

# Smad 信号通路在慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉和不伴鼻息肉的黏膜上皮修复机制中的作用

王彤<sup>1</sup> 臧洪瑞<sup>1</sup> 李云川<sup>1</sup> 安云崧<sup>1</sup> 王汗青<sup>1</sup> 李立峰<sup>1</sup> 武骏<sup>1</sup> 胡长龙<sup>1</sup>

**【摘要】** 目的:探讨 TGF- $\beta$ -Smad 信号通路在慢性鼻-鼻窦炎(CRS)不伴鼻息肉(CRSsNP)和伴鼻息肉(CRSwNP)的黏膜上皮细胞修复中的作用。方法:通过蛋白免疫印迹检测 CRS 患者与正常对照组的筛窦黏膜上皮标本中 TGF- $\beta$ 1、TGF- $\beta$  R I、TGF- $\beta$  R II、Smad3、pSmad3、Smad7 和 Smad 锚受体的表达。在 TGF- $\beta$ 1 和(或)抑制剂刺激后,运用 MTT 法检测黏膜上皮细胞的增殖水平。结果:与正常对照组相比,在 CRSsNP 中 TGF- $\beta$ 1、TGF- $\beta$  R I 和 Smad3 蛋白表达水平显著增高,而 CRSwNP 中 TGF- $\beta$ 1 和 Smad3 的表达则明显降低。另外,pSmad3 在 CRS 2 种分型中的表达均降低;Smad7 蛋白均显著高于正常对照组。MTT 结果显示,正常对照组和 CRS 组 TGF- $\beta$ 1 均抑制了 EGF 诱导黏膜上皮细胞的增殖,该抑制作用可以被 TGF- $\beta$ 1 受体抑制剂(SB431542)所阻断。结论:与正常对照组相比,CRSwNP 黏膜上皮表现为 TGF- $\beta$  信号通路低表达的特点;CRSsNP 黏膜上皮 TGF- $\beta$ 1 信号高表达。Smad7 蛋白的高表达可能导致了下游信号 pSmad3 的低表达,进而影响了 TGF- $\beta$  对上皮细胞增殖的抑制作用,但 CRSsNP 与 CRSwNP 黏膜上皮细胞增殖水平并未表现出显著差异。

**【关键词】** 鼻窦炎;上皮修复;转化生长因子- $\beta$ ;Smad 信号通路

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2019.01.003

**【中图分类号】** R765.21 **【文献标志码】** A

## The role of Smad signaling pathway in the repair of mucosal epithelium in chronic sinusitis with nasal polyps and without nasal polyps

WANG Tong ZANG Hongrui LI Yunchuan AN Yunsong  
WANG Hanqing LI Lifeng WU Jun HU Changlong

(Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Beijing Tongren Hospital Affiliated to the Capital University of Medical Sciences, Key Laboratory Otolaryngology Head and Neck Surgery, Capital Medical University, Beijing, 100730, China)

Corresponding author: ZANG Hongrui, E-mail: zanghongrui@126.com

**Abstract Objective:** To evaluate the differences in CRS and normal subjects between chronic rhinosinusitis without nasal polyps (CRSsNP) and chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) in the role of TGF- $\beta$ -Smad pathways in the repair of mucosal epithelium. **Method:** Ethmoidal mucosal samples collected from CRS and healthy control patients were analyzed for TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$  receptor I, TGF- $\beta$  receptor II, Smad3, phospho-Smad3, Smad7, and Smad anchor for receptor activation by Western blot. The proliferation of sinonasal epithelial cells at baseline after TGF- $\beta$ 1 and/or EGF stimulation was evaluated by the MTT assay. **Result:** In CRSsNP, TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$  receptor I, TGF- $\beta$  receptor II and Smad3 protein levels were significantly higher than controls. In CRSwNP, TGF- $\beta$ 1, Smad3 and pSmad3 protein levels were significantly lower than controls. Smad7 protein was significantly higher in CRS than controls. In vitro experiments demonstrated that the baseline proliferation levels of sinonasal epithelial cells were lower in CRS than controls. **Conclusion:** CRSwNP is characterized by a lower level of TGF-signaling compared with the control. In CRSsNP, although the upstream signaling of TGF- $\beta$  was enhanced, over expression of Smad7 protein may restrain the downstream signaling components (e.g., pSmad3) and the TGF- $\beta$  antiproliferative effect on sinonasal epithelium. The difference in the local tissue concentration of TGF- $\beta$ 1 between CRSsNP and CRSwNP patients did not show significant differences in epithelial proliferation.

**Key words** sinusitis; epithelial repair; transforming growth factor- $\beta$ ; Smad pathway

慢性鼻-鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)是鼻腔鼻窦黏膜的慢性炎症,研究认为其与鼻窦黏膜的细胞因子释放及组织重塑相关。CRS 根据不

同的炎症和重塑模式分为 2 个亚型:CRS 不伴鼻息肉(CRS with nasal polyp, CRSsNP)及 CRS 伴鼻息肉(CRS without nasal polyp, CRSwNP)<sup>[1]</sup>。虽然 CRS 的 2 个亚型黏膜下组织重塑的模式不同,但鼻窦黏膜上皮损伤和脱落是共同的病理学特征。近来许多证据显示,气道黏膜的结构细胞——上皮

<sup>1</sup>首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科中心  
教育部省部共建重点实验室  
通信作者:臧洪瑞, E-mail: zanghongrui@126.com

细胞不是“旁观者”，而是炎症反应损伤的首要靶细胞，同时能合成和释放多种细胞因子，如转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )和表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)。两者及细胞内信号通路的平衡状态，组成调节上皮细胞的增殖和抗增殖信号系统，从而决定黏膜上皮损伤后修复的正常或异常反应<sup>[2]</sup>。上述研究多见于哮喘患者的支气管黏膜，而 CRS 鼻窦黏膜上皮的研究较少。本研究前期报道了 CRS 患者的 2 个亚型鼻窦黏膜上皮修复的机制有所差异，CRSsNP 与 CRSwNP 的黏膜上皮 EGF 的表达均增强，但是 MAPK 信号通路的下游信号发生改变，其对黏膜上皮细胞的增殖作用依次减弱<sup>[3]</sup>。前期结果显示，CRS 黏膜上皮中调节上皮细胞增殖平衡系统的促进增殖的 EGFR 活化受到抑制，本研究进一步探讨抑制增殖的 TGF- $\beta$  及其信号通路的表达情况。

TGF- $\beta$ 1 在 TGF- $\beta$  3 种亚型中所占比例最高(>90%)，其生物学活性也最强。近来有研究表明，CRS 黏膜组织中 TGF- $\beta$ 1 蛋白的表达水平显著不同，并且在 CRS 不同亚型中的表达差异很大，进而在 2 种不同的组织重塑模式中起到关键的作用<sup>[4-5]</sup>。在 CRS 的黏膜上皮修复过程中，TGF- $\beta$ 1 的作用可能与其在下气道类似的抑制作用有关。TGF- $\beta$ 1 配体通过结合 I 型、II 型受体构成异四聚体复合物，并在二聚的配体及 Smad 蛋白质的作用下激活细胞内信号，进而调节细胞核内的信号转导，最终达到基因调控。Smad 蛋白介导的信号转导通路是 TGF- $\beta$ 1 主要的细胞内信号转导通路。但 CRS 及其不同亚型中 Smad 信号通路蛋白的表达如何，Smad 通路对 CRS 黏膜上皮细胞增殖能力的作用尚需进一步研究。

本研究检测 CRS 不同亚型和正常对照组筛窦黏膜上皮 TGF- $\beta$ 1、TGF- $\beta$  R I、TGF- $\beta$  R II、Smad3、pSmad3、Smad7 和 Smad 受体激活锚定蛋白(Smad anchor for receptor activation, SARA)的表达特点，探讨 Smad 信号通路在 CRS 鼻窦黏膜上皮细胞增殖过程中的作用，并比较 CRSsNP 和 CRSwNP 2 种临床亚型的差异。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本研究纳入 2015-09—2016-09 期间于首都医科大学附属北京同仁医院行鼻内镜手术的 30 例住院患者。其中 CRS 分为 CRSsNP 和 CRSwNP 组。CRSsNP 患者 10 例，男 9 例，女 1 例；年龄 44 岁(18~62 岁)。CRSwNP 患者 10 例，男 8 例，女 2 例；年龄 41 岁(25~61 岁)。对照组为接受鼻腔扩容术治疗鼾症的 10 例患者，男 5 例，女 5 例；年龄 41 岁(24~63 岁)。CRS 组和对照组患者的年龄、性别经分析差异无统计学意义。所有患者均行鼻

窦 CT 检查，排除支气管哮喘、阿司匹林耐受不良、鼻窦真菌病、纤毛不动综合征、机体免疫功能缺陷、妊娠和肿瘤等。CRS 的诊断依照 2012 欧洲 CRS 科研与诊疗意见书(EPOS 2012)的标准，对照组经鼻窦 CT 及术中所见均无鼻窦炎症性疾病。所有患者均为首次鼻内镜手术，术前 2 周均未使用过糖皮质激素和抗组胺类药物。

### 1.2 Western blot

从样本中取等量的筛窦黏膜上皮组织，使用含有苯甲基磺酰氟(PMSF)、蛋白酶抑制剂和磷酸酶抑制剂(罗氏，瑞士)的裂解缓冲液提取蛋白质溶液。采用 BCA 蛋白测定试剂盒(江门华晟，中国)进行蛋白质定量。将等量的蛋白(20  $\mu$ g)分别在 5% 浓缩凝胶和 8% 或 12% 丙烯酰胺 SDS-PAGE 进行电泳，后将凝胶电印迹到硝酸纤维素膜上(Millipore, USA)。将膜与适量的一抗在 4℃ 温育过夜，用 TBS-T 缓冲液洗膜 15 min。洗膜后将膜置于含过氧化物酶缀合的二抗抗体溶液(G-R, 稀释倍数 1:20 000)中，室温孵育 40 min。使用 Total Lab 软件(Total Lab Ltd., 英国)对 GAPDH 条带进行定量分析。

所用抗体和稀释剂如下：anti-TGF- $\beta$  R I 和 anti-TGF- $\beta$  R II (1:1 000, Cell Signaling Technology)；anti-TGF- $\beta$ 1 (1:2 000, Anbobio)；anti-Smad3 和 anti-phospho-Smad3 (1:2 000 和 1:500, Abcam)；anti-Smad7 和 anti-SARA (1:5 000 和 1:4 000, Epitomics)。

### 1.3 黏膜上皮细胞的分离与培养

在显微镜下用尖刀将筛窦黏膜组织标本清除黏膜下组织及骨片后，以 0.25% 胰蛋白酶及 0.01% 乙二胺四乙酸(EDTA)混合液于 4℃ 下作用 16~18 h。离心去上清液冲洗 2 次。沉淀物加入含有 10% 胎牛血清的 DMEM 和 Ham's F12 3:1 比例的培养液适量再悬浮细胞，在 CO<sub>2</sub> 孵箱内(37℃, 5% CO<sub>2</sub>)培养。细胞培养液添加组分终浓度如下：10 ng/ml 人表皮生长因子，24.3  $\mu$ g/ml 腺嘌呤，100  $\mu$ g/L 维生素 A 酸，5  $\mu$ g/ml 牛胰岛素，5  $\mu$ g/ml 人转铁蛋白，2 $\times$ 10<sup>-9</sup> mol/L 三碘甲状腺氨酸，0.4  $\mu$ g/ml 氢化泼尼松，10 ng/ml 霍乱毒素及 100 U/ml 青链霉素。

### 1.4 黏膜上皮细胞增殖试验

待上皮细胞生长单层接近完全融合时进行细胞增殖试验。通过对培养瓶中的黏膜上皮细胞常规消化、离心、制备成单细胞悬液，并以 10 000/孔接种至 96 孔板，CO<sub>2</sub> 孵箱内(37℃, 5% CO<sub>2</sub>)培养 24 h，进行细胞增殖试验。分为 4 个组，各组加等量细胞培养液，分别给予以下 4 种刺激因素：①空白对照组；②5 ng/ml EGF；③5 ng/ml TGF- $\beta$ 1 加 EGF 预孵育组；④10  $\mu$ mol/L SB431542(特定的

TGF-β 受体抑制剂)加 5 ng/ml TGF-β1 加 EGF 预孵育组。最后细胞增殖用 MTT 比色法进行测量。

### 1.5 统计学分析

用 SPSS 20.0 进行统计分析(SPSS, Chicago, CA, USA)。Western blot 检测结果采用秩和检验,3 样本组内的变异采用 Kruskal-Wallis 检验来评估,2 样本组间比较用 Mann Whitney U 检验。细胞培养结果采用  $\bar{x} \pm s$  方式表示,不同刺激条件组间指标的差异采用方差分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 筛窦黏膜上皮 TGF-β1 及其受体、Smad 通道蛋白的表达

首先应用蛋白免疫印迹定量测定 TGF-β1、TGF-β R I 和 TGF-β R II 蛋白表达水平,TGF-β1、TGF-β R I 和 TGF-β R II 的 A 值以 GAPDH 的 A 值进行标准化。图 1 结果显示 TGF-β1 和 TGF-β R I 在 CRSsNP 组中蛋白表达情况明显高于对照组和 CRSwNP 组;TGF-β R II 蛋白在 CRSsNP 组和 CRSwNP 组中明显升高。

接着用 Western blot 检测 Smad 通路蛋白的表达。图 2 结果显示在 CRSsNP 组中 Smad3 的表达明显高于对照组和 CRSwNP 组,pSmad3 降低,

但差异无统计学意义;在 CRSwNP 组中,Smad3 和 pSmad3 明显低于对照组。Smad 信号通路抑制蛋白 Smad7 的含量在 CRSsNP 组中表达明显高于 CRSwNP 组( $P=0.033$ ),在 CRSwNP 组中的表达高于对照组( $P=0.005$ )。另一方面,不同 CRS 亚型和对照组的 SARA 结果差异无统计学意义。

### 2.2 TGF-β1 及抑制剂对黏膜上皮细胞增殖的作用

利用细胞增殖试验分析 TGF-β1 及抑制剂对筛窦黏膜上皮细胞增殖的作用。以 MTT 方法比较鼻黏膜上皮细胞的增殖基线、加入 TGF-β1、TGF-β1 加 EGF 以及 TGF-β 受体抑制剂 SB431542 作用后的细胞增殖情况。如图 3 所示,CRS 组黏膜上皮细胞的基线增殖水平低于对照组。CRS 组内,CRSsNP 组上皮细胞的基线增殖水平低于 CRSwNP 组,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

对照组和 CRS 组加入 EGF 诱导后上皮细胞均显著增殖,而单独加入 TGF-β1 没有对各组上皮细胞的基线增殖水平造成影响。然而,加入 TGF-β1 显著抑制了 EGF 诱导对照组和 CRS 上皮细胞增殖的数量。加入 TGF-β1 受体抑制剂(SB431542)对上皮细胞进行预培养,EGF 诱导细胞增殖的作用得到恢复。上述结果表明,在对照组

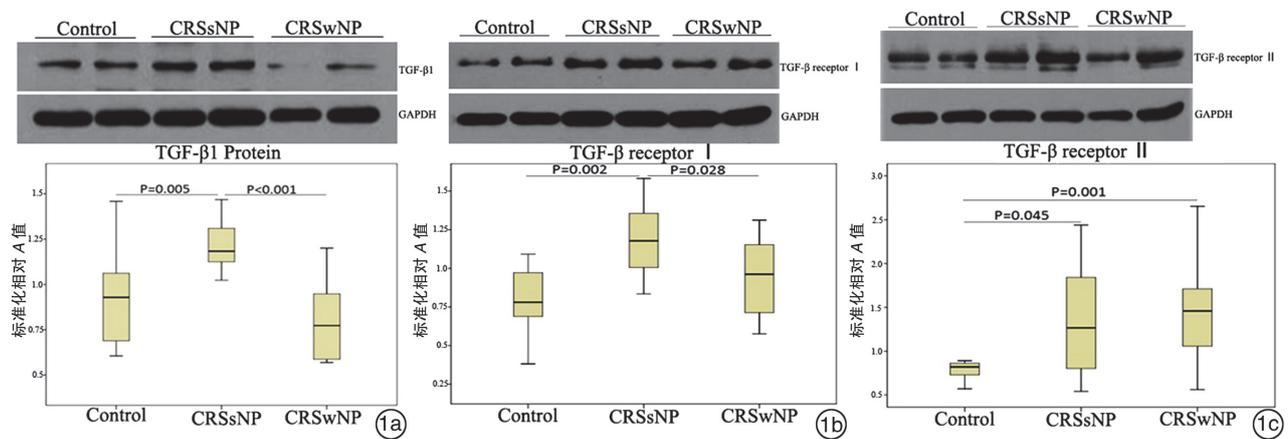


图 1 对照组、CRSsNP 组、CRSwNP 组 TGF-β1 (1a)、TGF-β R I (1b) 和 TGF-β R II (1c) 的 Western blot 分析

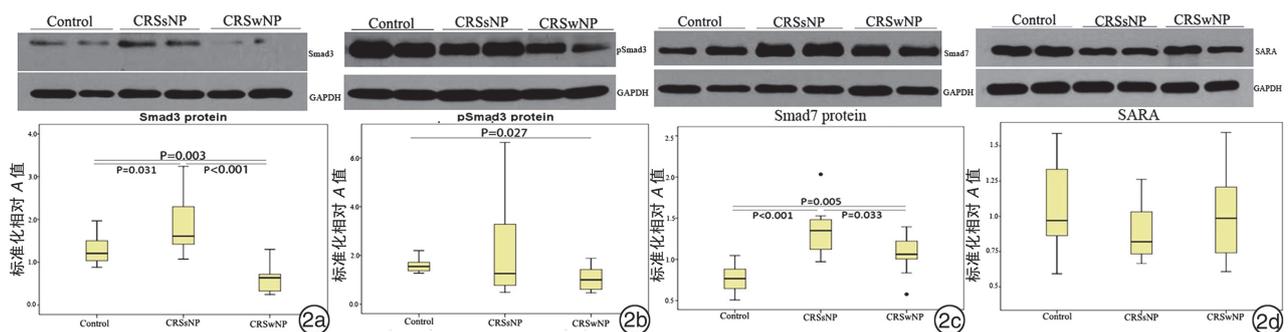
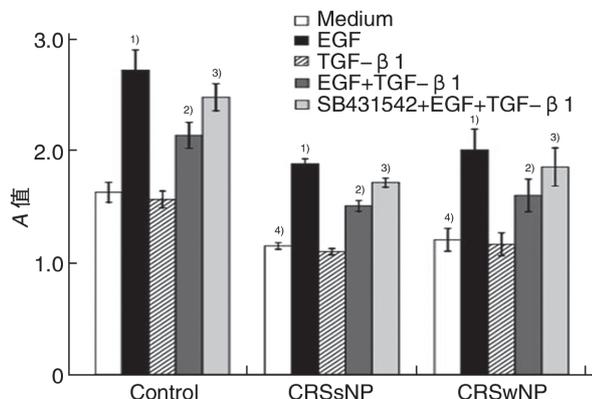


图 2 对照组、CRSsNP 组、CRSwNP 组 Smad3 (2a)、pSmad3 (2b)、Smad7 (2c) 以及 SARA (2d) 的 Western blot 分析

和 CRS 组中 TGF-β1 均抑制了 EGF 诱导黏膜上皮细胞的增殖,这种抑制作用可以被特定的 TGF-β1 受体抑制剂(SB431542)所阻断。



<sup>1)</sup>:EGF 刺激的 CRS 组与 EGF 刺激的对照组相比,  $P<0.001$ ; <sup>2)</sup>:EGF+TGF-β 刺激的 CRS 组与对照组相比,  $P<0.001$ ; <sup>3)</sup>:EGF+TGF-β+SB 刺激的 CRS 组与对照组相比,  $P<0.05$ ; <sup>4)</sup>:CRSwNP 组和 CRSsNP 组与对照组相比,  $P<0.001$ 。

图 3 EGF 和(或)TGF-β1 及其抑制剂对黏膜上皮细胞增殖的影响

### 3 讨论

TGF-β 是一种具有多种功能的细胞因子。Lönn 等<sup>[6]</sup>的研究证明 TGF-β1 在慢性炎症反应中发挥着调节上皮增殖及分化、促细胞外基质的积聚等作用。CRSwNP 和 CRSsNP 均为上呼吸道慢性炎症,但不同的上皮损伤-修复和组织结构重塑的模式形成了各自的组织病理学特点。介导这种差异的确切分子机制尚不完全清楚,目前认为 TGF-β1 可能在其中发挥关键作用。既往研究报道 CRSsNP 和 CRSwNP 患者鼻腔黏膜组织中 TGF-β1 的表达存在显著差异<sup>[7]</sup>,CRSwNP 的 TGF-β1 蛋白质表达降低,而 CRSsNP 的 TGF-β1 表达上调。但是 TGF-β 的细胞内信号通路在 CRS 2 个亚型黏膜上皮中的表达尚需进一步研究。

Smads 蛋白作为 TGF-β 下游的信号蛋白分子,是将 TGF-β 信号从细胞外转导到细胞核内的关键因子,在细胞水平介导 TGF-β 的生物学效应。TGF-β 信号起始于与 TGF-β R II 结合形成复合体,复合体磷酸化后激活 TGF-βR I,接着识别和磷酸化 Smad2 和 Smad3,与 Smad4 构成异二聚体,随后转录入细胞核调节靶基因的复制。基于在结构和功能特征,Smad 家族可分为受体激活型 Smads (Smad2,3)、通用型 Smad(Smad4)和抑制型 Smad (Smad6,7)。受体激活型 Smads (R-Smad)受体激活型(R2Smads)主要通过膜结合蛋白的相互作用以及 SARA 锚定细胞膜;共同通路型(Co2Smads)

是所有 TGF-β 家族信号转位入细胞核所必须的;抑制型 Smads (I-Smads)可与激活的 I 型受体结合,抑制 TGF-β 家族的信号转导,负向调控 TGF-β 信号通路。

本研究结果显示,与对照组相比,CRSsNP 组筛窦黏膜上皮中 TGF-β1、TGF-βR I 和 Smad3 蛋白表达水平显著增高,而 pSmad3 蛋白降低,但差异无统计学意义;CRSwNP 筛窦黏膜上皮中 TGF-β1、Smad3 和 pSmad3 蛋白均显著性降低。另外,Smad7 蛋白在 CRS 2 种分型中的表达均显著高于对照组。以上数据表明,与对照组相比,CRSwNP 的黏膜上皮细胞表现为 TGF-β1 及其信号通路低表达;CRSsNP 表现为 TGF-β1 及其信号通路高表达的特点。上述结果与纪文君等<sup>[8]</sup>的报道相反,与 Li 等<sup>[9]</sup>的报道一致。与以往研究中 CRS 2 个亚型的 TGF-β 蛋白表达结论有所矛盾,可能与采用的标本来源不同有关,有的采用息肉组织,有的采用鼻甲组织。本研究标本采取筛窦黏膜上皮组织,去除了黏膜下和骨组织,没有采用高度水肿的息肉组织,更加精确地分析了 CRS 2 个亚型黏膜上皮 TGF-β1 蛋白表达的特点。

黏膜上皮细胞损伤与修复,主要取决于其上皮细胞的增殖能力。本研究细胞增殖试验结果显示了 CRS 患者上皮细胞增殖水平比对照组显著降低;CRSsNP 比 CRSwNP 的上皮细胞基线增殖水平更低,但差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。上述结果说明,虽然 CRSsNP 与 CRSwNP 黏膜上皮中 TGF-β1 的表达不同,但两者的黏膜上皮细胞增殖都受到了显著抑制。CRSsNP 的黏膜上皮中 TGF-β 及其信号通路的高表达可以解释上皮细胞增殖受到抑制的现象,但是 CRSwNP 黏膜上皮中 TGF-β1 及其信号通路的低表达,与上皮细胞的低增殖率是矛盾的。有学者报道 CRSwNP 黏膜上皮和基质中的 TGF-β1 是不同的,上皮中 TGF-β1 表达下降,而基质中 TGF-β1 表达明显上升<sup>[10]</sup>。基质中的 TGF-β1 可能也对上皮增殖起到重要的影响。另有学者报道,参与 TGF-β 活化的各个因素的表达水平的变化可能是 CRS 产生不同病理表型的直接原因之一<sup>[4]</sup>。另外,CRS 的 Smad7 (Smad 信号通路抑制蛋白)显著增高。高浓度的 Smad7 可以抑制 TGF-β 下游信号磷酸化 pSmad3 的表达,本研究结果也显示 CRS 2 个亚型中 pSmad3 均有所降低。Smad7 通过多种机制在细胞质和细胞核中拮抗 TGF-β 信号,它与活化的 TGF-β R I 形成一个稳定的复合体,从而抑制磷酸化 R-Smads。CRSsNP 与 CRSwNP 黏膜上皮 TGF-β 的差异表达并没有导致其对上皮细胞增殖抑制作用的显著差异,具体机制还有待进一步探讨。

Holgate<sup>[11]</sup>研究发现哮喘患者支气管黏膜上皮

存在一种原发性缺陷,其黏膜上皮细胞表达 EGF 和 TGF- $\beta$  信号平衡失调,对刺激产生异常反应不能经历正常的修复过程。Puddicombe 等<sup>[12]</sup> 研究发现经 TGF- $\beta$  处理过的气道上皮细胞周期依赖性激酶抑制剂 p21 表达升高。p21 是一种细胞周期抑制剂,在细胞周期 G1 期损害细胞增殖,推测可能是该过程抑制了上皮的修复。本研究中上皮细胞增殖试验显示,在对照组和 CRS 组中 TGF- $\beta$ 1 均抑制了 EGF 诱导黏膜上皮细胞的增殖,这种抑制作用可以被特定的 TGF- $\beta$ 1 受体抑制剂(SB431542)所阻断。说明 CRS 黏膜上皮的 TGF- $\beta$  及其信号通路可以抑制上皮细胞的增殖作用。然而 CRS 中 TGF- $\beta$  具体抑制机制如何? 是通过上游的 RAS 信号通路还是通过特殊抑制蛋白的高表达? 仍需进一步研究 CRS 上皮细胞低增殖率的机制,更深入了解 TGF- $\beta$  和 EGF 调节上皮细胞增殖的两者平衡关系在 CRS 发病机制中的作用。

#### 参考文献

- [1] STEVENS W W, LEE R J, SCHLEIMER R P, et al. Chronic rhinosinusitis pathogenesis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136:1442-1453.
- [2] GON Y, HASHIMOTO S. Role of airway epithelial barrier dysfunction in pathogenesis of asthma[J]. *Allergol Int*, 2018, 67:12-17.
- [3] 王彤,臧洪瑞,李云川,等. MAPK 信号通路在慢性鼻窦炎伴鼻息肉和不伴鼻息肉的黏膜上皮修复机制中的作用[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 32(21):1618-1622.
- [4] 项锦银,申迹,洪苏玲. TGF- $\beta$  胞外活化调控及对慢性鼻-鼻窦炎不同病理表型的影响[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2012, 26(20):957-960.
- [5] KOU W, HU G H, YAO H B, et al. Regulation of transforming growth factor- $\beta$ 1 activation and expression in the tissue remodeling involved in chronic rhinosinusitis [J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2012, 74:172-178.
- [6] LÖNN P, MORÉN A, RAJA E, et al. Regulating the stability of TGF-beta receptors and Smads[J]. *Cell Res*, 2009, 19:21-35.
- [7] VAN BRUAENE N, DERYCKE L, PEREZ-NOVO C A, et al. TGF-[beta] signaling and collagen deposition in chronic rhinosinusitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124:253-259.
- [8] 纪文君,王鑫,赵春源. 慢性鼻-鼻窦炎中转化生长因子  $\beta$ 1 与胶原纤维的表达及意义[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2014, 28(20):957-960.
- [9] 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, 125:1061-1068.
- [10] BALSALOBRE L, PEZATO R, PEREZ-NOVO C, et al. Epithelium and stroma from nasal polyp mucosa exhibits inverse expression of TGF- $\beta$ 1 as compared with healthy nasal mucosa [J]. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 42:29-34.
- [11] HOLGATE S T. The sentinel role of the airway epithelium in asthma pathogenesis [J]. *Immunol Rev*, 2011, 242:205-219.
- [12] PUDDICOMBE S M, TORRES-LOZANO C, RICHTER A. Increased expression of p21(waf) cyclin-dependent kinase inhibitor in asthmatic bronchial epithelium[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2003, 28:61-68.
- (收稿日期:2018-08-20)
- 
- (上接第 8 页)
- [11] LIAO B, LIU J X, LI Z Y, et al. Multidimensional endotypes of chronic rhinosinusitis and their association with treatment outcomes[J]. *Allergy*, 2018, 73:1459-1469.
- [12] LIU Z, LU X, ZHANG X H, et al. Clara cell 10-kDa protein expression in chronic rhinosinusitis and its cytokine-driven regulation in sinonasal mucosa[J]. *Allergy*, 2009, 64:149-157.
- [13] DEAL R T, KOUNTAKIS S E. Significance of nasal polyps in chronic rhinosinusitis: symptoms and surgical outcomes[J]. *Laryngoscope*, 2004, 114:1932-1935.
- [14] LUND V J, KENNEDY D W. Staging for rhinosinusitis [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1997, 117:35-40.
- [15] WEN W, LIU W, ZHANG L, et al. Increased neutrophilia in nasal polyps reduces the response to oral corticosteroid therapy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 129:1522-1528.
- [16] EBBENS F A, TOPPILA-SALMI S, DE GROOT E J, et al. Predictors of post-operative response to treatment: a double blind placebo controlled study in chronic rhinosinusitis patients [J]. *Rhinology*, 2011, 49:413-419.
- [17] HONG H, CHEN F, SUN Y, et al. Nasal IL-25 predicts the response to oral corticosteroids in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141:1890-1892.
- [18] 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, 140:1705-1708.
- (收稿日期:2018-11-12)