

# 前列腺素类及其受体在动物慢性炎症中的促炎及指示作用

汪悦<sup>1</sup> 薛夫光<sup>1</sup> 蒋林树<sup>2</sup> 熊本海<sup>1\*</sup>

(1. 中国农业科学院北京畜牧兽医研究所, 动物营养学国家重点实验室, 北京 100193;

2. 北京农学院, 奶牛营养学北京市重点实验室, 北京 102206)

**摘要:** 动物慢性炎症是各种慢性疾病的基础, 包括慢性乳腺炎、代谢综合征、关节炎、伤口感染、血管疾病和癌症等。前列腺素类 (PGs) 作为一种典型的急性炎症介质在近年来的动物试验研究中被证明在慢性炎症的过渡和维持中发挥着重要作用, 主要包括: 1) 细胞因子信号传导扩增; 2) 促进获得性免疫并诱导长期免疫炎症; 3) 募集炎性细胞以及在炎症部位交替活性细胞群; 4) 参与组织重塑。因此, PGs 信号传导可能作为慢性炎症的治疗靶点。鉴于慢性炎症对动物健康的影响以及 PGs 在动物慢性炎症中的重要性, 本文总结了 PGs 及其受体的分类以及 PGs 作为典型急性炎症介质的特点, 重点描述了 PGs 在动物慢性炎症过程中发挥的促炎作用, 并概述了前列腺素 H<sub>2</sub> D-异构酶 (PTGDS) 与脂质运载蛋白型前列腺素 D 合成酶 (L-PGDS) 对奶牛慢性乳腺炎的指示作用。

**关键词:** 前列腺素; 慢性炎症; 促炎反应; 生物标记物

**中图分类号:** S852.2

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1006-267X(2019)06-2495-07

前列腺素类 (PGs) 是响应于各种生理和病理刺激而产生和释放的花生四烯酸代谢物, 其功能是维持体内局部稳态<sup>[1]</sup>。由于启动其生物合成的环加氧酶 (COX) 可被阿司匹林类解热剂、抗炎药和镇痛药抑制, 因此 PGs 一直以来被视为一种典型的急性炎症介质<sup>[1]</sup>。然而, 近年来的研究表明, PGs 不仅能够介导急性炎症, 还参与慢性炎症的转变和维持<sup>[2]</sup>。Baeker 等<sup>[3]</sup>报道了脂质运载蛋白型前列腺素 D 合成酶 (L-PGDS) 是奶牛慢性炎症乳腺内的一种特定上调化合物, 同时有研究表明, 奶牛乳腺上皮细胞可能在慢性乳腺炎期间产生前列腺素 H<sub>2</sub> D-异构酶 (PTGDS), 进而募集免疫细胞, 导致乳中体细胞数 (SCC) 增加<sup>[4]</sup>。此外, 在奶牛乳管内皮细胞中, 环加氧酶-1 (COX-1) 衍生的前列腺素 E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) 在维持乳腺内皮完整性方面

起保护作用<sup>[5]</sup>。Honda 等<sup>[6]</sup>报道了胶原诱导的小鼠关节炎 (CIA) 模型中前列环素 (PGI<sub>2</sub>)-前列环素受体 (IP) 信号传导和白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 的相互作用。在该模型中, IP 缺乏不影响关节炎的发病率, 但显著降低了由炎性细胞浸润、滑膜细胞增殖和骨破坏等因素决定的关节炎程度。因此, 本文旨在对 PGs 在动物慢性炎症中促炎及抗炎相关作用及其对慢性炎症的指示作用进行综述, 为慢性炎症的诊断提供新的潜在生物标记物。

## 1 PGs 及其典型的急性炎症介质作用

### 1.1 PGs 及其受体

PGs 是由花生四烯酸通过 COX 与其他相应合成酶经一系列酶促代谢反应产生的一类脂质介质, 包括前列腺素 D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>)、PGE<sub>2</sub>、前列腺素 F<sub>2 $\alpha$</sub>

收稿日期: 2018-12-04

基金项目: 国家自然科学基金项目 (31572435, 31402107); 国家“十三五”国家重点研发计划 (2016YFD0700205, 2016YFD0700201)

作者简介: 汪悦 (1993—), 女, 青海西宁人, 博士研究生, 从事反刍动物营养与饲料科学研究。E-mail: wangyue9313@163.com

\* 通信作者: 熊本海, 研究员, 博士生导师, E-mail: xiongbenhai@caas.cn

(PGF<sub>2α</sub>)、PGI<sub>2</sub>和血栓素 A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>),它们通常是在各种有害刺激下形成和释放,作用于靶细胞表面的同源受体,维持体内的局部稳态<sup>[7]</sup>。PGs受体有8种类型/亚型,分别为前列腺素 D(PGD)受体(DP)、前列腺素 E(PGE)受体(EP<sub>1</sub>、EP<sub>2</sub>、EP<sub>3</sub>和EP<sub>4</sub>)、前列腺素 F(PGF)受体(FP)、IP和TXA<sub>2</sub>受体(TP)。它们均为G蛋白偶联受体(GPCR)并构成GPCR超家族中的PGs受体家族,介导细胞的增殖、分化和凋亡,广泛参与炎症及免疫反应的调控过程<sup>[8]</sup>。

## 1.2 PGs及其受体水平在动物急性炎症中的变化及作用

PGs广泛存在于哺乳动物体内,是一类典型的急性炎症介质。Milne<sup>[9]</sup>利用金黄色葡萄球菌诱导奶牛急性乳腺炎并于12 h后进行乳静脉采血,结果表明,与诱导前健康血液指标相比,诱导炎症后的奶牛血样中PGE<sub>2</sub>和PGI<sub>2</sub>水平显著升高。PGE<sub>2</sub>和PGI<sub>2</sub>在奶牛乳腺炎反应过程中具有加强组胺和缓激肽活性的作用,进而导致血管舒张及水肿。Murata等<sup>[10]</sup>利用角叉菜胶诱导IP敲除小鼠足肿胀,结果表明,与正常小鼠相比,IP敲除小鼠的足肿胀程度减少约50%。Yuhki等<sup>[11]</sup>在角叉菜胶诱导小鼠胸膜炎模型中发现,注射角叉菜胶后1~5 h显示EP<sub>2</sub>和EP<sub>3</sub>以及IP在胸膜积液渗出。Yuhki等<sup>[11]</sup>进一步研究表明,PGI<sub>2</sub>-IP途径是介导酵母多糖诱导的胸膜炎中渗出物形成的信号。Giri等<sup>[12]</sup>在输注细菌内毒素引发的奶牛乳腺炎模型中发现炎症乳样中PGF<sub>2α</sub>和血栓素B<sub>2</sub>(TXB<sub>2</sub>,TXA<sub>2</sub>的代谢产物)的水平显著增加。Atroshi等<sup>[13]</sup>对患有临床乳腺炎奶牛的研究表明,PGs水平在奶样和血液中均升高。PGE<sub>2</sub>、PGF<sub>2α</sub>及TXB<sub>2</sub>在健康乳样中的水平分别为44、118和244 pg/mL,而在炎症乳样中的水平分别为61、135和357 pg/mL。其他急性炎症介质,如EP<sub>3</sub>被确定为介导发热反应的受体;IP、EP<sub>1</sub>、EP<sub>3</sub>和EP<sub>4</sub>参与外周痛觉过敏<sup>[14]</sup>;EP<sub>2</sub>通过抑制甘氨酸进而阻断脊髓内神经传递,引起中枢痛觉过敏<sup>[15]</sup>;PGE和PGI<sub>2</sub>是有效的血管扩张剂,在炎症中的主要作用是使组织对刺激物产生痛觉过敏<sup>[16]</sup>;PGD是主要的血管收缩剂<sup>[17-18]</sup>;TXA<sub>2</sub>能够高效促进血小板聚集<sup>[19]</sup>。

## 2 PGs参与急性炎症向慢性炎症转变过程

由组织损伤引起的动物急性炎症通常伴随局部发红、发热、肿胀以及疼痛和发烧,并且在治疗后临床症状可消退,但炎症通常持续存在并逐步转变成慢性<sup>[20]</sup>。大量研究表明慢性炎症过程参与多种疾病的发病机制,包括关节炎、乳腺炎、代谢综合征、血管疾病及癌症等<sup>[20]</sup>。在患慢性疾病动物的炎症组织中发现了炎性细胞的大量浸润和各种促炎分子的表达。导致慢性炎症的潜在机制包括:1)急性炎症转变为长期免疫炎症;2)通过重复刺激激活正反馈回路;3)通过改变受影响组织中的活跃细胞群来维持炎症;4)组织重塑<sup>[2]</sup>。近来的一些研究使用PGs受体敲除小鼠对PGs受体类型/亚型特异性激动剂和拮抗剂的研究发现PGs信号传导参与慢性炎症的转变和维持<sup>[6]</sup>。因此,PGs广泛存在于炎症急性期向慢性期的转变过程中。

## 3 PGs在动物慢性炎症中的促炎作用

### 3.1 作为细胞因子放大器

由于环加氧酶-2(COX-2)可以被脂多糖(LPS)和促炎细胞因子如IL-1β和白细胞介素-6(IL-6)诱导,进而促进PGs的合成并引发炎症<sup>[21]</sup>。PGs在慢性炎症环境中与细胞因子及病原体相关分子模式(PAMP)或疾病相关分子模式(DAMP)相互作用,并通过增强由有害刺激引起的炎症相关基因的表达来扩增细胞因子和PAMP/DAMP信号传导<sup>[21]</sup>。Atroshi等<sup>[22]</sup>利用吡啶美辛处理体外培养的小鼠滑膜成纤维细胞,结果发现显著抑制了由IL-1β和IL-6诱导的400种基因中约1/3基因的表达,并且通过添加外源IP激动剂处理恢复其中100种基因的表达。这可能是由IP介导的IL-1β信号传导扩增引起的<sup>[23]</sup>。在一项关于PGs介导的PAMP/DAMP信号传导扩增的研究中检测了PGE<sub>2</sub>-EP<sub>4</sub>信号传导与LPS的相互作用。利用LPS刺激奶牛乳腺巨噬细胞系,并检测了EP<sub>4</sub>拮抗剂对LPS诱导的基因表达的影响,结果表明,EP<sub>4</sub>拮抗剂显著抑制了IL-1β和IL-6基因的表达<sup>[24]</sup>。以上研究表明,PGs作为“细胞因子放大器”能够通过促进细胞因子或先天免疫作用将急性炎症反应转化为长期基因表达依赖性过程,使慢性炎症持续存在<sup>[3,21]</sup>。

### 3.2 对炎症细胞的募集作用

炎症部位通常有大量炎症细胞如嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和巨噬细胞的浸润,并且这些细胞的募集主要通过趋化因子的表达来进行。已有大量研究表明PGs参与趋化因子的诱导并导致炎症细胞在发炎部位的浸润<sup>[2]</sup>。Aoki等<sup>[25]</sup>研究指出,在奶牛慢性乳腺炎期间,由于血乳屏障损坏并未完全修复,乳腺上皮细胞中由PGE<sub>2</sub>-EP<sub>2</sub>-核因子-κB(NF-κB)途径诱导的单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)能够募集并激活巨噬细胞以渗入血管壁,大量募集的巨噬细胞会产生多种病理分子,如细胞因子和蛋白酶。在大肠杆菌感染的奶牛乳腺炎模型中,Oshima等<sup>[26]</sup>发现细菌定植和PGE<sub>2</sub>信号通过EP<sub>4</sub>协同诱导MCP-1的表达,这是将巨噬细胞募集到炎症部位的主要途径。除诱导趋化因子表达外,PGD<sub>2</sub>还可通过作用于趋化因子受体家族的2型辅助性T细胞趋化因子受体(CRTH<sub>2</sub>或DP<sub>2</sub>)直接募集和激活Th2淋巴细胞和嗜酸性粒细胞,并且这种作用在各种过敏性疾病中发挥作用<sup>[27]</sup>。以上研究表明,在不同的炎症条件下,PGs可以诱导各种趋化因子,然后进一步促进炎症的发生<sup>[2]</sup>。

### 3.3 促进获得性免疫并诱导长期免疫炎症

获得性免疫是通过树突细胞(DC)处理并将抗原呈递至天然T细胞为起始进而将其分化为特定T细胞亚群,免疫应答的类型取决于被诱导为特定抗原的T细胞亚群种类<sup>[28]</sup>。辅助性T(Th)细胞中的Th1和Th17细胞分别产生干扰素-γ(IFN-γ)和白细胞介素-17(IL-17),是促成各种慢性自身免疫炎性疾病发病机制的重要细胞群<sup>[29]</sup>。在人类慢性炎性疾病如多发性硬化(MS)和克罗恩病(CD)中,IFN-γ和IL-17在MS患者的脑和CD患者的肠道中大量积累<sup>[30-31]</sup>。Th1细胞的分化由白细胞介素-12(IL-12)诱导并由IFN-γ促进,Th17细胞的分化和扩增分别由转化生长因子-β(TGF-β)/IL-6和白细胞介素-23(IL-23)诱导<sup>[32]</sup>。近来的研究表明,PGs参与Th1和Th17细胞的分化和扩增<sup>[2]</sup>。Yao等<sup>[33]</sup>利用抗CD28刺激T细胞受体(TCR)以增强其信号传导,并探究PGE<sub>2</sub>对T细胞分化的影响,结果显示,随着PGE<sub>2</sub>水平的升高,IL-12介导的Th1细胞分化程度增强,然而该作用在缺乏EP<sub>2</sub>和EP<sub>4</sub>的T细胞中并未出现。这表明通过增强对TCR的刺激,PGE<sub>2</sub>-

EP<sub>2</sub>/EP<sub>4</sub>信号传导增强了T细胞向Th1细胞亚群的分化。其进一步的研究表明,PGE<sub>2</sub>-EP<sub>2</sub>/EP<sub>4</sub>信号通过环磷酸腺苷(cAMP)促进IL-23诱导的Th17细胞扩增。Chen等<sup>[34]</sup>证明PGE<sub>2</sub>或EP<sub>4</sub>激动剂可增强用抗CD40抗体刺激的DC产生IL-23,而添加EP<sub>4</sub>拮抗剂则完全抑制了IL-23的产生。Nakajima等<sup>[35]</sup>在奶牛炎性乳腺组织中发现PGI<sub>2</sub>-IP信号传导同样能够促进T细胞向Th1细胞分化。PGE<sub>2</sub>和cAMP对T细胞活化的抑制作用可能由于增强TCR信号转导的刺激对C末端Src激酶的淋巴细胞特异性蛋白酪氨酸激酶(LCK)的磷酸化产生了拮抗作用<sup>[2,33]</sup>。

### 3.4 在炎症正反馈回路中的调节作用

慢性炎症持续存在的其中一种可能机制是由于正反馈回路对初始炎症信号的放大作用<sup>[2,36]</sup>。已有研究证实了PGs在慢性疾病正反馈回路中的存在<sup>[2]</sup>。王洪玲<sup>[36]</sup>选择3头患有急性乳腺炎的奶牛,待其临床症状消退后对慢性炎症发生的信号通路进行研究,结果表明,慢性乳腺炎反应是由COX-2参与的COX-2-PGE<sub>2</sub>-EP<sub>2</sub>-NF-κB正反馈回路诱导的。Aoki等<sup>[25]</sup>在小鼠颅内动脉瘤(IA)模型中发现IA的发生受到动脉瘤内皮细胞中COX-2表达的诱导,研究进一步发现EP<sub>2</sub>在IA位点上调,缺乏EP<sub>2</sub>的小鼠IA发生的信号通路受到抑制。由于活化的NF-κB诱导各种炎症相关基因,抑制COX-2阻断EP<sub>2</sub>表达和敲除EP<sub>2</sub>抑制IA中的COX-2诱导,这2种处理均抑制NF-κB活化,进而抑制了IA模型中COX-2的表达。COX-2抑制和EP<sub>2</sub>缺乏,都会减少MCP-1表达并抑制巨噬细胞浸润<sup>[37]</sup>。以上研究表明,慢性炎症诱导COX-2表达,COX-2、PGE<sub>2</sub>、EP<sub>2</sub>和NF-κB产生正反馈回路以放大炎症信号<sup>[2,38]</sup>。

### 3.5 在组织重塑中的作用

急性炎症在向慢性炎症的转化过程中通常会发生组织重塑。组织重塑包括组织化生、肉芽及血管生成和纤维化。根据PGs的不同类型及组成,对组织重塑产生促进或抑制作用<sup>[2]</sup>。在卵白蛋白(OVA)诱导的小鼠过敏性哮喘模型中,组织蛋白酶和杯状细胞在气道上皮细胞中的分化被PGE<sub>2</sub>-EP<sub>3</sub>信号传导负调节<sup>[39]</sup>。在大鼠胶原诱导性关节炎(CIA)模型中发现PGs对血管生成有调节作用。PGs对血管生成的调节主要是对血管生成因子[如血管内皮生长因子(VEGF)]和趋化因

子的诱导。滑膜成纤维细胞表达 *VEGF* 通过  $\text{PGI}_2$ -IP 信号转导,将内皮前体募集到炎症部位并诱导血管形成。此外,通过抑制体内 PGs 信号传导,*VEGF* 在基质组织中的表达显著下调<sup>[40]</sup>。组织纤维化的特征在于成纤维细胞增殖以及胶原蛋白和其他细胞外基质蛋白的过度沉积,这超过了受损组织的正常修复过程<sup>[41]</sup>。Lovgren 等<sup>[42]</sup>在博莱霉素诱导的 IP 敲除大鼠肺纤维化模型中发现,IP 的缺失增加了肺纤维化及功能恶化,并据此推测  $\text{PGI}_2$ -IP 信号传导可以预防肺纤维化。奶牛慢性乳腺炎状态下的乳腺纤维化会导致泌乳功能下降。已有报道证明在慢性乳腺炎的维持过程中 PGs 具有抑制组织纤维化的作用。孙俊若男等<sup>[43]</sup>发现在利用 TGF- $\beta$  诱导奶牛乳腺上皮细胞-肌纤维母细胞转分化模型中,IP 和 TP 能够阻止间质细胞积累或抑制胶原合成,表明  $\text{PGI}_2$  对纤维化具有拮抗作用。丁旭娜<sup>[44]</sup>在体外培养并纯化的乳腺上皮细胞中添加碱性成纤维细胞生长因子(bFGF),导致  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA)、结缔组织生长因子(CTGF)的 mRNA 表达量增加,促进了乳腺上皮细胞纤维化,其中成纤维细胞中  $\text{PGF}_{2\alpha}$  水平显著升高,表明  $\text{PGF}_{2\alpha}$  在乳腺上皮细胞纤维化中起到促纤维化介质的作用。以上研究表明,通过选择性操纵 PGs 信号通路能够抑制或促进组织纤维化<sup>[2,41]</sup>。

## 4 PTGDS 与 L-PGDS 对奶牛慢性乳房炎的指示作用

### 4.1 PGs 在奶牛慢性乳腺炎中的产生机制

奶牛乳腺组织损伤、感染及炎症通常与脂质过氧化和自由基的形成有关<sup>[45]</sup>。目前,PGs 在奶牛慢性乳腺炎中产生机制的研究结果包括以下几点:1)细菌毒素可能有助于 PGs 释放;2)多形核白细胞增加促进了 PGs 的产生;3)组织蛋白质和电解质含量的变化对 PGs 产生具有显著影响;4)在挤奶过程中一些其他的炎症介质(如单胺和肽激素)对致敏乳房的机械刺激也会导致 PGs 的产生<sup>[12]</sup>。

### 4.2 PTGDS

乳腺上皮细胞在乳腺炎症期间通过将  $\text{PGH}_2$  转化为  $\text{PGD}_2$  产生 PTGDS 来募集免疫细胞,导致乳中 SCC 增加<sup>[4]</sup>。郭红霞等<sup>[46]</sup>在具有高 SCC 的奶中发现 PTGDS 活性的增加,推测牛奶中 PTGDS

活性的增加可能是由乳房炎引起的过度表达或血乳屏障损害的结果。此外,PGs 可以诱导趋化因子,导致炎性细胞如嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和巨噬细胞的浸润,这反映了上皮细胞可以在乳房炎期间产生 PTGDS,通过将前列腺素  $\text{H}_2$  ( $\text{PGH}_2$ ) 转化为  $\text{PGD}_2$  来募集必要的免疫细胞,导致牛奶中 SCC 增加<sup>[12]</sup>。虽然已有报道显示导管素是乳房炎或亚临床乳房炎的生物标志物,但是导管素和 SCC 之间的相关性低于 PTGDS 和 SCC 之间的相关性<sup>[47]</sup>。Scherpenzeel 等<sup>[48]</sup>指出 PTGDS 和 SCC 之间具有较高的相关性,表明 PTGDS 可能是牛奶中 SCC 的指示剂。Gerena 等<sup>[49]</sup>指出,如果将 PTGDS 与奶牛乳腺炎阶段相关的其他信号结合,PTGDS 可以在乳腺感染期间提供乳腺防御机制的额外信息。这表明与牛奶中 SCC 相比,PTGDS 在预测奶牛乳腺炎症方面有更大的优势。

### 4.3 L-PGDS

L-PGDS 是一种膜结合酶,通常可以在炎症器官或生殖道分泌物的各种生物流体中检测到<sup>[50]</sup>。Baeker 等<sup>[3]</sup>研究发现,L-PGDS 是细菌因子引起的奶牛慢性乳腺炎中炎症乳腺组织中的一种特定上调化合物。细菌或其细胞壁成分诱导促炎介质 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 分泌,这些效应物以及 LPS 可以激活 NF- $\kappa$ B 和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号传导途径,刺激 COX-2 的表达,从而促进 PGs 的产生。L-PGDS 与 COX-2 相偶联,导致在血液中 L-PGDS 的分泌增加<sup>[51]</sup>。慢性乳腺炎症组织中 L-PGDS 水平的升高可能是过表达或表达该酶的特定细胞渗漏增加的结果<sup>[52]</sup>。Riollet 等<sup>[53]</sup>研究表明,在慢性炎症感染乳腺的乳汁中  $\text{CD8}^+$  T 细胞的大量募集可能与 L-PGDS 表达上调及其在抗炎作用中的可能作用有关。因此,慢性炎症的过程中 L-PGDS 表达的上调可能反映了对炎症的减慢作用<sup>[54]</sup>。

## 5 小结与展望

导致动物慢性炎症感染的因素大多具有持久性,通常难以在急性炎症反应中根除感染因子,从而产生慢性炎症。PGs 不仅是急性炎症介质,在转变和维持慢性炎症中也发挥着重要作用,包括作为“细胞因子放大器”放大炎症反应、募集炎性细胞、抗炎和免疫调节以及织重塑等。选择性操纵 PGs 受体及信号通路对于促炎和抗炎反应具有重

要作用。此外,PTDGS 和 L-PGDS 对奶牛慢性乳腺炎的诊断提供了重要的指示作用。到目前为止,关于 PGs 在介导动物慢性炎症中的研究已有进一步的发展,但是 PGs 在介导慢性炎症过程中是否诱导动物表观遗传变化以及慢性炎症中 PGs 与其他脂质介质(如消退素)的相互作用还存在较大的认知空间,因此需要更深入的后续研究。

### 参考文献:

- [ 1 ] NARUMIYA S. Physiology and pathophysiology of prostanoid receptors [ J ]. Proceedings of the Japan Academy: Series B, 2007, 83(9/10): 296-319.
- [ 2 ] AOKI T, NARUMIYA S. Prostaglandins and chronic inflammation [ J ]. Trends in Pharmacological Sciences, 2012, 33(6): 304-311.
- [ 3 ] BAEKER R, HAEBEL S, SCHLATTERER K, et al. Lipocalin-type prostaglandin D synthase in milk: a new biomarker for bovine mastitis [ J ]. Prostaglandins & Other Lipid Mediators, 2002, 67(1): 75-88.
- [ 4 ] ZHANG L, BOEREN S, VAN HOOIJDONK A C M, et al. A proteomic perspective on the changes in milk proteins due to high somatic cell count [ J ]. Journal of Dairy Science, 2015, 98(8): 5339-5351.
- [ 5 ] MURAKAMI M, KUDO I. Prostaglandin E synthase: a novel drug target for inflammation and cancer [ J ]. Current Pharmaceutical Design, 2006, 12(8): 943-954.
- [ 6 ] HONDA T, SEGI-NISHIDA E, MIYACHI Y, et al. Prostacyclin-IP signaling and prostaglandin E<sub>2</sub>-EP<sub>2</sub>/EP<sub>4</sub> signaling both mediate joint inflammation in mouse collagen-induced arthritis [ J ]. Journal of Experimental Medicine, 2006, 203(2): 325-335.
- [ 7 ] HIRATA T, NARUMIYA S. Prostanoid receptors [ J ]. Chemical Reviews, 2011, 111(10): 6209-6230.
- [ 8 ] NARUMIYA S, FURUYASHIKI T. Fever, inflammation, pain and beyond: prostanoid receptor research during these 25 years [ J ]. The FASEB Journal, 2011, 25(3): 813-818.
- [ 9 ] MILNE M H. Characterisation of inflammation and pain thresholds to mechanical stimulation in dairy cows with clinical mastitis and the effect of treatment with meloxicam [ D ]. Ph. D. Thesis. Glasgow: University of Glasgow, 2004.
- [ 10 ] MURATA T, USHIKUBI F, MATSUOKA T, et al. Altered pain perception and inflammatory response in mice lacking prostacyclin receptor [ J ]. Nature, 1997, 388(6643): 678-682.
- [ 11 ] YUHKI K I, UENO A, NARABA H, et al. Prostaglandin receptors EP<sub>2</sub>, EP<sub>3</sub>, and IP mediate exudate formation in carrageenin-induced mouse pleurisy [ J ]. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2004, 311(3): 1218-1224.
- [ 12 ] GIRI S N, CHEN Z, CARROLL E J, et al. Role of prostaglandins in pathogenesis of bovine mastitis induced by *Escherichia coli* endotoxin [ J ]. American Journal of Veterinary Research, 2013, 45(3): 586-591.
- [ 13 ] ATROSHI F, PARANTAINEN J, KANGASNIEMI R, et al. Milk prostaglandins and electrical conductivity in bovine mastitis [ J ]. Veterinary Research Communications, 1987, 11(1): 15-22.
- [ 14 ] MORIYAMA T, HIGASHI T, TOGASHI K, et al. Sensitization of TRPV1 by EP<sub>1</sub> and IP reveals peripheral nociceptive mechanism of prostaglandins [ J ]. Molecular Pain, 2005, 1: 3.
- [ 15 ] CHOI I S, NAKAMURA M, CHO J H, et al. Cyclic AMP-mediated long-term facilitation of glycinergic transmission in developing spinal dorsal horn neurons [ J ]. Journal of Neurochemistry, 2010, 110(5): 1695-1706.
- [ 16 ] REINOLD H, AHMADI S, DEPNER U B, et al. Spinal inflammatory hyperalgesia is mediated by prostaglandin E receptors of the EP<sub>2</sub> subtype [ J ]. Journal of Clinical Investigation, 2005, 115(3): 673-679.
- [ 17 ] MELEGOS D N, GRASS L, PIERRATOS A, et al. Highly elevated levels of prostaglandin D synthase in the serum of patients with renal failure [ J ]. Urology, 2011, 53(1): 32-37.
- [ 18 ] ADAMS J W, MIGITA D S, YU M K, et al. Prostaglandin F<sub>2α</sub> stimulates hypertrophic growth of cultured neonatal rat ventricular myocytes [ J ]. Journal of Biological Chemistry, 2013, 271(2): 1179-1186.
- [ 19 ] DEVILLIER P, BESSARD G. Thromboxane A<sub>2</sub> and related prostaglandins in airways [ J ]. Fundamental & Clinical Pharmacology, 1997, 11(1): 2-18.
- [ 20 ] NARUMIYA S. Prostanoids and inflammation; a new concept arising from receptor knockout mice [ J ]. Journal of Molecular Medicine, 2009, 87(10): 1015-1022.
- [ 21 ] HATA A N, BREYER R M. Pharmacology and signaling of prostaglandin receptors: multiple roles in inflammation and immune modulation [ J ]. Pharmacology & Therapeutics, 2004, 103(2): 147-166.

- [22] ATROSHI F, RIZZO A, KANGASNIEMI R, et al. Role of plasma fatty acids, prostaglandins and antioxidant balance in bovine mastitis[J]. *Transboundary and Emerging Diseases*, 1989, 36 ( 1/2/3/4/5/6/7/8/9/10 ): 702-711.
- [23] CHEN M, BOILARD E, NIGROVIC P A, et al. Predominance of cyclooxygenase 1 over cyclooxygenase 2 in the generation of proinflammatory prostaglandins in autoantibody-driven K/BxN serum-transfer arthritis [ J ]. *Arthritis & Rheum*, 2010, 58(5) : 1354-1365.
- [24] SCHULTZE W D, THOMPSON P D, BRIGHT S A. Inflammatory response of the bovine mammary gland to an irritant in the streak canal [ J ]. *American Journal of Veterinary Research*, 1978, 39( 5 ): 785-790.
- [25] AOKI T, NISHIMURA M, MATSUOKA T, et al. PGE<sub>2</sub>-EP<sub>2</sub> signalling in endothelium is activated by haemodynamic stress and induces cerebral aneurysm through an amplifying loop via NF-κB [ J ]. *British Journal of Pharmacology*, 2011, 163( 6 ): 1237-1249.
- [26] OSHIMA H, HIOKI K, POPIVANOVA B K, et al. Prostaglandin E<sub>2</sub> signaling and bacterial infection recruit tumor-promoting macrophages to mouse gastric tumors [ J ]. *Gastroenterology*, 2011, 140(2) : 596-607.e7.
- [27] MATSUOKA T, HIRATA M, TANAKA H, et al. Prostaglandin D<sub>2</sub> as a mediator of allergic asthma [ J ]. *Science*, 2000, 287( 5460 ): 2013-2017.
- [28] BELLEMORE S M, NIKOOPOUR E, SCHWARTZ J A, et al. Preventative role of interleukin-17 producing regulatory T helper type 17 ( T<sub>reg</sub> 17 ) cells in type 1 diabetes in non-obese diabetic mice [ J ]. *Clinical & Experimental Immunology*, 2015, 182( 3 ): 261-269.
- [29] MIOSECC P, KORN T, KUCHROO V K. Interleukin-17 and type 17 helper T cells [ J ]. *The New England Journal of Medicine*, 2009, 361( 9 ): 888-898.
- [30] FUJINO S, ANDOH A, BAMBA S, et al. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease [ J ]. *Gut*, 2003, 52( 1 ): 65-70.
- [31] TZARTOS J S, FRIESE M A, CRANER M J, et al. Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis [ J ]. *American Journal of Pathology*, 2008, 172( 1 ): 146-155.
- [32] 薛瑞, 苗一非, 杨吉春, 等. 前列腺素 E<sub>2</sub> 对免疫细胞及炎症相关疾病的调控作用 [ J ]. *生理科学进展*, 2011, 42( 3 ): 165-168.
- [33] YAO C C, SAKATA D, ESAKI Y, et al. Prostaglandin E<sub>2</sub>-EP<sub>4</sub> signaling promotes immune inflammation through Th1 cell differentiation and Th17 cell expansion [ J ]. *Nature Medicine*, 2009, 15( 6 ): 633-640.
- [34] CHEN Q, MURAMOTO K, MASAOKI N, et al. A novel antagonist of the prostaglandin E<sub>2</sub> EP<sub>4</sub> receptor inhibits Th1 differentiation and Th17 expansion and is orally active in arthritis models [ J ]. *British Journal of Pharmacology*, 2010, 160( 2 ): 292-310.
- [35] NAKAJIMA S, HONDA T, SAKATA D, et al. Prostaglandin I<sub>2</sub>-IP signaling promotes Th1 differentiation in a mouse model of contact hypersensitivity [ J ]. *The Journal of Immunology*, 2010, 184( 10 ): 5595-5603.
- [36] 王洪玲. 基于 NF-κB/COX-2/PGE<sub>2</sub> 信号通路探讨氧化槐定碱对慢性炎症疼痛的镇痛作用 [ D ]. 硕士学位论文. 银川: 宁夏医科大学, 2016.
- [37] ST-GERMAIN M E, GAGNON V, PARENT S, et al. Regulation of COX-2 protein expression by Akt in endometrial cancer cells is mediated through NF-κB/IκB pathway [ J ]. *Molecular Cancer*, 2004, 3: 7.
- [38] EREZ N, TRUITT M, OLSON P, et al. Cancer-associated fibroblasts are activated in incipient neoplasia to orchestrate tumor-promoting inflammation in an NF-κB-dependent manner [ J ]. *Cancer Cell*, 2010, 17( 2 ): 135-147.
- [39] KUNIKATA T, YAMANE H, SEGI E, et al. Suppression of allergic inflammation by the prostaglandin E receptor subtype EP<sub>3</sub> [ J ]. *Nature Immunology*, 2005, 6( 5 ): 524-531.
- [40] PARK S W, KIM H S, CHOI M S, et al. The effects of the stromal cell-derived cyclooxygenase-2 metabolite prostaglandin E<sub>2</sub> on the proliferation of colon cancer cells [ J ]. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2011, 336( 2 ): 516-523.
- [41] WEISKIRCHEN R, WEISKIRCHEN S, TACKE F. Organ and tissue fibrosis: molecular signals, cellular mechanisms and translational implications [ J ]. *Molecular Aspects of Medicine*, 2019, 65: 2-15.
- [42] LOVGREN A K, JANIA L A, HARTNEY J M, et al. COX-2-derived prostacyclin protects against bleomycin-induced pulmonary fibrosis [ J ]. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*, 2006, 291( 2 ): L144-L156.
- [43] 孙俊若男, 李海明, 苏韵, 等. IFN-γ 对奶牛乳腺上皮细胞转分化的影响 [ J ]. *安徽农业科学*, 2017, 45( 4 ): 99-101.
- [44] 丁旭娜. TGF-β1, bFGF 和 PDGF 在奶牛乳腺纤维化中作用的研究 [ D ]. 博士学位论文. 呼和浩特: 内蒙古农业大学, 2012.
- [45] SMITH S K, ABEL M H, KELLY R W, et al. Prostaglandin synthesis in the endometrium of women with ovular dysfunctional uterine bleeding [ J ]. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1981, 88( 4 ): 434-442.
- [46] 郭红霞, 胡金艳, 胡水旺, 等. 尿液 Lipocalin 型前列腺素 D 合酶含量测定在妊娠期高血压疾病中的评估价值 [ J ]. *实用妇产科杂志*, 2014, 30( 12 ): 924-927.
- [47] SMOLENSKI G A, WIELICZKO R J, PRYOR S M, et al. The abundance of milk cathelicidin proteins dur-

- ing bovine mastitis [ J ]. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2011, 143( 1/2 ): 125–130.
- [ 48 ] SCHERPENZEEL C G M, DEN UIJL I E M, VAN SCHAİK G, et al. Evaluation of the use of dry cow antibiotics in low somatic cell count cows [ J ]. *Journal of Dairy Science*, 2014, 97( 6 ): 3606–3614.
- [ 49 ] GERENA R L, IRIKURA D, EGUUCHI N, et al. Immunocytochemical localization of lipocalin-type prostaglandin D synthase in the bull testis and epididymis and on ejaculated sperm [ J ]. *Biology of Reproduction*, 2000, 62( 3 ): 547–556.
- [ 50 ] URADE Y, HAYAISHI O. Biochemical, structural, genetic, physiological, and pathophysiological features of lipocalin-type prostaglandin D synthase [ J ]. *Biochimica et Biophysica Acta: Protein Structure and Molecular Enzymology*, 2000, 1482( 1/2 ): 259–271.
- [ 51 ] PALKOWETZ K H, ROYER C L, GAROFALO R, et al. Production of interleukin-6 and interleukin-8 by human mammary gland epithelial cells [ J ]. *Journal of Reproductive Immunology*, 1994, 26( 1 ): 57–64.
- [ 52 ] ZANK W, SCHLATTERER B. Assessment of subacute mammary inflammation by soluble biomarkers in comparison to somatic cell counts in quarter milk samples from dairy cows [ J ]. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2010, 45( 1/2/3/4/5/6/7/8/9/10 ): 41–51.
- [ 53 ] RIOLLET C, RAINARD P, POUTREL B. Cell subpopulations and cytokine expression in cow milk in response to chronic *Staphylococcus aureus* infection [ J ]. *Journal of Dairy Science*, 2001, 84( 5 ): 1077–1084.
- [ 54 ] MELEGOS D N, YU H, DIAMANDIS E P. Prostaglandin D<sub>2</sub> synthase: a component of human amniotic fluid and its association with fetal abnormalities [ J ]. *Clinical Chemistry*, 1996, 42( 7 ): 1042–1050.

## Pro-Inflammatory and Indicative Effects of Prostaglandins and Their Receptors in Chronic Inflammation in Animals

WANG Yue<sup>1</sup> XUE Fuguang<sup>1</sup> JIANG Linshu<sup>2</sup> XIONG Benhai<sup>1\*</sup>

( 1. State Key Laboratory of Animal Nutrition, Institute of Animal Science, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100193, China; 2. Key Laboratory of Dairy Nutrition in Beijing, Beijing University of Agriculture, Beijing 102206, China )

**Abstract:** Chronic inflammation of animals is the basis of a variety of chronic diseases, including chronic mastitis, metabolic syndrome, arthritis, wound infections, vascular diseases and cancer. Prostaglandins (PGs), as a typical acute inflammatory mediator, have also been shown to play an important role in the transition and maintenance of chronic inflammation including: 1) cytokine signal transduction amplification; 2) promote acquired immunity and induce long-term immune inflammation; 3) recruit inflammatory cells; 4) participate in tissue remodeling. Therefore, PGs signaling may be a therapeutic target for chronic inflammation. Due to the impact of chronic inflammation on animal health and the importance of PGs in chronic inflammation in animals, this review summarized the classification of PGs and their receptors and the characteristics of PGs as a typical acute inflammatory mediator, focused on the pro-inflammatory effect of PGs in the chronic inflammation and the indicative effect of prostaglandin-H<sub>2</sub> D-isomerase (PTGDS) and lipocalin-type prostaglandin D synthetase (L-PGDS) in chronic mastitis in dairy cows. [ *Chinese Journal of Animal Nutrition*, 2019, 31( 6 ): 2495-2501 ]

**Key words:** prostaglandins; chronic inflammation; pro-inflammatory response; biomarkers