

综述

花生四烯酸的细胞色素P450酶代谢途径产物EETs和20-HETE在血管功能调控中的作用

赖金胜^{1,2}, 陈琛^{1,2,*}

¹华中科技大学同济医学院附属同济医院心血管内科, 武汉 430030; ²湖北省心血管病遗传与分子机制重点实验室, 武汉 430030

摘要: 花生四烯酸(arachidonic acids, AA)广泛存在于生物体内, 并可通过多种途径代谢成为具有强大生物学功能的脂质小分子。其中, 经细胞色素P450酶代谢途径产生的环氧二十碳三烯酸(epoxyeicosatrienoic acids, EETs)及20-羟基二十碳四烯酸(20-hydroxyeicosatetraenoic acid, 20-HETE)的作用备受关注, 尤其是在血管稳态中的作用。血管功能调控是维持血管稳态的基础, 主要通过对血管的结构和(或)生物学活性的影响而实现。近30年来, EETs及20-HETE在血管功能调控中的作用及机制被广泛研究。本文分别就EETs和20-HETE在血管新生和血管炎症反应等方面的研究进展逐一进行综述。总的来说, 在生物学活性方面, EETs主要体现为舒张血管和抑制血管炎症, 而20-HETE则可以促进血管收缩和血管炎症。两者在血管新生方面的作用类似, 都可以促进血管新生。另外, 本文还对EETs和20-HETE在常见的血管性疾病(如高血压和心肌缺血)中的作用进行了探讨, 对其中的作用机制进行了分析和总结, 并对基于EETs和20-HETE的血管性疾病靶向治疗提出了展望。

关键词: 花生四烯酸; 细胞色素P450酶; EETs; 20-HETE; 血管功能; 血管性疾病

中图分类号: Q74; R543

The roles of cytochrome P450 metabolites of arachidonic acid in the regulation of vascular function

LAI Jin-Sheng^{1,2}, CHEN Chen^{1,2,*}

¹Division of Cardiology, Tongji Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China; ²Hubei Key Laboratory of Genetics and Molecular Mechanisms of Cardiologic Disorders, Wuhan 430030, China

Abstract: Arachidonic acids (AA) widely exist in multiple organs and can be metabolized into small lipid molecules with strong biological functions through several pathways. Among them, epoxyeicosatrienoic acids (EETs) and 20-hydroxyeicosatetraenoic acid (20-HETE), which are produced by cytochrome P450 enzymes, have attracted a lot of attentions, especially in vascular homeostasis. The regulation of vascular function is the foundation of vascular homeostasis, which is mainly achieved by manipulating the vascular structure and biological function. In the past 30 years, the roles of EETs and 20-HETE in the regulation of vascular function have been widely explored. In this review, we discussed the effects of EETs and 20-HETE on angiogenesis and vascular inflammation, respectively. Generally, EETs can dilate blood vessels and inhibit vascular inflammation, while 20-HETE can induce vasoconstriction and vascular inflammation. Interestingly, both EETs and 20-HETE can promote angiogenesis. In addition, the roles of EETs and 20-HETE in several vascular diseases, such as hypertension and cardiac ischemia, were discussed. Finally, the therapeutic perspectives of EETs and 20-HETE for vascular diseases were also summarized.

Key words: arachidonic acid; cytochrome P450; EETs; 20-HETE; vascular function; vascular diseases

Received 2021-02-20 Accepted 2021-05-25

Research from the corresponding author's laboratory was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81790624, 51707076).

*Corresponding author. Tel: +86-27-69378422; E-mail: chenchen@tjh.tjmu.edu.cn

花生四烯酸 (arachidonic acid, AA), 又称为 5,8, 11,14- 二十碳四烯酸, 属于 ω -6 多不饱和脂肪酸^[1,2]。AA 主要以磷脂的形式广泛存在于生物体的细胞膜上^[2]。当细胞处于应激状态下, AA 可通过磷脂酶 A2 (phospholipase A2, PLA2) 和磷脂酶 C (phospholipase C, PLC) 的作用, 从磷脂中游离出来^[1,3]。游离状态的 AA, 可通过以下三条代谢途径合成具有强大生物学功能的脂质分子: (1) 通过环氧化酶 (cyclooxygenase, COX) 途径被代谢为前列腺素 (prostaglandins, PGs) 和血栓素 (thromboxanes, TXs); (2) 通过脂氧化酶 (lipoxygenase, LOX) 途径被转化为白三烯 (leukotrienes, LTs); (3) 通过不同细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 酶被代谢成为环氧二十碳三烯酸 (epoxyeicosatrienoic acids, EETs) 和羟基二十碳四烯酸 (hydroxyeicosatetraenoic acid, HETE)^[4-7]。

近年来, 诸多研究证据表明, AA 及其代谢产物在生理及病理状态下均发挥着非常重要的生物学作用, 其中 CYP450 酶代谢产物备受关注^[8]。CYP450 是一个庞大的酶代谢超级家族, 包含 18 个家族, 42 个亚家族, 57 个不同的成员^[9,10]。在这些成员中, CYP2J 亚家族 (如 CYP2J2) 以及 CYP2C 亚家族 (CYP2C8 和 CYP2C9) 成员是代谢产生 EETs 的主要酶类^[10-12]。EETs 有 5,6-EET、8,9-EET、11,12-EET 和 14,15-EET 四个异构体^[4]。EETs 半衰期短, 一旦生成, 可以很快被可溶性表氧化物水解酶 (soluble epoxide hydrolase, sEH) 降解为生物活性较低的 5,6-二羟基-20 碳三烯酸 (dihydroxyeicosatrienoic acids, DHET)、8,9-DHET、11,12-DHET 和 14,15-DHET^[4,6,13] (图 1)。同时, AA 还可以通过 CYP4A 和 CYP4F 等亚家族成员代谢成为 20-HETE^[14,15]。EETs 主要由内皮细胞生成, 而 20-HETE 可以在多个组织器官和细胞中合成, 两者都可以通过自分泌或旁分泌方式发挥生物学作用^[16,17]。

近年来研究表明, AA 及其代谢产物在神经功能调控、免疫调节和心血管系统稳态等方面发挥着重要的作用。研究表明, AA 在婴幼儿的神经发育方面必不可少, 对婴幼儿的大脑发育和视网膜的功能完善具有特别重要的意义^[18]。因此, 它也被称为动物的必需脂肪酸之一。AA 及其代谢产物在炎症调节方面也有重要的作用^[19]。AA 的 LOX 代谢产物白三烯是重要的炎症介质^[20], 而 AA 的 CYP450 酶代谢途径的产物 EETs 则可以发挥强大的抗炎作用^[21]。近年来, AA 及其代谢产物在心血管系统中

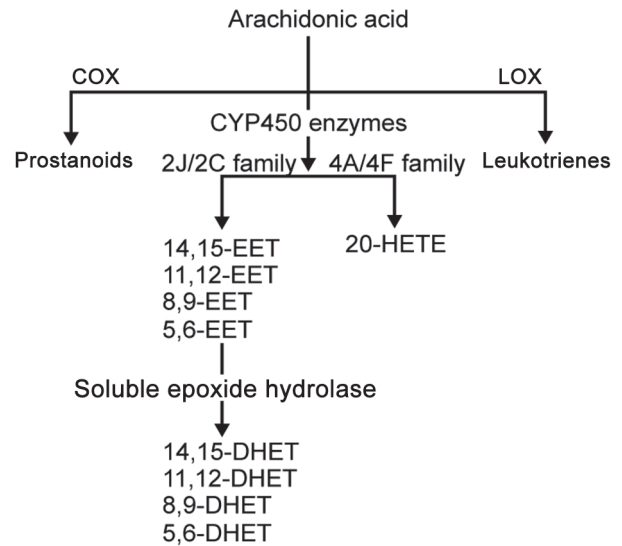


图 1. 花生四烯酸代谢途径

Fig. 1. The cascade of arachidonic acid (AA) metabolism. AA is a polyunsaturated omega-6 fatty acid and can be released from the membrane phospholipids in the presence of phospholipase A2 (PLA2). AA can be metabolized to eicosanoids through three major pathways: the cyclooxygenase (COX) pathway, the lipoxygenase (LOX) pathway, and the cytochrome P450 (CYP) pathway. In the CYP pathway, AA is converted to epoxyeicosatrienoic acids (EETs) and 20-hydroxyeicosatetraenoic acid (HETE) by CYP epoxygenases and CYP ω -hydroxylases. Subsequently, EETs can be hydrated *in vivo* to dihydroxyeicosatrienoic acids (DHETs) by soluble epoxide hydrolase (sEH).

发挥的作用备受关注, 尤其是 AA 的 CYP450 酶代谢途径产物^[8,22]。研究表明, EETs 可以舒张血管, 发挥降血压的作用^[17]。同时, EETs 还是重要的抗心肌重构的因子, 可以延缓甚至逆转心肌重构^[23]。不仅如此, AA 的 CYP450 酶代谢途径产物 (EETs 及 20-HETE) 在大脑和肾脏等多个系统中也发挥着保护作用^[22,24-27]。

血管是机体内组织器官间进行营养物质、气体以及电解质等传输和交换的管道。血管稳态是指血管结构和功能的自稳态平衡, 是机体维持正常生理功能的重要基础之一^[28]。近年来, 血管稳态已成为国内外科学家的研究热点。在各种致病因素 (如物理创伤、化学损伤、内外环境紊乱等) 的刺激下, 血管内膜出现损伤, 产生炎症反应和增生, 进一步导致血管重构, 从而使血管的功能和 (或) 结构发生改变, 出现血管稳态失衡, 发生血管重构, 并引发各种疾病, 如高血压和冠心病等。

本文将从以下几个方面进行综述：(1) EETs 在血管稳态及血管重构中的作用；(2) 20-HETE 在血管稳态及血管重构中的作用；(3) EETs 和 20-HETE 在血管性疾病中的作用。

1 EETs在血管稳态及血管重构中的作用

在生理状态下，血管结构和功能的自稳态平衡是机体生命活动的重要基础，主要体现在血管舒缩调控和血管新生等方面。在病理条件刺激下，血管内皮细胞发生凋亡，血管功能失调，进而出现血管稳态失衡，并导致各类疾病。

1.1 EETs与血管功能调节

EETs 最先是由美国科学家 Capdevila 教授于 1981 年在肝脏组织中发现，并逐渐被全世界科学家所认识和研究^[29]。随着研究的深入，科学家们发现 EETs 主要由血管内皮细胞产生，并可通过旁分泌及自分泌的方式发挥多种生物学效应，如扩张血管、改善氧化应激和缓解心肌重构等^[1, 17, 24]。上个世纪 90 年代已有研究证实，EETs 具有强大的扩张血管的作用，并可降低实验动物的血压^[30, 31]。同时，研究者发现 EETs 也可以扩张肠系膜动脉，增加肠系膜动脉的血流^[32]。不仅如此，EETs 还可以扩张肾动脉、脑血管及冠状动脉，增加相应器官的血液供应^[33]。过表达 CYP2J2 及应用 sEH 抑制剂可以通过提高动物体内 EETs 的水平降低高血压动物的平均动脉压^[34, 35]。以上研究结果表明，EETs 具有强大的血管舒张作用，可成为高血压和冠心病的治疗靶点。

那么，EETs 舒张血管的机制又是怎样的呢？针对这一问题，科学家深入展开了大量研究。在动物的肾脏血管中，缓激肽可以明显舒张血管。与对照组相比，缓激肽可以增加血管直径比例达到 17%，应用一氧化氮 (nitric oxide, NO) 抑制剂可以部分减小血管直径 (降幅约 50%)，而联合应用 NO 抑制剂、COX 和表氧化酶抑制剂可以完全舒张血管，使血管直径恢复到正常水平^[36]。而体外实验表明，缓激肽可以明显提高肾脏血管 EETs 的水平^[36]。上述研究结果提示，缓激肽的血管舒张作用部分是通过 EETs 实现的，而且 EETs 的这一作用独立于 NO 血管舒张途径^[36]。因此，EETs 也被认为是内皮源性超极化因子 (endothelium-derived hyperpolarizing factors, EDHF)，发挥着强大的血管舒张作用。

进一步研究表明，EETs 舒张血管的作用与其抑

制血管平滑肌收缩有关。EETs 可以直接作用于血管平滑肌细胞，促进血管平滑肌细胞表面钙离子激活的钾离子通道 (K_{Ca}) 开放，进而抑制血管平滑肌的收缩^[37]。Campbell 等人通过增加血管平滑肌细胞内源性 EETs 的表达，对这一结果进行了佐证^[38]。同时，ATP 敏感的 K^+ 离子通道 (K_{ATP}) 也被证实介导了 EETs 对血管平滑肌的作用^[39]。然而，EETs 作为脂质小分子，又是如何影响 K^+ 离子通道的呢？研究表明，内皮细胞分泌的 EETs 可以通过激活细胞表面的受体，如 G 蛋白耦联受体 (G protein coupled receptor, GPCR) 和过氧化物酶体增殖物活化受体 (peroxisome proliferators activated receptor, PPAR) 等，从而发挥生物学作用^[40, 41]。其中，GPCR 被证实可在 K_{Ca} 的激活中发挥着重要的作用，采用 $G\alpha_s$ 的抗体封闭 G 蛋白可以显著抑制 EETs 介导的血管舒张作用^[42]。Dimitropoulou 等人通过研究证实，11,12-EET 可以促进 GPCR 下游的蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 的表达，并增加血管平滑肌细胞内环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 的含量，促进磷酸蛋白酶 2A (protein phosphatase 2A, PP2A) 的活性，激活 K_{Ca} 进而诱导血管舒张^[43]。而应用 PP2A 抑制剂可以明显抑制 K_{Ca} 的激活及 11,12-EET 对血管的舒张作用^[43]。

另外，EETs 还可以通过直接作用于内皮细胞发挥血管舒张作用。11,12-EET 可以提高血管内皮细胞内的 Ca^{2+} 离子水平，促进血管内皮细胞去极化，并通过细胞间的缝隙连接及 ATP 敏感的 K^+ 离子通道的作用，促进血管舒张^[44, 45]。更有意思的是，本研究组研究结果表明，EETs 可以提升内皮细胞一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 的表达以及活性，增加 NO 的合成^[46]。这也可能是 EETs 介导血管舒张的途径之一。

综上所述，多项研究表明 EETs 通过多种机制表现出强大的血管舒张作用。一方面，EETs 可以作为 EDHF，通过直接作用于血管平滑肌细胞，激活血管平滑肌细胞表面的钾离子通道，从而促进血管舒张；另一方面，EETs 也可以通过作用于内皮细胞，增加 NO 合成，间接抑制血管平滑肌收缩，从而舒张血管。

1.2 EETs与血管新生

血管结构异常以及数目减少是血管稳态失衡的另一重要原因。而血管新生是维持正常的血管网结构，保证器官组织营养和血液供应的重要环节。血

管新生的能力取决于内皮细胞的增生、迁移、出芽和成管能力^[4]。

早在 1992 年, Harris 等人在分离的肾小球系膜细胞中证实了 EETs 可以促进细胞的增生, 而且这一作用是独立于蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 途径的^[47]。后续的研究表明, EETs 也可以直接促进血管内皮细胞的增生。在冠状动脉内皮细胞中, 高表达 CYP2C8 基因可以显著提高 11,12-EET 的水平, 并且可以增加血管内皮细胞的数量, 提示 11,12-EET 可以促进血管内皮细胞的增殖^[48]。同样的, 在体外培养的肺血管内皮细胞中, 11,12-EET 和 14,15-EET 可以通过提高蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB, 也称 AKT) 和细胞外信号调节激酶 (extracellular signal regulated kinase, ERK) 的磷酸化水平, 促进血管内皮细胞的增殖^[49]。EETs 在血管内皮细胞出芽能力上也发挥了重要作用。Webler 等人的研究表明, EETs 在血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 诱导的血管生成中发挥着重要作用。通过抑制 CYP2C 的表达, 从而降低 EETs 的水平, 能显著减弱 VEGF 诱导的内皮细胞出芽和成管的能力^[50]。不仅如此, 11,12-EET 和 14,15-EET 还可以促进血管内皮细胞的迁移能力^[48] 和小管形成能力^[49]。因此, EETs 被认为具有促进血管新生的能力。

本课题组研究结果显示, 过表达 CYP2J2 可以明显提升 11,12-EET 的水平, 并促进缺血心肌组织中的血管新生^[51]。Dai 等人的研究表明 sEH 抑制剂可以通过提高 EETs 的水平, 促进人冠状动脉内皮细胞的迁移和成管能力^[52]。此外, 5,6-EET 和 8,9-EET 也被证实可以促进血管新生。在体外实验中, 与对照组相比, 通过皮下持续泵入 5,6-EET 或者 8,9-EET 可以明显增加血管密度^[53]。

在血管新生的过程中, VEGF 是最重要的信号分子之一。在缺血性损伤中, 11,12-EET 和 14,15-EET 都可以明显提高 VEGF 的表达, 进而促进血管的生成^[51, 54, 55]。其中, 信号转导和转录激活因子 3 (signal transducers and activators of transcription 3, STAT-3) 在 14,15-EET 促进 VEGF 表达和血管生成的作用中扮演着关键角色。研究表明, 14,15-EET 可以明显提高 STAT-3 的磷酸化水平, 促进 VEGF 表达和血管生成, 而过表达非磷酸化状态的 STAT-3 可以抵消 14,15-EET 的促血管生成作用^[56]。有意思的是, 过表达 VEGF 也可以促进 CYP 表氧化酶的

表达, 提升 11,12-EET 的水平^[53]。因此, EETs 可以通过正反馈的形式调控 VEGF, 促进血管新生。

此外, 成纤维细胞生长因子 2 (fibroblast growth factor 2, FGF-2) 在 EETs 介导的血管新生作用中也发挥着重要作用。Zhang 等人的研究表明, 在人皮肤微血管内皮细胞中, 14,15-EET 可以呈浓度依赖性地提高 Src 和磷酸肌醇 3 激酶 (phosphoinositol 3 kinase, PI3K) 的磷酸化水平, 进而增加 FGF-2 的表达, 促进内皮细胞的迁移和成管能力。采用 FGF-2 的中和抗体则可以完全抑制 14,15-EET 的促血管生成作用^[57]。

因此, EETs 不仅可以促进血管内皮细胞的增殖和迁移, 还可以促进血管内皮细胞的成管能力, 促进血管新生。这一作用与其增加 VEGF 和 FGF-2 的表达有关, 其中的信号机制涉及 Src/STAT-3、PI3K/AKT 和 ERK 等通路。这些作用意味着 EETs 在缺血性疾病 (如心肌梗死) 中可能具有治疗作用, 是这一类疾病的潜在治疗靶点。然而, 需要强调的是, 在恶性肿瘤中, 血管新生可能意味着肿瘤的转移或恶化。因此, 在肿瘤疾病中, EETs 的这一作用可能会带来不利影响, 如促进肿瘤细胞增生和转移^[9, 10]。

1.3 EETs与血管炎症反应

在各种应激状态下, 血管稳态失衡将导致血管重构。血管重构的启动和参与因素有很多, 其中血管炎症反应被认为是主要的病理生理基础之一。有意思的是, 近年来多项研究表明, EETs 对炎症反应有着强大的抑制作用, 这也为 EETs 从源头上抑制血管重构、改善血管稳态失衡提供了强有力的支撑。

炎症反应是组织对于损伤因子所引起的防御反应。然而, 过度且持续的炎症反应又会对机体产生损伤。血管是运送炎症细胞和炎症因子的管道, 但其本身也会发生炎症反应。血管的炎症反应过程包括血管内皮细胞损伤、炎性细胞的黏附并向血管内转移, 促炎因子水平升高, 最后出现持续而过度的血管炎症反应。血管炎症反应参与了许多血管性疾病的发生和发展, 如冠心病和高血压等。Stevenson 等在缺血性心脏病心肌组织中检测了包括基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase 9, MMP9)、细胞趋化因子配体 4 (cytochemokine ligand 4, CCL4)、CCL5 和白细胞介素 16 (interleukin 16, IL-16) 等多种炎症因子的表达水平。结果表明, 这些炎症因子的表达水平 (包括 mRNA 和蛋白水平) 在缺血性心脏病心肌组织中均明显高于对照心肌组织^[58]。随后, 动物

实验也证实了这一发现。研究者通过冠状动脉左前降支 (left anterior descending artery, LAD) 结扎术诱导缺血性心脏病动物模型, 并对心脏组织中的炎症因子表达水平进行了检测。结果表明, 与对照组相比, 结扎 LAD 后心脏中炎症因子 CCL5 的水平明显升高^[58]。有意思的是, 在 LAD 结扎动物的心脏中, EETs 水解酶 sEH 的表达明显高于对照组心脏; 而采用 sEH 抑制剂进行干预可以明显下调促炎因子的表达水平^[58]。

上述结果表明, EETs 对缺血性疾病的保护作用可能得益于其抗炎作用。实际上, EETs 强大的抗炎作用已经被广泛报道^[59]。早在 1999 年, Node 等人首次报道了 EETs 通过抑制细胞核转录因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 途径降低肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白细胞介素 1 α (interleukin 1 α , IL-1 α) 和 C 反应蛋白等炎症介质的水平, 从而发挥抗炎作用^[60]。在另一个脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 介导的炎性损伤模型中, 敲除 sEH 基因可以降低 LPS 诱导的 TNF- α 和单核细胞趋化因子 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 等促炎因子的水平^[61]。在体外培养的人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cell, HUVEC) 中, TNF- α 干预可以明显上调促炎因子血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1)、细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1) 的表达水平, 而采用 11,12-EET 干预可以显著抑制 TNF- α 的这一作用^[62]。

在对 EETs 的抗炎机制探索中, 研究者们发现, NF- κ B 发挥着重要的作用。NF- κ B 是一种核转录因子, 可以调节多种炎症因子基因的表达。在 HUVEC 中, TNF- α 可以磷酸化 I κ B (inhibitor of NF- κ B) 激酶, 激活 NF- κ B 通路, 使 NF- κ B p65 向细胞核内转移, 从而诱导促炎因子的表达。而外源性 11,12-EET 干预可以抑制 NF- κ B 通路的激活^[4]。在此基础上, EETs 还可以缓解炎症因子对血管内皮活化和白细胞黏附的作用。有研究还表明, 在 EETs 的四种同分异构体中, 11,12-EET 的抗炎作用最强^[63], 此外, 在体外研究中, 14,15-EET 也表现出了对 NF- κ B 通路的抑制作用^[64]。本研究组也通过在体研究对这一结论进行了验证, 在血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 的作用下, 小鼠心肌细胞中的 NF- κ B 通路被激活, 而心肌特异性 CYP2J2 转基因小鼠可以明显提升 11,12-EET 的水平, 并减少 NF- κ B p65 向细

胞核内转移, 减轻心脏重构^[65]。因此, NF- κ B 通路激活是 EETs 发挥抗炎作用的主要机制之一。

在 EETs 发挥抗炎作用的过程中, PPAR- γ 被证实是其中的关键因子。Liu 等人在内皮细胞和 3T3-L1 前脂肪细胞中证实, EETs 可以作为配体增加 PPAR- γ 的转录活性^[40]。体外研究和体内研究均显示, PPAR- γ 拮抗剂可以消除 EETs 的抗炎作用, 这也对 EETs 可以通过 PPAR- γ 发挥抗炎作用进行了佐证^[40, 65]。此外, EETs 还可以通过 PPAR- γ 非依赖性通路发挥抑制炎症的作用。本研究组近期的研究提示, Ang II 诱导了 Janus 激酶 2 (Janus kinase 2, JAK2)/STAT3 通路的激活, 并导致了主动脉的炎症和纤维化。过表达 CYP2J2 可以上调细胞因子信号转导抑制蛋白 3 (suppressors of cytokine signaling 3, SOCS3) 的表达, 并抑制 JAK2/STAT3 通路的激活, 进而发挥抑制炎症反应的保护血管作用^[66]。

因此, 无论是通过过表达 CYP 或者抑制 sEH 提升内源性 EETs 的水平, 还是直接外源性加入 EETs, 均可以对血管炎症反应表现出强大的抑制作用, 并进一步抑制血管重构。

2 20-HETE在血管稳态及血管重构中的作用

2.1 20-HETE与血管功能调节

虽然同为 AA 的 CYP 酶途径代谢产物, 与 EETs 不同, 20-HETE 对血管生物学功能的作用主要体现在收缩血管^[67]。研究证实, 20-HETE 对脑血管、肾脏血管以及肠系膜动脉均具有强大的收缩作用^[22]。在动物研究中, 研究者通过过表达 20-HETE 的合成酶 CYP4A1 提升 20-HETE 的水平, 结果显示, 与对照组相比, 肾脏血管在 20-HETE 的作用下呈现为收缩状态^[68]。而采用 CYP4A1 的抑制剂或基因技术沉默 CYP4A1 的表达, 可以改善动脉血管的反应性^[68, 69]。

在体内, 20-HETE 可以由多种组织和细胞合成, 其中血管平滑肌细胞是 20-HETE 的主要来源^[14, 70-72]。而 20-HETE 对血管平滑肌的作用与 EETs 截然相反。有研究表明, 20-HETE 可以抑制血管平滑肌细胞的 K_{Ca} 通道的开放, 提高细胞内 Ca^{2+} 离子的水平, 从而收缩血管平滑肌^[73, 74]。进一步的研究表明, 20-HETE 的这一作用是通过激活 PKC、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK)、酪氨酸激酶以及 Rho 激酶等信号通路实现的^[15, 16, 75, 76]。另外, Gebremedhin 等人的研究证实, 过表达 CY-

P4A2 基因可以提升 20-HETE 的水平, 并可直接诱导血管平滑肌细胞 L 型 Ca^{2+} 离子通道的开放, 提高细胞内 Ca^{2+} 离子水平, 从而促进血管收缩^[70]。虽然有个别研究表明, 20-HETE 可以激活细胞表面的 GPCR 并介导下游的通路激活^[77]。然而, 20-HETE 的作用模式目前还没有完全阐明; 它究竟是通过受体介导的形式, 亦或者是以细胞内信号分子的模式直接发挥作用, 有待进一步研究。

血管内皮是血管应对有害刺激的第一道屏障, 在调节血管功能和血流方面起着重要的作用^[78]。血管内皮的功能取决于多项因素, NO 在其中扮演着重要的角色。NO 的生物学功能障碍, 如 NO 合成减少或清除增多被认为是血管内皮功能紊乱的标志^[16, 79]。有研究表明, 内皮细胞功能紊乱参与了 20-HETE 介导的血管收缩反应^[75, 80]。20-HETE 在血管平滑肌细胞中合成后, 可以被分泌出细胞外, 并通过旁分泌的形式作用于血管内皮细胞上, 诱导血管内皮细胞功能紊乱^[81]。同时, 血管内皮细胞自身分泌的少量 20-HETE 也可以通过自分泌的形式产生作用^[33]。

在缺氧损伤模型中, 血管内皮细胞中 20-HETE 的水平增加^[82-84]。在体外培养的 HUVEC 中, 与对照环境 (21% 的氧气) 相比, 16 h 的低氧环境 (3% 的氧气) 暴露可以明显提升 20-HETE 的水平 (提升倍数可达 10)^[82]。Schuck 等人对冠心病患者的血液标本中 20-HETE 的水平进行了检测。结果显示, 冠心病患者的 20-HETE 水平比健康人群明显升高^[85]。以上结果表明, 缺氧损伤可能与内皮细胞中 20-HETE 的水平改变有关。进一步研究显示, 20-HETE 水平升高可以通过激活氧化应激反应降低 eNOS 的表达, 导致血管内皮功能紊乱, 并促进血管收缩^[86, 87]。体外实验也证实, 20-HETE 水平升高与血管内皮功能紊乱密切相关^[88]。另外, Joseph 等人的研究结果显示, 20-HETE 的抑制剂 20-SOLA 可以促进 eNOS 相关的 NO 合成, 并缓解血管内皮功能紊乱, 进而改善冠脉侧枝循环^[84]。其中具体的作用机制涉及腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) 通路及 NF- κ B 通路等^[87, 89]。

因此, 上述研究表明, 20-HETE 主要通过以下两种途径促进血管收缩作用: (1) 20-HETE 直接调节血管平滑肌细胞表面 K^+ 离子通道和 Ca^{2+} 离子通道的状态, 促进血管收缩; (2) 20-HETE 通过影响内皮细胞功能从而抑制血管舒张。

2.2 20-HETE与血管新生

在血管新生方面, 20-HETE 的作用与 EETs 类似, 都可以促进血管新生。Amaral 等人的研究结果显示, 电刺激可以诱导血管新生, 而 20-HETE 的抑制剂可以抑制电刺激的这一作用^[90]。在肢体结扎诱导的缺血模型中, 20-HETE 水平升高可以通过作用于 VEGF, 提高缺血肢体的微血管数目^[82, 83]。

近来的多项研究也证实, 20-HETE 可以通过多种机制促进血管新生。首先, 20-HETE 可以提高血管内皮细胞的增殖能力。在体外培养的 HUVEC 中, 20-HETE 可以促进血管内皮细胞的增殖^[91]。Guo 等人开展的一系列研究也显示, 20-HETE 可以通过激活 MAPK 通路, 促进 VEGF 的生成并进一步促进血管内皮的增殖^[92, 93]。其次, 20-HETE 可以促进血管内皮细胞的迁移能力^[94]。最后, 20-HETE 对血管内皮细胞的出芽和成管能力也有着强大的促进作用^[91, 94]。Cheng 等人的研究表明, 过表达 CYP4F2 基因可以提升 20-HETE 的水平, 并进一步促进内皮细胞的成管能力^[95]。

已有研究表明, VEGF 介导了 20-HETE 的促血管新生作用^[75]。Yu 等人的研究证实, 20-HETE 的激动剂或者过表达 CYP4A11 均可以通过作用于 PI3K 和 ERK 信号通路诱导 VEGF 的表达, 并促进血管生成。相反, 20-HETE 抑制剂可以抑制上述效应^[96]。更有力证据显示, 采用 VEGF 中和抗体可以抵消 20-HETE 的促血管新生作用^[83, 95]。MAPK 通路在 20-HETE 的促血管新生作用中也发挥着重要的作用^[93]。

而与 EETs 不同的是, 20-HETE 还可以通过内皮祖细胞 (endothelial progenitor cells, EPCs) 发挥促进血管新生的作用。研究显示, EPCs 中存在 CYP4A11、CYP4A22 和 CYP4F2 基因的表达, 并且可以生成 20-HETE^[83]。而且, 20-HETE 可以促进 EPCs 分泌促血管新生的因子, 如 VEGF、低氧诱导因子 1 (hypoxia-inducible factor 1, HIF-1) 等^[83]。此外, 这些 EPCs 分泌因子可以招募骨髓源性干细胞以促进血管生成^[97]。研究表明, CYP 羟化酶抑制剂或 20-HETE 拮抗剂可以抑制 20-HETE 的合成或功能, 进一步抑制 EPCs 增殖和迁移, 并抑制内皮细胞分化^[98]。

2.3 20-HETE与血管炎症

大量研究证据表明, 20-HETE 在血管炎症反应调控中主要表现为促进作用。Hoff 等人在肾脏缺血再灌注损伤动物模型中发现, CYP4A 的抑制剂或

者 20-HETE 的抑制剂可以减少肾脏单核 / 巨噬细胞的浸润, 缓解肾脏炎症反应, 进而减轻肾脏损伤^[99]。同样的, Toth 等人采用 CYP450 羟化物抑制剂 HET0016 干预自发性高血压大鼠, 结果发现自发性高血压大鼠脑血管中的促炎因子 (TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6) 表达水平明显提高, 而 HET0016 可以通过提升 20-HETE 的水平, 降低自发性高血压大鼠脑血管中促炎因子的水平, 发挥抗炎作用^[100]。

有意思的是, 尽管 20-HETE 的细胞内信号通路与 EETs 有部分重叠, 但最终的效应却截然相反。在自发性高血压大鼠中, HET0016 可以抑制脑血管中 NF- κ B 的水平, 而在体外培养的血管内皮细胞中, 直接采用 20-HETE 干预可以激活 NF- κ B 通路^[100]。这一结论被 Ishizuka 等人所证实^[101]。同时, Ishizuka 等人的研究还表明, MAPK 通路也参与了 20-HETE 介导的促炎作用。MAPK 抑制剂可以减轻 20-HETE 引起的血管内皮炎症反应^[101]。这些结果提示, 可能还有其他信号通路分别参与了 EETs 和 20-HETE 的作用。

3 EETs和20-HETE在血管性疾病中的作用

3.1 EETs和20-HETE在高血压中的作用

目前, 高血压是最常见的心脑血管疾病之一, 长期而持续的血压升高往往伴随着心脑血管的并发症, 并可能导致残疾甚至死亡。因此, 研究者对高血压的发病机制进行了深入的探索。目前的研究表明, 肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统 (renin angiotensin aldosterone system, RAAS) 的激活、交感神经兴奋性增高以及血管炎症反应等可以导致血管收缩和水钠潴留等改变, 进而导致血压升高。针对以上作用机制, 临床上已有多种降压药物, 如血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)、 β 受体阻滞剂和利尿剂等, 但仍有大量患者需同时服用 3 种甚至 3 种以上降压药物。近年来高血压相关的药物研发进展缓慢, 几乎无新药问世。

AA 的 CYP450 酶代谢产物 EETs 和 20-HETE 对血管生物学活性和血管炎症反应有着截然不同的作用。那么, 它们在高血压的发生、发展中又扮演着什么样的作用呢?

多项研究显示在高血压动物模型中, EETs 的表达水平呈下降趋势^[17, 102]。高血压动物中 EETs 的减少可能与其合成酶 CYP2C 的表达下降或者其水解酶 sEH 的表达增加有关^[102, 103]。而敲除 CYP2C44

基因可以降低肾脏及血管中 EETs 的水平, 并导致高血压的发生^[104]。研究者 in 高血压患者人群中也观察到了类似的现象。Tacconelli 等发现, 在肾血管性高血压人群中, EETs 的血浆水平明显低于正常人群^[3]。这也意味着, EETs 的降低可能参与了高血压的发生、发展。因此, 研究者试图通过采用不同的途径提升 EETs 的水平, 观察 EETs 对血压的影响。有研究在高血压动物模型中发现, 通过过表达 CYP 表氧化酶或者抑制 sEH, 可以提升 EETs 的水平, 从而改善血管功能, 进而降低血压^[17]。因此, EETs 具有抗高血压的作用。

EETs 抗高血压作用的机制总的来说可以归结为三个方面: 促进血管舒张、抑制血管炎症反应和促进水钠排泄。前文已经对 EETs 舒张血管和抑制炎症反应的作用行了讨论, 这里我们就 EETs 对水钠代谢的影响进行探讨。Zhao 等人的研究结果显示, 血管紧张素介导的高血压动物中, 入球小动脉呈收缩状态, 并通过球管反馈机制促进水钠重吸收, 抑制尿 Na⁺ 的排泄^[102, 105]。而通过 sEH 抑制剂提升 EETs 的水平可以逆转这一作用, 从而发挥抗高血压的效应^[105]。同时, Khan 等人的研究表明, 血管紧张素还可以通过上调肾小管上皮细胞钠离子通道 (epithelial sodium channel, ENaC) 的表达促进水钠潴留^[106]。而 11,12-EET 可以抑制肾脏 ENaC 的表达, 抑制近端肾小管和集合管的 Na⁺ 重吸收, 促进尿 Na⁺ 排泄, 从而发挥抗高血压作用^[104, 106]。

另一方面, 20-HETE 可以收缩血管并诱导血管炎症, 可能进一步加重高血压。有研究表明, 几乎在所有的动物模型中, 20-HETE 的水平均明显高于对照组动物^[15, 67, 79, 107-109]。例如, 在自发性高血压大鼠中, CYP4A 的转录水平及 20-HETE 的水平明显高于对照组^[109, 110]。在人类中, CYP4A11 和 CYP4F2 的基因多态性与高血压、卒中和心血管疾病密切相关^[111]。不仅如此, 采用 20-HETE 抑制剂或拮抗剂如 HET0016、20-HEDE 或 20-SOLA 都可以明显降低动物的血压^[14, 88, 112]。

20-HETE 对血压的影响主要通过两个方面实现: 第一, 如前文所述, 20-HETE 可以通过抑制 K⁺ 离子通道及促进 Ca²⁺ 离子通道开放, 促进血管收缩^[70, 73]。另外, 20-HETE 还可以减少 NO 的合成, 抑制血管舒张^[84]。因此, 20-HETE 可以通过促进血管收缩升高血压。第二, 20-HETE 还可以通过调节体液激素机制对血压造成影响。有研究表明,

20-HETE 可以增强血管紧张素转化酶的表达, 从而激活肾素-醛固酮系统^[113–115]。另外, 在睾酮诱导的高血压模型中, 20-HETE 介导了雄激素诱导的血压升高^[116, 117]。

有意思的是, 20-HETE 在肾脏中的作用呈现出了双重效应。除了收缩血管外, 20-HETE 又可以通过肾小管上皮细胞发挥抗高血压的作用。有研究表明, 20-HETE 可以抑制肾小管上皮细胞 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶的活性以及 Na^+ 离子的转运, 并减少 Na^+ 的重吸收, 促进水钠排泄^[118, 119]。Lai 等推测 20-HETE 促进尿 Na^+ 排泄的作用可能是机体对高盐摄入的一种适应性调节^[120]。

因此, EETs 和 20-HETE 在高血压的发生、发展中起着重要的作用。提升 EETs 的水平可以发挥抗高血压的作用, 而 20-HETE 在高血压发生、发展中的作用仍有待进一步的探索。这也为高血压的治疗提供了新的思路。

3.2 EETs和20-HETE在冠心病及心肌缺血中的作用

冠状动脉粥样硬化是冠心病的发病基础, 是由慢性炎症反应和胆固醇代谢异常引起的慢性血管炎性疾病。EETs 除了具备抗炎作用外, 研究还证实, sEH 抑制剂可以降低胆固醇和 LDL 水平以及提高 HDL 水平, 缓解脂质代谢紊乱^[121, 122]。同时, Oni-Orisan 等人报道, 与无明显冠心病患者相比, 阻塞性冠心病患者的多种 EETs 水平较低^[123], 这与 Theken 等人 2012 年开展的研究所得到的结论一致^[124]。因此, EETs 在冠状动脉粥样硬化和心肌缺血中也发挥着重要的保护作用。大量研究证据显示, EETs 可在多种模型中预防动脉粥样硬化, 包括 *ApoE*^{-/-} 小鼠和高脂饮食诱导的模型^[122, 125]。

Li 等人的研究结果显示, sEH 抑制剂干预可以减少心肌梗死后的心肌梗死面积和心肌重构^[126]。另外, Cao 等人在 LAD 结扎的动物模型中展开了类似的研究。结果显示, EETs 激动剂 NUDSA 促进 LAD 结扎组动物心脏内的血管生成并抑制心肌纤维化, 从而改善心功能。进一步的研究显示, 这些作用是通过激活典型的 Wnt1 信号级联反应以及血红素氧化酶-1 (hemoxygenase-1, HO-1) 实现的^[127]。Guo 等人的研究结果显示, sEH 抑制剂 TPPU 可以提升 EETs 的水平, 激活 Akt 通路, 促进 VEGF 的生成, 并促进梗死心肌中血管的生成, 从而改善心肌梗死后的心功能^[128]。

针对 20-HETE 在冠心病和心肌缺血方面的作用

也有大量的研究。Fu 等对冠心病患者的 CYP4A11 基因多态性进行分析, 结果显示 CYP4A11 基因的变异与冠心病的发病率呈明显的相关性^[129]。而且, 无论是在慢性冠脉综合征, 还是急性冠脉综合征的患者中, 20-HETE 的水平均明显高于对照组^[85, 130]。上述结果表明, 20-HETE 在冠心病及心肌缺血损伤中可能扮演着重要的角色。进一步的动物研究证实了这一结论。Han 等研究显示, 在缺血/再灌注损伤模型中, 20-HETE 的干预加重了缺血/再灌注的心肌损伤, 而采用 CYP 羟化酶抑制剂 HET0016 可以减轻缺血/再灌注的心肌损伤, 这一作用可能与 20-HETE 促进 NADPH 氧化酶的表达和活性, 促进氧化应激反应有关^[131]。研究结果还显示, 多种 CYP 羟化酶抑制剂 (HET0016、17-ODYA、DDMS) 都可以通过 MAPK 途径抑制缺血损伤心肌中的细胞凋亡, 降低心肌缺血面积^[132, 133]。

血管新生在心肌缺血损伤及重构中起着十分重要的作用。20-HETE 可以促进血管新生。而且在缺血模型中, 20-HETE 的这一作用也得到有力验证。Chen 等人的研究结果表明, 在缺血状态下, 20-HETE 的抑制剂可以明显减少血管生成^[82]。20-HETE 这一特性似乎可以发挥抗心肌缺血的作用。那么, 20-HETE 在心肌缺血方面是否也存在着双重效应仍不得而知。因此, 仍需要大量的研究去回答这一假设, 并阐明其中的机制。

4 结论及展望

综上所述, AA 的 CYP 酶代谢产物 EETs 和 20-HETE 在血管功能调控中扮演着非常重要的作用, 并参与了多种血管性疾病 (如高血压和冠心病) 的发生、发展。研究表明, EETs 在血管功能调控中的作用主要表现为舒张血管和抗血管炎症反应, 而 20-HETE 则表现出截然相反的作用。有意思的是, 在血管生成方面, 这两种脂质小分子的作用类似, 均能促进血管生成。对 EETs 和 20-HETE 在血管功能调控方面的具体作用机制的总结见图 2。然而, 如前文所述, 20-HETE 的作用模式和直接作用靶点仍有待深入的研究, 例如使用标记的 20-HETE 来鉴定与其直接结合的分子。随着基于质谱的代谢组学技术的不断发展, 研究者们也正在探究 AA 是否存在其他 CYP 酶途径代谢产物及它们的功能。

现有的研究对 EETs 和 20-HETE 在多种疾病中的作用进行了探索。结果显示, 在高血压及心肌缺

血中，EETs可以降低血压、改善心肌缺血，而20-HETE却可能是高血压的始动因素或参与了心肌缺血损伤。本文强调了EETs和20-HETE在血管性疾病中的作用，并对其调控血管功能的作用及细胞内信号机制进行了总结(表1)。EETs和20-HETE的调控之间可能存在动态平衡，既往的研究多静态地研究其中一种小分子的信号通路，而忽略了与另一种小分子，以及其他AA代谢产物之间的相互作用网络。采用器官特异性动物模型和多组学方法来研究不同阶段生理和病理状态下AA各类产物之间的动态平衡关系将会更深入地了解AA及其代谢产物

在心血管系统中的作用。

更有意义的是，针对这两种脂质小分子，目前已开发出了多种潜在的治疗手段，如sEH抑制剂、CYP羟化酶抑制剂等^[59, 132]。虽然这些治疗有希望成为治疗高血压或缺血性心肌病等疾病的潜在手段，但离临床应用尚有一段距离。亟需开展多中心的大规模人群队列分析，以明确这些产物与各类疾病的相关性。因此，实现AA代谢产物从基础研究走向临床的转化应用，仍需要联合药理学、化学、临床医学与流行病学等学科开展更深入、更有说服力的交叉研究。

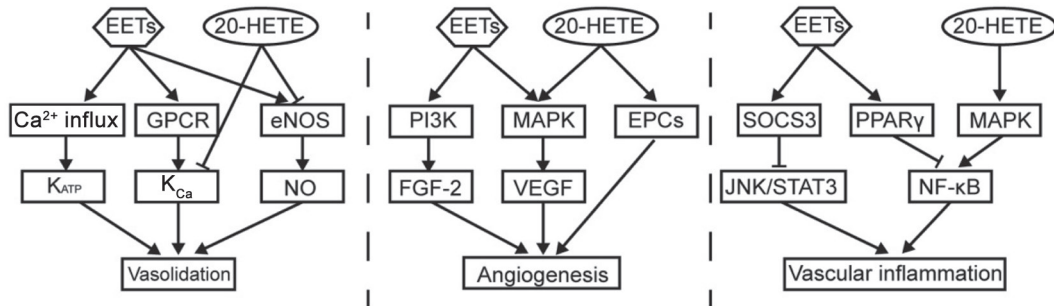


图 2. EETs和20-HETE在血管稳态中的作用及机制

Fig. 2. The role and mechanism of EETs and 20-HETE in vascular homeostasis. The mechanism were shown as below: (1) EETs promoted vasodilation by activating the K_{ATP} channel and K_{Ca} channel, as well as upregulating the expression of eNOS, while 20-HETE inhibited vasodilation due to the activation of K_{Ca} channel and upregulation of eNOS. (2) EETs promoted angiogenesis by PI3K/FGF2 pathway and MAPK/VEGF pathway. Other than MAPK/VEGF pathway, 20-HETE promoted angiogenesis through EPCs. (3) EETs showed a strong anti-inflammatory effect, which was mainly mediated by inhibiting the JNK/STAT3 pathway and NF- κ B pathway, while 20-HETE played a pro-inflammatory role by promoting the MAPK/NF- κ B pathway. GPCR, G protein coupled receptor; eNOS, endothelial nitric oxide synthase; NO, nitric oxide; PI3K, phosphoinositol 3 kinase; FGF-2, fibroblast growth factor 2; MAPK, mitogen activated protein kinase; VEGF, vascular endothelial growth factor; EPCs, endothelial progenitor cells; SOCS3, suppressors of cytokine signaling 3; JNK, Jun N-terminal kinase; STAT3, signal transducers and activators of transcription 3; PPAR γ , peroxisome proliferators activated receptor γ ; NF- κ B, nuclear factor κ B; EETs, epoxyeicosatrienoic acids; 20-HETE, 20-hydroxyeicosatetraenoic acid.

表1. EETs和20-HETE在高血压和心肌缺血中的作用和机制

Table 1. The role and mechanism of EETs and 20-HETE in hypertension and myocardial ischemia

	EETs	20-HETE
Hypertension	Down-regulation Vasodilation Inhibition of inflammation Promoted sodium excretion	Up-regulation Vascular constriction Activation of RAS
Myocardial ischemia	Prohibition of myocardial ischemia Inhibition of inflammation Anti-hyperlipidemia Reduced fibrosis Promoted angiogenesis	Increased myocardial injury Promoted oxidative stress Increased apoptosis

EETs, epoxyeicosatrienoic acids; 20-HETE, 20-hydroxyeicosatetraenoic acid; RAS, renin-angiotensin system.

参考文献

- 1 Wang T, Fu X, Chen Q, Patra JK, Wang D, Wang Z, Gai Z. Arachidonic acid metabolism and kidney inflammation. *Int J Mol Sci* 2019; 20(15): 3683.
- 2 Martin SA, Brash AR, Murphy RC. The discovery and early structural studies of arachidonic acid. *J Lipid Res* 2016; 57(7): 1126–1132.
- 3 Tacconelli S, Patrignani P. Inside epoxyeicosatrienoic acids and cardiovascular disease. *Front Pharmacol* 2014; 5: 239.
- 4 Xu X, Zhang XA, Wang DW. The roles of CYP450 epoxygenases and metabolites, epoxyeicosatrienoic acids, in cardiovascular and malignant diseases. *Adv Drug Deliv Rev* 2011; 63(8): 597–609.
- 5 Rand AA, Barnych B, Morisseau C, Cajka T, Lee KSS, Panigrahy D, Hammock BD. Cyclooxygenase-derived proangiogenic metabolites of epoxyeicosatrienoic acids. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017; 114(17): 4370–4375.
- 6 Bellien J, Joannides R. Epoxyeicosatrienoic acid pathway in human health and diseases. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013; 61(3): 188–196.
- 7 Sacerdoti D, Pesce P, Di Pascoli M, Brocco S, Cecchetto L, Bolognesi M. Arachidonic acid metabolites and endothelial dysfunction of portal hypertension. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2015; 120: 80–90.
- 8 Jamieson KL, Endo T, Darwesh AM, Samokhvalov V, Seubert JM. Cytochrome P450-derived eicosanoids and heart function. *Pharmacol Ther* 2017; 179: 47–83.
- 9 Chen C, Wang DW. Cytochrome P450-CYP2 family-epoxygenase role in inflammation and cancer. *Adv Pharmacol* 2015; 74: 193–221.
- 10 Chen C, Wang DW. CYP epoxygenase derived EETs: from cardiovascular protection to human cancer therapy. *Curr Top Med Chem* 2013; 13(12): 1454–1469.
- 11 Zeldin DC, Foley J, Goldsworthy SM, Cook ME, Boyle JE, Ma J, Moomaw CR, Tomer KB, Steenbergen C, Wu S. CYP2J subfamily cytochrome P450s in the gastrointestinal tract: expression, localization, and potential functional significance. *Mol Pharmacol* 1997; 51(6): 931–943.
- 12 Fisslthaler B, Popp R, Kiss L, Potente M, Harder DR, Fleming I, Busse R. Cytochrome P450 2C is an EDHF synthase in coronary arteries. *Nature* 1999; 401(6752): 493–497.
- 13 Zeldin DC. Epoxygenase pathways of arachidonic acid metabolism. *J Biol Chem* 2001; 276(39): 36059–36062.
- 14 Rocic P, Schwartzman ML. 20-HETE in the regulation of vascular and cardiac function. *Pharmacol Ther* 2018; 192: 74–87.
- 15 Roman RJ, Fan F. 20-HETE: Hypertension and beyond. *Hypertension* 2018; 72(1): 12–18.
- 16 Wu CC, Gupta T, Garcia V, Ding Y, Schwartzman ML. 20-HETE and blood pressure regulation: clinical implications. *Cardiol Rev* 2014; 22(1): 1–12.
- 17 Imig JD. Epoxyeicosanoids in hypertension. *Physiol Res* 2019; 68(5): 695–704.
- 18 Birch EE, Garfield S, Hoffman DR, Uauy R, Birch DG. A randomized controlled trial of early dietary supply of long-chain polyunsaturated fatty acids and mental development in term infants. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42(3): 174–181.
- 19 Bennett M, Gilroy DW. Lipid mediators in inflammation. *Microbiol Spectr* 2016; 4(6). doi: 10.1128/microbiolspec.MCHD-0035-2016.
- 20 Jabbarli R, Pierscianek D, Darkwah Oppong M, Sato T, Dammann P, Wrede KH, Kaier K, Kohrmann M, Forsting M, Kleinschnitz C, Roos A, Sure U. Laboratory biomarkers of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Neurosurg Rev* 2020; 43(3): 825–833.
- 21 Das Mahapatra A, Choubey R, Datta B. Small molecule soluble epoxide hydrolase inhibitors in multitarget and combination therapies for inflammation and cancer. *Molecules* 2020; 25(23): 5488.
- 22 Roman RJ. P-450 metabolites of arachidonic acid in the control of cardiovascular function. *Physiol Rev* 2002; 82(1): 131–185.
- 23 Lai J, Chen C. The role of epoxyeicosatrienoic acids in cardiac remodeling. *Front Physiol* 2021; 12: 642470.
- 24 Romashko M, Schragenheim J, Abraham NG, McClung JA. Epoxyeicosatrienoic acid as therapy for diabetic and ischemic cardiomyopathy. *Trends Pharmacol Sci* 2016; 37(11): 945–962.
- 25 Shekhar S, Varghese K, Li M, Fan L, Booz GW, Roman RJ, Fan F. Conflicting roles of 20-HETE in hypertension and stroke. *Int J Mol Sci* 2019; 20(18): 4500.
- 26 Hoxha M, Zappacosta B. CYP-derived eicosanoids: Implications for rheumatoid arthritis. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2020; 146: 106405.
- 27 Pallas M, Vazquez S, Sanfeliu C, Galdeano C, Grinan-Ferre C. Soluble epoxide hydrolase inhibition to face neuroinflammation in Parkinson's disease: A new therapeutic strategy. *Biomolecules* 2020; 10(5): 703.
- 28 Li J (李军), Ding WH, Tang CS. Vascular adventitia in vascular homeostasis and remodeling. *Chin Circ J (中国循环杂志)* 2016; 31(1): 101–103 (in Chinese).
- 29 Capdevila J, Chacos N, Werringloer J, Prough RA, Estabrook RW. Liver microsomal cytochrome P-450 and the oxidative metabolism of arachidonic acid. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981; 78(9): 5362–5366.
- 30 Carroll MA, Schwartzman M, Sacerdoti D, McGiff JC.

- Novel renal arachidonate metabolites. *Am J Med Sci* 1988; 295(4): 268–274.
- 31 Lin WK, Falck JR, Wong PY. Effect of 14,15-epoxyeicosatrienoic acid infusion on blood pressure in normal and hypertensive rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 167(3): 977–981.
- 32 Yang C, Kwan YW, Au AL, Poon CC, Zhang Q, Chan SW, Lee SM, Leung GP. 14,15-Epoxyeicosatrienoic acid induces vasorelaxation through the prostaglandin EP₂ receptors in rat mesenteric artery. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2010; 93(1–2): 44–51.
- 33 Imig JD. Epoxyeicosatrienoic acids and 20-hydroxyeicosatetraenoic acid on endothelial and vascular function. *Adv Pharmacol* 2016; 77: 105–141.
- 34 Lee CR, Imig JD, Edin ML, Foley J, DeGraff LM, Bradbury JA, Graves JP, Lih FB, Clark J, Myers P, Perrow AL, Lepp AN, Kannon MA, Ronnekleiv OK, Alkayed NJ, Falck JR, Tomer KB, Zeldin DC. Endothelial expression of human cytochrome P450 epoxygenases lowers blood pressure and attenuates hypertension-induced renal injury in mice. *FASEB J* 2010; 24(10): 3770–3781.
- 35 Honetschlagerova Z, Kitada K, Huskova Z, Sporkova A, Kopkan L, Burgelova M, Varcabova S, Nishiyama A, Hwang SH, Hammock BD, Imig JD, Kramer HJ, Kujal P, Vernerova Z, Cervenka L. Antihypertensive and renoprotective actions of soluble epoxide hydrolase inhibition in ANG II-dependent malignant hypertension are abolished by pretreatment with L-NAME. *J Hypertens* 2013; 31(2): 321–332.
- 36 Imig JD, Falck JR, Wei S, Capdevila JH. Epoxygenase metabolites contribute to nitric oxide-independent afferent arteriolar vasodilation in response to bradykinin. *J Vasc Res* 2001; 38(3): 247–255.
- 37 Li PL, Zhang DX, Ge ZD, Campbell WB. Role of ADP-ribose in 11,12-EET-induced activation of K_{Ca} channels in coronary arterial smooth muscle cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282(4): H1229–H1236.
- 38 Campbell WB, Holmes BB, Falck JR, Capdevila JH, Gauthier KM. Regulation of potassium channels in coronary smooth muscle by adenoviral expression of cytochrome P-450 epoxygenase. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290(1): H64–H71.
- 39 Chen G, Cheung DW. Modulation of endothelium-dependent hyperpolarization and relaxation to acetylcholine in rat mesenteric artery by cytochrome P450 enzyme activity. *Circ Res* 1996; 79(4): 827–833.
- 40 Liu Y, Zhang Y, Schmelzer K, Lee TS, Fang X, Zhu Y, Spector AA, Gill S, Morisseau C, Hammock BD, Shyy JY. The antiinflammatory effect of laminar flow: the role of PPARgamma, epoxyeicosatrienoic acids, and soluble epoxide hydrolase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(46): 16747–16752.
- 41 Liu X, Qian ZY, Xie F, Fan W, Nelson JW, Xiao X, Kaul S, Barnes AP, Alkayed NJ. Functional screening for G protein-coupled receptor targets of 14,15-epoxyeicosatrienoic acid. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2017; 132: 31–40.
- 42 Fukao M, Mason HS, Kenyon JL, Horowitz B, Keef KD. Regulation of BK_{Ca} channels expressed in human embryonic kidney 293 cells by epoxyeicosatrienoic acid. *Mol Pharmacol* 2001; 59(1): 16–23.
- 43 Dimitropoulou C, West L, Field MB, White RE, Reddy LM, Falck JR, Imig JD. Protein phosphatase 2A and Ca²⁺-activated K⁺ channels contribute to 11,12-epoxyeicosatrienoic acid analog mediated mesenteric arterial relaxation. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2007; 83(1–2): 50–61.
- 44 McSherry IN, Sandow SL, Campbell WB, Falck JR, Hill MA, Dora KA. A role for heterocellular coupling and EETs in dilation of rat cremaster arteries. *Microcirculation* 2006; 13(2): 119–130.
- 45 Ellinworth DC, Earley S, Murphy TV, Sandow SL. Endothelial control of vasodilation: integration of myoendothelial microdomain signalling and modulation by epoxyeicosatrienoic acids. *Pflugers Arch* 2014; 466(3): 389–405.
- 46 Wang H, Lin L, Jiang J, Wang Y, Lu ZY, Bradbury JA, Lih FB, Wang DW, Zeldin DC. Up-regulation of endothelial nitric-oxide synthase by endothelium-derived hyperpolarizing factor involves mitogen-activated protein kinase and protein kinase C signaling pathways. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 307(2): 753–764.
- 47 Harris RC, Homma T, Jacobson HR, Capdevila J. Epoxyeicosatrienoic acids activate Na⁺/H⁺ exchange and are mitogenic in cultured rat glomerular mesangial cells. *J Cell Physiol* 1990; 144(3): 429–437.
- 48 Michaelis UR, Fisslthaler B, Barbosa-Sicard E, Falck JR, Fleming I, Busse R. Cytochrome P450 epoxygenases 2C8 and 2C9 are implicated in hypoxia-induced endothelial cell migration and angiogenesis. *J Cell Sci* 2005; 118(Pt 23): 5489–5498.
- 49 Yang S, Wei S, Pozzi A, Capdevila JH. The arachidonic acid epoxygenase is a component of the signaling mechanisms responsible for VEGF-stimulated angiogenesis. *Arch Biochem Biophys* 2009; 489(1–2): 82–91.
- 50 Webler AC, Michaelis UR, Popp R, Barbosa-Sicard E, Murugan A, Falck JR, Fisslthaler B, Fleming I. Epoxyeicosatrienoic acids are part of the VEGF-activated signaling cascade leading to angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008; 295(5): C1292–C1301.
- 51 Zhao Q, Huang J, Wang D, Chen L, Sun D, Zhao C. Endo-

- thelium-specific CYP2J2 overexpression improves cardiac dysfunction by promoting angiogenesis via Jagged1/Notch1 signaling. *J Mol Cell Cardiol* 2018; 123: 118–127.
- 52 Dai N, Zhao C, Kong Q, Li D, Cai Z, Wang M. Vascular repair and anti-inflammatory effects of soluble epoxide hydrolase inhibitor. *Exp Ther Med* 2019; 17(5): 3580–3588.
- 53 Pfister SL, Gauthier KM, Campbell WB. Vascular pharmacology of epoxyeicosatrienoic acids. *Adv Pharmacol* 2010; 60: 27–59.
- 54 Sommer K, Jakob H, Badjlan F, Henrich D, Frank J, Marzi I, Sander AL. 11,12 and 14,15 epoxyeicosatrienoic acid rescue deteriorated wound healing in ischemia. *PLoS One* 2019; 14(1): e0209158.
- 55 Capozzi ME, McCollum GW, Penn JS. The role of cytochrome P450 epoxygenases in retinal angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(7): 4253–4260.
- 56 Cheranov SY, Karpurapu M, Wang D, Zhang B, Venema RC, Rao GN. An essential role for SRC-activated STAT-3 in 14,15-EET-induced VEGF expression and angiogenesis. *Blood* 2008; 111(12): 5581–5591.
- 57 Zhang B, Cao H, Rao GN. Fibroblast growth factor-2 is a downstream mediator of phosphatidylinositol 3-kinase-Akt signaling in 14,15-epoxyeicosatrienoic acid-induced angiogenesis. *J Biol Chem* 2006; 281(2): 905–914.
- 58 Stevenson MD, Canugovi C, Vendrov AE, Hayami T, Bowles DE, Krause KH, Madamanchi NR, Runge MS. NADPH oxidase 4 regulates inflammation in ischemic heart failure: Role of soluble epoxide hydrolase. *Antioxid Redox Signal* 2019; 31(1): 39–58.
- 59 Inceoglu B, Schmelzer KR, Morisseau C, Jinks SL, Hammock BD. Soluble epoxide hydrolase inhibition reveals novel biological functions of epoxyeicosatrienoic acids (EETs). *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2007; 82(1–4): 42–49.
- 60 Node K, Huo Y, Ruan X, Yang B, Spiecker M, Ley K, Zeldin DC, Liao JK. Anti-inflammatory properties of cytochrome P450 epoxygenase-derived eicosanoids. *Science* 1999; 285(5431): 1276–1279.
- 61 Samokhvalov V, Jamieson KL, Darwesh AM, Keshavarz-Bahaghighat H, Lee TYT, Edin M, Lih F, Zeldin DC, Seubert JM. Deficiency of soluble epoxide hydrolase protects cardiac function impaired by LPS-induced acute inflammation. *Front Pharmacol* 2018; 9: 1572.
- 62 Falck JR, Reddy LM, Reddy YK, Bondlela M, Krishna UM, Ji Y, Sun J, Liao JK. 11,12-epoxyeicosatrienoic acid (11,12-EET): structural determinants for inhibition of TNF- α -induced VCAM-1 expression. *Bioorg Med Chem Lett* 2003; 13(22): 4011–4014.
- 63 Bystrom J, Wray JA, Sugden MC, Holness MJ, Swales KE, Warner TD, Edin ML, Zeldin DC, Gilroy DW, Bishop-Bailey D. Endogenous epoxygenases are modulators of monocyte/macrophage activity. *PLoS One* 2011; 6(10): e26591.
- 64 Morin C, Sirois M, Echave V, Gomes MM, Rousseau E. EET displays anti-inflammatory effects in TNF- α stimulated human bronchi: putative role of CPI-17. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008; 38(2): 192–201.
- 65 He Z, Zhang X, Chen C, Wen Z, Hoopes SL, Zeldin DC, Wang DW. Cardiomyocyte-specific expression of CYP2J2 prevents development of cardiac remodelling induced by angiotensin II. *Cardiovasc Res* 2015; 105(3): 304–317.
- 66 Zhou C, Huang J, Chen J, Lai J, Zhu F, Xu X, Wang DW. CYP2J2-derived EETs attenuated angiotensin II-induced adventitial remodeling via reduced inflammatory response. *Cell Physiol Biochem* 2016; 39(2): 721–739.
- 67 Garcia V, Schwartzman ML. Recent developments on the vascular effects of 20-hydroxyeicosatetraenoic acid. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2017; 26(2): 74–82.
- 68 Zhang F, Wang MH, Wang JS, Zand B, Gopal VR, Falck JR, Laniado-Schwartzman M, Nasjletti A. Transfection of CYP4A1 cDNA decreases diameter and increases responsiveness of gracilis muscle arterioles to constrictor stimuli. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287(3): H1089–H1095.
- 69 Wang MH, Zhang F, Marji J, Zand BA, Nasjletti A, Laniado-Schwartzman M. CYP4A1 antisense oligonucleotide reduces mesenteric vascular reactivity and blood pressure in SHR. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280(1): R255–R261.
- 70 Gebremedhin D, Lange AR, Narayanan J, Aebly MR, Jacobs ER, Harder DR. Cat cerebral arterial smooth muscle cells express cytochrome P450 4A2 enzyme and produce the vasoconstrictor 20-HETE which enhances L-type Ca^{2+} current. *J Physiol* 1998; 507(Pt 3): 771–781.
- 71 Miyata N, Roman RJ. Role of 20-hydroxyeicosatetraenoic acid (20-HETE) in vascular system. *J Smooth Muscle Res* 2005; 41(4): 175–193.
- 72 Harder DR, Gebremedhin D, Narayanan J, Jefcoat C, Falck JR, Campbell WB, Roman R. Formation and action of a P-450 4A metabolite of arachidonic acid in cat cerebral microvessels. *Am J Physiol* 1994; 266(5 Pt 2): H2098–H2107.
- 73 Zou AP, Fleming JT, Falck JR, Jacobs ER, Gebremedhin D, Harder DR, Roman RJ. 20-HETE is an endogenous inhibitor of the large-conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channel in renal arterioles. *Am J Physiol* 1996; 270(1 Pt 2): R228–R237.
- 74 Fan F, Sun CW, Maier KG, Williams JM, Pabbidi MR, Didion SP, Falck JR, Zhuo J, Roman RJ. 20-Hydroxyeicosatetraenoic acid contributes to the inhibition of K^{+} channel

- activity and vasoconstrictor response to angiotensin II in rat renal microvessels. *PLoS One* 2013; 8(12): e82482.
- 75 Hoopes SL, Garcia V, Edin ML, Schwartzman ML, Zeldin DC. Vascular actions of 20-HETE. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2015; 120: 9–16.
- 76 Williams JM, Murphy S, Burke M, Roman RJ. 20-hydroxyeicosatetraenoic acid: a new target for the treatment of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010; 56(4): 336–344.
- 77 Garcia V, Gilani A, Shkolnik B, Pandey V, Zhang FF, Dakarapu R, Gandham SK, Reddy NR, Graves JP, Gruzdev A, Zeldin DC, Capdevila JH, Falck JR, Schwartzman ML. 20-HETE signals through G-protein-coupled receptor GPR75 (Gq) to affect vascular function and trigger hypertension. *Circ Res* 2017; 120(11): 1776–1788.
- 78 Schulz E, Jansen T, Wenzel P, Daiber A, Munzel T. Nitric oxide, tetrahydrobiopterin, oxidative stress, and endothelial dysfunction in hypertension. *Antioxid Redox Signal* 2008; 10(6): 1115–1126.
- 79 Fan F, Ge Y, Lv W, Elliott MR, Muroya Y, Hirata T, Booz GW, Roman RJ. Molecular mechanisms and cell signaling of 20-hydroxyeicosatetraenoic acid in vascular pathophysiology. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2016; 21: 1427–1463.
- 80 Wang JS, Singh H, Zhang F, Ishizuka T, Deng H, Kemp R, Wolin MS, Hintze TH, Abraham NG, Nasjletti A, Laniado-Schwartzman M. Endothelial dysfunction and hypertension in rats transduced with CYP4A2 adenovirus. *Circ Res* 2006; 98(7): 962–969.
- 81 Hoopes SL, Garcia V, Edin ML, Schwartzman ML, Zeldin DC. Vascular actions of 20-HETE. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2015; 120: 9–16.
- 82 Chen L, Joseph G, Zhang FF, Nguyen H, Jiang H, Gotlinger KH, Falck JR, Yang J, Schwartzman ML, Guo AM. 20-HETE contributes to ischemia-induced angiogenesis. *Vascul Pharmacol* 2016; 83: 57–65.
- 83 Chen L, Ackerman R, Saleh M, Gotlinger KH, Kessler M, Mendelowitz LG, Falck JR, Arbab AS, Scicli AG, Schwartzman ML, Yang J, Guo AM. 20-HETE regulates the angiogenic functions of human endothelial progenitor cells and contributes to angiogenesis *in vivo*. *J Pharmacol Exp Ther* 2014; 348(3): 442–451.
- 84 Joseph G, Soler A, Hutcheson R, Hunter I, Bradford C, Hutcheson B, Gotlinger KH, Jiang H, Falck JR, Proctor S, Schwartzman ML, Rocic P. Elevated 20-HETE impairs coronary collateral growth in metabolic syndrome via endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2017; 312(3): H528–H540.
- 85 Schuck RN, Theken KN, Edin ML, Caughey M, Bass A, Ellis K, Tran B, Steele S, Simmons BP, Lih FB, Tomer KB, Wu MC, Hinderliter AL, Stouffer GA, Zeldin DC, Lee CR. Cytochrome P450-derived eicosanoids and vascular dysfunction in coronary artery disease patients. *Atherosclerosis* 2013; 227(2): 442–448.
- 86 Cheng J, Ou JS, Singh H, Falck JR, Narsimhaswamy D, Pritchard KA Jr, Schwartzman ML. 20-hydroxyeicosatetraenoic acid causes endothelial dysfunction via eNOS uncoupling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294(2): H1018–H1026.
- 87 Ward NC, Chen K, Li C, Croft KD, Keaney JF Jr. Chronic activation of AMP-activated protein kinase prevents 20-hydroxyeicosatetraenoic acid-induced endothelial dysfunction. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2011; 38(5): 328–333.
- 88 Inoue K, Sodhi K, Puri N, Gotlinger KH, Cao J, Rezzani R, Falck JR, Abraham NG, Laniado-Schwartzman M. Endothelial-specific CYP4A2 overexpression leads to renal injury and hypertension via increased production of 20-HETE. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297(4): F875–F884.
- 89 Cheng J, Wu CC, Gotlinger KH, Zhang F, Falck JR, Narsimhaswamy D, Schwartzman ML. 20-hydroxy-5,8,11,14-eicosatetraenoic acid mediates endothelial dysfunction via IkappaB kinase-dependent endothelial nitric-oxide synthase uncoupling. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 332(1): 57–65.
- 90 Amaral SL, Maier KG, Schippers DN, Roman RJ, Greene AS. CYP4A metabolites of arachidonic acid and VEGF are mediators of skeletal muscle angiogenesis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284(5): H1528–H1535.
- 91 Chen P, Guo M, Wygle D, Edwards PA, Falck JR, Roman RJ, Scicli AG. Inhibitors of cytochrome P450 4A suppress angiogenic responses. *Am J Pathol* 2005; 166(2): 615–624.
- 92 Guo AM, Scicli G, Sheng J, Falck JC, Edwards PA, Scicli AG. 20-HETE can act as a nonhypoxic regulator of HIF-1alpha in human microvascular endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 297(2): H602–H613.
- 93 Guo AM, Arbab AS, Falck JR, Chen P, Edwards PA, Roman RJ, Scicli AG. Activation of vascular endothelial growth factor through reactive oxygen species mediates 20-hydroxyeicosatetraenoic acid-induced endothelial cell proliferation. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 321(1): 18–27.
- 94 Guo AM, Janic B, Sheng J, Falck JR, Roman RJ, Edwards PA, Arbab AS, Scicli AG. The cytochrome P450 4A/F-20-hydroxyeicosatetraenoic acid system: a regulator of endothelial precursor cells derived from human umbilical cord blood. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 338(2): 421–429.
- 95 Cheng J, Edin ML, Hoopes SL, Li H, Bradbury JA, Graves JP, DeGraff LM, Lih FB, Garcia V, Shaik JS, Tomer KB, Flake GP, Falck JR, Lee CR, Poloyac SM, Schwartzman ML, Zeldin DC. Vascular characterization of mice with endothelial expression of cytochrome P450 4F2. *FASEB J*

- 2014; 28(7): 2915–2931.
- 96 Yu W, Chen L, Yang YQ, Falck JR, Guo AM, Li Y, Yang J. Cytochrome P450 omega-hydroxylase promotes angiogenesis and metastasis by upregulation of VEGF and MMP-9 in non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 68(3): 619–629.
- 97 Chen L, Ackerman R, Guo AM. 20-HETE in neovascularization. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2012; 98(3–4): 63–68.
- 98 Li R, Xu X, Chen C, Yu X, Edin ML, Degraff LM, Lee CR, Zeldin DC, Wang DW. Cytochrome P450 2J2 is protective against global cerebral ischemia in transgenic mice. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2012; 99(3–4): 68–78.
- 99 Hoff U, Lukitsch I, Chaykovska L, Ladwig M, Arnold C, Manthati VL, Fuller TF, Schneider W, Gollasch M, Muller DN, Flemming B, Seeliger E, Luft FC, Falck JR, Dragun D, Schunck WH. Inhibition of 20-HETE synthesis and action protects the kidney from ischemia/reperfusion injury. *Kidney Int* 2011; 79(1): 57–65.
- 100 Toth P, Csiszar A, Sosnowska D, Tucsek Z, Cseplo P, Springo Z, Tarantini S, Sonntag WE, Ungvari Z, Koller A. Treatment with the cytochrome P450 omega-hydroxylase inhibitor HET0016 attenuates cerebrovascular inflammation, oxidative stress and improves vasomotor function in spontaneously hypertensive rats. *Br J Pharmacol* 2013; 168(8): 1878–1888.
- 101 Ishizuka T, Cheng J, Singh H, Vitto MD, Manthati VL, Falck JR, Laniado-Schwartzman M. 20-Hydroxyeicosatetraenoic acid stimulates nuclear factor- κ B activation and the production of inflammatory cytokines in human endothelial cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 324(1): 103–110.
- 102 Zhao X, Pollock DM, Inscho EW, Zeldin DC, Imig JD. Decreased renal cytochrome P450 2C enzymes and impaired vasodilation are associated with angiotensin salt-sensitive hypertension. *Hypertension* 2003; 41(3 Pt 2): 709–714.
- 103 Imig JD, Zhao X, Capdevila JH, Morisseau C, Hammock BD. Soluble epoxide hydrolase inhibition lowers arterial blood pressure in angiotensin II hypertension. *Hypertension* 2002; 39(2 Pt 2): 690–694.
- 104 Capdevila JH, Pidkova N, Mei S, Gong Y, Falck JR, Imig JD, Harris RC, Wang W. The Cyp2c44 epoxygenase regulates epithelial sodium channel activity and the blood pressure responses to increased dietary salt. *J Biol Chem* 2014; 289(7): 4377–4386.
- 105 Zhao X, Yamamoto T, Newman JW, Kim IH, Watanabe T, Hammock BD, Stewart J, Pollock JS, Pollock DM, Imig JD. Soluble epoxide hydrolase inhibition protects the kidney from hypertension-induced damage. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(5): 1244–1253.
- 106 Hye Khan MA, Pavlov TS, Christain SV, Neckar J, Staruschenko A, Gauthier KM, Capdevila JH, Falck JR, Campbell WB, Imig JD. Epoxyeicosatrienoic acid analogue lowers blood pressure through vasodilation and sodium channel inhibition. *Clin Sci (Lond)* 2014; 127(7): 463–474.
- 107 Sodhi K, Wu CC, Cheng J, Gotlinger K, Inoue K, Goli M, Falck JR, Abraham NG, Schwartzman ML. CYP4A2-induced hypertension is 20-hydroxyeicosatetraenoic acid- and angiotensin II-dependent. *Hypertension* 2010; 56(5): 871–878.
- 108 Glicklich D, Vohra P. Cardiovascular risk assessment before and after kidney transplantation. *Cardiol Rev* 2014; 22(4): 153–162.
- 109 Sacerdoti D, Abraham NG, McGiff JC, Schwartzman ML. Renal cytochrome P-450-dependent metabolism of arachidonic acid in spontaneously hypertensive rats. *Biochem Pharmacol* 1988; 37(3): 521–527.
- 110 Iwai N, Inagami T. Isolation of preferentially expressed genes in the kidneys of hypertensive rats. *Hypertension* 1991; 17(2): 161–169.
- 111 Fava C, Ricci M, Melander O, Minuz P. Hypertension, cardiovascular risk and polymorphisms in genes controlling the cytochrome P450 pathway of arachidonic acid: A sex-specific relation? *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2012; 98(3–4): 75–85.
- 112 Singh H, Cheng J, Deng H, Kemp R, Ishizuka T, Nasjletti A, Schwartzman ML. Vascular cytochrome P450 4A expression and 20-hydroxyeicosatetraenoic acid synthesis contribute to endothelial dysfunction in androgen-induced hypertension. *Hypertension* 2007; 50(1): 123–129.
- 113 Cheng J, Garcia V, Ding Y, Wu CC, Thakar K, Falck JR, Ramu E, Schwartzman ML. Induction of angiotensin-converting enzyme and activation of the renin-angiotensin system contribute to 20-hydroxyeicosatetraenoic acid-mediated endothelial dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32(8): 1917–1924.
- 114 Garcia V, Shkolnik B, Milhau L, Falck JR, Schwartzman ML. 20-HETE activates the transcription of angiotensin-converting enzyme via nuclear factor- κ B translocation and promoter binding. *J Pharmacol Exp Ther* 2016; 356(3): 525–533.
- 115 Zhang C, Booz GW, Yu Q, He X, Wang S, Fan F. Conflicting roles of 20-HETE in hypertension and renal end organ damage. *Eur J Pharmacol* 2018; 833: 190–200.
- 116 Wu CC, Schwartzman ML. The role of 20-HETE in androgen-mediated hypertension. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2011; 96(1–4): 45–53.
- 117 Garcia V, Cheng J, Weidenhammer A, Ding Y, Wu CC,

- Zhang F, Gotlinger K, Falck JR, Schwartzman ML. Androgen-induced hypertension in angiotensinogen deficient mice: role of 20-HETE and EETS. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2015; 116–117: 124–130.
- 118 Nowicki S, Chen SL, Aizman O, Cheng XJ, Li D, Nowicki C, Nairn A, Greengard P, Aperia A. 20-Hydroxyeicosatetraenoic acid (20 HETE) activates protein kinase C. Role in regulation of rat renal Na^+, K^+ -ATPase. *J Clin Invest* 1997; 99(6): 1224–1230.
- 119 Yu M, Lopez B, Dos Santos EA, Falck JR, Roman RJ. Effects of 20-HETE on Na^+ transport and $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -ATPase activity in the thick ascending loop of Henle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292(6): R2400–R2405.
- 120 Lai GR (赖光锐), Zhao YY. Progress of 20-HETE on blood pressure and glucose regulation. *Int J Genet (国际遗传学杂志)* 2014; 37(4): 178–182 (in Chinese).
- 121 Zhang LN, Vincelette J, Cheng Y, Mehra U, Chen D, Anandan SK, Gless R, Webb HK, Wang YX. Inhibition of soluble epoxide hydrolase attenuated atherosclerosis, abdominal aortic aneurysm formation, and dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29(9): 1265–1270.
- 122 Wang YX, Ulu A, Zhang LN, Hammock B. Soluble epoxide hydrolase in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2010; 12(3): 174–183.
- 123 Oni-Orisan A, Edin ML, Lee JA, Wells MA, Christensen ES, Vendrov KC, Lih FB, Tomer KB, Bai X, Taylor JM, Stouffer GA, Zeldin DC, Lee CR. Cytochrome P450-derived epoxyeicosatrienoic acids and coronary artery disease in humans: a targeted metabolomics study. *J Lipid Res* 2016; 57(1): 109–119.
- 124 Theken KN, Schuck RN, Edin ML, Tran B, Ellis K, Bass A, Lih FB, Tomer KB, Poloyac SM, Wu MC, Hinderliter AL, Zeldin DC, Stouffer GA, Lee CR. Evaluation of cytochrome P450-derived eicosanoids in humans with stable atherosclerotic cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2012; 222(2): 530–536.
- 125 Liu W, Wang T, He X, Liu X, Wang B, Liu Y, Li Z, Tan R, Ding C, Wang H, Zeng H. CYP2J2 Overexpression increases EETs and protects against HFD-induced atherosclerosis in *ApoE*^{-/-} mice. *J Cardiovasc Pharmacol* 2016; 67(6): 491–502.
- 126 Li N, Liu JY, Timofeyev V, Qiu H, Hwang SH, Tuteja D, Lu L, Yang J, Mochida H, Low R, Hammock BD, Chiamvimonvat N. Beneficial effects of soluble epoxide hydrolase inhibitors in myocardial infarction model: Insight gained using metabolomic approaches. *J Mol Cell Cardiol* 2009; 47(6): 835–845.
- 127 Cao J, Tsenovoy PL, Thompson EA, Falck JR, Touchon R, Sodhi K, Rezzani R, Shapiro JJ, Abraham NG. Agonists of epoxyeicosatrienoic acids reduce infarct size and ameliorate cardiac dysfunction via activation of HO-1 and Wnt1 canonical pathway. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2015; 116–117: 76–86.
- 128 Guo Y, Luo F, Zhang X, Chen J, Shen L, Zhu Y, Xu D. TPPU enhanced exercise-induced epoxyeicosatrienoic acid concentrations to exert cardioprotection in mice after myocardial infarction. *J Cell Mol Med* 2018; 22(3): 1489–1500.
- 129 Fu Z, Ma Y, Xie X, Huang D, Yang H, Nakayama T, Sato N. A novel polymorphism of the CYP4A11 gene is associated with coronary artery disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013; 19(1): 60–65.
- 130 Huang CC, Chang MT, Leu HB, Yin WH, Tseng WK, Wu YW, Lin TH, Yeh HI, Chang KC, Wang JH, Wu CC, Shyur LF, Chen JW. Association of arachidonic acid-derived lipid mediators with subsequent onset of acute myocardial infarction in patients with coronary artery disease. *Sci Rep* 2020; 10(1): 8105.
- 131 Han Y, Zhao H, Tang H, Li X, Tan J, Zeng Q, Sun C. 20-Hydroxyeicosatetraenoic acid mediates isolated heart ischemia/reperfusion injury by increasing NADPH oxidase-derived reactive oxygen species production. *Circ J* 2013; 77(7): 1807–1816.
- 132 Lv X, Wan J, Yang J, Cheng H, Li Y, Ao Y, Peng R. Cytochrome P450 omega-hydroxylase inhibition reduces cardiomyocyte apoptosis via activation of ERK1/2 signaling in rat myocardial ischemia-reperfusion. *Eur J Pharmacol* 2008; 596(1–3): 118–126.
- 133 Gross ER, Nithipatikom K, Hsu AK, Peart JN, Falck JR, Campbell WB, Gross GJ. Cytochrome P450 omega-hydroxylase inhibition reduces infarct size during reperfusion via the sarcolemmal K_{ATP} channel. *J Mol Cell Cardiol* 2004; 37(6): 1245–1249.