

PGE₂ 调节 CD4⁺ T 细胞分化的研究进展

饶桂华^{1, 2} 综述, 钮晓音² 审阅

(1. 复旦大学附属闵行医院 检验科, 上海 201199; 2. 上海交通大学医学院 上海市免疫学研究所, 上海 200025)

摘要: 前列腺素(prostaglandin, PG)是花生四烯酸的小分子衍生物, 在内分泌系统、心血管系统、生殖系统和神经系统中发挥多种生物学效应。PGE₂ 作为 PG 比较有代表性的一种亚型, 是人体内重要的炎症介质, 参与调节 CD4⁺ T 细胞的分化及相关细胞因子的分泌, 从而影响 CD4⁺ T 细胞所介导的疾病的发生发展。本文就 PGE₂ 及其对 CD4⁺ T 细胞亚群分化的调节作用进行综述。

关键词: PGE₂; CD4⁺ T 细胞; 细胞因子

中图分类号: R392.12

文献标志码: A

文章编号: 1001-2478(2017)01-0055-04

CD4⁺ T 细胞是重要的 T 淋巴细胞亚群, 在免疫应答和免疫调节过程中发挥重要的作用。初始 CD4⁺ T 细胞受到抗原刺激后, 在不同细胞因子作用下, 可分化成不同的效应 T 细胞, 从而参与和调控免疫应答。根据诱导条件及分泌的细胞因子不同, 可将 CD4⁺ T 细胞分为 Th1、Th2、Th17 细胞(T helper 17 cell, Th17)、调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)、滤泡辅助性 T 细胞(follicular helper T cell, Tfh)等亚群。

前列腺素(prostaglandin, PG)属于花生四烯酸的小分子衍生物, 是由一个五环及两条侧链组成的二十碳不饱和脂肪酸。PG 几乎存在于哺乳动物的所有体液和组织液中, 含量少且代谢快, 在内分泌系统、心血管系统、生殖系统和神经系统中发挥多种生物学效应。根据分子结构的差异 PG 分为前列腺素 E₁ (PGE₁)、前列腺素 E₂ (PGE₂)、前列腺素 F₂ (PGF₂) 和前列腺素 I₂ (PGI₂), 其中 PGE₂ 是一种重要的炎症介质, 其可参与调控 CD4⁺ T 细胞的分化并影响相关细胞因子的分泌。本文将对 PGE₂ 及其对 CD4⁺ T 细胞分化的调节作用作一综述。

收稿日期: 2016-07-25

基金项目: 国家自然科学基金(81302569); 上海市科委自然基金青年项目(12ZR14460); 上海市教委科研创新项目(14YZ042); 上海市卫生和计划生育委员会面上项目(20124196; 201640137); 上海交通大学医工交叉面上项目(YG2014MS77)

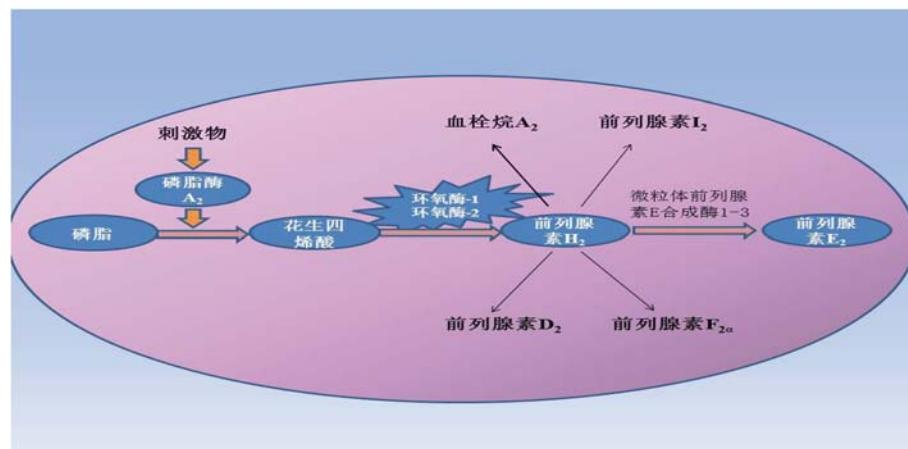
作者简介: 饶桂华(1986—), 男, 主管技师, 主要从事自身免疫性疾病方面的研究

通信作者: 钮晓音(E-mail: niuxiaoyin@163.com)

1 PGE₂

1.1 PGE₂ 的合成和代谢 当机体细胞受到损伤或受到某些机械、物理、化学刺激(如胶原、去甲肾上腺素、缓激肽、血管紧张素、组胺等)时, 激活磷脂酶 A₂(phospholipase A₂, PLA₂), 使与膜结合的花生四烯酸(arachidonic acid, AA)从细胞膜磷脂中游离出来。然后, AA 通过环氧酶 COX(包括组成型的 COX-1 和诱导型的 COX-2)途径^[1], 生成不稳定的内过氧化物代谢产物 PGH₂。PGH₂ 可在微粒体前列腺素 E 合成酶(microsomal prostaglandin E synthase, mPGES)1-3 作用下异构化为 PGE₂。PGH₂ 也可在其他特异性前列腺素合成酶的催化作用下, 产生结构上类似于 PGE₂ 的各种前列腺素, 包括前列腺素 D₂ (PGD₂), 前列腺素 F_{2a} (PGF_{2a}), 前列腺素 I₂ (PGI₂) 和血栓烷 A₂ (thromboxane A₂, TXA₂)^[2](图 1)。

PGE₂ 的半衰期极短, 为(1~2) min, 从细胞内排出后迅速被肺和肝脏降解。肺是其代谢灭活的主要器官, 经过一次肺循环可代谢 95% 的 PGE₂。PGE₂ 在体内经多种方式被代谢, 主要是脱氢和还原, 其降解灭活方式有以下几种: ①在 15-羟基前列腺素脱氢酶(15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase, 15-PGDH)的作用下, 将 15 位羟基转变为酮基而代谢; ②在 9-酮基还原酶的作用下, 将 9 位的酮基还原为羟基; ③侧链发生 β 氧化和(或) ω 羟化而失活。其最终代谢产物随尿液排出体外。

图 1 PGE₂ 的合成途径

1.2 PGE₂ 的受体和信号通路 PGE₂ 在细胞内合成后，通过易化扩散到细胞外，由于其易被快速降解，因此 PGE₂ 不同于典型的激素可通过内分泌方式作用于距离较远的靶组织，而只能在局部产生和释放，对分泌 PGE₂ 的母细胞或其相近细胞产生调控作用。PGE₂ 从细胞内排出后，与细胞膜上的相应受体结合，激活后引起第二信使水平的改变而发挥生物学效应^[3]。

当前已知的 7 次跨膜 G-蛋白偶联受体至少有 4 种，分别为 EP1、EP2、EP3 和 EP4^[4]，它们表达于各种免疫细胞的表面，与 PGE₂ 结合后，通过与 G-蛋白偶联活化不同的信号通路，从而介导 PGE₂ 的多种生物学功能。EP3 和 EP4 是高亲和力受体，而 EP1 和 EP2 是低亲和力受体，需要较高浓度的 PGE₂ 才能产生有效信号。EP2 和 EP4 是 PGE₂ 参与调节 CD4⁺ T 细胞分化的主要受体^[5]，通过与激活型的 G-蛋白偶联，刺激腺苷酸环化酶，进而活化 cAMP/PKA/CREB 信号通路及下游分子，参与介导促炎及对 PGE₂ 活性的抑制^[6]；EP2 和 EP4 也可以活化 GSK3/β-catenin 信号通路^[7]。EP2 和 EP4 介导的信号通路有一定的相似性，故生物学功能是部分重叠的，但两者之间的氨基酸序列仅有 31% 的同源性，且刺激信号产生所需的 PGE₂ 浓度和持续时间也不尽相同。EP3 是一种较为特殊的 EP 受体，有多个亚型并分布广泛，几乎全部的组织细胞都有 EP3 mRNA 的表达。编码 EP3 的基因在转录过程中产生多种 mRNA 剪接变体，剪接变体的差异导致细胞外 C-末端氨基酸序列改变，形成不同的 EP3 亚型，它们与不同的 G-蛋白（如 G_s、G_i、G_q 等）作用，导致细胞内第二信

使 cAMP 水平的变化，继而活化相应的靶酶，产生一系列生理或病理学效应。EP1 可以与 G_q 偶联，活化后通过磷脂酶 C(phospholipase C, PLC)/1, 4, 5-三磷酸肌醇(inositol 1,4,5-trisphosphate, IP3)途径导致第二信使甘油二酯(diacylglycerol, DAG)和 IP3 的形成，从而参与游离 Ca²⁺ 的释放^[8]。

2 PGE₂ 与 CD4⁺ T 细胞

2.1 PGE₂ 与 Th1 细胞 Th1 细胞可分泌 IFN-γ、IL-2、TNF-α、IL-12 等细胞因子，T 细胞表达的 T 盒(T-bet)是其特征性的转录因子，主要介导细胞免疫应答，在抗细胞内感染的细菌、病毒等方面发挥重要调节作用。目前对于 PGE₂ 调节 Th1 细胞分化的作用存在不同观点，早期的体外实验证明，PGE₂ 通过 EP2/EP4 受体途径选择性抑制初始 CD4⁺ T 细胞向 Th1 细胞分化^[9]，并下调 Th1 细胞产生 IFN-γ 的量^[10]。除了对 CD4⁺ T 细胞的直接影响，PGE₂ 也可以抑制单核细胞和树突状细胞中 IL-12 的产生，下调 IL-12 受体的表达，并可能诱导 IL-12 p40 同源二聚体的产生^[11]，后者在小鼠体内可竞争性抑制 IL-12 受体，从而影响与 IL-12 的作用。

研究发现，PGE₂ 也可对 Th1 细胞产生促进作用^[12]。刺激 EP4 受体可以通过 PI3K 信号通路促进 Th1 细胞分化，并增加 IFN-γ 的分泌，而加入 EP4 受体的新型拮抗剂(ER-819762)后可以明显抑制上述作用^[13]。Yao 等^[14]在实验中发现，PGE₂ 通过 EP2/EP4 受体途径动员 cAMP-PKA 信号通路，继而诱导 CREB 及其活化剂 CRT2C 参与介导 IL-12 Rb2 和 IFN-γ R1 的转录。同时，由 EP2/EP4 受体和(或)CD28 活化的 PI3 激酶信号通路可以削弱 cAMP 所介

导的对 T 细胞受体信号的抑制作用。T 细胞 EP4 受体的缺失可限制 IL-12 Rb2 和 IFN-γ R1 的表达, 从而减轻体内 Th1 细胞介导的炎症反应。

2.2 PGE₂ 与 Th2 细胞 Th2 细胞以分泌 IL-4、IL-5、IL-10 和 IL-13 等细胞因子为特征, 其关键转录因子为 GATA 结合蛋白 3(GATA3), 参与介导体液免疫反应, 在抗寄生虫等方面发挥调节功能。PGE₂ 在调节 Th2 细胞免疫应答中起着重要作用^[15], 在 Th2 细胞介导的疾病, 特别是异位性皮炎和哮喘中, PGE₂ 存在过表达^[16]。在 BALB/c 小鼠体内, Th2 细胞占优势的免疫应答依赖 PGE₂ 的存在, 进一步证实 PGE₂ 可以实现从 CD4⁺ T 细胞向 Th2 细胞免疫反应的转变^[15]。PGE₂ 通过改变局部细胞因子微环境参与调控 CD4⁺ T 细胞的分化。Th1/Th2 细胞的平衡很大程度上由 IL-12 和 IL-4 的相对水平确定。在初始 CD4⁺ T 细胞的分化过程中, PGE₂ 可选择性抑制 Th1 细胞产生相关因子 IL-2 和 IFN-γ, 间接促进 Th2 细胞发展。PGE₂ 虽可促进 Th2 细胞分化, 但 Th2 细胞产生的细胞因子并没有增加。Bao 等^[17] 发现 PGE₂ 对 Th1 和 Th2 细胞所产生的细胞因子均有所抑制, 但针对 Th1 细胞的抑制程度更强, 因此可以认为, PGE₂ 对 Th2 细胞的促进作用主要通过强烈抑制 Th1 细胞的分化而实现。

2.3 PGE₂ 与 Th17 细胞 2005 年, 一群以表达白介素 17(interleukin-17, IL-17) 为特征的新的 CD4⁺ 效应性 T 细胞亚群在自身免疫性疾病动物模型中被发现, 并被命名为 Th17 细胞, 其可以分泌 IL-22、IL-21 等特征性细胞因子, 参与调控多种自身免疫性疾病。PGE₂ 通过直接或间接作用参与调控 Th17 细胞的分化。PGE₂ 通过 EP2 和 EP4 受体介导的信号和 cAMP 途径上调 IL-23 和 IL-1 受体的表达, 在 IL-1β 和 IL-23 存在的情况下, PGE₂ 促进初始 CD4⁺ T 细胞向 Th17 细胞分化^[5, 18]。IL-23 和 IL-12 及 IL-27 具有相反的作用, 分别可促进 Th17 细胞和 Th1 细胞的分化。PGE₂ 可调节树突状细胞分泌 IL-12 与 IL-23 的平衡, 促进 IL-23 产生的同时, 抑制 IL-12 和 IL-27 的释放, 从而促进 Th17 细胞分化并增强其炎性致病机制^[19-20]。在结肠炎中, PGE₂ 可加重 Th17 细胞介导的炎症反应^[21]。PGE₂ 也可通过 CREB/CRTC2 途径促进 Th17 细胞的分化^[22]。但脐带间充质干细胞所分泌的 PGE₂ 却表现出下调 Th17 细胞分化的作用^[23]。

2.4 PGE₂ 与 Treg 细胞 Treg 细胞是一群具有抑制免疫反应作用的 CD4⁺ T 细胞亚群, 表达 CD25 (IL-2 受体的 α 链)、CD62L 等多种分子标志和特征性转录因子 Foxp3, 在自身免疫性疾病、感染性疾病、移植免疫等发病过程中起着关键免疫负调作用。研究发现, PGE₂ 通过 EP2 和(或)EP4 受体途径促进人和小鼠 Treg 细胞的发育^[24]。PGE₂ 通过上调人 Treg 细胞 Foxp3 基因的表达, 参与介导肿瘤的发生和发展^[25]。在用紫外线辐射小鼠诱导的免疫抑制反应中, PGE₂ 可通过 EP4 受体途径增加 Treg 细胞数量从而参与这一过程^[24]。但在诱导初始 CD4⁺ T 细胞向 Treg 细胞分化过程中, 加入 PGE₂ 后, CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ T 细胞数量, 以及 Foxp3 的基因和蛋白表达水平均明显减少, 提示 PGE₂ 对 Treg 细胞分化及活性具有抑制作用^[26-27]。

2.5 PGE₂ 与 Tfh 细胞 最近研究发现新的 CD4⁺ T 细胞亚群——Tfh 细胞, 其是一群定位于淋巴滤泡, 表达 CXCR5、CD40L 和可诱导共刺激分子(inducible costimulator, ICOS)等分子的细胞, 其中持续表达的 CXCR5 和转录因子 Bcl-6 是其主要标志。Tfh 细胞主要通过分泌 IL-21 与 B 细胞上 IL-21R 结合后发挥作用, 具有辅助 B 细胞活化增殖、诱导自身抗体产生的功能, 间接参与体液免疫应答。Tfh 细胞功能缺陷或者亢进均可引起免疫状态的异常^[28]。若 Tfh 细胞功能亢进会过度激活其辅助的自身反应性 B 细胞, 进而分化成大量浆细胞及记忆性 B 细胞, 诱导产生病理性的高亲和力自身抗体, 介导自身免疫性疾病的发生^[29]。研究发现, PGE₂ 可以通过诱导 Tfh 细胞的方式有效促进 B 细胞的抗体类别转换^[30]。但是 PGE₂ 参与调控 Tfh 细胞分化的具体机制目前还不明确, 有待进一步研究。

3 结语

如上所述, PGE₂ 作为一种重要的炎性介质, 对 CD4⁺ T 细胞的分化存在调节作用, 而且在不同种属和疾病中, 这些调节作用又存在差异, PGE₂ 正是通过复杂的调控作用, 不同程度地影响疾病的发生和发展。因此, 更深入地研究 PGE₂ 对 CD4⁺ T 细胞分化及相关细胞因子分泌的影响, 有助于进一步阐明相关疾病的发病机制, 寻找更有效的治疗方法。

参考文献

- [1] Smith WL, Dewitt DL. Prostaglandin endoperoxide H synthase-1 and -2[J]. *Adv Immunol*, 1996, 62:167-215.
- [2] Samuelsson B. Prostaglandins and thromboxanes[J]. *Recent Prog Horm Res*, 1978, 34: 239-258.
- [3] Su Y, Jackson EK, Gorelik E. Receptor desensitization and blockade of the suppressive effects of prostaglandin E(2) and adenosine on the cytotoxic activity of human melanoma-infiltrating T lymphocytes[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2011, 60(1):111-122.
- [4] Tsuboi K, Sugimoto Y, Ichikawa A. Prostanoid receptor subtypes[J]. *Prostagland Other Lipid Mediat*, 2002, 68-69: 535-556.
- [5] Boniface K, Bak-Jensen KS, Li Y, et al. Prostaglandin E2 regulates Th17 cell differentiation and function through cyclic AMP and EP2/EP4 receptor signaling[J]. *J Exp Med*, 2009, 206(3): 535-548.
- [6] Malty RH, Hudmon A, Fehrenbacher JC, et al. Long-term exposure to PGE2 causes homologous desensitization of receptor-mediated activation of protein kinase A[J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1):181.
- [7] Fujino H, West KA, Regan JW. Phosphorylation of glycogen synthase kinase-3 and stimulation of T-cell factor signaling following activation of EP2 and EP4 prostanoid receptors by prostaglandin E2[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(4): 2614-2619.
- [8] Hata AN, Breyer RM. Pharmacology and signaling of prostaglandin receptors: multiple roles in inflammation and immune modulation[J]. *Pharmacol Ther*, 2004, 103(2):147-166.
- [9] Harris SG, Padilla J, Koumas L, et al. Prostaglandins as modulators of immunity[J]. *Trend Immunol*, 2002, 23(3): 144-150.
- [10] Fabricius D, Neubauer M, Mandel B, et al. Prostaglandin E2 inhibits IFN-alpha secretion and Th1 costimulation by human plasmacytoid dendritic cells via E-prostanoid 2 and E-prostanoid 4 receptor engagement[J]. *J Immunol*, 2010, 184(2):677-684.
- [11] Kalinski P, Vieira PL, Schuitemaker JH, et al. Prostaglandin E (2) is a selective inducer of interleukin-12 p40 (IL-12 p40) production and an inhibitor of bioactive IL-12 p70 heterodimer[J]. *Blood*, 2001, 97(11):3466-3469.
- [12] Kong W, Hooper KM, Ganea D. The natural dual cyclooxygenase and 5-lipoxygenase inhibitor flavocoxid is protective in EAE through effects on Th1/Th17 differentiation and macrophage/microglia activation[J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 53:59-71.
- [13] Chen Q, Muramoto K, Masaaki N, et al. A novel antagonist of the prostaglandin E(2) EP(4) receptor inhibits Th1 differentiation and Th17 expansion and is orally active in arthritis models[J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 160(2):292-310.
- [14] Yao C, Hirata T, Soontrapa K, et al. Prostaglandin E(2) promotes Th1 differentiation via synergistic amplification of IL-12 signalling by cAMP and PI3-kinase[J]. *Nat Commun*, 2013, 4:1685.
- [15] Kuroda E, Sugiura T, Zeki K, et al. Sensitivity difference to the suppressive effect of prostaglandin E2 among mouse strains: a possible mechanism to polarize Th2 type response in BALB/c mice[J]. *J Immunol*, 2000, 164(5):2386-2395.
- [16] Kapsenberg ML, Hilkens CM, Wierenga EA, et al. The paradigm of type 1 and type 2 antigen-presenting cells. Implications for atopic allergy[J]. *Clin Exp Allergy*, 1999, 29(suppl 2):33-36.
- [17] Bao YS, Zhang P, Xie RJ, et al. The regulation of CD4⁺ T cell immune responses toward Th2 cell development by prostaglandin E2[J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(10): 1599-1605.
- [18] Milanez FM, Saad CG, Viana VT, et al. IL-23/Th17 axis is not influenced by TNF-blocking agents in ankylosing spondylitis patients[J]. *Arthr Res Ther*, 2016, 18:52.
- [19] Sheibani AF, Khayrullina T, Safadi FF, et al. Prostaglandin E2 exacerbates collagen-induced arthritis in mice through the inflammatory interleukin-23/interleukin-17 axis[J]. *Arthr Rheum*, 2007, 56(8):2608-2619.
- [20] Khayrullina T, Yen JH, Jing H, et al. In vitro differentiation of dendritic cells in the presence of prostaglandin E2 alters the IL-12/IL-23 balance and promotes differentiation of Th17 cells[J]. *J Immunol*, 2008, 181(1):721-735.
- [21] Monk JM, Turk HF, Fan YY, et al. Antagonizing arachidonic acid-derived eicosanoids reduces inflammatory Th17 and Th1 cell-mediated inflammation and colitis severity[J]. *Mediat Inflamm*, 2014, 2014:917149.
- [22] Hernandez JB, Chang C, LeBlanc M, et al. The CREB/CRTC2 pathway modulates autoimmune disease by promoting Th17 differentiation[J]. *Nat Commun*, 2015, 6:7216.
- [23] Wang D, Huang S, Yuan X, et al. The regulation of the Treg/Th17 balance by mesenchymal stem cells in human systemic lupus erythematosus[J]. *Cell Mol Immunol*, 2015, 2015: 1-9.
- [24] Soontrapa K, Honda T, Sakata D, et al. Prostaglandin E2-prostaglandin E receptor subtype 4 (EP4) signaling mediates UV irradiation-induced systemic immunosuppression[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(6):6668-6673.
- [25] Sharma S, Yang SC, Zhu L, et al. Tumor cyclooxygenase-2/prostaglandin E2-dependent promotion of FOXP3 expression and CD4⁺ CD25⁺ T regulatory cell activities in lung cancer [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(12):5211-5220.
- [26] 陈海英, 丛斌, 秦瑾, 等. 前列腺素E₂影响调节性T细胞/辅助性T细胞17分化的受体学作用机制[J]. 中华风湿病学杂志, 2014, 18(6): 375-379.
- [27] Chen H, Qin J, Wei P, et al. Effects of leukotriene B4 and prostaglandin E2 on the differentiation of murine Foxp3⁺ T regulatory cells and Th17 cells[J]. *Prostagland Leukot Essent Fatty Acids*, 2009, 80(4):195-200.
- [28] Ma CS, Deenick EK, Batten M, et al. The origins, function, and regulation of T follicular helper cells[J]. *J Exp Med*, 2012, 209(7):1241-1253.
- [29] Weinstein JS, Hernandez SG, Craft J. T cells that promote B-Cell maturation in systemic autoimmunity[J]. *Immunol Rev*, 2012, 247(1):160-171.
- [30] Tan J, Jin X, Zhao R, et al. Beneficial effect of T follicular helper cells on antibody class switching of B cells in prostate cancer[J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(3):1512-1518.