

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20256437

· 综述 ·

G 蛋白偶联受体在 T 淋巴细胞免疫调节作用中的研究进展

常春艳¹, 王艺霖², 逢宇², 高孟秋¹

(1. 首都医科大学附属北京胸科医院结核二区, 北京 101149; 2. 北京市结核病胸部肿瘤研究所细菌免疫学实验室, 北京 101149)

[摘要] G 蛋白偶联受体(GPCRs)是一类跨膜受体超家族,参与多种信号转导通路,在细胞迁移、代谢等生理过程中发挥重要功能。T 淋巴细胞是重要的免疫细胞,参与炎症反应过程并在细胞免疫中发挥重要作用。目前已发现多种 GPCRs 在 T 淋巴细胞中表达并参与 T 淋巴细胞免疫调节过程,本文将对 GPCRs 在 T 淋巴细胞免疫调节中的作用进行综述。

[关键词] G 蛋白偶联受体; T 淋巴细胞; 免疫; 结核

[中图分类号] R181.3⁺2

Research progress on the role of G-protein-coupled receptors in T lymphocyte immunomodulation

CHANG Chunyan¹, WANG Yilin², PANG Yu², GAO Mengqiu¹ (1. Department of Tuberculosis, Beijing Chest Hospital, Capital Medical University, Beijing 101149, China; 2. Department of Bacteriology and Immunology, Beijing Tuberculosis and Thoracic Tumor Research Institute, Beijing 101149, China)

[Abstract] G-protein-coupled receptors (GPCRs) are a type of superfamily of transmembrane receptors, involved in multiple signaling pathways, and playing an important role in physiological processes such as cell migration and metabolism. T lymphocytes are important immune cells that participate in the inflammatory process and play an important role cellular immunity. To date, multiple GPCRs have been found to be expressed in T lymphocytes and participate in T cell immunomodulatory processes. This paper reviews the role of GPCRs in T lymphocyte immunomodulation.

[Key words] G-protein-coupled receptors; T lymphocytes; immunity; tuberculosis

G 蛋白偶联受体(G-protein-coupled receptors, GPCRs)是一类膜蛋白受体的总称,是人体内最大的膜受体蛋白家族。GPCRs 可结合多种细胞外信号,通过激活 G 蛋白将细胞外信号传递到细胞内部,在调节机体生理功能中起到重要作用,并在其发挥作用的过程中受到多种分子的调控^[1-4]。GPCRs 是药物研发的重要靶点之一,尤其是对心血管、神经、免疫等相关疾病的药物研发。目前靶向 GPCRs 的药物约 500 个,占美国食品药品监督管理局(U. S. Food and Drug Administration, FDA)已批准药物

的 34%, 占全球市场的 27%^[5-9]。

T 淋巴细胞(简称 T 细胞)在细胞免疫中起重要作用,T 细胞功能紊乱可引起多种疾病,如感染、过敏等。目前在 T 细胞表面已经发现了多种 GPCRs,其中许多都参与了 T 细胞活化、迁移和细胞周期调控并发挥关键作用。

T 细胞来源于骨髓的淋巴干细胞,在胸腺中分化、发育成熟,通过淋巴和血液循环分布于全身的免疫器官和组织。受到刺激后,细胞外信号分子通过多种信号通路介导效应 T 细胞活化,活化后的

[收稿日期] 2024-09-30

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2022YFC2302903)

[作者简介] 常春艳(1997-),女(汉族),山东省菏泽市人,博士研究生在读,主要从事结核病方面的研究。

[通信作者] 高孟秋 E-mail: gaomqwdm@aliyun.com

CD4⁺ T 细胞分化为不同的效应 T 细胞亚群,产生多种细胞因子。研究^[10-11]发现,CD4⁺ T 细胞亚群 Th1 和 Th2 可释放白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、TNF- β 、干扰素 γ 等多种炎症因子促进 T 细胞介导的炎症反应。活化后的 CD8⁺ T 细胞通过穿孔蛋白和 Fas 配体(Fas ligand, FasL)杀伤靶细胞。研究^[12]发现,GPCRs 及其信号通路在 T 细胞免疫过程中起着重要作用,如参与 T 细胞的激活,维持细胞稳态,参与细胞代谢。

1 GPCRs 信号

GPCRs 包含 7 个跨膜蛋白受体超家族,可与离子、神经递质和趋化因子等多种细胞外配体进行结合,并通过与三磷酸鸟苷(guanosine triphosphate, GTP)相互作用进一步激活细胞膜上的 G 蛋白。G 蛋白由 α 、 β 和 γ 三个亚基组成,根据 α 亚基的不同,G 蛋白进一步分为四个不同的亚家族:Gs, Gi/o, Gq/11 和 G12/13。在静息状态下, α 亚基及 β 、 γ 亚基与二磷酸鸟苷(guanosine diphosphate, GDP)结合。当 GPCRs 被激活后,GTP 结合 G 蛋白的 α 亚基,引起 α 亚基与 β 、 γ 亚基分离,与下游信号分子相互作用,调节细胞功能^[13]。GPCRs 与 Gs 结合后激活腺苷酸环化酶,升高细胞内环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)水平。GPCRs 与 Gi 结合可抑制腺苷酸环化酶活性,细胞内 cAMP 水平降低。GPCRs 与 Gs 结合后可激活磷脂酶 C,磷脂酶 C 可以将磷脂酰肌醇二磷酸[phosphatidylinositol(4,5) bisphosphate, PIP₂]转化为二酰基甘油酯(diacylglycerol, DAG),进而激活蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC),介导钙离子释放。同时,GPCRs 信号还可以受到 G 蛋白信号传导调节蛋白(regulators of G protein signaling, RGS proteins)、GPCRs 激酶(G protein-coupled receptor kinases, GRKs)和 β -阻滞蛋白(β -arrestin)等调节^[14]。在 T 细胞表面已经发现了多种 GPCRs,下面将列出一些与 T 细胞功能与调节相关的典型 GPCRs。

2 GPCRs 可调节 T 细胞迁移

2.1 C-C 趋化因子受体(chemokine receptor, CCR)5 CCR5 是 GPCRs 家族中的一种细胞膜蛋

白,可在 T 细胞、巨噬细胞及小胶质细胞表面表达,结合 CCL3、CCL4 及 CCL5,是 T 细胞活化和动员的重要调节剂,可参与 T 细胞向感染部位的迁移^[15-17]。Hoft 等^[16]研究表明,CCR5 与配体结合后可促进 Th1 细胞迁移至小鼠的结核分枝杆菌感染的部位。Harlin 等^[18]发现,小鼠黑色素瘤部位 CD8⁺ T 细胞 CCR5 表达水平升高;当缺乏 CCR5 配体时,黑色素瘤小鼠体内 T 细胞在肿瘤部位浸润减少。Tan 等^[19]发现调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)可迁移到肿瘤微环境,这一过程是由 CCL5-CCR5 轴介导,当 CCR5 抑制剂存在时,Treg 细胞的迁移减少。Tavares 等^[20]研究表明小鼠感染甲型流感病毒后,体内释放炎症因子,信号分子通过 CCR5 通路诱导 T 细胞募集到感染部位,进而形成支气管相关淋巴组织(inducible bronchus-associated lymphoid tissue, iBALT),减少体内病毒量并改善肺功能;而 CCR5 敲除小鼠体内的 T 细胞募集数量较少,肺损伤及肺功能障碍程度较重,导致感染流感病毒后的病死率较高。CCR5 还参与呼吸道病毒感染期间记忆性 CD8⁺ T 细胞向肺气道的迁移^[21]。此外,CCR5 可与 CXCR4 相互作用,调节 T 细胞的活化^[22]。

2.2 GPR56 GPR56 是一种黏附型 GPCRs(adhesion G protein-coupled receptors, aGPCRs),细胞外 N 端结构域包含较多的丝氨酸和苏氨酸残基以及 GPCRs 蛋白水解位点(GPCRs proteolysis site, GPS)结构域,这些结构在介导细胞功能时起到重要作用。Peng 等^[23]研究发现,在巨细胞病毒感染期间,体内效应 CD8⁺ T 细胞稳定表达 GPR56,并且 GPR56 与细胞毒性 T 细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)的迁移有关,与对照组相比,GPR56 表达上调可抑制 T 细胞迁移。此外,Liu 等^[24]研究表明,GPR56 信号通路与 CTL 发挥毒性功能有关,GPR56 可成为鉴别 T 细胞的标志物。

2.3 趋化因子受体(CXCR)3 CXCR3 是 GPCRs 家族中的一员,可在 Th1 细胞及 CTL 细胞表面表达,与趋化因子配体(CXCL)9、CXCL10 和 CXCL11 等结合。CXCR3 与配体结合后可引起多种细胞反应,在调节 T 细胞迁移过程中发挥重要作用^[25-26]。Li 等^[27]发现,与野生型小鼠相比,CXCR3^{-/-}小鼠在肝移植切口处 Tregs 细胞的动员和募集较少,而 CXCL10/CXCR3 信号通路激活可促进肝移植切口处 Tregs 的动员。Kuo 等^[28]发现 CXCR3 信号通路介导的 T 细胞募集可导致皮肤移植排斥,CXCR3

与配体结合后促进 T 细胞的浸润,使供体发生皮肤移植排斥反应。CXCR3 除了参与 T 细胞募集与迁移外,还参与 T 细胞的分化。Karin 等^[29]发现,CXCL10 与 CXCR3 结合后,可介导 STAT1、STAT4 和 STAT5 等磷酸化,STAT1 与 STAT6 磷酸化后可引起 T 细胞分化为 Th1 细胞。CXCL11 与 CXCR3 结合后,通过 mTOR 通路参与 CD4⁺ T 细胞分化,形成分泌 IL-10 的 Tr1。此外,有研究^[30]发现 CXCR3 缺陷的 CD8⁺ T 终末分化水平较低。

2.4 CCR4 CCR4 是 GPCRs 家族的一员,CCR4 的配体包括 CCL17 和 CCL22^[31-32],CCR4 在 T 细胞的迁移中起着重要作用。一项小鼠相关研究^[12]发现,树突状细胞活化后可激活 T 细胞,促进 T 细胞表达 CCR4,与对照组相比,被激活的 CCR4 缺陷 T 细胞迁移至肺部的数量明显减少,树突状细胞可通过诱导 T 细胞表面 CCR4 表达,进而促进 T 细胞迁移至肺。调控 Th17 细胞的 CCR4/TARC 信号轴可介导 T 细胞向肺内的迁移^[33]。因此,利用 CCR4 抗体阻断趋化因子与 CCR4 的结合,抑制 Th2 细胞向炎症部位迁移,是控制变态反应的新靶点。CCR4 在肿瘤患者体内 T 细胞表面高表达^[34],CCR4 的高表达与肿瘤性疾病的高风险进展相关^[35],并且 CCR4⁺ T 细胞的数量在皮肤 T 细胞淋巴瘤的病情后期扩散时明显增加^[36]。CCR4 还与多种过敏性炎症疾病有关,如哮喘、特应性皮炎和变应性鼻炎^[37],Honjo 等^[38]研究表明,在过敏性肺炎的小鼠模型中,CCR4 为抗原特异性 Th2 细胞进入肺和气道所必需,机体处于炎症感染时,CCR4⁺ CD4⁺ T 细胞的聚集可被 CCR4 抗体 K327 明显抑制,且其抑制作用与剂量呈正相关,因此,CCR4 可作为临床治疗 AR 的新靶点^[39]。

2.5 CCR7 CCR7 属于 GPCRs 家族,可在 T 细胞表面表达,介导 T 细胞迁移^[40]。配体 CCL19、CCL21 与 CCR7 结合后可介导细胞外信号传导^[41-43]。在小鼠试验中,CCR7 是 CD4⁺ T 细胞迁移至淋巴组织的重要受体^[44],敲除 CCR7 后的 T 细胞不能迁移至淋巴结^[45]。此外,在适应性免疫中,次级淋巴组织(secondary lymphoid tissues, SLTs)内 CCR7 介导的 T 细胞迁移发挥重要作用^[46]。含有 SH2 结构的 5' 肌醇磷酸酶 - 1 (SH2-containing inositol phosphatase-1, SHIP-1) 表达上调可促进 CD4⁺ T 细胞

表面 CCR7 表达,进而促进 CCR7 介导的 T 细胞向局部淋巴结的转移,拮抗细胞 SHIP-1 表达可抑制此迁移过程^[47],表明 CCR7 在 T 细胞迁移过程中发挥重要作用。CCR7 在免疫系统疾病中也发挥重要作用。原发性干燥综合征(primary Sjogren's syndrome, pSS)患者体内 T 细胞表达 CCR7 明显上调,加入 CCR7 抗体后,pSS 患者的 CD4⁺ T 细胞迁移能力明显下降,表明 CCR7 是 T 细胞迁移的重要因素。T 细胞表面的 CCL21/CCR7 被活化后可激活细胞内 JNK 和 p38MAPK 通路,阻断两条通路后,pSS 患者体内 CD4⁺ T 细胞的迁移明显减少,提示 JNK 和 p38MAPK 通路在 pSS 患者体内 CD4⁺ T 细胞的迁移过程中发挥重要作用,是治疗 pSS 的新靶点。免疫组化结果显示,在皮炎肌炎(dermatomyositis, DM)患者的炎症浸润部位,CCR7 表达明显升高^[48]。此外,在 DM 患者的肌肉组织匀浆中,CCR7 的表达显著上调,表明 CCR7 可能参与了 DM 患者炎性 T 细胞的募集^[49]。

3 GPCRs 可调节 T 细胞分化

3.1 嘌呤受体 P2Y6(purinergic receptor P2Y, G protein-coupled, 6)受体 P2Y6 受体属于 GPCRs 中的 P2 受体家族,可被细胞外核苷酸激活,在调节 T 细胞对炎症的反应中起着重要作用,P2Y6 受体参与包括气道炎症反应在内的多种炎症反应^[50]。研究^[51-52]表明,在细菌和病毒诱导的机体免疫反应中,P2Y6 受体发挥重要作用。此外,P2Y6 受体在 T 细胞活化中发挥作用,P2Y6 表达可抑制效应 T 细胞的活化^[53-55]。

3.2 G2A G2A 是 GPCRs 家族的一员,可在淋巴细胞和巨噬细胞表面表达。G2A 的配体包括溶血磷脂酰胆碱(lyso-phosphatidylcholine, LPC)。LPC 是一种促炎脂质,可激活 G2A,诱导 T 细胞募集到炎症部位^[56-57],此外,有研究^[56-60]发现,LPC 通过 G2A 可激活 ERK1/2、JNK、MAPK 等下游信号分子,进而通过升高 TGF- β 1 表达水平促进 Tregs 功能,其中 JNK 是 LPC 诱导 nTregs 中 TGF- β 1 表达的主要因素。G2A 与 LPC 结合后能够调节 T 细胞迁移,还参与自身抗原特异性 T 细胞的迁移,介导慢性自身免疫性疾病的发展;另一方面,G2A 可

负责调节 T 细胞对抗原的特异性反应,通过减少自身抗原特异性 T 细胞的产生来减弱免疫反应。G2A 在 T 细胞自身免疫性疾病中的作用还需要进一步研究。

3.3 EP EP 是位于细胞膜的 GPCRs 家族成员之一,可与前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 结合。EP 分为 EP1、EP2、EP3 和 EP4 四种不同亚型,参与不同的信号传导途径,调节免疫反应,发挥生理功能^[61]。EP1 与 Gq 结合后可被激活,升高 Treg 细胞内 PGE 蛋白及钙水平,激活 PKC,进而激活 NFAT/NFκB/MAPK 信号通路,诱导基因转录,发挥生理功能^[62]。EP 受体可调节 T 细胞介导的免疫反应。Li 等^[62]发现 PGE 结合 EP2 后可通过 cAMP 通路降低 Foxp3 mRNA 表达水平,进而抑制 T 细胞分化。Nataraj 等^[63]发现激活 EP1 可增强 Th1 介导的免疫反应。Boniface 等^[64]发现 PGE 结合 EP2、EP4 后可通过 cAMP 通路活化 Th17 细胞。Sreeramkumar 等^[65]发现 EP4 在 Th1 细胞活化过程中表达水平明显升高,抑制 CD4⁺ T 细胞表面的 EP 受体会减少炎症期间 CD4⁺ T 细胞向炎症部位迁移,减少 CD4⁺ T 细胞的增殖。

3.4 G 蛋白偶联受体激酶 (GRK)2 GRK2 属于 GPCRs 家族成员,在 T 细胞表面表达,并在介导内吞、细胞内运输、机体脱敏等过程中起重要作用^[66]。研究^[67]表明,GRK2 可通过磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)、AKT、丝裂原活化蛋白 (mitogen-activated protein, MEK) 等通路介导炎症、心血管和肿瘤等疾病的进展。此外,GRK2 在 T 细胞中的表达与哮喘发病有关,有研究^[68]发现 GRK2 可激活 T 细胞受体 (T cell receptor, TCR) 信号,促进 IL-2 和 IL-10 等细胞因子的产生。GRK2 在哮喘患者体内和暴露于屋尘螨 (HDM) 的小鼠的肺内表达增强。在 HDM 诱导的小鼠过敏性哮喘模型中发现,与对照组相比,敲除 T 细胞表面 GRK2 受体的小鼠体内 IL-4、IL-13 水平降低,支气管肺泡灌洗液 (BALF) 淋巴细胞计数和黏液分泌明显减少,肺部炎症加重,提示 GRK2 在哮喘相关 T 细胞活化中发挥重要作用^[69]。此外,GRK2 可通过介导 PI3K-AKT 通路调节 Tregs 分化及发挥功能^[70-71]。研究^[68]表明 GRK2 参与 TCR 激活

CXCR4,并介导 CXCR4 的磷酸化,进而促进 TCR-CXCR4 复合物形成。此外,TCR 介导的 Src 激酶激活可能导致 GRK2 磷酸化,从而影响 T 细胞活化。

4 GPCRs 可调节 T 细胞代谢

4.1 腺苷 A2A 受体 (A2AR) T 细胞表面可表达 A2AR。A2AR 结合腺苷分子,参与细胞信号传导,是炎症和免疫应答的重要受体^[72-73]。CD8⁺ T 细胞可通过 A2AR 信号传导通路抑制 T 细胞的效应功能,如抑制 T 细胞增殖、活化,并且抑制 T 细胞分泌促炎因子 (IFNγ、TNFα)。A2AR 可结合 Gs 蛋白,增加 cAMP 和蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 水平,通过细胞内 A2AR/PKA/mTORC1 信号通路抑制 T 细胞活化,引起 T 细胞代谢障碍。此外,A2AR 激动剂可减少 CD8⁺ T 细胞 IFN-γ 的产生^[74-77]。Mastelic-Gavillet 等^[78]发现,腺苷与 A2AR 结合后,可降低 CD8⁺ T 细胞的糖酵解代谢活性,损伤 CD8⁺ T 细胞活性,相反,当选择性抑制 A2AR 后,由腺苷引起的 CD8⁺ T 细胞损伤减少。

4.2 GPR30 GPR30 是 GPCRs 家族中的一员,分布于细胞膜及内质网,在多种组织和细胞中表达,调节机体骨骼发育、生殖等生理功能。GPR30 结合雌激素后可升高细胞内 Ca²⁺ 浓度,诱导细胞核合成磷脂酰肌醇 3,4,5-三磷酸 (phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate, PIP3),参与细胞的存活、增殖过程^[79-80]。Prossnitz 等^[81]发现,雌激素可通过结合 GPR30 调节 CD4⁺ T 细胞的免疫功能,GPR30 特异性激动剂 G-1 可增强 T 细胞的免疫抑制,促进细胞凋亡,抑制炎症因子的产生。Wang 等^[82]发现 GPR30 敲除小鼠可消除体内雌激素诱导的脾细胞 CD4⁺ FoxP3⁺ Treg 中程序性死亡受体 (programmed cell death protein, PD)-1 表达上调,在 Treg 细胞中雌激素通过 GPR30 和 PD-1 介导的机制增强 Treg 细胞的抑制活性。研究^[83]发现,长期雌激素治疗会导致胸腺萎缩及胸腺细胞功能丧失,Wang 等^[84]发现雌激素可通过 GPR30 介导胸腺萎缩,在 E2 诱导的胸腺萎缩模型中,GPR30 敲除小鼠的胸腺萎缩程度比对照组明显降低,GPR30 激动剂可诱导胸腺萎缩和胸腺细胞凋亡。

5 GPCRs 与感染

GPCRs 在调节 T 细胞功能中起到重要作用, 而 T 细胞作为免疫细胞的重要组成部分, 在机体感染病原体过程中发挥作用。Fisher 等^[85]发现, 恙虫病感染期间鼠脑组织的差异基因表达分析发现 T 细胞中 CXCR3 基因表达较对照组明显升高。GPCRs 在结核分枝杆菌感染过程中也发挥重要作用。Mamtani 等^[86]发现, CCR5 及其配体的促炎作用与活动性结核病发展密切相关。Shanmugasundaram 等^[87]发现结核分枝杆菌潜伏感染者气道内的大部分特异性 CD4⁺ T 细胞表达 CXCR3, 且患者肺部的 CXCR3⁺ CD4⁺ T 细胞数量与结核分枝杆菌浓度呈负相关。Park 等^[88]发现, 经结核分枝杆菌的 RpfE 蛋白刺激后的树突状细胞可产生 PGE2, 产生的 PGE2 主要通过 EP4 受体诱导 Th1 和 Th17 细胞分化, 进而发挥较强的抗结核分枝杆菌活性。GPCRs 也参与病毒感染后引起的免疫反应。Kuo 等^[25]发现, 当单纯疱疹病毒感染皮肤后, CD8⁺ T 细胞表面 CXCR3 表达上调, 且 CXCR3 的配体 CXCL9、CXCL10 水平高于对照组皮肤细胞, CXCR3 与配体结合后可促进 CD8⁺ T 细胞募集到感染部位, 有助于清除病毒。当皮肤感染牛痘病毒时, 表达 CXCR3 的 CD8⁺ T 细胞迁移至牛痘病毒感染部位, 发挥细胞杀伤作用。此外, CCR1 可调节 EB 病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 基因表达水平、癌细胞

播散和 T 细胞迁移^[89]。因此, 在自然杀伤/T 细胞淋巴瘤 (natural killer/T-cell lymphoma, NKTCL) 中, 靶向 CCR1 的治疗有助于 EBV 清除、T 细胞活化和淋巴瘤细胞杀伤, 是治疗 EBV 诱导癌症的新方向。GPCRs 在人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染机体过程中也发挥作用。CCR5 和 CXCR4 能够直接与 HIV 表面糖蛋白 GP120 结合, 促进 HIV-1 病毒进入 T 细胞, 是 HIV-1 和 HIV-2 病毒入侵细胞的关键步骤。配体 CCL5、CXCL12 分别与 CCR5、CXCR4 结合后可抑制 HIV-1 感染机体过程^[90]。目前, 使用 CXCR4 和 CCR5 拮抗剂治疗 HIV 在临床研究方面已取得一定成果。组织驻留记忆 (tissue-resident memory, TRM) 细胞促炎活性较强, 在急性感染期间, TGF- β 诱导 GPR56 在 TRM 细胞表达上调, 抑制 TRM 细胞的活性, 避免炎症引起的机体损伤。此外, 在淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒 (lymphocytic choriomeningitis virus, LCMV) 和李斯特菌急性感染时, GPR56 在 CD8⁺ TRM 细胞中特异性上调^[91], 调节 CD8⁺ T 细胞的分化及功能。在流行性感冒病毒感染期间, 气道炎性上皮分泌的 CXCL9 和 CXCL10 增加, 募集表达 CXCR3 趋化因子受体的 CD8⁺ T 细胞^[92]。综上所述, GPCRs 在病毒感染过程中发挥重要作用, 探究在病毒感染过程起关键作用的 GPCRs 可为病毒药物的研发提供新的靶点^[93]。

T 细胞中的 GPCRs 的功能见图 1, GPCRs 在 T 细胞中的作用见图 2。

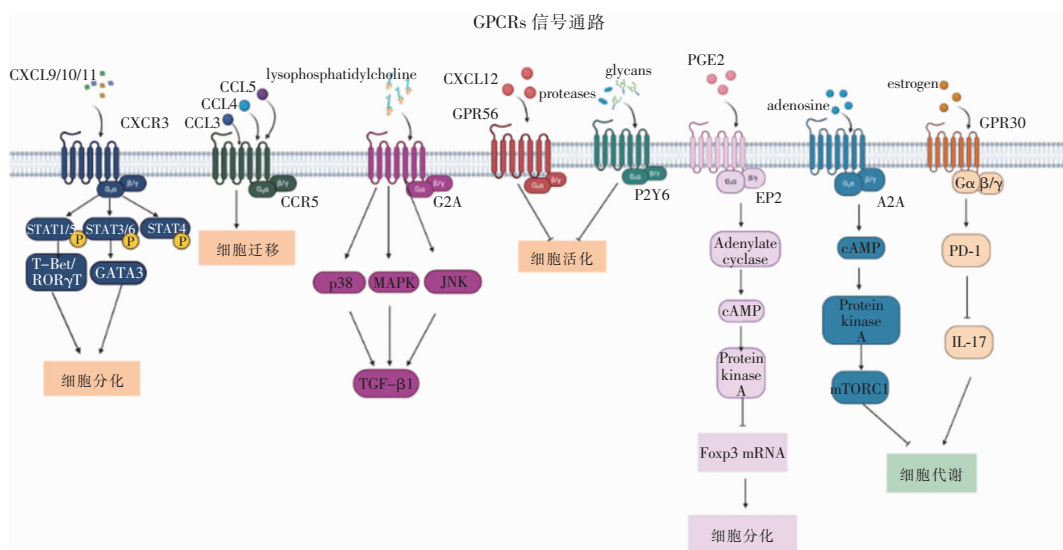


图 1 T 细胞中 GPCRs 的功能

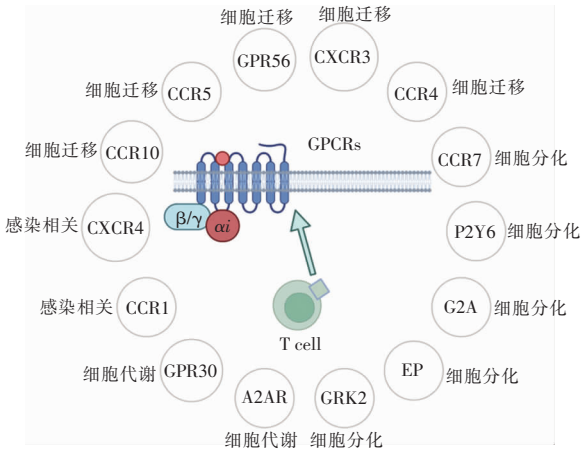


图 2 GPCRs 在 T 细胞中的作用

6 总结与展望

综上所述, T 细胞参与多种适应性免疫反应, T 细胞功能紊乱与自身免疫性疾病有关。GPCRs 及其调控分子在 T 细胞生物学功能中起着重要作用。本文列出了一些参与调节 T 细胞功能的 GPCRs 信号通路及其调控因子, 以及在 T 细胞发挥功能的过程中 GPCRs 介导的信号通路成分。未来对这些分子的研究将会给 T 细胞生物学提供新视野。此外, GPCRs 及其配体与感染性疾病的发展之间密切相关, 进一步研究可为疾病治疗提供重要的药理靶点。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

[1] Audet M, Bouvier M. Restructuring G-protein-coupled receptor activation[J]. Cell, 2012, 151(1): 14-23.

[2] Yang LK, Hou ZS, Tao YX. Biased signaling in naturally occurring mutations of G protein-coupled receptors associated with diverse human diseases[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2021, 1867(1): 165973.

[3] Hilger D, Masureel M, Kobilka BK. Structure and dynamics of GPCR signaling complexes[J]. Nat Struct Mol Biol, 2018, 25(1): 4-12.

[4] Katritch V, Cherezov V, Stevens RC. Structure-function of the G protein-coupled receptor superfamily[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2013, 53: 531-556.

[5] Dwivedi NV, Datta S, El-Kersh K, et al. GPCRs and fibroblast heterogeneity in fibroblast-associated diseases [J]. FASEB J, 2023, 37(8): e23101.

[6] Hauser AS, Chavali S, Masuho I, et al. Pharmacogenomics of GPCR drug targets[J]. Cell, 2018, 172(1/2): 41-54. e19.

[7] Hauser AS, Attwood MM, Rask-Andersen M, et al. Trends in GPCR drug discovery: new agents, targets and indications [J]. Nat Rev Drug Discov, 2017, 16(12): 829-842.

[8] Chan HCS, Li Y, Dahoun T, et al. New binding sites, new opportunities for GPCR drug discovery[J]. Trends Biochem Sci, 2019, 44(4): 312-330.

[9] Yang DH, Zhou QT, Labroska V, et al. G protein-coupled receptors: structure- and function-based drug discovery[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 7.

[10] Kumar BV, Connors TJ, Farber DL. Human T cell development, localization, and function throughout life[J]. Immunity, 2018, 48(2): 202-213.

[11] Cosenza M, Sacchi S, Pozzi S. Cytokine release syndrome associated with T-cell-based therapies for hematological malignancies: pathophysiology, clinical presentation, and treatment [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(14): 7652.

[12] Seder RA, Ahmed R. Similarities and differences in CD4⁺ and CD8⁺ effector and memory T cell generation[J]. Nat Immunol, 2003, 4(9): 835-842.

[13] Rosenbaum DM, Rasmussen SGF, Kobilka BK. The structure and function of G-protein-coupled receptors [J]. Nature, 2009, 459(7245): 356-363.

[14] Syrovatkin V, Alegre KO, Dey R, et al. Regulation, signaling, and physiological functions of G-Proteins[J]. J Mol Biol, 2016, 428(19): 3850-3868.

[15] Alkhatib G. The biology of CCR5 and CXCR4[J]. Curr Opin HIV AIDS, 2009, 4(2): 96-103.

[16] Hoft SG, Sallin MA, Kauffman KD, et al. The rate of CD4⁺ T cell entry into the lungs during *Mycobacterium tuberculosis* infection is determined by partial and opposing effects of multiple chemokine receptors[J]. Infect Immun, 2019, 87(6): e00841-18.

[17] Slight SR, Rangel-Moreno J, Gopal R, et al. CXCR5⁺ T helper cells mediate protective immunity against tuberculosis[J]. J Clin Invest, 2013, 123(2): 712-726.

[18] Harlin H, Meng YR, Peterson AC, et al. Chemokine expression in melanoma metastases associated with CD8⁺ T-cell recruitment[J]. Cancer Res, 2009, 69(7): 3077-3085.

[19] Tan MCB, Goedegebuure PS, Belt BA, et al. Disruption of CCR5-dependent homing of regulatory T cells inhibits tumor growth in a murine model of pancreatic cancer[J]. J Immunol, 2009, 182(3): 1746-1755.

[20] Tavares LP, Garcia CC, Gonçalves APF, et al. ACKR2 contributes to pulmonary dysfunction by shaping CCL5:CCR5-dependent recruitment of lymphocytes during influenza A infection in mice[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2020, 318(4): L655-L670.

[21] Kohlmeier JE, Miller SC, Smith J, et al. The chemokine receptor CCR5 plays a key role in the early memory CD8⁺ T cell response to respiratory virus infections[J]. Immunity, 2008, 29(1): 101-113.

[22] Contento RL, Molon B, Boullaran C, et al. CXCR4-CCR5: a

- couple modulating T cell functions[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(29): 10101 - 10106.
- [23] Peng YM, van de Garde MDB, Cheng KF, et al. Specific expression of GPR56 by human cytotoxic lymphocytes[J]. *J Leukoc Biol*, 2011, 90(4): 735 - 740.
- [24] Liu C, Liu TC, Hu YZ, et al. G protein-coupled receptor 56 characterizes CTLs and reflects the progression of lung cancer patients[J]. *J Immunol*, 2023, 211(4): 683 - 692.
- [25] Kuo PT, Zeng Z, Salim N, et al. The role of CXCR3 and its chemokine ligands in skin disease and cancer[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2018, 5: 271.
- [26] Karin N. CXCR3 ligands in cancer and autoimmunity, chemotaxis of effector T cells, and beyond[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 976.
- [27] Li CX, Ling CC, Shao Y, et al. CXCL10/CXCR3 signaling mobilized-regulatory T cells promote liver tumor recurrence after transplantation[J]. *J Hepatol*, 2016, 65(5): 944 - 952.
- [28] Kuo P, Tuong ZK, Teoh SM, et al. HPV16E7-induced hyperplasia promotes CXCL9/10 expression and induces CXCR3⁺ T-cell migration to skin[J]. *J Invest Dermatol*, 2018, 138(6): 1348 - 1359.
- [29] Karin N, Wildbaum G, Thelen M. Biased signaling pathways via CXCR3 control the development and function of CD4⁺ T cell subsets[J]. *J Leukoc Biol*, 2016, 99(6): 857 - 862.
- [30] Groom JR. Regulators of T-cell fate: Integration of cell migration, differentiation and function[J]. *Immunol Rev*, 2019, 289(1): 101 - 114.
- [31] Yoshie O. CCR4 as a therapeutic target for cancer immunotherapy[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(21): 5542.
- [32] Zengarini C, Guglielmo A, Mussi M, et al. A narrative review of the state of the art of CCR4-based therapies in cutaneous T-cell lymphomas: focus on mogamulizumab and future treatments[J]. *Antibodies (Basel)*, 2024, 13(2): 32.
- [33] 刘彤, 银维谋, 蓝娇, 等. 哮喘小鼠 CCR4/TARC 信号轴对 Treg/Th17 细胞平衡的调控研究[J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(19): 2621 - 2624, 2629.
Liu T, Yin WM, Lan J, et al. Regulation of TCR/Th17 cell infiltration into lung by CCR4/TARC signal axis in mouse asthma model[J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2020, 36(19): 2621 - 2624, 2629.
- [34] Bogacka J, Pawlik K, Ciapała K, et al. CC chemokine receptor 4 (CCR4) as a possible new target for therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24): 15638.
- [35] Litvinov IV, Tetzlaff MT, Thibault P, et al. Gene expression analysis in cutaneous T-cell lymphomas (CTCL) highlights disease heterogeneity and potential diagnostic and prognostic indicators[J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(5): e1306618.
- [36] Krejsgaard T, Lindahl LM, Mongan NP, et al. Malignant inflammation in cutaneous T-cell lymphoma - a hostile takeover [J]. *Semin Immunopathol*, 2017, 39(3): 269 - 282.
- [37] Guglielmo A, Zengarini C, Agostinelli C, et al. The role of cytokines in cutaneous T cell lymphoma: a focus on the state of the art and possible therapeutic targets[J]. *Cells*, 2024, 13(7): 584.
- [38] Honjo A, Ogawa H, Azuma M, et al. Targeted reduction of CCR4⁺ cells is sufficient to suppress allergic airway inflammation[J]. *Respir Investig*, 2013, 51(4): 241 - 249.
- [39] 杨心怡. CCR4 及 Treg 细胞与变应性鼻炎发病机制相关性的研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2020.
Yang XY. Correlation between CCR4 and Treg cells with the pathogenesis of allergic rhinitis[D]. Dalian: Dalian Medical University, 2020.
- [40] Alrumaihi F. The multi-functional roles of CCR7 in human immunology and as a promising therapeutic target for cancer therapeutics[J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 834149.
- [41] Burgstahler R, Kempkes B, Steube K, et al. Expression of the chemokine receptor BLR2/EBI1 is specifically transactivated by Epstein-Barr virus nuclear antigen 2[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1995, 215(2): 737 - 743.
- [42] Förster R, Schubel A, Breitfeld D, et al. CCR7 coordinates the primary immune response by establishing functional microenvironments in secondary lymphoid organs[J]. *Cell*, 1999, 99(1): 23 - 33.
- [43] Kondo K, Ohigashi I, Takahama Y. Thymus machinery for T-cell selection[J]. *Int Immunol*, 2019, 31(3): 119 - 125.
- [44] Roberts EW, Broz ML, Binnewies M, et al. Critical role for CD103⁺/CD141⁺ dendritic cells bearing CCR7 for tumor antigen trafficking and priming of T cell immunity in melanoma [J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(2): 324 - 336.
- [45] Sharma N, Benechet AP, Lefrançois L, et al. CD8 T cells enter the splenic T cell zones independently of CCR7, but the subsequent expansion and trafficking patterns of effector T cells after infection are dysregulated in the absence of CCR7 migratory cues[J]. *J Immunol*, 2015, 195(11): 5227 - 5236.
- [46] Castriconi R, Carrega P, Dondero A, et al. Molecular mechanisms directing migration and retention of natural killer cells in human tissues[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2324.
- [47] 秦齐雨. SHIP-1 调控 T 细胞迁移及其在单纯疱疹病毒性角膜炎中的作用[D]. 杭州: 浙江大学, 2020.
Qin QY. SHIP-1 mediated migration of CD4⁺ T cells and their effects on herpes simplex keratitis[D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2020.
- [48] Lv JW, Li L, Li W, et al. Role of the chemokine receptors CXCR3, CXCR4 and CCR7 in the intramuscular recruitment of plasmacytoid dendritic cells in dermatomyositis[J]. *J Neuroimmunol*, 2018, 319: 142 - 148.
- [49] 吴春玲. 次级淋巴组织趋化因子及其受体 CCL21/CCR7 在原发干燥综合征 T 淋巴细胞移行浸润中的作用及其相关机制的研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2018.
Wu CL. The role and mechanism of CCL21/CCR7 on T lymphocyte migration and infiltration in primary Sjögren's syndrome[D]. Shenyang: China Medical University, 2018.
- [50] Junger WG. Immune cell regulation by autocrine purinergic signalling[J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(3): 201 - 212.

- [51] Li RM, Tan BH, Yan Y, et al. Extracellular UDP and P2Y6 function as a danger signal to protect mice from vesicular stomatitis virus infection through an increase in IFN- β production [J]. *J Immunol*, 2014, 193(9): 4515 - 4526.
- [52] Zhang Z, Wang ZQ, Ren H, et al. P2Y6 agonist uridine 5'-diphosphate promotes host defense against bacterial infection via monocyte chemoattractant protein-1-mediated monocytes/macrophages recruitment[J]. *J Immunol*, 2011, 186(9): 5376 - 5387.
- [53] Marcet B, Horckmans M, Libert F, et al. Extracellular nucleotides regulate CCL20 release from human primary airway epithelial cells, monocytes and monocyte-derived dendritic cells [J]. *J Cell Physiol*, 2007, 211(3): 716 - 727.
- [54] Giannattasio G, Ohta S, Boyce JR, et al. The purinergic G protein-coupled receptor 6 inhibits effector T cell activation in allergic pulmonary inflammation[J]. *J Immunol*, 2011, 187(3): 1486 - 1495.
- [55] Osmers I, Smith SS, Parks BW, et al. Deletion of the G2A receptor fails to attenuate experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *J Neuroimmunol*, 2009, 207(1-2): 18 - 23.
- [56] Hasegawa H, Lei J, Matsumoto T, et al. Lysophosphatidylcholine enhances the suppressive function of human naturally occurring regulatory T cells through TGF- β production[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 415(3): 526 - 531.
- [57] Yang LV, Radu CG, Wang L, et al. Gi-independent macrophage chemotaxis to lysophosphatidylcholine via the immunoregulatory GPCR G2A [J]. *Blood*, 2005, 105(3): 1127 - 1134.
- [58] Radu CG, Yang LV, Riedinger M, et al. T cell chemotaxis to lysophosphatidylcholine through the G2A receptor [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(1): 245 - 250.
- [59] Cotte AK, Aires V, Fredon M, et al. Lysophosphatidylcholine acyltransferase 2-mediated lipid droplet production supports colorectal cancer chemoresistance [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 322.
- [60] Peter C, Waibel M, Radu CG, et al. Migration to apoptotic "find-me" signals is mediated via the phagocyte receptor G2A [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(9): 5296 - 5305.
- [61] Kalinski P. Regulation of immune responses by prostaglandin E2 [J]. *J Immunol*, 2012, 188(1): 21 - 28.
- [62] Li H, Chen HY, Liu WX, et al. Prostaglandin E2 restrains human Treg cell differentiation via E prostanoid receptor 2-protein kinase A signaling [J]. *Immunol Lett*, 2017, 191: 63 - 72.
- [63] Nataraj C, Thomas DW, Tilley SL, et al. Receptors for prostaglandin E2 that regulate cellular immune responses in the mouse [J]. *J Clin Invest*, 2001, 108(8): 1229 - 1235.
- [64] Boniface K, Bak-Jensen KS, Li Y, et al. Prostaglandin E2 regulates Th17 cell differentiation and function through cyclic AMP and EP2/EP4 receptor signaling [J]. *J Exp Med*, 2009, 206(3): 535 - 548.
- [65] Sreeramkumar V, Hons M, Punzón C, et al. Efficient T-cell priming and activation requires signaling through prostaglandin E2 (EP) receptors [J]. *Immunol Cell Biol*, 2016, 94(1): 39 - 51.
- [66] Snyder JP, Amiel E. Regulation of dendritic cell immune function and metabolism by cellular nutrient sensor mammalian target of rapamycin (mTOR) [J]. *Front Immunol*, 2019, 9: 3145.
- [67] Pompura SL, Dominguez-Villar M. The PI3K/AKT signaling pathway in regulatory T-cell development, stability, and function [J]. *J Leukoc Biol*, 2018, 103(6): 1065 - 1076.
- [68] Dinkel BA, Kremer KN, Rollins MR, et al. GRK2 mediates TCR-induced transactivation of CXCR4 and TCR-CXCR4 complex formation that drives PI3K γ /PREX1 signaling and T cell cytokine secretion [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(36): 14022 - 14039.
- [69] Kammala AK, Yang CC, Panettieri RA, et al. G protein-coupled receptor kinase 2 (GRK2) regulates T cell response in a murine model of house dust mite-induced asthma [J]. *Front Allergy*, 2021, 2: 656886.
- [70] Wang QT, Wang LS, Wu L, et al. Paroxetine alleviates T lymphocyte activation and infiltration to joints of collagen-induced arthritis [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 45364.
- [71] 金超. 羟氯喹抑制 T 细胞中 GRK2 与 PI3K 相互作用抗自身免疫性肝炎 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2023.
- Jin C. Hydroxychloroquine attenuates autoimmune hepatitis by suppressing the interaction of GRK2 with PI3K in T lymphocytes [D]. Hefei: Anhui Medical University, 2023.
- [72] Cekic C, Day YJ, Sag D, et al. Myeloid expression of adenosine A2A receptor suppresses T and NK cell responses in the solid tumor microenvironment [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(24): 7250 - 7259.
- [73] Ohta A, Sitkovsky M. Role of G-protein-coupled adenosine receptors in downregulation of inflammation and protection from tissue damage [J]. *Nature*, 2001, 414(6866): 916 - 920.
- [74] Kjaergaard J, Hatfield S, Jones G, et al. A2A adenosine receptor gene deletion or synthetic A2A antagonist liberate tumor-reactive CD8⁺ T cells from tumor-induced immunosuppression [J]. *J Immunol*, 2018, 201(2): 782 - 791.
- [75] Leone RD, Sun IM, Oh MH, et al. Inhibition of the adenosine A2a receptor modulates expression of T cell coinhibitory receptors and improves effector function for enhanced checkpoint blockade and ACT in murine cancer models [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2018, 67(8): 1271 - 1284.
- [76] Mediavilla-Varela M, Castro J, Chiappori A, et al. A novel antagonist of the immune checkpoint protein adenosine A2a receptor restores tumor-infiltrating lymphocyte activity in the context of the tumor microenvironment [J]. *Neoplasia*, 2017, 19(7): 530 - 536.
- [77] Ma SR, Deng WW, Liu JF, et al. Blockade of adenosine A2A receptor enhances CD8⁺ T cells response and decreases regulatory T cells in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 99.

- [78] Mastelic-Gavillet B, Navarro Rodrigo B, Décombaz L, et al. Adenosine mediates functional and metabolic suppression of peripheral and tumor-infiltrating CD8⁺ T cells[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 257.
- [79] Revankar CM, Cimino DF, Sklar LA, et al. A transmembrane intracellular estrogen receptor mediates rapid cell signaling[J]. *Science*, 2005, 307(5715): 1625–1630.
- [80] Chakrabarti S, Davidge ST. G-protein coupled receptor 30 (GPR30): a novel regulator of endothelial inflammation[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e52357.
- [81] Prossnitz ER, Barton M. The G-protein-coupled estrogen receptor GPER in health and disease[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 7(12): 715–726.
- [82] Wang CH, Dehghani B, Li YX, et al. Membrane estrogen receptor regulates experimental autoimmune encephalomyelitis through up-regulation of programmed death 1[J]. *J Immunol*, 2009, 182(5): 3294–3303.
- [83] Bernardi AI, Andersson A, Stubelius A, et al. Selective estrogen receptor modulators in T cell development and T cell dependent inflammation[J]. *Immunobiology*, 2015, 220(10): 1122–1128.
- [84] Wang CH, Dehghani B, Magrisso IJ, et al. GPR30 contributes to estrogen-induced thymic atrophy[J]. *Mol Endocrinol*, 2008, 22(3): 636–648.
- [85] Fisher J, Card G, Soong L. Neuroinflammation associated with scrub typhus and spotted fever group rickettsioses[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2020, 14(10): e0008675.
- [86] Mamtani M, Mummidi S, Ramsuran V, et al. Influence of variations in CCL3L1 and CCR5 on tuberculosis in a north-western Colombian population[J]. *J Infect Dis*, 2011, 203(11): 1590–1594.
- [87] Shanmugasundaram U, Bucsan AN, Ganatra SR, et al. Pulmonary *Mycobacterium tuberculosis* control associates with CXCR3- and CCR6-expressing antigen-specific Th1 and Th17 cell recruitment[J]. *JCI insight*, 2020, 5(14): 137858.
- [88] Park HS, Choi S, Back YW, et al. *Mycobacterium tuberculosis* RpfE-induced prostaglandin E2 in dendritic cells induces Th1/Th17 cell differentiation[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7535.
- [89] Mergia Terefe E, Catalan Opulencia MJ, Rakhshani A, et al. Roles of CCR10/CCL27-CCL28 axis in tumour development: mechanisms, diagnostic and therapeutic approaches, and perspectives[J]. *Expert Rev Mol Med*, 2022, 24: e37.
- [90] Ohue Y, Nishikawa H. Regulatory T (Treg) cells in cancer: can Treg cells be a new therapeutic target?[J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(7): 2080–2089.
- [91] Fujita H. The role of IL-22 and Th22 cells in human skin diseases[J]. *J Dermatol Sci*, 2013, 72(1): 3–8.
- [92] Xiong J, Dai YT, Wang WF, et al. GPCR signaling contributes to immune characteristics of microenvironment and process of EBV-induced lymphomagenesis[J]. *Sci Bull (Beijing)*, 2023, 68(21): 2607–2619.
- [93] 张娜. 病毒感染过程中关键 GPCR 的筛选及其功能和机制探究[D]. 上海: 华东师范大学, 2017.
- Zhang N. Identification and mechanism study of key GPCRs during viral infection[D]. Shanghai: East China Normal University, 2017.

(本文编辑: 翟若南)

本文引用格式:常春艳,王艺霖,逢宇,等. G 蛋白偶联受体在 T 淋巴细胞免疫调节作用中的研究进展[J]. *中国感染控制杂志*, 2025, 24(2): 273–281. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20256437.

Cite this article as: CHANG Chunyan, WANG Yilin, PANG Yu, et al. Research progress on the role of G-protein-coupled receptors in T lymphocyte immunomodulation[J]. *Chin J Infect Control*, 2025, 24(2): 273–281. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20256437.