

慢性鼻窦炎相关内在型分类及血液标志物的研究进展

毛弈友, 陈 杰, 廖 敏, 李 双, 刘江怡, 陈 卓, 杨玉成

(重庆医科大学附属第一医院 耳鼻咽喉科 重庆医科大学第一临床学院, 重庆 400016)

摘 要: 随着慢性鼻窦炎(CRS)内在型及血液标志物的相关研究不断取得进展,CRS 的治疗已经开始向精准医学时代迈进。本文总结了 CRS 的内在型分类及 CRS 内在型与血液标志物的关系,并重点介绍了以 II 型炎症反应血液标志物为首的 CRS 血液标志物目前在 CRS 中的研究进展。我们期望找到更符合临床需要的血液标志物,为建立相应的 CRS 内在型分型提供依据,以便更好地指导 CRS 的个性化治疗及预后判断。

关 键 词: 鼻窦炎;II 型炎症;细胞因子;生物标志物;免疫特定靶点

中图分类号:R765.4

Research progress on blood markers and endotypes
classification of chronic rhinosinuitis

MAO Yiyu, CHEN Jie, LIAO Min, LI Shuang, LIU Jiangyi, CHEN Zhuo, YANG Yucheng

(Department of Otorhinolaryngology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, the First Clinical College of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: With the development of the endotypes classification and blood markers of chronic rhinosinuitis(CRS), the treatment of CRS has ushered in the era of precision medicine. This paper summarizes the endotypes classification of CRS, and the relationship between CRS endotypes types and blood markers. And the article focuses on the progress of the current research for CRS blood markers led by type 2 inflammation blood markers in CRS. We hope to find blood markers that are more suitable for clinical detection, which will lay the foundation for establishing the corresponding endotypes classification of CRS. It will guide the better personalized treatment of CRS and evaluate the prognosis of CRS.

Keywords: Sinusitis; Type 2 inflammation; Cytokine; Biomarkers; Immune specific targeting

慢性鼻窦炎(chronic sinusitis, CRS)是鼻窦黏膜的慢性炎症性疾病,病程超过 12 周,根据临床表现分为慢性鼻窦炎伴有鼻息肉(chronic rhinosinuitis with polyps, CRSwNP)和慢性鼻窦炎不伴鼻息肉(chronic rhinosinuitis without polyps, CRSsNP)两型^[1]。还可依据临床伴发疾病,分为伴或不伴过敏、伴或不伴哮喘的 CRS 等,然而这些根据临床表现分类的表型不能很好地反映内在发病机制,临床迫切需要反映病因及发病机制的内在型分类,以便探寻更精准的 CRS 个性化治疗。本文总结了目前 CRS 相关内在型及血液标志物相关研究进展,期望找到能准确反映鼻腔炎症状况,且灵敏度高、特异性好的血液标志

物,为建立相应的 CRS 分型提供依据。

1 CRS 的内在型分类

根据 CRS 不同的组织病理表现,CRS 可表现为不同的炎症模式和预后。Kim 等^[2]发现非嗜酸性粒细胞性 CRS 和轻度嗜酸性粒细胞性 CRS 多表现外周辅助性 T 细胞(T-helper, Th)Th1/Th17 型炎症模式,而中、重度嗜酸性粒细胞性 CRS 则表现 Th2 型炎症模式。同时,最新研究发现 CRS 患者鼻腔炎症模式受地域因素影响:欧美 CRS 患者主要发病机制为 Th2 介导的嗜酸性粒细胞浸润,亚洲则多为 Th1/

基金项目:国家自然科学基金项目(81970864);重庆市中青年医学高端人才工作室项目[渝卫人(2018)2 号];重庆医科大学附属第一医院学术带头人储备人才基金项目[2019];重庆市卫计委重点项目(2015HBR004);重庆市科委重点项目(cstc2015jcyjBX0047);重庆市卫计委中医药项目(ZY201702070)。
第一作者简介:毛弈友,男,医师。
通信作者:杨玉成,Email:yychsh@163.com

Th17 混合介导的中性粒细胞浸润^[3]。此外,Tomas-
sen 等^[4]通过聚类分析的方法分析 14 种炎症介质,
包括:①嗜酸性粒细胞和 Th2 相关标志物;②中性粒
细胞或促炎介质;③Th17/Th22 标志物;④Th1 细胞
因子,并区分出 10 种表现不同临床特征的 CRS 簇,
各簇集间 CRSwNP 的比例与哮喘患病率有显著差
异。该研究认为主要由 5 组相关细胞因子导致了样
本多样性:①嗜酸性粒细胞和 Th2 诱导的炎症和免
疫产物及白蛋白;②中性粒细和促炎细胞因子;
③Th17或 Th22 相关标志物;④Th1 标记物;⑤转化
生长因子-β1(TGF-β1),我们在后文对各型炎症反
应血液标志物进行分类。

CRS 发病机制不清,其中固有和适应性免疫发
挥重要作用。基于对不同效应 T 细胞和固有淋巴
细胞(ILC)谱系,这些细胞介导的免疫反应主要分
3 型,即 I 型、II 型和 III 型。I 型免疫通过激活单核
吞噬细胞产生保护作用,参与细胞主要有:T-box 基
因家族的新型转录因子 T-bet(+)的第 1 组 ILCs
(ILC1 和 NK 细胞)、CD8(+)细胞毒性 T 细胞
(Tc1)和 CD4(+)Th1 细胞,产生 γ 干扰素(IFN-
γ);II 型免疫反应主要在寄生虫免疫和诱导变应性
疾病中起重要作用,参与的细胞主要有:转录因子
GATA-3(+)ILC2s、Tc2 细胞和 Th2 细胞,产生白细
胞介素 4(IL-4)、IL-5 和 IL-13,诱导肥大细胞、嗜碱
性粒细胞和嗜酸性粒细胞活化,以及产生抗体 IgE;
III 型免疫反应主要保护细胞免受细胞外细菌和真
菌的侵害,参与细胞主要有:维甲酸相关的孤儿受体
γt(+)ILC3s、Tc17 细胞和 Th17 细胞,产生 IL-17、
IL-22,可激活单核吞噬细胞也募集中性粒细胞并诱
导上皮抗菌反应^[5]。根据这种新的细胞免疫反应,
CRS 的内在型也可分为 I 型、II 型和 III 型。临床上 II
型炎症患者有更严重的临床症状、更高的复发率和更
多的伴发变应性鼻炎、哮喘等,因此 II 型炎症在
CRSwNP 的发生发展中起更重要的作用,区分 II 型与

非 II 型炎症在临床上可能更有意义^[6]。

2 CRS 内在型与血液标志物

目前 CRS 内在型分类都是基于鼻黏膜组织中
不同的生物标志物,需要取组织进行检测。现今已
有不取黏膜组织,而通过对血液标志物和鼻腔分泌
物的检测来反映和区分 CRS 患者鼻腔炎症模式的
方法,这种相对微创的方法有望为 CRS 进行内在型
分类提供新的依据。

Jonstam 等^[7]通过 S-periostin 和血清特异性 IgE
(S-IgE、S-SE-IgE)等预测鼻息肉组织中的 IL-5 和
SE-IgE,表现出了不错的特异度与灵敏度,揭示了
CRS 患者血液中标志物与组织标志物具有显著相关
性。这可能是局部炎症趋化因子募集活化炎症细胞
,迁移性炎症因子入血产生炎症级联反应,最终导
致病灶外的外周血炎症细胞与细胞因子高水平表
达。一方面使 CRS 患者鼻窦黏膜炎症的迁延或加
重,另一方面造成高表达的炎性因子通过血循环在
机体其他部位产生病灶,例如上下气道为同一气道
,CRS 显著关联哮喘等合并症。因此,研究 CRS 患者
的血液细胞因子谱,不仅可为制定 CRS 的诊治策略
提供依据,而且有助于发现治疗慢性气道炎症疾病
的新靶点和干预措施。我们将 CRS 相关血液标志
物分为 II 型、非 II 型及其他 3 类,见表 1。

2.1 II 型炎症反应血液标志物

II 型炎症在 CRSwNP 的发生发展中起重要作
用,与患者更严重的临床表现、更高的复发率和更
多的变应性鼻炎、哮喘等合并症显著相关^[6]。II 型炎
症主要由 ILC2、Th2 和 Tc2 参与并分泌 IL-4、IL-5、
IL-13,IL-4 和 IL-13,可刺激 B 细胞产生 IgE 抗体。
因此,探寻区分 II 型炎症的血液标志物在临床上具
有重要意义。

表 1 CRS 的血液标志物

分类	细胞	细胞因子
II 型炎症反应血液标志物	Th2、ILC2s、Tc2、嗜酸性粒细胞	IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-13、IL-25、IL-33、IgE、 骨膜素、eotaxin-3、HCCP-39
非 II 型炎症反应血液标志物		
I 型炎症反应血液标志物	Th1、ILC1s、Tc1 细胞	IFN-γ、新蝶呤
III 型炎症反应血液标志物	ILC3s、Tc17、Th17 细胞、Treg 细胞	IL-17、IL-22、TNF-α
其他血液标志物	中性粒细胞、NLR	IL-8、IL-21、CRP、白蛋白、降钙素原、白三烯 E-4、 高迁移率族蛋白、1-3-β-D 葡萄糖、VEGF、GM-CSF

注:eotaxin-3(嗜酸性粒细胞趋化因子-3);HCCP-39(人类软骨糖蛋白-39);Treg(诱导调节 T 细胞);TNF-α(肿瘤坏死因子-α);NLR(中
性粒细胞与淋巴细胞之比);CRP(C 反应蛋白);VEGF(血管内皮细胞生长因子);GM-CSF(粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子)。

2.1.1 白介素类 IL-4 作为 Th2 细胞因子在气道超敏反应中发挥着关键作用,研究发现 CRS 患者血清 IL-4 显著增加,但在 CRSwNP 和 CRSsNP 之间无显著性差异^[8]。Honma 等^[9]研究发现,术后鼻息肉中减少的 IL-5 水平和嗜酸性粒细胞计数可能导致了血清 IL-5 水平和血液嗜酸性粒细胞计数的同步降低。IL-6 在炎症反应中具有致炎与抗炎双向功能,IL-6 水平正常时有利于气道结构的重建,但表达水平过高时就会引起气道炎症的发生;同时,IL-6 具有重要的免疫调节功能,能抑制 Th1、诱导调节 T 细胞(Treg)的分化并抑制免疫反应^[10]。相比健康人群,CRSwNP 患者血清中 IL-13 水平较高^[8],由于高水平的 IL-13 易使患者并发哮喘,提示血清 IL-13 有望成为 CRS 并发哮喘的预测指标。血清 IL-25 水平能反映上气道炎症情况且在 CRS 的发病过程中与嗜酸性粒细胞有协同作用;同时分析 CRS 患者组织和血清 IL-25 水平的研究发现,CRSwNP 患者的血清 IL-25 水平明显增加,而血清中的 IL-33 在 CRSwNP 患者中表达降低^[11]。

2.1.2 相关细胞标志物 嗜酸性粒细胞是非专职抗原呈递细胞,但在变应性疾病等情况下可表达抗原呈递分子(MHC II),发挥抗原呈递细胞作用^[12];高外周血嗜酸性粒细胞计数被认为是嗜酸性粒细胞性 CRSwNP 的潜在预测因子^[13];可用外周血嗜酸性粒细胞计数反映鼻腔组织中嗜酸性粒细胞的浸润程度。Th2 常在 CRSwNP 患者中功能增强,有研究发现血清低水平的 IL-4 与 CRSwNP 中 Th2 反应被抑制密切相关^[14]。ILC2 可释放 II 型细胞因子,但在 CRSwNP 患者和健康人群的外周血中未见明显差异^[15],其调节作用可能仅限于局部,其血液中的作用及变化有待进一步研究。

2.1.3 相关细胞因子标志物 Yamada 等^[16]的研究发现嗜酸性粒细胞趋化因子-3(eotaxin-3)的血浆水平在高嗜酸性粒细胞黏膜浸润的 CRS 患者中显著升高,这意味着血浆 eotaxin-3 水平可能反应 CRS 患者鼻黏膜或鼻息肉组织中的 Th2 型炎症反应。有研究发现血清 IgE 水平在嗜酸性 CRS 中显著高于非嗜酸性 CRS,在复发 CRSwNP 的患者中高于非复发 CRSwNP 患者^[17];Nabavi 等^[8]的研究发现 CRSwNP 合并哮喘的患者相对于没有合并哮喘的患者来说,具有更高水平的血清 IgE。骨髓素偏向 Th2 型炎症反应,能反应鼻息肉生成并鉴别嗜酸性粒细胞型与非嗜酸性粒细胞型 CRSwNP^[18];还有研究发现血清骨髓素还可反应鼻息肉中的 IL-5 水平,表现出

高敏感度和中等特异度^[7];可将其与嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞计数一并检测以提高准确性。血清人类软骨糖蛋白-39(HCGP-39)的表达水平在嗜酸性粒细胞性 CRSwNP 患者中可能具有诊断意义^[19-20]。Kariya 等^[21]研究发现 CRS 患者组织液及血清中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)含量均有升高,且 CRSwNP 患者的血清 TNF- α 水平较 CRSsNP 患者更高,我们认为这可能是促进鼻息肉形成的重要因素。

2.2 非 II 型炎症反应血液标志物

非 II 型炎症反应包括 I 型和 III 型炎症反应,其血液标志物在 CRS 发病机制中也越来越受到重视。

2.2.1 白介素类 IL-17 的血清水平对评估上下气道一体性疾病有重要价值,研究发现 IL-17 可能通过局部免疫调节参与鼻息肉的发生^[22]。黄曲霉感染型 CRSwNP 患者血清中的 IL-17 显著高于其他细胞因子,IL-17 的升高可能预示较差的预后^[14]。

2.2.2 相关细胞标志物 Tc1 是中国 CRSwNP 患者外周血中主要的 Tc 细胞亚群,其增加与炎症发展有关^[23]。Th17 在中国 CRSwNP 患者嗜酸性粒细胞炎症与非嗜酸性粒细胞炎症外周血中表达均有增强。同时,Treg 的低表达可能促进了鼻息肉的发生并表现于外周血中,鼻息肉发病机制中存在着明显的 Th17/Treg 失衡^[24]。

2.2.3 相关细胞因子标志物 IFN- γ 的水平在 CRSwNP 患者和健康人群血清中无显著差异,但在阿司匹林不耐受患者中的水平较高,有望成为 CRSwNP 患者合并阿司匹林加重性呼吸系统疾病(aspirin-exacerbated respiratory disease, AERD)的预测指标^[8]。新蝶呤在 CRSsNP 患者血清中的水平高于 CRSwNP^[25],表明新蝶呤有潜力作为 Th1 型炎症反应的标志物。

2.3 其他血液标志物

2.3.1 白介素类 治疗前血清炎性细胞因子 IL-8 的高含量将会直接影响 CRSwNP 患者手术后的复发率^[26],这有望成为鼻息肉复发的预测指标。Chao 等^[27]通过实验发现 IL-21 在 CRS 患者中升高,并通过相关性分析发现 CRS 的严重程度与血清 IL-21 水平高度相关,提示血清 IL-21 在反应 CRS 病情严重程度有一定临床价值。

2.3.2 相关细胞标志物 中性粒细胞在 CRS 患者外周血中的水平显著升高,研究发现中性粒细胞是 CRS 的保护性生物标志,可能在固有免疫反应早期介导了抗炎症级联反应^[28]。血清中性粒细胞与淋巴细胞之比(NLR)被广泛认为是 CRSwNP 患者术

后复发的独立危险因素。非嗜酸性粒细胞型 CRSwNP 患者术后血清 NLR 水平出现明显下降^[29]。

2.3.3 其他血液标志物 C 反应蛋白 (CRP) 在 CRS 相关研究中多用作全身炎症反应的观察指标,而在对于正常范围内低水平炎症反应的预测,超敏 CRP(hs-CRP)检验表现更为灵敏,可检测出低水平(0.1~10mg/L)的 CRP 浓度,有研究发现 CRSwNP 患者的 hs-CRP 明显高于健康人群^[30]。Karatas 等^[31]研究发现血清白蛋白水平在 CRSwNP 患者中显著下降,提示白蛋白水平可能影响 CRS 患者鼻息肉的形成。Bilici 等^[32]研究发现血清降钙素原(procalcitonin, PCT)水平在 CRS 伴息肉患者和不伴发息肉患者中有显著差异,我们认为 PCT 可能有助于探索细菌感染在 CRS 发病中的作用。血清白三烯 E-4 被发现阿司匹林过敏的 CRSwNP 中升高^[33]。高迁移率族蛋白(HMGB)在 CRS 患者血清中的水平高于健康人群,其浓度可反映病情的活动性^[34]。Divekar 等^[35]通过血清标本网络分析发现血清中的血管内皮细胞生长因子(VEGF)和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)在 CRS 急性发作期水平明显升高,提示血清中的 VEGF 和 GM-CSF 水平可反映患者的疾病进展;我们认为 VEGF 在鼻息肉的发生与复发中发挥重要作用,而 GM-CSF 可能参与 Th2 型炎症细胞的募集和激活。

3 基于 CRS 内在型的精准治疗

最新的《中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南》根据组织中细胞的种类进行了分类,不同分类有不同的预后^[1]。当传统治疗方案不能控制 CRS 患者症状时,内在型指导的个体化精准治疗表现出良好的应用前景,如: IgE 显著增高且合并严重哮喘的 CRSwNP 患者接受奥马珠单抗(omalizumab)控制哮喘和鼻窦疾病被证明有效^[36],而靶向 IL-4/13 的 Dupilumab 在 CRSwNP 中也表现出积极的测试结果^[37]等。此外,在内镜鼻窦手术方面,对严重 II 型 CRSwNP 患者,采用去除全部鼻窦发炎黏膜的“重新启动”方法,被证明可明显降低疾病复发率^[6]。目前针对血液标志物靶向治疗的单抗存在成本高、易耐受和注射部位反应等问题,其长期疗效及过敏风险还需进一步临床监测。

4 小结与展望

不同类型的 CRS 其黏膜组织重塑存在差

异^[38]。CRS 内在型多由生物标志物决定,而这些标志物在血液中的表达变化要受到机体各器官系统相互作用的影响。对于这种复杂的广泛异质性疾病,选用一些与鼻黏膜组织中的表达水平高度相关的血液标志物,更有利于 CRS 的整体治疗,例如 CRSwNP 合并哮喘等合并症或伴发病的靶向治疗。

内在型可反映 CRS 的分子内型与病因机制,更为客观,更有临床意义。相比鼻黏膜组织生物标志物,血液学指标作为非介入性检测方法,因其操作简单、依从性强而有广阔的应用前景。但血液检查对 CRS 的诊断分型尚不成熟,目前研究的重点是找到灵敏度高、特异性好的血液标志物检测方案,建立与组织中分型相对应的分型系统,并据此优化 CRS 的内在型分类,以更好地指导 CRS 临床病情严重程度评估、精准治疗指导及预后判断。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] Kim DK, Kang SI, Kong IG, et al. Two-track medical treatment strategy according to the clinical scoring system for chronic rhinosinusitis[J]. Allergy Asthma Immunol Res,2018,10(5):490-502.
- [3] Wang XD, Zhang N, Bo MY, et al. Diversity of TH cytokine profiles in patients with chronic rhinosinusitis: A multicenter study in Europe, Asia, and Oceania[J]. J Allergy Clin Immunol,2016,138(5):1344-1353.
- [4] Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers[J]. J Allergy Clin Immunol,2016,137(5):1449-1456.
- [5] Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity[J]. J Allergy Clin Immunol,2015,135(3):626-635.
- [6] Bachert C, Zhang N, Hellings PW, et al. Endotype-driven care pathways in patients with chronic rhinosinusitis[J]. J Allergy Clin Immunol,2018,141(5):1543-1551.
- [7] Jonstam K, Westman M, Holtappels G, et al. Serum periostin, IgE, and SE-IgE can be used as biomarkers to identify moderate to severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. J Allergy Clin Immunol,2017,140(6):1705-1708.
- [8] Nabavi M, Arshi S, Bahrami A, et al. Increased level of interleukin-13, but not interleukin-4 and interferon- γ in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. Allergol Immunopathol,2014,42(5):465-471.
- [9] Honma A, Takagi D, Nakamaru Y, et al. Reduction of blood eosinophil counts in eosinophilic chronic rhinosinusitis after surgery

- [J]. *J Laryngol Otol*,2016,130(12):1147-1152.
- [10] Kimura A, Kishimoto T. IL-6: Regulator of Treg/Th17 balance [J]. *Eur J Immunol*,2010,40(7):1830-1835.
- [11] Ozturan A, Eyigor H, Eyigor M, et al. The role of IL-25 and IL-33 in chronic rhinosinusitis with or without nasal polyps [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*,2017,274(1):283-288.
- [12] 梁才全,刘环海. 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 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*,2018,24(3):292-296.
- [13] 王明婕,周兵,李云川,等. 外周血嗜酸粒细胞比例在慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉分类中的作用 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*,2013,48(1):650-653.
- [14] Rai G, Ansari MA, Dar SA, et al. Serum cytokine profile in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis infected by *aspergillus flavus* [J]. *Ann Lab Med*,2018,38(2):125-131.
- [15] Poposki JA, Klingler AI, Tan BK, et al. Group 2 innate lymphoid cells are elevated and activated in chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *Immun Inflamm Dis*,2017,5(3):233-243.
- [16] Yamada T, Miyabe Y, Ueki S, et al. Eotaxin-3 as a plasma biomarker for mucosal eosinophil infiltration in chronic rhinosinusitis [J]. *Front Immunol*,2019,10:74.
- [17] 郑铭,王敏,李颖,等. 慢性鼻窦炎伴鼻息肉的免疫炎症标志物表达及其对术后复发的预测价值 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*,2019,54(3):174-180.
- [18] Xu M, Zhang WW, Chen DS, et al. Diagnostic significance of serum periostin in eosinophilic chronic sinusitis with nasal polyps [J]. *Acta Otolaryngol*,2018,138(4):387-391.
- [19] Gu ZW, Jin MI, Cao ZW. Role of Eotaxin-3 in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*,2011,145(2):324-326.
- [20] Chupp GL, Lee CG, Jarjour N, et al. A chitinase-like protein in the lung and circulation of patients with severe asthma [J]. *N Engl J Med*,2007,357(20):2016-2027.
- [21] Kariya S. Relationship between chronic rhinosinusitis and lower airway diseases: An extensive review [J]. *World J Otorhinolaryngol*,2015,5(2):44.
- [22] Jiang XD, Li GY, Li L, et al. The characterization of IL-17A expression in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *Am J Rhinol Allergy*,2011,25(5):171-175.
- [23] Ma J, Shi LL, Deng YK, et al. CD8⁺ T cells with distinct cytokine-producing features and low cytotoxic activity in eosinophilic and non-eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *Clin Exp Allergy*,2016,46(9):1162-1175.
- [24] Shen Y, Tang XY, Yang YC, et al. Impaired Balance of Th17/Treg in Patients with Nasal Polyposis [J]. *Scand J Immunol*,2011,74(2):176-185.
- [25] Tsybikov NN, Egorova EV, Kuznik BI, et al. Biomarker assessment in chronic rhinitis and chronic rhinosinusitis: Endothelin-1, TARC/CCL17, neopterin, and alpha-defensins [J]. *Allergy Asthma Proc*,2016,37(1):35-42.
- [26] Xu Y, Zhang JX, Wang J. The efficacy and safety of selective H1-antihistamine versus leukotriene receptor antagonist for seasonal allergic rhinitis: a meta-analysis [J]. *PLoS One*,2014,9(11):112-815.
- [27] Chao PZ, Hsieh MS, Lee FP, et al. Serum level of interleukin-21 is elevated in chronic rhinosinusitis [J]. *Am J Rhinol Allergy*,2015,29(1):1-6.
- [28] Cho SJ, Echevarria GC, Kwon S, et al. One airway: Biomarkers of protection from upper and lower airway injury after World Trade Center exposure [J]. *Respir Med*,2014,108(1):162-170.
- [29] Brescia G, Barion U, Zanotti C, et al. Pre- and postoperative blood neutrophil-to-lymphocyte and eosinophil-to-lymphocyte ratios in patients with sinonasal polyps: A preliminary investigation [J]. *Allergy Asthma Proc*,2017,38(5):64-69.
- [30] Katainen E, Kostamo K, Virkkula P, et al. Local and systemic proteolytic responses in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis and asthma [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*,2015,5(4):294-302.
- [31] Karatas D, Yüksel F. Albumin levels in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyp [J]. *J Craniofac Surg*,2015,26(8):706-708.
- [32] Bilici S, Cinar Z, Yigit O, et al. Does procalcitonin have a role in the pathogenesis of nasal polyp [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*,2019,276(5):1367-1372.
- [33] Forer B, Landsberg R, Kivity S. Aspirin challenge in patients with chronic rhinosinusitis with polyps correlates with local and systemic inflammatory markers [J]. *Am J Rhinol Allergy*,2013,27(6):170-173.
- [34] Shi L, Song J, Xiong P, et al. Disease-specific T-helper cell polarizing function of lesional dendritic cells in different types of chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *Am J Respir Crit Care Med*,2014,190(6):628-638.
- [35] Divekar RD, Samant S, Rank MA, et al. Immunological profiling in chronic rhinosinusitis with nasal polyps reveals distinct VEGF and GM-CSF signatures during symptomatic exacerbations [J]. *Clin Exp Allergy*,2015,45(4):767-778.
- [36] 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.
- [37] Pauwels B, Jonstam K, Bachert C. Emerging biologics for the treatment of chronic rhinosinusitis [J]. *Expert Rev Clin Immunol*,2015,11(3):349-361.
- [38] Li Y, Tan G, Liu J, et al. The Role of Relaxin-2 in Tissue Remodeling of Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps [J]. *Am J Rhinol Allergy*,2019,33(5):490-499.

(收稿日期:2019-10-09)

本文引用格式:毛羿友,陈杰,廖敏,等.慢性鼻窦炎相关内在型分类及血液标志物的研究进展 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*,2020,26(3):338-342. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.202003024

Cite this article as: MAO Yiyu, CHEN Jie, LIAO Min, et al. Research progress on blood markers and endotypes classification of chronic rhinosinusitis [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2020,26(3):338-342. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202003024