

罗洪平,谭邓旭,安庆玲,等. 前列腺素 D2 及其代谢物在肿瘤免疫治疗中的潜力:基于动物模型的机制与应用 [J]. 中国实验动物学报, 2025, 33(3): 449-456.

LUO H P, TAN D X, AN Q L, et al. Potential of prostaglandin D2 and its metabolites in tumor immunotherapy: mechanisms and applications based on animal models [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2025, 33(3): 449-456.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2025.03.013

## 前列腺素 D2 及其代谢物在肿瘤免疫治疗中的 潜力:基于动物模型的机制与应用

罗洪平<sup>1,2</sup>, 谭邓旭<sup>1,2</sup>, 安庆玲<sup>2</sup>, 白冰<sup>2</sup>, 张延英<sup>1,3</sup>, 师长宏<sup>1,2,3\*</sup>

(1. 甘肃中医药大学, 兰州 730000; 2. 空军军医大学实验动物中心, 西安 710032;  
3. 甘肃省中医药研究中心, 兰州 730000)

**【摘要】** 前列腺素 D2 (prostaglandin D2, PGD2) 是一种在多种生理和病理过程中具有重要作用的生物活性物质, 其主要通过前列腺素 D2 合酶 (prostaglandin D2 synthase, PGDS) 发挥生物学功能, 且与炎症反应和免疫调节密切相关。近年来基于动物模型的研究发现, PGD2 及其合酶 PGDS 能够通过抑制肿瘤细胞的增殖、诱导细胞凋亡、抑制迁移和侵袭, 调节肿瘤免疫微环境, 进而影响肿瘤的免疫治疗, 展现了其在肿瘤治疗中的潜力。本文综述了 PGD2 及 PGDS 的生物学特性, 聚焦其在肿瘤动物模型中的免疫治疗作用, 探讨 PGD2 及 PGDS 通过促进肿瘤微环境中的免疫细胞浸润发挥免疫治疗的效能, 期望为肿瘤的治疗提供新的靶点。

**【关键词】** 前列腺素 D2; 前列腺素 D2 合酶; 肿瘤; 微环境; 免疫治疗

**【中图分类号】** Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2025) 03-0449-08

### Potential of prostaglandin D2 and its metabolites in tumor immunotherapy: mechanisms and applications based on animal models

LUO Hongping<sup>1,2</sup>, TAN Dengxu<sup>1,2</sup>, AN Qingling<sup>2</sup>, BAI Bing<sup>2</sup>, ZHANG Yanying<sup>1,3</sup>, SHI Changhong<sup>1,2,3\*</sup>

(1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2. Laboratory Animal Center, Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China; 3. Research Center of Traditional Chinese Medicine, Gansu Province, Lanzhou 730000, China)

Corresponding author: SHI Changhong. E-mail: changhong@fmmu.edu.cn

**【Abstract】** Prostaglandin D2 (PGD2) is a biologically active substance with important roles in a variety of physiological and pathological processes. PGD2 exerts its biological functions mainly through prostaglandin D2 synthase (PGDS), which is closely related to inflammation and immune regulation. Recent studies have found that PGD2 and its synthase, PGDS, are able to directly inhibit tumor cell proliferation, induce apoptosis, suppress migration and invasion, and further regulate the tumor immune microenvironment to affect the immunotherapy of tumors, demonstrating good tumor therapeutic potential. In this paper, we review the biological properties of PGD2 and its synthase, focusing on its role in the immunotherapy of tumor models. We explore the immunotherapeutic efficacy of PGD2 and its synthase, and their roles in promoting immune cell infiltration in the tumor microenvironment, and discuss their potential as new targets for tumor therapy.

**【基金项目】** 国家自然科学基金 (32070532, 32270566), 军队实验动物专项课题 (SYDW[2018]08 号), 陕西省创新能力支撑计划 (2022PT-36), 甘肃省中医药研究中心开放课题资助 (zyzx-2020-zx24, zyx-2020-zx22)。

Funded by the National Natural Science Foundation of China (32070532, 32270566), Special Project of Military Laboratory Animals (SYDW[2018]08), the Shaanxi Province Innovation Capability Support Plan (2022PT-36), the Open Project of the Research Center of Traditional Chinese Medicine, Gansu Province (zyzx-2020-zx24, zyx-2020-zx22).

**【作者简介】** 罗洪平, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: PGD2 对肿瘤免疫治疗的影响。Email: 1531110298@qq.com

**【通信作者】** 师长宏, 男, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向: 疾病动物模型的制备与评价。Email: changhong@fmmu.edu.cn

**【Keywords】** prostaglandin D2; prostaglandin D2 synthase; tumor; microenvironment; immunotherapy

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

恶性肿瘤仍是全球面临的重大健康问题之一,尽管现代医学在肿瘤治疗方面取得了显著进展,但许多肿瘤的治疗效果依然有限。免疫疗法是一种新型的肿瘤治疗手段,较传统的治疗策略(如手术、放疗和化疗)具有明显优势,后者通常伴随着高复发率和多种副作用<sup>[1]</sup>。近年来,免疫疗法在多种实体瘤治疗中取得了良好的治疗效果,但受到肿瘤微环境的影响,尤其是部分肿瘤的免疫抑制特性,严重限制了免疫治疗的广泛应用。

在寻求新的治疗靶点的过程中,前列腺素 D2 (prostaglandin D2, PGD2) 及前列腺素 D2 合酶 (prostaglandin D2 synthase, PGDS) 在调节肿瘤生长、死亡及免疫反应方面扮演着关键的角色,它们通过抑制肿瘤细胞的生存和增殖,并调节肿瘤微环境,进而影响肿瘤的发展和免疫反应。此外, NIE 等<sup>[2]</sup> 研究表明 PGDS 在肿瘤免疫逃逸中起着重要作用,它通过调节免疫细胞,尤其是 T 细胞的活性和浸润,从而影响肿瘤微环境的免疫反应。这一发现为开发新型治疗策略提供了可能,特别是在结合传统免疫疗法的基础上,联合 PGD2 可能进一步增强肿瘤免疫治疗的疗效。在肿瘤免疫治疗的研究中,动物模型发挥着至关重要的作用。不同类型的动物模型(如 C57BL/6 小鼠、裸鼠和转基因小鼠等)被广泛用于评估肿瘤的生物特性、免疫反应及新型治疗策略的疗效。通过建立小鼠皮下移植瘤模型,实验人员能够研究肿瘤的免疫逃逸过程,并深入探讨 PGDS 在调节 T 细胞活性和影响免疫细胞浸润方面的具体作用机制。

本文综述了 PGD2 的基本特征,重点讨论了 PGD2 及其合酶 PGDS 在肿瘤发生和发展中的作用,特别是它们在调控肿瘤免疫细胞方面的功能,期望为肿瘤免疫治疗提供新的靶点。

## 1 PGD2 的结构与功能

PGD2 作为前列腺素家族中的一员,是由花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 通过环氧化酶 (cyclooxygenase, COX) 途径产生的一种重要的生

物活性脂质分子<sup>[3]</sup> (图 1)。从化学结构上看, PGD2 是一种含有 20 个碳原子的不饱和脂肪酸,具有两个环结构和两个侧链。这种独特的结构使得 PGD2 具有高度的生物活性,能在体内迅速发挥作用并被快速代谢。

在生理学功能上, PGD2 作为一种多功能介质,参与多种生理和病理过程的调节。其主要的生物学作用包括调节睡眠<sup>[4]</sup>、疼痛反应<sup>[5]</sup>、血管功能<sup>[6]</sup> 以及平滑肌功能<sup>[7]</sup> 等。例如, PGD2 被认为是促进睡眠的关键物质之一,在视交叉上核上发挥作用以调节昼夜节律,并参与炎症和免疫反应。此外, PGD2 在过敏反应中也发挥重要作用,参与鼻炎<sup>[8]</sup>、哮喘<sup>[9]</sup> 和特应性皮炎<sup>[10]</sup> 等过敏性疾病的病理过程,是导致支气管哮喘和过敏性鼻炎中支气管收缩的关键因素之一。

PGD2 通过结合其主要特异性受体:前列腺素 D2 受体 1 (prostaglandin D2 receptor 1, PTGDR) 和前列腺素 D2 受体 2 (prostaglandin D2 receptor 2, PTGDR2)<sup>[11]</sup>, 调节多种类型的免疫细胞,包括嗜酸粒细胞、中性粒细胞和 T 细胞等,影响它们的迁移、分化和炎症介质释放。PTGDR 是一种 G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptor, GPCR), 主要通过增加细胞内环磷腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 水平来发挥作用,导致血管扩张<sup>[12]</sup>、支气管平滑肌收缩<sup>[13]</sup> 和抑制血小板聚集<sup>[14]</sup>。PTGDR2 同样为 GPCR, 但其主要通过 G 蛋白抑制腺苷酸环化酶活性,降低 cAMP 水平,从而介导趋化反应和炎症细胞的活化<sup>[15]</sup>。PGD2 通过 PTGDR2 激活特定的信号途径,促进辅助型 T 细胞 2 (T helper 2 cell, Th2) 的免疫反应,在过敏性疾病的免疫调节中发挥关键作用<sup>[16]</sup>。最近的研究表明 PGD2 通过其受体在炎症反应和免疫调节中具有重要功能。它能够吸引嗜酸性粒细胞和 T 细胞至炎症部位,促进炎症细胞的积累和活化。

## 2 PGD2 的合成与代谢

PGD2 的生物合成始于 AA, 这是一种广泛存在于生物体中的多不饱和脂肪酸。在适当的生

理或病理刺激下, AA 通过磷脂酶 A2 (phospholipase A2) 从细胞膜磷脂中释放, 一旦释放, AA 经过 COX 途径被转化为前列腺素 H2 (prostaglandin H2, PGH2), PGH2 作为一系列前列腺素的共同前体<sup>[17]</sup>, 随后通过特定的 PGDS 进一步转化为多种不同的前列腺素(图 1)。PGDS 有两种主要形式: 脂质运载蛋白前列腺素 D2 合酶 (lipocalin prostaglandin D synthase, L-PGDS) 和造血型前列腺素 D2 合酶 (hematopoietic prostaglandin D synthase, H-PGDS)<sup>[18]</sup>。

PGD2 本身是一种不稳定的分子, 在体内迅速转化为其他更稳定的代谢产物。其中, 最重要的一个代谢产物是 15-deoxy- $\Delta$ 12, 14-prostaglandin J2 (15 d-PGJ2), 其生成过程是一个非酶促反应, 首先由 PGD2 转化为 PGJ2, 随后进一步转化为 15 d-PGJ2, 这一转化不仅提高了分子的稳定性, 还增强了其生物活性<sup>[19]</sup>。15 d-PGJ2 具有广泛的生物学功能, 作为一种细胞内信号分子, 它具有显著的抗炎、抗氧化和抗癌特性<sup>[20]</sup>。在肿瘤生物学领域, 15 d-PGJ2 能激活过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferator activated receptor gamma, PPAR $\gamma$ )<sup>[21]</sup> 和抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路<sup>[22]</sup>, 从而抑制肿瘤细胞的增殖并诱导其凋亡。这些作用机制表明, 15 d-PGJ2 可能在开发抗肿瘤治疗策略中起关键作用。

### 3 PGD2 对肿瘤生物学行为的影响

#### 3.1 PGD2 及 PGDS 抑制肿瘤增殖

PGD2 和 PGDS 在调节肿瘤增殖方面均显示了潜在的抑制效能。KIM 等<sup>[23]</sup> 研究表明, PGDS 在雄性 BALB/c 小鼠中乳腺癌中的表达降低, 并与预后不良密切相关。通过生物信息学分析, 发现 PGDS 高表达的乳腺癌患者, 其肿瘤增殖潜力降低<sup>[24]</sup>。有研究表明, PGDS 催化的产物 PGD2 通过降低 TWIST 碱性螺旋-环-螺旋转录因子 2 (twist family bHLH transcription factor 2, TWIST2) 的表达来抑制乳腺癌细胞增殖和迁移的能力。TWIST2 是一种组织特异性的转录因子, 其过表达时可促进上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT), 增强乳腺癌细胞的迁移和自我更新能力<sup>[25]</sup>。PGD2 通过抑制 TWIST2 的表达, 从而抑制乳腺癌细胞的这些恶性行为。这些研究表明, PGD2 通过调节 TWIST2 的表达显著抑制乳腺癌的增殖和迁移, 为 PGDS 和 PGD2 在乳腺癌治疗中的潜在应用提供了重要的理论支持。

PGD2 通过激活 PTGDR2, 有效调节胃癌的增殖速度。在胃癌细胞中, PGD2 使得 G0/G1 期的细胞比例升高, 阻止了从 G0/G1 期向 S 期的过渡, 并通过降低细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1) 和 C-

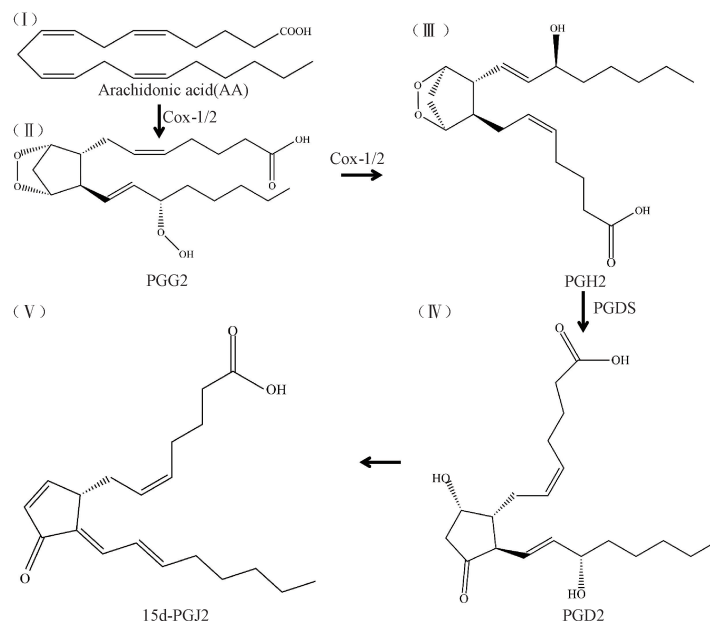


图 1 PGD2 代谢上下游关键分子结构

Figure 1 Structural of key molecules upstream and downstream of PGD2 metabolism

MYC 转录因子的表达来抑制细胞增殖,在雌性 BALB/c 小鼠的体内实验中,检测了 PGD2 或 L-PGDS 对皮下移植肿瘤的影响,发现 PGD2 和 PGDS 均显著抑制了小鼠皮下肿瘤的生长<sup>[26]</sup>。同样地,在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 中,高浓度的 PGD2 能够通过减少 Cyclin D1 和细胞周期蛋白依赖性激酶 2 (cyclin dependent kinase 2) 的表达,阻止细胞周期的关键转变,从而抑制 DLBCL 细胞的增殖<sup>[27]</sup>。

在小鼠黑色素瘤细胞中,15 d-PGJ2 通过 JAK/STAT 信号通路抑制干扰素调节因子 1 (interferon regulatory factor-1, IRF-1) 转录,从而抑制干扰素- $\gamma$  (interferon- $\gamma$ ) 诱导的 B7 同源体 (B7 homolog 1, B7-H1) 的表达<sup>[28]</sup>。B7-H1 也称为程序性细胞死亡配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1), 是人体内由 CD274 基因编码的一种保护癌细胞免受活化 T 淋巴细胞攻击的细胞表面蛋白<sup>[29]</sup>。B7-H1 与程序性细胞死亡蛋白 1 (programmed cell death protein 1) 相互作用激发细胞凋亡来阻止 T 细胞反应<sup>[30]</sup>。这些研究表明, PGD2 可能参与了增强 T 淋巴细胞对癌细胞的攻击并抑制癌细胞的生长。

### 3.2 PGD2 及 PGDS 调控肿瘤细胞凋亡

MAESAKA 等<sup>[31]</sup>的研究发现 L-PGDS 能够通过受体介导的方式被大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤细胞细胞内吞,并在细胞内诱导活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和炎症细胞因子的产生,ROS 是导致细胞损伤和细胞凋亡的有害分子<sup>[32]</sup>。L-PGDS 通过促进 ROS 生成来诱导细胞凋亡,这一机制涉及过氧化氢的生成及其引发的下游信号传导和 DNA 损伤。总之,L-PGDS 不仅可以直接诱导细胞凋亡,还能通过 ROS 和炎症反应的间接效应来诱导细胞凋亡。

此外,PGD2 在体内会迅速代谢为 15 d-PGJ2,为了研究移植细胞的生长能力,使用鸡绒毛尿囊膜模型,发现 15 d-PGJ2 可以通过线粒体和还原性烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 介导 ROS 的产生来调控肺腺癌和骨肉瘤细胞的凋亡<sup>[33]</sup>。15 d-PGJ2 处理会显著增加细胞内 ROS 水平,通常会使得细胞内氧化还原平衡被破坏。ROS 的积累激活了 Caspase-7 和 Caspase-8 以及聚 ADP

核糖聚合酶 (poly-ADP ribose polymerase) 的裂解,从而促进凋亡。另一项研究表明,15 d-PGJ2 还通过激活丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路中的 p38 MAPK 和细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular-regulated kinase 1/2) 来促进细胞凋亡,并显著抑制核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2) 的表达<sup>[34]</sup>。此外,15 d-PGJ2 通过下调沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 的表达来增强这些凋亡效应,在 SIRT1 敲低的细胞中,15 d-PGJ2 的细胞毒性显著减弱,表明 SIRT1 在这一过程中起关键作用<sup>[21]</sup>。在结肠癌患者中,高表达的雌激素受体  $\beta$  (estrogen receptor  $\beta$ , ER $\beta$ ) 与肥大细胞数量以及 PGDS 活性显著正相关,且在 ER $\beta$  高表达的结肠癌患者中,肥大细胞的数量更多<sup>[35]</sup>。因此,PGDS 通过促进肥大细胞产生 PGD2,发挥其抗肿瘤作用。此外,ER $\beta$  的表达还与其他免疫细胞 (如 CD3<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、T-bet 和 PD-L1) 潜在关联,进一步增强了 PGDS 的抗肿瘤效果。

### 3.3 PGD2 及 PGDS 抑制肿瘤转移

既往研究表明,EMT 能够增强实体瘤的转移和侵袭能力。PGDS 不仅能抑制肿瘤血管的高通透性和血管生成,还能够抑制 EMT 进程。同时,PGDS 的代谢产物 PGD2 也能抑制 EMT<sup>[36]</sup>。L-PGDS 可通过间充质干细胞衍生的细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 递送,有效抑制胃癌细胞的转移和侵袭,L-PGDS 通过 MSC-EVs 被癌细胞内化后,降低了癌细胞干性标志物 Oct4、Nanog 和 Sox2 的表达,并抑制了信号转导及转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3) 的磷酸化,减少癌细胞的干性和侵袭性。在皮下荷瘤裸鼠模型中,EVs-L-PGDS 处理显著抑制胃癌细胞 SGC-7901 诱导的裸鼠皮下肿瘤生长<sup>[37]</sup>。同时,通过裸鼠模型进一步研究发现,PGD2 能够通过下调基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase 2, MMP2) 和基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase 9, MMP9) 等侵袭相关蛋白的表达来抑制胃癌干细胞 (gastric cancer stem cells, GCSCs) 的侵袭性,此外,在裸鼠中,沉默 L-PGDS 和 PTGDR2 基因会增强 GCSCs 的侵袭性和转移能力,进一步验证了它们在抑制肿瘤转移中

的关键作用<sup>[38]</sup>。JANG 等<sup>[39]</sup>在他们的研究中指出, MMP9 是参与乳腺癌转移的关键基因, 15 d-PGJ2 通过血红素加氧酶-1 介导的 PPAR $\gamma$  信号传导机制, 阻断了 12-O-十四烷酰佛醇-13-乙酸钠诱导的人乳腺癌细胞中 MMP9 的表达, 并抑制了乳腺癌细胞的侵袭性。这些结果表明, PGD2 通过调控关键侵袭相关分子的表达, 抑制了肿瘤细胞的侵袭性和转移能力, 这一机制为肿瘤的治疗提供了新的思路和潜在的治疗靶点。

PGD2 还能够上调 E-钙黏蛋白 (E-cadherin) 的表达, 同时下调波形蛋白的表达, 是 EMT 的有效抑制剂, 对细胞的迁移和侵袭具有重要影响<sup>[40]</sup>。既往研究结果显示, 磷脂酶 A 和酰基转移酶 3 (phospholipase A and acyltransferase 3, H-rev107) 与 PGDS 相互作用增强了 PGDS 的活性, 从而增加了 PGD2 水平。PGD2 通过激活 cAMP 信号通路, 进而促使 Y 染色体性别决定区 SRY-box 转录因子 9 (SRY-box transcription factor 9, SOX9) 的表达和活化。另外, PGD2 还通过抑制 Rac 家族小 GTP 酶 1 (Rac family small GTPase 1) 的活化来减少细胞迁移和侵袭。沉默 PGDS 和 SOX9 显著减弱了 H-rev107 介导的抑制细胞迁移和侵袭的作用, 凸显了 PGD2 在该过程中的关键作用<sup>[41]</sup>。综上所述, H-rev107 通过 PGD2-cAMP-SOX9 信号通路抑制了睾丸癌细胞的迁移和侵袭。此外, 15 d-PGJ2 通过抑制 COX-2 和 PGE2 合酶来减少前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 的产生, PGE2 能够与前列腺素 E2 受体 4 (prostaglandin E2 receptor 4, EP4) 结合, 调节炎症反应和肿瘤生长, 通过抑制这一机制增强了 NK 细胞的活性和杀伤能力, 进一步抑制了肿瘤的扩散和转移<sup>[42]</sup>。

#### 4 PGD2 及 PGDS 促进肿瘤免疫细胞的浸润

PGDS 是免疫系统中产生 PGD2 的关键酶, 在免疫系统中发挥重要作用。通过生成 PGD2 和其代谢产物 15 d-PGJ2, 参与过敏性炎症反应<sup>[43]</sup>。这种功能不局限于一般的炎症调控, 在肿瘤免疫反应中也发挥重要作用, 特别是促进肿瘤免疫细胞的浸润方面。

ZOU 等<sup>[44]</sup>认为 PGDS 在子宫内膜癌 (endometrial carcinoma, EC) 的免疫微环境中发挥重要作用, PGDS 的表达水平与 B 细胞、CD8<sup>+</sup> T 细胞、巨噬细胞和树突状细胞的浸润水平呈正相关, 相反, PGDS 的低表达则会导致免疫浸润水平下降, 从而影响患者预后, PGDS 可能通过调节 EC 中的炎症免疫反应来影响肿瘤细胞的增殖和凋亡, 生物学功能分析显示, PGDS 可能参与适应性免疫应答、白细胞迁移及细胞粘附分子和趋化因子信号传导的调控。此外, PGDS 缺失会导致肿瘤内皮细胞功能异常, 如增加血管通透性、促进血管生成和诱导 EMT, 从而减少肿瘤细胞的凋亡。研究还发现, PGDS 在急性髓系白血病<sup>[45]</sup>、前列腺癌<sup>[46]</sup>、乳腺癌<sup>[47]</sup>、结直肠癌<sup>[48]</sup>、结肠腺癌<sup>[49]</sup>和胰腺癌<sup>[50]</sup>等多种肿瘤中表达水平较低并与肿瘤不良预后相关。通过基因本体数据库 (gene ontology, GO) 和京都基因与基因组百科全书 (kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路富集分析, 发现 PGDS 可能通过参与适应性免疫反应、白细胞活化与迁移、以及免疫相关信号通路 (如细胞粘附分子、细胞因子-细胞因子受体相互作用和趋化因子信号传导) 来调控癌细胞的增殖和凋亡<sup>[44]</sup>。

在乳腺癌中, PGDS 被鉴定为一种新的生存相关的免疫特征基因, 该基因与较好的预后和临床病理特征密切相关。与生物信息学分析结果一致, PGDS 的表达水平越高, 肿瘤浸润性淋巴细胞的浸润水平越高, 肿瘤体积越小, 病理分期越早。在宫颈癌<sup>[51]</sup>、髓母细胞瘤<sup>[52]</sup>、卵巢癌<sup>[53]</sup>、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤<sup>[54]</sup>等恶性程度较高的肿瘤中, PGDS 的 mRNA 表达水平下降, 表明 PGDS 可作为一种保护因子。通过对 PGDS 高表达组和 PGDS 低表达组进行差异基因分析, 发现 PGDS 与乳腺癌多个免疫相关通路呈正相关, 包括细胞因子相互作用、T 细胞信号通路、B 细胞信号通路和自然杀伤细胞介导的细胞毒性, PGDS 与有利于患者生存的免疫细胞 (如 B 细胞、CD8<sup>+</sup> T 细胞和 CD4<sup>+</sup> T 细胞等) 呈正相关, 与不利于患者生存的免疫细胞 (如中性粒细胞、M0 巨噬细胞和 M2 巨噬细胞) 呈负相关<sup>[24]</sup>。这些发现支持了 PGDS 在调节局部免疫应答方面发挥重要作用, 同时也突出了其在整体免疫环境中的影响力。

PGDS 除了发挥免疫调控作用外,其合成的 PGD2 还能够增强免疫细胞的趋化活性, JOO 等<sup>[55]</sup>通过 C57BL/6 小鼠模型研究发现,炎症刺激或细菌感染可以诱导肺泡巨噬细胞中 L-PGDS 的表达增加,从而促进 PGD2 的产生,利用过表达 PGDS 的转基因小鼠模型,他们进一步发现, L-PGDS 或 PGD2 能够通过促进中性粒细胞向肺部的募集,揭示了 L-PGDS 和 PGD2 在增强先天免疫反应中起着关键作用。在结直肠癌中, H-PGDS 在浸润结肠的肥大细胞中高度表达,而 H-PGDS 的缺乏则会加重结肠炎并加速肿瘤发生,使用 DP 受体激动剂治疗能够减轻结肠炎,并抑制与肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 表达降低相关的肿瘤发生,这些发现进一步揭示了 PGD2 在结直肠癌肿瘤免疫中的重要作用<sup>[56]</sup>。

## 5 结论与展望

PGD2 不仅能够通过调节不同类型的免疫细胞来抑制肿瘤的增殖和转移,并促进肿瘤细胞凋亡,还能够通过 PGDS 影响免疫细胞功能,尤其是通过增强 T 细胞的功能和浸润,来强化对肿瘤的免疫监视和清除。这些发现突出了 PGD2 在肿瘤治疗,尤其是免疫治疗中的潜在应用价值。尽管 PGD2 在增强肿瘤免疫细胞浸润和活性方面展示出显著的临床应用潜能,其化学结构中的双键和羟基使其在生物体内相对不稳定,易通过非酶促脱水反应转化为具有生物活性的 15 d-PGJ2,这种不稳定性和易分解性是其临床应用的主要障碍。为解决这一问题,可以使用更稳定的 11-脱氧-11-亚甲基-PGD2 (11-deoxy-11-methylene PGD2, 11 d-11 m-PGD2)<sup>[57]</sup>,作为 PGD2 的同构物,11 d-11 m-PGD2 对自发转化为 PGJ2 衍生物具有更高的抵抗力,同时又保持了其生物活性,从而有效延长其在生物体内的作用时间<sup>[58]</sup>。

近年来免疫检查点抑制剂在肿瘤治疗中得到了广泛应用,它能够解除对 T 细胞的抑制,增强免疫系统的抗肿瘤活性<sup>[59]</sup>。然而,肿瘤微环境的免疫抑制使其在部分患者中疗效有限,PGD2 可以重塑肿瘤免疫微环境,减轻免疫抑制状态,改善抗肿瘤免疫反应,从而为免疫检查点抑制剂提供更有利的作用环境。PGD2 与免疫检查点抑制剂联合使用,通过二者的互补机制和协同效

应,有效激活和增强患者的免疫系统,促进微环境中免疫细胞的浸润,从而提高免疫检查点抑制剂的肿瘤治疗效果。因此,未来的研究应侧重于 PGD2 与其他肿瘤治疗策略的联合使用,以期达到更好的治疗效果。此外,PGDS 在肿瘤免疫反应中的作用也不可忽视,通过使用 PGDS 激活剂提高 PGDS 的活性并促进 PGD2 的产生,可以进一步提高肿瘤免疫治疗的潜力。

## 参 考 文 献 (References)

- [1] GUO Y, GAO F, AHMED A, et al. Immunotherapy: cancer immunotherapy and its combination with nanomaterials and other therapies [J]. *J Mater Chem B*, 2023, 11(36): 8586–8604.
- [2] NIE J Z, WANG M T, NIE D. Regulations of tumor microenvironment by prostaglandins [J]. *Cancers*, 2023, 15(12): 3090.
- [3] DONG L, WEN S, TANG Y, et al. Atorvastatin attenuates allergic inflammation by blocking prostaglandin biosynthesis in rats with allergic rhinitis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 115: 109681.
- [4] LI Y M, SHEN C Y, JIANG J G. Sedative and hypnotic effects of the saponins from a traditional edible plant *liriope spicata* Lour. in PCPA-induced insomnia mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 327: 118049.
- [5] SHARIF N A. Neuroaxonal and cellular damage/protection by prostanoid receptor ligands, fatty acid derivatives and associated enzyme inhibitors [J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(1): 5–17.
- [6] POTO R, MARONE G, GALLI S J, et al. Mast cells: a novel therapeutic avenue for cardiovascular diseases? [J]. *Cardiovasc Res*, 2024, 120(7): 681–698.
- [7] STROMBERGA Z, CHESS-WILLIAMS R, MORO C. The five primary prostaglandins stimulate contractions and phasic activity of the urinary bladder urothelium, lamina propria and detrusor [J]. *BMC Urol*, 2020, 20(1): 48.
- [8] YAO H B, ALMOALLIM H S, ALHARBI S A, et al. Anti-allergic and anti-inflammatory effects of bakuchiol on ovalbumin-induced allergic rhinitis in mice [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2024, 196(6): 3456–3470.
- [9] PELAIA C, PELAIA G, MAGLIO A, et al. Pathobiology of type 2 inflammation in asthma and nasal polyposis [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(10): 3371.
- [10] INAGAKI S, NAKAMURA T, HAMASAKI Y, et al. Prostaglandin D2 metabolite is not a useful clinical indicator for assessing atopic dermatitis [J]. *Clin Exp Dermatol*, 2021, 46(1): 130–134.
- [11] WEINTRAUB N L, BLOMKALNS A L, OGBI M, et al. Role of prostaglandin D2 receptors in the pathogenesis of

- abdominal aortic aneurysm formation [J]. Clin Sci, 2022, 136(5): 309–321.
- [12] ZOU F, LI Y, ZHANG S, et al. DP1 (prostaglandin D<sub>2</sub> receptor 1) activation protects against vascular remodeling and vascular smooth muscle cell transition to myofibroblasts in angiotensin II-induced hypertension in mice [J]. Hypertension, 2022, 79(6): 1203–1215.
- [13] SUTO W, SAKAI H, CHIBA Y. Sustained exposure to prostaglandin D<sub>2</sub> augments the contraction induced by acetylcholine via a DP<sub>1</sub> receptor-mediated activation of p38 in bronchial smooth muscle of naive mice [J]. J Smooth Muscle Res, 2019, 55: 1–13.
- [14] LAI E, SCHWARTZ J I, DALLOB A, et al. Effects of extended release niacin/laropiprant, laropiprant, extended release niacin and placebo on platelet aggregation and bleeding time in healthy subjects [J]. Platelets, 2010, 21(3): 191–198.
- [15] KURZ M, ULRICH M, BITTNER A, et al. DP2 receptor activity sensor suited for antagonist screening and measurement of receptor dynamics in real-time [J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 8178.
- [16] SHRESTHA PALIKHE N, MACKENZIE C A, LICSKAI C, et al. The CRTh2 polymorphism rs533116 G > A associates with asthma severity in older females [J]. Front Med, 2022, 9: 970495.
- [17] PARAGI-VEDANTHI P, DOBLE M. Comparison of PGH2 binding site in prostaglandin synthases [J]. BMC Bioinformatics, 2010, 11(1): S51.
- [18] SONG W L, RICCIOTTI E, LIANG X, et al. Lipocalin-like prostaglandin D synthase but not hemopoietic prostaglandin D synthase deletion causes hypertension and accelerates thrombogenesis in mice [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2018, 367(3): 425–432.
- [19] HORIKAMI D, SEKIYACHI E, OMORI K, et al. Roles of lipocalin-type and hematopoietic prostaglandin D synthases in mouse retinal angiogenesis [J]. J Lipid Res, 2023, 64(10): 100439.
- [20] MANTEL A, NEWSOME A, THEKKUDAN T, et al. The role of aldo-keto reductase 1C3 (AKR1C3)-mediated prostaglandin D2 (PGD2) metabolism in keloids [J]. Exp Dermatol, 2016, 25(1): 38–43.
- [21] SLANOVC J, MIKULČIĆ M, JAHN N, et al. Prostaglandin 15d-PGJ<sub>2</sub> inhibits proliferation of lung adenocarcinoma cells by inducing ROS production and activation of apoptosis via sirtuin-1 [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2024, 1870(1): 166924.
- [22] LI Z, CHEN L, ZHANG D, et al. Intranasal 15d-PGJ<sub>2</sub> inhibits the growth of rat lactotroph pituitary neuroendocrine tumors by inducing PPARγ-dependent apoptotic and autophagic cell death [J]. Front Neurosci, 2023, 17: 1109675.
- [23] KIM S, LEE E S, LEE E J, et al. Targeted eicosanoids profiling reveals a prostaglandin reprogramming in breast cancer by microRNA-155 [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1): 43.
- [24] JIANG J, PAN W, XU Y, et al. Tumour-infiltrating immune cell-based subtyping and signature gene analysis in breast cancer based on gene expression profiles [J]. J Cancer, 2020, 11(6): 1568–1583.
- [25] MAO Y, ZHANG N, XU J, et al. Significance of heterogeneous Twist2 expression in human breast cancers [J]. PLoS One, 2012, 7(10): e48178.
- [26] FUKUOKA T, YASHIRO M, KINOSHITA H, et al. Prostaglandin D synthase is a potential novel therapeutic agent for the treatment of gastric carcinomas expressing PPARγ [J]. Int J Cancer, 2015, 137(5): 1235–1244.
- [27] HU S, LU T, SHANG J, et al. PGD2 displays distinct effects in diffuse large B-cell lymphoma depending on different concentrations [J]. Cell Death Discov, 2023, 9(1): 39.
- [28] SEO S K, SEO D I, PARK W S, et al. Attenuation of IFN-γ-induced B7-H1 expression by 15-deoxy-delta (12, 14)-prostaglandin J2 via downregulation of the Jak/STAT/IRF-1 signaling pathway [J]. Life Sci, 2014, 112(1/2): 82–89.
- [29] VESELY M D, ZHANG T, CHEN L. Resistance mechanisms to anti-PD cancer immunotherapy [J]. Annu Rev Immunol, 2022, 40: 45–74.
- [30] OGHALAIE A, SHOARI A, KAZEMI-LOMEDASHT F, et al. Development of polyclonal heavy chain antibodies targeting programmed death ligand-1 [J]. Vet Res Forum, 2023, 14(6): 323–328.
- [31] MAESAKA J K, SODAM B, PALAIA T, et al. Prostaglandin D2 synthase: apoptotic factor in Alzheimer plasma, inducer of reactive oxygen species, inflammatory cytokines and dialysis dementia [J]. J Nephropathol, 2013, 2(3): 166–180.
- [32] ZHAO Y, YE X, XIONG Z, et al. Cancer metabolism; the role of ROS in DNA damage and induction of apoptosis in cancer cells [J]. Metabolites, 2023, 13(7): 796.
- [33] MIKULČIĆ M, TABRIZI-WIZSY N G, BERNHART E M, et al. 15d-PGJ<sub>2</sub> promotes ROS-dependent activation of MAPK-induced early apoptosis in osteosarcoma cell *in vitro* and in an ex ovo CAM assay [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(21): 11760.
- [34] KOYANI C N, KITZ K, ROSSMANN C, et al. Activation of the MAPK/Akt/Nrf2-Egr1/HO-1-GCLc axis protects MG-63 osteosarcoma cells against 15d-PGJ<sub>2</sub>-mediated cell death [J]. Biochem Pharmacol, 2016, 104: 29–41.
- [35] TOPI G, LYDRUP M L, SJÖLANDER A. Abstract A96: Correlation of estrogen receptor beta with immune cells in colon cancer patients [J]. Cancer Immunol Res, 2020, 8(3): A96.

- [36] LEMMA S, KARIHTALA P, HAAPASAARI K M, et al. Biological roles and prognostic values of the epithelial-mesenchymal transition-mediating transcription factors Twist, ZEB1 and Slug in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Histopathology*, 2013, 62(2): 326–333.
- [37] YOU B, JIN C, ZHANG J, et al. MSC-derived extracellular vesicle-delivered L-PGDS inhibit gastric cancer progression by suppressing cancer cell stemness and STAT3 phosphorylation [J]. *Stem Cells Int*, 2022, 2022: 9668239.
- [38] BIE Q, LI X, LIU S, et al. YAP promotes self-renewal of gastric cancer cells by inhibiting expression of L-PTGDS and PTGDR2 [J]. *Int J Clin Oncol*, 2020, 25(12): 2055–2065.
- [39] JANG H Y, HONG O Y, YOUN H J, et al. 15d-PGJ2 inhibits NF- $\kappa$ B and AP-1-mediated MMP-9 expression and invasion of breast cancer cell by means of a heme oxygenase-1-dependent mechanism [J]. *BMB Rep*, 2020, 53(4): 212–217.
- [40] YOON Y S, LEE Y J, CHOI Y H, et al. Macrophages programmed by apoptotic cells inhibit epithelial-mesenchymal transition in lung alveolar epithelial cells via PGE2, PGD2, and HGF [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 20992.
- [41] SHYU R Y, WU C C, WANG C H, et al. H-rev107 regulates prostaglandin D2 synthase-mediated suppression of cellular invasion in testicular cancer cells [J]. *J Biomed Sci*, 2013, 20(1): 30.
- [42] CHING M M, READER J, FULTON A M. Eicosanoids in cancer: prostaglandin E<sub>2</sub> receptor 4 in cancer therapeutics and immunotherapy [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 819.
- [43] JOO M, SADIKOT R T. PGD synthase and PGD2 in immune response [J]. *Mediators Inflamm*, 2012, 2012: 503128.
- [44] ZOU R, ZHENG M, TAN M, et al. Decreased *PTGDS* expression predicting poor survival of endometrial cancer by integrating weighted gene co-expression network analysis and immunohistochemical validation [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 5057–5075.
- [45] QIAN F, NETTLEFORD S K, ZHOU J, et al. Activation of GPR44 decreases severity of myeloid leukemia via specific targeting of leukemia initiating stem cells [J]. *Cell Rep*, 2023, 42(7): 112794.
- [46] KIM J, YANG P, SURAOOKAR M, et al. Suppression of prostate tumor cell growth by stromal cell prostaglandin D synthase-derived products [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(14): 6189–6198.
- [47] WANG P, FU Y, CHEN Y, et al. Nomogram personalizes and visualizes the overall survival of patients with triple-negative breast cancer based on the immune genome [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 4029062.
- [48] DASH P, GHATAK S, TOPI G, et al. High PGD2 receptor 2 levels are associated with poor prognosis in colorectal cancer patients and induce VEGF expression in colon cancer cells and migration in a zebrafish xenograft model [J]. *Br J Cancer*, 2022, 126(4): 586–597.
- [49] LV J, LI L. Hub genes and key pathway identification in colorectal cancer based on bioinformatic analysis [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 1545680.
- [50] HASHIMOTO K, ETHRIDGE R T, MARK EVERS B. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand inhibits cell growth and invasion of human pancreatic cancer cells [J]. *Int J Gastrointest Cancer*, 2002, 32(1): 7–22.
- [51] JIANG P, CAO Y, GAO F, et al. SNX10 and PTGDS are associated with the progression and prognosis of cervical squamous cell carcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 694.
- [52] REN Z, GAO M, JIANG W. Prognostic role of *NLGN2* and *PTGDS* in medulloblastoma based on gene expression omnibus [J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(6): 3769–3782.
- [53] ALVES M R, DO AMARAL N S, MARCHI F A, et al. Prostaglandin D2 expression is prognostic in high-grade serous ovarian cancer [J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(4): 2254–2264.
- [54] SUN C, CHENG X, WANG C, et al. Gene expression profiles analysis identifies a novel two-gene signature to predict overall survival in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(1): BSR20181293.
- [55] JOO M, KWON M, SADIKOT R T, et al. Induction and function of lipocalin prostaglandin D synthase in host immunity [J]. *J Immunol*, 2007, 179(4): 2565–2575.
- [56] MAEDA S, NAKAMURA T, MURATA T. Tumor suppressor prostaglandin D2 [J]. *Oncoscience*, 2014, 1(6): 396–397.
- [57] NARTEY M N N, JISAKA M, SYEDA P K, et al. Prostaglandin D<sub>2</sub> added during the differentiation of 3T3-L1 cells suppresses adipogenesis via dysfunction of D-prostanoid receptor P1 and P2 [J]. *Life*, 2023, 13(2): 370.
- [58] RAHMAN M S, SYEDA P K, NARTEY M N N, et al. Comparison of pro-adipogenic effects between prostaglandin (PG) D2 and its stable, isosteric analogue, 11-deoxy-11-methylene-PGD2, during the maturation phase of cultured adipocytes [J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2018, 139: 71–79.
- [59] ALTURKI N A. Review of the immune checkpoint inhibitors in the context of cancer treatment [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(13): 4301.

[收稿日期] 2024-07-12