

慢性鼻窦炎动物模型应用现状及评价指标

邹庆云,王天宇,梁才全,杨子轩,周梦夏,蔡博宇,杜昱聪,刘环海

(第二军医大学长征医院耳鼻咽喉头颈外科,上海 200003)

摘要: 慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)是上呼吸道常见的慢性炎症性疾病,已经成为严重影响公众健康的慢性疾病之一,根据目前国内外指南的治疗方法难以根治,主要原因是该疾病病因复杂呈异质性、发病机制尚不完全清楚,而基础研究缺乏成熟稳定的动物模型是重要原因。目前建立的 CRS 动物模型还存在各种争议,未形成成熟稳定公认的动物模型。本文就近十年来国内外建立 CRS 动物模型的现状进行简要综述,分析各种动物模型的优缺点,以期对未来研究 CRS 选择正确的模型起指导作用。

关键词:慢性鼻窦炎;动物模型;评价指标

中图分类号:R765.4⁺1

Application status and evaluating indexes of animal models of chronic sinusitis

ZOU Qing-yun, WANG Tian-yu, LIANG Cai-quan, YANG Zi-xuan, ZHOU Meng-xia, CAI Bo-yu, DU Yu-cong, LIU Huan-hai
(Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China)

Abstract: Chronic rhinosinusitis (CRS) is a common chronic inflammatory disease of the upper respiratory tract, which has become one of the chronic diseases seriously affecting public health. According to the current domestic and international guidelines, it is difficult to cure it. The main reason is that the etiology of CRS is complex and heterogeneous, and the pathogenesis is not completely clear. The lack of mature and stable animal models in basic research is an important reason. At present, the established animal model of CRS is still controversial, and has not formed a mature and stable animal model. In this paper, the current situation of establishing animal models of CRS at home and abroad in the recent ten years is briefly reviewed, and the advantages and disadvantages of various animal models are analyzed in order to guide the selection of correct CRS models in future studies.

Keywords: Chronic rhinosinusitis; Animal model; Evaluating indicator

慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)是鼻窦黏膜炎症性疾病,病程超过 12 周,是耳鼻咽喉科常见疾病之一。虽然 CRS 致残致死率极低,但是已经成为最影响我国公民身体健康及生活质量的疾病之一^[1]。

国际上广泛采用的大体分型模式将 CRS 分为不伴有鼻息肉 CRS(chronic rhinosinusitis without nasal polyps, CRSsNP)和伴有鼻息肉 CRS(chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)^[2]。细胞学分型分为:①中性粒细胞浸润为主;②嗜酸性粒细胞浸

润为主;③淋巴细胞浸润为主;④浆细胞浸润为主;⑤混合型。也有文献将 CRS 分为嗜酸性粒细胞型和非嗜酸性粒细胞型,但尚缺乏统一的分型参考标准。对于不同细胞分型的 CRS,浸润的炎性细胞不同,起主要作用的炎症因子不同,导致炎症进展的不同,甚至炎症的特点、CRSwNP 的鼻内镜手术后复发率都会有所差异。有数据显示嗜酸性粒细胞型术后复发率高达 99%,而浆细胞型和淋巴细胞型的复发率分别为 7% 和 6%,混合型和中性粒细胞型的复发率为 75% 和 46%^[3]。不同的细胞分型对于疾病的诊治以及预后影响巨大,是动物模型难构建的原因,这极大阻碍了对 CRS 这一疾病的深入研究。上述两种分型已被证明在 CRS 的精准治疗中无指导意

基金项目:国家自然科学基金(81870702)。
作者简介:邹庆云,男,在读硕士研究生,住院医师。
通信作者:刘环海,Email:liuhuanhaiok@sina.com

义,而目前 CRS 的分子分型成为研究热点,根据细胞因子增高的不同,主要分为 Th1、Th2 和 Th17 型,该分型很可能对 CRS 的治疗起到指导意义,但仍需进一步完善,因此需要建立相关成熟的 CRS 分子分型的动物模型^[4]。CRS 一直以来被认为是不能“根治”的疾病^[5],但是随着分子分型动物模型的建立及研究的深入,相信这一疾病终究会被攻克。

1 各种动物模型的发展历史、优缺点及今后动物模型主流

通过对近 10 年的 CRS 动物模型建立的文献的收集、分析,发现主流的动物模型主要是用鼠、兔、羊等进行建模,方法主要包括滴鼻、雾化、手术干预等,由于所使用的干预措施不同,建模时间也长短不一(7~112 d)。

1.1 羊的 CRS 动物模型

由于大体解剖结构和组织特征与人的鼻窦相类似,方便手术干预,以及羊本身天然感染了一种名为羊狂蝇(*oestrus ovis*)的体外寄生虫导致羊潜在的嗜酸性 CRS,羊很早之前便被用作 CRS 的动物模型^[6]。当然因为体型关系,羊的 CRS 模型手术操作方便,所以建模多用手术干预的方式,研究方向也倾向于黏膜组织损伤后修复与重构、CRS 发病过程中细菌或真菌生物膜形成以及针对生物膜的治疗措施的有效性^[7-11]。同样地,因为体型关系,羊的 CRS 模型构建成本较高,而且构建的样本量有限制,不便于进行大样本的研究。

1.2 兔的 CRS 动物模型

在需要兼顾手术操作以及样本量模型的探寻过程中,家兔开始逐渐被重视。其解剖位置与人相似,且上颌窦作为最大、最重要的鼻窦,适合手术,因此用家兔进行构建鼻窦炎的动物模型十分可行^[12]。同时,相比于羊由体外寄生虫所致的 CRS 模型,兔的 CRS 模型与人的 CRS 发病更加类似,这对于研究 CRS 的病因、病理过程更具意义。早期兔的 CRS 模型多以手术堵塞高膨胀止血绵(merocel)关闭上颌窦自然开口并注入细菌来诱发上颌窦炎为主,虽然该方法确实能稳定建立 CRS 疾病模型,但是因为过多的手术操作和诱发的 CRS 实际并非鼻源性 CRS 且炎症持续时间并没有达到 CRS 定义中的 12 周以上,所以这个建模方法一直被诟病^[13-14]。在此基础上,通过对 CRS 病因、病理越来越多的认识后,一系列对该造模方法的改良被研究并使用,Liang 等^[15]

的研究就通过减少手术干预(减少膨胀海绵堵塞时间),改注射细菌为注射 phorbol 12-myristate 13-acetate(PMA)的方式经 12 周建立了较为稳定的兔的 CRS 模型。国内关于兔的 CRS 建模方法改良的研究显示^[16],采用上颌窦口不完全堵塞+窦腔留置棉絮的改良建模方法,成功地建立了更接近人类 CRS 病因及病理学特征的兔 CRS 模型。这些改良模型同样也有局限性,因为宏观或者微观上都没有观察到鼻息肉的形成。最近,Sejima 等^[17]通过皮下注射卵白蛋白(OVA)使家兔致敏,然后通过手术封闭自然窦口,将缬氨酸-甘氨酸-丝氨酸-谷氨酸(VGSG)或聚左旋精氨酸(PLA)注射到窦内的方法观察到两种注射剂都有嗜酸性粒细胞型息肉的发展,但是毫无疑问这与理想的模型还是有差距。随着对 CRS 疾病认识的深入,一个理想的疾病模型要求越来越高,不仅要求建模方法简单,成功率高,更重要的是还要减少建模过程中对窦腔的直接损害,以及要模拟人 CRS 的病因及病理生理。而且如今基因工程等相关技术的逐渐成熟,我们对疾病的认识也从宏观向细胞分子层面发展,而用兔造模对于细胞及分子机制方面的研究限制很大,因此要进行更深入的研究就需要一个更合适的模型^[18]。

1.3 鼠的 CRS 动物模型

鼠的种类很多,常用于建模的种类为 SD 大鼠、C57BL/6 小鼠、BALB/c 小鼠 3 类。因为体型关系,SD 大鼠更方便进行手术操作且能提供足够的鼻窦黏膜组织样本,被很多研究者用作兔模型的替代品,采用与兔造模相似的方法进行研究,以便于利用标准化的鼠源性实验试剂进行对其分子生物学机制的深入研究^[19-20]。但是大鼠造模局限性也同样明显,有过多的手术干预对窦腔造成直接损害,更为重要的是,大鼠不像兔一样有明显的上颌窦结构,因此大鼠 CRS 模型的建立尚有争议。

虽然鼠的鼻窦解剖结构与人类不同,但呼吸上皮是相同的。因此,可以在实验条件下评价鼠的上皮重塑、炎症细胞浸润和胶原沉积。鼠类模型在过去并没有得到太多的普及,但近年来,由于技术的发展我们可以对小鼠的基因进行调控以达到对目的基因敲出或者过表达的目的,小鼠成为了最热门的动物模型的选择^[21]。早在 1998 年 Bomer 等^[22]就首次用小鼠通过鼻内接种肺炎链球菌 2 周,建立了急性鼻窦炎模型,这也为接下来小鼠 CRS 模型的建立奠定基础。一直以来制约小鼠 CRS 建模的因素主要是:①体型小不便于干预操作;②鼻腔结构与人的

差异较大;③是否存在鼻窦、鼻窦黏膜组织取样如何取、能否取够,为了更好地突破这些问题,王水斌等^[23]专就正常 BALB/c 小鼠鼻部解剖做了相关研究,发现小鼠鼻腔解剖与人类虽不尽相同但也有相似之处:①小鼠只有上下两个鼻甲;②上切牙紧邻鼻泪管上方与人相反,极易被误认为是上颌窦或鼻息肉;③犁鼻器和鼻窦形态结构相似,易被认错;④上颌窦窦口开口在两个鼻甲尾端接近鼻咽且鼻中隔后端缺乏骨性结构;⑤筛窦也可分为前后两组,但共同开口于窦口鼻道复合体。类似地,国外关于正常 C57BL/6 小鼠的鼻部解剖的报道发现:小鼠有清晰可辨的前、后筛窦、真正的上颌窦、蝶窦和人类不存在的副上颌窦,上颌窦和前组筛窦都有一个骨肉复合体,真正的上颌窦和前组筛窦都通过这个复合体引流,上颌窦的独特之处在于它似乎由大量黏膜下腺体排列,而其他窦周围则不存在^[24]。因此,从解剖结构上来说,小鼠虽然与人差异较大,但是确实存在鼻窦结构和鼻窦黏膜组织,用小鼠建立 CRS 模型确实可行。此外,现在医疗器械的发展迅速,许多应用于精细部位的操作有了更多器械和设备的支持,要对小鼠鼻腔进行简单干预并非不可能。

2 小鼠 CRS 模型现有的几种建模方法和评价指标

烟曲霉菌(*aspergillus fumigatus*, AF)与嗜酸性粒细胞增高的 CRS 及变应性真菌性 CRS 的病理生理学有关联,所以早期 Lindsay 等^[25]用 AF 提取物 200 μg 加入 2 mg 的明矾中,后用 0.5 ml 磷酸盐缓冲液(PBS)稀释,腹腔注射;用生理盐水稀释至 AF 提取物为 20 mg/ml,鼻腔滴注;BALB/c 小鼠腹腔内注射稀释的 AF 混合物 0.1 ml 致敏 1 周后,每周 3 次给予 10 μg (或 5 μl) AF 提取物滴注鼻腔,连续 12 周。对照组用分别相同剂量的生理盐水明矾混合液和生理盐水相同时间进行腹腔致敏和鼻腔滴注,每隔 0.2、4、8、12 周处死 7 只对照小鼠和 7 只研究小鼠,进行组织病理学分析,对照组和研究动物之间观察到非常显著的炎症和结构变化,所有实验组动物鼻腔鼻窦黏膜出现了慢性嗜酸性炎症反应,虽然研究标本显示了与人类鼻息肉有许多相似的变化,包括固有层嗜酸性细胞明显增多、分泌细胞增生、细胞内附着体破坏、基底膜区结构改变,但未见明显息肉形成。第 1 次成功创建了嗜酸性粒细胞增高的小鼠 CRS 模型。

2010 年 Tansavatdi 等^[26]在前者建立的嗜酸性增高的小鼠 CRS 模型的基础上,当小鼠 CRS 模型在

组织学确定为嗜酸性炎症后,用 Rosen 针利用小鼠鼻腔解剖间隙直接在上颌骨隐窝、鼻侧壁和鼻底造成直接黏膜损伤,较好地模拟了内镜鼻窦手术造成的鼻黏膜损伤,分别在伤后 0、3、7、14 d 对小鼠进行损伤后炎症反应的组织学和基因表达效果。进行组织学炎症反应及基因表达分析,与对照组相比嗜酸性粒细胞增高的 CRS 小鼠在损伤前后的组织学炎症评分较高,胰岛素样生长因子、组织金属蛋白酶抑制剂 1 和基质金属蛋白酶在损伤前和愈合过程中表达较高。与预期的一样,炎性黏膜对针刺伤有较强的反应,因此在伤口愈合过程中有较高的形成瘢痕愈合的可能性。建立了嗜酸性粒细胞增高的小鼠 CRS 黏膜损伤愈合模型,考虑到 CRS 手术愈后与术后粘连及瘢痕形成有很大关系,这个模型的建立是非常有意义的。

2011 年 Kim 等^[27]用混合 20 μg 卵清蛋白(ovalbumin, OVA)的 2 mg 氢氧化铝溶液,第 1 天和第 5 天在 BALB/c 小鼠腹腔注射致敏实验小鼠,在第 12 天至第 19 天,每天用 40 μl PBS 稀释的 3% OVA 溶液滴注小鼠鼻腔,随后连续 12 周,每周用 3% OVA 40 μl 滴注小鼠鼻腔 3 次,后 5 周到 12 周,除了 3% OVA 外,每周用金黄色葡萄球菌肠毒素 B(*staphylococcus aureus enterotoxin B*, SEB) 5 或 500 ng 滴注小鼠鼻腔 1 次,第 104 天处死小鼠,通过组织病理学和血清及鼻腔灌洗液的分析,与单纯应用 OVA 滴鼻的小鼠相比,应用 OVA + SEB 滴鼻的小鼠,鼻腔黏膜出现伴嗜酸性粒细胞浸润的水肿结缔组织、上皮细胞浸润性生长以及微腔,呈典型的息肉样变,黏膜上皮破坏明显增多,炎症细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞浸润明显增加,鼻灌洗液中白介素-5、嗜酸性粒细胞趋化因子、OVA 特异性 IgE 水平升高。这是首次报道建立了 CRSwNP 模型。

2014 年 Kim 等^[28]用 OVA + 曲霉属真菌蛋白酶,创建了 BABL/c 小鼠变态反应性 CRS 模型,用 75 μg OVA 与 0.54U 曲霉属真菌蛋白酶混匀,并用 PBS 稀释至 30 μl ,滴注 BABL/c 小鼠鼻腔,每周 3 次,持续 5 周,通过组织学和小鼠血清及灌洗液分析,OVA + 曲霉属真菌蛋白酶处理的实验组小鼠,组织病理学及血清分析显示,鼻窦黏膜组织嗜酸性粒细胞浸润数量显著增多,IL-4 等其他 Th2 性炎症因子较其他对照组明显增加。

此外,屋尘螨(house dust mite, HDM)是较为常见的变应原,影响包括变应性鼻炎和支气管哮喘在内的呼吸道变应性疾病。因此, Khalmuratova 等^[29]

用 C57BL/6 小鼠及 HDM + SEB 开发了改良小鼠 CRS 伴鼻息肉模型, HDM 100 μg 用 100 μl PBS 稀释在第 1 天和第 5 天 C57BL/6 小鼠皮下注射致敏, 第 12 至第 19 天, HDM 20 μg 用 40 μl PBS 稀释的混合溶液每天小鼠鼻腔滴注, 此后连续 12 周每周 3 次 20ng HDM 小鼠鼻腔滴注, 从第 5 周开始每周加 3 次 10ng SEB 小鼠鼻腔滴注, 第 104 天处死小鼠, 通过组织病理学及血清分析, HDM + SEB 刺激的小鼠鼻黏膜隆起, 伴有大量嗜酸性粒细胞浸润及微腔形成, 上皮破坏增多, 呈息肉样病变, 分泌细胞数量和嗜酸性细胞浸润明显增多, 且肥大细胞的浸润较 OVA + SEB 诱导的嗜酸性粒细胞增高的小鼠 CRSwNP 模型明显增高。HDM + SEB 诱导的嗜酸性粒细胞增高的小鼠 CRSwNP 模型具有人类 CRSwNP 的多种特征, 包括黏膜组织嗜酸性粒细胞增多、杯状细胞增生、上皮增厚和上皮纤维化, 成功改良了嗜酸性粒细胞增高的小鼠 CRSwNP 模型。

3 总结与展望

本文对目前已有的 CRS 动物模型进行综述, 由于羊和兔与人类的鼻窦解剖相似, 使其成为经典的 CRS 动物模型, 但由于它们细胞、分子层面的试剂工具等缺乏及分子生物学的研究不够深入, 基因工程应用不多, 导致无法继续深入研究疾病的深层次机制, 且在建模过程中对鼻窦具有较强的生理破坏作用, 操作复杂, 建模成本较高等原因导致了其效用的局限性, 在转化研究方面似乎已停滞不前^[30]。近几年来, 由于小鼠价格低廉, 易于处理, 转基因或敲基因小鼠更容易获得, 许多特异性试剂在商业上可用, 以致在研究鼻窦疾病的遗传和分子水平上较其他动物更具有优势, 小鼠 CRS 模型逐渐被大家所认可。但小鼠鼻窦解剖与人类相差较大, 当研究与窦口梗阻有关的病理生理改变时, 兔和羊就更具有优势^[31]。

综上所述, 目前 CRS 使用的羊、兔、鼠等模型各具优缺点, 所以我们要根据研究目的选择合适的动物模型。在病理生理层面, 目前大多数 CRS 动物模型都是在致敏的基础上建造, 建立的都是嗜酸性粒细胞增高的 CRS 模型, 其他类型的 CRS 动物模型鲜有报道, 非嗜酸性粒细胞增高的 CRS 研究相对困难。有报道^[32]称在亚洲非嗜酸性粒细胞增高的 CRS 占 60%, 对非嗜酸性粒细胞增高的 CRS 的动物模型的建立显得尤为重要, 所以仅使用感染因素比

如仅使用 SEB 等诱导非嗜酸性 CRS 动物模型, 可能是今后一个研究热点。

由于人体研究的局限性, CRS 动物模型在其研究中发挥着重要的作用。但动物模型只是一种研究工具, 并不能完全模拟人类 CRS, 因而建立接近人类各种类型的 CRS 特点的 CRS 动物模型的研究工作仍需深入探索。即使在动物研究中仍有明显的不足, 但新提出或修订的动物模型将有助于了解 CRS 的确切病理生理改变。

参考文献:

[1] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 54 (2): 81-100.

Subspecialty Group of Rhinology, Editorial Board of Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery; Subspecialty Group of Rhinology, Society of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of chronic rhinosinusitis (2018) [J]. Chinese Journal Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2019, 54 (2): 81-100.

[2] Tan BK, Peters AT, Schleimer RP, et al. Pathogenic and protective roles of B cells and antibodies in patients with chronic rhinosinusitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 141(5):1553-1560.

[3] 姜鸿飞, 王成硕. 慢性鼻窦炎分型研究进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2018, 32(3): 10-13.

Lou HF, Wang CS. Progress in classification of chronic sinusitis [J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2018, 32(3): 10-13.

[4] Wang X, Zhang N, Bo M, et al. Diversity of TH cytokine profiles in patients with chronic rhinosinusitis: A multicenter study in Europe, Asia, and Oceania[J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 138 (5): 1344-1353.

[5] Bachert C, Zhang N, Hellings PW, et al. Endotype-driven care pathways in patients with chronic rhinosinusitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 141(5): 1543-1551.

[6] Thomas DC, Wormald PJ. Standardization of diagnostic criteria for eosinophilic chronic rhinosinusitis in the Oestrus ovis infected sheep model[J]. Am J Rhinol, 2007, 21(5): 551-555.

[7] Athanasiadis T, Beule AG, Robinson BH, et al. Effects of a novel chitosan gel on mucosal wound healing following endoscopic sinus surgery in a sheep model of chronic rhinosinusitis[J]. Laryngoscope, 2008, 118(6): 1088-1094.

[8] Singhal D, Jekle A, Debabov D, et al. Efficacy of NVC-422 against Staphylococcus aureus biofilms in a sheep biofilm model of sinusitis[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2012, 2(4): 309-315.

[9] Paramasivan S, Drilling AJ, Jardeleza C, et al. Methylglyoxal-aug-

- mented manuka honey as a topical anti-Staphylococcus aureus bio-film agent; safety and efficacy in an in vivo model[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2014, 4(3): 187 – 195.
- [10] Rajiv S, Drilling A, Bassiouni A, et al. Topical colloidal silver as an anti-biofilm agent in a Staphylococcus aureus chronic rhinosinusitis sheep model[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2015, 5(4): 283 – 288.
- [11] Jardeleza C, Thierry B, Rao S, et al. An in vivo safety and efficacy demonstration of a topical liposomal nitric oxide donor treatment for Staphylococcus aureus biofilm-associated rhinosinusitis[J]. Transl Res, 2015, 166(6): 683 – 692.
- [12] Xie DY, Ju JB, Yu HL, et al. Rabbit is suitable for establishing an animal model of rhino-sinusitis[J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2014, 18(18): 2830 – 2835.
- [13] Westrin KM, Stierna P, Carlsöö B, et al. Mucosubstance histochemistry of the maxillary sinus mucosa in experimental sinusitis; a model study on rabbits[J]. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 1991, 53(5): 299 – 304.
- [14] Westrin KM, Norlander T, Stierna P, et al. Experimental maxillary sinusitis induced by Bacteroides fragilis. A bacteriological and histological study in rabbits[J]. Acta Otolaryngol, 1992, 112(1): 107 – 114.
- [15] Liang KL, Jiang RS, Wang J, et al. Developing a rabbit model of rhinogenic chronic rhinosinusitis[J]. Laryngoscope, 2008, 118(6): 1076 – 1081.
- [16] 林彬, 王挥戈, 林心强, 等. 兔慢性鼻窦炎模型建模方法的比较与优化改良[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2005, 40(5): 343 – 346.
- Lin B, Wang HG, Lin XQ, et al. Comparison and optimization of modeling methods for rabbit chronic sinusitis[J]. Chinese Journal Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2005, 40(5): 343 – 346.
- [17] Sejima T, Kajiura D, Kikuchi H, et al. Experimentally induced eosinophilic polyps in rabbit sinuses[J]. Am J Rhinol Allergy, 2010, 24(5): 341 – 347.
- [18] 张革化, 王志远. 慢性鼻 – 鼻窦炎小鼠模型及应用现状[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2015, 29(5): 76 – 78, 82.
- Zhang GH, Wang ZY. Establishment and application of model of chronic rhinosinusitis in mice[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2015, 29(5): 76 – 78, 82.
- [19] 俞晨杰, 陆玲, 顾亚军, 等. 大鼠慢性鼻 – 鼻窦炎模型的建立及其生物学特性观察[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2011, 17(6): 419 – 424.
- Yu CJ, Lu L, Gu YJ, et al. Development of a rat model of chronic rhinosinusitis and observation of biological characteristics[J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2011, 17(6): 419 – 424.
- [20] 李凤, 余洪猛, 刘全, 等. 鼻 – 鼻窦炎致嗅觉功能障碍大鼠模型的建立[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2009, 17(2): 61 – 63.
- Li F, Yu HM, Liu Q, et al. Studies of a rat model of dysosmia caused by rhino-sinusitis[J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology in Integrative Medicine, 2009, 17(2): 61 – 63.
- [21] Lee M, Kim DW, Yoon H, et al. Sirtuin 1 attenuates nasal polypogenesis by suppressing epithelial-to-mesenchymal transition[J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 137(1): 87 – 98.
- [22] Bomer K, Brichta A, Baroody F, et al. A mouse model of acute bacterial rhinosinusitis[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1998, 124(11): 1227 – 1232.
- [23] 王水斌, 张汉武, 杨雅琪, 等. 正常 BALB/c 小鼠鼻部解剖组织学特点的实验研究[J]. 中国临床解剖学杂志, 2016, 34(4): 428 – 431.
- Wang SB, Zhang HW, Yang YQ, et al. Histological characteristic observations of the nasal structure in normal BALB/c mice[J]. Chinese Journal of Clinical Anatomy, 2016, 34(4): 428 – 431.
- [24] Jacob A, Chole RA. Survey anatomy of the paranasal sinuses in the normal mouse[J]. Laryngoscope, 2006, 116(4): 558 – 563.
- [25] Lindsay R, Slaughter T, Britton-Webb J, et al. Development of a murine model of chronic rhinosinusitis[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2006, 134(5): 724 – 730.
- [26] Tansavatdi KP, McGill L, Riggs S, et al. Development of an animal model for wound healing in chronic rhinosinusitis[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2010, 136(8): 807 – 812.
- [27] Kim DW, Khalmuratova R, Hur DG, et al. Staphylococcus aureus enterotoxin B contributes to induction of nasal polypoid lesions in an allergic rhinosinusitis murine model[J]. Am J Rhinol Allergy, 2011, 25(6): e255 – 261.
- [28] Kim JH, Yi JS, Gong CH, et al. Development of Aspergillus protease with ovalbumin-induced allergic chronic rhinosinusitis model in the mouse[J]. Am J Rhinol Allergy, 2014, 28(6): 465 – 470.
- [29] Khalmuratova R, Lee M, Kim DW, et al. Induction of nasal polyps using house dust mite and Staphylococcal enterotoxin B in C57BL/6 mice[J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2016, 44(1): 66 – 75.
- [30] Al-Sayed AA, Agu RU, Massoud E. Models for the study of nasal and sinus physiology in health and disease: A review of the literature[J]. Laryngoscope Invest Otolaryngol, 2017, 2(6): 398 – 409.
- [31] Shin HW. Animal Models in CRS and Pathophysiologic Insights Gained: A Systematic Review[J]. Laryngoscope Invest Otolaryngol, 2016, 1(5): 116 – 123.
- [32] Zhang Y, Gevaert E, Lou H, et al. Chronic rhinosinusitis in Asia[J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 140(5): 1230 – 1239.

(收稿日期: 2019-05-30)

本文引用格式: 邹庆云, 王天宇, 梁才全, 等. 慢性鼻窦炎动物模型应用现状及评价指标[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2019, 25(6): 687 – 691. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.201906026

Cite this article as: ZOU Qing-yun, WANG Tian-yu, LIANG Cai-quan, et al. Application status and evaluating indexes of animal models of chronic sinusitis[J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2019, 25(6): 687 – 691. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.201906026