

鼻窦灌注液对家兔慢性鼻窦炎模型炎性因子的影响

程婉秋¹, 王丽苹¹, 曾芷筠¹, 江 涛^{2,3}, 陈艳芬¹, 张祉思¹, 侯 捷¹, 唐春萍^{1,4*}
(1. 广东药科大学中药学院, 广东 广州 510006; 2. 广东药科大学实验动物中心, 广东 广州 510006;
3. 广州市新药筛选模型体系构建与应用重点实验室, 广东 广州 510006; 4. 广东省局部精准药物递药制剂工程技术研究中心, 广东 广州 510006)

摘要: **目的** 研究鼻窦灌注液对慢性鼻窦炎家兔模型的治疗作用及其抗炎机制。**方法** 采用改良造模方法建立慢性鼻窦炎家兔模型, 设立空白组、假手术组、模型组、阳性组及鼻窦灌注液低、中、高剂量组 (1.2、2.4、4.8 g/kg)。在造模和给药期间观察动物鼻窦炎症症状评分。给药 4 周后, HE 染色观察鼻黏膜组织形态学变化, ELISA 法检测血清 IL-6、IL-8、TNF- α 、COX-2 水平, RT-PCR 法测定鼻黏膜 *COX-2*、*NF- κ B* mRNA 表达。**结果** 与模型组比较, 鼻窦灌注液各剂量组改善家兔症状评分值及鼻黏膜组织的形态学变化, 降低血清中 IL-6、IL-8、TNF- α 、COX-2 水平以及鼻黏膜 *COX-2* 及 *NF- κ B* mRNA 表达 ($P<0.05$, $P<0.01$)。**结论** 鼻窦灌注液对慢性鼻窦炎有较好的治疗作用, 其机制可能与抑制 NF- κ B 信号通路, 下调 COX-2 的表达, 抑制炎性因子生成有关。

关键词: 鼻窦灌注液; 慢性鼻窦炎; 炎性因子; 核转录因子- κ B; 环氧合酶-2

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2021)06-1622-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.06.045

慢性鼻窦炎 (chronic rhinosinusitis, CRS) 是鼻窦与鼻腔黏膜的慢性炎症, 病程长, 为耳鼻咽喉科常见慢性病之一^[1]。CRS 的病理机制较复杂, 研究表明 CRS 中环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 的表达受 NF- κ B 信号转导通路调控, NF- κ B 可通过增强细胞因子 (如 IL-6、IL-8) 表达, 刺激抗凋亡基因的转录, 引起鼻黏膜慢性炎症^[2-4]。鼻窦灌注液为临床经验方^[5], 具有温阳益气, 祛浊通窍的功效。本研究通过观察鼻窦灌注液对慢性鼻窦炎家兔模型血清中炎性因子和鼻黏膜 COX-2 及 NF- κ B 的影响, 探讨鼻窦灌注液治疗 CRS 的作用机制。

1 材料

1.1 动物 健康新西兰大白兔 56 只, 体质量 2.0~3.0 kg, 购于广东省花都区花东信华实验动物养殖场, 动物生产许可证号 SCXK (粤) 2014-0023。

1.2 菌株 肺炎链球菌 (临床菌株, 编号 SPN-17003-W1), 由广东莱恩医药研究院有限公司赠予。

1.3 药物与试剂 鼻窦灌注液 (批号 17042801) 购自广州花海药业股份有限公司; 鼻渊舒口服液 (批号 170615) 购自成都泰和健康科技集团股份有限公司华神制药厂。哥伦比亚培养基 (批号 20161108) 购自青岛海博生物技术有限公司; 无菌脱纤维羊血 (批号 180102) 购自广州鸿泉生物科技有限公司; Trizol 试剂盒 (批号 9109) 购自北京宝日医生物技术有限公司; BestarTM qPCR RT kit 试剂盒 (批号 2220)、BestarTM qPCR MasterMix 试剂盒 (批号 2043)

购自美国 DBI 公司; DEPC (批号 6079) 购自上海麦克林生化科技有限公司; IL-6 试剂盒 (批号 ARB13577)、IL-8 试剂盒 (批号 ARB12173)、TNF- α 试剂盒 (批号 ARB2489)、COX-2 试剂盒 (批号 ARB52237) 购自北京白奥莱博科技有限公司。

1.4 仪器 额戴反光镜 (丹阳市健陵医疗器械有限公司); 医用电钻 (上海金炜五金机械有限公司); 恒温培养箱 (广州合众生物科技有限公司); 膨胀海绵 (广州市快康医疗器械有限公司); 超净工作台 (苏州净化设备公司); 超微量紫外分析仪 (美国 Quawell Technology 公司); 紫外透射分析仪 (上海嘉鹏科技有限公司); 核酸电泳仪 (北京六一仪器); 台式低温高速离心机 (珠海黑马公司); 迷你混匀仪 (广州四亿科学仪器有限公司); 旋涡混合器 (上海精科实业有限公司); Stratagene Real time PCR 仪 (美国 Agilent 公司); PCR 扩增仪 (杭州晶格科学仪器有限公司)。

2 方法

2.1 菌种的制备 取肺炎链球菌临床菌株 (编号 SPN-17003-W1), 划线法接种至哥伦比亚绵羊血平板上, 置 35 $^{\circ}$ C 恒温培养箱内培养 18~24 h, 观察菌落生长状况。培养两代后得到生长旺盛的菌株, 用无菌生理盐水稀释, 比浊法调成 1×10^8 克隆形成单位 (CFU)/mL 的细菌悬液备用。

2.2 造模、分组与给药 采用宾驷^[6]报道的窦口不完全堵

收稿日期: 2020-04-30

基金项目: 国家中医药行业科研专项 (201507004)

作者简介: 程婉秋 (1994—), 女, 硕士生, 研究方向为中药药效与临床应用。Tel: 15768981049, E-mail: 1984904378@qq.com

* 通信作者: 唐春萍 (1966—), 女, 教授, 从事中药药效与安全性评价研究。E-mail: tchp66@163.com

塞+留置棉球+肺炎链球菌的造模方法建立慢性鼻窦炎家兔模型。除空白组外，其余动物用戊巴比妥钠（0.03 g/kg）耳缘静脉麻醉，沿鼻背正中线切一纵长切口，随机选取一侧上颌窦前壁，分离皮下组织及骨膜，用医用电钻（1 mm 钻头）在上颌窦前壁钻开一大约 1.5 mm 小孔，取已制备 3 mm×5 mm×25 mm 大小医用膨胀海绵通过上颌窦前壁所钻的小孔，将其置放在窦口及窦腔中，不必完全堵塞窦口，碘伏消毒手术创面，将骨膜、皮肤逐层缝合。用 1 mL 注射器抽取 1 mL 细菌悬液，小心缓慢通过小孔注入各造模组，假手术组注入等量的生理盐水，每周造模 1 次，共 3 次，造模 4 周后按鼻窦炎总评分标准再将模型动物随机分为模型组、阳性组（鼻渊舒口服液 4 mL/kg）及鼻窦灌注液低、中、高剂量组（1.2、2.4、4.8 g/kg），空白组、模型组、假手术组给予等量生理盐水，经鼻给药，每天上、下午各 1 次，每次给药间隔约 4~6 h，连续 4 周。

2.3 一般情况及主要症状体征观察 观察各组新西兰兔造模前后及治疗前后的精神状态、毛色、活动情况、进食进水量、体质量变化及鼻塞、喷嚏、脓涕等主要症状，鼻窦炎症状评分标准^[7]见表 1。

表 1 鼻窦炎症状评分标准

症状	症状评分标准		
	轻度(计 1 分)	中度(计 2 分)	重度(计 3 分)
30 min 轻擦鼻/次	1~4	5~9	>10
30 min 喷嚏/次	1~4	5~9	>10
鼻腔分泌物	有少量流涕	流涕至鼻孔	鼻腔周围附着分泌物
鼻腔炎症	鼻腔充血	鼻腔红肿	鼻腔红肿出血

2.4 鼻黏膜组织形态学观察及评分 耳缘静脉采血后耳缘静脉空气针处死家兔，将鼻黏膜剥离，使用 4% 多聚甲醛溶液固定鼻窦黏膜标本，48 h 后进行脱水、石蜡包埋、切片、HE 染色，光学显微镜观察各组上颌窦黏膜假复层纤毛上皮排列，腺体分布排列，杯状细胞数量，炎细胞浸润等病理变化。

鼻黏膜炎症按以下方法进行评分^[8]，根据光镜下观察计数鼻窦黏膜间质炎性细胞的数目进行病理分级。（1）无明显的炎症，黏膜间质无炎细胞浸润（评分 0 分）；（2）轻度的炎症，黏膜间质内炎细胞很少（评分 1 分）；（3）中度的炎症，黏膜间质内有较多的炎细胞（评分 2 分）；（4）显著/严重的炎症，黏膜间质内大量炎细胞浸润（评分 3 分）。

表 2 造模 4 周后肺炎链球菌致家兔 CRS 各症状评分（分， $\bar{x}\pm s$ ）

组别	动物数/只	轻擦鼻	喷嚏	鼻腔分泌物	鼻腔炎症	总评分
空白组	8	0.13±0.35 ^{##}	0.13±0.36 ^{##}	0 ^{##}	0 ^{##}	0.25±0.71 ^{##}
假手术组	8	0.50±0.46 ^{##}	0.50±0.70 ^{##}	0 ^{##}	0 ^{##}	0.88±0.83 ^{##}
模型组	40	2.14±0.82 ^{**}	1.52±0.73 ^{**}	1.52±0.67 ^{**}	1.41±0.79 ^{**}	6.52±1.62 ^{**}

注：与假手术组比较，** $P<0.01$ ；与模型组比较，^{##} $P<0.01$ 。

3.2 对鼻黏膜组织形态学的影响 空白组鼻窦黏膜假复层纤毛上皮细胞结构完整，纤毛排列整齐，偶见少量杯状细胞，黏膜下层无明显炎症细胞浸润；假手术组鼻黏膜上皮组织表现与空白组相似，纤毛排列整齐，偶见少量杯状细

上皮细胞损伤的分级方法按 Ponikau 等的分级法。0 级：纤毛完整无损伤；1 级：无明显上皮细胞脱落，但有部分纤毛缺失；2 级：上皮细胞剥脱，但是无基底膜暴露；3 级：上皮细胞全部剥脱，基底膜暴露。

杯状细胞增生评分按照杯状细胞占纤毛上皮细胞比例为 0 分，<1/10；1 分，2/10；2 分，3/10；3 分，>4/10。

2.5 IL-6、IL-8、TNF- α 、COX-2 水平测定 末次给药 1 h，耳缘静脉取血 2 mL，3 000 r/min 离心 15 min，分离血清，于-80 ℃保存备用。严格按照 ELISA 试剂盒说明进行操作。

2.6 荧光定量 PCR 末次给药 1 h，3% 戊巴比妥钠麻醉（10 mL/kg），取各组家兔鼻黏膜组织 50 mg，按试剂盒说明进行。以 Trizol 试剂提取 RNA，利用 OligoTM Primer Analysis 软件在新西兰兔组织因子基因序列上设计定量引物，检测 COX-2 mRNA 和 NF- κ B mRNA 的表达，以 β -actin 做内参。引物序列如下：COX-2 引物，正向 5'CCACCTCTCGCATGCTCTTC3'，反向 5'CTGGTCAAATCCTGTGCTCATAC3'；NF- κ B 引物，正向 5'AAGCCTTCCCGAAGTGCGT3'，反向 5'ACCTCCGAAAGCGAGATAAAGA3'； β -actin 引物，正向 5'ATGACCCAGATCATGTTTGA3'，反向 5'TACGACAGAGGCATACAG3'。以 2 μ g 总 RNA 为模板，按照 Bestar qPCR RT Kit 说明书配制逆转录反应体系，总体积为 10 μ L，合成 cDNA 链。Real time PCR 扩增的反应体系为 20 μ L，PCR 反应条件为 95 ℃ 2 min，94 ℃ 20 s，58 ℃ 20 s，72 ℃ 20 s，40 循环。融解曲线分析为 94 ℃ 30 s，65 ℃ 30 s，94 ℃ 30 s，每个样重复 3 次。

2.7 统计学分析 采用 SPSS 21.0 软件进行分析，数据均以（ $\bar{x}\pm s$ ）表示，组间比较采用单因素方差分析。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 一般情况及主要症状体征观察 造模和给药期间，动物的活动量、饮食和饮水量减少。造模 4 周后，与假手术组比较，空白组各症状评分值无统计学差异（ $P>0.05$ ），模型组轻擦鼻、喷嚏、鼻腔分泌物、鼻腔炎症和总评分有统计学差异（ $P<0.01$ ），见表 2，提示 CRS 造模成功。与模型组比较，给药 2 周后，鼻窦灌注液各剂量组和阳性组各症状总评分值降低（ $P<0.05$ ， $P<0.01$ ）；给药 4 周后，鼻窦灌注液高、中剂量组和阳性组各症状总评分值降低（ $P<0.05$ ， $P<0.01$ ）。见图 1。

胞，黏膜下层无明显炎症细胞浸润；模型组鼻窦黏膜呈慢性炎症表现，黏膜假复层纤毛上皮细胞结构缺失，炎症细胞浸润明显，可见造模成功；阳性组鼻窦黏膜假复层纤毛上皮细胞结构完整，纤毛排列整齐、少量缺失，炎症细胞

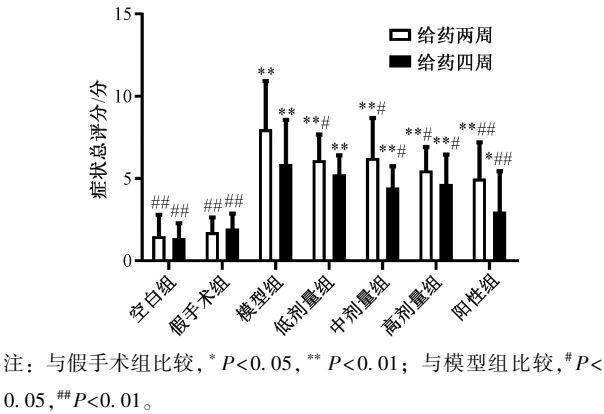


图 1 鼻窦灌注液对家兔 CRS 症状总评分的影响 (n=8)

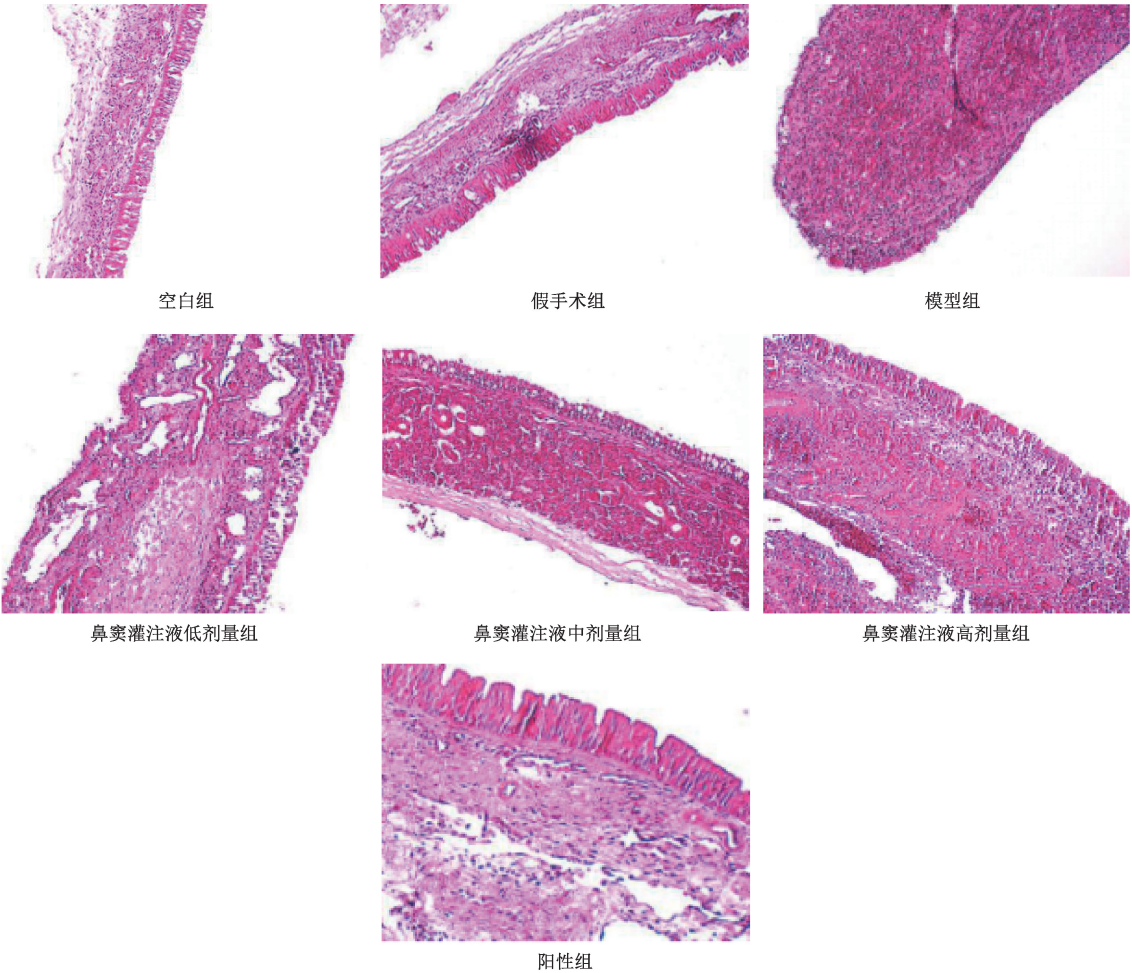


图 2 鼻窦灌注液对家兔 CRS 模型鼻黏膜组织形态学的影响 (×100)

表 3 鼻窦灌注液对家兔 CRS 模型鼻黏膜组织形态学评分的影响 (分, $\bar{x} \pm s$, n=8)

组别	鼻黏膜炎症	上皮细胞损伤	杯状细胞增生
空白组	0.70±0.67 ^{##}	0.50±0.52 ^{##}	0.30±0.48 ^{##}
假手术组	0.70±0.67 ^{##}	0.50±0.52 ^{##}	0.40±0.49 ^{##}
模型组	2.60±0.51 ^{**}	2.30±0.48 ^{**}	1.80±0.63 ^{**}
阳性组	1.50±0.52 ^{**##}	1.50±0.52 ^{**##}	0.90±0.70 ^{##}
鼻窦灌注液低剂量组	2.20±0.78 ^{**}	2.00±0.66 ^{**}	1.50±0.70 ^{**}
鼻窦灌注液中剂量组	1.60±0.69 ^{**##}	1.70±0.67 ^{**##}	1.30±0.67 ^{**}
鼻窦灌注液高剂量组	1.60±0.69 ^{**##}	1.40±0.51 ^{**##}	0.90±0.73 ^{##}

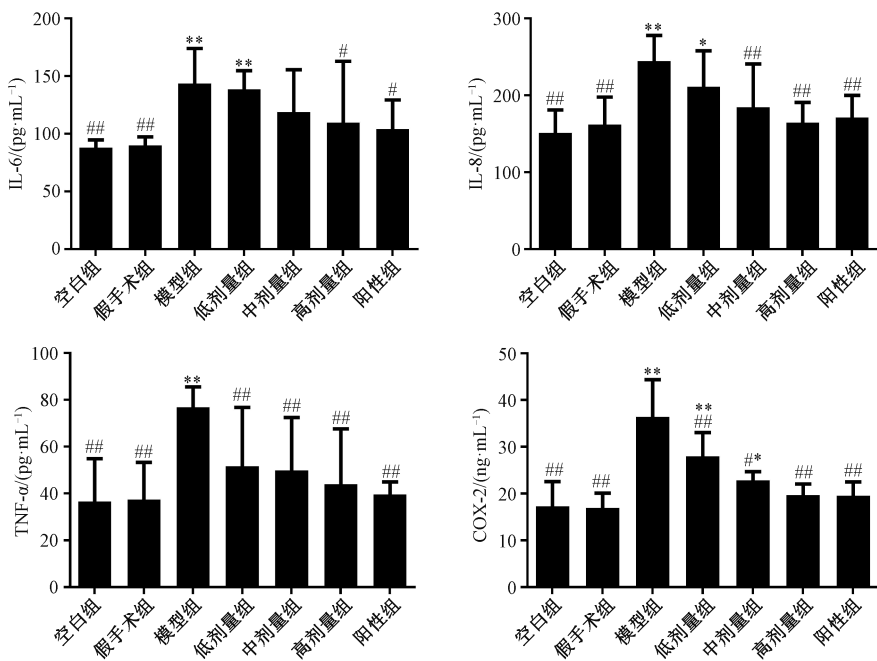
注：与假手术组比较，** $P < 0.01$ ；与模型组比较，# $P < 0.05$ ，## $P < 0.01$ 。

浸润程度低于模型组；鼻窦灌注液低剂量组鼻窦黏膜组织表现与模型组相似，假复层纤毛上皮细胞结构缺损、排列紊乱，纤毛缺失，杯状细胞较多；鼻窦灌注液中剂量组假复层纤毛上皮细胞结构部分缺损、排列稍整齐，杯状细胞数目少于鼻窦灌注液低剂量组，炎症细胞浸润减轻；鼻窦灌注液高剂量组鼻窦黏膜组织表现纤毛结构基本完整，排列整齐，偶见杯状细胞，炎症细胞浸润程度低于鼻窦灌注液中剂量组。见图 2、表 3。

3.3 对血清 IL-6、IL-8、TNF- α 、COX-2 水平的影响 与假手术组比较，空白组 IL-6、IL-8、TNF- α 、COX-2 水平无变化 ($P > 0.05$)；与模型组比较，鼻窦灌注液高剂量组和阳性组能够降低血清中 IL-6 水平 ($P < 0.05$)，鼻窦灌注液

中、高剂量组和阳性组能够降低血清中 IL-8 水平 ($P < 0.01$)，鼻窦灌注液各剂量组和阳性组能够降低血清中

TNF- α 、COX-2 水平 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见图 3。

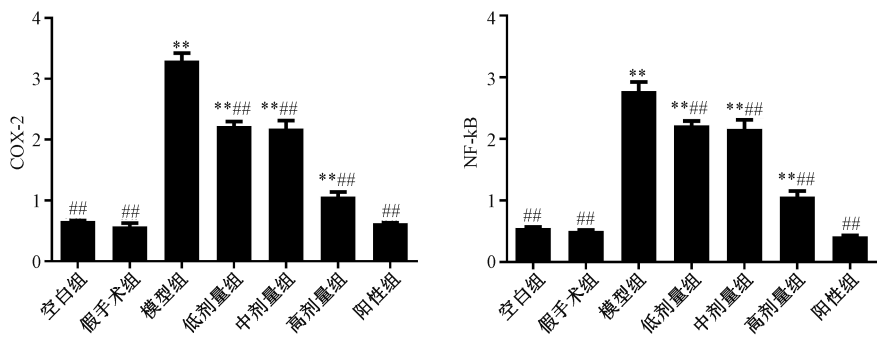


注：与假手术组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ；与模型组比较，# $P < 0.05$ ，## $P < 0.01$ 。

图 3 鼻窦灌注液对家兔 CRS 模型血清中炎症因子的影响 ($n = 8$)

3.4 对鼻黏膜中 COX-2 和 NF- κ B mRNA 表达的影响 与假手术组比较，模型组 COX-2、NF- κ B mRNA 表达升高 ($P <$

0.01)；与模型组比较，鼻窦灌注液各剂量组 COX-2、NF- κ B mRNA 表达降低 ($P < 0.01$)。见图 4。



注：与假手术组比较，** $P < 0.01$ ；与模型组比较，## $P < 0.01$ 。

图 4 鼻窦灌注液对家兔 CRS 模型鼻黏膜中基因表达的影响 ($n = 8$)

4 讨论

CRS 属于中医学“慢性鼻渊”范畴，是以鼻流黄脓涕或浊而量多，鼻窍不通，嗅觉减退，头痛为主症^[3]。近年来中医药在 CRS 的治疗方面通过辨证论治、内外合治、中西医结合以及针药配合等方法的综合运用，在改善患者证候症状、提高生活质量方面取得了很大的进步。鼻窦灌注液是由广州中医药大学第一附属医院的王德鉴教授根据多年临床实践自拟，该方由黄芪、淫羊藿叶、桂枝、辛夷花、白芷、野菊花、薄荷、红花、当归等药组成，具有温祛风、消炎解毒、调和气血的功效^[5]。本方选用温阳活血的中药组方并首创以洗鼻剂作为给药剂型，灌注入鼻可促进鼻窍脉络血流通畅，达到通鼻窍，排除涕的作用。

NF- κ B 是主要以 p50/p65 异源性二聚体形式普遍存在于细胞质中的核转录因子，具有多项转录调节功能。在正常的生理情况下，NF- κ B 与其抑制蛋白 (inhibitors of kappaB protein, I κ B) 结合，形成异源三聚体 (p50-p65-I κ B)，以无活性非 DNA 结合形式存在于细胞质中。当细胞受到刺激时，NF- κ B 抑制蛋白 I κ B 的上游激酶即 I κ B 激酶 (I κ B kinase, IKK) 活化，使 I κ B 磷酸化而失活，活化的 NF- κ B 从细胞质异位至细胞核内，与特定的 κ B 序列结合从而诱导相关基因表达，如引起炎症介质表达和释放^[9]。炎症介质可以反作用激活 NF- κ B，从而引起正反馈作用，使得炎症反应加重^[10]。受 NF- κ B 调控的基因表达产物囊括了大多数参与炎症形成的主要细胞因子和炎症介质，如 TNF-

α, 白细胞介素、黏附分子等, 且 NF-κB 活化还可调控 COX-2 的表达^[11-12]。

COX-2 是一种诱导型酶, 正常生理情况下呈不表达或低表达状态, 在组织损伤或炎症情况下可在一系列胞内和胞外促炎症细胞因子如白细胞介素、肿瘤坏死因子等刺激下迅速表达, 导致大量的花生四烯酸转化为前列腺素, 引起慢性炎症^[3]。炎症反应中, COX-2 是 NF-κB 的靶基因, 且 NF-κB 是 COX-2 上游信号转导途径之一^[13]。研究发现, IL-6、IL-8 及 TNF-α 同时参与了 CRS 黏膜炎症发生和发展, 是 CRS 中非常重要的三个炎症细胞因子^[14]。Wang 等^[15]研究发现, CRS 患者的鼻黏膜被大量炎症细胞浸润, IL-6、IL-8、TNF-α 等多种炎性细胞因子以及氧自由基生成增多, 导致细胞膜结构受损, 引发大量炎症介质释放。TNF-α 可上调 IL-8 的表达, 能促进炎症细胞因子参与炎症反应的发生、吸引中性粒细胞和单核巨噬细胞等炎症细胞的聚集, 进而引发炎症介质之间的级联反应^[16]。李岩等^[17]应用 RT-PCR 发现 CRS 模型家兔鼻黏膜中 IL-8 mRNA 和 TNF-α mRNA 表达增高, 显示 IL-8 和 TNF-α 参与了 CRS 的发病过程。IL-6 是重要的促炎因子, 可与 TNF-α 等发挥协同作用, 促使炎症介质网络形成, 引起细胞损害。Kim 等^[18]研究发现 CRS 患者鼻黏膜中 IL-6 的表达与正常人相比显著性升高。

本实验结果显示, 鼻窦灌注液各剂量组和阳性组降低了家兔主要症状评分值及总评分值, 并改善了鼻黏膜组织的形态学变化, 也降低了血清中 IL-6、IL-8、TNF-α 和 COX-2 的水平以及鼻黏膜中 COX-2 mRNA 和 NF-κB mRNA 的表达, 表明 COX-2、NF-κB、IL-6、IL-8 以及 TNF-α 参与了 CRS 的炎症反应过程, 且鼻窦灌注液可能通过阻断 NF-κB 信号通路来减少 COX-2、IL-6、IL-8、TNF-α 的表达, 限制炎症反应, 减轻鼻黏膜炎症, 达到治疗 CRS 的目的。鼻窦灌注液对 CRS 有治疗作用, 其机制可能是通过 NF-κB 信号转导途径调控 COX-2 的表达, 抑制炎性细胞因子生成从而发挥抗炎作用。

参考文献:

[1] Daramola O O, Chandra R K. Chronic rhinosinusitis and endoscopic sinus surgery [J]. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2018, 4(1): 29-32.

[2] 张名霞, 李 源, 王振霖, 等. 克拉霉素对离体鼻息肉组织中环氧合酶-2 及核因子 κB 表达的影响[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2009, 23(17): 769-772.

[3] 杨林林. 鼻渊舒口服液对慢性鼻窦炎 COX-2 及 MMP-2 表达影响研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2014.

[4] 张 岳, 唐年亚. 补肺健脾通窍汤对慢性鼻窦炎家兔模型

NF-κB p65 的影响[J]. *中医研究*, 2016, 29(1): 65-67.

[5] 王德鉴, 阮 岩. 鼻窦灌注液治疗慢性上颌窦炎的临床观察[J]. *广州中医学院学报*, 1991, 8(2): 176-178.

[6] 宾 骥. 参苓灌注液对慢性鼻—鼻窦炎家兔鼻腔分泌物 IL-6、IL-8 浓度水平及 pH 值的影响研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2015.

[7] 李小蓓. 鼻渊合剂对大鼠急性鼻窦炎模型鼻窦黏膜 P38MAPK 信号通路及 IL-9/IL-10 的影响[D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.

[8] 彭莉芬, 汪国武, 黄妍雯, 等. 慢性鼻-鼻窦炎患者鼻黏膜及骨质组织病理学观察及其临床意义. [J]. *实用临床医学*, 2016, 17(2): 50-53.

[9] 黄小兵, 梁 平. NF-κB 在感染和炎症促进肿瘤发生及发展中的作用[J]. *重庆医学*, 2008, 37(23): 2741-2743.

[10] Borszcz P D, Befus D, Moqbel R, *et al.* Effects of clarithromycin on inflammatory cell mediator release and survival [J]. *Chemotherapy*, 2005, 51(4): 206-210.

[11] Chun K S, Surh Y J. Signal transduction pathways regulating cyclooxygenase-2 expression: potential molecular targets for chemoprevention [J]. *Biochemical Pharmacology*, 2004, 68(6): 1089-1100.

[12] Kim J, Sanders S P, Siekierski E S, *et al.* Role of NF-κB in cytokine production induced from human airway epithelial cells by rhinovirus infection [J]. *J Immunol*, 2000, 165(6): 3384-3392.

[13] Wang Z, Zhang Q, Li Y, *et al.* Involvement of mitogen-activated protein kinases and nuclear factor κ B pathways in signaling COX-2 expression in chronic rhinosinusitis [J]. *Inflamm Res*, 2009, 58(10): 649-658.

[14] 肖志超. IL-17、IL-8 和 IL-6 在慢性鼻—鼻窦炎中的表达及其意义[D]. 长沙: 中南大学, 2013.

[15] Wang Z L, Li Y, Yang X H, *et al.* Correlation of cyclooxygenase 2 with upstream mitogen-activated protein kinase, nuclear factor κB signal transduction pathway in middle turbinate mucosa of chronic rhinosinusitis [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2007, 42(6): 447-451.

[16] Borgatti M, Mazzitelli S, Breveglieri G, *et al.* Induction by TNF-α of IL-6 and IL-8 in cystic fibrosis bronchial IB3-1 epithelial cells encapsulated in alginate microbeads [J]. *J Biomed Biotechnol*, 2014, 2010(2010): 907964.

[17] 李 岩, 张竞飞, 王殿一. 清鼻丸对鼻-鼻窦炎家兔鼻黏膜组织 IL-8 mRNA 和 TNF-α mRNA 表达的影响[J]. *世界中西医结合杂志*, 2018, 13(7): 938-940.

[18] Kim D W, Eun K M, Roh E Y, *et al.* Chronic rhinosinusitis without nasal polyps in asian patients shows mixed inflammatory patterns and neutrophil-related disease severity [J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019: 1-9.