

鼻腔分泌物中生物标志物在慢性鼻窦炎内在型诊断和临床应用中的研究进展

靳晶¹ 许昱¹

[摘要] 随着慢性鼻窦炎(CRS)内在型及鼻腔分泌物标志物的相关研究不断取得进展,基于鼻腔分泌物对CRS内在型的研究愈加丰富。本文总结了CRS的内在型分类、鼻腔分泌物的采集方法以及与CRS内在型相关的鼻腔分泌物标志物,以期以鼻腔分泌物标志物为基础建立相应的CRS内在型分型提供参考。

[关键词] 鼻窦炎;生物标志;内在型;鼻腔分泌物

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2022.11.017

[中图分类号] R765.4 **[文献标志码]** A

Research progress of biomarkers in nasal secretions in endotypes diagnosis and clinical application of chronic rhinosinusitis

JIN Jing XU Yu

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, 430060, China)

Corresponding author: XU Yu, E-mail: yux@whu.edu.cn

Summary With the development of studies on the endotypes of chronic rhinosinusitis (CRS) and the biomarkers of nasal secretions, the studies of CRS endotypes based on nasal secretion have become more abundant. This paper summarizes the endotypes classification of CRS, the collection methods of nasal secretion and the nasal secretion biomarkers related to the endotypes of CRS, in order to provide a reference for establishing the corresponding endotypes of CRS based on the nasal secretion biomarkers.

Key words sinusitis; biomarker; endotype; nasal secretion

慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)是指病程超过12周,以鼻塞、鼻黏膜充血、黏脓涕为主要特征的鼻和鼻窦黏膜的慢性炎症性疾病,常伴嗅觉障碍或头部疼痛。根据是否伴息肉可分为CRS不伴鼻息肉(CRSsNP)和CRS伴鼻息肉(CRSwNP)2种类型^[1]。随着对CRS病理生理学的理解加深,目前对于CRS的研究重点已从基于鼻窦炎症的临床表现(影像学和鼻内镜发现)的分类方法,转向基于驱动疾病的潜在炎症机制来对患者进行分类。目前普遍接受的分类方法是根据嗜酸性粒细胞浸润程度将CRSwNP进一步分为嗜酸性CRSwNP和非嗜酸性CRSwNP^[2],然而,近期的研究发现一分为二的分型无法体现CRS中细胞和分子病理生理学之间复杂的相互作用。本文总结了目前与CRS内在型诊断、临床表现和预后判断相关的鼻腔分泌物中生物标志物的研究进展,以期以鼻腔分泌物标志物为基础建立相应的CRS内在型分型提供参考,为判断疾病严重程度和预后提供

依据。

1 CRS的内在型分类

根据特定的炎症介质、免疫细胞和生理功能,传统上把CRS分为Th1、Th2和Th17三种内在型。炎症特征和CRS内在型之间的关联与地理和种族背景的多样性密切相关^[3-4]。Th2型CRS患者更有可能出现息肉、哮喘、嗅觉丧失和分泌过敏性黏蛋白等症状,而Th1和Th17型更有可能分泌脓性分泌物^[5]。

随着精准治疗的不断进步,CRS内在型可能存在多样化。Tomassen等^[6]不根据临床表型,而是采用主成分分析法和聚类分析法分析鼻黏膜组织表达的14种分子标记物对CRS进行内在型分类,结果显示样本的多样性是由5组相关细胞因子驱动的:①Th2炎症相关因子(ECP、IL-5、IgE和SE-IgE);②中性粒细胞和促炎细胞因子(IL-1 β 、IL-6、IL-8和MPO);③Th17或Th22相关因子[IL-17A、IL-22、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)];④Th1标记物IFN- γ ;⑤TGF- β 1。而Turner等^[7]首次对鼻腔分泌物中18种不同的反映Th1/Th2/Th17相关炎症的介质进行主成分和聚类分析,将CRS患

¹武汉大学人民医院耳鼻咽喉头颈外科(武汉,430060)

通信作者:许昱, E-mail: yux@whu.edu.cn

者分为 6 个聚类,每个聚类的 Th1、Th2 和 Th17 炎症因子相互重叠,有其特有的临床表现和预后。以上研究发现 CRS 患者的内在型更多样化,CRSsNP 和 CRSwNP 并不是对立的,而是有重叠的炎症信号,因此 CRS 相关炎症内在型应从多角度考虑。更精确地定义 CRS 内在型有助于预测预后,识别可能的相关合并疾病,并指导医生做出治疗决策。

2 鼻腔分泌物的采集

检测 CRS 生物标志物最常用的样本有鼻黏膜组织、外周血和鼻腔分泌物。然而,鼻黏膜活检是一种侵入性手术,可导致组织损伤,进一步加重炎症和瘢痕的形成。外周血检测比鼻黏膜活检更简易,但外周血并不总是反映局部炎症过程,不能准确反映鼻部微环境。鼻腔分泌物是杯状细胞和浆液腺体的细胞、血浆和黏液的混合物,正常鼻腔分泌物中可见排出的上皮细胞和免疫活性细胞。多项研究发现,鼻腔分泌物中的 IL-4、IL-6、IL-17A、CXCL9、CCL26 和 CSF3 等细胞因子与组织间存在显著相关性^[8-9]。因此鼻腔分泌物可反映鼻黏膜的炎症状态以及对治疗的反应。

临床上收集鼻腔分泌物最常用的方法有鼻腔灌洗、抽吸鼻腔分泌物和鼻腔填塞等。鼻腔灌洗是用吸管或注射器向鼻腔中灌注 2.5 mL 无菌盐水,后收集鼻腔灌洗液,该方法简易但会导致鼻腔分泌物的稀释倍数不可把控^[10],并且鼻灌洗液中细胞因子的浓度可能会出现显著的变异,经常低于最低检测值^[11]。而真空或微吸管抽吸鼻腔分泌物可引起鼻黏膜损伤导致检测结果不准确^[11]。最近多项研究采取鼻腔填塞的方法收集鼻腔分泌物,与鼻腔灌洗相比,这种方法可从更精确的解剖位置采集鼻腔分泌物^[12-14]。虽然最佳的采集鼻腔分泌物的方法仍在探索中,但目前认为鼻腔填塞是收集鼻腔分泌物有效、可量化和可重复的方法。

3 鼻腔分泌物中生物标志物

根据目前研究,我们将 CRS 相关鼻腔分泌物标志物分为 Th2 型(IL-4、IL-13、ECP 和 MBP 等)、非 Th2 型(IL-2、IL-6、IL-17 和 TNF- α 等)和非炎症因子型(组织因子和组织因子途径抑制剂等)。

3.1 Th2 型炎症因子标志物

3.1.1 白介素类 与 Th2 型炎症相关的白介素主要有 IL-4、IL-5、IL-10 和 IL-13。研究发现,与健康对照组相比,CRS 患者鼻腔分泌物中 IL-4、IL-5、IL-10 和 IL-13 水平均可升高,且在 Th2 型 CRSwNP 患者中 IL-5、IL-10、IL-13 水平更高^[13,15],提示 IL-5、IL-10、IL-13 可反映 CRS 高 Th2 炎症状态和病情的严重程度。Soler 等^[16]通过聚类研究发现,嗅裂区分泌物中高水平 IL-13 的聚类嗅觉评分最低,标准微胶囊嗅功能检查法

(SIT)和 CT 评分更差,SNOT-22 评分更高,组织嗜酸粒细胞计数更多;另外研究发现鼻分泌物高 IL-5 水平患者术前 CT 评分高、SIT 评分差^[13],与 Sniffin'sticks 嗅觉测试(TDI)评分呈负相关^[17],且更有可能出现鼻息肉、哮喘、阿司匹林加重性呼吸系统疾病和变应性真菌性鼻窦炎^[13]。高 IL-5 水平也可能与鼻窦手术史、手术次数和顽固性密切相关^[13]。而多项研究发现,不同 CRS 亚型鼻腔分泌物中 IL-4 水平较健康人没有显著差异,因此 IL-4 不是 CRS 高 Th2 炎症反应的理想生物标志物^[13,17]。上述研究结果表明,鼻腔分泌物中 Th2 型相关白介素能在一定程度上反映 CRS 患者的 Th2 炎症类型,并且与患者疾病严重程度和预后相关,有望成为判断 CRS 内在型的重要生物标志物。

3.1.2 其他 Th2 型炎症因子标志物 嗜酸粒细胞阳离子蛋白(ECP)和嗜酸粒细胞主要碱性蛋白(eMBP):ECP 是嗜酸粒细胞的特异性标记物,可以抑制 T 细胞反应、诱导肥大细胞脱颗粒和刺激气道黏液分泌^[15]。研究表明,嗜酸粒细胞中 ECP 的表达水平取决于嗜酸粒细胞的激活状态,使用三种不同的抗嗜酸粒细胞抗体(抗 BMK13、EG1 和 EG2)对息肉组织中嗜酸粒细胞免疫组织化学染色,发现嗜酸粒细胞阳性细胞数量明显不同,这也说明嗜酸粒细胞分泌的 ECP 较嗜酸粒细胞数量可能更能反映鼻黏膜的炎症状态^[18]。eMBP 是嗜酸粒细胞颗粒中的主要蛋白,能够刺激嗜碱粒细胞和肥大细胞释放组胺,并激活中性粒细胞^[19]。当鼻黏膜处于 2 型炎症反应时,大量高毒性 eMBP 被释放到鼻腔黏液中,浓度超过了破坏上皮细胞所需的 1000 倍,可直接导致鼻黏膜损伤,并可能出现继发性细菌感染^[20]。研究证实,检测鼻腔分泌物中 eMBP 能够识别 87% 的 CRSwNP 患者,并且特异性极高(100%)^[20]。检测鼻腔分泌物中的 eMBP 浓度,可很好地区分 CRS、健康人及 AR 患者,提示鼻腔分泌物 eMBP 是较好的 CRS 诊断标志物。尽管以上研究没有区分 CRS 炎症亚型,但根据 eMBP 在 2 型炎症中的生理作用,我们推测分泌物 eMBP 可能反映了鼻黏膜炎症状态和疾病严重程度。

夏科雷登结晶(Charcot-Leyden crystal):夏科雷登结晶是嗜酸粒细胞和嗜碱粒细胞的独特成分,被认为是嗜酸性炎症性疾病的标志蛋白。Wu 等^[21]发现糖皮质激素治疗可显著降低分泌物夏科雷登结晶浓度,并且糖皮质激素敏感和组织嗜酸粒细胞百分比比较高的患者鼻腔分泌物中夏科雷登结晶浓度显著升高。进一步研究发现,鼻腔分泌物中夏科雷登结晶浓度与息肉组织和外周血中嗜酸粒细胞的百分比呈正相关,并且其预测 CRSwNP 术后复发的能力与息肉组织中嗜酸粒细胞数量的预测效能相似,鼻腔分泌物中夏科雷登结晶水平较高

表明复发风险较高,可能需要更强的药物干预来逆转或延缓复发^[22]。

半胱氨酸蛋白酶抑制剂 SN(cystatin SN): cystatin SN 可被 IL-4 和 IL-13 诱导表达,形成 CRSwNP 的 Th2 型炎症反馈回路^[23]。Wu 等^[24]发现 CRSwNP 患者鼻腔分泌物中的 cystatin SN 浓度显著高于健康人,其浓度与息肉组织中嗜酸粒细胞百分比、Th2 型炎症标志物水平(即 CCL26、骨膜蛋白和 IL-5)、E/M 比值和共病(哮喘、变应性鼻炎和特异性疾病)呈正相关,而与 IL-17A 水平呈负相关;且 cystatin SN 浓度低于临界值(2.63 mg/mL)的患者接受糖皮质激素治疗的疗程数较少,而 cystatin SN 浓度较高的患者接受糖皮质激素治疗的疗程数较多。因此鼻腔分泌物中的 cystatin SN 浓度是判断 CRS 炎症类型和预后的一个优越的生物标志物。

3.2 非 Th2 型炎症因子标志物

3.2.1 白介素类 非 Th2 型炎症相关的白介素主要有 IL-2、IL-6 和 IL-17A。研究发现,与健康对照组相比,CRS 鼻腔分泌物中观察到 IL-6、IL-17A 和 IL-2 水平升高^[15,17,25],其中 IL-2 水平在 Th1 型炎症倾向的 CRSsNP 患者鼻腔分泌物中升高^[15]。并且鼻腔分泌物中高 IL-2 水平与内镜鼻窦手术后 SNOT-22 评分^[25]和嗅觉评分负相关^[14,26]。因此鼻腔分泌物高 IL-2 水平可能表明在围手术期由细菌暴露引起的平行炎症级联反应的存在。IL-6 则与 CRSwNP 患者的 TDI 评分呈正相关^[17]。鼻腔分泌物 IL-17A 与既往手术次数呈正相关性,因此,Th17 相关的炎症标志物可能代表一种难以治疗的、外科顽固性 CRS 内在型^[27]。

3.2.2 其他非 Th2 型炎症因子标志物 TNF- α : TNF- α 是一种主要由肥大细胞、中性粒细胞、巨噬细胞、单核细胞和嗜酸粒细胞产生的促炎细胞因子,具有增强 Th1 和 Th2 型炎症的能力^[28]。研究发现,在 CRSwNP 和 CRSsNP 组织中 TNF- α 均较对照组升高^[29-30];但另一项研究显示,TNF- α 仅在 CRSwNP 的分泌物中表达升高,且分泌物和组织水平之间也无相关性^[15]。这可能是由于 TNF- α 只在特定条件下释放,导致组织与分泌物中的 TNF- α 水平并不一致;或者可能是由于不同 CRS 亚群之间 TNF- α 的细胞来源不同,使鼻腔分泌物和组织之间的 TNF- α 相关性较差^[15]。值得注意的是,有研究发现,分泌物高 TNF- α 水平通常与较差的睡眠质量有关^[30],是较高(较差)睡眠评分的重要预测因子^[25]。但是两者之间无法做出因果推断。但这种关联的存在及其在其他慢性炎症疾病中的生物学合理性,表明其可能是未来研究 CRS 和睡眠质量之间关系的生物标志物^[25]。

S100 蛋白家族:S100A7 和 S100A8/A9 是先

天免疫反应的重要组成部分,刺激中性粒细胞产生促炎介质。在 CRSwNP^[31] 和 CRSsNP^[32] 患者的鼻腔分泌物中发现,S100A7、S100A8/A9 含量显著降低,而在 CRS 组织中 S100A8/A9 的水平较高,提示灌洗液中 S100A8/A9 主要是上皮细胞产生并分泌的,推测可能与鼻黏膜免疫降低有关。这些发现表明鼻腔分泌物中低 S100 蛋白家族水平的 CRS 患者免疫屏障可能存在缺陷,易受微生物定植、侵袭的影响,导致炎症反应加剧。

3.3 非炎症因子标志物

3.3.1 组织因子及组织因子途径抑制剂 有研究证实,凝血系统的激活参与气道炎症的病理过程^[32]。在 CRSwNP 中,鼻腔黏膜中凝血系统的局部激活与凝血酶生成的增加,可刺激血小板来源的生长因子、血管内皮生长因子的分泌,增强纤维蛋白沉积,促进组织重塑^[32]。另外,研究报道组织因子及其天然抑制剂 TFPI 在鼻黏膜中表达,并可分泌于鼻腔黏液中^[33]。在 CRSwNP 患者的鼻腔分泌物中发现,凝血酶活性和凝血酶-抗凝血酶 III 复合物浓度均显著升高,且与 TFPI 浓度呈正相关^[34]。凝血系统的激活参与了 CRSwNP 相关组织重塑的发病机制,因此上述因子可能是 CRSwNP 的潜在治疗靶点。

3.3.2 蛋白质和细胞外囊泡 Kao 等^[31]对健康患者和 CRS 患者的鼻腔分泌物进行“鸟枪法”蛋白组学(shotgun proteomics)分析发现,与健康人相比,CRS 患者存在免疫功能障碍、细胞信号转导减少、细胞代谢与相关组织重塑途径增加的风险。因此不同的蛋白质组和生物学过程分析为进一步了解 CRS 的发病机制和内在型提供了依据。

细胞外囊泡(EVs)是由细胞释放的内吞性纳米囊泡,存在于人体体液中。Cha 等^[35]发现与正常对照组相比,CRS 患者有 12 个 NLF-EVs 的 miRNA 存在差异表达,其中在 CRSwNP 与 CRSsNP 患者的 NLF-EVs 中有 8 个 miRNA 存在差异表达。这些发现为通过检测鼻腔分泌物中 EVs 研究 CRS 病理生理学开辟了一个广阔而新颖的领域。

4 内在型的可变性

目前大量关于 CRS 内在型的研究集中于 CRS 术前免疫状态,而术后炎症状态的动态观察缺乏文献证据。Du 等^[36]检测术前 1 天及术后 4、8、12 周分泌物中 Th1/Th2/Th17 细胞因子,发现内镜鼻窦手术虽然可以改善患者症状和内镜下表现,但并没有改变术后早期 CRSwNP 的 Th 细胞亚群失衡和发病机制。相反,Yancey 等^[37]基于术前和术后 6 个月分泌物中生物标志物进行聚类分析,通过比较术前和术后的聚群发现手术干预可能将炎症模式从 Th2 转移到 Th1。未来需要进行更多前瞻性研究,以评估炎症内在型随时间的推移以及对药物

和手术治疗的反应。

5 小结与展望

目前,在免疫应答和细胞分化的基础上,CRS 可以进一步分为三种不同的内在型。然而内在型强调 CRS 的复杂性与混合炎症和细胞多样性模式,Th1 型或 Th2 型或 Th17 分型并不足以解释其复杂的病理生理学机制。检测鼻腔分泌物标志物作为非侵入性检测方法,其操作简单、依从性强,并且能更好地反映局部炎症,因此具有广阔的应用前景。但鼻腔分泌物标志物检查对 CRS 的内在型分型尚不成熟。目前的研究重点是找到简便、准确的收集鼻腔分泌物的方法,建立基于鼻腔分泌物标志物的分型系统和最佳的反映临床特征及预后的鼻腔分泌物标志物,以更好地指导 CRS 临床病情严重程度评估、精准治疗及预后判断。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Hopkins C. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(1): 55-63.
- [2] Fujieda S, Imoto Y, Kato Y, et al. Eosinophilic chronic rhinosinusitis [J]. *Allergol Int*, 2019, 68(4): 403-412.
- [3] Cao PP, Li HB, Wang BF, et al. Distinct immunopathologic characteristics of various types of chronic rhinosinusitis in adult Chinese [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124(3): 478-484. e1-2.
- [4] Tan BK, Klingler AI, Poposki JA, et al. Heterogeneous inflammatory patterns in chronic rhinosinusitis without nasal polyps in Chicago, Illinois [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139(2): 699-703. e7.
- [5] Stevens WW, Peters AT, Tan BK, et al. Associations Between Inflammatory Endotypes and Clinical Presentations in Chronic Rhinosinusitis [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7(8): 2812-2820. e3.
- [6] 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. e4.
- [7] Turner JH, Chandra RK, Li P, et al. Identification of clinically relevant chronic rhinosinusitis endotypes using cluster analysis of mucus cytokines [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(5): 1895-1897. e7.
- [8] Peric A, Vojvodic D, Radulovic V et al. Correlation between cytokine levels in nasal fluid and eosinophil counts in nasal polyp tissue in asthmatic and non-asthmatic patients [J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2011, 39(3): 133-139.
- [9] Klingler AI, Stevens WW, Tan BK et al. Mechanisms and biomarkers of inflammatory endotypes in chronic rhinosinusitis without nasal polyps [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147(4): 1306-1317.
- [10] Millqvist E, Ternesten-Hasséus E, Ståhl A, et al. Changes in levels of nerve growth factor in nasal secretions after capsaicin inhalation in patients with airway symptoms from scents and chemicals [J]. *Environ Health Perspect*, 2005, 113(7): 849-852.
- [11] Watelet JB, Gevaert P, Holtappels G, et al. Collection of nasal secretions for immunological analysis [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2004, 261(5): 242-246.
- [12] Kao SS, Ramezanpour M, Bassiouni A et al. Barrier disruptive effects of mucus isolated from chronic rhinosinusitis patients [J]. *Allergy*, 2020, 75(1): 200-203.
- [13] Turner JH, Li P, Chandra RK. Mucus T helper 2 biomarkers predict chronic rhinosinusitis disease severity and prior surgical intervention [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2018, 8(10): 1175-1183.
- [14] Soler ZM, Schlosser RJ, Mulligan JK et al. Olfactory cleft mucus proteome in chronic rhinosinusitis: a case-control pilot study [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2021, 11(8): 1162-1176.
- [15] Oyer SL, Mulligan JK, Psaltis AJ et al. Cytokine correlation between sinus tissue and nasal secretions among chronic rhinosinusitis and controls [J]. *Laryngoscope*, 2013, 123(12): E72-E78.
- [16] Soler ZM, Schlosser RJ, Bodner TE et al. Endotyping chronic rhinosinusitis based on olfactory cleft mucus biomarkers [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147(5): 1732-1741.
- [17] Schlosser RJ, Mulligan JK, Hyer JM et al. Mucous Cytokine Levels in Chronic Rhinosinusitis-Associated Olfactory Loss [J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2016, 142(8): 731-737.
- [18] Stoop AE, van der Heijden HA, Biewenga J, et al. Eosinophils in nasal polyps and nasal mucosa: an immunohistochemical study [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1993, 91(2): 616-622.
- [19] Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil [J]. *Annu Rev Immunol*, 2006, 24: 147-174.
- [20] Schmid C, Habermann W, Braun H et al. Released intranasal eosinophilic major basic protein as a diagnostic marker for polypoid chronic rhinosinusitis [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2010, 143(3): 386-391.
- [21] Wu D, Yan B, Wang Y et al. Charcot-Leyden crystal concentration in nasal secretions predicts clinical response to glucocorticoids in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 144(1): 345-348.
- [22] Wu D, Yan B, Wang Y et al. Predictive Significance of Charcot-Leyden Crystal Protein in Nasal Secretions in Recurrent Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2021, 182(1): 65-75.
- [23] Imoto Y, Tokunaga T, Matsumoto Y et al. Cystatin SN upregulation in patients with seasonal allergic rhinitis [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e67057.
- [24] Wu D, Yan B, Wang Y et al. Prognostic and pharmacologic value of cystatin SN for chronic rhinosinusitis

- with nasal polyps[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 148(2):450-460.
- [25] Chowdhury NI, Li P, Chandra RK et al. Baseline mucus cytokines predict 22-item Sino-Nasal Outcome Test results after endoscopic sinus surgery[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2020, 10(1):15-22.
- [26] Morse JC, Shilts MH, Ely KA et al. Patterns of olfactory dysfunction in chronic rhinosinusitis identified by hierarchical cluster analysis and machine learning algorithms[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2019, 9(3):255-264.
- [27] Chapurin N, Li P, Chandra RK, et al. Elevated mucus interleukin-17A levels are associated with increased prior sinus surgery for chronic rhinosinusitis[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2021, 11(2):120-127.
- [28] Otto BA, Wenzel SE. The role of cytokines in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2008, 16(3):270-274.
- [29] Van Zele T, Claeys S, Gevaert P, et al. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators [J]. *Allergy*, 2006, 61(11):1280-1289.
- [30] Rockstrom MD, Chen L, Taishi P, et al. Tumor necrosis factor alpha in sleep regulation [J]. *Sleep Med Rev*, 2018, 40:69-78.
- [31] Kao SS, Bassiouni A, Ramezanzpour M et al. Proteomic analysis of nasal mucus samples of healthy patients and patients with chronic rhinosinusitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147(1):168-178.
- [32] Tieu DD, Peters AT, Carter RG et al. Evidence for diminished levels of epithelial psoriasin and calprotectin in chronic rhinosinusitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125(3):667-675.
- [33] Adams M. Tissue factor pathway inhibitor: new insights into an old inhibitor[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2012, 38(2):129-134.
- [34] Shimizu S, Ogawa T, Takezawa K et al. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in nasal mucosa and nasal secretions of chronic rhinosinusitis with nasal polyp[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2015, 29(4):235-242.
- [35] Cha S, Seo EH, Lee SH et al. MicroRNA Expression in Extracellular Vesicles from Nasal Lavage Fluid in Chronic Rhinosinusitis[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(5).
- [36] Du K, Huang Z, Si W, et al. Dynamic Change of T-Helper Cell Cytokines in Nasal Secretions and Serum after Endoscopic Sinus Surgery in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps[J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2020, 82(2):74-85.
- [37] Yancey KL, Li P, Huang LC, et al. Longitudinal stability of chronic rhinosinusitis endotypes[J]. *Clin Exp Allergy*, 2019, 49(12):1637-1640.

(收稿日期:2022-02-26)

(上接第 887 页)

- [28] Brodsky JR, Cusick BA, Kenna MA, et al. Subjective visual vertical testing in children and adolescents[J]. *Laryngoscope*, 2016, 126(3):727-731.
- [29] Brodsky JR, Cusick BA, Kawai K, et al. Peripheral vestibular loss detected in pediatric patients using a smartphone-based test of the subjective visual vertical [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2015, 79(12):2094-2098.
- [30] Lacquaniti F, Bosco G, Gravano S, et al. Gravity in the Brain as a Reference for Space and Time Perception [J]. *Multisens Res*, 2015, 28(5/6):397-426.
- [31] Baier B, Conrad J, Stephan T, et al. Vestibular thalamus: Two distinct graviceptive pathways[J]. *Neurology*, 2016, 86(2):134-140.
- [32] Bonan IV, Hubeaux K, Gellez-Leman MC, et al. Influence of subjective visual vertical misperception on balance recovery after stroke [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78(1):49-55.
- [33] Jamal K, Leplaideur S, Rousseau C, et al. Disturbances of spatial reference frame and postural asymmetry after a chronic stroke[J]. *Exp Brain Res*, 2018, 236(8):2377-2385.
- [34] Gandor F, Basta D, Gruber D, et al. Subjective Visual Vertical in PD Patients with Lateral Trunk Flexion [J]. *Parkinsons Dis*, 2016, 2016:7489105.
- [35] Brugger F, Walch J, Hägele-Link S, et al. Decreased grey matter in the postural control network is associated with lateral flexion of the trunk in Parkinson's disease[J]. *Neuroimage Clin*, 2020, 28:102469.
- [36] Ulozienė I, Totilienė M, Balnytė R, et al. Subjective visual vertical and visual dependency in patients with multiple sclerosis[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2020, 44:102255.
- [37] Mueller AL, Liebmann LB, Petrak MR, et al. Evaluation of the utricular function with the virtual-subject visual vertical system: comparison with ocular vestibular-evoked myogenic potentials [J]. *Acta Otolaryngol*, 2020, 140(5):366-372.

(收稿日期:2022-01-17)