

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202221300

· 鼻窦疾病专栏 ·

鼻喷激素对嗜中性粒细胞性慢性鼻窦炎伴鼻息肉的治疗作用

蔺林,戴飞,魏瑾瑾,陈峥

(复旦大学附属华山医院北院耳鼻咽喉头颈外科,上海 201907)

摘要: **目的** 嗜中性粒细胞(Neu)性慢性鼻窦炎伴有鼻息肉(CRSwNP)主要发生于东亚国家的患者,到目前为止尚未发现有效的治疗方法,本研究旨在评估局部用糖皮质激素布地奈德鼻喷剂对Neu性CRSwNP的治疗作用。**方法** 15例CRSwNP患者受到招募,并接受局部布地奈德鼻喷剂治疗3个月。分别从正常鼻黏膜组织和CRSwNP患者的鼻息肉(NP)组织中获取样本,用免疫荧光染色方法确定NP的内表型,以免疫组织化学染色方法检测治疗前后NP组织中Neu的浸润情况,用苏木精-伊红和过碘酸-雪夫染色方法分别对治疗前后NP组织中杯状细胞和黏膜下腺体细胞进行检测,最后用酶联免疫吸附试验对治疗前后NP组织中炎症介质髓过氧化物酶(MPO)和 γ -干扰素(IFN- γ)以及黏蛋白(MUC)5AC和MUC5B进行了检测。**结果** 15例CRSwNP患者的NP内表型均为Neu性,Neu在NP组织中浸润数目显著多于正常鼻黏膜,布地奈德鼻喷剂局部治疗后NP组织中Neu计数没有显著降低;杯状细胞的计数和黏膜下腺体细胞的染色评分在NP组织中显著高于正常黏膜组织,治疗后这些指标无显著降低;NP组织中MPO、IFN- γ 、MUC5AC和MUC5B的含量显著多于正常黏膜组织;布地奈德治疗前后,NP组织中这些物质的含量差异无统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 布地奈德鼻喷剂对Neu性CRSwNP无显著治疗作用。

关键词:鼻息肉;嗜中性粒细胞;炎症;糖皮质激素;治疗

中图分类号:R765.4⁺1

Treatment of neutrophilic nasal polyps with steroid nasal spray

LIN Lin, DAI Fei, WEI Jinjin, CHEN Zheng

(Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Huashan Hospital North of Fudan University, Shanghai 201907, China)

Abstract: **Objective** Neutrophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) occurs predominantly in Eastern Asian subjects. Appropriate treatments for this endotype have not been elucidated. This study aimed to evaluate the effect of local glucocorticoid budesonide nasal spray on neutrophilic CRSwNP. **Methods** Fifteen CRSwNP subjects were enrolled and received budesonide treatment for three months. Nasal samples were obtained from normal nasal mucosa and nasal polyps (NP) of CRSwNP patients, and their endotypes were identified using immunofluorescent staining. Then the infiltration of neutrophils (Neu) was examined with immunohistochemical staining before and after budesonide treatment. After that, Hematoxylin-Eosin and Periodic Acid-Schiff stainings were used to assess goblet cells and submucosal gland cells before and after the therapy. Finally, the effects of the treatment on inflammatory mediators including myeloperoxidase (MPO), interferon- γ (IFN- γ) and mucin (MUC) 5AC as well as MUC5B were evaluated through enzyme linked immunosorbent assay. **Results** All the recruited patients belonged to the neutrophilic endotype. The number of Neu was increased in NP compared to normal nasal mucosa, and was not decreased significantly after budesonide treatment. Goblet cell numbers and submucosal gland cells scores in NP were higher than those in the normal tissues, and were not reduced significantly after the treatment. The contents of MPO, IFN- γ , MUC5AC and MUC5B were enhanced compared to normal mucosa. However, the content differences of above substances in NP before and after treatment were statistically insignificant. **Conclusion** Budesonide can not treat neutrophilic NP effectively.

Keywords: Nasal polyps; Neutrophils; Inflammation; Glucocorticoid; Treatment

据报道慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)在中国大陆的发病率约为8%^[1]。CRS按照其外表型常分为两型:慢性鼻窦炎不伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis without nasal polyps, CRSsNP)和慢性鼻窦炎伴有鼻息肉(chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)^[2]。根据流行病学调查 CRSwNP 发病率为1%~4%^[2]。近年来随着对鼻息肉(nasal polyps, NP)发病机制研究的深入,越来越多的证据显示,欧美国家的CRSwNP患者有65%~90%表现为嗜酸性粒细胞(eosinophil, Eos)性炎症^[3],而东亚国家的患者则以嗜中性粒细胞(neutrophil, Neu)性炎症为主^[4]。

CRSwNP的治疗非常困难,临床研究表明口服和局部用糖皮质激素是有效手段^[5],但疗效波动甚大^[6]。总体来说,糖皮质激素是治疗Eos性NP的主要手段,但对Neu性CRSwNP的治疗效果不佳,其机制尚不完全明确^[7]。因此我们课题组设计了本研究,旨在评估局部用糖皮质激素布地奈德鼻喷剂对Neu性CRSwNP的治疗作用。

1 资料和方法

1.1 病例资料

本课题系尝试性研究,研究期限为2017年7月—2018年6月,研究时间定为3个月(90 d)。正常鼻黏膜组织系从15例因鼻塞而行鼻中隔矫正和下鼻甲成形手术患者的下鼻甲黏膜中获得,其中男7例,女8例;年龄24~64岁,平均年龄44.5岁;Neu性NP组织(经免疫荧光染色确定)来源于15例就诊于复旦大学附属华山医院北院并行鼻内镜检查的CRSwNP患者,其中男6例,女9例;年龄27~67岁,平均年龄49.7岁。所有病变组织的获取分别在治疗前就诊时和治疗后复诊时。根据EP-OS2012(European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012)和中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018)^[2,8]对本研究中的CRSwNP患者进行诊断,诊断流程参照本人已发表论文^[9],排除标准归纳见表1。该项研究得到复旦大学附属华山医院伦理委员会的批准(编号为:2016M-002),所有患者均签署了知情同意书。

1.2 干预方法^[9-11]

本项研究所采用药物为布地奈德鼻喷剂,所选规格为32 μg/喷,药液浓度为1.28 mg/mL,来自瑞典阿斯利康公司,用法为:每日2次(早醒时和晚睡

表1 病例资料 (例)

项目	正常鼻黏膜 (n = 15)	NP (n = 15)
年龄 (平均年龄,岁)	44.5 (24 ~ 64)	49.7 (27 ~ 67)
男/女	7/8	6/9
哮喘史	0	0
变应性真菌性鼻窦炎	0	0
囊性纤维化	0	0
阿司匹林不耐受	0	0
免疫缺陷	0	0
Churg-Strauss 综合征	0	0
凝血功能障碍	0	0
孕妇	0	0
SPT 阳性 (HDM)	0	15
鼻喷激素	0	0
口服激素	0	0
抗组胺药	0	0
抗菌药	0	0

注:HDM(屋尘螨);NP(鼻息肉);下同。

前),每次每侧鼻腔2喷,每日总剂量为256 μg,干预总时间为3个月(90 d)。所获取的标本分为两部分:一部分用于组织化学的分析,另一部分用于炎症介质的检测。

一部分标本用于免疫荧光染色,操作步骤按照已经出版的文献中所规定的流程进行^[9];另一部分标本进行免疫组织化学染色、苏木精-伊红染色和碘酸-雪夫染色,并进行黏膜下腺体染色评分。

1.3 酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)

将所获组织块切碎,并用RIPA裂解液分解,以髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)和γ-干扰素(interferon-γ, IFN-γ)以及黏蛋白(mucin, MUC)5AC和MUC5B相应的ELISA试剂盒(均购自美国MyBioSource)检测组织中上述物质的含量,操作流程严格按照生产厂家规定的步骤进行。

1.4 统计学分析

所得数据采用GraphPad Prism 6统计软件进行分析。因实验中的数据经检验呈非正态分布,采用非参数检验方法分析;如果组间Kruskal-Wallis检验为具有统计学意义,则用Mann-Whitney检验对数据进一步分析, P < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料特点

本研究所收集的Neu性CRSwNP患者中女性略多于男性,而且所有患者均为非特异性体质, NP组织均以I型炎症反应为主。研究前1个月内也未应用

相应药物,本研究受外界影响较小,误差相对较小。

2.2 不良反应

所有患者对布地奈德鼻喷雾剂耐受性良好,其中1例鼻出血,2例鼻内刺激感,未发现严重不良反应。

2.3 NP内表型分析

采用免疫荧光染色方法对正常鼻黏膜组织和 CRSwNP 患者的 NP 组织进行染色分析,结果显示,所有正常鼻黏膜组织样品中几乎未出现 Eos 和 Neu 两种炎症细胞,而所有 NP 标本中两种炎症细胞都有,但 Eos 数均 < 10 个/高倍视野,而 Neu 数均 > 10 个/高倍视野,因此该项研究中 NP 组织均属于 Neu 性 NP^[12]。见图 1。

2.4 NP炎症情况

采用免疫组织化学染色方法对正常鼻黏膜和 NP 组织标本中的 Neu 浸润情况进行检测,结果发现, NP 组织中 Neu 计数显著多于正常鼻黏膜组织 ($P < 0.0001$),但用布地奈德鼻喷雾剂进行局部治疗后, NP 组织中 Neu 数目并无明显减少。随后我们

又对上述组织中的 I 型炎症介质 MPO 和 IFN- γ 进行了分析,发现 NP 组织中两种介质的含量显著升高 (P 均 < 0.0001),经布地奈德鼻喷雾剂治疗后, MPO 和 IFN- γ 的浓度均无显著下降。见图 2、3。

2.5 NP黏蛋白分泌情况

采用苏木精-伊红染色和过碘酸-雪夫染色方法检测正常鼻黏膜组织和 NP 组织中杯状细胞和黏膜下腺体分布情况。结果显示, NP 中杯状细胞计数显著超过正常黏膜 ($P < 0.0001$),经布地奈德鼻喷雾剂局部治疗后, NP 组织中该细胞数目未显著减少;黏膜下腺体细胞情况与杯状细胞类似,正常鼻黏膜组织染色评分在 1~3 分,治疗前和治疗后的 NP 组织染色评分均在 4~9 分,无显著改变(表 2)。采用 ELISA 法对上述组织中黏蛋白 MUC5AC 和 MUC5B 进行检测,结果表明,正常鼻黏膜组织中两种黏蛋白含量均显著少于 NP 组织 (P 均 < 0.0001),布地奈德鼻喷雾剂局部治疗后未能减少 MUC5AC 和 MUC5B 的含量。见图 4、5。

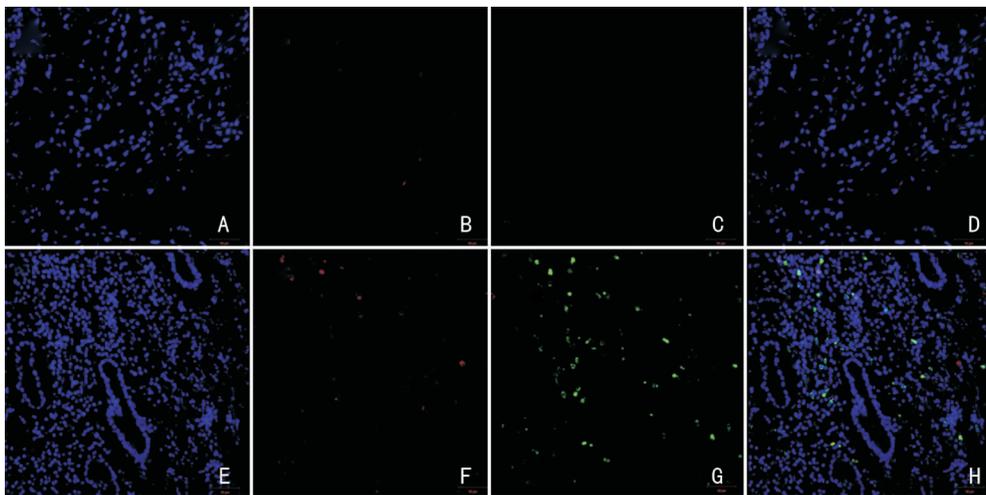


图 1 NP 免疫荧光染色 A~D:正常鼻黏膜组织;E~H:NP 组织 注:红色荧光表示 Eos 染色,绿色荧光表示 Neu 染色,蓝色荧光表示 DAPI 染色 ($\times 200$);Eos(嗜酸性粒细胞);Neu(嗜中性粒细胞)。下同。

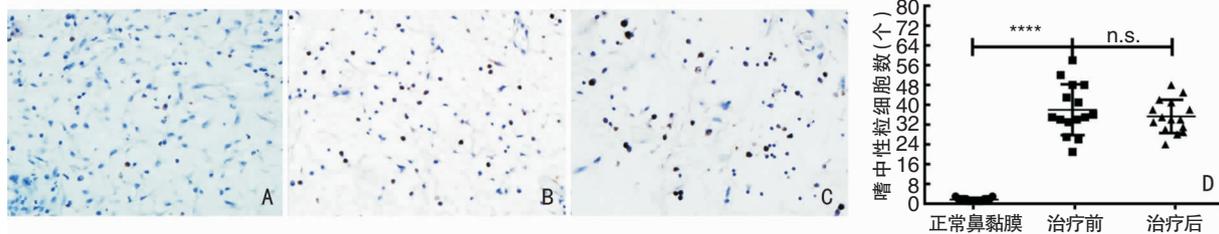


图 2 Neu 浸润情况 A:正常鼻黏膜组织;B:治疗前 NP 组织;C:治疗后 NP 组织;D:Neu 计数比较 注:阳性染色表示 Neu ($\times 400$);**** $P < 0.0001$ 。

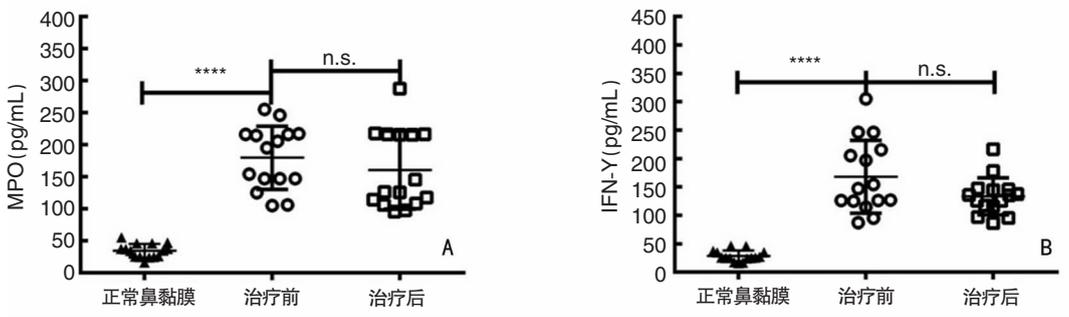


图3 正常鼻黏膜和NP组织中MPO和IFN- γ 浓度的比较 A;MPO;B:IFN- γ 注:**** $P < 0.0001$;MPO(髓过氧化物酶);IFN- γ (γ -干扰素)。下同。

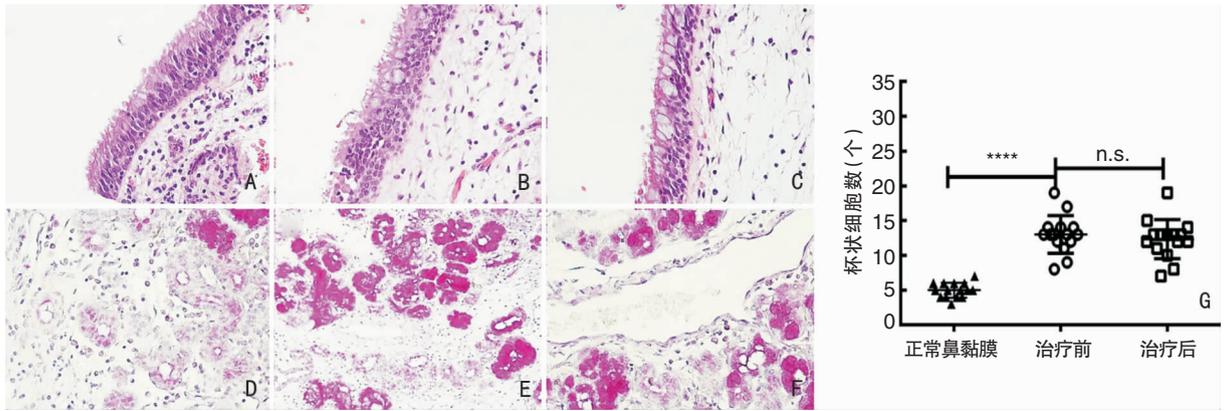


图4 正常鼻黏膜和NP组织中杯状细胞和黏膜下腺体细胞的情况 A:正常鼻黏膜组织中的杯状细胞;B:NP组织中的杯状细胞(治疗前);C:NP组织中的杯状细胞(治疗后);D:正常鼻黏膜组织中的黏膜下腺体细胞;E:NP组织中的黏膜下腺体细胞(治疗前);F:NP组织中的黏膜下腺体细胞(治疗后);G:杯状细胞计数比较 注:A~C(苏木精-伊红染色 $\times 400$);D~F(过碘酸-雪夫染色 $\times 400$);**** $P < 0.0001$ 。

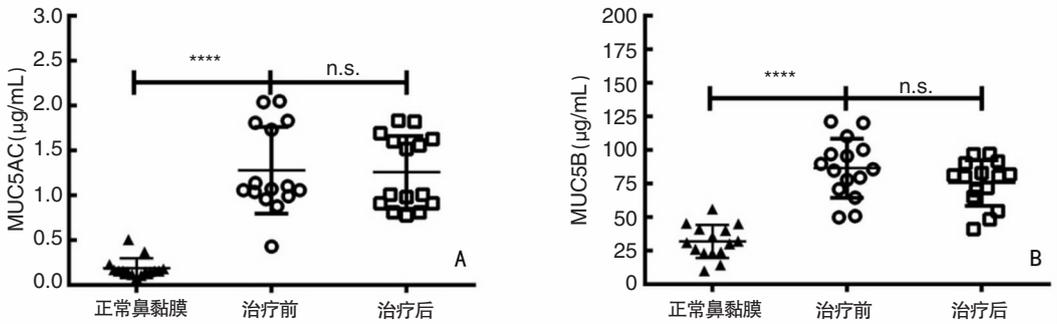


图5 正常鼻黏膜和NP组织中MUC5AC和MUC5B浓度的比较 A:MUC5AC;B:MUC5B 注:**** $P < 0.0001$;MUC(黏蛋白)。

表2 两组组织黏膜下腺体细胞染色评分 (例)

染色评分	正常鼻黏膜组织	NP组织	
		治疗前	治疗后
例数	15	15	15
评分(分)			
1~3	15/15	0/15	0/15
4~9	0/15	15/15	15/15

3 讨论

以前,大多数的CRSwNP相关研究均把重点放在欧美裔患者身上,因此许多学者都认为NP组织中是以Eos增多为基本特征,而且对于CRSwNP伴有哮喘和/或阿司匹林不耐受的患者,其组织中Eos的浸润尤为显著^[13-14];直到最近,研究CRSwNP发

病机理的学者惊奇地发现,亚裔患者的 NP 是以 I 型炎症为特征,并同时伴有大量 I 型炎症因子 IFN- γ 的产生和释放,这些研究人员经过对患者基因组的分析鉴定,推断其发病机制可能与基因遗传有关^[15-16]。随后的相关研究显示,Neu 性 CRSwNP 并不常伴有特应性体质和哮喘^[17-18],但此类型 CRSwNP 的治疗却比较棘手。

Neu 性 CRSwNP 临床上以功能性鼻内镜手术为首选治疗方法,但即便是手术和保守治疗联合进行长期干预,仍有相当一部分患者迁延不愈,这部分病症称为难治性鼻窦炎^[2]。另外尚有些患者不愿意接受手术或不能够耐受手术,那就需要进行相应的保守治疗。大量的研究显示,局部用糖皮质激素适合于治疗 Eos 性 NP^[19],而针对 Neu 性鼻腔鼻窦炎症,相当一部分学者建议用低剂量大环内酯类抗菌药进行治疗,其机制主要是进行免疫调节^[20]。针对局部用糖皮质激素治疗 Neu 性 NP 效果欠佳的机制,目前研究尚少,因此我们课题组设计本研究,旨在探讨局部用糖皮质激素布地奈德鼻喷雾剂对 Neu 性 CRSwNP 的治疗作用。

本研究中,数据显示所有 NP 组织中 Eos 数均 < 10 个/高倍视野,而 Neu 数均 > 10 个/高倍视野,而且后者呈现集中或散在的浸润,符合 Neu 性 CRSwNP 的组织表现^[12]。我们的研究结果还表明, NP 组织中 Neu 计数显著多于正常鼻黏膜组织,说明本组 NP 中存在典型的炎症反应,但用布地奈德鼻喷雾剂进行局部治疗后, NP 组织中 Neu 数目无明显减少,说明糖皮质激素不能减少 I 型炎症细胞的浸润。为了进一步确定组织中的炎症反应,我们又对正常鼻黏膜组织和 NP 组织中 I 型炎症介质 MPO 和 IFN- γ 进行了分析,证实 NP 组织中两种介质的含量较正常黏膜显著升高,而治疗后 MPO 和 IFN- γ 的浓度均无显著下降,这说明布地奈德不能抑制相关炎症细胞的活性及其诱导的炎症反应。而糖皮质激素治疗 Eos 性炎症的机制之一即是该药物可以诱导 Eos 的凋亡,从而减轻 Eos 型 NP 中的炎症反应^[21]。

黏蛋白是一类主要由黏多糖组成的糖蛋白,分布于呼吸道黏膜,并与呼吸道黏膜表面的水分、电解质和抑菌物质以及纤毛上皮共同组成黏液纤毛清除系统,是抵抗吸入性有害物质的第一道防线^[22]。黏蛋白表达和功能的障碍常导致黏液清除系统障碍、固有免疫失衡和气道重构等病变,最终诱发呼吸道的炎症性疾病^[23];但当此类物质分泌亢进又会引发

CRS 发病时黏涕或黏脓涕大量的产生,经前鼻孔溢出或从后鼻孔流入咽喉部,导致这些患者上呼吸道的不适感,甚至影响其生活质量和生产劳动^[2]。研究显示, MUC5AC 主要由位于鼻黏膜上皮细胞中的杯状细胞合成和释放, MUC5B 主要由鼻黏膜下腺体细胞产生和分泌, MUC5AC 或 MUC5B 在 CRSwNP 患者的 NP 中表达显著增高,其机制可能与局部的转录因子或细胞因子的表达上调有关^[23]。

我们的研究表明, Neu 性 NP 组织中杯状细胞计数显著超过正常黏膜组织,说明 NP 的炎症过程伴随着黏膜上皮杯状细胞的增生,但经布地奈德的局部治疗, NP 组织中该细胞数目未显著减少,说明糖皮质激素并不能有效抑制该黏液细胞的增生。黏膜下腺体细胞情况与杯状细胞类似,正常鼻黏膜组织染色评分在 1 ~ 3 分, NP 治疗前和治疗后的染色评分均在 4 ~ 9 分,无显著改变,这表明该类药物对此类腺体增殖活动的影响不佳。本研究不仅在形态学方面给予了评估,还对这些组织中黏蛋白 MUC5AC 和 MUC5B 的含量进行了检测,结果显示,正常组织中两种黏蛋白含量均显著少于 NP 组织,说明 NP 的炎症伴有黏液细胞分泌功能的增强,布地奈德鼻喷雾剂未能显著减少 MUC5AC 和 MUC5B 的含量,说明此类药物对 NP 发病过程中杯状细胞和黏膜下腺体细胞的功能影响有限。

我们的研究还存在一定的局限性,主要表现在样本数比较少,研究期限相对较短,没有设置对照,我们将在以后的研究中给予注意。但我们初步的研究结果提示,局部用糖皮质激素对 Neu 性 CRSwNP 无显著治疗作用。

参考文献:

- [1] Shi JB, Fu QL, Zhang H, et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis: results from a cross-sectional survey in seven Chinese cities[J]. *Allergy*, 2015, 70(5): 533 - 539.
- [2] Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012 [J]. *Rhinol Suppl*, 2012, 23:3 p preceding table of contents; 1 - 298.
- [3] Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(5): 1449 - 1456.
- [4] Wang C, Lou H, Wang X, et al. Effect of budesonide transnasal nebulization in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 135(4): 922 - 929.
- [5] Vaidyanathan S, Barnes M, Williamson P, et al. Treatment of

- chronic rhinosinusitis with nasal polyposis with oral steroids followed by topical steroids: a randomized trial [J]. *Ann Intern Med*, 2011, 154(5): 293 – 302.
- [6] Milara J, Peiró T, Armengot M, et al. Mucin 1 downregulation associates with corticosteroid resistance in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 135(2): 470 – 476.
- [7] Wen W, Liu W, Zhang L, et al. Increased neutrophilia in nasal polyps reduces the response to oral corticosteroid therapy [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 129(6): 1522 – 1528.
- [8] 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.
- [9] 蔺林,戴飞,魏瑾瑾,等. 布地奈德对嗜中性粒细胞性鼻息肉中 CD8⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ Treg 细胞的作用[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2020, 34(8): 701 – 705.
- [10] 蔺林,戴飞,任国强,等. 嗜中性粒细胞弹性蛋白酶体外促进嗜中性粒细胞型鼻息肉中 MUC5AC 合成和释放[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(15): 1873 – 1876.
- [11] Lin L, Dai F, Chen Z, et al. The intervention of CRAC channels alleviates inflammatory responses in nasal polyps[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2015, 167(4): 270 – 279.
- [12] Ho J, Bailey M, Zaunders J, et al. Group 2 innate lymphoid cells (ILC2s) are increased in chronic rhinosinusitis with nasal polyps or eosinophilia[J]. *Clin Exp Allergy*, 2015, 45(2): 394 – 403.
- [13] Stevens WW, Peters AT, Hirsch AG, et al. Clinical characteristics of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps, asthma, and aspirin-exacerbated respiratory disease[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2017, 5(4): 1061 – 1070.
- [14] Takahashi T, Kato A, Berdnikovs S, et al. Microparticles in nasal lavage fluids in chronic rhinosinusitis: Potential biomarkers for diagnosis of aspirin-exacerbated respiratory disease [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(3): 720 – 729.
- [15] Mahdavinia M, Suh LA, Carter RG, et al. Increased noneosinophilic nasal polyps in chronic rhinosinusitis in US second-generation Asians suggest genetic regulation of eosinophilia[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 135(2): 576 – 579.
- [16] 李华斌,赖玉婷. 慢性鼻 – 鼻窦炎的发病机制及诊疗进展 [J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2018, 32(3): 4 – 9.
- [17] Hu Y, Cao PP, Liang GT, et al. Diagnostic significance of blood eosinophil count in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps in Chinese adults[J]. *Laryngoscope*, 2012, 122(3): 498 – 503.
- [18] Sakuma Y, Ishitoya J, Komatsu M, et al. New clinical diagnostic criteria for eosinophilic chronic rhinosinusitis [J]. *Auris Nasus Larynx*, 2011, 38(5): 583 – 588.
- [19] Hissaria P, Smith W, Wormald PJ, et al. Short course of systemic corticosteroids in sinonasal polyposis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with evaluation of outcome measures [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 118(1): 128 – 133.
- [20] Perić A, Vojvodić D, Matković-Jožin S. Effect of long-term, low-dose clarithromycin on T helper 2 cytokines, eosinophilic cationic protein and the ‘regulated on activation, normal T cell expressed and secreted’ chemokine in the nasal secretions of patients with nasal polyposis[J]. *J Laryngol Otol*, 2012, 126(5): 495 – 502.
- [21] Cowan DC, Cowan JO, Palmay R, et al. Effects of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in asthma [J]. *Thorax*, 2010, 65(5): 384 – 390.
- [22] Fahy JV, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(23): 2233 – 2247.
- [23] Mao YJ, Chen HH, Wang B, et al. Increased expression of MUC5AC and MUC5B promoting bacterial biofilm formation in chronic rhinosinusitis patients [J]. *Auris Nasus Larynx*, 2015, 42(4): 294 – 298.

(收稿日期:2021 – 08 – 10)

本文引用格式:蔺林,戴飞,魏瑾瑾,等. 鼻喷激素对嗜中性粒细胞性慢性鼻窦炎伴鼻息肉的治疗作用[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2022, 28(4): 8 – 13. DOI: 10. 11798/j. issn. 1007 – 1520. 202221300

Cite this article as: LIN Lin, DAI Fei, WEI Jinjin, et al. Treatment of neutrophilic nasal polyps with steroid nasal spray [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2022, 28(4): 8 – 13. DOI: 10. 11798/j. issn. 1007 – 1520. 202221300