

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.08.008

趋化因子 CCL-18 在慢性鼻 - 鼻窦炎中的表达及意义 *

张雷波¹ 陈始明^{1△} 王水斌^{1,2} 张光伟¹ 邹游¹ 孔勇刚¹ 许昱¹ 陶泽璋¹

(1 武汉大学人民医院耳鼻喉头颈外科 湖北 武汉 430060; 2 湖北省宜昌市夷陵医院耳鼻咽喉科 湖北 宜昌 443100)

摘要 目的:分析趋化因子 CCL-18 在不同组织病理特征慢性鼻 - 鼻窦炎和正常鼻黏膜的表达差异,探讨 CCL-18 在慢性鼻 - 鼻窦炎中的表达及意义。**方法:**采用苏木精 - 伊红染色(HE),Masson 染色及过碘酸 - 雪夫(PAS)染色对慢性鼻 - 鼻窦炎组织进行病理分析。采用 Western blot 检测 CCL-18 蛋白水平在不同组织病理特征慢性鼻 - 鼻窦炎和正常鼻黏膜组织中的表达差异。**结果:**CCL-18 蛋白水平在伴鼻息肉和不伴有鼻息肉慢性鼻窦炎均较正常鼻黏膜组织中显著上调($P < 0.05$)。CCL-18 蛋白水平在嗜酸性粒细胞慢性鼻窦炎的表达水平明显高于非嗜酸性粒细胞慢性鼻窦炎($P < 0.05$)。腺体型、纤维炎症型及水肿型慢性鼻 - 鼻窦炎中 CCL-18 表达水平均高于正常鼻黏膜,以水肿型表达最为显著($P < 0.05$)。**结论:**CCL-18 在嗜酸性粒细胞和水肿型慢性鼻窦炎中高度表达,提示 CCL-18 可能参与慢性鼻 - 鼻窦炎中嗜酸性粒细胞的浸润这一基本病理过程。

关键词:趋化因子;CCL-18;慢性鼻窦炎;鼻息肉;嗜酸性粒细胞

中图分类号:R765.21 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)08-1429-05

Expression and Significance of Chemokines CCL-18 in Chronic Rhinosinusitis*

ZHANG Lei-bo¹, CHEN Shi-ming^{1△}, WANG Shui-bin^{1,2}, ZHANG Guang-wei¹, ZOU You¹, KONG Yong-gang¹, XU Yu¹, TAO Ze-zhang¹

(1 Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei, 430060, China;

2 Department of Ophthalmology & Otolaryngology Yichang Yiling Hospital, Yichang, Hubei, 443100, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the differential expression of chemokines CCL-18 in various pathological features of the chronic rhinosinusitis and normal nasal mucosa tissues, and to explore the mechanism and significance of CCL-18 in the chronic rhinosinusitis. **Methods:** Hematoxylin-eosin (HE), Masson trichrome and periodic acid-Schiff (PAS) staining of the chronic rhinosinusitis tissues were used for pathological analysis. Western blot was adopted to detect the expression of CCL-18 protein level in nasal tissues from different pathological features of the chronic rhinosinusitis and in normal nasal mucosa. **Results:** The expression of CCL-18 protein level was significantly increased in the chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP), chronic rhinosinusitis without nasal polyps (CRSsNP) compared with normal nasal mucosa ($P < 0.05$). The expression of CCL-18 protein levels was significantly higher in the eosinophils chronic rhinosinusitis tissues than in the non-eosinophils chronic sinusitis tissues ($P < 0.05$). The expression of CCL-18 protein level was higher in the glandular type, fiber inflammation and edema histopathological type of the chronic rhinosinusitis than in normal nasal mucosa tissues. And the most significant expression of CCL18 was present in edema histopathological type ($P < 0.05$). **Conclusion:** CCL-18 is highly expressed in eosinophils and edema histopathological type of the chronic rhinosinusitis, suggesting that CCL-18 may be involved in the basic pathological process of eosinophil infiltration in the chronic rhinosinusitis.

Key words: Chemokine; CCL-18; Chronic sinusitis; Polyps; Eosinophils

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

Article ID: 1673-6273(2015)08-1429-05

前言

慢性鼻 - 鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)是一种发生于鼻腔及鼻窦黏膜的慢性炎症性疾病,是临床常见病和多发病,国内外该发病率约占人群的 1%~4%^[1]。慢性鼻 - 鼻窦炎分类有不同标准,根据有无鼻息肉形成可以分为伴有鼻息肉(chronic

rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP) 和不伴有鼻息肉(chronic rhinosinusitis without nasal polyps, CRSsNP)慢性鼻 - 鼻窦炎两大类;根据嗜酸性粒细胞多少可以分为嗜酸性粒细胞型和非嗜酸性粒细胞型;根据主要的组织结构成分可以分为腺体型、纤维炎症型及水肿型^[2-4]。虽然鼻内糖皮质激素的应用和鼻内镜微创技术的开展明显提高了 CRS 疗效,但部分患者术后

* 基金项目:2012 卫生部卫生公益性行业科研专项(201202005);国家自然科学基金项目(81070766);

湖北省自然科学基金项目(2012FFB04312)

作者简介:张雷波(1987-),男,硕士研究生,主要从事鼻科学、头颈肿瘤基础研究,电话:13659826175, E-mail: zhangleibo2012@163.com

△ 通讯作者:陈始明(1975-),男,副教授,博士生导师,电话:02788041911-81280, 传真:02788043958, E-mail: shimingchen@163.com

(收稿日期:2014-07-31 接受日期:2014-08-25)

反复发作,严重影响了患者工作、学习及日常生活。CRS 病因及发病机制至今尚不十分清晰。目前众多研究认为 CRS 是一种多因素参与的多种作用机制并存的慢性持续性性疾病,持续存在的炎症细胞和炎症因子分泌出大量的炎症介质,最终促进鼻粘膜组织重塑^[5-11]。

趋化因子(chemokines)是由约 50 个小分子量蛋白质组成的家族,主要分为 CCL、CXCL、CX3L 和 XCL 四种类型。CCL 趋化因子又称 β 趋化因子亚家族,是趋化因子中家族成员最多的亚型,现已发现 28 种,依次为 CCL1~CCL28^[12,13]。CCL 趋化因子主要作用于单核细胞和淋巴细胞,还可以影响其他细胞,如促进嗜酸性粒细胞的游走和趋化。CCL-18 和 CRS 的关系鲜有报道。国外有研究发现 CCL-18 在欧美发达国家 CRS 中表达上调,可能参与了 CRS 的发病过程^[14]。然而中国人 CRS 以中性粒细胞为主,不同于欧美发达国家 CRS^[14]。因此,CCL-18 在中国人 CRS 中表达有无异常及其可能的机制需要进一步研究。

1 资料与方法

1.1 临床资料

所有标本均取自 2013 年 6 月-2013 年 12 月武汉大学人民医院耳鼻咽喉头颈外科鼻内镜手术患者。收集 CRSwNP 组织标本 38 例,其中男 24 例,女 14 例,平均年龄(32.7 ± 16.7)岁。CRSsNP 组织标本 10 例,男女各 5 例,平均年龄(31.3 ± 16.4)岁。正常对照组 10 例,其中男 7 例,女 3 例;平均年龄(29.1 ± 11.9)岁。以上病例均排除过敏性鼻炎、支气管哮喘、自身免疫性疾病、阿司匹林三联征以及原发性纤毛运动功能障碍和囊性纤维化;并且术前 2 周均未用皮质类固醇。所有患者在入组前均同意参与本实验并签署知情同意书。

术中取 CRSwNP 患者息肉组织、CRSsNP 患者钩突黏膜组织和鼻中隔偏曲患者下鼻甲后端黏膜组织。标本取材后立即用生理盐水反复清洗,去除表面粘液和血渍,然后用滤纸吸干表面水分。标本一分为二,一份置入冻存管中,-80℃ 冰箱保存备用。另一份立即用 4% 多聚甲醛固定 24 h,常规脱水,石蜡包埋。

1.2 石蜡切片染色

每个石蜡标本连续切片 3 张,4 μm 厚,分别进行苏木精-伊红(HE)、Masson 三色染色以及过碘酸-雪夫(periodic acid-Schiff,PAS)染色。具体染色步骤严格按照说明书进行。根据三种染色结果进行 CRS 组织病理分析。随机选取 10 个高倍镜视野计算嗜酸粒细胞占总炎性细胞的百分比,如 $> 10\%$ 认为是嗜酸粒细胞性 CRS,否则为非嗜酸粒细胞性 CRS。

1.3 Western blot 检测 CCL-18 蛋白的表达

具体步骤如下:将组织剪成细小的碎片,按每 20 mg 组织加入 150-250 μL 裂解液的比例加入裂解液,匀浆器匀浆直至完全裂解,裂解后的样品 4℃ 12000 $\times$ g 离心 15 分钟,取上清;根据 BCA 法测定样品蛋白浓度;配制 12% 的分离胶以及制备浓缩胶;每孔上样量为 25 μg 蛋白,浓缩胶 75 V 40 分钟,分离胶 120 V 55 分钟;转膜 200 mA 1 小时;封闭:5% 脱脂奶粉 4℃ 过夜;一抗:根据说明书兔抗人 CCL-18 1:1000(Abnova 公司)、兔抗人 β -actin 1:1000 稀释抗体(Fermentas 公司),膜室温孵育 2 小时;二抗:孵育一抗的膜用 TBST 洗涤 3 次,每次 5 分钟;1:

1000 稀释 HRP 标记的羊抗兔二抗(碧云天生物技术有限公司),与膜 37℃ 孵育 1 h;用 TBST 洗涤 3 次,每次 5 分钟;ECL 化学发光检测。

1.4 统计处理

实验数据用 SPSS17.0 软件进行统计,所有数据经过正态性检验和方差齐性检验,两两比较采用统计软件包中的方差分析,进行相关指标的统计学分析,以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 石蜡切片 HE、Masson、PAS 染色

镜下观察结果:HE 染色使细胞核深蓝色,嗜酸性粒细胞胞浆及纤维组织呈现深浅不等的红色;Masson 可使胶原纤维呈现蓝色,胞质、肌纤维呈现红色,胞核蓝褐色;PAS 可使粘液腺细胞胞浆呈现红色,细胞核呈现蓝色。根据文献报道,将 CRSwNP 按照组织病理学特点分为三型:① 水肿型,有较多的嗜酸性粒细胞;② 纤维炎症型,胶原纤维显著增生,其间伴有数量不等的炎症细胞;③ 腺体型,粘液腺体明显增生肥大^[15]。本研究通过三种不同的染色方法,对 CRSwNP 进行病理分析。结果如图 1 所示:水肿型有 24 例,纤维炎症型 6 例和腺体型 8 例。按照嗜酸性粒细胞多少进一步分为嗜酸性粒细胞型 9 例,非嗜酸性粒细胞 29 例。

2.2 Western blot 检测 CCL-18 蛋白的表达情况

依据有无息肉形成,将 CRS 分为 CRSsNP 和 CRSwNP,如图 2 所示。和正常对照组相比,CCL-18 蛋白表达水平在 CRS 显著上调,在 CRSwNP 上调更为显著,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

依据组织病理特点,将 CRS 分为水肿型,纤维炎症型,腺体型。图 3 所示:相比于正常对照组,CCL-18 蛋白在三种类型中的表达水平平均明显增加,以水肿型最为显著,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);纤维炎症型 CCL-18 的表达水平较腺体型中稍高一些,但差异不具有统计学意义($P > 0.05$)。

依据嗜酸粒细胞多少将 CRS 分为嗜酸粒细胞 CRS 和非嗜酸粒细胞 CRS^[16]。如图 4 所示:和正常对照组相比,CCL-18 蛋白表达水平在嗜酸粒细胞 CRS 和非嗜酸粒细胞 CRS 显著上调,而且在嗜酸粒细胞 CRS 中上调更为显著,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

CRS 鼻腔和鼻窦黏膜慢性持续性炎症病变,其发病机制可能是细菌、病毒及真菌感染、窦口鼻道复合体阻塞、黏膜纤毛功能障碍、变态反应、全身及其他因素单独作用或相互作用的结果。但其确切发病机制并不十分清楚。Bernstein^[17]等提出了“上皮破裂理论和多因素发病”学说:由于鼻腔外侧壁及筛前区空气动力学的改变,以及病毒、细菌的入侵,从而激发了宿主免疫反应,导致大量的炎性细胞浸润和炎性介质释放,并使鼻黏膜水肿,固有层压力增高而疝出,最终上皮之间连接破裂,持续存在的慢性炎症使破裂部位继续增殖并上皮化,逐渐形成息肉。

近年来,大量的文献表明嗜酸性粒细胞以及 Th2 类细胞因子与 CRS 的发生发展密切相关,探讨以嗜酸性粒细胞为代表的炎性细胞聚集和活化已经成为研究 CRS 发病机制的关键之

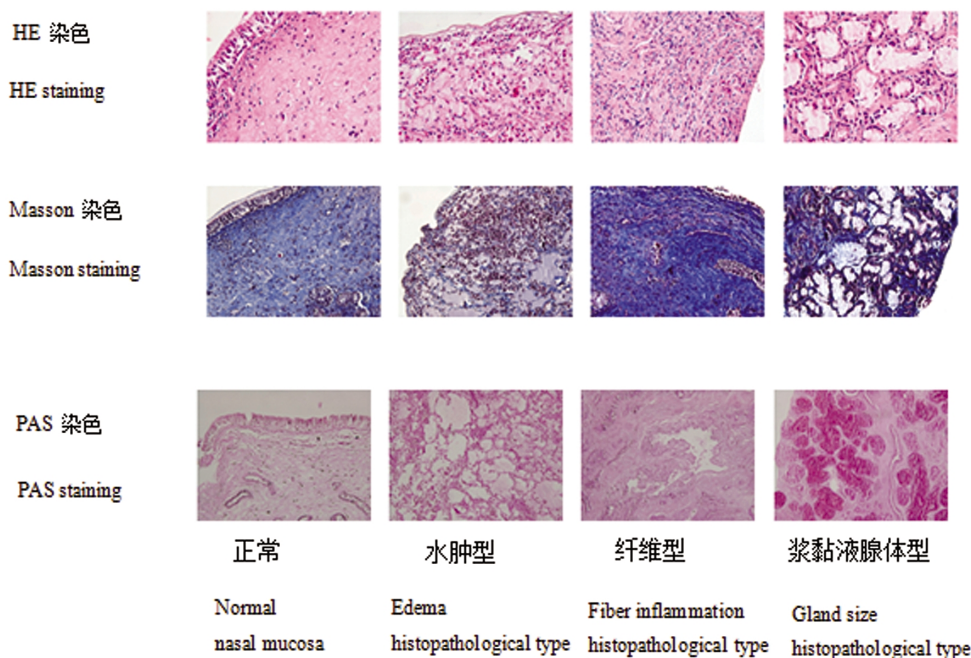


图1 石蜡切片 HE, Masson 和 PAS 染色

Fig.1 HE, Masson trichrome and PAS staining of the paraffin section

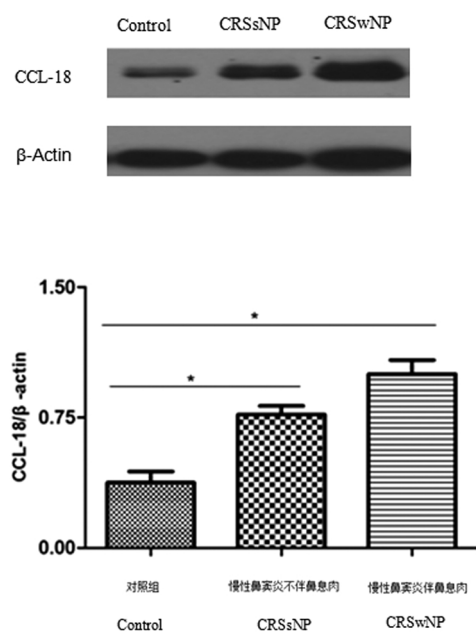


图2 CCL-18 在对照组、CRSsNP 和 CRSwNP 中的表达水平

Fig.2 The expression of CCL-18 protein level in the normal nasal mucosa,

CRSsNP and CRSwNP

注: 两两比较, * $P < 0.05$ 。Note: * $P < 0.05$, multiple comparisons among three groups.

一。Van Zele^[18]与 Cheng^[19]等通过研究发现, CRSwNP 存在 Th1 / Th2 平衡失调, 而以 Th2 为主, Th2 分泌的细胞因子 IL-4、IL-5 及 IL-13 等在 CRSwNP 形成过程中发挥了重要作用。张罗^[20]等研究证实 CRSwNP 组织中存在 IL-5 自分泌机制, IL-5 表达水平的提高导致组织中嗜酸性粒细胞浸润增多, 而活化嗜酸性粒细胞产生 IL-5, 使 IL-5 表达水平进一步上升, 形成正反馈和级

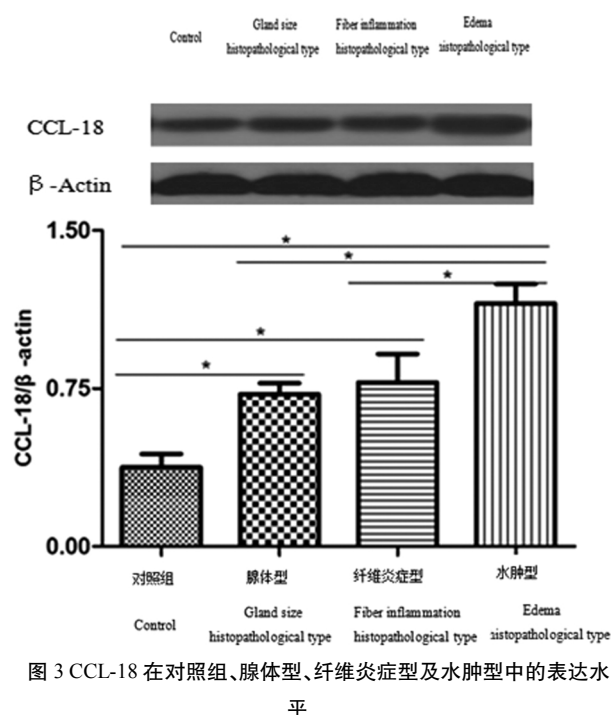


图3 CCL-18 在对照组、腺体型、纤维炎症型及水肿型中的表达水平

Fig.3 The expression of CCL-18 protein level in the normal nasal mucosa tissues, gland size, fiber inflammation and edema histopathological type of the chronic rhinosinusitis

注: 两两比较, * $P < 0.05$ 。Note: * $P < 0.05$, multiple comparisons among several groups.

联反应, 因此提出 IL-5 是影响嗜酸性粒细胞浸润和活化等生物学活性的关键因素之一, 拮抗 IL-5 的生物学效应成为探索鼻息肉药物治疗的方向。Maneechotesuwan^[21]等研究发现, 转录因子 GATA-3 是初始 T 细胞向 Th2 分化的关键因子, 其与

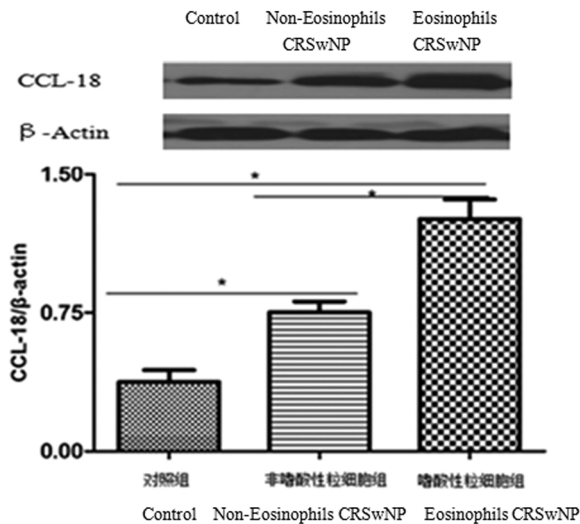


图4 CCL-18在对照组、非嗜酸性粒细胞 CRS 及嗜酸性粒细胞 CRS 中的表达水平

Fig.4 The expression of CCL-18 protein level in the normal nasal mucosa tissues, Eosinophils CRSwNP and Non-Eosinophils CRSwNP

注: 两两比较, * $P < 0.05$ 。

Note: * $P < 0.05$, multiple comparisons among three groups.

IL-5、IL-4、IL-13 的基因表达有着密切的联系,并提出了可以在基因水平通过抑制 GATA-3 而抑制 IL-5 的表达来治疗 CRSwNP 的策略。但是阻断 IL-5 等 Th2 细胞因子并不能完全抑制 CRSwNP 的病理过程,这提示 Th2 不是 CRSwNP 发病的唯一机制,其它因素也和 CRSwNP 的发生和发展有关系。

近年来研究表明趋化因子也参与 CRSwNP 的疾病进程,张剑^[22]、宋忠义^[23]等研究表明 RANTES(CCL-5)等在 CRSwNP 中高表达,并且与嗜酸粒细胞浸润呈显著正相关,提示 CRSwNP 组织中 RANTES 对嗜酸粒细胞的聚集活化起着重要作用。Yao^[24]等研究发现在嗜酸性 CRSwNP 中趋化因子 Eotaxin-1(CCL-11)、Eotaxin-2(CCL-24)和 Eotaxin-3(CCL-26)的蛋白表达要高于非嗜酸性 CRSwNP 患者的表达。这些趋化因子可通过与相应细胞表面的趋化因子受体结合后,引发复杂的胞内信号转导,从而发挥效应^[25]。靶向于趋化因子及受体可用于治疗临床上一些慢性炎症相关的疾病^[26,27]。

趋化因子 CCL-18 是由 69 个氨基酸构成的分子量约为 7.8 kDa 的蛋白,其别名又可称为 PARC、MIP-4、AMAC-1 及 DCCK-1。CCL-18 可以参与众多细胞的趋化,包括初始 T 细胞、记忆 T 细胞、Th2 细胞及成熟的 DC 细胞等。CCL-18 的产生主要由单核细胞、巨噬细胞、肥大细胞及 DC 细胞^[28-31]。Sarah^[11]等研究发现 CCL-18 在 CRSwNP 中的表达显著上调,其主要由 M2 型巨噬细胞分泌,促进嗜酸性粒细胞迁移和活化。由于欧美国家 CRSwNP 以嗜酸性粒细胞浸润为主,因此,CCL-18 在以欧美嗜酸性粒细胞为主的 CRSwNP 患者中发挥了重要作用。而国人 CRSwNP 是以中性粒细胞浸润为主,CCL-18 的作用如何尚不清楚。

本研究发现,CCL-18 在国人 CRSwNP 表达也是上调的,并且进一步将国人 CRSwNP 分为嗜酸性粒细胞和非酸性粒细胞 CRSwNP,发现 CCL-18 在嗜酸性粒细胞中表达更为显著,

这符合上述国外关于 CCL-18 的研究结果。此外,CCL-18 在水肿型 CRSwNP 中表达也是最多的,由于 CCL-18 水肿型 CRSwNP 中有较多的酸性粒细胞,因此本研究结果进一步支持 CCL-18 和 CRSwNP 中嗜酸性粒细胞的浸润有密切联系。另外,CCL-18 可以激活 SP1 及蛋白激酶 $C\alpha$,诱导肺成纤维细胞表达胶原蛋白;而在 CRSwNP 形成的过程中,成纤维细胞的激活和增殖扮演着十分重要的角色^[32-34]。这提示 CCL18 也可能参与了 CRS 的组织重塑的病理过程,但确切的机制有待于进一步研究。

此外,变应性鼻炎与 CRS 的发病密切相关,且变态反应的发生机制较为复杂。本研究中所有的病例均结合临床病史特点、皮肤点刺试验或过敏原筛查试验排除变应性鼻炎。虽然本研究入组病例病史及过敏原检查确认患者为非变应性鼻炎,但是病理组织检查仍发现有些息肉组织有明显嗜酸性粒细胞浸润,有些鼻息肉组织水肿程度很高,这都提示组织标本有变态反应参与的可能。我们分析其原因可能是变应原检测未覆盖到患者变应原从而出现假阴性或者患者仅存在鼻腔局部的变态反应,即局部变应性鼻炎所致。这也提示 CCL-18 表达与变态反应的关系较为密切。

总之,本研究发现 CCL-18 在国人 CRSwNP 和 CRSsNP 组织中均高表达,但 CRSwNP 组织中表达更为显著,证实 CCL-18 与 CRSwNP 的发病密切相关。通过对不同组织类型的 CRSwNP 分组发现 CCL-18 在水肿型组织中表达尤其明显,因此推测 CCL-18 与 CRSwNP 的发病主要是通过介导水肿反应而形成的。但 CCL-18 在 CRSwNP 和 CRSsNP 组织发病中的具体作用机制及其潜在的靶向治疗价值有待深入研究。

参考文献(References)

- [1] Pearlman AN, Chandra RK, Conley DB, et al. Epidemiology of nasal polyps[M]. Nasal Polyposis: Springer Berlin Heidelberg, 2010: 9-15
- [2] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组.慢性鼻-鼻窦炎诊断和治疗指南(2012年,昆明)[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2013,48(2): 92-94
- [3] Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery Editorial Board, Chinese Medical Association of Otolaryngology Head and Neck Surgery Branch of Rhinology group, chronic nasal-Sinusitis diagnosis and treatment guidelines (2012, Kunming) [J].Chin J Otorhinolaryngolo Head Neck Surg, 2013, 48(2): 92-94
- [4] Shin S H, Ye M K, Kim J K, et al. Histological characteristics of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Recent 10-year experience of a single center in Daegu, Korea [J]. American journal of rhinology & allergy, 2014, 28(2): 95-98
- [5] Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists[J]. Rhinology, 2012, 50(1): 1-12
- [6] Van Crombruggen K, Zhang N, Gevaert P, et al. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis: inflammation [J]. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2011, 128(4): 728-732
- [7] Patadia M, Dixon J, Conley D, et al. Evaluation of the presence of B-cell attractant chemokines in chronic rhinosinusitis [J]. American journal of rhinology & allergy, 2010, 24(1): 11-16
- [8] 赵安滨,杨永国,徐海燕,等.血管内皮生长因子和 CD34 在鼻息肉中的表达及临床意义 [J].中国耳鼻咽喉头颈外科,2013,20(11):

- 597-599
- Yang An-bin, Yang Yong-guo, Xu Hai-yan, et al. Significance of vascular endothelial growth factor and CD34 expression in nasal polyps [J]. Chinese Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 2013, 20(11): 597-599
- [8] 高海燕, 李玲香, 彭诗东. 鼻息肉组织肿瘤坏死因子- α 的表达及意义[J]. 内蒙古医学杂志, 2008, 40(5): 546-547
- Gao Hai-yan, Li Ling-xiang, Peng Shi-dong, Expression of The TNF- α In nasa lpolyps [J]. Inner Mongolia Medical Journal, 2008, 40 (5): 546-547
- [9] 田从哲, 高永平, 杜锦朵, 等. 粒细胞巨噬细胞集落刺激因子和白细胞介素 5 在鼻息肉中表达 [J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2008, 15 (10): 581-583
- Tian Cong-zhe, Gao Yong-ping, Du Jin-duo, et al. Expression of GM-CSF and IL-5 in nasal polyps [J]. Chinese Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 2008, 15(10): 581-583
- [10] Krysko O, Holtappels G, Zhang N, et al. Alternatively activated macrophages and impaired phagocytosis of *S. aureus* in chronic rhinosinusitis[J]. Allergy, 2011, 66(3): 396-403
- [11] Peterson S, Poposki JA, Nagarkar DR, et al. Increased expression of CC chemokine ligand 18 in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2012, 129(1): 119-127
- [12] Griffith J W, Sokol C L, Luster A D. Chemokines and Chemokine Receptors: Positioning Cells for Host Defense and Immunity [J]. Annual review of immunology, 2014, 32: 659-702
- [13] Lazenec G, Richmond A. Chemokines and chemokine receptors: new insights into cancer-related inflammation[J]. Trends in molecular medicine, 2010, 16(3): 133-144
- [14] 孔维佳, 周梁, 许庚, 等. 耳鼻咽喉头颈外科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2011: 284-287
- Kong Wei-jia, Zhou Liang, Xu Geng, et al. Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery [M]. Beijing:people's medical publishing house, 2011: 284-287
- [15] Couto LG, Fernandes AM, Brandão DF, et al. Histological aspects of rhinosinusal polyps [J]. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia, 2008, 74(2): 207-212
- [16] Cao PP, Li HB, Wang BF, et al. Distinct immunopathologic characteristics of various types of chronic rhinosinusitis in adult Chinese [J]. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2009, 124 (3): 478-484
- [17] Bernstein JM, Gorfien J, Noble B. Role of allergy in nasal polyposis: a review [J]. Otolaryngology--Head and Neck Surgery, 1995, 113(6): 724-732
- [18] Van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, et al. Local immunoglobulin production in nasal polyposis is modulated by superantigens [J]. Clinical & Experimental Allergy, 2007, 37(12): 1840-1847
- [19] Cheng W, Zheng C, Tian J, et al. T Helper Cell Population and Eosinophilia in Nasal Polyps [J]. J Investig Allergol Clin Immunol, 2007, 17(5): 297-301
- [20] 张罗, 韩德民, 周兵, 等. 鼻息肉中嗜酸性粒细胞浸润和活化与白细胞介素 5 表达[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2005, 12(3): 171-174
- Zhang Luo, Han De-min, Zhou Bing, et al. The correlation between infiltration and activation of eosinophils and IL-5 expression in nasal polyps [J]. Chinese Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 2005, 12(3): 171-174
- [21] Maneechotesuwan K, Yao X, Ito K, et al. Suppression of GATA-3 nuclear import and phosphorylation: a novel mechanism of corticosteroid action in allergic disease [J]. PLoS medicine, 2009, 6 (5): e1000076
- [22] 张剑, 罗庆, 张志远, 等. 白介素-4 和白介素-6 及 RANTES 在鼻息肉中的表达及其意义 [J]. 中国耳鼻咽喉科杂志, 2008, 8(3): 148-150
- Zhang Jian, Luo Qing, Zhang Zhi-yuan, et al. Expression of interleukin-4 and interleukin-6 and RANTES in nasal polyps and their significance[J]. Chin J Ophthalmol and Otorhinolaryngol, 2008, 8(3): 148-150
- [23] 宋忠义, 张玲, 王烨, 等. 鼻息肉组织中 IL-5 和 RANTES 的表达[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2008, 14(6): 412-415
- Song Zhong-yi, Zhang Ling, Wang Ye, et al. Expression of interleukin-5 and RANTES in nasal polyps [J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology-Skull Base Surgery, 2008, 14(6): 412-415
- [24] Yao T, Kojima Y, Koyanagi A, et al. Eotaxin -1, -2, and -3 immunoreactivity and protein concentration in the nasal polypof eosinophilic chronic rhinosinusitis patients [J]. Laryngoscope, 2009, 119(6): 1053-1059
- [25] Borroni EM, Mantovani A, Locati M, et al. Chemokine receptors intracellular trafficking [J]. Pharmacology & therapeutics, 2010, 127 (1): 1-8
- [26] Das AM, Brodmerkel CM. Chemokines and chemokine receptors: Large and small therapeutic strategies for inflammatory diseases[J]. Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies, 2006, 3(3): 381-388
- [27] Koelink PJ, Overbeek SA, Braber S, et al. Targeting chemokine receptors in chronic inflammatory diseases: an extensive review[J]. Pharmacology & therapeutics, 2012, 133(1): 1-18
- [28] Schutysen E, Richmond A, Van Damme J. Involvement of CC chemokine ligand 18 (CCL18) in normal and pathological processes [J]. Journal of leukocyte biology, 2005, 78(1): 14-26
- [29] Tscopoulos A, Chang Y, Ait Yahia S, et al. Role of CCL18 in asthma and lung immunity[J]. Clinical & Experimental Allergy, 2013, 43(7): 716-722
- [30] Kato A, Chustz RT, Ogasawara T, et al. Dexamethasone and FK506 inhibit expression of distinct subsets of chemokines in human mast cells[J]. The Journal of Immunology, 2009, 182(11): 7233-7243
- [31] Gordon S, Martinez FO. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions[J]. Immunity, 2010, 32(5): 593-604
- [32] Atamas SP, Luzina IG, Choi J, et al. Pulmonary and activation-regulated chemokine stimulates collagen production in lung fibroblasts [J]. American journal of respiratory cell and molecular biology, 2003, 29(6): 743-749
- [33] Luzina IG, Tsybalyuk N, Choi J, et al. CCL18 stimulated upregulation of collagen production in lung fibroblasts requires Sp1 signaling and basal Smad3 activity [J]. Journal of cellular physiology, 2006, 206(1): 221-228
- [34] DeMarcantonio M A, Han J K. Nasal polyps: pathogenesis and treatment implications [J]. Otolaryngologic clinics of North America, 2011, 44(3): 685-695