

SLCO2A1 突变介导血管 内皮细胞功能障碍参与慢性肠病(CEAS)发生发展

张漪垚^{1,2}, 员龙希³, 黄婧怡³, 李晓宇^{1,2}, 袁静怡^{1,2}, 李玥^{3*}, 刘长征^{1,2*}

1. 中国医学科学院北京协和医学院 基础医学研究所 生物化学与分子生物学系, 北京 100005;
2. 中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院 疑难重症及罕见病全国重点实验室, 北京 102602;
3. 中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院 消化内科, 北京 100730

摘要:目的 探究 *SLCO2A1* 突变引起的其基因相关慢性肠病(CEAS)的发病机制,为其临床治疗提供潜在的干预靶点。方法 通过 PyMOL 软件进行分子对接展示前列腺素 E₂(PGE₂)与 *SLCO2A1* 的结合结构;ELISA 检测患者尿液及外周血 PGE₂ 水平;IHC 染色观察肠道组织 CD31 和 IGFBP7 表达;利用公共数据库明确 *SLCO2A1* 在内皮细胞中高表达,以人脐静脉内皮细胞(HUVECs)为模型,采用小干扰 RNA(siRNA)敲减 *SLCO2A1*,通过荧光标记 PGE₂ 摄取实验、成管实验及转录组测序分析功能变化。进一步使用外源性 PGE₂ 及吲哚美辛(Indomethacin)模拟胞内外 PGE₂ 蓄积病理环境,观察血管形成及转录组变化。结果 患者尿液 PGE₂ 升高($P<0.01$)、外周血 PGE₂ 降低($P<0.001$);肠道组织 CD31 表达下调($P<0.001$)、IGFBP7 表达上调($P<0.05$)。HUVECs 行敲减 *SLCO2A1* 后,PGE₂ 摄取显著降低,血管形成能力下降($P<0.05$);转录组测序显示差异基因富集于细胞通讯、JAK-STAT、钙离子信号等通路。外源性 PGE₂ 处理后,*SLCO2A1* 敲减组血管形成低于对照组($P<0.0001$),且 JAK/STAT 通路持续活化;吲哚美辛仅能抑制野生型细胞血管形成($P<0.0001$),对敲减组的影响无统计学意义。结论 *SLCO2A1* 缺失导致 PGE₂ 转运障碍,引起胞外 PGE₂ 异常蓄积,通过持续激活 JAK/STAT 炎症反应信号抑制内皮细胞血管形成,从而推动 CEAS 病理进展。

关键词: 溶质载体有机阴离子转运蛋白家族成员 2A1(*SLCO2A1*);前列腺素 E₂(PGE₂);血管内皮细胞;代谢障碍;*SLCO2A1* 相关慢性肠病(CEAS)

中图分类号:R574.5 文献标志码:A

DOI:10.16352/j.issn.1001-6325.2026.09.1227

SLCO2A1 mutation-mediated vascular endothelial cell dysfunction contributes to chronic enteropathy(CEAS) development and progression

ZHANG Yiyao^{1,2}, YUN Longxi³, HUANG Jingyi³, LI Xiaoyu^{1,2}, YUAN Jingyi^{1,2},
LI Yue^{3*}, LIU Changzheng^{1,2*}

1. Department of Biochemistry and Molecular Biology, Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100005;
2. State Key Laboratory of Complex Severe & Rare Diseases, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 102602;
3. Department of Gastroenterology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Abstract: Objective To investigate the pathogenic mechanism of chronic enteropathy associated with *SLCO2A1*

收稿日期:2026-05-31 修回日期:2026-06-30

基金项目:疑难重症及罕见病全国重点实验室开放课题(2025-O-ZD-002);疑难重症及罕见病全国重点实验室自主课题(2025-I-PY-003)

* 通信作者(corresponding author): cz-liu@ibms.pumc.edu.cn; liyue@pumch.cn

with *SLCO2A1* gene (CEAS), a hereditary disease caused by *SLCO2A1* mutations, and to provide theoretical insight into potential therapeutic strategies. **Methods** Molecular docking was performed to model the binding structure between prostaglandin E₂ (PGE₂) and *SLCO2A1*. PGE₂ levels in urine and peripheral blood were measured by ELISA. CD31 and IGFBP7 expression in intestinal tissues was assessed by immunohistochemistry. Public databases were used to confirm the high expression of *SLCO2A1* in endothelial cells. Human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) were used as an *in vitro* model, and *SLCO2A1* was knocked down by siRNA. Fluorescent PGE₂ uptake assays, tube formation assays, and transcriptomic sequencing were performed to evaluate functional changes. Exogenous PGE₂ and indomethacin were further used to mimic pathological intra- and extracellular PGE₂ accumulation, followed by assessment of angiogenesis and transcriptomic alterations. **Results** CEAS patients showed an increased urinary PGE₂ levels ($P < 0.01$) but a decreased peripheral blood PGE₂ level ($P < 0.001$). Intestinal tissues exhibited reduced CD31 expression ($P < 0.001$) and increased IGFBP7 expression ($P < 0.05$). *SLCO2A1* knockdown in HUVECs significantly impaired PGE₂ uptake and reduced angiogenic capacity ($P < 0.05$). Transcriptomic analysis revealed enrichment of differentially expressed genes in pathways related to cell communication, JAK-STAT signaling, and calcium signaling. After exogenous PGE₂ treatment, angiogenesis remained lower in *SLCO2A1*-knockdown cells than in controls ($P < 0.0001$), accompanied by sustained activation of the JAK/STAT pathway ($P < 0.0001$). Indomethacin inhibited angiogenesis only in wild-type cells ($P < 0.0001$) and had no significant effect on *SLCO2A1*-knockdown cells. **Conclusions** *SLCO2A1* deficiency disrupts PGE₂ transport and leads to an abnormal extracellular PGE₂ accumulation. This process may inhibit endothelial angiogenesis through sustained activation of JAK/STAT-mediated inflammatory signaling, thereby contributing to CEAS progression.

Key words: solute carrier organic anion transporter family member 2A1 (*SLCO2A1*); prostaglandin E₂ (PGE₂); vascular endothelial cell; metabolic disorder; chronic enteropathy associated with *SLCO2A1* (CEAS)

前列腺素 (prostaglandin, PG) 是一类由花生四烯酸经环氧化酶合成的生物活性脂质, 其中前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 参与生殖、胃黏膜保护、淋巴管新生及炎性反应等生理或病理过程^[1-3]。PGE₂ 异常积累与多种疾病相关: 在肿瘤中可促进细胞增殖、血管生成及免疫逃逸^[3-5]; 在遗传病中, 编码 PGE₂ 代谢酶或转运分子的基因突变亦可导致蓄积^[1]。原发性肥厚性骨关节病 (primary hypertrophic osteoarthrophy, PHO) 因 15-羟基前列腺素脱氢酶 (15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase, 15-PGDH) 突变致 PGE₂ 降解障碍, 表现为骨膜增生等, 可用非甾体抗炎药 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 缓解^[1]。而溶质载体有机阴离子转运蛋白家族成员 2A1 (solute carrier organic anion transporter family member 2A1, *SLCO2A1*) 基因突变引发的 *SLCO2A1* 相关慢性肠病 (chronic enteropathy associated with *SLCO2A1* gene, CEAS) 患者, PGE₂ 无法被细胞摄取而蓄积于组织间隙, 患者同时出现肠道受累, NSAIDs 无效且加重黏膜损伤^[2,6]。上述研

究提示, PGE₂ 跨膜转运障碍所致稳态失衡在 CEAS 发病中发挥关键作用。综上所述, 在 *SLCO2A1* 功能缺失模型中系统阐明 PGE₂ 在合成、转运、代谢及受体信号层面的调控机制, 对于揭示 CEAS 发病机制并探究潜在治疗靶点具有重要价值。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 临床样本: 本研究纳入于北京协和医院就诊并接受临床评估及基因检测的患者 9 例及健康对照 2 例。所有患者均根据外周血基因检测和肠道临床表型资料共同诊断。同步收集患者外周血、晨尿及肠道组织样本。外周血样本和晨尿样本采集后于低温条件下离心, 上清分装后保存于 -80 ℃。肠道组织来源于手术切除标本, 后续用于免疫组织化学检测。本研究经北京协和医院伦理委员会批准 (伦理批号 I-25PJ0672)。所有受试者均签署知情同意书。

1.1.2 主要试剂: PGE₂ 试剂盒 (武汉伊莱瑞特公司); 抗 CD31 抗体、抗 IGFBP7 抗体、抗 *SLCO2A1*

抗体、抗 GAPDH 抗体、HRP 对应的二抗(武汉三鹰生物公司);血管内皮细胞专用培养基培养(Sci-enCell 公司);基质胶(康宁生物公司);钙黄素(上海碧云天公司);*SLCO2A1* siRNA setA(MCE 公司);RNAiMax、Opti-MEM(赛默飞生物公司);蛋白质提取试剂盒(苏州新赛美生物公司);反转录试剂盒、荧光定量 PCR 试剂盒(全式金生物公司);Cy2 标记的 PGE₂(MedChemExpress 公司);人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)(武汉普诺赛公司)。

1.2 方法

1.2.1 血清及尿液中 PGE₂ 水平的测定:采用 PGE₂ 试剂盒检测血清及尿液中 PGE₂ 的水平。所有样本检测前于冰上缓慢融化,充分混匀后按照试剂盒说明书进行检测,使用酶标仪于 450 nm 读取吸光度值,每个样本设置 3 个技术重复。

1.2.2 肠道组织 CD31 和 IGFBP7 免疫组织化学染色:石蜡包埋的肠道组织切片厚度为 4 μm。切片经脱蜡、复水后,进行抗原修复。随后以 3%过氧化氢封闭。切片分别加入 CD31 一抗和 IGFBP7 一抗,于 4 ℃过夜孵育。次日加入相应 HRP 标记二抗孵育, DAB 显色,苏木精复染,脱水、透明、封片后进行全片扫描。每张切片随机选取 3 个高倍视野进行图像采集。采用 ImageJ 对平均光密度进行定量分析,并使用 HALO 软件分析 CD31 阳性细胞中 IGFBP7 的阳性比率。

1.2.3 *SLCO2A1* 蛋白结构预测模型及致病变异位点展示:从 AlphaFold Protein Structure Database 下载人 *SLCO2A1* 编码蛋白的电镜观测三维结构文件,格式为 PDB^[7]。下载后的结构文件导入 PyMOL 软件进行可视化分析。通过 PyMOL 对 *SLCO2A1* 蛋白整体三维构象、PGE₂ 结合位点及跨膜结构区域进行展示。结合本研究检测到的变异位点以及既往文献报道的致病或可能致病变异位点,在 *SLCO2A1* 蛋白三维结构中进行定位和标注。最终使用 PyMOL 生成高分辨率结构图,用于展示 *SLCO2A1* 蛋白结构及疾病相关变异位点的空间分布特征。

1.2.4 HPA 数据库中 *SLCO2A1* 表达数据的挖掘:利用 Human Protein Atlas(HPA)数据库对 *SLCO2A1* 在不同组织及不同细胞类型中的表达特征进行分

析。利用数据库中的单细胞转录组数据分析 *SLCO2A1* 在不同组织来源细胞类型中的表达情况。根据数据库提供的细胞类型注释结果,比较 *SLCO2A1* 在不同组织、不同细胞类型中的表达分布,并通过柱状图和气泡图进行可视化展示。

1.2.5 细胞培养:HUVECs 经短串联重复序列(short tandem repeat,STR)鉴定后,采用血管内皮细胞专用培养基培养,并置于 37 ℃、5% CO₂ 恒温培养箱中培养,待细胞汇合度达 80%~90%时进行胰蛋白酶消化传代。

1.2.6 siRNA 转染:细胞生长至 60%汇合度后,采用阳离子脂质体转染试剂 RNAiMax 进行 siRNA 瞬时转染。将小干扰 RNA(small interfering RNA, siRNA)与转染试剂分别用减血清培养基 Opti-MEM 稀释后混匀,室温静置形成转染复合物,逐滴加入细胞培养体系中。转染 24 h 后收集细胞,通过 RT-qPCR 和 Western blot 检测基因沉默效率,并用于后续功能实验。

1.2.7 Western blot 检测:采用蛋白质提取试剂盒裂解细胞,提取总蛋白质,使用 BCA 法测定蛋白质浓度,用裂解液稀释为同一浓度。加入 loading buffer 后,煮 95 摄氏度 5 min 使蛋白质变性。取等量蛋白质样品经 SDS-PAGE 分离后转移至 PVDF 膜。随后以 5%脱脂奶粉室温封闭 2 h,加入一抗(*SLCO2A1*/*GAPDH*)于 4 ℃孵育过夜。次日洗膜后加入相应 HRP 标记二抗室温孵育 2 h。采用化学发光试剂显色,并使用凝胶成像系统采集图像。

1.2.8 RT-qPCR 检测:采用 TRIzol 法提取总 RNA,用分光光度计测定其浓度及纯度。经反转录试剂盒合成 cDNA。以 cDNA 为模板,使用荧光定量 PCR 试剂盒在实时荧光定量 PCR 仪上进行扩增。反应结束后采用 2^{-ΔΔCt} 方法分析目标基因相对表达水平,以 *GAPDH* 作为内参基因。各实验均设置 3 个独立重复。

表 1 RT-qPCR 所用引物序列
Table 1 Primer sequences used for RT-qPCR

gene	sequence(5'-3')
<i>SLCO2A1</i>	F:TCGGTCTTCGGCAACATTAAG
	R:GCTCTTGAAGTAGGCGCTGTA
<i>GAPDH</i>	F:GAGTCAACGGATTTGCTCGT
	R:TTGATTTTGGAGGGATCTCG

1.2.9 荧光标记 PGE₂ 摄取实验:将细胞接种于培养板中,待其生长至适宜密度后加入 Cy2 荧光标记的 PGE₂ 进行孵育。5 min 后用预冷 PBS 充分洗涤以去除未摄取的荧光底物。随后采用荧光显微镜观察细胞内荧光信号分布,以评估细胞对 PGE₂ 的摄取能力。根据实验设计设置阴性对照组、转染组,以分析 *SLCO2A1* 的表达对 PGE₂ 转运的影响。

1.2.10 管形成实验:采用基质胶包被 96 孔板,每孔加入 50 μ L 基质胶后在冰上用枪头将基质胶划匀置于 37 $^{\circ}$ C 孵育使其凝固。将处理后的细胞按设定密度接种于包被好的孔板中,于培养箱中孵育 10 h 后,用钙黄素染 30 min 以方便分析,在显微镜下观察并拍照记录管样结构形成情况。利用 Image J 插件 Angiogenesis Analyzer 对分支数、节点数、总管长等参数进行定量分析,以评价细胞体外血管生成能力。

1.2.11 转录组测序及生物信息学分析:提取各组细胞总 RNA 后,检测 RNA 完整性、纯度及浓度,合格样本用于建库和高通量测序。测序原始数据经质控过滤后,比对至参考基因组,获得基因表达矩阵。采用差异表达分析方法筛选差异表达基因,随后对差异基因进行差异基因热图,四象限散点图(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG),基因集富集分析(gene set enrichment analysis, GSEA)等分析,以探讨相关的分子机制和生物学过程。

1.3 统计学分析

所有实验均至少重复 3 次,数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示。两组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析(One-way Anova)。采用 GraphPad Prism 进行统计分析, $P<0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 *SLCO2A1* 基因突变导致 CEAS 肠道微血管内皮细胞功能障碍

基于 *SLCO2A1* 与 PGE₂ 结合的分子对接分析显示,*SLCO2A1* 致病突变位点分布于其蛋白质分子的多个功能区域,可能影响其对 PGE₂ 的转运功能(图 1A)。利用 CEAS 患者临床样本进行检测发现,与健康对照相比,CEAS 患者外周血 PGE₂ 水平降

低,而尿液 PGE₂ 水平升高(图 1B~C)。对 CEAS 受累肠道组织行免疫组化分析,结果显示,患者血管内皮 CD31 阳性水平显著低于健康对照(图 1D~E),提示 CEAS 患者肠道血管内皮完整性或微血管密度降低。IGFBP7 免疫组化及定量分析,结果显示,与正常对照相比,CEAS 肠道组织 IGFBP7⁺/CD31⁺ 双阳内皮细胞比例升高,提示患者肠道血管内皮呈现异常活化及新生血管增加的特征(图 1F~G)。

综上所述,CEAS 患者存在 PGE₂ 代谢异常并伴随肠道血管内皮细胞功能异常。

2.2 敲减 *SLCO2A1* 抑制血管内皮细胞 PGE₂ 摄取

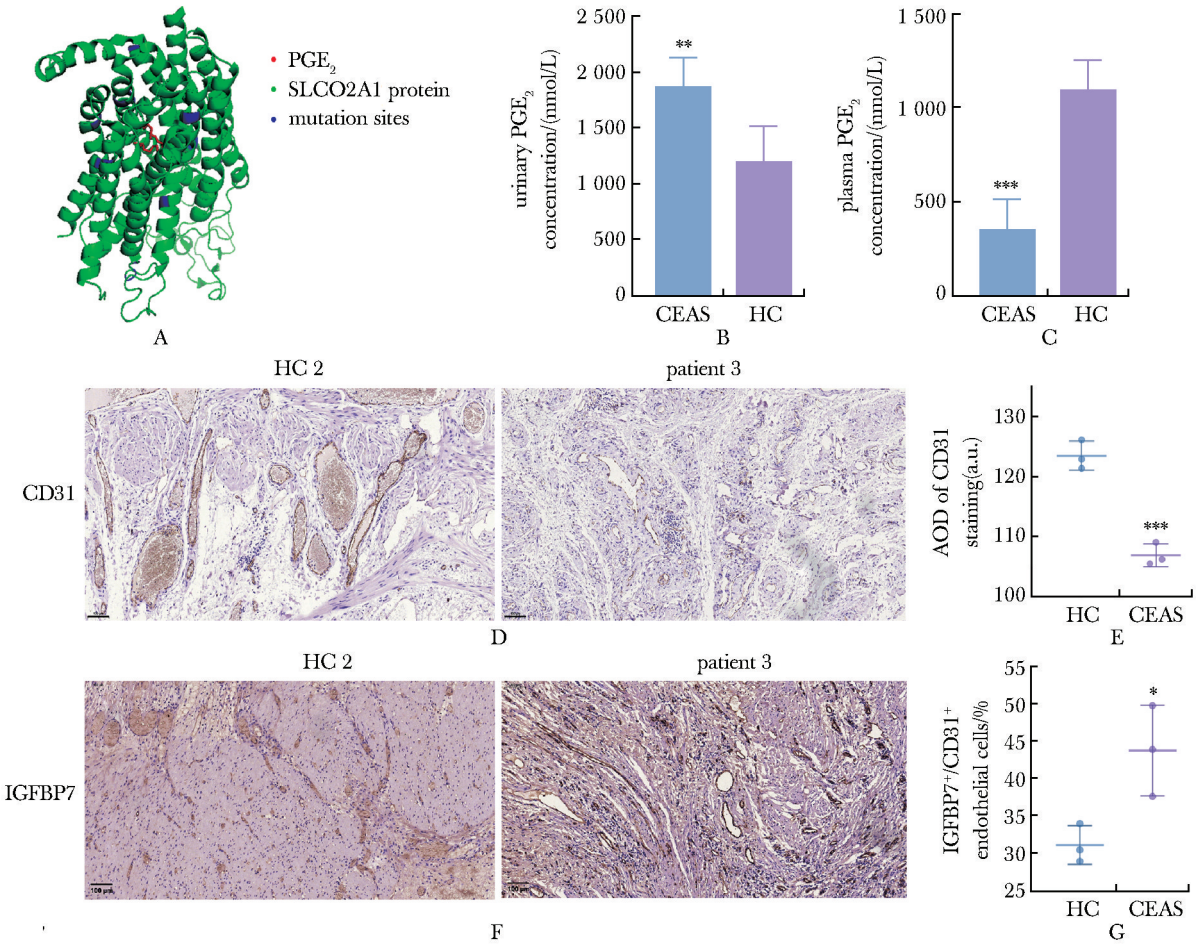
利用公共数据库对 *SLCO2A1* 行组织表达谱分析,结果显示,*SLCO2A1* 在内皮细胞显著高表达(图 2A)。选择 HUVECs 建立 *SLCO2A1* 敲减模型。RT-qPCR 与 Western blot 结果显示,*SLCO2A1* mRNA 与蛋白质水平被显著敲减(图 2B~C)。采用荧光标记 PGE₂ 行摄取实验,结果显示,与 NC 组相比,*SLCO2A1* 敲减后 HUVECs 对 PGE₂ 的摄取明显降低(图 2D~E)。

综上所述,*SLCO2A1* 敲减可显著抑制血管内皮细胞对 PGE₂ 的摄取能力。

2.3 PGE₂ 异常积累抑制内皮细胞 *SLCO2A1* 缺失时的血管形成能力

HUVECs 行 *SLCO2A1* 敲减后评估其成管能力。结果显示,与 NC 组相比,*SLCO2A1* KD 组血管样分支结构明显减少,管腔连接疏松及总管长显著下降(图 3A~B)。转录组测序分析显示,*SLCO2A1* 敲减后与内皮功能调控、炎症反应及细胞信号转导相关基因发生明显改变(图 3C)。功能富集分析发现,差异基因富集于细胞通讯、抗原提呈以及 JAK-STAT、钙离子信号、细胞凋亡等通路(图 3D),提示 *SLCO2A1* 缺失可诱导炎症反应及应激相关信号异常激活,影响内皮细胞稳态。

HUVECs 行 *SLCO2A1* 敲减并给予外源性 PGE₂ 处理。结果显示,PGE₂ 处理的 *SLCO2A1* 敲减组 HUVECs 血管形成能力仍显著低于对照组,表现为分支结构减少及管网完整性缺失(图 3E)。转录组测序显示,PGE₂ 处理后 *SLCO2A1* KD 组呈现明显转录组谱改变(图 3G)。通路富集分析发现,差异基因主要富集于细胞通讯、细胞黏附以及 JAK-STAT、Toll 样受体信号等炎症反应及免疫调控相关



A. molecular docking model of PGE₂ with the SLCO2A1 protein, with previously reported pathogenic mutation sites indicated; B. comparison of urinary PGE₂ concentrations between patients with CEAS and healthy control (HC). Urinary PGE₂ levels were significantly increased in the CEAS group; C. comparison of blood PGE₂ concentrations between patients with CEAS and HC; Blood PGE₂ levels were significantly decreased in the CEAS group; D,F. representative images and AOD-based quantitative analysis of CD31 immunohistochemical staining in intestinal tissues from patients with CEAS and HC; Compared with HC, patients with CEAS showed reduced CD31 staining intensity in intestinal tissues; E,G. representative images and quantitative analysis of IGFBP7/CD31-positive endothelial cells in intestinal tissues from patients with CEAS and HC; The proportion of IGFBP7-positive CD31 endothelial cells was increased in the CEAS group compared with the HC group; **P*<0.05, ***P*<0.01, ****P*<0.001 compared with HC.

图1 CEAS患者中PGE₂代谢异常及血管内皮相关改变

Fig 1 Abnormal PGE₂ metabolism and vascular endothelial alterations in patients with CEAS
($\bar{x}\pm s$, HC, *n*=2; CEAS, *n*=9)

通路(图 3F)。上述结果提示,PGE₂ 异常积累在 *SLCO2A1*功能缺失的内皮细胞中可诱导炎症相关信号放大并抑制其血管形成能力。

如四象限图(图 3I)显示,PGE₂ 刺激后,*SLCO2A1* KD 与 NC 的基因表达响应存在明显差异。FOS、DUSP2 等基因在两组中均上调,提示 PGE₂ 可共同诱导炎症性反应和应激相关转录反应。与此同

时,*NPHP3-AS1*、*SPCS2P4*、*BCL2A1* 等基因在 NC 组中上调而在 *SLCO2A1* KD 组中下调,其中 *SLCO2A1* 与细胞存活及抗凋亡过程相关,内皮细胞稳定性可能降低。*FREMI* 等细胞外基质相关基因在敲减组中相对上调,说明 *SLCO2A1* 敲减改变了内皮细胞对 PGE₂ 的转录反应模式,涉及炎症反应激活、细胞存活、细胞外基质重塑及血管生成调控等过程,可能

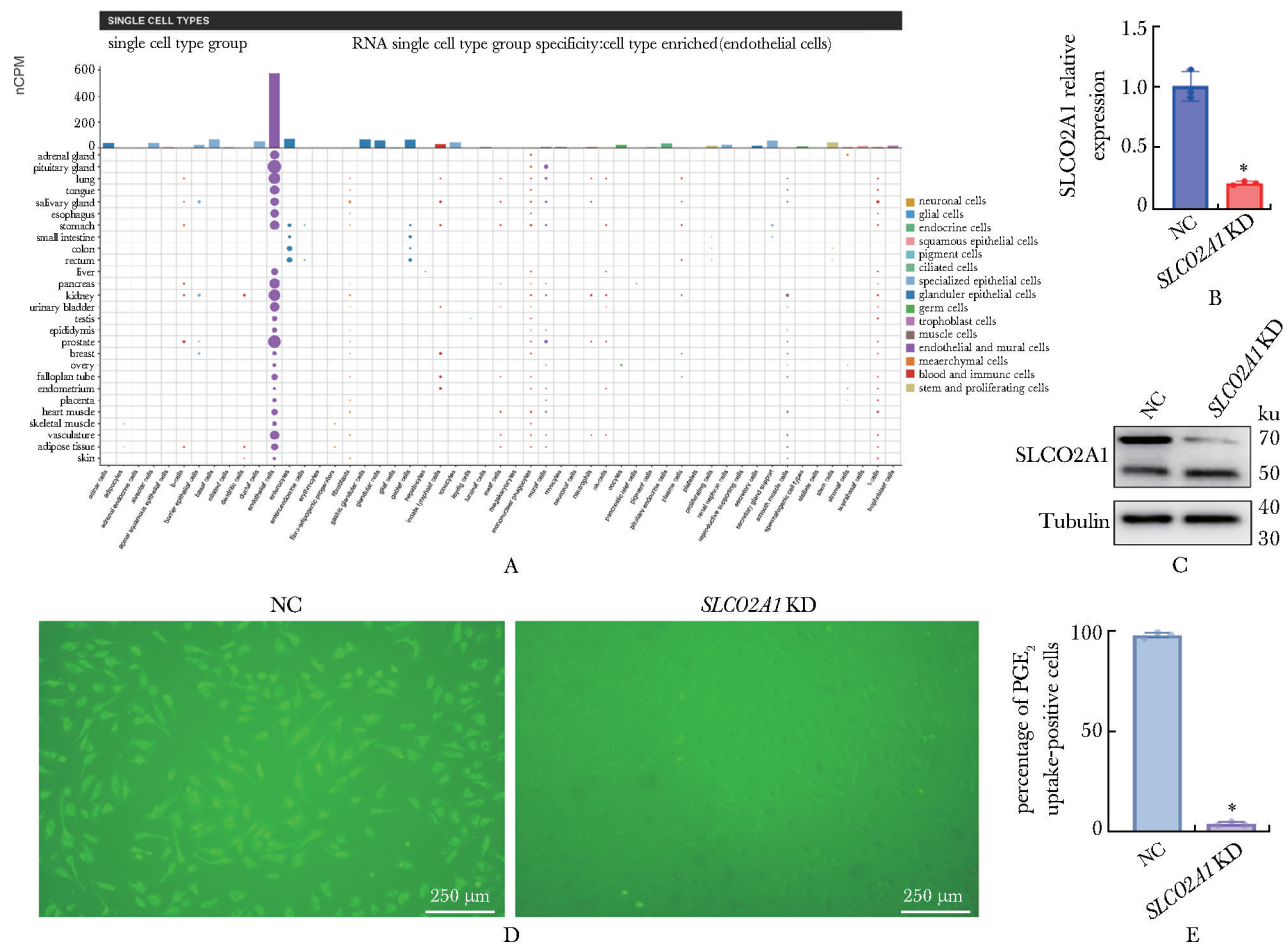


图2 SLCO2A1 在内皮细胞中富集表达及其敲低效率验证

Fig 2 Enriched expression of *SLCO2A1* in endothelial cells and validation of *SLCO2A1* knockdown efficiency ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

与敲减后成管能力下降有关。

2.4 吲哚美辛抑制 PGE₂ 诱导的 HUVECs 成管

HUVECs 给予 PGE₂、吲哚美辛 (indomethacin) 联合处理,结果显示,吲哚美辛抑制 HUVECs 血管形成能力(图 4A)。转录组测序显示,NC_PGE₂ 与 NC_PGE₂+indomethacin 组基因表达呈现显著差异(图 4B)。KEGG 富集分析发现,差异基因主要涉及 Hedgehog、pathway、Wnt、IL-17、Cytosolic DNA-sensing 等与血管生成和炎症反应调控相关的通路(图 4C),提示抑制 PGE₂ 合成显著改变内皮细胞的转录状态。

HUVECs 行 *SLCO2A1* 敲减后给予 PGE₂、吲哚美辛联合处理,结果显示,血管形成能力未出现明显变化(图 4D)。转录组测序显示,*SLCO2A1*_KD_PGE₂ 与 *SLCO2A1*_KD_PGE₂+indomethacin 组之间差异基因数量显著减少(图 4E)。KEGG 富集仅涉及少量代谢相关通路变化,包括 nitrogen、glycine/serine/threonine、alanine/aspartate/glutamate 等代谢调控通路以及 p53 通路(图 4F),提示在 *SLCO2A1* 缺失背景下,PGE₂ 相关信号调控明显减弱。

进一步行差异基因与通路联合分析得出, JAK/

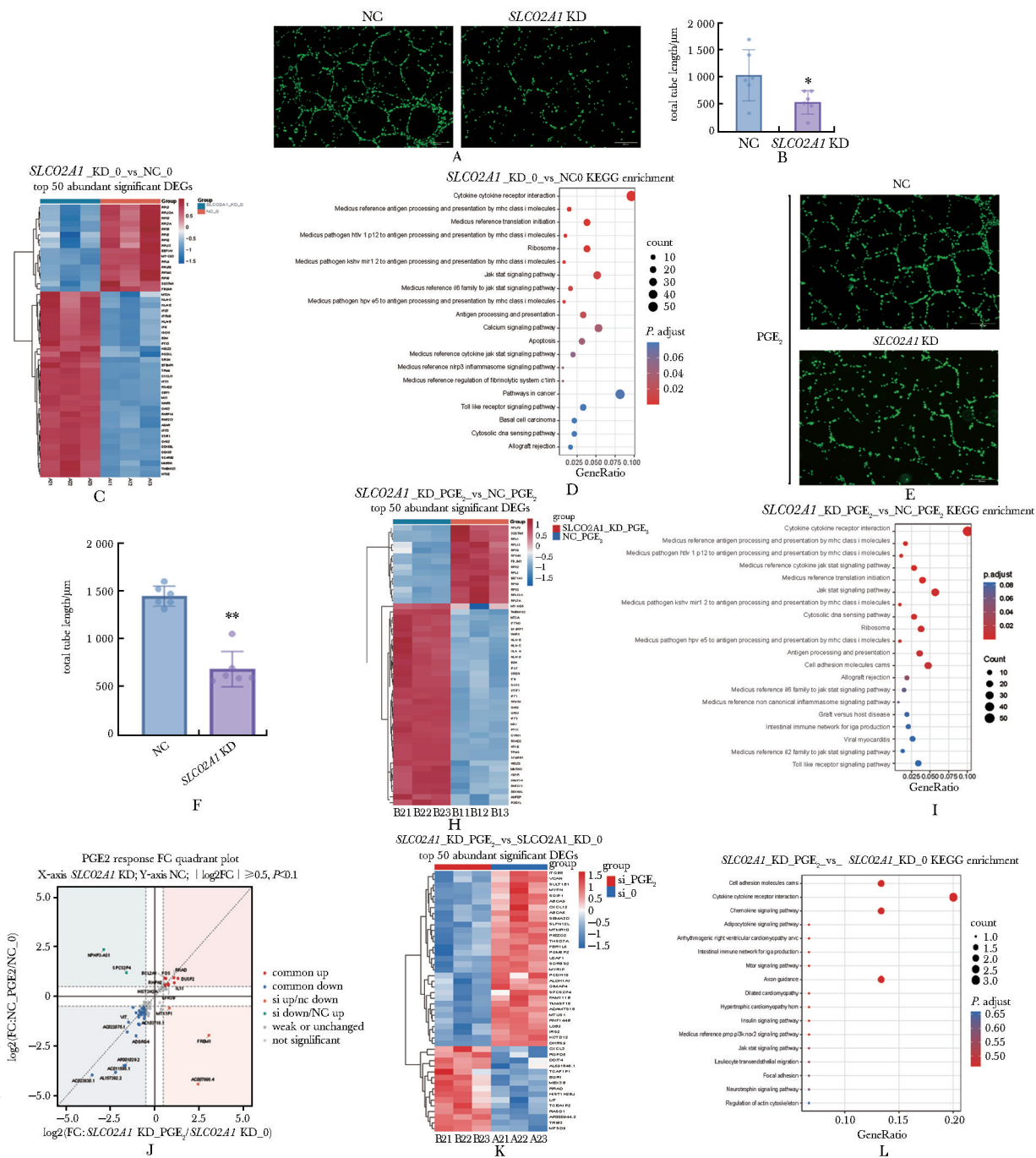
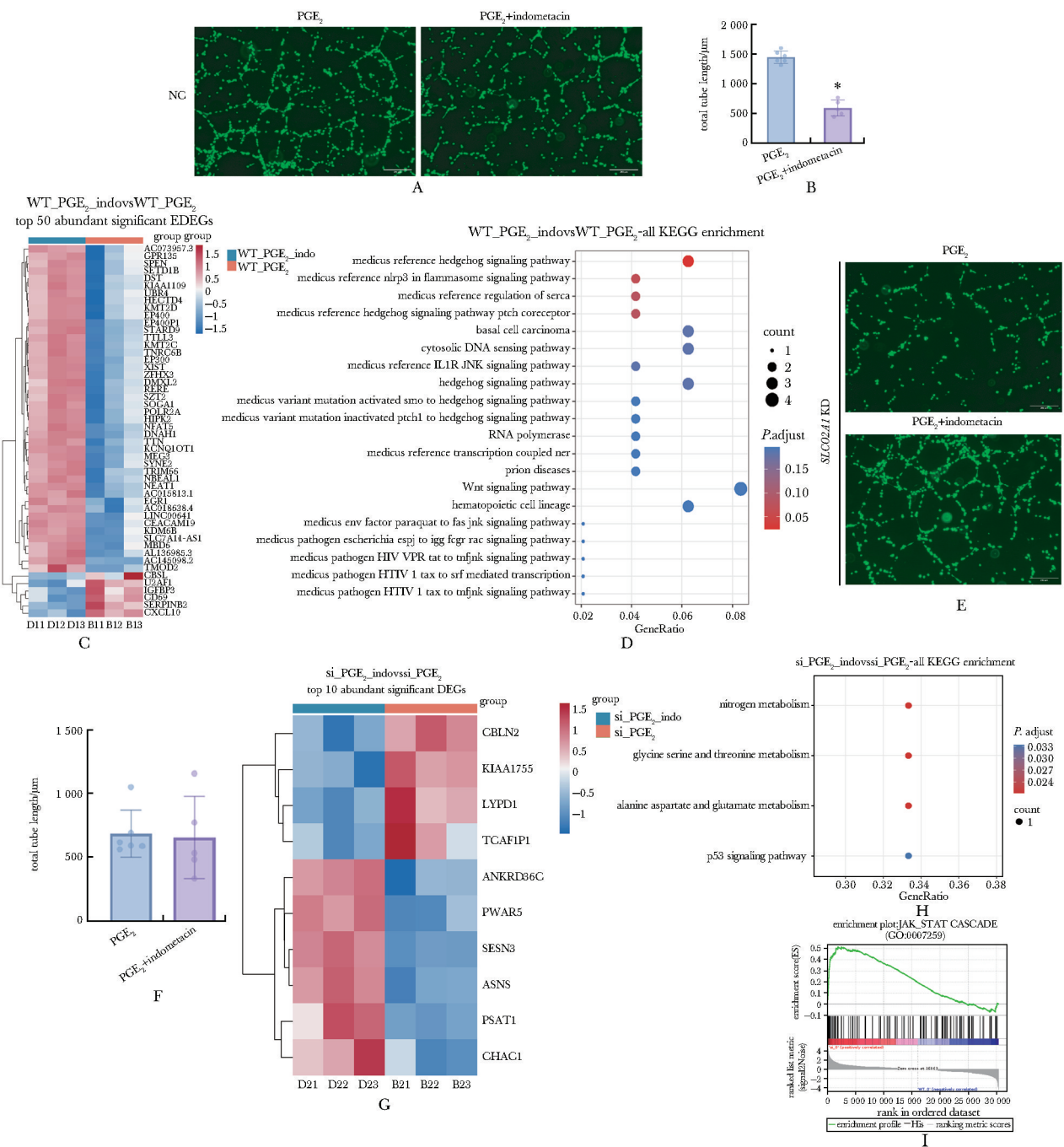


图3 *SLCO2A1* 敲低重塑内皮细胞对 PGE₂ 刺激的转录应答并抑制管腔形成

Fig 3 *SLCO2A1* knockdown reshaped the transcriptional response of endothelial cells to PGE₂ stimulation and suppressed tube formation($\bar{x} \pm s, n = 3$)



A,B. representative images and quantitative analysis of total tube length in NC (control) endothelial cells treated with PGE_2 alone or PGE_2 combined with indomethacin; Compared with PGE_2 treatment alone, combined indomethacin treatment significantly reduced tube formation capacity; C, D. heatmap analysis of differentially expressed genes and KEGG pathway enrichment analysis between PGE_2 plus indomethacin treatment and PGE_2 treatment alone in the NC group; E, F. representative images and quantitative analysis of total tube length in *SLC02A1* KD endothelial cells treated with PGE_2 alone or PGE_2 combined with indomethacin. After combined indomethacin treatment, total tube length showed no significant difference compared with PGE_2 treatment alone; G, H. heatmap analysis of differentially expressed genes and KEGG pathway enrichment analysis between PGE_2 plus indomethacin treatment and PGE_2 treatment alone in the *SLC02A1* KD group; I. GSEA analysis of PGE_2 plus indomethacin treatment versus PGE_2 treatment alone in the *SLC02A1* KD group, showing enrichment changes in gene sets related to the JAK-STAT cascade; * $P < 0.0001$ compared with PGE_2 .

图4 *SLC02A1* 敲低削弱内皮细胞对 PGE_2 /吲哚美辛处理的应答特征

Fig 4 *SLC02A1* knockdown attenuated endothelial cell responses to PGE_2 /indomethacin treatment ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

STAT 信号通路 *SLCO2A1* KD 条件下持续活化(图 4G),提示 *SLCO2A1* 缺失导致的 PGE₂ 转运异常可能通过激活 JAK/STAT 炎症反应信号,促进内皮功能异常及 CEAS 相关病理改变,可能为之前报导的一例 JAK 抑制剂治疗 CEAS 的案例提供理论依据^[8]。

3 讨论

PGE₂ 通常被认为通过旁分泌方式发挥作用,传统观点默认细胞外与细胞内 PGE₂ 处于动态平衡^[9-10]。本研究通过敲减 *SLCO2A1*,将胞内与胞外 PGE₂ 信号分隔,得以区分二者的不同作用。结果显示,敲低 *SLCO2A1* 后内皮细胞增殖增强,但血管形成能力降低,与既往认为 PGE₂ 促进血管生成的结论存在差异^[11-13]。据此提出假说:胞内与胞外 PGE₂ 可能介导不同甚至相反的生物学效应。

机制研究发现,胞外 PGE₂ 主要通过结合 EP 受体(如 EP2/EP4),激活 cAMP/PKA/CREB 等促增殖信号^[3];而胞内 PGE₂ 被代谢酶降解后,其代谢物 15-keto-PGE₂ 可作为 PPAR γ 配体^[14],PPAR γ

信号在血管生成中的作用具有情境依赖性,可抑制或诱导修复性血管生成^[15]。因此,当 *SLCO2A1* 被敲低时,胞外 PGE₂ 积聚增强其受体 EP 受体(E-prostanoid receptor)介导的促增殖信号,而胞内 PGE₂ 不足导致血管成熟障碍,最终表现为增殖增加但成管能力下降。后续拟利用生物素标记 PGE₂ 进行蛋白质互作实验,进一步探究其机制。

该假说有助于重新理解 NSAIDs 的肠道副作用。传统观点认为 NSAIDs 通过抑制 COX 减少 PGE₂ 合成,从而削弱保护性信号。但本研究提示,NSAIDs 抑或可抑制 *SLCO2A1* 介导的 PGE₂ 摄取,导致胞内 PGE₂ 不足,类似 *SLCO2A1* 功能受损效应。因此,未来可探索 PGE₂ 胞内信号激活的替代分子,恢复胞内外信号平衡,或可缓解 CEAS 临床症状。

综上,本研究提示 PGE₂ 在内皮细胞中的作用存在胞外与胞内信号的功能分化。*SLCO2A1* 不仅是转运体,也是决定 PGE₂ 信号方向性的关键调控节点,为从“受体-转运-代谢”整体网络角度理解 PGE₂ 复杂作用提供了新思路。

参考文献:

- [1] Pang Q, Qi X, Chi Y, *et al.* Targeting metabolomics in primary hypertrophic osteoarthropathy: uncovering novel insights into disease pathogenesis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2025, 110: e2591-e2604. doi: 10.1210/clinem/dgae737.
- [2] Xie ZX, Li Y, Yang AM, *et al.* Pathogenesis of chronic enteropathy associated with the *SLCO2A1* gene: Hypotheses and conundrums [J]. *World J Gastroenterol*, 2024, 30: 2505-2511. doi: 10.3748/wjg.v30.i19.2505.
- [3] Santiso A, Heinemann A, Kargl J. Prostaglandin E2 in the tumor microenvironment, a convoluted affair mediated by EP receptors 2 and 4 [J]. *Pharmacol Rev*, 2024, 76: 388-413. doi: 10.1124/pharmrev.123.000901.
- [4] Morotti M, Grimm AJ, Hope HC, *et al.* PGE₂ inhibits TIL expansion by disrupting IL-2 signalling and mitochondrial function [J]. *Nature*, 2024, 629: 426-434. doi: 10.1038/s41586-024-07352-w.
- [5] Punyawatthanakool S, Matsuura R, Wongchang T, *et al.* Prostaglandin E2-EP2/EP4 signaling induces immunosuppression in human cancer by impairing bioenergetics and ribosome biogenesis in immune cells [J]. *Nat Commun*, 2024, 15: 9464. doi: 10.1038/s41467-024-53706-3.
- [6] Li J, Jia S, Guo J, *et al.* Two cases of primary hypertrophic osteoarthropathy caused by HPGD variants: a case report and literature review [J]. *BMC Pediatr*, 2025, 25: 202. doi: 10.1186/s12887-025-05590-z.
- [7] Matsuno Y, Umeno J, Esaki M, *et al.* Measurement of prostaglandin metabolites is useful in diagnosis of small bowel ulcerations [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25: 1753-1763. doi: 10.3748/wjg.v25.i14.1753.
- [8] Ricard L, Charbit-Henrion F, Courties A, *et al.* Dramatic ruxolitinib efficacy in chronic enteropathy associated with *SLCO2A1* gene(CEAS) [J]. *J Dig Dis*, 2024, 25: 537-539. doi: 10.1111/1751-2980.13309.
- [9] Nakanishi T, Nakamura Y, Umeno J. Recent advances in

- studies of SLC02A1 as a key regulator of the delivery of prostaglandins to their sites of action [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 223: 107803. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.107803.
- [10] Nomura T, Lu R, Pucci ML, *et al.* The two-step model of prostaglandin signal termination; *in vitro* reconstitution with the prostaglandin transporter and prostaglandin 15 dehydrogenase [J]. *Mol Pharmacol*, 2004, 65: 973-978. doi: 10.1124/mol.65.4.973.
- [11] Zhang Y, Daaka Y. PGE₂ promotes angiogenesis through EP4 and PKA Cγ pathway [J]. *Blood*, 2011, 118: 5355-5364. doi: 10.1182/blood-2011-04-350587.
- [12] Rao R, Redha R, Macias-Perez I, *et al.* Prostaglandin E2-EP4 receptor promotes endothelial cell migration via ERK activation and angiogenesis *in vivo* [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282: 16959-16968. doi: 10.1074/jbc.M701214200.
- [13] Zhu Z, Fu C, Li X, *et al.* Prostaglandin E2 promotes endothelial differentiation from bone marrow-derived cells through AMPK activation [J]. *PLoS One*, 2011, 6: e23554. doi: 10.1371/journal.pone.0023554.
- [14] Evans RJ, Pline K, Loynes CA, *et al.* 15-keto-prostaglandin E2 activates host peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-γ) to promote *Cryptococcus neoformans* growth during infection [J]. *PLoS Pathog*, 2019, 15: e1007597. doi: 10.1371/journal.ppat.1007597.
- [15] Gensch C, Clever YP, Werner C, *et al.* The PPAR-γ agonist pioglitazone increases neoangiogenesis and prevents apoptosis of endothelial progenitor cells [J]. *Atherosclerosis*, 2007, 192: 67-74. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.06.026.

本刊稿件格式要求(2)

2.1 摘要:一般以第三人称撰写,采用“结构式摘要”,包括目的(Objective)、方法(Methods)、结果(Results)和结论(Conclusion)4部分。摘要应具有独立性和自明性,宜300~400字。英文缩写摘要中首次出现时用“中文全称(英文缩写)”格式。关键词5个以内。在关键词下行标注中图分类号(按中国图书馆分类法第四版查阅)。中、英文摘要及关键词应一致。

2.2 引言:应引用近期参考文献,概述该领域的国内外研究现状及存在的主要问题,明确提出本研究的立题依据、目的及意义,一般400字以内。英文缩写摘要中首次出现时用“中文全称(英文全称,英文缩写)”格式。

2.3 方法:新方法或有特殊程序者应写明白。常用方法或可引用参考文献者不必详述,写明“见参考文献[文献序号]”即可。

2.4 结果:只列实验结果,不重复方法,不对结果进行分析、评述。图、表均须有中、英文题目,题目应具有自明性,图表的标目需写完整,图表内的内容及注释只用英文(注:短篇综述和医学教育栏目的图表内容及注释只用中文)。表格使用“三线表”;计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,注明例数(n);图的标值线分别在横坐标的上侧及纵坐标的右侧;镜下图片应清晰易辨,标明放大倍数。

2.5 讨论:应紧扣实验结果进行讨论,不重复具体方法和结果,一般在800字以内。