需面对一系列的难题, 比如一些患者全身应用生物制剂所带来的使患有恶性肿瘤风险的增加、药物对机体的副作用、机体免疫力下降、感染风险增加、以及较大的经济压力等[35], 这依然是需解决的难题。

## 5. 总结

鼻息肉作为耳鼻喉科常见疾病, 随着近几年来我们的实验方法、检查及检测技术的不断发展和提高, 针对此病的认识不断深入, 则相对应的治疗也在不断跟进, 由于 CRS 的发病机制和病程中涉及许多复杂的因素, 并非单一因素形成, 因此要想全面、彻底地认识此疾病并对患者进行更精准的治疗, 提高患者的生活质量, 仍需要我们去进行大量的研究。

## 参考文献

- [1] Wang, X.D., Zheng, M., Lou, H.F., Wang, C.S., Zhang, Y., Bo, M.Y., Ge, S.Q., Zhang, N., Zhang, L. and Bachert, C. (2016) An Increased Prevalence of Self-Reported Allergic Rhinitis in Major Chinese Cities from 2005 to 2011. *Allergy*, **71**, 1170-1180. <https://doi.org/10.1111/all.12874>
- [2] Shi, J.B., Fu, Q.L., Zhang, H., Cheng, L., Wang, Y.J., Zhu, D.D., Lv, W., Liu, S.X., Li, P.Z., Ou, C.Q. and Xu, G. (2015) Epidemiology of Chronic Rhinosinusitis: Results from Across-Sectional Survey in Seven Chinese Cities. *Allergy*, **70**, 533-539. <https://doi.org/10.1111/all.12577>
- [3] Zhang, Y., Gevaert, E., Lou, H., Wang, X., Zhang, L., Bachert, C. and Zhang, N. (2017) Chronic Rhinosinusitis in Asia. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **140**, 1230-1239. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.09.009>
- [4] 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.
- [5] Snidvongs, K., Lam, M., Sacks, R., et al. (2012) Structured Histopathology Profiling of Chronic Rhinosinusitis in Routine Practice. *International Forum of Allergy & Rhinology*, **2**, 376-385. <https://doi.org/10.1002/alar.21032>
- [6] 任盼盼. 鼻中隔偏曲与慢性鼻-鼻窦炎、OMC 解剖变异相关性的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 新乡: 新乡医学院, 2020. <https://doi.org/10.27434/d.cnki.gxyc.2020.000268>
- [7] Bachert, C., Marple, B., Schlosser, R.J., Hopkins, C., Schleimer, R.P., Lambrecht, B.N., Bröker, B.M., Laidlaw, T. and Song, W.J. (2020) Adult Chronic Rhinosinusitis. *Nature Reviews Disease Primers*, **6**, Article No. 86. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00218-1>
- [8] Caye-Thomasen, P., Hermansson, A., Tos, M., et al. (1995) Poin Pathogenesis Study in Experimental Otitis Media. *Acta Oto-Laryngologica*, **115**, 76-82. <https://doi.org/10.3109/00016489509133351>
- [9] Nishioka, K., Saito, C., Nagano, T., et al. (1993) Eosinophil Cationic Protein in the Nasal Secretions of Patients with Mite Allergic Rhinitis. *Laryngoscope*, **103**, 189-192. <https://doi.org/10.1288/00005537-199302000-00012>
- [10] Jetten, A.M. (1991) Growth and Differentiation Factors in Tracheobronchial Epithelium. *American Journal of Physiology*, **260**, 361-373. <https://doi.org/10.1152/ajplung.1991.260.6.L361>
- [11] Rugin, A., Rusu, T. and Ioniuc, I. (2010) Allergic Comorbidities in Bronchial Asthma, in Children. *Revista Medico-Chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi*, **114**, 633-635.
- [12] Huvenne, W., Hellings, P.W. and Bachert, C. (2013) Role of Staphylococcal Super Antigens in Airway Disease. *International Archives of Allergy and Immunology*, **161**, 304-314. <https://doi.org/10.1159/000350329>
- [13] 余洪猛, 刘琢扶, 戴琪. 合并哮喘的慢性鼻-鼻窦炎的鼻内镜手术治疗[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2019, 33(1): 3531-3533.

- [14] 吴文丽, 王星, 林荣封, 白玉, 等. 血清变应原 sIgE 及外周血嗜酸性粒细胞比与 CRSwNP 患者内镜手术后疗效的相关性分析[J]. 吉林医学, 2021, 42(9): 2115-2118.
- [15] Ponikau, J.U., Sherris, D.A., Kephart, G.M., *et al.* (2003) Features of Airway Remodeling and Eosinophilic Inflammation in Chronic Rhinosinusitis: Is the Histopathology Similar to Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **112**, 877-882.
- [16] Abdalla, S., Alreefy, H. and Hopkins, C. (2012) Prevalence of Sinonasal Outcome Test (SNOT-22) Symptoms in Patients Undergoing Surgery for Chronic Rhinosinusitis in the England and Wales National Prospective Audit. *Clinical Otolaryngology*, **37**, 276-282. <https://doi.org/10.1111/j.1749-4486.2012.02527.x>
- [17] Radabaugh, J.P., Hart, J.K., Moebus, R.G., *et al.* (2019) Analysis of Histopathological Endotyping for Chronic Rhinosinusitis Phenotypes Based on Comorbid Asthma and Allergic Rhinitis. *American Journal of Rhinology & Allergy*, **33**, 507-512. <https://doi.org/10.1177/1945892419846263>
- [18] 李华斌, 许庚, 李源, 等. 鼻息肉组织中 Th1、Th2 细胞因子的表达及其意义[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志, 15(2): 51-52.
- [19] Nagase, H., Ueki, S. and Fujieda, S. (2020) The Roles of IL-5 and Anti-IL-5 Treatment in Eosinophilic Diseases: Asthma, Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis, and Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis. *Allergology International*, **69**, 178-186. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2020.02.002>
- [20] Bellussi, L.M., Cocca, S., Chen, L., *et al.* (2016) Rhinosinusal Inflammation and High Mobility Group Box 1 Protein: A New Target for Therapy. *ORL: Journal for Oto-Rhino-Laryngology and Its Related Specialties*, **78**, 77-85. <https://doi.org/10.1159/000443481>
- [21] Sarkis, E., Patel, S., Bums, K., *et al.* (2020) Anti-Interleukin (IL)-5 as a Steroid-Sparing Agent in Chronic Eosinophilic Pneumonia. *Journal of Asthma*, **57**, 82-86. <https://doi.org/10.1080/02770903.2018.1543434>
- [22] Takabayashi, T. and Schleimer, R.P. (2020) Formation of Nasal Polyps: The Roles of Innate Type 2 Inflammation and Deposition of Fibrin. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **145**, 740-750. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.01.027>
- [23] Jia, G.Q., Erickson, R.W., *et al.* (2019) Periostin Is a Systemic Biomarker of Eosinophilic Airway Inflammation in Asthmatic Patients. *Allergy and Clinical Immunology*, **130**, 647-654. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.06.025>
- [24] Liu, W.L., Zhang, H., Zheng, Y., *et al.* (2020) Expression and Regulation of Osteopontin in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Clinical & Experimental Allergy*, **45**, 414-422. <https://doi.org/10.1111/cea.12320>
- [25] 郑露. 207 例慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者术后病情控制因素分析[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2021. <https://doi.org/10.27272/d.cnki.gshdu.2021.002561>
- [26] 安冉. 慢性鼻-鼻窦炎患者 CT 检查与病情评价分析[J]. 医学影像学杂志, 2022, 32(5): 861-865.
- [27] 申丽萍. 糖皮质激素口服给药和经鼻腔雾化吸入用于慢性鼻窦炎患者功能性鼻窦内镜手术后的效果[J]. 中国药物经济学, 2024, 19(1): 63-65+70.
- [28] 罗许勇. 鼻内镜术后鼻腔粘连的临床特点及综合治疗[J]. 中国现代药物应用, 2018, 12(15): 88-90.
- [29] Bleier, B.S. (2020) Topical Glucocorticoid Treatment for Chronic Rhinosinusitis in the Biologic Era. *International Forum of Allergy & Rhinology*, **10**, 933-935. <https://doi.org/10.1002/alr.22631>
- [30] 王靖宏. 慢性鼻-鼻窦炎治疗新进展[J]. 现代商贸工业, 2019, 40(8): 89-90. <https://doi.org/10.19311/j.cnki.1672-3198.2019.08.045>
- [31] Gevaert, P., Lang-Loidolt, D., Lackner, A., *et al.* (2006) Nasal IL-5 Levels Determine the Response to Anti-IL-5 Treatment in Patients with Nasalpolyps. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **118**, 1133-1141. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.05.031>
- [32] 梁旭, 史丽. 慢性鼻窦炎生物靶向药物治疗的研究进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2022, 36(3): 30-35.
- [33] 黄僖, 周建波. 奥玛株单抗在慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者治疗中的应用[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2022, 28(3): 111-115.
- [34] 钟思雨, 田燕, 肖桂荣, 等. 美泊利单抗适应证研究进展[J]. 中国药业, 2022, 31(13): 128-133. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-4931.2022.13.032>
- [35] Long, A., Rahmaoui, A., Rothman, K.J., *et al.* (2014) Incidence of Malignancy in Patients with Moderate-to-Severe Asthma Treated with or without Omalizumab. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **134**, 560-567. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.02.007>