

综述

慢性鼻-鼻窦炎发病机制研究进展

朱子鑫¹, 江黎珠^{2*}

(1重庆医科大学, 重庆 400016; 2重庆医科大学附属第一医院耳鼻咽喉科, 重庆 400016)

摘要: 慢性鼻-鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)是耳鼻喉科常见疾病, 其核心症状表现为流脓鼻涕、鼻塞、嗅觉减退并伴有压迫性头痛和头晕, 这些症状严重影响了患者的日常生活和工作, 加重了家庭和社会的经济负担。尽管CRS的发病机制尚未完全明确, 但已有的研究表明, 白细胞介素、表观遗传学和微生物群在CRS病理进展中起到一定作用。本文回顾了近年来白细胞介素、表观遗传学和微生物群在CRS发病过程中的相关研究进展, 并提出了三者的相关性可能是CRS发病机制的未来研究方向。

关键词: 发病机制; 慢性鼻-鼻窦炎; 微生物群; 金黄色葡萄球菌

Research progress of pathogenesis in chronic rhinosinusitis

ZHU Zixin¹, JIANG Lizhu^{2*}

(1Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2Department of Otolaryngology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Chronic rhinosinusitis (CRS) is a prevalent condition in otolaryngology, characterized by purulent nasal discharge, nasal obstruction, diminished sense of smell, and accompanying pressure headaches and dizziness. These symptoms significantly impair patients' daily lives and work, and exacerbate the economic burden on families and society. Although the pathogenesis of CRS remains unclear, existing research suggests that interleukin, epigenetics, and microbiota may play a role in its pathological progression. This paper reviews the research progress on interleukins, epigenetics, and microbiota in the pathogenesis of CRS, and proposes that the correlation between the three may be a future research direction for the pathogenesis of CRS.

Key Words: pathogenesis; chronic rhinosinusitis; microbiota; *Staphylococcus aureus*

慢性鼻-鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)是临床一种慢性炎症性疾病, 在鼻腔和鼻窦常表现为Ⅱ型炎症, 患者会出现流脓鼻涕、鼻塞、嗅觉减退、头痛和头晕等症状。研究表明, CRS患者的三叉神经功能下降, 会导致其出现主观感觉上的鼻塞^[1]。CRS在临床上通常通过是否伴有鼻息肉(nasal polyps, NP)将其分为CRS伴鼻息肉(CRS with nasal polyps, CRSwNP)与CRS不伴鼻息肉

(CRS without nasal polyps, CRSsNP)两种简易分型^[2]。此外, 根据病理切片结果中嗜酸粒细胞(eosinophil, Eos)占比多少, 临床又可将CRS分为非Eos慢性鼻-鼻窦炎和Eos慢性鼻-鼻窦炎(eosinophilic chronic rhinosinusitis, ECRS)两类, 外周血Eos%与组织Eos%呈正相关, 在ECRS病例中显著升高, 可作为术前CRS分型的参考指标, 其中ECRS的鼻窦病变范围及程度较重, 更易罹患全

收稿日期: 2024-03-10

第一作者: E-mail: 1501476211@qq.com

*通信作者: E-mail: 909243464@qq.com

组鼻窦炎,且筛窦病变程度最重,后组筛窦及上颌窦最易受累^[3]。流行病学研究显示,人群中CRS疾病发生率超过5%,其危害程度不亚于心绞痛、慢性阻塞性肺疾病、消化性溃疡、哮喘、慢性支气管炎等,CRS不仅对患者本身造成痛苦,还给家庭和社会带来沉重的经济负担^[4],因此,深入探索CRS的发病机制至关重要。本文将从多个方面对此进行阐述,特别关注微生物群尤其是金黄色葡萄球菌在CRS发病过程中的作用。通过更深入地理解CRS的发病机制,有望为预防和治疗该疾病提供更有效的方法。

1 CRS中白细胞介素的作用

白细胞介素(interleukin, IL)是由多种细胞产生的多种细胞因子的总称,介导机体多种炎症的产生。近年来,许多研究表明,IL在CRS的发病机制中起到重要作用,且随着研究的进展,越来越多的IL成为CRS致病因素和研究方向的新靶点。

1.1 IL-4

IL-4由辅助型T细胞2(T helper 2 cell, Th2)分泌,是II型炎症反应的关键驱动因素^[5]。Chen等^[6]发现,在嗜酸性CRSwNP患者的鼻息肉中,IL-4可以通过IL-4/STAT6/IRF4信号通路促进人类鼻上皮细胞(human nasal epithelial cells, HNEC)的上皮-间充质转化过程,进而使CRSwNP的鼻腔组织发生重塑,而抑制STAT6可以下调IRF4的表达并阻滞该过程。由此可见,IL-4可通过IL-4/STAT6/IRF4信号通路促进CRSwNP的进展,对此通路进行干扰可能成为治疗CRSwNP的新方向。

1.2 IL-19

IL-19是Th2免疫反应中一个关键性的调节因子,主要依赖粒-巨噬细胞集落刺激因子作用于激活的单核细胞,可诱导Th2细胞因子表达,与多种疾病的发生存在密切关联。IL-19可以通过ERK/NF- κ B途径促进HNEC中Eos趋化因子RANTES的表达,从而增强嗜酸性CRSwNP患者鼻息肉组织块中的Eos浸润^[7]。苏飞等^[8]研究表明,IL-19在ECRS中呈现高表达,可导致患者鼻黏膜黏液过度分泌与组织重塑。IL-19通过介导STAT3/STAT6信号通路的正反馈调节功能,促使Th2反应激活增强,从而增加黏蛋白MUC5AC的表达与Eos浸润程度,参与

疾病的演变过程,最终加重ECRS病情。综上所述,IL-19可通过多种方式促进Eos在鼻腔组织中的聚集,并通过STAT3/STAT6信号通路,增加黏蛋白MUC5AC的表达,这些病理作用会造成鼻黏膜黏液的过度分泌与组织重塑,进而增加CRS临床表现的严重程度。

1.3 IL-33

IL-33又名IL-1F11,是由Th2细胞、肥大细胞和先天性淋巴细胞等细胞产生的一种细胞因子。研究发现,IL-33在CRSwNP患者鼻息肉中的水平与血液Eos细胞水平呈正比,并和总体疾病严重程度正相关,且IL-33的表达与术后骨炎呈显著正比,这一研究揭示了IL-33在CRS疾病进展及手术预后中的潜在作用,并指出IL-33可以作为评判CRS预后的生物标志物^[9]。

2 表观遗传学在CRS中的作用

表观遗传学研究的机制包括DNA甲基化、组蛋白修饰、非编码RNA等,这些机制可以在不改变潜在DNA核苷酸碱基结构的情况下改变其基因活性^[10]。大部分对CRS中表观遗传学作用的研究聚焦于DNA甲基化和非编码RNA中的微小RNA,这些研究可以帮助分类鼻息肉,并为治疗CRS提供新思路。

2.1 DNA甲基化

DNA甲基化在人体的许多生物过程中扮演着重要作用,异常的DNA甲基化可以参与许多疾病的发生,特别是与癌症进展过程相关的。CRS中异常的DNA甲基化在鼻息肉形成中起到重要作用,TET1、TET2、TET3和5hmC的高表达可能降低鼻息肉的风险。当CRS的DNA甲基化程度高、DNA去甲基化程度低时,疾病可能发展为CRSwNP;当DNA甲基化程度低、DNA去甲基化程度高时,疾病可能发展为CRSsNP^[11]。Brar等^[12]通过研究CRS患者的筛窦样本和没有CRS的对照组的下鼻甲黏膜组织样本,在对照组与CRS、CRSwNP和CRSsNP之间发现了不同的甲基化模式。并指出与环境相关的表观遗传变化似乎会影响上皮完整性、细胞增殖、稳态、血管通透性,以及其他尚未明确的通路和基因。Li等^[13]将CRSwNP患者、CRSsNP患者与健康人群的对照组进行对比发现,CRSwNP患者

鼻息肉中IL-8近端启动子中CpG位点1、2和3的DNA甲基化水平显著降低,表明IL-8近端启动子中特定CpG位点的DNA甲基化程度的降低可能在CRSwNP的发病机制中发挥作用。

2.2 MicroRNA

微小RNA(microRNA, miRNA)是一组具有高度保守序列的内源性非编码RNA,其通过与靶信使RNA的3'-非翻译区碱基序列特异性结合,在调节基因表达中发挥作用。人类约三分之一的蛋白质编码基因受miRNA调控,miRNA表达水平的高低可用作疾病严重程度和预后的指标^[14]。魏永佳等^[15]的研究显示,CRSSNP患者与CRSwNP患者的鼻黏膜组织中的miRNA-34a、miRNA-125b存在表达差异,在CRSwNP患者病灶组织中表达水平更高。他们还发现,通过调节Th1/Th2细胞平衡、促进调节性T细胞增殖,对抑制T细胞因子的分泌和miRNA-34a、miRNA-125b的表达具有积极效果,以此作为研究方向可为鼻息肉的治疗提供新的思路。Gata等^[16]研究指出,与正常鼻黏膜相比,miR-125b在鼻息肉中显著过表达,miR-125b的表达水平与血液嗜酸性粒细胞增多症和鼻内镜评分呈正相关。同时,他们还发现,鼻息肉中的miR-203a-3p表达降低,且在有环境过敏史的CRSwNP患者中显著降低。可以推测,miR-125b和miR-203a-3p都是CRSwNP的潜在生物标志物,miR-125b与临床表现相关,而miR-203a-3p可能有助于识别与CRSwNP相关的过敏反应。

3 鼻腔菌群

鼻腔共生菌是人体正常菌群中一个不可或缺的构成部分,其不同细菌所占比例的变化失调与CRS的发生进展息息相关^[17]。徐雪锋等^[18]研究显示,CRS患儿血清免疫球蛋白E阳性率为75.41%、细菌培养阳性率为70.49%,显著高于健康儿童。Cleland等^[19]通过回顾性研究分析513名CRS患者的鼻腔细菌培养结果,发现金黄色葡萄球菌是最常见的菌种(35%),其次是铜绿假单胞菌(9%),在接受手术后的患者中,金黄色葡萄球菌的分离率也会大概率升高。人鼻腔内共生菌群丰富,除以上致病菌外,奈瑟菌、微球菌、芽孢杆菌、莫拉菌、丙酸杆菌等均可引起感染。这些细菌根据革兰染

色结果可以分为革兰阳性菌和革兰阴性菌两大类。

3.1 革兰阳性菌

众多研究表明,革兰阳性菌是鼻腔菌群中最主要的定植菌群,CRS患者鼻腔中的革兰阳性菌主要包括葡萄球菌、丙酸杆菌和棒状杆菌等,它们可以分泌外毒素来损伤鼻腔黏膜上皮,或组成生物膜来影响鼻腔正常生理功能。而其中对CRS影响最大、作用程度最深的当数金黄色葡萄球菌,其高度定植的患者手术后恢复情况会明显低于非高度定植人群^[20]。Ou等^[21]的研究还发现,在CRS患者鼻腔黏膜寄生的金黄色葡萄球菌可以通过躲避宿主的免疫检测来造成反复感染,使治愈难度上升。因此,对革兰阳性菌的致病机制主要从金黄色葡萄球菌的作用角度来进行阐述。

3.1.1 金黄色葡萄球菌肠毒素B的作用

金黄色葡萄球菌肠毒素B(*Staphylococcus aureus* enterotoxin B, SEB)可以通过作为超抗原来刺激机体产生炎症因子,并破坏黏膜完整性来推进CRS的进展。Martens等^[22]研究表明,SEB可以通过激活Toll样受体2来降低闭塞素和ZO-1蛋白的表达,从而破坏鼻上皮细胞的完整性。同时,SEB可以刺激上皮细胞产生炎症因子IL-5、IL-6和IL-8并提高粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子的水平来促进炎症发生^[22,23]。研究表明,SEB作用于鼻息肉细胞可以引起IL-10的产生受损,IL-10的下降会使SEB诱导产生的IL-13和干扰素- γ 显著增多,并使外周嗜酸性粒细胞增多,从而对ECRS的病情进展起促进作用^[24]。有研究表明,SEB可能通过增加CRSwNP患者病理组织中活性氧的含量来诱导产生内质网应激,诱导鼻息肉的发生^[25]。因此,SEB对CRS的炎症发生、黏膜完整性破坏、嗜酸性粒细胞增多和鼻息肉的发生起到重要作用,并影响病情进展。

3.1.2 金黄色葡萄球菌 α -毒素的作用

金黄色葡萄球菌 α -毒素是金黄色葡萄球菌分泌的一种非抗原性外毒素。Okano等^[26]的研究表明, α -毒素可以刺激鼻息肉细胞产生大量IL-5、IL-13、IL-10、IL-17A和干扰素- γ ,并且 α -毒素诱导的干扰素- γ 、IL-17A和IL-10的产生与鼻息肉嗜酸性粒细胞浸润程度呈显著负相关,金黄色葡萄球菌 α -毒素诱导鼻息肉细胞产生的细胞因子分泌异常特别是

IL-10的合成减少,可能对CRSwNP的发生发展有重要影响。

3.1.3 葡萄球菌蛋白A的作用

葡萄球菌蛋白A(*Staphylococcal protein A*, SpA)是金黄色葡萄球菌细胞壁上的一种表面蛋白,它可以与宿主免疫球蛋白结合,逃离宿主的免疫检测^[27,28]。在CRS中,SpA可以显著增加HNEC中*IFNGR1* mRNA的翻译,诱导细胞毒作用,并通过激活IFNGR1-JAK-2通路诱导IL-6和IL-8的释放,从而加强HNEC的炎症效应^[29]。综上,SpA可帮助金黄色葡萄球菌进行免疫逃逸,并诱导细胞毒作用的发生,强化人类鼻上皮细胞的炎症效应,从而导致CRS病情的持续进展。

3.1.4 金黄色葡萄球菌生物膜的作用

生物膜是由多种细菌堆叠成的三维多层菌落,是CRS的潜在诱因之一^[30],具有很强的抗药和免疫抵抗能力,聚集成为生物膜的细菌越多,就越难以被吞噬^[31]。CRS伴有生物膜存在的患者往往病情更重,更难治愈,经鼻内窥镜术后有更明显的术后不良症状,且黏膜炎症和感染的存在时间更长,预后明显下降,生活质量得到改善后也会逐渐恶化^[32,33]。金黄色葡萄球菌是鼻腔生物膜中的常见组成菌种,有研究证实,它是最容易形成生物膜的细菌^[34,35],这使得金黄色葡萄球菌存活能力变强,从而持续大量分泌外毒素。因此,生物膜可以帮助金黄色葡萄球菌在CRS患者鼻腔中更好地生存,使外毒素分泌增加,并降低鼻内窥镜术后患者的预后情况。

3.2 革兰阴性菌

革兰阴性菌经常可以从CRS患者鼻腔组织中分离出来^[36],与革兰阳性菌一样会加重CRS的病情,并对治疗和预后产生不良影响^[37]。其中,铜绿假单胞菌分离率达9%,是CRS革兰阴性致病菌的代表菌种。绿脓杆菌素是铜绿假单胞菌分泌的致病因子之一,可以在有氧环境下形成对宿主细胞有害的活性氧和活性氮,破坏病理部位的细胞组织结构^[38,39]。Nomura等^[40]还发现,铜绿假单胞菌分泌的弹性蛋白酶可以暂时破坏HNEC的紧密连接,并短暂降低PAR-2的表达,在CRS期间持续作用,反复破坏上皮屏障。除以上致病因素外,铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌一样,也可以通过参与

生物膜的组成来逃避免疫监控。铜绿假单胞菌的铁摄取系统可以增加其生物膜的形成几率,调控毒力因子的释放^[41],并且其所在的生物膜高度耐受抗生素,导致宿主很难对其进行清除,使得该致病因素可以长期存在,对鼻腔黏膜上皮进行破坏,促进CRS病情的进展^[42,43]。由此可见,革兰阴性菌会加重CRS的病情,影响治疗及预后,其代表菌种铜绿假单胞菌的致病因素对宿主细胞和鼻腔黏膜上皮有破坏作用,对CRS的病情进展研究有重要意义。

4 小结

本文详细介绍了白细胞介素、表观遗传学以及鼻腔微生物群在CRS发生机制中的作用和研究进展。多种白细胞介素(IL-4、IL-19、IL-33)的表达高低和鼻黏膜组织异常的DNA甲基化程度、microRNA的表达差异都会对CRS的发生发展产生影响。此外,鼻腔菌群比例失调与CRS的发生发展息息相关,特别是金黄色葡萄球菌的比例增大致使其外毒素、表面抗原增多以及生物膜的形成,最终影响CRS的进展。但是,目前鼻腔微生物群同白细胞介素和表观遗传学的相互作用并未得到研究证明。后续研究应进一步探讨三者的相关性,以更好地了解CRS的进展过程,为患者提供更精准、更个性化的治疗方案。

参考文献

- [1] Migneault-Bouchard C, Lagueux K, Hsieh JW, et al. Trigeminal cold receptors and airflow perception are altered in chronic rhinosinusitis. *Rhinology*, 2024, 62(1): 63-70
- [2] 刘妮, 高英, 王丽, 等. 慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者血清OPN、BAFF、25-(OH)D3的变化及对息肉组织分型的鉴别价值探讨. *现代生物医学进展*, 2022, 22(19): 3790-3795
- [3] 杨春, 李佳倪, 孙立薇, 等. 嗜酸性粒细胞型慢性鼻-鼻窦炎的分期及临床特征研究. *国际耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2020, 44(2): 69-74
- [4] Hoggard M, Wagner Mackenzie B, Jain R, et al. Chronic rhinosinusitis and the evolving understanding of microbial ecology in chronic inflammatory mucosal disease. *Clin Microbiol Rev*, 2017, 30(1): 321-348
- [5] Le Floc'h A, Allinne J, Nagashima K, et al. Dual blockade of IL-4 and IL-13 with dupilumab, an IL-4R α antibody,

- is required to broadly inhibit type 2 inflammation. *Allergy*, 2020, 75(5): 1188-1204
- [6] Chen J, Chen S, Gong G, et al. Inhibition of IL-4/STAT6/IRF4 signaling reduces the epithelial-mesenchymal transition in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int Immunopharmacol*, 2023, 121: 110554
- [7] Huang Z, Li X, Li Y, et al. Interleukin-19 enhances eosinophil infiltration through upregulation of epithelium-derived RANTES expression via the ERK/NF- κ B signaling pathway in patients with eosinophilic CRSwNP. *Inflamm Res*, 2024, 73(4): 499-513
- [8] 苏飞, 汪银凤, 潘春晨. IL-19在慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉患者组织中的表达及其临床意义. 安徽医科大学学报, 2020, 55(9): 1416-1420
- [9] Porfire (Irimia) IM, Berindan-Neagoe I, Budisan L, et al. Tissue interleukin-33: a novel potential regulator of innate immunity and biomarker of disease severity in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Clin Med*, 2023, 12(24): 7537
- [10] 卢瑞慧, 朱靓雯, 薛晴. 表观遗传学在子宫内膜异位症中的研究进展. 中国医学科学院学报, 2023, 45(1): 124-128
- [11] Yao C, Xu Y. The expression and significance of TET gene and 5hmC in chronic rhinosinusitis. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, 2021, 37(1): 52-56
- [12] Brar T, Baheti S, Marino MJ, et al. Genome-wide epigenetic study of chronic rhinosinusitis tissues reveals dysregulated inflammatory, immunologic and remodeling pathways. *Am J Rhinol Allergy*, 2023, 37(6): 692-704
- [13] Li J, Jiao J, Wang M, et al. Hypomethylation of the IL8 promoter in nasal epithelial cells of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 144(4): 993-1003.e12
- [14] O'Connell RM, Rao DS, Chaudhuri AA, et al. Physiological and pathological roles for microRNAs in the immune system. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(2): 111-122
- [15] 魏永佳, 李改平. 慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉的微小RNA表达及T淋巴细胞亚群分布情况研究. 中国医刊, 2022, 57(2): 156-159
- [16] Gata A, Neagoe IB, Leucuta DC, et al. MicroRNAs: potential biomarkers of disease severity in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Medicina*, 2023, 59(3): 550
- [17] 韩书婧, 鲁洁, 初平, 等. 慢性鼻-鼻窦炎的微生态Meta分析. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2019, 33(5): 132-138
- [18] 徐雪锋, 刘慧, 姚磊. 儿童慢性鼻-鼻窦炎的鼻腔分泌物细菌分布及药敏分析. 医学临床研究, 2021: 1194-1197
- [19] Cleland EJ, Bassiouni A, Wormald PJ. The bacteriology of chronic rhinosinusitis and the pre-eminence of *Staphylococcus aureus* in revision patients. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2013, 3(8): 642-646
- [20] Jervis Bardy J, Psaltis AJ. Next generation sequencing and the microbiome of chronic rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2016, 125(8): 613-621
- [21] Ou J, Bassiouni A, Drilling A, et al. The persistence of intracellular *Staphylococcus aureus* in the sinuses: a longitudinal study. *Rhinology*, 2017, 55(4): 305-311
- [22] Martens K, Seys SF, Alpizar YA, et al. *Staphylococcus aureus* enterotoxin B disrupts nasal epithelial barrier integrity. *Clin Exp Allergy*, 2021, 51(1): 87-98
- [23] Yu RL, Dong Z. Proinflammatory impact of *staphylococcus aureus* enterotoxin B on human nasal epithelial cells and inhibition by dexamethasone. *Am J Rhinol Allergy*, 2009, 23(1): 15-20
- [24] Haruna T, Kariya S, Fujiwara T, et al. Association between impaired IL-10 production following exposure to *Staphylococcus aureus* enterotoxin B and disease severity in eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Allergol Int*, 2018, 67(3): 392-398
- [25] Kim YM, Jin J, Choi JA, et al. *Staphylococcus aureus* enterotoxin B-induced endoplasmic reticulum stress response is associated with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Clin Biochem*, 2014, 47(1-2): 96-103
- [26] Okano M, Fujiwara T, Kariya S, et al. Cellular responses to *Staphylococcus aureus* alpha-toxin in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergol Int*, 2014, 63(4): 563-573
- [27] Falugi F, Kim HK, Missiakas DM, et al. Role of protein A in the evasion of host adaptive immune responses by *Staphylococcus aureus*. *mBio*, 2013, 4(5): e00575-13
- [28] Okano M, Fujiwara T, Kariya S, et al. Staphylococcal protein A-formulated immune complexes suppress enterotoxin-induced cellular responses in nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(2): 343-350.e8
- [29] Hu H, Liu S, Hon K, et al. Staphylococcal protein A modulates inflammation by inducing interferon signaling in human nasal epithelial cells. *Inflamm Res*, 2023, 72(2): 251-262
- [30] Sun Y, Zhou B, Wang CS, et al. Clinical and histopathologic features of biofilm-associated chronic rhinosinusitis with nasal polyps in Chinese patients. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(6): 1104-1109
- [31] Alhede M, Lorenz M, Fritz BG, et al. Bacterial aggregate size determines phagocytosis efficiency of polymorphonuclear leukocytes. *Med Microbiol Immunol*, 2020, 209(6): 669-680
- [32] Zhang Z, Adappa ND, Chiu AG, et al. Biofilm-forming bacteria and quality of life improvement after sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2015, 5(7): 643-649
- [33] Singhal D, Foreman A, Jervis-Bardy J, et al. *Staphylococcus aureus* biofilms. *Laryngoscope*, 2011, 121(7): 1188-1194

1578-1583

- [34] Cirkovic I, Pavlovic B, Bozic DD, et al. Antibiofilm effects of topical corticosteroids and intranasal saline in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps depend on bacterial species and their biofilm-forming capacity. [Eur Arch Otorhinolaryngol](#), 2017, 274(4): 1897-1903
- [35] Foreman A, Psaltis AJ, Tan LW, et al. Characterization of bacterial and fungal biofilms in chronic rhinosinusitis. [Am J Rhinol Allergy](#), 2009, 23(6): 556-561
- [36] Brook I. Microbiology of sinusitis. [Proc Am Thoracic Soc](#), 2011, 8(1): 90-100
- [37] Brook I. Microbiology of chronic rhinosinusitis. [Eur J Clin Microbiol Infect Dis](#), 2016, 35(7): 1059-1068
- [38] Papa R, Imperlini E, Trecca M, et al. Virulence of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: relationships between normoxia and anoxia lifestyle. [Antibiotics](#), 2023, 13(1): 1
- [39] Hao Y, Kuang Z, Xu Y, et al. Pyocyanin-induced mucin production is associated with redox modification of FOXA2. [Respir Res](#), 2013, 14(1): 82
- [40] Nomura K, Obata K, Keira T, et al. *Pseudomonas aeruginosa* elastase causes transient disruption of tight junctions and downregulation of PAR-2 in human nasal epithelial cells. [Respir Res](#), 2014, 15(1): 21
- [41] 于珊, 马旅雁. 铜绿假单胞菌铁摄取与生物被膜形成研究进展. [生物工程学报](#), 2017, 33(9): 1489-1512
- [42] Zemke AC, D'Amico EJ, Snell EC, et al. Dispersal of epithelium-associated *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. [mSphere](#), 2020, 5(4): e00630-20
- [43] Hall-Stoodley L, McCoy KS. Biofilm aggregates and the host airway-microbial interface. [Front Cell Infect Microbiol](#), 2022, 12: 969326