

综述

前列腺素 E₂ 重塑胰腺肿瘤微环境的作用机制研究进展

梁 雨, 江明杰, 田 聆

上海交通大学附属第一人民医院临床转化研究中心暨上海市胰腺疾病重点实验室, 上海 201620

[摘要] 胰腺癌是一种高度恶性、预后极差的癌症。目前, 已发现炎症因子前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 通过重塑肿瘤微环境, 促进肿瘤的发生发展。一方面, PGE₂ 可作用于胰腺癌微环境中的免疫细胞、肿瘤细胞、成纤维细胞及内皮细胞等, 使之能更好地支持胰腺癌的生长、侵袭和远处转移。另一方面, 肿瘤细胞释放的外泌体又影响了 PGE₂ 的合成、释放和摄取, 提高了 PGE₂ 重塑微环境的能力。此外, PGE₂ 还通过促进肿瘤再增殖和上皮间质转化等机制, 增加了肿瘤细胞对治疗的抗性。因此, PGE₂ 可能是干预胰腺癌的潜在治疗靶点。

[关键词] 前列腺素 E₂; 胰腺癌; 外泌体; 肿瘤微环境; 肿瘤再增殖

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.08.020 **[中图分类号]** R735.9 **[文献标志码]** A

Advances in prostaglandin E₂ reprogramming pancreatic cancer microenvironment

LIANG Yu, JIANG Ming-jie, TIAN Ling

Shanghai Key Laboratory of Pancreatic Diseases, Institute of Translational Medicine, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 201620, China

[Abstract] Pancreatic cancer is a highly malignant disease with poor prognosis. Accumulating evidences indicate that prostaglandin E₂ (PGE₂) can promote cancer progression by reprogramming tumor microenvironment (TME). On one hand, PGE₂ can regulate immune cells, tumor cells, cancer-associated fibroblasts and endothelial cells in TME to boost growth, invasion and metastasis of pancreatic cancer. On the other hand, exosomes from tumor cells influence the synthesis, release and uptake of PGE₂ and enhance its reprogramming abilities. Furthermore, PGE₂ even plays an important role in the development of therapy resistance by stimulating tumor repopulation and inducing epithelial-mesenchymal transition. Hence, PGE₂ might be a potential therapeutic target for intervention of pancreatic cancer.

[Key words] prostaglandin E₂; pancreatic cancer; exosomes; tumor microenvironment; tumor repopulation

胰腺癌是一种高度恶性的肿瘤, 其致死率与发生率几乎相同, 预后极差。胰腺癌具有独特的肿瘤生物学特性, 如胰腺癌细胞 *KRAS* 原癌基因突变率超过 90%, 胰腺癌组织中布满了致密的结缔组织且高度纤维化, 从而形成了乏氧、乏血管、高自噬、免疫抑制的肿瘤微环境, 对放射治疗 (放疗) 和化学治疗 (化疗) 不敏感且表现为明显的治疗抵抗^[1]。诸多研究表明, 胰腺癌的发生发展进程受炎症驱动^[2], 其中炎症因子前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 广泛参与机体多种病理生理过程, 包括炎症反应及肿瘤形成^[3]。有研究发现, 尿 PGE₂ 代谢产物 (metabolite of prostaglandin E₂, PGE-M) 的浓度和患者罹患胰腺癌的风险呈正相关^[4], 而以阿司匹林为代表的非甾体抗炎药对胰腺癌有潜在的预防与治疗作用^[5]。因此, 系统探讨 PGE₂

对胰腺癌肿瘤微环境的作用及其调控的分子机制具有重要意义。

1 PGE₂ 生物学特性

PGE₂ 是一种二十碳不饱和脂肪酸, 为花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 的代谢产物, 其生物合成主要起始于细胞膜的磷脂。AA 先在磷脂酶 A₂ (phospholipase A₂, PLA₂) 催化下从细胞膜磷脂中释放出来, 经由前列腺素内过氧化物合酶 (prostaglandin-endoperoxide synthase, PTGS) 即环氧化酶 (cyclooxygenase, COX) 催化, 产生中间产物前列腺素 G₂ (PGG₂), 此后再被 PTGS 的过氧化物酶活性位点催化产生前列腺素 H₂ (PGH₂)。PGH₂ 是

[基金项目] 国家自然科学基金 (81773073); 上海市自然科学基金 (16ZR1427500) (National Natural Science Foundation of China, 81773073; Natural Science Foundation of Shanghai, 16ZR1427500)。

[作者简介] 梁 雨 (1996—), 男, 本科生; 电子信箱: lyatn960928@gmail.com。

[通信作者] 田 聆, 电子信箱: TL09168@hotmail.com。

后续各种前列腺素合成的共同前体物质, 可被前列腺素E合成酶 (prostaglandin E synthase, PTGES) 催化产生 PGE₂^[6]。

合成的 PGE₂ 通过 ATP 结合盒转运蛋白 C4 (ATP-binding cassette sub-family C member 4, ABCC4), 即多药耐药相关蛋白 4 (multidrug resistance-associated protein 4, MRP4) 通道出细胞, 与细胞膜表面的 PGE₂ 受体 (prostaglandin E₂ receptor, EPR) 结合作用于不同细胞, 介导多种生物学效应^[3]。EPR 有 4 个亚型, 即 EP₁、EP₂、EP₃ 和 EP₄, 它们都有 7 个疏水的跨膜结构域, 并与特定的 G 蛋白偶联介导不同的信号通路。其中, EP₃ 和 EP₄ 受体对 PGE₂ 具有高亲和力, 而 EP₁ 和 EP₂ 的亲和力较低, 因此其激活需更高浓度的 PGE₂, 这使得 PGE₂ 发挥作用的形式更为复杂^[7]。

此外, PGE₂ 可与 COX 和 EPR 形成促进本身合成、发挥作用的正反馈环路。首先, 由细胞合成产生的 PGE₂ 可反过来促进 COX-2 的表达, 进而加速自身的合成^[8]; 其次, 在树突状细胞 (dendritic cell, DC) 中, PGE₂ 可上调 EPR 的表达, 从而放大 PGE₂ 的作用^[9]。

经由上述的生物学机制, 大量的 PGE₂ 被释放到肿瘤微环境中, 并作用于包括肿瘤细胞和免疫细胞在内的多种细胞, 发挥调节肿瘤微环境的作用。

最后, 细胞间的 PGE₂ 经前列腺素转运蛋白 (prostaglandin transporter, PGT) 转运进入细胞, 再被 15-羟基前列腺素脱氢酶 (15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase, 15-PGDH) 降解为 PGE-M^[10]。最新研究显示, 经 PGT 转运入细胞的 PGE₂ 除了被细胞降解, 也可通过非经典途径继续发挥促肿瘤作用^[11]。

2 PGE₂ 重塑肿瘤免疫微环境

胰腺肿瘤微环境诱导的 PGE₂ 可作用于免疫系统的各组分, 包括 T 细胞、B 细胞、DC 等, 通过调整微环境中细胞的数量、改变相关细胞的细胞因子表达谱, 重塑微环境中的免疫应答性质, 使其从抗肿瘤免疫转变为肿瘤免疫抑制。

2.1 PGE₂ 与巨噬细胞的相互影响

肿瘤微环境中的 PGE₂ 和巨噬细胞之间存在相互影响的复杂关系。有研究^[12]发现, 在小鼠胃癌模型中, PGE₂ 产生的炎症反应可促进趋化因子 2 [chemokine (C-C motif) ligand 2, CCL2] 的表达, 上调微环境中巨噬细胞的水平, 并通过巨噬细胞介导肿瘤的形成。最新研究显示, 肿瘤

细胞还可通过 COX-2/PGE₂ 途径, 促使肿瘤相关巨噬细胞 (tumor associated macrophages, TAM) 表达细胞程序性死亡配体 1 (programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1)^[13], 显著助长了肿瘤细胞的免疫逃逸。

另一方面, 巨噬细胞可通过促进 PGE₂ 产生发挥促癌功能。在肺癌细胞与巨噬细胞的共培养体系里, 巨噬细胞通过释放 IL-6 促进癌细胞合成 PGE₂, 并激活 β -catenin 信号通路, 最终导致了上皮间质转换 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 的发生^[14]。

同时, 活化的巨噬细胞可通过 IL-1 β 下调胰腺癌细胞中的 15-PGDH 的表达, 进而减少了胰腺癌微环境中 PGE₂ 的降解, 增高了 PGE₂ 的水平, 从而导致胰腺癌更差的预后^[15]。

2.2 PGE₂ 对 DC 的作用

DC 是目前功能最强的一种专职抗原提呈细胞, 能激活初始 T 细胞。在肿瘤微环境中, PGE₂ 影响了 DC 的趋化及其与初始 T 细胞的结合功能。研究^[16]发现, PGE₂ 虽然可短暂上调 DC 表面趋化因子受体 CCR7 的表达, 但是减少了其配体趋化因子 CCL19 的产生, 因此这些 DC 迁移入淋巴结的趋化功能并未提升, 反而减少了与 T 细胞的结合, 因此促进了微环境中肿瘤细胞的免疫逃逸。不过, PGE₂ 也被尝试用于促进 DC 成熟的鸡尾酒疗法, 可增高外周成熟 DC 的水平; 但进一步的研究证明, 这减少了 DC 分泌 IL-12 的能力, 因此下调了辅助性 T 细胞 1 (helper T cell 1, Th1) 介导的抗肿瘤免疫^[17]。

2.3 PGE₂ 对 T 细胞的影响

调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 广泛分布于胰腺癌患者的血液和胰腺组织中, 是胰腺癌微环境中占主导地位的免疫细胞, 且在胰腺癌发生的各个阶段都可出现^[18]。实验^[19]证明, 结直肠肿瘤微环境中 Treg 水平的上调依赖于细胞分泌的 PGE₂, 并可能和肿瘤对 PD-1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 靶向治疗的抵抗有关。

PGE₂ 还影响 Th 的功能。最新研究^[20]显示, PGE₂ 可诱导初始 CD4⁺ T 细胞更多地向 Th17 分化, 且 Th17 相比于 Th1 更容易受到微环境中 PGE₂ 的影响。同时, PGE₂ 可下调肿瘤微环境中的 IL-12, 上调 IL-23、IL-10 等的水平, 这也提高了微环境中 Th17/Th1 的比值, 减弱了 Th1 介导的抗肿瘤免疫^[21]。

另外, PGE₂ 可选择性地清除抗肿瘤的 CD8⁺ T 细胞。研究^[22]发现, PGE₂ 可与微环境中的 IL-10、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 协同,

诱导肿瘤血管内皮上 Fas 配体 (Fas ligand, FasL) 的表达,使之可以清除 CD8⁺ 效应 T 细胞,但保留 Treg。

2.4 PGE₂ 与肥大细胞的相互影响

肥大细胞 (mast cell, MC) 是一种重要的介导变态反应的细胞,在胰腺炎和胰腺癌的微环境中大量存在,介导了胰腺纤维化和肿瘤的存活、增殖、血管形成等进程^[18]。在 MC 进入肿瘤微环境并发挥作用的过程中, PGE₂ 也起到了重要的作用。乳腺癌中 PGE₂ 的水平和 MC 进入肿瘤微环境的程度呈正相关, COX-2 抑制剂塞来昔布则可通过下调 PGE₂ 减少 MC 的聚集^[23]。另一方面, PGE₂ 参与了 MC 中 MAPK 信号途径的激活,上调了细胞中 COX-2 的水平,致使 MC 释放更多的 PGE₂,从而加速了免疫抑制的肿瘤微环境的产生^[24]。

2.5 PGE₂ 与骨髓来源抑制性细胞的相互作用

骨髓来源抑制性细胞 (myeloid-derived suppressor cell, MDSC) 是一种具有强免疫抑制活性的细胞,同时也是 DC、巨噬细胞和中性粒细胞的前体细胞。在肿瘤微环境中, PGE₂ 可参与诱导 MDSC。研究发现,肿瘤微环境中的 PGE₂ 可通过 EP_{2/4} 受体作用于单核细胞,阻止其分化为 DC,反而加速诱导 MDSC 表型的产生和细胞表面趋化因子受体 CXCR4 的表达。积累的 MDSC 能够释放 IL-10 等免疫抑制因子,并通过前文提到的 PGE₂/COX-2 正反馈环路进一步产生 PGE₂,提高肿瘤微环境对 MDSC 的募集作用^[25]。此外, PGE₂ 还可上调 MDSC 表面 PD-L1 的表达,从而增加了 MDSC 的免疫抑制作用^[13]。

3 PGE₂ 对肿瘤细胞的重塑

胰腺癌细胞既能从被重塑的微环境中受益,同时又直接参与了微环境的改造。肿瘤微环境中的 PGE₂ 不仅能抗凋亡、促进肿瘤细胞生长,还可诱导肿瘤细胞释放诸如 VEGF、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)、趋化因子等物质,甚至还包括 PGE₂ 本身,在维持肿瘤细胞自身特性的同时,也更好地重塑胰腺癌微环境的特性。

3.1 PGE₂ 放大 KRAS 信号

KRAS 基因是重要的肿瘤驱动基因,约 90% 的胰腺癌存在 KRAS 突变^[26]。研究^[27]发现,微环境中的 PGE₂ 可通过正反馈环路放大 KRAS 信号,两者共同参与了胰腺癌上皮内瘤变的形成,意味着 PGE₂ 和 KRAS 的正反馈环路

可在癌变的早期发挥作用。实验^[28]证明, PGE₂ 主要通过 EPR 激活 KRAS 信号级联反应,继而促进核因子 κB (NF-κB) 入核上调 COX-2 基因的转录,产生更多的 PGE₂,在放大 KRAS 信号的同时扩大自身的作用。另一方面,肿瘤细胞本身的 KRAS 信号也通过生成 PGE₂ 继续重塑微环境,最终导致胰腺癌的高度恶性。在结直肠癌细胞中,激活的 KRAS 信号甚至可上调 EP₄ 受体的活性,这也促进了 PGE₂ 作用的发挥^[29]。

3.2 PGE₂ 与 Wnt/β-catenin 通路的相互作用

β-catenin 是 Wnt/β-catenin 通路中的关键信号分子,可参与肿瘤的发生、生长、抗凋亡、转移、免疫逃逸和干性维持。在胰腺癌中,肿瘤细胞核中 β-catenin 的表达水平也和患者的预后呈负相关^[30]。研究^[31]显示, PGE₂ 可通过 EP₂ 激活 cAMP/环磷酸腺苷交换蛋白 1 (exchange protein activated by cAMP 1, Epac1) 途径,导致 β-catenin 向细胞核移位,促进了肿瘤细胞的 EMT。同时,有研究^[32]发现, PGE₂ 还可在造血干细胞中抑制糖原合成酶激酶 3β (glycogen synthase kinase 3β, GSK3β),减少 β-catenin 的降解。

Wnt/β-catenin 通路对 PGE₂ 也有着显著的影响。研究^[33]发现, β-catenin 可下调结直肠癌腺瘤和结直肠癌细胞表面介导 PGE₂ 降解的 PGT。PGT 的下调显然导致了 PGE₂ 发挥功能时间的延长,这可能也是相关肿瘤对阿司匹林产生耐药性的原因之一。此外, β-catenin 还可在肿瘤发生早期降低 15-PGDH 的水平,减少 PGE₂ 的降解,从而促进 PGE₂ 作用的发挥^[34]。

3.3 PGE₂ 调节表皮生长因子受体的作用

表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 是存在于肿瘤细胞的重要受体,可广泛地参与癌症的发生发展,并与肿瘤细胞内的 KRAS 信号通路发生交互作用,与胰腺癌关系密切^[35]。PGE₂ 已被证明可作用于 EPR,通过直接激活或诱导炎症反应、上调 MMPs 和 ADAM17 (ADAM metalloproteinase domain 17) 以活化表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR),释放 VEGF 等因子,参与微环境的重塑和血管的形成^[36]。最新研究^[37]显示, PGE₂ 还可通过促进肿瘤细胞分泌表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF),增加网格蛋白和小窝蛋白介导的内吞作用,诱导 EGFR 入核并与信号转导及转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 形成复合体,以发挥转录因子作用,介导肿瘤增殖,并进一步上调 PTGS2 mRNA 的水平,延长 PGE₂ 和 EGFR 作用的持续时间。

3.4 PGE₂与缺氧诱导因子 1 α 的相互作用

乏氧是胰腺肿瘤微环境的显著特征。缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 是肿瘤乏氧的关键调控因子, 甚至可参与微环境中巨噬细胞的募集并激活胰腺星状细胞 (pancreatic stellate cell, PSC), 通过引起肿瘤微环境的改变导致胰腺癌的纤维化、炎症和血管生成^[38]。研究^[39]发现, PGE₂可下调组蛋白去乙酰化酶 Sirtuin 1 (SIRT1), 诱导 HIF-1 α 乙酰化, 从而促进 HIF-1 α 和共激活因子 p300/CREB 结合蛋白 (p300/CREB-binding protein, p300/CBP) 结合, 入核诱导转录。

另一方面, *PTGS2* 基因启动子上也存在着 HIF-1 的结合位点。在 PGE₂ 帮助 HIF-1 发挥作用的同时, HIF-1 又可反过来促进 COX-2 的表达和 PGE₂ 的产生。COX-2 和 HIF-1 两者水平呈正相关^[40]。这种正反馈机制, 不仅加强了肿瘤细胞对乏氧环境的适应, 更扩大了 PGE₂ 在微环境中的作用。

3.5 PGE₂对其他肿瘤因子的调控

PGE₂ 还可调控多种肿瘤因子的释放。有研究^[41]发现, PGE₂ 可通过 MAPK 通路, 调节 Ets-1, 继而上调 MMP-2 的表达, 参与胰腺癌微环境的改造和肿瘤细胞的迁移。在结肠癌、非小细胞肺癌中, PGE₂ 还能调控微环境中趋化因子 CXCL1、CXCL5 和 CXCL8 的水平^[42-43], 但其在胰腺癌中的作用还有待进一步研究。

不过, 在某些肿瘤模型中, PGE₂ 反而显示出抑制肿瘤的作用。有实验^[44]显示, 在胃肠肿瘤小鼠模型中, 外源性的 PGE₂ 在促进癌细胞增殖的同时却减少了小鼠的肿瘤负荷, 这可能是通过诱导肿瘤细胞凋亡或衰老完成的。在肝细胞癌中, PGE₂ 经 15-PGDH 代谢的产物可激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ), 并上调 p21 的表达, 从而抑制肿瘤细胞的生长^[45]。

3.6 外泌体与 PGE₂的相互作用

外泌体是一种直径 30 ~ 150 nm 的细胞外分泌囊泡, 也是调控微环境的重要介质。最新研究发现, 肿瘤微环境中肿瘤细胞等释放的外泌体不仅可运输前列腺素本身以参与细胞内信号的传递^[46], 而且还可提供 PGE₂ 合成的原料 AA, 增加靶细胞 PGE₂ 的分泌^[47]。有研究显示, *KRAS* 基因突变和细胞表面 EGFR 的表达可显著增强细胞摄取外泌体的能力^[48]。由于 PGE₂ 的存在激活了 EGFR 和 *KRAS* 信号通路, 因此可介导外泌体与对应细胞的结合, 继而又调控了自身的合成和释放, 进一步增强了 PGE₂ 在肿瘤微环境中的作用。

值得一提的是, 在乳腺癌中, 使用拮抗剂拮抗 PGE₂ 受体 EP₄, 可使肿瘤干细胞释放携带自身干性标志物的外泌体, 进而使干性转移到其他摄取外泌体的上皮细胞上, 增加了细胞的迁移能力^[49]。

4 PGE₂对肿瘤相关成纤维细胞的影响

肿瘤相关成纤维细胞 (cancer associated fibroblast, CAF) 是肿瘤微环境中一种重要的细胞, 可凭借外泌体等向肿瘤细胞传递各种酶和生物合成原料, 并通过产生成纤维细胞活化蛋白 (fibroblast activation protein, FAP) 等因子参与肿瘤的细胞外基质改造、血管形成、肿瘤侵袭转移以及化疗抵抗^[50]。肿瘤微环境中 PGE₂ 的生成和发挥作用与 CAF 密不可分。有研究^[51]显示, 一些缺乏 COX 表达的胰腺癌细胞, 其发展依赖于成纤维细胞释放的 PGE₂; 另一方面, PGE₂ 还可诱导成纤维细胞释放 IL-6, 加速正常成纤维细胞向 CAF 的转化^[52], 不仅加速了肿瘤发展, 也构成一个促进 PGE₂ 生成的正反馈环路。

PSC 是胰腺当中一种特殊的成纤维细胞, 在胰腺癌中产生胶原基质, 与各种细胞相互作用以建立促瘤微环境^[53]。PGE₂ 也可通过细胞表面 EP₄ 受体上调 PSC 的促胰腺纤维化的活性, 提高胰腺癌的耐药等特性^[54]。

5 PGE₂对血管内皮细胞的影响

血管生成是实体肿瘤发生的重要事件, 参与了肿瘤的能量供给和远处转移。虽然低血管密度和高度纤维化的微环境是胰腺癌的特征, 但在胰腺癌组织中仍存在大量分布在肿瘤周边的异常血管内皮细胞^[55]。COX-2/PGE₂ 可通过调节促血管生成因子的产生, 如 VEGF、成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF)、MMP-9、整合素等^[36, 56], 介导内皮细胞的趋化、生长以及聚集黏附。

6 PGE₂介导的肿瘤再增殖及治疗抵抗

在临床上, 放疗和化疗是对胰腺癌的重要治疗方法, 而治疗后的肿瘤再增殖 (tumor repopulation) 是肿瘤对治疗抵抗的重要机制之一^[57]。研究发现, 放疗导致的濒死细胞内活化的 caspase-3 可提高濒死细胞的 PLA₂ 的活性, 从而增加 PGE₂ 的原料 AA 的产生。同时, 濒死细胞内的 NF- κ B/COX-2/PGE₂ 合成途径也被活化, 从而上调肿瘤微环境中 PGE₂ 的水平^[58-59]。而上调的 PGE₂ 可作用于存活的肿瘤细胞, 介导再增殖的发生^[60]。肿瘤干细胞 (cancer stem

cell, CSC) 是一群特殊的肿瘤细胞, 具有自我更新能力且对放化疗抵抗力较强。PGE₂ 对 CSC 的保护和直接促增殖作用可能也是肿瘤再增殖的重要机制之一。研究^[61]发现, PGE₂ 可通过 JAK/STAT3 信号途径促进 CSC 增殖。前文也阐述了 PGE₂ 作用于 Wnt 通路的机制, Wnt 通路的激活保持了 CSC 的特性, 也有利于放化疗后肿瘤细胞的再增殖。

另外, EMT 也是胰腺癌放化疗抵抗的重要机制^[62]。PGE₂ 可通过 COX-2/PGE₂/STAT3 通路、Wnt/β-catenin 通路等, 下调细胞表面的上皮钙黏着蛋白 (E-cadherin), 推动 EMT 的发生^[31, 63]。而 PGE₂ 介导的免疫抑制也导致肿瘤对治疗产生抗性^[64]。

7 问题与展望

PGE₂ 作为一种重要的炎症物质, 在肿瘤发生发展中

的作用受到广泛关注, 但其在肿瘤微环境中的作用并不完全清楚。在胰腺癌中, PGE₂ 通过靶向多种细胞, 与外泌体等微环境中的物质发生交互作用, 重塑肿瘤微环境, 参与肿瘤细胞再增殖等进程。

因此, 靶向 PGE₂ 合成代谢轴上的关键酶以及关键受体, 对于肿瘤的治疗有积极意义。目前广泛使用的 COX-2 抑制剂可能存在多种不良反应, 而 mPGES 抑制剂、PGE₂ 抗体、EPR 拮抗剂、15-PGDH 等物质, 可能有助于逆转肿瘤的恶性微环境, 是未来药物研发的重要靶标^[65-66]。

另一方面, 在肿瘤微环境中, PGE₂ 靶向的多种分子及信号通路相互影响, 最终产生不同水平的正反馈环路, 放大了 PGE₂ 在肿瘤微环境中的作用, 但细节仍不清楚。进一步研究 PGE₂ 重塑微环境的正反馈机制, 发现相应的关键节点, 从而有效阻断 PGE₂ 的作用, 对重建机体的抗肿瘤微环境具有重要的临床意义。

参 考 文 献

- [1] Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(11): 1039-1049.
- [2] Dai JJ, Jiang MJ, Wang XP, et al. Inflammation-related pancreatic carcinogenesis: mechanisms and clinical potentials in advances[J]. *Pancreas*, 2017, 46(8): 973-985.
- [3] Wang D, Dubois RN. Eicosanoids and cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10(3): 181-193.
- [4] Cui Y, Shu XO, Li HL, et al. Prospective study of urinary prostaglandin E2 metabolite and pancreatic cancer risk[J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(12): 2423-2429.
- [5] Jiang MJ, Dai JJ, Gu DN, et al. Aspirin in pancreatic cancer: chemopreventive effects and therapeutic potentials[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1866(2): 163-176.
- [6] Simmons DL, Botting RM, Hla T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition[J]. *Pharmacol Rev*, 2004, 56(3): 387-437.
- [7] O'callaghan G, Houston A. Prostaglandin E2 and the EP receptors in malignancy: possible therapeutic targets[J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(22): 5239-5250.
- [8] Obermajer N, Muthuswamy R, Lesnock J, et al. Positive feedback between PGE2 and COX2 redirects the differentiation of human dendritic cells toward stable myeloid-derived suppressor cells[J]. *Blood*, 2011, 118(20): 5498-5505.
- [9] Li Y, Sheng K, Chen J, et al. Regulation of PGE2 signaling pathways and TNF-α signaling pathways on the function of bone marrow-derived dendritic cells and the effects of CP-25[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 769: 8-21.
- [10] Tai HH, Ensor CM, Tong M, et al. Prostaglandin catabolizing enzymes[J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2002, 68-69: 483-493.
- [11] Madrigal-Martinez A, Fernandez-Martinez AB, Lucio Cazana FJ. Intracrine prostaglandin E2 pro-tumoral actions in prostate epithelial cells originate from non-canonical pathways[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(4): 3590-3602.
- [12] Oshima H, Hioki K, Popivanova BK, et al. Prostaglandin E₂ signaling and bacterial infection recruit tumor-promoting macrophages to mouse gastric tumors[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(2): 596-607.e597.
- [13] Prima V, Kaliberova LN, Kaliberov S, et al. COX2/mPGES1/PGE2 pathway regulates PD-L1 expression in tumor-associated macrophages and myeloid-derived suppressor cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(5): 1117-1122.
- [14] Che D, Zhang S, Jing Z, et al. Macrophages induce EMT to promote invasion of lung cancer cells through the IL-6-mediated COX-2/PGE₂/β-catenin signalling pathway[J]. *Mol Immunol*, 2017, 90: 197-210.
- [15] Arima K, Komohara Y, Bu L, et al. Downregulation of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase by interleukin-1β from activated macrophages leads to poor prognosis in pancreatic cancer[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(2): 462-470.
- [16] Muthuswamy R, Mueller-Berghaus J, Haberkorn U, et al. PGE₂ transiently enhances DC expression of CCR7 but inhibits the ability of DCs to produce CCL19 and attract naive T cells[J]. *Blood*, 2010, 116(9): 1454-1459.
- [17] Zhu M, Xu W, Su H, et al. Addition of CpG ODN and Poly (I:C) to a standard maturation cocktail generates monocyte-derived dendritic cells and induces a potent Th1 polarization with migratory capacity[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2015, 11(7): 1596-1605.
- [18] Inman KS, Francis AA, Murray NR. Complex role for the immune system in initiation and progression of pancreatic cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(32): 11160-11181.
- [19] Faluyi OO, Fitch P, Howie SEM. An increased CD25-positive intestinal regulatory T lymphocyte population is dependent upon Cox-2 activity in the Apc^{min/+} model[J]. *Clin Exp Immunol*, 2018, 191(1): 32-41.
- [20] Maseda D, Johnson EM, Nyhoff LE, et al. mPGES1-dependent prostaglandin E2 (PGE2) controls antigen-specific Th17 and Th1 responses by regulating T autocrine and paracrine PGE2 production[J]. *J Immunol*, 2018, 200(2): 725-736.
- [21] Ngiew SF, Teng MW, Smyth MJ. A balance of interleukin-12 and -23 in cancer[J]. *Trends Immunol*, 2013, 34(11): 548-555.
- [22] Motz GT, Santoro SP, Wang LP, et al. Tumor endothelium FasL establishes a selective immune barrier promoting tolerance in tumors[J]. *Nat Med*, 2014, 20(6): 607-615.
- [23] Tian J, Lambert I, Berton TR, et al. Transgenic insulin-like growth factor-1 stimulates activation of COX-2 signaling in mammary glands[J]. *Mol Carcinog*, 2012, 51(12): 973-983.
- [24] Kondeti V, Al-Azzam N, Duah E, et al. Leukotriene D4 and prostaglandin E2 signals synergize and potentiate vascular inflammation in a mast cell-dependent manner through cysteinyl leukotriene receptor 1 and E-prostanoid receptor 3[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(1): 289-298.
- [25] Obermajer N, Kalinski P. Key role of the positive feedback between PGE₂ and COX2 in the biology of myeloid-derived suppressor cells[J]. *Oncoimmunology*, 2012, 1(5): 762-764.
- [26] Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, et al. Pancreatic cancer[J]. *Lancet*, 2016, 388(10039): 73-85.
- [27] Chiblak S, Steinbauer B, Pohl-Arnold A, et al. K-Ras and cyclooxygenase-2 coactivation augments intraductal papillary mucinous neoplasm and Notch1 mimicking human pancreas lesions[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 29455.
- [28] Daniluk J, Liu Y, Deng D, et al. An NF-κB pathway-mediated positive feedback loop amplifies Ras activity to pathological levels in mice[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(4): 1519-1528.
- [29] Wu CH, Shih YW, Chang CH, et al. EP4 upregulation of Ras signaling and feedback regulation of Ras in human colon tissues and cancer cells[J]. *Arch Toxicol*, 2010, 84(9): 731-740.
- [30] Nakamoto M, Matsuyama A, Shiba E, et al. Prognostic significance of WNT signaling in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Virchows Arch*, 2014, 465(4): 465-470.



- 401-408.
- [31] Jansen SR, Poppinga WJ, de Jager W, et al. Epac1 links prostaglandin E2 to β -catenin-dependent transcription during epithelial-to-mesenchymal transition[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(29): 46354-46370.
- [32] Goessling W, North TE, Loewer S, et al. Genetic interaction of PGE2 and Wnt signaling regulates developmental specification of stem cells and regeneration[J]. *Cell*, 2009, 136(6): 1136-1147.
- [33] Smartt HJ, Greenhough A, Ordonez-Moran P, et al. β -catenin negatively regulates expression of the prostaglandin transporter PGT in the normal intestinal epithelium and colorectal tumour cells: a role in the chemopreventive efficacy of aspirin?[J]. *Br J Cancer*, 2012, 107(9): 1514-1517.
- [34] Smartt HJ, Greenhough A, Ordonez-Moran P, et al. β -catenin represses expression of the tumour suppressor 15-prostaglandin dehydrogenase in the normal intestinal epithelium and colorectal tumour cells[J]. *Gut*, 2012, 61(9): 1306-1314.
- [35] Mann KM, Ying H, Juan J, et al. KRAS-related proteins in pancreatic cancer[J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 168: 29-42.
- [36] Oshima H, Popivanova BK, Oguma K, et al. Activation of epidermal growth factor receptor signaling by the prostaglandin E₂ receptor EP4 pathway during gastric tumorigenesis[J]. *Cancer Sci*, 2011, 102(4): 713-719.
- [37] Bazzani L, Donnini S, Giachetti A, et al. PGE2 mediates EGFR internalization and nuclear translocation via caveolin endocytosis promoting its transcriptional activity and proliferation in human NSCLC cells[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(19): 14939-14958.
- [38] Li N, Li Y, Li Z, et al. Hypoxia inducible factor 1 (HIF-1) recruits macrophage to activate pancreatic stellate cells in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(6). DOI: 10.3390/ijms17060799.
- [39] Subbaramaiah K, Iyengar NM, Morrow M, et al. Prostaglandin E2 down-regulates sirtuin 1 (SIRT1) leading to elevated levels of aromatase, providing insights into the obesity-breast cancer connection[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(1): 361-371.
- [40] Kaidi A, Qualtrough D, Williams AC, et al. Direct transcriptional up-regulation of cyclooxygenase-2 by hypoxia-inducible factor (HIF)-1 promotes colorectal tumor cell survival and enhances HIF-1 transcriptional activity during hypoxia[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(13): 6683-6691.
- [41] Ito H, Duxbury M, Benoit E, et al. Prostaglandin E2 enhances pancreatic cancer invasiveness through an Ets-1-dependent induction of matrix metalloproteinase-2[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(20): 7439-7446.
- [42] Wang D, Wang H, Brown J, et al. CXCL1 induced by prostaglandin E2 promotes angiogenesis in colorectal cancer[J]. *J Exp Med*, 2006, 203(4): 941-951.
- [43] Pold M, Zhu LX, Sharma S, et al. Cyclooxygenase-2-dependent expression of angiogenic CXC chemokines ENA-78/CXC ligand (CXCL) 5 and interleukin-8/CXCL8 in human non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(5): 1853-1860.
- [44] Wilson JW, Potten CS. The effect of exogenous prostaglandin administration on tumor size and yield in Min/+ mice[J]. *Cancer Res*, 2000, 60(16): 4645-4653.
- [45] Lu D, Han C, Wu T. 15-PGDH inhibits hepatocellular carcinoma growth through 15-keto-PGE2/PPAR γ -mediated activation of p21WAF1/Cip1[J]. *Oncogene*, 2014, 33(9): 1101-1112.
- [46] Fonseca P, Vardaki I, Occhionero A, et al. Metabolic and signaling functions of cancer cell-derived extracellular vesicles[J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2016, 326: 175-199.
- [47] Linton SS, Abraham T, Liao J, et al. Tumor-promoting effects of pancreatic cancer cell exosomes on THP-1-derived macrophages[J]. *PLoS One*, 2018, 13(11): e0206759.
- [48] Nakase I, Kobayashi NB, Takatani-Nakase T, et al. Active macropinocytosis induction by stimulation of epidermal growth factor receptor and oncogenic Ras expression potentiates cellular uptake efficacy of exosomes[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 10300.
- [49] Lin MC, Chen SY, Tsai HM, et al. PGE₂/EP₂ signaling controls the transfer of the mammary stem cell state by lipid rafts in extracellular vesicles[J]. *Stem Cells*, 2017, 35(2): 425-444.
- [50] von Ahrens D, Bhagat TD, Nagrath D, et al. The role of stromal cancer-associated fibroblasts in pancreatic cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1): 76.
- [51] Omura N, Griffith M, Vincent A, et al. Cyclooxygenase-deficient pancreatic cancer cells use exogenous sources of prostaglandins[J]. *Mol Cancer Res*, 2010, 8(6): 821-832.
- [52] Li P, Shan JX, Chen XH, et al. Epigenetic silencing of microRNA-149 in cancer-associated fibroblasts mediates prostaglandin E2/interleukin-6 signaling in the tumor microenvironment[J]. *Cell Res*, 2015, 25(5): 588-603.
- [53] Pothula SP, Xu Z, Goldstein D, et al. Key role of pancreatic stellate cells in pancreatic cancer[J]. *Cancer Lett*, 2016, 381(1): 194-200.
- [54] Charo C, Holla V, Arumugam T, et al. Prostaglandin E2 regulates pancreatic stellate cell activity via the EP4 receptor[J]. *Pancreas*, 2013, 42(3): 467-474.
- [55] Xu Z, Pothula SP, Wilson JS, et al. Pancreatic cancer and its stroma: a conspiracy theory[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(32): 11216-11229.
- [56] Ruegg C, Dormond O, Mariotti A. Endothelial cell integrins and COX-2: mediators and therapeutic targets of tumor angiogenesis[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2004, 1654(1): 51-67.
- [57] Kim JJ, Tannock IF. Repopulation of cancer cells during therapy: an important cause of treatment failure[J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(7): 516-525.
- [58] Huang Q, Li F, Liu X, et al. Caspase 3-mediated stimulation of tumor cell repopulation during cancer radiotherapy[J]. *Nat Med*, 2011, 17(7): 860-866.
- [59] Feng X, Yu Y, He S, et al. Dying glioma cells establish a proangiogenic microenvironment through a caspase 3 dependent mechanism[J]. *Cancer Lett*, 2017, 385: 12-20.
- [60] Kurtova AV, Xiao J, Mo Q, et al. Blocking PGE2-induced tumour repopulation abrogates bladder cancer chemoresistance[J]. *Nature*, 2015, 517(7533): 209-213.
- [61] Liu Q, Yuan W, Tong D, et al. Metformin represses bladder cancer progression by inhibiting stem cell repopulation via COX2/PGE2/STAT3 axis[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(19): 28235-28246.
- [62] Zhou P, Li B, Liu F, et al. The epithelial to mesenchymal transition (EMT) and cancer stem cells: implication for treatment resistance in pancreatic cancer[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 52.
- [63] Tong D, Liu Q, Liu G, et al. Metformin inhibits castration-induced EMT in prostate cancer by repressing COX2/PGE2/STAT3 axis[J]. *Cancer Lett*, 2017, 389: 23-32.
- [64] Tong D, Liu Q, Wang LA, et al. The roles of the COX2/PGE2/EP axis in therapeutic resistance[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2018, 37(2-3): 355-368.
- [65] Psarra A, Nikolaou A, Kokotou MG, et al. Microsomal prostaglandin E2 synthase-1 inhibitors: a patent review[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2017, 27(9): 1047-1059.
- [66] Mehdawi LM, Satapathy SR, Gustafsson A, et al. A potential anti-tumor effect of leukotriene C4 through the induction of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase expression in colon cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(21): 35033-35047.

[收稿日期] 2019-02-21

[本文编辑] 邵碧云

