

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201401027

· 综述 ·

组织重塑与慢性鼻 - 鼻窦炎发病机制的相关性

纪文君,赵春源 综述;王 鑫 审校

(哈尔滨医科大学附属第二医院 耳鼻咽喉头颈外科,黑龙江 哈尔滨 150086)

关键词:慢性鼻 - 鼻窦炎;发病机制;组织重塑;细胞因子

中图分类号:R765.21;R765.4 文献标识码:C 文章编号:1007-1520(2014)01-0085-05

慢性鼻 - 鼻窦炎是涉及鼻腔和一个或多个鼻窦黏膜的慢性炎症性病变。鼻腔和鼻窦的黏膜是连续的,鼻窦黏膜的炎症经常由鼻腔黏膜的炎症引起^[1]。临床上,慢性鼻 - 鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)是指鼻部症状持续 > 12 周,而且在这 12 周内,经过系统的内科治疗,症状未完全缓解,甚至加重的临床疾病^[2]。CRS 属于异质性疾病,发病率高,影响着全球近 15% 的人口。但是其发病机制尚未被完全揭示出来。随着 CRS 发病机制的研究越来越深入,组织重塑在发病机制中的作用日益凸显。

1 组织重塑的概念及特点

组织重塑是指组织结构处于短暂或长期动态变化的损伤修复过程。细胞外基质(extracellular matrix, ECM)是由细胞分泌到细胞外间质中的大分子物质,构成复杂的网架结构,支持并连接细胞组织结构,调节组织的发生和细胞的生理活动。组织重塑就是通过 ECM 产物的积累和 ECM 的退化,引起正常组织之间结构的变异,或者引起病变组织病理性结构改变,从而引起相关的临床表现^[3]。所有器官的损伤修复中均有组织重塑的不同表现,比较普遍存在的组织重塑组织学特点是:发病组织处巨噬细胞和淋巴细胞浸润,成纤维细胞增殖,血管生成,纤维结缔组织形成(局部纤维化)以及组织的局部破坏^[4]。

2 CRS 中的组织重塑表现

CRS 可分成伴有鼻息肉型的慢性鼻 - 鼻窦炎(chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNPs)和不伴息肉型的慢性鼻 - 鼻窦炎(chronic rhinosinusitis without nasal polyps, CRSsNPs)^[5]。这两种 CRS 亚型是基于炎症分型的不同形式和组织重塑的不同模式上来区分的,而且这两种亚型在免疫学、组织形态学、临床表现以及不同人种等方面均有差异。

组织学上,CRSwNP 的典型特征是以鼻息肉生成、蛋白质沉积物(白蛋白为主)增多、基底膜严重水肿、上皮以及血管周围的炎症细胞渗透为其普遍表现。白蛋白的积累和水肿可以形成假囊性改变,而且假囊在早期息肉和成熟息肉中的形态也不同。早期息肉中,息肉中央部位有假囊,周边为疏松结缔组织和一些炎性细胞聚集。成熟息肉则是大量的假囊存在,缺乏细胞成分的表达。鼻息肉中没有明显的血管结构,大多数都有上皮细胞的损伤。与此相反,CRSsNP 典型特征是鼻腔黏膜胶原蛋白过多沉积,上皮黏膜层纤维化,基底膜增厚,散状分布的杯状细胞增多,上皮下水肿,中性粒细胞浸润,胶原纤维增厚所形成纤维化,却没有明显的假囊形成^[6]。

免疫学上,各种免疫细胞或因子的表达与人种有其相关性。鼻以及呼吸道疾病中,亚洲黄种人多以感染性炎症为主,多以中性粒细胞浸润性炎症为主;而白种人多以变应性炎症为主,炎性细胞渗出以嗜酸性粒细胞为多。白种人中,80% 的 CRSwNP 患者以 Th2 型嗜酸性粒细胞炎症为主,其他细胞分别为淋巴细胞和肥

基金项目:黑龙江省自然科学基金项目(D2008024)。
作者简介:纪文君,女,在读硕士研究生。
通信作者:王 鑫,Email:harbinwangxin@163.com

大细胞,伴有 IL-5、ECP、嗜酸性粒细胞趋化因子及 IgE 的高表达。在亚洲的 CRSwNP 中,则是以 Th1/Th7 型中性粒细胞炎症为主。人种不同,炎症浸润因子不同,这一点在 CRSsNP 中没有明显的体现。CRSsNP 主要是由 Th1 驱动的炎症,随着炎症的发展,淋巴细胞中的 IFN- γ 也逐渐呈现出高表达^[7]。

临床上,由于组织重塑模式不同,以及浸润的炎症、组织重塑因子的功能不同,这两类亚型的 CRS 在临床表现上也有不同。CRSwNPs 是以鼻息肉为其主要特点,多以鼻腔阻塞和嗅觉下降为临床主诉。而 CRSsNPs 则以水肿和渗出为主要特点,所以是以头面部胀痛和流涕为临床主诉^[8]。当然,息肉生成时间,或者是水肿明显时,CRSsNP 和 CRSwNP 在临床主诉上的区别不是很明显。

3 CRS 中组织重塑细胞因子的表达和作用

影响组织重塑的主要因子有转化生长因子- β (TGF- β)、金属基质蛋白酶(MMPs)、金属基质蛋白酶组织抑制剂(TIMPs)、血小板衍生因子(PDGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、成纤维生长因子(FGF)、骨形态发生蛋白(BMP)及组织肿瘤坏死因子(TNF- α)等^[9],这些因子在 CRS 中有上调或下调的表达,与发病机制和临床表现有很大的关联。

3.1 金属基质蛋白酶(MMPs)

金属基质蛋白酶(MMPs)是水解细胞外基质的蛋白裂解酶。包括基质中以及整合于质膜中的各种胶原酶和弹性蛋白酶等^[10]。金属基质蛋白酶是一个大家族,因其需要 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 等金属离子作为辅助因子而得名,其家族成员具有相似的结构。MMPs 是通过 ECM 的衰落而导致组织重塑的,过多的 MMPs 活动将会使 ECM 的组成成份受到过分的刺激,对黏膜的不规则的冲击,导致病理性的组织重塑。鼻窦炎中则以 MMP-2 和 MMP-9 研究的较多,而且颇有成就^[11]。

MMP-2 在组织重塑相关文献中被提到的频率很高,且 MMP-2 蛋白和 MMP-2 mRNA 在鼻息肉中已经证实可以表达,有学者认为:MMP-2 在 CRSwNP 中的表达增强的趋势很明显,这可能是引起鼻腔组织异构及息肉形成的

原因。CRSwNP 患者中,MMP-2 的上调可以引起上皮细胞及血管壁的基底膜胶原层受到破坏,从而引起渗透压的改变,渗透压增加引发局部水肿^[12],从而有黏膜肿胀明显,进而引起息肉的形成。同样,经 RT-PCR 检测 MMP-9 在鼻息肉中呈高表达^[12]。CRSwNP 中的 MMP-9 的上调将破坏上皮细胞和血管壁的基底膜的胶原蛋白,引起基质渗透性增加,局部水肿。Christelle 等^[13]报道,MMP-9 能增加血管的渗透性,导致气管黏膜水肿和炎症细胞的移行。在鼻腔黏膜中,同样也发现了 MMP-9 的高表达,引发鼻腔黏膜水肿,分泌物的增多^[14]。因此,MMPs 可能与息肉的形成、体液渗出导致局部水肿和肿胀有关联。

3.2 金属基质蛋白酶组织抑制剂(TIMPs)

TIMPs 的细胞活性是促进细胞生长、促进性腺分泌类固醇激素、抵抗细胞凋亡、抑制血管生成^[15]。而且,Orha 等^[16]实验数据显示:TIMPs 是 MMP-9 的主要抑制剂。TIMPs 在鼻息肉中呈低表达^[17]。TIMPs 低表达、MMP-9 高表达时会促进鼻息肉的血管生成^[18]。

TIMPs 作为独立因子研究的比较少,大多数都是研究 TIMPs/MMPs 的比值。当 MMPs/TIMPs 的比值是 1:1 时,MMPs 的表达受到限制,当其表达失去协作的功能后,就会使血管生成异常,ECM 就会出现组织重塑,比值偏差过大,就会使组织重塑向着病理性重塑过度^[16],多数的鼻息肉中局部血管增多,与 TIMPs 的减少有关。

3.3 转化生长因子- β (TGF- β)

转化生长因子- β (TGF- β) 属于一组新近发现的调节细胞生长和分化的 TGF- β 超家族^[19]。TGF- β 在气道组织重塑中通过影响机体局部纤维化的程度,引起 ECM 合成的增多,从而起到重构的作用^[20]。它是成纤维细胞的化学引诱物,刺激成纤维细胞的增殖,增强纤维胶原蛋白的沉积。Young-Mok 等^[21]经免疫组化和 RT-PCR 等实验验证 TGF- β 可以调节 MMPs 的分泌,能够通过影响 MMP-9、MMP-2 的表达(引起 MMP-2、MMP-9 表达升高),从而引起气道损伤修复。

TGF- β 是 CRSwNP 和 CRSsNP 发展形成过程中的主要开关。TGF- β 诱导 TIMP-1 的释放,抑制 MMP-9 的蛋白水解活性。TGF- β 通过

影响胶原生成和 MMPs 与 TIMPs 之间的平衡从而调节纤维化形成。不仅如此, TGF- β 还影响 T 细胞向调节性 T 细胞 (T-regulatory cells, Tregs) 转化, 进而向不同的炎症类型发展。在 CRSwNP 患者中, TGF- β 1 表达下降而 MMP-9 被上调, 引起组织损伤导致假囊的形成^[16,22]。TGF- β 和 MMP 在组织重塑中的重要作用可能使其成为 CRSwNP 炎症治疗和组织修复的关键目标。而且 FoxP3 表达和 Treg 细胞数不足与 TGF- β 1 表达下降相一致^[23]。在 CRSsNP 中, TGF- β 1 呈高表达, 促进胶原沉积, 纤维化形成, 却不存在 Treg 细胞数和迁移能力的不足^[24]。

3.4 血小板衍生因子 (PDGF) 及血管内皮生长因子 (VEGF)

近期, 国外有实验通过抗血管生成药物作用在变应性鼻炎的小鼠模型中观察血小板衍生因子 (PDGF) 及血管内皮生长因子 (VEGF) 的表达, 从而研究 PDGF 和 VEGF 在鼻腔气道重塑中的作用^[25]。在伴有哮喘的 CRS 中, PDGF 和 VEGF 在其巨噬细胞、嗜酸性粒细胞及上皮细胞中产生, 起到了促进组织纤维化和鼻息肉的形成。由此可推断 PDGF 和 VEGF 是鼻窦炎发病机制中的一个重要细胞因子。

3.5 成纤维生长因子 (FGF) 及骨形态发生蛋白 (BMP)

FGF 的生理功能是促进内皮细胞的游走和平滑肌细胞的增殖, 不能使平滑肌细胞游走, 能够促进新血管形成, 修复损害的内皮细胞。它被认为是病灶形成的促进因子, 但从修复的角度说它也是有利的一方面。

BMP 的生理功能是能够诱导动物或人体间质细胞分化为骨、软骨、韧带、肌腱和神经组织; 它在胚胎学的发生发展中, 对骨骼的生成、损伤修复、血管的生成以及炎症的发生发展均有促进功能。

BMP 异常调节常见于胃部和结肠部的恶性肿瘤, FGF 信号的异常也出现在其他癌症中^[22]。而在 CRS 等鼻部疾病中, BMP 和 FGF 的研究才刚刚起步。近期有学者通过制备一个急性变应性鼻炎小鼠模型, 活体解剖小鼠鼻腔黏膜出现与人类相似的组织重塑形态。在小鼠 1 周时测量的 BMP 和 FGF 的值, BMP 下调, 而 FGF 上调。基于 BMP 在结构上与 TGF- β

高度相似, 而且实验结果都是下调, 所以该学者推断: BMP 和 FGF 也在 CRS 的组织重塑中扮演着重要的角色。但是, 该实验超过了 1 个月, BMP 和 FGF 的实验数据没有统计学意义^[26]。

3.6 Toll 样受体与组织重塑的相关性

正常鼻窦黏膜表面同时存在着天然免疫和获得性免疫, 这些重要的免疫过程功能低下、活动过度及其功能失调都会导致 CRS 的持续存在。Toll 样受体 (TLRs) 是目前 CRS 天然免疫病因研究中最重要模式识别受体 (PRR)。TLRs 激活后, 上皮细胞可能激发产生针对特殊病原体的特异性防御分子, 形成 TLRs 特异性传导通路, 从而导致鼻腔炎症的发生发展。Vandermeer 等^[27] 研究表明通过实时 PCR 检测到 CRS 和对照组患者的鼻窦黏膜内表达 TLRs 的 mRNA。Lane 等^[28] 研究显示与正常对照相比, CRS 患者的鼻窦黏膜中 TLR2 和多种炎症因子的表达增高。CRS 和正常对照的上皮细胞均表达上调的 TLR2 和 TLR4 mRNA。相似的研究显示在季节性变应性鼻炎患者中 TLR2, TLR3 和 TLR4 的表达上调。王鑫等^[29] 通过 Toll 样受体信号传导通路基因芯片检测技术, 得出 CRS 鼻息肉组织中表达上调基因, 其中 TLR9 经验证在 CRSwNP 中明显高于对照组, 这可能与中国人鼻息肉组织中以 Th1 炎症类型相关。

最近关于心肌梗死的研究提示 TLR2 和 TLR4 与心肌组织的重塑有密切关系^[30]。TLRs 及其信号传导通路作为天然免疫中重要的信号传导途径, 其在 CRS 发病过程中是否通过影响组织重塑导致炎症的形成需要我们进一步研究, 并有可能为 CRS 的治疗提供新的治疗途径和靶点。

综上所述, CRS 的发病机制是多源的, 通过研究组织重塑的相关因子在 CRS 中的表达, 可以了解其在 CRS 发病机制中的作用。随着对组织重塑致病机制的进一步研究, 我们将会发现新的抑制病理性组织重塑的有效靶点, 而对多种机制的协同作用研究, 如天然免疫是否影响组织重塑, 将会为 CRS 的治疗提供新的途径。

随着鼻内镜及影像学的发展, 人们对鼻腔黏膜功能的认识、鼻腔疾病的治疗理念更趋向

于微创和功能的保留及病因的治疗。如果能够应用鼻内镜观察术前术后鼻腔黏膜中组织重塑的变化,可能对鼻-鼻窦炎发病机制的揭示有所帮助^[31-32]。

参考文献:

- [1] 马英民,伍伟景.慢性鼻窦炎病变黏膜和鼻息肉组织中超氧化物歧化酶活性和丙二醛含量的变化及其意义[J].中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2008,14(4):255-258.
- [2] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会鼻科学组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组.慢性鼻-鼻窦炎诊断和治疗指南(2008,南昌)[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2009,44(1):6-7.
- [3] Bai TR. Evidence for airway remodeling in chronic asthma [J]. *Curr Opin Allergy; Clin Immunol*, 2010, 10(1): 82-86.
- [4] Li X, Meng J, Qiao X, et al. Expression of TGF, matrix metalloproteinases, and tissue inhibitors in Chinese chronic rhinosinusitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125(5): 1061-1068.
- [5] el-Fiky LM, Khamis N, Mostafa Bel D, et al. Staphylococcal infection and toxin production in chronic rhinosinusitis [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2009, 23(3): 264-267.
- [6] Sejima T. The expression of fibrinolytic components in chronic paranasal sinus disease [J]. *American J Rhinol Allergy*, 2011, 25(1): 1-6.
- [7] Van Bruaene N, Perez-Novo CA, Basinski TM, et al. T-cell regulation in chronic paranasal sinus disease [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 121(6): 1435-1441.
- [8] Huvenne W, Van Bruaene N, Zhang N, et al. Chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. what is the difference [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2009, 9(3): 213-220.
- [9] 高海燕,李玲香,彭诗东.鼻息肉组织肿瘤坏死因子TNF- α 的表达及意义[J].中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2008,14(3):215-216.
- [10] Joon Moon, Dong-Young Kim, Chae-Seo Rhee. Role of Angiogenic Factors in Airway Remodeling in an Allergic Rhinitis Murine Model [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2012 January, 4(1): 37-45.
- [11] Eyibilen A, Cayli S, Aladag I, et al. Distribution of matrix metalloproteinases MMP-1, MMP-2, MMP-8 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-2 in nasal polyposis and chronic rhinosinusitis [J]. *Histol Histopathol*, 2011, 26(5): 615-621.
- [12] Ling-Feng Wang, Chen-Yu Chien, Wen-Rei Kuo. Matrix Metalloproteinase-2 Gene Polymorphisms in Nasal Polyps [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2008, 134(8): 852-856.
- [13] Coraux C, Roux J, Jolly T. Epithelial cell-extracellular matrix interactions and stem cells in airway epithelial regeneration [J]. *Proc Am Thorac Soc*, American Thoracic Society, 2008, 5(6): 689-694.
- [14] Wang LF, Chien CY, Chiang FY, et al. Corelationship between matrix metalloproteinase 2 and 9 expression and severity of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2012, 26(1): 1-4.
- [15] Shi LL, Xiong P, Zhang L, et al. Features of airway remodeling in different types of Chinese chronic rhinosinusitis are associated with inflammation patterns [J]. *Allergy*, 2013, 68(1): 101-109.
- [16] Kahveci OK, Derekooy FS, Yilmaz M, et al. The role of MMP-9 and TIMP-1 in nasal polyp formation [J]. *Swiss Med Wkly*, 2008, 138(45-46): 684-688.
- [17] Wang JH, Kwon HJ, Jang YJ. Staphylococcus aureus increases cytokine and matrix metalloproteinase expression in nasal mucosae of patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2010, 24(6): 422-427.
- [18] Li X, Meng J, Qiao X, et al. Expression of TGF, matrix metalloproteinases, and tissue inhibitors in Chinese chronic rhinosinusitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125(5): 1061-1068.
- [19] Halwani R, Al-Muhsen S, Al-Jahdali H, et al. Role of transforming growth factor- β in airway remodeling in asthma [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2011, 144(2): 127-133.
- [20] Van Bruaene N, Derycke L, Perez-Novo CA. TGF-beta signaling and collagen deposition in chronic Rhinosinusitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124(2): 253-259.
- [21] Lee YM, Kim SS, Kim HA. Eosinophil inflammation of nasal polyp tissue: relationships with matrix metalloproteinases, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, and transforming growth factor-beta1 [J]. *J Korean Med Sci*, 2003, 18(1): 97-102.
- [22] Sautter NB, Delaney KL, Hausman FA, et al. Tissue remodeling gene expression in a murine model of chronic rhinosinusitis [J]. *Laryngoscope*, 2012, 122(4): 711-717.
- [23] Zhang N, Van Zele T, Perez-Novo C, et al. Different types of T-effector cells orchestrate mucosal inflammation in chronic sinus disease [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 122(5): 961-968.
- [24] Kim YM, Munoz A, Hwang PH, et al. Migration of regulatory T cells toward airway epithelial cells is impaired in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis [J]. *Clin Immunol*, 2010, 137(1): 111-121.
- [25] Kouzaki H, Seno S, Fukui J, et al. Role of platelet-derived growth factor in airway remodeling in rhinosinusitis [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2009, 23(3): 273-280.

(下转第92页)

- 的对策[J]. 重庆医学, 2006, 35(6): 494 - 496.
- [3] 古庆家, 周水洪, 林山, 等. 乳突根治术失败的原因分析及相关因素探讨[J]. 西部医学, 2006, 18(2): 192 - 193.
- [4] 刘丹, 郑艳. 慢性化脓性中耳炎 53 例再次手术原因分析及治疗体会[J]. 华西医学, 2008, 23(4): 860 - 861.
- [5] 田保悦. 乳突根治术不干耳原因及处理[J]. 中国医学工程, 2009, 17(3): 221 - 223.
- [6] 张运波, 习国平, 郭成军, 等. 27 例中耳乳突术后不干耳原因分析[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2011, 19(2): 175 - 176.
- [7] 张爱民, 鲁保才, 吴志燕, 等. 胆脂瘤型中耳炎术后不干耳的原因探讨[J]. 医学信息. 内外科版, 2009, 22(2): 125 - 130.
- [8] 余得志, 邱建新, 陶冶, 等. 后鼓室病灶清理对干耳影响的临床研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2007, 21(19): 873.
- [9] Phelan E, Harney M, Burns H. Intraoperative findings in revision canal wall down mastoidectomy[J]. *IrMed J*, 2008, 101(1): 14.
- [10] 范崇盛, 郭洁, 张杨, 等. 耳甲腔成形术治疗外耳道狭窄及闭锁 12 例分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2009, 15(1): 72 - 73.
- [11] 刘强, 陈登巨. 乳突不干耳相关因素研究[J]. 河北医药, 2011, 33(3): 359 - 360.
- [12] 倪道风. 乳突根治术后不干耳原因分析[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志, 2004, 16(1): 3 - 4.
- [13] 谭颂华, 唐安洲, 周永, 等. 慢性化脓性中耳炎咽鼓管鼓口病变与咽鼓管功能的相关性[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 2002, 37(5): 390.
- [14] 铁木尔·阿布列孜, 曾进, 等. 乳突根治术后不干耳的临床研究[J]. 中华耳科学杂志, 2010, 8(3): 248 - 253.
- [15] 崔志汉, 刘晶. 乳突根治术后不干耳 298 例原因分析[J]. 人民军医, 2005, 48(3): 160.
- [16] 毛承刚, 万俐佳, 周小淳, 等. 鼓室置管对儿童分泌性中耳炎中耳功能影响的研究[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2012, 18(6): 445 - 447, 450.
- [17] 张香菊, 张明艳, 龚子东. 复方氯霉素耳用滴丸临床疗效观察[J]. 医药论坛杂志, 2006, 27(23): 79 - 80.
- [18] Shohet JA, de Jong AI. The management of pediatric cholesteatoma[J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2002, 35(4): 841.
- [19] 万有, 刘国辉, 唐凌, 等. 巨大中耳胆脂瘤的手术治疗[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2008, 14(2): 115 - 118.
- [20] 乔宇光, 许为青. 慢性化脓性中耳炎病原菌分析及抗菌药物的合理应用[J]. 安徽医科大学学报, 2011, 46(10): 1073.
- [21] 阿不都如苏力, 程秀琴, 柯星星. 胆脂瘤型中耳炎细菌培养与药敏分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2010, 16(5): 388 - 390, 393.
- [22] 李正贤, 李学佩, 宋为明. 开放式鼓室成形术治疗胆脂瘤型中耳炎疗效观察[J]. 中华耳科学杂志, 2004, 2(4): 254 - 256.

(修回日期: 2013 - 09 - 01)

(上接第 88 页)

- [26] Tomassen P, Van Zele T, Zhang N, et al. Pathophysiology of chronic rhinosinusitis[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2011, 8(1): 115 - 120.
- [27] Vandermeer J, Sha Q, Lane AP, Schleimer RP. Innate immunity of the sinonasal cavity: expression of components and toll-like receptors[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2004, 130(12): 1374 - 1380.
- [28] Lane AP, Truong-Tran QA, Schleimer RP. Altered expression of genes associated with innate immunity and inflammation in recalcitrant rhinosinusitis with polyps[J]. *Am Rhinol*, 2006, 20(2): 138 - 144.
- [29] Zhao CY, Wang X, Liu M, et al. Receptor signaling elements in polyps[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2011, 156(3): 297 - 304.
- [30] Valen G. Innate immunity and remodeling[J]. *Heart Fail Rev*, 2011, 16(1): 71 - 78.
- [31] 张天振, 张庆泉, 王锡温, 等. 鼻内镜下重塑鼻腔结构治疗结构性鼻炎[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2005, 11(4): 253 - 255.
- [32] 陈凯, 林煌, 彭广福, 等. 鼻腔结构重塑在慢性鼻 - 鼻窦炎治疗前后的主客观评估及相关性研究[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2012, 18(4): 270 - 274.

(修回日期: 2013 - 07 - 25)