

NLRP3 炎性小体在非嗜酸性慢性鼻窦炎伴鼻息肉中的表达及临床意义

李想^{1,2}, 尼玛吉宗², 巴罗^{1,2}, 钟兵³, 徐小东^{1,2}, 谢立锋^{2,4}, 杜进涛³

(1. 西藏大学, 西藏 拉萨 850000; 2. 西藏自治区人民医院 耳鼻咽喉科, 西藏 拉萨 850099; 3. 四川大学华西医院 耳鼻咽喉头颈外科, 四川 成都 610041; 4. 北京大学第三医院 耳鼻咽喉头颈外科, 北京 100191)

摘 要: **目的** 研究核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NOD-like receptors protein 3, NLRP3) 炎性小体及相关因子在嗜酸性慢性鼻窦炎伴鼻息肉 (eosCRSwNP) 与非嗜酸性慢性鼻窦炎伴鼻息肉 (non-eosCRSwNP) 中的表达水平差异, 进一步分析 NLRP3 与 non-eosCRSwNP 临床预后关系。**方法** 鼻内镜手术收集 44 例慢性鼻窦炎伴鼻息肉 (CRSwNP) 患者鼻息肉组织, 通过组织 HE 染色将其分为 22 例 eosCRSwNP 患者和 22 例 non-eosCRSwNP 患者; 同期收集 18 例鼻中隔偏曲患者下鼻甲黏膜组织, 用逆转录聚合酶链式反应 (RT-PCR) 检测 NLRP3 炎性小体和 IL-1 β 的 mRNA 水平; 利用免疫组化观察 NLRP3 的蛋白表达情况。收集患者术前 VAS 评分、Land-Mackay 评分、Lund-Kennedy 评分及 CRSwNP 患者随访复发信息等。**结果** 免疫组化结果显示 non-eosCRSwNP 和 eosCRSwNP 中均有 NLRP3 蛋白表达且染色程度高于对照组 ($P < 0.05$)。Non-eosCRSwNP 组中 NLRP3 和白介素-1 β (IL-1 β) 的 mRNA 表达水平明显升高 ($P < 0.05$)。尤其, 在复发型 non-eosCRSwNP 中免疫组化 NLRP3 表达程度与术前 VAS 评分、Land-Mackay 评分及 Lund-Kennedy 评分比较呈正相关性 ($P < 0.05$)。**结论** 研究表明 NLRP3 炎性小体及促炎因子 IL-1 β 在 non-eosCRSwNP 中的表达显著, NLRP3 表达程度与临床症状体征严重程度之间存在正相关性。因此, NLRP3 炎性小体在预判 non-eosCRSwNP 复发上具有潜在临床价值。

关 键 词: 慢性鼻窦炎伴鼻息肉; 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3; 白介素-1 β ; 复发

中图分类号: R765.4⁺1

The expression and clinical significance of NLRP3 inflammasome in non-eosinophilic chronic sinusitis with nasal polyps

LI Xiang^{1,2}, NIMA Jizong², BA Luo^{1,2}, ZHONG Bing³, XU Xiaodong^{1,2}, XIE Lifeng^{2,4}, DU Jintao³

(1. Tibet University, Lhasa 850000, China; 2. Department of Otorhinolaryngology, People's Hospital of Tibet Autonomous Region, Lhasa 850099, China; 3. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 4. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China)

Abstract: **Objective** To investigate the differences of expression levels of NLRP3 inflammasome and relative proinflammatory factors in eosinophilic and non-eosinophilic chronic sinusitis with nasal polyp (CRSwNP), and further analyze the relationship between NLRP3 and prognosis of non-eosinophilic chronic sinusitis with nasal polyp (non-eosCRSwNP). **Methods** Mucosa tissues of inferior turbinate from 18 patients with deviated septum and nasal polyp tissues from 44 patients with CRSwNP were collected during nasal endoscopic surgery. The patients with CRSwNP were divided into eosinophilic CRSwNP (eosCRSwNP) group ($n = 22$) and non-eosCRSwNP ($n = 22$) by tissue HE staining. The mRNA levels of NLRP3 inflammasome and IL-1 β were detected by reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). The protein expression of NLRP3 was observed by immunohistochemistry. Preoperative visual analog score (VAS), Land-Mackay score, Lund-Kennedy score, and postoperative follow-up information of all the CRSwNP patients were collected. **Results** Immunohistochemical results showed that NLRP3 protein was expressed in both non-eosCRSwNP and

基金项目: 西藏自治区自然科学基金项目 [XZ2019ZR-ZY17(Z)]; 国家自然科学基金 (81560172)。
第一作者简介: 李想, 男, 在读硕士研究生。
通信作者: 巴罗, Email: bhanor@163.com

eosCRSwNP, with higher staining degree than that of the control group ($P < 0.05$). RT-PCR revealed elevated mRNA levels of both NLRP3 and IL-1 β in non-eosCRSwNP ($P < 0.05$). In particular, the level of immunohistochemical NLRP3 expression in recurrent non-eosCRSwNP was positively correlated with preoperative VAS score, Land-Mackay score and Lund-Kennedy score ($P < 0.05$). **Conclusions** NLRP3 inflammasome and pro-inflammatory factor IL-1 β are significantly expressed in non-eosCRSwNP, and there is a positive correlation between NLRP3 expression and the severity of clinical symptoms and signs. Therefore, NLRP3 inflammasome has potential clinical value in predicting recurrence of non-eosCRSwNP.

Keywords: Chronic sinusitis with nasal polyps; NLRP3; IL-1 β ; Recurrence

慢性鼻窦炎伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)是慢性鼻窦炎的一个亚型,是一种鼻腔及鼻窦黏膜的慢性炎症性疾病,在鼻科学中高发,在普通人中发病率约在1%~4.3%^[1]。以持续性鼻塞、流脓涕、头痛、嗅觉减退甚至丧失为主要症状,严重影响患者的日常生活及正常工作^[2-3]。近年来许多研究表明,根据嗜酸性粒细胞在鼻息肉中的浸润程度,CRSwNP可分为嗜酸性慢性鼻窦炎伴鼻息肉(eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps, eosCRSwNP)与非嗜酸性慢性鼻窦炎伴鼻息肉(non-eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps, non-eosCRSwNP)^[4],且具有较为明显的地域、种族及环境差异,西方国家 CRSwNP 患者主要以大量嗜酸性粒细胞浸润为表现,伴随嗜碱性粒细胞及肥大细胞的增多,通常伴有哮喘等变应性疾病,且以Th2炎症模式为主^[5]。而亚洲人群中则以非嗜酸性粒细胞(如中性粒细胞)浸润为主要特征,且以Th1或Th17炎症模式为主^[6]。就治疗而言,伴鼻息肉的慢性鼻窦炎首选手术治疗^[7],解除机械阻塞、重建结构和通畅引流。有研究表明,超过50%的CRSwNP患者术后有复发情况^[8],但目前引起CRSwNP复发的因素较多且具体机制不明,鼻腔及鼻窦黏膜上皮细胞的屏障破坏,机体免疫系统失调以及定植菌和致病菌等在CRSwNP的复发中发挥作用^[9]。已有研究证明核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NOD-like receptors, NLRP3)炎症小体在多种疾病发生发展过程中都起到了关键作用,包括CRSwNP。NLRP3作为机体固有免疫的一部分,主要识别体内的危险相关分子模式或病原相关分子模式,且主要于单核细胞、巨噬细胞、T细胞及上皮细胞等细胞胞浆内表达^[10]。NLRP3炎症小体由NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1组成^[11]。

白介素-1 β (IL-1 β)又被称为促炎反应细胞因子,IL-1 β 可以促进嗜酸性粒细胞的脱颗粒,进而增强细胞毒作用。IL-1 β 还参与多种黏附因子及细胞

因子的合成和表达,包括IL-18、血管细胞黏附分子、细胞间黏附分子^[12]等。并在局部组织纤维化的过程发挥重要作用。

有研究表明NLRP3-(IL-1 β)通路的过度激活可促进生成大量炎症因子,引起疾病的发生^[12]。研究表明NLRP3炎症小体在自身免疫病、代谢性疾病、肿瘤性疾病以及多种慢性炎症性疾病的发生和发展中发挥重要作用^[13]。本文将对eosCRSwNP中的NLRP3炎症小体及IL-1 β 的表达水平进行具体分析,并分析non-eosCRSwNP的复发与NLRP3及术前评分的相关性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集2019年12月—2021年6月在西藏自治区人民医院耳鼻咽喉科拟行鼻内镜手术的62例患者作为研究对象,其中CRSwNP患者44例(根据组织HE染色将其分为22例non-eosCRSwNP患者,22例eosCRSwNP患者)和鼻中隔偏曲患者18例(对照组)。所有患者术前3个月及1个月均停用口服糖皮质激素和鼻用内类固醇。CRSwNP的标本均来自术中切除息肉。对照组为患有鼻中隔偏曲且无鼻腔炎症性疾病患者的下鼻甲黏膜,因纳入与排除标准严格、患者均有鼻中隔偏曲伴下鼻甲肥大,进行了下鼻甲的部分切除,遂选用下鼻甲黏膜。所有选取的标本分别冻存于液氮并转存-80℃冰箱。研究均获取了患者书面知情同意。两种不同亚型CRSwNP与对照组比较症状评分有显著差异($P < 0.05$),但亚型间比较无显著出差异。具体数据见表1。

纳入标准:①符合CRSwNP临床诊断标准^[14];②经CT确诊;③接受鼻内镜手术治疗;④患者签署该项研究的知情同意书;⑤临床资料齐全。

排除标准:①鼻窦炎合并囊肿、血管瘤、乳头状瘤等疾病者;②合并变应性鼻炎、哮喘等其他炎症性疾病及自身免疫性疾病者;③囊性纤维化、真菌性鼻窦炎、原发性纤毛运动障碍和胃食管反流疾病患者;

表 1 患者临床资料及术前评分 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	对照组	eosCRSwNP	non-eosCRSwNP	$t(\chi^2)$	P
年龄(岁)	41.22 ± 5.12	43.54 ± 6.21	42.11 ± 6.92	0.721	0.475
性别(男/女,例)	10/8	10/12	12/10	(0.364)	0.546
VAS 评分	0	28.12 ± 9.19	26.50 ± 8.77	0.598	0.553
Lund-Mackay 评分	0	21.41 ± 5.99	19.64 ± 5.31	1.037	0.306
Lund-Kennedy 评分	0	8.90 ± 3.18	8.50 ± 3.13	0.420	0.676

注:对照组 18 例,eosCRSwNP 和 non-eosCRSwNP 各 22 例。

④严重心、肾等脏器功能障碍或衰竭;⑤合并恶性肿瘤、鼻咽部肿瘤者;⑥合并高血压、糖尿病等慢性疾病者;⑦临床资料有缺失。

1.2 研究方法

1.2.1 组织学分析 CRSwNP 和对照组标本石蜡包埋切片 4 mm 进行 HE 染色。在 65 ℃ 烘干玻片 2~3 h 后,二甲苯 I、II、III 中(I、II、III 为 3 杯相同的二甲苯溶液)各浸泡 5 min,100% (I、II), 90%,80%,70% 乙醇各 1 min,然后自来水冲洗 3 次,每次 5 min。苏木素染 12 s 后流水冲洗 10 min;伊红染 8 s 后水洗 5 min。70% 和 95% 乙醇各 30 s,100% 乙醇 1 min。二甲苯 I、II、III 各 3 min,然后树胶封片,吹干 1 晚。随后检测嗜酸性粒细胞浸润情况。检查了 5 个随机选择的高倍视野并计数嗜酸性粒细胞。

1.2.2 免疫组化 在 65 ℃ 烘干玻片 2~3 h,二甲苯 I、II、III 各 5 min,100% (I、II), 90%,80%,70% 乙醇各 1 min。抗原修复:加热抗原修复液,在 95 ℃ 左右放入玻片 10 min,降至室温后,回收抗原修复液,用磷酸缓冲盐溶液(phosphate buffer saline, PBS)洗玻片 3 次,然后加 0.1% Tritonx-100 室温孵育 10 min。在 PBS 洗玻片 3 次后擦干后加 10% 胎牛血清室温孵育 30 min。甩掉血清,加一抗后 4° 过夜。PBS 洗玻片 3 次后加二抗,室温避光孵育 1 h。PBS 洗玻片 3 次后擦干玻片,滴 1 滴 DAPI 染细胞核,盖上玻片。通过显微镜检测 NLRP3 在 eosCRSwNP 和 non-eosCRSwNP 中的分布。随机抽取 5 例高倍视野,计数阳性细胞。

1.2.3 实时荧光定量 PCR 分析 将提取的 RNA 逆转录为 cDNA 后,用对应的引物进行定量 RT-PCR。将 cDNA,2xReal PCR EasyTMMix-SYBR,正向引物,反向引物和 ddH₂O 配置到总计 20 mL 的溶液中。使用合适的引物和 SYBR Premix Ex Taq 试剂盒在光学循环系统上进行定量 PCR。具体引物序列见表 2。

表 2 引物列表

引物序列
GAPDH(人)
(正向) 5'-GGAGCGAGATCCCTCCAAAAT-3'
(反向) 3'-GGCTGTTGTCATACTTCTCATGG-5'
NLRP3(人)
(正向) 5'-GATCTTCGCTGCCGATCAACAG-3'
(反向) 3'-CGTGCATTATCTGAACCCAC-5'
IL-1β(人)
(正向) 5'-ATGATGGCTTATTACAGTGCGAA-3'
(反向) 3'-GTCGGAGATTCTGAGCTGGA-5'

1.3 Non-eosCRSwNP 复发判断标准^[15]

患者症状改善不明显,或者症状如闭塞、流涕、嗅觉减退、头痛等未改善,同时在内镜检查发现鼻腔黏膜充血水肿、结缔组织增生或者息肉组织生成、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,则定义为复发。

1.4 统计学方法

在统计分析方面,使用了 SPSS 软件。连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,正态分布采用 t 检验,非正态分布采用 Mann-Whitney U 检验进行比较。分组变量比较用 χ^2 检验。NLRP3 相对的 RNA 及免疫组化 NLRP3 与 VAS 评分,Land-Mackay 评分,Lund-Kennedy 评分用 spearman 线性相关验证。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 NLRP3 和 IL-1β 在 mRNA 表达 non-eosCRSwNP 中升高

HE 染色后利用显微镜计数将 CRSwNP 分为 eosCRSwNP 和 non-eosCRSwNP。NLRP3 炎性小体的 mRNA 水平:对照组 (0.68 ± 0.51) 分; eosCRSwNP 组 (3.76 ± 3.17) 分; non-eosCRSwNP 组 (7.98 ± 7.57) 分。IL-1β 的 mRNA 水平:对照组 (0.96 ± 0.53) 分; eosCRSwNP 组 (4.84 ± 4.35) 分; non-eosCRSwNP 组 (7.53 ± 6.73) 分。Non-eosCRSwNP 组 NLRP3 和 IL-1β 的 mRNA 水平明显高于 eosCRSwNP 组及对照组。见图 1。

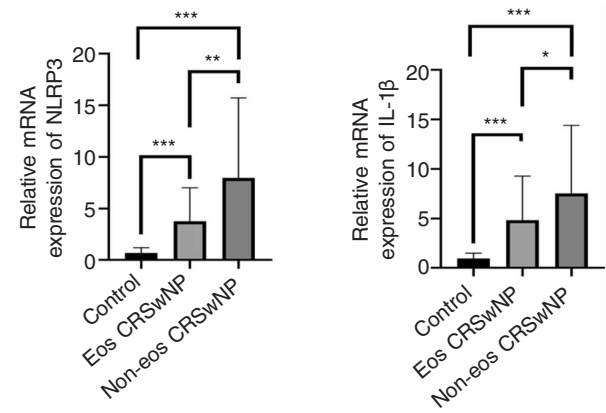


图 1 EosCRSwNP 和 non-eosCRSwNP 中 NLRP3 炎性小体和 IL-1 β 的 mRNA 水平 注: * <0.05; ** <0.01; *** <0.001。

2.2 NLRP3 的 mRNA 水平与术前症状评分正相关
术前 VAS 评分、Land-Mackay 评分及 Lund-Ken-

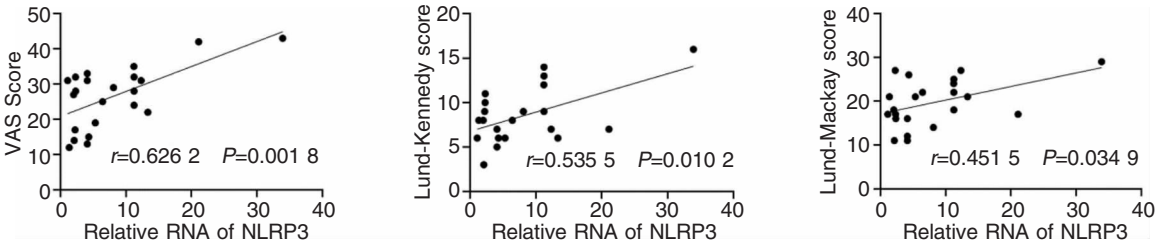


图 2 Spearman 法分析 NLRP3 的 mRNA 水平与术前 VAS 评分、Land-Mackay 评分及 Lund-Kennedy 评分的相关性

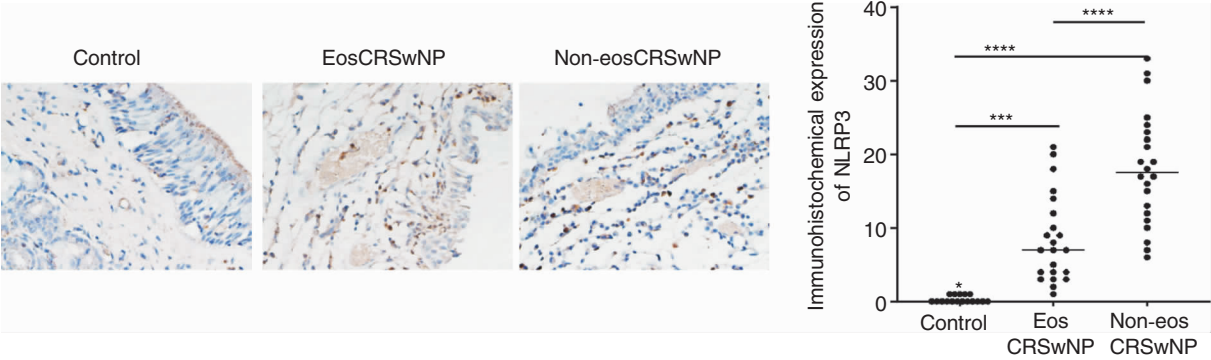


图 3 在每个高倍镜视野下,免疫组化结果 ($\times 400$) 显示,non-eosCRSwNP 组中 NLRP3 水平高于 eosCRSwNP 组及对照组 注: * <0.05; *** <0.01; **** <0.001。

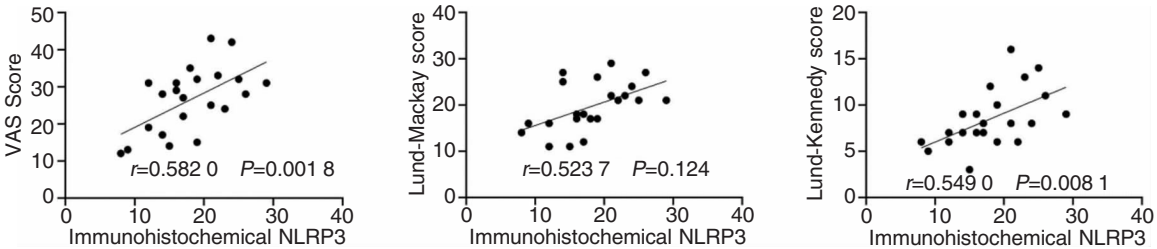


图 4 Spearman 法免疫组化 NLRP3 与术前 VAS 评分、Land-Mackay 评分及 Lund-Kennedy 评分的相关性

nedy 评分与 NLRP3 的 mRNA 水平呈正相关 ($P < 0.05$)。见图 2。

2.3 免疫组化 eosCRSwNP 和 non-eosCRSwNP 中 NLRP3 蛋白表达水平

免疫组化结果显示, non-eosCRSwNP 和 eosCRSwNP 中 NLRP3 染色的表达显著增加。免疫组化 NLRP3 染色数量:对照组 (0.39 ± 0.59) 分; eosCRSwNP 组 (8.45 ± 5.78) 分; non-eosCRSwNP 组 (18.05 ± 7.47) 分。得知 NLRP3 染色数量在 non-eosCRSwNP 和 eosCRSwNP 表达增高, 在 non-eosCRSwNP 中最为显著 ($P < 0.05$)。见图 3。

2.4 NLRP3 与 non-eosCRSwNP 患者预后的关系

通过分析相关性,我们观察到 non-eosCRSwNP 患者术前 VAS 评分、Land-Mackay 评分及 Lund-Kennedy 评分与免疫组化的 NLRP3 数量呈正相关。见图 4。

2.5 Non-eosCRSwNP 复发相关性

NLRP3 表达程度、术前 VAS 评分、Land-Mackay 评分、Lund-Kennedy 评分均在复发组鼻息肉中显著增高,并相互具有正相关关系($P<0.05$)。

表 3 可提示,就预测复发而言,免疫组化 NLRP3 表达程度、术前 Lund-Kennedy 评分均有意义。

3 讨论

众所周知,CRSwNP 可分为 non-eosCRSwNP 和 eosCRSwNP。研究显示,超过一半的中国 CRSwNP 患者在组织学上表现出非嗜酸性炎症。中国嗜酸性和非嗜酸性 CRSwNP 患者的中性粒细胞数量均有所增加,且 non-eosCRSwNP 中国患者的中性粒细胞数量高于 eosCRSwNP 患者,表明中国 CRSwNP 患者的中性粒和嗜酸性粒细胞炎症存在差异^[6]。

在严重的 2 型 CRSwNP 患者中,已发现中性粒细胞浸润升高。在严重的 2 型免疫反应中,嗜中性粒细胞浸润增加,其调控作用超过了 IL-17。虽然成熟中性粒细胞在 CRSwNP 患者的血液中占主导地位,但在 CRSwNP 组织中观察到活化中性粒细胞的显著变化,表明中性粒细胞一旦进入 CRSwNP 微环境就被激活^[16]。有研究表明在难以治疗的 CRS 患者中,重度或中度中性粒细胞炎症标志物升高,鼻息肉上皮下区域中性粒细胞存在增加与 CRS 的顽固性相关^[17]。

张沈华等^[18]研究表明,Nod1 蛋白在鼻息肉组织中的表达增强。也有研究表明在 non-eosCRSwNP 中,缺氧诱导因子可诱导 M1 巨噬细胞表达 NLRP3 炎性小体^[19]。机体受到外界刺激后激活免疫系统,从而引起 NLRP3 炎性小体的活化^[20],其可切割白介素的前体 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 等因子,将其转变为活化形式并释放,从而导致炎症的发生^[21]。而 IL-1 β 可以调节巨噬细胞和 Th2 等细胞的免疫功能,使其聚集于局部组织当中^[22],并可促进 Th17 的细胞分化和产生相关因子^[23],从而在 CRSwNP 的发生

发展过程中发挥重要作用。

大量数据表明,NLRP3 的激活与 caspase-1 结合后被激活,然后 IL-1 β 和 IL-18 成熟,在细胞生长、增殖和存活中发挥关键作用。在本研究中,RT-PCR 检测和免疫组化结果显示 eosCRSwNP 组和 non-eosCRSwNP 组中 NLRP3 及 IL-1 β 的表达水平和 NLRP3 的染色表达明显高于对照组,这与已发表的报道一致^[24],且 non-eosCRSwNP 组要高于 eosCRSwNP 组。此外相对于对照组而言 NLRP3 染色数量在 non-eosCRSwNP 和 eosCRSwNP 中表达增高。相关性分析表明,NLRP3 的 RNA 水平及其免疫组化蛋白表达程度与术前的 VAS、Land-Mackay、Lund-Kennedy 等评分呈线性相关。我们还发现了 non-eosCRSwNP 的复发与 Lund-Kennedy 评分及免疫组化的 NLRP3 表达程度的相关性,且均有统计学意义。结果提示 NLRP3 在促进 CRSwNP 中上皮细胞生长和炎症细胞浸润方面发挥了关键作用,且 NLRP3 在 non-eosCRSwNP 中的作用更为明显。这些结果表明,在对抗空气中微生物的过程中,NLRP3 炎性小体作为模式识别受体被激活广泛的病原体相关分子模式,可能触发 caspase-1 的激活,导致成熟的 IL-1 β 和 IL-18,发挥促炎作用增强鼻息肉发生。

本研究的一些局限性需要阐述。首先,本研究纳入的样本量相对较小,需要大样本量和具有代表性的研究来进一步阐明这一发现。其次,我们只研究了 NLRP3 在 CRSwNP 中的表达,还需要对 NLRP3 在无鼻息肉的慢性鼻窦炎和慢性鼻窦炎各种表型中的表达及作用进行全面详细的研究,以进一步阐明 NLRP3 在慢性鼻窦炎发病机制中的作用。

综上,NLRP3 及 IL-1 β 在 non-eosCRSwNP 中相比在 CRSwNP 及正常鼻黏膜中有较高表达并与临床症状体征存在相关性,因此,NLRP3 可作为预测 non-eosCRSwNP 病情严重程度及复发的重要指标之一。为深入研究 NLRP3 及 IL-1 β 在 non-eosCRSwNP 中的作用机制提供先前理论依据,也为预测 non-eosCRSwNP 的复发提供新的视野。最终为 non-eosCRSwNP 的干

表 3 Non-eosCRSwNP 患者的基本信息与复发的关系 (分, $\bar{x}\pm s$)

组别	复发	非复发	$t(\chi^2)$	P
年龄(岁)	41.12 $\pm$ 6.81	43.20 $\pm$ 6.91	0.698	0.493
性别(男/女,例)	5/4	7/6	(0.006)	0.937
术前 VAS 评分	30.78 $\pm$ 8.45	23.54 $\pm$ 7.99	2.042	0.055
术前 Lund-Mackay 评分	21.78 $\pm$ 5.33	18.15 $\pm$ 4.96	1.634	0.118
术前 Lund-Kennedy 评分	10.56 $\pm$ 3.29	7.08 $\pm$ 2.14	2.791	0.016
免疫组化 NLRP3	21.00 $\pm$ 5.00	16.00 $\pm$ 5.02	2.302	0.032

注:non-eosCRSwNP 患者中复发 9 例,非复发 13 例。

预研究提供新靶点。

参考文献:

- [1] 王成硕, 张罗. 慢性鼻窦炎伴鼻息肉诊疗迈入精准治疗时代[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2019, 26(12): 635–638.
- [2] Taha MS, Nocera A, Workman A, et al. P-glycoprotein inhibition with verapamil overcomes mometasone resistance in chronic sinusitis with nasal polyps[J]. Rhinology, 2021, 59(2): 205–211.
- [3] Bleier BS, Nocera AL, Iqbal H, et al. P-glycoprotein promotes epithelial T helper 2-associated cytokine secretion in chronic sinusitis with nasal polyps[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2014, 4(6): 488–494.
- [4] Tokunaga T, Sakashita M, Haruna T, et al. Novel scoring system and algorithm for classifying chronic rhinosinusitis: the JESREC Study[J]. Allergy, 2015, 70(8): 995–1003.
- [5] Wang X, Zhang N, Bo M, 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.
- [6] 巴罗, 杜进涛, 蔡舜玉, 等. 不同免疫表型鼻息肉中黏膜炎症模式与组织重塑特征[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 30(16): 1302–1307.
- [7] Gohar MS, Niazi SA, Niazi SB. Functional Endoscopic Sinus Surgery as a primary modality of treatment for primary and recurrent nasal polyposis[J]. Pak J Med Sci, 2017, 33(2): 380–382.
- [8] Bachert C, Manent L, Naclerio RM, et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2016, 315(5): 469–479.
- [9] 廖敏, 李双, 刘江怡, 等. 嗜酸性粒细胞在鼻息肉复发中的作用研究进展[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2020, 44(2): 96–99.
- [10] Kim JK, Jin HS, Suh HW, et al. Negative regulators and their mechanisms in NLRP3 inflammasome activation and signaling[J]. Immunol Cell Biol, 2017, 95(7): 584–592.
- [11] Mangan MSJ, Olhava EJ, Roush WR, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases[J]. Nat Rev Drug Discov, 2018, 17(8): 588–606.
- [12] 潘徐彪, 李向玉, 王志鑫, 等. NLRP3-(Caspase-1)/IL-1 β 信号通路的研究进展[J]. 中国医药导报, 2019, 16(1): 41–44.
- [13] Seok JK, Kang HC, Cho YY, et al. Regulation of the NLRP3 inflammasome by post-translational modifications and small molecules[J]. Front Immunol, 2021, 11: 618231.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Delemarre T, Holtappels G, De Ruyck N, et al. A substantial neutrophilic inflammation as regular part of severe type 2 chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. J Allergy Clin Immunol, 2021, 147(1): 179–188.
- [17] Kim DK, Kim JY, Han YE, et al. Elastase-positive neutrophils are associated with refractoriness of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in an Asian population[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2020, 12(1): 42–55.
- [18] 张沈华, 申聪香, 文忠, 等. Nod1 与 Nod2 模式识别受体在鼻息肉发病中的作用[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2013, 19(3): 192–195.
- [19] Zhong B, Du J, Liu F, et al. Hypoxia-induced factor-1 α induces NLRP3 expression by M1 macrophages in noneosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. Allergy, 2021, 76(2): 582–586.
- [20] Ising C, Venegas C, Zhang S, et al. NLRP3 inflammasome activation drives tau pathology[J]. Nature, 2019, 575(7784): 669–673.
- [21] Rathinam VA, Fitzgerald KA. Inflammasome complexes: emerging mechanisms and effector functions[J]. Cell, 2016, 165(4): 792–800.
- [22] Mridha AR, Wree A, Robertson AAB, et al. NLRP3 inflammasome blockade reduces liver inflammation and fibrosis in experimental NASH in mice[J]. J Hepatol, 2017, 66(5): 1037–1046.
- [23] Ather JL, Ckless K, Martin R, et al. Serum amyloid A activates the NLRP3 inflammasome and promotes Th17 allergic asthma in mice[J]. J Immunol, 2011, 187(1): 64–73.
- [24] Lin H, Li Z, Lin D, et al. Role of NLRP3 inflammasome in eosinophilic and non-eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. Inflammation, 2016, 39(6): 2045–2052.

(收稿日期: 2022-02-10)

本文引用格式:李想, 尼玛吉宗, 巴罗, 等. NLRP3 炎性小体在非嗜酸性慢性鼻窦炎伴鼻息肉中的表达及临床意义[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2022, 28(3): 41–46. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202222043

Cite this article as:LI Xiang, NIMA Jizong, BA Luo, et al. The expression and clinical significance of NLRP3 inflammasome in non-eosinophilic chronic sinusitis with nasal polyps[J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2022, 28(3): 41–46. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202222043