

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.18.009

鼻息肉患者前列腺素 E2 受体的表达及意义*

谢立 彭利艳 曾玲玲 刘云 马进[△]

(华中科技大学同济医学院附属同济医院耳鼻咽喉头颈外科 湖北 武汉 430030)

摘要 目的:研究 EP 受体在慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)中的表达及意义。**方法:**收集 20 例嗜酸粒细胞性 CRSwNP (eosinophilic CRSwNP, ECRSwNP)、20 例非嗜酸粒细胞性 CRSwNP (noneosinophilic CRSwNP, non-ECRSwNP)患者息肉和 14 例正常对照组鼻腔钩突黏膜。免疫组织化学和 Western blot 技术检测各组鼻组织中四种 EP 受体亚型蛋白的表达;对连续切片行免疫组化染色,检测 EP 受体与活化的嗜酸粒细胞之间的关系;用 Real-time PCR 检测各组 EP 受体和 IL-5/IL-13 mRNA 的表达水平。**结果:**EP 受体主要表达于鼻黏膜上皮、腺体和上皮炎症细胞,EP1 受体选择性表达于上皮炎症细胞。与对照组和 non-ECRSwNP 相比较,ECRSwNP 组中 EP1 mRNA 和蛋白表达均上调,而三组间 EP2、EP3 和 EP4 受体的表达无明显差异。连续切片免疫组化染色示,EP1 阳性的嗜酸粒细胞占 EP1 阳性总细胞数的 50%。息肉组织 EP1 mRNA 与 IL-5 ($r=0.55$; $P<0.001$)、IL-13 ($r=0.69$; $P<0.001$) mRNA 的表达水平呈正相关。**结论:**ECRSwNP 中 EP1 的表达上调与大量的嗜酸粒细胞等浸润有关。EP1 受体可能通过趋化和活化嗜酸粒细胞参与 ECRSwNP 组织炎症的发生和发展。

关键词:慢性鼻-鼻窦炎;鼻息肉;EP 受体;嗜酸粒细胞

中图分类号:R765.25;R765.4 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2021)18-3443-05

Clinical Significance and Expression of Prostaglandin E2 Receptor in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps*

XIE Li, PENG Li-yan, ZENG Ling-ling, LIU Yun, MA Jin[△]

(Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, 430030, China)

ABSTRACT Objective: To investigate clinical significance and expression of the four EP receptor subtypes, EP1, EP2, EP3 and EP4 receptors in chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) patients. **Methods:** Nasal biopsies were obtained from 14 controls, 20 eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and 20 noneosinophilic CRSwNP patients. Immunostaining and western blot were used to examine protein expression of EP receptors. Immunohistochemical staining of consecutive serial sections was conducted between EP receptor and eosinophil cationic protein (ECP). mRNA expression of EP, IL-5 and IL-13 were examined by means of quantitative RT-PCR. **Results:** EP receptors were expressed mainly on epithelium, glands and infiltrating inflammatory cells in nasal tissue. EP1 receptor is selectively expressed in subepithelial inflammatory cells. Compared with the controls and non-ECRSwNP group, the mRNA and protein expressions of EP1 were up-regulated in the ECRSwNP group, but there was no significant difference in the expression of EP2, EP3 and EP4 receptors among the three groups. Immunohistochemical staining of serial sections showed that EP1-positive eosinophils accounted for 50% of the total EP1-positive cells. EP1 mRNA in polyp tissue was positively correlated with IL-5 ($r=0.55$; $P<0.001$) and IL-13 ($r=0.69$; $P<0.001$) mRNA expression levels. **Conclusions:** The up-regulation of EP1 expression in ECRSwNP maybe associated with excessive infiltrations of eosinophils and other inflammatory cells. EP1 receptor may participate in the occurrence and development of ECRSwNP tissue inflammation through chemotaxis and activation of eosinophils.

Key words: Chronic rhinosinusitis; Nasal polyps; EP receptor; Eosinophil

Chinese Library Classification(CLC): R765.25; R765.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)18-3443-05

前言

慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)是一种常见的鼻腔鼻窦慢性炎性疾病,以局

部 Th2 细胞因子(如 IL-5、IL-13)表达增高、嗜酸粒细胞浸润和组织水肿为特点。根据嗜酸粒细胞浸润程度,CRSwNP 可分为嗜酸粒细胞性鼻息肉(eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps, ECRSwNP)和非嗜酸粒细胞性鼻息肉

* 基金项目:国家自然科学基金项目(No.81800889)

作者简介:谢立(1982-),男,博士,主治医师,主要研究方向:鼻科基础与临床, E-mail: pony23@163.com

[△] 通讯作者:马进,男,博士,主要研究方向:鼻部炎症性疾病, E-mail: 459989001@qq.com

(收稿日期:2021-02-03 接受日期:2021-02-26)

(noneosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps, non-ECRSwNP)^[1]。截止目前,不同类型 CRSwNP 的发病机制仍未阐明。

研究表明多种炎症细胞的活化,不同种类细胞因子和炎症介质的释放参与 CRSwNP 的发病^[2]。前列腺素 E2 (Prostaglandin E2, PGE2) 是体内重要的炎症介质之一,其发挥抗炎或促炎作用依赖于相偶联的四种 EP 受体,即 EP1、EP2、EP3 和 EP4。研究发现,EP 受体参与阿司匹林不耐受三联征 (Samter's triad) 的发病^[3]。然而,我国 CRS 患者中 Samter's triad 比例仅占 0.57%^[4],且阿司匹林敏感型与阿司匹林耐受型鼻窦肉的发病机制截然不同^[5]。因此,本研究拟比较 EP1、EP2、EP3 和 EP4 受体在国人阿司匹林耐受的不同类型 CRSwNP (non-ECRSwNP 和 ECRSwNP) 中的表达,并探讨 EP 受体在 CRSwNP 发病机制中的作用。

1 材料与方法

1.1 临床资料

收集 2014-2017 年间华中科技大学附属同济医院耳鼻喉头颈外科 40 例住院 CRSwNP 患者。CRSwNP 的诊断标准遵循 EPOS 2020^[6]。吸烟、哮喘、囊性纤维化、真菌性鼻窦炎、后鼻孔息肉、原发性纤毛不动综合征、阿司匹林不耐受均被剔除。所有患者术前 3 月全身停用糖皮质激素、NSAIDs、抗白三烯类药物,术前 1 月停用鼻喷药物。40 例患者接受鼻内镜手术,术中收集鼻腔息肉组织。依据显微镜高倍视野下息肉组织中嗜酸粒细胞占总炎症细胞的百分比(>10%归为 ECRSwNP 组)^[6],将 40 例 CRSwNP 分为 non-ECRSwNP 组 20 例(男 13 例,女 7 例,平均 35.0±5.4 岁)和 ECRSwNP 组 20 例(男 11 例,女 9 例,平均 33.5±7.8 岁)。取 14 例因鼻外伤、鼻窦囊肿行手术的患者钩突黏膜作为正常对照组(男 8 例,女 6 例,平均 35.5±8.2 岁)。本研究经华中科技大学同济医学院医学伦理委员会支持和批准,并获得所有实验对象的知情同意。

1.2 标本处理

收集组织标本分割为两部分:一部分立即置于 10% 的中性甲醛中固定 6-8 小时后进行脱水和石蜡包埋,用于免疫组化实验;另一部分(约 2 小块)液氮速冻后置于 -80℃ 冰箱保存,留作 RNA 和蛋白检测。

1.3 免疫组织化学染色

采用免疫组化 S-ABC 法检测组织标本中 EP 受体四个亚型的组织表达。将 4 μm 厚的石蜡切片脱蜡复水,柠檬酸缓冲液行抗原修复,然后用 3% 双氧水孵育 15 min 阻断内源性过氧化物酶。5% 的 BSA 封闭 40 分钟后加一抗(以同型血清代替一抗作阴性对照),4℃ 孵育过夜。1× PBS 洗涤后,用 S-ABC 试剂盒(Boster,武汉,中国)进行检测,DAB 显色后苏木素复染,酒精脱水二甲苯透明后,中性树脂封片。棕黄色染色代表阳性。

对 ECRSwNP 息肉组织进行连续切片免疫组化染色(步骤同上),检测 EP1 和嗜酸粒细胞阳离子蛋白(eosinophil cationic protein, ECP),分析 EP1 受体与嗜酸粒细胞之间的关系。依据 Shi^[7]的方法,随机取 5 个高倍镜下对阳性细胞进行计数,分别统计 EP1 受体阳性的嗜酸粒细胞(EP1+ECP+)占总嗜酸粒细胞(ECP+)的比例和占总 EP1+ 细胞数的比例。

1.4 Real-time PCR

取冻存组织样本冰上 Trizol 法提取 RNA, TAKARA047A 试剂盒两步法逆转录获得 cDNA, 总体积为 20 μL 的反应系统包括 10 μL SYBR Premix Ex Taq 预混液, 8.2 μL RNase-free 水, 1 μL cDNA 和 0.4 μL 的每种引物(10 μM)。EP1 引物上游序列: GGT GTC GTG CAT CTG CTG GA; 下游序列: CAA GAG GCG AAG CAG TTG GC。EP2 引物上游序列: AGA CGG ACC ACC TCA TTC TC; 下游序列: GAT GGC AAA GAC CCA AGG。EP3 引物上游序列: CCC GCC TCA ACC ACT CCT A; 下游序列: CAC CGA TCC GCA ATC CTC。EP4 引物上游序列: AAC TTG ATG GCT GCG AAG ACC TAC; 下游序列: TTC TAA TAT CTG GGC CTC TGC TGT G; GAPDH 引物上游序列: AGA AGG CTG GGG CTC ATT TG; 下游序列: AGG GGC CAT CCA CAG TCT TC。IL-5 引物上游序列: CCCACAAGTGCATTGGTGAA; 下游序列: CCTCAGAGTCTCATTGGCTATCAG。IL-13 引物上游序列: CCTCATG-GCGCTTTTGTGAC; 下游序列: TCTGGTTCTGGGTGAT-GTTGA。采用 TAKARA420A 试剂盒依照标准步骤于美国 ABI StepOnePlus 机器进行 Real-time PCR 试验: 95℃ 下初始变性 2 min, 然后在 95℃ 下变性 10 s, 60℃ 退火 10 s, 72℃ 延伸 15 s, 循环 40 次。以 GAPDH 为内参, 用 2^{-ΔΔCt} 法计算基因的相对表达量。

1.5 Western blot 检测

使用 Western blot 技术检测 EP 受体 4 个亚型。鼻组织匀浆用 RIPA 裂解液(含 2% cocktail 和 1% PMSF)提取总蛋白。BCA 法进行蛋白浓度测定。取丰度为 50 μg 的经煮沸变性后的蛋白, 行 SDS-PAGE 电泳, 蛋白湿转法转至 0.45 μm PVDF 膜。5% 脱脂牛奶封闭 PVDF 膜上非特异性结合, 将膜置于孵育盒后加入约 5% 脱脂牛奶稀释后的一抗(EP1-1:1000, EP2-1:1200, EP3-1:1500, EP4-1:500), 4℃ 冰箱孵育过夜。用 TBST 缓冲液洗膜 4 次, 每次 7 min; 用 TBST 按 1:3000 倍稀释二抗, 室温下孵育 60 min; 洗膜 4 次。将 ECL 显影液(美国 Thermo 公司)均匀滴加到膜上, 避光作用约 2 min 后用 Gene snap 凝胶成像仪曝光。用 GeneTools 软件分析凝胶条带灰度值, 将每个条带灰度值减去背景灰度值, 分析不同样本间蛋白表达差异。

1.6 统计学方法

所有连续变量以中位数和四分位间距或以箱式图表示, 箱子中心分别代表中位数和四分位间距。三组间的比较首先采用 Kruskal-Wallis H 检验进行组内分析, 然后再利用 Mann-Whitney U 双尾检验进行两两比较判定组间差异, 采用 Spearman 检验作相关性分析。使用 Graphpad Prism 和 SPSS 17.0 软件在 Windows7 系统下进行统计学分析。P 值 <0.05 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 免疫组织化学染色

对照组钩突黏膜和 non-ECRSwNP、ECRSwNP 组息肉组织中四种 EP 受体均有表达, 且组织定位相似(图 1)。EP1 仅表达于上皮, EP2、EP3 和 EP4 均表达于黏膜上皮和腺体上皮。相较于对照组正常钩突黏膜, 两组息肉组织中 EP1、EP2 和 EP3 还可表达于上皮下层浸润的炎症细胞。EP4 受体的表达定位在三组间一致。

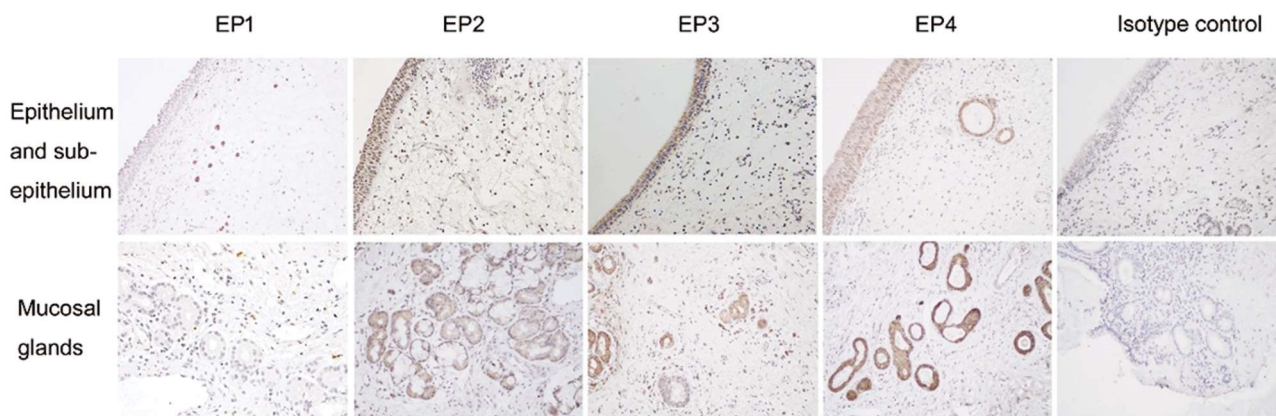


图1 免疫组织化学染色示 EP 受体在 ECRSwNP 组织中的表达定位,放大倍数× 200

Fig.1 Distributions of EP receptor expression in ECRSwNP tissues, original magnification × 200

2.2 三组间 EP 受体 mRNA 和蛋白表达量的比较

比较三组间 EP 受体 mRNA 和蛋白表达结果如图 2 所示,与对照组和 non-ECRSwNP 组相比较,ECRSwNP 中 EP1 受体 mRNA 和蛋白表达均上调,而三组间 EP2、EP3 和 EP4 受体的表达无显著差异。

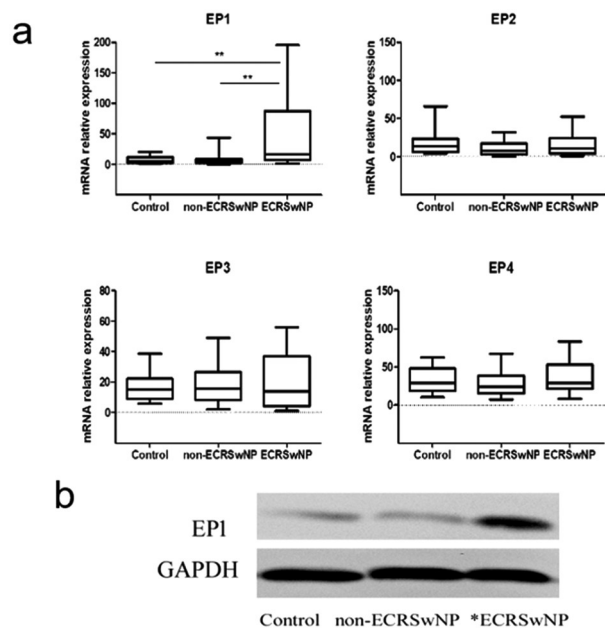


图2 三组间 EP1、EP2、EP3 和 EP4 受体 mRNA(a)和 EP1 受体蛋白(b)的表达比较

Fig.2 (a) Comparison of EP mRNA expression among different groups.

(b) Comparison of EP1 protein expression among different groups.

Note: (a) $n=14$, $**P<0.01$, compared with the control and non-ECRSwNP groups. (b) $n=10$, $*P<0.05$, compared with the control and non-ECRSwNP groups.

2.3 EP1 受体和嗜酸粒细胞的关系

免疫组化染色示 EP1 受体主要表达于上皮下层浸润的炎症细胞,利用连续切片免疫组化进一步了解 ECRSwNP 组活化的嗜酸粒细胞和 EP1 阳性细胞之间的关系如图 3。数据显示,ECRSwNP 中 EP1 阳性的嗜酸粒细胞占 EP1 阳性细胞数的 50% (42~54%),EP1 阳性的嗜酸粒细胞占有所有活化的嗜酸粒细胞的 47% (40~53%)。

2.4 EP1 受体和 IL-5、IL-13 mRNA 表达的相关性

检测息肉组织中 EP1 mRNA 和 Th2 细胞因子 IL-5、IL-13 mRNA 的表达水平并作相关性分析,结果表明 EP1 mRNA 的表达水平与 IL-5($r=0.55$; $P<0.001$)和 IL-13($r=0.69$; $P<0.001$)表达水平呈正相关(图 4)。

3 讨论

研究证实,在大多数欧美国家,白种 CRSwNP 患者表现为 Th2 反应占主导的嗜酸粒细胞性炎症反应,我国超过半数的 CRSwNP 患者表现为非嗜酸粒细胞性炎症^[1,6]。ECRSwNP 病情顽固,无论是药物还是手术治疗后复发率较高^[8],因此阐明不同类型 CRSwNP 的发病机制,研发靶向药物对 CRSwNP 进行精准分类治疗具有重要的临床意义。

文献报道白种人的 EP1-EP4 受体既表达于鼻息肉上皮、腺体,还表达于上皮下层中浸润的炎症细胞^[9]。本研究发现国人鼻息肉组织中 EP2、EP3 受体定位与白种人相一致,但 EP1 和 EP4 受体定位不同于白人,国人 EP1 仅选择性表达于上皮炎症细胞,EP4 仅表达于鼻腔黏膜上皮和腺体。来自结肠的研究同样发现 EP4 受体选择性分布于黏膜上皮和腺体,提示 EP4 在介导粘液分泌和上皮细胞损伤后修复中发挥作用^[10]。国人与白种人 EP 受体定位不一致可能源于种族、地理和环境差异。这种分布差异是否与亚洲和欧美 CRSwNP 患者之间截然不同的免疫机制有关,且每个受体亚型的功能如何,尚需进一步研究。

通过蛋白和基因检测,本研究发现 ECRSwNP 四个受体亚型中 EP1 受体表达较 non-ECRSwNP 和对照组明显增加,与前期报道一致^[11]。由于息肉发生于鼻窦窦口复合体处,为了消除因实验组和对照组取材部位不一致对实验结果产生的影响,本研究选取钩突黏膜作为正常对照更具有同源性。本实验结果进一步证实了相比于 non-ECRSwNP 和对照组,EP1 受体在 ECRSwNP 表达增高,提示 EP1 可能在该类型疾病的发生发展中发挥重要作用。EP 受体通过激活特异性的下游信号通路发挥作用^[12]。EP2、EP4 受体通过激活腺苷酸环化酶增加细胞内 cAMP 浓度,介导 PGE2 的抑制效应。相反,EP1 受体通过提高胞内钙离子水平,EP3 通过降低细胞内 cAMP 浓度,均介导 PGE2 的兴奋效应^[12]。在炎症反应中,具体表现为抑制或促进炎症细胞的迁移或炎症介质的释放。鼻腔黏膜上皮细胞、血管内

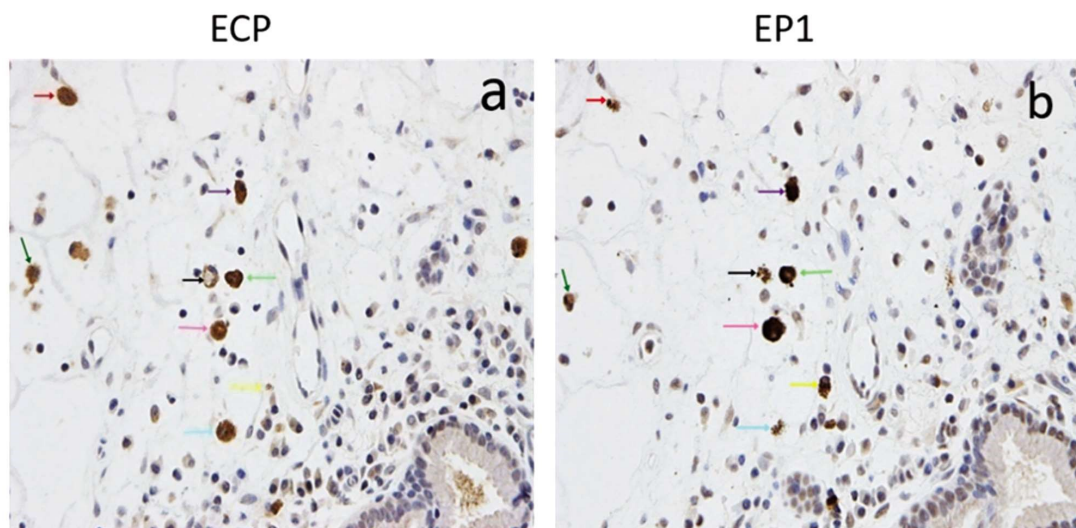


图3 连续切片免疫组化染色显示 ECP 阳性细胞 (a) 和 EP1 阳性细胞 (b) 的关系

Fig.3 Immunohistochemical staining of consecutive serial sections between EP1 receptor and ECP

Note: Arrows of the same color represent the same cell, original magnification $\times 400$. ECP, Eosinophil cationic protein.

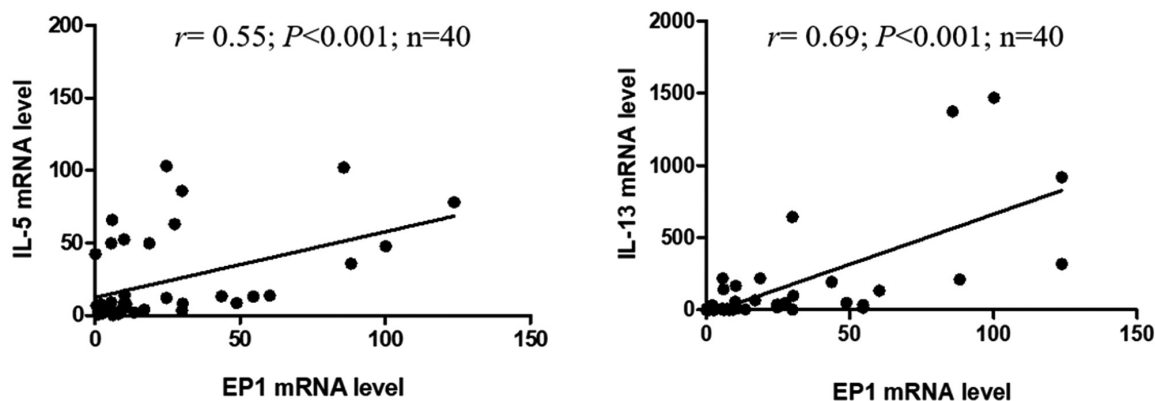


图4 鼻息肉组织中 EP1 受体和 IL-5、IL-13 mRNA 表达水平的相关性

Fig.4 Correlations of mRNA expression levels between EP1 and IL-5/IL-13 in polyp tissue

皮细胞、成纤维细胞以及上皮内浸润的炎症细胞可合成并分泌多种细胞因子、趋化因子和粘附分子等参与 CRSwNP 的发病,促炎介质的过量产生使得组织中的炎症反应越来越重,并引起组织胶原减少、假囊肿形成和间质水肿等组织重塑表现^[13]。此外,炎症介质亦可趋化不同的炎症细胞迁移至鼻腔鼻窦黏膜进一步加重炎症,进而释放更多的炎症介质,并形成瀑布效应^[13]。国外学者发现,与正常对照相比,阿司匹林耐受型和敏感型鼻息肉活检组织中 EP2 受体的表达较低,并且在阿司匹林敏感型患者中表达最低^[14,15]。嗜酸性粒细胞中的 EP2 受体激活后弱化嗜酸性粒细胞的迁移,并对嗜酸性粒细胞的聚和脱颗粒产生抑制作用^[16],表明息肉炎症反应加重与起介导 PGE2 的抑制效应的 EP2 受体的表达降低有关。与 EP2 等其它受体相比,既往对 EP1 的研究报道较少,哪种 G 蛋白参与耦连并介导何种效应仍不清楚。EP1 通路的第二个信使是 Ca^{2+} ,其动员模式依据所研究的细胞类型而存在差异。有研究表明 EP1 通过增加细胞内 Ca^{2+} 水平,通常发挥激活活性细胞的功能^[17]。本研究阿司匹林耐受型 ECRSwNP 患者中 EP1 受体表达增强,主要表达于上皮内浸润的炎症细胞。EP1 受体的过表达会导致息肉组织中嗜酸粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞、肥大细胞等炎症细胞释放更多的

促炎介质,如 IL-4、IL-5、IL-13 和 CCL11 等进一步促进 ECRSwNP 中嗜酸粒细胞的募集和活化^[18]。

CRSwNP 的固有免疫应答包含如 2 型先天性淋巴样细胞、肥大细胞、嗜酸粒细胞等多种细胞,ECRSwNP 特征为 Th2 极化的嗜酸粒细胞性炎症,在免疫应答中这些细胞大量表达 IL-5、IL-13 等 Th2 细胞因子^[19]。为了验证上述假说,本研究进一步分析 EP1 受体表达与嗜酸粒细胞的活化和 Th2 类细胞因子表达水平的相关性。ECP 是嗜酸粒细胞的活化指标,与 non-ECRSwNP 和对照组相比,ECRSwNP 组织中 ECP 表达上调,嗜酸粒细胞活化浸润更加明显^[20]。本实验对连续切片行免疫组化染色发现,EP1 受体阳性表达的细胞中 50 % 为活化的嗜酸粒细胞,且活化的嗜酸粒细胞近半数 EP1 表达阳性。该结果解释了 ECRSwNP 较 non-ECRSwNP 组织中 EP1 表达增强,其原因与 ECRSwNP 具有更加显著的嗜酸粒细胞浸润有关。更重要的是,EP1 受体定位与活化的嗜酸粒细胞密切相关,提示 EP1 受体可能参与嗜酸粒细胞的聚集和活化过程。IL-5、IL-13 属重要的 Th2 类细胞因子,影响嗜酸粒细胞的生物学活性。研究证明,IL-5 不仅诱导前体细胞的增殖和分化,还能有效刺激嗜酸粒细胞活化、存活,具有促 ECRSwNP 生长的关键作用;IL-13 诱导

血管细胞粘附分子表达,有效促进嗜酸粒细胞迁移和聚集^[9]。本研究 ECRSwNP 患者 EP1 mRNA 与 IL-5、IL-13 mRNA 的表达存在正相关。EP1 表达增加与 ECRSwNP 中表现出的 Th2 极化有关,进一步表明 EP1 受体可能通过趋化和活化嗜酸粒细胞等炎症细胞合成 IL-5、IL-13 等炎症因子,促进鼻息肉组织炎症的发生和发展。

CRSwNP 对患者的生活质量和社会经济造成沉重的负担,传统药物疗效不能使患者满意。目前针对 PGE2 的非甾体抗炎药或 COX-2 阻断剂由于前列腺素的广泛抑制而导致多种不良反应。后期应用 EP1 受体特异性拮抗剂或激动剂进行体内和体外实验,深入研究 EP 受体在 ECRSwNP 炎症机制中的具体作用,有望作为一种新的有前途的靶点药物被研发。

参考文献(References)

- [1] Fokkens W J, Lund V J, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 [J]. *Rhinology*, 2020, 58(Suppl S29): 1-464
- [2] Claus B, Bradley M, Rodney J S. Adult chronic rhinosinusitis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 29, 6(1): 86
- [3] Adamusiak A M, Stasikowska-Kanicka O, Lewandowska-Polak A, et al. Expression of arachidonate metabolism enzymes and receptors in nasal polyps of aspirin-hypersensitive asthmatics[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2012, 157(4): 354-362
- [4] 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]. *Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2019, 54(2): 81-100
- [5] Choi J H, Kim M A, Park H S. An update on the pathogenesis of the upper airways in aspirin-exacerbated respiratory disease[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2014, 14(1): 1-6
- [6] Cao P P, Li H B, Wang B F, et al. Distinct immunopathologic characteristics of various types of chronic rhinosinusitis in adult Chinese[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124(3): 478-484, 484 e1-2
- [7] Shi L L, Xiong P, Zhang L, et al. Features of airway remodeling in different types of Chinese chronic rhinosinusitis are associated with inflammation patterns[J]. *Allergy*, 2013, 68(1): 101-109
- [8] Tetsuji T, Robert P S. Formation of nasal polyps: The roles of innate type 2 inflammation and deposition of fibrin [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(3): 740-750
- [9] Perez-Novo C A, Claeys C, Van Cauwenberge P, et al. Expression of eicosanoid receptors subtypes and eosinophilic inflammation: implication on chronic rhinosinusitis[J]. *Respir Res*, 2006, 7: 75
- [10] Fairbrother SE, Smith JE, Borman RA, et al. EP4 receptors mediate prostaglandin E2, tumour necrosis factor alpha and interleukin 1beta-induced ion secretion in human and mouse colon mucosa [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 694: 89-97
- [11] Xie L, Liu AG, Cui YH, et al. Expression profiles of prostaglandin E2 receptor subtypes in aspirin tolerant adult Chinese with chronic rhinosinusitis[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2015, 29(5): 322-328
- [12] Kijeong L, Sang H L, Tae H K. The Biology of Prostaglandins and Their Role as a Target for Allergic Airway Disease Therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1851
- [13] Kucuksezir UC, Ozdemir C, Akdis M, et al. Chronic rhinosinusitis: pathogenesis, therapy options, and more [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2018, 19(16): 1805-1815
- [14] Ying S, Meng Q, Scadding G, et al. Aspirin-sensitive rhinosinusitis is associated with reduced E-prostanoid 2 receptor expression on nasal mucosal inflammatory cells [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 117: 312-318
- [15] Machado-Carvalho L, Roca-Ferrer J, Picado C. Prostaglandin E2 receptors in asthma and in chronic rhinosinusitis/nasal polyps with and without aspirin hypersensitivity[J]. *Respir Res*, 2014, 15: 100
- [16] Sturm E M, Schratl P, Schuligoi R, et al. Prostaglandin E2 inhibits eosinophil trafficking through E-prostanoid 2 receptors [J]. *J Immunol*, 2008, 181(10): 7273-7283
- [17] Zaslon Z, Okunishi K, Bourdonnay E, et al. Prostaglandin E(2) suppresses allergic sensitization and lung inflammation by targeting the E prostanoid 2 receptor on T cells [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133: 379-387
- [18] Fujieda S, Imoto Y, Kato Y, et al. Eosinophilic chronic rhinosinusitis [J]. *Allergol Int*, 2019, 68(4): 403-412
- [19] Bachert C, Zhang N, Cavaliere C, et al. Biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(3): 725-739
- [20] Xia Li, Zhiyuan Wang, Lihong Chang, et al. $\gamma\delta$ T cells contribute to type 2 inflammatory profiles in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2019, 133(22): 2301-2315

(上接第 3493 页)

- [28] Lau YC, Xiong Q, Blann AD, et al. Relationship between renal function and circulating microparticles, soluble P-selectin and E-selectin levels in atrial fibrillation [J]. *J Thrombosis Thrombolysis*, 2017, 43(1): 18-23
- [29] Li L, Liu M, Zhang T, et al. Indomethacin down-regulating HMGB1 and TNF- α to prevent pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography[J]. *Scandinavian J Gastroenterology*, 2019, 54(6): 1-7
- [30] Abdolahi M, Tafakhori A, Togha M, et al. The synergistic effects of ω -3 fatty acids and nano-curcumin supplementation on tumor necrosis factor (TNF)- α gene expression and serum level in migraine patients[J]. *Immunogenetics*, 2017, 69(6): 1-8
- [31] 王荣, 李慧, 秦建宁. 银杏叶滴丸联合单硝酸异山梨酯注射液对老年冠心病患者心肌酶谱及血清 BNP 水平的影响 [J]. *海南医学*, 2019, 30(18): 2350-2353