

金黄色葡萄球菌肠毒素与慢性鼻 – 鼻窦炎相关性的研究进展

梁才全, 刘环海

(第二军医大学长征医院 耳鼻咽喉头颈外科, 上海 200003)

摘 要: 近年来国际上针对慢性鼻 – 鼻窦炎病因学提出“超抗原”学说,金黄色葡萄球菌分泌的肠毒素作为一种外源性超抗原,仅需微量即可刺激多种非特异性 T 细胞大量增殖,产生多种细胞因子,在疾病的发生发展过程中发挥重要作用。本文将对金黄色葡萄球菌肠毒素的结构、作用机理及与慢性鼻 – 鼻窦炎相关研究进行综述。

关 键 词: 肠毒素; 鼻窦炎; 超抗原; Th2

中图分类号: R765. 21; R765. 4⁺1 **文献标识码:** C

[中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2018, 24(3): 292 – 296]

Research progress on the correlation between staphylococcal enterotoxin and chronic rhinosinusitis

LIANG Cai-quan, LIU Huan-hai

(Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China)

Abstract: In recent years, the "superantigen" hypothesis has been proposed in the etiology of chronic rhinosinusitis (CRS). Enterotoxins (SEs) produced by staphylococcus aureus are typical superantigens (Sag). Traces of SEs are sufficient to stimulate massive proliferation of multiple nonspecific T cells, thereby inducing release of various cytokines which play important roles in the occurrence and development of diseases. This paper reviews the structure and mechanism of SEs as well as recent study on its correlation with CRS.

Key words: Enterotoxin; Rhinosinusitis; Superantigen; T helper type 2 cell

[Chinese Journal of Otorhinolaryngology-Skull Base Surgery, 2018, 24(3): 292 – 296]

慢性鼻 – 鼻窦炎 (chronic rhinosinusitis, CRS) 是鼻腔及鼻窦黏膜的慢性炎症性疾病,在欧洲发病率约为 6. 9% ~ 27. 1%, 在中国大约为 4. 8% ~ 9. 7%^[1]。CRS 不仅严重影响患者的身体健康、日常工作和学习,导致生活质量下降,而且对社会造成巨大的经济负担。目前认为,CRS 是一种多因素导致的疾病,慢性炎症和变态反应在 CRS 疾病发生发展过程中起着十分重要的作用,然而其具体作用机制不明确。近年来研究发现,金黄色葡萄球菌肠毒素 (staphylococcal enterotoxins, SEs) 作为一种外源性超抗原,在 CRS 疾病发生发展过程中发挥重要的

作用。

SEs 是由金黄色葡萄球菌产生的一类热稳定蛋白,分子量约为 27kDa,具有高亲水性、低 α 螺旋、高 β 折叠样的结构和相似的生物学特性。目前根据血清学已鉴定出 24 种 SEs, 包括 5 种经典肠毒素 (SEA、SEB、SEC、SED、SEE) 和新型的多种 SEs, 以 SEA 和 SEB 常见。经典 SEs 都含有二硫键,不含碳水化合物、脂肪以及核酸^[2]。SEs 对蛋白酶有抵抗作用,因此可以通过胃黏膜发挥作用,引起急性胃肠炎。White 等^[3] 在 1989 年提出超抗原 (superantigens, SAgS) 这一概念,指出 SEs 对非特异性 T 细胞具有很强的活化作用,仅需微量即可刺激后者大量增殖。SAgS 通过激活并促进 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞、B 细胞、抗原呈递细胞 (antigen-presenting cells,

作者简介:梁才全,男,在读博士研究生。
通信作者:刘环海,Email:liuhuanhaiok@126. com

APCs)、嗜酸性粒细胞等增殖,调节免疫细胞和促炎细胞的活性,产生相应的细胞因子和炎性介质,引发炎症级联反应。因此,SEs在多种炎症性疾病和免疫性疾病中发挥重要的生物学作用,如过敏性皮炎、川崎病和中毒性休克综合征(toxic shock syndrome, TSS)等。

Bachert等^[4]首次在人鼻息肉组织中发现了SEA和SEB的特异性抗体。研究发现,与对照组和SE-特异性IgE(staphylococcal enterotoxins-specific, SE-IgE)阴性组相比,SE-IgE阳性的患者均伴有持续性哮喘,并且局部组织中总IgE、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(eosinophil cationic protein, ECP)、IL-5水平均明显升高,并提出“超抗原”学说,认为SEs在局部发挥超抗原作用,通过一系列分子生物学变化,引起鼻腔黏膜中大量淋巴细胞、嗜酸性粒细胞等聚集,使鼻腔黏膜处于高致敏状态,总IgE及SE-IgE浓度升高,引起Th2偏倚的炎症反应。

1 SEs的生物学效应

与普通抗原不同,SEs作为超抗原可以不经APCs处理,以完整的分子结构直接与APCs的MHC II类分子抗原结合槽外侧非多肽区结合形成配体,该配体又可以与T细胞受体V β 链外侧交联形成三元复合物,引起T淋巴细胞活化和增殖,诱导淋巴因子或受体表达,产生大量细胞因子。SAgs可以结合多种V β 型,对体内T细胞的激活效率可以达到25%,是普通抗原的103~105倍。SAgs是目前发现的最强的T细胞激活剂,极低浓度(不到0.1 pg/ml)即可激活T细胞,诱导机体产生强烈的免疫应答^[5]。活化的T细胞可以产生IL-2、IFN- γ 和TNF- α 等多种细胞因子,这些细胞在免疫反应结束后大部分由于细胞凋亡而被清除,少部分存活下来的细胞进入无效能状态。由于T细胞过度激活而出现大量缺失和无效能,导致T细胞数量或功能失调,继发免疫抑制状态^[6]。

半抗原是指某些小分子物质本身不具备免疫原性,不能单独激发人或动物产生抗体;如果与某种纯蛋白(载体)相结合,即可增强该载体的免疫原性。Yang等^[7]利用Western-blot在检测伴有食物过敏的CRS患者粪便时发现,在2.5 kDa处有一明显条带,该短肽由21个氨基酸组成,与SEB某一段序列相一致,推测SEB在进入消化道过程中可被蛋白酶降解为短肽Ssp, Ssp可以与大分子蛋白质如OVA等

稳定结合。进一步动物实验研究发现,与OVA相比, Ssp/OVA可以明显促进树突状细胞(dendritic cell, DC)成熟、迁移,激发局部CD4+T细胞反应,导致肠系膜淋巴结内IL4+T细胞增多,引发Th2型炎症反应。这提示SEB可被分解为具有半抗原特性的短肽,诱导并增强局部免疫反应。

2 SEs与免疫系统

SEs介导APCs和T细胞形成三元复合物后, APCs表面的CD80、CD86与T细胞的CD28交联,诱发T细胞胞内Ca²⁺浓度升高及PKC活化,激活MAPK、NF- κ B等通路,诱导T细胞分化为Th1/Th2细胞并释放多种细胞因子^[8]。动物实验研究表明^[9], SEs可以引起以Th2型免疫为主的大量炎症细胞在鼻黏膜聚集,局部IL-5、IL-4、IL-17等细胞因子以及总IgE、SEs特异性IgE均升高,黏膜炎症程度明显加重。Kim等^[10]发现,延长过敏原暴露时间后(12周vs 24周),鼻腔黏膜局部炎症细胞嗜酸性粒细胞与中性粒细胞比值升高,IL-4、IL-10、ECP和CCL-24上调,而IFN- γ 和IL-17A呈下降的趋势,同时伴有胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)表达上调,上调的TSLP可以诱导Th2型炎症细胞的生成而维持炎症的发展,提示SEs可能与CRS不同免疫类型相关。

滤泡辅助性T细胞(T-follicular helper cells, Tfh)属CD4+T细胞亚群,作为生发中心里一类重要细胞,辅助B细胞参与体液免疫。有研究发现^[11],在慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)患者鼻息肉组织中发现了类似生发中心的淋巴样聚集区,在这些聚集区附近有大量的B细胞和浆细胞,并且伴随着RAG1、RAG2等基因高表达。Calus等^[12]用SEB刺激鼻息肉组织24h后,发现IL-21的mRNA表达量以及CD4+IL-21+T细胞数量明显高于对照组,在这些IL-21+T细胞中,有20.3%为CXCR5阳性的Tfh细胞。Tfh细胞和IL-21可以促使生发中心的B细胞分化为浆细胞和记忆性B细胞,产生大量免疫球蛋白。这提示SEB可能通过调节Tfh细胞产生IL-21,在CRS中发挥重要的作用。

近期研究发现,SEB除了引起Th1/Th2免疫反应外,还可以抑制局部调节性T细胞(regulatory cells, Tregs)的活性。研究人员^[13]用SEB刺激人原代鼻黏膜上皮细胞后,发现SEB可以诱导上皮细胞

高表达 IL-6, 同时伴有 CD4 + CD25 + Treg 细胞数量减少, 提示 SEB 可以通过促进 IL-6 表达抑制 Treg 细胞的功能。Cho 等^[14]运用免疫荧光法检测鼻息肉患者组织中 RORC (retinoic acid receptor-related orphan receptor C)、Foxp3 以及 RORC + T 细胞, 发现鼻息肉组 RORC + Treg 细胞明显高于非鼻息肉组和对照组; 用 SEB 处理同组研究对象的外周血单核细胞后, 鼻息肉组 RORC + 细胞比例明显增加。可见, SEB 可能通过上调 RORC 表达诱导 CD4 + CD25 + Foxp3 + T 细胞 (Treg 细胞) 分化为 Th17 细胞, 抑制 Treg 细胞的免疫抑制功能, 加重炎症反应。

SEs 除了作为普通抗原诱导 B 细胞增殖、分泌抗体外, 还可以作为超抗原与 B 细胞结合, 引起 B 细胞激活、增殖、分化、免于凋亡等多种效应。普通抗原与 B 细胞的识别涉及到 BCR 或者抗体的多个互补决定区 (complementarity-determining region, CDR), 而超抗原与 B 细胞的识别位点只涉及抗体的骨架区 (framework region, FR), 因此超抗原可以激活大量 B 细胞。体外研究表明, SED 可诱导高频率的幼稚 B 细胞分化, 对 SED 应答的 B 细胞可达 10%^[15]。虽然 SEs 可作为超抗原大量激活 B 细胞, 但该过程需要 T 细胞或其他信号的辅助。当缺乏 T 细胞时, SEA 可以保护 VH3 + B 细胞免于凋亡, 但是却不能诱导其增殖、分化和分泌免疫球蛋白; SEB 则可以加强 B 细胞的存活^[16]。在有 T 细胞和 IL-2 的培养基中, SED 可以刺激 B 细胞大量增殖、活化, 并产生 IgG、IgM 和 IgA。由于 SEs 可以与抗体 FR 相结合, SEs 也可以作为“超变应原”与肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面的 IgE-FcεRI 复合物交联, 激活肥大细胞和嗜碱性粒细胞释放组织胺和 IL-4、IL-13 等, 导致 Th2 型炎症反应和组织嗜酸性粒细胞浸润^[17-18]。

SEs 通过与上皮细胞的 MHC II 类分子结合后, 促使其分泌 IL-33、TSLP、趋化因子等, 刺激 T 细胞和 B 细胞增殖活化, 激活免疫反应。SEB 还可以通过 TLR2 促进 DC 成熟, 引起 Th2 型免疫反应。Yang 等^[7]用 Ssp/OVA 刺激 DC48h 后, 其 MHC II、CD86、CD83、CD80 表达均高于 TLR -/- 组及对照组。

嗜酸性粒细胞作为非专职抗原呈递细胞, 在过敏性疾病等情况下可以表达 MHC II 类分子, 发挥抗原呈递细胞的作用。Mawhorter 等^[19]用 GM-CSF 刺激嗜酸性粒细胞后, 发现嗜酸性粒细胞高表达 HLA-DR, 并且可以呈递 SEs (SEA、SEB、SEE), 刺激 T 细胞增殖活化。嗜酸性粒细胞具有杀伤细菌、寄

生虫的功能, 通过释放 DNA 和颗粒蛋白, 形成嗜酸性粒细胞胞外网 (eosinophil extracellular traps, EETs) 包绕在病原体周围, 杀伤病原体^[20]。Morshed 等^[21]将嗜酸性粒细胞与金黄色葡萄球菌共培养后, 发现有 EETs 形成, 并且金黄色葡萄球菌生长受到抑制, 而在表皮葡萄球菌组未发现 EETs 形成。SEs 通过激活 T 细胞释放 IL-5, 导致嗜酸性粒细胞在病原体周围聚集, 形成 EETs。EETs 在发挥杀伤病原体功能的同时, 释放的颗粒蛋白等可能导致局部组织损伤加重, 引起更严重的炎症反应。Zhang 等^[22]发现 4/7 的 IL5 升高的 CRSwNP 患者鼻息肉组织中金黄色葡萄球菌为阳性, 说明金黄色葡萄球菌及 SEs 与 EETs 的形成密切相关。

3 SEs 与 CRS

CRS 是鼻窦及鼻腔黏膜的炎症性病变, 根据其临床表现可分为慢性鼻-鼻窦炎不伴鼻息肉 (chronic rhinosinusitis without nasal polyps, CRSsNP) 和 CRSwNP 两类^[23]。白种人中绝大多数 CRSsNP 表现为 Th1 介导的中性粒细胞性炎症, CRSwNP 主要以 Th2 介导的嗜酸性粒细胞浸润为标志^[24]。尽管金黄色葡萄球菌是人类上呼吸道、皮肤、肠道内的正常菌群, 其在正常人及 CRS 中定植率有显著差异 (33% vs 61%)^[25]。Van 等^[26]发现 CRSwNP 中 SE-IgE 阳性率为 28%, 明显高于 CRSsNP 和对照组, 并且阳性患者息肉组织中有更多嗜酸性粒细胞浸润; CRSwNP 合并哮喘的患者鼻黏膜 SE-IgE 可达 53.8%, 但仅在少部分患者血清中检测到 SE-IgE, 其他几组相关研究也得到一致的结果^[27-28], 具体原因仍需进一步研究。最近一项研究显示, CRSwNP 患者鼻息肉组织由中性粒细胞浸润向嗜酸性粒细胞浸润转变, 这种转变可能与黏膜下层金黄色葡萄球菌定植率的增加相关^[29]。值得注意的是, 金黄色葡萄球菌定植率明显高于组织中 SE-IgE 阳性率, 这提示鼻腔中定植的金黄色葡萄球菌不一定会发挥超抗原的作用。

与白种人不同, 中国人 CRSwNP 表现出 Th1/Th17 反应增强和中性粒细胞炎症的偏移。Cheng 等^[30]将 CRSwNP 分为嗜酸性粒细胞组和中性粒细胞组, 通过 ELISA 法检测鼻息肉组织中总 IgE、SEA 和 SEB, 发现在嗜酸性粒细胞组中总 IgE、SEA 和 SEB 均明显高于对照组, 提示在嗜酸性粒细胞型 CRSwNP 中, SEs 发挥超抗原的作用, 引起局部 IgE

升高;而在中性粒细胞组中,虽然也检测到 SEA 和 SEB 高表达,但是总 IgE 水平明显低于嗜酸性粒细胞组(22.72 ± 13.5 vs. 50.15 ± 15.87 , $P < 0.001$),说明 SEs 在非嗜酸性粒细胞型 CRSwNP 中可能发挥普通毒素的作用,引起中性粒细胞的杀菌作用。

在 CRS 小鼠疾病模型中,SEB 可以增强变应原诱导的鼻腔黏膜炎症。SEB 联合 OVA 滴鼻的小鼠鼻黏膜大量嗜酸性粒细胞、肥大细胞浸润,上皮杯状细胞增多,血清总 IgE 升高,并伴有息肉样组织形成。延长暴露时间后,小鼠鼻腔黏膜 IL-4、ECP、TSLP 仍处于较高水平,而 IFN- γ 和 IL-17A 呈下降趋势;研究还发现鼻黏膜中金属基质蛋白酶(MMP)-7 表达上调、金属蛋白酶组织抑制因子(TIMP)-3 表达下降^[31]。MMP/TIMP 平衡失调将导致组织水肿,与组织重塑密切相关。该模型与 CRSwNP 鼻息肉黏膜 MMP/TIMP 表达一致,说明 SEs 可能在组织重塑病理变化阶段发挥重要作用。

SEs 可以导致并增强 CRSwNP 患者局部 Th2 型炎症反应,而哮喘是 CRSwNP 的常见并发症之一,SE-IgE 已被证实为哮喘的独立危险因素。研究表明血清哮喘患者 SE-IgE 阳性率(62%)明显高于对照组(13%),并且与 IL-5、ECP 浓度相关^[32]。Bachert 等^[33]人根据哮喘的严重程度将研究对象分为重、轻、对照 3 组,分别检测其血清中 SEs、花粉和尘螨的特异性 IgE 及总 IgE,发现重度哮喘患者 SE-IgE 明显高于轻度患者及对照组(59.6 vs. 40.8 vs. 13.0%),而花粉和尘螨的 IgE 与哮喘的严重程度无明显相关性。这项研究证明,花粉、尘螨等变应原并不影响哮喘的严重程度,而 SEs 作为超抗原参与重度哮喘的病理生理过程。

金黄色葡萄球菌肠毒素作为超抗原非特异性刺激 T 细胞和 B 细胞,导致并增强炎症反应,在多种炎症性疾病和免疫性疾病中发挥着重要的作用。随着对慢性鼻-鼻窦炎病因学的不断探索,越来越多的证据表明金黄色葡萄球菌肠毒素与 CRS 发生发展过程密切相关。在不同免疫类型的 CRS 患者中,SEs 可能不仅仅发挥超抗原的特性。因此,探讨 SEs 在 CRS 发生发展及病理变化过程中的具体作用机制,明确 SEs 在不同免疫类型 CRS 中发挥的功能,进而为 CRS 的预防及治疗提供更多的方案。

参考文献:

[1] Shi JB, Fu QL, Zhang H, et al. Epidemiology of chronic rhinosi-

nusitis: results from a cross-sectional survey in seven Chinese cities[J]. *Allergy*, 2015,70(5):533-539.

[2] 夏占强. 超抗原 SE-金葡萄球菌毒素的研究进展[J]. *中国实用医药*, 2009,4(31):235-236.

Xia ZQ. Research progress of superantigen SE-Staphylococcus aureus enterotoxin[J]. *China Practical Medicine*, 2009, 4(31):235-236.

[3] White J, Herman A, Pullen AM, et al. The V beta-specific superantigen staphylococcal enterotoxin B: stimulation of mature T cells and clonal deletion in neonatal mice[J]. *Cell*, 1989,56(1):27-35.

[4] Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, et al. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2001,107(4):607-614.

[5] Fraser J, Arcus V, Kong P, et al. Superantigens-powerful modifiers of the immune system[J]. *Mol Med Today*, 2000,6(3):125-132.

[6] Rellahan BL, Jones LA, Kruisbeek AM, et al. In vivo induction of anergy in peripheral V beta 8 + T cells by staphylococcal enterotoxin B[J]. *J Exp Med*, 1990,172(4):1091-1100.

[7] Yang SB, Li TL, Chen X, et al. Staphylococcal enterotoxin B-derived haptens promote sensitization[J]. *Cell Mol Immunol*, 2013, 10(1):78-83.

[8] Smithgarvin JE, Koretzky GA, Jordan MS. T Cell Activation[J]. *Annu Rev Immunol*, 2009,27(27):591-619.

[9] Khalmuratova R, Lee M, Kim DW, et al. Induction of nasal polyps using house dust mite and Staphylococcal enterotoxin B in C57BL/6 mice[J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2016,44(1):66-75.

[10] Kim DW, Khalmuratova R, Hur DG, et al. Staphylococcus aureus enterotoxin B contributes to induction of nasal polypoid lesions in an allergic rhinosinusitis murine model[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2011,25(6):255-261.

[11] Gevaert P, Nouri-Aria KT, Wu H, et al. Local receptor revision and class switching to IgE in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Allergy*, 2014,68(7):55-63.

[12] 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.

[13] Xu G, Xia JH, Zhou H, et al. Interleukin-6 is essential for Staphylococcal exotoxin B-induced T regulatory cell insufficiency in nasal polyps. [J]. *Clin Exp Allergy*, 2009,39(6):829-837.

[14] Cho SN, Song CH, Jin J, et al. Role of staphylococcal enterotoxin B on the differentiation of regulatory T cells in nasal polyposis[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2014,28(1):e17-e24.

[15] Xie C, Brühl H, He X, et al. Selective activation of VH3A10 + rheumatoid factor producing B cells by staphylococcal enterotoxin D[J]. *Int Immunol*, 1995,7(3):425-434.

[16] Domiati-Saad R, Lipsky PE. Staphylococcal enterotoxin A induces survival of VH3-expressing human B cells by binding to the VH region with low affinity[J]. *J Immunol*, 1998, 161(3): 1257-

- 1266.
- [17] Barnes PJ. Intrinsic asthma; not so different from allergic asthma but driven by superantigens[J]. *Clin Exp Allergy*, 2009,39(8): 1145 – 1151.
- [18] Larson DA, Han JK. Microbiology of sinusitis; does allergy or endoscopic sinus surgery affect the microbiologic flora[J]. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*,2011,19(3):199 – 203.
- [19] Mawhorter SD, Kazura JW, Boom WH. Human eosinophils as antigen-presenting cells; relative efficiency for superantigen-and antigen-induced CD4 + T-cell proliferation[J]. *Immunology*, 1994, 81(4):584 – 591.
- [20] Gevaert E, Zhang N, Krysko O, et al. Extracellular eosinophilic traps in association with *Staphylococcus aureus* at the site of epithelial barrier defects in patients with severe airway inflammation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017,139(6):1849 – 1860.
- [21] Morshed M, Yousefi S, Stöckle C, et al. Thymic stromal lymphopoietin stimulates the formation of eosinophil extracellular traps[J]. *Allergy*, 2012,67(9):1127 – 1137.
- [22] Zhang Y, Gevaert E, Lou H, et al. Chronic rhinosinusitis in Asia[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017,140(5):1230 – 1239.
- [23] 陈仁物,王德云. 欧洲鼻窦炎和鼻息肉诊疗意见书2012版: 鼻窦炎诊治更新与精要[J]. *解放军医学杂志*,2013,38(2):87 – 93.
- Chen RW, Wang DY. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012: Updates and highlights on diagnosis and treatment of rhinosinusitis[J]. *Medical Journal of Chinese People's Liberation Army*, 2013,38(2):87 – 93.
- [24] Bachert C, Zhang L, Gevaert P. Current and future treatment options for adult chronic rhinosinusitis; Focus on nasal polyposis. [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015,136(6):1431 – 1440.
- [25] Sam B, Andrew F, Edward C, et al. The microbiome of chronic rhinosinusitis; culture, molecular diagnostics and biofilm detection[J]. *Bmc Infectious Diseases*, 2013,13(1):210.
- [26] Van ZT, Gevaert P, Watelet JB, et al. *Staphylococcus aureus* colonization and IgE antibody formation to enterotoxins is increased in nasal polyposis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2004,114(4):981 – 983.
- [27] 缪建良,朱鲁平,陆汉强,等. 慢性鼻窦炎鼻息肉患者血清金黄色葡萄球菌肠毒素 IgE 抗体检测[J]. *中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志*, 2010,18(6):355 – 357.
- Miao JL, Zhu LP, Lu HQ, et al. Measurement of serum specific IgE to *Staphylococcus aureus* enterotoxins in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps[J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology in Integrative Medicine*, 2010,18(6):355 – 357.
- [28] Zhang N, Holtappels G, Gevaert P, et al. Mucosal tissue polyclonal IgE is functional in response to allergen and SEB[J]. *Allergy*, 2011,66(1):141 – 148.
- [29] Katotomicelakis M, Tantilipikorn P, Holtappels G, et al. Inflammatory patterns in upper airway disease in the same geographical area may change over time[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2013,27(5):354 – 360.
- [30] Cheng KJ, Wang SQ, Xu YY. Different roles of *Staphylococcus aureus* enterotoxin in different subtypes of nasal polyps[J]. *Exp Ther Med*, 2017,13(1):321 – 326.
- [31] Kim DW, Eun KM, Jin HR, et al. Prolonged allergen exposure is associated with increased thymic stromal lymphopoietin expression and Th2-skewing in mouse models of chronic rhinosinusitis[J]. *Laryngoscope*, 2016,126(8):E265 – E272.
- [32] Bachert C, Gevaert P, Howarth P, et al. IgE to *Staphylococcus aureus* enterotoxins in serum is related to severity of asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2003,111(5):1131 – 1132.
- [33] Bachert C, Van SK, Zhang N, et al. Specific IgE against *Staphylococcus aureus* enterotoxins; an independent risk factor for asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012,130(2):376 – 381.

(收稿日期:2018 – 03 – 22)