

综述

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.07.003

前列腺素 E₂ 促进损伤肠黏膜修复的研究进展

乐梦真 范汉程 朱清仙 曾慧红 邵立健

【摘要】 前列腺素 E₂ (PGE₂) 是前列腺素 E 的一种, 属于类花生酸类物质, 参与机体炎症反应与免疫调节。正常生理情况下, 肠黏膜上皮处于不断自我更新的过程, 其自我更新由肠隐窝底部的肠道干细胞 (ISC) 完成, ISC 对维持肠黏膜完整性具有重要意义。随着 PGE₂ 对成体干细胞 (包括 ISC 等) 作用的深入研究, 发现 PGE₂ 不仅参与炎症免疫反应, 而且能通过激活 Wnt 等信号通路促进成体干细胞增殖, 从而维持正常组织的新旧更替。该文主要综述 PGE₂ 对肠黏膜损伤的修复作用及其对 ISC 功能的影响。

【关键词】 前列腺素 E₂; 肠黏膜上皮; 肠道干细胞; Wnt 信号通路; 炎症性肠病

Research progress on the role of prostaglandin E₂ in promoting recovery of intestinal mucosal injury Yue Mengzhen[△], Fan Hancheng, Zhu Qingxian, Zeng Huihong, Shao Lijian. [△]Basic Medical College, Nanchang University, Nanchang 330006, China
Corresponding author, Shao Lijian, E-mail: lshao@ncu.edu.cn

【Abstract】 Prostaglandin E₂ (PGE₂), as a member of prostaglandin E, belongs to eicosanoids. It participates in inflammatory reaction and immune regulation. Under normal physiological conditions, intestinal mucosa undergoes persistent self-renewal. This process is mediated by intestinal stem cells (ISC), which reside in the base of intestinal crypts. ISC play a very important role in maintaining the integrity of intestinal mucosa. Along with in-depth study of the role of PGE₂ in adult stem cells (including ISC), PGE₂ has been proven to not only participate in inflammatory reaction, but also promote the proliferation of adult stem cells by activating the Wnt signaling pathway, thereby properly maintaining normal intestinal tissue renewal. In this article, the role of PGE₂ in the repair of intestinal mucosal injury and the effect upon ISC were mainly reviewed.

【Key words】 Prostaglandin E₂; Intestinal mucosa; Intestinal stem cell; Wnt signaling pathway; Inflammatory bowel disease

肠道黏膜上皮处于不断的再生-凋亡循环, 更新周期通常为 3~5 d。肠隐窝底部的肠道干细胞 (ISC) 具有自我更新与多向分化为各种肠道上皮细胞 (IEC) 的潜能, 当肠黏膜上皮受到损伤时, 这种潜能对于维持肠黏膜屏障完整性至关重要。另外, 当受炎症和辐射等刺激时, ISC 及 IEC 受到损伤, 若存活的 ISC 不足以补充缺失的 IEC, 肠黏膜屏障将会受损, 从而导致各种消化道疾病。肠黏膜损伤情况下, 体内多种物质参与促进肠黏膜损伤的修复, 如前列腺素 E₂ (PGE₂)、IL-6、胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)、血管心外膜活性物质 (BVES) 等^[14]。这些物质促进黏膜修复机制及激活的信号通路不尽相同, 但作用的共同点都是通过促进肠隐窝底部的 ISC 增殖分化, 从而促进损伤肠黏膜的修复。但在此修复过程中, 如果相关通路的某些关键基因发生突变, 将导致 ISC 恶性

增殖乃至肠道肿瘤的发生。因此, ISC 的生长调控是近年来肠道疾病防治的研究热点。随着 PGE₂ 对成体干细胞 (包括 ISC 等) 作用的深入研究, PGE₂ 促进损伤肠黏膜修复方面的研究也有了明显的进展, 由于篇幅限制, 本文主要就 PGE₂ 在病理条件下对肠道黏膜损伤的修复作用及其对 ISC 功能的影响做一综述。

一、PGE₂ 的合成及其受体在肠道中的分布

PGE₂ 可由多种类型细胞经一系列酶促反应产生, 细胞膜上的膜磷脂在磷脂酶 A₂ (PLA₂) 的作用下释放出花生四烯酸 (AA)。在环氧合酶 (COX) 催化下, AA 被氧化生成前列腺素 G₂ (PGG₂) 和前列腺素 H₂ (PGH₂), PGH₂ 作为前列腺素合成的中间产物, 在特定前列腺素 E 合成酶 (PGES) 作用下生成 PGE₂^[5](图 1)。

基金项目: 江西省研究生创新基金项目 (YC 2021-S066)

作者单位: 330006 南昌, 南昌大学基础医学院 (乐梦真, 范汉程, 朱清仙, 曾慧红), 预防医学重点实验室 (邵立健), 公共卫生学院 (邵立健)

通信作者, 邵立健, E-mail: lshao@ncu.edu.cn

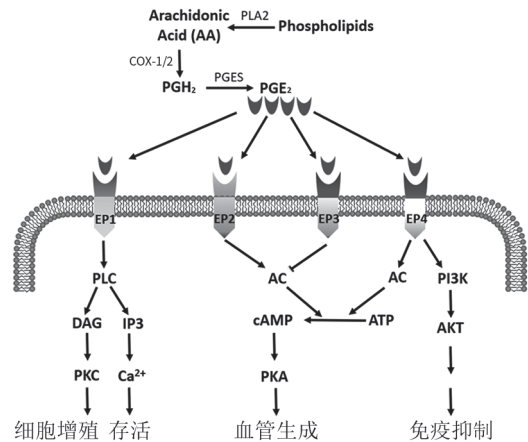
COX 作为 PGE₂ 形成过程中的关键酶, 有两种同工酶: COX-1 和 COX-2, 但这两种同工酶在肠道的表达及其作用有较大的差异。Xiao 等 (2017 年) 在小鼠实验中发现, 正常情况 COX-1 在包括 ISC 在内的所有隐窝细胞中持续性表达, COX-1 介导的 PGE₂ 在肠腔内发挥保护肠黏膜屏障、维持肠上皮完整性的作用, 使肠黏膜在日常生活中免受胃酸、药物等刺激, 保证肠黏膜上皮持续更新。传统 NSAID 如阿司匹林由于抑制 COX-2 的同时也抑制了 COX-1, 使 COX-1 对肠黏膜的保护作用受到破坏, 从而增加了溃疡等各种胃肠道不良反应的发生风险^[6]。COX-2 在正常肠道细胞内表达很少, 主要在炎症和肿瘤等病理刺激下呈诱导性表达^[7]。COX-2 在炎症和辐射中能促进损伤肠黏膜的修复, 而在肿瘤中则促进其发生发展。以上研究结果表明在生理和病理条件下, 表达 COX-1 或 COX-2 在肠黏膜损伤修复中起重要作用。

PGE₂ 在体内发挥作用是通过与前列腺素 E 受体 (EP) 结合实现。EP 受体属 G 蛋白偶联受体 (GPCR), 有 EP1、EP2、EP3 和 EP4 四种。EP1 和 EP2 可以分别激活磷脂酶 C (PLC) 和环磷酸腺苷 (cAMP), 导致正信号转导, 激活相关信号通路, 促进细胞增殖; EP3 则负向调节 cAMP 水平, 起到相反的作用; 而 EP4 可以激活 cAMP 和磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) 两条途径, 激活相关信号通路, 促进细胞增殖 (图 1)。各类型 EP 受体在肠道中的表达水平有所不同, 正常情况下, 小鼠结肠固有层细胞表达所有 EP 受体, 隐窝细胞只表达 EP2 和 EP4, 而小鼠小肠表达低水平 EP 受体。近期笔者团队也证明了小鼠肠隐窝细胞表达 EP2 和 EP4, 并证实了氟尿嘧啶作用下肠隐窝细胞内的 EP2 表达升高, 但 EP4 的表达未受影响。在炎症等刺激下, 小肠隐窝细胞可高表达 EP2 和 EP4, PGE₂ 与其结合可促进隐窝细胞增殖并修复损伤的肠黏膜^[8]。但病理条件下, 小肠隐窝细胞 EP 受体表达的作用未知, ISC 是否表达 EP 受体及其意义值得探讨。

二、肠黏膜结构及其形成的调节因素

正常肠黏膜由肠绒毛与肠隐窝构成, 肠隐窝底部的 ISC 能够自我更新与分化为多种成熟肠道细胞, 构成绒毛与隐窝结构的细胞支架。在 ISC 增殖分化过程中, ISC 先增殖产生各种早期祖细胞 - 短暂扩增细胞 (TA), 紧接着 TA 细胞快速分裂, 并

沿肠隐窝 - 绒毛轴纵向迁移与定向分化为各种成熟肠道细胞, 吸收细胞、杯状细胞和内分泌细胞向上迁移, 构成绒毛结构, 而潘氏细胞则向下迁移至隐窝底部, 与 ISC、TA 细胞共同构成肠隐窝结构 (图 2)^[9]。哺乳动物肠隐窝内有两种不同类型的 ISC, 一类位于隐窝底部, 其分布于潘氏细胞之间, 更新迅速, 能被富含亮氨酸重复单位的 G 蛋白偶联受体 5 (Lgr5)、嗅素 4 (Olfm4) 和无刚毛 - 盾片样蛋白 2 (Ascl2) 等标记, 主要受 Wnt 信号通路调节, 对辐射刺激敏感, 称为活性干细胞 (A-ISC) 或隐窝底部柱状细胞或 Lgr5⁺ISC (另有说法为 Lgr5⁺ISC 位于结肠隐窝底部, 小肠隐窝 +4 区); 另一类位于隐窝底部潘氏细胞上方的 +4 区, 其更新缓慢, 能够被 B 淋巴细胞特异的莫洛尼鼠白血病病毒插入位点 -1 (Bmi1)、多亮氨酸重复区免疫球蛋白样蛋白 1 (Lrig1)、唯同源异型结构域蛋白 X (Hopx) 和小鼠端粒酶逆转录酶 (mTert)



注: DAG 为二酯酰甘油, IP3 为三磷酸肌醇, PKC 为蛋白激酶 C, PKA 为蛋白激酶 A, AC 为腺苷酸环化酶; — 为抑制作用。

图 1 PGE₂ 的合成及胞内相关信号通路

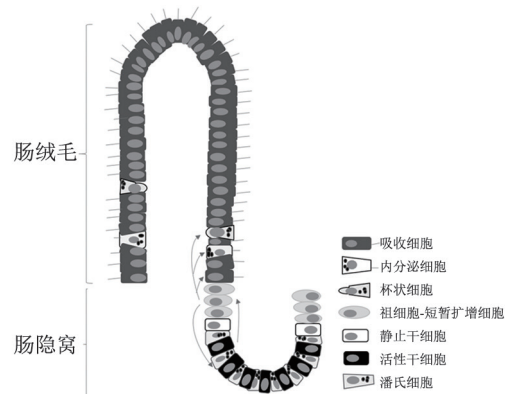


图 2 ISC 在隐窝底部的分布及分化

等标记,主要由骨形态发生蛋白(BMP)信号通路调节,Wnt信号通路处于抑制状态,有辐射抵抗作用,称为静止干细胞(Q-ISC)或标记滞留细胞。除以上标记物外,近年来发现有A-ISC与Q-ISC共表达标记物,如干细胞RNA结合蛋白Musashi1和Mex-3同源蛋白A(Mex-3A)等。在生理情况或肠黏膜损伤较轻时,肠黏膜自我更新与修复主要由Lgr5⁺ISC介导,在肠黏膜受到严重损伤,存活的Lgr5⁺ISC不足以维持肠黏膜完整性时,一部分Q-ISC可以转化为Lgr5⁺ISC,以促进肠道细胞再生与损伤黏膜的修复^[10]。

生理情况下,肠黏膜上皮完整性主要由ISC维持,而ISC的增殖分化受多种信号通路的精确调控,主要有Wnt/ β -连环素(β -catenin)、BMP和Notch等信号通路^[11]。其中,Wnt信号通路是调控A-ISC生长增殖的主要通路,而BMP、Notch通路主要调控TA分化^[9]。Wnt通路参与了多种肠道疾病的发生发展,且在肠黏膜损伤的修复中发挥主要作用,因此了解Wnt通路调节机制对于研究损伤肠黏膜修复具有重要意义。隐窝周围肌成纤维细胞分泌R-脊椎蛋白1(R-spondin1),隐窝底部潘氏细胞分泌Wnt3,这些蛋白与相应受体结合后激活Wnt信号通路,稳定细胞内 β -catenin, β -catenin通过激活T淋巴细胞因子4(TCF4)促进细胞增殖^[12-13]。肠隐窝内一种轴蛋白Axin,可以结合 β -catenin、糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)与结直肠腺瘤息肉蛋白(APC)形成大分子复合物,通过影响 β -catenin水平对Wnt通路进行负性调节^[14]。GSK-3 β 和APC与Axin结合后促进 β -catenin磷酸化,从复合物脱离并降解,GSK-3 β 也可以磷酸化APC,暴露APC上的 β -catenin结合位点,使APC与 β -catenin亲和力增加,更加有利于 β -catenin降解,以此负性调节Wnt信号通路,抑制Wnt/ β -catenin促细胞增殖作用^[9]。正常情况下,Wnt/ β -catenin信号通路的正性与负性调控处于动态平衡,保证ISC的生理性增殖,从而维持肠黏膜的正常结构。如负性调控通路中某些基因突变或缺失, β -catenin堆积,将导致Wnt信号通路过度激活,使ISC增长失控,形成肠道肿瘤^[15]。因此,调控Wnt信号通路为研究肠黏膜损伤修复与肠道肿瘤靶向治疗的关键点。

三、PGE₂促进损伤肠黏膜修复及其机制

完整的肠黏膜屏障保证机体消化功能处于

正常状态。在慢性炎症、药物、辐射以及微生物入侵等各种刺激下,肠黏膜遭到破坏,导致肠黏膜表面溃疡形成等病理变化,肠黏膜屏障的保护功能受到削弱,使机体产生腹泻和便血等消化道症状。因此,缓解此类临床症状的关键在于促进损伤肠黏膜的修复。

Hanson等(1983年)就证实了PGE₂可以促进照射损伤后的肠上皮增殖,但由于当时实验条件限制,PGE₂促进肠上皮增殖的具体机制并不清楚。近年来,随着科技的进步及实验技术的提高,对PGE₂促进损伤肠黏膜修复的研究有了很大进展。由于炎症性肠病(IBD)与放射、化学治疗导致的胃肠道综合征(RIGS)在临床中极为常见,因此在相关实验中,以药物诱导的肠道炎症及放射治疗诱导的肠黏膜损伤模型最为常见。

在既往研究中,Singer等(1998年)发现IBD患者肠组织内COX-2和PGE₂水平明显升高,PGE₂作为一种炎症介质,参与IBD炎症反应。因此临床多采用NSAID来抑制COX,减少PGE₂产生,缓解肠道炎症。临床中发现,长期使用NSAID胃肠道会出现溃疡和出血等不良反应,导致IBD迁延不愈甚至病情恶化。近些年,人们对NSAID导致肠黏膜损伤的机制进行了研究,发现NSAID对肠黏膜的破坏与其抑制PGE₂产生有关。Lai等(2015年)在实验中发现用瑞巴匹特和阿司匹林共同处理小鼠后,阿司匹林导致的小肠损伤明显减轻,瑞巴匹特保护肠黏膜的这种作用与其诱导肠细胞内COX-2表达和PGE₂产生有关。有研究显示PGE₂通过肠黏膜上皮的EP4抑制上皮坏死性凋亡并诱导结肠炎的消退^[16]。另外,在其他方式导致的小鼠实验性肠炎实验中,Hang等(2015年)、Chen等(2015年)发现,抑制PGE₂降解酶减少PGE₂代谢或使用药物促进PGE₂产生后,肠道炎症及黏膜损伤得到缓解;在稳态条件下,PGE₂信号通路对ISC增殖至关重要(如Lgr5⁺干细胞),并诱导干细胞向肠细胞分化^[17]。以上研究均表明,PGE₂除作为炎症因子参与肠道炎症反应外,还能够促进损伤的肠道黏膜修复,其可能机制为PGE₂与其EP受体结合激活Wnt/ β -catenin信号通路,促进肠隐窝内TA与ISC增殖分化,从而减少上皮细胞凋亡,修复黏膜损伤。此机制的发现,为IBD的治疗提供了新的药物研究方向。

放射治疗对机体造成的损伤复杂多样,其中辐射诱导的RIGS是临床放射治疗最常见的不良

反应, 由于放射治疗对机体的损伤机制还不清楚, 因此目前仍缺乏有效缓解 RIGS 的药物。近些年, 电离辐射 (IR) 导致肠黏膜损伤的研究有了明显进展。目前的研究认为, IR 导致 ISC (尤其是 Lgr5⁺ISC) 的凋亡是 RIGS 的始发因素。笔者之前的研究表明外源性 PGE₂ 促进化学治疗所致的肠损伤的恢复。这是通过 16, 16-二甲基前列腺素 E₂ (dmPGE₂) 治疗促进 ISC 的增殖和分化实现的^[18]。Shao 等 (2008 年)、Elizabeth 等 (2012 年) 以及 Parthasarathy 等 (2016 年) 发现, 照射会诱导小鼠体内 PGE₂ 含量升高, 而升高的 PGE₂ 增加了隐窝内增殖细胞数量与促进了肠黏膜的修复; 有研究报道外源性脂肪来源的间充质干细胞 (MSC) 对肠道的放射损伤也有治疗作用, 其通过激活 COX-2-PGE₂ 信号轴进行修复^[19]。Chen 等 (2015 年) 发现, 用 PGE₂ 类似物 dmPGE₂ 处理照射后的小鼠, 发现肠隐窝内增殖期细胞增多, 照射诱导的肠道细胞凋亡缓解; 用缩宫素处理照射小鼠后, 小鼠存活率升高, 肠道细胞凋亡率下降, 且缩宫素的这种作用与其促进 COX-2 的表达与 PGE₂ 生成有关。PGE₂ 可以通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路促进损伤肠黏膜修复。Miyoshi 等 (2017 年) 在对结肠镜导致小鼠肠黏膜损伤的模型中也得以验证。以上研究提示, PGE₂ 可以缓解辐射导致的肠黏膜损伤, 其机制与其促进炎症损伤肠黏膜修复机制相似, PGE₂ 通过与其 EP 受体结合, 激活 Wnt/ β -catenin 信号通路, 使隐窝内处于增殖期的 TA 与 ISC 增多, 从而促进上皮细胞更新, 修复损伤黏膜。由于导致 IRGS 的因素主要为 IR 导致 Lgr5⁺ISC 损伤与凋亡, 那么 PGE₂ 修复 IRGS 的机制是否与 Lgr5⁺ISC 直接相关? 通过查阅以上文献采用的研究方法, 笔者发现上述实验是用 5-溴脱氧尿嘧啶核苷 (BrdU) 或增殖细胞核抗原 (PCNA) 标记增殖细胞的方式判定 PGE₂ 对增殖细胞的作用, 以及提取肠组织或肠隐窝中的相关蛋白或 RNA 来探究其作用机制, 然而这种方法并不能直接证明 PGE₂ 是通过作用于 Lgr5⁺ISC 而发挥肠黏膜损伤的修复作用。因此, ISC 是否表达 EP 受体? ISC 表达哪类 EP 受体? PGE₂ 是否直接结合 ISC 表面 EP 受体来促进肠黏膜修复? 这些问题值得深入探索。

四、PGE₂/Wnt 通路和 ISC 靶向治疗现状与前景

PGE₂ 作为炎症因子与促细胞增殖物质, 在肠

黏膜损伤的修复中起着双刃剑的作用。一方面, 抑制 PGE₂ 产生, 有助于减轻炎症, 而过度或长期减少 PGE₂ 产生, 将削弱 PGE₂ 促进 ISC 增殖的作用, 影响肠黏膜更新, 破坏肠黏膜完整性。另一方面, 在克罗恩病患者来源的小肠中, TNF- α 导致 Lgr5⁺ 干细胞功能障碍, 外源性 PGE₂ 治疗恢复了 Lgr5⁺ 干细胞的功能, 而 PGE₂ 大量产生, 将使 Wnt 通路过度激活, 导致 ISC 增殖失控, 如 PGE₂/Wnt 通路中关键基因 PIA2g2a (编码 PLA2)、APC (编码 APC) 等发生突变, 将促使 ISC 转化为肿瘤干细胞, 导致肠道肿瘤的发生^[20,22]。且对于某些可以使体内 PGE₂ 升高的肿瘤, 如宫颈癌的放射性治疗中, 过度使用 PGE₂ 缓解 RIGS, 将降低该类肿瘤放射治疗的敏感性, 削弱放射治疗疗效^[23]。因此, 探究 PGE₂ 最佳给药剂量、时间及 Wnt 信号通路最佳激活程度, 对于修复损伤肠黏膜及最大化减少其带来的不良反应尤为重要。

干细胞治疗一直是近年来研究的热点, MSC 具有多向分化能力和免疫调节功能, 对于治疗 IBD 方面具有独特的优势^[24]。随着干细胞研究的兴起, 有研究用 MSC 移植的方式来治疗实验性肠炎, 并发现 PGE₂/Wnt 通路在其中发挥了重要作用, MSC 以自分泌的方式分泌 PGE₂, 通过激活 Wnt 信号通路促进自身增殖, 以此促进肠上皮更新^[25]。ISC 移植能否成为新的干细胞治疗研究方向? Yui 等^[26]用腔内移植方式将 ISC 移植到小鼠体内, 发现被移植的 ISC 能够很好地在肠上皮组织中增殖分化, 参与构建正常的隐窝结构并覆盖葡聚糖硫酸钠 (DSS) 诱导肠炎中的溃疡损伤面, ISC 移植治疗中 PGE₂/Wnt 通路是否在其中发挥重要作用, 这为将来 ISC 移植治疗的深入研究提供了重要的思路。

虽然 ISC 移植治疗对于肠黏膜损伤具有直接修复作用, 但也有文献指出, MSC 移植用于治疗 RIGS 时, MSC 分泌的 PGE₂ 可能会促进原有肿瘤生长或降低肿瘤放射治疗敏感性, 因此, 干细胞治疗缓解 RIGS 具有一定的局限性^[27]。对此, 针对 Wnt 信号通路的分子靶向治疗已成为近年的研究热点。Zhou 等^[28]发现, 用 Wnt 激动剂 R-spondin 1 和其在 Lgr5⁺ISC 上的受体 Slit2 蛋白共同处理照射损伤的小鼠后, 辐射诱导的 ISC 凋亡明显减少, 而且小鼠 DSS 诱导的多发性肠腺瘤放射治疗敏感性并未下降。Bhanja 等^[29]发现, 一种分子制剂 BCN057 可以激活 Wnt/ β -catenin 信号通路, 促进 Lgr5⁺ISC 再生, 从而缓解 RIGS, 且人结肠癌组织与小鼠腹

部皮下肿瘤放射治疗敏感性并未受到影响。以上研究提示,通过激活 Wnt 信号通路的相关治疗,可以在不影响肿瘤放射化学治疗敏感性的前提下,促进 ISC 增殖,缓解 RIGS。但相关实验仍停留在动物实验或体外实验阶段,要使其投入临床正式使用,还需要大量动物及临床实验对其可行性及可能带来的不良反应进行探索。

干细胞治疗作为新兴研究方向,在肠道疾病的治疗中有着非常重要的临床意义,是未来肠道疾病防治研究的趋势。但干细胞治疗对相关实验技术要求较高,ISC 体外培养方案还不十分完善,目前很多设想还停留在细胞或动物实验阶段,临床可行性还不确定。而 PGE₂ 是经 FDA 批准可用于临床的药物,经过长期临床应用,人们对 PGE₂ 相关作用机制及不良反应已经有了一定的认识,因此,探究 PGE₂ 在修复肠黏膜损伤中的最佳给药剂量与时间有着更为实际的研究意义。

五、结 语

大量研究证明, PGE₂ 可以激活 Wnt/ β -catenin 信号通路促进 TA/ISC 增殖,从而修复各种刺激造成的肠黏膜损伤,促进肠黏膜屏障重建。因此,通过调节 PGE₂ 水平及 Wnt 活性,调控 ISC 增殖分化,也许能预防和缓解甚至治疗肠黏膜损伤相关疾病。但还有许多未知的科学问题值得深入研究,如 ISC 是否表达 EP 受体? 表达哪些 EP 受体? PGE₂ 是否直接作用 ISC 表面 EP 受体? PGE₂ 长时程作用于 ISC 的利弊? PGE₂ 长时程应用和肠道肿瘤关系如何? PGE₂ 与 ISC 表面 EP 受体结合后除激活 Wnt 信号通路外,其他调节 ISC 病理生理的信号通路(如 Notch 和 BMP 等)有何变化? 这些问题的解决将为正确使用 PGE₂ 提供依据,同时为联合其他药物改善肠黏膜损伤提供理论基础。

参 考 文 献

- [1] Miyoshi H, van Dussen K L, Malvin N P, et al. Prostaglandin E₂ promotes intestinal repair through an adaptive cellular response of the epithelium. *EMBO J*, 2017, 36(1): 5-24.
- [2] Jeffery V, Goldson A J, Dainty J R, et al. IL-6 signaling regulates small intestinal crypt homeostasis. *J Immunol*, 2017, 199(1): 304-311.
- [3] van Landeghem L, Santoro M A, Mah A T, et al. IGF1 stimulates crypt expansion via differential activation of 2 intestinal stem cell populations. *FASEB J*, 2015, 29(7): 2828-2842.
- [4] Reddy V K, Short S P, Barrett C W, et al. BVES regulates intestinal stem cell programs and intestinal crypt viability after radiation. *Stem Cells*, 2016, 34(6): 1626-1636.
- [5] Kiraly A J, Soliman E, Jenkins A, et al. Apigenin inhibits COX-2, PGE₂, and EPI and also initiates terminal differentiation in the epidermis of tumor bearing mice. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2016, 104: 44-53.
- [6] Sostres C, Gargallo C J, Lanas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15 (Suppl 3): S3.
- [7] Nakanishi M, Rosenberg D W. Multifaceted roles of PGE₂ in inflammation and cancer. *Semin Immunopathol*, 2013, 35(2): 123-137.
- [8] Olsen Hult L T, Kleiveland C R, Fosnes K, et al. EP receptor expression in human intestinal epithelium and localization relative to the stem cell zone of the crypts. *PLoS One*, 2011, 6(10): e26816.
- [9] Biswas S, Davis H, Irshad S, et al. Microenvironmental control of stem cell fate in intestinal homeostasis and disease. *J Pathol*, 2015, 237(2): 135-145.
- [10] Bucza S J, Zecchini H I, Nicholson A M, et al. Intestinal label-retaining cells are secretory precursors expressing Lgr5. *Nature*, 2013, 495(7439): 65-69.
- [11] Sato T, Clevers H. Growing self-organizing mini-guts from a single intestinal stem cell: mechanism and applications. *Science*, 2013, 340(6137): 1190-1194.
- [12] Sato T, van Es J H, Snippert H J, et al. Paneth cells constitute the niche for Lgr5 stem cells in intestinal crypts. *Nature*, 2011, 469(7330): 415-418.
- [13] Glinka A, Dolde C, Kirsch N, et al. LGR4 and LGR5 are R-spondin receptors mediating Wnt/beta-catenin and Wnt/PCP signalling. *EMBO Rep*, 2011, 12(10): 1055-1061.
- [14] Rennoll S A, Konsavage W J Jr, Yochum G S. Nuclear AXIN2 represses MYC gene expression. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 443(1): 217-222.
- [15] Tian A, Benchabane H, Wang Z, et al. Intestinal stem cell overproliferation resulting from inactivation of the APC tumor suppressor requires the transcription cofactors Earthbound and Erect wing. *PLoS Genet*, 2017, 13(7): e1006870.
- [16] Patankar J V, Müller T M, Kantham S, et al. E-type prostanoid receptor 4 drives resolution of intestinal inflammation by blocking epithelial necroptosis. *Nat Cell Biol*, 2021, 23(7): 796-807.
- [17] Riehl T E, Alvarado D, Ee X, et al. Hyaluronic acid promotes Lgr5⁺ stem cell proliferation and crypt fission through TLR4 and PGE transactivation of EGFR. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2020, 319(1): G63-G73.
- [18] Yue M, Shao L, Cheng J, et al. Prostaglandin E₂ accelerated recovery of chemotherapy-induced intestinal damage by increasing expression of cyclin D. *Exp Cell Res*, 2020, 388(2): 111819.
- [19] Liu L, He Y R, Liu S J, et al. Enhanced effect of IL-1-Activated

- Adipose-Derived MSCs (ADMSCs) on repair of intestinal ischemia-reperfusion injury *via* COX-2-PGE signaling. *Stem Cells Int*, 2020, 2020 : 2803747.
- [20] Lee C, An M, Joung J G, et al. TNF α induces LGR5⁺ stem cell dysfunction in patients with Crohn's disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2022, 13 (3) : 789-808.
- [21] Schepers A G, Snippert H J, Stange D E, et al. Lineage tracing reveals Lgr5⁺ stem cell activity in mouse intestinal adenomas. *Science*, 2012, 337 (6095) : 730-735.
- [22] Moon C M, Kwon J H, Kim J S, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs suppress cancer stem cells *via* inhibiting PTGS2 (cyclooxygenase 2) and NOTCH/HES1 and activating PPAR γ in colorectal cancer. *Int J Cancer*, 2014, 134 (3) : 519-529.
- [23] Wuryanti S, Andrijono, Susworo, et al. The effect of high poly unsaturated fatty acid (PUFA) dietary supplementation on inflammatory status of patients with advanced cervical cancer on radiation treatment. *Acta Med Indones*, 2015, 47 (1) : 45-49.
- [24] 笱慧, 钟英强. 间充质干细胞治疗炎性肠病的研究进展. *新医学*, 2011, 42 (4) : 211-214.
- [25] Lee B C, Kim H S, Shin T H, et al. PGE₂ maintains self-renewal of human adult stem cells *via* EP2-mediated autocrine signaling and its production is regulated by cell-to-cell contact. *Sci Rep*, 2016, 6 : 26298.
- [26] Yui S, Nakamura T, Sato T, et al. Functional engraftment of colon epithelium expanded *in vitro* from a single adult Lgr5⁺ stem cell. *Nat Med*, 2012, 18 (4) : 618-623.
- [27] Eterno V, Zambelli A, Pavesi L, et al. Adipose-derived Mesenchymal Stem Cells (ASCs) may favour breast cancer recurrence *via* HGF/c-Met signaling. *Oncotarget*, 2014, 5 (3) : 613-633.
- [28] Zhou W J, Geng Z H, Spence J R, et al. Induction of intestinal stem cells by R-spondin 1 and Slit2 augments chemoradioprotection. *Nature*, 2013, 501 (7465) : 107-111.
- [29] Bhanja P, Norris A, Gupta-Saraf P, et al. BCN057 induces intestinal stem cell repair and mitigates radiation-induced intestinal injury. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9 (1) : 26.

(收稿日期: 2021-10-25)

(本文编辑: 杨江瑜)

