

Piezo1在慢性鼻窦炎伴鼻息肉中的表达及意义*

舒龙兰¹ 刘怡君¹ 熊攀辉¹ 蒋晓聪¹ 郑博文¹ 谷悦¹ 沈暘¹ 杨玉成¹

[摘要] 目的:探索机械敏感离子通道蛋白 Piezo1、钙黏蛋白 E 和波形蛋白在鼻息肉中的表达和临床意义。方法:纳入全身麻醉下行鼻内镜手术的患者 35 例,其中鼻息肉患者 20 例(息肉组),主诉鼻塞或鼻出血的单纯鼻中隔偏曲患者 15 例(对照组)。分别采用免疫荧光和蛋白免疫印迹法检测 Piezo1、钙黏蛋白 E 和波形蛋白在鼻息肉组织及其来源的鼻原代上皮细胞中蛋白表达水平。应用人 TGF- β 1 蛋白在人支气管上皮 BEAS-2B 细胞系建立体外上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)模型,运用实时荧光定量 PCR 检测 Piezo1、钙黏蛋白 E 和波形蛋白的基因表达水平。结果:与对照组比较,鼻息肉组织及鼻原代上皮细胞中 Piezo1 与波形蛋白表达水平均升高($P < 0.05$),钙黏蛋白 E 表达降低($P < 0.05$)。在体外 EMT 模型中, Piezo1 和波形蛋白均上调,钙黏蛋白 E 明显下调。结论: Piezo1 在鼻息肉中表达升高,与 EMT 标志物波形蛋白趋势相同,钙黏蛋白 E 趋势相反。这表明 Piezo1 参与鼻息肉 EMT 过程,与鼻息肉发生发展相关。

[关键词] Piezo1;慢性鼻窦炎伴鼻息肉;上皮间质转化;钙黏蛋白 E;波形蛋白

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2023.11.006

[中图分类号] R765.2 **[文献标志码]** A

The expression and significance of Piezo1 in chronic rhinosinuitis with nasal polyps

SHU Longlan LIU Yijun XIONG Panhui JIANG Xiacong ZHENG Bowen
GU Yu SHEN Yang YANG Yucheng

(Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery of the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

Corresponding author: YANG Yucheng, E-mail: yychxh@163.com

Abstract Objective To explore the expression and importance of Piezo1, E-cadherin, and Vimentin in nasal polyps patients. **Methods:** Thirty-five patients undergoing endoscopic sinus surgery under general anesthesia were streamed into 20 cases of nasal polyps(NP group) and 15 cases of simple septoplasty without any sinus disease (Control group). Immunofluorescence staining and Western Blot were applied to detect the protein level of Piezo1, E-cadherin, and Vimentin in NP tissues and nasal polyp-derived primary human nasal epithelial cells(pHNECs). Also, BEAS-2B cell lines were treated with human TGF- β 1 protein to establish epithelial mesenchymal transition (EMT) model in vitro and quantitative real-time polymerase chain reaction were used to calculate Piezo1 and above biomarkers in the model. **Results:** Compared with control group, Piezo1 and Vimentin showed higher level while E-cadherin was lower in NP tissues and pHNECs. In EMT model in vitro, Piezo1 and Vimentin were demonstrated higher expression with decreased level of E-cadherin. **Conclusion:** The tendency of Piezo1 is consistent with the mesenchymal-related biomarker Vimentin, going against with epithelial-related biomarker E-cadherin, implying its involvement with EMT process in nasal polyps.

Key words Piezo1; chronic rhinosinuitis with nasal polyps; epithelial mesenchymal transition; E-cadherin; Vimentin

慢性鼻窦炎(chronic rhinosinuitis, CRS)是耳鼻咽喉头颈外科常见疾病之一,中国人口整体患病率约为 8%^[1]。患者常以鼻塞、黏脓性鼻涕、嗅觉

减退或消失、头面部压迫感或面部疼痛等就诊,给社会经济、医疗系统和个人生活质量带来巨大挑战。2020 版欧洲鼻窦炎和鼻息肉指南(EPOS2020)将 CRS 分为两大类,即原发性和继发性。在此基础上,根据病变的解剖部位进一步细分为局限性(单侧)和弥漫性(双侧)CRS^[2]。临床以慢性鼻窦炎伴鼻息肉(chronic rhinosinuitis with nasal polyps, CRSwNP)患者较为常见;这类患者通常合并其他气道疾病,如哮喘、支气管扩张或阿

*基金项目:国家自然科学基金(No:81970864);重庆市中青年医学高端人才工作室[No:渝卫人(2018)2号];重庆市卫健委项目(No:2020jstg004);重庆英才项目(No:CQYC2020030373)

¹重庆医科大学附属第一医院耳鼻咽喉头颈外科(重庆,400016)

通信作者:杨玉成 E-mail:yychxh@163.com

司匹林三联征等,严重影响患者生活和预后^[3]。

鼻上皮屏障是人体呼吸道的第一道防线,具有物理、化学和免疫防御屏障三大主要功能^[4]。鼻黏膜上皮细胞主要由柱状细胞、纤毛柱状细胞、杯状细胞和基底细胞构成,调节免疫应答^[5],参与维持上皮屏障稳态^[6]。目前研究已证实鼻上皮屏障功能受损是 CRSwNP 的发病机制之一,而上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)被认为是鼻息肉(nasal polyps, NP)局部组织重塑关键环节^[7]。NP 上皮屏障功能受损后出现 EMT,即上皮细胞失去正常细胞表型而获得间质细胞特征,参与 NP 形成过程^[8]。缺氧诱导因子 1(hypoxia-inducible factor 1, HIF-1)影响纤毛细胞和杯状细胞分化,诱导成纤维细胞增生,导致鼻黏膜上皮局部出现 EMT^[9]。NP 患者来源的间充质干细胞中的 IGFBP2 激活 FAK 信号通路,降低上皮屏障完整性,加速鼻黏膜局部 EMT 进程^[10]。

EMT 在 NP 组织重塑中发挥重要作用。在人来源的 NP 组织和上皮细胞主要表现为上皮标志物钙黏蛋白 E(E-cadherin), Claudins, 胞质紧密粘连蛋白 1 抗体(zonula occludens-1, ZO-1)和 Occludin 降低,间质标志物钙粘蛋白 N(N-cadherin), α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA),纤维连结蛋白(Fibronectin)和波形蛋白(Vimentin)升高^[11-13]。小鼠 NP 动物模型也证实了 NP 和 EMT 之间的相关性^[14]。目前已知参与 NP 受损上皮屏障的 EMT 信号通路有 TGF- β 1/Smad、Wnt/ β -Catenin、Hedgehog 和 ERK^[11,15-17],但 EMT 在鼻上皮局部组织重塑中发挥作用的具体机制不清楚。

Piezo1 是一种广泛存在心血管、肺、泌尿道和免疫器官等的非选择性机械敏感离子通道蛋白,能将机械刺激转变为电生理信号,参与内皮细胞生理、血管功能、肺功能、泌尿系统功能和感受血细胞的机械应力^[18]。Piezo1 通过牵拉肾小管上皮细胞,促进肾脏纤维化^[19]。同时, Piezo1 调节上皮和内皮牵拉反应,参与肺屏障特异性的维持^[20]。Piezo1 招募 Rab5c 基因激活 TGF- β 信号通路参与肝癌进展和 EMT 过程^[21]。鼻上皮细胞时刻感受来自环境和空气的刺激;而 Piezo1 能将细胞感受到的不同的刺激转化为细胞能识别的生物信号,在维持鼻上皮屏障稳态中发挥作用。而 Piezo1 在 NP 中的表达水平以及是否参与 EMT 进程,值得进一步研究。本研究旨在探究 Piezo1 在 NP 中的表达以及对 EMT 的作用。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2020 年 7 月至 2023 年 2 月在我院耳鼻喉头颈外科接受全身麻醉下行鼻内镜手术患者

标本 35 例,其中中鼻道来源的 NP(NP 组)20 例,术中留取 NP 组织;主诉鼻塞或鼻出血的单纯鼻中隔偏曲(对照组)15 例,留取正常中鼻甲黏膜。手术标本离体 15 min 内经由液氮罐转运至实验室超净台处理。组织一分为二,一份用于提取原代人鼻上皮细胞,另一份用 4%多聚甲醛固定用于石蜡包埋切片。研究对象诊断标准均参照 EPOS 2020^[2]。纳入标准:①年龄 18~59 岁;②来源于中鼻道的息肉;③术前 1 周停用糖皮质激素类药物和抗生素;④排除其他鼻部疾病,如鼻咽纤维血管瘤、后鼻孔息肉、鼻内翻性乳头状瘤、鼻咽纤维血管瘤、真菌性鼻窦炎或鼻腔恶性肿瘤等;⑤无下呼吸道疾病或全身性疾病,如阿司匹林三联征、哮喘、慢性阻塞性肺疾病、系统性红斑狼疮等。排除标准:①年龄大于 60 岁或小于 18 岁;②后鼻孔息肉;③术前 1 周使用激素类药物;④确诊其他鼻部疾病,如阿司匹林三联征、囊性纤维化、鼻腔恶性肿瘤及脑膜脑膨出等。所有纳入对象均在术前签署知情同意书,本研究获得重庆医科大学附属第一医院伦理委员会审核批准。

1.2 试剂

Piezo1(Abcam,美国),GAPDH(正能,中国),E-cadherin(正能,中国),Vimentin(正能,中国),SDS-PAGE 凝胶快速制备试剂盒(雅酶,中国),HRP 标记山羊抗鼠抗体(三鹰,中国),超敏 ECL 试剂盒(正能,中国),柠檬酸钠(白鲨,中国),即用型山羊血清(博士德,美国),DAPI(碧云天,中国),胎牛血清(普诺赛,中国),高糖培养液(普诺赛,中国),逆转录试剂盒和 SYBR(MCE,美国)TRIzol 试剂盒(Invitrogen,美国)。

1.3 免疫荧光染色

石蜡切片置于 60℃烤箱烤片 2 h,二甲苯和梯度酒精脱蜡和水化;0.5% Triton-100 破膜,柠檬酸钠抗原修复,山羊血清室温封闭 1 h,一抗 4℃孵育过夜。第 2 天,PBS 清洗 3 次,每次 5 min 后二抗 37℃避光孵育 1 h。DAPI 暗室染核 10 min,荧光淬灭剂封片,显微镜观察。

1.4 原代人鼻黏膜上皮细胞培养

全身麻醉鼻内镜手术中获取来自 NP 组织和对照组正常中鼻甲黏膜,标本离体 15 min 内由液氮转运至实验室超净台,预冷 PBS 清洗标本 3 次,采用酶消化法差速贴壁提取原代上皮细胞。细胞悬液转移至温度 37℃,5%CO₂ 的孵箱继续培养,待细胞融合度约达 90%,进行下一步实验。

1.5 BEAS-2B 建立体外上皮间质转化模型

人支气管上皮细胞系 BEAS-2B 购买于武汉普诺赛生命科技有限公司。冻存细胞复苏传代 2 代后,第 3 代种板于 6 cm 培养皿。待细胞融合度达 80%,加入 TGF- β 1 蛋白 10 ng/mL 培养 48 h 后收

获细胞,用 TRIzol 试剂盒提取总 mRNA 储存于 -80℃ 冰箱。

1.6 实时荧光定量 PCR

使用 TRIzol 提取总 mRNA 后,按照 MCE 逆转录试剂盒说明书将 mRNA 去除 gDNA 后逆转录为 cDNA,进行实时荧光定量 PCR,反应条件如下:95℃ 持续 5 min;95℃ 持续 10 s,60℃ 持续 30 s,此两步重复 40 个循环。被测基因 Piezo1、E-cadherin 和 Vimentin 基因序列见表 1。

表 1 实时荧光定量 PCR 引物及退火温度

基因	序列(5'~3')	退火温度/℃
E-cadherin	F: TCACTGACACCAACGATAATCC	60
	R: TTTCAGTGTGGTGATTACGACGTTA	
Piezo1	F: TGGAGGAGGCTGGCATCATCTG	60
	R: GACGTGCAGGTAGTAATGGCTAAGG	
Vimentin	F: CCGAAAACACCCTGCAATCTTTC	60
	R: CACATCGATTTGGACATGCTGT	
GAPDH	F: TGACATCAAGAAGGTGGTGAAGCAG	60
	R: GTGTGCTGTTGAAGTCAGAGGAG	

1.7 蛋白免疫印迹

提取人鼻原代上皮细胞蛋白质后采用 BCA 法测量蛋白浓度,统一上样量后计算上样体积。利用十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳分离不同分子量蛋白,再将蛋白质湿转至聚偏二氟乙烯膜膜后,5%脱脂牛奶封闭 2 h。漂洗后,一抗孵育 4℃ 冻库过夜。第 2 天,PBS 清洗一抗后,用 HRP 标记山羊抗兔/鼠二抗室温孵育 1 h,ECL 系统显影。

1.8 统计学处理

本项目所有数据均采用 SPSS 26.0 及 Graph-Pad Prism 9.0 软件进行统计分析。所有样本均符合正态分布,2 组间采用独立样本 *t* 检验,多组间采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Piezo1 在 NP 组织中的表达

免疫荧光染色结果显示,Piezo1 主要表达在鼻上皮细胞。NP 组中 Piezo1 和 Vimentin 趋势一致,表达明显高于对照组;E-cadherin 在 NP 组中表达下降($P < 0.05$),见图 1。

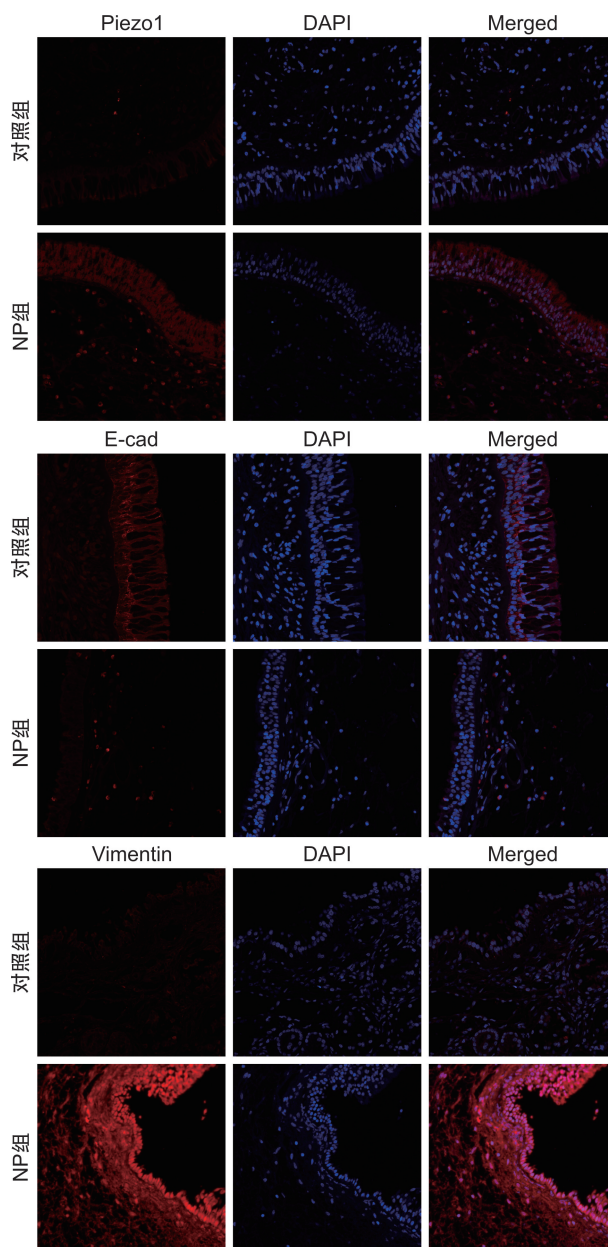
2.2 Piezo1 在原代人鼻上皮细胞中蛋白表达

蛋白质免疫印迹与免疫荧光染色结果一致。与对照组比较,NP 来源的鼻上皮细胞中 Piezo1 和 Vimentin 表达升高,E-cadherin 表达降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 2。

2.3 Piezo1 在体外 EMT 模型中的相对基因表达

在 BEAS-2B 细胞系加入人 TGF-β1 蛋白 10 ng/mL 持续 48 h 建立体外 EMT 模型。BE-

AS-2B 细胞形态发生明显改变,上皮细胞从典型铺路石状变为长梭状成纤维样细胞,见图 3。实时荧光定量 PCR 检测结果显示,经 TGF-β1 处理后,Piezo1 和 Vimentin 表达增高,E-cadherin 表达下降($P < 0.05$),见图 4。



典型 Piezo1(红光)及染核(蓝光)、E-cadherin 和 Vimentin 在 NP 组织中的表达(×200 倍)。

图 1 NP 组织免疫荧光表达水平

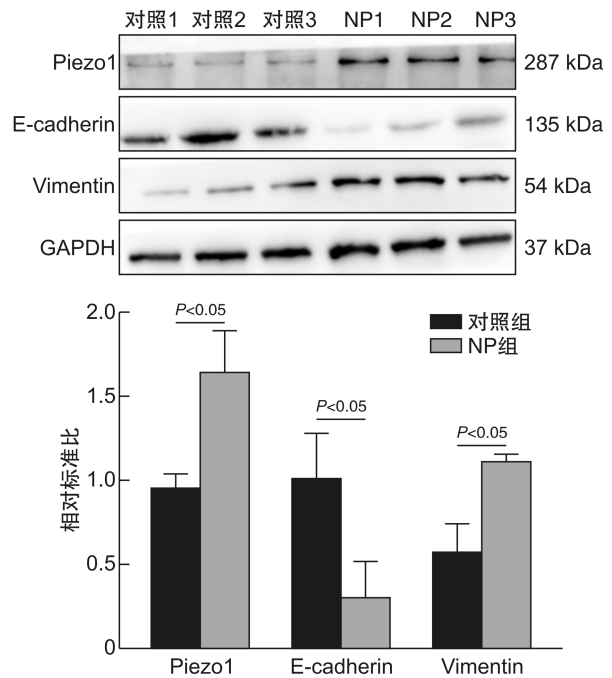
3 讨论

CRSwNP 目前的治疗策略以药物和鼻内镜手术治疗为主。患者虽经过规范临床治疗,仍容易出现病情反复或息肉复发,严重影响患者生活质量^[22]。EMT 是 NP 组织重塑的重要特点之一。上皮细胞失去正常形态和功能,获得间质细胞特性,表现为上皮标志物 E-cadherin 和 ZO-1 等下降,间

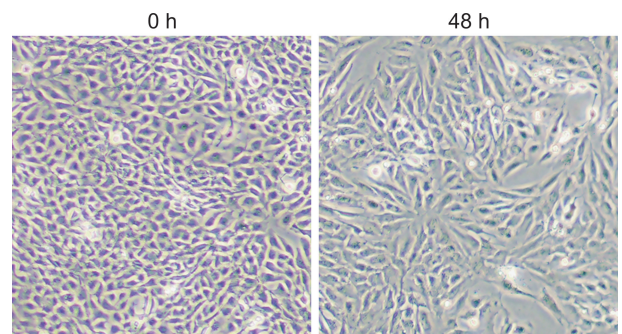
质标志物钙 N-cadherin、Vimentin 和 Fibronectin 升高。本研究通过免疫荧光染色和蛋白免疫印迹实验发现, NP 中 E-cadherin 表达下降, 而 Piezo1 和波形蛋白趋势一致, 表达水平上升。同时, 采用人 TGF-β1 蛋白在人支气管上皮细胞系 BEAS-2B 层面建立体外 EMT 模型, 采用实时荧光定量 PCR 验证模型有效性, 与在 NP 组织及其来源的上皮细胞中得到的结果相似。由此, 我们推测 Piezo1 可能参与息肉局部 EMT 过程。

EMT 在 NP 局部组织重塑中发挥重要作用, 具体机制尚不明确。在 NP 模型的小鼠中, 柴油尾气颗粒通过诱导 ZEB2 促进鼻上皮 EMT 进程^[14]。在嗜酸性粒慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者中证实 E-cadherin 下调, Vimentin 上调^[13]。目前尚无 Piezo1 与鼻上皮 EMT 过程相关的报道。本研究发现了 Piezo1 在 NP 中的表达水平与 EMT 标志物之间的相关性。

本项目首次运用人 TGF-β1 蛋白 10 ng/mL 作用于 BEAS-2B 细胞系 48 h 建立体外模型 EMT 探究 Piezo1 的功能。实时荧光定量 PCR 结果显示 Piezo1 和 Vimentin 表达水平升高, E-cadherin 下降, 证实体外 EMT 模型的有效性。与此同时, 纤维镜下可见上皮细胞从典型铺路石状变成长梭状成纤维样细胞。与 Zhang 等^[11]采用 TGF-β1 蛋白在 A549 细胞系建立 EMT 模型结果一致。另外, Zhang 等^[23]等运用人 TGF-β1 蛋白在 BEAS-2B 和 A549 2 种细胞系建立 EMT 模型模拟肺纤维化中肺上皮 EMT 过程。He 等^[24]研究证实 Piezo1 在人角质上皮细胞中有表达, 参与角质上皮细胞 EMT 进程。通过总结前人研究成果和本项目的实验结果得出, 应用人 TGF-β1 蛋白在传代细胞系建立体外 EMT 模型能较好模拟体内 EMT 状态, 可用于探究 EMT 在 NP 中的作用。

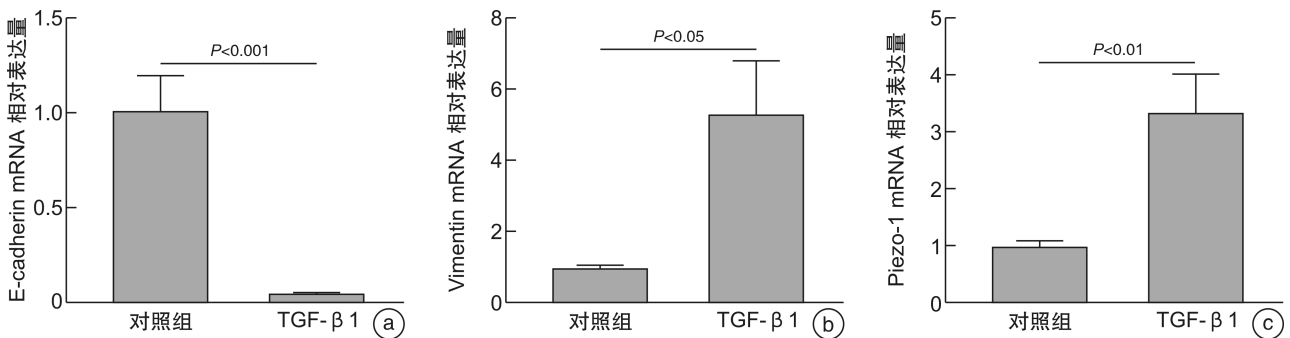


Piezo1、E-cadherin 和 Vimentin 在 NP 组中的定量分析。
图 2 原代人鼻上皮细胞中的蛋白表达



EMT 模型中 BEAS-2B 细胞从典型上皮细胞铺路石状变成长梭状成纤维样细胞(×40 倍)。

图 3 体外 EMT 模型细胞形态变化



Piezo1、E-cadherin 和 Vimentin 在 EMT 模型中的基因表达水平。

图 4 EMT 模型基因的相对表达水平

美国科学家 Ardem Patapoutian 课题组揭示了阳离子内流的机械门控离子通道 Piezo 蛋白家族在触觉中的重要作用, 获 2021 年诺贝尔生理

奖^[25]。Piezo1 是一种非选择性机械阳离子, 在哺乳动物胚胎发育、触觉、疼痛、本体感觉、听觉、血管张力和血流的调节、肾脏的血流感应、肺生长和损

伤、骨骼和肌肉稳态中发挥重要作用^[25]。Xiong 等^[26]证明 Piezo1 激活 Hippo/YAP 信号轴促进卵巢癌转移;敲低小鼠 Piezo1 后卵巢癌肺内转移减少,表现为 Vimentin 下降,EMT 进程被抑制。Fang 等^[27]发现,Piezo1 通过促进 ATP 释放,加剧机械通气引起 ARDS 相关的肺纤维化;相应敲低 Piezo1,能减缓肺纤维化和 EMT 进程。本研究发现 Piezo1 和 Vimentin 均在 NP 和体外 EMT 模型中表达升高,与 E-cadherin 表达趋势相反,这表明 Piezo1 参与 NP 局部 EMT 过程。

本研究虽证明了 Piezo1 与 EMT 标志物的相关性,表明 Piezo1 可能参与鼻上皮 EMT 进程,但仍具有一定的局限性。本研究未对 CRS 免疫内型进行分类研究,无法确定 Piezo1 在嗜酸性慢性鼻窦炎伴 NP 和非嗜酸性慢性鼻窦炎伴 NP 2 组间表达是否有差异。同时,对于 Piezo1 如何具体参与鼻上皮 EMT 过程,尚需进一步的机制探索。

总之,本项目证实了 Piezo1 在 NP 中表达水平升高,与间质标志物波形蛋白趋势相同,上皮标志物 E-cadherin 趋势相反。这表明 Piezo1 可能与 NP 中 EMT 现象有关,参与 NP 的发生发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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.
- [2] Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020[J]. Rhinology,2020,58(Suppl S29):1-464.
- [3] Mullol J, Azar A, Buchheit KM, et al. Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: Quality of Life in the Biologics Era[J]. J Allergy Clin Immunol Pract,2022,10(6):1434-1453. e9.
- [4] Gohy S, Hupin C, Ladjemi MZ, et al. Key role of the epithelium in chronic upper airways diseases[J]. Clin Exp Allergy,2020,50(2):135-146.
- [5] Zhang R, Zhang L, Li P, et al. Epithelial Barrier in the Nasal Mucosa, Related Risk Factors and Diseases[J]. Int Arch Allergy Immunol,2023,184(5):481-501.
- [6] Gohy S, Hupin C, Ladjemi MZ, et al. Key role of the epithelium in chronic upper airways diseases[J]. Clin Exp Allergy,2020,50(2):135-146.
- [7] 黄丹怡,张婷. 上皮屏障在慢性鼻窦炎伴鼻息肉中的研究进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报,2022,36(3):78-83,91.
- [8] Xia Y, Wang H, Yin J. The Role of Epithelial-Mesenchymal Transition in Chronic Rhinosinusitis[J]. Int Arch Allergy Immunol,2022,183(10):1029-1039.
- [9] Zhong B, Seah JJ, Liu F, et al. The role of hypoxia in the pathophysiology of chronic rhinosinusitis[J]. Allergy,2022,77(11):3217-3232.
- [10] You B, Zhang T, Zhang W, et al. IGFBP2 derived from PO-MSCs promote epithelial barrier destruction by activating FAK signaling in nasal polyps[J]. iScience,2023,26(3):106151.
- [11] Zhang T, Zhou Y, You B, et al. miR-30a-5p Inhibits Epithelial-to-Mesenchymal Transition by Targeting CDK6 in Nasal Polyps[J]. Am J Rhinol Allergy,2021,35(2):152-163.
- [12] Yuan J, Wang M, Wang C, et al. Epithelial cell dysfunction in chronic rhinosinusitis: the epithelial-mesenchymal transition[J]. Expert Rev Clin Immunol,2023,19(8):959-968.
- [13] Wang M, Sun Y, Li C, et al. Eosinophils Correlate with Epithelial-Mesenchymal Transition in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps[J]. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec,2022,84(1):70-80.
- [14] Lee M, Lim S, Kim YS, et al. DEP-induced ZEB2 promotes nasal polyp formation via epithelial-to-mesenchymal transition[J]. J Allergy Clin Immunol,2022,149(1):340-357.
- [15] Lee M, Kim DW, Khalmuratova R, et al. The IFN- γ -p38, ERK kinase axis exacerbates neutrophilic chronic rhinosinusitis by inducing the epithelial-to-mesenchymal transition[J]. Mucosal Immunol,2019,12(3):601-611.
- [16] Bae JS, Ryu G, Kim JH, et al. Effects of Wnt signaling on epithelial to mesenchymal transition in chronic rhinosinusitis with nasal polyp[J]. Thorax,2020,75(11):982-993.
- [17] Wang Y, Wang X, Jin M, et al. Correction: Activation of the hedgehog signaling pathway is associated with the promotion of cell proliferation and epithelial-mesenchymal transition in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol,2023,280(3):1253.
- [18] Lai A, Cox CD, Chandra Sekar N, et al. Mechanosensing by Piezo1 and its implications for physiology and various pathologies[J]. Biol Rev Camb Philos Soc,2022,97(2):604-614.
- [19] Zhao X, Kong Y, Liang B, et al. Mechanosensitive Piezo1 channels mediate renal fibrosis[J]. JCI Insight,2022,7(7):e152330.
- [20] 梁国鹏,杨福,张中伟. 机械敏感性 Piezo1 离子通道在急性呼吸窘迫综合征中的作用和机制研究[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2021,20(9):681-684.
- [21] Li YM, Xu C, Sun B, et al. Piezo1 promoted hepatocellular carcinoma progression and EMT through activating TGF- β signaling by recruiting Rab5c[J]. Cancer Cell Int,2022,22(1):162.
- [22] 陈卓,刘江怡,陈杰,等. 上皮细胞在鼻息肉形成和发展中的作用[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2020,34(11):1053-1056.

- 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 prostanoic acid 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)