

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202322082

· 鼻窦疾病专栏 ·

嗜酸性粒细胞型慢性鼻窦炎小鼠模型构建的研究进展

李腾飞¹, 查旭东¹, 王天宇¹, 李凤珍¹, 王晟蕾¹, 梁才全¹, 闫健羽², 庄春林², 刘环海¹

(1. 海军军医大学第二附属医院 上海长征医院 耳鼻咽喉头颈外科, 上海 200003; 2. 海军军医大学药学院 药物化学教研室, 上海 200433)

摘要:慢性鼻-鼻窦炎(CRS)是上呼吸道最常见的慢性炎症性疾病之一,其中嗜酸性粒细胞型慢性鼻窦炎(ECRS)具有较高的治疗抵抗率及复发率,目前其病因及发病机制尚不明确。ECRS动物模型的成功构建是研究该疾病病理机制和治疗方案的理想手段。小鼠是常用的建模动物,但目前基础研究中仍缺乏一种公认成熟稳定的ECRS小鼠模型,成为对该病发病机制解析、药物筛选、精准治疗、诊断预后的关键瓶颈。本文回顾目前常用的ECRS小鼠模型,对其建模原理、方法步骤、评价指标及模型应用作一综述,以期为ECRS小鼠模型的成功建立及相关实验研究提供方法和理论依据。

关键词:慢性鼻窦炎;嗜酸性粒细胞;动物模型;小鼠

中图分类号:R765.4⁺1

Research progress of mouse models of eosinophilic chronic rhinosinusitis

LI Tengfei¹, CHA Xudong¹, WANG Tianyu¹, LI Fengzhen¹, WANG Shenglei¹,
LIANG Caiquan¹, YAN Jianyu², ZHUANG Chunlin², LIU Huanhai¹

(1. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, The Second Affiliated Hospital of Naval Medical University (Shanghai Changzheng Hospital), Shanghai 200003, China; 2. School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

Abstract: Chronic rhinosinusitis is one of the most common chronic inflammatory diseases of the upper respiratory tract, in which eosinophilic chronic rhinosinusitis (ECRS) has a high treatment resistance rate and recurrence rate. At present, its etiology and pathogenesis are still unclear. The establishment and application of the animal model of ECRS is an ideal means to study the pathological mechanism and treatment of this disease. Mice are commonly used as modeling animals. However, there is still a lack of a recognized mature and stable mouse model of ECRS in basic research. The stable mouse model of ECRS has become a key bottleneck in the analysis of the pathogenesis, drug screening, precise treatment, diagnosis and prognosis of the disease. This paper reviews the commonly used mouse models of ECRS, and a summary study on their modeling principle, methods and steps, evaluation index and model application, in order to provide methods and theoretical basis for the successful establishment of the mouse model and related experimental research.

Keywords: Chronic Rhinosinusitis; Eosinophils; Animal Model; Mouse

慢性鼻-鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)是最常见的慢性上气道炎性疾病之一,在美国、欧洲等西方国家报道的患病率为11%~12%^[1],而我国近年的流行病学调查显示,普通人群的患病率约为8%^[2]。最新基于内在型的原发性CRS分型^[3],可将CRS分为II型和非II型,其中II型中的嗜酸性

粒细胞型慢性鼻窦炎(eosinophilic chronic rhinosinusitis, ECRS)因其较高的术后复发率和治疗抵抗,被学界广为关注,亦属难治性鼻窦炎(refractory chronic rhinosinusitis, RCRS)^[4]。目前该病的管理和治疗仍任重道远,是鼻科医师的巨大挑战,ECRS对患者的生活质量和经济负担造成了严重的影

基金项目:国家自然科学基金(81870702)。

第一作者简介:李腾飞,男,在读硕士研究生,住院医师。

通信作者:刘环海,Email:liuhuanhaiok@126.com

响^[5],曾有文献报道,ECRS按指南治疗3年复发率高达99%^[6],故还需要对该病的病因和病理生理学进行更为系统深入的研究,以增强我们对它的认知和在治疗上提供更多的选择。因此,寻找一种模拟该疾病的替代动物模型势在必行,是达到精准治疗不可或缺的支撑条件。

在哺乳动物中,目前已有绵羊、狗、猕猴、新西兰兔、大鼠等动物被用于CRS疾病建模的报道^[7-10]。然而,受制于饲养空间、繁育周期、成熟的商品化试剂等因素的影响,以及对ECRS分子和基因水平层面上的研究需要,越来越多的研究人员将目光转到一种模式生物—小鼠^[11]。虽然小鼠的鼻窦解剖结构与人类具有差异,但其呼吸上皮细胞与人类却是相同的。因此,可以在实验条件下评价小鼠鼻腔鼻窦呼吸上皮损伤及重塑、炎症细胞浸润和胶原沉积等病理过程^[12]。本文将对目前已有文献报道的小鼠ECRS模型建模方法进行简要综述。

1 建模方法

ECRS常有以肥大细胞、2型辅助性T(T helper cells 2, Th2)淋巴细胞、成纤维细胞和嗜酸性粒细胞增殖失控为特征的炎症浸润^[13],这些变化与哮喘的炎症特征相似,并且已建立的哮喘小鼠模型已适用于研究急性鼻部疾病,如变应性鼻炎。ECRS的另一特征性表现为嗅觉障碍,有研究报道,用变应性鼻炎建模方法构建的小鼠鼻黏膜慢性炎症模型同样出现了嗅觉障碍的表现,且当炎症刺激持续8周后嗅觉障碍变得不可逆转^[14]。因此可借鉴相关建模方法在鼻窦内建立以嗜酸性粒细胞浸润为特征的慢性炎症反应,从而建立ECRS的小鼠疾病模型^[15-16]。

卵清蛋白(ovalbumin, OVA)是一种含有微量磷的糖蛋白,易溶于水,是OVA的主要组成成分,具有很强的免疫原性。因其产生的抗体蛋白多且持久,已成为ECRS造模的主要变应原之一。目前,国内外使用OVA造模小鼠主要采用腹腔注射联合鼻腔滴注的方法,有研究表明,增加基础致敏的腹腔注射次数可增加造模的成功率^[17-18]。在造模时加入佐剂可以增强变应原的免疫原性,不仅可快速诱导出挠鼻、喷嚏等鼻窦炎症状,产生高效价的IgE,而且佐剂可以与变应原结合,保护变应原不被机体清除。氢氧化铝是小鼠ECRS造模中最常用的佐剂,研究表明铝佐剂可以在体内外诱导CD4⁺T淋巴细胞向Th2效应细胞分化,进而可以分泌白细胞介素(in-

terleukin, IL)4、IL-5和IL-13等Th2型炎症细胞因子,这一特点已成为该佐剂用于建立变应性疾病动物模型的基础^[19]。

1.1 细菌毒素法

Kim等^[20]在2011年首次成功建立了CRS伴鼻息肉小鼠模型,该模型同时具有显著的嗜酸性粒细胞浸润等变应性炎症特征。方法为:取5周龄的BALB/c小鼠,将25 μg OVA与2 mg氢氧化铝凝胶混合后,在第0天和第5天给予腹腔注射系统致敏,然后从第12天到第19天,每天用40 μL磷酸盐缓冲溶液(PBS)稀释的3% OVA滴鼻。随后连续12周,每周用3% OVA 40 μL滴注小鼠鼻腔3次,从而在实验小鼠中维持长时间的变应性炎症。除了3% OVA外,在OVA滴注后的5~12周,每周用金黄色葡萄球菌肠毒素B(staphylococcus aureus enterotoxin B, SEB)5 ng滴注小鼠鼻腔1次,第104天处死小鼠。

通过对组织病理及鼻腔灌洗液的分析,该法造模显示,低剂量SEB与OVA具有协同作用,与单纯OVA或SEB鼻内滴注相比,此法造模小鼠鼻腔黏膜呼吸上皮破坏明显增多,嗜酸性粒细胞和淋巴细胞浸润明显增加,且出现了包含典型特征的黏膜息肉样变:①比周围黏膜皱褶更高级别的病变;②嗜酸性粒细胞的浸润;③内部微腔的形成。鼻腔灌洗液中IL-5、OVA特异性IgE和嗜酸性粒细胞趋化因子均增加。这项研究首次表明,鼻部暴露于SEB可诱导小鼠鼻黏膜息肉样病变,并伴有潜在的变应性炎症。目前已有许多研究报道了金黄色葡萄球菌外毒素(staphylococcus aureus exotoxin, SAE)与变应性疾病(如鼻息肉或哮喘)之间的联系^[21],而SEB作为SAE之一,可在患者鼻息肉标本中检测到。针对SEB的特异性IgE在鼻息肉患者中更常见,并且与更高水平的IL-5、嗜酸性粒细胞趋化因子和嗜酸性粒细胞阳离子蛋白相关。该法造模利用了SEB具有的超抗原效应:一般抗原只能激活<0.01%的淋巴细胞,而SEB作为超抗原可以激活30%以上的T淋巴细胞,且无需通过抗原递呈细胞处理^[22]。即SEB可以作用于潜在变应性炎症中的Th2型淋巴细胞,帮助分泌Th2型细胞因子并募集嗜酸性粒细胞,导致炎症类型向Th2型倾斜,同时剧烈的炎症刺激会导致上皮破裂和鼻息肉形成^[23]。

自该模型建立以来,多个团队使用其进行研究。在发病机制方面,Shin等^[24]发现,ECRS伴鼻息肉患者,其鼻黏膜上皮细胞表现出上皮-间质转化,且高

度表达缺氧诱导因子-1 (hypoxia inducible factor, HIF-1)。小鼠模型显示 HIF-1 信号通路驱动鼻上皮细胞的这种转化,并证明了 HIF-1 通路诱导的上皮-间质转化促进了息肉的发生。HIF-1 抑制剂可有效抑制嗜酸性炎症和息肉样变的发生,提示 HIF-1 通路是预防和治疗 ECRS 的潜在靶点。烟草暴露作为气道炎症的主要危险因素之一,其对于 ECRS 影响的机制研究却知之甚少。Lee 等^[25]通过建立小鼠 ECRS 模型发现,长期暴露于烟草,会加重嗜酸性粒细胞炎症并促进气道重塑和鼻息肉形成,潜在机制涉及血管内皮生长因子和 HIF-1 的上调表达。在治疗和药物筛选方面, Kim 等^[26]利用该模型证实,高剂量的白藜芦醇可通过抑制脂肪氧合酶途径,显著降低鼻黏膜的嗜酸性粒细胞浸润和上皮下纤维化程度,其抗炎效力与曲安奈德相似,对 ECRS 起到了一定的预防作用。Chang 等^[27]采用相同模型,评估了鼻腔注射环孢素的疗效,发现局部使用环孢素可显著降低鼻黏膜嗜酸性粒细胞的浸润程度,同时降低 Th2 型炎症因子的水平,效果比肩糖皮质激素,提示了局部使用环孢素对 ECRS 的潜在治疗作用。

1.2 真菌蛋白酶法

ECRS 小鼠模型的构建,最早可追溯至 2006 年。由于观察到变应性真菌性鼻窦炎与嗜酸性粒细胞增高的 CRS 存在病理生理学相关性, Lindsay 等^[28]用烟曲霉(*aspergillus fumigatus*, Af)真菌培养滤液和菌丝提取物的混合液,成功构建了 ECRS 小鼠模型。具体方法为:取 8~12 周龄的雌性 BALB/c 小鼠,将 200 μg Af 提取物和 2 mg 氢氧化铝佐剂混合,溶于 0.5 mL PBS 中,每日腹腔注射 0.1 mL,系统致敏 1 周;用生理盐水稀释 Af 提取物至 20 mg/mL,每周 3 次给予每个鼻孔 5 μL Af 提取物鼻内滴注,连续 12 周。

通过对小鼠呼吸区鼻黏膜的病理学分析,该样本显示出了许多与人类 ECRS 相似的变化,包括固有层嗜酸性粒细胞浸润增加,分泌细胞增生,细胞附着破坏,基底膜区增厚等。分别对鼻黏膜中浸润的炎症细胞、肥大细胞和嗜酸性粒细胞计数后进行统计分析,与对照组相比,实验组均显示出显著差异,且随着造模时间的延长,存在明显的时间-效应关系。该建模方法是基于公认的急性哮喘小鼠模型和急性变应性鼻炎小鼠模型改进而来。最初的气道变应性炎症小鼠模型是使用 OVA 作为抗原的,但是 OVA 并不会引起人类出现 CRS,随后 Af 提取物被证实与变应性真菌性鼻窦炎的发病机制相关,且在

实验中观察到了该抗原处理后小鼠鼻腔中的嗜酸性炎症渗出物增多并伴有晶体形成^[29]。考虑到 Af 作为小鼠模型中的既定抗原和人类 ECRS 疾病中的可能致病因素,该抗原诱发的鼻窦炎症状态可能更接近 ECRS。12 周的建模周期满足目前公认的 CRS 的临床定义^[30],随着抗原递呈时间的延长,小鼠鼻腔及鼻窦内确实出现了明显的嗜酸性炎症状态,但呼吸区黏膜未发现明显的息肉样病变形。

吸入真菌性变应原,如链格孢菌、枝孢菌和曲霉菌等,会导致人类变应性气道疾病,如哮喘和变应性鼻炎^[31]。特别是来自真菌蛋白酶激活的蛋白酶激活受体是上呼吸道变应性炎症的原因,如鼻炎和鼻息肉,真菌蛋白酶可能是 ECRS 的更特异的触发因素^[32]。因此,越来越多的研究者将 ECRS 变应原的选择转到真菌蛋白酶上。Kim 等^[33]在 2014 年提出了一种利用来源于米曲霉蛋白酶造模的 ECRS 小鼠模型,将造模时间由 12 周缩短为 5 周,并且无需全身系统致敏。方案为:取 6~7 周龄的 BALB/c 小鼠,将 0.54 μg 的米曲霉蛋白酶与 75 μg OVA 混匀,用 PBS 稀释至 30 μL ,滴注小鼠双侧鼻腔,每周 3 次,持续 5 周。

组织病理学显示,与单独使用 OVA 造模的小鼠相比,米曲霉蛋白酶联合 OVA 可产生更严重的慢性嗜酸性鼻窦炎症,包括上皮增生、上皮嗜酸性粒细胞浸润和杯状细胞增生。此外,该模型组小鼠鼻腔灌洗液相较于对照组,显示出更高水平的 IL-4、IL-5、IL-6、巨噬细胞炎性蛋白 2 和肿瘤坏死因子 α 。血细胞分类计数也表明模型组小鼠血液中的白细胞、淋巴细胞、中性粒细胞和嗜酸性粒细胞显著增加。这些结果证实,与之前建立的小鼠 ECRS 模型相比,该模型可能与人类的顽固性嗜酸性 CRS 更相关。

关于 ECRS 疾病活动度的临床标志物还鲜有报道, Tsuda 等^[34]发现了一种神经引导因子-1 信号素 4D,其在 ECRS 患者血清中显著升高。进一步的研究证实基质金属蛋白酶-9 将膜结合的信号素 4D 从嗜酸性粒细胞上裂解下来,血清可溶性信号素 4D 的水平可能是反映 ECRS 疾病活动度的有用临床标志物。该团队使用真菌蛋白酶法建模小鼠,用抗信号素 4D 抗体治疗后可显著改善鼻窦组织和鼻腔灌洗液中的嗜酸性粒细胞浸润,减轻嗜酸性炎症水平,表明阻断信号素 4D 的靶向治疗有望成为 ECRS 精准治疗的新方法。自噬是一种进化上保守的胞内过程,通过自噬,受损的细胞器和入侵的病原体被隔离和清除。它还在形成细胞免疫和各种炎症性疾病的

进展中发挥关键作用,但关于自噬与 CRS 发病机制之间的研究仍然很少。Choi 等^[35]利用 ECRS 小鼠模型研究发现,巨噬细胞自噬功能缺陷,加剧了小鼠鼻窦的嗜酸性粒细胞浸润和 Th2 型炎症水平。机制研究表明,巨噬细胞以 IL-1 依赖的方式调节前列腺素 D2 水平,其自噬功能受损后前列腺素 D2 途径中多种成分表达上调,前列腺素 D2 途径的失调与肥大细胞浸润的增加相关,并加重了嗜酸性炎症。该研究揭示了自噬途径在 ECRS 疾病过程中的保护作用。

1.3 维生素 D3 衍生物法

Kagoya 等^[36]用 OVA + MC903 (卡泊三醇,一种维生素 D3 衍生物)在 2021 年建立了一种新的 ECRS 小鼠模型,该模型的亮点为仅需 19 d 即可检测造模成果。具体方法为:取 8 周龄的 C57BL/6 雄性小鼠,将 2 nmol MC903 与 20 μ L 无水乙醇混合后,于前 14 d 每日 1 次耳廓局部皮下注射,同时将 100 μ g OVA 溶于 20 μ l PBS,于前 14 d 每日 1 次给予皮下注射系统致敏。在接下来的 5 d 内,将 2 400 μ g OVA 溶于 40 μ L PBS 中,每日给予鼻内滴注。第 19 天处死小鼠。

通过检测,用 MC903 和 OVA 造模的小鼠鼻黏膜中嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和 M2 型巨噬细胞浸润显著增加,Th2 型细胞因子 IL-4、IL-5、IL13,胸腺基质淋巴细胞生成素以及嗜酸性粒细胞募集趋化因子 CCL11 和 CCL24 的基因和蛋白质表达水平均高于单独用 OVA 处理的小鼠和对照组。此外,用 MC903 和 OVA 处理的小鼠显示出更薄的嗅上皮和更少的嗅神经元。该模型表现符合 ECRS 的病理特征,如嗜酸性粒细胞、M2 型巨噬细胞浸润、Th2 型炎症和嗅觉功能障碍等,是第一个在局部应用维生素 D3 衍生物建立的小鼠 ECRS 模型。

维生素 D3 衍生物 MC903 在局部皮肤应用时可诱导角质形成细胞产生胸腺基质淋巴细胞生成素,胸腺基质淋巴细胞生成素诱导的嗜碱性粒细胞是 IL-4 的主要来源^[37-38]。IL-4 在 Th2 型炎症中发挥多种作用,嗜碱性粒细胞来源的 IL-4 不仅能促进 Th2 细胞分化,还能控制固有淋巴细胞介导的嗜酸性炎症。该团队发现,应用此法造模后,IgE 缺陷型小鼠表现出与野生型小鼠相同程度的组织嗜酸性粒细胞增多,而胸腺基质淋巴细胞生成素缺陷型小鼠与嗜碱性粒细胞耗竭小鼠的组织嗜酸性粒细胞浸润显著减少,证明了嗜碱性粒细胞-胸腺基质淋巴细胞生成素轴在 Th2 型炎症中的作用。

表 1 小鼠 ECRS 建模方法比较

作者	发表年份	方法	造模周期	嗜酸性炎症	黏膜息肉样变
Kim 等 ^[20]	2011	OVA + SEB	103 d	是	是
Lindsay 等 ^[28]	2006	Aspergillus fumigatus	12 周	是	否
Kim 等 ^[33]	2014	OVA + Aspergillus oryzae	5 周	是	否
Kagoya 等 ^[36]	2021	OVA + MC903	19 d	是	否

注:ECRS(嗜酸性粒细胞型慢性鼻窦炎);OVA(卵清蛋白);SEB(金黄色葡萄球菌肠毒素 B);MC903(卡泊三醇,一种维生素 D3 衍生物)。

2 小结与展望

ECRS 是一种多因素异质性疾病,经过数十年对其不断地深入研究,目前的小鼠模型已初步显示出一定的疾病相关性,也取得了部分进展,但仍不能完全模拟人类 ECRS 的病理生理学变化。迄今为止,ECRS 小鼠模型在学界仍无金标准^[12]。尽管 ECRS 的体内模型仍然十分匮乏,相信不久的将来,在前人工作的基础上新提出或者修订的更多模型,将更接近于 ECRS 疾病的本质。这些模型将有助于我们进一步揭秘 ECRS 这一疾病的确切病理生理机制,也为该病的精准治疗及管理提供新的思路。

参考文献:

- [1] Orlandi RR, Smith TL, Marple BF, et al. Update on evidence-based reviews with recommendations in adult chronic rhinosinusitis [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2014, 4(1): S1 - S15.
- [2] 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.
- [3] Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020 [J]. *Rhinology*, 2020, 58(29): 1 - 464.
- [4] Kim JY, Lim S, Lim HS, et al. Bone morphogenetic protein-2 as a novel biomarker for refractory chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 148(2): 461 - 472.
- [5] Banerji A, Piccirillo JF, Thawley SE, et al. Chronic rhinosinusitis patients with polyps or polypoid mucosa have a greater burden of illness [J]. *Am J Rhinol*, 2007, 21(1): 19 - 26.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Liang KL, Jiang RS, Wang J, et al. Developing a rabbit model of rhinogenic chronic rhinosinusitis [J]. *Laryngoscope*, 2008, 118(6): 1076 - 1081.
- [9] 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.
- [10] Lee M, Kim DW, Yoon H, et al. Sirtuin 1 attenuates nasal polygenesis by suppressing epithelial-to-mesenchymal transition[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(1): 87–98.
- [11] Kim HC, Lim JY, Kim S, et al. Development of a mouse model of eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyp by nasal instillation of an *Aspergillus* protease and ovalbumin[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2017, 274(11): 3899–3906.
- [12] 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 Investig Otolaryngol*, 2017, 2(6): 398–409.
- [13] Polzehl D, Moeller P, Riechelmann H, et al. Distinct features of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps[J]. *Allergy*, 2006, 61(11): 1275–1279.
- [14] Liang C, Yang Z, Zou Q, et al. Construction of an irreversible allergic rhinitis-induced olfactory loss mouse model[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 513(3): 635–641.
- [15] van de Rijn M, Mehlhop PD, Judkins A, et al. A murine model of allergic rhinitis: studies on the role of IgE in pathogenesis and analysis of the eosinophil influx elicited by allergen and eotaxin[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1998, 102(1): 65–74.
- [16] Hussain I, Randolph D, Brody SL, et al. Induction, distribution and modulation of upper airway allergic inflammation in mice[J]. *Clin Exp Allergy*, 2001, 31(7): 1048–1059.
- [17] Lee J, Bang J, Woo HJ. Immunomodulatory and anti-allergic effects of orally administered *Lactobacillus* species in ovalbumin-sensitized mice[J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2013, 23(5): 724–730.
- [18] Mei HC, Liu YW, Chiang YC, et al. Immunomodulatory activity of *Lactococcus lactis* A17 from Taiwan fermented cabbage in OVA-sensitized BALB/c mice [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013:287803.
- [19] Sokolovska A, Hem SL, Hogenesch H. Activation of dendritic cells and induction of CD4 (+) T cell differentiation by aluminum-containing adjuvants[J]. *Vaccine*, 2007, 25(23): 4575–4585.
- [20] 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–e261.
- [21] Bachert C, Zhang N, Holtappels G, et al. Presence of IL-5 protein and IgE antibodies to staphylococcal enterotoxins in nasal polyps is associated with comorbid asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126(5): 962–968.
- [22] Bernstein JM, Ballow M, Schlievert PM, et al. A superantigen hypothesis for the pathogenesis of chronic hyperplastic sinusitis with massive nasal polyposis[J]. *Am J Rhinol*, 2003, 17(6): 321–326.
- [23] Conley DB, Tripathi A, Seiberling KA, et al. Superantigens and chronic rhinosinusitis: skewing of T-cell receptor V beta-distributions in polyp-derived CD4⁺ and CD8⁺ T cells[J]. *Am J Rhinol*, 2006, 20(5): 534–539.
- [24] Shin HW, Cho K, Kim DW, et al. Hypoxia-inducible factor 1 mediates nasal polygenesis by inducing epithelial-to-mesenchymal transition[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185(9): 944–954.
- [25] Lee KI, Kim DW, Kim EH, et al. Cigarette smoke promotes eosinophilic inflammation, airway remodeling, and nasal polyps in a murine polyp model[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2014, 28(3): 208–214.
- [26] Kim SW, Kim DW, Khalmuratova R, et al. Resveratrol prevents development of eosinophilic rhinosinusitis with nasal polyps in a mouse model[J]. *Allergy*, 2013, 68(7): 862–869.
- [27] Chang DY, Joo YH, Kim SJ, et al. Therapeutic effects of intranasal cyclosporine for eosinophilic rhinosinusitis with nasal polyps in a mouse model[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2015, 29(1): e29–e32.
- [28] 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): 724–732.
- [29] Kurup VP, Mauze S, Choi H, et al. A murine model of allergic bronchopulmonary aspergillosis with elevated eosinophils and IgE [J]. *J Immunol*, 1992, 148(12): 3783–3788.
- [30] Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA, et al. Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2003, 129(3): S1–S32.
- [31] Malling HJ. Diagnosis of mold allergy [J]. *Clin Rev Allergy*, 1992, 10(3): 213–236.
- [32] Reed CE, Kita H. The role of protease activation of inflammation in allergic respiratory diseases [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 114(5): 997–1009.
- [33] 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.
- [34] Tsuda T, Nishide M, Maeda Y, et al. Pathological and therapeutic implications of eosinophil-derived semaphorin 4D in eosinophilic chronic rhinosinusitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(3): 843–854.
- [35] Choi GE, Yoon SY, Kim JY, et al. Autophagy deficiency in myeloid cells exacerbates eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(3): 938–950.
- [36] Kagoya R, Kondo K, Kishimoto-Urata M, et al. A murine model of eosinophilic chronic rhinosinusitis using the topical application of a vitamin D3 analog[J]. *Allergy*, 2021, 76(5): 1432–1442.
- [37] 杜昱聪, 刘环海. 上皮源性细胞因子在共同气道疾病中的作用及其研究进展[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2022, 28(1): 128–132.
- [38] Miyake K, Karasuyama H. Emerging roles of basophils in allergic inflammation[J]. *Allergol Int*, 2017, 66(3): 382–391.

(收稿日期:2022-03-14)

本文引用格式:李腾飞,查旭东,王天宇,等.嗜酸性粒细胞型慢性鼻窦炎小鼠模型构建的研究进展[J].*中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*,2023,29(1):55–59. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202322082

Cite this article as:LI Tengfei, CHA Xudong, WANG Tianyu, et al. Research progress of mouse models of eosinophilic chronic rhinosinusitis[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2023,29(1):55–59. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202322082