

# 前列环素受体在慢性鼻窦炎中的表达及与 2 型炎症的关系

朱静云<sup>1</sup> 柴向斌<sup>2</sup>

**[摘要]** 目的:本研究旨在探索慢性鼻窦炎(CRS)患者前列环素受体(IP)的表达及其与 2 型炎症之间可能存在的关联。方法:采用苏木精-伊红染色对鼻黏膜组织形态改变进行观察,qRT-PCR 用于检测息肉与鼻黏膜组织 IP 表达,免疫组织化学染色用于检测息肉与鼻黏膜组织 IP、IL-4、IL-5 和 IL-13 表达情况。以取自鼻中隔偏曲、垂体瘤、脑脊液鼻漏且无 CRS 患者的中鼻甲黏膜为对照组。结果:与对照组比较,各型 CRS 患者鼻黏膜组织明显增厚,并伴随着炎症细胞浸润及腺体增生。免疫组织化学染色的统计结果显示,E CRS 组和 non-E CRS 组的 IL-4、IL-5 和 IL-13 表达水平均明显高于对照组( $P < 0.05$ ),对照组 IP 表达量均显著高于 E CRS 组和 non-E CRS 组( $P < 0.05$ ),E CRS 组中 IP 表达量与 IL-4、IL-5 和 IL-13 呈负相关。qRT-PCR 结果显示,对照组 IP mRNA 表达量均明显高于 E CRS 组和 non-E CRS 组( $P < 0.05$ )。结论:IL-4、IL-5 和 IL-13 在 CRS 患者鼻黏膜中高表达,IP 在 CRS 患者鼻黏膜中呈低表达,且 IP 与 IL-4、IL-5 和 IL-13 具有负相关性,提示 IP 与 2 型炎症的发生发展有关,可能是 CRS 患者潜在的治疗靶点。

**[关键词]** 慢性鼻窦炎;前列环素受体;2 型炎症

**DOI:**10.13201/j.issn.2096-7993.2024.08.005

**[中图分类号]** R765.41 **[文献标志码]** A

## Expression of prostacyclin receptor in chronic rhinosinusitis and its relationship with type 2 inflammation

ZHU Jingyun<sup>1</sup> CHAI Xiangbin<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>First Clinical Medical College, Shanxi Medical University, Taiyuan, 030000, China; <sup>2</sup>Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, First Hospital of Shanxi Medical University)  
Corresponding author: CHAI Xiangbin, E-mail: chaixiangbin@sina.cn

**Abstract Objective:** The purpose of this study is to explore the expression of prostacyclin receptor(IP) in patients with chronic rhinosinusitis(CRS) and its possible association with type 2 inflammation. **Methods:** HE staining was used to observe the morphological changes of nasal mucosa, qRT-PCR was used to detect the expression of IP in polyps and nasal mucosa, and IHC was used to detect the expression of IP, IL-4, IL-5 and IL-13 in polyps and nasal mucosa. **Results:** Compared with the control group, the nasal mucosa of patients with various types of CRS was obviously thickened, accompanied by inflammatory cell infiltration and gland hyperplasia. The statistical results of IHC showed that the expression levels of IL-4, IL-5 and IL-13 in CRS group were significantly higher than those in control group( $P < 0.05$ ), and the IP expression in control group was significantly higher than that in E CRS group and non-E CRS group( $P < 0.05$ ). The IP expression in E CRS group was negatively correlated with IL-4, IL-5 and IL-13. The results of qRT-PCR showed that the expression of IP mRNA in control group was significantly higher than that in E CRS group and non-E CRS group( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** IL-4, IL-5 and IL-13 are highly expressed in the nasal mucosa of CRS patients, while IP is poorly expressed in the nasal mucosa of CRS patients, and IP is negatively correlated with IL-4, IL-5 and IL-13, suggesting that IP is related to the occurrence and development of type 2 inflammation and may be a potential therapeutic target for CRS patients.

**Key words** chronic rhinosinusitis; prostacyclin receptor; type II inflammation

慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)是一种发病时间超过 3 个月的常见上呼吸道慢性炎性

疾病<sup>[1]</sup>,患者常伴有鼻塞、嗅觉减退、黏液性脓涕及头面部闷胀痛等症状,严重影响其日常生活和工作<sup>[2]</sup>。根据是否存在鼻息肉将 CRS 分为 CRS 伴鼻息肉(CRS with polyps, CRSwNP)和 CRS 不伴鼻息肉(CRS without nasal polyps, CRSsNP)。

<sup>1</sup>山西医科大学第一临床医学院(太原,030000)

<sup>2</sup>山西医科大学第一医院耳鼻咽喉头颈外科

通信作者:柴向斌, E-mail: chaixiangbin@sina.cn

EPOS 2020 中根据组织嗜酸粒细胞水平将 CRS 分为嗜酸粒细胞性 CRS(eosinophilia CRS, ECRS) 和非嗜酸粒细胞性 CRS(non-eosinophilia CRS, non-ECRS), 分别是 2 型辅助性 T 型炎症和非 2 型辅助性 T 型炎症的免疫反应<sup>[3]</sup>。CRS 的发病机制较为复杂, 其中炎性介质在 CRS 疾病发展过程中起着重要作用。辅助型 T 细胞 2(T helper 2 cell, Th2) 和 II 型固有淋巴细胞(type 2 innate lymphoid cell, ILC2) 产生 2 型细胞因子, 包括 IL-4、IL-5 和 IL-13 以及其他炎症介质从而驱动 2 型炎症的发生、发展<sup>[4]</sup>。

前列腺素 I<sub>2</sub> (prostaglandin I<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>) 又称为前列环素(prostacyclin) 是一种由前列腺素合成酶催化生成的免疫调节剂, 通过与其受体 IP 结合发挥生物学效应<sup>[5]</sup>。研究表明, IP 缺失致使气道嗜酸粒细胞增多、Th2 细胞因子产生和血清 IgE 水平升高, PGI<sub>2</sub> 可以调节过敏原诱导的气道重塑以及气道嗜酸粒细胞炎症、Th2 细胞因子和 IgE 产生, 并且 PGI<sub>2</sub> 激动剂可能是治疗过敏性哮喘气道重塑的有效药物<sup>[6-7]</sup>。根据“同一气道、同一疾病”学说, 推测 IP 在 CRS 中表达异常, 并且可能与 2 型炎症发展有关, 本研究旨在探索 CRS 患者 IP 的表达及其与 2 型炎症之间可能存在的关联, 探索更多生物治疗方式, 以期对 CRS 的治疗提供新思路。

1 材料与方

1.1 材料

收集 2023 年 7 月—2023 年 11 月在我院行鼻内镜手术的 50 例患者的组织标本, 其中 30 例为 CRSwNP 患者鼻息肉组织, 10 例为 CRSsNP 患者中鼻甲黏膜组织, 另 10 例取自鼻中隔偏曲、垂体瘤、脑脊液鼻漏且无 CRS 患者的中鼻甲黏膜为对照组, 其中男 7 例, 女 3 例, 年龄 23~60 岁, 平均(44.8±12.77)岁。随机选取病理切片中 5 个不连续高倍镜(×400)视野计数嗜酸粒细胞, 取均值, 依据 EPOS 2020<sup>[3]</sup>嗜酸粒细胞≥10 个者纳入 ECRS 组(25 例), 其中男 17 例, 女 8 例, 年龄 24~65 岁, 平均(46.8±15.8)岁; 嗜酸粒细胞计数<10 个者纳入 non-ECRS 组(15 例), 其中男 9 例, 女 6 例, 年龄 23~65 岁, 平均(45.5±14.0)岁。术中取下的组织样本被分为 2 份, 一份存放于-80℃的条件下进行 qRT-PCR 检测, 另一份立即使用 10% 甲醛固定, 用于苏木精-伊红(HE)染色和免疫组织化学染色。所有被诊断为 CRS 的患者, 均根据其临床病史、鼻内镜检查以及鼻窦 CT 结果进行诊断, 并符合 EPOS 2020 和中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018)的标准。该研究已通过我院伦理委员会批准, 并获得所有患者的知情同意。

1.2 排除标准

①有支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病、阿司匹林三联征、囊性纤维化等病史; ②术前 2 周内使用过抗生素、抗组胺、皮质类固醇或其他免疫调节药物; ③术前 4 周内急性上呼吸道感染。

1.3 方法

1.3.1 试剂与仪器 兔抗人-PTGIR 多克隆抗体(武汉爱博泰克生物科技有限公司)、兔抗人-IL-4 多克隆抗体、兔抗人-IL-5 多克隆抗体、兔抗人-IL-13 多克隆抗体(杭州华安生物技术有限公司); 通用型免疫组织化学 SP 试剂盒、DAB(北京中杉金桥生物技术有限公司); RNAKey 总 RNA 提取试剂盒、SevenFast Two Step RT&qPCR Kit(北京赛文创新生物科技有限公司); RT-PCR 引物(PTGIR、ACTIN, 上海生工)。

1.3.2 HE 染色 将甲醛固定的标本脱水, 石蜡包埋, 连续切片(4 μm)5 张。取其中一张切片脱蜡水化, HE 染色 45 s, 冲洗, HE 染色 20 s, 自来水冲洗, 脱水透明, 中性树胶封片, 光学显微镜下观察各组织特征, 采集图像分析。

1.3.3 免疫组织化学染色 将切片烘干, 脱蜡水化, 用柠檬酸钠缓冲液进行抗原修复, 滴加内源性过氧化物酶阻断剂、BSA 封闭, 以 PBS 代替一抗为阴性对照组, 滴加一抗(兔抗人-PTGIR 多克隆抗体 1:200、兔抗人-IL-4 多克隆抗体 1:400、兔抗人-IL-5 多克隆抗体 1:400、兔抗人-IL-13 多克隆抗体 1:400), 每张切片滴加约 30 μL 抗体, 放置湿盒中 4℃ 过夜, 室温复温 30 min, PBS 冲洗, 加二抗后 37℃ 孵育 20 min, PBS 冲洗后滴加 DAB 显色, 显微镜下观察染色至有棕色底色立即用自来水冲洗终止染色。HE 复染, 分化, 脱水, 自然干燥后封片, 光学显微镜分别观察 IP、IL-4、IL-5 和 IL-13 阳性表达, 400 倍视野下随机选取 5 处无杂质且不重叠的着色区域, 相同条件下, 用 Image J 测定阳性染色区域平均光密度(IOD/Area)。

1.3.4 qRT-PCR 将组织放入加有 RNAkey reagent 试剂和研磨珠的无酶 EP 管中研磨, 提取 RNA, 按照试剂盒说明书进行反转录和 PCR 反应, 以 ACTIN 为内参, 2<sup>-ΔΔCt</sup> 计算 IP 相对表达量, 引物序列见表 1。

表 1 PCR 引物序列

基因	Sequences(5'-3')
PTGIR	F: CCTGCCTCTCACGATCCG
	R: AAGGCGTAGAAGCGGAAG
ACTIN	F: GTCCACCGCAAATGCTTCTA
	R: TGCTGTCACCTTACCCTTC

### 1.4 统计学分析

通过 SPSS 25.0 和 Graph-Pad Prism 9.0 软件对实验数据进行分析统计,服从正态分布由  $\bar{X} \pm S$  表示,通过单因素方差分析计算组间差异,两变量之间相关性分析采用 Pearson 相关检验,双侧显著性水平  $\alpha$  为 0.05,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

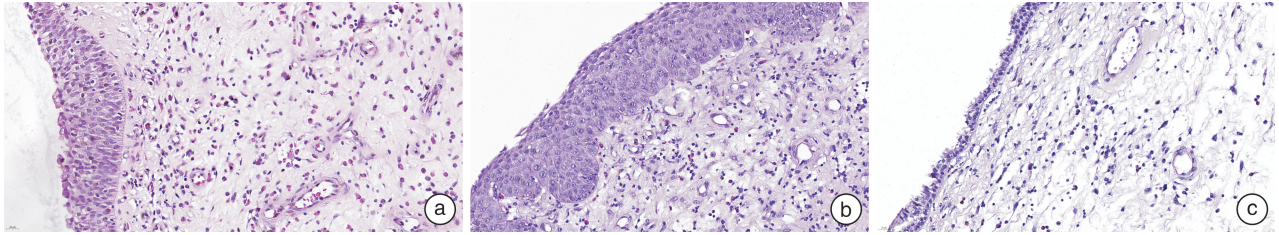
### 2.1 HE 染色

光学显微镜下可见 ECRS 和 non-ECRS 组较

对照组鼻黏膜明显增厚,间质水肿,ECRS 组嗜酸粒细胞浸润程度高于 non-ECRS 组。见图 1。

### 2.2 qRT-PCR

在 3 组样本中均检测到 IP mRNA 表达, ECRS 组 ( $0.110 \pm 0.160$ ) 和 non-ECRS 组 ( $0.512 \pm 0.510$ ) mRNA 水平明显低于对照组 ( $1.180 \pm 0.730$ ), ECRS 组 IP mRNA 水平低于 non-ECRS 组,组间两两比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见图 2。



a: ECRS 组; b: non-ECRS 组; c: 对照组。

图 1 鼻黏膜 HE 染色 ( $\times 400$ )

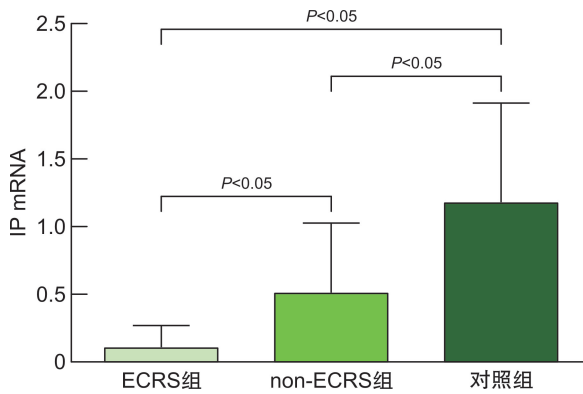


图 2 不同组织中 IP mRNA 表达水平 ( $P < 0.05$ )

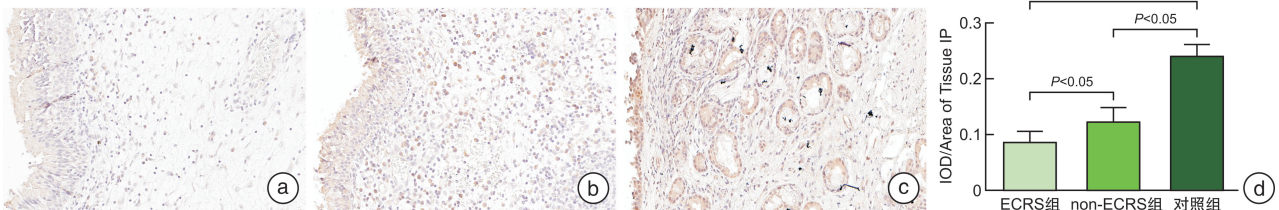
### 2.3 免疫组织化学染色

**2.3.1 IP 染色** 光学显微镜下观察到 IP 在各组组织中均有表达,主要位于鼻黏膜及炎性细胞膜,典型染色为棕褐色, ECRS 组、non-ECRS 组、对照组平均光密度分别为  $0.086 \pm 0.020$ 、 $0.123 \pm 0.026$  和  $0.240 \pm 0.021$ ,组间两两比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见图 3。

**2.3.2 IL-4 染色** 各组标本中均可见 IL-4 的阳性染色细胞,其分布主要集中在鼻黏膜、血管内皮细胞及炎性细胞的胞质内,呈棕色,而在对照组中未见明显着色或染色较浅。 ECRS 组、non-ECRS 组、对照组平均光密度分别为  $0.256 \pm 0.074$ 、 $0.209 \pm 0.014$  和  $0.032 \pm 0.006$ ,组间两两比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见图 4。

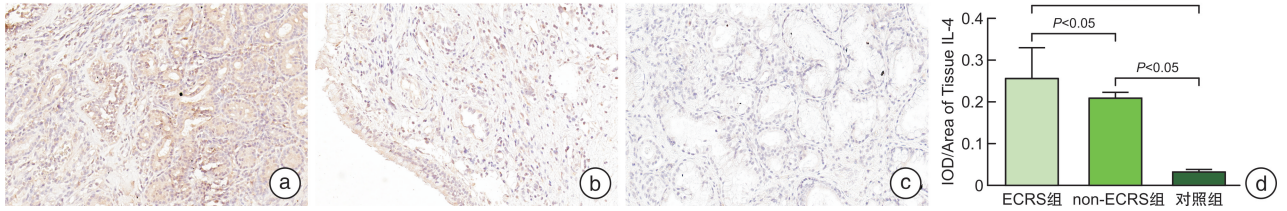
**2.3.3 IL-5 染色** IL-5 在各组组织中均有不同程度的表达,为棕色或棕黄色,细胞质着色,在正常中鼻甲组织中呈阴性或弱阳性。 ECRS 组、non-ECRS 组、对照组平均光密度分别为  $0.236 \pm 0.041$ 、 $0.169 \pm 0.036$  和  $0.041 \pm 0.02$ ,组间两两比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见图 5。

**2.3.4 IL-13 染色** 光学显微镜下 IL-13 的阳性染色集中分布在黏膜和腺体血管周围,定位在细胞质或细胞膜,典型染色呈棕褐色,对照组着色较浅。 ECRS 组、non-ECRS 组、对照组平均光密度分别为  $0.257 \pm 0.027$ 、 $0.186 \pm 0.021$  和  $0.032 \pm 0.006$ ,组间两两比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见图 6。



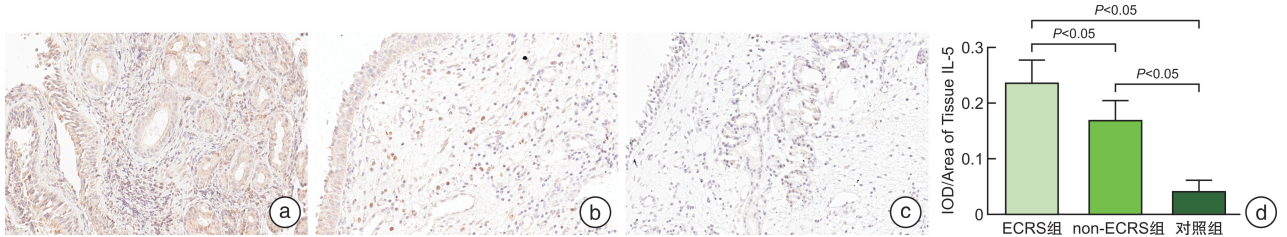
a: ECRS 组; b: non-ECRS 组; c: 对照组; d: 不同组织中 IP 的平均光密度。

图 3 不同组织黏膜 IP 病理染色情况及平均光密度差异 ( $\times 400$ )



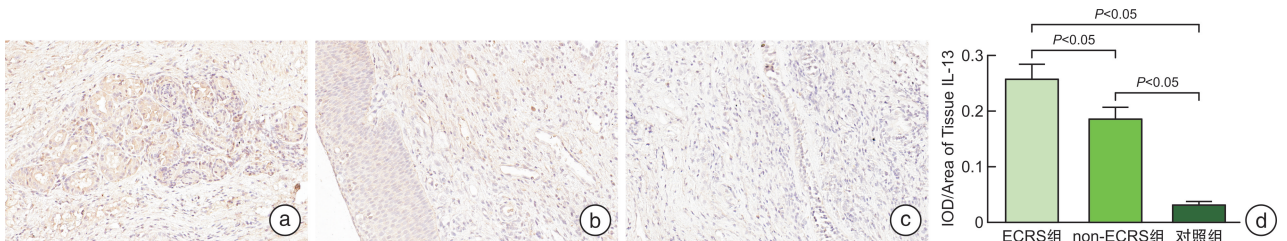
a: ECRS 组; b: non-ECRS 组; c: 对照组; d: 不同组织中 IL-4 的平均光密度。

图 4 不同组织黏膜 IL-4 病理染色情况及平均光密度差异 (×400)



a: ECRS 组; b: non-ECRS 组; c: 对照组; d: 不同组织中 IL-5 的平均光密度。

图 5 不同组织黏膜 IL-5 病理染色情况及平均光密度差异 (×400)



a: ECRS 组; b: non-ECRS 组; c: 对照组; d: 不同组织中 IL-13 的平均光密度。

图 6 不同组织黏膜 IL-13 病理染色情况及平均光密度差异 (×400)

**2.3.5 ECRS 组和 non-ECRS 组 IP 和 IL-4、IL-5、IL-13 相关性分析** 由相关性分析的结果可知, ECRS 组中 IP 与 IL-4、IL-5、IL-13 之间均存在中等程度的显著负相关关系 ( $0.3 < |r| < 0.7, P < 0.05$ ), non-ECRS 组中 IP 与 IL-4 存在显著负相关关系, IP 与 IL-5、IL-13 之间负相关关系不具有统计学意义, 进一步提示 IP 高表达可能抑制 2 型炎症发展, 见表 2、3。

表 2 ECRS 组 IP 和 IL-4、IL-5、IL-13 相关性

项目	IL-4	IL-5	IL-13
IP	<i>r</i> -0.535	-0.671	-0.549
	<i>P</i> 0.006	0.001	0.004

表 3 non-ECRS 组 IP 和 IL-4、IL-5、IL-13 相关性

项目	IL-4	IL-5	IL-13
IP	<i>r</i> -0.643	-0.501	-0.416
	<i>P</i> 0.01	0.057	0.123

### 3 讨论

本研究观察了 CRS 中是否存在前列腺素受体 IP 以及其是否参与对 CRS 中 2 型炎症的调控。发现既往的研究多基于 CRS 的临床分型, 但已经不能满足患者目前的治疗需求, CRS 多表现为混合性炎症模式<sup>[8]</sup>, EPOS 2020<sup>[3]</sup> 依据炎症内型将 CRS 分为 1 型、2 型和 3 型, 其中 2 型 CRS 的主要特征是嗜酸粒细胞浸润增多, 另外, EPOS 2020 根据嗜酸粒细胞数目将 CRS 分为 ECRS 组和 non-ECRS 组。ECRS 的突出特征是大量嗜酸粒细胞浸润以及 TH2 反应<sup>[9]</sup>。HE 染色结果显示, ECRS 和 non-ECRS 组较对照组鼻黏膜明显增厚, ECRS 组嗜酸粒细胞浸润程度高于 non-ECRS 组 (图 1)。2 型炎症由 Th2 细胞和 ILC2 驱动, 其产生 2 型细胞因子, 包括 IL-4、IL-5 和 IL-13 以及其他炎症介质。IL-5 促进嗜酸粒细胞增多, IL-4 和 IL-13 促进嗜酸粒细胞趋化物的产生, 并激活 B 细胞、巨噬细胞、成纤维细胞、上皮细胞和杯状细胞, 这些细胞的活化诱导 IgE 介导的炎症反应、促进嗜酸粒细胞募集、黏液产生、气道重塑和纤维化<sup>[4]</sup>。本研究通过免疫

组织化学实验证实,ECRS组的IL-4、IL-5和IL-13含量均显著高于non-ECRS组,高于正常对照组(图4~6),表明ECRS与2型炎症密切相关,控制2型炎症的发展可能对于缓解CRS患者病情有所帮助。

据报道,PGI<sub>2</sub>受体IP广泛存在于人血小板、髓质胸腺细胞、树突状细胞、嗜酸粒细胞、T调节细胞以及肺部的巨噬细胞、肺细胞、平滑肌细胞和成纤维细胞上<sup>[10-11]</sup>。本研究中qRT-PCR和免疫组织化学实验结果均证实鼻黏膜组织中亦存在IP(图2、3)。PGI<sub>2</sub>主要通过Th2细胞上表达的IP结合发挥抗炎作用<sup>[12]</sup>。PGI<sub>2</sub>类似物西卡前列素通过IP信号通路抑制CD4<sup>+</sup>T细胞增殖、IL-4、IL-5和IL-13的产生,IP缺失不仅会影响调节性T细胞的功能<sup>[13]</sup>,增强小鼠过敏性气道炎症,致使肺中促炎性趋化因子的表达水平升高以及炎性细胞浸润增多<sup>[14]</sup>,还可以消除PGI<sub>2</sub>-IP信号通路对CD4<sup>+</sup>T细胞活化的抑制作用<sup>[11]</sup>。PGI<sub>2</sub>-IP信号传导通过限制CD4<sup>+</sup>Th2细胞募集,IL-33和IL-4诱导Th2细胞应答以及ILC2功能,减轻气道Th2炎症<sup>[12,15-16]</sup>。以上相关研究均提示PGI<sub>2</sub>-IP信号传导可抑制炎症发展,IP缺失会造成气道炎症加重,本研究发现,与对照组比较,ECRS组和non-ECRS组鼻黏膜组织中IP蛋白表达量明显降低,为进一步探讨IP在CRS中的调控机制,我们观察了2型细胞因子IL-4、IL-5和IL-13与IP的关系。本研究通过免疫组织化学实验证实,ECRS组鼻黏膜组织中IP蛋白表达量与IL-4、IL-5和IL-13表达量存在明显负相关关系(表2),因此推测PGI<sub>2</sub>-IP信号通路可能通过负调节炎症因子的表达来参与抗炎过程。有实验表明内皮来源的PGI<sub>2</sub>可调节嗜酸粒细胞运动,减弱嗜酸粒细胞的趋化性,并且选择性IP拮抗剂CAY 10441可以阻止PGI<sub>2</sub>对嗜酸粒细胞迁移的抑制作用<sup>[17]</sup>,PGI<sub>2</sub>类似物西卡前列素和伊洛前列素与IP结合会抑制ILC2的增殖和活化,使IL-4、IL-5和IL-13的产生减少,说明PGI<sub>2</sub>可能通过IP介导的信号传导通路发挥其抗炎作用<sup>[15-16,18-19]</sup>,以上研究表明,PGI<sub>2</sub>及其类似物可通过与IP结合调控炎症因子的表达来调节先天性免疫和炎症。本实验结果中IP与炎症因子IL-4、IL-5和IL-13的负相关关系提示鼻黏膜组织中IP可能参与对TH2型炎症的调控,其表达增高可能抑制CRS的TH2型炎症的发展。

以上研究结果表明PGI<sub>2</sub>及其受体IP与TH2炎症有关,主要通过调节免疫因子表达、抑制嗜酸粒细胞迁移等方式控制炎症的发生发展。基于PGI<sub>2</sub>在气道炎症中对各型炎症因子的调控和IP信号传导对CD4<sup>+</sup>、TH2等细胞分化和嗜酸粒细胞

迁移的抑制作用,以及CRS的炎症发生机制,根据“同一气道,同一疾病”的观点,因此推测IP亦有可能在CRS中存在,并且能与PGI<sub>2</sub>结合发挥抗炎作用,笔者尚未检索到IP在CRS中的相关研究报告,所以进行本实验,期望可以发现新的潜在治疗靶点以缓解CRS患者症状,减轻患者痛苦。本研究结果显示,CRS患者和正常对照组患者鼻黏膜中均存在IP,ECRS组IP表达量显著低于non-ECRS组和对照组,IL-4、IL-5和IL-13在ECRS和non-ECRS组患者鼻黏膜中表达量显著高于正常对照组,且ECRS组中IP与IL-4、IL-5和IL-13呈负相关,表明PGI<sub>2</sub>类似物和IP激动剂可能对CRS治疗有帮助,是潜在的治疗新靶点,具体机制有待进一步研究。

综上所述,本研究发现IP的差异表达可能与CRS中2型炎症发生发展有关,目前生物制剂用于治疗2型CRS患者取得了一定的进展,但是单一靶向生物制剂并不能完全缓解大多数患者症状,故靶向阻断TH2细胞因子及相关信号转导通路可能是治疗CRS的一种新思路。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 陈删,陈敬彩,陈建军,等.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[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2023,37(11):891-896.
- [2] Veloso-Teles R, Cerejeira R, Roque-Farinha R, et al. Systemic Immune Profile in Patients With CRSwNP [J]. Ear Nose Throat J. 2021;100(5\_suppl):554S-561S.
- [3] 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.
- [4] Maspero J, Adir Y, Al-Ahmad M, et al. Type 2 inflammation in asthma and other airway diseases [J]. ERJ Open Res, 2022, 8(3):00576-2021.
- [5] Patel K, Peebles RS Jr. Prostacyclin Regulation of Allergic Inflammation [J]. Biomedicines, 2022, 10(11):2862.
- [6] Nagao K, Tanaka H, Komai M, et al. Role of prostaglandin I<sub>2</sub> in airway remodeling induced by repeated allergen challenge in mice [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2003, 29(3 Pt 1):314-320.
- [7] Takahashi Y, Tokuoka S, Masuda T, et al. Augmentation of allergic inflammation in prostanoic IP receptor deficient mice [J]. Br J Pharmacol, 2002, 137(3):315-322.
- [8] 范煜辉,焦晴晴,周爱娜,等.不同亚型慢性鼻窦炎与外周血嗜碱粒细胞的相关性研究[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2023,37(4):293-296,301.
- [9] Wei H, Xu L, Sun P, et al. Activation of STAT6 by

- intranasal allergens correlated with the development of eosinophilic chronic rhinosinusitis in a mouse model [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2022, 36: 3946320221109529.
- [10] Jaffar Z, Wan KS, Roberts K. A key role for prostaglandin I<sub>2</sub> in limiting lung mucosal Th2, but not Th1, responses to inhaled allergen [J]. *J Immunol*, 2002, 169(10):5997-6004.
- [11] Lovgren AK, Jania LA, Hartney JM, et al. COX-2-derived prostacyclin protects against bleomycin-induced pulmonary fibrosis [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2006, 291(2):L144-L156.
- [12] Jaffar Z, Ferrini ME, Buford MC, et al. Prostaglandin I<sub>2</sub>-IP signaling blocks allergic pulmonary inflammation by preventing recruitment of CD4<sup>+</sup> Th2 cells into the airways in a mouse model of asthma [J]. *J Immunol*, 2007, 179(9):6193-6203.
- [13] Norlander AE, Bloodworth MH, Toki S, et al. Prostaglandin I<sub>2</sub> signaling licenses Treg suppressive function and prevents pathogenic reprogramming [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(7):e140690.
- [14] Zhou W, Zhang J, Goleniewska K, et al. Prostaglandin I<sub>2</sub> Suppresses Proinflammatory Chemokine Expression, CD4 T Cell Activation, and STAT6-Independent Allergic Lung Inflammation [J]. *J Immunol*, 2016, 197(5):1577-1586.
- [15] Zhou W, Toki S, Zhang J, et al. Prostaglandin I<sub>2</sub> Signaling and Inhibition of Group 2 Innate Lymphoid Cell Responses [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(1):31-42.
- [16] Zhou W, Zhang J, Toki S, et al. The PGI Analog Cica-prost Inhibits IL-33-Induced Th2 Responses, IL-2 Production, and CD25 Expression in Mouse CD4 T Cells [J]. *J Immunol*, 2018, 201(7):1936-1945.
- [17] Konya V, Sturm EM, Schratl P, et al. Endothelium-derived prostaglandin I(2) controls the migration of eosinophils [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125(5):1105-1113.
- [18] Müller T, Dürk T, Blumenthal B, et al. Iloprost has potent anti-inflammatory properties on human monocyte-derived dendritic cells [J]. *Clin Exp Allergy*, 2010, 40(8):1214-1221.
- [19] Liu J, Jiang X, Li L, et al. Iloprost inhibits acute allergic nasal inflammation by GATA3-ILC2 pathway in mice [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2020, 276:103364.

(收稿日期:2023-12-07)

(上接第 696 页)

- [22] Clarke AH, Schönfeld U, Helling K. Unilateral examination of utricle and saccule function [J]. *J Vestib Res*, 2003, 13(4-6):215-225.
- [23] Zhao C, Yang Q, Song J. Dynamic changes of otolith organ function before and after repositioning in patients with benign paroxysmal positional vertigo detected by virtual reality auxiliary technology: A cohort study [J]. *Front Neurol*, 2022, 13:1007992.
- [24] 成颖, 张玉忠, 陈飞云, 等. 虚拟现实辅助下的主观视觉垂直线与主观视觉水平线检测 [J]. *中华耳科学杂志*, 2019, 17(6):895-899.
- [25] Wang CH, Winnick AA, Ko YH, et al. Test-retest reliability of subjective visual vertical measurements with lateral head tilt in virtual reality goggles [J]. *Tzu Chi Med J*, 2021, 33(3):294-300.

(收稿日期:2023-09-26)