

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.17.019

慢性鼻病中乏氧诱导因子与 5- 脂加氧酶表达变化 及其与疾病严重程度关系研究 *

王 嘉 田东倩 魏英粉 杨泽垠 邸 斌^Δ

(中国人民解放军联勤保障部队 980 医院 河北 石家庄 050000)

摘要 目的:探究慢性鼻病中乏氧诱导因子(HIF-1 α)与 5- 脂加氧酶(5-LOX)表达变化及其与疾病严重程度关系。方法:选取我院 2019 年 7 月 -2020 年 11 月期间收治的 75 例慢性鼻病患者作为研究对象;其中鼻息肉 25 例,变态反应性鼻炎 25 例,鼻窦炎 25 例;同期选择 30 例经鼻中隔偏曲矫正下鼻甲成形术患者的下鼻甲黏膜组织设为对照组。比较四组患者乏氧诱导因子与 5- 脂加氧酶蛋白及 mRNA 水平;并分析在不同鼻部疾病中,HIF-1 α 、5-LOX 的相关性。结果:鼻息肉组、变态反应性鼻炎组、鼻窦炎组患者 HIF-1 α 、5-LOX 表达水平高于对照组($P<0.05$);鼻息肉组、变态反应性鼻炎组、鼻窦炎组患者 HIF-1 α 、5-LOX 表达水平比较无统计学意义($P>0.05$)。鼻息肉组、变态反应性鼻炎组、鼻窦炎组患者 HIF-1 α 、5-LOX mRNA 表达水平高于对照组($P<0.05$);鼻息肉组、变态反应性鼻炎组、鼻窦炎组患者 HIF-1 α 、5-LOX mRNA 表达水平比较无统计学意义($P>0.05$)。Parman 相关分析,在不同鼻部疾病中,HIF-1 α 蛋白表达与 5-LOX 蛋白表达呈正相关($P<0.05$)。结论:在慢性鼻病(鼻息肉、变态反应性鼻炎、鼻窦炎)中,HIF-1 α 、5-LOX 表达水平显著升高,且在慢性疾病发展中可能相互促进、互相影响。

关键词:慢性鼻病;乏氧诱导因子;5- 脂加氧酶

中图分类号:R765.21 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)17-3285-04

Study on the Relationship between the Expression of Hypoxia-inducible Factor and 5-lipoxygenase in Chronic Nasal Diseases and the Severity of the Disease*

WANG Jia, TIAN Dong-qian, WEI Ying-fen, YANG Ze-yin, DI Bin^Δ

(980 Hospital of joint logistics support force of Chinese people's Liberation Army, Shijiazhuang, Hebei, 050000, China)

ABSTRACT Objective: To explore the changes in the expression of hypoxia-inducible factor (HIF-1 α) and 5-lipoxygenase (5-LOX) in chronic nasal diseases and their relationship with the severity of the disease. **Methods:** From July 2019 to November 2020, 75 patients with chronic rhinopathy admitted to our hospital were selected as the research subjects; among them, 25 were nasal polyps, 25 were allergic rhinitis, and 25 were sinusitis; 30 cases of transnasal septum were selected during the same period. The inferior turbinate mucosal tissue of patients undergoing inferior turbinoplasty with curvature correction was set as the control group. Compare the levels of hypoxia-inducible factor and 5-lipoxygenase protein and mRNA in the four groups of patients; and analyze the correlation between HIF-1 α and 5-LOX in different nasal diseases. **Results:** The expression levels of HIF-1 α and 5-LOX in the nasal polyp group, allergic rhinitis group, and sinusitis group were higher than those in the control group ($P<0.05$); HIF-1 α in the nasal polyp group, allergic rhinitis group, and sinusitis group The expression level of 5-LOX was not statistically significant ($P>0.05$). The expression levels of HIF-1 α and 5-LOX mRNA in the nasal polyp group, allergic rhinitis group, and sinusitis group were higher than those in the control group ($P<0.05$); HIF- in the nasal polyp group, allergic rhinitis group, and sinusitis group The expression levels of 1 α and 5-LOX mRNA were not statistically significant ($P>0.05$). Parman correlation analysis showed that HIF-1 α protein expression was positively correlated with 5-LOX protein expression in different nasal diseases ($P<0.05$). **Conclusion:** In chronic nasal diseases (nasal polyps, allergic rhinitis, sinusitis), the expression levels of HIF-1 α and 5-LOX are significantly increased, and they may promote and influence each other in the development of chronic diseases.

Key words: Chronic Rhinopathy; Hypoxia Inducible Factor; 5-Lipoxygenase

Chinese Library Classification(CLC): R765.21 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)17-3285-04

前言

变应性鼻炎、慢性鼻窦炎、鼻息肉为鼻腔炎症性疾病,患者

* 基金项目:2020 年河北省卫健委青年科技基金项目(20200228)

作者简介:王嘉(1987-),男,硕士,主治医师,研究方向:鼻科学,E-mail:zhangyi17@aliyun.com,电话:15931050120

^Δ 通讯作者:邸斌(1973-),男,硕士,副主任医师,研究方向:鼻科学,E-mail:262244905@qq.com

(收稿日期:2021-01-30 接受日期:2021-02-26)

病史较长,为临床中常见的慢性鼻病,其中具体发病机制尚无明确定论,研究认为,慢性鼻病的发生可能与变态反应或鼻腔粘膜长期炎症刺激有关^[1-3]。目前临床中治疗慢性鼻病的方法较多,如局部或全身使用激素、白三烯受体拮抗剂,手术治疗等方法,但临床中发现,慢性鼻病患者经系统治疗后,其治疗效果欠佳,说明引起慢性鼻病的发生发展还与其他原因有关^[4]。乏氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF-1 α)为一种较为常见的转录因子,在低氧条件下,广泛存在于哺乳动物和人体中,具有调节下游因子的作用,如转化生长因子- β ^[5]。5-脂加氧酶(5-lipoxygenase, 5-LOX)能够催化花生四烯酸,生成白三烯类物质^[6],且 5-LOX 的活性可受转化生长因子- β 调控。目前尚无 HIF-1 α 、5-LOX 与慢性鼻病关系的研究。因此,本研究通过分析对比变应性鼻炎鼻粘膜、慢性鼻窦炎鼻粘膜、鼻息肉组织及正常下鼻甲粘膜组织中 HIF-1 α 及 5-LOX 的表达,探讨 HIF-1 α 及 5-LOX 在慢性鼻病发病机制中的作用。具体报道如下。

1 材料与方法

1.1 临床资料

本次研究通过我院伦理委员会审核批准(批号:201831)。纳入标准:(1)由同一位主任医师取材;(2)年龄为 18-60 岁;(3)同意入组研究。排除标准:(1)伴有哮喘、Widal 综合征、纤毛不动综合征等;(2)合并心脏疾病、糖尿病、肾病等严重器质性疾病;(3)既往鼻接受过手术治疗;(4)近 1 月,使用过类固醇激素、H 受体拮抗剂等。根据以上标准,选取我院 2019 年 7 月-2020 年 11 月期间收治的 75 例慢性鼻病患者作为研究对象;其中鼻息肉 25 例,变应性鼻炎 25 例,鼻窦炎 25 例;同期选择 30 例经鼻中隔偏曲矫正下鼻甲成形术患者的下鼻甲黏膜组织设为对照组。四组患者一般情况比较无统计学意义($P>0.05$),可以进行对比分析。患者分组及其一般情况见表 1。

表 1 患者分组及一般情况

Table 1 Group of patients and general conditions

Groups	Control group (n=30)	Nasal polyp group (n=25)	Allergic rhinitis group (n=25)	Sinusitis group (n=25)	U/F	P
Male/female (n)	16/14	14/11	13/12	13/12	0.8617	0.2375
Average age (years)	30.54 $\pm$ 6.27	31.07 $\pm$ 5.94	31.56 $\pm$ 4.86	30.94 $\pm$ 5.76	0.9142	0.2143
Body mass index(kg/m ²)	23.10 $\pm$ 3.14	24.23 $\pm$ 3.56	24.72 $\pm$ 3.43	24.08 $\pm$ 3.19	0.9835	0.1967

1.2 方法

1.2.1 标本获取 标本由同一主任医师取材;鼻息肉、变应性鼻炎、鼻窦炎患者在全麻后,用肾上腺素丁卡因溶液(1%肾上腺素、丁卡因、注射用生理盐水稀释配制)浸湿棉片收缩鼻腔黏膜,鼻内窥镜下以筛钳钳取组织,用无菌生理盐水漂洗干净后,用无菌纱布蘸干所取组织,迅速放入液氮罐中,随后放入-80℃冰箱中储存。对照组标本取材于经鼻内镜下行鼻中隔偏曲矫正、下鼻甲成形术患者的下鼻甲黏膜组织,用无菌生理盐水漂洗干净后,用无菌纱布蘸干所取组织,迅速放入液氮罐中,随后放入-80℃冰箱中储存。

1.2.2 免疫组化技术 常规制作切片,在室温条件下风干 4h;切片常规脱蜡、脱苯、水化,3% H₂O₂ 溶液孵育 10 min;抗原热修复(将切片放于柠檬酸盐缓冲液中,置于水浴锅内 95℃,30 min);封闭(5% BSA 封闭);加一抗(小鼠抗人 HIF-1 α 、5-LOX 单克隆抗体,购于美国 Santa Cruz 公司,工作浓度为 1:50),每片 30 μ L,4℃孵育过夜;加二抗生物素标记山羊抗小鼠 IgG(购于武汉博士德公司),37℃孵育 30 min;滴加 SABC,37℃孵育 30 min;DAB 显色;苏木素复染;脱水、透明、封片。

结果评定:在光学显微镜下观察免疫组化结果,即在 400 倍视野下随机选择 5 处不重叠视野,观察阳性细胞(主要表现为棕褐色)的蛋白表达情况及分布情况,计算阳性细胞面积占总细胞面积的百分比(由 Image Pro Plus 6.0.0 软件计算)。

1.2.3 qRT-PCR Trizol 法提取四组总 RNA,采用分光光度计检测 RNA 浓度;依据 RNA 检测浓度,取相同量 RNA 做逆转录,逆转录体系:RNA 5 μ g、Oligo (dT) 15 (10 μ M) 2 μ L、dNTP (2.5 mM) 2 μ L、ddH₂O (Rnase free) Up to 14.5 μ L;

qRT-PCR 反应严格按照 UltraSYBR Mixture 试剂盒操作说明执行,记录目的基因扩增的 Ct 阈值;以 β -actin 为内参,采用 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 方法计算 HIF-1 α 、5-LOX mRNA 的相对表达量。

注: β -actin: β -actin F:5'-CACGATGGAGGGCCGGACT-CATC-3', β -actin R:5'-TAAAGACCTCTATGCCAACACAGT-3'; HIF1 α :HIF1 α F:5'-TGAACAGAATGGAACGGAGCA-3', HIF1 α R:5'-TCACCTGCAGTAGGTTTCTG-3';

5-LOX:5-LOX F:5'-CCCGGGGCATGGACACCA-3',5-LOX R:5'-GCGGTCTGGGCAGCGTGTC-3'。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学处理。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$),采用独立样本 t 检验比较差异;计数资料以[n(%)]表示,采用卡方检验比较差异。应用 Pearson 相关性分析研究指标间的相关性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组患者 HIF-1 α 、5-LOX 表达情况比较

鼻息肉组、变应性鼻炎组、鼻窦炎组患者 HIF-1 α 、5-LOX 表达水平高于对照组($P<0.05$);鼻息肉组、变应性鼻炎组、鼻窦炎组患者 HIF-1 α 、5-LOX 表达水平比较无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.2 四组患者 HIF-1 α 、5-LOX mRNA 表达情况比较

鼻息肉组、变应性鼻炎组、鼻窦炎组患者 HIF-1 α 、5-LOX mRNA 表达水平高于对照组($P<0.05$);鼻息肉组、变应性鼻炎组、鼻窦炎组患者 HIF-1 α 、5-LOX mRNA 表达水平比较无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 2 四组患者 HIF-1 α 、5-LOX 表达情况比较[$\bar{x} \pm s, \%$]Table 2 Comparison of HIF-1 α and 5-LOX expression in the four groups of patients[$\bar{x} \pm s, \%$]

Groups	HIF-1 α	5-LOX
Control group (n=30)	6.97 $\pm$ 1.35	8.30 $\pm$ 1.48
Nasal polyp group (n=25)	55.38 $\pm$ 10.69 ^{1,2}	40.32 $\pm$ 7.60 ^{1,2}
Allergic rhinitis group (n=25)	49.31 $\pm$ 13.64 ^{1,2}	37.41 $\pm$ 10.59 ^{1,2}
Sinusitis group (n=25)	58.73 $\pm$ 9.25 ^{1,2}	43.68 $\pm$ 10.82 ^{1,2}
F	9.3054	9.8305
P	<0.0001	<0.0001

Note: ¹P<0.05, compared with the control group; ²P>0.05, compared with the nasal polyp group, allergic rhinitis group, and sinusitis group.

表 3 四组患者 HIF-1 α 、5-LOX mRNA 表达情况比较[$\bar{x} \pm s$]Table 3 Comparison of HIF-1 α and 5-LOX mRNA expression in the four groups of patients[$\bar{x} \pm s$]

Groups	HIF-1 α	5-LOX
Control group (n=30)	0.38 $\pm$ 0.11	0.39 $\pm$ 0.10
Nasal polyp group (n=25)	1.57 $\pm$ 0.16 ^{1,2}	1.24 $\pm$ 0.19 ^{1,2}
Allergic rhinitis group (n=25)	1.47 $\pm$ 0.23 ^{1,2}	1.15 $\pm$ 0.22 ^{1,2}
Sinusitis group (n=25)	1.56 $\pm$ 0.25 ^{1,2}	1.55 $\pm$ 0.23 ^{1,2}
F	8.9435	8.5307
P	<0.0001	<0.0001

Note: ¹P<0.05, compared with the control group; ²P>0.05, compared with the nasal polyp group, allergic rhinitis group, and sinusitis group.

2.3 不同鼻部疾病中 HIF-1 α 与 5-LOX 相关性分析

表达与 5-LOX 蛋白表达呈正相关(P<0.05)。见表 4。

通过 Parman 相关分析,在不同鼻部疾病中,HIF-1 α 蛋白

表 4 不同鼻部疾病中 HIF-1 α 与 5-LOX 相关性分析Table 4 Correlation analysis between HIF-1 α and 5-LOX in different nasal diseases

Disease	r	P
Nasal polyps	0.301	0.019
Allergic rhinitis	0.368	0.014
Sinusitis	0.429	0.010
Normal nasal mucosa	0.327	0.016

3 讨论

变应性鼻炎、慢性鼻窦炎、鼻息肉为耳鼻喉科常见病、多发病之一,为鼻腔、鼻窦黏膜的慢性炎症性疾病。变应性鼻炎为一种鼻粘膜非感染性反应性疾病,即特异性机体患者接触过敏原后,刺激机体释放 IgE 介导的介质,同时机体多种免疫活性细胞及细胞因子共同参与的一种疾病^[7]。慢性鼻窦炎的发生与多种因素有关,如鼻腔解剖、细菌感染、纤毛功能障碍、机体免疫等^[8]。鼻息肉主要为鼻腔、鼻窦黏膜的慢性炎症性疾病,其主要临床特征为鼻粘膜极度水肿,在鼻道中形成单发或者多发的息肉,病理学检测多表现为组织高度水肿、上皮增生^[9]。慢性鼻病的发病机制至今尚未完全阐明,进而给临床治疗带来困难。

目前存在较多关于慢性鼻病发病机制的假说,包括过敏原刺激,中鼻道微环境,阿司匹林不耐受,遗传学说,鼻腔黏膜纤毛摆动障碍,细菌超抗原学说等,但目前这些学说尚未得到确

切证实^[10-12]。既往研究认为,感染及变应性因素在慢性鼻病的发生发展过程中起着重要的作用,但近年随着免疫学、细胞生物学及分子生物学的发展,在慢性鼻病发病机制的研究方面取得较大进展。目前多数学者认为,慢性鼻病为多种因素、多种机制综合作用下的一种黏膜慢性持续性炎症,不同患者的致病原因可能不同,研究发现,以鼻息肉鼻黏膜上皮细胞为对象,主要源于鼻黏膜上皮细胞是黏膜接触外界刺激的首道防线,当接受外界刺激时候会产生和合成一系列的细胞及炎症因子,并且这些因子的变化进一步启动下游的免疫应答和炎症反应^[13-15]。但是有学者提出,感染不一定能诱发慢性鼻病形成,但如果患者鼻腔解剖异常,在感染后即可引起鼻腔鼻窦内缺氧,从而促进慢性鼻病的形成和发展^[16]。关于中鼻道的缺氧微环境,参与了慢性鼻病形成的这一假说已经被广泛接受。Kim 等^[17]研究发现,鼻息肉患者病灶发生区域与鼻粘膜中血管减少区域一致。研究发现^[18],慢性鼻病患者鼻部组织中存在不同程度缺氧现象,且

多合并鼻部解剖学变异,若再加上炎症、感染等因素的作用,使得鼻腔局部耗氧量增大,能量代谢失调,导致局部缺氧进一步加重,进而引起鼻粘膜纤毛功能障碍、鼻道微环境发生改变、局部炎症反应的细胞因子表达水平升高。研究发现^[19],当局部组织缺氧时,机体可通过增加 HIF-1 α 表达水平,调控其下游靶基因的表达,调节糖代谢、氧运输、血管新生等,从而维持组织、细胞在缺氧条件下内环境稳定,以适应缺氧状态;另外,缺氧可引起组织损伤,继而引起炎症反应,促进 TNF- α 、IL- β 等炎性介质释放,同时,局部炎症可使鼻道中血流量进一步减少,增加局部缺氧程度,最终炎症和缺氧形成恶性循环。杨琳红等^[20]采用免疫细胞化学法检测人鼻粘膜上皮细胞中 HIF-1 α 表达情况,发现 HIF-1 α 在鼻息肉组织中大量表达。HIF-1 α 是 β HLLH-PAS 蛋白家族的成员之一,参与了多种细胞活动。在低氧的条件下该蛋白较为稳定,但在氧分压正常的条件下会被泛素-蛋白酶体迅速降解。HIF-1 α 与 HIF- β 形成异二聚体结合于靶基因的启动子或增强子并与低氧反应元素结合,调控下游基因的功能。HIF1 α 也表达于鼻息肉中,研究发现 HIF1 α 与其下游效应因子血管内皮生长因子在鼻息肉组织中的表达明显高于对照组的健康人钩突中二者的表达^[21,22]。然而,HIF-1 α 与 HIF-2 α 如何影响鼻息肉的病理过程目前尚不明确。尽管最近的研究中都探讨了慢性鼻病组织中 HIF-1 α 的表达情况,然而上皮细胞在低氧环境下出现何种变化以及 HIF-1 α 的表达情况确几乎没有被涉及^[23,24]。因此我们将研究 HIF-1 α 在慢性鼻病中的作用,来揭示低氧在慢性鼻病病理过程中的作用。

5-LOX 为花生四烯酸代谢的关键酶,能够催化游离的花生四烯酸生成白三烯,进而发挥生物学作用。既往对 5-LOX 的表达及生物学作用了解较少,仅认为 5-LOX 需钙才能被激活。近年研究发现,5-LOX 的活性及其在炎症部位产物的形成受多种因素调节,最显著的是炎性细胞聚集与激活;另外,5-LOX 可能为转录水平或者转录后酶成分表达的调节,在慢性疾病中起着重要作用^[25,26]。有研究显示,脂加氧酶为一种重要炎症信号分子,参与机体炎症反应,5-LOX 的活性可受转化生长因子- β 调控,因此,LOX 可能成为慢性炎症性疾病治疗的新突破^[27]。

本次研究发现,鼻息肉组、变态反应性鼻炎组、鼻窦炎组患者 HIF-1 α 、5-LOX 表达水平高于对照组;鼻息肉组、变态反应性鼻炎组、鼻窦炎组患者 HIF-1 α 、5-LOX 表达水平比较无统计学意义。鼻息肉组、变态反应性鼻炎组、鼻窦炎组患者 HIF-1 α 、5-LOX mRNA 表达水平高于对照组;鼻息肉组、变态反应性鼻炎组、鼻窦炎组患者 HIF-1 α 、5-LOX mRNA 表达水平比较无统计学意义;Parman 相关分析,在不同鼻部疾病中,HIF-1 α 蛋白表达与 5-LOX 蛋白表达呈正相关。结果说明。慢性鼻病患者多伴有鼻塞,可引起鼻腔及鼻粘膜处于低氧环境,可以一定程度说明低氧环境下,能够促进 HIF-1 α 表达;局部炎症,可刺激 5-LOX 表达水平升高,另外,HIF-1 α 表达水平增高,可能一定程度调节 5-LOX 表达水平,具体机制需进一步证实^[28-30]。

综上所述,在慢性鼻病(鼻息肉、变态反应性鼻炎、鼻窦炎)中,HIF-1 α 、5-LOX 表达水平显著升高,且在慢性疾病发展中可能相互促进、互相影响。

参考文献(References)

[1] Mrginean C O, Meli L E, Mocan S, et al. An uncommon case of her-

petic esophagitis in a small child with allergic rhinitis: A case report and literature review (CARE compliant)[J]. *Medicine*, 2019, 98(20): e15601

- [2] Eliason M J, Capra G, Labanc A, et al. A Pilot Study Assessing the Incidence of Chronic Sinusitis Following Le Fort I Osteotomy in Maxillofacial Surgery [J]. *Journal of Craniofacial Surgery*, 2019, 30(6): 1845-1849
- [3] Andréa A. Braga, Valera F C P, Faria F M, et al. An Experimental Model of Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis Induced by Bacterial Toxins in Rabbits [J]. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 2019, 33(6): 737-750
- [4] 庄双豪,姚俊.慢性鼻窦炎病因及致病机制研究进展 [J]. *现代医药卫生*, 2020, 36(10): 75-78
- [5] Zhijian, Wang, Xianting, et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor 1 α is associated with neutrophilic inflammation in chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *Auris, nasus, larynx*, 2019, 47(3): 401-409
- [6] Dumusc S D, Ontsouka E C, Schnyder M, et al. Cyclooxygenase-2 and 5-Lipoxygenase in Dogs with Chronic Enteropathies [J]. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2015, 28(6): 1684-1691
- [7] 高翔,童红霞,马鹏飞,等.变应性鼻炎的机制研究和治疗进展[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2020, 7(30): 188-189
- [8] 司马宇彤,杜崑,王向东,等.白细胞介素-19和白细胞介素-27在慢性鼻-鼻窦炎发病机制中的研究进展 [J]. *国际耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2020, 44(6): 359-363
- [9] 魏瑾瑾,蔺林.鼻息肉发病机制及治疗的新进展[J].*复旦学报(医学版)*, 2018, 45(02): 256-261
- [10] Comer D M, Elborn J, Ennis M. Inflammatory and cytotoxic effects of acrolein, nicotine, acetaldehyde and cigarette smoke extract on human nasal epithelial cells [J]. *Bmc Pulmonary Medicine*, 2014, 14(1): 1-11
- [11] Chen C, Loo G. Inhibition of lecithin: cholesterol acyltransferase activity in human blood plasma by cigarette smoke extract and reactive aldehydes[J]. *Journal of Biochemical & Molecular Toxicology*, 2010, 10(3): 121-128
- [12] Walit E E, Regina S, Julia E D, et al. Betamethasone prevents human rhinovirus- and cigarette smoke- induced loss of respiratory epithelial barrier function[J]. *Scientific Reports*, 2018, 8(1): 9688
- [13] Bachert C, Mannent L, Naclerio R M, 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
- [14] Toros S Z, Seyla Blükbas, NaiboğLu B, et al. Comparative outcomes of endoscopic sinus surgery in patients with chronic sinusitis and nasal polyps [J]. *Archiv für Klinische und Experimentelle Ohren-Nasen- und Kehlkopfheilkunde*, 2007, 264(9): 1003-1008
- [15] Naclerio R M, Hamilos D L, Ferguson B J, et al. Dupilumab Improves Sense of Smell and Reduces Anosmia Among Patients with Nasal Polyposis and Chronic Sinusitis: Results from a Phase 2a Trial [J]. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*, 2017, 139(2): AB90
- [16] White A A, Doherty T A. Role of group 2 innate lymphocytes in aspirin-exacerbated respiratory disease pathogenesis[J]. *American journal of rhinology & allergy*, 2018, 32(1): 7-11 (下转第 3340 页)

- 大地震伤员创面中的早期应用疗效 [J]. 中国修复重建外科杂志, 2009, 23(6): 657-659
- [19] 高兵, 曲滨, 李巍, 等. 扩创植皮联合封闭负压引流技术治疗大面积烧伤感染难愈创面的疗效 [J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(10): 1536-1540
- [20] Ni Z, Sun J, Qi S. Therapeutic Effect of Topical Negative Pressure Therapy/Vacuum-Associated Closure Therapy on Cephalic Facial Skin Abscess[J]. Surg Infect (Larchmt), 2020, 21(8): 722-725
- [21] 朱思文, 张莉, 蒋邦红, 等. 富血小板血浆联合负压封闭引流技术治疗慢性难愈性创面的研究 [J]. 中华全科医学, 2021, 19(2): 205-208, 301
- [22] 王帅道, 孙充洲, 代强, 等. 负压封闭引流技术联合前列地尔注射液对重度烧伤患者的疗效观察 [J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(10): 1941-1944
- [23] 邱海军, 潘力生. 负压封闭引流技术联合自体游离皮片移植对下肢静脉性溃疡病人创面愈合及生活质量评分的影响[J]. 临床外科杂志, 2021, 29(2): 188-190
- [24] 马建明, 王鹏, 王帅, 等. 额下动脉岛状皮瓣联合负压封闭引流技术修复咽部恶性肿瘤术后咽瘘一例 [J]. 中华整形外科杂志, 2021, 37(2): 213-215
- [25] 闫永宏, 武淑华, 来治国, 等. 负压封闭引流技术联合游离植皮治疗深度烧伤创面的疗效及对患者血清炎症因子及疼痛介质的影响[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(20): 3875-3878, 3887
- [26] Lei Y, Liu L, Du SH, et al. The use of a skin-stretching device combined with vacuum sealing drainage for closure of a large skin defect: a case report[J]. J Med Case Rep, 2018, 12(1): 264
- [27] 王林, 刘君, 李天成. 负压封闭引流技术结合表皮生长因子治疗深度烧伤病人效果[J]. 蚌埠医学院学报, 2020, 45(2): 223-226
- [28] 苏伟海, 王旭文, 王子文. 负压封闭引流技术治疗慢性难愈性烧伤创面的临床研究[J]. 中国美容医学, 2020, 29(6): 74-76
- [29] 罗念容, 王丽, 衡玉钰, 等. 烧伤早期伴发脓毒症患者血清 PCT、hs-CRP 和 IL-6 表达水平及临床意义 [J]. 检验医学与临床, 2016, 13(23): 3320-3322
- [30] Yuan XG, Zhang X, Fu YX, et al. Sequential therapy with "vacuum sealing drainage-artificial dermis implantation-thin partial thickness skin grafting" for deep and infected wound surfaces in children[J]. Orthop Traumatol Surg Res, 2016, 102(3): 369-373
- [31] 黄顺勇, 陈前芬, 韦庆, 等. 负压封闭引流技术联合康复新液外用治疗四肢损伤性创面的效果 [J]. 广西医学, 2020, 42(13): 1740-1742
- [32] 杜元良, 肖天浩, 耿艳侠. 封闭负压引流联合 Masquelet 技术治疗创伤性胫骨骨髓炎的临床疗效研究 [J]. 河北医学, 2020, 26(7): 1205-1209

(上接第 3288 页)

- [17] Kim J Y, Kim D K, Yu M S, et al. Role of epigenetics in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. Molecular Medicine Reports, 2018, 17(1): 1219-1227
- [18] Wares M A, Tobita N, Kawauchi S, et al. Noninvasive evaluation of hemodynamics and light scattering property during two-stage mouse cutaneous carcinogenesis based on multispectral diffuse reflectance images at isosbestic wavelengths of hemoglobin [J]. Journal of Biomedical Optics, 2019, 24(3): 031020.1-031020.11
- [19] Choe G S, Bae M G, Jeong J W, et al. Hypoxia-induced Angiogenesis during Carcinogenesis[J]. Journal of Biochemistry & Molecular Biology, 2003, 36(1): 120-127
- [20] 杨琳红, 董震. 人鼻黏膜上皮细胞 HIF-1 α 和 VEGF 的表达及意义 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2008, 22(8): 341-345
- [21] Shin H W, Cho K, Kim D W, et al. Hypoxia-inducible Factor 1 Mediates Nasal Polypogenesis by Inducing Epithelial-to-Mesenchymal Transition [J]. American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine, 2012, 185(9): 944
- [22] Shin H W, Lee M, Kim D W. SIRT1 Attenuates Nasal Polypogenesis By Suppressing Epithelial-to-Mesenchymal Transition [J]. Journal of Allergy & Clinical Immunology, 2016, 137(2): AB198-AB198
- [23] Zhang Y, Liu Y, Zou J, et al. Tetrahydrocurcumin induces mesenchymal-epithelial transition and suppresses angiogenesis by targeting HIF-1 α and autophagy in human osteosarcoma [J]. Oncotarget, 2017, 8(53): 91134-91149
- [24] Bae J S, Ryu G, Kim J H, et al. Effects of Wnt signaling on epithelial to mesenchymal transition in chronic rhinosinusitis with nasal polyp [J]. Thorax, 2020, 75(11): 982-993
- [25] Shweta Sinha, Mukesh Doble, S.L. Manju. 5-Lipoxygenase as a drug target: A review on trends in inhibitors structural design, SAR and mechanism based approach [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2019, 27(17): 3745-3759
- [26] Sinha S, Manju S L, Doble M. Chalcone-Thiazole Hybrids: Rational Design, Synthesis and Lead Identification against 5-Lipoxygenase[J]. ACS Medicinal Chemistry Letters, 2019, 10(10): 1415-1422
- [27] Nunns G R, Stringham J R, Gamboni F, et al. Trauma and hemorrhagic shock activate molecular association of 5-lipoxygenase and 5-lipoxygenase-Activating protein in lung tissue [J]. Journal of Surgical Research, 2018, 229(9): 262-270
- [28] 尹文华, 刘素琴, 陈志凌, 等. 缺氧诱导因子 1 α 与黏蛋白 5 在慢性鼻 - 鼻窦炎组织中的表达与意义 [J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2016, 23(11): 632-636
- [29] 张建, 徐芬, 郝华. 脂加氧酶表达与肿瘤及炎症性疾病关系的研究进展[J]. 临床与实验病理学杂志, 2017, 33(06): 666-668
- [30] 黄逸馨, 徐绮婷, 陶金忠, 等. 5-LOX 和 12/15-LOX 在炎症中的功能研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(10): 1600-1604