

慢性鼻窦炎伴鼻息肉中 15-羟基前列腺素脱氢酶的表达及其调控机制研究*

陈删¹ 陈敬彩^{1,2} 陈建军¹ 王彦君¹

[摘要] **目的:**研究伴鼻息肉的慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)患者鼻息肉中 15-羟基前列腺素脱氢酶(15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase, HPGD)的表达水平及其调控机制。**方法:**应用免疫荧光观察鼻息肉组织中 HPGD 表达的细胞类型,应用 Western-Blot 对鼻息肉组织中 HPGD 表达进行半定量分析。观察人源重组高迁移率家族蛋白 1(high mobility group box-1, HMGB1)对人原代鼻黏膜上皮细胞中 HPGD 表达的作用,并利用晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)中和抗体观察能否阻断 HMGB1 对 HPGD 的诱导作用。**结果:**各型 CRSwNP 患者中的 HPGD 表达水平增高,且定位于 CD68 阳性细胞及上皮细胞。人源重组 HMGB1 可刺激人原代鼻黏膜上皮细胞中 HPGD 表达增高,且呈时间依赖性,同时在 12 h 可观察到 MEK 的磷酸化水平增高及 RAGE 表达增高,但在 24 h MEK 磷酸化水平及 RAGE 表达趋于正常。利用 RAGE 中和抗体可部分阻断人源重组 HMGB1 对人原代鼻黏膜上皮细胞中 HPGD 的诱导作用。**结论:**CRSwNP 中 HPGD 表达增高,且主要定位于巨噬细胞及上皮细胞。HMGB1 通过 RAGE-MEK 信号通路调控 HPGD 表达,这可能为今后调控 CRSwNP 中 PGE₂ 水平提供了一个新的靶点。

[关键词] 慢性鼻窦炎伴鼻息肉;15-羟基前列腺素脱氢酶;高迁移率家族蛋白 1

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2023.11.007

[中图分类号] R765.04 **[文献标志码]** A

Altered expression of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase in chronic rhinosinusitis with nasal polyps

CHEN Shan¹ CHEN Jingcai^{1,2} CHEN Jianjun¹ WANG Yanjun¹

(¹Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Affiliated Union Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China;

²Department of Otolaryngology, First Affiliated Hospital of Shihezi University School of Medicine)

Corresponding author: WANG Yanjun, E-mail: yjwang@hust.edu.cn

Abstract Objective: To investigate the expression level and regulatory mechanism of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (HPGD) in chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP). **Methods:** The expression pattern and level of HPGD in CRSwNP and control was observed using immunofluorescence, and western blot was used for analysis of HPGD expression in nasal polyp tissues. The effect of recombinant human high mobility group box-1 (HMGB1) on HPGD expression in primary human nasal epithelial cells was observed, and the potential blocking effect of RAGE neutralizing antibody on HMGB1-induced HPGD expression was investigated. **Results:** The expression of HPGD was elevated in CRSwNP patients compared to the control, while the protein mainly localized at CD68-positive cells and epithelial cells. Recombinant human HMGB1 stimulated an increase in HPGD expression in primary human nasal mucosal epithelial cells at a time-dependent manner. Additionally, increased phosphorylation levels of MEK and elevated RAGE expression were also observed at 12 hours, but decreased at 24 hours after the incubation of HMGB1. The increase in the expression of HPGD induced by HMGB1 in primary human nasal epithelial cells was partly inhibited with RAGE neutralizing antibody. **Conclusion:** Elevated HPGD expression is observed in CRSwNP, predominantly in macrophages and epithelial cells. HMGB1 regulates HPGD expression through the RAGE-MEK signaling pathway, potentially providing a new target for future regulation of PGE₂ levels in CRSwNP.

Key words chronic rhinosinusitis with nasal polyps; 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase; high mobility group box-1

*基金项目:国家重点研发计划(No:2022YFC2504100)

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院耳鼻喉头颈外科(武汉,430022)

²石河子大学医学院第一附属医院耳鼻喉科

通信作者:王彦君, E-mail: yjwang@hust.edu.cn

慢性鼻-鼻窦炎 (chronic rhinosinusitis, CRS) 是一种发病时间超过 3 个月,伴有鼻塞、流涕、面部疼痛及嗅觉丧失等症状的上呼吸道疾病^[1],根据是否伴有鼻息肉可分为伴鼻息肉的 CRS (CRS with nasal polyps, CRSwNP) 及不伴鼻息肉的 CRS (CRS without nasal polyps, CRSsNP)。流行病学调查提示我国 CRSwNP 发病率为 1.1%^[2]。尽管功能性鼻内镜手术治疗效果明确,但鼻息肉患者复发率高^[3],常常需要再次手术,因此明确鼻息肉发病机制将有助于降低鼻息肉的复发率,减轻患者负担。CRSwNP 其病理特征为黏膜炎症、炎性细胞浸润和异常上皮重塑。CRSwNP 被认为与其他气道疾病有关,如哮喘、阿司匹林不耐受和鼻炎。然而,CRSwNP 的发病机制尚不完全清楚。许多机制参与 CRSwNP 的发生,例如上皮细胞屏障缺陷、病原菌清除障碍、宿主免疫系统缺陷。最近,脂质介质在鼻息肉尤其是阿司匹林不耐受哮喘相关息肉发病机制中的作用受到关注。

前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 是花生四烯酸的代谢产物,具有多种生理作用,在气道疾病中发挥促炎和抗炎作用^[4]。研究表明鼻息肉组织中 PGE₂ 水平降低^[5]。组织中的 PGE₂ 浓度同时受合成酶和代谢酶的调节。鼻息肉中 PGE₂ 的合成酶如环氧合酶 2 的作用已被研究,并被认为是与鼻息肉的发病机制有关^[6]。此外,PGE₂ 的受体,即前列腺素受体 1~4 也得到了关注,前列腺素受体 2 表达降低可能导致 PGE₂ 在阿司匹林不耐受患者鼻息肉中发挥的抗炎作用减弱^[7]。近期研究发现 PGE₂ 水平较低的 CRSwNP 患者手术次数更多^[8]。然而,PGE₂ 失活酶在鼻息肉中的表达模式尚缺乏研究。PGE₂ 失活涉及 2 个主要步骤:前列腺素转运蛋白从质膜摄取和 15-羟基前列腺素脱氢酶 (15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase, HPGD) 分解代谢^[9]。HPGD 是一种参与 PGE₂ 分解代谢的关键酶,并可灭活。通过催化前列腺素的 15-羟基转化为酮基,HPGD 可显著降低 PGE₂ 的生物活性。PGE₂ 水平降低可能是由于 HPGD 表达上调所致。尽管 HPGD 在几乎所有细胞类型中广泛表达,但在包括肺、肾和子宫在内的多种组织中发现其高活性^[10]。然而,HPGD 在鼻黏膜及鼻息肉组织中的表达仍缺乏研究。

因此,我们推测 HPGD 在鼻息肉中表达上调,促炎因子高迁移率族蛋白 1 (high mobility group box-1, HMGB1) 可通过晚期糖基化终末产物受体 (Receptor for advanced glycation end products, RAGE) 调控 HPGD 的表达。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析就诊于我科患者资料,其中对照组

9 例,男 7 例,女 2 例,年龄 18~42 岁,平均 (28.89 ± 7.50) 岁;非嗜酸性粒细胞 CRSwNP 组 18 例,男 11 例,女 7 例,年龄 18~58 岁,平均 (42.06 ± 11.29) 岁;嗜酸性粒细胞性 CRSwNP 组 13 例,男 7 例,女 6 例,年龄 20~58 岁,平均 (41.54 ± 12.08) 岁。CRSwNP 的诊断依据 EPOS2020 指南,基于病史、临床检查、鼻内镜检查和 CT 结果进行诊断。随机选择并计数 1 个高倍视野后,当高倍视野中 (×400) 计数的嗜酸性粒细胞数超过 10 时,CRSwNP 定义为嗜酸性粒细胞型 CRSwNP。对照组包括因解剖异常而接受颅底手术或鼻内手术的患者,这些患者无 CRS 的临床或影像学检查。排除标准:免疫缺陷、凝血障碍、真菌性鼻-鼻窦炎、术前 2 周内使用抗生素、抗组胺药、吸入性全身性或局部皮质类固醇或其他免疫调节药物、孕妇或哺乳期妇女。本研究经华中科技大学同济医学院协和医院伦理委员会批准,并根据《赫尔辛基宣言》获得所有参与者的书面知情同意。

1.2 形态学及免疫荧光

手术中收集鼻息肉患者息肉组织及对照组患者的中鼻甲黏膜组织,组织在 4% 多聚甲醛中固定 1 d 并包埋。制备 5 μm 切片,二甲苯脱蜡后梯度脱水,行苏木精-伊红染色以计数组织中嗜酸性粒细胞。在免疫荧光实验中,完成脱水后将切片在 3% 过氧化氢溶液中封闭 10 min,并用 PBS 清洗。以 TRIS-EDTA 缓冲液 (pH 9.0) 中进行热抗原修复。自然冷却后,用山羊血清封闭切片 30 min。将封闭的切片与抗 HPGD (1 : 200 稀释,abcam,美国)、抗 CD68 (1 : 200 稀释,abcam,美国)、抗 RAGE (1 : 200, RD system, 美国) 孵育 4℃ 过夜。冲洗后,将切片与荧光二抗室温孵育 1 h。洗涤 4 次后,将载玻片与 DAPI 进行细胞核染色。使用共聚焦激光扫描显微镜 (Nikon-A1-Si, Nikon Corporation) 采集图像。为了进行数据量化,随机选择 5 个高倍视野并计数 (×400) HPGD 阳性细胞数。

1.3 细胞培养及处理

利用不同类型鼻息肉临床标本原代培养鼻黏膜上皮细胞,鼻息肉标本于含有 DNA 酶及链霉素蛋白酶的 DMEM/F12 培养液中过夜消化,消化后的皮片种于预铺有胎盘胶原包被的 transwell 培养板上,利用 PneumaCult-Ex Plus Medium 培养 2 d,上皮细胞扩增至 70%~80% 后进行实验。用 100 μg/mL 人重组 HMGB1 (R&D system, 美国) 刺激培养的人原代鼻黏膜上皮细胞,并选取 12 h 与 24 h 为时间点。对于中和实验,在上述培养条件中加入 100 μg/mL RAGE 中和抗体 (R&D system, 美国)。

1.4 Western-Blot 结果

从 CRSwNP 组织和对照组织及培养细胞中提

取总蛋白,然后用 BCA 蛋白测定试剂盒检测浓度。将等量的蛋白质加载到 10%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶上,然后转至 PVDF 膜上。PVDF 膜用 NcmBlot 封闭缓冲液(P30500, NCM Biotech, 中国)在室温下封闭 15 min,然后在 4℃下与含有以下抗体的一抗孵育过夜:抗 HPGD、抗磷酸化 MEK、抗 MEK、抗 RAGE 和抗 GAPDH,以上抗体稀释比例均为 1 : 1 000。孵育结束后 TBST 洗膜 3 次,与 HRP 标记二抗(1 : 3 000)室温孵育 1 h, TBST 洗膜 3 次,增强化学发光检测显色。采用 ImageJ 软件比较目的蛋白与内参蛋白 β -actin 以及 GAPDH 含量的灰度比值,评价目的蛋白的相对表达量。

1.5 统计学处理

统计分析通过 GraphPad Prism Version 9 (GraphPad Software, 美国)进行分析。所有数据均以 $\bar{x} \pm S$ 表示,采用配对 *t* 检验来比较差异,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 嗜酸性粒细胞增多型及非嗜酸性粒细胞增多型 CRSwNP 组织中 HPGD 表达与对照组比较

CRSwNP 组织中 HPGD 表达较正常组织明显增多且主要与 CD68 阳性细胞共表达(图 1a)。高倍镜视野($\times 400$)下各组计数分别为对照组为 (6.50 ± 1.65) ,非嗜酸性粒细胞增多型组 CRSwNP 为 (26.6 ± 2.12) ,嗜酸性粒细胞增多型 CRSwNP 组为 (17.3 ± 3.01) 。2 组 CRSwNP 较对照组

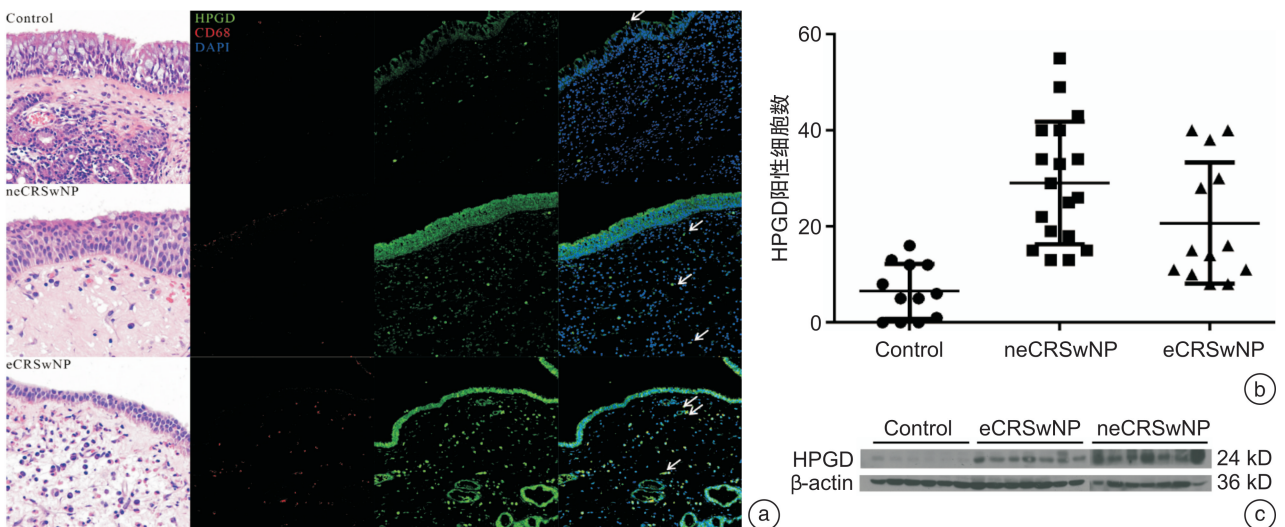
HPGD 阳性细胞数量明显增高($P < 0.01$),见图 1b。免疫荧光中 HPGD 表达于上皮细胞,但基本不表达于杯状细胞(MUC5AC 阳性细胞)、中性粒细胞(MPO 阳性细胞)(图 1c);Western-Blot 结果证实 NP 组织中 HPGD 表达较对照组明显增高。

2.2 鼻息肉组织中 M1、M2 型巨噬细胞均表达 HPGD,HPGD 与 RAGE 共表达

为进一步明确 HPGD 在巨噬细胞中的表达情况,我们分别以 CD86 以及 CD206 分别标记了 M1 型及 M2 型巨噬细胞,发现 M1 型及 M2 型巨噬细胞均表达 HPGD,提示 HPGD 在鼻息肉巨噬细胞中广泛表达(图 2a)。同时为明确 HMGB1 潜在的调控机制,免疫荧光染色示鼻息肉组织中 RAGE 与 HPGD 共表达,且 HPGD 阳性细胞中 RAGE 表达增高(图 2b)。

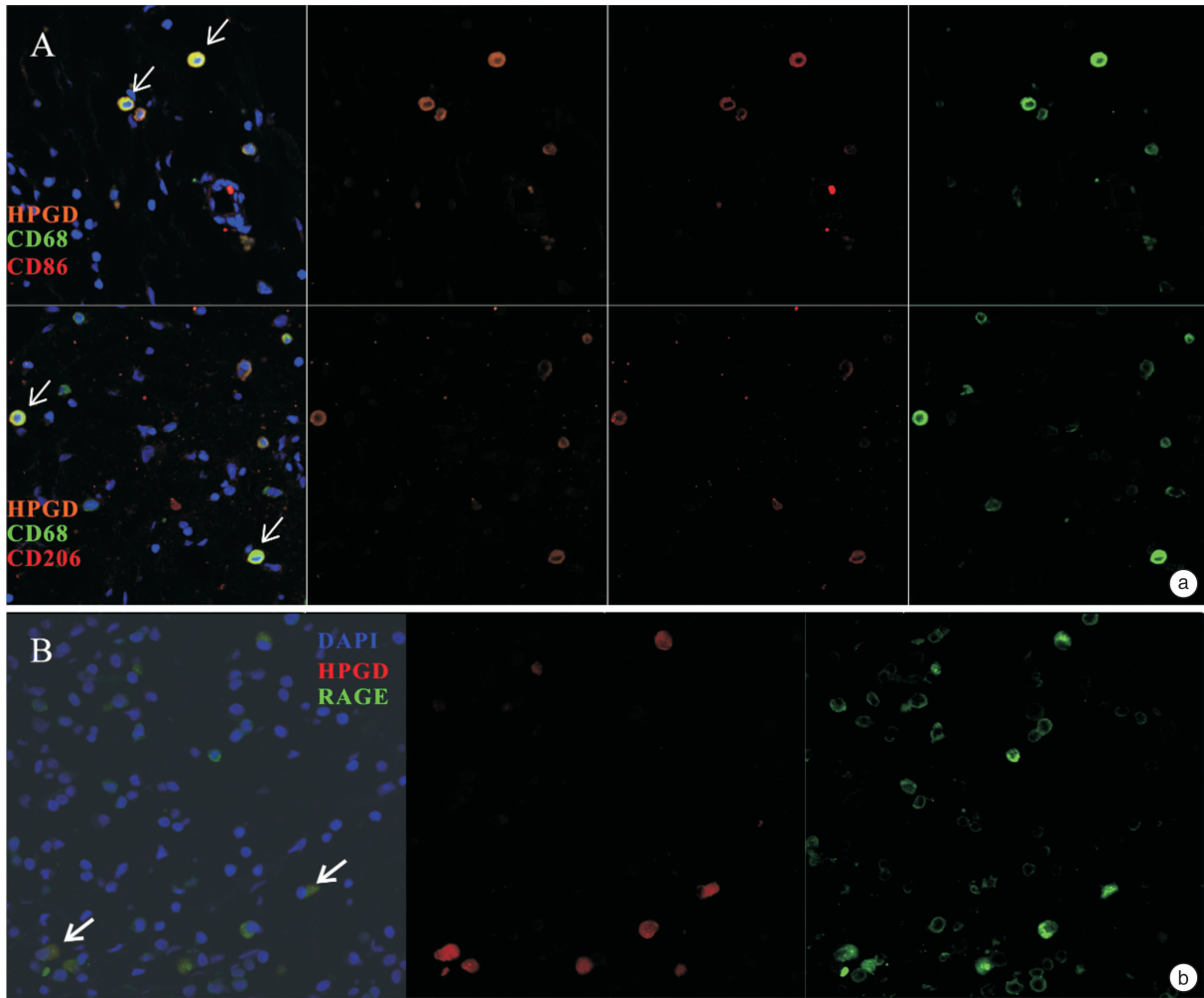
2.3 人重组 HMGB1 可激活原代鼻黏膜上皮细胞中 RAGE-MEK 信号并诱导 HPGD 表达

在人重组 HMGB1 作用 12 h 后,原代鼻黏膜上皮细胞中 RAGE 的表达显著增高,并且 MEK 磷酸化水平显著增高,HPGD 表达显著增高;作用 24 h 后 RAGE 表达较 12 h 轻度降低,差异无统计学意义,MEK 磷酸化水平较 12 h 降低,与未刺激前类似,HPGD 表达较 12 h 轻度升高,差异无统计学意义(图 3a)。应用 RAGE 中和抗体与人重组 HMGB1 共同孵育 24 h 后,中和组较刺激组 HPGD 表达减低,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 3b。



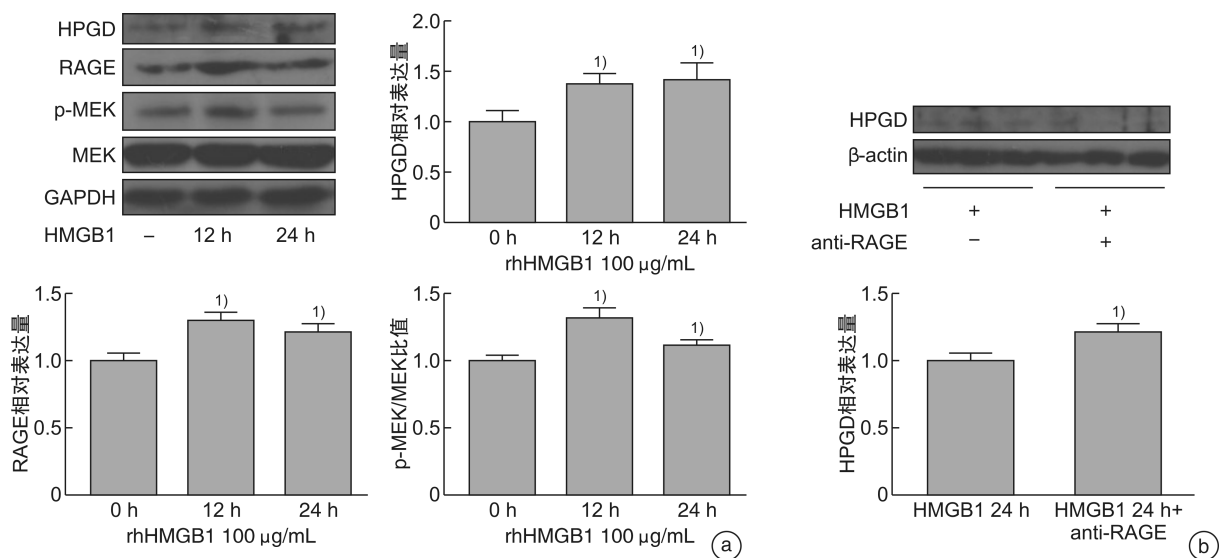
a:CRSwNP 组织中 HPGD 表达较正常组织明显增多(绿色)且高表达于上皮细胞以及巨噬细胞;b:嗜酸性粒细胞增多型 CRSwNP 及非嗜酸性粒细胞增多型 CRSwNP 计数高于对照组($P < 0.05$);c:Western-Blot 结果证实 NP 组织中 HPGD 表达较对照组明显增高。

图 1 CRSwNP 中 HPGD 表达增高



a: CRSwNP 组织中 M1 巨噬细胞 (CD68、CD86 阳性细胞) 及 M2 型巨噬细胞 (CD68、CD206 阳性细胞) 均表达 HPGD; b: RAGE 与 HPGD 共表达。

图 2 CRSwNP 中各型巨噬细胞均表达 HPGD 表达增高且与 RAGE 共表达



a: 人重组 HMGB1 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 作用 12 h 后, 人原代鼻黏膜上皮细胞中 RAGE、HPGD 表达增高, MEK 磷酸化水平增高, 作用 24 h 后, RAGE 表达稍减低、HPGD 表达稍增高、MEK 磷酸化水平降低; b: 应用 RAGE 中和抗体与人重组 HMGB1 共作用于人原代鼻黏膜上皮细胞 24 h 后, 阻断组 HPGD 相较于刺激组表达减低, 差异有统计学意义。

图 3 人重组 HMGB1 诱导原代鼻黏膜上皮细胞中 HPGD 表达

3 讨论

本研究观察了鼻息肉组织中 HPGD 的表达模式以及可能的调控机制。与对照组中鼻甲比较,鼻息肉中 HPGD 的表达显著升高,并且 HPGD 主要位于 CD68 阳性细胞,即巨噬细胞,同时也表达于上皮细胞,进一步定位发现无论是 M1 型还是 M2 型巨噬细胞,均可见 HPGD 的高表达。结果表明鼻息肉中 HPGD 表达增高与巨噬细胞相关。研究表明,与 CRSsNP 和对照组鼻腔黏膜比较,鼻息肉组织中巨噬细胞浸润增多^[11]。与此相一致的是,本研究也发现鼻息肉组织中有大量 CD68 阳性细胞浸润。巨噬细胞是一种具有不同功能的先天免疫细胞,功能包括对病原体的初始防御;协调适应性免疫反应;炎性组织修复等。对于鼻息肉来源巨噬细胞的研究发现其对金黄色葡萄球菌的吞噬能力受损,这可能与 CRSwNP 的发生有关^[12],而其潜在机制仍不清楚。据报道 HPGD 表达增高可抑制巨噬细胞的吞噬活性,应用 HPGD 抑制剂作用于 MDA-MB-231 和 THP-1 细胞增强了该 2 种细胞的吞噬功能^[13]。据此我们推断 HPGD 上调可能导致鼻息肉组织中巨噬细胞吞噬能力下降,造成了金黄色葡萄球菌等病原体不能及时清除,导致鼻息肉的发生。

除调节吞噬功能外,HPGD 被认为是参与前列腺素灭活以减轻炎症反应的关键酶^[14],可通过降解癌细胞分泌的 PGE₂ 以减轻 PGE₂ 的促肿瘤增殖作用并诱导癌细胞分化^[15]。而与肿瘤组织不同的是,PGE₂ 在鼻息肉中可能发挥了抗炎作用,例如抗纤维化^[16]、抑制嗜酸性粒细胞趋化^[17],减少肥大细胞脱颗粒以及抑制 2 型固有淋巴细胞分泌 2 型细胞因子^[18-19]。研究发现鼻息肉组织中 PGE₂ 浓度降低^[20]。尽管鼻息肉中 PGE₂ 合成酶 COX₂ 的表达下调可能导致 PGE₂ 的降低的一个重要因素,但与对照组比较,降解酶 HPGD 表达的增加也可能导致 PGE₂ 浓度降低。此外,HPGD 还可以降解包括消退素在内的促炎症消退介质^[21],而消退素已被证明可以抑制感染性和过敏性气道疾病,包括哮喘、急性肺损伤和肺炎^[22-23],因此 HPGD 增高还可能影响消退素的功能,促进鼻息肉的发生发展。

为进一步探究 HPGD 在鼻息肉中的调控机制,我们观察了促炎因子 HMGB1 对 HPGD 的调控作用。HMGB1 在鼻息肉中的作用已得到研究^[24-25]。在鼻息肉浸润的炎症细胞中发现 HMGB1 表达增加和细胞质转位。因此,HMGB1 可能在 CRSwNP 发生过程当中由炎症细胞主动释放或由死亡细胞被动释放进入鼻黏膜组织,参与 CRSwNP 中巨噬细胞 HPGD 调控。同巨噬细胞一样,本研究证明 HMGB1 刺激可以诱导人原代鼻黏膜上皮细胞中 HPGD 上调。为进一步明确

HMGB1 对 HPGD 的调控机制,通过阻断 HMGB1 受体 RAGE 以验证其是否通过该通路促进 HPGD 表达。RAGE 是一种多配体细胞表面受体,存在于多种细胞类型中^[26]。RAGE 可以与 HMGB1 结合,然后激活 MAPK 信号传导^[27]。本研究发现巨噬细胞中 HPGD 与 RAGE 共定位,提示 HMGB1 可能通过 RAGE 受体诱导 HPGD 表达增加。MAPK 信号通路参与 HPGD 表达的调节,证明与 HMGB1 一起孵育可诱导人原代鼻黏膜上皮细胞中的 RAGE 表达以及 MEK 的磷酸化。此外,应用 RAGE 中和抗体阻断可降低人原代鼻黏膜上皮细胞中 HMGB1 诱导的 HPGD 的表达。综合以上结果,HMGB1 诱导的 HPGD 上调是由 RAGE-MEK 信号介导的。

综上所述,CRSwNP 中 HPGD 表达增高,且定位于巨噬细胞及上皮细胞。HMGB1 通过 RAGE-MEK 信号通路调控 HPGD 表达,这可能为今后调控 CRSwNP 中 PGE₂ 水平提供了一个新的靶点。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012 [J]. *Rhinol Suppl*, 2012, 23: 1-298.
- [2] Zhang Y, Gevaert E, Lou H, et al. Chronic rhinosinusitis in Asia [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(5): 1230-1239.
- [3] DeConde AS, Mace JC, Levy JM, et al. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis [J]. *Laryngoscope*, 2017, 127(3): 550-555.
- [4] Park JY, Pillinger MH, Abramson SB. Prostaglandin E2 synthesis and secretion: the role of PGE2 synthases [J]. *Clin Immunol*, 2006, 119(3): 229-240.
- [5] Roca-Ferrer J, Pérez-Gonzalez M, García-García FJ, et al. Low prostaglandin E2 and cyclooxygenase expression in nasal mucosa fibroblasts of aspirin-intolerant asthmatics [J]. *Respirology*, 2013, 18(4): 711-717.
- [6] Miłośki J, Zielińska-Bliźniewska H, Przybyłowska K, et al. Significance of CYCLOOXYGENASE-2 (COX-2), PERIOSTIN (POSTN) and INTERLEUKIN-4 (IL-4) gene expression in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2015, 272(12): 3715-3720.
- [7] Xie L, Liu AG, Peng LY, et al. Expression of E-prostanoid receptors in nasal polyp tissues of smoking and nonsmoking patients with chronic rhinosinusitis [J]. *PLoS One*, 2018, 13(7): e0200989.
- [8] Nordström A, Jangard M, Svedberg M, et al. Distinct eicosanoid patterns in severe recalcitrant nasal polyposis [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2023. doi:10.1002/alr.23181.
- [9] Nomura T, Lu R, Pucci ML, et al. The two-step model

- of prostaglandin signal termination; in vitro reconstitution with the prostaglandin transporter and prostaglandin 15 dehydrogenase[J]. *Mol Pharmacol*, 2004, 65(4):973-978.
- [10] Okita RT, Okita JR. Prostaglandin-metabolizing enzymes during pregnancy: characterization of NAD(+) -dependent prostaglandin dehydrogenase, carbonyl reductase, and cytochrome P450-dependent prostaglandin omega-hydroxylase[J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 1996, 31(2):101-126.
- [11] Banks CA, Schlosser RJ, Wang EW, et al. Macrophage Infiltrate Is Elevated in CRSwNP Sinonasal Tissue Regardless of Atopic Status [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014, 151(2):215-220.
- [12] 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.
- [13] Kang GJ, Lee HJ, Kang YP, et al. High-mobility group box 1 suppresses resolvin D1-induced phagocytosis via induction of resolvin D1-inactivating enzyme, 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(9):1981-1988.
- [14] Cho H, Tai HH. Inhibition of NAD⁺-dependent 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (15-PGDH) by cyclooxygenase inhibitors and chemopreventive agents [J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2002, 67(6):461-465.
- [15] Sun CC, Zhou ZQ, Yang D, et al. Recent advances in studies of 15-PGDH as a key enzyme for the degradation of prostaglandins [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101(Pt B):108176.
- [16] Sagana RL, Yan M, Cornett AM, et al. Phosphatase and tensin homologue on chromosome 10 (PTEN) directs prostaglandin E2-mediated fibroblast responses via regulation of E prostanoid 2 receptor expression [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(47):32264-32271.
- [17] Sturm EM, Schratl P, Schuligoi R, et al. Prostaglandin E2 inhibits eosinophil trafficking through E-prostanoid 2 receptors[J]. *J Immunol*, 2008, 181(10):7273-7283.
- [18] Kay LJ, Yeo WW, Peachell PT. Prostaglandin E2 activates EP2 receptors to inhibit human lung mast cell degranulation[J]. *Br J Pharmacol*, 2006, 147(7):707-713.
- [19] Maric J, Ravindran A, Mazzurana L, et al. Prostaglandin E(2) suppresses human group 2 innate lymphoid cell function[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(5):1761-1773. e6.
- [20] Pérez-Novo CA, Watelet JB, Claeys C, et al. Prostaglandin, leukotriene, and lipoxin balance in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 115(6):1189-1196.
- [21] Sun YP, Oh SF, Uddin J, et al. Resolvin D1 and its aspirin-triggered 17R epimer. Stereochemical assignments, anti-inflammatory properties, and enzymatic inactivation[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(13):9323-9334.
- [22] Levy BD. Resolvin D1 and Resolvin E1 Promote the Resolution of Allergic Airway Inflammation via Shared and Distinct Molecular Counter-Regulatory Pathways[J]. *Front Immunol*, 2012, 3:390.
- [23] Molaei E, Molaei A, Hayes AW, et al. Resolvin D1, therapeutic target in acute respiratory distress syndrome[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 911:174527.
- [24] Chen D, Mao M, Bellussi LM, et al. Increase of high mobility group box chromosomal protein 1 in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2014, 4(6):453-462.
- [25] Bellussi LM, Chen L, Chen D, et al. The role of High Mobility Group Box 1 chromosomal protein in the pathogenesis of chronic sinusitis and nasal polyposis [J]. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2012, 32(6):386-392.
- [26] Hirschi-Budge KM, Tsai K, Curtis KL, et al. RAGE signaling during tobacco smoke-induced lung inflammation and potential therapeutic utility of SAGEs[J]. *BMC Pulm Med*, 2022, 22(1):160.
(收稿日期:2023-08-28 修回日期:2023-09-18)

(上接第 890 页)

- [23] Zhang C, Zhu X, Hua Y, et al. YY1 mediates TGF- β 1-induced EMT and pro-fibrogenesis in alveolar epithelial cells[J]. *Respir Res*, 2019, 20(1):249.
- [24] He J, Shan S, Li Q, et al. Mechanical Stretch Triggers Epithelial-Mesenchymal Transition in Keratinocytes Through Piezo1 Channel[J]. *Front Physiol*, 2022, 13:745572.
- [25] Coste B, Mathur J, Schmidt M, et al. Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels [J]. *Science*, 2010, 330(6000):55-60.
- [26] Xiong Y, Dong L, Bai Y, et al. Piezo1 activation facilitates ovarian cancer metastasis via Hippo/YAP signaling axis [J]. *Channels (Austin)*, 2022, 16(1):159-166.
- [27] Fang XZ, Li M, Wang YX, et al. Mechanosensitive ion channel Piezo1 mediates mechanical ventilation-exacerbated ARDS-associated pulmonary fibrosis [J]. *J Adv Res*, 2022;S2090-1232(22)00285-5.
(收稿日期:2023-05-31)